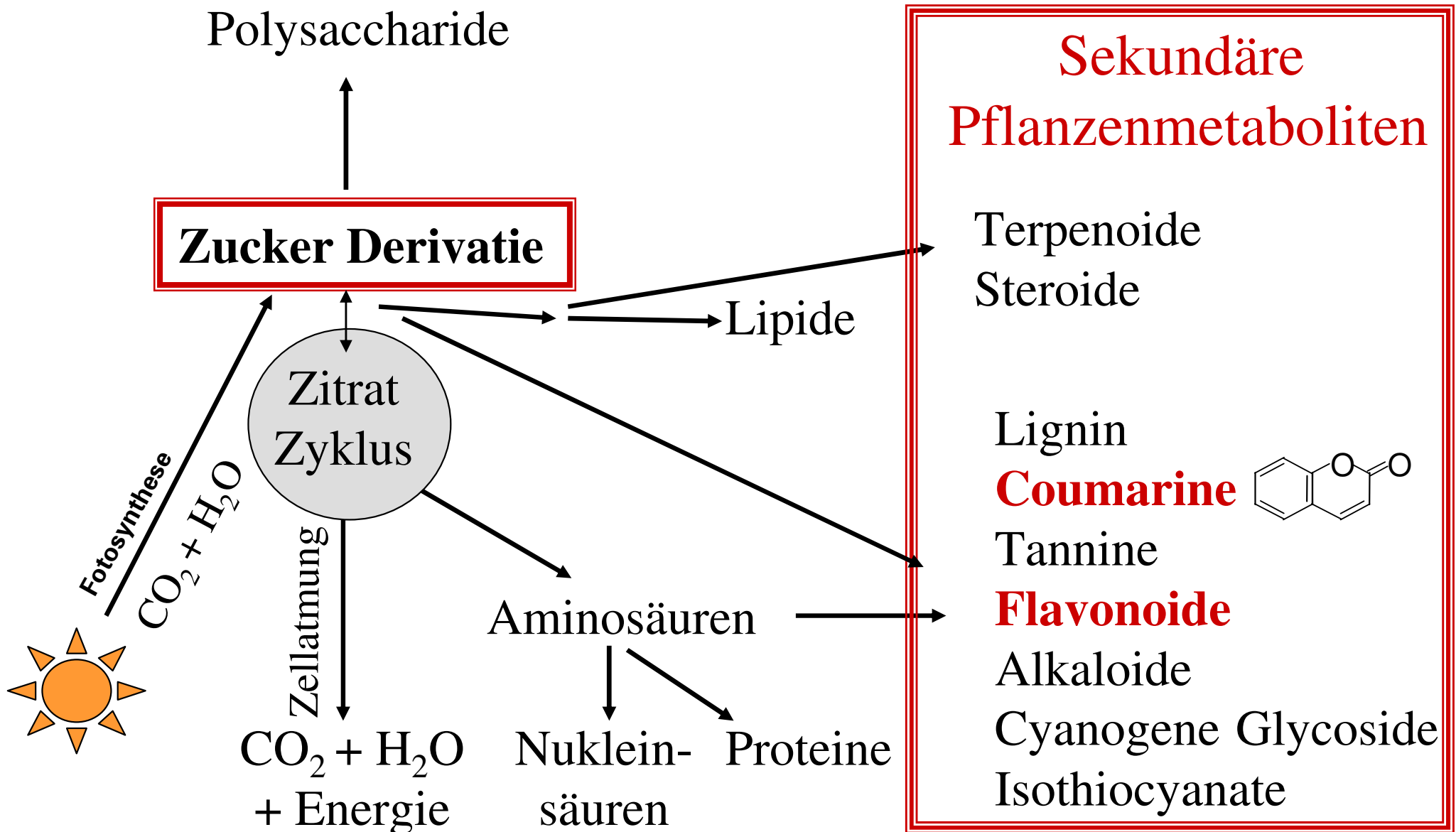


Furocoumarine - gut für die Pflanze, schlecht für den Menschen ?

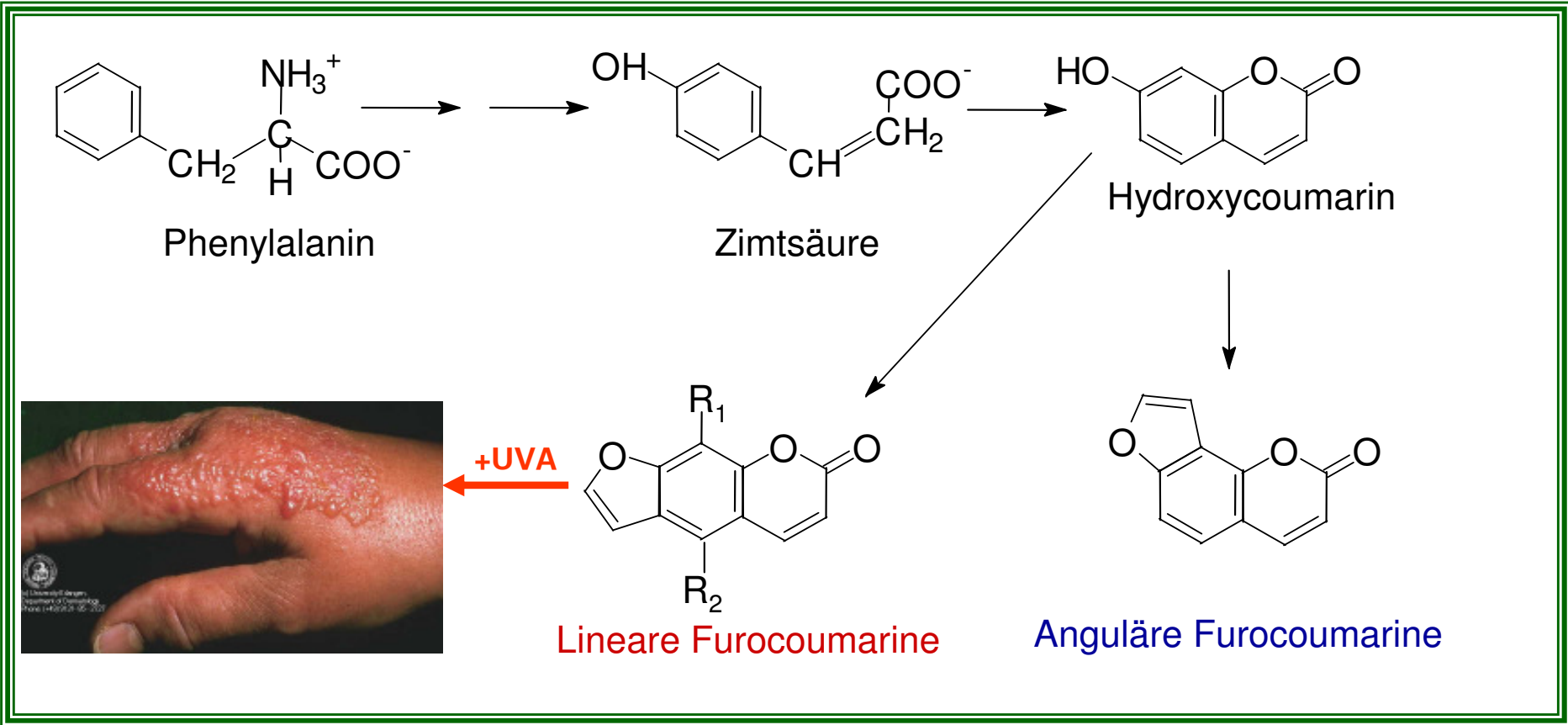
- ✓ Sekundäre Pflanzenmetaboliten (Phytoalexine)
- ✓ Vorkommen
- ✓ Metabolismus/Kinetik - Fototoxizität
- ✓ Schlussfolgerung



Übersicht: Metabolismus bei Pflanzen



Biosynthese von Furocoumarinen



Furocoumarine sind Phytoalexine („Abwehrstoffe“)

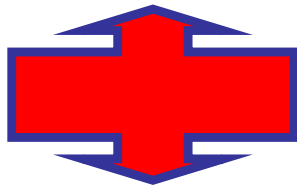


Natürlich vs **synthetisch**

Tägliche Exposition via Lebensmittel:

Natürliche Pestizide:

1.5 g/Person



Synthetische Pestizide:

90 µg/Person

Σ 105 Verbindungen,

4 / 105 Verbindungen: 40 µg/Person

ethylhexyl-diphenylphosphate, chloropham, malathion, dicloran

Ames 1990:

99.99% all natural



Furocoumarine in Gemüse

Sellerie:

küchenfertig zubereitet	25 mg/kg	
Salat	0.5 mg/kg	
Saft	1 mg/kg	
Petersilie	15 mg/kg	
Pastinake	58 mg/kg	
Fenchel	nd	(Baumann 1988 / Schlatter 1991)
Karotten	nd	
Feigen	nd	

Pastinake:

	<u>intakt</u>	<u>beschädigt</u>
konvent. Produktion	20	59
Biologische Produktion	48	124

Sellerie:

konvent. Produktion	1	5
Biologische Produktion	10	8



Furocoumarine in Sellerie

Thermostabilität: "kochen" 1 Std 100°C

	<u>roh</u>	<u>gekocht</u>
Psoralen	4.8	4.1
8-MOP	10.4	9.2
5-MOP	31.5	30.5
Total (fototoxische)	46.7	43.8
Isopimpinelin	2.1	1.8

Exposition des Menschen: Mischungen

Ø Konz. 5-20 mg/kg (Sellerie, Petersilie)

Konz. steigen an bei gestressten Pflanzen

Kochen reduziert Gehalte nicht

Aufnahme:

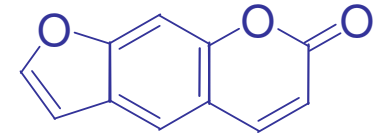
Gelegentl. 5-10 mg/P

Extremfall 45 mg/P

Ø **Gering 0.03 mg/P**



Furocoumarine



Einige Vertreter sind **fototoxisch**

Geringe systemische Toxizität

(LD₅₀ Ratte p.o. ≈800 mg/kg KG,
NOAEL 90d Ratte p.o. ≈50 mg/kg)

first-pass Effect in Leber
Metabolismus sättigbar

DNA interkalierend

DNA-Adduktbildung (T, C, U) nach UVA

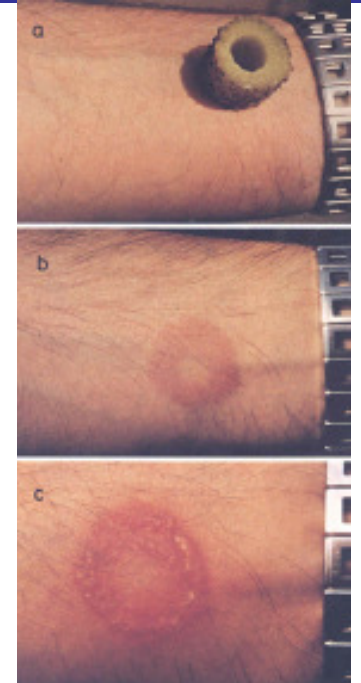
DNA-crosslinks



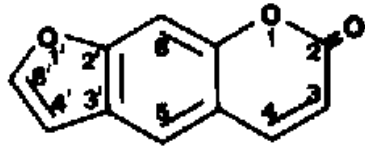
**Therapeut. Anwendung: Psoriasis
(PUVA: 30 mg/P, UVA nach 2h)**

Kanzerogenität

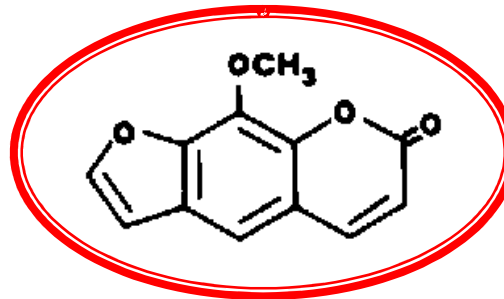
Medikament zur Behandlung von Psoriasis (PUVA)



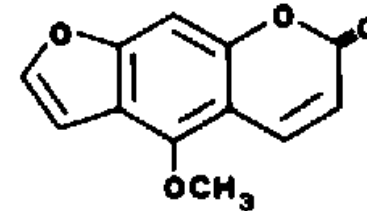
Furocoumarine, Strukturformeln



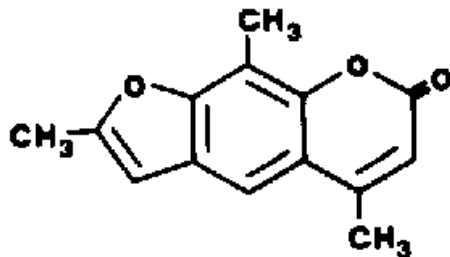
Psoralen



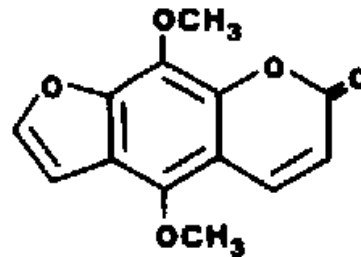
8-Methoxypsoralen



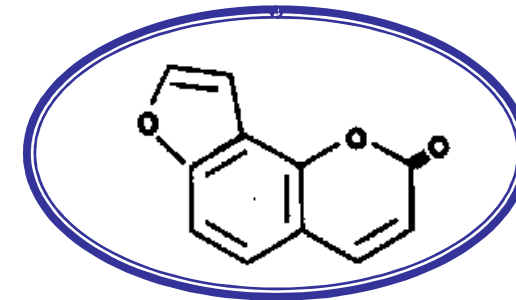
5-Methoxypsoralen



d



e



Angelicin

Strukturformeln und Synonyma einiger Furocoumarine

Lineare Furocoumarine: a) Psoralen (CAS: 66-97-7); b) 8-Methoxypsoralen, 8-MOP, Xanthotoxin, Methoxsalen (CAS: 298-81-7); c) 5-Methoxypsoralen, 5-MOP, Bergapten, Heraclin (CAS: 484-20-8); d) 4,5', 8-Trimethylpsoralen, TMP (CAS: 3902-71-4); e) 5,8-Dimethoxypsoralen, Isopimpinelin (CAS:) Angulares Furocoumarin: f) Angelicin (CAS: 523-50-2)



Furocoumarine: Kinetik

8-MOP oral, Mensch

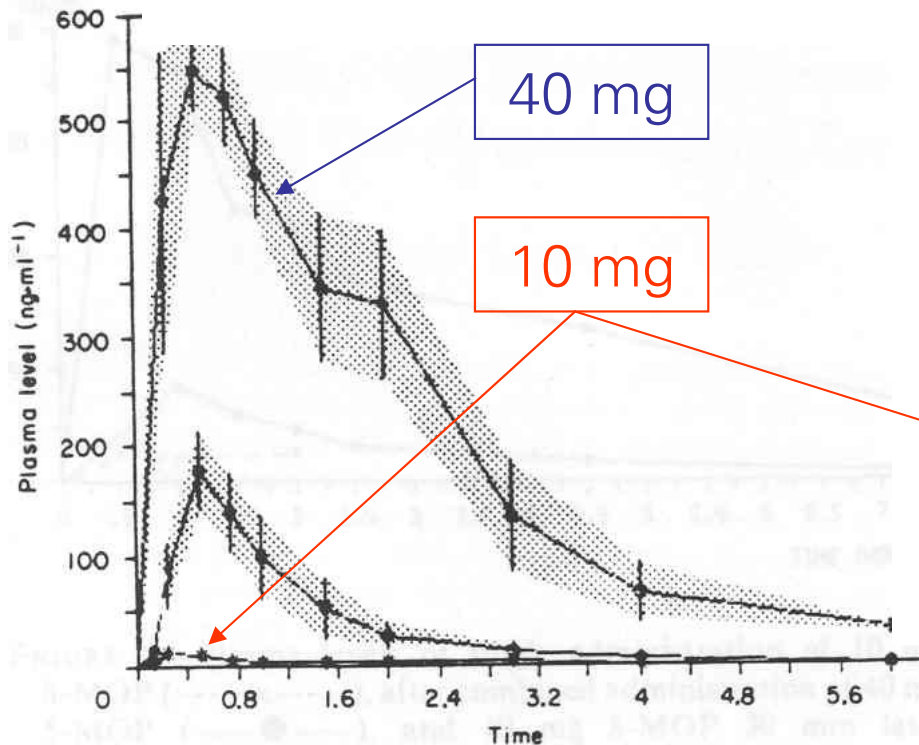


FIGURE 1.—Plasma levels of 8-MOP administered orally as solution of different doses: * = 10 mg; ● = 20 mg; ○ (top) 40 mg. Time is in hours.

8-MOP+5-MOP oral, Mensch

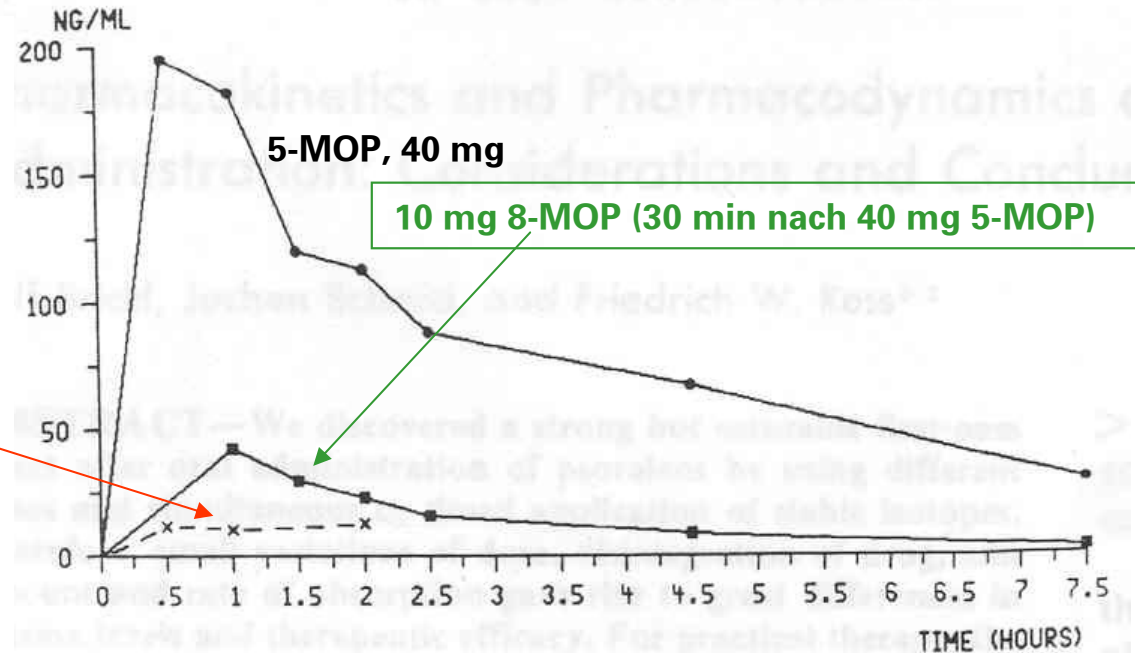


FIGURE 8.—Plasma levels of single administration of 10 mg 8-MOP (-----x-----), after combined administration of 40 mg 5-MOP (—●—), and 10 mg 8-MOP 30 min later (—■—).

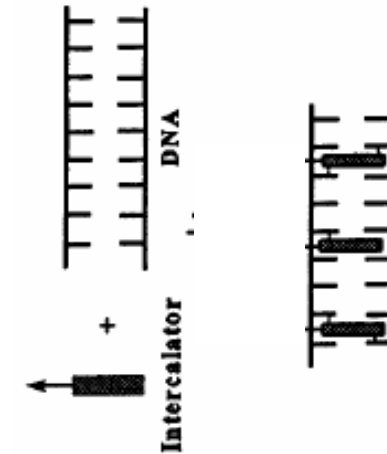
Brickl et al. NCI Monogr 66 (1984)



Furocoumarine DNA Interkalation

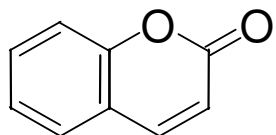
Psoralene als planare Moleküle können in die DNA interkalieren

**Nach Bestrahlung mit UVA (365 nm)
Zykloaddition zwischen Psoralen und den
Pyrimidin-Basen der DNA**



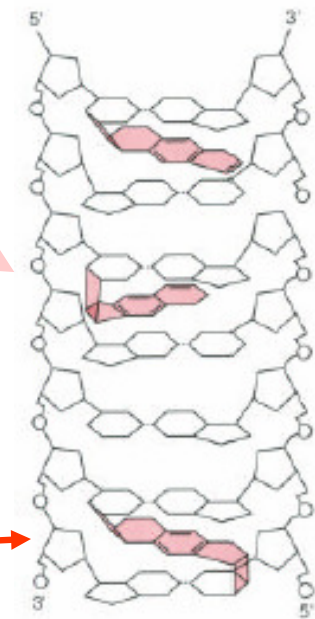
Psoralen-DNA einfach Addukt

Erfolgt Addition am Furan-Ring, bleibt
Coumarin-Struktur erhalten → cross-link

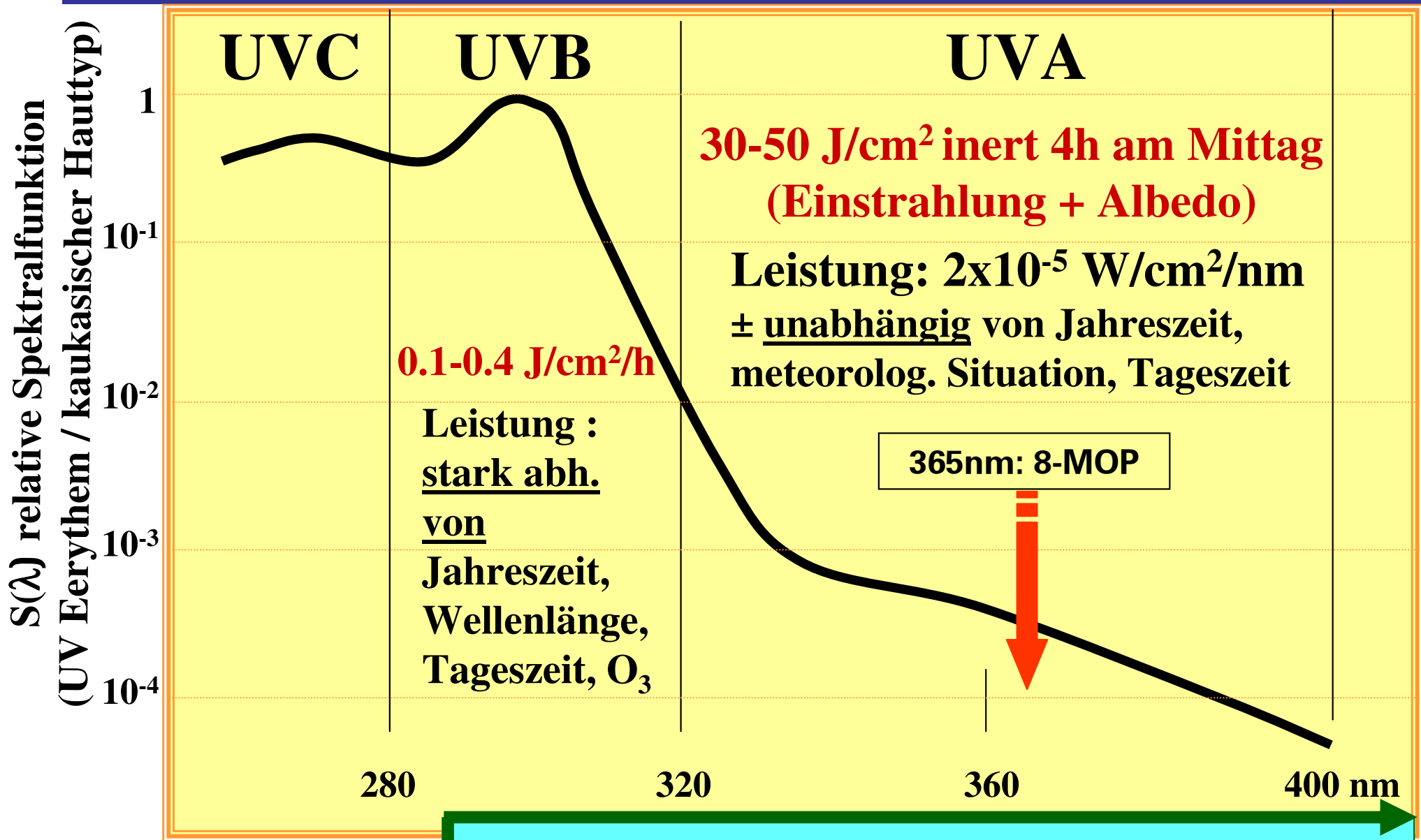


Coumarin

Psoralen-DNA cross-link



Die UV Strahlung



Wirkung von UV Licht

Grenzdosis für Erythembildung [J/cm²]

Haut-Typ:	II	III	IV	V
UVB	0.021	0.036	0.075	0.08
UVA	20-30	25-35	30-40	40-60
UVB:	290-320 nm			
UVA:	320-400 nm			

Grenzdosis für Pigmentierung [J/cm²]

UVB	0.024	0.021	0.2	0.015
UVA	30-35	17-20	18-20	15-20

(Bundesgesundheitsblatt 30, 1987)



Furocoumarine

0.4-0.7 mg/kg KG 8-MOP, oral (30-50 mg/P)

2 Std später UVA 0.5-7 J/cm²

} **PUVA**



Aufnahme via LM 5-10 mg FC ist möglich (MISCHUNG versch. FC's!)

natürliche UVA Exposition: 5-30 min zwischen 10 und 14 Uhr



Furocoumarine: Fototoxizität

2340g Sellerie (Apium graveolens L.) 8 Knollen

2 Mt Lagerung bei 4°C

3 erwachsene Männer, Hauttyp III - 300g nach 2h UVA 1.5 - 9 cm²

Schwellendosis für UVA Pigmentierung >20 J/cm²

UVA-Emission 7x10⁻³W/cm² in 20 cm, UVB 10⁻⁶ W/cm²)

FC Gehalt in Sellerie 28.2 mg/kg = 8.5 mg/P

KEINE EFFEKTE!

**FC - Blutspiegel <0.5 ng/ml
vor, 2 & 4 h nach Einnahme**



Furocoumarine: Fototoxizität

**3 erwachsene Männer, Hauttyp III 8-MOP+5-MOP in 50% Äthanol:
je 5, 10 oder 15 mg**

UVA nach 30 min (3-25 J/cm²): Gesäss 6 x Ø 2.5cm)

Blutproben vorher, 30 & 90 min nachher

Hautreaktion nach 10 min, 4, 24, 48 & 72 h (oder bis max. Reaktion)

15 mg 8-MOP + 15 mg 5-MOP: starkes, persistentes Erythem

10 mg 8-MOP + 10 mg 5-MOP: Pigmentation oder mildes Erythem

Effekte bei 10ng FC/g Plasma

Keine Effekte bei 3 ng/g



Furocoumarine: Blutspiegel [ng/ml] und Fototoxizität

Person KG	Dose [mg]	8-MOP		5-MOP		UVA [J/cm ²]		
		30 min	90 min	30 min	90 min	6	12	18
A, m 65 kg	5+5	3.7	<0.5	6.2	1.4	-	-	-
	7.5+7.5	23.4	4.2	27.2	9.9	-	-	-
	10+10	14.2	5.1	15.4	11.4	E1	E1	E2
	15+15	113.9	18.7	69.6	28.1	E2	E3	E3
B, m 63 kg	5+5	3.7	<0.5	4.2	2.4	-	-	-
	7.5+7.5	26.0	3.2	32.7	10.3	-	-	-
	10+10	11.9	4.6	12.0	9.1	P2	P3	P3
	15+15	64.7	24.1	50.4	64.0	E1	E1	E3b

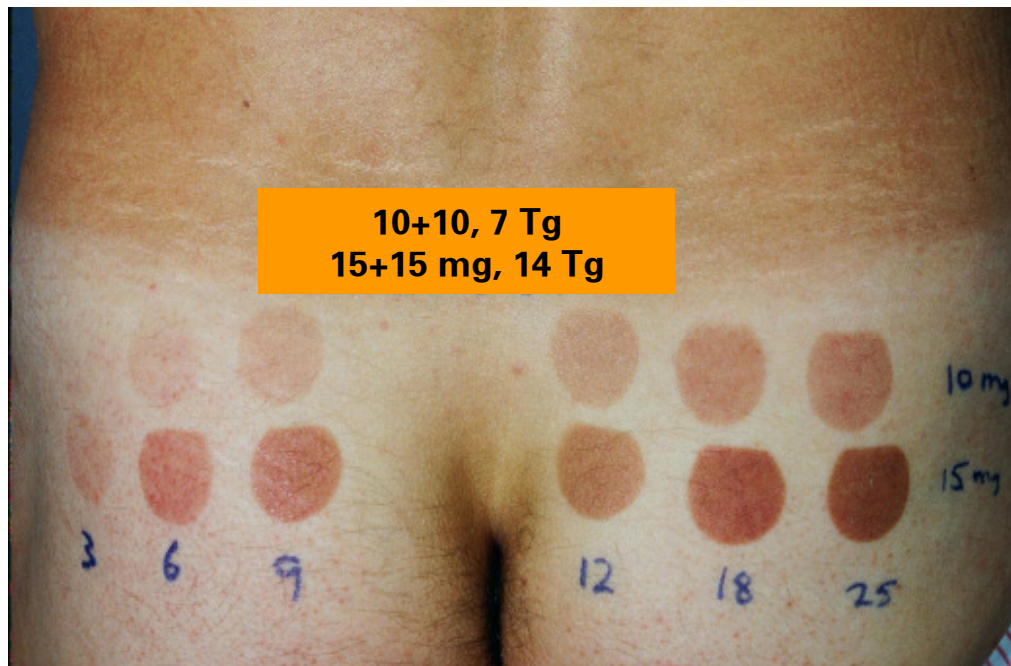
E1-E3: Erythem Grad

b: Blasenbildung

P1-P3: Pigmentatierung



Furocoumarine: Fototoxizität



Furocoumarine: Fototoxizität

65 jährige Frau, Hauttyp III

Konsum von 450g (!) Sellerie → etwa 45 mg Furocoumarine

Nach 1 Std: Bräunungsstudie (UVA, 30 min)

Ljingsgren (1990)

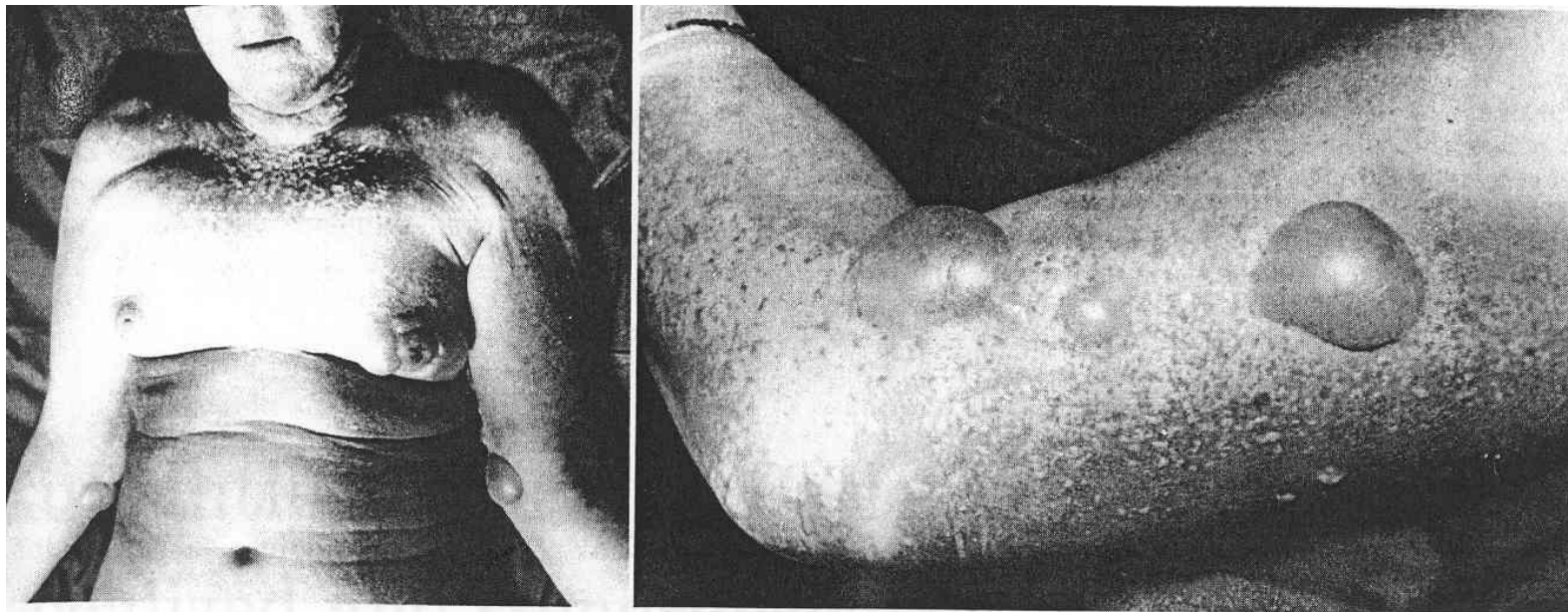


Fig 1.—Left, The patient 72 hours after the onset of phototoxic trauma. Right, closer inspection of the skin reveals sharp demarcation of shielded areas and pronounced blistering.



Furocoumarine: Zusammenfassung

- **geringe systemische Toxizität**
- **starker first-pass effect in Leber - sättigbarer Metabolismus**
- **“Schwellen“-Blutspiegel 5-10 ng/ml für Erythembildung**
- **UVA ist nicht limitierend für Aktivierung**
- **Als Medikament zur Behandlung von Psoriasis (PUVA)**
- **additive Effekte von Mischungen: 8-MOP+5-MOP**
- **Geringer Sicherheitsabst. (2-10) FC Aufnahme vs fototox. Dosis (Erythem)**
- **DNA interkalierend, DNA-Addukt Bildung (T, C, U), DNA-cross-links**
- **Kanzerogen in F344 Ratten; Mensch Epidemiologie: Melanome, SCC, BCC**
- **Stimulation von “error prone DNA-synthesis”**

NOEC *in vitro* ≈ 2000ng/ml ⇔ peak plasma Konz. 500ng/ml



Lebensmitteltoxikologie und Ernährung

Eine ausgewogene Ernährung mit viel Früchten und Gemüse, zusammen mit einer schonenden Zubereitung, ist die Basis einer gesunden Ernährung



Danke für Ihre Aufmerksamkeit !!

