

17. September 2025

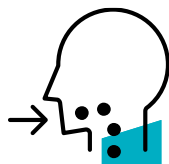
Alkaloide und Allergien: Aktuelle Datenlage zu gesundheitlichen Risiken durch Lupinensamen in Lebensmitteln

In Kürze

- Lupinensamen gewinnen seit einigen Jahren in der Lebensmittelherstellung an Bedeutung. Das liegt unter anderem daran, dass viele Menschen auf tierische Lebensmittel verzichten oder deren Anteil an der Ernährung zumindest reduzieren wollen und deshalb nach pflanzlichen Alternativen zu tierischen Proteinquellen suchen. Auch in der Tierfütterung werden zunehmend Lupinen eingesetzt, weil das Interesse an der Nutzung heimischer Futterpflanzen gestiegen ist.
- Verwendung als Lebensmittel finden unterschiedliche Lupinenarten, insbesondere *Lupinus albus*, *L. flavus* und *L. angustifolius*.
- Für die Bewertung möglicher gesundheitlicher Risiken ist unter anderem der Gehalt an Chinolizidinalkaloiden (QA) in den Lupinen entscheidend. Dieser schwankt in Abhängigkeit von der Sorte und den Anbaubedingungen. Lupinen mit eher niedrigen QA-Gehalten werden als Süßlupinen bezeichnet, solche mit höheren Gehalten als Bitterlupinen. Nach Aufnahme höherer Mengen an QA kann es zu akuten Vergiftungen kommen. Zu den typischen Symptomen einer moderaten Vergiftung zählen Pupillenerweiterung, Schwindel, Übelkeit, Mundtrockenheit, Magenschmerzen, Erbrechen, Durchfall und/oder auch Herzbeschwerden.
- Den vorhandenen Daten zufolge kommt es beim Verzehr lupinensamenhaltiger Lebensmittel nur in Ausnahmefällen zu akuten Vergiftungen. Weil die Symptome nicht sehr spezifisch sind, ist allerdings von einer hohen Dunkelziffer auszugehen. Lebensmittel mit hohem Lupinensamen-Anteil haben die höchsten QA-Gehalte, etwa Mehle, Schrote oder Kaffee-Ersatz. Insgesamt gibt es derzeit noch zu wenige Daten zu den Gehalten in Lebensmitteln. Ebenso fehlen Angaben darüber, wie viel und welche lupinensamenhaltigen Lebensmittel von Verbraucherinnen und Verbrauchern verzehrt werden.

- Bei der Bewertung gesundheitlicher Risiken ist außer den QA-Gehalten das Risiko von allergischen Reaktionen von Bedeutung. Lupinen können den bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen zufolge bei Menschen, die bereits eine Allergie haben, Kreuzreaktionen auslösen. Dies kommt vor allem bei Menschen mit einer Erdnuss-Allergie vor: Etwa jeder fünfte Erdnuss-Allergiker reagiert auf Lupinen. Die Symptome und Schwere der allergischen Reaktion auf Lupinen sind denen einer Erdnussallergie in etwa vergleichbar. Darüber hinaus können Lupinen bei Menschen allergische Reaktionen hervorrufen, die zuvor keine Allergie hatten („Primärsensibilisierung“).
- Mit der zunehmenden Verwendung von Lupinensamen ist eine Zunahme allergischer Reaktionen erwartbar. „Lupine“ und „Lupinenerzeugnisse“ finden sich in der Gruppe der kennzeichnungspflichtigen Allergene, die als Zutaten zu Lebensmitteln auf der Etikettierung der Lebensmittel und auch bei unverpackten Lebensmitteln („lose Ware“) anzugeben sind (Verordnung (EU) 1169/2011).

Wie gelangen Chinolizidinalkaloide und allergene Eiweiße in den Körper?



Die Aufnahme von Chinolizidinalkaloiden (QA) und allergieauslösenden Eiweißen (Allergene) der Lupine erfolgt **oral** beim Verzehr lupinensamenhaltiger Lebensmittel.

Gibt es einen gesundheitlichen Richtwert?



Chinolizidinalkaloide (QA):

Aufgrund von fehlenden Daten konnte in der EU bisher kein gesundheitlicher Richtwert ermittelt werden. Bis zu einer Aufnahme von 0,16 Milligramm (mg) Spartein pro Kilogramm (kg) Körpergewicht (KG) ist laut der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit nicht mit gesundheitlich unerwünschten Wirkungen zu rechnen. Spartein ist ein bestimmtes QA. Es wird davon ausgegangen, dass andere QA ähnlich wirken. Es wird daher bei der Risikobewertung die Summe aller gemessenen QA betrachtet.

Allergene:

Für Allergene gibt es keine gesundheitsbezogenen **Richtwerte**.

Besteht ein gesundheitliches Risiko?



Chinolizidinalkaloide (QA):

Die Wahrscheinlichkeit gesundheitlicher Beeinträchtigungen für die **Allgemeinbevölkerung** ist **mittel**. Es sind akute Vergiftungen nach dem Verzehr von Lupinensamen mit hohen Alkaloidgehalten dokumentiert. Die Symptome können sehr unterschiedlich ausfallen und sind eher unspezifisch (u. a. Übelkeit, Schwindel, Erbrechen, Herzbeschwerden), sie werden meist als „leicht“ bis „mittelschwer“ eingestuft. Es ist davon auszugehen, dass es eine hohe Dunkelziffer bei den Vergiftungsfällen gibt.

Allergene:

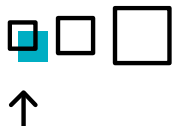
Die Wahrscheinlichkeit gesundheitlicher Beeinträchtigungen für die **Allgemeinbevölkerung** ist **gering**.



Allergene:

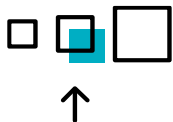
Die Wahrscheinlichkeit gesundheitlicher Beeinträchtigungen für **Allergiker** ist **hoch**. Die Symptome können von leicht (z. B. Nesselsucht, Entzündungen der Schleimhaut, Übelkeit) bis schwer (anaphylaktischer Schock) reichen. Beobachtet wurden Kreuzallergien (bei Menschen mit einer bestehenden Allergie gegen Erdnuss, Soja oder andere Hülsenfrüchte) und Primärreaktionen auf Lupinen (bei Menschen ohne nachgewiesene Allergie).

Wie ist die Qualität der Datenlage?



Chinolizidinalkaloide (QA):

Die Qualität der Datenlage ist **niedrig**. Es fehlen Daten zur Toxizität verschiedener QA, zu den QA-Gehalten in unterschiedlichen Lebensmitteln und Angaben zum Verzehr entsprechender Lebensmittel.



Allergene:

Die Qualität der Datenlage ist **mittel**. Es sind bspw. nur wenige Daten dazu verfügbar, in welchem Umfang sich das allergieauslösende Potenzial von Lupineneiweißen durch unterschiedliche Verarbeitungsprozesse reduzieren lässt.

Wie kann das Gesundheitsrisiko durch QA und allergieauslösende Lupineneiweiße verringert werden?



Chinolizidinalkaloide (QA):

Der Staat kann bei ausreichender Datenlage zu gesundheitlichen Risiken Höchstgehalte für QA in Lebensmitteln festlegen. Dabei ist sowohl die europäische als auch die nationale Rechtslage zu beachten.

Allergene:

Der Staat kann dabei unterstützen, Verbraucherinnen und Verbraucher über gesundheitliche Risiken durch den Verzehr lupinensamenhaltiger Produkte aufzuklären.

**Chinolizidinalkaloide (QA):**

Produzenten können für die Herstellung von Lebensmitteln QA-arme Lupinensorten einsetzen. Außerdem lässt sich der QA-Gehalt in Lupinensamen durch geeignete Methoden senken („Entbitterung“).

Allergene:

Produzenten sind verpflichtet, Allergeninformationen für Lupinen und daraus gewonnene Erzeugnisse für vorverpackte und nicht vorverpackte Lebensmittel zur Verfügung zu stellen.

**Chinolizidinalkaloide (QA):**

Verbraucherinnen und Verbraucher können die Verzehrsmengen lupinensamenhaltiger Produkte einschränken bzw. von Lebensmittel mit einem hohen Anteil an Lupinensamen (Mehle, Schrote, Kaffeeersatz) absehen. Auch können Verbraucherinnen und Verbraucher auf Bitterlupinensamen verzichten, die vor Verwendung zunächst im eigenen Haushalt entbittert werden müssen.

Allergene:

Verbraucherinnen und Verbraucher können auf lupinensamenhaltige Lebensmittel verzichten.

**Chinolizidinalkaloide (QA) und Allergene:**

Um die gesundheitlichen Risiken zu senken, ist eine **verstärkte Aufklärung von Verbraucherinnen und Verbrauchern** durch Akteure im Gesundheitswesen wünschenswert. Dazu gehört etwa die Information darüber, dass Lupinensamen Chinolizidinalkaloide enthalten und wie diese wirken können oder der Hinweis, dass lupinensamenhaltige Produkte allergische Reaktionen hervorrufen können.

1 Gegenstand der Bewertung

Aufgrund veränderter Ernährungsweisen werden auch die proteinreichen Samen der Lupine seit einigen Jahren verstärkt als Lebensmittel genutzt. Die mit dem Verzehr verbundenen gesundheitlichen Risiken wurden zuletzt in der Stellungnahme 003/2017 des BfR vom 27. März 2017 bewertet. Die vorliegende Stellungnahme fasst die seither publizierten Daten zum Vorkommen und zur Toxizität von Chinolizidinalkaloiden zusammen, wobei primär Lupinenarten berücksichtigt werden, deren Samen üblicherweise als Lebensmittel Verwendung finden. Berücksichtigt werden dabei auch neue Erkenntnisse zum allergenen Potential bestimmter Lupinenproteine und Kreuzreaktionen mit Allergenen anderer Hülsenfrüchte. Im Rahmen dieser Stellungnahme unberücksichtigt bleiben gesundheitliche Risiken durch antinutritive Stoffe, Mykotoxinbelastungen und Kontaminanten. Der Aspekt des Transfers von Chinolizidinalkaloiden über Lupinensamen-haltige Futtermittel in tierische Lebensmittel (Milch) wurde in der Stellungnahme 51/2024 des BfR vom 07. November 2024 gesondert adressiert.

2 Ergebnis

Lupinensamen besitzen verschiedene toxikologisch relevante Inhaltsstoffe, darunter Chinolizidinalkaloide und allergene Proteine. Angesichts der aktuell wachsenden Bedeutung von Lupinensamen, insbesondere den Samen von *Lupinus albus*, *L. flavus* und *L. angustifolius*, als Lebensmittel hat das BfR den aktuellen Sachstand zu möglichen gesundheitlichen Risiken durch Chinolizidinalkaloide und allergene Proteine bewertet.

(1) Bewertung der Datenlage zu gesundheitlichen Risiken durch Exposition gegenüber Chinolizidinalkaloiden

Zur Bewertung des gesundheitlichen Risikos beim Menschen nach akuter Exposition werden bislang die anticholinergen Effekte sowie die Beeinflussung des elektrischen Leitungssystems des Herzens als sensitivste toxikologische Endpunkte angesehen und die geringste orale Effektdosis von 0,16 Milligramm (mg)/Kilogramm (kg) Körpergewicht (KG) aus Humandaten für Spartein als toxikologischer Referenzpunkt für eine *Margin of Exposure* (MOE)-Betrachtung herangezogen. Nach Einschätzung der EFSA bestehen bei einem MOE > 1 keine gesundheitlichen Bedenken. Für die weiteren Chinolizidinalkaloide wird dabei von einer vergleichbaren Wirkung und Wirkpotenz wie bei Spartein ausgegangen und für alle Verbindungen eine Gruppenbetrachtung mit Dosisadditivität durchgeführt. Die Daten zur akuten Toxizität, die zumindest für Spartein, Lupanin und 13 α -Hydroxylupanin vorliegen und für diese auf eine ähnliche Potenz hindeuten, lassen dieses Vorgehen vor dem Hintergrund der begrenzten Datenlage sinnvoll erscheinen.

Die verfügbaren Daten zeigen, dass es beim Menschen nach Aufnahme höherer Mengen an Chinolizidinalkaloiden zu akuten Vergiftungen kommen kann. Im Zusammenhang mit dem Verzehr von lupinensamenhaltigen Lebensmitteln wurden diese bislang aber nur in Ausnahmefällen dokumentiert. Aufgrund der unspezifischen Symptome ist aber von einer Dunkelziffer auszugehen.

Aktuelle Daten aus den Monitoringprogrammen und der Literatur zeigen, dass die Gehalte an Chinolizidinalkaloiden in denjenigen Lebensmitteln am höchsten sind, bei denen die Lupinensamen einen erheblichen Anteil ausmachen, wie z. B. bei Mehlen, Schroten bzw. Kaffeeersatz. Hier werden in handelsüblichen Produkten Gehalte von mehreren hundert bis tausend mg/kg angegeben. Untersuchungen von rohen Samen, die teilweise auf bittere Sorten zurückzuführen sind, weisen Gehalte über 20.000 mg/kg Gesamtalkaloide auf. In weiteren auf dem Markt erhältlichen verarbeiteten Produkten, die Lupine als Zutat enthalten, wie z. B. vegetarische Aufstriche oder Milchersatzprodukte, wurden vergleichsweise geringe Gesamtalkaloidgehalte mit unter 50 mg/kg gemessen. Als weitere mögliche Expositionsquelle gelten tierische Produkte, bei denen ein Transfer der Chinolizidinalkaloide vom Futtermittel in die tierischen Erzeugnisse wie Fleisch und Milch stattgefunden hat. Die nur in geringem Umfang verfügbaren Gehaltsdaten ergaben aber nur sehr geringe Gesamtgehalte an Chinolizidinalkaloiden in derartigen Erzeugnissen.

(2) Bewertung der Datenlage zu allergischen Reaktionen gegenüber bestimmten Lupinenproteinen

Im Hinblick auf allergische Reaktionen lässt sich zusammenfassend feststellen, dass relevante Fachpublikationen insbesondere zur Prävalenz in Ländern mit verstärkter Marktpräsenz von

Lupinenmehlprodukten wie Frankreich zur Kreuzreaktivität und zum Nachweis verschiedener Lupinenallergene erschienen sind. Tatsächlich reagiert etwa jeder fünfte Erdnussallergiker mit Kreuzallergie auf Lupine, aber auch von Erdnuss-Allergenen unabhängige Primärsensibilisierungen gegen Lupine konnten in Studien mit kombinierten, spezifischen Nachweistests belegt werden. Auch wenn im direkten Vergleich zur Erdnuss weniger Berichte über anaphylaktische Reaktionen vorliegen, kann das an der vergleichsweise (noch) geringen Marktpräsenz gerade der unverarbeiteten Lupinensamen liegen. Lupinensamen sind oft als Lupinenmehl in Fertigprodukten Back- und anderen Verarbeitungsprozessen ausgesetzt, wobei bei hohen Temperaturen das allergene Potential vermindert werden kann. Aufgrund dieser unterschiedlichen Form des Konsums sind die Prävalenzen und klinischen Reaktionen gerade in einzelnen Ländern nicht direkt vergleichbar. Die Reaktionsschwere und Symptomatik der Lupinenallergie allerdings ist den Reaktionen bei Erdnussallergikern durchaus ähnlich. Aufgrund der zunehmenden Verwendung von Lupinensamen ist davon auszugehen, dass die Häufigkeit allergischer Reaktionen, die zum Teil schwerwiegend verlaufen können, zunehmen können.

(3) Handlungsempfehlungen

Aufgrund der bislang unzureichenden Datenlage bestehen eine Reihe von Unsicherheiten im Zusammenhang mit der Bewertung der gesundheitlichen Risiken durch Lupinensamen in Lebensmitteln. Im Rahmen von Erwägungen zur Reduzierung der Unsicherheiten werden folgende Aspekte als bedenkenswert angesehen:

- Erhebung weiterer Daten zur Toxizität von Chinolizidinalkaloiden
- Erhebung von Daten zum Verzehr von Lebensmitteln, die Lupinensamen oder entsprechende Verarbeitungsprodukte enthalten
- Erhebung von Daten zu Chinolizidinalkaloidgehalten in Lebensmitteln
- Maßnahmen zur Reduktion der Gehalte an Chinolizidinalkaloiden in Lebensmitteln
- Methoden zur Quantifizierung von Chinolizidinalkaloiden in Lebensmitteln
- Untersuchungen zum allergenen Potential bestimmter Lupinenproteine
- Verstärkte Information von Verbraucherinnen und Verbrauchern über allergene Risiken

3 Begründung

3.1 Hintergründe

3.1.1 Bedeutung von Lupinen für den Ernährungssektor

Die entbitterten Samen der Lupine wurden in Europa traditionell nur für die Herstellung von Snacks verwendet und als solche durch den Menschen verzehrt (ANZFA 2001). In den letzten Jahren hat die Lupinenpflanze in der Europäischen Union (EU) allerdings stetig an Bedeutung gewonnen, insbesondere aufgrund der wachsenden Nachfrage nach Alternativen zu tierischen Proteinquellen und nach heimischen Eiweißfuttermitteln. Auch in Deutschland wird diese Entwicklung im Rahmen der Eiweißpflanzenstrategie (EPS) des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL), jetzt Bundesministerium für Landwirtschaft, Ernährung und Heimat (BMLEH), gefördert (BMEL 2020).

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat die wachsende Bedeutung der Lupine im Ernährungssektor zum Anlass genommen, die seit der Veröffentlichung der Stellungnahme

003/2017 des BfR im Jahr 2017 neu erschienenen Daten zu möglichen gesundheitlichen Risiken durch den Verzehr von Lupinensamen und daraus hergestellten Lebensmitteln zu bewerten. Im Fokus standen dabei Chinolizidinalkaloide sowie allergene Lupineneiweiße. Im Rahmen einer insbesondere auf den Zeitraum von 2017 bis 2022 fokussierten Literaturrecherche wurden Daten zur Toxikokinetik und Toxikodynamik sowie tierexperimentelle Studien, Humandaten zu unerwünschten gesundheitlichen Effekten und aktuelle Daten zum Vorkommen von Chinolizidinalkaloiden ausgewertet. Darüber hinaus wurden Daten zu allergischen Reaktionen durch den Verzehr von lupinensamenhaltigen Lebensmitteln berücksichtigt.

3.1.2 Chinolizidinalkaloide in Lupinensamen und in lupinensamenhaltigen Lebensmitteln

Lupinenvarietäten, die Samen mit niedrigen Alkaloidgehalten liefern und durch gezielte Züchtungen entstanden sind, werden als „Süßlupinen“ bezeichnet, solche deren Samen aufgrund höherer Alkaloidgehalte bitter schmecken, als „Bitterlupinen“. Dabei gibt es jedoch in der EU keine lebensmittelrechtlich verbindlichen Vorgaben, ab welchem Alkaloidgehalt eine Lupinenart oder -varietät jeweils einer Kategorie zuzuordnen ist. Häufig werden Sorten mit einem Gesamtalkaloidgehalt im Korn von 500 mg/kg oder weniger ($\leq 0,05$ % Trockensubstanz) als Süßlupine bezeichnet, Sorten mit 10.000 mg/kg oder mehr (≥ 1 % Trockensubstanz) Gesamtalkaloidgehalt als Bitterlupinen (Pilegaard & Gry 2008). Andere Autoren geben für Süßlupinen einen Bereich von 100 - 800 mg/kg an (Gessner & Orzechowski 1974). Laut der Delegierten Verordnung (EU) 2022/1104 zur Änderung der Verordnung (EU) Nr. 68/2013 zum Katalog der Einzelfuttermittel werden Süßlupinen als Samen von *Lupinus* spp. bezeichnet, wenn sie einen maximalen Anteil von 5 % an bitteren Samen aufweisen. Die australische Behörde für Lebensmittelsicherheit (Australia New Zealand Food Authority, ANZFA) geht bei Süßlupinensamen von durchschnittlichen Alkaloidgehalten von 130 – 150 mg/kg aus (ANZFA 2001). Es gibt jedoch auch halbsüße und halbbittere Sorten (Boschin *et al.* 2008).

Das „Advisory Committee on Novel Food and Processes“ (ACNFP) in Großbritannien publizierte im Jahr 1996 eine gesundheitliche Bewertung der Samen von *L. angustifolius* (FSA 1996). Das Gremium kam zu dem Schluss, dass die Verwendung der Samen von *L. angustifolius* für die Herstellung von Lebensmitteln sicher ist, sofern der Gesamtalkaloidgehalt in den Samen oder den Lupinenprodukten 200 mg/kg nicht übersteigt. Dies entspricht dem in Australien bereits erlaubten Höchstwert (MPC, *Maximum Permitted Concentrations*) (ANZFA 2001).

Die „Australia New Zealand Food Authority“ (ANZFA) schrieb in ihrer Stellungnahme, dass zur chronischen Toxizität nur Daten vorliegen, die aus Berichten über die traditionelle Verwendung von Lupinensamen in Europa stammen. Aus den Daten wurde abgeleitet, dass eine tägliche Aufnahmemenge von 0,35 mg/kg Lupinenalkaloiden von Erwachsenen ohne adverse Effekte toleriert wird. Bei Anwendung eines Sicherheitsfaktors von 10 zur Berücksichtigung der Unsicherheiten in den Daten und insbesondere zur Berücksichtigung wahrscheinlicher individueller Schwankungen wurde von ANZFA für Lupinenalkaloide eine vorläufige tolerierbare tägliche Aufnahmemenge (PTDI) für Erwachsene von 0,035 mg/kg Körpergewicht (KG) abgeleitet. Die mittleren Alkaloidgehalte der Lupinensamen auf dem australischen Markt betragen im Durchschnitt 130 - 150 mg/kg (ANZFA 2001).

In einzelnen Mitgliedstaaten der EU gab es in der Vergangenheit Regelungen für die Verwendung von Lupinen als Lebensmittel. So wurde in Frankreich der Einsatz von bis zu 10 %

Lupinenmehl akzeptiert, sofern das Mehl von den Samen einer alkaloidarmen Varietät von *L. albus* stammt und der Alkaloidgehalt 200 mg/kg nicht übersteigt (Direction générale de la santé & Bureau VS 3 1998).

In der EU gibt es aktuell keine rechtlich verbindlichen Höchstgehalte für Chinolizidinalkaloide in Lebensmitteln.

3.1.3 Allergene Proteine in der Lupine

Bestimmte Proteine der Lupine, die weitgehend hitzestabil sind, weisen ein allergenes Potential auf und können Kreuzreaktionen mit den Allergenen anderer Hülsenfrüchte zeigen. Aus diesen Gründen wurden „Lupine“ und „Lupinenerzeugnisse“ in die Gruppe der kennzeichnungspflichtigen Allergene aufgenommen, die als Zutaten zu Lebensmitteln unter allen Umständen auf der Etikettierung der Lebensmittel anzugeben sind (Verordnung (EU) Nr. 1169/2011). Die Kennzeichnungspflicht besteht definitionsgemäß auch dann, wenn Lupinenprodukte (Mehl oder Eiweiß-/Ballaststoffkonzentrate) Lebensmitteln lediglich in nur kleinen Mengen wegen ihrer emulgierenden Eigenschaften zugesetzt werden und gilt außerdem auch für nicht verpackte Lebensmittel, sogenannte lose Ware.

Auch in der Schweiz und weiteren Ländern wie Australien und Neuseeland, Marokko, der Türkei und der Ukraine muss ein potentielles Vorliegen von Lupinenallergen auf den Produkten deklariert werden.

3.2 Risikobewertung

3.2.1 Gefahrenidentifizierung

Die Gattung *Lupinus* spp. gehört zur Familie der Hülsenfrüchtler (Fabaceae oder Leguminosae). In der Literatur werden bis zu 500 verschiedene Lupinenspezies beschrieben, wobei der Großteil dieser Arten nur in Nord- oder Südamerika zu finden ist, die sogenannten Neuweltarten. In Europa und Nordafrika hingegen kommen nur 12 Lupinenspezies vor, die Altweltarten (Wink *et al.* 1995; Boschin & Resta 2013).

Weltweit werden jedoch nur vier Lupinenspezies im größeren Maßstab als Lebens- und Futtermittel kultiviert: *L. albus* (Weiße Lupine), *L. angustifolius* (Blaue Lupine), *L. luteus* (Gelbe Lupine) und *L. mutabilis* Sweet (Anden-Lupine). Der Anbau von *L. mutabilis* spielt dabei aber eine untergeordnete Rolle; in Europa wird die Anden-Lupine nicht für kommerzielle Zwecke angebaut (EFSA 2019).

Lupinensamen dienen, aufgrund ihres hohen Proteingehalts und der günstigen Aminosäurezusammensetzung, als pflanzliche Proteinquelle für die Lebensmittel- und Futtermittelproduktion. Sie werden in Europa traditionell als Snack konsumiert (Gresta *et al.* 2010; Boschin & Resta 2013; Carvajal-Larenas *et al.* 2016; Magalhães *et al.* 2017). Darüber hinaus findet man Lupinensamen heute vor allem auch zu Mehl oder Schrot verarbeitet als Zutat in verschiedenen Lebensmitteln, z. B. in zahlreichen Fleisch-, Milch, Ei- und Sojaersatzprodukten sowie diversen Aufstrichen. Weitere Lebensmittelkategorien, in denen Lupinensamen bzw. daraus hergestelltes Mehl verwendet werden, sind u. a. Brotwaren, Milchprodukte wie Joghurts und Eiscremes, Saucen, Süß- und Backwaren, Nudeln, Proteinpulver, pflanzenbasierte Getränke und Kaffeeersatz.

3.2.1.1 Chinolizidinalkaloide in Lupinensamen

Die Samen, aber auch die restlichen Pflanzenteile der Lupine enthalten Chinolizidinalkaloide als toxikologisch relevante, bitter schmeckende sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe. Der Gehalt kann je nach botanischer und geographischer Herkunft der Pflanze sowie der Bodenzusammensetzung und den klimatischen Verhältnissen stark variieren (Khan *et al.* 2015; Wink 2019).

Chinolizidinalkaloide sind am häufigsten in Pflanzen aus der Familie der Fabaceae, und insbesondere aus der Gattung der Lupinen zu finden. Die über 170 in der Literatur beschriebenen Vertreter bestehen aus einem Chinolizidingrundgerüst und lassen sich insbesondere anhand der Anzahl der Ringstrukturen klassifizieren. Neben bi- (z. B. Lupinin) und trizyklischen (z. B. Angustifolin) sind auch tetrazyklische Chinolizidinalkaloide bekannt, die sich noch einmal in sparteinähnliche (z. B. Spartein) und matrinähnliche (z. B. Matrin) Chinolizidinalkaloide unterteilen lassen. Zusätzlich gibt es eine Reihe von Chinolizidinalkaloiden, die sich aufgrund ihrer abweichenden Struktur keiner dieser Gruppen zuordnen lassen (Griffiths *et al.* 2021; Mancinotti *et al.* 2022).

3.2.1.1.1 Hauptalkaloide der für die Lebensmittelproduktion üblicherweise kultivierten Lupinenarten

Chinolizidinalkaloide werden in den grünen Organen der Lupinenpflanzen synthetisiert, über das Phloem transportiert und in allen Organen der Pflanze gespeichert. Die stärkste Expression der an der Biosynthese beteiligten Gene konnte in der Epidermis lokalisiert werden. Eine besonders hohe Konzentration der Chinolizidinalkaloide findet sich in den Samen der Pflanzen (Frick *et al.* 2023; Rodes-Bachs & Van der Fels-Klerx 2023). Die Verteilung der Chinolizidinalkaloide in unterschiedliche Pflanzenteile erfolgt selektiv, so dass in den Blättern der Lupinenpflanzen ein viel diverseres Chinolizidinalkaloidprofil vorliegt als in den Samen (Wink *et al.* 1995). Ob die Chinolizidinalkaloide auch in den Samen synthetisiert werden können, ist bislang nicht bekannt.

Die Biosynthese der Chinolizidinalkaloide ist trotz zahlreicher Studien nur teilweise aufgeklärt. Fast alle Chinolizidinalkaloide werden ausgehend von der Aminosäure L-Lysin gebildet. Durch das Enzym Lysin-Decarboxylase wird L-Lysin in Cadaverin umgewandelt. Über eine Kaskade von Reaktionen entsteht daraus das bizyklische (-)-Lupinin sowie über das Diiminiumkation als weiteres Zwischenprodukt die tetrazyklischen Chinolizidinalkaloide wie (-)-Spartein und (+)-Lupanin (Golebiewski & Spenser 1988). Infolge weiterer Reaktionen wie Hydroxylierungen oder Veresterungen können weitere strukturell verschiedene Chinolizidinalkaloide gebildet werden (Bunsupa *et al.* 2012).

Die verschiedenen Lupinenarten und -varietäten unterscheiden sich sowohl im Chinolizidinalkaloidgehalt in den Lupinensamen als auch im Hinblick auf das Profil an vorkommenden Chinolizidinalkaloiden. Im Folgenden ist für die weltweit am häufigsten für die Lebensmittelproduktion kultivierten Lupinenspezies aufgeführt, welche Chinolizidinalkaloide den Hauptanteil am gesamten Chinolizidinalkaloidgehalt in den Samen bilden.

– *Lupinus albus*

Sowohl bei den Chinolizidinalkaloid-reichen „bitteren“ Varietäten, als auch bei den Chinolizidinalkaloid-ärmeren „süßen“ Varietäten bildet Lupanin das Hauptalkaloid (bis zu 97 % des Gesamtgehalts der untersuchten Chinolizidinalkaloide). Weitere

Hauptalkaloide sind Albin (bis zu 26 %), 13 α -Hydroxy (OH)-Lupanin (bis zu 24 %) und Multiflorin (bis zu 11 %). Als vorrangige Nebenalkaloide sind 13 α -Angeloyloxylupanin, Angustifolin, Isolupanin und in einigen Fällen auch Spartein zu nennen. Während der Gesamtgehalt der untersuchten Chinolizidinalkaloide in den Samen von „bitteren“ Lupinenvarietäten bis zu 52.380 mg/kg betragen kann, gibt es Süßlupinenvarietäten von *L. albus*, deren Gesamtgehalt in den Samen nur bei 40 mg/kg liegt (Boschin *et al.* 2008; Erbas 2010; Gresta *et al.* 2010; Magalhães *et al.* 2017; Romeo *et al.* 2018).

– *Lupinus luteus*

Die Hauptalkaloide in den Samen von *L. luteus* sind je nach Varietät Spartein (bis zu 97 % des Gesamtgehalts der untersuchten Chinolizidinalkaloide) und Lupinin (bis zu 46 %). 13 α -OH-Lupanin und Lupanin sind die häufigsten Nebenalkaloide. In den Samen der Süßlupinenvarietäten kann der Gesamtalkaloidgehalt unter 10 mg/kg betragen, Samen der bitteren *L. luteus*-Varietäten weisen Alkaloidgehalte von über 10.000 mg/kg auf (Gresta *et al.* 2010; Magalhães *et al.* 2017; Romeo *et al.* 2018).

– *Lupinus angustifolius*

Mit einem Anteil von bis zu 82 % am Gesamtgehalt der untersuchten Chinolizidinalkaloide bildet, abhängig von der Varietät, Lupanin das Hauptalkaloid in den Samen von *L. angustifolius*. Weitere Hauptalkaloide sind 13 α -OH-Lupanin (bis zu 47 %), Angustifolin (bis zu 31 %) und Isolupanin (bis zu 14 %). Nebenalkaloide sind Spartein, Tetrahydrohombifolin und Multiflorin. Je nach Varietät kann der Gesamtalkaloidgehalt in den Samen von *L. angustifolius* 15 – 25.000 mg/kg betragen (Christiansen *et al.* 1997; de Cortes Sánchez *et al.* 2005; Resta *et al.* 2008; Gresta *et al.* 2010; Chilomer *et al.* 2011; Magalhães *et al.* 2017).

– *Lupinus mutabilis*

In den Samen der *L. mutabilis*-Varietäten sind Lupanin (bis zu 88 % des Gesamtgehalts der untersuchten Chinolizidinalkaloide), Spartein (bis zu 23 %) und 13 α -OH-Lupanin (bis zu 15 %) die Hauptalkaloide. Als vorrangige Nebenalkaloide sind Tetrahydrohombifolin und 13 α -Angeloyloxylupanin zu nennen. Chinolizidinalkaloid-reiche „bittere“ Varietäten von *L. mutabilis* weisen einen hohen Gesamtalkaloidgehalt von bis zu 60.000 mg/kg Trockenmasse (TM) auf (Hatzold *et al.* 1983; Cortés-Avendaño *et al.* 2020).

Eine Übersicht über die Hauptalkaloide in den für die Lebensmittelproduktion üblicherweise kultivierten Lupinen-Arten findet sich in der Tabelle 1. Eine ausführliche tabellarische Zusammenstellung der in verschiedenen Lupinenarten und -varietäten vorkommenden Chinolizidinalkaloide und ihrer Anteile am Gesamtalkaloidgehalt findet sich in der Stellungnahme der [EFSA aus dem Jahr 2019](#) (EFSA 2019).

Tabelle 1: Hauptalkaloide der für die Lebensmittelproduktion üblicherweise kultivierten Lupinenarten ^a.

	Lupanin	13 α -OH-Lupanin	Albin	Spartein	Lupinin	Angustifolin
<i>L. albus</i>	bis 97 %	bis 24 %	bis 26 %	-	-	-
<i>L. luteus</i>	-	-	-	bis 97 %	bis 46 %	-
<i>L. angustifolius</i>	bis 82 %	bis 47 %	-	-	-	bis 31 %
<i>L. mutabilis</i>	bis 88 %	-	-	bis 23 %	-	-

^a Aufgeführt sind jeweils nur die Hauptalkaloide, die einen Anteil von mind. 20 % aufweisen können

Derzeit ist die Analyse der mehr als 170 Verbindungen umfassenden Gruppe der Chinolizidinalkaloide nur auf einige wenige Vertreter begrenzt, so dass nur ein Teil der in den Pflanzen vorkommenden Chinolizidinalkaloide erfasst wird. Die Relevanz dieser nicht analytisch erfassbaren Chinolizidinalkaloide in Bezug auf ihre gesundheitliche Wirkung kann bisher aufgrund der limitierten Datenlage nicht eingeschätzt werden. Ferner unterliegen der Gehalt sowie das Alkaloidprofil in den Pflanzen starken Schwankungen. Beispielweise können klimatische Faktoren wie Temperatur, Trockenheit und Licht, aber auch die Bodenbeschaffenheit und das Anbausystem (ökologisch/konventionell) die Alkaloidgehalte beeinflussen, so dass auch innerhalb der gleichen Sorten Unterschiede möglich sind (Rodes-Bachs & Fels-Klerx 2023). Daher sind die angegebenen Prozentwerte nur als Richtwerte zu verstehen.

3.2.1.1.2 Einfluss von Umweltbedingungen auf den Chinolizidinalkaloidgehalt

Der Gehalt an Chinolizidinalkaloiden in den Lupinensamen ein und desselben Genotyps kann durch eine Vielzahl an Umweltfaktoren beeinflusst werden. Die wesentlichsten Faktoren sind Licht, Trockenheit und die Umgebungstemperatur (Frick *et al.* 2017; Tirdilova *et al.* 2022).

Die Synthese der Chinolizidinalkaloide findet in den Chloroplasten statt und ist dadurch tageszeit- und lichtabhängig (Boschin & Resta 2013). Die Enzyme, die an der Synthese der Chinolizidinalkaloide beteiligt sind, sind lichtempfindlich, je nach Helligkeit sind sie aktiver oder werden inhibiert. Zudem ändert sich auch der pH-Wert des Chloroplastenstromas von pH 7 im Dunkeln auf pH 8 im Licht. Da die Lysin-Decarboxylase und andere relevante Enzyme ein pH-Optimum von 8 haben und bei pH 7 deutlich weniger aktiv sind, begünstigt Licht wiederum die Chinolizidinalkaloidbiosynthese. Außerdem wird die Lysin-Decarboxylase durch reduziertes Thioredoxin aktiviert (Wink & Hartmann 1981).

Es wird allgemein angenommen, dass Trockenheit den Gehalt an Alkaloiden in der Lupinenpflanze erhöht; es ist jedoch auch von Bedeutung, in welchem Stadium der Pflanzenentwicklung die Dürre auftritt. Der Alkaloidgehalt ändert sich während der gesamten Wachstumsperiode der Lupinenpflanze, gegen Ende des Lebenszyklus reichern sich die Alkaloide in den Samen und Wurzeln an (Hondelmann 1984).

Vermehrte Regenfälle während der Fruchtbildung und -reife führten beispielsweise zu einem durchschnittlich geringeren Alkaloidgehalt in den Samen von *L. angustifolius* (263,6 mg/100 g TM vs. 501,7 mg/100 g (Vishnyakova *et al.* 2023)).

Christiansen *et al.* untersuchten den Einfluss von Umweltfaktoren auf den Chinolizidinalkaloidgehalt verschiedener *L. angustifolius*-Varietäten während der unterschiedlichen Wachstumsphasen der Pflanze. Während der vegetativen Phase der Lupinenpflanze erhöht sich durch Trockenheit der Alkaloidgehalt, sowohl in Varietäten mit hohen als auch mit niedrigen Gehalten. Während der Blütezeit reduzierte sich unter dem Einfluss von Trockenheit der Alkaloidgehalt, während er in der Fruchtreifungsphase wieder anstieg (Christiansen *et al.* 1997). Auch hohe Lufttemperaturen während der Samenreife lassen den Alkaloidgehalt in den Samen von *L. angustifolius* ansteigen (Jansen *et al.* 2009).

Darüber hinaus kann sich auch das Alkaloidprofil in seiner anteiligen Zusammensetzung unter der Einwirkung von Umweltfaktoren verändern. Beispielsweise verringerte sich unter dem Einfluss von Trockenheit in der Samenreifungsphase der Anteil von Spartein am

Gesamtalkaloidgehalt, während sich der Anteil von Isoangustifolin erhöhte (Christiansen *et al.* 1997). Es kommt aber auch immer auf die untersuchte Varietät an. So werden einige *L. angustifolius*-Varietäten von Trockenheit oder Temperaturstress nur wenig beeinflusst, andere werden durch klimatische Bedingungen gar nicht beeinflusst und weisen unabhängig von diesen einen konstanten Chinolizidinalkaloidgehalt auf (Rodes-Bachs & Van der Fels-Klerx 2023)

Der Anbau in Regionen mit subkontinentalem Klima mit durchschnittlich geringeren Temperaturen und vermehrten Regenfällen führte im Vergleich zum Anbau an Standorten mit mediterranem Klima hingegen in allen untersuchten *L. albus*-Varietäten zu signifikant höheren Chinolizidinalkaloidgehalten in den Samen (Boschin *et al.* 2008).

Annicchiarico *et al.* bestätigten diese Beobachtungen, in dem sie *L. albus*-Varietäten von zwei Standorten miteinander verglichen, wobei der eine Standort dem subkontinentalen Klima und der andere Standort dem mediterranen Klima zuzuordnen war. Der winterliche Kältestress, der regenreiche Frühling sowie der abschließende Trockenstress führte über alle Varietäten hinweg zu einem höheren Ertrag, aber auch zu deutlich höheren Chinolizidinalkaloidgehalten (Annicchiarico *et al.* 2014).

3.2.1.1.3 Industrielle Entbitterung von Lupinensamen

In der Literatur werden Forschungsergebnisse zur industriellen Entbitterung von Lupinensamen beschrieben (Haddad *et al.* 2006; Carvajal-Larenas *et al.* 2013; Ertas & Bilgili 2014), die insbesondere auf der guten Wasserlöslichkeit der Chinolizidinalkaloide in der Salzform beruhen und z. T. auch Fermentationsprozesse einschließen (Jiménez-Martínez *et al.* 2007; Ortega-David & Rodríguez-Stouvenel 2013).

Carvajal-Larenas *et al.* unterschieden dabei zwischen biologischen Prozessen, chemischen Extraktionen und der wässrigen Entbitterung. Biologische Methoden beruhen meist auf Fermentation durch Bakterien oder Pilze, beinhalten zusätzlich aber auch Spül- und Kochvorgänge. Bei der chemischen Extraktion mit einer Base werden die zum Teil als Salze vorkommenden Alkaloide in die freien Basen überführt. In einem nächsten Schritt können die freien Alkaloide dann durch eine Extraktion mit organischen Lösungsmitteln entfernt werden (Ortiz & Mukherjee 1982). Hierbei ist zu beachten, dass Rückstände der Lösungsmittel ebenfalls in mehreren Spülvorgängen entfernt werden müssen. Bei wässrigen Entbitterungsverfahren folgen mehrere Einweich-, Spül- und Kochvorgänge jeweils aufeinander, um den Alkaloidgehalt effektiv zu reduzieren (Carvajal-Larenas *et al.* 2016).

Die verschiedenen industriellen Entbitterungsverfahren unterscheiden sich in ihrer Effektivität, den Alkaloidgehalt zu reduzieren. Durch biologische Methoden, die hauptsächlich auf der bakteriellen Fermentation beruhen, konnte bei *L. albus* der Alkaloidgehalt um 40 – 55 % gesenkt werden (Camacho *et al.* 1991; Santana & Empis 2001) und durch die Fermentation mit dem Pilz *Rhizopus oligosporus* nach vorherigem Einweichen und Kochen von *L. mutabilis*-Samen um 91 % (Jiménez-Martínez *et al.* 2007). Am effektivsten erwiesen sich verschiedene wässrige Methoden, die je nach Verfahren 80 % (Villacrés *et al.* 2020) aber auch über 99 % der Alkaloide von *L. mutabilis* entfernen konnten (Torres Tello *et al.* 1980; Aguilera *et al.* 1983; Cortés-Avendaño *et al.* 2020).

3.2.1.1.4 Nicht-industrielle Entbitterungsmethoden

Für die haushaltstechnische Entbitterung sind ebenfalls Methoden beschrieben worden, die größtenteils auf der Kombination von Vorgängen des Kochens und des mehrtägigen Einweichens mit mehrfachem Wasserwechsel beruhen (Bleitgen *et al.* 1979; Smith 1987; Fudiyansyah *et al.* 1995; Lowen *et al.* 1995; Pilegaard & Gry 2008; Ertas & Bilgili 2014). Eine typische, von verschiedenen Autoren beschriebene Entbitterungsmethode beruht auf einer Anweisung von Lowen *et al.*: Zunächst werden den Lupinensamen für jedes Volumenteil Samen sechs Volumenteile kaltes Wasser zugesetzt. Nach einer 24-stündigen Einweichzeit wird das Wasser abgegossen, die Lupinensamen gespült und mit dem gleichen Volumen Wasser wie zuvor beschrieben für 7 - 10 Minuten gekocht. Nach einem erneuten Spülvorgang werden alle Schritte für 5 - 7 Tage wiederholt, bis die Lupinensamen nicht mehr bitter schmecken (Smith 1987; Lowen *et al.* 1995). Smith analysierte die Alkaloidabnahme während der einzelnen Entbitterungsschritte und stellte fest, dass noch beim Einweichen am sechsten Tag Alkaloide ins Einweichwasser übergingen (Smith 1987). Die Entbitterung kann durch einen pH-Wert von 2,2 - 2,4 noch begünstigt werden, da sich die Wasserlöslichkeit der Alkaloide bei niedrigeren pH-Werten erhöht. Für diesen Zweck kann Zitronensäure zugesetzt werden. Auch die Zugabe von Kochsalz begünstigt die Auswaschung der Alkaloide (FiBL 2024).

Bleitgen *et al.* führten Versuche zur Entbitterung von Samen von *L. mutabilis* var. H 1 und *L. albus* var. Astra unter Anwendung sensorischer Tests durch (Bleitgen *et al.* 1979). Sie stellten fest, dass für die Entbitterung u. a. die Quellgeschwindigkeit und das Quellvermögen der Lupinensamen von Bedeutung sind und dass der Kochprozess die Alkaloidauswaschung aus den Samen erhöht. Auf der Basis ihrer Ergebnisse empfahlen die Autoren zur häuslichen Entbitterung, die ganzen Lupinensamen eine halbe Stunde zu kochen und drei Tage in fließendem Wasser zu entbittern. Die Ergebnisse zeigten auch, dass sich der bittere Geschmack von Lupinenalkaloiden im Wasser im Falle von Spartein noch im ppm-Bereich sensorisch nachweisen ließ. Die Lupinenalkaloide unterschieden sich in ihrem Bitterkeitsgrad stark. Dieser nahm über D-Lupanin-Perchlorat, Lupinin, Isolupanin, zu 13 α -OH-Lupanin ab. Die Quellfähigkeit von Lupinensamen war abhängig von der Lupinenart. Die Quellgeschwindigkeit war bei Samen von *L. albus* geringer als bei Samen von *L. mutabilis*.

Insgesamt lässt sich jedoch feststellen, dass keine systematischen und validierten Untersuchungen zur Qualität küchentechnischer Entbitterungsmethoden vorliegen. Außerdem werden durch die wässrigen Entbitterungsverfahren auch viele wasserlösliche Nährstoffe wie Vitamine, Mineralien und Flavonoide ausgewaschen (Villacrés *et al.* 2020).

Es wird davon ausgegangen, dass der Erfolg von Entbitterungsmaßnahmen von verschiedenen Parametern und auch dem variablen Anfangsgehalt der Lupinenalkaloide in den Samen abhängt. Vergiftungsfälle wurden wiederholt auf ungenügende küchentechnische Entbitterung von Bitterlupinensamen zurückgeführt (siehe dazu Abschnitt 3.2.2.1.6). Dies verdeutlicht, dass die von Verbraucherinnen und Verbrauchern bei Lupinensamen durchzuführende Entbitterung ein kritischer Schritt ist, von der die gesundheitliche Unbedenklichkeit als Lebensmittel abhängt. Es gibt derzeit auch keine Möglichkeit für Verbraucherinnen und Verbraucher, den verbleibenden Alkaloidgehalt zu testen – außer einer sensorischen Prüfung, ob die Samen noch bitter schmecken oder nicht.

Bei dem derzeitigen ungenügenden Kenntnisstand können vom BfR daher keine generellen Empfehlungen zu küchentechnischen Entbitterungsmethoden von Bitterlupinensamen ausgesprochen werden.

3.2.1.1.5 Analytische Bestimmung der Gehalte an Chinolizidinalkaloiden

Anfänglich wurden vor allem Titrations- und Dünnschichtchromatographie-Methoden zum Nachweis von Chinolizidinalkaloiden angewendet (Ruiz Jr. 1977; Ruiz Jr. *et al.* 1977; Karlsson & Peter 1978; Muzquiz *et al.* 1994; EFSA 2019). Seit den 1980er Jahren waren hauptsächlich Gaschromatographie (GC)-basierte Methoden zur Identifizierung und zur (Semi-)Quantifizierung von Chinolizidinalkaloiden in verschiedenen Matrices etabliert (BfR 2017; EFSA 2019). In den vergangenen fünf Jahren hat sich der Fokus zur quantitativen Bestimmung von Chinolizidinalkaloiden deutlich auf Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie (LC-MS)-basierte Methoden verlagert.

3.2.1.1.6 GC-MS-basierte Verfahren

Die heutigen GC-basierten Verfahren zur Bestimmung von Chinolizidinalkaloiden sind den in den 1980er Jahren entwickelten Methoden sehr ähnlich. Die Probenvorbereitung umfasst meist eine saure Extraktion, das Alkalisieren der Extrakte und die anschließende Flüssig-Flüssig- oder Festphasen-Extraktion (Wink *et al.* 1995; Boschin *et al.* 2008; Kamel *et al.* 2015). Zum Einsatz kommen vor allem GC-FID (Flammenionisationsdetektor), GC-NPD (Stickstoff-Phosphor-Detektor) und GC-MS(EI)-Methoden. Die chromatographische Trennung erfolgt mittels unpolarer Säulen (BfR 2017; EFSA 2019). Die Identifizierung von Chinolizidinalkaloiden erfolgt bei den heute verbreitet eingesetzten GC-MS-Verfahren vor allem über die erhaltenen Massenspektren und den Abgleich mit spektrometrischen Datenbanken (Wink *et al.* 1995; Chludil *et al.* 2009). Die Quantifizierung von Chinolizidinalkaloiden erfolgt aufgrund fehlender Referenzstandards meist über den Vergleich relativer Peakflächen zu verfügbaren Standards wie Spartein und Lupanin, wodurch die erhaltenen Gehalte der anderen Verbindungen mit einer hohen Unsicherheit behaftet sein können (Boschin *et al.* 2008; Resta *et al.* 2008; Romeo *et al.* 2018; Cely-Veloza *et al.* 2022). In einigen Publikationen erfolgt die Quantifizierung mittels der Einzelverbindungen. In früheren Arbeiten wurden die betreffenden Chinolizidinalkaloide hierfür zunächst aus Pflanzenmaterial isoliert und aufgereinigt, um anschließend als Standard verwendet zu werden (Priddis 1983; Reinhard *et al.* 2006). In aktuellen Publikationen werden kommerziell erhältliche Referenzstandards eingesetzt (Cortés-Avendaño *et al.* 2020; Lee *et al.* 2020). In den meisten Fällen ist keine Derivatisierung der Chinolizidinalkaloide erforderlich. Um eine höhere Empfindlichkeit zu erreichen oder um Matrixeffekte in komplexen Matrices wie Lebensmitteln zu vermeiden, kann die Derivatisierung aber hilfreich sein (Reinhard *et al.* 2006). Die angegebenen Nachweis- und Bestimmungsgrenzen unterscheiden sich je nach Verfahren, Analyt und Matrix. Für Lupinenmehl wurden beispielsweise von Reinhard *et al.* Nachweisgrenzen zwischen 0,3 und 6 mg/kg berichtet (Reinhard *et al.* 2006).

3.2.1.1.7 LC-MS basierte Verfahren

Bis zum Zeitpunkt der BfR-Stellungnahme zum Alkaloidvorkommen in Lupinensamen aus dem Jahr 2017 (BfR 2017) und der EFSA-Stellungnahme zu Chinolizidinalkaloiden in Lebens- und Futtermitteln aus dem Jahr 2019 (EFSA 2019) waren nur vereinzelte LC-MS-basierte Verfahren zum Nachweis von Chinolizidinalkaloiden in verschiedenen Matrices (z. B. Blut (Green *et al.* 2015), Pflanzenteile (Otterbach *et al.* 2019)) in der Literatur beschrieben (Mol *et al.* 2011; Przybył & Kubicki 2011; Carlier *et al.* 2015; Green *et al.* 2015; Lee *et al.* 2019; Otterbach *et al.* 2019).

Seitdem werden zunehmend LC-MS-basierte Verfahren, insbesondere für die Quantifizierung von Chinolizidinalkaloiden in Lupinensamen und lupinensamenhaltigen Lebensmitteln, entwickelt, in unterschiedlichem Umfang validiert und angewendet.

Im Jahr 2020 entwickelten, optimierten und validierten Hwang *et al.* ein UHPLC-MS/MS-basiertes Verfahren zum Nachweis von fünf, in ausreichender Reinheit kommerziell erhältlichen, Chinolizidinalkaloiden (Lupanin, 13 α -OH-Lupanin, Angustifolin, Spartein und Lupinin) in Samen der schmalblättrigen Lupine (*L. angustifolius*) bzw. in daraus hergestellten Lebensmitteln (z. B. Nudeln, Milchersatzprodukten, Keksen) (Hwang *et al.* 2020). Es wurden unter anderem die mittleren Wiederfindungsraten ermittelt. Diese liegen zwischen 89 und 108 % und wurden in Dotierungsexperimenten mit drei Dotierungsstufen bestimmt (25 mg/kg, 500 mg/kg und 2000 mg/kg).

Das Europäische Referenzlabor für Mykotoxine und Pflanzentoxine in Lebens- und Futtermitteln (EURL-MP, *Wageningen Food Safety Research* (WFSR)) stellte im April 2022 das Protokoll für ein LC-MS/MS-Verfahren zur Bestimmung von 15 Chinolizidinalkaloiden (Albin, Anagryrin, Angustifolin, *trans*-13 α -Cinnamoyloxylupanin, Cytisin, Epilupinin, Gramin, 13 α -OH-Lupanin, Isolupanin, Lupanin, Lupinin, Methylcytisin, Multiflorin, Spartein, Thermopsin) in Lupinensamen, getreidebasierten Lebensmitteln, Fleisch- und Milchersatz, Milch und Mischfuttermitteln auf ihrer Homepage zur Verfügung (EU Reference Laboratory for mycotoxins & plant toxins in food and feed 2022). Die Daten der Einzellaborvalidierung wurden nicht veröffentlicht.

Im Jahr 2024 publizierten WFSR und mehrere israelische Institute die Ergebnisse der Untersuchung von israelischen Wildlupinensamen (*L. pilosus* und *L. palaestinus*) auf ihre Chinolizidinalkaloidgehalte (Namdar *et al.* 2024) unter Verwendung der LC-MS/MS-Methode für 15 kommerziell als analytische Standards erhältliche Chinolizidinalkaloide. Darüber hinaus wurden unter Anwendung einer literaturbekannten GC-MS-Methode einige Chinolizidinalkaloide identifiziert und semi-quantifiziert, für die keine Standards kommerziell verfügbar sind. Die im Rahmen der Studie erhobenen Ergebnisse der Einzellaborvalidierung wurden ebenfalls vorgestellt. In Dotierungsexperimenten mit drei Leveln (1 mg/kg, 5 mg/kg und 25 mg/kg) wurden Wiederfindungen zwischen 80 % und 155 % (Ausnahme *trans*-13 α -Cinnamoyloxylupanin mit 45 % - 55 %) und relative Standardabweichungen (n = 6) zwischen 2 % und 14 % für alle untersuchten Analyten ermittelt. Die Bestimmungsgrenze liegt bei 1 mg/kg.

Im September 2022 veröffentlichte das BfR die Ergebnisse einer Studie zum Transfer von Chinolizidinalkaloiden aus der schmalblättrigen Lupine (*L. angustifolius*) in Milch von Milchkühen (Engel *et al.* 2022). Das BfR berichtet in diesem Zusammenhang von zwei hausintern validierten LC-MS/MS-Verfahren zur Bestimmung von neun Chinolizidinalkaloiden (Anagryrin, Angustifolin, Cytisin, 13 α -OH-Lupanin, Isolupanin, Lupanin, Lupinin, Multiflorin und Spartein) in Lupinensamen bzw. Kuhmilch. Für beide Verfahren wurden Wiederfindungsraten zwischen 80 und 110 % und laborinterne Wiederhol- bzw. Vergleichpräzisionen von kleiner als 10 % berichtet. Die Nachweis- und Bestimmungsgrenzen liegen für das Verfahren zur Bestimmung der neun Chinolizidinalkaloide in Lupinensamen bei kleiner als 1 mg/kg bzw. kleiner als 2 mg/kg und für das Verfahren zur Bestimmung der Chinolizidinalkaloide in Milch bei kleiner als 0,001 mg/kg bzw. kleiner als 0,002 mg/kg.

Im Jahr 2023 veröffentlichten Eugelio *et al.* die Ergebnisse der Entwicklung und Validierung eines LC-MS/MS-basierten Verfahrens zur Identifizierung und Quantifizierung von 13 als

Standard kommerziell erhältlichen Chinolizidinalkaloiden (*N*-Formylcytisin, Cytisin, 13 α -OH-Lupanin, *N*-Methylcytisin, Lupinin, Albin, Angustifolin, Multiflorin, Thermopsin, Lupanin, Gramin und Spartein) in Lupinensamen (Eugelio *et al.* 2023). Das Verfahren liefert Wiederfindungsraten zwischen ca. 60 und 110 % und Nachweisgrenzen zwischen 0,001 und 0,025 mg/kg. Mit Hilfe des validierten Verfahrens wurden Lupinensamenproben von *L. albus* untersucht.

Keuth *et al.* berichteten ebenfalls im Jahr 2023 von den Untersuchungen von insgesamt 30 lupinensamenbasierten Lebensmittelprodukten aus dem Einzelhandel in Nordrhein-Westfalen im Zeitraum von 2019 bis 2021 (Keuth *et al.* 2023). Die Lebensmittelproben (z. B. Bitterlupinensamen, Lupinenmehl, Vollkornbrot, lupinenbasierte Milchersatzprodukte und Kaffeeersatz) wurden auf fünf, als Standard kommerziell erhältliche, Chinolizidinalkaloide (13 α -OH-Lupanin, Lupanin, Lupinin, Angustifolin und Spartein) mittels LC-MS/MS untersucht. Für das verwendete Verfahren wurden Nachweis- und Bestimmungsgrenzen von 0,01 bis 0,1 mg/kg bzw. 0,02 bis 0,15 mg/kg ermittelt.

Schryvers *et al.* untersuchten im Jahr 2023 die Auswirkung verschiedener Verarbeitungsprozesse auf den Chinolizidinalkaloidgehalt in Lupinensamen (*L. albus*) und in lupinensamenbasierten Lebensmitteln (Schryvers *et al.* 2023). In diesen Untersuchungen wurde ein UHPLC-MS/MS-Verfahren, basierend auf den Methoden von Horna (Vanerková *et al.* 2014) und Hwang (Hwang *et al.* 2020), zur Quantifizierung von fünf Chinolizidinalkaloiden (Spartein, Lupanin, Lupinin, 13 α -OH-Lupanin und Angustifolin) in Lupinensamen und Matrices mit hohem Fettgehalt (Kekse) entwickelt und validiert. Die Bestimmungsgrenze dieses Verfahrens liegt für Spartein und Angustifolin bei 0,05 mg/kg und für Lupanin, Lupinin und 13 α -OH-Lupanin bei 0,1 mg/kg. Die für das Verfahren ermittelten Wiederfindungsraten liegen für drei untersuchte Dotierungslevel pro Analyt zwischen 76 und 110 % (Dotierungslevel zwischen 50 μ g/kg und 10.000 μ g/kg). Darüber hinaus wurde ein Screening-Verfahren mittels UHPLC-HR-MS zur Identifizierung anderer relevanter Chinolizidinalkaloide, für die keine Standardsubstanzen zur Verfügung stehen, in Lupinensamen und lupinensamenhaltigen Lebensmitteln angewendet.

In einer darauffolgenden Studie untersuchten Schryvers *et al.* den Transfer von Chinolizidinalkaloiden in tierische Lebensmittel (Kalbsfleisch und -leber) (Schryvers *et al.* 2024a). Hierfür wurde die UHPLC-MS/MS-Methode erweitert und insgesamt für sieben Analyten (Lupanin, 13 α -OH-Lupanin, Lupinin, Spartein, Agustifolin, Multiflorin und Albin) und die relevanten Matrices (Lupinensamen, lupinensamenhaltiges Mischfuttermittel, Kalbsleber, Kalbsfleisch) validiert. Die ermittelten Bestimmungsgrenzen liegen für die Mehrheit der untersuchten Analyt-Matrix-Kombinationen bei 0,01 mg/kg und höchstens bei 0,05 mg/kg. In Dotierungsexperimenten mit drei Leveln (10 oder 50 μ g/kg, 200 μ g/kg und 1000 μ g/kg) wurden Wiederfindungen zwischen 74 % und 114 % ermittelt (Ausnahme Angustifolin in Kalbfleisch mit 64 % - 69 %). Die laborinterne Wiederhol- und Vergleichspräzision lag für alle untersuchten Analyt-Matrix-Kombinationen unter 20 %.

Die Extraktion der Chinolizidinalkaloide beruht in allen der zuvor beschriebenen Verfahren auf einer Fest-Flüssig- bzw. Flüssig-Flüssig-Extraktion mit einer Mischung aus Wasser und einem organischen Lösungsmittel (z. B. Methanol, Acetonitril) und ggf. Ameisensäure, gefolgt von Zentrifugation, Verdünnung und ggf. Filtration. Im Falle der vom BfR vorgestellten Verfahren beinhaltet die Probenvorbereitung zusätzlich eine Proteinfällung bei -80 °Celsius (C) und für einige Matrices die Entfettung mit *n*-Hexan (Engel *et al.* 2022). Das Verfahren von Eugelio *et*

al. beinhaltet zusätzlich eine Festphasenextraktion (SPE) (Eugelio *et al.* 2023). Für Kalbsleber und -fleisch verwenden Schryvers *et al.* eine dispersive Festphasenextraktion (dSPE) (Schryvers *et al.* 2024a).

Die im Jahr 2023 von Khedr *et al.* entwickelte und validierte LC-MS/MS-Methode zur Bestimmung von fünf Chinolizidinalkaloiden (Angustifolin, Isolupanin, 13 α -OH-Lupanin, Lupanin und Spartein) in Lupinensamen nutzt dahingegen eine modifizierte QuEChERS-Probenvorbereitung (Khedr *et al.* 2023). Für die Methode wurde eine Bestimmungsgrenze von 0,01 mg/kg und Wiederfindungsraten zwischen 72 und 109 % für alle untersuchten Chinolizidinalkaloide ermittelt. Mittels der neu entwickelten Methode wurde das Chinolizidinalkaloidprofil von verschiedenen Sorten von fünf Lupinenarten untersucht (*L. angustifolius*, *L. cosentinii*, *L. albus*, *L. luteus*, *L. mutabilis*).

Die Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES) stellte im September 2022 auf dem 11. Symposium zu „Recent Advances in Food Analysis“ eine LC-MS/MS-Multimethode für 12 Chinolizidinalkaloide in trocknen und flüssigen Lebensmitteln vor und veröffentlichte hierzu einen Auszug im Abstract-Band des Symposiums (Czerwenka & Dorn 2022). Details zu den untersuchten Analyten und Matrices sowie zur Validierung wurden in dem Auszug nicht veröffentlicht.

3.2.1.1.8 Standardsubstanzen, zertifizierte Referenzmaterialien und Eignungsprüfungen

Ein wichtiger, aber weiterhin limitierender Faktor bei der Quantifizierung von Chinolizidinalkaloiden ist die Verfügbarkeit von kommerziell, in ausreichender Reinheit, erhältlichen Referenzstandards. Diese Limitation wurde vom BfR (BfR 2017) und der EFSA (EFSA 2019) bereits beschrieben und besteht gegenwärtig immer noch. Eine langsam steigende Anzahl an verfügbaren Standardsubstanzen spiegelt sich in einem zunehmenden Spektrum an zuverlässig quantifizierbaren Analyten in neueren Publikationen wider. Isotopenmarkierte Standards sind weiterhin nicht kommerziell erhältlich. Eignungsprüfungstests für die Bestimmung von Chinolizidinalkaloiden in Lebensmitteln und in diesem Zuge Referenzmaterialien sind dahingegen seit dem Jahr 2023 erstmalig kommerziell verfügbar.

3.2.1.2 Allergene Proteine in der Lupine

Als toxikologisch relevante Inhaltsstoffe kommen, neben Chinolizidinalkaloiden, bestimmte weitgehend hitzestabile allergene Proteine in der Lupine vor. Sie können Kreuzreaktionen mit den Allergenen anderer Hülsenfrüchte zeigen und zu Kreuzallergien führen. Daneben sind auch isolierte Sensibilisierungen und Allergien gegen Lupineneiweiß beschrieben.

3.2.2 Gefahrencharakterisierung

3.2.2.1 Daten zur Toxizität von Chinolizidinalkaloiden

Im Folgenden werden bewertungsrelevante Daten zur Toxizität der Samen von *L. albus*, *L. angustifolius*, *L. luteus* und *L. mutabilis* bzw. der enthaltenen Chinolizidinalkaloide nach peroraler Exposition zusammengestellt.

3.2.2.1.1 Toxikokinetik

Bezüglich der Toxikokinetik der Chinolizidinalkaloide liegen nur sehr wenige Daten vor. Die Literaturrecherche brachte nur wenige neue Erkenntnisse. Im Folgenden sind die wichtigsten Informationen zur Toxikokinetik zusammengefasst. Diese stammen primär aus den vorherigen Stellungnahmen des BfR von 2017 und der EFSA von 2019 (BfR 2017; EFSA 2019).

Zu Spartein ist bekannt, dass es beim Menschen nach peroraler Gabe zu 70 % aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert wird, wobei nach 45 Minuten maximale Plasmakonzentrationen erreicht werden. Nach intravenöser Gabe von Sparteinsulfat werden 34 % der Substanz als unverändertes Spartein innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin ausgeschieden. Ungefähr 50 % des Sparteins ist an Plasmaproteine gebunden. Spartein wird durch das Cytochrom P-450-Isoenzym CYP2D6 metabolisiert, das jedoch 5-10 % der Bevölkerung aufgrund eines genetischen Polymorphismus nicht als funktionelles Enzym besitzen. Diese sog. langsamen Metabolisierer („poor metabolizers“, PM) weisen nach Exposition sowohl einen höheren Sparteinplasmaspiegel als auch eine höhere Plasmahalbwertszeit als die Normalbevölkerung auf und scheiden mehr als 95 % der peroral verabreichten Dosis als unverändertes Spartein mit dem Urin aus. Diese Umstände machen die Nichtmetabolisierer für unerwünschte Sparteinwirkungen empfindlicher als Individuen mit funktionalem CYP2D6-Metabolismus (Schomerus *et al.* 1978; Eichelbaum *et al.* 1979; Thies 1986; Blaschek *et al.* 2006; Aktories *et al.* 2009).

Wittenburg und Nehring verabreichten Ratten Lupaninhydrochlorid mit dem Futter. Das aufgenommene Lupanin wurde zu 70 - 80 % wieder ausgeschieden, wobei 50 - 70 % im Urin ausgeschieden und nur 10 bis 14 % über den Kot eliminiert wurden. Dabei wurde etwa die Hälfte des aufgenommenen Lupanins als hydroxyliertes Lupanin und etwa der gleiche Anteil unverändert mit dem Harn oder Kot ausgeschieden (Wittenburg & Nehring 1965). In einer weiteren Studie an Ratten wurden nach Gabe von 10 mg Lupanin für „normale“ Metabolisierer („extensive metabolizers“ (EM)) und 4 Nichtmetabolisierer bezogen auf CYP2D6 Halbwertszeiten von $6,2 \pm 0,5$ h (EM) bzw. $6,5 \pm 0,9$ h (PM) beobachtet (Pettersson *et al.* 1994).

3.2.2.1.2 Toxikodynamik

Mehrere Studien konnten *in vitro* eine Interaktion von Lupinenalkaloiden mit isolierten nikotinergen und muskarinergen Acetylcholin-Rezeptoren nachweisen (Yovo *et al.* 1984; Schmeller *et al.* 1994).

Weitere Studien zeigten, dass Spartein Natriumkanäle blockiert und die Kaliumpermeabilität von Nerven- und Pankreaszellen reduziert. Außerdem wirken Spartein und Lupanin (jeweils 300 µM) hemmend an den Natrium- und Kaliumkanälen isolierter Froschmuskelzellen von *Xenopus laevis* (Blaschek *et al.* 2023).

Lupinenalkaloide wirkten *ex vivo* uteruskontrahierend. Am isolierten Kaninchenuterus wirkt Lupinin nur $1/5$, Lupanindihydrochlorid nur $1/15$ so stark wie Sparteindisulfat (Ligon 1941; Gessner

& Orzechowski 1974). Lupinenalkaloide wirken am isolierten Herzen antiarrhythmisch, in dem sie Vorhof- und Kammerflattern durch Verlangsamung der Reizleitung beseitigen. Die antiarrhythmische Wirkung nimmt von Spartein über Lupanin zu 13 α -OH-Lupanin ab (Czarnecka *et al.* 1967; Raschack 1974).

Während die meisten experimentellen Daten zu isolierten Chinolizidinalkaloiden nur für Spartein und Lupanin vorliegen, ist über das toxikokinetische und -dynamische Verhalten anderer möglicherweise relevanter Chinolizidinalkaloide wie beispielsweise Albin oder Angustifolin wenig bekannt.

3.2.2.1.3 Akute, subakute, subchronische und chronische Toxizität

Zur akuten, subakuten, subchronischen und chronischen Toxizität liegen nur einige wenige Studien vor, die bereits ausführlich in der Stellungnahme des BfR von 2017 und der EFSA von 2019 aufgeführt sind (BfR 2017; EFSA 2019). Eine aktualisierte Literaturrecherche ergab wenige neue Erkenntnisse, die im Folgenden zusammen mit den wichtigsten Aussagen aus vorherigen Stellungnahmen kurz dargestellt werden.

Petterson *et al.* und Stobiecki *et al.* nutzten für ihre Studien zur akuten Toxizität Extrakte aus den Samen von *L. angustifolius* und verabreichten diese an männliche Wistar-Ratten bzw. männliche und weibliche Mäuse. Es wurden perorale LD₅₀-Werte zwischen 750 – >4000 mg/kg KG ermittelt. 1 - 16 Minuten nach der Verabreichung reagierten die Tiere mit nervalen Symptomen wie Tremor, gefolgt von Konvulsionen, Zyanose, Kollaps und Tod. Ratten, die die Behandlung überlebt hatten, zeigten keine anhaltenden klinischen Zeichen von Toxizität (Petterson *et al.* 1987; Stobiecki *et al.* 1993).

Für die isolierten Chinolizidinalkaloide Lupanin und Spartein konnten nach peroraler Gabe an männliche Swiss-Mäuse LD₅₀-Werte von 410 mg/kg bzw. 220 mg/kg ermittelt werden. Die Symptome mit Tremor und tonisch-klonischen Krämpfen ähnelten den o. g. Symptomen (Yovo *et al.* 1984). Für männliche Wistar-Ratten wird ein peroraler LD₅₀-Wert von 1664 mg Lupanin/kg angegeben (Petterson *et al.* 1987).

Boschin *et al.* berichten, dass es im Jahr 2016 in Norditalien zu einer Vergiftung von über 2000 Schweinen kam, die versehentlich über 2 bis 13 Tage mit alkaloidreichen Lupinensamen kontaminiertes Futter erhalten hatten. Der Chinolizidinalkaloidgehalt im Futter betrug zwischen 51 und 1245 mg/kg. Die Symptome reichten von teilweise schwerer Futterverweigerung über erweiterte Pupillen, vermehrten Speichelfluss, Liegeverhalten und Erbrechen. Bei den 23 Todesfällen ergaben Untersuchungen, dass Magendrehungen bzw. Magen-Darm-Blähungen hierfür ursächlich waren. Eine Analyse des Futters zum Profil der Chinolizidinalkaloide zeigte, dass meist um die 80 % Lupanin enthalten waren, gefolgt von 5-17 % Multiflorin, 3-11 % Albin und 3-11 % 13 α -OH-Lupanin (Boschin *et al.* 2022).

In einer von Butler *et al.* durchgeführten Studie (Butler *et al.* 1996) nahmen Ratten über 3 Monate Futter, das aufgrund seines Gehalts an Mehl, das von Samen von *L. angustifolius* abstammte, ungefähr 2,9 - 6,6 mg Lupinenalkaloide/kg KG/Tag auf. Zusätzlich wurden drei Gruppen zusätzlich Alkaloide im Futter zugesetzt, was einer Aufnahme von 50 (Kontrollgruppe), 250, 1050 bzw. 5050 mg/kg entsprach. Die relativen Lebergewichte von weiblichen Tieren der höchsten Dosisgruppe zeigten eine dosisabhängige Erhöhung im Vergleich zu denen der Kontrollgruppe. Ferner konnten veränderte Foci von Leberparenchymzellen (EFSA 2012) und nach 45 Behandlungstagen geringe hämatologische Veränderungen festgestellt werden, die laut den Autoren jedoch nicht von biologischer Bedeutung sind.

In einer 90-Tage-Studie von Robbins *et al.* (Robbins *et al.* 1996), nahmen Ratten 10, 30, 100, 500 mg Lupinenalkaloide/kg KG/Tag in Form eines Extrakts aus Samen von *L. angustifolius* über das Futter auf. Es wurden keine hämatologischen Veränderungen gesehen. Die Autoren beschreiben jedoch eine Körpergewichtsverminderung in den beiden oberen Dosisgruppen und leiten darauf bezogen einen NOAEL von 30 mg/kg KG/Tag ab. In der Höchstdosisgruppe wurden für beide Geschlechter und in der niedrigsten Dosisgruppe für die Männchen signifikant erhöhte relative Lebergewichte festgestellt. Da die Körpergewichtsreduktion einzig durch die verminderte Futtermittelaufnahme infolge des bitteren Geschmacks der Lupinenalkaloide bedingt sein könnte, diskutieren die Autoren, ob ein NOAEL von 100 mg/kg KG/Tag adäquater sei.

In einer zwölfwöchigen Fütterungsstudie an Sprague-Dawley Ratten, in der entbitterte Samen von *L. mutabilis* als einzige Proteinquelle dienten, wurden keine adversen Effekte festgestellt (Schoeneberger *et al.* 1987).

Ballester *et al.* stellten in einer 16-wöchigen Fütterungsstudie mit Ratten, die Futter, das zu mehr als der Hälfte aus *L. albus* bzw. *L. luteus* bestand, keine Änderungen bezüglich der Futtermittelaufnahme, Körpergewichtsentwicklung, Organengewichte sowie makroskopischer und mikroskopischer Organuntersuchungen im Vergleich zur Kontrollgruppe fest. Die geschätzte Alkaloidaufnahme betrug laut EFSA 26,6 bzw. 42,3 mg Alkaloide/kg KG/Tag. Der daraus abgeleitete NOAEL ist somit die höchste getestete Dosis, entsprechend 26,6 mg *L. albus*-Alkaloide/kg KG/Tag bzw. 42,3 mg *L. luteus*-Alkaloide/kg KG/Tag (Ballester *et al.* 1980; EFSA 2012).

In einer neunmonatigen Fütterungsstudie stellte die gleiche Arbeitsgruppe signifikant verminderte Lebergewichte bei Ratten fest, die Futter erhielten, das zu 51,8 % aus Mehl, das von Samen von *L. albus* (Kultivar: Multilopa) stammte, bestand (Lupaningehalt des Lupinenmehls: 0,025 %; geschätzte Lupaninaufnahme: 11,7 mg Lupanin/kg KG/Tag). Weitere adverse Effekte wurden nicht gesehen (Ballester *et al.* 1982; EFSA 2012).

Außerdem wurden Langzeitfütterungsuntersuchungen an Tieren, insbesondere Nagern, durchgeführt, mit dem Hauptziel, den ernährungsphysiologischen Nutzen von Samen von *L. angustifolius* und *L. albus* zu untersuchen (Jecsei *et al.* 1986; Grant *et al.* 1993; Grant *et al.* 1995; Rahman 2000). Vielfach wurde in diesen Studien der Alkaloidgehalt der verabreichten Samen nicht angegeben. Diese Studien sind bezüglich ihres Studiendesigns zur Beurteilung einer möglichen chronischen Toxizität oder Kanzerogenität daher nicht geeignet.

Bezüglich der Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität stellten Ballester *et al.* in den F₁- und F₂-Generationen der oben beschriebenen neunmonatigen Fütterungsstudie als einzigen Unterschied zwischen den behandelten männlichen und weiblichen Tieren und den Kontrolltieren eine signifikante Reduktion der relativen Lebergewichte fest (Ballester *et al.* 1982; Ballester *et al.* 1984).

3.2.2.1.4 Daten zur Genotoxizität

Lupanin und eine Alkaloidpräparation aus *L. angustifolius* erwiesen sich in Genotoxizitätsstudien (bakterieller Mutagenitätstest (Ames-Test) mit und ohne metabolische Aktivierung) als negativ (Pettersson 1998; Santiago Quiles *et al.* 2010). Aufgrund der limitierten Datenlage lässt sich das genotoxische Potenzial der Chinolizidinalkaloide zum jetzigen Zeitpunkt nicht beurteilen.

Auch in einer neueren Studie von Schreiber *et al.* zeigten Spartein, Lupinin, Lupanin, 13 α -OH-Lupanin und Angustifolin im Ames-Test und Mikrokerntest keine genotoxische Aktivität. Die

Studie weist aber einige Limitationen auf. So lag die höchste getestete Konzentration beispielsweise bei 100 µM, wobei keine Zytotoxizität beobachtet wurde. Der Mikrokerntest an HepG2-Zellen erfolgte zudem nur ohne metabolisches Aktivierungssystem (Schreiber *et al.* 2025).

3.2.2.1.5 Arzneiliche Verwendung von Spartein

(-)-Sparte in wurde in der Vergangenheit als antiarrhythmischer und oxytocischer Wirkstoff in Arzneimitteln eingesetzt. Im Gegensatz zu anderen Chinolizidinalkaloiden aus Lupinensamen liegen daher zur Dosis-Wirkungs-Beziehung von Spartein(-sulfat) aufgrund der pharmazeutischen Anwendung Humandaten vor, die im Detail bereits in den Stellungnahmen von EFSA und BfR beschrieben sind (BfR 2017; EFSA 2019). Therapeutische Dosen für Sparteinsulfat werden hier mit 800 bis 1000 mg pro Tag für die akute und 400 bis 500 mg pro Tag für die chronische Behandlungen von Herzrhythmusstörungen angegeben, wobei die Tagesdosis auf vier bis fünf Einzeldosen verteilt wurde. Zur Behandlung von Tachykardien wurden Einzeldosen mit 100 bzw. 200 mg Sparteinsulfat pro Tablette bzw. Ampulle verwendet. Es wurde auch über antifibrillatorische Eigenschaften bei einer Dosis von 20 mg berichtet.

Die geringste Dosis, die die EFSA als Effektdosis für antiarrhythmische Wirkung beim Menschen aus Literaturdaten identifiziert hat, liegt demnach bei 20 mg Sparteinsulfat und entspricht 0,29 mg Sparteinsulfat bzw. 0,16 mg Spartein pro kg KG für einen 70 kg schweren Erwachsenen (EFSA 2019).

Für Spartein als Antiarrhythmikum wird eine große therapeutische Breite beschrieben, wobei die therapeutische Dosis von Sparteinsulfat mit maximal 4 mg/kg KG pro Einzeldosis benannt wird und toxische Dosen, die zu Atemlähmung bzw. Herzstillstand führen können, mit 40 bzw. 90 mg/kg KG angegeben werden. Für Kleinkinder werden bereits Dosen von 50 mg als toxisch angesehen. Zwei Kleinkinder starben beispielsweise nach Einnahme von 413 mg Spartein Perivar Dragees (Späth 1982; Blaschek *et al.* 2023).

Sparte in wirkt auf das Nervensystem und wird in geringen Dosen als zentral erregend beschrieben, wohingegen höhere Dosen zu peripherer Atemlähmung, Bradykardie bis hin zum Herzstillstand führen können.

Als anticholinerg wirkende Substanz entfaltet es eine Vielzahl an unerwünschten Wirkungen und kann zu einem charakteristischen Symptomkomplex (anticholinerges Syndrom) führen, wobei in den meisten Fällen nur einzelne der peripheren und zentralen Symptome und nicht das Vollbild des anticholinergen Syndroms zu beobachten sind. Zu den Vergiftungssymptomen nach Sparteinaufnahme zählen u. a. Mund- und Hauttrockenheit sowie Hautrötung, Pupillenweitstellung (Mydriasis) und Akkomodationsstörungen, Blasen- als auch Darmlähmung, Hyperthermie, Herzrhythmusstörungen, Hypertonie, Schluckstörungen, Schläfrigkeit, Abnahme des Kraftgefühls in den Beinen, Kopfschmerzen, Schwindel und Konzentrationsstörungen sowie beispielsweise Leberenzymveränderungen (Thies 1986).

Sparte in wurde auch wegen seiner oxytocinähnlichen Wirkung in der Geburtshilfe eingesetzt und zur Anregung und Verstärkung von Wehen verwendet. Hierbei wurden Einzeldosen bis zu 150 mg benannt, wobei Gesamtdosen bis zu 600 mg eingesetzt wurden. Sparteinsulfat wurde dabei intramuskulär injiziert. Berichten zufolge führte die Verwendung von Sparteinsulfat als wehenförderndes Mittel zu Todesfällen bei den Föten sowie zu Uterusrupturen. Die auftretenden Komplikationen waren vergleichbar mit denen von intravenös appliziertem Oxytocin (Newton *et al.* 1966). Individuelle Unterschiede, sowohl hinsichtlich der

therapeutischen Wirkung als auch hinsichtlich auftretender Nebenwirkungen, können z. T. durch den genetischen Polymorphismus des Isoenzym CYP2D6 erklärt werden (siehe dazu 3.2.2.1.1).

Zudem wurde Spartein auch als potenzieller Wirkstoff zur Behandlung von Venenerkrankungen diskutiert (Kreuzer & Lüth 1959).

Im volkstümlichen Bereich wird Besenginster (*Cytisus scoparius*) aufgrund seiner hohen Gehalte an Chinolizidinalkaloiden (bis zu 1,5 % in den Samen, bis zu 0,8 % in den Blättern) mit dem Hauptalkaloid Spartein zur Behandlung von Herz-Kreislaufbeschwerden oder Hypotonie angewendet. Auch hier wurden Vergiftungserscheinungen wie Übelkeit, Bauchschmerzen, Durchfall, Krämpfen und Erbrechen, Kreislaufkollaps und Herzrhythmusstörungen beschrieben (Wink *et al.* 1983; Chrubasik-Hausmann 2022; Informationszentrale gegen Vergiftungen NRW 2024).

3.2.2.1.6 Vergiftungsfälle und Fallberichte nach Verzehr lupinensamenhaltiger Lebensmittel

Es ist anzumerken, dass die Symptome nach Verzehr von Lupinensamen mit hohen Alkaloidgehalten sehr unterschiedlich ausfallen können und sowohl den Verdauungstrakt als auch das Herz-Kreislaufsystem sowie das Nervensystem betreffen. Zu den typischen Symptomen einer moderaten Vergiftung zählen Pupillenerweiterung, Schwindel, Übelkeit, Mundtrockenheit, Magenschmerzen, Erbrechen, Durchfall und/oder auch Herzbeschwerden. Diese zum Teil sehr unspezifischen körperlichen Symptome lassen sich nicht immer einer eindeutigen Ursache zuordnen, da sie auch bei anderen Krankheiten auftreten können. Eine Dunkelziffer von nicht erfassten bzw. gemeldeten Vergiftungserscheinungen bzw. körperlichen Beschwerden nach Verzehr von lupinensamenhaltigen Lebensmitteln kann daher angenommen werden. Schwere Symptomatiken nach einer Vergiftung mit Chinolizidinalkaloiden sind oft gekennzeichnet durch Curare-ähnliche Lähmungserscheinungen (Paralyse) und Krämpfe bis hin zum Tod, ausgelöst durch Atemlähmung bzw. Erstickung oder Herzstillstand (Schmidlin-Mészáros 1973).

Details zu Vergiftungsfällen, die im Zusammenhang mit dem Verzehr von Lupinensamen stehen und vor dem Jahr 2017 veröffentlicht wurden, sind in den früheren Stellungnahmen des BfR und der EFSA beschrieben (BfR 2011, 2017; EFSA 2019).

Berichte aus den deutschen Giftinformationszentren (GIZ)

Das BfR hat eine Umfrage bei den deutschen Giftinformationszentren zu Expositionsfällen mit Lupinen(-produkten) für den Zeitraum 2016 - 2021 durchgeführt.

Die GIZ-Umfrage wurde von vier der sieben deutschen GIZ beantwortet (Tabelle A1 im Anhang). Diese GIZ decken ca. 50 % der Anfragen an die deutschen GIZ ab. Es wurden im abgefragten Zeitraum von sechs Jahren 160 Fälle dokumentiert. Im vorherigen Vergleichszeitraum (2010 - September 2015) wurden durch (damals) acht von acht GIZ (100 % der Anfragen an die deutschen GIZ) insgesamt 130 Expositionen berichtet.

Die Tabelle A1 im Anhang zeigt, dass die oralen Expositionen im letzten abgefragten Zeitraum von 2016 bis 2021 zu 76 % (107/141) durch die Aufnahme von Pflanzen und zu 9 % (12/141) durch die Aufnahme von Lebensmitteln verursacht wurden. Im Zeitraum 2010 bis September 2015 waren dagegen 92 % der oralen Expositionen auf die Aufnahme von Pflanzen und nur 6 % auf die Aufnahme von Lebensmitteln zurückzuführen.

Im Hinblick auf den Schweregrad der Vergiftung verliefen die Expositionen zu 78 % asymptomatisch. In 18 % der Fälle wurde eine leichte und in 3 % eine mittlere Symptomatik erfasst. Im Zeitraum 2010 bis September 2015 waren 76 % der Fälle asymptomatisch und 24 % mit leichter Symptomatik. Es wurden im früheren Zeitraum keine Fälle mit mittlerer oder schwerer Symptomatik berichtet.

Detaillierte Angaben zu Einzelfällen haben zwei von sieben GIZ gemacht (Tab. A2 im Anhang). Es wurden 94 Expositionen berichtet, davon 85 mit Pflanzen und neun mit Lebensmitteln. Dabei wurden am häufigsten Samen und Hülsen von Lupinenpflanzen oral aufgenommen.

Es wurde über 17 Fälle mit leichter und vier Fälle mit mittelschwerer Symptomatik berichtet (Schweregrad (PSS) 2 (mittlere Symptomatik)¹: 2 x Sud von Samen, 1 x Joghurt, 1 x Kontakt mit Pflanzensaft). Am häufigsten wurden Schwindel, Übelkeit mit Erbrechen und Missempfindungen benannt.

Die Altersgruppe, die hier am häufigsten vertreten war, sind Kleinkinder (40 Expositionen), gefolgt von Erwachsenen (27 Expositionen) und Schulkindern (17 Expositionen).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bei Extrapolation der berichteten Fälle von vier GIZ auf die mögliche Anfragenzahl aller GIZ (geschätzt 320 Anfragen) eine deutliche Zunahme zum vorherigen Abfragezeitraum (2010 - September 2015) festzustellen ist. Der Anteil der Expositionen mit Lebensmitteln ist dabei aber nur gering gestiegen, es dominiert weiterhin die Exposition gegenüber Pflanzen. Der Anteil asymptomatischer Fälle ist beinahe gleichgeblieben. Im aktuellen Zeitraum wurden jedoch auch Fälle mit mittlerer Symptomatik (PSS 2) berichtet. Hierbei wurde ein Fall eindeutig mit der Aufnahme eines Lebensmittels (Lupinenjoghurt) in Verbindung gebracht. Darüber hinaus zeigte sich bei zwei Patienten eine leichte Symptomatik (PSS 1, u. a. Schwindel, Übelkeit, Koordinationsstörung) nach Aufnahme von Patties aus Lupinen (vgl. Tab. A2 im Anhang).

Es ist anzumerken, dass die Umfrage nur von einem Teil der GIZ beantwortet wurde und die Datenabfrage retrospektiv erfolgte. Durch die GIZ waren daher nur die Fälle identifizierbar, die das Rumpfwort „Lupine“ in der vom GIZ vergebenen Bezeichnung der Noxen tragen, nicht aber beispielweise lupinensamenhaltige Produkte, die ohne das Rumpfwort Lupine gespeichert sind. Die Datenerfassung erfolgt nach medizinisch/toxikologischen Gesichtspunkten, weswegen bestimmte Details, wie die genaue Artenbezeichnung von Pflanzen, nicht zwingend dokumentiert werden. Die Mehrzahl der Fälle kann von den GIZ nicht nachverfolgt werden. Deshalb entspricht der Schweregrad üblicherweise dem, der zum Zeitpunkt des (letzten) Anrufs erfasst wurde.

Berichte aus der BfR-Falldatenbank (national)

Folgende Fälle von adversen Effekten im Zusammenhang mit einer Exposition gegenüber Lupinen bzw. Lupinenzubereitungen sind dem BfR (BfR-Falldatenbank) für den Zeitraum 2016 – 2021 gemeldet worden:

- Eine weibliche erwachsene Person: Verzehr eines Auflaufs, der mit veganem Käse aus Lupinenmehl überbacken wurde. Hier kam es zu ausgeprägten gastrointestinalen Beschwerden (Erbrechen, Durchfall), Kopfschmerzen (BfR: Einstufung mittlerer

¹ Der Schweregrad (PSS (Poisoning Severity Score)) teilt die Gesundheitsstörungen bei Vergiftungen in folgende Schweregrade ein: 0=asymptomatisch; 1=leichte, 2=mittlere und 3=schwere Symptomatik, oder: „nicht zu beurteilen“.

Schweregrad). Weitere Personen, die das Gericht ebenfalls verzehrt hatten, zeigten keine Symptome.

- Zwei Personen (Mutter und Tochter (13 Jahre)): Verzehr von Süßlupinenschrot in Gemüsegericht. Ein unangenehmer Geschmack fällt auf. Tochter: kurzzeitiges Erbrechen (BfR: Einstufung leichter Schweregrad), Mutter: starkes Erbrechen und Kopfschmerzen über mehrere Tage (BfR: Einstufung mittlerer Schweregrad). Lupinenschrot wurde durch das BfR untersucht: die Probe wies einen Chinolizidinalkaloidgehalt knapp über dem von diversen Staaten festgelegten Maximalwert von 200 mg/kg Chinolizidinalkaloide für Lupinenprodukte auf. Die ausgeprägte gastrointestinale Symptomatik lässt sich durch den gemessenen Chinolizidinalkaloidgehalt nicht erklären.
- Bei der Vorstellung der oben aufgeführten Fälle im Rahmen der Sitzung der BfR-Kommission „Bewertung von Vergiftungen“ im November 2021 wurde das BfR über einen weiteren Fall mit mittelschwerer Symptomatik unterrichtet, bei dem versehentlich das Wasser, das zur Entbitterung von weißen Lupinen verwendet wurde, getrunken wurde (hierbei handelt es sich sehr wahrscheinlich um einen Fall, der auch von „GIZ 1“ in Tabelle A2 im Anhang übermittelt wurde).

Berichte aus freier Literatursuche (international)

Das BfR hat für den Zeitraum 2017 bis Juli 2024 Berichte zu Vergiftungsfällen bzw. Fällen mit adversen Effekten, die im Zusammenhang mit dem Verzehr von lupinensamenhaltigen Lebensmitteln und Lupinensamen stehen, recherchiert und Details der identifizierten Berichte nachfolgend aufgelistet.

- 63-jähriger Mann und seine Frau: Verzehr von etwa 300 ml bzw. 100 ml Wasser, in dem über mehrere Stunden Lupinen (aus Ecuador) eingeweicht wurden. Mann erbricht mehrmals 15 Minuten nach Verzehr. Mehrfache Vorstellung in der Notfallstation begründet durch plötzliches Auftreten und wieder Abklingen verschiedener Symptome des anticholinergen Syndroms (Beschwerden beim Wasserlassen, Verwirrtheit, Halluzinationen, Blähungen, trockene Haut, geweitete Pupillen) zu unterschiedlichen Zeitpunkten bis zu 15 Stunden nach Exposition. Frau zeigt vergleichbare Symptomatik (Veränderung Sehkraft, Angstzustand, Verdauungsbeschwerden, Schwindelgefühl, Übelkeit, Schwäche). Symptomlosigkeit beider Personen nach 24 Stunden. Labormessung der Lupanin- und Sparteingehalte in der Expositionsquelle und den Patientensera (2 Stunden nach Exposition): Einweichwasser: 3,1 mg/ml Lupanin, 0,89 mg/ml Spartein; Serum Mann: 170 ng/ml Lupanin, < 1 ng/ml (LOD) Spartein; Serum Frau: 71 ng/ml Lupanin, < 1,3 ng/ml Spartein. Laut Autoren gibt es einen Zusammenhang zwischen der Schwere der Symptome und den gemessenen Serumgehalten (Li *et al.* 2017).
- Einjähriger Junge (möglicherweise aus Peru): Aufnahme eines unverarbeiteten und rohen Lupinensamens (*L. mutabilis* Sweet, „chocho“) 3 Stunden vor Einweisung ins Krankenhaus. Erstsymptome: Akute Atemnot im Schlafzustand, bläuliche Verfärbung um den Mund, starker Husten. Endoskopie: Lupinensamen im Magen(-eingang). 6 Stunden nach Einweisung: Bewusstseinsveränderung, flache Atmung, Pupillenweitstellung und trockene Schleimhäute, aufgeblähter Bauchraum. Nach 24 Stunden verbesserter mentaler Status; nach 48 Stunden wässriger Stuhl einhergehend

mit Elimination des Samens, keine neurologischen Anzeichen; nach 72 Stunden Entlassung (Flores-Pamo *et al.* 2018).

- 48-jähriger Mann (Argentinien): Aufnahme von homöopathischem Arzneimittel gegen Osteoarthritis mit vermutlich hohen Mengen an *L. mutabilis*. Symptome (nach 6 Stunden) bei Einweisung in die Notaufnahme: übermäßige Pupillenweitstellung (bilaterale hyporeaktive Mydriasis), Sehunschärfe, Schwindel, Palpitationen. Nach 12 Stunden normale Pupillenweitstellung (symptomlos) (Alessandro *et al.* 2017).
- 56-jährige Frau (aus Italien, Fall in Frankreich): Verzehr von zwei Handvoll Lupinensamen (unvollständig verarbeitet). Symptome nach einer Stunde: Übelkeit, Erbrechen, Schwindelgefühl, Sehunschärfe, Mundtrockenheit. Nach 7 Stunden Kontakt zur Notaufnahme, Einweisung, Hydrierung und Entlassung nach einigen Stunden (Schmitt *et al.* 2019).
- 38-jähriger Mann (Frankreich): Verzehr von Kochwasser von Lupinensamen. Symptome nach 3 Stunden: Erbrechen, Schwindelgefühl, Sehunschärfe, Harnretention. Einweisung in die Notaufnahme nach einigen Stunden: Anurie wird mit intravenös verabreichter Flüssigkeit und Katheter behandelt. Entlassung (symptomlos) am nächsten Tag. Keine medizinische Vorgeschichte bekannt (Schmitt *et al.* 2019).
- 39-jähriger Mann (Portugal): Verzehr einer großen Menge selbst geernteter und zubereiteter Lupinensamen. Nach 3 Stunden Symptome und Einweisung in die Notaufnahme (9 Stunden nach Verzehr): Sehunschärfe, Augen- und Mundtrockenheit, Angstzustand, fixierte bilaterale Pupillenweitstellung ohne Akkommodationsreflex, Unruhe. 16 Stunden nach Beginn der Symptome vollständige Genesung. Keine medizinische Vorgeschichte bekannt (Silva *et al.* 2020).
- 73-jähriger Mann: Verzehr von geringfügig eingeweichten Lupinensamen. Kurze Zeit später Auftreten von trockener Kehle, Mundtrockenheit, Schwindelgefühl und Erbrechen. Einweisung Notaufnahme: Verwirrtheit, irregulärer Herzrhythmus, Angstzustand, trockene Mundschleimhaut, Pupillenweitstellung. Behandlung mit Benzodiazepin. Entlassung (symptomlos) am nächsten Tag. Seine Frau hat ebenfalls diese Lupinensamen verzehrt: keine Symptomatik beschrieben (Agnew *et al.* 2020).
- 40-jährige Frau (möglicherweise Jordanien): Verzehr von 15 Minuten gekochten Bitterlupinensamen (20 Stück, $\approx$ 60 g). Symptomentwicklung nach 30 Minuten. Einweisung in die Notaufnahme mit folgender Symptomatik: Sehunschärfe, Übelkeit, Unterleibsschmerzen, Schwindelgefühl, Desorientierung, Sinus-Tachykardie, Gesichtsrötung, trockene Mundschleimhaut, geringere Darmgeräusche, beidseitig fixierte, erweiterte, nicht reaktive Pupillen. Symptomlos innerhalb von 24 Stunden. Keine Vorerkrankungen oder Allergie bekannt (Al-Abdoun *et al.* 2020).
- 50-jährige Frau (Libanon): Aufnahme von teils entbitterten Lupinensamen und schnelles Auftreten von Symptomen. Einweisung ins Krankenhaus nach einigen Stunden. Symptome: beidseitige übermäßige Pupillenweitstellung, Mundtrockenheit, Angstzustände. Symptomlosigkeit 12 Stunden nach Einweisung. Ehemann: vergleichbare Symptomatik (ohne Pupillenweitstellung), Magenschmerzen, allgemeines Unwohlsein (Lahoud *et al.* 2021).

- 12-jähriger Junge (möglicherweise Türkei): Auftreten von tonisch-klonischen (epileptischen) Anfällen und Erbrechen 2 Stunden nach Verzehr von rohen, nicht entbitterten Lupinensamen (zwei Handvoll, $\approx$ 300 g, aus familiärem Agrarbetrieb). Einweisung in die Notaufnahme und 6 Stunden nach Verzehr der Samen Verlegung auf die Intensivstation. Behandlung mit Midazolam und Fentanyl. Symptome: beidseitige Pupillenweitstellung mit schwachen Lichtreflexen, erhöhter Muskeltonus, Hitzewallungen, Gänsehaut, trockene Mundschleimhaut, bilateraler Babinski-Reflex, Tachykardie, Bluthochdruck, Tachypnoe, Glasgow-Coma-Skala bei 12 (Abschätzung: milde Bewusstseinsstörung). Nach 5 Tagen Normalisierung des Zustands. Vorher keine allergischen Reaktionen oder Vergiftungserscheinungen gegenüber Lupinensamen bei dem Jungen bekannt (Ozkaya *et al.* 2021).
- 52-jährige Frau (Ecuador): Verzehr des Wassers von eingeweichten Lupinensamen. Unwohlsein und Schwindelgefühl wenige Minuten nach Verzehr. Einweisung in die Notaufnahme (30 Minuten nach Verzehr) mit folgender Symptomatik: Visuelle Störungen, trockene Mundschleimhaut, Lichtempfindlichkeit, beeinträchtigtes Sehvermögen, Schluckstörung, trockene Augen, Übelkeit, niedriger Blutdruck, nicht-reaktive Pupillenweitstellung. Serumtherapie und Behandlung mit Antiemetikum und Aktivkohle. Entlassung (symptomlos) nach 24 Stunden. Keine Allergie oder medizinische Vorgeschichte bekannt (Esparza *et al.* 2021).
- 49-jährige Frau: Verzehr von einer Tasse ungenügend entbitterten Lupinensamen. Kurze Zeit nach Aufnahme: Schwindelgefühl und Mundtrockenheit sowie Sprachprobleme. Einweisung in die Notaufnahme: Feststellung von nicht-reaktiver Pupillenweitstellung und Verwirrtheit. Innerhalb von 6 Stunden Verbesserung der Symptome und Entlassung. Keine medizinische Vorgeschichte bekannt (Alsakha & Eggleston 2023).
- 56-jährige Frau (Frankreich): Verzehr von handgemachtem Mehl (10 g/Tag) aus Lupinensamen über einen Zeitraum von mehr als einem Jahr. Auftreten von Muskelfaszikulationen und -krämpfen (Myalgie-Faszikulations-Krampus-Syndrom (cramp-fasciculation-syndrome (CFS)) sowie Pupillenweitstellung über einen Zeitraum von 18 Monaten mit unterschiedlicher täglicher Intensität. Angegebene Zeitspanne zwischen Verzehr und auftretenden Symptomen wurde mit einem Monat angegeben. Vollständiger Rückgang der (CFS-)Symptomatik nach viermonatigem Verzicht auf lupinensamenhaltige Ernährung (Lagrange *et al.* 2024).
- 41-jährige männliche Zwillinge (Frankreich): 5-tägiger Verzehr von Mehl (200 g/Tag) aus rohen Lupinensamen als einzige Nährstoffquelle (proteinreich) im Rahmen einer Wanderung. Auftreten von Pupillenweitstellung und Übelkeit innerhalb eines Tages nach Aufnahme. Rückgang der (CFS-)Symptomatik 15 Tage nach Beendigung der lupinensamenhaltigen Ernährung (Lagrange *et al.* 2024).

3.2.2.2 Allergenes Potential von Lupinensamen

3.2.2.2.1 Lupinenallergie und Prävalenz

Der erste gut dokumentierte Bericht von Lupinenallergie wurde im Jahr 1994 veröffentlicht über den Fall eines 5-jährigen Mädchens, das nach dem Verzehr von Spaghetti, bei deren Verarbeitung Lupinenmehl zugesetzt worden war, die Symptome Nesselsucht und Angioödem zeigte (Hefle *et al.* 1994). Kurz darauf wurde ein Fall von anaphylaktischer Reaktion spezifisch

auf Lupinenmehl aus Spanien berichtet (Matheu *et al.* 1999). In beiden Fällen waren die Patientinnen nachgewiesene Erdnussallergikerinnen. Zu dieser Zeit bestand noch Unklarheit darüber, ob alle von Lupinensamen ausgelösten Allergien zur Kategorie der Kreuzallergien gehören oder ob auch Primärsensibilisierungen und Auslösungsreaktionen spezifisch gegenüber Lupinenallergen vorkommen können. Durch neuere Studien ist es jetzt wissenschaftlicher Sachstand, dass auch Letzteres der Fall sein kann (Peeters *et al.* 2007). Also können Lupinenallergene sowohl eine Primärsensibilisierung induzieren als auch bei bestehenden Allergien gegenüber anderen Hülsenfrüchten als Kreuzallergene allergische Symptome auslösen. Bei klinischen Studien, in denen allein auf Lupinen-spezifisches IgE getestet (z. B. Multiplex Bluttest) wird und keine zusätzlichen Daten aus Provokationstests vorliegen, ist die Frage der Primärsensibilisierung nicht zweifelsfrei zu klären. Bezüglich der Immunglobulin-Level wurden laut einem Bericht der Universität von Miami mit einem Multiplex-Bluttest (ImmunoCAP) Konzentrationen von spezifischem IgE im Bereich von 0,3 bis 3,3 Kilo-Units (kU)/Liter (L) bei Patienten als Reaktion auf Lupine gefunden (Muffly *et al.* 2022).

Zur Untersuchung der möglichen Unterschiede bei den Reaktionen auf verschiedene Lupinenarten wurden in einer neueren Studie Proteinextrakte von *L. albus*, *L. angustifolius* und *L. luteus* hergestellt und die Reaktionen verglichen (Aguilera-Insunza *et al.* 2023). Dabei zeigte sich spezifische IgE-Protein-Reaktivität bei allen drei Spezies, ohne dass signifikante Unterschiede erkennbar waren.

Parallel zur Zunahme des Konsums von Hülsenfrüchten in den letzten zwanzig Jahren, sind auch die durch Leguminosen verursachten Allergiefälle häufiger aufgetreten. Bei Kindern in Frankreich sind Leguminosen für 15 % aller anaphylaktischen Reaktionen verantwortlich (Muller *et al.* 2022). Ebenfalls in Frankreich, dem Land in dem Lupinenmehl 1997 als Zusatz zu Weizenmehl zugelassen wurde, wird das Lupinenmehl entsprechend den gemeldeten Lebensmittelallergien, die mit anaphylaktischen Erscheinungen einhergingen, nach Erdnüssen, Nüssen und Schalentieren an vierter Stelle der allergieauslösenden Lebensmittel geführt (Moneret-Vautrin *et al.* 2004).

In einer weiteren Mitteilung des „Allergy-Vigilance Network“ wurden bei 2708 in den Jahren 2002 bis 2020 dokumentierten Fällen von Anaphylaxien verursacht durch Lebensmittel, 62 Fälle (2,3 %) als Lupinenallergie diagnostiziert (Pouessel *et al.* 2024). Dabei zeigte sich, dass bei Kindern – anders als bei Erwachsenen – im berichteten Zeitraum die Fälle deutlich zunahmen. Lupinen-induzierte Anaphylaxie trat am häufigsten assoziiert mit Sensibilisierungen gegenüber Soja, Pistazie und Haselnuss auf. Aufgelöst nach Familien molekularer Komponenten trat Lupinenallergie mit Reaktionen auf Speicherproteine, Bet v 1-homologe Proteine (PR-10), Lipid-Transfer-Proteine und Profilinen in dieser Reihenfolge auf. In der Studie aus Frankreich und Belgien waren die am häufigsten mit Lupinen-induzierten Anaphylaxie-Fällen assoziierten Lebensmittelprodukte Kuchen, Kekse, Waffeln und Brot. Aber gerade Lupinenmehl als Lebensmittelzutat ist für Verbraucherinnen und Verbraucher und auch den behandelnden Allergologen oft nicht direkt als Ursache allergischer Reaktionen offensichtlich. So wurde in einer wissenschaftlichen Kasuistik-Publikation des Universitätsklinikums Münster über den Fall einer Patientin mit oropharyngealen Symptomen und Dyspnoe nach dem Genuss einer Rumkugel berichtet. Lupinenmehl als Verursacher der Symptome konnte erst nach Provokation mit dem Lebensmittel, einer Herstelleranfrage und über Immunoblot eine Primärsensibilisierung gegenüber Lupine nachgewiesen werden (Grundmann *et al.* 2008).

Bei der Risikobewertung von Allergien, die durch Lebensmittel verursacht werden, sind Informationen, in welchem Ausmaß der Verarbeitungsprozess des Produktes die allergenen Eigenschaften verändert, für Verbraucherinnen und Verbrauchern höchst relevant. Dazu liegen im Fall der Lupine nur wenige wissenschaftliche Untersuchungen vor. Die Lupinenproteine mit allergenen Eigenschaften sind weitgehend hitzestabil. Eine Rösttemperatur von über 195 °C verringerte die Nachweisbarkeit von Lupinenprotein aus Samen im ELISA (*Enzyme-linked Immunosorbent Assay*) und anderen analytischen Methoden einer neueren Studie zufolge allerdings drastisch (Beyer *et al.* 2024). Folglich kann eine durch den Röstungsprozess gleichzeitig verringerte allergene Potenz angenommen werden. Die Allergen-Bindungsmechanismen über Epitop-Erkennung durch Antikörper sind in der analytischen Methode ELISA und bei der IgE-vermittelten Auslösereaktion im Menschen durch Gedächtniszellen vergleichbar. Daher ist es wissenschaftlich plausibel, dass Daten aus verschiedenen analytischen Methoden von Beyer, die einen Allergen abschwächenden Effekt der Rösttemperatur auf Lupinensamen zeigten, auf menschliche Reaktion im Körper übertragen werden könnten. Gezeigt wurde eine signifikante Reduktion der Allergenität von Lupinensamen durch Sterilisation unter Hochdruck (Autoklavieren bei 138 °C) über IgE-Immunoblotting und Hautpricktestung. Autoklavieren bei 121 °C, Mikrowellenerhitzung oder Extrusionskochen bei 135 °C reicht dieser Studie zufolge hingegen nicht aus (Álvarez-Álvarez *et al.* 2005).

3.2.2.2.2 Symptomatik und Schweregrad

Die Symptomatik einer allergischen Reaktion auf Lupine ist interindividuell variabel und kann von einem oralen Allergiesyndrom bis zur anaphylaktischen Reaktion, je nach klinischer Klassifikation, mit dem höchsten Schweregrad 3 („schwer“) bzw. 4 (Herz-Kreislauf- und ZNS-Symptome) reichen (Jappe & Vieths 2010; Trautmann & Kleine-Tebbe 2022). Diese Allergiesymptome sind vor allem oral, dermal und im Gastrointestinaltrakt lokalisiert und umfassen Nesselsucht, Angioödem, Entzündungen der Nasenschleimhaut und der Bindehaut (Rhinokonjunktivitis), Lippen- oder andere Ödeme, Atemnot (Laryngospasmus, Dyspnoe, asthmatische Anfälle), Übelkeit, leichte bis schwere Bauchschmerzen und in einigen Fällen den anaphylaktischen Schock. Ein solcher in Deutschland aufgetretener Fall wird aus der Universitäts-Hautklinik Heidelberg berichtet. Eine 52-jährige Patientin hatte nach dem Verzehr eines Nusscroissants ein Gesichts- und Zungenödem sowie Schwindel und Atemprobleme und musste in der Klinik notversorgt werden (Brennecke *et al.* 2007). Neben IgE gegen Lupinensamen und positiven Ergebnissen im Pricktest gegen Lupinenmehl konnte in diesem Fall im spezifischen Proteinnachweis über Western Blot eine monovalente Sensibilisierung gegen Lupinenmehl – also keine Kreuzreaktion – diagnostiziert werden.

In der klinischen Fachliteratur wird der Schweregrad einer Lupinenallergie als mit der Erdnuss vergleichbar angegeben (Peeters *et al.* 2007). Von einer Expertengruppe des Codex Alimentarius (FAO & WHO 2022) wurde die Lupine bezüglich des Schweregrades möglicher Reaktionen unter Berücksichtigung möglicher Kreuzreaktionen zusammen mit Erdnuss in „Gruppe B: Höherer Anteil von Anaphylaxien in 1-2 Regionen“ eingestuft. Klinisch diagnostizierbare anaphylaktische Symptome wurden bei der Lupinenallergie bei den betroffenen Personen in verschiedenen Studien bereits durch geringe bis mittlere auslösende Dosen (*eliciting dose*, ED) verursacht.

In einer BfR-Veröffentlichung (BfR 2011) wurden 13 Fallberichte von Patientinnen und Patienten, die Lupinenprodukte verzehrt hatten, ausgewertet. Bei diesen Fällen reichten die

Symptome von mild bis lebensbedrohlich (u. a. Rhinitis, Urtikaria, Schock). Der Zeitraum bis zum Auftreten von Symptomen war mit nur wenigen Minuten z. B. nach dem Verzehr von drei Lupinensamen sehr kurz (Matheu *et al.* 1999). In diesen zusammengefassten Berichten wurden Auslösereaktionen nicht nur über die orale Route, sondern bei fünf Fällen auch inhalativ und in einem Fall über die Lippenhaut, also über den dermalen Weg, beschrieben. Es wurde ein Fall von anaphylaktischem Syndrom einer Australierin nach dem Verzehr eines Brötchens mit Lupinenkleie (Smith *et al.* 2004) und die Fälle von anaphylaktischem Schock bei einem Kind und bei einer 25-jährigen Frau nach Verzehr von Pizza bzw. Teig mit Lupinenmehl dokumentiert (Leduc *et al.* 2002; Radcliffe *et al.* 2005). Bei der Auswertung aller Fallberichte (BfR 2011) wurden die Symptome Urtikaria, Angioödem und Rhinokonjunktivitis in dieser Reihenfolge der Häufigkeit des Auftretens bei den betroffenen Personen erfasst.

In einer aktuellen Studie mit 43 Erdnussallergikern wurde bei 23 Patienten im Provokationstest eine Lupinenallergie nachgewiesen und Anaphylaxie als die häufigste Manifestation nach Konsum von Lupinenmehl angegeben (Aguilera-Insunza *et al.* 2023).

3.2.2.2.3 Kreuzreaktivität

Allergische Kreuzreaktionen können auftreten, wenn ein Immunglobulin der Klasse E bezüglich der Aminosäuresequenz und Raumstruktur sehr ähnliche bis identische molekulare Zielstrukturen (Epitope) verschiedener Allergene auf unterschiedlichen Lebensmitteln, in dem hier behandelten Fall von Proteinen verschiedener Hülsenfrüchte, erkennt. Dabei wird die Häufigkeit von Kreuzreaktionen für die Lupine wie auch für Klee und Garnele mit der Kategorie „selten“ bewertet.

Auf der anderen Seite ist die Lupine inzwischen nach der Erdnuss die in den meisten Allergie-Studien untersuchte Leguminose. Trotzdem variieren die in verschiedenen Studien gefundenen Prävalenzen für Kreuzreaktivität zur Erdnuss von 3 % bis 30 % (Matheu *et al.* 1999; Reis *et al.* 2007; Shaw *et al.* 2008; Cousin *et al.* 2017).

In dem frühen Fallbericht der Lupinenallergie bei Verzehr von Pasta (Hefle *et al.* 1994) wurden auch sieben weitere Personen mit Extrakt von Süßlupinensamen-Pasta im Pricktest auf Hautreaktionen und zusätzlich auch mit Lupinensamen im Radio-Allergo-Sorbent-Test (RAST) auf spezifisches IgE getestet. Dabei zeigte sich, dass fünf von sieben Personen mit Erdnussallergie positiv auf den Extrakt im Hauttest reagierten. Außerdem zeigten vier von sieben Erdnuss-sensitiven Patientenseren IgE-Bindungen gegenüber dem Extrakt von Süßlupinensamen-Pasta im RAST. Diese hier beobachtete sehr hohe Häufigkeit von Kreuzreaktivität zur Erdnuss ist möglicherweise auch zufallsbedingt und hat ihre Ursache in der geringen Fallzahl. Dass in Lebensmitteln verarbeitete Lupinensamen schwere allergische Reaktionen bei Erdnussallergikern auslösen können, wird in einer gut dokumentierten Fallstudie aus England berichtet (Radcliffe *et al.* 2005). Bereits 15 min nach Verzehr einer Mahlzeit mit der Beilage von Zwiebelringen, die mit einem Teig aus Lupinenmehl zubereitet worden waren, setzen bei einer Restaurantbesucherin schwere anaphylaktische Reaktionen mit Atem- und Kreislaufproblemen ein. Der Pricktest war stark positiv für Erdnuss und Lupine, spezifisches IgE wurde nachgewiesen. Zu dieser Zeit konnte die Ausschlussdiagnose idiopathische Anaphylaxie oft noch nicht durch spezifische Tests auf Lupinenmehlallergie widerlegt und daher auch eine Lupinenallergie unabhängig von einer Kreuzreaktivität zur Erdnuss nicht diagnostiziert werden

In einer Studie zur Kreuzreaktivität von Lupine und Erdnuss antworteten fünf von acht erdnussallergischen Personen in doppelblinden, placebokontrollierten, oralen Provokationen auf Lupinenmehl mit allergischen Symptomen (Moneret-Vautrin *et al.* 1999). In weiteren Untersuchungen zeigten Seren von Personen, die auf Lupineneiweiß allergisch reagierten, keine Bindung an die Erdnussallergene Ara h1-h3.

In einer experimentell gut abgesicherten Studie zur Lupinenallergie wurden Pricktest, CAP-Test und doppelblinde, placebokontrollierte Provokationstests zusammen durchgeführt, um Kreuzallergien zur Erdnuss von Primärsensibilisierungen zu unterscheiden (Peeters *et al.* 2007). Dabei zeigte sich, dass drei Patienten Co-Sensibilisierungen gegenüber Erdnuss und Lupinenmehl aufwiesen. Zwei Patienten jedoch reagierten allein auf Lupine, so dass hier keine Kreuzallergie vorlag.

In einer größeren prospektiven Studie mit Patientinnen und Patienten aus Frankreich und Belgien in zwei Altersgruppen wurden u. a. Erdnussallergiker im Hautpricktest mit Lupinenextrakt auf Kreuzreaktivität untersucht (Gayraud *et al.* 2009). Bei Kindern unter 16 Jahren war die Häufigkeit der Kreuzreaktivität mit Lupine 17 %, bei Erwachsenen 15 % bei Patienten mit Erdnussallergie.

In einer früheren Studie hatten die Autoren (Leduc *et al.* 2002) eine deutlich höhere Kreuzreaktivität von 68 % der Personen mit Erdnussallergie festgestellt, die überempfindlich auf Lupineneiweiß reagierten, allerdings nicht mit dem in der Studie von Gayraud *et al.* eingesetzten Hautpricktest.

In einer weiteren Studie wurde die Häufigkeit von Co-Sensibilisierung für verschiedene Leguminosen untersucht (Smits *et al.* 2023). Für Lupinenallergiker wurde Co-Allergie mit Erdnuss und Sojabohne häufig (> 50 %) beobachtet, für Co-Sensibilisierung waren vor allem die 7S- und 11S-Globuline verantwortlich. Nach oraler Provokation wurde in einer weiteren Studie bei 44 % der Erdnussallergiker ebenfalls eine Lupinenallergie bestätigt (Aguilera-Insunza *et al.* 2023).

In einer retrospektiven, neueren Studie wurden Kreuzreaktionen bei 195 Kindern mit einer Erdnussallergie und dokumentiertem Konsum oder Sensibilisierung gegenüber mindestens einer weiteren Leguminose untersucht (Muller *et al.* 2022). Erfasst wurden Konsum-Historie, Ergebnisse des Hautpricktests, Level von spezifischem IgE, vorherige allergische Reaktionen und Ergebnisse von Provokationstests für die anderen Hülsenfrüchte. In den Untersuchungen des Konsums, der Sensibilisierung und Leguminosenallergie wurde die Lupine mit 95 % als der am häufigsten evaluierte Hülsenfrüchtler identifiziert. Als weiteres Ergebnis wurde gefunden, dass 64 % der untersuchten Kinder mit Erdnussallergie mindestens gegenüber einem weiteren Hülsenfrüchtler sensibilisiert waren, davon 34 % gegenüber Lupine. Linse, Lupine und Erbse wurden als Hauptallergene identifiziert, 5 % der Kinder hatten multiple Leguminosenallergien. Für die sensibilisierten Kinder wurde schließlich im oralen Provokationstest eine Prävalenz von 19 % für Kreuzallergie durch Lupine ermittelt. Neben der hohen Prävalenz wurde auch der Anteil der schweren allergischen Reaktionen bestimmt. Dieser verwendete Astier's Score zeigt, dass 50 % der Kinder mit schweren anaphylaktischen Reaktionen auf Lupine reagierten. Einschränkung in der Aussagekraft dieser Studie ist, dass Konsum und Sensibilisierung für die verschiedenen Hülsenfrüchte getrennt erfasst wurden.

3.2.3 Exposition

3.2.3.1 Datenlage zum Verzehr lupinensamenhaltiger Lebensmittel

In ihrer Stellungnahme aus dem Jahr 2019 kommt die EFSA zu dem Schluss, dass die Datenlage zu den Verzehrsmengen von lupinensamenhaltigen Lebensmitteln sehr begrenzt ist (EFSA 2019). Der Süßlupinenanbau in Deutschland hat in den letzten 10 Jahren stetig zugenommen (BMEL 2023). Eine Marktrecherche zum Thema Hülsenfrüchte (inkl. Sojabohnen) des Bundesinformationszentrum Landwirtschaft (BZL) verweist darauf, dass zur Nahrungsverwendung von Hülsenfrüchten inländische Lupinen im Jahr 2022 einen geschätzten Anteil von ca. 7,5 % ausmachten (BLE 2023).

Eine Recherche in der Mintel-Datenbank² zeigt, dass in den letzten 10 Jahren jährlich etwa 20 bis 44 Lebensmittel, die Lupinensamen oder Lupinensamenmehl enthalten, neu auf den deutschen Markt gebracht wurden, wovon mehr als die Hälfte unter die Kategorie Backwaren fiel. Dies unterstreicht, dass Getreidemehle bei der Herstellung von z. B. Back- und Teigwaren durch Lupinenmehle ersetzt bzw. ergänzt werden können (DGE 2016).

Es kann angenommen werden, dass der Verzehr aufgrund der erhöhten Nachfrage und des Angebots an lupinensamenhaltigen Produkten, insbesondere als Ersatzprodukte für Fleisch- und Milcherzeugnisse aber auch als Alternative zu Sojaprodukten und Getreidemehlen auf dem deutschen Markt stetig zunehmen wird.

3.2.3.2 Datenlage zum Vorkommen von Chinolizidinalkaloiden in Lebensmitteln

Eine Datenabfrage beim Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) und den Landesuntersuchungsämtern für die Jahre 2019 bis zum Frühjahr 2022 zeigte, dass bis zu diesem Zeitpunkt Daten zu einer begrenzten Anzahl verschiedener Chinolizidinalkaloide (Lupinin, Lupanin, 13 α -OH-Lupanin, Spartein und Angustifolin) in Lebensmitteln erhoben wurden. Dabei wurden die folgenden 10 Lebensmittelgruppen untersucht: Brote und Kleingebäcke, Speiseeis und Speiseeishalberzeugnisse, Honige/Imkereierzeugnisse und Brotaufstriche, Hülsenfrüchte/ Ölsamen und Schalenobst, Tees und teeähnliche Erzeugnisse, Kaffee/-ersatzstoffe und -zusätze, vegane/ vegetarische Ersatzprodukte, Käse, Milch sowie Milchprodukte. Die ermittelten Gehalte der QA unterlagen jedoch starken Schwankungen, die u. a. in Abhängigkeit von der Art des Lebensmittels und dem betrachteten Analyten unterschiedlich stark ausgeprägt sein können. Insgesamt zeigte sich, dass die Probenzahlen häufig zu gering waren, um valide Aussagen über die Streuung der Gehalte zu treffen, weshalb seitens des BfR die Durchführung weiterer Untersuchungen im Rahmen des Projektmonitorings unterstützt wurde.

3.2.3.2.1 Gehaltsdaten aus dem Projekt-Monitoring 2022 und 2023 des Bundes und der Länder

In dem von Bund und Ländern durchgeführten jährlichen Monitoring-Maßnahmen gemäß § 50-52 des Lebens- und Futtermittelgesetzbuch wurden im Jahr 2022 erstmalig verschiedene Lupinenprodukte aus dem Inland und der EU (vegane/ vegetarische Ersatzprodukte für Fleischerzeugnisse auf Lupinenbasis, Lupinenmehl, Lupinenschrot und Lupinenkaffee) auf

² Mintel GNPD - Global New Products Database. © 2023 Mintel Group Ltd, 11 Pilgrim Street, London, UK EC4V 6RN, <https://www.mintel.com/global-new-products-database>

insgesamt 10 Chinolizidinalkaloide (Lupinin, Lupanin, Spartein, Angustifolin, 13 α -OH-Lupanin, Isolupanin, Anagyrin, Multiflorin, Thermopsin und Cytisin) untersucht.

In den 48 gemessenen Proben wurden die Gehalte für Lupinin, Lupanin, Spartein, Angustifolin und 13 α -OH-Lupanin in nahezu allen Proben bestimmt, für die anderen Parameter lagen nur wenige Ergebnisse vor. Zu den gefundenen Hauptalkaloiden zählten Lupanin und 13 α -OH-Lupanin (BVL 2023).

Im Rahmen des Monitorings 2023 wurde erstmalig Kuhmilch auf insgesamt 11 Chinolizidinalkaloide (Lupinin, Lupanin, Spartein, Angustifolin, 13 α -OH-Lupanin, Isolupanin, Anagyrin, Multiflorin, Thermopsin, Cytisin und Albin) untersucht. In 47 Proben von insgesamt 73 Proben wurden quantifizierbare Gehalte gemessen, die mit Abstand weitaus geringer sind als in auf Lupinensamen basierten Lebensmitteln. Hauptalkaloide waren in den untersuchten Proben Lupanin und 13 α -OH-Lupanin, gefolgt von Isolupanin, Angustifolin und Multiflorin. Es zeigte sich, dass Kuhmilchproben gemäß EU-Öko-Basisverordnung 2018/848 insgesamt höhere Gehalte als Milchproben aus konventioneller Tierhaltung aufwiesen, wobei hier auf die geringe Probenanzahl und daher nicht aussagekräftige Datenbasis hingewiesen wird (BVL 2024).

Die Abbildung 1 zeigt die Ergebnisse der Summenwerte der quantifizierbaren Chinolizidinalkaloide in den untersuchten Produkten im Rahmen der Monitoringprogramme 2022 und 2023. Der Vergleich des jeweiligen Maximalwerts mit dem Medianwert zeigt, dass sich die Gehalte an Chinolizidinalkaloiden in Abhängigkeit von der untersuchten Probe derselben Lebensmittelgruppe stark unterscheiden können.

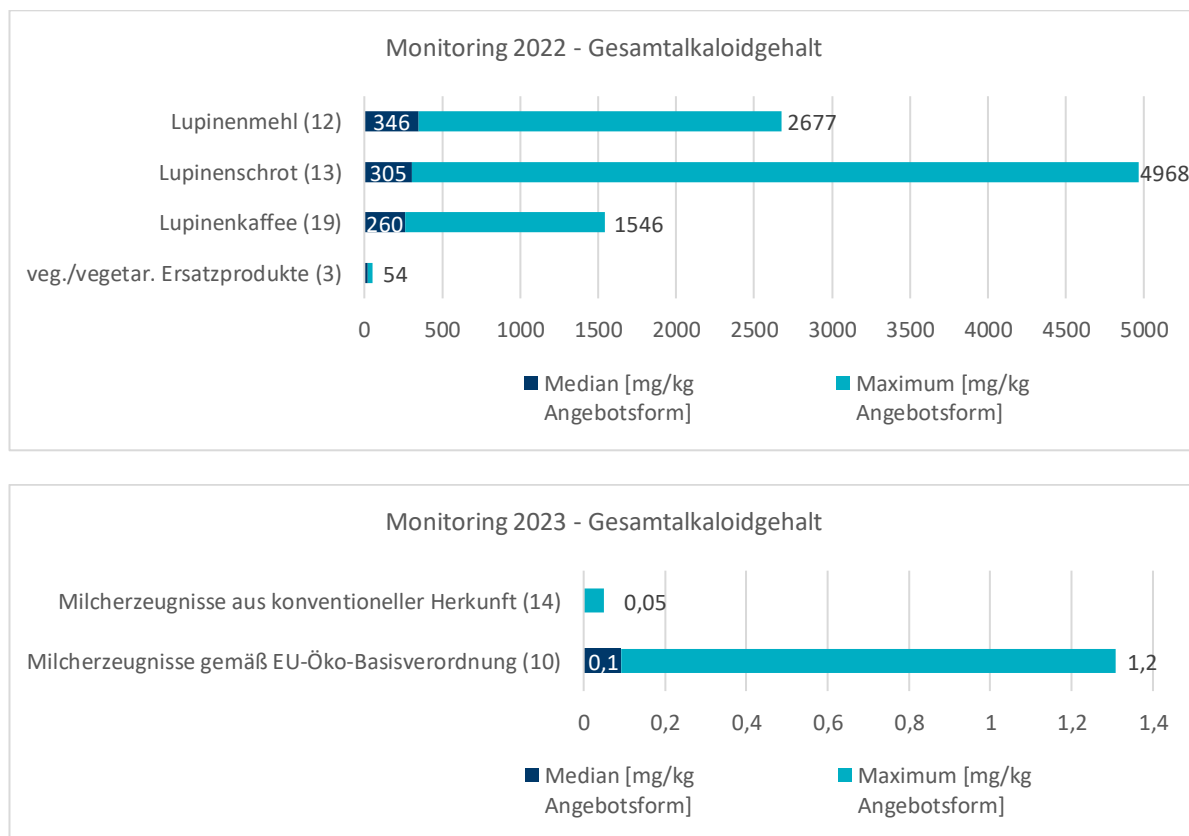


Abbildung 1: Zusammenfassende Teilergebnisse aus den Monitoringprojekten 2022 und 2023. Gesamtgehalt an Chinolizidinalkaloiden (Analyse von Albin (nur 2023), Lupinin, Lupanin, Spartein, Angustifolin, 13 α -OH-Lupanin, Isolupanin, Anagyrin, Multiflorin, Thermopsin und Cytisin) in diversen Lebensmittelgruppen. Probenanzahl mit quantifizierbaren Gehalten in Klammern. Bei der Interpretation der Summengehalte ist zu beachten, dass diese nicht immer das gesamte abgefragte Analytspektrum umfassen und daher mit einer Unsicherheit behaftet sind. Weitere Details in den Monitoringberichten 2022 (BVL 2023) und 2023 (BVL 2024).

3.2.3.2.2 Auswahl weiterer Daten zu Chinolizidinalkaloidgehalten aus der Literatur

Keuth *et al.* untersuchten 30 auf Lupinensamen basierte Lebensmittelprodukte aus dem deutschen Einzelhandel (Nordrhein-Westfalen) im Zeitraum von 2019 bis 2021. In zwei Proben von bitteren Lupinensamen wurden Werte von 20.000 bzw. 21.000 mg/kg festgestellt. In Proben von auf dem Markt erhältlichen süßen Lupinensamen, Lupinenmehl und -schrot wurden Gesamtalkaloidgehalte im dreistelligen Bereich (113 - 609 mg/kg) ermittelt, wohingegen auch hier quantitativ Lupanin und 13 α -OH-Lupanin zu den Hauptalkaloiden zählten. Angustifolin, Spartein und Lupinin konnten ebenfalls quantitativ im zweistelligen mg/kg Bereich erfasst werden. In einer Probe lupinenhaltiger Kaffeeersatz wurde ein Gesamtalkaloidgehalt von rund 1200 mg/kg bestimmt, mit 13 α -OH-Lupanin als Hauptalkaloid (1049 mg/kg). Andere Produktgruppen wie Milch- bzw. Joghurtersatz, pikante Aufstriche bzw. Brot mit Lupinensamen als Zutat wiesen nur einen geringen Anteil an Chinolizidinalkaloiden auf (< 50 mg/kg) (Keuth *et al.* 2023).

In einer von Hwang *et al.* im Jahr 2020 in Korea durchgeführten Studie wurden aus dem Onlinehandel (Mai - August 2018) erworbene Samen der schmalblättrigen Lupine (*L. angustifolius*) sowie lupinensamenhaltige Lebensmittel auf Gehalte von fünf Chinolizidinalkaloiden (Lupanin, 13 α -OH-Lupanin, Angustifolin, Spartein und Lupinin) untersucht. In den neun analysierten Proben der rohen Samen wurden Gesamtalkaloidgehalte von 440 bis 57.157 mg/kg gemessen, mit Lupanin als Hauptalkaloid. In Bratlingen („bean patties“), Mehlen („Baking powder“) bzw. Sauerkonserven („pickles“) wurden Gesamtalkaloidgehalte im Bereich von 13 - 1375 mg/kg ermittelt. Sehr geringe Alkaloidgehalte wurden in Nudeln, Biskuits und Milchersatzprodukten („bean milk“) quantifiziert (< 50 mg/kg) (Hwang *et al.* 2020).

Die AGES untersuchte im Rahmen einer Schwerpunktaktion aus dem Jahr 2022 die Chinolizidinalkaloidgehalte von 26 auf dem Markt befindlichen lupinensamenhaltigen Produkten. Für verarbeitete Produkte (z. B. Eis oder Desserts) wurden geringe Chinolizidinalkaloidgesamtgehalte von < 5 mg/kg bestimmt, wohingegen jeweils in einer Probe Lupinenmehl und Lupinenkaffee (Pulver) hohe Gehalte von 1240,2 mg/kg bzw. 1208,6 mg/kg nachgewiesen wurden, vermutlich zurückzuführen auf die Verwendung von Bitterlupinensamen (AGES 2022).

Im Europäischen Schnellwarnsystem für Lebensmittel und Futtermittel (RASFF) wurde kürzlich ein auf dem deutschen Markt angebotenes lupinensamenhaltiges Produkt mit einem Gesamtgehalt an Chinolizidinalkaloiden von 22.283 mg/kg gemeldet (05.02.2024, No. 2024.0777). Für Lupanin wurde ein Gehalt von 15.940 mg/kg und für Spartein von 76,9 mg/kg bestimmt (European Commission 2024).

Schryvers *et al.* untersuchten die Auswirkung verschiedener Verarbeitungsprozesse auf die Gehalte von Chinolizidinalkaloiden (Spartein, Lupanin, Lupinin, 13 α -OH-Lupanin und Angustifolin) in Lupinensamen von *Lupinus albus* (laut Hersteller eine Charge von Süßlupinen mit einem höheren Chinolizidinalkaloidgehalt) und daraus hergestellten Lebensmitteln. Die

Lupinensamen, die in der Studie untersucht und zur Herstellung der Lebensmittel genutzt wurden, stammten aus Deutschland (Bayern) und dem Erntejahr 2021. Hierbei zeigte sich bezogen auf die Trockenmasse im Mehl der rohen Samen ein Gesamtalkaloidgehalt von 1430 ± 80 mg/kg, wobei Lupanin den größten Anteil der quantifizierten Chinolizidinalkaloide ausmachte. Darüber hinaus konnten im Rohmaterial noch weitere Alkaloide mittels einer weiteren Methode (HRMS – *high resolution mass spectrometry*) identifiziert werden (Cytisin, 13-Angeloyloxylupanin oder 13-Tigloyloxylupanin, 17-Oxolupanin, Albin, Multiflorin), wobei hier keine Quantifizierung vorgenommen wurde. Es konnte ein großer Unterschied des Gesamtalkaloidgehalts zwischen Hülsen (170 ± 30 mg/kg) und den enthüllten Samen (1600 ± 300 mg/kg) festgestellt werden. Die Autoren untersuchten die Veränderung des Chinolizidinalkaloidgehalts in Lupinensamen, wenn diese dampfgegart und anschließend getrocknet bzw. unter hohem Druck behandelt, autoklaviert und danach getrocknet wurden (von den Autoren als „toasting“ bezeichnet). Hierbei zeigte sich, dass sich der Gesamtalkaloidgehalt im Mehl und in den enthüllten Samen um 11 bis 23 % reduzierte. Eingeweckte Lupinensamen, die zuvor 24 Stunden eingeweicht, bei 100 °C für 30 Minuten gekocht und anschließend in Salzlösung eingeweckt und sterilisiert wurden, hatten mit 270 ± 3 mg/kg einen insgesamt 63 % geringeren Gesamtalkaloidgehalt. Der Autoklavierprozess bei 121 °C hatte hierbei den größten Effekt, wohingegen alleiniges Einweichen in Wasser die Konzentration an Gesamtalkaloiden nur geringfügig verringerte, jedoch interessanterweise einen höheren Gehalt an 13 α -OH-Lupanin (+103 %) sowie Angustifolin (+21 %) und Spartein (+3 %) und eine Abnahme an Lupanin (-12 %) hervorrief, was eine Umwandlung von Lupanin in 13 α -OH-Lupanin in Wasser vermuten lässt. Alleiniges Kochen reduzierte den Gesamtgehalt nur um 28 %, wobei hier von einer hohen Variabilität aufgrund des möglichen Übergangs der Alkaloide aus den durch den Kochvorgang geschädigten Zellen ins Kochwasser ausgegangen wird. Es wurden ferner die Alkaloidgehalte in Produkten wie Lupinenkeksen, Chips und Pasta untersucht. Der Nudelteil mit einem Lupinenanteil von 22 % wies einen Chinolizidinalkaloidgehalt von 320 ± 10 mg/kg auf. In den gekochten Nudeln reduzierte sich der Gehalt um 52 %, vermutlich durch den Übergang der Alkaloide ins Kochwasser. Im Keksteig mit 14 % zugesetztem Lupinenmehl reduzierte sich der Gehalt an Chinolizidinalkaloiden (270 ± 10 mg/kg) nach Backen der Kekse bei 205 °C für 9 Minuten um 15 %. In Chips mit einem Lupinenmehlanteil von 60 % wurde ein Gesamtgehalt an Chinolizidinalkaloiden von 1.190 mg/kg gemessen, der sich nach Frittieren in pflanzlichem Öl um 19 % reduzierte (Schryvers *et al.* 2023).

Als weitere Expositionsquelle gelten tierische Erzeugnisse, bei denen Chinolizidinalkaloide durch einen Transfer aus dem Futtermittel enthalten sein können. In einer Studie des BfR aus dem Jahr 2022 wurden Ergebnisse zum Transfer von Chinolizidinalkaloiden aus der schmalblättrigen Lupine (*L. angustifolius*) in Milch von Milchkühen veröffentlicht. Vier Milchkühen wurden täglich über sieben Tage hinweg ein Kilogramm Süßlupinenschrot und dann nach einer Pause von zehn Tagen nochmals zwei Kilogramm Süßlupinenschrot, jeweils mit bekanntem Gehalt an Lupinen-Alkaloiden in der Ration, gefüttert. Die Transferrate der Chinolizidinalkaloide in die Milch betrug für Spartein 0,13 %, für 13 α -OH-Lupanin 1,74 %, für Lupanin 2,31 % und für Multiflorin 3,74 % (Engel *et al.* 2022).

Eine weitere Studie von Schryvers *et al.* untersuchte den möglichen Transfer von Chinolizidinalkaloiden aus lupinensamenhaltigen Futtermitteln (*L. angustifolius*) für Kälber in das Fleisch der Tiere. Die Tiere wurden über vier Monate mit lupinensamenhaltigem Futter gefüttert. In den Mischfutterproben wurde ein durchschnittlicher Chinolizidinalkaloidgehalt von 40 ± 30 mg/kg ermittelt. Hauptsächlich waren Lupanin (57 %), 13 α -OH-Lupanin (32 %) und

Angustifolin (9 %) enthalten. Der Chinolizidinalkaloidgehalt in den Muskelfleischproben betrug 9 - 14 µg/kg und in den Leberproben 51 - 62 µg/kg. Um auch Metaboliten erfassen zu können, wurden die Proben einer enzymatischen Hydrolyse mit β-Glucuronidase und Arylsulfatase unterzogen. In den Muskelfleischproben konnte infolgedessen ein Chinolizidinalkaloidgehalt von 73 - 84 µg/kg ermittelt werden, in den Leberproben von 106 - 117 µg/kg (Schryvers *et al.* 2024b).

3.2.4 Schlussfolgerungen

3.2.4.1 Bewertung der Datenlage zur Toxikologie von Chinolizidinalkaloiden

3.2.4.1.1 Tierexperimentelle Daten

In den verfügbaren tierexperimentellen Studien wurden in der Regel Extrakte oder Futtermittel mit unbekanntem Chinolizidinalkaloidprofil untersucht, die keine Rückschlüsse auf die Wirkungen einzelner Alkaloide erlauben. Nur wenige Studien wurden mit isolierten Chinolizidinalkaloiden durchgeführt. Hierbei wurden vorrangig Lupanin und Spartein untersucht, eine Studie enthielt auch weitere Alkaloide wie Albin oder Angustifolin.

Die peroralen LD₅₀-Werte für Spartein lagen bei der Maus zwischen 60 und 220 mg/kg und für Lupanin zwischen 159 und 410 mg/kg (Yovo *et al.* 1984; Aniszewski 2015). Die LD₅₀ für 13α-OH-Lupanin wird mit 189 mg/kg angegeben. Die Potenz dieser Verbindungen liegt somit hinsichtlich der akuten Toxizität in einer ähnlichen Größenordnung, wobei Spartein die höchste Potenz aufweist. Zudem zeigen sich Speziesunterschiede, die LD₅₀-Werte für Lupanin liegen beispielsweise zwischen 159 mg/kg (Maus) und 1664 mg/kg (Ratte) (Pettersson *et al.* 1987; Aniszewski 2015). Typische Symptome einer vermehrten Chinolizidinalkaloidaufnahme sind Tremor, Konvulsionen, Zyanose und tonisch-klonische Krämpfe.

In (sub)chronischen Studien an Ratten wurden nach einer langfristigen Chinolizidinalkaloidaufnahme keine Änderungen bezüglich der Futteraufnahme, Körpergewichtsentwicklung, Organgewichte sowie makroskopischer und mikroskopischer Organveränderungen im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt (Schoeneberger *et al.* 1987). Befunde hinsichtlich Leberveränderungen (Erniedrigung oder Erhöhung der relativen Lebergewichte, keine Bestätigung der in einer Studie beobachteten Induktion von Leberfoci durch die Ergebnisse anderer Studien) und hämatologischer Veränderungen sind uneinheitlich und zum Teil widersprüchlich. Sie werden nicht als geeignete Basis für eine Risikobewertung angesehen (Ballester *et al.* 1982; Ballester *et al.* 1984; Butler *et al.* 1996; Robbins *et al.* 1996).

Die meisten verfügbaren Daten zur Toxizität von Chinolizidinalkaloiden stammen aus den Jahren 1980 bis 2000. Im hier speziell betrachteten Zeitraum seit dem Jahr 2017 sind keine Studien publiziert worden, die bewertungsrelevante neue Erkenntnisse liefern. Insbesondere zu den kaum untersuchten aber in Lebensmitteln ebenfalls vorkommenden Chinolizidinalkaloiden, wie beispielsweise Angustifolin, Multiflorin oder Albin, fehlen weiterhin toxikologische Daten für die Risikobewertung. Dementsprechend besteht weiterhin Forschungsbedarf im Hinblick auf die unterschiedliche Potenz der bisher kaum untersuchten Chinolizidinalkaloide. Weiterhin fehlen aussagekräftige (sub)chronische Studien zu Langzeitwirkungen sowie Untersuchungen zu Kombinationswirkungen der Chinolizidinalkaloide.

3.2.4.1.2 Humandaten

Aussagekräftige Studien, welche die gesundheitlich unerwünschten Auswirkungen einer Aufnahme von Chinolizidinalkaloiden am Menschen untersucht haben, sind nur in sehr begrenztem Umfang verfügbar.

Im Jahr 2019 hat die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) eine umfangreiche Stellungnahme zu den gesundheitlichen Risiken für Mensch und Tier durch das Vorkommen von Chinolizidinalkaloiden in Lebensmitteln und Futtermitteln veröffentlicht. Im Fokus der Stellungnahme standen die Chinolizidinalkaloide, die in den in Europa für die Lebens- und Futtermittelproduktion relevanten Lupinenarten (insbesondere *L. albus*, *L. angustifolius*, *L. luteus* und *L. mutabilis* Sweet) vorkommen. Darin kam die EFSA zu dem Ergebnis, dass die Datenlage zur Toxizität der Substanzen zum Zeitpunkt der Recherche (Recherchezeitraum 1950 - 2017, Zusatzrecherche für „Sparte“ 2019) unzureichend ist (EFSA 2019). Anhand der verfügbaren Daten konnte von der EFSA kein toxikologischer Referenzpunkt zur Bewertung des gesundheitlichen Risikos beim Menschen bei chronischer Exposition ermittelt werden. Zur Bewertung des gesundheitlichen Risikos beim Menschen bei akuter Exposition wurden die anticholinergen Effekte sowie die Beeinflussung des elektrischen Leitungssystems des Herzens als sensitivster toxikologischer Endpunkt angesehen und die geringste orale Effektdosis von 0,16 mg/kg KG aus Humandaten für Spartein als toxikologischer Referenzpunkt für eine *Margin of Exposure* (MOE)-Betrachtung herangezogen. Für die weiteren Chinolizidinalkaloide wurde von einer vergleichbaren Wirkung und Wirkpotenz wie bei Spartein ausgegangen und für alle Verbindungen eine Gruppenbetrachtung mit Dosisadditivität durchgeführt. Die Daten zur akuten Toxizität, die zumindest für Spartein, Lupanin und 13 α -OH-Lupanin vorliegen und auf eine ähnliche Potenz hindeuten, lassen dieses Vorgehen vor dem Hintergrund der begrenzten Datenlage sinnvoll erscheinen. Die Dosis von 0,16 mg/kg KG wurde mit der geschätzten akuten Exposition beim Menschen verglichen, die anhand der verfügbaren Daten für spezifische Szenarien ermittelt wurde. Nach Einschätzung der EFSA bestehen bei einem MOE > 1 keine gesundheitlichen Bedenken.

Die EFSA hebt in ihrem Bericht hervor, dass Daten zur Toxikokinetik und Daten zu chronischer Toxizität, zu potentiellen Kombinationswirkungen und zu toxischen Potenzen der relevanten Chinolizidinalkaloide fehlen (EFSA 2019). Zu einer vergleichbaren Einschätzung gelangte das BfR auch in seiner vorangegangenen Stellungnahme aus dem Jahr 2017 (BfR 2017).

Die im hier speziell betrachteten Zeitraum seit 2017 veröffentlichten Fallberichte und dokumentierten Vergiftungsfälle beim Menschen weisen darauf hin, dass unerwünschte akute Wirkungen bei Menschen nach Verzehr von lupinensamenhaltigen Produkten mit hohen Alkaloidgehalten auftreten können, wobei nur in seltenen Fällen die aufgenommenen Alkaloidgehalte dokumentiert sind und daher zahlreiche Unsicherheiten in Bezug auf die Interpretation der beschriebenen Symptomaten bestehen. Die Symptome reichen von unspezifischen Wirkungen, wie leichten Magen-Darm-Beschwerden, bis hin zu neurologischen Störungen. Die Befunde passen grundsätzlich zu den zu erwartenden anticholinergen Wirkungen der Chinolizidinalkaloide. In den meisten Fällen stellte sich eine Verbesserung der Symptomatik innerhalb von Stunden bzw. wenigen Tagen nach Verzehr der lupinensamenhaltigen Nahrung ein. Es kann davon ausgegangen werden, dass Kinder empfindlicher gegenüber der Aufnahme von Chinolizidinalkaloiden über Lebensmittel reagieren als Erwachsene. Sehr wenige Samen mit hohen Alkaloidgehalten können bereits

schwere Vergiftungen auslösen. Systematische Untersuchungen diesbezüglich fehlen jedoch. Bezüglich der Dosis-Wirkungs-Beziehung sowie der Potenz einzelner Verbindungen liefern die seit dem Jahr 2017 verfügbaren Daten allerdings keine neuen Erkenntnisse.

3.2.4.1.3 Unsicherheiten

In der EU basiert die Bewertung des gesundheitlichen Risikos beim Menschen bei akuter Exposition auf Humandaten für Spartein. Für die weiteren Chinolizidinalkaloide wurde von einer dem Spartein vergleichbaren Wirkung und Wirkpotenz ausgegangen und für alle Verbindungen eine Gruppenbetrachtung mit Dosisadditivität durchgeführt.

Zwar werden nach kurzfristiger Aufnahme hoher Chinolizidinalkaloidgehalte allgemein ähnliche Wirkungen wie Tremor, tonisch-klonische Krämpfe, Konvulsionen, Zyanose, Kollaps und Tod beschrieben (Yovo *et al.* 1984; Petterson *et al.* 1987; Stobiecki *et al.* 1993). Jedoch liegen z. B. unterschiedliche Rezeptoraffinitäten am nikotinergen bzw. muskarinergen Acetylcholin-Rezeptor vor (Yovo *et al.* 1984; Schmeller *et al.* 1994). Studien nach längerfristiger Aufnahme hoher Gehalte an Chinolizidinalkaloiden wurden hauptsächlich mit Lupinenextrakten durchgeführt, sodass hier keine Rückschlüsse auf die Wirkung einzelner Chinolizidinalkaloide gezogen werden können.

Zudem kommt Spartein in den meisten Lupinen-Arten, mit Ausnahme von *L. luteus*, in vergleichsweise geringen Mengen vor. Gehaltsdaten zeigen, dass in den zur Herstellung von Lebensmitteln verwendeten Sorten zumeist Lupanin sowie 13 α -OH-Lupanin vorherrschen. Weitere in den relevanten Produktgruppen vorkommende Alkaloide sind Angustifolin, Spartein, Albin sowie Multiflorin und Isolupanin. Für die verschiedenen in Lebensmitteln vorkommenden Chinolizidinalkaloide kann weiterhin keine Dosis-Wirkungs-Beziehung für die akuten Effekte nach oraler Aufnahme abgeleitet werden.

Die EFSA hatte in ihrer Stellungnahme aus dem Jahr 2019 bereits darauf hingewiesen, dass zudem Daten zur chronischen Toxizität fehlen und daher keine Charakterisierung des Risikos bei chronischer Exposition gegenüber Chinolizidinalkaloiden über Lebensmittel möglich war (EFSA 2019). Diese Einschätzung hat auch nach Durchsicht der aktuellen Literatur Bestand.

3.2.4.2 Bewertung der Datenlage zu Gehalten an Chinolizidinalkaloiden in Lebensmitteln

In der Stellungnahme aus dem Jahr 2019 bewertete die EFSA die Datenlage zur Exposition gegenüber Chinolizidinalkaloiden über Lebensmittel zum Zeitpunkt der Recherche (Verzehrsdaten aus der „EFSA Comprehensive European Food Consumption Database“ Version 2018) als unzureichend (EFSA 2019).

Aktuelle Daten aus den Monitoringprogrammen der Bundesländer in Deutschland und Daten aus der publizierten Literatur zeigen, dass die Gehalte an Chinolizidinalkaloiden in denjenigen Lebensmitteln am höchsten sind, bei denen die Lupinensamen einen erheblichen Anteil ausmachen, wie z. B. bei Mehlen, Schrotten bzw. Kaffeeersatz. Hier werden in handelsüblichen Produkten Gehalte von mehreren hundert bis tausend mg/kg angegeben. Diese Gehalte würden die von der ANZFA (Australia New Zealand Food Authority; heute Food Standard Australia New Zealand – FSANZ) empfohlene Höchstmenge von 200 mg/kg überschreiten (ANZFA 2001). Insgesamt sind bei den verfügbaren Daten aber große Schwankungen sowohl zwischen den als auch innerhalb der verschiedenen Produktgruppen zu verzeichnen.

Untersuchungen von rohen Samen, die teilweise auf bittere Sorten zurückzuführen sind, weisen Gehalte über 20.000 mg/kg Gesamtalkaloide auf. In weiteren auf dem Markt

erhältlichen verarbeiteten Produkten, die Lupinensamen als Zutat enthalten, wie z. B. vegetarische Aufstriche oder Milchersatzprodukte, wurden vergleichsweise geringe Gesamtalkaloidgehalte mit unter 50 mg/kg gemessen. Als weitere mögliche Expositionsquelle gelten tierische Produkte, bei denen ein Transfer der Chinolizidinalkaloide vom Futtermittel in die tierischen Erzeugnisse wie Fleisch und Milch stattgefunden hat. Die nur in geringem Umfang verfügbaren Gehaltsdaten aus dem Monitoringprogramm für Milch (im Maximum < 1,2 mg/kg) sowie aus publizierten Transferstudien für Milch (im 95. Perzentil 8 mg/kg) bzw. Muskelfleisch- und Leberproben (im Maximum < 0,12 mg/kg) ergaben sehr geringe Gesamtgehalte an Chinolizidinalkaloiden in den Erzeugnissen, wobei hier einschränkend die geringe Probenzahl und die hohen Schwankungen innerhalb der Produktgruppen berücksichtigt werden müssen. Ein umfassendes Bild zu den einzelnen Expositionsquellen ist aufgrund der größtenteils geringen Probenzahl innerhalb der einzelnen relevanten Lebensmittelkategorien derzeit nicht möglich.

Darüber hinaus können neben der Sortenauswahl die unterschiedlichen Verarbeitungsprozesse, die bei der Lebensmittelherstellung zum Einsatz kommen (Entbitterung (siehe dazu 3.2.1.1.3), Hitzeeinwirkung etc.), sowohl den Gesamtgehalt an Chinolizidinalkaloiden als auch die Gehalte der einzelnen Alkaloide z. T. stark beeinflussen.

Des Weiteren liegen für den deutschen, aber auch den europäischen Raum derzeit nur in begrenztem Umfang Daten zum Verzehrverhalten (Verzehrmengen, Verzehrshäufigkeit) bezüglich lupinensamenhaltiger Produkte vor. Für eine umfassende Expositionsschätzung gegenüber Chinolizidinalkaloiden aus lupinensamenhaltigen Lebensmitteln fehlen daher weiterhin repräsentative Daten sowohl zum Verzehrverhalten als auch umfangreiche Daten zu Gehalten von Chinolizidinalkaloiden in den diversen auf dem Markt erhältlichen und konsumierten lupinensamenhaltigen Lebensmitteln.

3.2.4.3 Bewertung der Datenlage zu Allergenen in lupinensamenhaltigen Lebensmitteln

Aus Publikationen, die vom BfR ausgewertet wurden (BfR 2011), und der Veröffentlichung von Peeters *et al.* (Peeters *et al.* 2007) lassen sich sehr geringe auslösende effektive Dosen von wenigen 100 mg (Provokationstests) bzw. von 3 mg oder weniger für das Auftreten subjektiver Symptome und von 300 mg oder mehr Lupinenmehl für objektive Symptome ableiten. In einer Studie von Aguilera-Insunza *et al.* (Aguilera-Insunza *et al.* 2023) wurde die minimal auslösende Dosis für Symptome anaphylaktischer Reaktionen mit 1 g Lupinenmehl angegeben.

In der oben genannten Kreuzreaktivitätsstudie (Moneret-Vautrin *et al.* 1999) wurden Symptome nach oraler Provokation bei kumulativen Dosierungen zwischen 265 und 7110 mg Lupinenmehl beobachtet.

In der aktualisierten Liste der „Priority Food Allergens“ des *Meeting Reports* der Codex Alimentarius-Gruppe (FAO & WHO 2022) ist die Lupine nicht mehr als prioritäres Allergen geführt, sondern wird nur als Eintrag in einer Liste für Allergene mit regionaler Bedeutung aufgeführt. Das ist damit begründet, dass für die Listung auf der Prioritätsliste die Kriterien Prävalenz, Potenz und Schwere der Effekte berücksichtigt werden. Bezüglich der Lupine wird die Prävalenz in unselektierten Populationen als nicht definiert für jede Altersgruppe und jede ausgewertete Region bewertet. Auf Grundlage von Provokationstests wurde bei Dokumentation objektiver Symptome eine ED₁₀ im Bereich von 10 bis 100 mg Protein ermittelt. Insgesamt liegen im Vergleich mit priorisierten Allergenen auch nur wenige Fälle anaphylaktischer Reaktionen vor. Im *Meeting Report* der Codex Alimentarius-Gruppe wird

angeführt, dass bei Auswertung verschiedener Studien weniger als 20 % der Erdnussallergiker auf Lupine reagieren. Allerdings werden Bedenken hinsichtlich der möglichen Schwere der Lupinen-induzierten Reaktion bei Erdnussallergikern geäußert (Shaw *et al.* 2008; Fiocchi *et al.* 2009; Mennini *et al.* 2016). Daher wird das Problem für Länder mit hoher Prävalenz der Erdnussallergie perspektivisch als umfangreicher betrachtet, wenn sich dort die Konsummuster ändern sollten.

Einige Autoren bezeichnen die Lupine als „verstecktes Allergen“ (De las Marinas *et al.* 2007; Pouessel *et al.* 2024) oder sogar als „versteckten Killer“ (Campbell & Yates 2010), in der Absicht, auf das erhöhte Risiko einer Anaphylaxie bei der Lupine als nicht offensichtliches Allergen in verarbeitetem Mehl für Pasta oder Backwaren im Vergleich etwa zu gut erkennbaren ganzen Erdnüssen aufmerksam zu machen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass seit der letzten BfR-Stellungnahme bezüglich allergischer Reaktionen durch Lupineiweiß (BfR 2011) relevante Fachpublikationen insbesondere zur Prävalenz in Ländern mit verstärkter Marktpräsenz von Lupinenmehlprodukten wie Frankreich zur Kreuzreaktivität und zum Nachweis verschiedener Lupinenallergene erschienen sind. Tatsächlich reagiert etwa jeder fünfte Erdnussallergiker mit Kreuzallergie auf Lupine, aber auch von Erdnuss-Allergenen unabhängige Primärsensibilisierungen gegen Lupine konnten in Studien mit kombinierten, spezifischen Nachweistests belegt werden. Auch wenn im direkten Vergleich zur Erdnuss weniger Berichte über anaphylaktische Reaktionen vorliegen, kann das an der vergleichsweise (noch) geringen Marktpräsenz gerade der unverarbeiteten Lupinensamen liegen. Die Erdnuss hingegen wird eher unverarbeitet konsumiert. Lupinensamen sind oft als Lupinenmehl in Fertigprodukten Back- und anderen Verarbeitungsprozessen ausgesetzt und können bei hohen Temperaturen an allergenem Potential verlieren. Aufgrund dieser unterschiedlichen Form des Konsums sind die Prävalenzen und klinischen Reaktionen gerade in einzelnen Ländern nicht direkt vergleichbar. Die Reaktionsschwere und Symptomatik der Lupinenallergie allerdings ist den Reaktionen bei Erdnussallergikern durchaus ähnlich.

3.3 Handlungsrahmen, Empfehlung von Maßnahmen

Aufgrund der bislang unzureichenden Datenlage bestehen eine Reihe von Unsicherheiten im Zusammenhang mit der Bewertung der gesundheitlichen Risiken durch Lupinensamen in Lebensmitteln. Im Rahmen von Erwägungen zur Reduzierung der Unsicherheiten werden folgende Aspekte als bedenkenswert angesehen:

(1) Erhebung weiterer Daten zur Toxizität von Chinolizidinalkaloiden

Die im Zeitraum ab 2017 neu erschienen Daten liefern keine bewertungsrelevanten neuen Erkenntnisse zur Toxizität von Chinolizidinalkaloiden, so dass die Datenlage, insbesondere zur Toxizität der noch wenig untersuchten, aber in Lebensmitteln ebenfalls vorkommenden Chinolizidinalkaloide (beispielsweise Angustifolin, Multiflorin oder Albin) für eine umfassende Bewertung weiterhin unzureichend bleibt.

Mit Blick auf die akute Toxizität wären Daten zur Wirkpotenz verschiedener Chinolizidinalkaloide wünschenswert. Für die Verbindungen Lupanin, 13 α -OH-Lupanin und Spartein liegen Erkenntnisse aus LD₅₀-Studien an Mäusen und Ratten vor. Für andere Chinolizidinalkaloide liegen nur vereinzelt Daten aus *in vitro*-Untersuchungen zu einzelnen Endpunkten vor, die aber aufgrund der komplexen Wirkmechanismen

(Hemmung muskarinerger und nikotinerger Acetylcholinrezeptoren, Beeinflussung von Ionenkanälen etc.) nur schwer zu interpretieren sind.

Daten zur (sub)chronischen Toxizität mengenmäßig dominierender Chinolizidinalkaloide könnten mittels (sub)chronischer Studien an Nagern erbracht werden, idealerweise unter Verwendung isolierter Reinsubstanzen. Sofern diese nicht in ausreichender Menge und Reinheit zur Verfügung stehen, sind auch Fütterungsstudien mit Lupinensamen denkbar. Hierbei wäre aber darauf zu achten, dass mehrere Lupinenarten getestet werden sollten, die jeweils ein charakteristisches Chinolizidinalkaloidprofil abdecken. Die Chinolizidinalkaloidprofile der untersuchten Samen sollten zudem umfassend charakterisiert werden. Der Nutzen von *in vitro*-Befunden zu einzelnen Endpunkten für die Risikobewertung ist vermutlich gering.

Die toxikologischen Daten könnten auch für die Ableitung wissenschaftlich begründeter Höchstgehalte für das Vorkommen von Chinolizidinalkaloiden in Lebensmitteln herangezogen werden, um ihr Vorkommen in Lebensmitteln zu begrenzen.

(2) Erhebung von Daten zum Verzehr lupinenhaltiger Lebensmittel

Für eine umfassende Expositionsschätzung sind repräsentative Daten zum Verzehrverhalten sowie umfangreiche Daten zu Gehalten von Chinolizidinalkaloiden in den auf dem Markt erhältlichen lupinensamenhaltigen Lebensmitteln erforderlich.

Für Deutschland und die europäische Union liegen derzeit nur in begrenztem Umfang Daten zum Verzehrverhalten (Verzehrmengen, Verzehrhäufigkeit) für lupinensamenhaltigen Lebensmittel vor. Diese sollten im Rahmen einer repräsentativen Verzehrerhebung erbracht werden und sowohl den kurzfristigen Verzehr, aber auch den langfristigen Verzehr einschließen.

(3) Erhebung von Daten zu Chinolizidinalkaloidgehalten in Lebensmitteln

Aussagen zu den einzelnen Expositionsquellen sind aufgrund der größtenteils geringen Probenzahl innerhalb der einzelnen relevanten Lebensmittelkategorien derzeit nicht möglich. Zur Verbesserung der Datenlagen wird empfohlen, Verwendungsmenge und -art von Lupinensamen bzw. daraus hergestellten Produkten wie Lupinenmehl in verzehrfertigen Lebensmitteln zu erheben und sowohl Lupinensamen und Lupinenmehl als auch verzehrfertige Produkte auf ihre Chinolizidinalkaloidgehalte zu untersuchen. Ein Fokus sollte auf Chinolizidinalkaloiden liegen, die in den vier im Lebensmittelbereich eingesetzten Lupinenarten mengenmäßig dominant vorkommen. Dies umfasst insbesondere Lupanin, 13 α -OH-Lupanin, Isolupanin, Spartein, Albin, Lupinin und Angustifolin. Die Daten könnten beispielsweise im Rahmen von bundesweit angelegten Monitoringprojekten erhoben werden.

Solche Daten könnten auch Aufschluss über die Verringerung bzw. Anreicherung von Chinolizidinalkaloiden im Rahmen der Verarbeitung von Lebensmitteln geben.

Zu einer verbesserten Expositionsschätzung könnten zudem Daten zum Transfer von Chinolizidinalkaloiden aus lupinensamenhaltigem Futter in die tierischen Lebensmittel beitragen.

(4) Weiterentwicklung von Methoden zur Quantifizierung eines breiten Spektrums von Chinolizidinalkaloiden in Lebensmitteln

Um die Quantifizierung eines breiten Spektrums von Chinolizidinalkaloiden in Lebensmitteln zu ermöglichen, ist die kommerzielle Verfügbarkeit von Referenzstandards in ausreichender Reinheit erforderlich. Bisher werden häufig lediglich die aktuell als Standard verfügbaren Chinolizidinalkaloide betrachtet. Dadurch ergibt sich ein uneinheitliches Bild hinsichtlich des Umfangs des betrachteten Chinolizidinalkaloidspektrums und ggf. der daraus berechneten Gesamtgehalte an Chinolizidinalkaloiden. Darüber hinaus stellt sich die Frage nach weiteren, bisher nicht betrachteten, aber möglicherweise toxikologisch relevanten, Chinolizidinalkaloiden in Lupinen. Durch die Verfügbarkeit von isotoopenmarkierten Standards könnte die Analytik vereinfacht und ihre Zuverlässigkeit gesteigert werden.

Um die Datengrundlage für die Risikobewertung zu erweitern und perspektivisch toxikologisch begründete Höchstgehalte festzulegen, wird empfohlen, systematische Monitoringprogramme zur Untersuchung von Chinolizidinalkaloiden in Lebensmitteln fortzusetzen. Hierfür werden vergleichbare Verfahren zur Bestimmung von Chinolizidinalkaloiden benötigt. Die Validierung eines harmonisierten Verfahrens im Rahmen einer Methodenvvalidierungsstudie kann hierzu einen wichtigen Beitrag leisten. Darüber hinaus ist der Ausbau des Eignungsprüfungsangebots zur Überprüfung der Vergleichbarkeit der angewendeten Verfahren sowie die Verfügbarkeit von zertifizierten Referenzmaterialien notwendig.

(5) Maßnahmen zur Reduktion der Gehalte an Chinolizidinalkaloiden in Lebensmitteln

Die im Rahmen der Stellungnahme zusammengefassten Daten zeigen, dass insbesondere nach Verzehr hochbelasteter Produkte Vergiftungsfälle bei Verbraucherinnen und Verbrauchern dokumentiert sind. Aus toxikologischer Sicht könnten Höchstgehalte geeignet sein, das Vorkommen von Chinolizidinalkaloiden in Lebensmitteln zu begrenzen. Diese könnten zunächst auf der Grundlage von technologisch erreichbaren Gehalten abgeleitet werden.

Basierend auf den verfügbaren Daten lassen sich derzeit keine toxikologisch begründete Höchstgehalte für das Vorkommen von Chinolizidinalkaloiden in Lebensmitteln ableiten. Hierzu fehlen insbesondere Daten zu den Verzehrsmengen von lupinensamenhaltigen Lebensmitteln und zu Gehalten der verschiedenen Chinolizidinalkaloide in unterschiedlichen Produkten, die als Lebensmittel verwendet werden.

Die ausgewerteten Daten zeigen ferner, dass bislang keine systematischen Untersuchungen zur Qualität nicht-industrieller, für Verbraucherinnen und Verbraucher praktikabler Entbitterungsmethoden als Grundlage für Empfehlungen zur Entbitterung im Privathaushalt vorliegen.

(6) Untersuchungen zum allergenen Potential bestimmter Lupinenproteine

Aufgrund der zunehmenden Verwendung von Lupinensamen ist davon auszugehen, dass die Häufigkeit allergischer Reaktionen, die zum Teil schwerwiegend verlaufen können, zunehmen können.

Jedoch liegen bislang keine ausreichenden Daten vor, wie sich eine Reduktion des allergenen Potenzials durch unterschiedliche Verarbeitungsprozesse im Rahmen der Herstellung lupinensamenhaltiger Lebensmittel erreichen lässt.

(7) Verstärkte Information von Verbraucherinnen und Verbrauchern über allergene Risiken

Eine verstärkte Aufklärung von Verbraucherinnen und Verbrauchern bezüglich der allergenen Risiken von Lupinensamen und deren Vorkommen in Lebensmitteln wäre wünschenswert. Dies umfasst beispielsweise auch den Hinweis auf mögliche Kreuzreaktionen bei Erdnuss- und Soja-Allergikerinnen und -Allergikern.

Weitere Informationen auf der BfR-Website zum Thema

BfR-Stellungnahme: Lupinen als Tierfutter: Die enthaltenen Bitterstoffe und ihre möglichen gesundheitlichen Wirkungen auf Mensch und Tier sollten weiter untersucht werden

<https://www.bfr.bund.de/stellungnahme/lupinen-als-tierfutter-die-enthaltenen-bitterstoffe-und-ihre-moeglichen-gesundheitlichen-wirkungen-auf-mensch-und-tier-sollten-weiter-untersucht-werden/>

Presseinformation: Lupinensamen: Gesundheitliche Beeinträchtigungen bei bitterem Geschmack möglich

<https://www.bfr.bund.de/presseinformation/lupinensamen-gesundheitliche-beeintraechtigungen-bei-bitterem-geschmack-moeglich/>

Themenseite Lebensmittelallergien

<https://www.bfr.bund.de/lebensmittelsicherheit/gesundheitliche-bewertung-von-ernaehrungsrisiken/ernaehrungsbedingte-erkrankungen/lebensmittelallergien/>

4 Referenzen

AGES (Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit) (2022). Chinolizidinalkaloide in lupinenhaltigen Produkten - Monitoring. Endbericht der Schwerpunktaktion A-022-22.
<https://www.ages.at/mensch/schwerpunkte/schwerpunktaktionen/detail/chinolizidinalkaloide-in-lupinenhaltigen-produkten-monitoring>

Agnew U., Dubensky L., Tortora L. (2020). Antimuscarinic Toxicity Due to Lupini Bean Ingestion. *Clinical Toxicology* **58**: 1089.

Aguilera-Insunza R., Iturriaga C., Marinanco A., Venegas L., Aravena G., Perez-Mateluna G., Baptista-Dias N., Borzutzky A., Wandersleben T. (2023). High prevalence of lupin

- allergy among patients with peanut allergy: Identification of γ -conglutin as major allergen. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* **130**: 225-232.
- Aguilera J. M., Gerngross M. F., Lusas E. W. (1983). Aqueous processing of lupin seed. *International Journal of Food Science and Technology* **18**: 327-333.
- Aktories K., Förstermann U., Hofmann F. B., Starke K. (2009). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Begründet von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel*, Elsevier GmbH, München.
- Al-Abdoun A., Alrawashdeh H. M., Khalaf M. D., Alnawaiseh I. (2020). Anticholinergic Toxicity Associated with Lupine Seeds Ingestion - A Case Report. *Research in Health Science* **5**: 22-26.
- Alessandro L., Wibecan L., Cammarota A., Varela F. (2017). Pupillary Disorders in the Emergency Room: *Lupinus mutabilis* Intoxication. *Journal of Clinical Toxicology* **07**
- Alsakha A. and Eggleston W. (2023). Antimuscarinic Toxidrome Caused by Lupin Bean Ingestion. *Journal of Medical Toxicology* **19**: 158.
- Álvarez-Álvarez J., Guillamón E., Crespo J. F., Cuadrado C., Burbano C., Rodríguez J., Fernández C., Muzquiz M. (2005). Effects of Extrusion, Boiling, Autoclaving, and Microwave Heating on Lupine Allergenicity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **53**: 1294-1298.
- Aniszewski Tadeusz (2015). Chapter 3 - Alkaloids in biology. In *Alkaloids (Second Edition)*, Aniszewski T. (ed), pp 195-258. Elsevier, Boston.
- Annicchiarico P., Manunza P., Arnoldi A., Boschini G. (2014). Quality of *Lupinus albus* L. (white lupin) seed: extent of genotypic and environmental effects. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **62**: 6539-6545.
- ANZFA (Australia New Zealand Food Authority) (2001). Lupin alkaloids in food - a toxicological review and risk assessment. *Technical Report Series No 3*
- Ballester D., Yáñez E., García R., Erazo S., López F., Haardt E., Cornejo S., López A., Pokniak J., Chichester C. O. (1980). Chemical composition, nutritive value, and toxicological evaluation of two species of sweet Lupine (*Lupinus albus* and *Lupinus luteus*). *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **28**: 402-405.
- Ballester D., Saitúa M. T., Brunser O, Egana J. I., Owen D. F., Yáñez E. (1982). Evaluación toxicológica del *Lupino dulce*. I. Estudio en ratas alimentadas durante 9 meses con *Lupinus albus* var. *Multolupa*. *Revista Chilena de Nutrición* **10**: 177-179.
- Ballester D. R., Brunser O., Saitúa M. T., Egana J. I., Yáñez E. O., Owen D. F. (1984). Safety evaluation of sweet lupine (*Lupinus albus* cv. Multolupa). II. Nine-month feeding and multigeneration study in rats. *Food and Chemical Toxicology* **22**: 45-48.
- Beyer B., Obrist D., Czarda P., Puhlinger K., Vymyslicky F., Siegmund B., D'Amico S., Cichna-Markl M. (2024). Influence of Roasting Temperature on the Detectability of Potentially Allergenic Lupin by SDS-PAGE, ELISAs, LC-MS/MS, and Real-Time PCR. *Foods* **13**: 673.

- BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) (2011). Allergie durch Lupineneiweiß in Lebensmitteln. *Aktualisierte Stellungnahme Nr. 039/2011 des BfR vom 26. August 2011*.
- BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) (2017). Risikobewertung des Alkaloidvorkommens in Lupinensamen. *Stellungnahme 003/2017 des BfR vom 27. März 2017*.
- Blaschek W., Ebel S., Hackenthal E., Holzgrabe U., Keller K., Reichling J., Schulz V. (2006). *HagerROM 2006. Hagers Handbuch der Drogen und Arzneistoffe.*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Blaschek W., Ebel S., Hilgenfeldt U., Holzgrabe U., Reichling J., Schulz V., Barthlott W., Hölting H.-D. (2023). Hagers Enzyklopädie der Arzneistoffe und Drogen. <https://plus.drugbase.de/de> (abgerufen am 04.06.2024).
- BLE (Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung) (2023). Marktrecherche Hülsenfrüchte (inkl. Sojabohnen) – Bundesinformationszentrum Landwirtschaft (BZL). https://www.ble.de/SharedDocs/Downloads/DE/BZL/Daten-Berichte/OeleFette/JaehrlicheErgebnisse/2022_Bericht_Marktlage_Huelsenfruechte.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
- Bleitgen R., Gross R., Gross U. (1979). Die Lupine - ein Beitrag zur Nahrungsversorgung in den Anden - 5. Einige Beobachtungen zur traditionellen Entbitterung von Lupinen im Wasser. *Zeitschrift für Ernährungswissenschaft* **18**: 104-111.
- BMEL (Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft) (2020). Ackerbohne, Erbse & Co. Die Eiweißpflanzenstrategie des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft zur Förderung des Leguminosenanbaus in Deutschland.
- BMEL (Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft) (2023). Eiweißpflanzenstrategie des BMEL. <https://www.bmel.de/DE/themen/landwirtschaft/pflanzenbau/ackerbau/eiweisspflanzenstrategie.html> (abgerufen am 12.06.2024).
- Boschin G., Annicchiarico P., Resta D., D'Agostina A., Arnoldi A. (2008). Quinolizidine alkaloids in seeds of lupin genotypes of different origins. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **56**: 3657-3663.
- Boschin G. and Resta D. (2013). *Alkaloids derived from lysine: Quinolizidine (a focus on lupin alkaloids)*, Springer Berlin Heidelberg.
- Boschin G., Tesio E., Arnoldi A. (2022). A field case of pig poisoning by accidental feed contamination by alkaloid-rich lupin seeds. *Journal of Applied Animal Research* **50**: 725-731.
- Brennecke S., Becker W. M., Lepp U., Jappe U. (2007). Anaphylactic reaction to lupine flour. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* **5**: 774-776.
- Bunsupa S., Yamazaki M., Saito K. (2012). Quinolizidine alkaloid biosynthesis: recent advances and future prospects. *Frontiers in Plant Science* **3**: 239.

- Butler W. H., Ford G. P., Creasy D. M. (1996). A 90-day feeding study of lupin (*Lupinus angustifolius*) flour spiked with lupin alkaloids in the rat. *Food and Chemical Toxicology* **34**: 531-536.
- BVL (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit) (2023). Berichte zur Lebensmittelsicherheit 2022: Monitoring. Gemeinsamer Bericht des Bundes und der Länder.
https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/01_Lebensmittel/01_Im_mon_dokumente/01_Monitoring_Berichte/2022_Im_monitoring_bericht.pdf;jsessionid=965F2427AFF308C3653BDAD5F7269805.internet992?__blob=publicationFile&v=4.
- BVL (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit) (2024). BVL-Report – Berichte zur Lebensmittelsicherheit: Monitoring 2023. *Gemeinsamer Bericht des Bundes und der Länder*
- Camacho L., Sierra C., Marcus D., Guzman E., Campos R., von Baer D., Trugo L. (1991). Nutritional quality of lupine (*Lupinus albus* cv. Multolupa) as affected by lactic acid fermentation. *International Journal of Food Microbiology* **14**: 277-286.
- Campbell C. P. and Yates D. H. (2010). Lupin allergy: a hidden killer at home, a menace at work; occupational disease due to lupin allergy. *Clinical and Experimental Allergy* **40**: 1467-1472.
- Carlier J., Guitton J., Romeuf L., Bevalot F., Boyer B., Fanton L., Gaillard Y. (2015). Screening approach by ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the blood quantification of thirty-four toxic principles of plant origin. Application to forensic toxicology. *Journal of Chromatography B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences* **975**: 65-76.
- Carvajal-Larenas F. E., Nout M. J. R., van Boekel M. A. J. S., Koziol M., Linnemann A. R. (2013). Modelling of the aqueous debittering process of *Lupinus mutabilis* Sweet. *LWT - Food Science and Technology* **53**: 507-516.
- Carvajal-Larenas F. E., Linnemann A. R., Nout M. J., Koziol M., van Boekel M. A. (2016). *Lupinus mutabilis*: Composition, Uses, Toxicology, and Debittering. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* **56**: 1454-1487.
- Cely-Veloza W., Quiroga D., Coy-Barrera E. (2022). Quinolizidine-Based Variations and Antifungal Activity of Eight *Lupinus* Species Grown under Greenhouse Conditions. *Molecules* **27**: 305.
- Chilomer K., Zaleska K., Ciesiołka D., Gulewicz P., Frankiewicz A., Gulewicz K. (2011). Changes in the alkaloid, α -galactoside and protein fractions content during germination of different lupin species. *Acta Societatis Botanicorum Poloniae* **79**: 11-20.
- Chludil H. D., Vilarino M. del P., Franco M. L., Leicach S. R. (2009). Changes in *Lupinus albus* and *Lupinus angustifolius* alkaloid profiles in response to mechanical damage. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **57**: 6107-6113.
- Christiansen J. L., Jørnsgård B., Buskov S., Olsen C. E. (1997). Effect of drought stress on content and composition of seed alkaloids in narrow-leaved lupin, *Lupinus angustifolius* L. *European Journal of Agronomy* **7**: 307-314.

- Chrubasik-Hausmann S. (2022). Besenginsterkraut: Vielversprechende Heilpflanze bei Herz-Kreislauf-Beschwerden. *Thieme. Natürlich Medizin!* <https://natuerlich.thieme.de/therapieverfahren/phytotherapie/detail/besenginsterkraut-vielversprechende-heilpflanze-bei-herz-kreislauf-beschwerden-249> (abgerufen am 19.06.24).
- Cortés-Avendaño P., Tarvainen M., Suomela J. P., Glorio-Paulet P., Yang B., Repo-Carrasco-Valencia R. (2020). Profile and Content of Residual Alkaloids in Ten Ecotypes of *Lupinus mutabilis* Sweet after Aqueous Debittering Process. *Plant Foods for Human Nutrition* **75**: 184-191.
- Cousin M., Verdun S., Seynave M., Vilain A. C., Lansiaux A., Decoster A., Sauvage C. (2017). Phenotypical characterization of peanut allergic children with differences in cross-allergy to tree nuts and other legumes. *Pediatric Allergy and Immunology* **28**: 245-250.
- Czarnecka E., Kolińska-Marzec A., Szadowska A. (1967). [Effect of certain lupanin alkaloids on post-aconitine arrhythmia of the isolated heart]. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research* **24**: 545-548.
- Czerwenka C. and Dorn E. (2022). Development of a multi-method for quinolizidine alkaloids and its application to a variety of lupine-based food products. <https://rafa2022.eu/pdf/Book%20of%20Abstracts%20RAFA%202022.pdf> (abgerufen am 25.01.2024).
- de Cortes Sánchez M., Altares P., Pedrosa M. M., Burbano C., Cuadrado C., Goyoaga C., Muzquiz M., Jiménez-Martínez C., Dávila-Ortiz G. (2005). Alkaloid variation during germination in different lupin species. *Food Chemistry* **90**: 347-355.
- De las Marinas D., Cojocariu Z., Escudero R., Pardo N., Sanz M. L. (2007). Anaphylaxis induced by lupine as a hidden allergen. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology* **17**: 283-284.
- DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V., Sektion Thüringen) (2016). Kurzreferate anlässlich der 24. Ernährungsfachtagung zum Thema: „Renaissance des pflanzlichen Proteins“. 1-9. https://dge-th.de/fileadmin/user_upload/Abstract_24_EFT_alle.pdf.
- Direction générale de la santé and Bureau VS 3 (1998). Avis du 17 mars 1998 du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (section de l'alimentation et de la nutrition) relatif à l'emploi de farine de lupin en alimentation humaine. *Bulletin Officiel* n°98/27.
- EFSA (European Food Safety Authority: Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM)) (2019). Scientific opinion on the risks for animal and human health related to the presence of quinolizidine alkaloids in feed and food, in particular in lupins and lupin-derived products. *EFSA Journal* **17(11)**: 5860.
- EFSA (European Food Safety Authority: Scientific Committee) (2012). Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data. *EFSA Journal* **10(3)**: 2579.
- Eichelbaum M., Spannbrucker N., Steincke B., Dengler H. J. (1979). Defective N-oxidation of sparteine in man: a new pharmacogenetic defect. *European Journal of Clinical Pharmacology* **16**: 183-187.

- Engel A. M., Klevenhusen F., Moenning J. L., Numata J., Fischer-Tenhagen C., Sachse B., Schafer B., Fry H., Kappenstein O., Pieper R. (2022). Investigations on the transfer of quinolizidine alkaloids from *Lupinus angustifolius* into the milk of dairy cows. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **70**: 11749-11758.
- Erbas M. (2010). The Effects of Different Debittering Methods on the Production of Lupin Bean Snack from Bitter *Lupinus Albus* L. Seeds. *Journal of Food Quality* **33**: 742-757.
- Ertas N. and Bilgili N. (2014). Effect of different debittering processes on mineral and phytic acid content of lupin (*Lupinus albus* L.) seeds. *Journal of Food Science and Technology* **51**: 3348-3354.
- Esparza C. L., Laencina L. P., Naya L. B., Torrijos M. R., Brito M. O., Colás M. V. (2021). Intoxicación por agua de cocción de “chochos” o altramuces. *Revista Sanitaria de Investigación* **2**: 83.
- EU Reference Laboratory for mycotoxins & plant toxins in food and feed (2022). Determination of quinolizidine alkaloids in lupin seeds, food products and feed by LC-MS/MS. https://www.wur.nl/en/research-results/research-institutes/food-safety-research/reference-laboratory/european-union-reference-laboratory/eurl-mycotoxins-plant-toxins/library-eurl-mp.htm#eurlmp_methods (abgerufen am 29.01.2024).
- Eugelio F., Palmieri S., Fanti F., Messuri L., Pepe A., Compagnone D., Sergi M. (2023). Development of an HPLC-MS/MS Method for the Determination of Alkaloids in Lupins. *Molecules* **28**: 1531.
- European Commission (2024). Notification 2024.0777. Quinolizidine alkaloids (lupanine and sparteine) in lupine seeds from Lebanon. *RASFF Window* <https://webgate.ec.europa.eu/rasff-window/screen/notification/661163> (abgerufen am 12.06.24).
- FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations) and WHO (World Health Organization) (2022). Risk Assessment of Food Allergens. Part 1 – Review and validation of Codex Alimentarius priority allergen list through risk assessment. *Food Safety and Quality Series* **14**
- FiBL (Forschungsinstitut für biologischen Landbau) (2024). Alkaloid analysis in lupins - Prerequisite for food production. *Fact sheet No. 1763*: 1-8.
- Fiocchi A., Sarratud P., Terracciano L., Vacca E., Bernardini R., Fuggetta D., Ballabio C., Duranti M., Magni C., Restani P. (2009). Assessment of the tolerance to lupine-enriched pasta in peanut-allergic children. *Clinical & Experimental Allergy* **39**: 1045-1051.
- Flores-Pamo A. E., Pisano E., Carreazo N. Y. (2018). Anticholinergic toxicity in a one-year-old male following ingestion of lupinus mutabilis seeds: Case report. *Sao Paulo Medical Journal* **136**: 591-593.
- Frick K. M., Kamphuis L. G., Siddique K. H. M., Singh K. B., Foley R. C. (2017). Quinolizidine alkaloid biosynthesis in lupins and prospects for grain quality improvement. *Frontiers in Plant Science* **8**: 87.

- Frick K. M., Lorensen M. D. B. B., Esteban E., Pasha A., Schulz A., Provart N. J., Janfelt C., Nour-Eldin H. H., Geu-Flores F. (2023). The aerial epidermis is a major site of quinolizidine alkaloid biosynthesis in narrow-leaved lupin. *bioRxiv*: DOI: 10.1101/2023.1103.1120.532575.
- FSA (Food Standards Agency: Advisory Committee on Novel Foods and Processes (ACNFP)) (1996). Annual Report. Appendix IX. ACNFP report on seeds from the narrow leaved lupin (*Lupinus angustifolius*).
- Fudiyansyah N., Petterson D. S., Bell R. R., Fairbrother A. H. (1995). A nutritional, chemical and sensory evaluation of lupin (*L. angustifolius*) tempe. *International Journal of Food Science and Technology* **30**: 297-305.
- Gayraud J., Mairesse M., Fontaine J. F., Thillay A., Leduc V., Rancé F., Parisot L., Moneret-Vautrin D. A. (2009). The prevalence of sensitization to lupin flour in France and Belgium: a prospective study in 5,366 patients, by the Allergy Vigilance Network. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology* **41**: 17-22.
- Gessner O. and Orzechowski G. (1974). *Gift- und Arzneipflanzen von Mitteleuropa*, Universitätsverlag Winter, Heidelberg.
- Golebiewski W. M. and Spenser I. D. (1988). Biosynthesis of the lupine alkaloids. II. Sparteine and lupanine. *Canadian Journal of Chemistry* **66**: 1734-1748.
- Grant G., Dorward P. M., Pusztai A. (1993). Pancreatic enlargement is evident in rats fed diets containing raw soybeans (*Glycine max*) or cowpeas (*Vigna unguiculata*) for 800 days but not in those fed diets based on kidney beans (*Phaseolus vulgaris*) or lupinseed (*Lupinus angustifolius*). *Journal of Nutrition* **123**: 2207-2215.
- Grant G., Dorward P. M., Buchan W. C., Armour J. C., Pusztai A. (1995). Consumption of diets containing raw soya beans (*Glycine max*), kidney beans (*Phaseolus vulgaris*), cowpeas (*Vigna unguiculata*) or lupin seeds (*Lupinus angustifolius*) by rats for up to 700 days: effects on body composition and organ weights. *British Journal of Nutrition* **73**: 17-29.
- Green B. T., Lee S. T., Welch K. D., Gardner D. R., Stegelmeier B. L., Davis T. Z. (2015). The serum concentrations of lupine alkaloids in orally-dosed Holstein cattle. *Research in Veterinary Science* **100**: 239-244.
- Gresta F., Abbate V., Avola G., Magazzu G., Chiofalo B. (2010). Lupin Seed for the Crop-Livestock Food Chain. *Italian Journal of Agronomy* **5**: 333-340.
- Griffiths M. R., Strobel B. W., Hama J. R., Cedergreen N. (2021). Toxicity and risk of plant-produced alkaloids to *Daphnia magna*. *Environmental Sciences Europe* **33**
- Grundmann S. A., Mertens M., Hungeling S., Brehler R. (2008). Lupinenmehl - ein Allergen gewinnt an Bedeutung. *Aktuelle Dermatologie* **34**: 270-273.
- Haddad J., Muzquiz M., Allaf K. (2006). Treatment of lupin seed using the instantaneous controlled pressure drop technology to reduce alkaloid content. *Food Science and Technology International* **12**: 365-370.
- Hatzold T., Elmadfa I., Gross R., Wink M., Hartmann T., Witte L. (1983). Quinolizidine Alkaloids in Seeds of *Lupinus-Mutabilis*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **31**: 934-938.

- Hefle S. L., Lemanske R. F., Jr., Bush R. K. (1994). Adverse reaction to lupine-fortified pasta. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **94**: 167-172.
- Hondelmann W. (1984). The lupin - ancient and modern crop plant. *Theoretical and Applied Genetics* **68**: 1-9.
- Hwang I. M., Lee H. W., Lee H. M., Yang J. S., Seo H. Y., Chung Y. J., Kim S. H. (2020). Rapid and Simultaneous Quantification of Five Quinolizidine Alkaloids in *Lupinus angustifolius* L. and Its Processed Foods by UPLC–MS/MS. *ACS Omega* **5**: 20825-20830.
- Informationszentrale gegen Vergiftungen NRW (2024). Besenginster (Cytisus [Sarthothamnus] scoparius). <https://gizbonn.de/giftzentrale-bonn/pflanzen/besenginster#:~:text=Vergiftungen%20mit%20Besenginster%20sind%20selten,emetischen%20Wirkung%20als%20Heilkraut%20verwendet> (abgerufen am 19.06.2024).
- Jansen G., Jürgens H. U., Ordon F. (2009). Effects of temperature on the alkaloid content of seeds of *Lupinus angustifolius* cultivars. *Journal of Agronomy and Crop Science* **195**: 172-177.
- Jappe U. and Vieths S. (2010). Lupine, a source of new as well as hidden food allergens. *Molecular Nutrition and Food Research* **54**: 113-126.
- Jecsei J., Szelenyi-Galantai M., Juhasz B. (1986). Antinutritive effect of different lupin (*Lupinus*) species on the protein metabolism of rats. *Acta Veterinaria Hungarica* **34**: 19-27.
- Jiménez-Martínez C., Hernández-Sánchez H., Dávila-Ortiz G. (2007). Diminution of quinolizidine alkaloids, oligosaccharides and phenolic compounds from two species of *Lupinus* and soybean seeds by the effect of *Rhizopus oligosporus*. *Journal of the Science of Food and Agriculture* **87**: 1315-1322.
- Kamel K. A., Świącicki W., Kaczmarek Z., Barzyk P. (2015). Quantitative and qualitative content of alkaloids in seeds of a narrow-leaved lupin (*Lupinus angustifolius* L.) collection. *Genetic Resources and Crop Evolution* **63**: 711-719.
- Karlsson E. M. and Peter H. W. (1978). Determination of alkaloids from *Lupinus polyphyllus* by quantitative thin-layer chromatography. *Journal of Chromatography A* **155**: 218-222.
- Keuth O., Humpf H. U., Fürst P. (2023). Quinolizidine alkaloids in lupine flour and lupine products from the German retail market and risk assessment of the results regarding human health. *Food Additives & Contaminants: Part A* **40**: 667-674.
- Khan M. K., Karnpanit W., Nasar-Abbas S. M., Huma Z., Jayasena V. (2015). Phytochemical composition and bioactivities of lupin: a review. *International Journal of Food Science and Technology* **50**: 2004-2012.
- Khedr T., Juhász A., Singh K. B., Foley R., Nye-Wood M. G., Colgrave M. L. (2023). Development and validation of a rapid and sensitive LC-MS/MS approach for alkaloid testing in different *Lupinus* species. *Journal of Food Composition and Analysis* **121**: 105391.
- Kreuzer H. and Lüth U. (1959). Untersuchungen über die Wirkung des Sparteins auf das Venensystem. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* **84**: 941-944.

- Lagrange E., Vernoux J.-P., Chambon C., Camu W., Spencer P. S. (2024). Cramp–Fasciculation Syndrome Associated with Natural and Added Chemicals in Popular Food Items. *Foods* **13**: 2257.
- Lahoud C., Hanna N. G., Jalkh A., Azar G. (2021). Acute Bilateral Fixed Mydriasis Caused by Lupini Bean Intoxication. *Wilderness and Environmental Medicine* **32**: 217-220.
- Leduc V., Moneret-Vautrin D. A., Guérin L. (2002). [Allergenicity of lupin flour]. *Allergie et Immunologie* **34**: 213-217.
- Lee H. W., Hwang I. M., Lee H. M., Yang J. S., Park E. J., Choi J. W., Seo H. Y., Kim S. H. (2020). Validation and Determination of Quinolizidine Alkaloids (QAs) in Lupin Products by Gas Chromatography with Flame Ionization Detection (GC-FID). *Analytical Letters* **53**: 606-613.
- Lee S. T., Stonecipher C. A., Dos Santos F. C., Pfister J. A., Welch K. D., Cook D., Green B. T., Gardner D. R., Panter K. E. (2019). An Evaluation of Hair, Oral Fluid, Earwax, and Nasal Mucus as Noninvasive Specimens to Determine Livestock Exposure to Teratogenic Lupine Species. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **67**: 43-49.
- Li K., van Wijk X. M. R., Hayashi S., Lynch K. L., Wu A. H. B., Smollin C. G. (2017). Anticholinergic toxicity associated with ingestion of water containing lupini bean extract. *Clinical Toxicology* **55**: 687-688.
- Ligon E. W. (1941). The action of lupine alkaloids on the motility of the isolated rabbit uterus. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **73**: 151-158.
- Lowen R. J., Alam F. K., Edgar J. A. (1995). Lupin bean toxicity. *Medical Journal of Australia* **162**: 256-257.
- Magalhães S. C. Q., Fernandes F., Cabrita A. R. J., Fonseca A. J. M., Valentão P., Andrade P. B. (2017). Alkaloids in the valorization of European *Lupinus* spp. seeds crop. *Industrial Crops and Products* **95**: 286-295.
- Mancinotti D., Frick K. M., Geu-Flores F. (2022). Biosynthesis of quinolizidine alkaloids in lupins: mechanistic considerations and prospects for pathway elucidation. *Natural Product Reports* **39**: 1423-1437.
- Matheu V., de Barrio M., Sierra Z., Gracia-Bara M. T., Tornero P., Baeza M. L. (1999). Lupine-induced anaphylaxis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* **83**: 406-408.
- Mennini M., Dahdah L., Mazzina O., Fiocchi A. (2016). Lupin and Other Potentially Cross-Reactive Allergens in Peanut Allergy. *Current Allergy and Asthma Reports* **16**: 84.
- Mol H. G. J., Van Dam R. C. J., Zomer P., Mulder P. P. J. (2011). Screening of plant toxins in food, feed and botanicals using full-scan high-resolution (Orbitrap) mass spectrometry. *Food Additives & Contaminants: Part A* **28**: 1405-1423.
- Moneret-Vautrin D. A., Guérin L., Kanny G., Flabbee J., Frémont S., Morisset M. (1999). Cross-allergenicity of peanut and lupine: The risk of lupine allergy in patients allergic to peanuts. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **104**: 883-888.

- Moneret-Vautrin D. A., Kanny G., Morisset M., Rancé F., Fardeau M. F., Beaudouin E. (2004). Severe food anaphylaxis: 107 cases registered in 2002 by the Allergy Vigilance Network. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology* **36**: 46-51.
- Muffly M., Perlin A., Rodriguez M., Gebbia J., Gans M., Kleiner G. (2022). Lupine allergy cross-reactivity with Fabaceae family. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **149**: AB115.
- Muller T., Luc A., Adam T., Jarlot-Chevaux S., Dumond P., Schweitzer C., Codreanu-Morel F., Divaret-Chauveau A. (2022). Relevance of sensitization to legumes in peanut-allergic children. *Pediatric Allergy and Immunology* **33**: e13846.
- Muzquiz M., Cuadrado C., Ayet G., Delacuada C., Burbano C., Osagie A. (1994). Variation of alkaloid components of lupin seeds in 49 genotypes of *Lupinus albus* L. from different countries and locations. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **42**: 1447-1450.
- Namdar D., Mulder P. P. J., Ben-Simchon E., Hacham Y., Basheer L., Cohen O., Sternberg M., Shelef O. (2024). New analytical approach to quinolizidine alkaloids and their assumed biosynthesis pathways in lupin seeds. *Toxins* **16**: 163.
- Newton B. W., Benson R. C., McCorriston C. C. (1966). Sparteine sulfate: a potent, capricious oxytocic. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **94**: 234-241.
- Ortega-David E. and Rodriguez-Stouvenel A. (2013). Degradation of quinolizidine alkaloids of lupin by *Rhizopus oligosporus*. *Applied Microbiology and Biotechnology* **97**: 4799-4810.
- Ortiz J. G. F. and Mukherjee K. D. (1982). Extraction of Alkaloids and Oil from Bitter Lupin Seed. *Journal of the American Oil Chemists Society* **59**: 241-244.
- Otterbach S. L., Yang T., Kato L., Janfelt C., Geu-Flores F. (2019). Quinolizidine alkaloids are transported to seeds of bitter narrow-leaved lupin. *Journal of Experimental Botany* **70**: 5799-5808.
- Ozkaya P.Y., Ari H. F., Turanli E. E., Koc G., Karapinar B. (2021). Severe lupin bean intoxication: an anticholinergic toxidrome. *Pediatric Emergency Medicine Journal* **8**: 108-111.
- Peeters K. A., Nordlee J. A., Penninks A. H., Chen L., Goodman R. E., Bruijnzeel-Koomen C. A., Hefle S. L., Taylor S. L., Knulst A. C. (2007). Lupine allergy: Not simply cross-reactivity with peanut or soy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **120**: 647-653.
- Petterson D. S., Ellis Z. L., Harris D. J., Spadek Z. E. (1987). Acute toxicity of the major alkaloids of cultivated *Lupinus angustifolius* seeds to rats. *Journal of Applied Toxicology* **7**: 51-53.
- Petterson D. S., Greirson B. N., Allen D. G., Harris D. J., Power B. M., Dusci L. J., Ilett K. F. (1994). Disposition of lupanine and 13-hydroxylupanine in man. *Xenobiotica* **24**: 933-941.
- Petterson D. S. (1998). Composition and food uses of lupins. In *Lupins as Crop Plants: Biology, Production and Utilization* Gladstones J. S., Atkins C. A., Hamblin J. (eds), pp 353-383. CAB International, Wallingford, Oxon, UK.
- Pilegaard K. and Gry J. (2008). Alkaloids in edible lupin seeds. A toxicological review and recommendations. *TemaNord* **605**: 1-71.

- Pouessel G., Sabouraud-Leclerc D., Beaumont P., Divaret-Chauveau A., Bradatan E., Dumond P., Karaca Y., Renaudin J. M., Metz-Favre C., Delalande D., Correard A. K., Tscheiller S., Van der Brempt X. (2024). Lupin, a potential "hidden" food anaphylaxis allergen: An alert from the Allergy-Vigilance Network®. *Allergy* **79**: 2267-2270.
- Priddis C. R. (1983). Capillary gas chromatography of lupin alkaloids. *Journal of Chromatography A* **261**: 95-101.
- Przybył A. K. and Kubicki M. (2011). Simple and highly efficient preparation and characterization of (–)-lupanine and (+)-sparteine. *Tetrahedron* **67**: 7787-7793.
- Radcliffe M., Scadding G., Brown H. M. (2005). Lupin flour anaphylaxis. *The Lancet* **365**: 1360.
- Rahman M. H. (2000). The nutritional toxicity of sweet lupin (*Lupinus angustifolius*) seed proteins. *Journal of the Science of Food and Agriculture* **80**: 72-78.
- Raschack M. (1974). [Actions of sparteine and sparteine derivatives on the heart and circulation]. *Arzneimittelforschung* **24**: 753-759.
- Reinhard H., Rupp H., Sager F., Streule M., Zoller O. (2006). Quinolizidine alkaloids and phomopsins in lupin seeds and lupin containing food. *Journal of Chromatography A* **1112**: 353-360.
- Reis A. M., Fernandes N. P., Marques S. L., Paes M. J., Sousa S., Carvalho F., Conde T., Trindade M. (2007). Lupin sensitisation in a population of 1,160 subjects. *Allergologia et Immunopathologia* **35**: 162-163.
- Resta D., Boschin G., D'Agostina A., Arnoldi A. (2008). Evaluation of total quinolizidine alkaloids content in lupin flours, lupin-based ingredients, and foods. *Molecular Nutrition and Food Research* **52**: 490-495.
- Robbins M. C., Petterson D. S., Brantom P. G. (1996). A 90-day feeding study of the alkaloids of *Lupinus angustifolius* in the rat. *Food and Chemical Toxicology* **34**: 679-686.
- Rodes-Bachs C. and Van der Fels-Klerx H. J. (2023). Impact of environmental factors on the presence of quinolizidine alkaloids in lupins: a review. *Food Additives & Contaminants: Part A* **40**: 757-769.
- Romeo F. V., Fabroni S., Ballistreri G., Muccilli S., Spina A., Rapisarda P. (2018). Characterization and antimicrobial activity of alkaloid extracts from seeds of different genotypes of *Lupinus* spp. *Sustainability (Switzerland)* **10**: 788.
- Ruiz Jr. L. P. (1977). A rapid screening test for lupin alkaloids. *New Zealand Journal of Agricultural Research* **20**: 51-52.
- Ruiz Jr. L. P., White S. F., Hove E. L. (1977). The alkaloid content of sweet lupin seed used in feeding trials on pigs and rats. *Animal Feed Science and Technology* **2**: 59-66.
- Santana F. C. and Empis J. (2001). Bacterial removal of quinolizidine alkaloids from *Lupinus albus* flours. *European Food Research and Technology* **212**: 217-224.

- Santiago Quiles M. R. , Oquendo-Jimenez I., Herreno-Saenz D., Antoun M. D. (2010). Genotoxicity of Alkaloid-Rich Extract from *Lupinus termis* Seeds. *Pharmaceutical Crops*: 18-23.
- Schmeller T., Sauerwein M., Sporer F., Wink M., Muller W. E. (1994). Binding of quinolizidine alkaloids to nicotinic and muscarinic acetylcholine receptors. *Journal of Natural Products* **57**: 1316-1319.
- Schmidlin-Mészáros J. (1973). Eine Nahrungsmittelvergiftung mit Lupinenbohnen. *Mitteilungen aus dem Gebiete der Lebensmitteluntersuchung und Hygiene* **64**: 194–205.
- Schmitt C., Torrents R., Domange B., De Haro L., Simon N. (2019). Anticholinergic toxicity associated with lupini beans in Europe: two case reports. *Clinical Toxicology* **57**: 522.
- Schoeneberger H. , Morón S., Gross R. (1987). Safety evaluation of water debittered Andean lupins (*Lupinus mutabilis*): 12-week rat feeding study. *Plant Foods for Human Nutrition* **37**: 169-182.
- Schomerus M., Eichelbaum F. M., Dengler H. J. (1978). Pharmakokinetik von Spartein und Verapamil. Schattauer, Stuttgart.
- Schreiber U., Schulte M., Khlopushina A., Esselen M. (2025). Hazard Identification of Food-Relevant Lupine Alkaloids Focusing on In Vitro Genotoxicity and Mutagenicity. *ACS Food Science and Technology*
- Schryvers S., Arinzechukwu C., Miserez B., Eeckhout M., Jacxsens L. (2023). The fate of quinolizidine alkaloids during the processing of lupins (*Lupinus* spp.) for human consumption. *Food Chemistry* **429**: 136847.
- Schryvers S., Jacxsens L., Croubels S., Vonck S., Miserez B., Van De Steene J., Necchi Rohers G., Eeckhout M. (2024a). Quinolizidine alkaloids and phomopsin A in animal feed containing lupins: co-occurrence and carry-over into veal products. *Food Additives and Contaminants: Part A* **41**: 885-899.
- Schryvers S., Jacxsens L., Croubels S., Vonck S., Miserez B., Van De Steene J., Necchi Rohers G., Eeckhout M. (2024b). Quinolizidine alkaloids and phomopsin A in animal feed containing lupins: co-occurrence and carry-over into veal products. *Food Additives & Contaminants: Part A*: 1-15.
- Shaw J., Roberts G., Grimshaw K., White S., Hourihane J. (2008). Short communication: Lupin allergy in peanut-allergic children and teenagers. *Allergy* **63**: 370-373.
- Silva D., Parreira S., Antunes A. P., Valadas A. F. (2020). Lupin bean intoxication: an odd case of dysautonomic symptoms. *European Journal of Neurology* **27**: 749.
- Smith R. A. (1987). Potential edible lupine poisonings in humans. *Veterinary and Human Toxicology* **29**: 444-445.
- Späth Gudrun (1982). *Vergiftungen und akute Arzneimittelüberdosierungen: Wirkungsmechanismus, Sofortmaßnahmen und Intensivtherapie*. Vol. 2. völlig überarb. u. erw. Aufl., De Gruyter, Berlin, Boston.

- Stobiecki M., Blaszczyk B., Kowalczyk-Bronisz S. H., Gulewicz K. (1993). The toxicity of seed extracts and their fractions from *Lupinus angustifolius* L. and *Lupinus albus* L. *Journal of Applied Toxicology* **13**: 347-352.
- Thies P. W. (1986). Spartium und Spartein. Vom Besenginster zum Antiarrhythmicum. *Pharmazie in unserer Zeit* **15**: 172-176.
- Tirdilova I., Vollmannova A., Ceryova S., Obtulovic P., Arvay J., Zetochova E. (2022). Impact of 3-Year Period as a Factor on the Content of Biologically Valuable Substances in Seeds of White Lupin. *Plants (Basel)* **11**: 2087.
- Torres Tello F., Nagata A., Dreifuss Spiegel W. (1980). [Methods of eliminating alkaloids from the seeds of *Lupinus mutabilis* Sweet]. *Archivos Latinoamericanos De Nutricion* **30**: 200-209.
- Trautmann A. and Kleine-Tebbe J. (2022). *Allergologie in Klinik und Praxis - Allergene - Diagnostik - Therapie*. Vol. 4., vollständig überarbeitete Auflage, Thieme, Stuttgart.
- Vanerková D., Marková L., Portychová L., Horna A., Jelinek M. (2014). Methodology for the safety assessment of lupin in terms of alkaloids content. In *14th International Nutrition & Diagnostics Conference; INDC*, pp 7-82.
- Villacrés E., Álvarez J., Rosell C. (2020). Effects of two debittering processes on the alkaloid content and quality characteristics of lupin (*Lupinus mutabilis* Sweet). *Journal of the Science of Food and Agriculture* **100**: 2166-2175.
- Vishnyakova M. A., Salikova A. V., Shelenga T. V., Egorova G. P., Novikova L. Y. (2023). Alkaloid content variability in the seeds of narrow-leaved lupine accessions from the VIR collection under the conditions of the Russian Northwest. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii* **27**: 119-128.
- Wink M. and Hartmann T. (1981). Activation of chloroplast-localized enzymes of quinolizidine alkaloid biosynthesis by reduced thioredoxin. *Plant Cell Reports* **1**: 6-9.
- Wink M., Witte L., Hartmann T., Theuring C., Volz V. (1983). Accumulation of Quinolizidine Alkaloids in Plants and Cell Suspension Cultures: Genera *Lupinus*, *Cytisus*, *Baptisia*, *Genista*, *Laburnum*, and *Sophora*. *Planta Medica* **48**: 253-257.
- Wink M., Meissner C., Witte L. (1995). Patterns of quinolizidine alkaloids in 56 species of the genus *Lupinus*. *Phytochemistry* **38**: 139-153.
- Wink M. (2019). Quinolizidine and Pyrrolizidine Alkaloid Chemical Ecology – a Mini-Review on Their Similarities and Differences. *Journal of Chemical Ecology* **45**: 109-115.
- Wittenburg H. and Nehring K. (1965). Untersuchungen über die Wirkung reiner Lupinalkaloide auf den tierischen Organismus. Die Wirkung von Lupanin auf Ratten. *Die Pharmazie* **20**: 156-158.
- Yovo K., Huguet F., Pothier J., Durand M., Breteau M., Narcisse G. (1984). Comparative pharmacological study of sparteine and its ketonic derivative lupanine from seeds of *Lupinus albus*. *Planta Medica* **50**: 420-424.

5 Anhang

Tab. A1: GIZ-Umfrage Lupinen(produkte) 2016 – 2021 – Summarische Expositionsdaten aus vier Giftinformationszentren (GIZ).

GIZ	Jahr	alle Expositionen		mit Pflanzenteilen		mit Lebensmitteln (LM)		Schweregrad (<i>Poisoning Severity Score, PSS</i>)					Anmerkung GIZ
		Expos. gesamt	davon oral	Pflanzen gesamt	Pflanzen davon oral	LM gesamt	LM davon oral	asymptomatisch	leicht	mittel	schwer	nicht zu beurteilen	
GIZ 1	2016	2	2	2	2	0	0	1	1	0	0	0	
GIZ 1	2017	7	6	7	6	0	0	5	1	0	0	1	
GIZ 1	2018	13	11	12	10	1	1	11	2	0	0	0	
GIZ 1	2019	14	12	13	12	1	1	10	3	1	0	0	
GIZ 1	2020	13	13	12	12	1	1	10	2	1	0	0	
GIZ 1	2021	10	9	10	9	0	0	8	2	0	0	0	
GIZ 1	Gesamt	59	53	56	51	3	3	45	11	2	0	1	
GIZ 2	2016	4	4	4	4			4					
GIZ 2	2017	1	1	0	0	1	1	1					
GIZ 2	2018	4	4	3	3	1	1	3		1			
GIZ 2	2019	4	2	4	2				2	1		1	
GIZ 2	2020	7	7	7	7			6	1				
GIZ 2	2021	11	10	8	7	3	3	8	3				
GIZ 2	Gesamt	31	28	26	23	5	5	22	6	2	0	1	Anmerkung: Fälle sind nicht nachverfolgt, deshalb ist der maximale Schweregrad angegeben
GIZ 3	2016	0		0				0					

													Nicht oral: inhalative Aufnahme von Blütenstaub vermutet, aber Zusammenhang mit Symptomen als unwahrscheinlich bewertet
GIZ 3	2017	2	2	2	1			1	1				
GIZ 3	2018	7	6	6	6	1	1	6	1				
GIZ 3	2019	4	4	4	4			4					
GIZ 3	2020	8	8	7	7	1	1	6	2				
GIZ 3	2021	5	5	5	5	2	2	5					
GIZ 3	Gesamt	26	25	24	23	4	4	22	4	0	0	0	Achtung: Namen von Nahrungsmittelprodukten liegen nicht vor, nur der Eintrag, dass es sich um Süßlupinen gehandelt habe
GIZ 4	2016	0		0		0		0	0	0	0	0	
GIZ 4	2017	2	2	0		0		2	0	0	0	0	
GIZ 4	2018	7	7	2	2	0		5	1	0	0	1	
GIZ 4	2019	9	7	0		0		7	2	0	0	0	
GIZ 4	2020	14	11	6	6	0		10	3	1	0	0	
GIZ 4	2021	12	8	3	2	0		11	1	0	0	0	
GIZ 4	Gesamt	44	35	11	10	0	0	35	7	1	0	1	
Gesamt		160	141	117	107	12	12	124	28	5	0	3	
PSS in %								77,5 %	17,5 %	3,1 %	0,0 %	1,9 %	

Tabelle A2: GIZ Umfrage Lupinen(produkte) 2016 – 2021 – Detaillierte Daten zu Einzelfällen aus zwei Giftinformationszentren (GIZ).

GIZ	Jahr	Patient	Alter (a)	Geschlecht	Noxe	Art (Pflanze)	Art (Lebensmittel)	Art	Menge	Schweregrad (PSS)	Symptome	Bemerkung
GIZ 1	2018	Erwachsener	Erw	m	Lupinenmehl		Lupinenmehl	Lupinenmehl (LM)	ohne Angabe	0	nicht benannt	
GIZ 1	2019	Erwachsener	20-49	w	Lupinen-Joghurt		Lupinen-Joghurt	Lupinenjoghurt (LM)	unklar	2	nach 2 h Schwellung im Gesicht, Kribbeln am ganzen Körper (Heuschnupfen vorbestehend)	
GIZ 1	2020	unbekannt	u	u	Lupinenmehl		Lupinenmehl	Lupinenmehl (LM)	100 g	1	unruhig, Kribbeln, Warm-/Kalt-empfinden	
GIZ 1	2016	Kleinkind	1-4	w	Lupinensamen	Lupinensamen		Samen	5 kleine Samen	1	nicht benannt	
GIZ 1	2016	Kleinkind	1-4	m	Lupine nnb	Lupinen		Stängel	evtl. kl. Stück Stängel	0	nicht benannt	
GIZ 1	2017	Kleinkind	1-4	m	Lupine blaue, Lupinus angustifolius	Lupine blaue, Lupinus angustifolius		Blatt	1/2 Blatt	0	nicht benannt	
GIZ 1	2017	Schulkind	5-9	w	Lupinensamen	Lupinensamen		Samen	max. 3 Samen	0	nicht benannt	
GIZ 1	2017	Erwachsener	20-49	w	Lupine blaue, Lupinus angustifolius	Lupine blaue, Lupinus angustifolius		Pflanzenteil nnb	min. Menge	0	nicht benannt	
GIZ 1	2017	Kleinkind	1-4	w	Lupinensamen	Lupinensamen		Samen	1 Samen	0	nicht benannt	
GIZ 1	2017	unbekannt	u	w	Lupine gelbe u.a. Lupinus-Arten, Lupinus luteus	Lupine gelbe u.a. Lupinus-Arten, Lupinus luteus		Pflanzenteil nnb	unklare Menge	nicht beurteilbar	nicht benannt	

GIZ 1	2017	Kleinkind	1-4	w	Lupinensamen	Lupinensamen		Samen	max.1 Samen	0	nicht benannt	
GIZ 1	2017	Kleinkind	1-4	m	Lupine nnb	Lupinien		Blüte	max. 1 Blüte	0	nicht benannt	
GIZ 1	2018	Erwachsener	Erw	w	Lupinensamen	Lupinensamen		Samen	unkl. Menge	1	nicht benannt	
GIZ 1	2018	Kleinkind	1-4	m	Lupine gelbe u.a. Lupinus- Arten, Lupinus luteus	Lupine gelbe u.a. Lupinus- Arten, Lupinus luteus		Knospe	1 kl. Knospe	0	nicht benannt	
GIZ 1	2018	Kleinkind	1-4	w	Lupine gelbe u.a. Lupinus- Arten, Lupinus luteus	Lupine gelbe u.a. Lupinus- Arten, Lupinus luteus		Blüte	1 Blüte/n	0	nicht benannt	
GIZ 1	2018	Schulkind	5-9	w	Lupine nnb	Lupinien		Hautkontakt Pflanzenteil unbekannt	angefasst	1	nicht benannt	
GIZ 1	2018	Säugling	<1	w	Lupine gelbe u.a. Lupinus- Arten, Lupinus luteus	Lupine gelbe u.a. Lupinus- Arten, Lupinus luteus		Blatt	1 Blatt	0	nicht benannt	
GIZ 1	2018	Erwachsener	20-49	w	Lupine gelbe u.a. Lupinus- Arten, Lupinus luteus	Lupine gelbe u.a. Lupinus- Arten, Lupinus luteus		Samen	1 Samen	0	nicht benannt	
GIZ 1	2018	Schulkind	5-9	w	Lupine blaue, Lupinus angustifolius	Lupine blaue, Lupinus angustifolius		Samen	2 Samen	0	nicht benannt	
GIZ 1	2018	Schulkind	5-9	m	Lupinensamen	Lupinensamen		Samen	max. 1 Hub	0	nicht benannt	
GIZ 1	2018	Kleinkind	1-4	w	Lupine blaue, Lupinus angustifolius	Lupine blaue, Lupinus angustifolius		Pflanzenteil nnb	unklare Menge	0	nicht benannt	
GIZ 1	2018	Kleinkind	1-4	m	Lupine blaue, Lupinus angustifolius	Lupine blaue, Lupinus angustifolius		Samen	1 Samen	0	nicht benannt	
GIZ 1	2018	Kleinkind	1-4	m	Lupinensamen	Lupinensamen		Samen	2 Samen	0	nicht benannt	

GIZ 1	2018	Kleinkind	1-4	m	Lupine nnb	Lupinien		Hülse	3 Früchte	0	nicht benannt	
GIZ 1	2019	Kleinkind	1-4	w	Lupine gelbe u.a. Lupinus- Arten, Lupinus luteus	Lupine gelbe u.a. Lupinus- Arten, Lupinus luteus		Pflanzenteil nnb	unklare Ingestion	0	nicht benannt	
GIZ 1	2019	Kleinkind	1-4	w	Lupine blaue, Lupinus angustifolius	Lupine blaue, Lupinus angustifolius		Samen	1-2 Samen	0	nicht benannt	
GIZ 1	2019	Erwachsener	20-49	m	Lupine blaue, Lupinus angustifolius	Lupine blaue, Lupinus angustifolius		Samen	3-5 Samen	0	nicht benannt	
GIZ 1	2019	Schulkind	5-9	m	Lupinensamen	Lupinensamen		Samen	unklare Menge	1	nicht benannt	
GIZ 1	2019	Kleinkind	1-4	m	Lupine blaue, Lupinus angustifolius	Lupine blaue, Lupinus angustifolius		Pflanzenteil nnb	unklare Menge	0	nicht benannt	
GIZ 1	2019	Kleinkind	1-4	u	Lupinensamen	Lupinensamen		Samen	unklare Menge	0	nicht benannt	
GIZ 1	2019	Erwachsener	Erw	w	Lupine nnb	Lupinien		Hülse	1 Hülse, wieder ausgespuckt	0	nicht benannt	
GIZ 1	2019	Schulkind	10-14	w	Lupine blaue, Lupinus angustifolius	Lupine blaue, Lupinus angustifolius		Pflanzenteil nnb	nicht dokumentiert	1	nicht benannt	
GIZ 1	2019	Erwachsener	Erw	w	Lupinensamen	Lupinensamen		Samen	1 Samen	0	nicht benannt	
GIZ 1	2019	Erwachsener	Erw	w	Lupine blaue, Lupinus angustifolius	Lupine blaue, Lupinus angustifolius		Samen	2 Samen	0	nicht benannt	
GIZ 1	2019	Erwachsener	Erw	w	Lupine blaue, Lupinus angustifolius	Lupine blaue, Lupinus angustifolius		Samen	1 Samen	0	nicht benannt	
GIZ 1	2019	Kleinkind	1-4	w	Lupine blaue, Lupinus angustifolius	Lupine blaue, Lupinus angustifolius		Samen	1 Samen	0	nicht benannt	
GIZ 1	2019	Erwachsener	Erw	w	Lupine blaue, Lupinus angustifolius	Lupine blaue, Lupinus angustifolius		Blatt	ca. 7 Blätter	1	nicht benannt	

GIZ 1	2020	Älterer	>70	w	Lupinensamen	Lupinensamen		Sud von Samen	Wasser-Sud von Samen getrunken	2	3 h nach Ingestion Übelkeit, Mydriasis, Bradykardie, 45-70/min	
GIZ 1	2020	Säugling	<1	m	Lupine gelbe u.a. Lupinus-Arten, Lupinus luteus	Lupine gelbe u.a. Lupinus-Arten, Lupinus luteus		Blatt	2 Blatt	0	nicht benannt	
GIZ 1	2020	unbekannt	u	w	Lupinensamen	Lupinensamen		Samen	verdünnt, 3 Esslöffel in Eintopf, davon 3 Esslöffel	0	nicht benannt	
GIZ 1	2020	Älterer	>70	m	Lupine nnb	Lupinen		Pflanzenteil nnb	große Menge	1	nicht benannt	
GIZ 1	2020	Erwachsener	50-69	w	Lupinensamen	Lupinensamen		Samen	1/2 Samen	0	nicht benannt	
GIZ 1	2020	Erwachsener	20-49	w	Lupine blaue, Lupinus angustifolius	Lupine blaue, Lupinus angustifolius		Hülse	1 Schote	0	nicht benannt	
GIZ 1	2020	Erwachsener	Erw	w	Lupinensamen	Lupinensamen		Samen	2 Samen	0	nicht benannt	
GIZ 1	2020	Schulkind	5-9	m	Lupinensamen	Lupinensamen		Samen	3 Samen	0	nicht benannt	
GIZ 1	2020	Kleinkind	1-4	m	Lupine blaue, Lupinus angustifolius	Lupine blaue, Lupinus angustifolius		Hülse	1 Frucht	0	nicht benannt	
GIZ 1	2020	Schulkind	5-9	m	Lupine nnb	Lupinen		Samen	1/2 Samen	0	nicht benannt	
GIZ 1	2020	Kleinkind	1-4	m	Lupine gelbe u.a. Lupinus-Arten, Lupinus luteus	Lupine gelbe u.a. Lupinus-Arten, Lupinus luteus		Samen	mehrere Samen	0	nicht benannt	
GIZ 1	2020	Kleinkind	1-4	w	Lupinensamen	Lupinensamen		Samen	max. 3 Samen	0	nicht benannt	

GIZ 1	2021	Kleinkind	1-4	m	Lupine gelbe u.a. Lupinus-Arten, Lupinus luteus	Lupine gelbe u.a. Lupinus-Arten, Lupinus luteus		Samen	1 handvoll Samen	0	nicht benannt	
GIZ 1	2021	Kleinkind	1-4	m	Lupine blaue, Lupinus angustifolius	Lupine blaue, Lupinus angustifolius		Blatt	0,5 Blatt/Blätter	0	nicht benannt	
GIZ 1	2021	Kleinkind	1-4	w	Lupine gelbe u.a. Lupinus-Arten, Lupinus luteus	Lupine gelbe u.a. Lupinus-Arten, Lupinus luteus		Hautkontakt Pflanzenteil unbekannt	angefasst	0	nicht benannt	
GIZ 1	2021	Schulkind	5-9	m	Lupinensamen	Lupinensamen		Samen	3-5 Stücke	0	nicht benannt	
GIZ 1	2021	Kleinkind	1-4	m	Lupine nnb	Lupinien		Hülse	max. 1 Hülse	0	nicht benannt	
GIZ 1	2021	Schulkind	5-9	w	Lupinensamen	Lupinensamen		Hülse	1 Schote	0	nicht benannt	
GIZ 1	2021	Erwachsener	20-49	u	Lupine nnb	Lupinien		Samen	20 Samen	1	nicht benannt	
GIZ 1	2021	Kleinkind	1-4	w	Lupinensamen	Lupinensamen		Samen	1 Samen	0	nicht benannt	
GIZ 1	2021	Kleinkind	1-4	w	Lupine nnb	Lupinen		Samen	unklare Menge an Samen	1	nicht benannt	
GIZ 1	2021	Erwachsener	20-49	m	Lupine blaue, Lupinus angustifolius	Lupine blaue, Lupinus angustifolius		Pflanzenteil nnb	verdünnt	0	nicht benannt	
GIZ 2	2016	Kleinkind	4	w	Lupine nnb	Lupine (Lupinus)		Samen	unbekannte Menge Samen	0	Erbrechen	
GIZ 2	2016	Kleinkind	4	m	Lupine nnb	Lupine (Lupinus)		Hülse	Schote gekaut	0	nicht benannt	
GIZ 2	2016	Kleinkind	5	w	Lupine nnb	Lupine (Lupinus)		Samen	Samen aus 1 Schote	0	nicht benannt	
GIZ 2	2016	Kleinkind	3	w	Lupine nnb	Lupine (Lupinus)		Samen	1 Samen	0	nicht benannt	
GIZ 2	2017	Schulkind	6	m	Lupinen Protein Konzentrat - Kapseln		Lupinen Protein Konzentrat - Kapseln	Lupinen Protein Konzentrat - Kapseln (LM)	unbekannte Anzahl	0	nicht benannt	

GIZ 2	2018	Erwachsener	55	w	aufgekochten Sud von Lupinensamen		aufgekochten Sud von Lupinensamen	Sud von Samen (LM)	Dosis unbekannt	2	mehrfaches Erbrechen, Schwindel	schmeckte bitter
GIZ 2	2018	Schulkind	6	w	Lupine nnb	Lupine (Lupinus)		Samen	1 - 2 Samen	0	nicht benannt	
GIZ 2	2018	Kleinkind	4 Klein- kinder	u	Futterlupine	Futterlupine		Pflanzenteil nnb	Dosis unbekannt	0	nicht benannt	
GIZ 2	2018	Kleinkind		u	Futterlupine	Futterlupine		Pflanzenteil nnb	Dosis unbekannt	0	nicht benannt	
GIZ 2	2018	Kleinkind		u	Futterlupine	Futterlupine		Pflanzenteil nnb	Dosis unbekannt	0	nicht benannt	
GIZ 2	2018	Kleinkind		u	Futterlupine	Futterlupine		Pflanzenteil nnb	Dosis unbekannt	0	nicht benannt	
GIZ 2	2018	Erwachsener	Erw	w	Lupine nnb	Lupine (Lupinus)		Samen	2 Samen	0	nicht benannt	
GIZ 2	2019	Erwachsener	37	w	Lupine nnb	Lupine (Lupinus)		Hülse	1 Schote	1	Übelkeit, Schwindel, komisches Gefühl	
GIZ 2	2019	Erwachsener	Erw	m	Lupine nnb	Lupine (Lupinus)		Hautkontakt Pflanzensaft	Dosis unbekannt	2	Erbrechen, Schwindel, Hypertonie (174/108 mmHg), trüber Urin; Mattheit	Lupinen abgeschnit- ten, direkt vor dem Gesicht, sodass evtl. ein paar Tröpfchen aus den Stängeln auf die Haut gekommen sind bzw. eingeatmet wurden

GIZ 2	2019	Schulkind	8	m	Lupine nnb	Lupine (Lupinus)		Hautkontakt Samen	Dosis unbekannt	1	Missempfindung in den Händen	Lupinensamen aus Lupinen gesammelt
GIZ 2	2019	Jugendlicher	17	w	Lupine nnb	Lupine (Lupinus)		Pflanzenteil nnb	Dosis unbekannt	nicht beurteilbar	Symptome unbekannt	Patientin war nur angekündigt
GIZ 2	2020	Kleinkind	2	m	Lupine nnb	Lupine (Lupinus)		Blüte	Spuren	0	nicht benannt	Blüte im Mund, nichts verschluckt
GIZ 2	2020	Kleinkind	2	m	Lupine nnb	Lupine (Lupinus)		Blatt	Dosis unbekannt	0	nicht benannt	Blätter im Mund
GIZ 2	2020	Erwachsener	Erw	w	Lupine nnb	Lupine (Lupinus)		Pflanzenteil nnb	max. Spuren	0	nicht benannt	in der Hand gehabt und abgeleckt
GIZ 2	2020	Schulkind	9	w	Lupine nnb	Lupine (Synonym zu Lupinus)		Samen	1 Samen	0	nicht benannt	hat bitter geschmeckt
GIZ 2	2020	Erwachsener	Erw	m	Futterlupine	Futterlupine		Samen	1 Samen	0	nicht benannt	Verwechslung mit Zuckerschoten
GIZ 2	2020	Kleinkind	1,17	w	Lupine nnb	Lupine (Synonym zu Lupinus)		Blatt	unbekannte Menge Blätter	0	nicht benannt	
GIZ 2	2020	Kleinkind	1	w	Lupine nnb	Lupine (Lupinus)		Blatt	kleines Blattstück	1	1 x Erbrechen	
GIZ 2	2021	Erwachsener	Erw	w	Lupinensamen (LM)		Lupinensamen	Lupinensamen (LM)	2 Esslöffel	1	Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerz	

GIZ 2	2021	unbekannt	2 Patienten verschiedenen Alters	u	Patties aus Lupinen		Patties aus Lupinen	Patties aus Lupinen (LM)	je 2 Lupinen-Patties	1	Hypotonie, Blässe, enge Pupillen, Übelkeit, trockener Mund, wie betrunken (schwummerig, Schwindel, Koordinationsstörung, Desorientiertheit)	schmeckten nicht bitter aber auch nicht gut
GIZ 2	2021	unbekannt		u	Patties aus Lupinen		Patties aus Lupinen	Patties aus Lupinen (LM)	je 2 Lupinen-Patties	1	Übelkeit, trockener Mund, wie betrunken (schwummerig, Schwindel, Koordinationsstörung, Desorientiertheit)	schmeckten nicht bitter aber auch nicht gut
GIZ 2	2021	Kleinkind	2,25	m	Lupine nnb	Lupine (Synonym zu Lupinus)		Blatt	Stück vom Blatt	0	nicht benannt	
GIZ 2	2021	Erwachsener	Erw	w	Lupinen Protein Konzentrat (Proteinshake)		Lupinen Protein Konzentrat (Proteinshake)	Lupinen Protein Konzentrat (LM)	1/2 Glas	0	nicht benannt	schmeckte bitter
GIZ 2	2021	Schulkind	8	m	Lupine nnb	Lupine (Lupinus) (vom Acker)		Hülse	2 Schoten	0	nicht benannt	schmeckte süß
GIZ 2	2021	Erwachsener	Erw	w	Lupine nnb	Lupine (Lupinus)		Samen	Dosis unbekannt	1	Schwindel	Lupinensamen "ausgepult"

GIZ 2	2021	Erwachsener	Erw	w	Lupine nnb	Lupine (Lupinus)		Samen	1 Samen	0	nicht benannt	Verwechslung mit Erbse
GIZ 2	2021	Schulkind	12	m	Futterlupine (vom Acker)	Futterlupine (vom Acker)		Samen	Inhalt einer Schote	0	nicht benannt	
GIZ 2	2021	Kleinkind	5	w	Lupine nnb	Lupine (Lupinus)		Samen	1 Samen	0	nicht benannt	
GIZ 2	2021	Erwachsener	Erw	w	Lupine nnb	Lupine (Lupinus)		Samen	1 Korn	0	nicht benannt	
GIZ 2	2021	Schulkind	6	w	Lupine nnb	Lupine (Lupinus)		Hülse	1 Schote	0	nicht benannt	Verwechslung mit Erbsen

¹PSS: 0=asymptomatisch, 1=leichte, 2=mittlere Symptomatik, oder: "nicht zu beurteilen"; nnb, nicht näher benannt; Er

Über das BfR

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist ein wissenschaftlich unabhängiges Public-Health-Institut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Landwirtschaft, Ernährung und Heimat (BMLEH). Es berät die Bundesregierung und die Bundesländer zu Fragen der Lebens- und Futtermittel-, Chemikalien- und Produktsicherheit. Das BfR betreibt eigene Forschung zu Themen, die in engem Zusammenhang mit seinen Bewertungsaufgaben stehen.

Impressum

Herausgeber:

Bundesinstitut für Risikobewertung

Max-Dohrn-Straße 8-10

10589 Berlin

T +49 30 18412-0

F +49 30 18412-99099

bfr@bfr.bund.de

bfr.bund.de

Anstalt des öffentlichen Rechts

Vertreten durch den Präsidenten Professor Dr. Dr. Dr. h. c. Andreas Hensel

Aufsichtsbehörde: Bundesministerium für Landwirtschaft, Ernährung und Heimat

USt-IdNr: DE 165 893 448

V.i.S.d.P: Dr. Suzan Fiack



gültig für Texte, die vom BfR erstellt wurden

Bilder/Fotos/Grafiken sind ausgenommen, wenn nicht anders gekennzeichnet

BfR | Risiken erkennen –
Gesundheit schützen