

## **BfR empfiehlt vorläufige maximale tägliche Aufnahmemenge und einen Richtwert für Morphin in Mohnsamen**

Gesundheitliche Bewertung Nr. 012/2006 des BfR vom 27. Dezember 2005

Bei „Mohnsamen“ handelt es sich um die reifen Samen des Schlafmohns (*Papaver somniferum* L.). Wegen ihres Gehaltes an fettem Öl und Protein werden sie im Lebensmittelbereich zur Herstellung von Backwaren und Speiseöl verwendet. Aus den gleichen Pflanzen, aus deren Kapseln die Samen geerntet werden, können Opium und seine Alkaloide gewonnen werden. Als Opium bezeichnet man den eingetrockneten Milchsaft, der aus den unreifen Kapseln gewonnen wird. Das bekannteste und bedeutendste Opiumalkaloid ist das Morphin. Auch die Mohnsamen können Alkaloide enthalten, allerdings nur in Spuren.

Im April 2005 warnte das BfR in einer Pressemitteilung vor gesundheitlichen Schäden durch Backmohn: Eine Mutter hatte ein altes Hausmittel angewandt und ihrem sechs Wochen alten Säugling gegen seine Schlafstörungen die abgeseigte Milch von Backmohn gegeben. Das Kind wurde mit Atem- und Bewusstseinsstörungen in eine Klinik eingeliefert und dort wegen des Verdachts auf eine Opiat-Vergiftung behandelt. Im Urin wurden hohe Mengen der Alkaloide Morphin und Codein nachgewiesen. Das BfR wies in dem Zusammenhang darauf hin, dass Backmohn aufgrund qualitativer Schwankungen unterschiedliche Mengen an Morphin und Codein enthalten kann. Vor diesem Hintergrund und nach Hinweisen auf die missbräuchliche Anwendung von Speisemohn zur Drogenherstellung hat das BfR zum Vorkommen von Morphin in Speisemohn eine gesundheitliche Bewertung durchgeführt und zu möglichen gesundheitlichen Risiken für den Verbraucher Stellung genommen.

Die der Bewertung zugrundeliegenden Daten zeigen, dass die Morphingehalte von Speisemohn stark variieren und in letzter Zeit offensichtlich ansteigen. Die Art der Mohnpflanze, der Erntezeitpunkt und die geographische Herkunft könnten die Gehalte beeinflussen. Die Hauptursache dürfte aber in der Verunreinigung von Mohnsamen mit alkaloidhaltigen Kapselbruchstücken und dem Milchsaft liegen. Durch Waschen der Samen ließen sich die Morphingehalte nämlich drastisch reduzieren. Es wird deshalb vermutet, dass die erhöhten Morphingehalte in Mohnsamen mit neu eingeführten maschinellen Erntetechniken zusammenhängen, bei denen die Kapsel gequetscht wird.

Morphin wird hauptsächlich zur Behandlung starker Schmerzen eingesetzt. Zu den unerwünschten Wirkungen gehören unter anderem Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, Atemdepression und Herzkreislaufeffekte. Der langfristige Einsatz kann zur Toleranzentwicklung sowie zu psychischer und physischer Abhängigkeit führen. Die individuelle Empfindlichkeit schwankt erheblich. Das gilt sowohl für die im Arzneimittelbereich erwünschten als auch für die unerwünschten Wirkungen. In Tierversuchen hatte Morphin negative Auswirkungen auf die Entwicklung und die Fortpflanzung. Auch erbgutschädigende Effekte wurden beobachtet. Die niedrigste therapeutische Einzeldosis für die orale Einnahme liegt bei 1,9 mg Morphin. Derartige Dosen können bei üblichen Verzehrsmengen über morphinkontaminierte Mohnsamen als Lebensmittel aufgenommen werden und das damit verbundene Spektrum unerwünschter Wirkungen entfalten. Das zeigen unter anderem Untersuchungen aus der Gerichtsmedizin. Enthält ein Lebensmittel größere Mengen von Mohnsamen aus Chargen, die erheblich mit Morphin kontaminiert sind, können in ungünstigen Fällen Morphinaufnahmen resultieren, die im oberen Bereich der Spanne für oral verabreichte, therapeutische Einzeldosen oder darüber liegen. In solchen Fällen muss mit ernstesten zentralnervösen und peripheren Wirkungen, die Bewusstseinsbeeinträchtigungen, Atemdepression und Herzkreislaufeffekte einbeziehen, gerechnet werden.

Dass derartige hochkontaminierte Mohnsamenchargen gefährlich und nicht verkehrsfähig sind, ist offensichtlich. Wann aber ist der Verzehr von Mohnsamen mit niedrigeren Morphin-konzentrationen unter Vorsorgeaspekten gesundheitlich problematisch? Um der amtlichen Lebensmittelüberwachung ein Instrument zur Beantwortung dieser Frage an die Hand zu geben, hat das BfR eine „vorläufige maximale tägliche Aufnahmemenge“ für Morphin abgeleitet. Sie liegt bei 6,3 Mikrogramm Morphin pro Kilogramm Körpergewicht und Tag und beziffert die Aufnahmemenge, die bei einer Mohnsamen-haltigen Mahlzeit pro Tag oder über den Tag verteilt nicht überschritten werden sollte. Aus der vorläufigen maximalen täglichen Aufnahmemenge resultiert unter Berücksichtigung abgeschätzter Verzehrsmengen ein vorläufiger Richtwert für Mohnsamen von höchstens 4 Mikrogramm Morphin pro Gramm.

Das Bundesinstitut für Risikobewertung fordert die Hersteller auf, größte Anstrengungen zu unternehmen, die Gehalte aller pharmakologisch aktiven Opiumalkaloide in Mohnsamen auf das technologisch erreichbare Mindestmaß zu senken. Das BfR empfiehlt, auch für die anderen, in Schlafmohn enthaltenen Alkaloide Codein, Noscapin, Papaverin und Thebain auf dieser Basis Richtwerte zu etablieren. Bis eine erfolgreiche Umstellung der Herstellungsbedingungen von Mohnsamen erfolgt ist, rät das BfR vom übermäßigen Verzehr von Lebensmitteln mit hohem Gehalt an Mohnsamen insbesondere in der Schwangerschaft ab. Vor allem Mohnkuchen, mohnsamenhaltige Desserts, wie Mohnpielen, und mit Mohnsamen bestreute Nudelgerichte, wie Dampfnudeln, können größere Mengen an Mohnsamen enthalten.

## 1 Gegenstand der Bewertung

Das Bundesinstitut für Risikobewertung hat zum Vorkommen von Morphin in Speisemohn und zu einer Limitierung des Morphingehalts von Speisemohn aus gesundheitlicher Sicht Stellung genommen. Die Länderbehörden stellten dafür Untersuchungsdaten zur Verfügung. Auf der Basis dieser Analysenbefunde hatten sie bereits verschiedene Chargen von Mohnsamenproben wegen erhöhter Morphingehalte gemäß Art. 14 Abs. 2 a und Abs. 4 VO (EG) 178/2002 beanstandet.

Aktueller Anlass der Bewertung waren Medienberichte, wonach in Speisemohn nicht unerhebliche Morphinmengen nachgewiesen worden waren. Drogenabhängige würden ihn deshalb zur Drogengewinnung nutzen. Von wissenschaftlicher Seite werde deshalb dringend gefordert, Höchstmengen für den Morphingehalt von Speisemohn festzulegen. Auf den aus lebensmitteltoxikologischer Sicht bestehenden Handlungsbedarf hatte das Vorläuferinstitut des BfR, das Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) erstmals im Jahr 2002 aufmerksam gemacht. Damals war empfohlen worden, Daten zum Alkaloidgehalt in Mohnsamen zu erheben und zu prüfen, ob sich daraus die Notwendigkeit für die Etablierung entsprechender Reinheits- und Qualitätskriterien ergibt.

## 2 Ergebnis

Auf der Basis pharmakologischer Daten hat das BfR für Morphin in Mohnsamen eine „vorläufige maximale tägliche Aufnahmemenge“ abgeleitet. Sie beträgt 6,3 µg Morphin/kg KG<sup>\*</sup>/Tag und benennt die Aufnahme, die eine Person (bezogen auf kg Körpergewicht) bei einer Mohnsamen-haltigen Mahlzeit pro Tag oder über den Tag verteilt nicht überschreiten sollte. Aus der vorläufigen maximalen täglichen Aufnahmemenge ergab sich unter Berücksichtigung abgeschätzter Verzehrsmengen ein vorläufiger Richtwert von 4 µg Morphin/g für Mohnsamen. Die Hersteller werden aufgefordert, größte Anstrengungen zu unternehmen, die Gehalte aller pharmakologisch aktiven Opiumalkaloide in Mohnsamen auf das technolo-

---

\* KG = Körpergewicht

gisch erreichbare Mindestmaß zu senken. Es wird empfohlen, auch für Codein, Noscapin, Papaverin und Thebain auf dieser Basis Richtwerte zu etablieren. Hierfür werden, soweit nach der derzeitigen Datenlage möglich, aus gesundheitlicher Sicht annehmbare, vorläufige „Anhaltswerte“ genannt. Bis eine erfolgreiche Umstellung der Herstellungsbedingungen von Mohnsamen erfolgt ist, wird vom übermäßigen Verzehr von Lebensmitteln mit hohem Gehalt an Mohnsamen insbesondere in der Schwangerschaft abgeraten.

### 3 Begründung

#### 3.1 Risikobewertung

##### 3.1.1 Agens

Mohnsamen (Semen Papaveris, Mohnsaat, Poppy Seeds) sind bezüglich ihres Gehaltes an pharmakologisch aktiven Alkaloiden zu bewerten.

##### 3.1.1.1 Mohnsamen und Schlafmohn - Botanische Abstammung, Inhaltsstoffe, Nutzen und Anbau

Mohnsamen sind die reifen Samen von *Papaver somniferum* L. (Schlafmohn), der zur Familie der Papaveraceae zählt. Die Samen sind schwarz, weiß, blau oder braun mit vielen Farbübergängen, 0,9 bis 1,5 mm lang und haben nierenförmige Gestalt (1 - 7).

*Papaver somniferum* ist eine Kulturpflanze, die in verschiedenen Varietäten und Sorten angebaut wird. Grundsätzlich unterscheidet man dabei zwischen dem primitiveren „Schüttmohn“, bei dem sich die Fruchtkapseln mit Poren öffnen, und dem durch Züchtung erhaltenen „Schließmohn“, dessen Kapseln geschlossen bleiben (1, 2, 6). Die mediterrane Wildsippe *Papaver setigerum* DC. wird als Unterart in *Papaver somniferum* einbezogen und auch als *Papaver somniferum* L.ssp.*setigerum* (DC.) Corb. (Speisemohn) bezeichnet (12). Mohnsamen finden im Lebensmittelbereich zur Herstellung von Backwaren und Speiseöl Verwendung (3 - 7). Auf die arzneiliche Nutzung von reifen weißen Mohnsamen bezieht sich die Monographie "Semen Papaveris" des DAB 6 (8). Mohnöl (*Oleum Papaveris*) wird auch pharmazeutisch und technisch genutzt (1).

Der in allen Erdteilen erfolgende Anbau von *Papaver somniferum*, der in Asien wohl die größte wirtschaftliche Bedeutung hat, dient neben der Samen- und Ölgewinnung z. T. auch der Alkaloid- und Opiumherstellung (1, 2, 6).

Opium ist der durch Einschnitte der unreifen Kapseln ausgeflossene und auf der Kapseloberfläche eingetrocknete Milchsaft. Es enthält ca. 20 - 25 % Alkaloide, von denen bisher etwa 50 Alkaloide in reiner Form isoliert wurden. Hauptalkaloid des Opiums ist das Morphin, das auch in größter Menge (meist 12 %, je nach Herkunft 7 - 20 %) vorhanden ist. Als weitere mengenmäßig bedeutsame Opiumalkaloide sind Codein (ca. 2 %; 0,3 - 6 %), Thebain (ca. 0,5 %; 0,2 - 1 %), Noscapin (5 %, 2 - 12 %; früher als Narcotin bezeichnet), Narcein (ca. 0,5 %; 0,1 - 1,0 %) und Papaverin (ca. 1 %; 0,5 - 3 %) zu nennen (1, 9).

Die Alkaloide werden in dem Latex (Milchsaft) synthetisiert, gespeichert und metabolisiert, der sich in einem dichten Netz untereinander anastomosierender Milchröhren befindet. Dieses durchzieht - mit Ausnahme der Samen, die als einziges milchsaftloses Organ gelten (11), - alle Teile der Pflanze und besonders dicht das Pericarp der Fruchtkapsel (7, 9, 10). Die Alkaloide wurden in allen Teilen der Pflanze in unterschiedlichen Mengen nachgewiesen. Für die Samen werden in der Standardliteratur differierende Alkaloidgehalte angeführt, die

sich um Zehnerpotenzen unterscheiden. So werden Alkaloidkonzentrationen im Spurenbereich von  $< 0,0001$  % (9) genannt aber auch Werte von  $0,005$  % (11) bzw.  $0,009$  % (1, 2) und  $0,01$  % (3, 7). Als in sehr geringen Mengen in den Samen vorkommende Alkaloide werden dabei im einschlägigen Schriftgut Codein, Thebain, Noscapin, Papaverin, Rhoeadin, die Papaverrubine B, C, D, E sowie Morphin angegeben (1, 2), wobei einige ältere Nachschlagewerke die Samen jedoch als „morphinfrei“ beschreiben (3, 7) (weitere Angaben siehe 3.1.1.3).

Höhere Alkaloidgehalte finden sich in den anderen Pflanzenteilen von *Papaver somniferum*, die als Arzneidrogen beschrieben sind und/oder zur Alkaloidgewinnung genutzt werden. Fructus *Papaveris* (Mohnkapseln ohne Samen) werden reif oder unreif (immaturi) in verschiedenen nationalen Arzneibüchern beschrieben. Die Drogen enthalten die gleichen Wirkstoffe wie Opium, nur in sehr großer Verdünnung, wobei ihr Morphingehalt schwankt und zwischen  $0,12$  und  $0,89$  % (1, 2) oder höher (7) angegeben wird. Für die vorliegende Fragestellung relevanter sind eventuell Hinweise, dass eine Korrelation zwischen Kapselform und Samenfarbe einerseits und Morphingehalt andererseits bestehen soll (1, 2). Beispielsweise ergeben Kapseln weiß- oder hellsamiger Formen geringere Morphin-ausbeuten als blau- oder dunkelsamige Kapseln. Untersuchungen zum Reifezustand führten zu unterschiedlichen Ergebnissen, so dass teilweise im Stadium der Halbreife, teilweise in den ausgereiften Kapseln das meiste Morphin gefunden wurde (1, 2, 7). Zu erwähnen sind ferner Stramentum *Papaveris* (Mohnstroh), das reife entsamte Kapseln enthält (Morphingehalt:  $0,015$  bis  $0,018$  %) (1, 2, 7) und Radix *Papaveris* (Mohnwurzel), die ca.  $0,03$  % Morphin aufweist (7).

Der Gesamtalkaloidgehalt der Pflanze, der von zahlreichen Faktoren (Varietät bzw. Sorte, Standort, Bodenverhältnisse, Klima, Witterung, Erntezeitpunkt) abhängig ist, nimmt bei *Papaver somniferum* während des Wachstums bis zur Blütezeit zu, um danach wieder abzusinken (1, 11). Auch zeigt der Alkaloidgehalt Tagesschwankungen mit einem Minimum um die Mittagszeit und einem Maximum in den frühen Morgenstunden. Ein besonders starker Abfall des Gehaltes kann erfolgen, wenn die Alkaloide aus den reifen Kapseln durch Regen oder Tautropfen ausgewaschen werden (1).

In Europa (z. B. Österreich und Deutschland) sind morphinarmer Sorten von *Papaver somniferum* zum Anbau zugelassen, die ausschließlich der Gewinnung von Samen dienen, die bei der Herstellung von Backwaren und Öl Verwendung finden. Diese Samen enthalten nach Angaben der Österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH/Institut für Saatgut, Wien (6) kaum Alkaloide und kein Morphin. Hierbei handelt es sich z. B. um die einzige in Deutschland zugelassene Sorte "Przemko" und um die in Österreich zugelassenen Sorten "Edel-Weiß", "Edel-Rot", "Florian", "Josef", "Zero" und "Zero 2000" (6).

Außerdem wird in Europa, einschließlich der ehemaligen Sowjetunion, *Papaver somniferum* hauptsächlich zur direkten Alkaloidgewinnung aus Kapseln und Mohnstroh sowie der gleichzeitigen Ölgewinnung angebaut (1, 2). Der Anbau von *Papaver somniferum* zur Opiumgewinnung ist gemäß dem UNO-Protokoll vom Jahre 1953 auf Bulgarien, Griechenland, Iran, Indien, die ehemalige Sowjetunion, das ehemalige Jugoslawien und die Türkei beschränkt. Außerdem erfolgt illegaler Anbau zum Zweck der Rauschgiftgewinnung (1, 2, 10).

### 3.1.1.2 Gesetzliche Bestimmungen

Der Anbau von *Papaver somniferum* L. bedarf in der Bundesrepublik Deutschland einer Ausnahmegenehmigung nach dem Betäubungsmittelgesetz (BtMG) vom 28.07.1981 § 3 und wurde nur für die morphinarmer Schlafmohn-Sorte "Przemko" (vgl. 3.1.1.1) erteilt.

In der Anlage 3 zu § 1 Abs.1 BtMG, die verkehrsfähige und verschreibungspflichtige Betäubungsmittel nennt, werden Papaver somniferum (Pflanzen und Pflanzenteile), Opium (der geronnene Saft der zur Art Papaver somniferum gehörenden Pflanzen), Morphin und Codein aufgeführt, jedoch Samen der zur Art Papaver somniferum (einschließlich der Unterart setigerum) gehörenden Pflanzen ausdrücklich ausgenommen.

In der Anlage 2 zu § 1 Abs. 1 BtMG, die verkehrsfähige aber nicht verschreibungsfähige Betäubungsmittel nennt, wird Thebain genannt.

Höchstwerte für die Gehalte von Opiumalkaloiden in Mohnsamen sind nur aus Ungarn bekannt (35). Genannt werden für Morphin 30 µg/g, Noscapin 20 µg/g, Morphin und Noscapin 40 µg/g, Thebain 20 µg/g, Codein 20 µg/g.

### 3.1.1.3 Analysendaten von Mohnsamen

Abgesehen vom Alkaloidvorkommen (vgl. 3.1.1.1) enthält Mohnsamen 40 - 60 % fettes Öl, wobei die weißen Samen öltreicher als die blauen oder grauen sind, und das Mohnöl folgende Zusammensetzung an Fettsäuren aufweist: 62 % Linolsäure, 30 % Ölsäure, 5 % Palmitinsäure, 3 % Stearinsäure. Außerdem enthalten Mohnsamen 15 - 24 % Proteine, die Enzyme Diastase, Emulsin und Lipase sowie 0,25 bis 1 % Lecithin und als Zucker ca. 3 % Pentosane.

Es wird darauf hingewiesen, dass die nachfolgend genannten Messdaten (Tabelle 1 - 6) mit unterschiedlichen nicht standardisierten Extraktions- und Analysemethoden ermittelt wurden und so nur mit Einschränkungen vergleichbar sind.

#### 3.1.1.3.1 Mohnsamen, die im deutschen Lebensmittelhandel angeboten werden

Daten zum Alkaloidgehalt von Mohnsamen des deutschen Lebensmittelhandels lagen dem BfR zunächst nur von forensischer Seite vor: Alkaloidkonzentrationen von Mohnsamen waren im Rahmen von Studien bestimmt worden, mit denen der Zusammenhang des Verzehrs mohnsamenhaltiger Backwaren mit positiven Ergebnissen von Urin-, Blut- bzw. Serum-, Speichel- und Haaranalysen auf Opiate im Hinblick auf die resultierende Problematik beim Drogenscreening oder bei Dopingkontrollen untersucht worden war (13, 14, 15, 22).

**Tab. 1: Morphingehalte und Herkunftsland von Mohnsamen, die im deutschen Lebensmittelhandel angeboten wurden nach Thevis et al (13).**

Probe Nr.	Handelsname/Zusammensetzung	Geschäft	Herkunft	Morphingehalt (µg/g)
1	Neuform®	Reformhaus	Dänemark	8.4
2	Neuform®	Reformhaus	Ungarn	6.9
3	Müller's Mühle®	Supermarkt	unbekannt	151.6
4	Insula®	Supermarkt	unbekannt	2.1
5	FJD®	Supermarkt	unbekannt	4.1
6	Rapunzel®	Reformhaus	Türkei	0.8
7	Davert®	Reformhaus	Türkei	0.9
8	Backmischung	Bäckerei	unbekannt	0.6

Thevis et al. (13) untersuchten 8 Erzeugnisse nach enzymatischer Hydrolyse und Liquid-Liquid-Extraktion mit GC-MS auf ihren Morphingehalt. Dieser lag bei 5 Proben zwischen 0,5 µg/g und 5 µg/g, bei 2 Proben zwischen 5 und 10 µg/g und nur in einem Fall bei 151.6 µg/g. Die Autoren geben an, dass der hohe Morphingehalt der Probe Nr. 3 durch eine Analy-

se einer zweiten Packung derselben Charge bestätigt wurde, während andere Chargen desselben Herstellers nur geringe Morphinkonzentrationen von 1,1 µg/g aufwiesen. Weiterhin stellen die Autoren fest, dass alle Proben auch Codein in vernachlässigbaren Mengen enthielten.

Trafkowski et al. (15) analysierten 11 Proben (7 unvermischte Mohnsamen und 4 Backmischungen) aus der Region Bonn mittels HPLC-MS/MS auf ihre Gehalte an Codein, Morphin, Noscapin und Papaverin (5 g Probe wurden in 10 ml Puffer unter Einsatz von Ultraschall extrahiert, Bestimmungsgrenzen wurden nur für den Nachweis in Körperflüssigkeiten angegeben und liegen für Urinalysen für Codein, Morphin, Noscapin und Papaverin bei 5,5; 12,38; 1,56 bzw. 0,33 ng/ml. Für die Bestimmungsgrenzen wurde das Dreifache der Nachweisgrenze veranschlagt.)

**Tab. 2: Alkaloidgehalt von Mohnsamen und mohnsamenhaltigen Produkten, die in der Region Bonn käuflich erworben wurden aus Trafkowski et al.(15).**

Nr.	Produkt	Konzentration im Mohn (µg/g)			
		Codein	Morphin	Noscapin	Papaverin
1	Blaumohn Fa. ATCO	7,69	87,45	0,13	0,043
2	Blaumohn Fa. Neuform	positiv	0,00	0,00	0,000
3	Blaumohn Fa. Backstube	1,06	3,34	1,42	0,057
4	Blaumohn Fa. Märsch Import	0,82	3,65	1,57	0,057
5	Blaumohn Fa. Müller's Mühle	16,00	60,60	0,14	0,043
6	Blaumohn Fa. Davert	1,08	3,78	0,50	0,053
7	Blaumohn Rio Bravo	6,02	18,30	0,13	0,043
8	Mohn-Back Fa. Schwartau	0,29	2,61	0,00	0,000
9	Mohn-Fix Fa. Pichard-Dekor	0,27	2,69	0,00	0,000
10	Mohn Füllung Fa. Gold Puder	2,99	14,37	0,12	0,032
11	Mohn-Fix Fa. Backstube	0,22	1,51	0,08	0,000

Die Morphingehalte liegen bei 7 Proben zwischen 0 und 4 µg/g und bei den restlichen 4 Proben zwischen 14 und 87,5 µg/g. Die Codeingehalte überschreiten auch nur bei den 4 letztgenannten Proben den Gehalt von 1,1 µg/g und liegen bei diesen zwischen 3 und 15 µg/g. Zwei andere Proben fallen durch einen Noscapingehalt zwischen 1,4 und 1,6 µg/g auf, während die Gehalte der restlichen Proben an Noscapin zwischen 0 und 0,50 µg/g angesiedelt sind. Die Papaverinkonzentrationen aller Proben schwankten zwischen 0 und 0,06 µg/g. Bemerkenswert ist, dass in einem Blaumohn weder Morphin noch Noscapin und Papaverin festgestellt werden konnte und Codein zwar nachgewiesen werden konnte, der Wert aber offensichtlich unterhalb der Bestimmungsgrenze angesiedelt war.

Weiterhin sind Befunde von Andresen und Schmoltdt (22) zu zitieren, die zwei Mohnsamenlieferungen nach Extraktion durch Ethanol mittels GC/MS analysierten. Die erste aus Australien stammende Charge enthielt größere Mengen an Morphin (207 µg/g) und Codein (5,5 µg/g). In der zweiten Charge aus Asien wurden deutlich weniger Alkaloide nachgewiesen: 0,6 µg Morphin/g und kein Codein.

Schließlich liegen seit kurzem Messergebnisse zum Codein- und Morphingehalt von 48 Mohnproben des Bayerischen Landesamtes für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) vor, die in Tabelle 3 zusammengefasst sind. Die Messung erfolgte mittels HPLC/DAD und wurde mittels LC/MS/MS abgesichert.

**Tab. 3: Morphin- und Codeingehalte in Mohnsamen, die in Bayern erworben wurden**

Probe Nr.	Bezeichnung lt. Herstellerangaben/ geographische Herkunft	Morphin (µg/g)	Codein (µg/g)
1	Blaumohn	65	6,4
2	Blaumohn	74	11,8
3	Blaumohn	8	n.n.
4	Blaumohn	66	8,6
5	Blaumohn	10	n.n.
6	Mohn (Blue)	4	n.n.
7	Blaumohn/Tschechien	201	23,7
8	Blaumohn	70	9,0
9	Blaumohn	96	9,6
10	Backmohn-russisch/Rusland (?)	4	n.n.
11	Mohn Bio/Türkei	5	n.n.
12	Blaumohn/Dänemark	25	2,0
13	Blaumohn	90	7,1
14	Blaumohn	98	9,8
15	Blaumohn Bio	7	n.n.
16	Weißmohn	4	n.n.
17	Blaumohn	8	n.n.
18	Blaumohn	29	n.n.
19	Blaumohn	46	n.n.
20	Blaumohn	228	13,8
21	Blaumohn	17	n.n.
22	Blaumohn	8	n.n.
23	Blaumohn	198	27,6
24	Mohn Blue Poppy Seeds/Türkei	3,10	1,80
25	Blaumohn	35,40	2,60
26	Mohn	95,50	14,00
27	Blaumohn	7,30	n.n.
28	Blaumohn	52,40	3,80
29	Blaumohn	53,60	2,80
30	Blaumohn	318,30	8,60
31	Blaumohn	79,80	12,70
32	Blaumohn	31,50	1,00
33	Mohn/Tschechien	30,60	n.n.
34	Mohn Bio	16,00	3,20
35	Blaumohn	67,60	10,90
36	Blaumohn	4,50	n.n.
37	Blaumohn	34,90	n.n.
38	Blaumohn	13,80	n.n.
39	Blaumohn	60,80	7,20
40	Blaumohn	78,90	12,20
41	Blaumohn	77,60	14,10
42	Blaumohn	64,50	5,10
43	Blaumohn	9,10	n.n.
44	Blaumohn	320,70	10,00

45	Blaumohn	330,00	10,30
46	Blaumohn	285,30	
47	Blaumohn	203,20	
48	Blaumohn	319,30	

Von den 48 Proben, die vornehmlich aus Blaumohnsamen bestanden, wiesen nur 13 einen Morphingehalt  $\leq 10 \mu\text{g/g}$  auf, wobei Codein in einer dieser Proben in der Konzentration von  $1,8 \mu\text{g/g}$ , in den restlichen 12 aber nicht nachweisbar war. Bei 10 der 48 Proben lag der Morphingehalt zwischen  $> 10 \mu\text{g/g}$  und  $\leq 50 \mu\text{g/g}$  bei Codeingehalten bis zu maximal  $3,2 \mu\text{g/g}$  oder unterhalb der Nachweisgrenze (Angaben zu deren Höhe liegen nicht vor). 16 Proben zeigten Morphingehalte zwischen  $> 50$  und  $\leq 100 \mu\text{g/g}$  vergesellschaftet mit Codeingehalten bis zu maximal  $14,1 \mu\text{g/g}$ . Bei den restlichen 9 Proben wurden Morphingehalte zwischen  $> 100 \mu\text{g/g}$  und maximal  $330 \mu\text{g/g}$  gemessen, die mit Codeinwerten bis zu maximal  $27,6 \mu\text{g/g}$  einhergingen. Es wird deutlich, dass mit dem Ansteigen des Morphingehaltes der Samen auch mit erhöhten Codeinwerten zu rechnen ist. Da nur in wenigen Fällen angegeben wurde, aus welchem Land der Mohnsamen stammt, können Zusammenhänge der Alkaloidgehalte mit der geographischen Herkunft nicht erkannt werden. Es fällt auf, dass der Mohnsamen eines Herstellers (Proben Nrn. 3, 5, 17, 21, 22, 36, 38, 43) nur relativ geringe Morphingehalte aufwies (8 Proben:  $\leq 17 \mu\text{g/g}$ , davon 6 Proben:  $\leq 10 \mu\text{g/g}$ ), dies aber in anderen Untersuchungen nicht bestätigt werden konnte (vgl. Tabelle 1, Probe Nr. 3, und Tabelle 2, Produkt Nr. 5), so dass hier auch zufällig mehrere Proben gleicher oder ähnlicher Provenienz (z. B. gleiche Charge, gleiche Ernte) mit daher ähnlichen Alkaloidgehalten untersucht worden sein könnten. Dies könnte auch der Grund dafür sein, dass fast alle (12 von 13) Blaumohnproben von eines weiteren Herstellers (Proben Nr. 1, 2, 4, 9, 13, 14, 28, 29, 31, 35, 39 und 42) Morphinwerte zwischen 50 und  $100 \mu\text{g/g}$  aufwiesen und ein hoher Anteil (7 von 10) der Proben eines dritten Herstellers von Blaumohn (Proben Nr. 19, 20, 30, 40, 44, 45, 46, 47 und 48) Morphinwerte über  $200 \mu\text{g/g}$  zeigten. Eventuell ließen sich aber durch Rückverfolgung der Herkunft der Mohnsamen bestimmter Hersteller auch Hinweise auf die Ursachen von niedrigen oder hohen Morphinkonzentrationen der Mohnsamen erhalten. Von Interesse ist weiterhin, dass die von der amtlichen bayerischen Lebensmittelüberwachung durchgeführte Analyse von Mohnsamen der morphinarmen Sorte "Przemko", die im Jahre 2004 von der Landesanstalt für Pflanzenbau in Forchheim (Baden-Württemberg) angebaut worden war, einen Morphingehalt von  $3,5 \mu\text{g/g}$  ergab, wobei Codein nicht nachweisbar war.

Darüber hinaus sind die Analysendaten eines in Deutschland vertriebenen Backmohns (0,1 % Morphin, 0,003 % Codein) anzuführen, dessen nicht bestimmungsgemäße Anwendung in Form eines Milchextraktes bei einem 6 Wochen alten Säugling unlängst zu schweren gesundheitlichen Beeinträchtigungen führte. Es muss darauf hingewiesen werden, dass der angegebene Morphingehalt von 0,1 % (=  $1000 \mu\text{g/g}$ ) die bisher für Mohnsamen genannten Morphingehalte (vgl. Tabelle 1 - 5) deutlich überschreitet und eine Überprüfung empfehlenswert erscheint.

Insgesamt muss die analytische Datenlage zu Mohnsamen, die sich in Deutschland im Handel befinden, noch als sehr lückenhaft bezeichnet werden, da nur aus wenigen Regionen Deutschlands Probenuntersuchungen vorliegen und diese nur orientierenden Charakter haben. So sind fast ausnahmslos Chargennummern, Herkunftsland, Erntejahre und botanische Abstammung (angebaute Mohnsorte) nicht bekannt. Außerdem wurde von den mengenmäßig bedeutsamen Opiumalkaloiden außer Morphin überwiegend nur Codein bestimmt.

Schließlich sind die Befunde des Chemischen und Veterinäruntersuchungsamtes (CVUA) Stuttgart anzuführen, die mittels LC-MS/MS im Blaumohn eines Herstellers  $210 \mu\text{g}$  Morphin/g und  $39 \mu\text{g}$  Codein/g feststellten und in einer vermutlich daraus hergestellten Mohnsamen-



Zuckermischung 120 µg Morphin/g und 19 µg Codein/g. Der Verzehr der Mischung hatte bei einer Beschwerdeführerin Krankheitssymptome hervorgerufen.

### 3.1.1.3.2 Mohnsamen, die international im Lebensmittelhandel angeboten wurden

Welche Schwankungen im Alkaloidgehalt verschiedener Mohnsamen und mohnsamenhaltiger Erzeugnisse auftreten, lässt sich im Einzelnen einer von Rochholz et al. (5) an Hand einer Literaturrecherche erstellten Tabelle entnehmen, die auch die oben bereits erörterten Werte in Deutschland vertriebener Mohnsamen (13) in der untersten Zeile enthält, sich ansonsten aber auf weltweit rekrutierte Proben bezieht und hier verkürzt dargestellt wird (Tab. 4) (5, 13, z. B. 16 - 21, 23). In einigen der zitierten Originalarbeiten (17, 21) wird bei den Morphin- und Codeingehalten zwischen "freiem" (gelöst aus äußerlich dem Samen anhaftenden Staub, Kapselbruchstücken und Latex sowie aus dem Sameninneren) und "gebundenem" (freigesetzt z. B. nach Säurehydrolyse) Anteil unterschieden. Dies wird in der tabellarischen Zusammenfassung vernachlässigt.

**Tab. 4: Alkaloid-Gehalt in verschiedenen Chargen von Mohnsamen und Mohnsamen-haltigen Backmischungen, nach Rochholz et al. (5).**

Mohnsamenart	Morphin [µg/g]	Codein [µg/g]	weitere Alkaloide [µg/g]
weiße Mohnsamen	450		
schwarze Mohnsamen	30		
blaue Mohnsamen	2,6 - 107		
weiße Mohnsamen	51,6 - 60,4		
Unbekannt	107 - 164	17,7 - 31,8	Thebain: 8,2 - 20,7
Blaumohn, Backmohm	< 0,1 - 620	Codein	Thebain
Unbekannt	169	17	
Unbekannt	5,1 - 106	0,1 - 3,8	Thebain: 0,3 - 14 Papaverin: 0 - 3,6
Mohnfüllung in Backwaren	24	0,36	Thebain: 0,46 Papaverin: 0,05
Unbekannt	4 - 200		
blaue Mohnsamen	0,5 - 15	0,1 - 3	
weiße Mohnsamen	13	1,5	
schwarze Mohnsamen	17 - 294	3 - 14	
weiße Mohnsamen	58,4 - 62,2	28,4 - 54,1	
Blaumohn, weiße Mohnsamen	0,1 - 11,9	0,1 - 0,7	
Unbekannt	39 - 167	1,8 - 44	Thebain: 1 - 41 Papaverin: 0,17 - 67 Noscapin: 0,84 - 230
Unbekannt	2 - 251	0,4 - 57,1	
Mohnfüllung in Backwaren	17,4 - 18,6	2,3 - 2,5	
blau-schwarze Mohnsamen	0,964	0,79	
Unbekannt	0,6 - 151,6	gering	

Gemäß diesen international ermittelten Daten wurden als maximale Gehalte in Mohnsamen für Morphin 620 µg/g, für Codein 57,1 µg/g, für Noscapin 230 µg/g, für Papaverin 67 µg/g und für Thebain 41 µg/g gemessen. Zusammenhänge zwischen der Farbe der Mohnsamen und dem Alkaloidvorkommen lassen sich nicht erkennen.

In der Tabelle 5 sind international publizierte Morphingehalte von Mohnsamen unter Angabe ihrer geographischen Herkunft zusammengestellt. Die Tabelle 5 kann als Ergänzung der

Tabelle 1 verstanden werden und enthält von Möller et al. (24) publizierte Daten. Einige der in Tabelle 5 genannten Proben sind auch in der Tabelle 4 erfasst.

**Tabelle 5: Morphingehalte und Herkunftsländer von Mohnsamen, die in verschiedenen Ländern im Lebensmittelhandel angeboten wurden (Ergänzung zu Tabelle 1)**

Nr.	Geschäft	Herkunft	Morphingehalt (µg/g)
9	unbekannt	Australien	108
10	unbekannt	unbekannt	73,2
11	unbekannt	Türkei	8
12	unbekannt	Australien	200
13	unbekannt	Ungarn	44
14	unbekannt	Spanien	60
15	unbekannt	Niederlande	5
16	unbekannt	Polen	12
17	Bäckerei	unbekannt	74
18	unbekannt	unbekannt	175
19	unbekannt	Australien	120
20	unbekannt	Ungarn	12
21	unbekannt	Dänemark	10
22	unbekannt	USA	4
23	Importgesellschaft	Niederlande	100
24	Importgesellschaft	Osteuropa	39
25	Importgesellschaft	Osteuropa	151
26	Importgesellschaft	Osteuropa	67
27	Reformhaus	Dänemark	2
28	unbekannt	Türkei	0,5
29	unbekannt	Ungarn	1
30	unbekannt	unbekannt	58
31	Supermarkt	Indien	167
32	Supermarkt	Indien	39
33	unbekannt	Australien	90
34	unbekannt	Ungarn	46
35	unbekannt	Tschechien	2
36	unbekannt	Spanien	251
37	unbekannt	Türkei	5
38	unbekannt	Türkei	27
39	unbekannt	Niederlande	4
40	Einzelhandel Portland, Oregon	unbekannt	294
41	unbekannt	Singapur	58 – 62

Auch wenn man die Gesamtheit der vorgestellten Daten betrachtet, erlaubt die geringe Probenzahl pro Herkunftsland und die Variabilität der Befunde es nicht, eindeutige Zusammenhänge zwischen der Höhe des Morphingehaltes und dem Herkunftsland zu erkennen. Es ist aber auffällig, dass alle vier aus Australien stammenden Samenproben hohe Morphingehalte ( $\geq 90$  µg/g, Tabelle 5) aufweisen (vgl. auch 15, 16, 18, 22) und von den acht aufgeführten

Proben aus der Türkei 27 µg Morphin/g der höchste Wert ist (Tabellen 1, 3, 5). Auch bei den vier dänischen Proben wurde als höchster Wert 25 µg Morphin/g gemessen (Tabellen 1, 3, 5).

Von den 5 ungarischen Mohnsamenproben (Tabelle 1 und Tabelle 5) entsprechen 2 nicht den ungarischen Vorschriften (vgl. 3.1.1.2) und weisen Morphingehalte oberhalb von 30 µg/g auf.

Die nachstehende Tabelle 6 ist der kürzlich veröffentlichten Arbeit von Rochholz et al. (30) entnommen. In ihr sind die meist schon in den vorstehenden Tabellen erfassten Proben nach absteigendem Morphingehalt angeordnet. Die zuvor beschriebene Erkenntnis wird bestätigt: Die 9 australischen Proben weisen ausnahmslos hohe Morphingehalte zwischen 72 und 206 µg/g auf.

**Tab. 6: Morphingehalte und Herkunftsländer von Mohnsamen, die in verschiedenen Ländern im Lebensmittelhandel angeboten wurden, nach absteigendem Gehalt geordnet.**

Herkunft	Morphin µg/g	Herkunft	Morphin µg/g
Unbekannt	620	Niederlande	39
Unbekannt	450	Osteuropa	39
Unbekannt	294	Unbekannt	33,2
Spanien	251	Unbekannt	30
Australien	206	Unbekannt	29,5
Australien	200	Unbekannt	28
Unbekannt	175	Türkei	27
Unbekannt	169	Niederlande	19
Indien	167	Unbekannt	17
Unbekannt	164	Tschechien	13,2
Unbekannt	151,6	Polen	12
Osteuropa	151	Ungarn	12
Australien	120	Dänemark	10
Australien	114,3	Dänemark	8,4
Australien	108	Türkei	8
Australien	107	Unbekannt	7,3
Unbekannt	107	Ungarn	6,9
Australien	106	Türkei	5,1
Niederlande	100	Niederlande	5
Australien	90	Türkei	5
Unbekannt	85,5	Unbekannt	4,5
Unbekannt	84,5	Unbekannt	4,1
Unbekannt	74	Unbekannt	4
Unbekannt	73,2	Niederlande	4
Australien	72,4	Polen	2,7
Unbekannt	69,3	Unbekannt	2,6
Osteuropa	67	Unbekannt	2,1
Unbekannt	63	Dänemark	2
Unbekannt	62,2	Tschechien	2
Unbekannt	60,4	Unbekannt	1,1
Spanien	60	Ungarn	1
Unbekannt	58,4	Türkei	0,9
Unbekannt	58	Türkei	0,8
Unbekannt	51,6	Türkei	0,66
Ungarn	46	Asien	0,6
Ungarn	44	Türkei	0,5

#### 3.1.1.4 Mögliche Ursachen für hohe Alkaloidgehalte in Mohnsamen

Als Ursache für teilweise hohe Opiatgehalte von Mohnsamen werden u. a. die Wahl weniger geeigneter botanischer Varietäten (6) und eines ungünstigen Erntezeitpunktes (15, 22) angegeben sowie eine bestimmte geographische Herkunft (3.1.1.3.2). In der Verunreinigung von Mohnsamen mit alkaloidhaltigen Kapselbruchstücken und Latex scheint ein weiteres grundsätzliches Problem zu bestehen, dem vermutlich mit der Anwendung schonenderer Erntemethoden oder/und Reinigungsverfahren begegnet werden könnte. Beispielsweise gehen Rochholz et al. (5) davon aus, dass die Mohnsamen selbst nur sehr geringe Mengen an Morphin und Codein enthalten und diese Alkaloide nur als äußere Kontamination an den Mohnsamen haften. Dies leiten sie aus Befunden ab, nach denen der Morphingehalt von Samen durch Waschen drastisch reduziert werden konnte (z. B. 17, 22). Beispielsweise zeigten auch Bjerver et al. (31), dass 40 % der Gesamtmorphinmenge von blauem Mohnsamen durch eine Waschung mit leicht gesäuertem Wasser entfernt werden konnte. Die Annahme von Andresen und Schmoldt (22) wird diskutiert, dass die derzeitigen erhöhten Morphingehalte in Mohnsamen mit einer in den letzten Jahren neu eingeführten maschinellen Erntetechnik zusammenhängen könnte, bei der die Mohnkapsel gequetscht und dabei die Samen mit dem alkaloidhaltigen Milchsaft kontaminiert werden. Hierbei wirke sich insbesondere das Vorhandensein unreifer Kapseln ungünstig aus (30). Nach Andresen und Schmoldt (22) muss daher eine sorgfältige Waschung der Samen angeschlossen werden. Angewendet werde die maschinelle Erntetechnik besonders beim "Schließmohn", dessen Samenkapseln auch nach der Reifung geschlossen bleiben (vgl. 3.1.1.1). So werden höhere Ernteerträge als beim "Schüttmohn" erzielt, bei dem die Samenkapseln per Hand oder maschinell ausgeschüttelt werden. Auch Möller et al. (24) stellten fest, dass in Billiglohnländern praktizierte Erntemethode, in der die Kapseln noch in Handarbeit aufgeschnitten und die Samen in einem Container gesammelt werden, zu einer geringen Kontamination der Samen mit dem Milchsaft führt.

Ob sich aus dem Umstand, dass Mohnsamen auch aus Kapseln gewonnen werden, die vorher zur Opiumgewinnung geritzt wurden (3), eine Ursache für eine Alkaloidkontamination der Samen ergibt, wird in der Literatur nicht erörtert. Eventuell werden diese Samen vorwiegend zur Gewinnung von Mohnöl genutzt (12), das als alkaloidfrei gilt (7). Grundsätzlich scheint die parallele Nutzung von Mohnpflanzen zur Alkaloid- bzw. Opiumgewinnung einerseits (mit der Anforderung einer hohen Alkaloidbiosynthese) und zur Gewinnung alkaloidarmer Samen andererseits (für die alkaloidarme Sorten geeigneter erscheinen) widersprüchliche Voraussetzungen bei der Sorten- bzw. Varietätenwahl zu implizieren.

#### 3.1.2 Gefährdungspotenzial

##### 3.1.2.1 Opiumalkaloide und Opium als Arzneimittel

Für die in Mohnsamen nachgewiesenen Opiumalkaloide und für Opium werden im Folgenden die aus der pharmazeutischen Anwendung bekannten pharmakokinetischen und pharmakologischen Daten, soweit für die Risikobetrachtung relevant, zusammenfassend dargestellt. Bei den Nebenalkaloiden und Opium können die Angaben nur orientierenden Charakter haben.

##### 3.1.2.1.1 Morphin

Das Phenanthrenalkaloid Morphin (5R, 6S, 9R, 13S, 14R)-4,5-Epoxy-N-methyl-7-morphinen-3,6-diol, Molekulargewicht (MG): 285,3 CAS-Nr.: 57-27-2) ist die Hauptwirkkomponente vom

Opium. Es wird als Morphinsulfat-Pentahydrat (MG: 758,8; CAS-Nr.: 6211-15-0) oder als Morphinhydrochlorid-Trihydrat (CAS-Nr.: 6055-06-7, MG: 375,8) arzneilich genutzt (10, 39, 40).

### 3.1.2.1.1 Anwendungsgebiet und Dosierung

Morphin wird hauptsächlich oral oder parenteral zur Behandlung starker und stärkster Schmerzen (z. B. Karzinomschmerz) eingesetzt. Weiterhin findet es als Hypnotikum Anwendung vornehmlich, wenn der Schmerz die Ursache der Schlaflosigkeit ist. Zur Linderung von Dyspnoe (Atemnot) wird Morphin in relativ niedrigen Dosen verabreicht (38). In sehr hohen Dosen kann es als Anästhetikum verwendet werden. Die üblicherweise zur Schmerztherapie empfohlenen Dosierungen bei oralen Darreichungsformen ergeben sich aus der folgenden Tabelle 7 (42).

**Tabelle 7: Empfohlene Einzel- und Tagesgesamtdosen für oral verabreichtes Morphin (42)**

Alter bzw. (Körpergewicht)	Einzel dosis	Tagesgesamtdosis
Kinder bis 2 Jahre (bis 12,5 kg)	Bis zu 2,5 mg Morphinhydrochlorid entsprechend bis zu 1,9 mg Morphin	Bis zu 22,5 mg Morphinhydrochlorid entsprechend bis zu 17,1 mg Morphin
Kinder 2 - 6 Jahre (bis 12,5 - 20 kg)	2,5 - 5 mg Morphinhydrochlorid entsprechend 1,9 - 3,8 mg Morphin	15 - 30 mg Morphinhydrochlorid entsprechend 11,4 - 22,8 mg Morphin
Kinder 6 - 12 Jahre (20 - 40 kg)	5 - 10 mg Morphinhydrochlorid entsprechend bis zu 3,8 - 7,6 mg Morphin	30 - 60 mg Morphinhydrochlorid entsprechend 22,8 - 45,6 mg Morphin
Jugendliche 12 - 16 Jahre (40 - 50 kg)	10 - 20 mg Morphinhydrochlorid entsprechend bis zu 7,6 - 15,2 mg Morphin	60 - 120 mg Morphinhydrochlorid entsprechend 45,6 - 91,1 mg Morphin
Jugendliche über 16 Jahre und Erwachsene	10 - 60 mg Morphinhydrochlorid entsprechend 7,6 - 45,6 mg Morphin	360 mg Morphinhydrochlorid entsprechend 273,3 mg Morphin

Das Wirkungsmaximum kann nach oraler Applikation bereits nach 30 Minuten erreicht werden. Die Wirkung einer Einzeldosis hält in der Regel 4 - 6 Stunden an (38, 42). Für Morphinsulfat-Pentahydrat wurden 2,5 mg (entsprechend 1,9 mg Morphin) als niedrigste orale therapeutische Einzeldosis zur Behandlung von Krebschmerz oder Dyspnoe für Erwachsene in der Literatur genannt (39). Patienten im höheren Lebensalter (im Regelfall ab 75 Jahre) können empfindlicher auf Morphin reagieren (1, 38, 39, 42). Eine Dosisreduktion ist auch bei Leberinsuffizienz notwendig (1). Grundsätzlich ist bei therapeutisch erwünschten Wirkungen und Nebenwirkungen von einer großen Schwankung der individuellen Empfindlichkeit auf Morphin auszugehen (42, 44). In der Fachliteratur wird auf die Schwierigkeit hingewiesen, für Morphin eine Standarddosis festzulegen. Vielmehr wird für die orale Schmerztherapie mit Morphinsulfat-Pentahydrat eine Dosisspanne von 2,5 - 2500 mg (meist jedoch unter 100 mg) als alle 4 Stunden zu verabreichende Einzeldosis angegeben (39). Von niedrigen Dosen ist jedoch nur eine Wirkung bei Opiumalkaloid-naiven Patienten, bei denen also nicht aufgrund vorhergehender Behandlung mit Opiumalkaloiden eine Toleranzentwicklung erfolgt ist (vgl. 3.1.2.1.1.4), zu erwarten (39).

Als niedrigste orale therapeutische Dosis zur Sedation und Analgesie für Kinder wurden in der Publikation von Carbajal und Simon (47) für Morphin eine initiale Tagesdosis von 0,5 bis 1 mg/kg KG/Tag genannt, die auf 6 Einzelgaben, also 0,083 bis 0,17 mg/kg/KG, verteilt werden soll. Die Dosis könne im Fall der Unwirksamkeit um 50 % erhöht werden. Als Nebenwirkung dieser Dosierung werden Histaminfreisetzung, Hypotonie und Obstipation genannt (vgl.

3.1.2.1.1.2). Die Dosierungsangaben beziehen sich nicht auf ein bestimmtes Kindesalter (47). Es wird davon ausgegangen, dass die Pharmakokinetik von Morphin bei Kindern der der Erwachsenen ähnelt (39). Eine Ausnahme stellten jedoch Neugeborene dar, die aufgrund ihres unreifen P-450-Systems und der verminderten renalen Clearance eine verlängerte Halbwertszeit besitzen. Auch könnte die unreife Blut-Hirnschranke bei ihnen zu erhöhten Morphinkonzentrationen im Gehirn führen. So zeigten Neugeborene auch bereits bei Morphindosen (bezogen auf kg Körpergewicht), die an Kinder sonst standardgemäß verabreicht werden, Krämpfe (48, 49, 39). Es wird auf eine erhöhte Empfindlichkeit von Neugeborenen für Atemdepression hingewiesen (39).

#### 3.1.2.1.1.2 Pharmakodynamik

Für Opioide (Agonisten und Antagonisten mit morphinähnlicher Wirkung unter Einbeziehung natürlicher und synthetischer Opioidpeptide) existieren beim Menschen drei Rezeptortypen, von denen Morphin zum  $\mu$ -Rezeptor als agonistischer Ligand hohe Affinität besitzt. Von den endogenen Opioiden sind die Endorphine (endogene Opioide) im Organismus weit verbreitet und an der Steuerung verschiedener Körperfunktionen beteiligt. Auch der tierische Organismus enthält endogenes aus L-Tyrosin biosynthetisiertes Morphin und Codein, allerdings nur in Spuren, deren physiologische Bedeutung unbekannt ist. Durch die Aktivierung von  $\mu$ -Rezeptoren entstehen Analgesie, überwiegend auf supraspinaler (oberhalb des Rückenmarkes) Ebene, Euphorie, Abhängigkeit, Miosis, Atemdepression, Hustendämpfung und Obstipation (10, 32, 45, 46).

#### Zentrale Wirkungen

Morphin wirkt durch Angriff auf verschiedenen Ebenen des Zentralnervensystems (ZNS) analgetisch. Neben supraspinalen bestehen spinale Angriffspunkte. Morphin erzeugt durch Steigerung der Dopaminfreisetzung im Nucleus accumbens ein unrealistisches Gefühl des Wohlbefindens (Euphorie) und reduziert dadurch bei akuten Schmerzen bestehende Angst (Anxiolyse). Bei chronisch Schmerzkranken entfallen die positiven psychischen Nebenwirkungen, aber auch die Gefahr der Abhängigkeits-Entwicklung. Die tranquillisierende, sedativ-hypnotische Wirkung ist für die Schmerztherapie ebenfalls nutzbar. Über Benommenheit, Bewusstseinsstrübung und Stimmungswechsel wird bei Schmerzpatienten und Gesunden nach Morphingabe berichtet. Die Miosis (Pupillenverengung) ist ein Indiz für die Einnahme  $\mu$ -Rezeptor-agonistischer Opioide. Die durch Morphin ausgelöste Atemdepression kann bei gesunden Probanden in wenig ausgeprägter Form bereits bei therapeutischen Standarddosen beobachtet werden, nicht jedoch bei Patienten mit starken Schmerzen. Hier stimuliert der Schmerz die Atmung und wirkt dem Morphineffekt entgegen. Die durch höhere Dosen von Morphin hervorgerufene Verminderung der Atemfrequenz kann zunächst noch bewusst kompensiert werden. Bei einer weiteren Dosissteigerung kommt es aber zur periodischen Atmung und schließlich zum Atemstillstand. Da Morphin die reflektorische Erregbarkeit des Hustenzentrums in der Medulla oblongata dämpft, wirkt es antitussiv. Die durch Morphin häufig induzierte Übelkeit und Erbrechen resultieren ebenfalls aus Morphineinwirkung auf die Medulla oblongata, sind aber vorübergehend und verschwinden bei wiederholten Applikationen. Morphin beeinflusst bei liegenden Patienten den Blutdruck nicht, führt aber bei stehenden Patienten in therapeutischen Dosen aufgrund peripherer Vasodilatation, vermindertem peripheren Widerstand und Hemmung des Barorezeptor-Reflexes zur Blutdrucksenkung (Orthostase). Es kann zu einer geringgradigen Bradykardie (Herzfrequenzsenkung) kommen. In hohen Dosen kann Morphin Krämpfe auslösen. Den zentralen Wirkungen wird auch die Hemmung der Ausschüttung von auf die Hypophyse wirkenden Freisetzungshormonen des Hypothalamus zugerechnet. Durch Beeinflussung der hypophysär-hypothalamischen Achse kann es zu Veränderungen im Hormonhaushalt von Kortikoiden, Sexualhormonen,

Prolactin und antidiuretischem Hormon kommen. Als Folge sind entsprechende Manifestationen klinischer Symptome möglich. Schließlich sind Temperaturabfall und Muskelrigidität (32, 38, 42, 48) als mögliche weitere Folgen zentraler Angriffspunkte des Morphins zu nennen.

#### Periphere Wirkungen

Morphin steigert den Tonus des Magendarmtraktes und vermindert die Motilität mit der Folge von spastischer Obstipation. Schon bei relativ niedrigen Morphindosen wird die Magenmotilität gesenkt. Auch durch die Kontraktion des Pylorus, verlässt der Speisebrei nur langsam den Magen. Am Ileum kommt es neben einer Tonussteigerung zu einer Hemmung der Peristaltik. Die Colonperistaltik ist verlangsamt und der Defäkationsreflex ist unterdrückt. Morphin bewirkt eine Kontraktion der Gallenblasenmuskulatur und des Sphincter Oddi, was zur Stauung der Galle führt. Therapeutische Dosen von Morphin können den Tonus und die Amplitude der Harnleiterkontraktion erhöhen. Morphin führt zum Spasmus des Harnblasenschließmuskels und zur Hemmung des Miktions (Blasenentleerungs)-reflexes, so dass nach Gabe von Morphin in therapeutischen Dosen Harnverhaltung auftreten kann und Katheterisierung notwendig wird. Therapeutische Morphindosen können eine Erweiterung der Blutgefäße der Haut bewirken. Es kommt häufig zu einem Flush im Gesicht sowie an Hals und Thorax, der z. T. auch auf Histaminfreisetzung zurückzuführen ist. Weiterhin wird Pruritus (Hautjucken) beobachtet. Bei Asthmatikern kann in Folge der Histaminfreisetzung Bronchokonstriktion auftreten. Aus in vitro- und Tierstudien sind unterschiedliche Effekte von Morphin auf Komponenten des Immunsystems bekannt, können aber in ihrer klinischen Bedeutung derzeit nicht beurteilt werden (32, 38, 42).

#### 3.1.2.1.1.2.1 Morphinwirkungen bei gesunden Probanden

In der Literatur wird darauf hingewiesen, dass die Morphinwirkungen bei gesunden Probanden teilweise von denen bei Schmerzpatienten abweichen. So dominiert beim gesunden schmerzfreien Individuum bei therapeutischen Dosen häufig Übelkeit und es kann Brechreiz auftreten. Weiterhin kommen Gefühle der Benommenheit, Schwindel, Schwierigkeiten bei geistigen Tätigkeiten, Apathie und verminderte körperliche Aktivität vor. Erst mit ansteigender Dosis machen sich subjektive analgetische und toxische Effekte, Atemdepression eingeschlossen, zunehmend bemerkbar (38).

Dass eine einzelne Opioidgabe bei gesunden Opioid-naiven Probanden zu zentralnervöser Dämpfung führt und in psychomotorischen und kognitiven Tests eine Erhöhung der Reaktionszeit und Beeinträchtigung von motorischer Koordination, von kurzfristiger und andauernder Aufmerksamkeit sowie des Kurzzeitgedächtnisses erfolgt, wird beschrieben (51). Entsprechende Dosis-Wirkungsbetrachtungen nach oraler Gabe liegen jedoch nicht vor. Eine Schwellendosis, ab der mit dem Einsetzen psychomotorischer Beeinträchtigung nach einmaliger oraler Morphingabe zu rechnen ist, ist nicht bekannt, aber für die Sicherheit im Straßenverkehr und am Arbeitsplatz relevant. Um diese Schwellendosis zu ermitteln, wären doppelverblindete, placebokontrollierte Studien an Gesunden mit größerer Probandenzahl notwendig, die den zu erwartenden interindividuellen Schwankungen Rechnung tragen. Klärungsbedarf wird in dieser Hinsicht weiterhin bezüglich möglicher Interaktionen, z. B. mit durch Getränke zugeführtem Alkohol gesehen (vgl. 3.1.2.1.1.5).

#### 3.1.2.1.1.3 Pharmakokinetik – Warnhinweise für die Stillzeit

Morphin wird nach peroraler Applikation aus dem Gastrointestinaltrakt, vornehmlich dem oberen Dünndarm und geringfügig auch aus dem Magen, relativ rasch resorbiert. Die gerin-

ge Bioverfügbarkeit (20 % - 40 %) bei peroraler Morphingabe ist auf präsystemische Elimination durch Metabolisierung in der Darmmucosa und der Leber (intestinaler und hepatischer First-Pass-Effekt) zurückzuführen (42, 38, 39, 32). Die Plasmahalbwertszeit von Morphin beträgt 2 – 3 Stunden. Morphin wird zu etwa 30 % an Plasmaprotein gebunden. Morphin verteilt sich im ganzen Körper mit hohen Gewebekonzentrationen in Nieren, Leber, Gastrointestinaltrakt, Lungen und Milz und niedrigen Konzentrationen in Gehirn und Muskeln (39, 42). Obwohl der primäre Wirkort von Morphin das Gehirn ist, überwindet es die Blut-Hirnschranke nur schlecht, da es zu 80 % in ionisierter Form vorliegt. In Leber und Darm wird Morphin hauptsächlich zu Morphin-3-Glucuronid und in geringeren Mengen zu Morphin-6-Glucuronid metabolisiert, wobei letzteres zur analgetischen Wirkung beiträgt. Die Halbwertszeit der Glucuronide ist erheblich länger als die des Morphins. Morphin und seine Glucuronide unterliegen dem enterohepatischen Kreislauf. Andere aktive Metaboliten sind u. a. das oxidative Stoffwechselprodukt Normorphin und Codein. 10 % des verabreichten Morphins finden sich unverändert im Harn. Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt größtenteils über die Nieren (90 %), teilweise aber auch über Leber und Galle. Dass für ältere Patienten niedrigere Morphindosen empfohlen werden, liegt an dem geringeren Verteilungsvolumen und der gesenkten Nierenfunktion. Morphin ist plazentagängig (32, 39, 39, 42). Nach therapeutischen Dosen wird Morphin in der Muttermilch nachgewiesen (39, 42).

#### Stillzeit

Morphin wird in die Muttermilch ausgeschieden und erreicht dort höhere Konzentrationen als im mütterlichen Plasma. Da beim Säugling klinisch relevante Konzentrationen erreicht werden können, wird vom Stillen abgeraten (42), bzw. es besteht eine strenge Indikationsstellung. Eine Schädigung des Säuglings nach therapeutischer Anwendung wurde aber bisher nicht bekannt, so dass bei einmaliger Applikation von Morphin eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht für erforderlich gehalten wird (41). Die American Academy of Pediatrics stellt fest, dass die Einnahme von Morphin üblicherweise mit dem Stillen vereinbar ist und weist ebenfalls darauf hin, dass keine Berichte über unerwünschte Effekte beim Säugling vorliegen, obwohl in seinem Blut messbare Morphingehalte auftreten können (39).

#### 3.1.2.1.1.4 Toleranz und Abhängigkeit

Toleranzentwicklung sowie starke psychische und physische Abhängigkeit erfolgen bei chronischer Zufuhr von Morphin und zählen zu seinen wichtigsten unerwünschten Wirkungen. Sie können bei allen Patienten auftreten und sind kein Zeichen von Missbrauch. Kreuztoleranz und Kreuzabhängigkeit entwickeln sich ausschließlich zwischen am selben Rezeptor wirkenden Opioiden (32, 38).

#### Toleranz

Unter Toleranz wird verstanden, dass für das Erreichen einer gewissen Wirkung (z. B. Analgesie) die Dosis nach einiger Therapiezeit gesteigert werden muss. Der Grad der erreichbaren Toleranz ist bei Morphin hoch und wird in der Regel mit 10 bis 20facher Dosissteigerung angegeben. Die Toleranz betrifft alle Opioideffekte bis auf Miosis und Obstipation. Gegenüber der atemdepressiven Wirkung entwickelt sich eine geringere Toleranz als z. B. gegen die Analgesie (32).

#### Psychische und physische Abhängigkeit

Die Abhängigkeit besteht aus zwei Komponenten. Die psychische Abhängigkeit ist ein an



fangs beherrschbares, später unwiderstehliches Verlangen nach der Droge. Sie entwickelt sich aufgrund der euphorisierenden Eigenschaften von Morphin. Die physische Abhängigkeit ist ein Zustand, bei dem die Opiode für das normale Funktionieren des Körpers unerlässlich sind. Sie macht sich beim Absetzen des Opioides in Form von Entzugssymptomen bemerkbar (32).

Die kurzfristige Aufnahme von Morphin ist ohne Risiko für die Entwicklung einer Abhängigkeit (1). Bei regelmäßiger Gabe von Morphin mit möglichst gleichmäßigen Plasmawirkspiegeln bezüglich des analgetischen Bereiches, wie es bei chronischen Schmerzpatienten der Fall ist, ist das Risiko psychischer Abhängigkeit reduziert. Bei stark schwankenden Plasmakonzentrationen, wie sie bei missbräuchlicher Anwendung erfolgt, sind physische und psychische Abhängigkeit häufig (1, 42).

#### 3.1.2.1.1.5 Unerwünschte Wirkungen und resultierende Warnhinweise

Bei den unerwünschten Morphinwirkungen, die z. T. bereits unter 3.1.2.1.1.2. erläutert wurden, wird zwischen denen bei normalen und denen bei hohen therapeutischen Dosen unterschieden (38, 39, 41, 42).

Unerwünschte Wirkungen bei normaler Dosierung:

häufig: Übelkeit, Brechreiz, Obstipation, Benommenheit, Schwindel, Kopfschmerz, Stimmungsveränderungen (Euphorie oder Dysphorie), Veränderungen der kognitiven und sensorischen Leistungsfähigkeit (z. B. Denkstörungen, Wahrnehmungsstörungen, Verwirrtheit), Veränderung der Aktiviertheit (meist Dämpfung), Mundtrockenheit, Gesichtsfurch, Schwitzen, Ruhelosigkeit, Miosis, Störungen bei der Blasenentleerung, Überempfindlichkeitsreaktionen, Pruritus.

gelegentlich: Bradykardie, Tachykardie, Herzklopfen, Halluzinationen

Unerwünschte Wirkungen bei hoher Dosierung:

Atemdepression, Hypotonie, Krämpfe (besonders bei Kindern), Muskelrigidität.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:

Es wird davor gewarnt, dass infolge oraler Morphingaben durch Änderung der Aufmerksamkeit und des Reaktionsvermögens die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigt werden kann (39, 42). Dies ist insbesondere bei Behandlungsbeginn sowie im Zusammenwirken mit Alkohol oder der Einnahme von Beruhigungsmitteln zu erwarten (42). Ob bei einer stabilen Langzeittherapie mit Toleranzentwicklung bei Schmerzpatienten das Fahrvermögen eingeschränkt ist, wird derzeit kontrovers diskutiert und scheint individuellen Schwankungen unterworfen (44, 51-56).

Schwangerschaft

Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität

Morphin passiert die Plazentaschranke (vgl. 3.1.2.1.1.3.). Beim Menschen liegen keine ausreichenden Daten vor, die die Bewertung eines möglichen teratogenen Risikos erlauben würden (42). Jedoch wurde über einen möglichen Zusammenhang mit einer erhöhten Häufigkeit von Leistenbrüchen berichtet. Atemdepression und Entzugssymptome treten beim Neugeborenen vor allem bei abhängigen Müttern auf. Auch kann die fetale Herzfrequenz vermindert sein. Andere klinische Zeichen beim Neugeborenen sind muskulärer Hypertonus, Hyperaktivität, Krämpfe, schrilles Schreien, Tremor, Erbrechen, Diarrhoe, Niesen und Tachypnoe. Eine verlangsamte Sprachentwicklung kann eine Spätfolge sein (1).

In veröffentlichten, entwicklungstoxikologischen Studien wurde Morphin nicht oral sondern nur subcutan oder intraperitoneal verabreicht (61-66). Beobachtet wurden z. B. ZNS-Missbildungen (65, 61, 69), Wachstumsretardierung, verminderte Wurfgröße, erhöhte Anzahl an Totgeburten, erhöhte Sterblichkeit der Nachkommenschaft (62), Rippen- und Vertebra-Verwachsungen (69) und Kryptorchismus (Ausbleiben der Hodenwanderung ins Skrotum) (64). Daneben hatte Morphin bei verschiedenen Tierspezies Auswirkungen auf das männliche Sexualverhalten und die weibliche Fertilität (42). Die Ableitung von Schwellendosen für die entwicklungs- und reproduktionstoxischen Effekte ist beim gegenwärtigen Kenntnisstand nicht möglich.

Morphin darf nur mit strenger Indikationsstellung in der Schwangerschaft angewendet werden, in Fällen, bei denen der Nutzen für die Mutter im Vergleich zum Risiko für das Kind klar überwiegt (41, 42).

#### Entbindung

Morphin kann die Dauer der Wehentätigkeit verlängern oder verkürzen. Neugeborene, deren Mütter während der Entbindung Opioidanalgetika erhalten, sollten auf Anzeichen einer Atemdepression oder eines Entzugssyndroms überwacht und gegebenenfalls mit einem spezifischen Opioidantagonisten behandelt werden (42).

#### Kinder

Bei Kindern unter 1 Jahr darf Morphin nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden, da eine erhöhte Empfindlichkeit für die beeinträchtigende Wirkung auf die Atemfunktion besteht (42).

#### 3.1.2.1.1.6 Experimentelle Befunde und resultierende Warnhinweise

##### Genotoxizität / Cancerogenität

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bewertet die Genotoxizität aufgrund dort vorliegender Befunde wie folgt (42):

„Es liegen zur Mutagenität klar positive Befunde vor, die darauf hindeuten, dass Morphin klastogen wirkt und eine solche Wirkung auch auf Keimzellen ausübt. Daher ist Morphin als mutagen wirksame Substanz anzusehen; eine derartige Wirkung muss auch im Menschen angenommen werden. - Morphin sollte nur unter sicherem Konzeptionsschutz eingenommen werden.“

Nach veröffentlichten Untersuchungen führte die in-vivo-Applikation von Morphin an Mäusen zu erhöhtem Auftreten von Chromosomenaberrationen in Knochenmarkszellen (57) und zur Induktion von Mikronuklei in Knochenmarkszellen und Lymphozyten (58, 59). Da die Anzahl morphininduzierter Mikronuklei in Mäusen durch Naloxon, einem Opioid-Antagonisten, reduziert werden kann, scheint diese genotoxische Morphinwirkung zumindest partiell rezeptorvermittelt zu sein (59). Da es nicht gelang, in vitro Chromosomenaberrationen oder Mikronuklei zu induzieren, wird von metabolischer Aktivierung in vivo ausgegangen. In einem in vitro-Test an humanen HUT-78-Zellen erhöhte Morphin die Mutationsfrequenz und die DNA-Schädigung (59). Testungen an Drosophila, Salmonella und Hefezellen fielen negativ aus (59, 60).

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential von Morphin liegen nicht vor.

Auf tierexperimentelle Daten zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxikologie wurde bereits unter 3.1.2.1.1.5 hingewiesen.

### 3.1.2.1.1.7 Krankheitsbilder, bei denen Vorsichtsmaßnahmen oder Warnhinweise notwendig sind

Bei oraler Einnahme von Morphin im therapeutischen Bereich sind bei folgenden Erkrankungen Anwendungsbeschränkungen (ärztliche Überwachung und ggf. Dosisreduktion) erforderlich (41, 42):

- Abhängigkeit von Opioiden
- Bewusstseinsstörungen
- Krankheitszustände, bei denen eine Störung des Atemzentrums und der Atemfunktion vorliegt oder vermieden werden muss
- Cor pulmonale
- Zustände mit erhöhtem Hirndruck, wenn nicht eine Beatmung durchgeführt wird
- Hypotension bei Hypovolämie
- Prostatahyperplasie mit Restharnbildung (Gefahr der Blasenruptur durch Harnverhalten)
- Harnwegsverengungen oder Koliken der Harnwege
- Gallenwegserkrankungen
- Obstruktive und entzündliche Darmerkrankungen
- Phäochromozytom
- Pankreatitis
- Hypothyreose
- epileptische Anfallsleiden oder erhöhte Neigung zu Krampfanfällen.

Bezüglich bestimmter Krankheiten oder krankheitsbedingter Situationen bestehen folgende Warnhinweise (42): Morphin ist prä- und postoperativ wegen des gegenüber Nichtoperierten in der postoperativen Phase höheren Risikos eines Ileus oder einer Atemdepression nur mit Vorsicht anzuwenden.

Aufgrund der analgetischen Wirkung von Morphin können schwerwiegende intraabdominelle Komplikationen wie z. B. eine Darmperforation maskiert werden.

Bei bestehender Nebennierenrindeninsuffizienz (z. B. Morbus Addison) sollten die Plasmakortisolkonzentration kontrolliert und gegebenenfalls Kortikoide substituiert werden.

### 3.1.2.1.1.8 Kontraindikationen

Als Gegenanzeigen für eine Morphintherapie werden Überempfindlichkeit gegen Morphin, Ileus und akutes Abdomen genannt (42).

### 3.1.2.1.1.9 Interaktionen

Vor folgenden Wechselwirkungen von Morphin wird im Arzneimittelbereich gewarnt (42): Die gleichzeitige Anwendung von Morphin und anderen zentral dämpfend wirkenden Arzneimitteln, wie Tranquilizer, Anästhetika, Hypnotika und Sedativa, Neuroleptika, Barbiturate, Antidepressiva, Antihistaminika/Antiemetika und anderer Opioiden oder Alkohol kann zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen von Morphin bei üblicher Dosierung führen. Dies betrifft insbesondere die Möglichkeit einer Atemdepression, Sedierung, Hypotonie oder auch eines Kommas.

Arzneimittel mit anticholinergischer Wirkung (z. B. Psychopharmaka, Antihistaminika, Antiemetika, Arzneimittel bei Morbus Parkinson) können anticholinerge Nebenwirkungen von Opioiden verstärken (z. B. Obstipation, Mundtrockenheit oder Störungen beim Wasserlassen).

Durch Gaben von Cimetidin und anderen Leberstoffwechsel belastenden Arzneimitteln können erhöhte Plasmakonzentrationen von Morphin auftreten (Hemmung des Abbaus).

Durch Morphin kann die Wirkung von Muskelrelaxantien verstärkt werden.

Bei Vorbehandlung von Patienten mit bestimmten Antidepressiva (MAO-Hemmstoffen) (innerhalb der letzten 14 Tage vor der Opiod-Anwendung) sind nach Gabe von Pethidin lebensbedrohende Wechselwirkungen auf Zentralnervensystem, Atmungs- und Kreislauffunktion beobachtet worden. Dies ist auch mit Morphin nicht auszuschließen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin kann es zu einer Abschwächung der Morphinwirkung kommen.

#### 3.1.2.1.1.10 Intoxikationen

Eine akute Morphinvergiftung äußert sich typischerweise durch die Trias aus Miosis, Atemdepression und Bewusstlosigkeit (Koma). Die Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioidüberdosierung. Die unmittelbare Todesursache ist Atemstillstand (32). Bei Individuen, die keine Toleranzentwicklung zeigen, können ernste toxische Symptome bereits nach oraler Aufnahme von 40 bis 60 mg Morphin auftreten (38). Für den erwachsenen Menschen können Dosen ab 200 mg Morphin akut letal sein (11). In anderen Quellen wird für die orale letale Dosis beim nicht opiatabhängigen Erwachsenen die Spanne von 300 mg - 1500 mg für Morphinhydrochlorid-Trihydrat (entsprechend 228 mg - 1139 mg Morphin) angegeben, wobei Kleinkinder und Säuglinge wesentlich empfindlicher reagieren (9). In der älteren Literatur finden sich Angaben, dass es unwahrscheinlich ist, dass ein normaler schmerzfreier Erwachsener durch orale Dosen unterhalb von 120 mg Morphin stirbt (38).

Im Einzelnen führt Überdosierung mit Morphin zu Benommenheit und Stupor bis hin zum Koma. Der Blutdruck bleibt zunächst normal, fällt jedoch bei fortschreitender Intoxikation rapide ab. Anhaltender Blutdruckabfall kann in einen Schockzustand übergehen. Tachykardie, Bradykardie und Rhabdomyolyse können auftreten. Die Körpertemperatur fällt ab. Die Skelettmuskulatur wird relaxiert, gelegentlich können, insbesondere bei Kindern, generalisierte Krämpfe auftreten. Infolge mangelhafter Sauerstoffversorgung kommt es zu einer Blaufärbung (Cyanose) noch durchbluteter Hautpartien. Der Tod tritt meist durch Ateminsuffizienz oder durch Komplikationen, wie z. B. pulmonales Ödem, ein (11,42).

#### 3.1.2.1.2 Codein

Das Phenanthrenalkaloid Codein (5R,6S,9R,13S,14R)-4,5-Epoxy-3-methoxy-N-methyl-7-morphinen-6-ol, MG: 317,4, CAS-Nr.: 76-57-3) ist der 3-Methylether des Morphins und wird meist in Form seiner Salze, z. B. als Codeinphosphat-Hemihydrat (MG: 406,4, CAS-Nr.: 41444-62-6) pharmazeutisch genutzt (39).

##### 3.1.2.1.2.1 Anwendungsgebiete

Codein wird gegen mäßig starke Schmerzen, gegen akute Diarrhoe vor allem aber zur symptomatischen Therapie von Reizhusten angewandt. Im letzteren Falle werden folgende Dosierungsspannen empfohlen (43,67):

**Tabelle 8: Empfohlene Einzel- und Tagesgesamtdosis für oral verabreichtes Codein zur Therapie von Reizhusten (67)**

Alter	Einzeldosis Codein	Tagesmaximaldosis Codein
2 – 6 Jahren	2,5 – 5 mg, kann alle 6 – 8 Std. wiederholt werden	30 mg
6 – 12 Jahren	5 – 15 mg, kann alle 6 – 8 Std. wiederholt werden	60 mg
ab 12 Jahren	15 – 44 mg, kann alle 6 – 8 Std. wiederholt werden; in Einzelfällen bis 100 mg	200 mg

Andere Quellen nennen für Kinder bei oraler Verabreichung von Codein als Antitussivum 0,25 mg/kg KG 4 – 6 mal täglich und als Analgetikum 0,5 mg/kg KG 4 – 6 mal täglich (9). Für Erwachsene beträgt bei oraler Gabe von Codein die Einzeldosis als Antitussivum 10 – 20 mg (maximale Tagesdosis: 120 mg) und als Analgetikum 15 – 60 mg (bis zu 6 mal täglich) (9). Die niedrigste für Kinder in der Literatur genannte Einzeldosis beträgt 3 mg Codein für Kinder von 5 Jahren (39). Als größte orale Einzeldosis für Kinder ab 12 Jahren und Erwachsene werden 0,1 g Codein angegeben (vgl. Tabelle 8) (9, 67).

### 3.1.2.1.2.2 Pharmakodynamik

Codein hat opiatagonistische Eigenschaften. Es wirkt analgetisch, wobei es etwa 1/12 der schmerzstillenden Wirksamkeit vom Morphin besitzt. Außerdem wirkt es durch Angriff am Hustenzentrum in der Medulla oblongata antitussiv (den Hustenreflex unterdrückend), wobei dieser Effekt wesentlich stärker ausgeprägt ist als beim Morphin. Weiterhin hat Codein leicht sedierende Eigenschaften. Die Wirkungen werden zum Teil über die Bindung an supraspinale Opiatrezeptoren ( $\mu$ -Rezeptoren) vermittelt, wobei Codein eine außergewöhnlich niedrige Affinität zu den Opiatrezeptoren besitzt. Für einen Teil der Wirkungen ist der Metabolit Morphin verantwortlich (9, 67, 39).

### 3.1.2.1.2.3 Pharmakokinetik – Warnhinweise für die Stillzeit

Codein wird gut aus dem Magen-Darmtrakt resorbiert, wobei bei Verabreichung von Codeinphosphat nach etwa einer Stunde die maximale Plasmakonzentration erreicht wird (32, 39, 67). Die Bioverfügbarkeit zeigt interindividuelle Schwankungen von 40 – 70 % (9). Codein zeigt wegen der vor konjugierenden Enzymen durch Methylierung geschützten OH-Gruppe in 3-Stellung einen geringeren First-Pass-Effekt als Morphin. Die wichtigsten Biotransformationen sind O- und N-Entmethylierungen in der Leber zu u. a. Morphin, Norcodein und Normorphin. Codein und seine Metaboliten werden fast vollständig über die Niere ausgeschieden und zwar hauptsächlich als Glucuronide (9, 67).

Die Codein-Eliminationshalbwertszeit liegt bei gesunden Erwachsenen bei 3 bis 5 Stunden, bei bestehender Niereninsuffizienz verlängert sie sich auf 9 bis 18 Stunden; auch im Alter ist die Elimination von Codein verlangsamt (67).

Codein durchdringt die Placentaschranke und geht in den fetalen Kreislauf über.

#### Stillzeit

Codein wird in die Muttermilch ausgeschieden und erreicht dort etwa die 2,5-fache Konzentration wie im Plasma. Die Halbwertszeit liegt bei drei Stunden. Nach Gabe von 60 mg Codein an stillende Mütter wurde im Plasma der Säuglinge Codein in, wie vermutet, subtherapeutischen Konzentrationen nachgewiesen (39). Bei Behandlung der Mutter mit therapeutischen Dosen ist bei einmaliger Anwendung eine Gefährdung des Säuglings unwahrscheinlich. Jedoch können unerwünschte Wirkungen auf den Säugling bei einer Anwendung sehr hoher Dosen sowie wiederholter Behandlungen mit hohen Dosen während der Stillzeit nicht

ausgeschlossen werden. Ist eine derartige Therapie erforderlich, ist das Stillen während der Behandlung zu unterbrechen (67).

#### 3.1.2.1.2.4 Toleranz und Abhängigkeit

Codein besitzt ein primäres Abhängigkeitspotential. Bei längerem und hochdosiertem Gebrauch entwickeln sich Toleranz sowie physische und psychische Abhängigkeit. Die Gefahr einer Abhängigkeit ist im Vergleich zum Morphin gering. Es besteht eine Kreuztoleranz zu anderen Opioiden (32, 67).

Bei vorbestehender Opiatabhängigkeit (auch solche in Remission) ist mit schnellen Rückfällen zu rechnen. Codein wird von Heroinabhängigen als Ersatzstoff betrachtet. Auch Abhängige von Alkohol und Sedativa neigen zu Missbrauch und Abhängigkeit von Codein (67).

#### 3.1.2.1.2.5 Unerwünschte Wirkungen und resultierende Warnhinweise

Die unerwünschten Wirkungen des Codeins sind denen des Morphins ähnlich, jedoch in therapeutischen Dosierungen weniger ausgeprägt. Bei chronischer Anwendung in üblichen Dosen kommt es vor allem zur Obstipation als häufigster Nebenwirkung (32, 39). Nach hohen Dosen wurden häufig Erregungszustände und vor allem bei Kindern Krämpfe beobachtet (9). Auch können nach höheren Dosen Sehstörungen, Atemdepression und Euphorie auftreten (67).

Als häufige Nebenwirkungen werden genannt: leichte Kopfschmerzen, leichte Schläfrigkeit, Übelkeit, u. U. bis zum Erbrechen (insbesondere bei Therapiebeginn), und Mundtrockenheit.

Allergische Reaktionen auf Codein treten auf, aber nur selten in schwerer Form (67).

Um die Dosisabhängigkeit der zentralnervös bedingten Sehstörungen zu untersuchen, erhielten Probanden 30, 60 oder 90 mg Codeinphosphat. Mit Dosen von 60 und 90 mg verschlechterte sich die visuomotorische Koordination und ab 90 mg die dynamische Sehschärfe. Bei der Dosis von 90 mg Codeinphosphat trat Schläfrigkeit auf (39).

#### Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wird davor gewarnt, dass Codein das Reaktionsvermögen auch bei bestimmungsmäßigem Gebrauch soweit verändern kann, dass das Führen von Fahrzeugen, die Bedienung von Maschinen sowie sonstige gefährvolle Tätigkeiten ganz, zumindest aber in den ersten Tagen der Behandlung zu vermeiden sind. Die Entscheidung hierüber ist für jeden Einzelfall unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung zu treffen. Das Zusammenwirken von Codein und Alkohol bzw. zentral wirksamen Medikamenten führt zu einer massiven Beeinträchtigung der psychomotorischen Leistungsfähigkeit, so dass dem Patienten das Führen von Fahrzeugen, die Bedienung von Maschinen sowie sonstige gefährvolle Tätigkeiten zu untersagen sind. In einer Doppelblindstudie resultierten bei Gaben von 50 mg Codeinphosphat alleine oder in Kombination mit Alkohol Beeinträchtigungen der Fähigkeiten in einem Fahrzeugsimulationstest (70). Ein Schwellenwert bezüglich der Einschränkung psychomotorischer Fähigkeiten durch Codein ist nicht bekannt.

#### Schwangerschaft

Beim Menschen wurde bei der Bewertung im Arzneimittelbereich eine Assoziation zwischen Missbildungen des Respirationstraktes und der Anwendung von Codein in den ersten drei

Monaten der Schwangerschaft festgestellt. Hinweise auf andere Missbildungen liegen auch aus epidemiologischen Studien mit Narkoanalgetika, einschließlich Codein vor (67). Auf die Schwierigkeiten bei der Interpretation vorliegender Studien zur Entwicklungstoxizität, z. B. infolge multipler Stoffexpositionen, wird hingewiesen (68). Beispielsweise ergaben Studien zum Einsatz von Codein zur Schmerz- und Fieberbehandlung kein erhöhtes Missbildungsrisiko. Hingegen zeigten andere Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen mütterlicher Opiateinnahmen (vornehmlich Codein) und Lippen- und Gaumenspalten der Kinder oder weisen auf postnatale Entwicklungsstörungen hin (68).

In Tierversuchen zur Entwicklungstoxizität lagen die NOAEL (no-observable-adverse-effect-level) von Codein deutlich über normalen therapeutischen Dosen. So wurden z. B. in einer Studie, in der Codein mit dem Trinkwasser appliziert wurde, 20 mg Codein/kg KG/Tag bei Hamstern und 75 mg/kg KG/Tag bei Mäusen als NOAEL für die Entwicklungstoxizität festgestellt (71). Der niedrigere NOAEL (20 mg/kg KG/Tag) hat für einen 60 kg schweren Menschen zur niedrigsten antitussiven Einzeldosis von 10 mg Codein/Person (167 µg/kg KG) einen Abstand von Faktor 120, allerdings zur höchsten antitussiven Tagesdosis von 120 mg Codein/Person (2 mg/kg KG) nur einen Abstand von Faktor 10.

In einer Rattenstudie resultierte nach oraler Gabe von 10, 35 oder 120 mg Codein/kg KG vom 6. bis 15. Tag der Trächtigkeit nur in der höchsten Dosis ein embryotoxischer Effekt. Bei der oralen Verabreichung von 5, 12,5 oder 30 mg Codein/kg KG vom 6. bis zum 18. Tag der Trächtigkeit zeigte sich kein teratogener Effekt (72).

In Anbetracht der Datenlage beim Menschen und der Hinweise auf ein teratogenes Potential aus Tierversuchen darf Codein in Medikamenten während der Schwangerschaft, insbesondere während der ersten drei Monate nur nach strenger Indikationsstellung und sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden (67).

Bei nahender Geburt oder drohender Frühgeburt ist eine Anwendung von Codein kontraindiziert, da Codein die Plazentaschranke passiert und beim Neugeborenen zu Atemdepression führen kann (67).

Bei längerfristiger Einnahme von Codein kann sich eine Opioidabhängigkeit beim Fetus entwickeln. Berichte über Entzugssymptome beim Neugeborenen nach wiederholter Anwendung von Codein im letzten Trimenon der Schwangerschaft liegen vor (67).

#### 3.1.2.1.2.6 Experimentelle Befunde

##### Genotoxizität/ Carcinogenität

Codein wurde von den US-amerikanischen National Institutes of Health (NIH) innerhalb des National Toxicology Program (NTP) geprüft und bewertet (68). Weder aus der 2-Jahres-Fütterungsstudie an Ratten noch aus der an Mäusen ergaben sich Hinweise auf karzinogene Aktivität von Codein.

In Prüfungen an vier Stämmen von *Salmonella typhimurium* in Gegenwart oder Abwesenheit von S9 zeigte Codeinphosphat keine Mutagenität. Es führte aber mit und ohne metabolische Aktivierung dosisabhängig zur erhöhten Häufigkeit von SCE (Sister Chromatid Exchanges) in CHO (Chinesische Hamster Ovary)-Zellen. Positive Befunde wurden jedoch nur mit Dosen im cytotoxischen Bereich erzielt (68).

Für weitere Befunde tierexperimenteller Prüfungen wird auf eine diesbezügliche Zusammenfassung im NTP-Bericht verwiesen (68).

Die Prüfung im Arzneimittelbereich vorliegender Unterlagen ergab, dass keine Hinweise auf ein mutagenes oder tumorerzeugendes Potential von Codein bestehen (42).

Auf Befunde von Tierversuchen zur Entwicklungstoxizität von Codein wurde bereits im vorangegangenen Kapitel eingegangen.

#### 3.1.2.1.2.7 Krankheitsbilder, bei denen Vorsichtsmaßnahmen oder Warnhinweise notwendig sind

Bei oraler Einnahme von Codein mit Arzneimitteln bestehen Anwendungsbeschränkungen. So sollte Codein nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden bei (41, 67):

- Abhängigkeit von Opioiden,
- Bewusstseinsstörungen,
- Störungen des Atemzentrums (z. B. bei Zuständen mit erhöhtem Hirndruck) und der Atemfunktion
- gleichzeitiger Anwendung von MAO-Hemmern,
- chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung.

Bei Hypotension und gleichzeitig bestehender Hypovolämie sollte Codein nicht in höheren Dosen eingesetzt werden.

Die Behandlung von Patienten nach Cholezystektomie sollte mit Vorsicht erfolgen. Infolge der Kontraktion des Sphincter Oddi können herzfunktähnliche Symptome sowie eine Symptomverstärkung bei bestehender Pankreatitis auftreten.

Zu Beginn der Behandlung sollte die individuelle Reaktion des Patienten auf das Medikament kontrolliert werden, um eventuelle relative Überdosierungen schnell erkennen zu können. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten, bei eingeschränkter Nierenfunktion und bei Atemfunktionsstörungen (Gefahr des Lungenödems).

#### 3.1.2.1.2.8 Kontraindikationen

Für oral appliziertes Codein bestehen folgende Gegenanzeigen (67):

- Überempfindlichkeit gegen Codein,
- Ateminsuffizienz,
- Atemdepression,
- Pneumonie,
- akuter Asthmaanfall,
- Koma,
- Kinder unter 2 Jahren,
- nahende Geburt,
- drohende Fehlgeburt.

#### 3.1.2.1.2.9 Interaktionen

Vor folgenden Wechselwirkungen von Codein nach oraler Gabe wird im Arzneimittelbereich gewarnt (67):

Bei gleichzeitiger Einnahme von Codein und anderen zentraldämpfend wirksamen Arzneimitteln wie Sedativa, Hypnotika oder Psychopharmaka (Phenothiazine, wie z. B. Chlorpro-



mazin, Thioridazin, Perphenazin), sowie Antihistaminika (wie z. B. Promethazin, Meclozin) und Antihypertonika, kann die sedierende und atemdepressive Wirkung verstärkt werden.

Alkohol ist bei Behandlung mit Codein zu meiden, da sich die psychomotorische Leistungsfähigkeit wesentlich vermindert (überadditive Wirkung der Einzelkomponenten).

Unter trizyklischen Antidepressiva (Imipramin, Amitriptylin) sowie Opipramol kann eine codeinbedingte Atemdepression verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von MAO-Hemmern, wie z. B. Tranylcypromin kann es zu einer Verstärkung der zentralnervösen Wirkungen und zu anderen Nebenwirkungen in nicht vorhersehbarem Ausmaß kommen. Codein darf daher erst zwei Wochen nach dem Ende einer Therapie mit MAO-Hemmern angewendet werden.

Die Wirkung von Schmerzmitteln wird verstärkt. Bei gleichzeitiger Anwendung mit partiellen Opioidagonisten/ - antagonistien wie z. B. Buprenorphin, Pentacozin ist eine Wirkungsabschwächung von Codein möglich.

Cimetidin und andere Arzneimittel, die den Leberstoffwechsel beeinflussen, können die Wirkung von Codein verstärken. Unter Morphinbehandlung wurde eine Hemmung des Morphinabbaus mit konsekutiv erhöhten Plasmakonzentrationen beobachtet. Für Codein ist eine solche Wechselwirkung nicht auszuschließen.

#### 3.1.2.1.2.10 Intoxikationen

Die Symptome einer Überdosierung von Codein gleichen denen der akuten Morphinvergiftung (vgl. 3.1.2.1.1.10), so ist auch hier eine extreme Atemdepression charakteristisch, die wie auch das Lungenödem zu den häufigsten schweren Komplikationen zählt. Es können extreme Somnolenz bis zu Stupor und Koma auftreten. Gleichzeitig kommt es in der Regel zu Miosis, Erbrechen, Kopfschmerzen sowie Harn- und Stuhlverhalten. Zyanose, Hypoxie, kalte Haut, Skelettmuskel-Tonusverlust und Areflexie kommen vor, mitunter auch Bradykardie, Synkopen und Blutdruckabfall; gelegentlich treten, vor allem bei Kindern, nur Krämpfe auf (9, 67).

Das Risiko bei Codeinvergiftungen wird für Kinder besonders hoch eingeschätzt, wie eine Auswertung von klinischen Daten über akute Codein-Intoxikationen bei 430 Kindern zeigt (73). Von 234 Kindern, die mehr als 5 mg Codein/kg KG aufgenommen hatten, erlitten 8 einen Atemstillstand, der intensivmedizinische Behandlung notwendig machte; 2 von ihnen starben. In den anderen Fällen wurden infolge der Vergiftung eines oder mehrere der folgenden Symptome beobachtet: Schläfrigkeit, Ataxie, Miosis, Erbrechen, Ausschlag, Schwellungen, Brennen der Haut, aber keine lebensgefährlichen Wirkungen.

Klinisch ist für den Erwachsenen bei einer Gesamtdosis von 0,5 – 1 g Codein mit toxischen Erscheinungen zu rechnen, bei Kindern ab Dosierungen von 2 mg Codein/kg KG.

#### 3.1.2.1.3 Papaverin

Papaverin (6,7-Dimethoxy-1-(3,4-dimethoxybenzyl)isochinolin, MG: 339,4 (CAS-Nr.: 58-74-2) ist ein Benzylisochinolinalkaloid (10, 39) Papaverinhydrochlorid, MG: 375,8 (CAS-Nr.: 61-25-6).

Das myotrope Spasmolytikum Papaverin wirkt durch direkten Angriff an der glatten Muskulatur bei Tonuserhöhung muskelerschlaffend, wobei sämtliche glattemuskulären Strukturen in gleicher Weise betroffen sind (1, 9, 32). Die Wirkung wird auf eine Hemmung der Phosphodiesterase zurückgeführt (32, 39). Es bindet nicht an Opioidrezeptoren. Papaverin wird heute nur noch selten bei Spasmen des Magen-Darm-Kanals, der Gallen- und Harnwege sowie der Bronchien verwendet (9, 32). Die Dosierung beträgt oral 0,1 g mehrmals täglich. Als maximale Tagesdosis werden 600 mg Papaverinhydrochlorid (entsprechend 542 mg Papaverin) angegeben (39).

Es wird nach oraler Gabe gut resorbiert. Die Bioverfügbarkeit liegt bei etwa 55 %. Die Wirkung ist bei oraler Verabreichung dennoch unzuverlässig. Die Plasmaproteinbindung liegt bei 90 %. Papaverin wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert und renal in Form glucuronidierter phenolischer Metaboliten ausgeschieden. Die Halbwertszeit wird mit 0,5 bis 2 h angegeben.

Als Nebenwirkungen nach oraler Gabe werden Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit, gastrointestinale Störungen, Flush, Hautausschlag, Tachykardien, Schweißausbruch und Hypotonie beschrieben. Bei Langzeitanwendung können Eosinophilie, Leberenzymveränderungen (reversibel) und Ikterus auftreten (9, 39).

Anwendungsbeschränkungen bestehen für Patienten mit Glaukom und Prostatahypertrophie.

Als Kontraindikationen gelten intrakranielle Drucksteigerung und AV-Block (9).

Für Schwangerschaft und Stillzeit gelten strenge Indikationsstellungen (1).

Als Wechselwirkung wird Wirkungsminderung von Levodopa angegeben (39).

#### 3.1.2.1.4 Noscapin

Noscapin (3S)-6,7-Dimethoxy-3-[(5R)-5, 6, 7, 8-tetrahydro-4-methoxy-6-methyl-1,3-dioxolo[4, 5,-g]isochinolin-5-yl]phthalid (früher Narcotin, MG: 413,4, CAS-Nr.: 128-62-1) ist ebenfalls ein Alkaloid vom Benzylisochinolintyp (10, 39).

Noscapin ist ein chemisch mit Papaverin verwandtes Opiumalkaloid. Es wirkt dämpfend auf das Hustenzentrum. Es reagiert nicht mit Opioidrezeptoren, gilt daher nicht als Opioid und wirkt weder analgetisch, noch atemdepressiv oder obstipierend (32). Seine antitussive Wirkung soll schwächer sein als die des Codeins (1). Es besitzt kein Abhängigkeitspotential (32). Es wirkt weniger spasmolytisch als Papaverin. Noscapin zeigt schwach bronchodilatorische Eigenschaften und stimuliert die Atmung (1, 9). Es wird gegen trockenen Reizhusten eingesetzt. Die Dosierung beträgt beim Erwachsenen 3mal täglich 25-50 mg, bei Kindern im Alter von 3-12 Jahren 3 mal täglich 12-25 mg und bei Kindern ab 6 Monaten bis 3 Jahren 2-3 mal täglich 6-12 mg (1, 9, 39).

Noscapin wird nach oraler Gabe gut und schnell resorbiert. Die Bioverfügbarkeit ist aufgrund eines First-Pass-Effektes intra- und interindividuell sehr unterschiedlich und beträgt etwa 30 %. Die Halbwertszeit liegt bei 1 – 4,5 Stunden, die antitussive Wirkung hält 4 – 6 Stunden an. Noscapin wird renal in geringem Maße unverändert und zum größten Teil metabolisiert ausgeschieden (1, 9). Als unerwünschte Wirkungen werden leichte Schläfrigkeit, Benommenheit, Schwindel, Kopfschmerz, Übelkeit und Hautrötungen angegeben. Das Reaktionsvermögen kann u. U. beeinträchtigt sein (9, 32).

Noscapin kann zur Histaminfreisetzung führen. In hohen Dosen löst es Bronchokonstriktion und vorübergehende Hypotonie aus (38).

Als Kontraindikation gilt Überempfindlichkeit gegen Noscapin (1, 9).

Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen sind nicht bekannt (9).

#### Schwangerschaft und Stillzeit

Noscapin wirkt als Spindelgift, das im Gegensatz zu anderen bekannten Spindelgiften jedoch reversibel und konzentrationsabhängig mit Tubulindimeren interagiert. Die Zellteilung in der Metaphase wird erst bei Noscapinkonzentrationen, die etwa dem 100fachen der therapeutischen Tagesdosis des Erwachsenen (150 mg) entsprechen, gestoppt. In Anbetracht der Eliminationshalbwertszeit von maximal 4,5 Stunden wird bei therapeutischen Dosierungen daher eine Beeinflussung der Zellteilung für unwahrscheinlich gehalten. Eine Anwendung im 1. Trimenon der Schwangerschaft sollte jedoch nur unter strenger Indikationsstellung erfolgen (1, 9, 39).

Bei einer maternalen Tagesdosis von 100 bis 150 mg Noscapin wurde bei Untersuchungen an 8 Frauen Noscapin nur in Mengen von 11-83 ng/mL in der Milch gefunden (39). Bei einer maternalen Tagesdosis von 150 mg wurde von einer Aufnahme von 300 ng Noscapin/kg KG mit der Milch ausgegangen. Eine Gefährdung der Säuglinge durch diese Dosis wurde für unwahrscheinlich gehalten. Daher bestehen, wie auch die American Academy of Pediatrics feststellte (39), keine Einwände gegen die therapeutische Anwendung von Noscapin während der Stillzeit (9).

#### Intoxikationen

Bei der Tumorbehandlung wurden oral verabreichte Dosen im Bereich von 1 bis 3 g von 80% der Patienten gut vertragen. Bei den restlichen 20 % traten leichte Sedierung, Nausea und Emesis auf. Mit Vergiftungserscheinungen ist erst ab einer Dosis von 4 bis 6 g/Tag zu rechnen (1).

#### 3.1.2.1.5 Thebain

Thebain (6,7, 8, 14 – Tetradehydro-4,5-epoxy-3,6-dimethoxy-17-methylmorphinan, MG: 311,4, CAS-Nr.: 115-37-7) enthält wie Morphin und Codein die Grundstruktur des Morphians und gehört somit ebenfalls zu den Phenanthrenalkaloiden.

Da Thebain selbst nicht pharmazeutisch sondern nur als Ausgangsstoff für Pharmakosynthesen genutzt wird, liegen keine Informationen über die Wirkungen am Menschen vor. Im Tierversuch wurde nach oraler Applikation an Ratten eine LD 50 von 114 mg/kg KG und an Mäuse eine LD 50 von 54 mg/kg KG ermittelt (76). Darüber hinaus liegen keine weiteren tierexperimentellen Studien mit oraler Verabreichung vor. Aus den beschriebenen Versuchen und der Fachliteratur lässt sich aber entnehmen, dass es als vorherrschenden Effekt eine stimulierende Wirkung auf das ZNS zeigt und in allen untersuchten Tierspezies zu Krämpfen führte (32, 75, 77). Am Kaninchen antagonisierte Thebain eine durch Morphin verursachte Atemdepression (Tabelle 9, 3.1.2.1.2) (74, 77). In Mischung mit Noscapin bewirkte es eine starke Atmungsstimulation. Im Verhaltenstest an Rhesusaffen zeigte es mit ansteigender Dosis zunächst Tremor, dann Krämpfe und Benommenheit. In Untersuchungen an Rhesusaffen erwies sich, dass Thebain, in hohen Dosen über längere Zeit appliziert, psychische und physische Abhängigkeit erzeugt (77).

### 3.1.2.1.6 Opium

Opium ist der aus angeschnittenen unreifen Früchten von *Papaver somniferum* L. gewonnene, an der Luft getrocknete Milchsaft (vgl. 3.1.1.1). Hier soll nur kurz auf die Opiumwirkungen unter dem Aspekt der Alkaloidinteraktionen eingegangen werden. Legt man die Vermutung zugrunde, dass die hohen Alkaloidgehalte in Mohnsamen durch Kontamination mit dem Milchsaft bedingt sind oder den Mohnsamen Opiumalkaloide in ähnlichem Verteilungsmuster anhaften, wie es im Opium vorliegt, so können Betrachtungen in der Fachliteratur über das Zusammenwirken aller Alkaloide im Opium auch für Alkaloid-kontaminierte Mohnsamen relevant sein. Die Toxizität von Opium, einschließlich der möglichen letalen Depression des Atemzentrums beruht in erster Linie auf der toxischen Wirkung des Hauptalkaloids Morphin. Die Gesamtwirkung des Opiums ergibt sich als Resultante aus synergistischen und antagonistischen Effekten der einzelnen Opiumalkaloide (1, 2), die vereinfacht in der Tabelle 9 dargestellt sind.

**Tab. 9: Zentrale Wirkungen von Opium-Alkaloiden (verkürzt dargestellt nach 1, 2)**

	Morphin	Codein	Thebain	Papaverin
Analgetische Wirkung	+++	++	-	-
Hypnotische Wirkung	+++	+	-	-
Wirkung auf das Atemzentrum	lähmend	-	erregend	-

Wie die Tabelle 9 zeigt, ist davon auszugehen, dass Codein die analgetischen und hypnotischen Wirkungen von Morphin verstärken kann. Opium soll stärker schmerzstillend wirken, als es seinem Morphingehalt entspricht (1).

Opium hat einen lähmenden Effekt auf das ZNS, insbesondere auf das Atemzentrum. Die lähmende Wirkung des Morphins soll im Opium durch das antagonistisch wirkende Thebain vermindert werden (1, 2). Auch Noscapin wirkt schwach atmungsanregend. Die periphere Wirkung des Opiums besteht vor allem in einer Tonussteigerung der glatten Muskulatur, insbesondere der Sphinktermuskeln. Der erregenden Wirkung des Morphins am glatten Muskel steht die spasmolytische des Papaverins gegenüber. So beruht, nach älteren Angaben, auch die antidiarrhöische Wirkung des Opiums auf der Herbeiführung einer atonischen Obstipation (im Gegensatz zur spastischen des Morphins).

### 3.1.2.2 Mohnsamen

#### 3.1.2.2.1 Unerwünschte Wirkungen und Vergiftungen nach Verzehr von Mohnsamen

Bereits in älteren toxikologischen Standardwerken wird berichtet, dass der Genuss großer Mengen von handelsüblichen Mohnsamen, z. B. in Form von "Mohnpielen" (Dessert mit ca. 10 - 20%igem Gehalt an Mohnsamen) oder Mohnorte, bei empfindlichen Menschen zu Benommenheit und Darmlähmung geführt hat (28).

Mit dem toxikologischen Wirkungsspektrum des Morphins stimmen auch die in einer Verbraucherbeschwerde beschriebenen Symptome überein, die uns von der amtlichen Lebensmittelüberwachung übermittelt wurden: Nach Verzehr eines Nudelgerichtes, das mit einer Mischung aus gemahlenem Mohn und Zucker bestreut worden war, stellte eine Verbraucherin ein "schwummriges Gefühl" im Kopf fest, musste sich übergeben und beobachtete

am nächsten Tag ein Katergefühl. Die Betroffene hatte ca. 75 g Blaumohn, der 210 µg Morphin/g und 39 µg Codein/g enthielt, zu sich genommen, was Einnahmedosen von 16 mg Morphin und 3 mg Codein entspricht. Die Mohnprobe wurde (im Sinne von Art. 14 Abs. 2a und Abs. 4 der VO (EG) 178/2002) als geeignet beurteilt, die Gesundheit des Verbrauchers zu beeinträchtigen.

Zu den Fragen, in welchem Dosisbereich Morphinaufnahmen durch Verzehr von Mohnsamen zu unerwünschten Wirkungen führen, liegen weiterhin Hinweise aus forensischen Untersuchungen an Probanden vor.

Moeller et al. (24) verabreichte an fünf Probanden (drei Männer und zwei Frauen, Alter: 22 - 43 Jahre, Körpergewicht: 55 - 102 kg verschiedene mohnsamenhaltige Erzeugnisse (Brötchen, Kuchen). Der Morphingehalt des Mohnsamens betrug 50 µg/g, die verzehrten Mengen an Gebäck bzw. Mohnsamen wurden leider nicht dokumentiert. Unmittelbar nach dem Verzehr wurden die Probanden von einem entsprechend ausgebildeten Polizisten anhand einer Checkliste zur Routineprüfung auf Drogenkonsum bei Autofahrern beurteilt. Diese Prüfung fiel negativ aus. Auch ein Arzt für Allgemeinmedizin untersuchte die Probanden. Nur eine Probandin (55 kg), die die größte Menge an Mohnkuchen gegessen hatte, berichtete über einen leichten Drogeneffekt, der Benommenheit mit reduzierter Reaktionszeit der Pupille einschloss. Bei allen fünf Probanden wurde im Serum kein freies Morphin oder Codein gefunden, konnte aber nach Hydrolyse der Morphinkonjugate Morphin mit GC/MS nachgewiesen werden (höchster Wert: 24 ng/mL). Bei allen Versuchsteilnehmern konnten Morphin und Codein nach Hydrolyse im Urin detektiert werden.

In den umfangreichen Untersuchungen von Westphal et al. (29, 30) verzehrten 20 Probanden (8 weiblich, 12 männlich) im Alter von 19 bis 45 Jahren innerhalb von 90 min 25 g bis 250 g Mohnsamen in Form eines Mohnbreis mit Milchreis und/oder eines Mohnkuchens. Sie waren angewiesen, soviel zu essen wie sie konnten. Die beiden verwendeten Mohnsamenchargen wiesen Morphingehalte von 72,4 µg/g bzw. 114,3 µg/g auf. Nur die Hälfte der Probanden hatte vor dem vormittags stattfindenden Versuch ein Frühstück zu sich genommen. In nach 1, 2, 4, 8 und 24 Stunden nach Verzehrserende gewonnenem Serum wurden Morphin und Codein jeweils frei und gesamt bestimmt. Bei der letzten Blutentnahme schilderten die Probanden ihr Befinden seit der Mohnaufnahme. 7 Probanden beschrieben keine Wirkungen. Hingegen gaben die restlichen 13, eins oder mehrere der folgenden Symptome an: Müdigkeit, Antriebslosigkeit, Konzentrationsschwäche, Kopfschmerzen, Schwindel, anhaltende Mundtrockenheit, leichte bis starke Übelkeit bis hin zum Erbrechen, schwere Zunge, Blickfeldeinschränkung. Da die Publikationen (29, 30) keine Zuordnung der Symptome zu einzelnen Probanden erlaubten und hier relevante Dosisbezüge so nicht erkannt werden konnten, wurde seitens des BfR Rückfrage bei den Autoren gehalten, die daraufhin dankenswerter Weise Detailinformationen verfügbar machten (33). Bei den angeführten Symptomen handelte es sich bis auf "die verengten Pupillen, starkes Schwitzen und Mundtrockenheit" um Eigenwahrnehmungen der Probanden. Eine ärztliche Beobachtung erfolgte nicht, da der Versuch nicht auf die Untersuchung der Morphinsymptomatik ausgelegt war. Auf die Nennung der Codeinaufnahme wird nachstehend verzichtet. Hierzu wird auf die Originalarbeit verwiesen.

Die niedrigste Morphindosis, bei der über unerwünschte Wirkungen, nämlich Schläpheit, Kraftlosigkeit und Schläfrigkeit berichtet wurde, lag bei 2,9 mg absolut und 40,2 µg/kg KG und ist einem Probanden T zuzuordnen, der nur 25 g Mohnsamen essen wollte und bei dem der Nachweis von freiem Morphin im Serum zwar positiv ausfiel aber nicht quantifizierbar war, da er zwischen der Nachweisgrenze von 0,74 ng/mL und der Bestimmungsgrenze von 2,82 ng/mL lag. Die Autoren äußern Zweifel, ob die Symptome auf die Wirkung der

Mohnsamen zurückzuführen sind. Bei der nächsthöheren Morphinaufnahmemenge von 8,3 mg absolut, entsprechend 109,6 µg/kg KG, stellte der Proband A keine unerwünschten Wirkungen fest. Von den 8 Probanden, die 11,4 mg Morphin absolut aufnahmen, stellten 2 keine Wirkungen fest (Proband J und O), hingegen beschrieben 6 Probanden unerwünschte Effekte: Es traten auf bei

- Proband F (134,5 µg Morphin/kg KG) 10 - 12 h nach Aufnahme Übelkeit ohne Erbrechen und stark verminderter Speichelfluss,
- Proband H (190,5 µg Morphin/kg KG) leichte Übelkeit während des letzten Bissen,
- Proband K (142,9 µg Morphin/kg KG) ca. 7 h nach Aufnahme starke Müdigkeit, Kopfschmerzen (Stirnbereich und linke Kopfhälfte), Schwindel bei Blutentnahme nach 8 h,
- Proband M (152,4 µg Morphin/kg KG) Übelkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schluckauf,
- Proband R (152,4 µg Morphin/kg KG) Völlegefühl, Übelkeit, Konzentrationsschwäche, Müdigkeit,
- Proband S (170,6 µg Morphin/kg KG) leichte Übelkeit.

Auch wenn berücksichtigt wird, dass Völlegefühl, Übelkeit und kurz nach dem Essen auftretende Müdigkeit nicht als spezifische Morphinwirkungen gedeutet werden können, da sie allein durch den Verzehr großer Mengen fetthaltiger Lebensmittel bedingt sein könnten, scheinen zumindest die Symptome von Proband F und K eindeutig im Zusammenhang mit der Morphinzufuhr zu stehen. Im nächst höheren Konzentrationsbereich beobachteten die drei Probanden D, B und G, deren Morphinaufnahmen absolut in mg (relativ in µg/kg KG) 13,0 (178,5), 14,5 (195,7), 14,3 (190,5) betragen, keine Wirkung an sich. Proband C mit einer absoluten Morphinaufnahme von 14,5 mg (entsprechend 258,6 µg/kg KG) spürte leichte Benommenheit, zunehmende Übelkeit und 8 h nach dem Verzehr Erbrechen und Schluckauf. Auch im Dosisbereich einer absoluten Morphinaufnahme von 17,1 - 18,1 mg empfand ein Proband (E, 274,2 µg/kg KG) noch keine Wirkungen, während ein zweiter Proband (I, 263,8 µg/kg KG) 7 h nach Aufnahme Kopfschmerzen im Stirnbereich, leichte Übelkeit, Müdigkeit, Kreislaufschwäche und ein dritter (P, 281,1 µg/kg KG) Bauchschmerzen und Übelkeit feststellten. Bei den höchsten Morphinaufnahmemengen im Bereich von absolut 20,0 - 22,9 mg zeigten alle drei Probanden morphinbedingte Effekte: Proband L (266,7 µg Morphin/kg KG) beschrieb leichte Übelkeit beim letzten Bissen, anhaltende Mundtrockenheit bis 10 h nach Aufnahme sowie 2,5 h nach Aufnahme leichte Benommenheit. Proband N (317,5 µg Morphin/kg KG) berichtete über steigende Müdigkeit bis 9 h nach Aufnahme, leichte Blickfeldeinschränkung und eine schwere Zunge. Bei Proband Q wurde bei einer relativen Aufnahmemenge von 228,6 µg Morphin/kg KG eine Stunde nach Verzehrsende der höchste freie Morphinwert im Blut mit 17,3 ng/mL gemessen.

Er hatte unmittelbar nach der Aufnahme enge Pupillen und starkes Schwitzen gezeigt sowie neben Müdigkeit und Antriebslosigkeit eine sich nach 6 Stunden entwickelnde starke Übelkeit. Konzentrationen an freiem Morphin im Serum ab 10 ng/mL (vgl. 3.1.2.2.3 zur Empfehlung von 10 ng/mL als "Cut-Off-Wert" bezüglich § 24 a StVG) mit 1 - 4stündiger Dauer, bei denen im Allgemeinen mit einer dämpfenden Wirkung auf den Organismus gerechnet wird (30), resultierten nur bei Probanden, die mehr als 14 mg Morphin aufgenommen hatten. Die Autoren stellten aber fest, dass keine direkte Proportionalität zwischen der aufgenommenen Morphindosis (auch wenn sie ins Verhältnis zum Körpergewicht gesetzt wurde) und der Morphinkonzentration im Serum bestand. Auch nach Aufnahmen von mehr als 14 mg Morphin konnten Serumkonzentrationen an freiem Morphin deutlich unter 10 ng/mL resultieren. Nur bei 2 der 7 Probanden, die keine Wirkung festgestellt hatten, wurden vorübergehend Serumwerte über 10 ng/mL gemessen (B, G). Ein Einfluss einer Nahrungskarenz vor dem Mohnsamenverzehr auf Serumwerte oder Wirkung war nicht ersichtlich. Der Versuch zeigt die große Schwankungsbreite der individuellen Reaktionen auf Morphinaufnahmen, trotz

derer aber eine dosisabhängige Zunahme des Schweregrades der Effekte zu erkennen ist, (z. B. von Müdigkeit bis hin zur Benommenheit, von Übelkeit bis hin zum Erbrechen). Auch nimmt der Anteil der mit unerwünschten Wirkungen reagierenden Probanden bei den höheren Aufnahmemengen zu.

Bjerver et al. (31) beschreiben einen Versuch, in dem 7 Probanden ein oder zwei Portionen eines Mohnkuchens verzehrten, der 5 mg Morphin pro Portion enthielt. Nach der Aufnahme von 5 - 10 mg Morphin wurde Obstipation als einziger Morphineffekt festgestellt.

In einer weiteren Studie verzehrten 12 Probanden (7 weibliche/ 5 männliche, Alter: 23 - 58 Jahre) innerhalb von 30 min 1 - 4 Stück Mohnkuchen. Der Morphingehalt des verbackenen Mohns betrug in der Charge I 206 µg/g und in der Charge II 0,6 µg/g. Pro Proband wurden 9 - 55g Mohnsamen aufgenommen. Die Blut-Konzentration an freiem Morphin betrug bei einem Probanden nach 4 h 8,5 ng/mL, bei einem anderen nach 4,5 h 13,5 ng/mL. Die einzige unerwünschte Wirkung, die bei allen weiblichen Probanden auftrat, war ein starkes Völlegefühl, z. T. bis hin zur Übelkeit. Die Autoren halten es für fraglich, ob diese Effekte auf den Gehalt des Mohnes an Alkaloiden oder an anderen Inhaltsstoffen zurückzuführen sind. Andere Nebenwirkungen, wie Schläfrigkeit, Blutdruckabfall oder Tachykardie beobachteten die Autoren nicht (22).

In anderen Publikationen werden Völlegefühl und Lethargie (2) oder Obstipation (5) als unerwünschte Wirkungen nach Verzehr von mohnsamenhaltigem Gebäck beschrieben, ohne dass die Morphinaufnahme quantifiziert werden.

Hayes et al. (23) hatten bei vier Probanden Blutuntersuchungen nach Verzehr von 25 g Mohnsamen mit 294 µg Morphin/g und 14 µg Codein/g, entsprechend einer Aufnahme von 7,5 mg Morphin und 0,4 mg Codein durchgeführt. Sie wiesen nach Hydrolyse 82 - 131 ng Gesamtmorphin/mL Serum (2 h nach Verzehr) nach, stellten aber fest, dass keine durch Morphin verursachten Symptome, wie analytische oder euphorische Effekte zu beobachten waren.

Schließlich ist auf einen Vergiftungsfall hinzuweisen, in dessen Folge das BfR vor der Verwendung von Backmohn als Schlafmittel für Säuglinge warnte (44): Ein 6 Wochen alter Säugling erlitt eine schwere gesundheitliche Beeinträchtigung mit Atemdepression und musste intensivmedizinisch behandelt werden, nachdem ihm die Mutter 75 mL einer Milchzubereitung gegeben hatte, die sie nach Abseihen aus einer Mischung von 200 g Mohnsamen und 500 mL Milch erhalten hatte. Gemäß den Untersuchungen betrug der Morphinspiegel im Serum des Kindes am Folgetag 4,3 ng/mL. Im verwendeten Mohnsamen waren 0,1 % Morphin und 0,003 % Codein nachgewiesen worden (vgl. 3.1.1.3.1).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass für die hier durchzuführende Risikobewertung vornehmlich die Untersuchungen von Westphal et al. (29, 30, 33) relevant sind. Diese Studie zeigt, dass bei Verzehr von Mohnsamen, der zu Morphinaufnahmen von 11,4 mg bzw. 134,5 µg/kg KG oder darüber führt, vom Auftreten von morphintypischen unerwünschten Wirkungen ausgegangen werden muss. Diese Befunde stehen in Einklang mit den von der amtlichen Lebensmittelüberwachung übermittelten Daten (Benommenheit nach Aufnahme von 16 mg Morphin). Aussagen über mögliche unerwünschte Wirkungen bei niedrigeren Dosen oder über Schwellendosen, unterhalb derer Gesundheitsbeeinträchtigungen ausgeschlossen werden können, lassen sich aus der Studie von Westphal et al. jedoch nicht ableiten, da in niedrigeren Dosisbereichen nur insgesamt 2 Probanden untersucht wurden, wobei ein Bericht über unerwünschte Wirkungen, wie z. B. Schläfrigkeit nach Aufnahme von 2,9 mg Morphin (entsprechend 40,2 µg Morphin/kg KG), mit Zweifeln behaftet ist. Für Morphinaufnahmen von

5 - 10 mg aus Mohnsamen wird in einer anderen Untersuchung als weitere unerwünschte Wirkung Obstipation genannt (31).

Die geschilderten Versuche zeigen, dass Morphinaufnahmen aus der Matrix der Mohnsamen unter den gegebenen Umständen in der Größenordnung therapeutischer Morphindosierungen liegen können und auch zu dem aus der arzneilichen Anwendung bekannten Spektrum unerwünschter Wirkungen führen können.

Es wird darauf hingewiesen, dass die Befunde der vorliegenden forensischen Studien für eine Risikobetrachtung aufgrund ihrer auf eine andere Fragestellung ausgerichteten Versuchsführung (z. B. keine Doppelverblindung, keine Erfassung empfindlicher psychomotorischer Parameter, geringe Probandenzahl pro Dosisgruppe, keine ärztliche Befundung) nur sehr eingeschränkt aussagekräftig sind und daher bezüglich der genannten Kenntnislücken Untersuchungsbedarf besteht.

#### 3.1.2.2.2 Missbrauch von Mohnsamen

Im Internet finden sich Anleitungen, wie missbräuchlich Opiumalkaloide mit Zitronensäure aus im deutschen Handel erhältlichen Blaumohnsamen extrahiert werden können. Nach Konsum eines aus 640 g bzw. 350 g Blaumohn gewonnenen zitronensauren Suds sollen Müdigkeits-, Trägheits- und Wärmeerscheinungen aufgetreten sein (33). In einer anderen Quelle (Anlage 2) wird nach Aufnahme eines mit Zitronensaft bereiteten Extraktes aus 250 g Blaumohn über Euphorie, Entspanntheit, Trägheit, Obstipation und Unterleibsschmerzen berichtet. Es besteht die Gefahr, dass durch diesen Missbrauch eine Opiatabhängigkeit induziert wird (vgl. 3.1.2.1.1.4).

#### 3.1.2.2.3 Forensische Aspekte des Mohnsamen-Verzehrs

Der Nachweis von freiem Morphin im Serum wird von forensischer Seite als Hinweis auf Exposition mit bestimmten Arzneistoffen oder Drogen, nämlich Morphin selbst oder Heroin und Codein, die u. a. zu Morphin verstoffwechselt werden (32), gedeutet. Er muss nach neueren Befunden (29) aber auch mit Verzehr von Mohnsamen, die höhere Morphingehalte aufweisen, assoziiert werden (vgl. 3.1.2.2.1).

Nach § 24 a Straßenverkehrsgesetz (StVG) handelt ordnungswidrig, wer unter der Wirkung z. B. von Morphin oder Heroin im Straßenverkehr ein Kraftfahrzeug führt. Von einer "Wirkung" wird ausgegangen, wenn Morphin im Serum nachgewiesen wird. Lediglich wenn Morphin aus der bestimmungsgemäßen Einnahme eines für einen konkreten Krankheitsfall verschriebenen Arzneimittels herrührt, liegt keine Ordnungswidrigkeit vor. Von der das Bundesministerium für Verkehr, Bau- und Wohnungswesen beratenden „Grenzwertkommission“ wird derzeit als "Cut-Off-Werte" für freies Morphin eine Serumkonzentration von 10 ng/ml empfohlen, unterhalb derer keine Bestrafung erfolgen sollte. Durch die Überschreitung dieses Werts infolge des Konsums mohnsamenhaltiger Lebensmittel (vgl. 3.1.2.2.1) entsteht eine problematische Bewertungslage (29).

#### 3.1.3 Exposition mit Mohnsamen

Mohnsamen werden direkt oder nach küchentechnischer Bearbeitung, z. B. mit Mahlwerken, durch Quellprozesse, Erhitzen, Kochen und/oder Backen in Lebensmitteln verwendet. Zu möglichen Veränderungen der Gehalte oder der Bioverfügbarkeit der Opiumalkaloide durch diese Prozesse liegen keine Daten vor. Entsprechende mögliche Effekte müssen daher hier vernachlässigt werden.



Der Mohnsamenbesatz von Brötchen, Bagels, Muffins oder ähnlichen Backwaren wiegt in der Regel zwischen 1 und 4 g/Stück (18, 20, 22). Für die Kuchenzubereitung wird meist gemahlener Mohn in Milch aufgekocht und diese Mischung ohne Abseihen der Milch mit weiteren Zutaten gebacken. Der Mohnsamenanteil in üblichen Rezepten liegt zwischen 10 - 30%, wobei 1 Stück Kuchen des Bäckerhandels in etwa 150 g bis 200g wiegt.

Weiterhin enthalten Süßspeisen, wie Mohnpielen, Mohnsamen bis zu Gehalten von 10 - 20% in gemahlener und abgekochter Form.

Schließlich werden Mohnsamen (unverarbeitet) mit Zucker gemischt zum Bestreuen von Teigwaren verwendet. Zur Abschätzung der Expositionsmenge kann auf den unter 3.1.2.2.1 angeführten Beschwerdefall verwiesen werden, in dem ein Nudelgericht mit 75 g Blaumohn als Bestandteil einer Mischung mit Zucker bestreut und verzehrt wurde.

Da Mohnsamen sehr fettreich sind (vgl. 3.1.1.3), ist ihre Aufnahme durch den hohen Sättigungswert selbstlimitierend. Für Risikobetrachtungen und Höchstmengenableitungen ist vornehmlich von Bedeutung, mit welchen Maximalaufnahmen innerhalb der Grenzen üblichen Verzehrs ungünstigstenfalls zu rechnen ist. Orientierungswerte sind dem Versuch von Westphal et al. (33, 34) zu entnehmen, in dem die Probanden angewiesen waren, soviel gemahlene Mohnsamen in Form von Mohnbrei mit Milchreis oder selbstgebackenem Mohnkuchen zu essen, wie sie konnten. Von den 20 Personen aßen einer 25 g, acht 100 g, zwei 115 - 125 g, zwei 150 g, zwei 175/180 g, vier 200 g und einer 250 g Mohnsamen. Bei diesem Versuch handelte es sich aber um extra für diesen Zweck hergestellte besonders mohnsamenreiche Zubereitungen, die unter experimentellen Vorgaben verzehrt wurden. Für die hier durchzuführende Betrachtung erscheint es realistisch, die Aufnahmemengen niedriger anzusiedeln. Bei der Risikobewertung wird daher als Worst-Case davon ausgegangen, dass eine erwachsene 60 kg-schwere Person einmal am Tag bei einer Mahlzeit 150 g Mohnsamen verzehrt. Dies entspricht bei einem Kuchen mit 25 %igem Gehalt an Mohnsamen 3 Stück à 200 g oder 4 Stück à 150 g. Als moderate übliche Verzehrsmengen würden eine Aufnahme von 50 g Mohnsamen und als hohe Verzehrsmenge Mohnsamen-Aufnahmen von > 50g bis 100 g im Rahmen einer Mahlzeit pro Tag betrachtet. Für Kinder wird vom Beispiel eines 5jährigen Mädchens mit einem Körpergewicht von 14,6 kg (5. Perzentile) ausgegangen (50). Dabei wird als Worst-Case der Verzehr von 75 g Mohnsamen angenommen, entsprechend dem Verzehr von einundeinhalb Stück Kuchen à 200 g bei einer Mahlzeit am Tag. Als moderater üblicher Verzehr wird die Aufnahme von 25 g Mohnsamen und als hoher Verzehr die Aufnahme von 50 g Mohnsamen im Rahmen einer Mahlzeit pro Tag betrachtet.

### 3.1.4 Bewertung und Diskussion

#### 3.1.4.1 Analytische Datenlage zu Opiumalkaloiden in Mohnsamen - orientierende Bewertung aus gesundheitlicher Sicht

Die aus verschiedenen Quellen stammenden Analysendaten geben einen Überblick über in Mohnsamen nachgewiesene Gehalte an Morphin und Codein, vereinzelt auch an Papaverin, Noscapin und Thebain. Angaben zur Identität (Chargennummern, Frage mehrfacher Probenziehung aus gleicher Charge) und Herkunft (z. B. geographisch, botanisch) der Proben sind lückenhaft. Aufgrund nicht standardisierter Analysemethoden ist ein Vergleich der Daten verschiedener Quellen nur mit Einschränkungen möglich. Es liegen nur aus wenigen Regionen Deutschlands Daten vor.

Für die hier durchzuführende Risikobetrachtung wird davon ausgegangen, dass im Rahmen üblichen Verzehrs ein Erwachsener ungünstigsten Falles 150 g Mohnsamen (3 Stück Kuchen à 200 g mit 25 %igem Gehalt an Mohnsamen) zu einer Mahlzeit an einem Tag isst (vgl. 3.1.3). Wenn mit dieser Verzehrsmenge, Dosen der einzelnen Opiumalkaloide aufgenommen werden, die innerhalb der Spanne der therapeutischen Dosen liegen, scheint die Eignung zur Gesundheitsschädigung gegeben. Denn ab dem Erreichen der niedrigsten bekannten therapeutischen Dosis, muss bei empfindlichen Personen das Auftreten der beschriebenen pharmakologischen Effekte in Betracht gezogen werden (vgl. 3.1.2.1).

#### 3.1.4.1.1 Morphin

Bei Morphin würden sich bei Verzehrsmengen bis zu 150 g Mohnsamen bei hoch kontaminierten Proben (Gehalt von bis zu 330 µg Morphin/g, Tabelle 3) Aufnahmen bis zu 49,5 mg Morphin ergeben. Da diese Menge bereits die empfohlene höchste orale Einzeldosis von 45,6 mg (Tabelle 7) überschreitet, muss hier mit ernstesten zentralnervösen und peripheren Wirkungen, die Bewusstseinsbeeinträchtigungen, Atemdepression und Herzkreislaufeffekte einbeziehen, gerechnet werden. Dies um so mehr, als hier primär von erstmaliger Aufnahme dieser Morphinmenge durch Opioid-naive Gesunde auszugehen ist. Hingegen werden bei der Schmerztherapie chronisch Kranker höhere Dosen meist erst nach längerer Therapiedauer, innerhalb derer bereits Toleranzentwicklungen erfolgten, verabreicht. Bei regelmäßigem Konsum solcher Morphinmengen ist von der Entwicklung einer Abhängigkeit auszugehen. Dass derartige hochkontaminierte Mohnsamenchargen gefährlich und nicht verkehrsfähig sind, ist offensichtlich. Um der Lebensmittelüberwachung aber Entscheidungshilfen zu geben, ab welchen niedrigeren Morphinkonzentrationen in Mohnsamen der Verzehr auch unter Vorsorgeaspekten als gesundheitlich problematisch zu sehen ist, wird im Folgenden (3.1.4.2 / 3.1.4.3) eine Ableitung von Aufnahmemengen/ Richtwerten für Morphin in Mohnsamen vorgenommen.

#### 3.1.4.1.2 Codein

Für Codein würden sich bei Verzehrsmengen von bis zu 150 g der höchstkontaminierten, bereits wegen hoher Morphinwerte auffälligen Mohnsamenprobe aus Deutschland, die einen Gehalt von 39 µg/g Codein hatte, eine Aufnahme von bis zu 5,85 mg Codein ergeben. Im Worst-Case würde die Codeinaufnahme demzufolge für Erwachsene um Faktor 1,7 unter der niedrigsten genannten therapeutischen Einzeldosis von 10 mg liegen (vgl. 3.1.2.1.2.1). Für ein 5jähriges Kind mit einem Worst-Case-Verzehr von 75 g Mohnsamen (vgl. 3.1.3) errechnete sich für dieselbe Probe eine Aufnahme von 2,93 mg, die die niedrigste für Kinder dieses Alters genannten Einzeldosis von 3 mg praktisch erreicht. Noch ungünstiger fällt die analoge Rechnung mit dem höchstbelasteten Mohnsamen des internationalen Handels aus, der 57,1 µg Codein/g aufweist.

Hohe Codeingehalte traten ausschließlich mit hohen Morphingehalten vergesellschaftet auf (Tabelle 2 - 4). Hingegen wiesen Mohnsamenproben mit Morphinkonzentrationen in der Größenordnung des im Kapitel 3.1.4.3 abgeleiteten Richtwertes meist Codeingehalte unterhalb der Nachweisgrenze und in keinem Falle über 2 µg/g auf (Tabelle 3: von den 13 Proben mit Morphingehalten  $\leq 10$  µg/g wiesen 12 Proben Codeinwerte unter der Nachweisgrenze und nur eine einen Codeingehalt von 1,8 µg/g auf; Tabelle 2: von 7 Proben mit Morphingehalten  $\leq 10$  µg/g lagen die Codeingehalte von 4 Proben unter 0,3 µg/g und von 3 Proben unter 1,08 µg/g). Daher scheint die Etablierung eines Richtwertes für Codein, sofern der vorgeschlagene Richtwert für Morphin angewendet wird, aus gesundheitlicher Sicht derzeit nicht zwingend erforderlich. Dies wird aber dennoch für sinnvoll erachtet, um der Möglichkeit Rechnung zu tragen, dass, z. B. bei der Züchtung morphinarmer Mohnsorten, Varietäten von

Papaver somniferum auftreten können, deren Samen ein anderes Alkaloidmuster aufweisen können, als die hier untersuchten. Da außerdem davon auszugehen ist, dass Codein verstärkend auf toxikologisch relevante Morphineffekte (z. B. zentral dämpfende) wirken kann, seine weitere Rolle bei möglichen synergistischen Effekten der Opiumalkaloide schwer abzuschätzen ist und auch grundsätzliche Aspekte zur Sicherung von Reinheits- und Qualitätskriterien zu berücksichtigen sind, sollte die Codeinkontamination von Mohnsamen möglichst gering sein. In Anbetracht des bestehenden Sachverhalts wird auf eine gesundheitliche Ableitung des Richtwertes verzichtet und empfohlen zu prüfen, welcher niedrigste Gehalt für Codein in Mohnsamen technologisch einhaltbar ist. Der Richtwert sollte nicht über dem derzeit aus den Tabellen 2 und 3 ableitbaren Bereich von maximal 1 - 2 µg Codein/g liegen, der bei einem 5jährigen Kind beim Worst-Case-Verzehr von 75 g Mohnsamen zum Abstand von Faktor 20 bzw. 40 und bei hohem Verzehr von 50 g Mohnsamen zu einem Abstand von Faktor 30 bzw. 60 zur niedrigsten bekannten therapeutischen Einzeldosis von 3 mg Codein führt.

#### 3.1.4.1.3 Papaverin

Die in 11 Proben des deutschen Handels gemessenen Werte lagen unter 0,06 µg Papaverin/g (Tabelle 2), während für den internationalen Handel Gehalte bis zu 67 µg Papaverin/g (Tabelle 4) publiziert wurden. Im Worst-Case resultieren beim Verzehr von 150 g Mohnsamen durch einen Erwachsenen demnach maximale Expositionen bis zu 9 µg bzw. 10 mg pro Person. Der Abstand zu der genannten therapeutischen Einzeldosis von 100 mg beträgt bei den Expositionen mit Proben des deutschen Handels über Faktor 10.000, während für Proben mit Papaveringehalten bis zu 67 µg/g nur ein Abstand von Faktor 10 resultiert. Die extremen Schwankungen der Papaveringehalte lassen es auch hier aus qualitätssichernden Gründen ratsam erscheinen, einen bei guter Herstellungspraxis einhaltbaren Maximalwert im Sinne einer Reinheitsanforderung als Richtwert zu definieren, der nach der jetzigen Datenlage unterhalb von 0,1 bis 1 µg/g angesiedelt sein dürfte.

#### 3.1.4.1.4 Noscapin

1,57 µg Noscapin/g wurde als höchster Gehalt bei der Analyse von 11 Mohnsamenproben des deutschen Marktes gefunden (Tabelle 2). Für den internationalen Handel wurde als höchster Wert 230 µg Noscapin/g genannt (Tabelle 4). Im Worst-Case würden so beim Verzehr von 150 g Mohnsamen durch einen Erwachsenen Aufnahmen von 236 µg bzw. 34,5 mg Noscapin resultieren. Während bei der erst genannten Aufnahme, die sich auf die Proben des deutschen Marktes bezieht, ein Abstand von Faktor 106 zur niedrigsten genannten Einzeldosis von 25 mg Noscapin beim Erwachsenen resultiert, liegt die Aufnahme von 34,5 mg Noscapin bereits innerhalb der für die Anwendung von Noscapin als Antitussivum angegebenen Spanne für eine Einzeldosis von 25 bis 50 mg. Bei der Mohnsamenprobe mit einem Gehalt von 230 µg Noscapin muss demzufolge bereits mit dem Auftreten pharmakologischer Effekte unter Einbeziehung, der unter 3.1.2.1.4 genannten unerwünschten Wirkungen (z. B. Schläfrigkeit, Benommenheit, u. U. Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens, Kopfschmerzen, Übelkeit) gerechnet werden, so dass bei besagter Probe eine Eignung zur Gesundheitsschädigung festzustellen ist. Auch wenn nähere Angaben zu Provenienz der besagten Charge und zur Richtigkeit des Messwertes fehlen, wird der Sachverhalt doch als Indiz gewertet, dass Mohnsamen gesundheitlich nicht zu tolerierende Noscapinmengen enthalten können. Insbesondere im Hinblick auf unerwünschte Noscapinwirkungen, die die Fähigkeit ein Kraftfahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen könnten, wird die Festlegung eines vorläufigen Richtwertes empfohlen, der unter dem als einhaltbar erscheinenden Noscapingehalt von 2 µg Noscapin/g liegen und technologischen Möglichkeiten Rechnung tragen sollte.

#### 3.1.4.1.5 Thebain

Für im deutschen Handel erhältliche Mohnsamen liegen keine Analysedaten zu Thebain vor. Die höchste in den Tabellen 1-6 erfasste Thebainkonzentration betrug 41 µg/g (4). Die wenigen vorhandenen Messwerte können nicht als repräsentativ angesehen werden. Da als einzige orale Wirkdosen nur tierexperimentelle LD 50-Werte vorliegen, ist eine Risikobetrachtung kaum aussagekräftig. Zu der niedrigsten oralen LD 50 von 54 mg/kg KG in Mäusen besteht zu der von einem 60 kg schweren Erwachsenen im Worst-Case mit 150 g Mohnsamen maximal aufgenommenen Thebainmenge (0,1 mg/kg KG) ein Abstand von Faktor 540. Aufgrund der unzureichenden analytischen und toxikologischen Datenlage lässt sich keine Aussage zur Notwendigkeit von Richtwerten für Thebain aus gesundheitlicher Sicht machen. In Anbetracht des offensichtlich bei Rhesusaffen vorhandenen Potentials, eine Abhängigkeit zu erzeugen, erscheint es aber sinnvoll, Richtwerte in Form von Reinheitskriterien zu definieren. Hierbei sollte der niedrigste technologisch einhaltbare Wert zugrunde gelegt werden. Da in Ungarn für Thebain ein Höchstgehalt von 20 µg/g gilt (3.1.1.2), ist von der Einhaltung dieses Wertes auszugehen.

#### 3.1.4.2 Ableitung von Aufnahmemengen für Morphin in Mohnsamen

Für die Ableitung tolerierbarer Aufnahmemengen von Morphin in Lebensmitteln ist, abgesehen von den Befunden zur Genotoxizität, die Schwellendosis von Bedeutung, ab der beim Menschen mit dem Einsetzen gesundheitlich relevanter Effekte zu rechnen ist. Eine derartige Schwellendosis lässt sich unter Berücksichtigung der vielfältigen pharmakologischen und toxikologischen Wirkungen von Morphin und der großen Schwankung der individuellen Empfindlichkeit (vgl. 3.1.2.1.1.1) auf der Basis bekannter Daten jedoch nicht definieren und ist in der Literatur auch nicht beschrieben. Erschwerend kommt hinzu, dass Daten aus der pharmazeutischen Anwendung von Morphin nur bedingt auf den Verzehr von Mohnsamen übertragbar sind, da gesunde Probanden bezüglich toxikologisch relevanter Morphineffekte anders als Schmerzpatienten reagieren (3.1.2.1.1.2), Dosiswirkungsbeziehungen bei mit Morphin behandelten Patienten durch Toleranzentwicklung zu höheren Dosisbereichen verschoben sein können und Opioid-naive, gesunde Personen bei Aufnahme von Morphin eine höhere Empfindlichkeit zeigen als Schmerzpatienten unter Opiattherapie (3.1.2.1.1.4). Außerdem erfolgt eine Morphintherapie in der Regel bei schwerkranken Menschen, die wegen spezieller krankheitsbedingter Beeinträchtigungen grundsätzlich anders als Gesunde auf Morphin reagieren können.

Die pharmakologische Fachliteratur zeigt, dass bei Erwachsenen die orale Einzelwirkdosis für Morphin üblicherweise mit 7,6 mg/Person (entsprechend 127 µg/kg KG bei einem 60 kg schweren Menschen) (42) und im niedrigsten Fall mit 1,9 mg/Person (entsprechend 31,7 µg/kg KG bei einem 60 kg schweren Menschen) angegeben wird (39) (3.1.2.1.1.1). Bei diesen therapeutischen Dosen muss gemäß den Ausführungen unter 3.1.2.1.1.2 bei Gesunden zumindest mit Übelkeit, Brechreiz, Benommenheit, Schwindel, Schwierigkeiten bei geistigen Tätigkeiten, Apathie und verminderter körperlicher Aktivität gerechnet werden, sowie mit anderen unerwünschten Wirkungen normaler Therapiedosen (vgl. 3.1.2.1.1.5), wie z. B. Mundtrockenheit, Obstipation, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen. Grundsätzlich muss hierbei von Schwankungen der individuellen Empfindlichkeit ausgegangen werden. Psychomotorische Einschränkungen, die das Führen eines Kraftfahrzeuges oder das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können, müssen in Betracht gezogen werden und können durch gleichzeitige Aufnahme von Alkohol oder ZNS-wirksamen Pharmaka verstärkt werden (vgl. 3.1.2.1.1.5).

In Übereinstimmung hiermit wurde in forensischen Studien von Westphal et al. (29, 30) gezeigt, dass auch aus der Matrix der Mohnsamen Morphinaufnahmen von 11,4 mg (entsprechend 135 bis 191  $\mu\text{g}/\text{kg KG}$ ) zu den vorstehend aufgeführten morphintypischen Symptomen führten (vgl. 3.1.2.2.1). Da nur zwei Probanden mit niedrigeren Morphinaufnahmen getestet wurden, erlauben diese Untersuchungen keine Aussagen über eine Schwellendosis. Ob die von einem der beiden Probanden, der 2,9 mg Morphin (entsprechend 40,2  $\mu\text{g}/\text{kg KG}$ ) aufgenommen hatte, geäußerte Symptomatik (Schlappheit, Kraftlosigkeit, Schläfrigkeit), wie von den Autoren angedeutet, in Zweifel zu ziehen ist, kann nicht beurteilt werden. Desgleichen ist ungewiss, ob im Falle einer hier ausgebliebenen ärztlichen Befundung weitere Effekte diagnostiziert worden wären.

Demnach erscheint bezüglich der zentralen und peripheren unerwünschten Effekte, die für orale Arzneiformulierungen genannte niedrigste Wirkdosis für Morphin von 1,9 mg (entsprechend 31,7  $\mu\text{g}/\text{kg KG}$  bei einem Körpergewicht von 60 kg) auch auf die Matrix der Mohnsamen übertragbar. In Anbetracht

- der bestehenden Ungewissheit bezüglich der Schwellendosen gesundheitsrelevanter Effekte, insbesondere zu psychomotorischen Wirkungen,
- möglicher Interaktionen z. B. mit anderen Opiumalkaloiden in Mohnsamen, zentralnervösen Pharmaka und Alkohol,
- der sich aus dem Vorstehenden ergebenden Ungewissheit für die Sicherheit am Arbeitsplatz und im Straßenverkehr,
- der zu erwartenden interindividuellen Schwankungen in der Empfindlichkeit und
- der bei älteren Menschen und bei zahlreichen Krankheitsbildern bestehenden höheren Empfindlichkeit

sollte eine tolerierbare Aufnahmemenge nach der üblichen wissenschaftlichen Praxis mindestens um den Faktor 10 unter der genannten niedrigsten Wirkdosis liegen. Von dieser Aufnahmemenge abgeleitete Richtwerte für Morphin in Mohnsamen wären jedoch so niedrig angesiedelt, dass ihnen derzeit nur wenige Chargen entsprechen könnten. Da die Nennung einer „tolerierbaren Aufnahmemenge“ auch im Hinblick auf das genotoxische Potential von Morphin nicht gerechtfertigt erscheint, wird hier zunächst eine „vorläufige maximale tägliche Aufnahmemenge“, die um den Faktor 5 unter der niedrigsten Wirkdosis liegt, empfohlen. Dies erscheint, begleitet von den Empfehlungen an den Verbraucher, auf regelmäßigen und übermäßigen Verzehr von Mohnsamen zu verzichten, und an die Hersteller, alle technologischen Möglichkeiten zur weitestgehenden Senkung der Morphingehalte in Mohnsamen zu nutzen, vertretbar. Die „vorläufige maximale tägliche Aufnahmemenge“ beträgt 6,3  $\mu\text{g}/\text{kg KG}$  und benennt die Tagesdosis an Morphin aus mohnsamenhaltigen Lebensmitteln, die eine Person bezogen auf kg Körpergewicht im Rahmen einer Mahlzeit oder über den Tag verteilt nicht überschreiten sollte. Sie gilt für Erwachsene und Kinder (die Aufnahmemenge von 6,3  $\mu\text{g}/\text{kg KG}$  liegt mit Faktor 13 unter der niedrigsten bekannten oralen Einzeldosis für Kinder von 83  $\mu\text{g}$  Morphin/kg KG) (vgl. 3.1.2.1.1.1).

#### 3.1.4.3 Ableitung von vorläufigen Richtwerten für Morphin in Mohnsamen

Im Kapitel 3.1.3 „Exposition mit Mohnsamen“ wurde für Erwachsene und Kinder abgeschätzt, wieviel Mohnsamen pro Person bei einer Mahlzeit pro Tag üblicherweise bei hohem Konsum und im Worst Case verzehrt werden könnten. Die Richtwerte werden an Hand der ge-

geschätzten Verzehrsmenge von Erwachsenen mit hohem Konsum, der mit 100 g Mohnsamen veranschlagt wurde, ermittelt. Legt man die im Kapitel 3.1.4.2 abgeleitete vorläufige maximale tägliche Aufnahmemenge von 6,3 µg Morphin/kg KG/Tag zugrunde, so sollten hiernach mit 100 g Mohnsamen von einem Erwachsenen, bei dem von einem Körpergewicht von 60 kg ausgegangen wird, nicht mehr als 0,38 mg Morphin aufgenommen werden. Hieraus resultiert ein vorläufiger Richtwert von 4 µg Morphin/g für Mohnsamen. Für den im Worst-Case angenommenen Verzehr von 150 g Mohnsamen ergibt sich unter dieser Voraussetzung eine maximale Aufnahme von 0,6 mg Morphin, die um Faktor 3,2 unter der niedrigsten therapeutischen Dosis liegt. Auch bei empfindlichen Personen wird unter diesen Umständen das Auftreten zentraler oder peripherer Wirkungen für unwahrscheinlich gehalten.

Für Kinder errechnet sich bei Einhaltung des vorläufigen Richtwertes am Beispiel eines 14,6 kg (5. Perzentile) wiegenden 5-jährigen Mädchens (50), bei einem als „hohen Konsum“ eingeschätzten Verzehr von 50 g Mohnsamen eine Exposition mit maximal 0,2 mg Morphin. Die niedrigste bekannte therapeutische Dosis für Kinder von 83 µg Morphin/kg KG, also 1,21 mg für das 14,6 kg schwere Mädchen, wird somit um Faktor 6,1 unterschritten. Ausgehend von der Worst-Case-Annahme eines Verzehrs von 75 g Mohnsamen ergibt sich für das gleiche Kind eine Aufnahme von maximal 0,3 mg Morphin, die einen Abstand von Faktor 4 zur niedrigsten therapeutischen Dosis hat. Auch unter dieser Voraussetzung ist das Auftreten zentraler oder peripherer Morphin-Wirkungen nicht zu erwarten.

In Anbetracht des genotoxischen Potentials von Morphin (vgl. 3.1.2.1.1.6) wird an die Hersteller appelliert, die Morphingehalte in Mohnsamen durch geeignete Maßnahmen weitestgehend, über die genannten vorläufigen Richtwerte hinausgehend zu senken. Von regelmäßigem und übermäßigem Verzehr von Lebensmitteln mit hohem Gehalt an Mohnsamen wird insbesondere in der Schwangerschaft abgeraten.

### Übergangsregelung

Da mindestens die Hälfte der untersuchten Proben nach Ergebnissen von Thevis et al. (13, Tabelle 1) und Trafkowski et al. (15, Tabelle 2) unter dem vorläufigen Richtwert von 4 µg Morphin/g liegt, scheint dieser Wert erreichbar. In Anbetracht der jüngsten Messwerte des Bayerischen LGL zu Morphingehalten in Mohnsamen (Tabelle 3), bei denen ein Trend zu deutlichen höheren Werten erkennbar ist und nur 4 von 48 Probenwerte  $\leq 4$  µg Morphin/g enthalten, muss vermutet werden, dass derzeit bei der Mehrzahl der Mohnsamenlieferungen der vorläufige Richtwert von 4 µg Morphin/g nicht eingehalten und auch durch Reinigung und Verschnitt nicht erreicht werden kann. Für diesen Fall käme als Management-Option in Betracht bis anzustrengende Maßnahmen zur Reduktion der Morphingehalte in Mohnsamen greifen (vgl. 3.2), die Einhaltung der „vorläufigen maximalen täglichen Aufnahmemengen“ von Morphin durch zusätzliche Übergangsrichtwerte, die an die Deklaration einer Verzehrsmengenbegrenzung auf der Verpackung von Mohnsamen gekoppelt sind, zu gewährleisten. Für weiterverarbeitende Betriebe kämen entsprechende Maßnahmen in Betracht. Dies setzt voraus, dass von Herstellerseite eine Morphingehaltsbestimmung jeder Mohnsamencharge durchgeführt wird.

#### a) Mohnsamen des Einzelhandels zur direkten Abgabe an den Verbraucher

Für den „Übergangsrichtwert mit Verzehrsmengenbegrenzung“ wird ein Maximalwert von 20 µg Morphin/g empfohlen. In Abhängigkeit vom gemessenen Morphingehalt würden sich die in Tabelle 10 angegebenen maximalen täglichen Verzehrsmengen ergeben.

**Tab. 10: Übergangsregelung: Vorschlag zur Deklaration maximaler täglicher Verzehrsmengen von Mohnsamen in Abhängigkeit vom Morphingehalt**

Morphingehalt in Mohnsamen µg/g	Zu deklarierende maximale tägliche Verzehrsmenge der Mohnsamen
< 4	Keine Deklaration
> 4 bis 8	50 g
> 8 – 12	30 g
> 12 – 16	25 g
> 16 – 20	20 g

b) Mohnsamen zur Abgabe an weiterverarbeitende Betriebe

Auch hier wird als „Übergangsrichtwert mit Verzehrbeschränkung“ ein Maximalwert von 20 µg Morphin/g empfohlen. Den Angaben in der Tabelle 11 liegt die Einschätzung zugrunde, dass von mohnsamenhaltigen Lebensmitteln (Mohnbrötchen, Mohnkuchen) in der Regel nicht mehr als 4 Portionen pro Tag verzehrt werden. Demzufolge sollte mit einer Portion nur ein Viertel der „vorläufigen maximalen täglichen Aufnahmemenge“ von 0,38 mg Morphin, nämlich 95 µg Morphin von einem 60 kg schweren Menschen aufgenommen werden. Es wird empfohlen, den Herstellern der verzehrfertigen Lebensmittel für jede Mohnsamencharge die maximal einsetzbare Mohnsamenmenge pro Portion auszuweisen, die vom Morphingehalt der Charge abhängt (vgl. Tabelle 11).

**Tab. 11: Maßgaben für Hersteller verzehrfertiger Lebensmittel, welche Mengen an Mohnsamen in Abhängigkeit vom Morphingehalt pro Portion eines Fertigerzeugnisses nicht überschritten werden dürfen**

Morphingehalt in Mohnsamen µg/g	Maßgabe für den Herstellungsbetrieb des verzehrfertigen Lebensmittels
≤ 4	Keine Angabe
> 4 – 12	Maximale Mohnsamenmenge pro verzehrfertige Portionen: 8 g
> 12 – 20	Maximale Mohnsamenmenge pro verzehrfertige Portion: 5 g

3.1.4.4 Forensische Aspekte

Bei Einhaltung des vorläufigen maximalen täglichen Aufnahmewertes kommt es auch im Worst-Case (150 g Mohnsamen) nur zu Morphinaufnahmen deutlich unter der von Westphal et al. (33) genannten Morphindosis von 14 mg, ab deren Überschreiten mit einem Erreichen des von der "Grenzwertkommission" vorgeschlagenen Beurteilungswertes von 10 ng/mL freiem Morphin im Serum auszugehen ist. Das Erreichen dieses Wertes bei Kontrollen im Straßenverkehr könnte somit nicht mehr auf den Verzehr mohnsamenhaltiger Lebensmittel zurückgeführt werden, sofern diese dem Richtwert entsprochen haben. Entsprechendes dürfte für "falsch positive" Befunde nach dem Verzehr mohnsamenhaltiger Lebensmittel bei Dopingkontrollen in der Sportmedizin gelten, auf die hier nicht eingegangen werden kann (36, 37).

3.1.4.5 Aspekt des Missbrauchs

Es ist davon auszugehen, dass Mohnsamen, deren Morphingehalt dem Richtwert entspricht, nicht geeignet sind, um zu Drogenzwecken missbraucht zu werden, da die Morphinausbeuten mit den beschriebenen Extraktionsverfahren (vgl. 3.1.2.2.2) zu gering sein dürften.

#### 3.1.4.6. Zusammenfassende grundsätzliche Einschätzung

Der Sachverhalt, dass als Lebensmittel betrachtete Mohnsamen, die nach wissenschaftlichem Kenntnisstand selbst originär Morphin nur in sehr geringen Mengen enthalten (vgl. 3.1.1.1) und daher vom Betäubungsmittelgesetz ausgenommen sind (vgl. 3.1.1.2), das Opiat Morphin – offensichtlich durch Kontamination bzw. Wahl falscher Herstellungsbedingungen (vgl. 3.1.1.4) – dem Verbraucher bei verzehrsüblichen Aufnahmemengen in der Höhe therapeutischer Wirkdosen, die zur Behandlung starker Schmerzen eingesetzt werden und dem Betäubungsmittelgesetz unterliegen, zuführen, ist in keinster Weise hinnehmbar. Falls auf diese Weise dem Samen anhaftendes Morphin bzw. Opiumbestandteile in den Handel gelangten, ist zu fragen, ob nicht ein Verstoß gegen das BTMG vorlag, was auch durch die Eignung des Samens zu missbräuchlichen Zwecken der Rauscherzeugung (vgl. 3.1.2.2) naheliegend scheint. Es ergibt sich zwingend, dass auch aus der Sicht der gesundheitlichen Risikobetrachtung im Rahmen des Lebensmittelrechtes ein unakzeptabler Sachverhalt vorlag, der dementsprechend auch zu Beanstandungen durch die Überwachung nach Artikel 14 Abs. 2a und 4 VO (EG) 178/2002 führte. Um auch beim Vorgehen grenzwertiger Morphingehalte in Mohnsamen Entscheidungsklarheit zu gewinnen, wird die Anwendung des vorgeschlagenen vorläufigen Richtwertes für Morphin empfohlen. Es wird für notwendig gehalten, größte Anstrengungen zu unternehmen, die Gehalte aller pharmakologisch aktiven Opiumalkaloide in Mohnsamen auf das technologisch erreichbare Mindestmaß zu senken. Es wird empfohlen, auch für Codein, Noscapin, Papaverin und Thebain auf dieser Basis Richtwerte zu etablieren. Hierfür werden, soweit nach der derzeitigen Datenlage möglich, aus gesundheitlicher Sicht annehmbare, vorläufige Anhaltswerte genannt.

### 3.2 Handlungsrahmen/Maßnahmen

- Es wird empfohlen, dass derzeit jede Import-Mohnsamencharge, die in den Verkehr gebracht wird, von Herstellerseite auf ihren Morphingehalt geprüft wird.
- Es werden gezielte Anstrengungen für notwendig erachtet, die Gehalte pharmakologisch aktiver Opiumalkaloide, insbesondere von Morphin, auf das technologisch erreichbare Mindestmaß zu senken. Hierzu wird Ursachenforschung für notwendig gehalten. Es wird vorgeschlagen, durch Rückverfolgung der Provenienz (geographische Herkunft, botanische Abstammung/ Sortenwahl, Anbaubedingungen, Klimaeinfluss, Erntejahr, Erntetechnik, Reinigungsbedingungen) die Gründe hoher Morphinkontaminationen zu ermitteln. Wichtige Hinweise werden erwartet, wenn die genannten Parameter verglichen werden zwischen Ländern, die vorwiegend niedrig kontaminierte Ware exportieren (z. B. Türkei) und denen, die hoch belastete Chargen liefern (z. B. Australien).
- Es sollte den in Kapitel 3.1.1.4 zusammengestellten Aspekten Rechnung getragen werden und z. B. geprüft werden, welche Erfolge bezüglich der Senkung der Morphingehalte durch Verbesserung der Ernte- und Reinigungsmethoden erzielt werden können (z. B. Entfernung unreifer Kapseln, Öffnung der Kapseln per Hand, Einführung von Waschschritten). Weiterhin sollte geklärt werden, ob Mohnsamen mit hoher Alkaloidkontamination vornehmlich von Papaver somniferum-Arten stammen, die aufgrund hoher Alkaloidproduktion parallel zur Alkaloid- oder Opiumgewinnung genutzt werden.
- Unter Hinweis auf den niedrigen Morphingehalt (3,5 µg/g) der Samen der morphinarmen Sorte „Przemko“ (vgl. 3.1.1.3) wird empfohlen, die Züchtung und den Anbau morphinarmen Mohnsorten zu fördern. Eventuell liegen hierzu weiterführende Erkenntnisse in Österreich vor (6) (vgl. 3.1.1.1).



- Es wird empfohlen, die Lebensmittelüberwachung zu bitten, Kontrollen von Mohnsamenproben in allen Bundesländern durchzuführen (Monitoring).
- Es wird empfohlen, standardisierte Bestimmungsmethoden für Opiumalkaloide aus Mohnsamen zu erarbeiten, um die Vergleichbarkeit der Messwerte zu gewährleisten.

#### 4 Literatur

1. Hager ROM; 2003.  
Papaveris semen; Springer Verlag, Heidelberg.
2. Hagers Handbuch; 1998.  
Papaver; 5. Auflage, Springer Verlag, Heidelberg.
3. Hoppe HA; 1975.  
Drogenkunde, Band 1, Angiospermen, 8. Auflage, Walter de Gruyter Verlag, Berlin.
4. Das Grosse Lebensmittel Lexikon; 1985.  
3. Auflage, Pinguin-Verlag, Innsbruck; Umschau-Verlag, Frankfurt/Main.
5. Rochholz G, Westphal F, Wiesbrock UO, Schütz HW; 2004.  
Opiat-Nachweis in Urin, Blut und Haaren nach Verzehr mohnsamenhaltiger Backwaren; Blutalkohol, Vol 41: 319-329.
6. Dejnega D, Girsch L, Kramberger I; 2002.  
Betrachtungen zur Saatgutproduktion und zu Saatgutregelungen bei Mohn (Papaver somniferum L.); AGES – Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH / Institut für Saatgut, Wien.
7. Gessner O; 1974.  
Gift- und Arzneipflanzen von Mitteleuropa; 3. Auflage, Carl Winter Universitätsverlag, Heidelberg.
8. Deutsches Arzneibuch; 1926.  
6. Ausgabe, Rudolph von Decker, Berlin.
9. Kommentar zum Europäischen Arzneibuch; 2004.  
Band 7, Monographien.
10. Hänsel R, Sticher O, Steinegger E; 1999.  
Pharmakognosie – Phytopharmazie; 6. Auflage, Springer Verlag, Heidelberg.
11. Frohne D, Pfänder HJ; 1987.  
Giftpflanzen; 3. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart.
12. Täufel, Ternes, Tunger, Zobel; 1998.  
Lebensmittel – Lexikon L-Z; Band 2, Behr's Verlag, Hamburg.
13. Thevis M, Opfermann G, Schänzer W; 2003.  
Urinary concentrations of morphine and codeine after consumption of poppy seeds; Journal of Analytical Toxicology, Vol. 27: 53-56.

14. Bundesministerium für Verkehr, Bau und Wohnungswesen; 2004.  
Protokoll zur Sitzung der Grenzwertkommission am 22.11., Bonn.
15. Trafkowski J, Musshoff F, Madea B; 2005.  
Positive Opiatbefunde nach Aufnahme von Mohnprodukten – Analytische Möglichkeiten zur Differenzierung einer Heroin- oder Mohnaufnahme; Blutalkohol, Vol. 42/6: 431-441.
16. ElSohly HN, Stanford DF, Jones AB, ElSohly MA, Snyder H, Pedersen C; 1988.  
Gas chromatographic/mass spectrometric analysis of morphine and codeine in human urine of poppy seed eaters; J. Forensic Sci., Vol. 33/2: 347-356.
17. Lo DST, Chua Th; 1992.  
Poppy seeds: implications of consumption; Med. Sci. Law, Vol. 32/4: 296-302.
18. Pelders MG, Ros JJW; 1996.  
Poppy seeds: differences in morphine and codeine content and variation in inter- and intra-individual excretion; J. Forensic Sci., Vol. 41: 209-212.
19. Pettitt BC, Dyszei SM, Hood LVS; 1987.  
Opiates in poppy seed: effect on urinalysis results after consumption of poppy seed cake-filling; Clin. Chem., Vol. 33/7: 1251-1252.
20. Selavka CM; 1991.  
Poppy seed ingestion as a contributing factor to opiate-positive urinalysis results: the pacific perspective; J. Forensic Sci., Vol. 36/3: 685-696.
21. Grove MD, Spencer GF, Wakeman MV; 1976.  
Morphine and codeine in poppy seed; J. Agric. Food Chem., Vol. 24/4: 896-897.
22. Andresen H, Schmoldt A; 2004.  
Führt der Verzehr von Mohnsamen zu positiven Opiatbefunden in Urin, Blut und Haaren?; Blutalkohol, Vol. 4:191-202.
23. Hayes LW, Krasselt WG, Mueggler PA; 1987.  
Concentrations of morphine and codeine in serum and urine after ingestion of poppy seeds; Clin. Chem., Vol. 33/6: 806-808.
24. Moeller MR, Hammer K, Engel O; 2004.  
Poppy seed consumption and toxicological analysis of blood and urine samples; Forensic Science International, Vol. 143: 183-186.
25. Fritschi G, Prescott Jr. W R; 1985.  
Morphine levels in urine subsequent to poppy seed consumption; Forensic Science International, Vol. 27: 111-117.
26. Paul BD, Dreka C, Knight ES, Smith ML; 1996.  
Gas chromatographic/mass spectrometric detection of narcotine, papaverine, and thebaine in seeds of *Papaver somniferum*; Planta Medica, Vol. 62: 544-547.
27. ElSohly HN, ElSohly MA, Stanford DF; 1990.  
Poppy seed ingestion and opiates urinalysis: a closer look; Journal of Analytical Toxicology, Vol.14: 308-310.

28. Wirth W, Gloxhuber C; 1981.  
Toxikologie – für Ärzte, Naturwissenschaftler und Apotheker; 3. Auflage, Georg Thieme Verlag.
29. Westphal F, Rochholz G, Gheorghiu D, Leinenkugel A, Schütz HW; 2006.  
Morphin und Codein im Blut nach Genuss von Mohnsamen; Blutalkohol, Vol. 43, 14-27.
30. Rochholz G, Westphal F, Kuhlmann A; 2005.  
Erhöhte Morphingehalte in Mohnprodukten und deren Folgen; Getreidetechnologie, 59. Jahrgang, Heft 4: 239-243.
31. Bjerver K, Jonsson J, Nilsson A, Schuberth J, Schuberth J; 1982.  
Morphine intake from poppy seed food; J. Pharm. Pharmacol., Vol. 34: 798-801.
32. Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann U, Starke K; 2001.  
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie; 8. Auflage, Verlag Urban & Fischer.
33. Westphal F, Rochholz G; 2005.  
Persönliche Mitteilung an das BfR vom 05.12.2005.
34. BfR ; 2005.  
Backmohn ist kein Schlafmittel für Säuglinge; BfR-Pressemitteilung Nr. 12 vom 29.04.2005.
35. 17/1999. (VI. 16) EüM rendelet.  
az élelmiszerek vegyi szennyezettségének megengedhető mértékéről.
36. van Thuyne W; 2002.  
Morphin und andere Schmerzmittel und Doping; Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin, Jahrgang 53, Nr. 7+8: 231-232.
37. Thevis M, Schänzer W; 2000.  
Positiver Dopingbefund durch Mohnkuchen; Morphin-Dopingproblematik und Ernährung; F.I.T., Wissenschaftsmagazin der Deutschen Sporthochschule Köln, Oktober: 14-17.
38. Goodman & Gilman's; 1996.  
The pharmacological basis of therapeutics; ninth ed., McGraw-Hill.
39. Martindale; 2005.  
The complete drug reference; Thirty-fourth ed., Pharmaceutical Press.
40. Bundesanzeiger; 27. Juni 1991.  
Monographie: Morphin; Nr. 116: 4211.
41. Rote Liste; 2005.  
ECV-Verlag.
42. BfArM; 11.11.2004.  
www.bfarm.de, Fachinformationen, Mustertexte zu: Morphin, Lösung, Filmtablette, Brausetablette.

43. Bundesanzeiger; 27. Juni 1991.  
Monographie: Codein; Nr. 116: 4210-4211.
44. Hanks GW; 1995.  
Morphine sans Morpheus; The Lancet, Vol. 346:652-653.
45. Poeaknapo C, Schmidt J, Brandsch M, Dräger B, Zenk MH; 2004.  
Endogenous formation of morphine in human cells; PNAS, Vol. 101, No.39:14091-14096.
46. Amann T, Zenk MH; 1996.  
Endogenes Morphin; Deutsche Apotheker Zeitung, 136. Jahrgang, Nr.7: 17-25.
47. Carbajal R, Simon N; 1995.  
Sédation et analgésie chez l'enfant; Arch. Pédiatr, Vol. 2: 1089-1096.
48. Golianu B, Krane EJ, Galloway KS, Yaster M; 2000.  
Pediatric acute pain management; Acute Pain In Children, Vol. 47/3: 559-587.
49. Llewellyn N, Liley A, Moriarty A; 2000.  
Management of postoperative pain in infants and children; Current Anaesthesia & Critical Care, Vol. 11: 255-261.
50. Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM; 1996.  
Textbook of Pediatrics, 15<sup>th</sup> ed., W.B. Saunders Company.
51. Vainio A, Ollila J, Matikainen E, Rosenberg P, Kalso E; 1995.  
Driving ability in cancer patients receiving long-term morphine analgesia; The Lancet, Vol. 346: 667-670.
52. Täschner K-L; 1994.  
Drogen und Straßenverkehr; Deutsche Apotheker Zeitung, 134. Jahrg., Nr. 35:31-39.
53. Kress HG, Kraft B; 2005.  
Opioid medication and driving ability; European Journal of Pain, Vol. 9: 141-144.
54. Strumpf M, Köhler A, Zenz M, Willweber-Strumpf A, Dertwinkel R, Donner B; 1997.  
Opioide und Fahrtüchtigkeit; Schmerz, Vol. 11: 233-240.
55. WHO Drug Information; 1997.  
Driving ability in cancer patients treated with morphine; Vol.11, No.1:11.
56. Larsen B, Otto H, Dorscheid E, Larsen R; 1999.  
Aufmerksamkeitsbelastung und Reaktionszeiten unter Opioiddauertherapie; Anaesthetist, Vol. 48: 613-624.
57. Swain N, Das RK, Paul M; 1980.  
Cytogenetic assay of potential mutagenicity in vivo of two narcotic analgesics; Mutation Research, Vol. 78: 97-100.
58. Das RK, Swain N; 1982.

Mutagenic evaluation of morphine sulphate and pethidine hydrochloride in mice by the micronucleus test; Indian J. Med. Res., Vol. 75: 112-117.

59. Li J-H, Lin L-F; 1998.  
Genetic toxicology of abused drugs: a brief review; Mutagenesis, Vol. 13, No. 6: 557-565.
60. Knaap AGAC, Kramers PGN; 1976.  
Absence of mutagenic effects of morphine in Drosophila; Mutation Research, Vol.40: 97-100.
61. Zagon IS, McLaughlin PJ; 1977a.  
Morphine and brain growth retardation in the rat; Pharmacology, Vol.15: 276-282.
62. Zagon IS, McLaughlin PJ; 1977b.  
Effects of chronic morphine administration on pregnant rats and their offspring; Pharmacology, Vol.15: 302-310.
63. Fujinaga M, Mazze RI; 1988.  
Teratogenic and postnatal developmental studies of morphine in Sprague-Dawley rats; Teratology, Vol. 38: 401-410.
64. Khera KS; 1984.  
Maternal toxicity – a possible factor in fetal malformations in mice; Teratology, Vol. 29: 411-416.
65. Fazel A, Jalali M; 2002.  
Experimentally-induced exencephaly and spina bifida in mice; Archives of Iranian Medicine, Vol. 5/3: 179-183.
66. Lin SC, Way EL, Lin TP; 1975.  
Morphine effect on fetal development in mice; The Pharmacologist, Vol. 17/2: 207.
67. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; 2003.  
Fachinformationen, Mustertexte zu: Codein (wasserfreie Base) als Codeinphosphathemihydrat; Codein 1 H<sub>2</sub>O; Codeinphosphat; www.bfarm.de.
68. U.S. Department of Health and Human Services; 1996.  
Toxicology and carcinogenesis studies of codeine ( CAS NO. 76-57-3 ) in F344/N rats and B6C3F1 mice ( feed studies ); NTP Technical Report 455, NIH Publication No. 96-3360.
69. Fachinformation Sandoz; 2003.  
Morph® Sandoz®.
70. Linnoila M, Häkkinen S; 1974.  
Effects of diazepam and codeine, alone and in combination with alcohol, on simulated driving; Clin. Pharmacol. Ther., Vol. 15: 368-373.
71. Williams J, Price CJ, Sleet RB, George JD, Marr MC, Kimmel CA, Morrissey RE; 1991.  
Codeine: developmental toxicity in hamsters and mice; Fundam. Appl. Toxicol. Vol. 16: 401-413.

72. Lehman VH; 1976.  
Teratologic studies in rabbits and rats with the morphine derivate codeine; *Arzneimittelforschung*, Vol. 26: 551-554.
73. v.Mühlendahl KE, Scherf-Rahne B, Krienke EG, Baukloh G; 1976.  
Codeine intoxication in childhood; *The Lancet*, Vol. 7980: 303-305.
74. Preininger V; 1972.  
The pharmacology and toxicology of the alkaloids from the plants of the family Papaveraceae; *Acta Universitatis Palackianae Olomucensis Facultatis Medicae*, Vol. 61: 213-254.
75. Corrado AP, Longo VG; 1961.  
An electrophysiological analysis of the convulsant action of morphine, codeine and thebaine; *Arch. Int. Pharmacodyn.*, Vol:132/3-4: 255-269.
76. RTECS database; 2003.  
Thebaine, CAS No. 115-37-7; Document Number: RTQN0350000.
77. WHO; 1980.  
The dependence potential of thebaine; *Report of a WHO Advisory Group*, Pages: 45-54.

## 5 Inhaltsverzeichnis

1	Gegenstand der Bewertung	2
2	Ergebnis	2
3	Begründung	3
3.1.	Risikobewertung	3
3.1.1	Agens	3
3.1.1.1	Mohnsamen und Schlafmohn - Botanische Abstammung, Inhaltsstoffe, Nutzen und Anbau	3
3.1.1.2	Gesetzliche Bestimmungen	5
3.1.1.3	Analysendaten von Mohnsamen	5
3.1.1.3.1	Mohnsamen, die im deutschen Lebensmittelhandel angeboten werden	5
3.1.1.3.2	Mohnsamen, die international im Lebensmittelhandel angeboten wurden	9
3.1.1.4	Mögliche Ursachen für hohe Alkaloidgehalte in Mohnsamen	12
3.1.2	Gefährdungspotenzial	12
3.1.2.1	Opiumalkaloide und Opium als Arzneimittel	12
3.1.2.1.1	Morphin	13
3.1.2.1.1.1	Anwendungsgebiet und Dosierung	13
3.1.2.1.1.2	Pharmakodynamik	14
3.1.2.1.1.2.1	Morphinwirkungen bei gesunden Probanden	15
3.1.2.1.1.3	Pharmakokinetik – Warnhinweise für die Stillzeit	16
3.1.2.1.1.4	Toleranz und Abhängigkeit	16
3.1.2.1.1.5	Unerwünschte Wirkungen und resultierende Warnhinweise	17
3.1.2.1.1.6	Experimentelle Befunde und resultierende Warnhinweise	18
3.1.2.1.1.7	Krankheitsbilder, bei denen Vorsichtsmaßnahmen oder Warnhinweise notwendig sind	19
3.1.2.1.1.8	Kontraindikationen	19
3.1.2.1.1.9	Interaktionen	19
3.1.2.1.1.10	Intoxikationen	20
3.1.2.1.2	Codein	20
3.1.2.1.2.1	Anwendungsgebiete	20
3.1.2.1.2.2	Pharmakodynamik	21
3.1.2.1.2.3	Pharmakokinetik – Warnhinweise für die Stillzeit	21
3.1.2.1.2.4	Toleranz und Abhängigkeit	22
3.1.2.1.2.5	Unerwünschte Wirkungen und resultierende Warnhinweise	22
3.1.2.1.2.6	Experimentelle Befunde	23
3.1.2.1.2.7	Krankheitsbilder, bei denen Vorsichtsmaßnahmen oder Warnhinweise notwendig sind	24
3.1.2.1.2.8	Kontraindikationen	24
3.1.2.1.2.9	Interaktionen	24
3.1.2.1.2.10	Intoxikationen	25
3.1.2.1.3	Papaverin	26
3.1.2.1.4	Noscapin	26
3.1.2.1.5	Thebain	27
3.1.2.1.6	Opium	28
3.1.2.2	Mohnsamen	28
3.1.2.2.1	Unerwünschte Wirkungen und Vergiftungen nach Verzehr von Mohnsamen	28
3.1.2.2.2	Missbrauch von Mohnsamen	32
3.1.2.2.3	Forensische Aspekte des Mohnsamen-Verzehrs	32
3.1.3	Exposition mit Mohnsamen	33
3.1.4	Bewertung und Diskussion	33
3.1.4.1	Analytische Datenlage zu Opiumalkaloiden in Mohnsamen - orientierende Bewertung aus gesundheitlicher Sicht	33
3.1.4.1.1	Morphin	34
3.1.4.1.2	Codein	34
3.1.4.1.3	Papaverin	35

3.1.4.1.4	Noscapin	35
3.1.4.1.5	Thebain	36
3.1.4.2	Ableitung von Aufnahmemengen für Morphin in Mohnsamen	36
3.1.4.3	Ableitung von vorläufigen Richtwerten für Morphin in Mohnsamen	38
3.1.4.4	Forensische Aspekte	39
3.1.4.5	Aspekt des Missbrauchs	40
3.1.4.6	Zusammenfassende grundsätzliche Einschätzung	40
3.2	Handlungsrahmen/Maßnahmen	40
4	Literatur	41
5	Inhaltsverzeichnis	47