

Hohe Tropanalkaloidgehalte in Getreideprodukten: Bei Menschen mit Herzproblemen sind gesundheitliche Beeinträchtigungen möglich

Stellungnahme Nr. 035/2014 des BfR vom 13. November 2013

Tropanalkaloide (TA) sind natürliche Inhaltsstoffe bestimmter Pflanzen wie Bilsenkraut, Stechapfel und Tollkirsche. In Pflanzen wurden insgesamt bisher mehr als 200 verschiedene TA identifiziert. Einige dieser Alkaloide werden auch als Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt, so zum Beispiel das Atropin (ein Gemisch aus gleichen Anteilen der Isomere [-]-Hyoscyamin und [+] -Hyoscyamin) sowie (-)-Hyoscyamin und (-)-Scopolamin. Von ihnen ist bekannt, dass sie bereits in niedriger Dosierung die Herzfrequenz und das zentrale Nervensystem beeinflussen; Benommenheit, Kopfschmerzen und Übelkeit sind typische Symptome.

Durch die Verunreinigung von Getreide mit Samenkörnern von Bilsenkraut oder Stechapfel können Tropanalkaloide auch in getreidebasierten Lebensmitteln vorkommen. Für die Risikobewertung hat die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) eine akute Referenzdosis (ARfD) als gesundheitsbezogenen Richtwert in Höhe von 0,016 µg/kg Körpergewicht (KG), bezogen auf die Summe von (-)-Hyoscyamin und (-)-Scopolamin, abgeleitet (Gruppen-ARfD). Die ermittelten Gehalte der Lebensmittel an Tropanalkaloiden werden bei der Risikobewertung in Beziehung zu der akuten Referenzdosis gesetzt. Die EFSA kommt auf Basis der verfügbaren limitierten Daten zu dem Schluss, dass die Gruppen-ARfD für die Tropanalkaloide Atropin, Scopolamin und Hyoscyamin bei Kleinkindern durch den Verzehr von Getreideprodukten um das bis zu 7-Fache überschritten werden kann. Das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft beauftragte das BfR mit einer gesundheitlichen Bewertung des Vorkommens von Tropanalkaloiden in Lebensmitteln auf Basis der Expositionssituation von Säuglingen, Kleinkindern und Erwachsenen in Deutschland. Zugleich sollte das BfR prüfen, ob die von der EFSA abgeleitete ARfD für Tropanalkaloide als gesundheitsbezogener Richtwert Grundlage einer Risikobewertung für Lebensmittel sein kann. Ein weiterer Aspekt war die Frage, inwieweit Analysemethoden für den Nachweis von Tropanalkaloiden in Lebensmitteln zur Verfügung stehen.

Das BfR kommt in seiner Bewertung der EFSA-Stellungnahme Tropanalkaloide in Lebensmitteln und Futtermitteln zu dem Schluss, dass die von der EFSA abgeleitete Gruppen-ARfD von 0,016 µg je Kilogramm Körpergewicht für Tropanalkaloide eine adäquate Basis für eine Bewertung gesundheitlicher Risiken durch mögliche Expositionen gegenüber Tropanalkaloidkontaminationen in Lebensmitteln ist. Das Institut stellte weiterhin fest, dass die für Deutschland vorliegenden Verzehrdaten lediglich bei Kleinkindern die Abschätzung der akuten Exposition gegenüber Tropanalkaloiden aus Lebensmitteln erlauben. Damit ist auch allein für diese Verbrauchergruppe eine Abschätzung des gesundheitlichen Risikos möglich.

Bei Kleinkindern muss bezugnehmend auf die lückenhafte Datenbasis mit einer Überschreitung der Gruppen-ARfD um das 2-Fache (bei mittlerem Verzehr) und das 5-Fache (hoher Verzehr) gerechnet werden. Bei Überschreitungen der ARfD in dieser Größenordnung sind nach Abschätzung des BfR gesundheitliche Beeinträchtigungen möglich. Deshalb empfiehlt das BfR, durch konsequente Anwendung der Guten landwirtschaftlichen Praxis und der Guten Herstellungspraxis dafür zu sorgen, dass die Tropanalkaloidgehalte in Getreide und Getreideprodukten abgesenkt werden, sodass die ARfD bei allen Verbrauchergruppen auch bei hohem Verzehr dieser Produkte nicht überschritten wird.

Nach Kenntnis des BfR stehen derzeit keine standardisierten und validierten Methoden zum Nachweis von Tropanalkaloiden in Lebensmitteln zur Verfügung. Gleiches gilt für entspre-

chend zertifizierte Referenzmaterialien. Das Institut hält eine Standardisierung der Untersuchungsmethoden und die Bereitstellung von Referenzmaterialien für notwendig.

		BfR-Risikoprofil: Tropanalkaloide in Lebensmitteln (Stellungnahme Nr. 035/2014)			
A Betroffen sind	Personen aller Altersklassen einschließlich Säuglinge und Kleinkinder Personen mit Herz-Kreislauf-Beschwerden				
B Wahrscheinlichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung bei normalem Verzehr oder Vielverzehr	Praktisch ausgeschlossen	Unwahrscheinlich	Möglich	Wahrscheinlich	Gesichert
C Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung bei normalem Verzehr oder Vielverzehr	Keine Beeinträchtigung	Leichte Beeinträchtigung [reversibel/irreversibel]	Mittelschwere Beeinträchtigung reversibel	Schwere Beeinträchtigung reversibel	
D Aussagekraft der vorliegenden Daten	Hoch: Die wichtigsten Daten liegen vor und sind widerspruchsfrei		Mittel: Einige wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich	Gering: Zahlreiche wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich	
E Kontrollierbarkeit durch Verbraucher	Kontrolle nicht notwendig	Kontrollierbar durch Vorsichtsmaßnahmen	Kontrollierbar durch Verzicht	Nicht kontrollierbar	

Dunkelblau hinterlegte Felder kennzeichnen die Eigenschaften des in dieser Stellungnahme bewerteten Risikos (nähere Angaben dazu im Text der Stellungnahme Nr. 035/2014 des BfR vom 13. November 2013).

Erläuterungen

Das Risikoprofil soll das in der BfR-Stellungnahme beschriebene Risiko visualisieren. Es ist nicht dazu gedacht, Risikovergleiche anzustellen. Das Risikoprofil sollte nur im Zusammenhang mit der Stellungnahme gelesen werden.

Zeile C – Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung bei normalem Verzehr oder Vielverzehr

Schwere Beeinträchtigungen können nur bei Personen mit Herz-Kreislauf-Beschwerden auftreten.

BUNDESINSTITUT FÜR RISIKOBEWERTUNG (BfR)

1 Gegenstand der Bewertung

Der EFSA CONTAM Panel hat im Oktober 2013 eine Risikobewertung zum Vorkommen von Tropanalkaloiden (TA) in Lebens- und Futtermitteln veröffentlicht (EFSA CONTAM Panel, 2013). Das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) hat das BfR gebeten,

- eine kurze Einschätzung zu der EFSA-Stellungnahme insbesondere bezüglich der Kontamination von Säuglingsnahrung und der EFSA-Bewertung hierzu abzugeben und
- Informationen zu Analysemethoden von Tropanalkaloiden, insbesondere in Getreide und Säuglingsnahrung, und zur Verfügbarkeit von Referenzsubstanzen zu übermitteln.

In dem Gutachten der EFSA wird angegeben, dass insbesondere Verunreinigungen mit Samen des Stechapfels (*Datura stramonium*) und Beeren der Tollkirsche (*Atropa belladonna*), aber auch mit Samen von Bilsenkraut (*Hyoscyamus niger*) zur Kontamination von Lebensmitteln mit TA führen.

2 Ergebnis

In der aktuellen Stellungnahme der EFSA sind aus Sicht des BfR alle aktuell verfügbaren relevanten Daten angemessen berücksichtigt worden. Der als akute Referenzdosis abgeleitete gesundheitsbezogene Richtwert in Höhe von 0,016 µg/kg KG bezogen auf die Summe von (-)-Hyoscyamin und (-)-Scopolamin (Gruppen-ARfD) stellt eine adäquate Basis für eine Risikoabschätzung möglicher Expositionen mit Tropanalkaloiden als Kontaminanten in Lebensmitteln dar. Das BfR geht davon aus, dass der für die Ableitung gewählte Unsicherheitsfaktor von 10 auch möglicherweise erhöhten Empfindlichkeiten ausreichend Rechnung trägt, wie sie z.B. bei Säuglingen, Stillenden, Schwangeren bzw. Ungeborenen, kranken oder alten Menschen vorliegen könnten.

Auch die Einschätzung der EFSA wird geteilt, dass verfügbare Daten zu Vorkommen und Verzehr lückenhaft sind. Das BfR kommt wie die EFSA zu dem Schluss, dass die vorliegenden Verzehrdaten lediglich für eine Expositionsschätzung und eine Risikobewertung für die Altersgruppe der Kleinkinder¹ ausreichend sind. Die Datenlage ermöglicht jedoch keine entsprechenden Schätzungen für Säuglinge² oder andere Altersklassen von Verbrauchern. Bei den deutschen Verzehrdaten ergab die Schätzung der akuten Exposition für Kleinkinder, dass die Gruppen-ARfD bei mittlerem Verzehr ungefähr zweifach und bei hohem Verzehr ungefähr fünffach überschritten würde. Bezüglich des Vorkommens von (-)-Hyoscyamin und (-)-Scopolamin in getreidebasierter Säuglingsnahrung lässt sich lediglich die Aussage treffen, dass zwischen Produkten zu unterscheiden ist, die für Säuglinge und Kleinkinder, sowie solchen, die nur für Kleinkinder empfohlen werden. Letztere waren in höherem Ausmaß mit TA belastet als Erstere.

Insgesamt liegen dem BfR bisher keine Fälle einer gesundheitlichen Beeinträchtigung von Säuglingen, Kleinkindern und Verbrauchern anderer Altersklassen durch Verzehr TA-kontaminierter Erzeugnisse vor. Unter Berücksichtigung der derzeit unklaren Datenlage müssen jedoch bei Überschreitung der ARfD gesundheitliche Beeinträchtigungen grundsätzlich als möglich erachtet werden. Der Schweregrad einer möglichen Beeinträchtigung wird bei zwei- bis fünffacher Überschreitung der ARfD für gesunde Menschen als leicht bis mittelschwer, für Menschen, die an bestimmten Erkrankungen wie Herz-Kreislauf-Beschwerden leiden, aber als unter Umständen schwer eingeschätzt.

Das BfR empfiehlt daher, dafür zu sorgen, dass durch eine konsequente Anwendung guter landwirtschaftlicher und technologischer Herstellungspraktiken (GHP) die Gehalte in Getreide und Getreideprodukten so weit reduziert werden, dass die ARfD nicht überschritten wird. Dies gilt insbesondere für Erzeugnisse zur Ernährung von Säuglingen und denen von Kleinkindern.

Das BfR weist darauf hin, dass eine Standardisierung bestehender Analysenmethoden zur Bestimmung von TA in Lebensmitteln notwendig ist. Zertifizierte Referenzmaterialien sind bisher ebenfalls nicht verfügbar.

¹ Kinder im Alter von 1–3 Jahren, in der EFSA-Stellungnahme als „toddlers“ bezeichnet

² Kinder in einem Alter < 1 Jahr, in der EFSA-Stellungnahme als „infants“ bezeichnet

3 Begründung

3.1 Einschätzung zu der EFSA-Stellungnahme, insbesondere bezüglich der Kontamination von Säuglingsnahrung und der EFSA-Bewertung hierzu

3.1.1 Ableitung eines gesundheitsbezogenen Richtwerts durch die EFSA

Mehr als 200 TA wurden in verschiedenen Pflanzenspezies identifiziert, wobei Daten zum Vorkommen von TA in Lebens- und Futtermitteln und zur Toxizität der TA nur in sehr begrenztem Umfang und vornehmlich für (-)-Hyoscyamin und (-)-Scopolamin vorliegen. Die EFSA bezieht sich in ihrer Bewertung daher nur auf diese beiden Alkaloide bzw. auf Atropin als das Racemat aus (-)-Hyoscyamin und (+)-Hyoscyamin. (-)-Hyoscyamin und (-)-Scopolamin kommen natürlich z.B. als Hauptinhaltsstoffe in der Tollkirsche (*Atropa belladonna*) und in Stechapfel-Arten (*Datura spp.*) vor. Vergiftungen durch Verzehr von Lebensmitteln, die mit Teilen dieser Pflanzen kontaminiert waren, sind in der Literatur beschrieben worden.

Wie in dem EFSA-Gutachten näher ausgeführt wird, sind (-)-Hyoscyamin/Atropin³ und (-)-Scopolamin pharmazeutisch als Muscarinrezeptor-Antagonisten (Anticholinergika, Parasympatholytika) oral z. B. zur Therapie von Spasmen im Magen-Darm-Kanal, der Gallenwege oder der Harnwege bzw. zur Prävention von Kinetosen (Bewegungskrankheiten, Reisekrankheit) von Bedeutung. Die niedrigste therapeutische orale Einzeldosis beträgt 1,4 µg/kg KG für (-)-Hyoscyamin, 6 µg/kg KG für Atropin (entsprechend ca. 3 µg/kg KG [-]-Hyoscyamin), und 2,5 µg/kg KG für (-)-Scopolamin. Als unerwünschte Wirkungen dieser Alkaloide bei niedrigster oraler therapeutischer Dosierung sind Verlangsamung der Herzfrequenz, Mundtrockenheit und verminderte Schweißabsonderung bekannt. In höheren therapeutischen oralen Dosen führen sie u.a. zur Herzfrequenzsteigerung und Mydriasis. Anders als (-)-Hyoscyamin oder Atropin bewirkt (-)-Scopolamin im Bereich oraler therapeutischer Dosierungen eine Depression des Zentralnervensystems (ZNS). Dosisbezogene Angaben zum Auftreten unerwünschter Wirkungen gelten nicht für Patienten mit Erkrankungen, für die Kontraindikationen oder Vorsichtsmaßnahmen bezüglich der Therapie mit TA beschrieben sind und die empfindlicher reagieren können als andere Patienten. Anwendungsbeschränkungen bezüglich einer oralen Therapie mit (-)-Hyoscyamin/Atropin oder (-)-Scopolamin bestehen auch während der Schwangerschaft oder Stillzeit. Beim Überschreiten des therapeutischen Dosisbereiches bewirken alle genannten Alkaloide ZNS-Stimulierung, psychotische Reaktionen und Halluzinationen. Erst bei massiver Überdosierung oder schweren Vergiftungen schlägt die ZNS-Wirkung in eine Depression um und es kann der Tod durch Atemstillstand eintreten.

In dem EFSA-Gutachten werden für Atropin und (-)-Scopolamin auch therapeutische orale Einzeldosen für Kinder ab dem zweiten Lebensjahr beschrieben. Sie liegen bezogen auf das Körpergewicht oberhalb der niedrigsten therapeutischen oralen Einzeldosen für Erwachsene, aber noch in der gleichen Größenordnung. Orale Dosen für eine therapeutische Anwendung bei jüngeren Kindern werden nicht angeführt.

Die EFSA geht davon aus, dass bei der Risikobewertung von (-)-Hyoscyamin und (-)-Scopolamin die akuten pharmakologischen und toxikologischen Wirkungen im Vordergrund stehen. Daher wird eine Akute Referenzdosis (ARfD) für diese Substanzen abgeleitet. Die Ableitung basiert auf Beobachtungen an 20 gesunden jungen männlichen Erwachsenen be-

³ Es wird davon ausgegangen, dass (-)-Hyoscyamin ungefähr die zweifache antimuscarine Aktivität von Atropin hat.

züglich der Senkung der Herzfrequenz und ZNS-Effekten, wie Benommenheit, Kopfschmerzen und Übelkeit (Perharič et al., 2013a). Unter Zugrundelegung eines NOAEL (no observed adverse effect level) von 0,16 µg/kg Körpergewicht (KG) und Anwendung eines Unsicherheitsfaktors von 10 zur Berücksichtigung interindividueller Unterschiede wird eine auf die Summe von (-)-Hyoscyamin und (-)-Scopolamin bei Annahme äquivalenter Potenz bezogene Gruppen-ARfD von 0,016 µg/kg KG ermittelt. Da TA nicht akkumulieren und keine Hinweise auf Genotoxizität oder chronische Toxizität vorliegen, würde eine auf der ARfD beruhende Risikoabschätzung auch Risiken bei chronischer Exposition mit einschließen. Die EFSA weist darauf hin, dass die Gruppen-ARfD zwei Größenordnungen unterhalb der niedrigsten therapeutischen Dosen für (-)-Hyoscyamin und (-)-Scopolamin liegt.

3.1.2 Bewertung der Daten zum Vorkommen durch die EFSA

In die Stellungnahme der EFSA flossen Daten zum Vorkommen von TA in Lebensmitteln ein, die in ihrer Mehrzahl (n=112) aus den Niederlanden und in geringem Umfang (n=12) aus Deutschland stammten. Alle Proben wurden zwischen 2010 und 2012 gezogen. 103 Proben wiesen Konzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze aus. 93 Proben wurden gemäß der EFSA-Klassifizierung als „Lebensmittel für Kinder und kleine Kinder auf Getreidebasis“ klassifiziert, 56 davon in der Kategorie „Einfache Cerealien, die mit Milch oder anderen angemessenen Flüssigkeiten angerichtet werden“ eingeordnet. Hierbei handelt es sich in den meisten Fällen um Produkte, die eine Mischung aus verschiedenen gemahlten Getreidesorten, wie Weizen, Mais, Roggen, Hafer oder Reis, enthalten. Als eine weitere Kategorie wurde „Biscuits, Zwieback und Kekse für Kinder“ betrachtet.

Die EFSA stellt fest, dass adäquate Daten zum Vorkommen von (-)-Hyoscyamin und (-)-Scopolamin nur für die Lebensmittelgruppe „Einfache Cerealien, die mit Milch oder anderen angemessenen Flüssigkeiten angerichtet werden“ verfügbar sind. Nach der Etikettierung konnte zwischen solchen Produkten unterschieden werden, die sowohl für Säuglinge⁴ als auch Kleinkinder⁵, und solchen, die nur für Kleinkinder empfohlen wurden. Bei den nur für Kleinkinder vorgesehenen Erzeugnissen war ein höherer Anteil mit TA kontaminiert und es fanden sich höhere TA-Konzentrationen als bei denen, die auch für Säuglinge vorgesehen waren.

3.1.3 Bewertung der Daten zur Exposition durch die EFSA

Die Kurzzeitexposition zur Bewertung der akuten Toxizität wurde für die Altersgruppe der Kleinkinder auf der Basis der DONALD-Studie (Deutschland) und der DIPP-Studie (Finnland) vorgenommen. Die akute Exposition für Normalverzehrer betrug auf Basis der DONALD-Studie 0,039 µg/kg KG pro Tag und auf Basis der DIPP-Studie 0,107 µg/kg KG pro Tag. Für Hochverzehrer betrug das Schätzergebnis 0,081 µg/kg KG pro Tag auf der Grundlage der DONALD-Studie. Die Daten aus der DIPP-Studie für die Hochverzehrer wurden als nicht sehr robust eingeschätzt und daher nicht verwendet.

Die EFSA kam zu dem Schluss, dass die vorliegenden, aus Deutschland und Finnland stammenden Verzehrdaten nur für die Altersgruppe der Kleinkinder, aber nicht für die der Säuglinge für eine Expositionsbeurteilung ausreichend waren.

⁴ Kinder in einem Alter < 1 Jahr, in der EFSA-Stellungnahme als „infants“ bezeichnet

⁵ Kinder im Alter von 1–3 Jahren, in der EFSA-Stellungnahme als „toddlers“ bezeichnet

Die EFSA-Stellungnahme zitiert außerdem die Publikation von Perharič et al. (2013b), in der über Vergiftungen nach Verzehr von Buchweizen-Produkten, die mit TA aus *Datura stramonium* kontaminiert waren, berichtet wird. Die Exposition wurde auf der Basis der TA-Konzentrationen in verunreinigtem Buchweizenmehl geschätzt. Danach lag die Aufnahme von (-)-Hyoscyamin zwischen 0,7 und 137,6 µg/kg KG, die von (-)-Scopolamin zwischen 0,4 und 63,5 µg/kg KG.

3.1.4 Risikocharakterisierung durch die EFSA

Auf Basis des zuvor Erläuterten konnte die EFSA nur für die Altersgruppe der Kleinkinder eine Risikobewertung durchführen und nicht für Säuglinge oder andere Altersklassen von Verbrauchern.

Bei den deutschen Verzehrdaten ergab die Schätzung der akuten Exposition für Kleinkinder auf Basis der limitierten Daten, dass die ARfD von 0,016 µg/kg KG bei mittlerem Verzehr ungefähr zweifach und bei hohem Verzehr ungefähr fünffach überschritten würde. Bei Zugrundelegen der finnischen Verzehrdaten resultierte für Kleinkinder bei mittlerem Verzehr ein akuter Expositionsschätzwert, der das Sechs- bis Siebenfache der ARfD von 0,016 µg/kg KG betrug. Die finnischen Daten erlaubten keine aussagekräftige Risikobetrachtung für Hochverzehrer.

3.1.5 Einschätzung und Schlussfolgerung des BfR

In dem aktuellen Bericht der EFSA (EFSA CONTAM Panel, 2013) sind aus Sicht des BfR alle aktuell verfügbaren relevanten Daten angemessen berücksichtigt worden. Die Ableitung einer Gruppen-ARfD, basierend auf einer Humanstudie an gesunden männlichen Erwachsenen unter Bezug auf die Endpunkte „Herzfrequenzreduktion“ und „zentralnervöse Wirkungen“ ist adäquat. Es wird davon ausgegangen, dass der gewählte Unsicherheitsfaktor von 10 auch möglicherweise erhöhten Empfindlichkeiten, wie sie z.B. bei Säuglingen, Stillenden, Schwangeren bzw. Ungeborenen, kranken oder alten Menschen vorliegen könnten, ausreichend Rechnung trägt. Das BfR hält daher einen Gruppen-ARfD in Höhe von 0,016 µg/kg KG, bezogen auf die Summe von (-)-Hyoscyamin und (-)-Scopolamin, für eine angemessene Basis für eine Risikoabschätzung möglicher Expositionen mit TA als Kontaminanten von Lebensmitteln. Bemerkenswert ist, dass die ARfD um das 80–150-Fache unter den niedrigsten therapeutischen Wirkdosen von (-)-Hyoscyamin und (-)-Scopolamin liegt. Dabei ist davon auszugehen, dass die niedrigsten therapeutischen Wirkdosen bei Patienten, die keine Kontraindikationen oder Anwendungsbeschränkungen (z.B. infolge von Herz-Kreislauf-Erkrankungen) zu beachten haben, noch nicht mit schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen assoziiert sind.

Die von der EFSA angewandte Methode der Expositionsschätzung entspricht dem aktuellen wissenschaftlichen Standard und die resultierenden Ergebnisse sind plausibel dargestellt. Es ist aber anzumerken, dass die Schätzung für die Kleinkinder auf der Basis nur eines Lebensmittels erfolgte. Die zur Expositionsschätzung verwendeten Daten sind insgesamt lückenhaft. In welchem Ausmaß andere Lebensmittel zur Exposition beitragen, ist unsicher. Unter Umständen könnte die tatsächliche Exposition höher sein. Eine entsprechende Unsicherheitsbetrachtung wurde durch die EFSA vorgenommen.

Bezüglich der Frage, wie das mit der TA-Kontamination von Säuglingsnahrung einhergehende Risiko zu bewerten ist, wird in der Stellungnahme der EFSA die Aussage getroffen, dass für Säuglinge eine Risikobewertung dieser Produkte wegen unzureichender Verzehrdaten für diese Altersgruppe nicht möglich ist. Aus der Auswertung der Daten zum Vorkommen von TA in Lebensmitteln lässt sich lediglich auf eine vergleichsweise geringe Belastung von getreidebasierten Produkten zur Ernährung von Säuglingen schließen. So wiesen getreidebasierte Produkte, die nur für Kleinkinder und nicht für Säuglinge bestimmt waren, höhere TA-Konzentrationen und einen höheren Anteil an mit TA kontaminierten Erzeugnissen auf als solche, die auch für Säuglinge vorgesehen waren. Das BfR schließt sich der Aussage an, dass eine Einschätzung der für Säuglinge bestehenden gesundheitlichen Risiken ohne adäquate Verzehrdaten nicht möglich ist.

Die EFSA konnte aber eine Risikobewertung für Kleinkinder durchführen, die bezogen auf die deutschen Verzehrdaten ergab, dass die ARfD von 0,016 µg/kg KG bei mittlerem Verzehr ungefähr zweifach und bei hohem Verzehr ungefähr fünffach überschritten würde. Damit vermindert sich der Abstand zwischen dem Expositionswert und dem in der Humanstudie beobachteten NOAEL. Der Unsicherheitsfaktor beträgt nicht mehr zehn, wie gemäß der ARfD-Ableitung für notwendig erachtet, sondern verringert sich auf fünf bzw. zwei. Bei gesunden Kleinkindern wird unter diesen Umständen bereits das Eintreten leichter bis mittelschwerer gesundheitlicher Beeinträchtigungen als möglich, das Eintreten schwerwiegender Gesundheitsstörungen aber für unwahrscheinlich erachtet. Jedoch muss beim Vorliegen einer erhöhten Empfindlichkeit, z.B. infolge einer Herz-Kreislauf-Erkrankung, bei einer derartigen Überschreitung der ARfD auch die Möglichkeit des Auftretens schwerer gesundheitlicher Beeinträchtigungen in Betracht gezogen werden.

Zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang auch, dass in der Stellungnahme der EFSA für Atropin und (-)-Scopolamin auch therapeutische orale Einzeldosen für Kinder ab dem zweiten Lebensjahr beschrieben sind. Sie liegen bezogen auf das Körpergewicht oberhalb der niedrigsten therapeutischen oralen Einzeldosen für Erwachsene, aber noch in der gleichen Größenordnung. Hinweise, dass Kinder ab dem zweiten Lebensjahr eine andere Empfindlichkeit als Erwachsene für TA zeigen, lassen sich hieraus nicht ableiten. Dosen für eine therapeutische Anwendung bei jüngeren Kindern werden nicht angeführt. Insbesondere Säuglinge wie auch Stillende und Schwangere sind aus grundsätzlichen Erwägungen als besonders empfindliche Verbrauchergruppe anzusehen, bei denen jede Belastung mit pharmakologisch aktiven Substanzen so niedrig wie möglich gehalten werden sollte.

Auf Grundlage der aktuellen Datenlage bestehen gegenwärtig keine konkreten Anhaltspunkte für eine gesundheitliche Beeinträchtigung von Säuglingen, Kleinkindern und Verbrauchern anderer Altersklassen durch Verzehr TA-kontaminierter Erzeugnisse; eine solche muss aber unter Berücksichtigung der derzeitigen, allerdings unbefriedigenden Datenlage bei Überschreitung der ARfD grundsätzlich als möglich erachtet werden. Dabei wird der Schweregrad einer möglichen Beeinträchtigung bei zwei- bis fünffacher Überschreitung der ARfD bei gesunden Menschen als leicht bis mittelschwer, für Menschen, die an bestimmten Erkrankungen wie Herz-Kreislauf-Beschwerden leiden, aber als unter Umständen schwer eingeschätzt.

Das BfR empfiehlt daher die Einhaltung der genannten ARfD und die konsequente Anwendung der landwirtschaftlichen und technologischen Guten Herstellungspraktiken (GHP) zur Reduktion von TA-Gehalten. Dies gilt insbesondere für Erzeugnisse zur Ernährung von Säuglingen und denen von Kleinkindern.

Ferner werden Anstrengungen für notwendig erachtet, die Datenbasis zum Vorkommen von TA in unterschiedlichen Lebensmittelkategorien und zu deren Verzehr in allen Altersgruppen der Verbraucher zu verbessern.

3.2 Informationen zu Analysemethoden von Tropanalkaloiden, insbesondere in Getreide und Säuglingsnahrung

Für die Analyse der aus mehr als 200 Verbindungen bestehenden Gruppe der Tropanalkaloide, deren gemeinsames Grundgerüst der Tropan-Ring ist, wurden vor allem Nachweismethoden für die Einzelverbindungen (-)-Scopolamin, (-)-Hyoscyamin und Atropin entwickelt. Atropin ist ein racemisches Gemisch aus (-)-Hyoscyamin und (+)-Hyoscyamin.

Einige Untersuchungen zum Vorkommen und zur Zusammensetzung der Tropanalkaloide in den verschiedenen Pflanzen zeigen, dass sich das Tropanalkaloid-Muster in den verschiedenen Pflanzenteilen unterscheidet und auch vom geografischen Ursprung abhängig ist (Doncheva et al., 2006; Berkovet al., 2006). (-)-Scopolamin und (-)-Hyoscyamin wurden in den bisher untersuchten Pflanzen als Hauptvertreter identifiziert. Die Untersuchungen zur Identifizierung und Trennung der Einzelsubstanzen erfolgte vor allem mit GC-MS (Gaschromatografie mit Massenspektrometrie). Zur Abschätzung der quantitativen Zusammensetzung wurde der relative Anteil der Einzelsubstanzen im Verhältnis zur Gesamtheit aller detektierten Tropanalkaloide betrachtet.

Nachweismethoden wurden für Pflanzenextrakte, Getreide, Buchweizen, Früchte, Mehle, getreidebasierte Lebensmittel wie Kracker, Nudeln, biologische Materialien wie Plasma oder Urin und für Futtermittel entwickelt.

Für die quantitative Bestimmung von (-)-Scopolamin, (-)-Hyoscyamin und Atropin werden GC-MS- und LC-MS/MS- (Flüssigkeitschromatographie mit Tandem-Massenspektrometrie) Methoden eingesetzt (Breton et al., 2005; Caligiani et al., 2011; Jandric et al., 2011; John et al., 2010). Bei einigen LC-Methoden erfolgte die Trennung des racemischen Gemisches Atropin auf einer Chiral-Säule (Breton et al., 2005). Einige dieser Methoden wurden im BfR validiert. Eine normierte oder in einem Ringversuch validierte Methode ist nicht verfügbar.

Zur Extraktion der Analyten aus der Probenmatrix werden häufig angesäuerte Extraktionsmittel, aber auch Mischungen von organischen Lösungsmitteln, z.B. Dichlormethan oder Acetonitril/Wasser-Gemische, verwendet. Die Extraktion kann mit Soxhlet, Ultraschall oder Inkubation der Proben über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden. Zur weiteren Probenaufreinigung werden Flüssig-flüssig-Extraktionen, auch unter Verwendung von Extrelut, Festphasenextraktionen oder dispersive Festphasenextraktionen beschrieben. Weitere Aufreinigungsschritte, die in der Literatur berichtet werden, sind Filtration oder Entfetten der Probe. Für die Analyse mit GC können die Analyten derivatisiert werden. Aufgrund der Flüchtigkeit der Tropanalkaloide ist eine Analyse der underivatisierten Verbindungen ebenfalls möglich. Für die Analyse mit LC-MS/MS erfolgt die Trennung der Analyten überwiegend mit RP-18-Säulen und die Detektion mittels Elektrospray-Ionisation und Tandem-Massenspektrometrie.

Standardaddition oder interne Standardisierung mittels Nicotin als internem Standard werden zur Quantifizierung verwendet (Caligiani et al., 2011).

Als analytische Standardsubstanzen können vor allem (-)-Scopolamin, (-)-Hyoscyamin und Atropin kommerziell erworben werden. Einige wenige weitere Tropanalkaloide (z.B. Ho-

matropin oder Anisodamin) können über Anbieter von Phytochemikalien oder Hersteller von Spezialchemikalien bezogen werden. Atropin ist als isotopenmarkierte Verbindung erhältlich.

Aus der vorliegenden Literatur zu Analyseverfahren zum Nachweis der Tropanalkaloide können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

- Weitere Untersuchungen zum Vorkommen und Muster der Tropanalkaloide in den verschiedenen Pflanzen und Pflanzenteilen müssen durchgeführt werden. Die Ergebnisse aus diesen Untersuchungen bestimmen auch die weitere Vorgehensweise bei der Entwicklung von geeigneten Analysemethoden, besonders im Hinblick auf die Auswahl der erforderlichen Analyten. Aus diesen Untersuchungen können Rückschlüsse gezogen werden, in welchen Lebensmitteln und Futtermitteln eine Kontrolle des Tropanalkaloidgehaltes notwendig ist. Dies gilt sowohl für Lebens- und Futtermittel, die die Tropanalkaloid bildenden Pflanzen enthalten, als auch für solche, die mit diesen Pflanzen verunreinigt sind.
- Anschließend ist, insbesondere unter dem Aspekt einer Kontrolle der relevanten Lebens- und Futtermittel, die Standardisierung von Methoden wünschenswert.
- Zur Überprüfung der Qualität der Analytik sind zertifizierte Referenzmaterialien vorteilhaft. Diese sind bislang nicht erhältlich.

4 Referenzen

Berkov S., Zayed R. und Doncheva T. (2006)

Alkaloid patterns in some varieties of *Datura stramonium*
Fitoterapia, 77, 179–182

Breton D., Buret D., Clair P. und Lafosse M. (2005)

Chiral separation of atropine by high-performance liquid chromatography
Journal of Chromatography A, 1088, 104–109

Caligiani A., Palla G., Bonzanini F., Bianchi A. und Bruni R. (2011)

Validated GC-MS method for the detection of tropane alkaloids in buckwheat (*Fagopyron esculentum* L.) fruits, flours and commercial foods
Food Chemistry, 127, 204–209

Doncheva T., Berkov S. und Philipov S. (2006)

Comparative study of the alkaloids in tribe Datureae and their chemosystematic significance
Biochemical Systematics and Ecology, 34, 478–488

EFSA CONTAM Panel (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain) (2013)

Scientific Opinion on Tropane alkaloids in food and feed
EFSA Journal, 11 (10), 3386

Jandric Z., Rathor M. N., Svarc-Gajic J., Maestroni B. M., Sasanya J. J., Djurica R. und Cannavan A. (2011)

Development of a liquid chromatography-tandem mass spectrometric method for the simultaneous determination of tropane alkaloids and glykoalkaloids in crops
Food Additives and Contaminants: Part A, 28, 1205–1219

John H., Binder T., Höchstetter H. und Thiermann H. (2010)

LC-ESI MS/MS quantification of atropine and six other antimuscarinic tropane alkaloids in plasma

Analytical and Bioanalytical Chemistry, 396, 751–763

Perharič L., Juvan K. A. und Stanovnik L. (2013a)

Acute effects of a low-dose atropine/scopolamine mixture as a food contaminant in human volunteers

Journal of Applied Toxicology, 33, 980–990

Perharič L., Kozelj G., Druzina B. und Stanovnik L. (2013b)

Risk assessment of buckwheat flour contaminated by thorn-apple (*Datura stramonium* L.) alkaloids: a case study from Slovenia

Food Additives & Contaminants: Part A, 30, 321–330