

A blurred background image of a dining table with a white teacup and saucer, a glass of tea, and a wooden chair with a red cushion.

# **Pyrrolizidinalkaloide (PA)**

## **Toxikologie und Risikobewertung**

*Bernd Schäfer, Birgit Dusemund, Alfonso Lampen  
Christine Sommerfeld, Oliver Lindtner, Matthias Greiner*



# PA-Bildung in Pflanzen

## Verbreitung

- > 660 Pyrrolizidinalkaloide bekannt
- in über 6000 Pflanzenspezies gebildet
- über die systematische Verbreitung in Pflanzenspezies ist wenig bekannt vornehmlich in Asteraceae, Boraginaceae, Fabaceae



*Senecio jacobaea* (Asteraceae)



*Borago officinalis* (Boraginaceae)

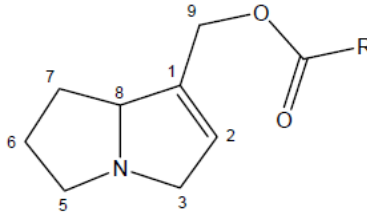


*Crotalaria albida* (Fabaceae)

👉 Vorkommen in Pflanzen als Gemisch freier Alkaloide und ihrer N-Oxide

# PAs als unerwünschte Bestandteile in Lebensmitteln

PA



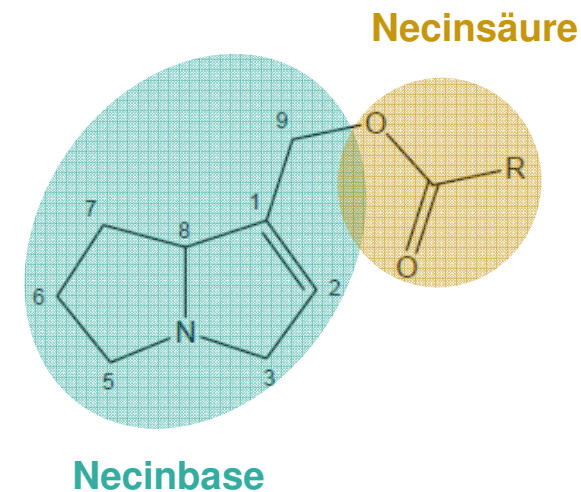
- Honig und Pollenprodukte
- Eier
- Fleisch und Milch
- Salate und Gemüse
- Tees und Kräutertees
- Gewürze, Kräuterpäparate (z.B. Nahrungsergänzungsmittel)
- Getreide

# Chemische Strukturmerkmale

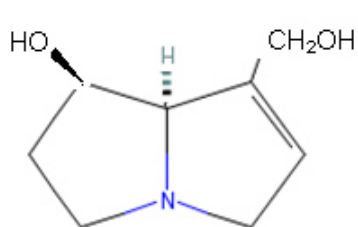
## Chemische Grundstruktur

PA sind Ester aus

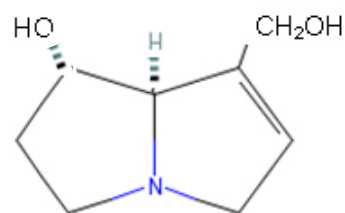
- Necinbase  
bicyclische Base aus 5C-Ringen mit einem N  
(1-Hydroxy-methylpyrrolizidin-Derivate, die am C-7 eine weitere OH-Gruppe tragen können)
- Necinsäure  
Mono- oder Dicarbonsäure



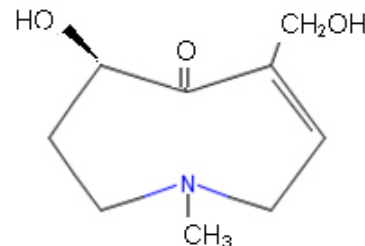
## Necinbasen



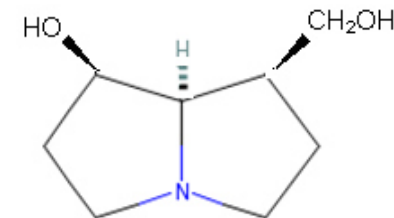
Retronecin



Heliotridin

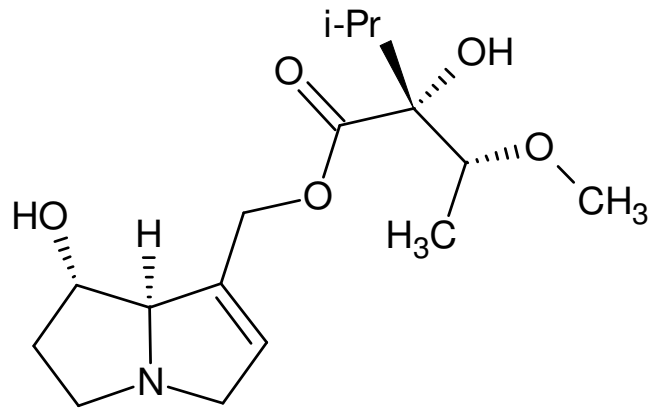


Otonecin

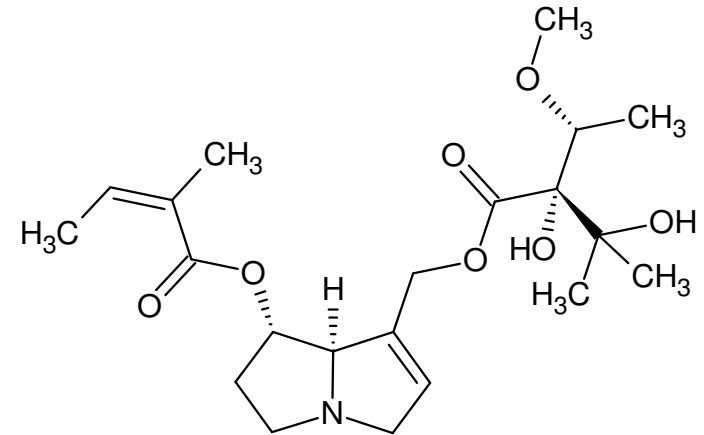


Platynecin

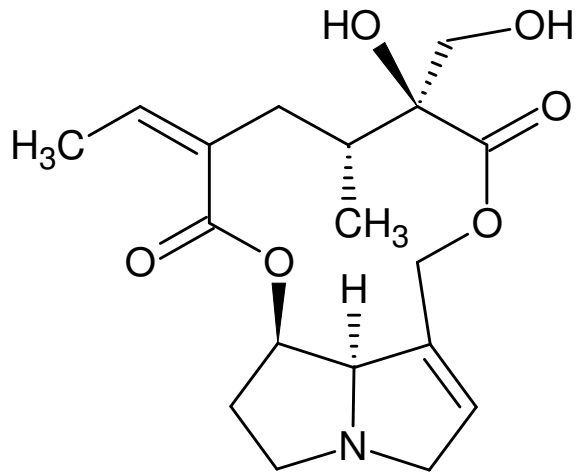
# Beispiele für 1,2-ungesättigte Pyrrolizidinalkaloide (PA)



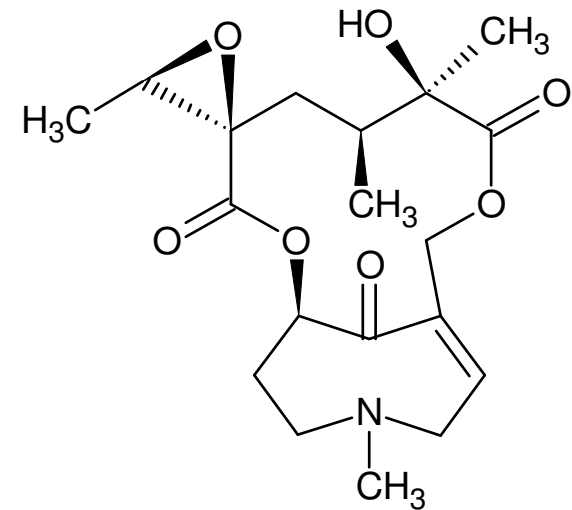
Heliotrin (Heliotridintyp)



Lasiocarpin (Heliotridintyp)

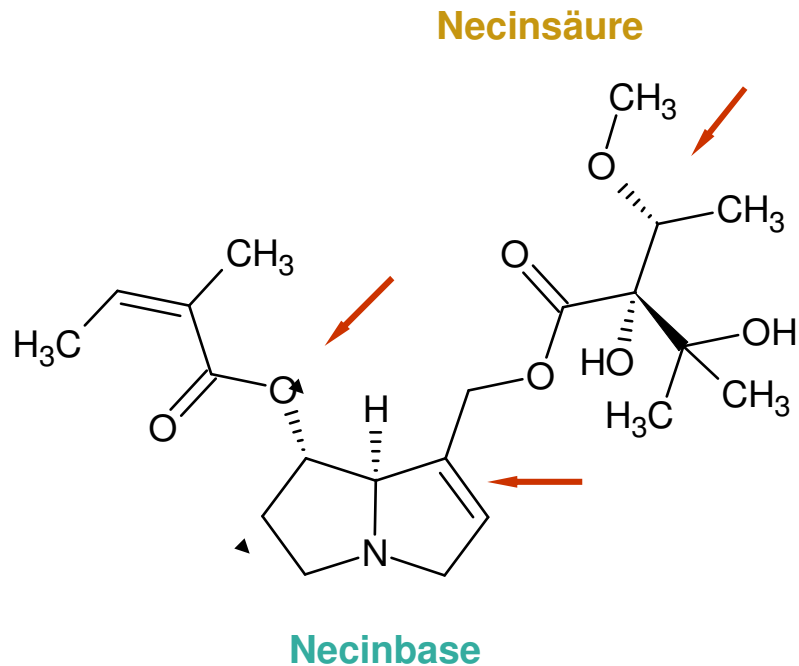


Retrorsin (Retronecintyp)



Petasitenin (Otonecintyp)

# Strukturelle Voraussetzungen für die Toxizität



- **Doppelbindung in 1,2-Position des Pyrrolizidinrings**  
(Retronecin-, Heliotridin-, Otonecintyp)
- **Veresterung der OH-Gruppe an C9 oder ggf. C7**  
Potenz: Monoester < C1/C7 Diester < C1/C7 zyklische Diester
- **Necinsäure mit verzweigter Kette**

☞ Für die toxikologischen Effekte relevant sind 1,2-Dehydropyrrolizidin-Alkaloide (PA)

# Toxikologische Eigenschaften der PAs (1)

## ADME

- schnelle Resorption aus GIT
- Aktivierung in der Leber
- Ausscheidung vorwiegend renal
- Milch- und Placenta-gängig

## Akute und chronische Toxizität

- hepatotoxisch (Venoocclusive Disease, VOD) und pneumotoxisch

## Embryotoxizität

- teratogene und fetotoxische Effekte bei Nagern und Nutztvieh nach hohen Dosen
- 2 Fälle v. tödlicher VOD bei Neugeborenen n. Konsum PA-haltiger Kräuterezubereitungen i. d. Schwangerschaft

# Hepatotoxizität bei Mensch und Tier

## Akute Intoxikation mit hohen Dosen

- Leberkapselschmerzen
- Aszites infolge des Verschlusses von Lebervenen
- Hepatomegalie
- haemorrhagische Lebernekrose
- hohe Mortalitätsrate,  
bei Überlebenden: Progression zu subakuten o. chronischen Stadien oder Remission

## Subakute/subchronische Intoxikation mit moderaten Dosen

- Venookklusive Erkrankung der Leber (VOD),  
Verminderung der Leberdurchblutung, Nekrose, Fibrose und eventuell Zirrhose
- Remission einer VOD möglich

## Chronische Aufnahme niedriger Dosen

- Leberzirrhose
- bei Tieren typische Bildung vergrößerter Hepatozyten (antimitotischer Effekt)
- Krebs

### Mögliche Wirkungsverstärkungen

- durch Co-Exposition mit hepatotoxischen Stoffen  
(bestimmte Pflanzeninhaltsstoffe, Aflatoxine, Kupfer, Barbiturate)
- virale Infektionen



# Endemische Lebererkrankung beim Menschen



## Lebererkrankungen mit zahlreichen Todesfällen

- seit 1918 bekannt
- aus Südafrika, Pakistan, Indien und Afghanistan nach Verzehr von mit Samen von *Heliotropium*-, *Senecio*- oder *Crotalaria*-Arten kontaminiertem Getreide
- Intoxikationen treten auch heute noch außerhalb Europas auf, wobei die resultierende VOD als charakteristisch für PA-Vergiftungen gilt (WHO, 1988)
- Ungenügende epidemiologische Daten, um Aussagen zu möglicherweise erhöhten Krebsinzidenzen bei Menschen in Regionen mit endemischen Auftreten der Erkrankung treffen zu können

# Hepatotoxizität bei Nutztieren



## Erkrankungen

- „Walking disease“ (USA)
- „Dunziekte“ (Südafrika)
- „Winton disease“ (Neuseeland)
- „Schweinsberger Krankheit“ (Deutschland)
- „Zdärer Pferdeseuche“ etc.

## Vorkommen

- Pferde, Kühe, Schafe, Ziege, Schweine und Geflügel
- Pferde und Kühe sind besonders betroffen

## Klinische Symptome

- primäre unspezifische Symptome
- später: akutes Leberversagen
- akute Form mit hoher Mortalität, wobei der Tod innerhalb von 2 Wochen bis mehreren Monaten nach Exposition eintritt

# Toxikologische Eigenschaften der PAs (2)

## Genotoxizität

- Genmutationen
- Chromosomenaberrationen
- DNA-Addukte und DNA- und DNA-Protein-Cross-links

## Kanzerogenität (z.B. Ratte)

- Lebertumore
  - Leberadenome
  - hepatozelluläre Karzinome
  - hepatische Haemangiosarkome
  - Gallengangskarzinome
- Lungen-, Harnblasen-, Nieren-, Pankreas- und Uteruskarzinome
- Tumore des Gastrointestinaltrakts
- Leukämie

# Klassifizierung durch IARC

PA	Vorkommen	Evaluation*	Evidenz**		
			Mensch	Tier	Gesamt
Isatidin	<i>Senecio</i> Sp.	kanzerogen (oral: Lebertumouren)	ND	L	3
Lasiocarpin	<i>Heliotropium</i> Sp.	kanzerogen (i.p. Ratte: Tumoren in Leber und anderen Organen)	ND	S	2B
Monocrotalin	<i>Crotalaria</i> Sp.	kanzerogen (oral Ratte: Lebertumoren)	ND	S	2B
Retrorsin	<i>Senecio vulgaris</i> L. <i>S. jacobaea</i> L.	kanzerogen (oral Ratte: Tumoren in Leber und anderen Organen)	ND	L	3
Riddelliin	<i>Senecio vulgaris</i> L.	kanzerogen (oral Maus/Ratte: Tumoren in Leber und anderen Organen)	ND	S	2B
Senkirkin	<i>Tussilago farfara</i> L. <i>Senecio</i> Sp.	kanzerogen (i.p. Ratte: Leberzellaenome; <i>T. farfara</i> , oral Ratte: hepatische haemangioendotheliale Sarkome)	ND	L	3

\* IARC Vol.10 (1976), Vol. 31 (1983) und Vol. 82 (2002)

\*\* IARC Suppl. 7 (1987); vol. 82 (2002)

ND no adequate data; L = limited evidence; S = sufficient evidence

IARC classification: (2B) = possible carcinogenic to humans; (3) = not classifiable as to its carcinogenicity to humans



# Bewertung von akuten Wirkungen durch PA-Aufnahmen

## 1. Humandaten\*

zwei Vergiftungsfälle bei Kindern, denen *Senecio longilobus* als Kräutertee verabreicht worden war

2 Monate alter Junge:

geschätzte Aufnahme einer Alkaloidmischung (Riddelliin und Retrorsin-N-Oxid als Hauptbestandteile) in Dosen von 3000 µg/kg KG/Tag über 4 Tage

6 Monate altes Mädchen:

geschätzte Aufnahme einer Alkaloidmischung (Riddelliin und Retrorsin-N-Oxid als Hauptbestandteile) in Dosen von 800-1700 µg/kg KG/Tag über 14 Tage

---

Deutschland (Giftinformationszentren):

Verzehr von Jakobskreuzkraut in unbekannter Dosis mit Todesfolge (2010)

Leberversagen, Patientin nach Verwendung von Huflattich und Pestwutz (2012)

### **Schlußfolgerung**

Die geschätzte Aufnahme einer Alkaloidmischung mit Riddelliin und Retrorsin-N-Oxid als Hauptbestandteile hatte

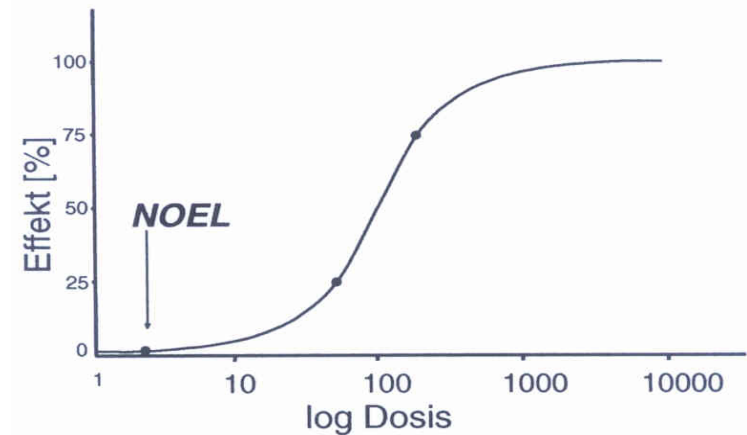
- in Dosen von 3000 µg/kg KG/Tag über 4 Tage bei dem 2 Monate alten Jungen zum Tode geführt
- in Dosen von 800-1700 µg/kg KG/Tag über 14 Tage bei dem 6 Monate alten Mädchen nach Aszites und Pleuraerguss nach 2 Monaten eine Leberfibrose verursacht, die nach 6 Monaten in eine Leberzirrhose übergegangen war.

\* Huxtable et al., 1980; Fox et al., 1978; Stillman et al., 1977

# Bewertung von chronischen PA-Aufnahmemengen (1)

## 1. Hepatotoxizität (non-cancer effects)

- Chronische Ratten-Studie (NTP 2003)  
Riddelliin-Gabe per Schlundsonde  
105 Wochen an 5 Tagen pro Woche
- Endpunkt:  
vergrößerte Hepatozyten  
NOAEL 0,01 mg/kg KG/Tag



### **Schlußfolgerung**

Bei Anwendung eines Unsicherheitsfaktors von 100 ergibt sich, dass nicht-neoplastische Veränderungen bei Aufnahmemengen unterhalb von 0,1 µg PA/kg KG/Tag nicht zu erwarten sind.

—————> HBGV (Health Based Guidance Value) = 0,1 µg PA/kg KG/Tag

# Bewertung von chronischen PA-Aufnahmemengen (2)

## 2. Kanzerogeni

$$\text{Margin of Exposure (MoE)} = \frac{\text{LOAEL} / \text{BMDL 10} / \text{T25 value}}{\text{Exposure}}$$

- Chronische Ratten-Studie (NTP 1978)  
Fütterungsstudie mit Lasiocarpin über 104 Wochen  
Dosierungen von 0,35, 0,75 und 1,5 mg/kg KG/Tag
- Endpunkt:  
Dosisabhängige Bildung von Leberangiosarkomen  
BMDL10: 0,073 mg/kg KG/Tag

### **Schlußfolgerung**

Wird gemäß den EFSA (2005) ein Margin of Exposure (MOE) von 10 000 angewandt, ergibt sich, dass Dosen von  $\leq 0,007 \mu\text{g PA/kg KG/d}$  in Bezug auf Krebsrisiken wenig bedenklich sind.

BMDL10 (benchmark dose lower confidence limit 10%):

Schätzwert der niedrigsten Dosis, die mit 95%iger Sicherheit eine Krebsinzidenz von nicht mehr als 10% verursacht.

EFSA (2005): Gutachten des Wissenschaftlichen Ausschusses auf Ersuchen der EFSA in Bezug auf einen harmonisierten Ansatz für die Risikobewertung von Substanzen mit genotoxischen und karzinogenen Eigenschaften.

# Bewertung von chronischen PA-Aufnahmemengen (3)

## 3. Kanzerogenität (Schlundsondierung)

- Chronische Ratten-Studie (NTP 2003)  
Riddelliin-Gabe per Schlundsonde  
105 Wochen an 5 Tagen pro Woche  
Dosierungen von 0,01, 0,033, 0,1, 0,33 und 1 mg/kg KG/Tag
- Endpunkt:  
Bildung von Leberangiosarkomen (⇒ nur in den zwei höchsten Dosisstufen)  
BMDL10: 0,18 mg/kg KG/Tag (JECFA, 2015)

### **Schlußfolgerung**

Die Riddelliin-Schlundsondierungs-Studie ist zur Ableitung einer BMDL10 weniger geeignet als die Lasiocarpin-Fütterungsstudie, da in ersterer zur Modellierung nur zwei Dosisstufen mit positivem Effekt zur Verfügung stehen und somit die Ableitung einer BMDL10 mit größerer Ungenauigkeit behaftet ist.

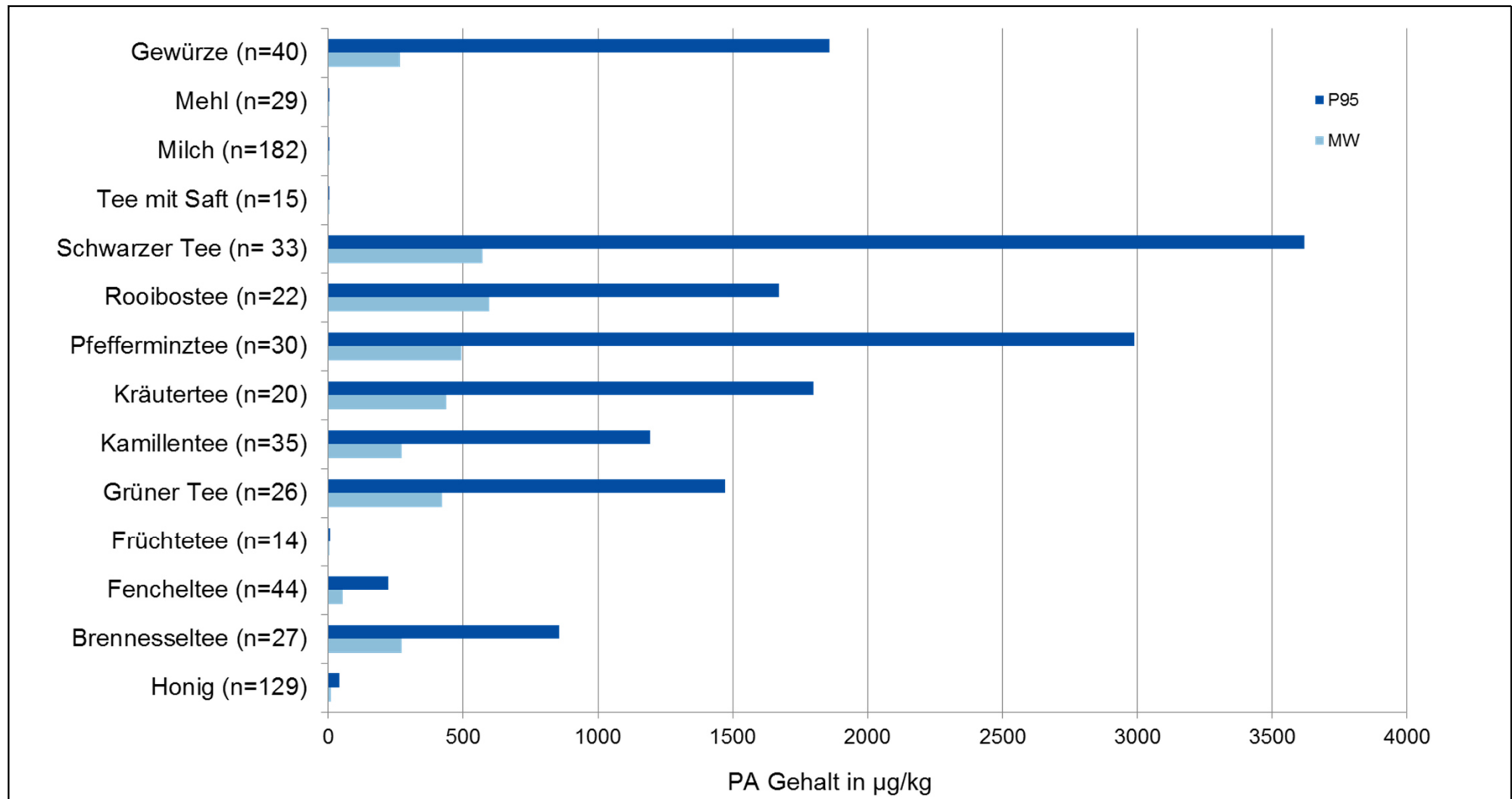


# Schätzung der Exposition

## Kriterien zur Auswahl der Gehaltsdaten

- Wenn mehrere Quellen im Erhebungszeitraum 2011–2015: EFSA, BfR, BVL
- Anzahl analysierte PAs  $\geq 17$
- Probenanzahl  $n > 20$  (erreicht außer für Fruchttete, Tee mit Saft)
- Keine PAs wurden gefunden in:
  - Joghurt und Käse
  - Säuglingsanfangsnahrung und Folgenahrung
  - Eier, Fleisch von Rind/ Schwein/ Geflügel, Leber von Rind/ Schwein/ Huhn,
  - Senf

# Schätzung der Exposition: PA-Gehalte in untersuchten Lebensmitteln



Datenbasis: EFSA 2014 - 2015, BfR 2011 – 2014

Modifizierter Lower bound, nur mittlere Gehaltsdaten in Expositionsschätzung berücksichtigt

# Beispiel: Exposition bei langfristiger PA-Aufnahme über Rooibos-Tee

Langfristige Aufnahme von PA ( $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{Tag}$ ) über den Verzehr von Rooibos-Tee bei mittlerem und hohem Verzehr (Basis: nur Verzehrer):

Szenario		PA-Gehalt ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	Langzeitverzehr, nur Verzehrer ( $\text{g}/\text{kg KG}/\text{Tag}$ )	PA-Aufnahme ( $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{Tag}$ )	MOE*
I 1)	Erwachsene	627,9**	0,060	0,038	1.938
	Kinder		0,031	0,019	3.750
II 2)	Erwachsene	3545,8***	0,060	0,213	343
	Kinder		0,031	0,110	664
III 3)	Erwachsene	627,9**	0,155	0,097	750
	Kinder		0,072	0,045	1.615
IV 4)	Erwachsene	3545,8***	0,155	0,550	133
	Kinder		0,072	0,255	286

\* bezogen auf BMDL10 von 0,073 mg PA/kg KG/Tag

\*\* Mittelwert

\*\*\* 95. Perzentil

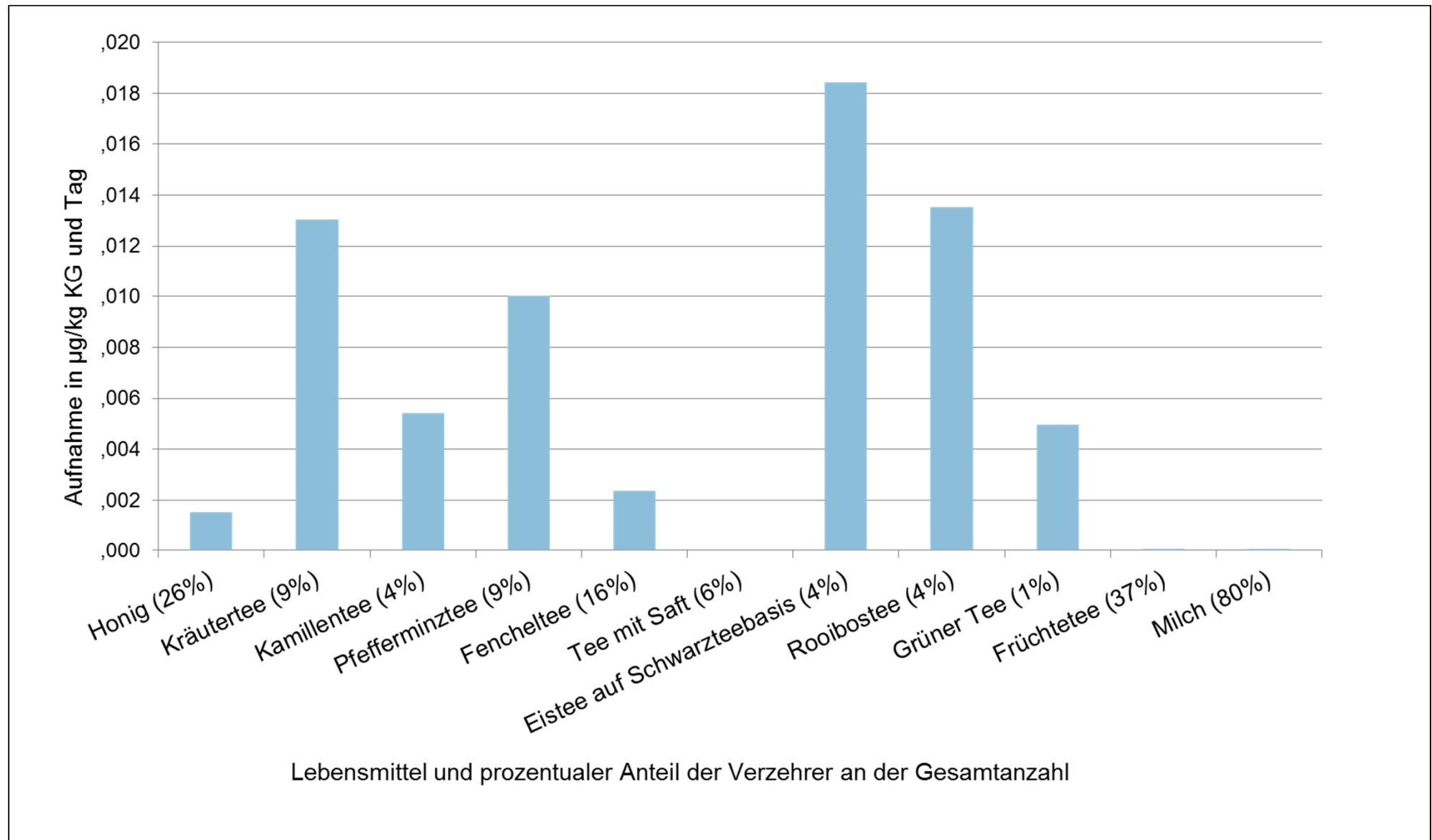
- 1) Durchschnittsverzehrer dieser Gruppe, die mal höher und mal niedriger zu sich nehmen (keine Markentreue, Mittelwert der Gehalte)
- 2) Durchschnittsverzehrer dieser Gruppe, die über einen längeren Zeitraum höher belastete Sorten von Rooibos-Tee verzehren (95. Perzentil der Gehalte)
- 3) Vielverzehrer dieser Gruppe, die mal höher und mal niedriger belastete Sorten von Rooibos-Tee zu sich nehmen (keine Markentreue, Mittelwert der Gehalte)
- 4) Vielverzehrer dieser Gruppe, die über einen längeren Zeitraum höher belastete Sorten von Rooibos-Tee verzehren (95. Perzentil der Gehalte), was als realistischer *worst case* zu interpretieren ist.

erhöhtes Risiko für nicht-neoplastische Veränderungen bei Aufnahmemengen  $\geq 0,1 \mu\text{g PA}/\text{kg KG}/\text{Tag}$

MOE-Werte  $\ll 10.000!$

# Mittlere PA-Aufnahme bei Verzehrern durch Lebensmittel

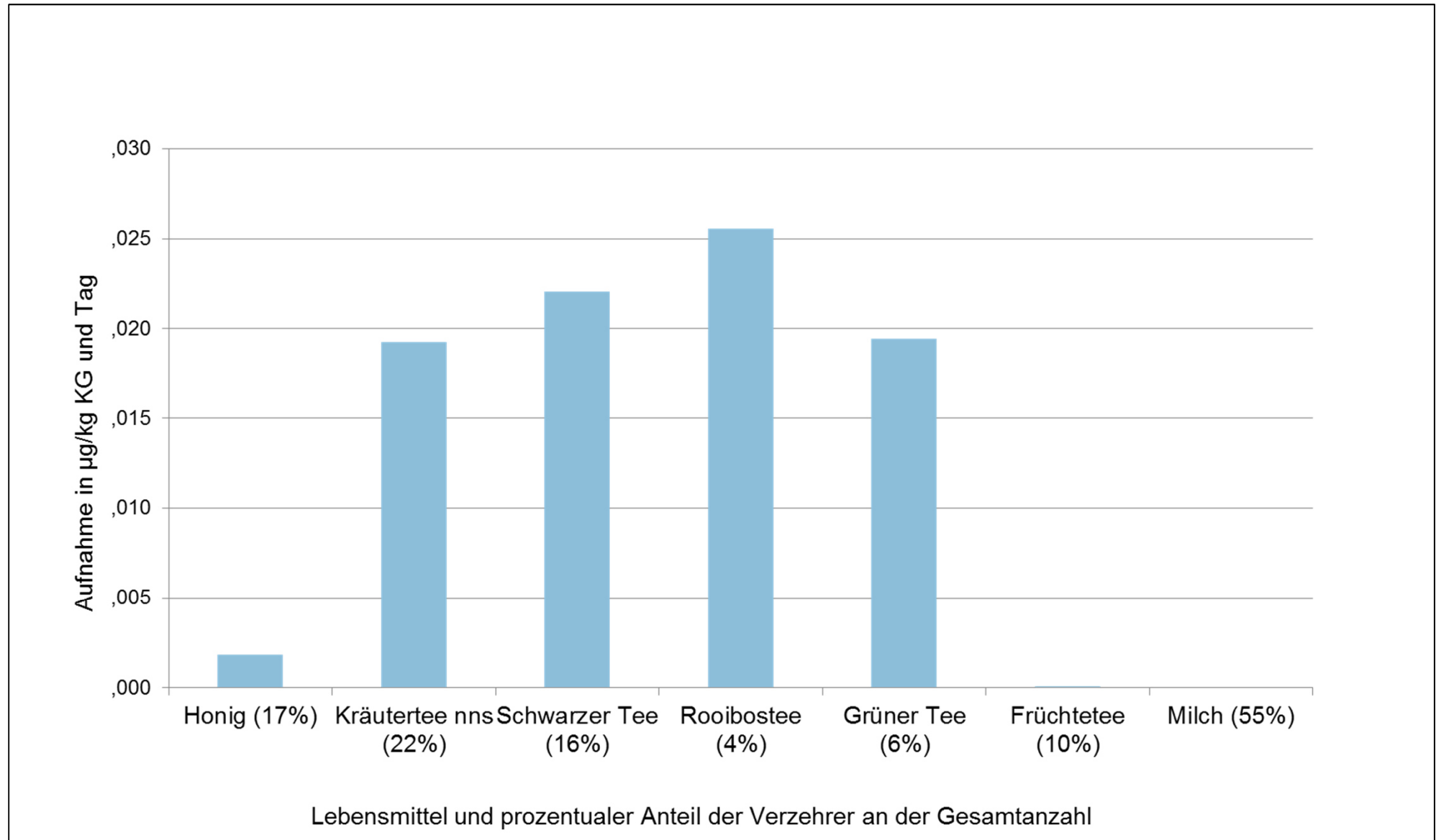
Basis „Nur Verzehrer“ Median der Aufnahme in  $\mu\text{g}/\text{kg KG}$  - Kinder





# Mittlere PA-Aufnahme bei Verzehrern durch Lebensmittel

Basis „Nur Verzehrer“ Median der Aufnahme in  $\mu\text{g}/\text{kg KG}$  - Erwachsene



# Gesamtaufnahme bei Kindern und Erwachsenen und MOE

Basis: „Verzehrer von Kräutertee“

Toxikologische Referenzwerte BMDL <sub>10</sub> in µg/kg KG		Kinder		Erwachsene	
		Gesamtaufnahme in µg/kg KG			
		Median	P95*	Median	P95*
		0,019	0,079	0,026	0,108
		MOE			
<b>EFSA</b>	73	3745	921	2769	677

\* Das 95te-Perzentil repräsentiert eine hohe Aufnahme auf Basis hohen Verzehr, aber mittlerer Gehalte.

👉 Personen mit durchgehend hohen Gehalten in den getrunkenen/verzehrten Lebensmitteln hätten eine höhere Aufnahme.



MOE-Werte << 10.000!

# Gesamtaufnahme bei Kindern und Erwachsenen und MOE

Basis: „Verzehrer von Rooibostee“

Toxikologische Referenzwerte BMDL <sub>10</sub> in µg/kg KG		Kinder		Erwachsene	
		Gesamtaufnahme in µg/kg KG			
		Median	P95*	Median	P95*
		0,022	0,080	0,038	0,135
		MOE			
<b>EFSA</b>	73	3345	908	1903	542

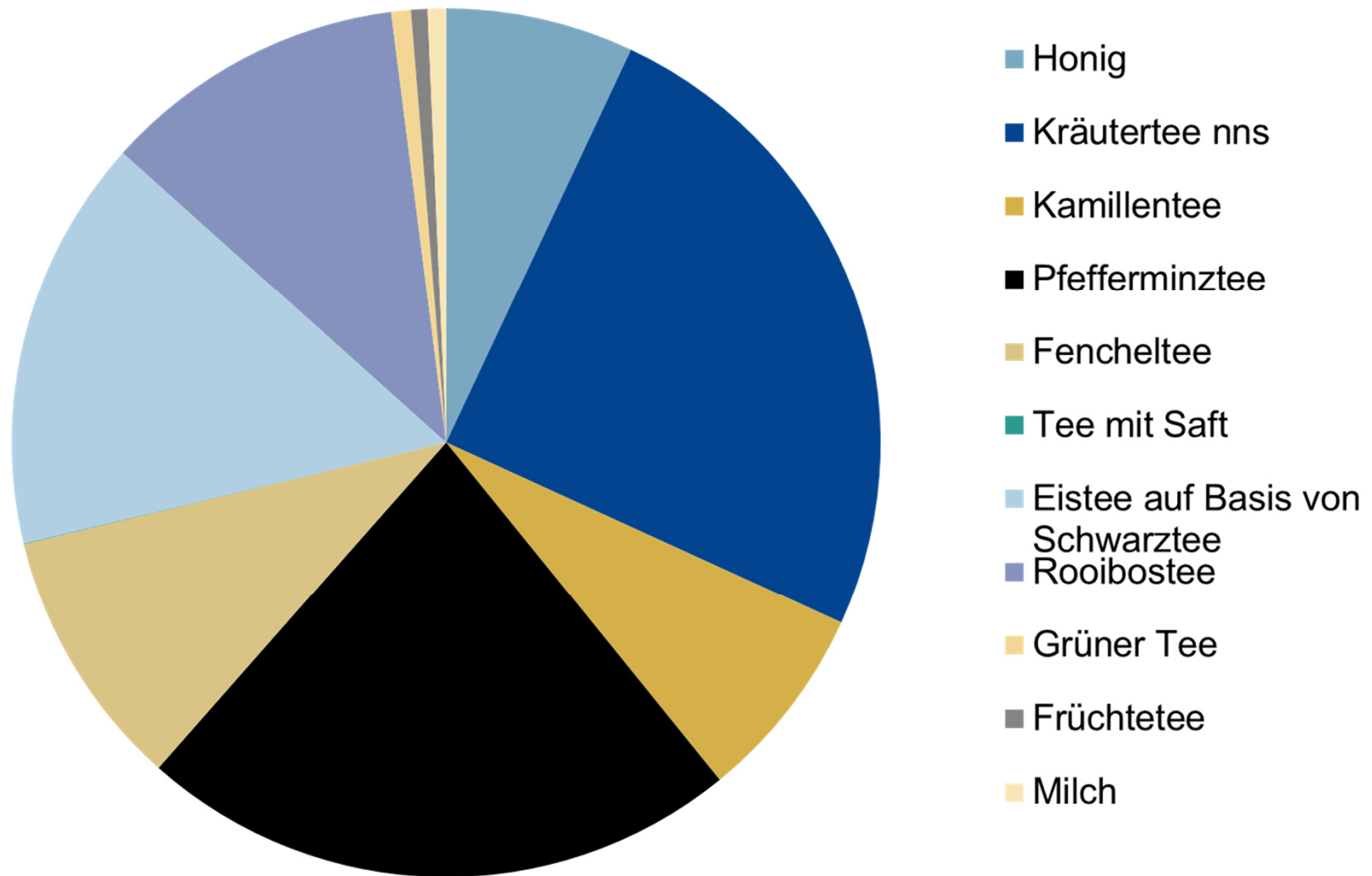
\* Das 95te-Perzentil repräsentiert eine hohe Aufnahme auf Basis hohen Verzehr, aber mittlerer Gehalte.

👉 Personen mit durchgehend hohen Gehalten in den getrunkenen/verzehrt Lebensmittel hätten eine höhere Aufnahme.



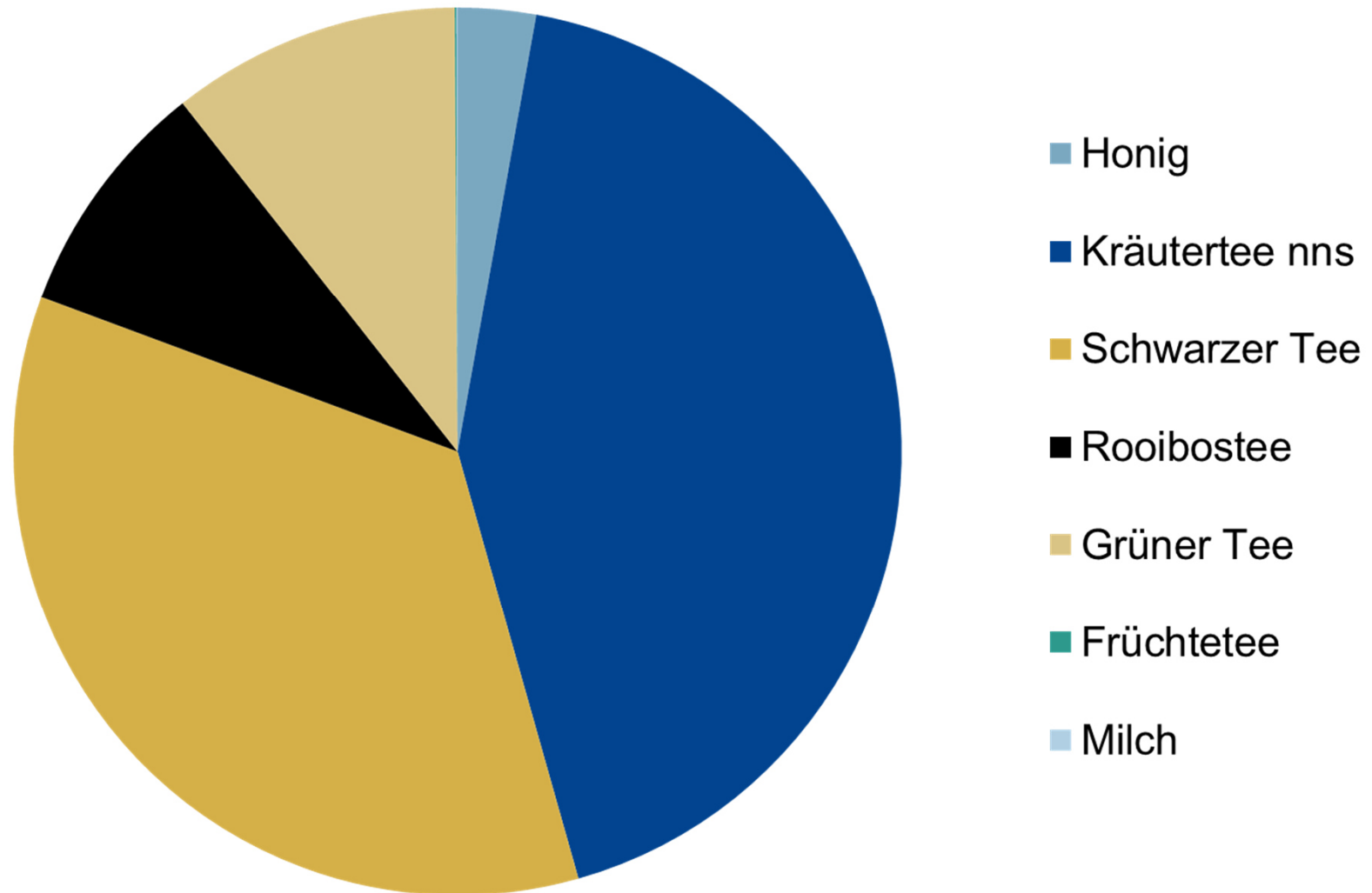
MOE-Werte << 10.000!

# Anteil der Lebensmittel an der Gesamtaufnahme: Kinder





# Anteil der Lebensmittel an der Gesamtaufnahme: Erwachsene



# EFSA-Projekt „Occurrence of Pyrrolizidine Alkaloids in food“

## Ziel des Projektes

- Erhebung von Daten zum Vorkommen von PA in Lebensmitteln (außer Honig) aus verschiedenen europäischen Regionen
- **Schwerpunkte: Milch und Ei ( inkl. Produkte)**  
Fleisch für den menschlichen Verzehr  
Kräutertees und pflanzliche Nahrungsergänzungsmittel
- PA-Bestimmung mittels validierter LC-MS/MS-Methoden

## Projektpartner



# Aufnahme von PAs über Nahrungsergänzungsmittel

Präparat	Dosis pro Tag		Gehalt	Aufnahme
	Form	g	µg/kg	µg/kg KG und Tag
trockenes Produkt 1	1 Kapsel	0,4	157	0,001
trockenes Produkt 2*	2 Kapseln	0,5	1077547	8,980
Bienenprodukt 1	1 Kapsel	0,5	48	0,0004
Bienenprodukt 2	1 Teelöffel	10	1326	0,221
* Präparat mit zweithöchstem Gehalt				

# PA in NEM

- NEM sind oft mit PAs kontaminiert (60%). Konzentrationen sind variabel.
- Höchste Konzentrationen in botanischen NEM mit Pflanzenmaterial mit PA Bildner.
- Supplemente, die Öl-basierte Extrakte von PA bildenden Pflanzen enthalten, sind frei von PAs.
- Am meisten werden PAs der Gruppe des Lycopsamin-Typs (Lycosamin, Intermedin, Echimidin) gefunden.  
PAs sind oft als Mischungen der freien Basen und N-Oxiden vorliegend.
- NEM Produzenten sollten ihre Produkte auf PA Gehalte untersuchen und die Verbraucher informieren. Verbraucherinfos zur zeitlichen Verwendung notwendig!
- Es werden mehr Informationen benötigt, hinsichtlich der Ursache der Kontaminationen von NEM
- Die Qualitätssicherung der Unternehmen sollte dazu führen, dass die Kontaminationen stark reduziert werden.



# Grobe Abschätzung einer zusätzlichen PA-Aufnahme über Mehl

	Langzeitverzehr Getreide gesamt, alle Befragte, MW (g/kg KG/Tag)	PA-Gehalt Mehl ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) MW	Mittlere PA-Aufnahme ( $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{Tag}$ )
Erwachsene, NVS II	3,27	0,41	0,001
Kinder 2-4 Jahre, VELS	5,79		0,002

## Gehaltsdaten Mehl

- n=29
- keine Unterscheidung einzelner Mehlsorten möglich aufgrund zu geringer Probenanzahl

## Verzehrmenge Mehl

- Darstellung als Verzehr Getreide gesamt, ohne Berücksichtigung von Verarbeitungsfaktoren ( $\Rightarrow$  Überschätzung)
- Konservativer Ansatz, da Getreide gesamt alle Mehlsorten einschließt, auch wenn keine Gehaltsdaten vorliegen ( $\Rightarrow$  Überschätzung)

# MoE-Werte als Entscheidungshilfe bei der Priorisierung von Risikomanagement-Maßnahmen zur Reduktion genotoxischer kanzerogener Substanzen in Lebensmitteln

- Nach Auffassung des BfR ist der MoE-Wert einer von mehreren Faktoren, die bei der Beurteilung der Sicherheit von Lebensmitteln, die genotoxische und karzinogene Substanzen enthalten, berücksichtigt werden müssen.
  - Ob bei bestimmten MoE-Werten abhängig vom Ausmaß gesundheitlicher Bedenken bestimmte Risikomaßnahmen indiziert sind, variiert von Substanz zu Substanz und hängt u.a. auch von ihrer Vermeidbarkeit ab.
- ⇒ Mögliche Ableitung eines „Zielwertes/Referenzwertes für noch hinnehmbare tägliche Maximalaufnahme“, bei dem gemäß der EFSA-Stellungnahme (2005) niedrige Priorität für Managementmaßnahmen besteht:

$$\text{Zielwert/Referenzwert}^* = \frac{\text{BMDL10}}{10.000} = 0,007 \mu\text{g/kg KG/Tag}$$

\* Dieser Zielwert bezieht sich auf die Gesamtheit aller relevanter Lebensmittel (z.B. bezogen auf PA: Kräutertee, Honig, Salate, Milch, Fleisch, Eier) und sollte nicht von einer Lebensmittelgruppe (z.B. Kräutertee) alleine ausgeschöpft werden.

# Fazit und Empfehlungen

- **Kräutertees (incl. Rooibostee) Tees und Honig**

Bei Kindern und Erwachsenen tragen Kräutertees (incl. Rooibostee) Tees und Honig wesentlich zur PA-Aufnahme bei.

Die abgeschätzte Gesamtaufnahme bei Kindern und Erwachsenen (Basis: „Verzehrer von Kräutertee“ und „Verzehrer von Rooibostee“) führt zu MOE-Werten deutlich unter 10.000

Es werden daher Anstrengungen für notwendig erachtet, die PA-Gehalte in den genannten Lebensmittelgruppen, und insbesondere bei Kräutertees (incl. Rooibostee), Tees und Honig so weit wie möglich zu senken, um Risiken im Hinblick auf nicht-neoplastische Schädigungen und auf ein Krebsrisiko für Verbraucher und insbesondere Kinder, bei denen eine höhere Empfindlichkeit für PA-bedingte Effekte in Betracht zu ziehen ist, zu minimieren.

Um die Vermarktung belasteter Chargen zu vermeiden, hatte das BfR zum Schutz der Verbraucher empfohlen, dass Chargen von Kräutertee, die in den Verkehr gebracht werden sollen, vorher auf ihre PA-Gehalte geprüft werden (BfR 2013). Unter Beachtung der vorliegenden Gehaltsdaten gilt dies in gleichem Maße auch für Roiboos-Tee, Schwarz- und Grüntee sowie für Honig.

- **Andere Lebensmittel**

Gewürze/Kräuter sind möglicherweise eine relevante zusätzliche Expositionsquelle. Für eine abschließende Bewertung fehlen hier jedoch aktuell Informationen zu den Gehalten differenziert nach den einzelnen Sorten und unter Einschluss fehlender Sorten (z.B. Pfeffer).

Mehle liefern nach den aktuell verfügbaren Daten scheinbar eher einen geringen Beitrag. Auch hier fehlen jedoch für eine abschließende Bewertung zusätzliche Gehaltsdaten mit stärkerer Differenzierung und Probenanzahl je Getreidesorte.

# DANKE FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT

Prof. Dr. Dr. Alfonso Lampen

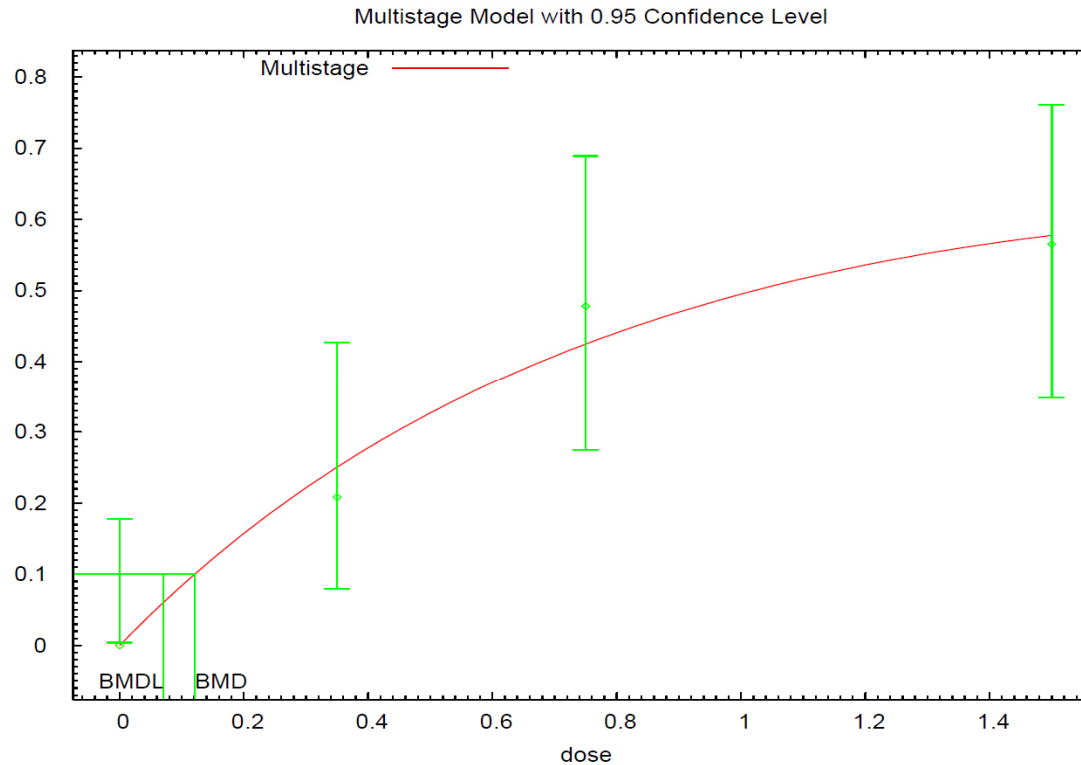
**Bundesinstitut für Risikobewertung**

**Abteilung Lebensmittelsicherheit**

● [www.bfr.bund.de](http://www.bfr.bund.de)



# Lasiocarpin



## Pro:

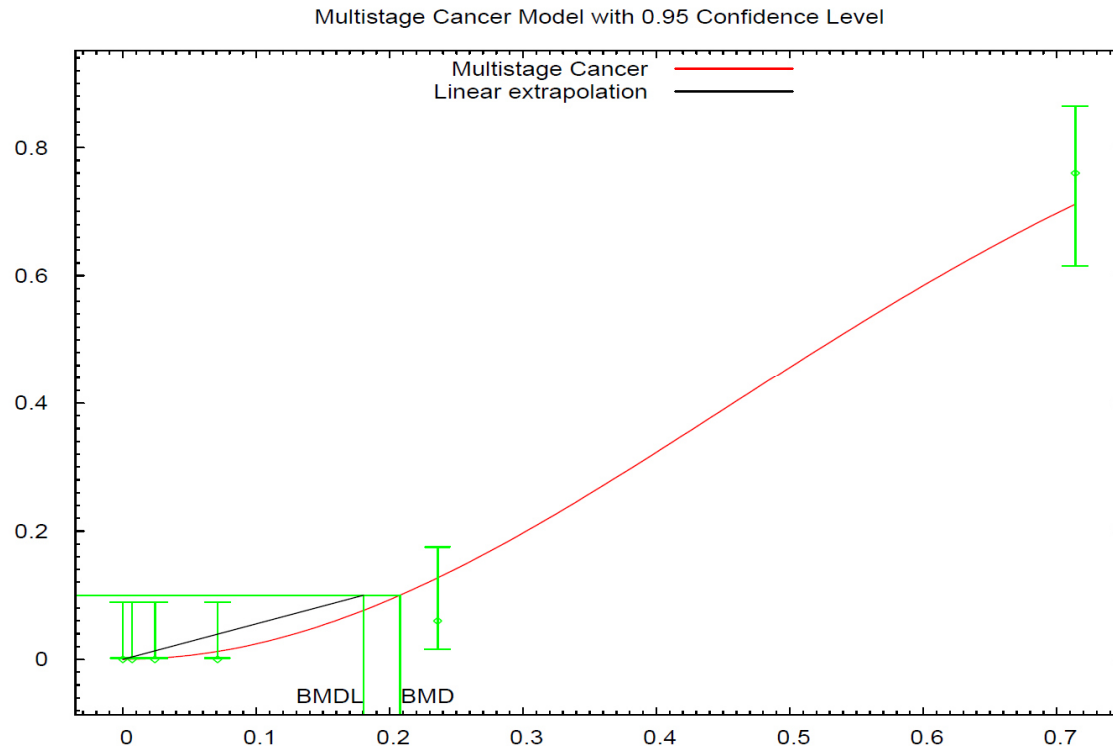
- Response at 3 dose levels

## Contra:

- Older study (1978)
- strange behaviour of female responses

**Figure by EFSA (male rats only)**

# Riddeliin



## Pro:

- More recent study (1993)

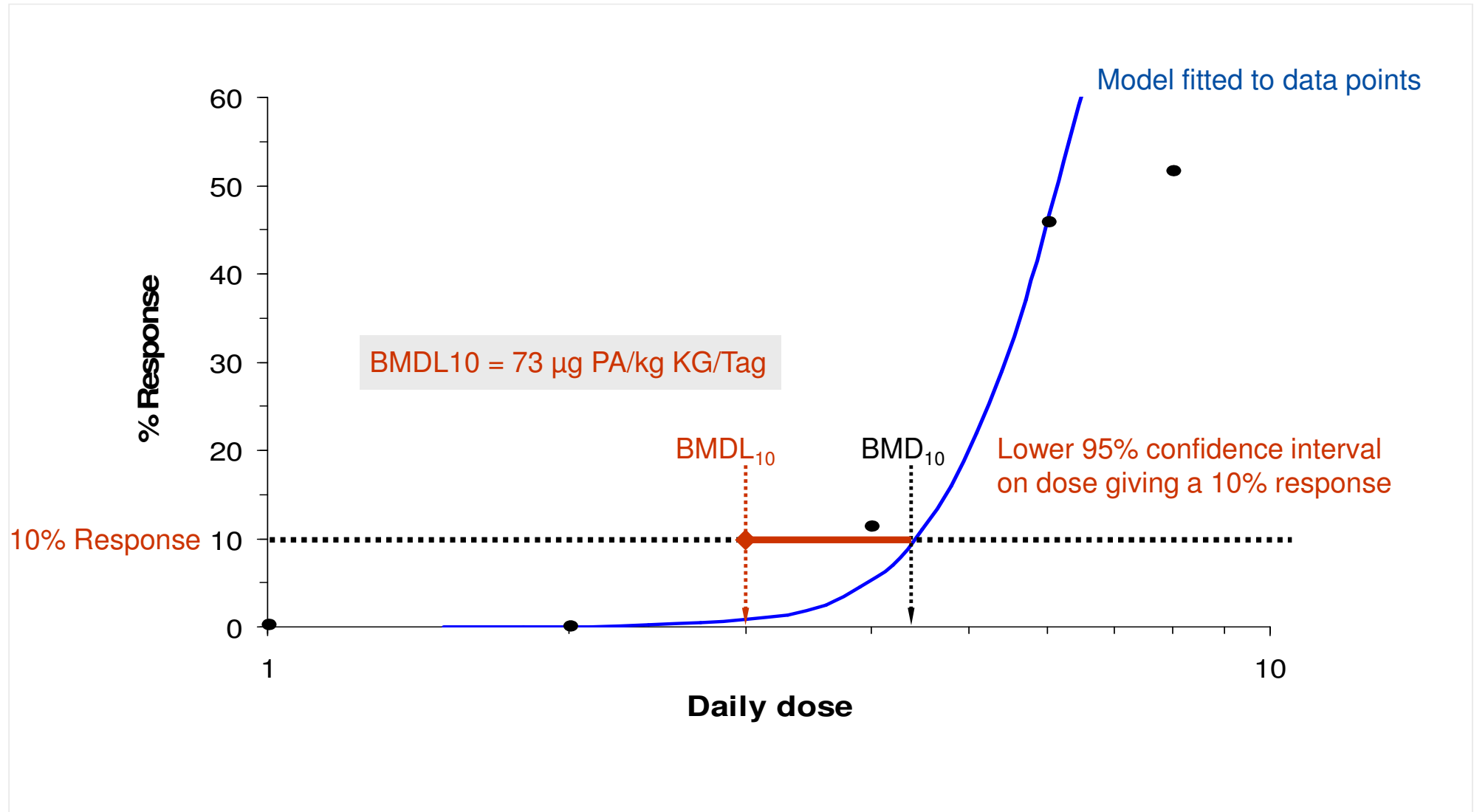
## Contra:

- Response at two dose levels only
- Fitting models with more than 2 df is not recommended

**Figure by EFSA**



# Ableitung des MoE-Werts



**BMDL 10 (benchmark dose lower confidence limit 10%):**

Schätzwert der niedrigsten Dosis, die im Tierexperiment mit 95%iger Sicherheit eine Krebsinzidenz von nicht mehr als 10% verursacht.

# Bewertung von chronischen PA-Aufnahmemengen (3)

## 3. Humandaten (WHO 1988)

- Fallbeschreibung

Fall einer VOD nach viermonatiger Einnahme einer Zubereitung von „Comfrey“ (*Symphytum*, Beinwell)-Blättern mit bis zu 0,27 g Alkaloide/kg.

Zusätzlich war über einen längeren Zeitraum ein PA-haltiger Kräutertee konsumiert worden.

### **Schlußfolgerung**

- Niedrigste beschriebene Dosis, die beim Menschen nach chronischer Exposition zu Vergiftungen führte:

geschätzte tägliche Dosis während 6 Monate von 15 µg Alkaloid/kg KG/Tag  
(Hauptalkaloid: Echimidin).