

Pyrrrolizidinalkaloide: Gehalte in Lebensmitteln sollen nach wie vor so weit wie möglich gesenkt werden

Stellungnahme Nr. 030/2016 des BfR vom 28. September 2016

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) befasst sich seit mehreren Jahren mit der Problematik der Verunreinigung von Lebensmitteln durch 1,2-ungesättigte Pyrrrolizidinalkaloide (PA). PA sind sekundäre Inhaltsstoffe, die von Pflanzen gebildet werden, um Fraßfeinde abzuwehren. In Lebensmitteln sind sie unerwünscht, da sie die Leber schädigen und im Tierversuch erbgutverändernde und krebserregende Wirkungen zeigten. Die vorliegende **Gesamtbewertung** berücksichtigt Daten zur Toxikologie von PA, Verzehrdaten zu den unterschiedlichen Lebensmitteln sowie aktuelle Gehaltsdaten für Milch, Eier, Fleisch, Früchtetee, Honig, Kräutertee, schwarzen Tee und grünen Tee sowie Gewürze, Mehle und Nahrungsergänzungsmittel als relevante Lebensmittelgruppen.

Mit PA verunreinigte Kräutertees, einschließlich Rooibostee, sowie schwarzer und grüner Tee und Honig sind die Hauptquellen, über die Verbraucherinnen und Verbraucher PA aufnehmen können. Die in diesen Lebensmitteln enthaltenen PA-Mengen können sowohl für Kinder als auch für Erwachsene bei längerer (chronischer) Aufnahme gesundheitlich bedenklich sein. Ein akutes Gesundheitsrisiko besteht hier jedoch nicht.

Fütterungsstudien zeigen, dass PA aus PA-haltigem Tierfutter nur in geringem Umfang in Milch und Eier übergehen, in Fleisch wurden sie nicht nachgewiesen. Der Beitrag dieser Lebensmittel zur PA-Gesamtaufnahme ist folglich vernachlässigbar. Ebenso ist Früchtetee kaum mit PA-haltigen Pflanzen belastet, so dass auch Früchtetee keinen nennenswerten Einfluss auf die Gesamtaufnahme hat.

Eine weitere potenzielle Aufnahmequelle von PA sind bestimmte pflanzenbasierte Nahrungsergänzungsmittel. Erwachsene können über diese Produkte größere PA-Mengen aufnehmen. Aus Sicht des BfR können die über Nahrungsergänzungsmittel aufgenommenen Mengen bei Produkten mit hohen PA-Gehalten die durchschnittliche Aufnahmemenge an PA über Lebensmitteln deutlich überschreiten. Deshalb kann sogar eine kurzfristige Einnahme, insbesondere aber eine längere Einnahme derartiger Produkte zu einem Gesundheitsrisiko werden.

Gewürze, Kräuter und Mehle sind teilweise mit PA verunreinigt und stellen damit möglicherweise eine weitere relevante zusätzliche Aufnahmequelle dar. Es fehlen allerdings noch Daten, um dies differenziert bewerten zu können. Auch Salatmischungen und Blattgemüse können mit PA-haltigen Pflanzenbestandteilen verunreinigt sein.

Das BfR empfiehlt Maßnahmen, mit denen die PA-Kontamination von Lebensmitteln verringert werden kann: u.a. sollten Bemühungen fortgesetzt werden, durch Verbesserung von Anbau-, Ernte- und Reinigungsmethoden die PA-Gehalte in Lebensmitteln weiter zu senken. Dies betrifft vor allem Kräutertees, schwarzen Tee und grünen Tee sowie bestimmte Nahrungsergänzungsmittel. Die PA-Gesamtaufnahme von Verbraucherinnen und Verbrauchern sollte so niedrig wie möglich sein, um Vielverzehrer von Lebensmitteln mit potentiell höheren PA-Gehalten und insbesondere Kinder vor einem erhöhten Gesundheitsrisiko zu schützen. Salatmischungen und Blattgemüse sollten kontinuierlich von Lebensmittelunternehmern und Handel sowie der Lebensmittel-Überwachung mit geeigneten Methoden untersucht werden. Fragen und Antworten zu PA in Lebensmitteln finden sich auf der BfR-Website.

BfR		BfR-Risikoprofil: PA-Aufnahme aus Honig, Tee (außer Früchtetee), Nahrungsergänzungsmitteln (NEM) (Stellungnahme Nr. 030/2016)				
A	Betroffen sind	Allgemeinbevölkerung [1] 				
B	Wahrscheinlichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung durch langfristigen Verzehr von Honig, Tee (außer Früchtetee) und NEM mit hohen Gehalten an PA	Praktisch ausgeschlossen	Unwahrscheinlich	Möglich	Wahrscheinlich	Gesichert
C	Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung durch langfristigen Verzehr von Honig, Tee (außer Früchtetee) und NEM mit hohen Gehalten an PA	Die Schwere der Beeinträchtigung kann variieren [2]				
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 [3]	Kontrollierbar durch Verzicht [3]	Nicht kontrollierbar	

Dunkelblau hinterlegte Felder kennzeichnen die Eigenschaften des in dieser Stellungnahme bewerteten Risikos (nähere Angaben dazu im Text der Stellungnahme Nr. 030/2016 des BfR vom 28/09/2016).

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.

[1] Zeile A

Die beschriebenen Risiken treffen insbesondere auf Vielverzehrer zu.

[2] Zeile C

Es ist zwischen akuten und chronischen Effekten zu unterscheiden. Die chronischen Effekte sind immer als schwer zu bezeichnen (Krebs, nicht reversibel).

[3] – Zeile E - Kontrollierbarkeit durch Verbraucher

Das BfR gibt in dieser Stellungnahme keine Empfehlung für Verbraucher. Diese enthalten die BfR-FAQ zu PA in Lebensmitteln. Das BfR empfiehlt zur Risikominimierung Maßnahmen des Risikomanagements. Aus Sicht des BfR sollten die PA-Gehalte in den relevanten Lebensmittelgruppen so gering wie möglich gehalten werden.

1 Gegenstand der Bewertung

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat eine Bewertung möglicher gesundheitlicher Risiken durch 1,2-ungesättigte Pyrrolizidinalkaloide (PA) in Lebensmitteln auf der Grundlage einer Abschätzung der Gesamtaufnahme unter Verwendung aktueller Gehaltsdaten in relevanten Lebensmittelgruppen vorgenommen.

2 Ergebnis

PA-Gehalte wichtiger Lebensmittelgruppen

Erstmals wurde bei der gesundheitlichen Bewertung die PA-Belastung aller wichtigen Lebensmittelgruppen berücksichtigt, für die derzeit Daten zum Vorkommen von PA vorliegen:

- Milch, Eier, Fleisch, Fruchtee:
Diese Lebensmittel haben bei Kindern und Erwachsenen keinen oder nur einen sehr geringen Einfluss auf die PA-Gesamtaufnahme.
- Honig:
Bei Kindern und Erwachsenen hat Honig einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss auf die PA-Gesamtaufnahme.
- Kräutertees (incl. Rooibostee), Schwarz-/grüner Tee:
Bei Kindern tragen Kräutertees und Eistee auf Basis von schwarzem Tee wesentlich zur PA-Aufnahme bei. Bei Erwachsenen tragen Kräutertees sowie Schwarz-/grüner Tee wesentlich zur PA-Aufnahme bei. Die abgeschätzte Gesamtaufnahme bei Kindern und Erwachsenen führt zu MOE (Margin of Exposure)-Werten deutlich unter 10.000.
- Gewürze/Kräuter:
Gewürze und Kräuter stellen möglicherweise eine relevante zusätzliche Expositionsquelle dar. Für eine abschließende Bewertung fehlen hier jedoch aktuell Informationen zu den Gehalten differenziert nach den einzelnen Sorten.
- Mehle:
Eine erste grobe Abschätzung zeigt, dass die PA-Aufnahme über Mehle einen gewissen Beitrag zur Gesamtaufnahme leisten könnte. Für eine aussagekräftige Bewertung sind jedoch zusätzliche Daten (Gehaltsdaten mit stärkerer Differenzierung und größerer Probenanzahl je Getreidesorte) nötig.
- Nahrungsergänzungsmittel (NEM):
60 % der untersuchten NEM enthielten PA, jedoch waren die PA-Konzentrationen variabel. Die höchsten Konzentrationen wurden in botanischen NEM mit Pflanzenmaterial aus PA-Bildnern gefunden. Supplemente, die Öl-basierte Extrakte von PA-bildenden Pflanzen enthalten, waren frei von PAs. Die Aufnahme von PAs über Nahrungsergänzungsmittel kann bei Produkten mit hohen PA-Gehalten deutlich über der von Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs liegen und bei kurzfristiger und längerer Einnahme erheblich zum Risiko beitragen.
- Salatmischungen, Blattgemüse (Spinat):
In der Vergangenheit hat sich das BfR bereits zu Risiken der Verunreinigung von Blattsalaten mit PA-haltigen Pflanzen geäußert (BfR 2007). Auch wenn lose Blattsalatmischungen aufgrund der Datenqualität nicht in die Expositionsschätzung einbezogen werden konnten, hält es das BfR dennoch für sinnvoll, dass Salatmischungen und Blattgemüse kontinuierlich bei Inverkehrbringern und der Lebensmittel-Überwachung mit einer geeigneten Methodik untersucht werden, um akuten Risiken durch Verunreinigung mit PA-bildenden Pflanzen vorzubeugen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die PA-Aufnahme bei Kindern im Alter von 0,5 bis unter 5 Jahren im Wesentlichen auf Kräutertees (incl. Rooibostee), Schwarzen Tee (hier insbesondere in der Form von Eistee) und Honig zurückgeht, während Früchtetee und Milch, wie auch Eier und Fleisch nur wenig beitragen. Sieht man von bestimmten Nahrungsergänzungsmitteln (NEM) ab, zeigt sich bei Erwachsenen ein ähnliches Bild. Bei Erwachsenen ist der Beitrag von Honig zur PA-Gesamtaufnahme geringer und der von grünem Tee höher als bei Kindern. Bei hohen Gehalten können NEM als zusätzliche Expositionsquelle einen sehr hohen Beitrag zur Gesamtaufnahme von PA über Lebensmittel leisten.

Bewertung der mit der PA-Aufnahme verbundenen gesundheitlichen Risiken

Die Bewertung des gesundheitlichen Risikos orientiert sich vor allem an der chronischen Toxizität bei langfristiger wiederholter Aufnahme. Dabei wird neben nicht-neoplastischen Effekten insbesondere die genotoxisch-karzinogene Wirkung als der empfindlichste Endpunkt betrachtet. Darüber hinaus müssen auch gesundheitliche Risiken durch die akute Toxizität bei höheren kurzfristigen Expositionen bewertet werden. Das BfR hat in der vorgelegten aktuellen Stellungnahme den gleichen Bewertungsansatz wie in seinen vorhergehenden Bewertungen angewendet.

➤ *Abschätzung gesundheitlicher Risiken bei akuter Exposition*

Trotz der in Einzelfällen beobachteten hohen PA-Gehalte in bestimmten Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs wird auch bei hohem Verzehr dieser Lebensmittel eine akute Gesundheitsschädigung für unwahrscheinlich gehalten. Anders stellt sich die Situation bei bestimmten Nahrungsergänzungsmitteln dar. Die Möglichkeit einer akuten Gesundheitsschädigung muss bei Nahrungsergänzungsmitteln mit hohen PA-Gehalten in Betracht gezogen werden.

➤ *Abschätzung eines möglichen Risikos nicht-neoplastischer Schäden bei chronischer Exposition*

Für die Bewertung von nicht-neoplastischen (nicht-karzinogenen) Effekten zieht das BfR einen gesundheitsbasierten Richtwert (Health Based Guidance Value, HBGV) heran. Die Ableitung des HBGV erfolgte auf der Basis eines im Tierversuch ermittelten No-Observed-Adverse-Effect-Levels (NOAEL) unter Anwendung eines geeigneten Sicherheitsfaktors. Danach ergibt sich für nicht-neoplastische chronische Schäden ein HBGV von 0,1 µg/kg KG und Tag, bei dessen Überschreitung ein erhöhtes Risiko nicht-karzinogener Schädigungen in Betracht zu ziehen ist. Bei einer Exposition unterhalb dieses Wertes ist nicht mit akuten Gesundheitsschäden zu rechnen.

Zur Bewertung des Risikos für nicht-neoplastische Schäden wurde die Gesamtaufnahme ins Verhältnis zu dem gesundheitsbasierten Richtwert (HBGV) von 0,1 µg/kg KG und Tag gesetzt. Der HBGV von 0,1 µg/kg KG/Tag wird in den Szenarien von Erwachsenen mit hoher Gesamtaufnahme (P95) überschritten.

➤ *Abschätzung eines genotoxisch-karzinogenen Risikos bei chronischer Exposition*

Zur Abschätzung des Risikos von genotoxisch und karzinogen wirkenden Substanzen legt das BfR weiterhin wie international üblich den MOE-Ansatz (Margin of Exposure) zugrunde. Dabei wird auf Basis von Tierstudien angenommen, dass für genotoxische Karzinogene ein MOE-Wert von 10.000 oder höher aus Sicht der öffentlichen Gesundheit als wenig bedenklich angesehen wird und deshalb als niedrige Priorität für Maß-

nahmen des Risikomanagements erachtet werden kann (EFSA 2005a). In der Europäischen Union gilt die Empfehlung, die Exposition gegenüber genotoxisch und kanzerogen wirkenden Substanzen so weit zu minimieren, wie dies vernünftigerweise erreichbar ist (ALARA-Prinzip: as low as reasonably achievable), da selbst geringe Aufnahmemengen, insbesondere bei regelmäßigem Verzehr, mit einer Erhöhung gesundheitlicher Risiken verbunden sein können.

Die Bewertung des genotoxischen und kanzerogenen Risikos erfolgt als Vergleich der Gesamtaufnahme über verschiedene Tees, Milch und Honig bei Kindern und Erwachsenen auf der Basis dreier Szenarien (Tabellen 4-6) mit dem BMDL (Benchmark Dose lower limit) 10-Wert von 73 µg/kg KG und Tag unter Berechnung des MOE¹.

Für Kinder ergibt sich unter Berücksichtigung der drei Szenarien eine mittlere PA-Gesamtaufnahme von 0,019 bis 0,022 µg/kg KG/Tag, welches einem MOE von 3345 bis 3745 entspricht. Für Erwachsene ergibt sich eine mittlere PA-Gesamtaufnahme von 0,026 bis 0,038 µg/kg KG/Tag, welches einem MOE von 1903 bis 2769 entspricht. Unterstellt man eine hohe Aufnahme auf Basis hohen Verzehrs, aber mittlerer Gehalte (95tes-Perzentil, P95) liegt die PA-Gesamtaufnahme für Erwachsene bei 0,108 und 0,135 µg/kg KG/Tag, was mit 542 und 677 zu den niedrigsten MOE-Werten dieser Abschätzung führt. Alle Berechnungsansätze für die erwachsene Bevölkerung und für Kinder führen somit zu Werten für den MOE deutlich unterhalb von 10.000.

Empfehlungen

- Das BfR empfiehlt, dass sich Managementmaßnahmen an der Vermeidung genotoxisch-kanzerogener Effekte als dem empfindlichsten Endpunkt orientieren sollten.
- Insgesamt empfiehlt das BfR auch nach der erneuten Bewertung gesundheitlicher Risiken unter Berücksichtigung der Gesamtbelastung über relevante Lebensmittelgruppen die Exposition der Verbraucher gegenüber genotoxischen und kanzerogen wirkenden PA aus verschiedenen Lebensmitteln so niedrig wie möglich zu halten.
- Das BfR erachtet daher nach wie vor Anstrengungen für notwendig, die PA-Gehalte in Lebensmitteln so weit wie möglich zu senken, um ein möglicherweise erhöhtes Krebsrisiko für Vielverzehrer und insbesondere für Kinder zu minimieren. Bei Letzteren ist eine höhere Empfindlichkeit für PA-bedingte Effekte in Betracht zu ziehen. Diese Anstrengungen werden insbesondere bei Kräutertees, schwarzem Tee und grünen Tee sowie bestimmten Nahrungsergänzungsmitteln für notwendig gehalten. Hier sind die Bemühungen fortzusetzen, durch Verbesserung von Anbau-, Ernte- und Reinigungsmethoden die PA-Gehalte weiter zu senken.

¹ Der Margin of Exposure-Ansatz ist zur Abschätzung des potenziellen Risikos von genotoxisch und kanzerogen wirkenden Substanzen international etabliert und wird in einem von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) erarbeiteten Gutachten als harmonisierter Ansatz für die Risikobewertung von Substanzen in Lebensmitteln mit genotoxischen und kanzerogenen Eigenschaften empfohlen. Dabei wird zur Beschreibung des Risikos, das von der Exposition gegenüber kanzerogenen und genotoxischen Substanzen in Lebensmitteln ausgeht, der MOE-Wert als Verhältnis aus der kleinsten Dosis, bei der eine geringfügige, aber messbare nachteilige Wirkung beobachtet wird, und Schätzungen zur Höhe der Exposition gegenüber der betreffenden Substanz unter Berücksichtigung unterschiedlicher Verzehrsmuster gebildet. In der Regel wird der erforderliche Referenzpunkt aus chronischen Tierstudien abgeleitet, wobei die Verwendung einer Benchmark-Dosis (BMD) und hier konkret die untere Vertrauensgrenze der Benchmark-Dosis von 10% (BMDL10) empfohlen wird. Ein auf diese Weise berechneter MOE-Wert für ein genotoxisches Kanzerogen von mindestens 10.000 wird aus Sicht der öffentlichen Gesundheit als wenig bedenklich angesehen. Die EFSA schätzt in diesem Fall das vorliegende kanzerogene Risiko eher niedrig ein und schlägt vor, Risikomanagementmassnahmen für diese Substanzen mit geringer Priorität zu behandeln.

3 Begründung

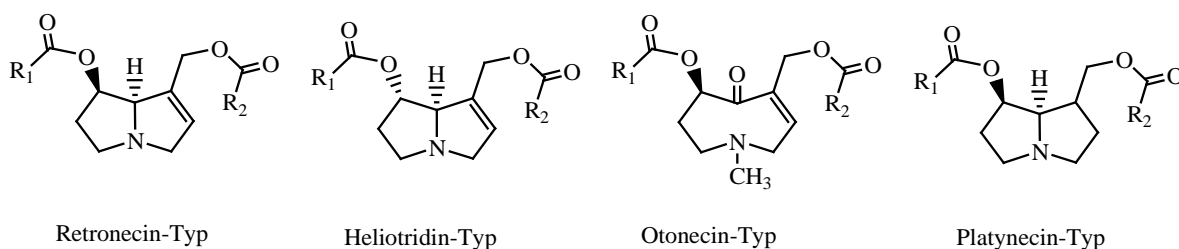
3.1 Risikobewertung

3.1.1 Agens

Pyrrolizidinalkaloide sind sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe, von denen bislang mehr als 660 verschiedene Verbindungen und deren N-Oxide bekannt sind (Bode and Dong 2015; Wiedenfeld et al. 2008). Bislang wurden PA in mehr als 350 Pflanzenarten weltweit nachgewiesen (Bunchorntavakul and Reddy 2013). Aufgrund chemotaxonomischer Überlegungen wird mit dem Vorkommen von Pyrrolizidinalkaloiden in über 6000 Pflanzenspezies gerechnet (Teuscher and Lindequist 2010). Pyrrolizidinalkaloid-haltige Pflanzen gehören vornehmlich den Familien der Korbblütler (*Asteraceae*), der Rauhlatt- oder Borretschgewächse (*Boraginaceae*) und der Hülsenfrüchtler (*Fabaceae* oder *Leguminosae*) an (Smith and Culvenor 1981). Die Zusammensetzung der Pyrrolizidin-Verbindungen und der Gehalt werden stark von den Wachstumsbedingungen und dem Alter der Pflanze beeinflusst. Darüber hinaus können die Gehalte in den unterschiedlichen Pflanzenteilen variieren (Allgaier and Franz 2015).

Unter Pyrrolizidinalkaloiden werden Ester aus einem 1-Hydroxymethylpyrrolizidin (Necinbase) und aliphatischen Mono- oder Dicarbonsäuren (Necinsäuren) verstanden. Sie können als Monoester (Veresterung einer Hydroxylgruppe) oder als Diester (Veresterung beider Hydroxylgruppen) vorliegen. Erfolgt die Veresterung mit den beiden Carboxylgruppen einer Dicarbonsäure, entsteht ein zyklischer Diester. Je nach Struktur der Necinbase werden im Wesentlichen Pyrrolizidinalkaloide vom Retronecin-, Heliotridin-, Otonecin- oder Platynecin-Typ unterschieden (Abbildung 1). Pyrrolizidinalkaloide vom Retronecin- und Heliotridin-Typ sind Diastereomere an Position C-7 (Hartmann and Witte 1995).

Abbildung 1: Strukturformeln wichtiger Necinbasen



3.1.2 Gefährdungspotenzial

Aufgrund ihrer toxischen Eigenschaften sind Pyrrolizidinalkaloide unerwünschte Stoffe in Lebensmitteln und Futtermitteln (Codex Alimentarius Commission 2011; Mattocks 1986; WHO 1988). Der im Folgenden zusammengefasste gegenwärtige Kenntnisstand zur Toxikologie bildet die Basis für die gesundheitliche Beurteilung von Pyrrolizidinalkaloiden in Lebensmitteln einschließlich Kräutertees und war auch die Grundlage der bisherigen Stellungnahmen des BfR zu dieser Thematik (BfR 2007, 2013a, b).

3.1.2.1 Strukturchemische Grundlagen

Für die typischen toxischen Wirkungen der Pyrrolizidinalkaloide, die die Leber und z. T. auch die Lunge betreffen, sind folgende Strukturmerkmale kennzeichnend (Fu *et al.* 2004; Li *et al.* 2011; Mattocks 1986; NTP 2003; Petzinger 2011a; Roeder 1992; Teuscher *et al.* 2007; WHO 1988):

- a) Doppelbindung in der 1,2-Position des Pyrrolizidinrings,
- b) Veresterung der Hydroxymethylgruppe am C-1 des Ringsystems oder - wenn vorhanden - der Hydroxygruppe am C-7,
- c) Verzweigung der Alkylseitenkette in mindestens einer der veresterten Carbonsäuren.

Pyrrolizidinalkaloiden mit 1,2-ungesättigter Necinstruktur, die mit mindestens einer verzweigten C₅-Carbonsäure verestert sind, werden hepatotoxische, kanzerogene und mutagene Wirkungen zugeschrieben (BfArM 1992; Roeder 1992). Dazu zählen die ungesättigten Pyrrolizidinalkaloide des Retronecin-, Heliotridin- und Otonecin-Typs, jedoch nicht die gesättigten Pyrrolizidinalkaloide des Platynecin-Typs (Abbildung 1).

Im Allgemeinen wird davon ausgegangen, dass sich die Wirkungen von Estern der Hydroxymethylgruppe am C-1 (Monoester) verstärken, wenn eine zweite OH-Gruppe in Position C-7 des Necins vorhanden ist. Eine weitere Wirkungsverstärkung wird angenommen, wenn diese OH-Gruppe ebenfalls verestert ist (Diester). Die stärksten toxischen und kanzerogenen Wirkungen werden zyklischen Diestern zugeschrieben (Danninger *et al.* 1983; Roeder 1992; Teuscher *et al.* 2007). In der Pflanze liegen, abgesehen von Pyrrolizidinalkaloiden des Otonecin-Typs, in der Regel Gemische der freien ungesättigten Pyrrolizidinalkaloide mit deren N-Oxiden vor (Wiedenfeld *et al.* 2008). Letzteren wird bei oraler Applikation prinzipiell eine vergleichbare Toxizität wie der reduzierten Form der Alkaloide zugeschrieben, zu der sie durch Reduktasen im Darm oder in der Leber metabolisiert werden (Molyneux *et al.* 1991).

3.1.2.2 Toxikokinetik und Wirkungsmechanismus

PA werden nach peroraler Aufnahme im Tierversuch in der Regel schnell resorbiert. Die Ausscheidung erfolgt nach teilweiser Metabolisierung vornehmlich über die Niere, zu einem geringeren Anteil mit den Faeces (NTP 2003). Der im Organismus verbleibende Anteil liegt hauptsächlich in Form von an Gewebekomponenten gebundenen Metaboliten vor (WHO 1988). Quantitative Daten zur oralen Bioverfügbarkeit von PA beim Menschen sind nicht vorhanden.

Ungesättigte PA und die aus ihnen entstehenden Pyrrolidinderivate sind placentagängig und gehen in die Muttermilch über. So wiesen Rattenföten und gesäugte Rattenjunge, deren Müttern ungesättigte PA verabreicht wurden, u. a. akute und chronische Leberschäden auf (WHO 1988).

Der Metabolismus von PA und ihren N-Oxiden umfasst sowohl toxisierende als auch detoxifizierende Schritte in der Leber. Die Leber ist somit das wesentliche Zielorgan für toxische Effekte. Vermutlich durch systemische Ausbreitung reaktiver Metaboliten können jedoch auch extrahepatische Gewebe, insbesondere die Lunge, betroffen sein (Allgaier and Franz 2015; Wiedenfeld 2011).

Zu den entgiftenden Reaktionen gehören Esterhydrolyse und N-Oxidation (Chen *et al.* 2010; WHO 1988). Die bei der Hydrolyse durch Esterasen frei werdenden Metabolite (Necinbase, Necinsäuren) scheinen toxikologisch keine Relevanz zu besitzen. Die biologische Abbaubarkeit hat dabei einen Einfluss auf die Toxizität, weshalb die stärker verzweigten Diester im

Tierexperiment meist stärker toxisch wirken, weil sie aufgrund der sterischen Behinderung der Hydrolyse langsamer metabolisiert und ausgeschieden werden. Die Stickstoffoxide der PA sind sehr gut wasserlöslich und werden schnell mit dem Urin ausgeschieden. Sie können allerdings auch durch Reduktasen im Darm oder in den Mikrosomen der Leber zur reduzierten Form der Alkaloide (PA) toxifiziert werden.

Die Toxifizierung in der Leber erfolgt in 3 Schritten zunächst unter Hydroxylierung an der Necinbase durch Cytochrom P-450-Monooxygenasen und anschließender Dehydrogenierung zu einem bereits reaktiven aber instabilen Didehydropyrrolizidinalkaloid-Derivat. Das Intermediat lagert sich zu einem aromatischen Pyrrolysystem um, das unter Bildung eines hochreaktiven Karbokations weiterreagiert. Die reaktiven alkylierenden Zwischenprodukte, insbesondere aber das Karbonium-Ion, bilden mit Sulfhydryl-, Hydroxyl- und Aminogruppen von Proteinen und Aminogruppen von Purin- und Pyrimidinbasen Protein- bzw. DNA-Addukte (Allgaier and Franz 2015). Sie werden als die Metaboliten angesehen, die die hepatotoxischen, genotoxischen und hepatokanzerogenen Wirkungen der PA bedingen (Danninger *et al.* 1983; Fu *et al.* 2007; Mattocks 1986; NTP 2003; von Borstel *et al.* 1989; Wang *et al.* 2005; Xia *et al.* 2003; Xia *et al.* 2006). Vermutlich sind systemisch verfügbare stabilere und besser wasserlösliche Metaboliten (pyrrolische Alkohole, wie (±)6,7-Dihydro-7-hydroxy-1-hydroxymethyl-5H-pyrrolizin (DHP) für die beobachteten Effekte in extrahepatischen Geweben verantwortlich (NTP 2003; WHO 1988).

Wie bereits beschrieben, ist die Leber das primäre Zielorgan PA-bedingter Schädigungen, jedoch können auch andere Organe, wie insbesondere die Lunge, betroffen sein. Für Details zur Toxizität von PA wird auf entsprechende Monographien und Übersichtsarbeiten verwiesen (Danninger *et al.* 1983; IARC 1976, 2002; Mattocks 1986; NTP 2003; WHO 1988). Insgesamt sind hinsichtlich der toxischen Effekte nach Aufnahme ungesättigter PA nicht-neoplastische Schäden und genotoxisch-kanzerogene Wirkungen unterscheidbar.

Als nicht-neoplastische Schäden treten bei Mensch und Tier Leberschädigungen auf, die zu Lebernekrosen führen können. Typisch sind venookklusive Veränderungen in der Leber, aber auch in der Lunge, wobei in der Leber eine Manifestation als Verschluss der zentralen sublobulären Lebervenen erfolgt (Allgaier and Franz 2015). Diese toxischen Effekte treten bei der Aufnahme ungesättigter PA in größeren Dosen innerhalb kurzer Zeit auf, in niedrigeren Dosen nach längerer Zeit. Die für die chronische Lebertoxizität ungesättigter PA beim Tier charakteristischen vergrößerten Hepatozyten mit großen, hyperchromatischen Zellkernen werden als morphologische Manifestation des antimitotischen Effektes ungesättigter PA angesehen.

Molekularbiologische Untersuchungen mit transkriptomischen Techniken am BfR zeigten, dass auf molekularer Ebene vor allem Transkriptionsfaktoren wie TP53, MYC oder NF- κ B Ziele der molekularen Wirkung von PA in menschlichen Lebenszellen darstellen. Zudem wurden Interaktionen mit dem Fettsäuremetabolismus sowie dem Gallensäurefluss identifiziert. Bioinformatische Analysen deuten darauf hin, dass die beteiligten Transkriptionsfaktoren FXR, LXR, SREB1 und 2 und PPARs inhibiert werden (Luckert *et al.* 2015).

Nur wenige der bislang identifizierten 660 PA und ihre N-Oxide sind im Hinblick auf genotoxisch-kanzerogene Wirkungen gut untersucht. Es wird aber davon ausgegangen, dass zumindest die Hälfte der bekannten PA genotoxisch wirken. Die diesbezüglich gut untersuchten PA Riddelliin und Lasiocarpin verursachen *in vitro* Punktmutationen (v. a. G:C nach A:T-Transversionen), Schwesterchromatidaustausche und Chromosomenaberrationen nach metabolischer Aktivierung (Fu *et al.* 2004; Mei *et al.* 2010). Die genotoxischen Effekte werden den Addukten der reaktiven alkylierenden Zwischenprodukte mit der DNA zugeschrieben.

Der Mechanismus der im Tierexperiment beobachteten kanzerogenen Wirkung ist jedoch noch nicht vollständig verstanden. *In vitro*-Studien, bei denen die Metabolisierung von Riddelliin zu DHP und Riddelliin-N-Oxid in Gegenwart von Human-Lebermikrosomen im ähnlichen Ausmaß erfolgte wie mit Ratten-Lebermikrosomen (Xia *et al.* 2006), werden, wie auch ähnliche Ergebnisse mit Retrorsin, Retrorsin-N-Oxid, Riddelliin-N-Oxid und Monocrotalin-N-Oxid (Wang *et al.* 2005), als Hinweis gedeutet, dass Ergebnisse aus Rattenversuchen zur Tumorinduktion durch PA für den Menschen relevant sind.

Speziesunterschiede bezüglich der Empfindlichkeit für PA-induzierte Toxizität werden auf Unterschiede im Gleichgewicht zwischen entgiftenden und giftenden Metabolismustwegen zurückgeführt (Fu *et al.* 2007).

3.1.2.2.1 Tierexperimentelle Daten zur Toxizität

Das gehäufte Auftreten von Leberzirrhosen bei Schlachtrindern, die Alpenkreuzkraut (*Senecio alpinus*) mit Heu und Silage gefressen hatten, sowie die mit Leberdegeneration einhergehenden Seneciosen, die bei Pferden nach Aufnahme von *Senecio*-Arten beim Weiden beschrieben wurden, sind Beispiele für Beobachtungen toxischer Wirkungen von PA aus der Nutztierhaltung (Brown 1956; Bull *et al.* 1968; Danninger *et al.* 1983; Kim *et al.* 1999; Petzinger 2011b; Pohlenz and Lüthi 1981; Roeder 1984; Sedlmaier *et al.* 1959; WHO 1988).

Im Tierversuch wird die kanzerogene Wirkung bestimmter ungesättigter PA (Lasiocarpin, Monocrotalin, Riddelliin) als gesichert angesehen und ein entsprechendes Risiko für den Menschen in Betracht gezogen (Danninger *et al.* 1983; IARC 1976, 1983, 2002; NCI 1978; NTP 1992, 2003; WHO 1988). Bei anderen ungesättigten PA deuten die Tierstudien mit der Verbindung selbst oder ihren aktiven Metaboliten ebenfalls auf eine kanzerogene Wirkung hin (z. B. Isatidin, Jacobin, Retrorsin, Seneciphyllin, Senkirkin, Petasitenin), jedoch ist hier die Datenlage unvollständig (IARC 1976, 1983, 1987; WHO 1988). Vielfach zeigten Verbindungen, die sich im Tierversuch als Kanzerogen erwiesen, auch positive Resultate bei der Mutagenitätstestung (Fu *et al.* 2004; WHO 1988). Für die Risikobewertung sind insbesondere Studien zur chronischen Toxizität an Ratten mit Riddelliin und Lasiocarpin von Bedeutung (NCI 1978; NTP 2003).

Bei der im Rahmen des National Toxicology Program (NTP)-Programms durchgeführten chronischen Studie mit Riddelliin erhielten Gruppen von 50 männlichen und 50 weiblichen Ratten 0 oder 1 mg Riddellin/kg Körpergewicht per Schlundsonde an 5 Tagen pro Woche. Zusatzgruppen von 50 weiblichen Ratten erhielten je 0,01; 0,033; 0,1 oder 0,33 mg Riddellin/kg Körpergewicht. Die Behandlung erfolgte bei den Weibchen 105 Wochen lang, bei den Männchen jedoch wegen hoher Mortalität nur für 72 Wochen. Von der Dosisgruppe die 1 mg/kg Körpergewicht erhielten starben alle Männchen vor der 70. Woche und alle Weibchen vor der 97. Woche. Bei Verabreichung von 0,033 mg/kg Körpergewicht/Tag wurden vergrößerte Hepatozyten mit großen, hyperchromatischen Zellkernen (Cytomegalie der Hepatozyten) beobachtet. Dieser Effekt wird als morphologische Manifestation des antimitotischen Effektes ungesättigter PA angesehen (Kim *et al.* 1993). Eine Dosierung von 0,01 mg/kg Körpergewicht/Tag wurde in der Studie als der No-Observed-Adverse-Effect-Level (NOAEL) für nicht-neoplastische Effekte (Endpunkt Hepatocytomegalie bei 0,033 mg/kg Körpergewicht/Tag) ermittelt. Als Ursache der hohen Mortalitätsraten in der Dosisgruppe, die 1 mg/kg Körpergewicht erhielt, wurden Haemangiosarkome in den Lebern von 86 % der Männchen und 76 % der Weibchen angesehen. In dieser Gruppe waren auch die Inzidenzen von hepatozellulären Adenomen und von Leukämie mit mononukleären Zellen bei beiden Geschlechtern signifikant erhöht. Analysen des Leberzellgewebes von weiblichen Ratten, die 3 oder 6 Monate mit Riddellin behandelt wurden, ergaben eine dosisabhängige Erhöhung der

Gesamtmenge der gebildeten vom Dehydroretronecin als Hauptmetaboliten abstammenden acht DNA-Addukte (NTP 2003).

Bei einer weiteren vom US amerikanischen National Cancer Institute 1978 durchgeführten chronischen Studie war Lasiocarpin an Ratten (Stamm Fischer 344) über 104 Wochen mit dem Futter in Dosierungen von 7, 15, und 30 mg Lasiocarpin/kg (äquivalent zu 0,35, 0,75 und 1,5 mg/kg Körpergewicht/Tag) verabreicht worden. Bei der höchsten Dosis wurde eine hohe Mortalität in beiden Geschlechtern beobachtet: Alle Weibchen waren in der 69. Woche verstorben und alle Männchen in der 88. Woche. Leberangiosarkome wurden bei 13 von 23 männlichen und 2 von 23 weiblichen Ratten in der höchsten Dosis, bei 11 von 23 männlichen und 7 von 24 weiblichen Ratten in der mittleren Dosis und bei 5 von 24 männlichen und 8 von 22 weiblichen Ratten in der niedrigsten Dosis beobachtet (NCI 1978). Aus dieser Kanzerogenitätsstudie mit Lasiocarpin wurde die niedrigste BMDL10 (benchmark dose lower confidence limit 10 %) von 0,073 mg/kg Körpergewicht/Tag aus Befunden an männlichen Ratten abgeleitet (FSA 2008; NCI 1978).

Darüber hinaus ist aus Tierversuchen die embryotoxische Wirkung bestimmter PA bekannt, jedoch sind die Daten spärlich, und es liegen keine Kenntnisse über mögliche entwicklungs-toxische Effekte am Menschen vor (Mattocks 1986; WHO 1988).

3.1.2.2.2 Vergiftungen beim Menschen

Beim Menschen sind zum Teil epidemische Lebererkrankungen mit Todesfällen beschrieben. Bekannt wurden Fälle aus Pakistan, Indien und Afghanistan (Kakar *et al.* 2010) nach Verzehr von Getreide, das mit Samen von Sonnenwenden (*Heliotropium* spp.) oder *Crotalaria*-Arten kontaminiert war. Weitere Fälle an endemischen Vergiftungen sind aus Jamaika durch sogenannte Buschtees, die *Crotalaria*- und Kreuzkraut (*Senecio*)-Pflanzenteile enthielten, bekannt.

Die toxischen Effekte der in größeren Dosen innerhalb kurzer Zeit aufgenommenen ungesättigten PA manifestieren sich beim Menschen hauptsächlich an der Leber in Form venookklusiver Veränderungen (veno-occlusive disease, VOD bzw. sinusoidales Obstruktionsyndrom SOS), wobei der Verschluss der zentralen sublobulären Lebervenen pathognomisch ist. Die Toxizitätszeichen werden oft erst einige Tage nach der Exposition wahrgenommen, sodass das Erkennen der Vergiftungsursachen oft problematisch ist. Nach akuten und subakuten Intoxikationen werden klinisch zunächst zunehmende Schmerzen im Oberbauch, sich innerhalb weniger Tage schnell entwickelnder Aszites und manchmal Oligurie und Ödeme an den Füßen beobachtet. Als Begleitsymptome können Übelkeit und Erbrechen, seltener Gelbsucht und Fieber auftreten. In der Regel ist nach wenigen Wochen eine Lebervergrößerung und -verhärtung feststellbar, oft vergesellschaftet mit massivem Pleuraerguss (Flüssigkeitsansammlung im Brustkorb). Neben den venookklusiven Veränderungen in der Leber induzieren einige PA (z. B. Monocrotalin) auch pulmonal-arterielle Hypertensien, die ein akutes Rechtsherzversagen (Cor pulmonale) zur Folge haben können (Mattocks 1986; Roeder 1984; WHO 1988).

Die akute Erkrankung bringt eine hohe Mortalitätsrate mit sich. Der Tod kann 2 Wochen bis zu mehr als 2 Jahren nach der Exposition eintreten. Eine vollständige Genesung von der hepatischen VOD (Lebervenen-Verschchlusskrankheit) ist möglich. Eine chronische Erkrankung kann sich bei den Überlebenden einer akuten hepatischen VOD oder bei langfristiger Aufnahme kleiner Mengen ungesättigter PA entwickeln und zur Leberzirrhose führen. Diese ist unspezifisch, so dass auch hier die ursächliche Diagnose schwierig ist. Kinder erscheinen empfindlicher als Erwachsene (Altaee and Mahmood 1998; Huxtable 1980; Mattocks 1986;

WHO 1990). Analoge Befunde ergaben sich aus Rattenversuchen (NTP 2003). Pathologisch ist die akute Intoxikation mit ungesättigten PA durch läppchenzentrale toxische Leberzellnekrosen gekennzeichnet (Danninger *et al.* 1983; Mattocks 1986; WHO 1988). Angaben zur letalen Dosis (LD 50) von PA nach intraperitonealer (i.p.) -Verabreichung sind Mattocks zu entnehmen (Mattocks 1986). Für Retrorsin-N-Oxid liegen Untersuchungen mit peroraler Verabreichung vor, bei denen für Ratten eine LD 50 von 48 mg/kg Körpergewicht (Verabreichung über sieben Tage) festgestellt wurde (Mattocks 1986).

Aus den Beschreibungen von Vergiftungen nach beabsichtigter oder versehentlicher Aufnahme PA-haltigen Pflanzenmaterials liegen Informationen vor, die nur begrenzt Rückschlüsse erlauben, in welchen Dosierungen ungesättigte Pyrrolizidinalkaloide beim Menschen nach kurzer oder längerfristiger Exposition Toxizität zeigen können (Codex Alimentarius Commission 2011; WHO 1988).

(a) *Akut toxische Dosen*

Es sind nur zwei Fälle in der Literatur beschrieben, die aussagekräftige Dosisangaben zu Vergiftungen nach kurzfristiger, nämlich 4- bzw. 14-tägiger Exposition enthalten. Betroffen war ein 6 Monate altes Mädchen (Körpergewicht: 6 kg) und ein 2 Monate alter Junge (Körpergewicht: unbekannt), denen *Senecio longilobus* als Kräutertee verabreicht wurde (Fox *et al.* 1978; Huxtable 1980; Stillman *et al.* 1977). Das Mädchen zeigte zunächst Aszites und Pleuraerguss, nach 2 Monaten eine sinusoidale Leberfibrose und 6 Monate später eine Leberzirrhose. Der Junge litt an Haematemesis, entwickelte eine Gelbsucht mit ausgeprägter Hepatomegalie, wies zentralnervöse Krämpfe, Bradykardie und Apnoeperioden auf und verstarb nach 6 Tagen.

Die Kräutertees enthielten bezogen auf das Trockengewicht im ersten Fall 0,3 % PA (hauptsächlich Riddelliin) und 1 % N-Oxide (hauptsächlich von Retrorsin, zu geringeren Anteilen von Seneciphyllin und Senecionin abstammend) und im zweiten Fall 0,5 % PA und 1 % N-Oxide. Anhand der Analysenbefunde der Kräuterteeaufgüsse und des Verabreichungsschemas wurde errechnet, dass das Mädchen über eine 2-wöchige Periode insgesamt zwischen 70 und 147 mg, entsprechend 12-25 mg/kg Körpergewicht (angenommenes Körpergewicht 6 kg), und der Junge (angenommenes Körpergewicht 5,5 kg) (WHO 1988) über einen Zeitraum von 4 Tagen insgesamt etwa 66 mg, entsprechend 17 mg/kg Körpergewicht an PA aufgenommen hatte. Demzufolge ergeben sich als geschätzte Tagesdosen bei dem Mädchen 0,8-1,7 mg/kg Körpergewicht und bei dem Jungen 3 mg/kg Körpergewicht für ein Gemisch von PA mit Riddelliin und Retrorsin-N-Oxid als Hauptbestandteile.

(b) *Toxische Dosen bei mittel- und längerfristiger Exposition*

In der Literatur wird ein Fall einer VOD nach viermonatiger Einnahme einer Zubereitung von „Comfrey“-Blättern (keine Angabe der *Symphytum* (Beinwell) -Spezies) beschrieben, die bis zu 0,27 g Alkaloide/kg enthielten. Zusätzlich war über einen längeren Zeitraum ein PA-haltiger Kräutertee konsumiert worden. Die Autoren schätzten, dass während sechs Monaten täglich eine Dosis von 15 µg Alkaloid/kg Körpergewicht/Tag zugeführt wurde (Hauptalkaloid: Echimidin). Diese Annahme ist allerdings mit Unsicherheiten behaftet, da die betroffene Person PA aus verschiedenen Quellen aufgenommen hat (FSA 2008; Ridker *et al.* 1985; WHO 1988).

Eine VOD, die in einem Fall tödlich verlief, wurde auch jeweils bei vier Chinesinnen nach 19- bis 46-tägigem Konsum eines Kräutertees auf der Basis von *Heliotropium lasiocarpum* diagnostiziert. Es waren schätzungsweise über 45, 46, 19 oder 21 Tage täglich 0,59, 0,49 (tödlicher Verlauf), 0,60 oder 0,71 mg PA (Heliotrin)/kg Körperge-

wicht/Tag aufgenommen worden (Culvenor *et al.* 1986; Kumana *et al.* 1983, 1985; WHO 1988).

In zwei indischen Fällen einer VOD nach 20- bis 50-tägiger Einnahme von *Heliotropium eichwaldii* zu medizinischen Zwecken wurde eine Exposition mit 3,3 mg PA (Heliotrin)/kg Körpergewicht/Tag berechnet (Datta *et al.* 1978; WHO 1988).

Bei in Afghanistan und Indien gehäuft aufgetretenen Fällen von VOD infolge des Verzehr von Getreide, das mit PA-haltigen Samen kontaminiert war, wurde geschätzt, dass über Zeiträume von sechs oder zwei Monaten täglich 0,033 bzw. 0,66 mg PA/kg Körpergewicht aufgenommen worden waren. Als Hauptalkaloide wurden Heliotrin bzw. Crotonanin und Crotaburmin angenommen (Krishnamachari *et al.* 1977; Mohabbat *et al.* 1976; Tandon *et al.* 1976; WHO 1988).

3.1.2.3 Bewertungen nationaler und internationaler Gremien

Die WHO stellte bereits 1988 fest, dass die toxischen Wirkungen der PA kumulativen Charakter besitzen. Daher können auch niedrige chronische Expositionen ein gesundheitliches Risiko darstellen (WHO 1988). Als Langzeit-Effekte beim Menschen stehen die Leberzirrhose und die Entstehung von Tumoren im Vordergrund. Bisher gibt es jedoch keine aussagekräftigen Folgestudien oder epidemiologischen Studien, in denen über längere Zeit eine Dosis-Wirkungsbeziehung untersucht worden wäre. Bezüglich der genannten Fallbeschreibung hinsichtlich einer Leber-Erkrankung nach PA-Aufnahme über Beinwellblätter (Ridker *et al.* 1985), bei der die tägliche Aufnahme 15 µg PA (Hauptalkaloid: Echimidin)/kg Körpergewicht betrug, wurde diese Dosis auf Heliotrin umgerechnet. Da PA aus *Symphytum officinale* schwächer wirksam sind, wurde aus dem Verhältnis der LD 50 Werte (i.p.-Applikation) ein Dosis-Äquivalent von 10 µg Heliotrin/kg Körpergewicht und Tag hergeleitet, von dem angenommen wurde, dass es noch zu Erkrankungen beim Menschen führt.

Für Arzneimittel wurden 1992 in Deutschland im Rahmen eines Stufenplanverfahrens nicht zu überschreitende Höchstmengen für Pyrrolizidinalkaloide mit einem 1,2-ungesättigten N-cingerüst sowie deren N-Oxide festgelegt, die nach wie vor gültig sind. Bei Arzneimitteln mit anerkannten Anwendungsgebieten gemäß Monographien nach § 25 Abs. 7 Arzneimittelgesetz (AMG) darf die tägliche Exposition bei maximaler Dosierung folgende Werte nicht übersteigen: 100 µg PA/Person bei externer Anwendung, 1 µg PA/Person bei innerer Anwendung, 10 µg PA/Person bei der Anwendung von Huflattichblättern als Teeaufguss. Bei diesen Arzneimitteln ist außerdem die empfohlene Dauer der Anwendung auf maximal 6 Wochen pro Jahr zu begrenzen und es soll bei nicht-topischer Applikation keine Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit erfolgen. Von dieser Regelung sind - neben bestimmten homöopathischen Arzneimitteln - PA-haltige Arzneimittel ausgenommen, bei deren maximaler Dosierung eine tägliche Exposition von 0,1 µg PA/Person bei innerer Anwendung und 10 µg PA/Person bei externer Anwendung nicht überschritten wird (BfArM 1992).

2014 veröffentlichte das Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) der European Medicines Agency (EMA) ein "Public statement on the use of herbal medicinal products containing toxic, unsaturated pyrrolizidine alkaloids (PAs)" (EMA 2014). Für die orale Aufnahme kam das HMPC zu folgender Aussage:

"... Risk assessment by various scientific organisation [...] deduced a permitted daily intake of 0.007 µg PA/kg body weight. Assuming a 50 kg person this would mean a daily intake of 0.35 µg per day (from all sources: food and herbal medicinal products) for adults. The potential daily intake of toxic, unsaturated PAs via food cannot be ignored especially as consumers/patients are not able to avoid them. On the basis of the available kinetic data, it seems clear that ingested PAs will be absorbed and metabolised. The HMPC concluded that the

short-time (maximum 14 days) daily intake of 0.35 µg toxic, unsaturated PAs/day from herbal medicinal products might be acceptable. ...”

Die „Australia New Zealand Food Authority“ (ANZFA) hatte sich 2001 vorwiegend mit den „non cancer effects“ beschäftigt und auf der Basis der Daten aus der vorstehenden Fallbeschreibung einen „tentative NOAEL“ für alle PA von 10 µg/kg Körpergewicht/Tag vorgeschlagen. Bei Anwendung eines Unsicherheitsfaktors von 10 würde ein PTDI (provisional tolerable daily intake) von 1 µg/kg Körpergewicht/Tag resultieren. Außerdem wurde betont, dass bisher keine Evidenzen zur Humankanzergenität von PA vorliegen (ANZFA 2001).

Die DFG-Senatskommission zur Beurteilung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Lebensmitteln (SKLM) kam 2002 zu dem Schluss, dass die Datenlage zu Gehalten von PA in Honigen, die aus PA-haltigen Pflanzen gewonnen wurden (z. B. Kreuzkraut- bzw. Natternkopf-Honig) sowie die Datenlage zur Exposition des Verbrauchers mit PA als unzureichend zu beurteilen sind. Auch wurde die Datenbasis zur Toxikologie solcher PA und zum Metabolismus beim Menschen als noch lückenhaft beurteilt, so dass keine abschließende Risikobewertung vorgenommen werden konnte. Weiterhin empfahl die SKLM, zunächst besonderes Augenmerk auf Produkte zu richten, die unter Verwendung von Pollen aus PA-haltigen Pflanzen hergestellt werden, da diese Produkte als Nahrungsergänzungsmittel in den Handel gelangen könnten und vermutlich in größeren Mengen verzehrt würden (SKLM 2002).

2005 hat das Dutch National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) „non cancer effects“ beurteilt. Hierbei hat es tierexperimentelle Untersuchungen miteinbezogen. Auf der Basis des NOAEL von 0,01 mg/kg Körpergewicht und Tag für nicht-neoplastische Veränderungen aus der chronischen Ratten-Studie mit Riddelliin und einem Unsicherheitsfaktor von 100 wurde eine „tolerierbare tägliche Aufnahme“ (tolerable daily intake, TDI) von 0,1 µg/kg Körpergewicht/Tag abgeleitet. Hinsichtlich der Risikobewertung einer krebserzeugenden Wirkung der PA hat das RIVM aus derselben Studie eine sog. „Virtually Safe Dose“ (VSD) für PA von 0,00043 µg/kg Körpergewicht und Tag abgeleitet. Dieser Wert gibt jene Dosis an, die noch zu einem erhöhten Krebs-Risiko von eins zu einer Million führen soll (RIVM 2014).

Das englische „Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and Environment“ (COT) hat 2008 ebenfalls „non cancer effects“ bewertet. Aus der Ratten-Studie mit Riddelliin (NTP 2003) wurde unter Anwendung eines Unsicherheitsfaktors von 100 und einem NOAEL von 0,01 mg/kg Körpergewicht/ Tag abgeleitet, dass unterhalb von 0,1 µg Riddelliin/kg Körpergewicht/ Tag „non-cancer-effects“ nicht zu erwarten sind. Das COT empfiehlt dabei, dass das Verhältnis der LD 50 Werte benutzt werden kann, um andere PA in Riddelliin-Äquivalente umzurechnen. Hinsichtlich ihrer krebserzeugenden Wirkung wurden PA vom englischen COT als Gruppe mit kumulativer Wirkung angesehen. Hierbei wurde die niedrigste BMDL10 von 0,073 mg/kg Körpergewicht/Tag zugrunde gelegt, die aus der Studie mit Lasiocarpin an männlichen Ratten (NCI 1978) abgeleitet worden war, um den MOE (Margin of Exposure) für einzelne PA oder deren Summe abschätzen zu können. Gemäß den Richtlinien der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) wurde von einem MOE von 10.000 ausgegangen (EFSA 2005b). Auf dieser Basis kam das COT zu dem Schluss „*MOEs of 10.000 and above, corresponding to doses of up to 0.007 µg /kg body weight/day, would be unlikely to be of concern.*“ (FSA 2008).

Das BfR hatte in einer ersten Risikobewertung von PA in Lebensmitteln den Bewertungsansatz angewandt, der im Zusammenhang mit dem o. g. Stufenplanverfahren für PA-haltige Arzneimittel 1992 etabliert wurde. Dabei war, wie bei bestimmten Arzneimitteln, auch für den Lebensmittelbereich gefordert worden, dass die maximale Tageszufuhr von 0,1 µg

PA/Person möglichst nicht überschritten werden sollte (BfArM 1992). In einer neueren Stellungnahme vom 11.08.2011 (BfR 2013a) empfahl das BfR nun auf der Basis des in der EU üblichen MOE-Ansatzes zur Risikobewertung von genotoxisch-karzinogenen Stoffen in Lebensmitteln und unter Bezug auf das Ergebnis des Expertengesprächs "Pyrrolizidinalkaloide in Honig" vom 04. März 2010, die Gesamtexposition des Verbrauchers mit genotoxischen und karzinogen wirkenden 1,2-ungesättigten Pyrrolizidinalkaloiden (PA) aus verschiedenen Lebensmitteln so niedrig wie möglich zu halten. In Übereinstimmung mit der Bewertung des COT wurde außerdem empfohlen, dass eine Tageszufuhr von 0,007 µg ungesättigten PA/kg Körpergewicht möglichst nicht überschritten werden sollte. Dies entspricht der Einhaltung eines MOE von mindestens 10.000. Nach Auswertung von Analysendaten zum Vorkommen von PA in Honig erachtete das BfR Anstrengungen für notwendig, die PA-Gehalte in Honig zu senken, um mögliche Risiken für Vielverzehrer von Honig und insbesondere Kinder zu minimieren. Dieses Vorgehen zur gesundheitlichen Bewertung akuter und chronischer Aufnahmen von PA wurde auch für die BfR-Stellungnahme 018/2013 „Pyrrolizidinalkaloide in Kräutertees und Tees“ vom 5. Juli 2013 angewandt. Das BfR kam darin zu dem Schluss, dass bei Durchschnittsverzehrern (Erwachsene und Kinder) von Kräutertee und Tee, die keine bestimmte Sorte favorisieren, eine Beeinträchtigung der Gesundheit durch eine chronische Aufnahme von PA unwahrscheinlich sei, da die MOE-Werte oberhalb von 10.000 liegen. Jedoch lag auf Basis erster analytischer Daten bei Personen, die häufig große Mengen von Kräutertee und Tee verzehren, der MOE-Wert für die Aufnahme von PA deutlich unterhalb von 10.000. Daher empfahl das BfR Maßnahmen zur Senkung der PA-Gehalte in Tees und Kräutertees (BfR 2013b).

Das Gremium für Kontaminanten in der Lebensmittelkette (CONTAM) der EFSA hatte 2007 im Rahmen einer Stellungnahme zur Bewertung von Pyrrolizidinalkaloiden als unerwünschte Substanzen in Futtermitteln Kenntnislücken bezüglich der Exposition aufgezeigt und darauf hingewiesen, dass das Vorkommen von PA in Honig besondere Beachtung verdient. Weiterhin wurde empfohlen, sich bei der analytischen Überprüfung zum Vorkommen in Futtermitteln auf die PA Senecionin, Seneciphyllin, Erucifolin, Monocrotalin, Trichodesmin, Heliotrin, Indicin, Intermedin und Lycopsamin zu konzentrieren (EFSA 2007). Im Jahr 2011 wurde vom CONTAM-Panel der EFSA ein neues Gutachten zur Risikobewertung von Pyrrolizidinalkaloiden in Lebens- und Futtermitteln veröffentlicht (EFSA 2011). Auch in diesem Gutachten wurde der MOE-Ansatz zur Abschätzung des potenziellen Krebsrisikos, das von der Exposition mit PA in Lebensmitteln ausgeht, gewählt. Als Referenzpunkt wurde ebenfalls die aus der Studie mit Lasiocarpin an männlichen Ratten (NCI 1978) abgeleitete BMDL10 von 0,073 mg/kg Körpergewicht/Tag angenommen. Obwohl es möglicherweise noch weitere Quellen der PA-Exposition in Betracht zog, sah sich das CONTAM-Gremium aufgrund fehlender Daten nicht in der Lage, die Exposition durch andere Lebensmittel als Honig zu quantifizieren. Bei Kleinkindern und Kindern, die große Mengen an Honig verzehren, folgte das Gremium in Übereinstimmung mit dem BfR, dass der MOE-Wert deutlich unter 10.000 liegen könne, was auf „mögliche Gesundheitsbedenken“ hindeutet.

Auch Institutionen der WHO waren mit der Bewertung von PA befasst. So wurden verschiedene PA durch die International Agency for Research on Cancer (IARC) in die Kategorie 2B als „possibly carcinogenic to humans“ eingestuft (IARC 1983, 1987, 2002).

In einem 2011 veröffentlichten „Discussion Paper on Pyrrolizidine alkaloids“ des Codex Committee on Contaminants in Food wurden verfügbare Bewertungen, Regulierungen, Analysemethoden sowie Daten zum Vorkommen und zur Toxizität von Pyrrolizidinalkaloiden zusammengefasst und Empfehlungen für eine künftige Bewertung durch JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) sowie für die Einrichtung eines „Code of Practice“ zur Vermeidung und Reduzierung der Kontamination mit PA gegeben (Codex Alimentarius Commission 2011). Entsprechende Empfehlungen zu „Management of the

„presence of PA-containing plants“ und „Control of plant release and spread“ wurden inzwischen von der Codex Alimentarius-Kommission erarbeitet und veröffentlicht (Codex Alimentarius Commission 2014).

Im Juni 2015 wurden PA erstmalig vom Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) bewertet. Eine kurze Zusammenfassung der vorläufigen Ergebnisse der Bewertung liegen vor (JECFA 2015). Allerdings ist der vollständige endgültige Bericht bislang nicht publiziert. Grundlage der Bewertung bildet die im Rahmen des NTP-Programms durchgeführte chronische Ratten-Studie mit Riddelliin. Hieraus wurde eine BMDL10 von 182 µg/kg Körpergewicht pro Tag für Haemangiosarkome in der Leber bei weiblichen Ratten, die mit Riddelliin behandelt worden waren (NTP 2003) für eine MOE-Abschätzung benutzt. Die Exposition wurde für Kinder und Erwachsene basierend auf dem Verzehr von Honig und Tee abgeschätzt und folgender Schluss gezogen: *“... The calculated MOEs for high adult consumers of tea and honey and for average tea consumption by children indicated a concern....”*

Das BfR ist der Auffassung, dass die im Unterschied zu den publizierten Bewertungen verschiedener Institutionen hier von JECFA zugrunde gelegte NTP-Studie mit Riddelliin zur Ableitung eines BMDL10-Wertes weniger geeignet ist, da zur Modellierung nur die beiden höchsten Dosisstufen mit positivem Effekt zur Verfügung stehen und somit die Qualität der zu dieser Substanz vorliegenden Daten für eine Modellierung ungeeignet ist. Selbst wenn man die auf den beiden Studien (NTP-Studie 2003, NCI-Studie 1978) beruhenden BMDL10-Werte als gleichwertig ansehen würde, wäre aus Sicht des BfR mit Blick auf den Verbraucherschutz der konservativere Wert aus der Lasiocarpin-Studie (BMDL10: 0,073 mg/kg KG/Tag) zu wählen. Das BfR hält daher in Übereinstimmung mit der Bewertung der EFSA (EFSA 2011) nach wie vor an dem auf der Lasiocarpin-Studie beruhenden Bewertungsansatz fest.

3.1.3 Analytik

Das BfR hat alle zur Risikobewertung herangezogenen Daten zum Vorkommen der PA in den verschiedenen Lebensmitteln durch direkte Bestimmung von Einzelsubstanzen und anschließender Summenbildung ermittelt. Die zur Bestimmung der PA in Honigen sowie in Kräutertees und Tees eingesetzten Analysemethoden wurden im Rahmen eines Forschungsprojektes im BfR entwickelt und sowohl im BfR als auch im internationalen Ringversuch validiert (BfR 2013c, 2014a, b, 2015; Bodi *et al.* 2014). Diese Methoden wurden zur Bestimmung der PA-Gehalte in Gewürzen bzw. für die Untersuchung von Mehlen und pflanzlichen Nahrungsergänzungsmitteln angepasst und nochmals im BfR validiert.

Die Extraktion der PA erfolgte im Rahmen des BfR-Projektes aus den Tee- und Kräutertee-Trockenprodukten, während die Extraktion der PA im Rahmen des von der EFSA finanzierten Projektes (Mulder *et al.* 2015) für Tee- und Kräuterteeproben aus dem Teeaufguss erfolgte. Die Bestimmung der PA in Lebensmitteln tierischer Herkunft wurde mit einer im RIKILT entwickelten und inhouse validierten Analysemethode durchgeführt.

Nach einer sauren Extraktion mit verdünnter Schwefelsäure bzw. Ameisensäure (Ausnahme Mehl: methanolische Extraktion) wurden die Extrakte der Lebensmittel tierischen Ursprungs zunächst mit Hexan entfettet. Anschließend erfolgte eine Reinigung und Anreicherung der PA aus den Extrakten aller Lebensmittel mittels Festphasenextraktion. Die Messung der PA erfolgte mittels flüssigchromatographischer Trennung und anschließender massenspektrometrischer Detektion (LC-MS/MS).

Analysiert wurden je nach Stand der Analytik die 17, 28 bzw. 35 als Standardsubstanz kommerziell verfügbaren PA (Echimidin, Echimidin-N-Oxid, Erucifolin, Erucifolin-N-Oxid, Europin, Europin-N-Oxid, Florosenin, Heliotrin, Heliotrin-N-Oxid, Intermedin, Indicin-N-oxid, Integerrimin, Integerrimin-N-Oxid, Jacobin, Jacobin-N-Oxid, Jacolin, Lasiocarpin, Lasiocarpin-N-Oxid, Lycopsamin, Lycopsamin-N-Oxid, Monocrotalin, Monocrotalin-N-Oxid, Retrorsin, Retrorsin-N-Oxid, Otosenin, Senecionin, Senecionin-N-Oxid, Seneciphyllin, Seneciphyllin-N-Oxid, Senecivernin, Senecivernin-N-Oxid, Senkirkin, Trichodesmin und Trichodesmin-N-Oxid). Die Identifizierung dieser PA in den Proben erfolgte durch Vergleich der Retentionszeiten mit denen der Standardsubstanzen sowie der massenspektrometrischen Detektion von mindestens zwei Übergängen des jeweiligen Molekül-Ions auf substanzspezifische Fragment-Ionen.

Validierungsdaten der Methoden sind dem Bericht zur Methodvalidierungsstudie (BfR 2015) und dem Bericht des EFSA-Projektes zu entnehmen (Mulder *et al.* 2015). In Tabelle 1 sind die ermittelten Nachweis- und Bestimmungsgrenzen der Methode für die 17 Analyten in Kräutertee und Tee zusammengestellt.

Tabelle 1: Nachweis (NWG)- und Bestimmungsgrenzen (BG) in µg/kg nach DIN ISO 32645 (DIN ISO 32645 2008) in Kräutertee und Tee, Honig und Mehl (Ergebnisse der BfR-Validierung).

Analyt	Tee		Honig		Mehl (Weizen)	
	NWG	BG	NWG	BG	NWG	BG
Echimidin	0,9	2,9	0,15	0,42	0,08	0,26
Echimidin-N-Oxid	-	-	-	-	0,20	0,61
Erucifolin	-	-	-	-	0,16	0,48
Erucifolin-N-Oxid	-	-	-	-	0,23	0,71
Europin	-	-	-	-	0,09	0,28
Europin-N-Oxid	-	-	-	-	0,18	0,55
Heliotrin	0,9	2,9	0,13	0,37	0,08	0,25
Heliotrin-N-oxid	5,3	13,3	-	-	0,17	0,53
Intermedin	1,5	4,7	0,13	0,35	0,11	0,35
Intermedin-N-Oxid	-	-	-	-	0,16	0,50
Jacobin	-	-	-	-	0,21	0,65
Jacobin-N-Oxid	-	-	-	-	0,28	0,85
Lasiocarpin	1,1	3,4	0,07	0,21	0,16	0,48
Lasiocarpin-N-oxid	5,4	12,2	-	-	0,17	0,52
Lycopsamin	1,2	3,9	0,09	0,24	0,07	0,22
Lycopsamin-N-Oxid	-	-	-	-	0,09	0,29
Monocrotalin	1	3,2	0,22	0,59	0,09	0,30
Monocrotalin-N-oxid	2	6,2	0,2	0,55	0,22	0,66
Retrorsin	49,1	151,8	0,13	0,35	0,20	0,62
Retrorsin-N-oxid	16,5	48,7	0,11	0,29	0,33	1,07
Senecionin	22,1	64,1	0,15	0,42	0,19	0,60
Senecionin-N-oxid	15,8	46,8	0,13	0,35	0,27	0,87
Seneciphyllin	2,4	7,8	0,1	0,27	0,16	0,52
Seneciphyllin-N-oxid	5,6	14,3	0,17	0,47	0,20	0,62
Senecivernin	-	-	-	-	0,21	0,66
Senecivernin-N-Oxid	-	-	-	-	0,22	0,69
Senkirkin	1,7	5,3	0,1	0,27	0,10	0,32
Trichodesmin	1,1	3,5	0,23	0,62	0,07	0,23

3.1.4 Vorkommen von PA in Lebensmitteln und Exposition

3.1.4.1 Datengrundlage

3.1.4.1.1 Gehaltsdaten

Zum Zeitpunkt der Bearbeitung lagen dem BfR Daten zu Gehalten an Pyrrolizidinalkaloiden (PA) in Lebensmitteln aus drei Quellen vor: vom BfR, vom BVL und von der EFSA. Die Daten aus diesen Quellen wurden daraufhin geprüft, welche für die Expositionsschätzung geeignet sind. Zur Auswahl entsprechender Daten wurden folgende Kriterien festgelegt:

- (1) der Erhebungszeitraum
- (2) die Anzahl der analysierten PAs, von denen die Summen gebildet wurden

(3) die Probenanzahl.

Lagen für ein Lebensmittel Daten aus verschiedenen Quellen vor, so wurde festgelegt, dass nach Möglichkeit die neuesten Daten zugrunde gelegt wurden, um mögliche Änderungen in den Gehalten nach Bekanntwerden der Problematik in 2013 zu berücksichtigen. Da die Summengehalte der PAs von der Anzahl der eingehenden Stoffe abhängen, ist die Anzahl der untersuchten PAs pro Lebensmittel relevant. Auf Grundlage der aktuell zur Verfügung stehenden Analytik wurde festgelegt, dass nur Daten berücksichtigt werden, in denen mindestens 17 PAs untersucht wurden. Um ein 95. Perzentil (P95) der Gehaltsdaten zu schätzen, welches sich vom Maximalgehalt unterscheidet, wurde eine Probenanzahl von mindestens 20 Proben je Lebensmittel angestrebt.

Die BfR-Daten wurden im Zeitraum von 2011 bis 2014 erhoben, und es wurden je nach Stand der Analytik 17 oder 28 verschiedene PAs pro Lebensmittel analysiert. Es lagen Daten zu Honig, verschiedenen Teesorten sowie zu Senf, Mehl und Gewürzen vor, wobei die Probenanzahl zwischen 1 und 129 schwankte. Eine detaillierte Darstellung der Daten ist in Anhang 1 zu finden.

Die BVL-Daten wurden im Zeitraum von 2012 bis 2015 erhoben und sind sehr inhomogen in Bezug auf die Probenanzahl als auch auf die Anzahl der analysierten PAs. Insgesamt lagen 1357 Proben zu verschiedenen Teesorten, Honig und Imkereierzeugnissen, Gewürzen, Frischgemüse, Gemüseerzeugnisse, Fertiggerichte, Säuglingsnahrung und Nahrungsergänzungsmitteln vor. Die Anzahl der analysierten Stoffe schwankt zwischen 1 und 27. Sofern die gleiche Anzahl an PAs gemessen wurde, waren es nicht notwendigerweise die gleichen PAs, sondern es konnten auch verschiedene Analyten darunter vorhanden sein. Die Summengehalte sind deshalb nur bedingt vergleichbar. Die vom BVL erhobenen Daten sind detailliert im Anhang 2 dargestellt.

Die EFSA-Daten wurden zwischen Januar 2014 und April 2015 erhoben, und es wurden entweder 28 oder 35 einzelne PAs analysiert, die zur Summenbildung herangezogen wurden. Die Probenzahl je Lebensmittel lag zwischen 8 und 205, wenn man die Nahrungsergänzungsmittel (NEM) gesondert betrachtet. Von der EFSA lagen Daten zu verschiedenen Teesorten, Milch- und Milchprodukten, Eier, Säuglingsanfangs- und Folgenahrung, Fleisch, Leber sowie NEM vor. Detaillierte Informationen zu den EFSA-Daten sind in Anhang 1 aufgeführt.

Auf Basis der oben formulierten Kriterien wurden bei mehreren vorliegenden Datenquellen für ein Lebensmittel vorwiegend die EFSA-Daten für die Expositionsschätzung herangezogen, weil diese den neuesten Stand widerspiegeln und die Summengehalte von 28 bzw. 35 einzelnen Stoffen darstellen. An zweiter Stelle stehen die BfR-Daten, die im Zeitraum 2012 bis 2014 mit 17 bzw. 28 einzelnen Stoffen analysiert wurden. Daten vom BVL wurden für die Expositionsschätzung nicht verwendet, da hier zumeist weniger Stoffe pro Lebensmittel eingingen, die Gehaltsdaten älteren Datums oder die Probenzahlen zu gering waren, um statistisch belastbare Aussagen ableiten zu können.

In die Auswertung konnten die Lebensmittelgruppen aus Tabelle 2 einbezogen werden. Die ausgewählten Daten wurden für die Expositionsschätzung so aufbereitet, dass bei den einzelnen Stoffen die Einträge „<LOD“ durch „0“ und „<LOQ“ durch die entsprechende Nachweisgrenze ersetzt wurden und anschließend über die einzelnen Stoffe summiert wurde, d. h. es wurde ein modifizierter lower bound-Ansatz verwendet. In der Schätzung der langfristigen (chronischen) Exposition wurden nur mittlere Gehaltsdaten berücksichtigt.

Tabelle 2: Gehaltsdaten für die Expositionsschätzung in µg/kg

Lebensmittel	Quelle	N	MW*	Median	P95
Honig	BfR	129	10,95	2,14	40,15
Brennnesseltee	BfR	27	272,33	158,06	857,07
Fencheltee	BfR	44	53,37	4,19	221,98
Früchtetee	BfR	14	1,81	0	7,60
Grüner Tee	EFSA	26	423,04	24,52	1471,53
Kamillentee	EFSA	35	272,43	123,99	1192,39
Kräutertee	EFSA	20	437,06	178,49	1800,41
Pfefferminztee	EFSA	30	494,29	192,69	2989,96
Rooibostee	EFSA	22	596,79	241,88	1672,00
Schwarzer Tee	EFSA	33	571,18	116,93	3620,42
Tee mit Saft	BfR	15	0,34	0	3,14
Milch	EFSA	182	0,005	0	0,04
Mehle	BfR	29	0,41	0	2,14
Gewürze	BfR	40	265,18	4,92	1857,51

* Mittelwert

Weiterhin wurden folgende Lebensmittelgruppen untersucht, in denen keine PAs gefunden wurden, so dass diese nicht in die Expositionsschätzung einbezogen wurden:

- Joghurt (27 Proben)
- Käse (Gouda/Emmentaler, Brie/Camembert) (34 Proben)
- Säuglingsanfangsnahrung (Milchpulver 0-6 Monate) (8 Proben)
- Folgenahrung (Milchpulver 6-36 Monate) (17 Proben)
- Rindfleisch (80 Proben)
- Schweinefleisch (79 Proben)
- Geflügelfleisch (83 Proben)
- Rinderleber (11 Proben)
- Schweineleber (10 Proben)
- Hühnerleber (10 Proben)

Darüber hinaus wurden 205 Proben Eier untersucht, von denen alle bis auf zwei Proben keine PAs enthielten. In zwei Proben kam jeweils ein Stoff vor, der nachweisbar war, aber unterhalb der Bestimmungsgrenze lag. Zu Senf lagen acht Proben vor, von denen einzelne Analyten in allen Proben zwar nachweisbar, aber keine Werte bestimmbar waren.

3.1.4.1.2 Verzehrdaten

Als Datengrundlage hinsichtlich des Lebensmittelverzehr bei Jugendlichen und Erwachsenen diente die Nationale Verzehrstudie II (NVS II) des Max Rubner-Institutes (MRI). Die NVS II ist die zurzeit neueste repräsentative Studie zum Verzehr der deutschen Bevölkerung. Die Studie, bei der etwa 20.000 Personen im Alter zwischen 14 und 80 Jahren mittels drei verschiedener Erhebungsmethoden (Dietary History, 24h-Recall und Wiegeprotokoll) zu ihrem Ernährungsverhalten befragt wurden, fand zwischen 2005 und 2006 in ganz Deutschland statt. Die Auswertungen basieren auf den Daten der beiden unabhängigen 24h-Recalls der NVS II, die in einem computergestützten Interview mittels „EPIC-SOFT“ erhoben wurden. Es wurden Daten von 13.926 Personen, von denen beide Interviews vorlagen, ausgewertet. Aufgrund des Vorliegens von Verzehrangaben zu einzelnen Tagen ist die Methode der 24h-

Recalls sowohl für Expositionsschätzungen bei akuten als auch bei chronischen Risiken geeignet (Krems *et al.* 2006; MRI 2008)). Für die Aufnahmeschätzungen wurden die individuellen Körpergewichte der Befragten zugrunde gelegt.

Bei der Auswertung wurde der langfristige (chronische) und kurzfristige (akute) Verzehr der entsprechenden Lebensmittel betrachtet. In den Daten der NVSII (24h-Recall) wurde der Verzehr von Brennnesseltee, Fencheltee, Kamillentee und Pfefferminztee nicht genannt. Grundlage für die Expositionsschätzung waren folglich Verzehrdaten zu Honig, Kräutertee (nns²), schwarzem Tee, grünem Tee, Rooibostee, Früchtetee und Milch. Darüber hinaus wurden noch Verzehrdaten zu Mehl und im Speziellen Frankfurter Grüne Soße/Borretsch betrachtet, die jedoch nicht in die Gesamtbewertung eingeflossen sind.

Als Datengrundlage zum Lebensmittelverzehr für Kinder wurden Verzehrdaten aus der VELS-Studie herangezogen (Banasiak *et al.* 2005; Hesecker *et al.* 2003). Die Studie wurde zwischen 2001 und 2002 an 816 Säuglingen und Kleinkindern im Alter zwischen 6 Monaten bis unter 5 Jahren in ganz Deutschland durchgeführt. Die Eltern haben für jedes Kind zweimal 3-Tage-Ernährungsprotokolle über alle verzehrten Lebensmittel geführt. Für die Aufnahmeberechnung wurden Verzehrdaten der Kinder mit dem individuellen Körpergewicht zugrunde gelegt. Aufgrund des Vorliegens von Verzehrangaben zu einzelnen Tagen sind die 2x3-Tage Ernährungsprotokolle sowohl für Expositionsschätzungen bei akuten als auch bei chronischen Risiken geeignet, wobei die Nutzung von wenigen Einzeltagesmessungen für die Berechnung einer lebenslangen Aufnahme mit Unsicherheiten verbunden ist, die insbesondere bei Aussagen zu detaillierten Lebensmittelgruppen oder bei Schätzungen mit einem hohen Prozentsatz Nichtverzehrer zu beachten sind.

Bei der Auswertung wurde der langfristige und kurzfristige Verzehr der Kinder betrachtet, die nicht mehr gestillt wurden. Als Grundlage für die Expositionsschätzung standen Honig, Kräutertee (nns), Kamillentee, Pfefferminztee, Fencheltee, Tee mit Saft³, Eistee auf Schwarzbasis⁴, Rooibostee, grüner Tee, Früchtetee und Milch zur Verfügung. Aufgrund der wenigen Verzehrer von Brennnesseltee wurden diese mit den Verzehrnern von Kräutertee (nns) zusammengefasst und bei der Expositionsschätzung mit den Gehaltsdaten von Kräutertee verknüpft.

3.1.4.2 Expositionsschätzung

3.1.4.2.1 Kurzfristige (akute) Exposition

Bei Betrachtung der kurzfristigen PA-Aufnahme wird das 95. Perzentil der über den Befragungszeitraum individuell höchsten Verzehrsmenge an einem einzelnen Tag zugrunde gelegt. Dieses wird mit dem 95. Perzentil der Gehalte multipliziert. Es wurde davon ausgegangen und berücksichtigt, dass 200 ml Teeaufguss einer Trockenmasse von 2 g entsprechen. Die kurzfristige Aufnahme bezieht sich immer auf ein einzeln betrachtetes Lebensmittel und nicht wie in der langfristigen Betrachtung auf die Gesamtaufnahme über alle Lebensmittel.

² nns: nicht näher spezifiziert, d. h. Kräutertee ohne Kenntnisse über Art der Kräuter
Bei Erwachsenen ist keine Differenzierung verschiedener Kräuterteesorten möglich, so dass Kräutertee (nns) alle Kräuterteesorten miteinschließt.

Bei Kindern ist eine separate Aussage zu Pfefferminztee, Fencheltee und Kamillentee möglich, so dass diese Kräuterteesorten nicht bei Kräutertee nns enthalten sind (siehe Abbildung 3).

³ Für Kinder werden im Lebensmitteleinzelhandel verzehrfertige Getränke angeboten, die z. B. zu 2/3 aus Früchtetee und 1/3 aus Apfelsaft bestehen.

⁴ Kinder trinken in der Regel keinen schwarzen Tee, aber Eistee, der auf Basis von Schwarzem Tee hergestellt wird.

Alle Werte liegen bei Kindern unterhalb von 2 µg/kg Körpergewicht (KG) und Tag sowie bei Erwachsenen unterhalb 1 µg/kg KG und Tag (Tabellen 3 und 4).

Tabelle 3: Kurzfristige PA-Aufnahme (µg/kg KG und Tag) bei Kindern

	Kurzfristige PA-Aufnahme
Honig	0,059
Kräutertee nns	0,720
Kamillentee	0,771
Pfefferminztee	1,026
Fencheltee	0,142
Tee mit Saft	0,003
Eistee auf Basis von schwarzem Tee	1,749
Rooibostee	0,464
Grüner Tee	0,302
Früchtetee	0,004
Milch	0,002

Tabelle 4: Kurzfristige PA-Aufnahme (µg/kg KG und Tag) bei Erwachsenen

	Kurzfristige PA-Aufnahme
Honig	0,036
Kräutertee nns	0,484
Schwarzer Tee	0,864
Rooibostee	0,437
Grüner Tee	0,350
Früchtetee	0,002
Milch	< 0,0005

3.1.4.2.2 Langfristige (chronische) Exposition

Für die Expositionsschätzung wurden die mittleren Gehalte mit den Verzehrdaten von VELS und NVSII für alle Probanden auf individueller Ebene verknüpft, über alle betrachteten Lebensmittelgruppen summiert und dann der Median und das 95. Perzentil der resultierenden Aufnahme betrachtet, um eine Aussage über alle Probanden zu erhalten. Dabei wurde berücksichtigt, dass 200 ml Teeaufguss einer Trockenmasse von 2 g entsprechen. Die Verwendung mittlerer Gehalte stellt dabei den Durchschnittsverzehrer dar, der mal höher und mal niedriger belastete Sorten der betrachteten Lebensmittel verzehrt. Das beschriebene Szenario stellt eine Langzeitaufnahme dar.

Anteil einzelner Lebensmittelgruppen an der Gesamtaufnahme

Auf Basis aller Probanden kann separat für jedes Lebensmittel der jeweilige Anteil der einzelnen Lebensmittelgruppen an der mittleren Gesamtaufnahme an PAs dargestellt werden. Abbildung 2 stellt die Ergebnisse für Kinder der VELS-Studie (alle Befragte) dar und zeigt, dass der Anteil an der Gesamtaufnahme von PA durch Kräutertee (nns), Pfefferminztee und Eistee auf Basis schwarzem Tee am höchsten ist. Honig, Kamillen-, Fenchel- und Rooibostee leisten einen geringeren Beitrag zur Gesamt-PA-Aufnahme. Der Anteil von Milch, Früchtetee und grünem Tee fällt gering aus.

Abbildung 2: Anteil der Lebensmittel an der mittleren Gesamtaufnahme, Kinder VELS

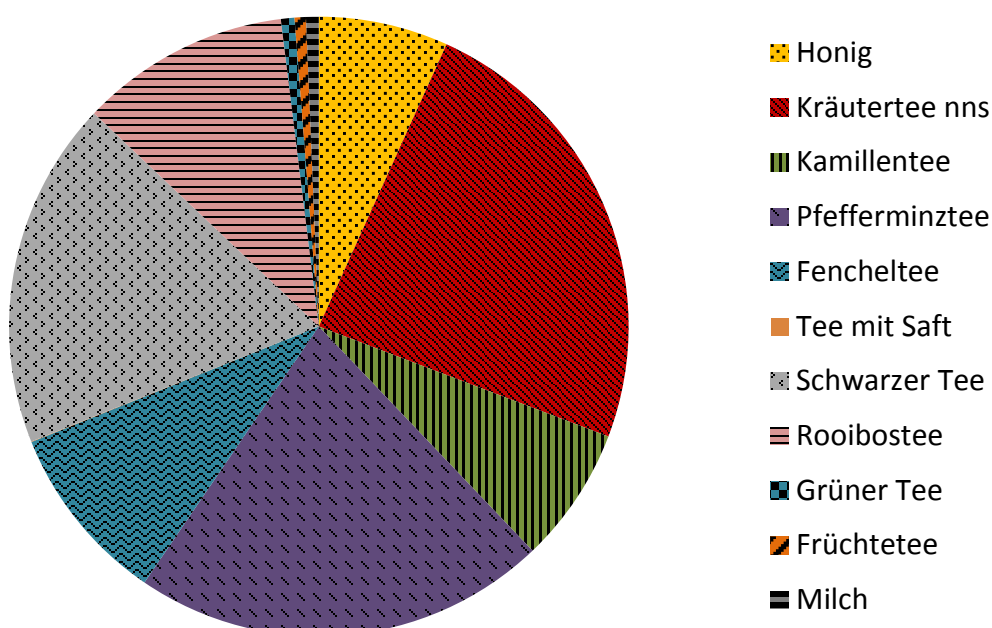
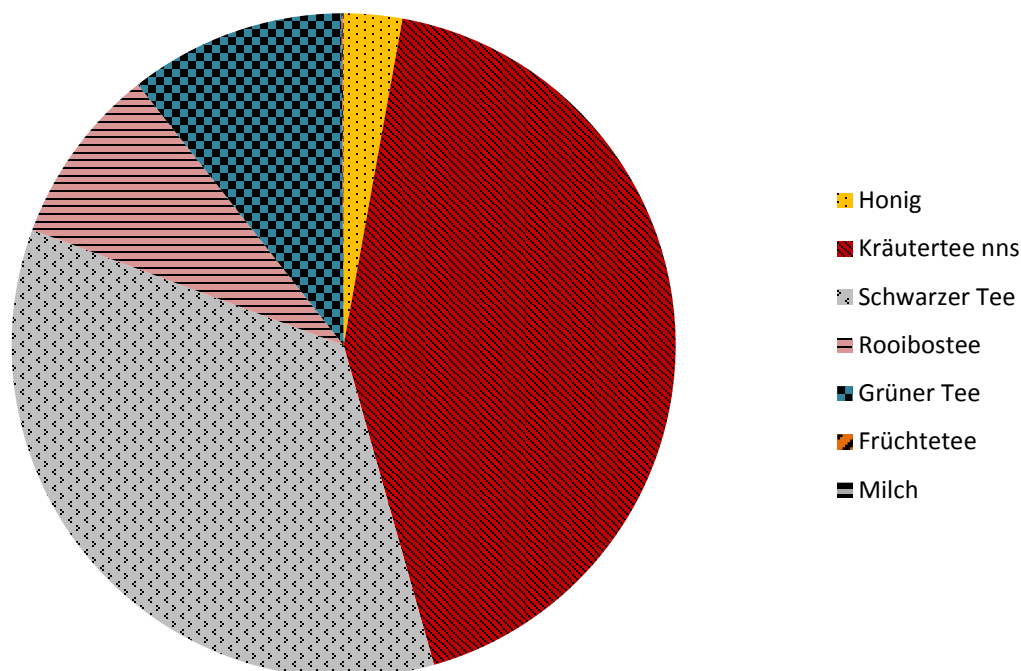


Abbildung 3 zeigt die Situation für die Erwachsenen der NVS II (alle Befragte) und verdeutlicht, dass der Anteil an der Gesamtaufnahme von PA durch Kräutertee (nns) und schwarzem Tee am höchsten ist. Rooibostee, grüner Tee und Honig beeinflussen die PA-Gesamtaufnahme im Vergleich zu der Expositionssituation für Kinder weniger stark. Der Anteil von Früchtetee und Milch fällt sehr gering aus.

Abbildung 3: Anteil der Lebensmittel an der mittleren Gesamtaufnahme, Erwachsene NVS II



PA-Aufnahme über einzelne Lebensmittel

Die PA-Aufnahme von Kindern (nur Verzehrer) durch die einzelnen Lebensmittelgruppen ist in Tabelle 5 dargestellt. Die mittlere PA-Aufnahme (Median) durch Honig bei den Verzehrer liegt bei 0,002 µg/kg Körpergewicht (KG) und Tag, eine hohe Aufnahme (P 95) bei 0,005 µg/kg KG und Tag. Der Anteil der Honigverzehrer liegt bei Kindern bei 26 %. Die mittlere PA-Aufnahme (Median) durch Eistee auf Schwarzeebasis liegt mit 0,018 µg/kg KG bzw. im P95 bei 0,083 µg/kg KG/Tag am höchsten, wobei zu beachten ist, dass der Anteil der Verzehrer mit 4 % klein ist.

Tabelle 5: PA-Aufnahme $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht und Tag bei Kindern durch einzelne Lebensmittel, (Basis: VELS, nur Verzehrer, P95 bezieht sich auf hohe Verzehrsmengen und mittlere Gehalte)

	Anteil Verzehrer in %	Median	P95
Honig	26	0,002	0,005
Kräutertee nns	9	0,013	0,066
Kamillentee	4	0,005	0,059
Pfefferminztee	9	0,010	0,060
Fencheltee	16	0,002	0,018
Tee mit Saft	6	< 0,0005	< 0,0005
Eistee auf Schwarzteebasis	4	0,018	0,083
Rooibostee	4	0,014	0,080
Grüner Tee	1	0,005	0,020
Früchtetee	37	< 0,0005	< 0,0005
Milch	80	< 0,0005	< 0,0005

Die PA-Aufnahme der Erwachsenen (nur Verzehrer) durch die einzelnen Lebensmittelgruppen ist in Tabelle 6 dargestellt. Die mittlere PA-Aufnahme (Median) durch Honig bei den Verzehrer liegt bei 0,002 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG und Tag, eine hohe Aufnahme (P95) bei 0,007 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG und Tag. Der Anteil der Honigverzehrer liegt bei 17 %. Die mittlere PA-Aufnahme (Median) durch Rooibostee liegt mit 0,026 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG und Tag bzw. im P95 bei 0,093 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG/Tag am höchsten, wobei zu beachten ist, dass der Anteil der Verzehrer dieser Teesorte bei 4% liegt.

Tabelle 6: PA-Aufnahme $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht und Tag bei Erwachsenen durch einzelne Lebensmittel (Basis: NVS II, nur Verzehrer, P95 bezieht sich auf hohe Verzehrsmengen und mittlere Gehalte)

	Anteil Verzehrer in %	Median	P95
Honig	17	0,002	0,007
Kräutertee nns	22	0,019	0,083
Schwarzer Tee	16	0,022	0,092
Rooibostee	4	0,026	0,093
Grüner Tee	6	0,019	0,075
Früchtetee	10	< 0,0005	< 0,0005
Milch	55	< 0,0005	< 0,0005

PA-Gesamtaufnahme bei Kindern und Erwachsenen

Die PA-Gesamtaufnahme bezieht sich auf Lebensmittel des allgemeinen Verzehr und berücksichtigt die Lebensmittel Tee (mit allen o. g. Sorten), Milch und Honig. Da eine Betrachtung aller Befragter durch viele Nichtverzehrer verzerrt würde, sind in drei Szenarien die Verzehrer von Kräutertee (nns) (Tabelle 7), Rooibostee (Tabelle 8) bzw. schwarzem Tee (Tabelle 9) als Grundgesamtheit gewählt worden. Zu deren Aufnahme über Tee ist die Aufnahme über andere Tees, Milch und Honig addiert worden. Die Gesamtaufnahme bei Kindern und Erwachsenen wurde dem toxikologischen Referenzwert einer BMDL10 von 73 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG und Tag gegenübergestellt und ein MOE-Wert berechnet. In Bezug auf nicht-neoplastische Schäden wird die Aufnahme ins Verhältnis zum gesundheitsbasierten Richtwert (Health Based Guidance Value, HBGV) von 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG und Tag gesetzt.

Für Kinder ergibt sich eine PA-Gesamtaufnahme (Basis Verzehrer Kräutertee (nns)) im Mittel von 0,019 µg/kg KG und Tag, welches einem MOE von 3745 entspricht. Erwachsene haben im P95 eine PA-Gesamtaufnahme von 0,108 µg/kg KG und Tag und damit den niedrigsten MOE von 677. Der HBGV von 0,1 µg/kg KG/Tag wird in Szenario 1 von Erwachsenen mit hoher Gesamtaufnahme (P95) um 8 % überschritten. (Tabelle 7)

Tabelle 7: PA-Gesamtaufnahme und MOE bei Kindern und Erwachsenen, Basis: Verzehrer von Kräutertee (nns)

	Kinder		Erwachsene	
	Median	P95*	Median	P95*
Gesamtaufnahme in µg/kg KG/Tag	0,019	0,079	0,026	0,108
MOE**	3745	921	2769	677

* Das 95te-Perzentil repräsentiert eine hohe Aufnahme auf Basis hohen Verzehr, aber mittlerer Gehalte. Personen mit durchgehend hohen Gehalten in den getrunkenen/ verzehrten Lebensmitteln hätten eine höhere Aufnahme.

** Toxikologischer Referenzwert $BMDL_{10} = 73 \mu\text{g/kg KG/Tag}$ (EFSA 2011).

Legt man die Aufnahme von Rooibostee zugrunde und addiert alle weiteren relevanten Lebensmittel hinzu, so ergibt sich ein vergleichbares Bild. Die niedrigste PA-Gesamtaufnahme zeigt sich bei Kindern (Median) mit einem MOE von 3345, die höchste PA-Gesamtaufnahme liegt bei Erwachsenen (P95) mit einem MOE von 542 vor. Bei einer hohen Gesamtaufnahme (P95) von Erwachsenen wird der HBGV in Szenario 2 um 35 % überschritten (Tabelle 8).

Tabelle 8: PA-Aufnahme und MOE bei Kindern und Erwachsenen, Basis: Verzehrer von Rooibostee

	Kinder		Erwachsene	
	Median	P95*	Median	P95*
Gesamtaufnahme in µg/kg KG/Tag	0,022	0,080	0,038	0,135
MOE**	3345	908	1903	542

* Das 95te-Perzentil repräsentiert eine hohe Aufnahme auf Basis hohen Verzehr, aber mittlerer Gehalte. Personen mit durchgehend hohen Gehalten in den getrunkenen/ verzehrten Lebensmitteln hätten eine höhere Aufnahme.

** Toxikologischer Referenzwert $BMDL_{10} = 73 \mu\text{g/kg KG/Tag}$ (EFSA 2011).

Bei den Erwachsenen und Kindern wurde die PA-Gesamtaufnahme auch auf der Basis „Verzehrer von schwarzem Tee (Kinder: Eistee auf Basis Schwarztee)“ bestimmt (Tabelle 9), d. h. Schwarzer Tee wurde zugrunde gelegt und alle weiteren relevanten Lebensmittel hinzuaddiert. Die niedrigste PA-Gesamtaufnahme zeigt sich bei Kindern (Median) mit einem MOE von 3476, die höchste PA-Gesamtaufnahme liegt bei Erwachsenen (P95) mit einem MOE von 646 vor. Auch in Szenario 3 wird bei einer hohen Gesamtaufnahme (P95) von Erwachsenen der HBGV um 13 % überschritten. Diese Werte sind denen der Szenarien 1 „Basis

Kräutertee (nns)“ und 2 „Basis Rooibostee“ sehr ähnlich, d. h. die PA-Gesamtaufnahme unterscheidet sich bei Vorlieben für unterschiedliche Teesorten nicht.

Tabelle 9: PA-Aufnahme und MOE bei Kindern und Erwachsenen, Basis: Verzehrer von Schwarztee

	Kinder		Erwachsene	
	Median	P95*	Median	P95*
Gesamtaufnahme in µg/kg KG/Tag	0,021	0,083	0,029	0,113
MOE**	3476	880	2517	646

* Das 95te-Perzentil repräsentiert eine hohe Aufnahme auf Basis hohen Verzehr, aber mittlerer Gehalte. Personen mit durchgehend hohen Gehalten in den getrunkenen/ verzehrten Lebensmitteln hätten eine höhere Aufnahme.

** Toxikologischer Referenzwert $BMDL_{10} = 73 \mu\text{g/kg KG/Tag}$ (EFSA 2011).

3.1.4.3 Weitere mögliche Expositionsquellen

3.1.4.3.1 Nahrungsergänzungsmittel

Gehaltsdaten zu Nahrungsergänzungsmitteln (NEM) lagen ausschließlich von der EFSA vor (BVL: 1 Probe zu NEM, diese nicht nachweisbar). Es wurden insgesamt 191 Proben analysiert (Details s. Anhang 3). 60 % der NEM wiesen PA-Gehalte auf, wobei die Konzentrationen eine sehr hohe Variabilität von <LOD bis 2.410.275 µg/kg PA als Summe von 28 analysierten PAs vorlag (Mulder *et al.* 2015). Dieser maximal gemessene Wert wurde in einem Nahrungsergänzungsmittel (Kapsel) festgestellt, welches Wasserdost (*Eupatorium cannabinum*) als Inhaltsstoff enthielt. Wasserdost gehört zu den Korbblütlern und ist eine PA-bildende Pflanze. In öl-basierten NEM mit oder ohne PA-bildende Pflanzen wurden keine PAs gefunden.

Aufgrund der hohen Variabilität und der unterschiedlichen Anwendungsbereiche und Dosierung für die jeweiligen Nahrungsergänzungsmittel ist eine generelle Betrachtung vergleichbar zu den Lebensmittelgruppen nicht angemessen. Folglich wurden vier verschiedene Szenarien betrachtet, die den möglichen Bereich einer zusätzlichen Aufnahme von PAs über NEM verdeutlichen (s. Tabelle 10). Die Nahrungsergänzungsmittel wurden dazu in trockene NEM und Bienenprodukte (Pollen, Bienenharz, Gelée Royal) unterteilt. Es wurde jeweils für ein trockenes NEM und ein Bienenprodukt ein mittlerer und ein hoher Gehalt gewählt und die auf der Verpackung beschriebene Dosis pro Tag als Verzehrsmenge zugrunde gelegt. Aufgrund fehlender Angaben zur Dosierung des maximal gemessenen Wertes konnte dieses Produkt nicht zugrunde gelegt werden.

Tabelle 10: PA-Aufnahme über NEM in µg/kg KG und Tag

Präparat	Dosis pro Tag in g		Gehalt in µg/kg	Aufnahme in µg/kg KG und Tag
trockenes Produkt 1	1 Kapsel	0,4	157	0,001
trockenes Produkt 2*	2 Kapseln	0,5	1077547	8,980
Bienenprodukt 1 (Gelée Royal Kapsel)	1 Kapsel	0,5	48	0,0004
Bienenprodukt 2 (Pollen)	1 Teelöffel	10	1326	0,221

* Präparat mit zweithöchstem Gehalt.

Die PA-Aufnahmemengen verdeutlichen v. a. bei hohen Gehalten der NEM eine sehr hohe zusätzliche Expositionsquelle zur Gesamtaufnahme über Lebensmittel. Wie die Tabelle im Anhang 3 zeigt, kann die Aufnahme bei einzelnen Nahrungsergänzungsmitteln möglicherweise auch noch über den dargestellten Bereichen liegen.

3.1.4.3.2 Mehle

Es lagen insgesamt 29 Proben zu Mehlen verschiedener botanischer Provenienz vor, die im BfR analysiert wurden. Aufgrund der geringen Probenanzahl war keine statistische Auswertung für einzelne Mehlsorten möglich, so dass über alle beprobten Mehle ein mittlerer Gehalt von 0,41 µg/kg berechnet wurde, der wegen des geringen Umfanges und der Diversität der Mehle in der Stichprobe jedoch in seiner Aussagekraft sehr eingeschränkt ist. Die Einzeldaten zu Mehlen sind in Anhang 4 dargestellt. Es fällt auf, dass in dieser Stichprobe Kichererbsenmehl, Braunhirsemehl, Quinoamehl und Buchweizenmehl höher mit PA belastet sind als Mehle aus Weizen, Dinkel oder Roggen. Rückschlüsse für die Risikobewertung lassen sich hieraus wegen der geringen Anzahl untersuchter Proben jedoch nicht ziehen. Die für die Expositionsschätzung zugrunde gelegte Verzehrsmenge für Mehle beruht auf dem Verzehr von „Getreide gesamt“, d. h. ohne Berücksichtigung von Verarbeitungsfaktoren, so dass eine Überschätzung vorliegt. Weiterhin schließt „Getreide gesamt“ alle Mehlsorten mit ein, auch wenn keine Gehaltsdaten zu bestimmten Mehlen vorlagen.

Die Expositionsschätzung ergibt folglich eine grobe Schätzung einer möglichen zusätzlichen PA-Aufnahme über Mehle. Diese liegt bei Erwachsenen bei langfristigem, mittleren Verzehr und mittleren Gehalten bei 0,001 µg/kg KG/Tag. Die PA-Aufnahme bei Kindern liegt bei langfristigem, mittleren Verzehr und mittleren Gehalten bei 0,002 µg/kg KG/Tag. Der PA-Aufnahme über Mehle insgesamt kommt damit vermutlich eine untergeordnete Rolle zu, auch vor dem Hintergrund der beschriebenen konservativen Vorgehensweise. Allerdings scheint eine weitere Beprobung von Mehlen erforderlich, um einzelne Mehlsorten spezifisch bewerten zu können.

3.1.4.3.3 Borretsch/Frankfurter Grüne Soße

Borretsch, auch Gurkenkraut genannt, ist eine Gewürzpflanze und als PA-bildende Pflanze bekannt, die charakteristisch in der „Frankfurter Grünen Soße“ eingesetzt wird. Gehaltsdaten von Borretsch lagen aus keiner der drei genannten Quellen vor, so dass eine Literaturrecherche durchgeführt wurde. Als Basis für die Expositionsschätzung wurde ein Gehalt von 253 µg/kg Frischgewicht Borretschblätter zugrunde gelegt (Cramer *et al.* 2013). Im Vergleich

zu den Wertebereichen bei Gewürzen/Kräutern (s. Tabelle 11) sowie zu den Gehaltsdaten (Median) aller Lebensmittel, die der Expositionsschätzung zugrunde liegen, liegt dieser Wert im oberen Bereich.

Verzehrmengen von Frankfurter Grüner Soße liegen bei Kindern nach der VELS-Studie nicht vor. In der NVS II liegt der Anteil Verzehrer von Frankfurter Grüner Soße bei 0,1 %. Hier liegt der mittlere Verzehr bei Betrachtung der Verzehrer bei 0,5 g/kg KG/Tag. Nach Rezeptrecherche in Online-Rezeptdatenbanken (www.chefkoch.de, meiste Klicks, beste Bewertung) liegt der Anteil Borretsch in der Frankfurter Grünen Soße bei ca. 2-3 %, so dass sich eine mittlere zusätzliche PA-Aufnahme bei Erwachsenen von 0,004 µg/kg KG/Tag für Verzehrer von Frankfurter Grüner Soße ergibt.

3.1.4.3.4 Gewürze/Kräuter

Es lagen 40 Proben von Gewürzen und Kräutern vor, die vom BfR analysiert wurden (Einzeldaten im Anhang 5). Die Streuung der Gehalte war sehr groß und reichte von 0-5000 µg/kg. Aufgrund der Datengrundlage musste von einer Expositionsschätzung über Gewürze/Kräuter abgesehen werden, da unklar ist, ob die Streuung der Gehalte auf verschiedene Gewürze/Kräuter oder auf eine Streuung innerhalb eines Gewürzes zurückzuführen ist. Zusätzlich zu den Kennzahlen der Gehalte in Tabelle 2 wurden die Gehalte Wertebereichen zugeordnet (s. Tabelle 11), um ein besseres Bild der Gehalte zu erlangen.

Tabelle 11: Anzahl Proben je Wertebereich von Gewürzen/Kräutern.

Wertebereich (µg/kg)	Anzahl Proben
0	16
1 - < 100	15
100 - < 200	2
200 - < 1000	5
ca. 3000 - < 5000	2

Gewürze und Kräuter werden pro Tag gesehen in kleinen Mengen verzehrt, aber unterliegen einem regelmäßigen und langfristigen Verzehr. Um Gewürze und Kräuter in die Gesamtbeurteilung der PA-Aufnahme einzubeziehen, müssten einerseits weitere Gehaltsdaten erhoben werden, die für jedes Gewürz/Kraut eine ausreichende Anzahl Proben aufweist. Weiterhin sollten auch die gängigen Gewürze/Kräuter wie z. B. Pfeffer berücksichtigt werden. In diesem Rahmen wären auch Gehalte von Borretsch wünschenswert. Andererseits ist die Datengrundlage zu Gewürzen/Kräutern in Verzehrsstudien generell mit Unsicherheiten belastet, da ihr Verzehr oft nicht dokumentiert ist und so von einer Unterschätzung der Verzehrsmenge auszugehen ist.

3.1.5 Risikocharakterisierung

Bei der Expositionsschätzung wurde die PA-Belastung aller wichtigen Lebensmittelgruppen berücksichtigt:

- (a) Bei Kindern im Alter von 0,5 bis unter 5 Jahren geht die PA-Aufnahme vor allem auf den Konsum von Kräutertees (incl. Rooibostee), schwarzem Tee und Honig zurück, während Früchtetee, grüner Tee und Milch, wie auch Eier und Fleisch nur wenig beitragen.

- (b) Sieht man von bestimmten Nahrungsergänzungsmitteln (NEM) ab, zeigt sich bei Erwachsenen ein ähnliches Bild. Hier ist der Anteil an der Gesamtaufnahme von PA durch Kräutertee und Schwarzen Tee am höchsten. Der Beitrag von Honig zur Gesamtaufnahme ist bei Erwachsenen geringer als bei Kindern. Bei hohen PA-Gehalten können NEM als zusätzliche Expositionsquelle einen sehr hohen Beitrag zur Gesamtaufnahme von PA über Lebensmittel darstellen

Generell orientieren sich Aussagen zur Notwendigkeit der Begrenzung der PA-Aufnahmen durch Lebensmittel vor allem an den Effekten der chronischen Toxizität. Diese Effekte sollen soweit wie möglich vermieden werden. Dabei wird neben nicht-neoplastischen Effekten insbesondere die genotoxisch-karzinogene Wirkung als der empfindlichste Endpunkt betrachtet. Hierbei werden chronische Aufnahmen der relevanten Lebensmittel zugrunde gelegt. Darüber hinaus sind auch mögliche Risiken akuter Toxizität bei kurzfristigen, höheren Expositionen zu bewerten.

Wie in den Abschnitten 3.1.2.2.1 und 3.1.2.2.2 ausführlich dargestellt, liegen zur akuten und chronischen Toxizität von PA zahlreiche Untersuchungsbefunde aus Beobachtungen an Nutztieren und aus tierexperimentellen Studien, aber auch aus Beschreibungen zahlreicher Vergiftungsfälle bei Menschen, u. a. infolge endemisch aufgetretener Intoxikationen durch Lebensmittelkontaminationen, vor.

3.1.5.1 Kurzeitenaufnahme von PA

Bei der kurzfristigen Aufnahme von PA zeigt sich eine höhere Belastung von Kindern im Vergleich zur erwachsenen Bevölkerung (Tabellen 3 und 4). Ein einmaliger Verzehr eines hoch belasteten Lebensmittels ist durchaus als realistisch einzuschätzen.

Für eine dosisorientierte Risikoabschätzung kommt der Vergleich mit den unter 3.1.2.2.2 (a) geschilderten Vergiftungsfällen bei Kindern in Betracht. Die geschätzte Aufnahme einer Alkaloidmischung mit Riddelliin und Retrorsin-N-Oxid als Hauptbestandteile hatte bei einem 2 Monate alten Jungen in Dosen von 3 mg/kg KG/Tag (= 3000 µg/kg KG/Tag) über 4 Tage zum Tode geführt und bei einem 6 Monate alten Mädchen in Dosen von 0,8-1,7 mg/kg KG/Tag (= 800-1700 µg/kg KG/Tag) über 14 Tage nach Aszites und Pleuraerguss nach 2 Monaten eine Leberfibrose verursacht, die nach 6 Monaten in eine Leberzirrhose übergegangen war.

Betrachtet man als „worst case“ den Verzehr eines Eisteegetränks auf der Basis von schwarzem Tee, wobei ein Kind 1,749 µg PA/kg KG/Tag konsumieren würde (Tabelle 3), ergibt sich zu der letalen Dosis des Jungen ein Abstand von über Faktor 1715 und der Leberzirrhose-verursachenden Dosis des Mädchens ein Abstand von 457 bis 972. Daher ist aus Sicht des BfR bei kurzfristiger Aufnahme (z. B. bei 14-tägiger Verzehr) von hoch PA belasteten Kräutertee-/Teegetränken, die den in den Tabelle 3 und 4 dargestellten Werten entsprechen, eine akute Gesundheitsschädigung unwahrscheinlich.

Anders stellt sich die Situation bei bestimmten Nahrungsergänzungsmitteln dar. Geht man davon aus, dass durch ein Nahrungsergänzungsmittel 8,98 PA µg/kg KG/Tag und mehraufgenommen werden können (Tabelle 10 sowie Erläuterungen im Text), verbleibt zu der letalen Dosis des Jungen nur noch ein Abstand von < 334. Der Abstand zu der bei dem Mädchen Leberzirrhose-verursachenden Dosis liegt nur noch bei einem Faktor von weniger als 89 bis 189. Das BfR zieht hier die Möglichkeit einer akuten Gesundheitsschädigung in Betracht.

Bei PA-Aufnahmemengen, die den für nicht-neoplastische chronische Schäden abgeleiteten HBGV von 0,1 µg/kg KG und Tag nicht unterschreiten, ist nicht mit akuten Gesundheitsschäden zu rechnen.

3.1.5.2 Langzeitaufnahme von PA

Dosis-Wirkungs-Zusammenhänge in Bezug auf nicht-neoplastische Schäden wurden insbesondere für Nager gut untersucht, sodass aus einer Ratten-Studie mit Riddelliin unter Anwendung eines Unsicherheitsfaktors von 100 und einem NOAEL von 0,01 mg/kg Körpergewicht/Tag ein gesundheitsbasierter Richtwert (HBGV) von 0,1 µg PA/kg Körpergewicht/ Tag für nicht-neoplastische Schädigungen abgeleitet werden kann. Unterhalb von 0,1 µg PA/kg Körpergewicht/Tag (HBGV) sind keine nicht-neoplastische Schädigungen zu erwarten.

Setzt man die Gesamtaufnahme ins Verhältnis zum HBGV, zeigt sich, dass der HBGV in den Szenarien von Erwachsenen mit hoher Gesamtaufnahme (P95) um 8-35 % überschritten wird.

Hinsichtlich ihrer krebserzeugenden Wirkung werden die einzelnen PA als Gruppe mit kumulativer Wirkung berücksichtigt. Bei der Bewertung kanzerogener Effekte legt das BfR den MOE (Margin of Exposure)-Ansatz zugrunde. Als Grundlage für die MOE-Abschätzung wird der aus Daten der chronischen Ratten-Studie mit Lasiocarpin abgeleitete BMDL10 (Benchmark Dose Lower Confidence Limit, 10 %) von 0,073 mg/kg Körpergewicht/Tag herangezogen. Danach werden tägliche Dosen von 0,007 µg PA/kg Körpergewicht hinsichtlich möglicher Krebsrisiken als wenig bedenklich angesehen.

Der von JECFA (JECFA 2015) beschrittene Weg, sich bei der Bewertung auf Daten aus der NTP-Studie mit Riddellin zu beziehen, wird vom BfR aus mehreren Gründen als weniger geeignet verworfen:

- (1) Die im Unterschied zu den publizierten Bewertungen verschiedener Institutionen von JECFA zugrunde gelegte NTP-Studie mit Riddelliin (NTP 2003) zur Ableitung eines BMDL10-Wertes wird als weniger geeignet angesehen, da zur Modellierung nur die beiden höchsten Dosisstufen mit positivem Effekt zur Verfügung stehen. Damit sind die (auch von JECFA verwendeten) üblichen Dosis-Wirkungs-Modelle nicht sinnvoll anwendbar. Bei der Lasiocarpin-Studie wurden bei drei Dosisstufen Effekte beobachtet (NCI 1978).
- (2) Selbst wenn man die auf den beiden genannten Studien beruhenden BMDL10-Werte als gleichwertig ansehen würde, wäre aus Sicht des BfR mit Blick auf den Verbraucherschutz der konservativere Wert aus der Lasiocarpin-Studie (BMDL10: 0,073 mg/kg KG/Tag) zu wählen.

Zur gesundheitlichen Bewertung der chronischen Exposition wird die Gesamtaufnahme über verschiedene Tees, Milch und Honig bei Kindern und Erwachsenen auf der Basis dreier Szenarien (Tabellen 7-9) mit geeigneten Referenzwerten ins Verhältnis gesetzt. Dabei erfolgt die Beschreibung des Risikos der genotoxisch-kanzerogenen Wirkung durch Vergleich mit der BMDL10 von 73 µg/kg Körpergewicht und Tag unter Berechnung der MOE-Werte.

- Für Kinder resultiert unter Berücksichtigung der drei Szenarien eine mittlere PA-Gesamtaufnahme von 0,019 bis 0,022 µg/kg KG/Tag, welches einem MOE von 3345 bis 3745 entspricht.

- Für Erwachsene ergibt sich eine mittlere PA-Gesamtaufnahme von 0,026 bis 0,038 µg/kg KG/Tag, welches einem MOE von 1903 bis 2769 entspricht. Unterstellt man eine hohe Aufnahme auf Basis hohen Verzehrs, aber mittlerer Gehalte (95ten-Perzentil, P95), liegt die PA-Gesamtaufnahme für Erwachsene bei 0,108 und 0,135 µg/kg KG/Tag, was mit 542 und 677 zu den niedrigsten MOE-Werten dieser Abschätzung führt.
- In allen Berechnungsansätzen resultieren somit für die erwachsene Bevölkerung und für Kinder MOE-Werte deutlich unterhalb von 10.000.

3.1.6 Beurteilung der Qualität der verfügbaren Daten

3.1.6.1 Beurteilung der Datenlage aus toxikologischer Sicht

Die Datenlage zur Toxikologie 1,2-ungesättigter Pyrrolizidinalkaloide ist sehr umfangreich. Zur akuten und chronischen Toxizität liegen aussagekräftige Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen und Beschreibungen zahlreicher Vergiftungsfälle beim Menschen vor (BfR 2013b). Es ist als gesichert anzusehen, dass 1,2-ungesättigte Pyrrolizidinalkaloide in hohen Dosen bei akuter und in niedrigeren Dosen bei mittel- bis längerfristiger Exposition bei Menschen wie auch bei Nagern zu nicht-neoplastischen Leberschäden führen und auch andere Organe, wie insbesondere die Lunge, betroffen sein können. Aus einer Studie an Ratten mit Riddelliin kann abgeleitet werden, dass unterhalb von 0,1 µg PA/kg Körpergewicht/ Tag (HBGV) nicht-neoplastische Schädigungen nicht zu erwarten sind. An der Relevanz dieses aus dem Tierversuch abgeleiteten quantitativen Bewertungsansatzes für den Menschen besteht kein Zweifel. Dies bestätigt sich beispielsweise auch in einem Vergleich mit der niedrigsten bekannten Dosis, die gemäß einem Fallbericht beim Menschen nach mittelfristiger Exposition bereits zu nicht-neoplastischen Leberschädigungen führte: So wurde davon ausgegangen, dass geschätzte Aufnahmen von 15 µg PA/kg Körpergewicht/Tag über sechs Monate eine VOD induziert hatten (BfR 2013b). Die beschriebenen Dosis-Wirkungs-Zusammenhänge sind als gesichert anzusehen.

Bezüglich der krebserzeugenden Wirkung von PA liegen eindeutig positive Befunde aus Tierversuchen mit Nagern vor, jedoch fehlen aussagekräftige Studien beim Menschen (z. B. epidemiologische Studien oder follow up-Untersuchungen bei Vergiftungsfällen über längere Zeiträume). Basierend auf vorliegenden Befunden zu Metabolismus, Genotoxizität und Kanzerogenität wird vom BfR wie auch von EFSA aber davon ausgegangen, dass PA auch beim Menschen kanzerogen wirken können. Dementsprechend stufte auch die IARC verschiedener PA in die Kategorie 2B als „possibly carcinogenic to humans“ ein (BfR 2013b; IARC 1983, 1987, 2002).

Hinsichtlich ihrer krebserzeugenden Wirkung werden die einzelnen PA als Gruppe mit kumulativer Wirkung berücksichtigt. Voraussetzung hierfür ist, dass für alle nachweisbaren PA eine dem Lasiocarpin äquivalente krebserzeugende Potenz angenommen wird. Allerdings sind nur wenige der bislang identifizierten 660 PA und ihren N-Oxiden im Hinblick auf genotoxisch-kanzerogene Wirkungen gut untersucht, so dass vergleichende Aussagen zur krebserzeugenden Wirkung einzelner PA derzeit nicht möglich sind. Unterschiede in der Wirkpotenz der einzelnen PA gehen somit nicht in die Betrachtung ein. Dieser Unsicherheit wurde bei der Ableitung von Health Based Guidance Values (HBGV) für „non-cancer-effects“ oder MOE-Werten bei der Betrachtung von Krebsrisiken aber nicht durch einen zusätzlichen Unsicherheitsfaktor Rechnung getragen, da bei der Ableitung dieser Werte auf die niedrigsten bekannten Referenzdosen Bezug genommen wurde (BMDL10 von 0,073 mg Lasiocar-

pin/kg Körpergewicht/Tag als Basis für die MOE-Abschätzung und NOAEL von 0,01 mg Riddelliin/kg Körpergewicht/Tag für die Ableitung eines HBGV).

Eine Verstärkung der lebertoxischen Wirkung der PA kann sich durch Interaktion mit anderen lebertoxischen Stoffen ergeben, die wie z. B. wie Aflatoxine als bekannte Kontaminanten der Nahrungskette gleichzeitig mit PA-haltigen Lebensmitteln aufgenommen werden können. Dies könnte zu einer Unterschätzung des bestehenden Gesundheitsrisikos führen. Eine Wirkungsverstärkung muss auch bei bestehender Leberschädigung, z. B. während oder infolge viraler Infektionen, in Betracht gezogen werden.

3.1.6.2 Beurteilung der Qualität der Datenlage aus chemisch-analytischer Sicht

Die verwendeten Analysenmethoden entsprechen dem aktuellen Stand der Wissenschaft. Durch die Verwendung von Referenzstandards ist eine eindeutige Identifizierung der PA sichergestellt. Es wurden ausschließlich validierte Analysenmethoden angewendet. Die Eignung der Methoden für die quantitative Bestimmung von PA in den jeweiligen Lebensmitteln wird durch Daten aus BfR-Validierungen und Methodendvalidierungsstudien belegt.

Kritische Faktoren der verwendeten Analytik, denen besondere Beachtung zukommen sollte, sind die Probenahme und die Quantifizierung unter Berücksichtigung des Einflusses des jeweiligen Probenmaterials. In den akkreditierten Laboratorien, in denen die Analysen durchgeführt wurden, ist der Einfluss dieser Faktoren bekannt und wird neben zahlreichen Qualitätssicherungsmaßnahmen berücksichtigt.

3.1.6.3 Beurteilung der Qualität der zur Expositionsschätzung verwendeten Daten

Die zugrunde gelegten Gehaltsdaten wurden nach den Kriterien Aktualität, Analyse von mindestens 17 PA je Lebensmittel ausgewählt, so dass in der Betrachtung der verschiedenen derzeit messbaren PAs vergleichsweise geringe Unsicherheiten vorliegen. Hinzuweisen ist auf die erhebliche Stichprobenunsicherheit durch Vorliegen von geringen Probenzahlen einiger Lebensmittel. Diese wirkt sich insbesondere auf die Schätzungen des 95ten Perzentil der Gehaltsdaten aus. Damit betrifft diese sowohl die Schätzung der kurzfristigen Aufnahme, als auch die Szenarien der langfristigen Aufnahme basierend auf hohen Gehalten.

Gleiches trifft auf die Schätzung der Verzehrsmengen zu, die aufgrund der geringen Anzahl von Verzehrnern, insbesondere bei den Kindern, auch mit einer Stichprobenunsicherheit für die Schätzung des 95ten Perzentils verbunden sind. Dies wird auch daran deutlich, dass der Vergleich der 95ten Perzentile verschiedener Teesorten extrem hohe Schwankungen aufweist. Beide Verzehrstudien (NVS II, VELS) wurden vor 10 oder mehr Jahren durchgeführt. Es ist zu vermuten, dass sich in dieser Zeit aufgrund verschiedener Trends die Vorlieben für spezielle Teesorten verschoben haben und somit heute zum Beispiel von einem höheren Anteil an Verzehrnern von Rooibos-Tee auszugehen ist.

Bei der vorliegenden Schätzung der kurzfristigen Exposition sind Unsicherheiten insbesondere im Zusammenhang mit der Probenahme zu berücksichtigen. Die analysierten Gehalte stellen einen Mittelwert von mehreren Packungen bzw. Teebeuteln dar, wobei Werte von einzelnen Teebeuteln oder Packungen höher oder niedriger sein können. Dies betrifft insbesondere die Schätzung der kurzfristigen Aufnahme über einen einzelnen Tag, in der einzelne Teebeutel eines hier als Mischprobe analysierten Rooibostees über oder unter den dargestellten Werten liegen und somit auch zu höheren Einzelaufnahmen führen kann. Diese Unsicherheit bezieht sich nur auf die Proben, welche im EFSA-Projekt erhoben wurden.

Für die Schätzung der langfristigen Exposition erwies sich eine Betrachtung auf Basis „alle Befragte“ als nicht aussagekräftig, da der Anteil der Verzehrer an der Gesamtzahl der Befragten sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern teilweise sehr gering und zwischen den Lebensmitteln nicht vergleichbar ist.

Einige Lebensmittel konnten nicht in die Expositionsschätzung einbezogen werden, da die Datenanforderungen nicht erfüllt wurden. Mögliche zusätzliche Expositionsquellen stellen Gewürze/Kräuter dar, so dass von einer Unterschätzung der PA-Aufnahme auszugehen ist. Aufgrund dessen empfiehlt das BfR weitere Gehaltsdaten zu Gewürzen inklusive Borretsch sowie zu Mehlen zu erheben. Zu potentiell relevanten Gewürzen wurde bereits ein Projektmonitoring für 2017 beim BVL beantragt. In den untersuchten Proben zu Blattsalaten wurden zwar keine PA gefunden. Aufgrund vereinzelter früherer durch Verunreinigung verursachten Befunde sollten diese weiter untersucht und als mögliche Expositionsquelle nicht vollständig ausgeschlossen werden. Verschiedene Mehlsorten scheinen bisher für die Gesamtexposition als nicht ausschlaggebend, aber hier ist eine weitere Differenzierung der Mehlsorten mit höheren Stichprobenzahlen notwendig, um einzelne Mehlsorten wie z. B. auch Kichererbsen-, Braunhirse-, Quinoa- und Buchweizenmehl spezifisch bewerten zu können.

Die Gehaltsdaten wurden nach einem modifizierten lower bound-Ansatz berechnet, und es wurden nur mittlere Gehalte in die Schätzung der langfristigen Exposition einbezogen, d. h. die Gesamtaufnahme kann bei Verzehr von Lebensmitteln mit hohen Gehalten höher liegen, wenn eine Person über einen langen Zeitraum eine erhöhte Wahrscheinlichkeit hat, ausschließlich mit hohen Gehalten exponiert zu werden.

3.2 Schlussfolgerungen, Handlungsrahmen und Maßnahmen

Das BfR empfiehlt, dass sich Risikomanagementmaßnahmen an der Vermeidung genotoxisch-karzinogener Effekte als dem empfindlichsten Endpunkt orientieren. In der Europäischen Union gilt generell die Empfehlung, die Exposition gegenüber genotoxisch und karzinogen wirkenden Substanzen so weit zu minimieren, wie dies vernünftig erreichbar ist (ALARA-Prinzip: as low as reasonably achievable), da selbst geringe Aufnahmemengen, insbesondere bei regelmäßigem Verzehr, mit einer Erhöhung gesundheitlicher Risiken verbunden sein können.

Daher empfiehlt das BfR generell die Gesamtexposition mit PA aus allen Lebensmitteln so niedrig wie möglich zu halten und einen MOE von 10.000 bei Berücksichtigung der PA-Zufuhr aus allen Quellen nicht zu unterschreiten. Dazu sollten die Bemühungen fortgesetzt werden, die PA-Gehalte durch Verbesserung von Anbau-, Ernte- und Reinigungsmethoden weiter zu senken. Das BfR rät, die Empfehlungen in einem „Code of Practice“ zu „Management of the presence of PA-containing plants“ und „Control of plant release and spread“ der Codex Alimentarius-Kommission konsequent anzuwenden.

Für die einzelnen betrachteten Lebensmittelgruppen lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen:

(1) *Milch, Fruchtee:*

Diese Lebensmittel haben bei Kindern und Erwachsenen keinen oder nur einen sehr geringen Einfluss auf die PA-Gesamtaufnahme.

(2) *Honig:*

Bei Kindern und Erwachsenen hat Honig einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss auf die PA-Gesamtaufnahme. Die Bemühungen sollten fortgesetzt werden, die PA-Gehalte in Honig so weit wie möglich zu senken.

(3) *Kräutertees (incl. Rooibostee), schwarzer Tee/grüner Tee:*

Bei Kindern und Erwachsenen tragen verschiedene Kräutertees (incl. Rooibostee), schwarzer Tee und grüner Tee zur PA-Aufnahme bei. Die geschätzte Gesamtaufnahme bei Kindern und Erwachsenen (Basis: „Verzehrer von Kräutertee (nns)“, „Verzehrer von Rooibostee“ oder „Verzehrer von schwarzem Tee“) führt jeweils zu MOE-Werten deutlich unter 10.000.

Das BfR hält Anstrengungen für notwendig, die PA-Gehalte insbesondere bei Kräutertees (incl. Rooibostee) und schwarzem Tee bzw. grünem Tee so weit wie möglich zu senken, um das Risiko nicht-neoplastischer Schädigungen und das Krebsrisiko für Verbraucher zu minimieren. Dies gilt insbesondere für Kinder, bei denen eine höhere Empfindlichkeit für PA-bedingte Effekte in Betracht zu ziehen ist.

Um die Vermarktung belasteter Chargen zu vermeiden, hatte das BfR zum Schutz der Verbraucher empfohlen, dass Chargen von Kräutertees (incl. Rooibostee), die in den Verkehr gebracht werden sollen, vorher auf ihre PA-Gehalte geprüft werden (BfR 2013). Unter Beachtung der vorliegenden Gehaltsdaten gilt die Empfehlung in gleichem Maße auch für schwarzen Tee.

(4) *Gewürze/Kräuter:*

Gewürze und Kräuter stellen möglicherweise eine relevante zusätzliche Expositionsquelle dar. Für eine abschließende Bewertung fehlen hier jedoch aktuell Informationen zu den Gehalten differenziert nach den einzelnen Sorten.

Die Datenlage zu Gewürzen sollte verbessert werden und bei der Analytik eine einheitliche Anzahl PA sowie Art der PA festgelegt werden. Zu Gewürzen wurde bereits ein Antrag im Projektmonitoring für 2017 gestellt.

(5) *Mehle:*

Eine erste grobe Abschätzung zeigt, dass die PA-Aufnahme über Mehle einen gewissen Beitrag zur Gesamtaufnahme leisten könnte. Für eine aussagekräftige Bewertung sind jedoch zusätzliche Daten (Gehaltsdaten mit stärkerer Differenzierung und größerer Probenanzahl je Getreidesorte) nötig.

Die Datenlage für Mehle sollte daher verbessert werden. Neben den üblicherweise in Deutschland verzehrten Mehlen sollten auch Kichererbsen-, Braunhirse-, Quinoa- und Buchweizenmehl untersucht werden, wobei bei der Analytik eine einheitliche Anzahl PA sowie Art der PA festgelegt werden sollte.

(6) *Nahrungsergänzungsmittel (NEM):*

60 % der untersuchten NEM enthielten PA, jedoch waren die PA-Konzentrationen variabel. Die höchsten Konzentrationen wurden in botanischen NEM mit Pflanzenmaterial aus PA-Bildnern gefunden. Supplemente, die Öl-basierte Extrakte von PA-bildenden Pflanzen enthalten, waren frei von PAs. Die Aufnahme von PAs über Nahrungsergänzungsmittel kann bei Produkten mit hohen PA-Gehalten deutlich über der von Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs liegen und bei kurzfristiger und längerer Einnahme erheblich zum Risiko beitragen.

Das BfR hält auch für diese Lebensmittelgruppe Anstrengungen für notwendig, die PA-Gehalte weitestgehend zu senken. NEM-Produzenten wird empfohlen, ihre Produkte auf PA-Gehalte zu untersuchen und die Verbraucher entsprechend zu informieren. Bei der Analytik sollte eine einheitliche Anzahl PA sowie Art der PA definiert werden. Diese Qualitätssicherung der Unternehmen sollte dazu führen, dass die PA-Belastung aus NEM deutlich reduziert wird.

(7) *Salatmischungen, Blattgemüse (Spinat)*

In der Vergangenheit hat sich das BfR bereits zu Risiken der Verunreinigungen von Blattsalat-Mischungen mit PA-haltigen Pflanzen geäußert (BfR 2007). Auch wenn Blattsalat-Mischungen aufgrund der Datenqualität nicht in die Expositionsschätzung einbezogen werden konnten, hält es das BfR dennoch für sinnvoll, dass Salatmischungen und Blattgemüse kontinuierlich bei Inverkehrbringern und der Lebensmittel-Überwachung mit einer geeigneten Methodik untersucht werden, um das Risiko akuter Gesundheitsgefährdungen durch Verunreinigung mit PA-bildenden Pflanzen vorzubeugen.

Weitere Informationen auf der BfR-Website zum Thema:

Fragen und Antworten zu PA in Lebensmitteln

<http://www.bfr.bund.de/cm/343/fragen-und-antworten-zu-pyrrolizidinalkaloiden-in-lebensmitteln.pdf>

Alle Veröffentlichungen des BfR zum Thema PA

http://www.bfr.bund.de/de/a-z_index/pyrrolizidinalkaloide-127028.html#fragment-2

4 Referenzen

- [1] Allgaier C. and Franz S. (2015). Risk assessment on the use of herbal medicinal products containing pyrrolizidine alkaloids. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* **73**: 494-500.
- [2] Altaee M.Y. and Mahmood M.H. (1998). An outbreak of veno-occlusive disease of the liver in northern Iraq. *La Revue de Santé de la Méditerranée Orientale* **4**: 142-148.
- [3] ANZFA (Australia New Zealand Food Authority) (2001). Pyrrolizidine alkaloids in food: A toxicological review and risk assessment. *Technical Report Series No. 2*.
- [4] Banasiak U., Hesecker H., Sieke C., Sommerfeld C., Vohmann C. (2005). Abschätzung der Aufnahme von Pflanzenschutzmittel-Rückständen in der Nahrung mit neuen Verzehrsmengen für Kinder. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* **48**: 84-89.
- [5] BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) (1992). Pyrrolizidin-Alkaloide, Stufe II Abwehr von Arzneimittelrisiken. Bekanntmachung vom 17.06.1992

- über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln, Bescheid vom 5. Juni 1992. *Bundesanzeiger* **Nr. 111**: 4805.
- [6] BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) (2007). Salatmischung mit Pyrrolizidinalkaloid-haltigem Greiskraut verunreinigt. *Stellungnahme 028/2007 des BfR vom 10. Januar 2007*. http://www.bfr.bund.de/cm/343/saladmischung_mit_pyrrolizidinalkaloid_haltigem_Geiskraut_verunreinigt.pdf.
- [7] BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) (2013a). Analytik und Toxizität von Pyrrolizidinalkaloiden sowie eine Einschätzung des gesundheitlichen Risikos durch deren Vorkommen in Honig. *Stellungnahme 038/2011 des BfR vom 11. August 2011, ergänzt am 21. Januar 2013*. <http://www.bfr.bund.de/cm/343/analytik-und-toxizitaet-von-pyrrolizidinalkaloiden.pdf>.
- [8] BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) (2013b). Pyrrolizidinalkaloide in Kräutertees und Tees. *Stellungnahme 018/2013 des BfR vom 5. Juli 2013*. <http://www.bfr.bund.de/cm/343/pyrrolizidinalkaloide-in-kraeutertees-und-tees.pdf>.
- [9] BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) (2013c). Bestimmung von Pyrrolizidinalkaloiden (PA) in Honig mittels SPE-LC-MS/MS. *Methodenbeschreibung "BfR-PA-Honig-10/2013"*: <http://www.bfr.bund.de/cm/343/bestimmung-von-pyrrolizidinalkaloiden-in-honig.pdf>.
- [10] BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) (2014a). Bestimmung von Pyrrolizidinalkaloiden (PA) in Mehl mittels SPE-LC-MS/MS: Methodenbeschreibung. *Methodenbeschreibung "BfR-PA-Mehl-10/2014"*: <http://www.bfr.bund.de/cm/343/bestimmung-von-pyrrolizidinalkaloiden-in-mehl.pdf>.
- [11] BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) (2014b). Bestimmung von Pyrrolizidinalkaloiden (PA) in Pflanzenmaterial mittels SPE-LC-MS/MS. *Methodenbeschreibung "BfR-PA-Tee-20/2014"*: <http://www.bfr.bund.de/cm/343/bestimmung-von-pyrrolizidinalkaloiden.pdf>.
- [12] BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) (2015). International collaborative study for the determination of pyrrolizidine alkaloids in honey and herbal tea by SPE-LC-MS/MS. *BfR-Wissenschaft 01/2015*: <http://www.bfr.bund.de/cm/350/international-collaborative-study-for-the-determination-of-pyrrolizidine-alkaloids-in-honey-and-herbal-tea-by-spe-lc-ms-ms.pdf>.
- [13] Bode A. M. and Dong Z. (2015). Toxic phytochemicals and their potential risks for human cancer. *Cancer Prevention Research* **8**: 1-8.
- [14] Bodi D., Ronczka S., Gottschalk C., Behr N., Skibba A., Wagner M., Lahrssen-Wiederholt M., Preiss-Weigert A., These A. (2014). Determination of pyrrolizidine alkaloids in tea, herbal drugs and honey. *Food Additives & Contaminants Part A, Chemistry, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment* **31**: 1886-1895.
- [15] Brown P.H. (1956). Seneciosis or grass staggers of horses in Basutoland. *Bulletin of Epizootic Diseases of Africa* **4**: 285.
- [16] Bull L.B., Culvenor C.C.J., Dick A.T. (1968). *The pyrrolizidine alkaloids: Their chemistry, pathogenicity and other biological properties*, North-Holland Publishing Company, Amsterdam
- [17] Bunchorntavakul C. and Reddy K. R. (2013). Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* **37**: 3-17.

- [18] Chen T., Mei N., Fu P. P. (2010). Genotoxicity of pyrrolizidine alkaloids. *Journal of Applied Toxicology* **30**: 183-196.
- [19] Codex Alimentarius Commission (2011). Discussion paper on pyrrolizidine alkaloids. *Joint FAO/WHO Food Standards Programme. Codex Committee on Contaminants in Foods 5th Session. The Hague, The Netherlands, 21 – 25 March 2011 CX/CF 11/5/14*.
- [20] Codex Alimentarius Commission (2014). Code of Practice for weed control to prevent and reduce pyrrolizidine alkaloid contamination in food and feed. **CAC/RCP 74-2014**.
- [21] Cramer L., Schiebel H. M., Ernst L., Beuerle T. (2013). Pyrrolizidine alkaloids in the food chain: development, validation, and application of a new HPLC-ESI-MS/MS sum parameter method. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **61**: 11382-11391.
- [22] Culvenor C. C. J., Edgar J. A., Smith L. W., Kumana C. R., Lin H. J. (1986). *Heliotropium lasiocarpum* fish and meý identified as cause of veno-occlusive disease due to a herbal tea. *The Lancet* **1**: 978.
- [23] Danninger T., Hagemann U., Schmidt V., Schönhöfer P.S. (1983). Zur Toxizität pyrrolizidinalkaloidhaltiger Arzneipflanzen. *Pharmazeutische Zeitung* **128**: 289-303.
- [24] Datta D. V., Khuroo M. S., Mattocks A. R., Aikat B. K., Chhuttani P. N. (1978). Herbal medicines and veno-occlusive disease in India. *Postgraduate Medical Journal* **54**: 511-515.
- [25] DIN ISO 32645 (2008). Chemische Analytik - Nachweis-, Erfassungs- und Bestimmungsgrenze unter Wiederholbedingungen - Begriffe, Verfahren, Auswertung. *Deutsches Institut für Normung (DIN)*.
- [26] EFSA (European Food Safety Authority, Scientific Committee) (2005a). Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to a harmonised approach for risk assessment of substances which are both genotoxic and carcinogenic (Request No EFSA-Q-2004-020 adopted on 18 October 2005). *The EFSA Journal* **282**: 1-31.
- [27] EFSA (European Food Safety Authority) (2005b). Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to a harmonised approach for risk assessment of substances which are both genotoxic and carcinogenic (Request No EFSA-Q-2004-020 adopted on 18 October 2005). *The EFSA Journal* **282**: 1-31.
- [28] EFSA (European Food Safety Authority) (2007). Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the European Commission related to pyrrolizidine alkaloids as undesirable substances in animal feed (Question N° EFSA-Q-2003-065). *The EFSA Journal* **447**: 1-51.
- [29] EFSA (European Food Safety Authority: Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM)) (2011). Scientific Opinion on Pyrrolizidine alkaloids in food and feed. *The EFSA Journal* **9(11)**: 2406.
- [30] EMA (European Medicines Agency: Committee on Herbal Medicines Products (HMPC)) (2014). Public statement on the use of herbal medicinal products containing toxic, unsaturated pyrrolizidine alkaloids (PAs). **EMA/HPMC/893108/2011**.
- [31] Fox D. W., Hart M. C., Bergeson P. S., Jarrett P. B., Stillman A. E., Huxtable R. J. (1978). Pyrrolizidine (Senecio) intoxication mimicking Reye syndrome. *Journal of Pediatrics* **93**: 980-982.

- [32] FSA (Food Standards Agency: Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment (COT)) (2008). COT Statement on Pyrrolizidine Alkaloids in Food.
- [33] Fu P. P., Xia Q., Lin G., Chou M. W. (2004). Pyrrolizidine alkaloids - genotoxicity, metabolism enzymes, metabolic activation, and mechanisms. *Drug Metabolism Reviews* **36**: 1-55.
- [34] Fu P. P., Xia Q. S., Chou M. W., Lin G. (2007). Detection, hepatotoxicity, and tumorigenicity of pyrrolizidine alkaloids in Chinese herbal plants and herbal dietary supplements. *Journal of Food and Drug Analysis* **15**: 400-415.
- [35] Hartmann T. and Witte L. (1995). Chapter 4: Chemistry, biology and chemoecology of pyrrolizidine alkaloids. In *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Pelletier SW (ed), Vol. 9. Elsevier Science Ltd.
- [36] Heseke H., Oeppening A., Vohmann C. (2003). Verzehrsstudie zur Ermittlung der Lebensmittelaufnahme von Säuglingen und Kleinkindern für die Abschätzung eines akuten Toxizitätsrisikos durch Rückstände von Pflanzenschutzmitteln (VELS). *Forschungsbericht im Auftrag des Bundesministeriums für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft, Universität Paderborn*.
- [37] Huxtable R. J. (1980). Herbal teas and toxins: novel aspects of pyrrolizidine poisoning in the United States. *Perspectives in Biology and Medicine* **24**: 1-14.
- [38] IARC (International Agency for Research on Cancer) (1976). Some naturally occurring substances. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 10*.
- [39] IARC (International Agency for Research on Cancer) (1983). Some food additives, feed additives and naturally occurring substances. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 31*.
- [40] IARC (International Agency for Research on Cancer) (1987). Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Supplement 7*.
- [41] IARC (International Agency for Research on Cancer) (2002). Some traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalene and styrene. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 82*.
- [42] JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) (2015). Eightieth meeting Rome, 16–25 June 2015. Summary and Conclusions. Issued 6 July 2015. *JECFA/80/SC*.
- [43] Kakar F., Akbarian Z., Leslie T., Mustafa M. L., Watson J., van Egmond H. P., Omar M. F., Mofleh J. (2010). An outbreak of hepatic veno-occlusive disease in Western Afghanistan associated with exposure to wheat flour contaminated with pyrrolizidine alkaloids. *Journal of Toxicology* **2010**: 1-7.
- [44] Kim H. Y., Stermitz F. R., Molyneux R. J., Wilson D. W., Taylor D., Coulombe R. A., Jr. (1993). Structural influences on pyrrolizidine alkaloid-induced cytopathology. *Toxicology and Applied Pharmacology* **122**: 61-69.
- [45] Kim H. Y., Stermitz F. R., Li J. K. K., Coulombe R. A. (1999). Comparative DNA cross-linking by activated pyrrolizidine alkaloids. *Food and Chemical Toxicology* **37**: 619-625.

- [46] Krems C., Bauch A., Götz A., Heuer T., Hild A., Möseneder J., Brombach C. (2006). Methoden der Nationalen Verzehrsstudie II. *Ernährungsumschau* **53**: 44-50.
- [47] Krishnamachari K. A., Bhat R. V., Krishnamurthi D., Krishnaswamy K., Nagarajan V. (1977). Aetiopathogenesis of endemic ascites in Surguja district of Madhya Pradesh. *Indian Journal of Medical Research* **65**: 672-678.
- [48] Kumana C. R., Ng M., Lin H. J., Ko W., Wu P. C., Todd D. (1983). Hepatic veno-occlusive disease due to toxic alkaloid herbal tea. *The Lancet* **2**: 1360-1361.
- [49] Kumana C. R., Ng M., Lin H. J., Ko W., Wu P. C., Todd D. (1985). Herbal tea induced hepatic veno-occlusive disease: quantification of toxic alkaloid exposure in adults. *Gut* **26**: 101-104.
- [50] Li N., Xia Q., Ruan J., Fu P. P., Lin G. (2011). Hepatotoxicity and tumorigenicity induced by metabolic activation of pyrrolizidine alkaloids in herbs. *Current Drug Metabolism* **12**: 823-834.
- [51] Luckert C., Hessel S., Lenze D., Lampen A. (2015). Disturbance of gene expression in primary human hepatocytes by hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids: A whole genome transcriptome analysis. *Toxicology in vitro* **29**: 1669-1682.
- [52] Mattocks A.R. (1986). *Chemistry and toxicology of pyrrolizidine alkaloids*, Academic Press Inc, London.
- [53] Mei N., Guo L., Fu P. P., Fuscoe J. C., Luan Y., Chen T. (2010). Metabolism, genotoxicity, and carcinogenicity of comfrey. *Journal of Toxicology and Environmental Health* **13**: 509-526.
- [54] Mohabbat O., Srivastava R. N., Younos M. S., Merzad A. A., Sediq G. G., Aram G. N. (1976). Outbreak of hepatic veno-occlusive disease in northwestern Afghanistan. *The Lancet* **2**: 269-271.
- [55] Molyneux R. J., Johnson A. E., Olsen J. D., Baker D. C. (1991). Toxicity of pyrrolizidine alkaloids from Riddell groundsel (*Senecio riddellii*) to cattle. *American Journal of Veterinary Research* **52**: 146-151.
- [56] MRI (Max-Rubner-Institut) (2008). Nationale Verzehrsstudie II. *Ergebnisbericht Teil 1 und 2*.
<https://www.mri.bund.de/de/institute/ernaehrungsverhalten/forschungsprojekte/nvsII/>
- [57] Mulder P.P.J., Sánchez P.L., These A., Preiss-Weigert A., Castellari M. (2015). Occurrence of Pyrrolizidine alkaloids in food. *EFSA Supporting Publikation* **2015: EN-859**: 1-114.
- [58] NCI (National Cancer Institute) (1978). Bioassay of lasiocarpine for possible carcinogenicity CAS No. 303-34-4. *Carcinogenesis. Technical Report Series NCI-CG-TR-39*.
- [59] NTP (U.S. National Toxicology Program) (1992). NTP Technical Report on toxicity studies of Riddelliine (CAS No. 23246-96-0) administered by gavage to F344/N rats and B6C3F1 mice. *Toxicity Report Series 27, NIH Publication 94-3350*.
- [60] NTP (U.S. National Toxicology Program) (2003). NTP Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of Riddelliine (CAS No. 23246-96-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). *NTP Technical Report TR 508, NIH Publication No. 03-4442*.

- [61] Petzinger E. (2011a). Pyrrolizidine alkaloids and seneciosis in farm animals. Part 1: Occurrence, chemistry and toxicology. *Tieraerztliche Praxis (Ausgabe Grosstiere Nutztiere)* **39**: 221-230.
- [62] Petzinger E. (2011b). Pyrrolizidine alkaloids and seneciosis in farm animals. Part 2: Clinical signs, species-specific sensitivity, food residues, feed contamination, limit values. *Tieraerztliche Praxis (Ausgabe Grosstiere Nutztiere)* **39**: 363-372.
- [63] Pohlenz J. and Lüthi J. (1981). Enzootisches Auftreten einer Pyrrolizidinalkaloid-Zirrhose beim Rind nach Aufnahme von *Senecio alpinus* (Alpenkreuzkraut). *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* **111**: 908.
- [64] Ridker P. M., Ohkuma S., McDermott W. V., Trey C., Huxtable R. J. (1985). Hepatic venoocclusive disease associated with the consumption of pyrrolizidine-containing dietary supplements. *Gastroenterology* **88**: 1050-1054.
- [65] RIVM (National Institute for Public Health and the Environment) (2014). Advisory report on pyrrolizidine alkaloids in herbal preparations. *RIVM Briefrapport 090437001*.
- [66] Roeder E. (1984). Wie verbreitet und wie gefährlich sind Pyrrolizidinalkaloide? *Pharmazie in unserer Zeit* **13**: 33-38.
- [67] Roeder E. (1992). Pyrrolizidinalkaloid-haltige Arzneipflanzen. *Deutsche Apotheker Zeitung* **45**: 2427-2435.
- [68] Sedlmaier H., Dahme E., Schiefer B. (1959). Frühveränderungen an der Rattenleber nach Fütterung von *Senecio vulgaris* (Kreuzkraut) und von p-Dimethylaminoazobenzol (Buttergelb). *Zentralblatt für Veterinärmedizin* **6**: 854-871.
- [69] SKLM (DFG - Senatskommission zur Beurteilung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Lebensmitteln) (2002). Stellungnahme zu Pyrrolizidinalkaloiden in Honigen, Imkereierzeugnissen und Pollenprodukten. *Beschluss vom 8. November 2002*.
- [70] Smith L. W. and Culvenor C. C. J. (1981). Plant Sources of Hepatotoxic Pyrrolizidine Alkaloids. *Journal of Natural Products* **44**: 129-152.
- [71] Stillman A. E., Huxtable R., Consroe P., Kohlen P., Smith S. (1977). Hepatic veno-occlusive disease due to pyrrolizidine (*Senecio*) poisoning in Arizona. *Gastroenterology* **73**: 349-352.
- [72] Tandon B. N., Tandon R. K., Tandon H. D., Narndranathan M., Joshi Y. K. (1976). Epidemic of veno-occlusive disease of liver in central India. *The Lancet* **2**: 271-272.
- [73] Teuscher E., Melzig M.F., Lindequist U. (2007). *Biogene Arzneimittel. Ein Lehrbuch der Pharmazeutischen Biologie*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.
- [74] Teuscher E. and Lindequist U. (2010). *Biogene Gifte - Biologie-Chemie-Pharmakologie-Toxikologie (3. neu bearb. u. erw. Auflage)*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.
- [75] von Borstel K., Witte L., Hartmann T. (1989). Pyrrolizidine alkaloid patterns in population of *Senecio vulgaris*, *Senecio vernalis* and their hybrids. *Phytochemistry* **28**: 1635-1638.
- [76] Wang Y. P., Yan J., Fu P. P., Chou M. W. (2005). Human liver microsomal reduction of pyrrolizidine alkaloid N-oxides to form the corresponding carcinogenic parent alkaloid. *Toxicology Letters* **155**: 411-420.

- [77] WHO (World Health Organization: International Programme on Chemical Safety (IPCS)) (1988). Pyrrolizidine alkaloids. *Environmental Health Criteria* **80**.
- [78] WHO (World Health Organization: International Programme on Chemical Safety (IPCS)) (1990). *Senecio vulgaris* L. *Poison Information Monograph* **484**.
- [79] Wiedenfeld H., Roeder E., Bourauel T., Edgar J. (2008). *Pyrrolizidine alkaloids - structure and toxicity*, Bonn University Press at V&R Unipress, Göttingen
- [80] Wiedenfeld H. (2011). Plants containing pyrrolizidine alkaloids: toxicity and problems. *Food additives and contaminants* **28**: 282-292.
- [81] Xia Q., Chou M. W., Kadlubar F. F., Chan P. C., Fu P. P. (2003). Human liver microsomal metabolism and DNA adduct formation of the tumorigenic pyrrolizidine alkaloid, riddelliine. *Chemical Research in Toxicology* **16**: 66-73.
- [82] Xia Q., Chou M. W., Edgar J. A., Doerge D. R., Fu P. P. (2006). Formation of DHP-derived DNA adducts from metabolic activation of the prototype heliotridine-type pyrrolizidine alkaloid, lasiocarpine. *Cancer Letters* **231**: 138-145.

5 Anhänge

Anhang 1: PA-Daten in Lebensmitteln, Quelle: EFSA, BfR

Lebensmittel	Quelle	Erhebungsjahr	Anzahl PA	NN ⁵ / NB ⁶	B ⁷	Anzahl Proben	einbezogen in Expo	MW ⁸ in µg/kg
Honig	BfR	2012-2013	17	34	95	129	ja	10,95
Brennnesseltee	BfR	2012-2013	17	1	24	25	ja	241,54
	BfR	2012-2013	28	0	2	2		657,25
Babyfencheltee	BfR	2012-2013	17	1	8	9	ja	51,71
Fencheltee	BfR	2012-2013	17	17	18	35		53,80
Früchtetee	BfR	2012-2013	17	10	4	14	ja	1,81
Grüner Tee	EFSA	01.2014 - 04.2015	28	6	20	26	ja	423,04
Grüner Tee	BfR	2012-2013	17	8	12	20	nein	96,98
	BfR	2012-2013	28	1	1	2		4,30
Kamillentee	EFSA	01.2014 - 04.2015	28	5	30	35	ja	272,43
Kamillentee	BfR	2011-2013	17	4	35	39	nein	458,55
	BfR	2011-2013	28	1	0	1		
Kräutertee	EFSA	01.2014 - 04.2015	28	3	17	20	ja	437,06
Kräutertee	BfR	2011-2013	17	8	36	44	nein	192,51
	BfR	2011-2013	28	0	2	2		110,50
Matetee	BfR	2012-2013	17	0	3	3	nein	41,40
Melissentee	BfR	2013	17	0	16	16	nein	664,54
Pfefferminztee	EFSA	01.2014 - 04.2015	28	2	28	30	ja	494,29
Pfefferminztee	BfR	2012-2015	17	3	25	28	nein	157,79
	BfR	2012-2015	28	2	3	5		306,61
Rooibostee	EFSA	01.2014 - 04.2015	28	1	21	22	ja	596,79
Rooibostee	BfR	2012-2013	17	0	24	24	nein	628,33
	BfR	2012-2013	28	0	4	4		632,92
Salbeitee	BfR	2012	17	0	2	2	nein	50,95
Schwarzer Tee	EFSA	01.2014 - 04.2015	28	1	32	33	ja	571,18
Schwarzer Tee	BfR	2012-2013	17	3	21	24	nein	267,12
Weißer Tee	BfR	2013	17	0	2	2	nein	24,3
Tee mit Saft	BfR	2012-2013	17	8	7	15	ja	0,34
Kombucha	BfR	2012-2013	17	0	3	3	nein	0,72
Icetea	BfR	2012-2013	17	2	0	2	nein	0
Kräuterlimonade	BfR	2013	17	1	0	1	nein	0
Club Mate	BfR	2013	17	1	0	1	nein	0

⁵ NN: nicht nachweisbar

⁶ NB: nicht bestimmbar

⁷ B: bestimmbar

⁸ MW: Mittelwert

Lebensmittel	Quelle	Erhebungsjahr	Anzahl PA	NN ⁵ / NB ⁶	B ⁷	Anzahl Proben	einbezogen in Expo	MW ⁸ in µg/kg
Kamillenteegerränk	BfR	2012	17	1	0	1	nein	0
Schweizer Kräutertee	BfR	2013	17	3	0	3	nein	0
Zitronenteegerränk	BfR	2013	17	1	0	1	nein	0
Kuhmilch, Vollfett	EFSA	01.2014 - 04.2015	35	53	2	55	ja	0,0056
Kuhmilch, fettarm	EFSA	01.2014 - 04.2015	35	75	1	76		0,0036
Kuhmilch, entrahmt	EFSA	01.2014 - 04.2015	35	37	1	38		0,0053
Ziegenmilch	EFSA	01.2014 - 04.2015	35	12	1	13		0,0085
Joghurt, Vollfett	EFSA	01.2014 - 04.2015	35	16	0	16	nein	0
Joghurt, fettarm	EFSA	01.2014 - 04.2015	35	11	0	11	nein	0
Gouda/ Emmentaler	EFSA	01.2014 - 04.2015	35	19	0	19	nein	0
Brie/Camembert	EFSA	01.2014 - 04.2015	35	15	0	15	nein	0
Säuglingsanfangsnahrung (Milchpulver 0-6 Monate)	EFSA	01.2014 - 04.2015	35	8	0	8	nein	0
Folgenahrung (Milchpulver 6-36 Monate)	EFSA	01.2014 - 04.2015	35	17	0	17	nein	0
Eier, frisch	EFSA	01.2014 - 04.2015	35	205	0	205	nein	0
Rindfleisch	EFSA	01.2014 - 04.2015	35	80	0	80	nein	0
Schweinefleisch	EFSA	01.2014 - 04.2015	35	79	0	79	nein	0
Geflügelfleisch (Hühnerbrust, Truthahn)	EFSA	01.2014 - 04.2015	35	83	0	83	nein	0
Rinderleber	EFSA	01.2014 - 04.2015	35	11	0	11	nein	0
Schweineleber	EFSA	01.2014 - 04.2015	35	10	0	10	nein	0
Hühnerleber (inkl. 1 Truthahnleber)	EFSA	01.2014 - 04.2015	35	10	0	10	nein	0
Senf	BfR	2014	28	8	0	8	nein	0
Mehl	BfR	2014	28	18	11	29	ja*	0,41
Gewürze	BfR	2014	28	17	13	40	ja*	265,18

Anhang 2: PA-Daten in Lebensmitteln, Quelle: BVL

Code	Lebensmittel	Anzahl PA	NN/NB	B	Anzahl Proben	MW µg/kg	Median µg/kg
250100	Blattgemüse	8	2	0	2	0	0
		10	8	0	8	0	0
		11	4	3	7	3,19	0,00
250102	Feldsalat	11	1	0	1	0	0
250103	Schnittsalat	4	1	0	1	0	0
		11	1	0	1	0	0
250104	Römischer Salat	10	1	0	1	0	0
250114	Spinat	11	1	0	1	0	0
250117	Petersilienblätter	11	1	0	1	0	0
		27	1	0	1	0	0
250118	Schnittlauch	11	1	0	1	0	0
250125	Küchenkräuter auch Mischung	11	4	4	8	1,52	0,46
		16	1	0	1	0	0
		27	2	3	5	27,52	14,30
250142	Rucola	2	24	0	24	0	0
		4	1	0	1	0	0
		8	5	0	5	0	0
		10	8	0	8	0	0
		11	3	0	3	0	0
250143	Basilikum	27	1	0	1	0	0
250148	Liebstöckel	16	1	0	1	0	0
250150	Rosmarin	27	1	0	1	0	0
250502	Gemüsevormischung für Salat	8	1	0	1	0	0
		11	5	1	6	0,28	0
260204	Spinat tiefgefroren	8	0	1	1	1,30	1,30
		9	2	2	4	0,25	0,12
		10	5	0	5	0,25	0,25
		11	3	0	3	0,25	0,25
260206	Petersilie tiefgefroren	27	3	0	3	0,25	0,25
260209	Küchenkräuter auch Mischung tiefgefroren	11	1	1	2	0,64	0,64
		27	0	2	2	95,80	95,80
260300	Blattgemüse getrocknete	27	1	0	1	0	0
260599	Blattgemüsemischung vor- und zubereitet	8	1	0	1	0	0
400000	Honige Imkereierzeugnisse und Brotaufstriche auch brennwertvermindert	1	17	20	37	17,54	5,60
		7	0	1	1	8,30	8,30
		9	0	1	1	4,54	4,54
		10	1	4	5	2,58	1,40

Code	Lebensmittel	Anzahl PA	NN/ NB	B	Anzahl Proben	MW µg/kg	Median µg/kg
		11	0	1	1	3,12	3,12
		12	4	1	5	1,76	0,00
		13	0	1	1	2,00	2,00
		14	1	1	2	2,15	2,15
400100	Blütenhonige	1	0	1	1	11,00	11,00
		7	17	0	17	0	0
		9	1	0	1	0	0
		10	14	15	29	4,08	2,12
		11	9	10	19	4,16	2,08
		12	94	33	127	1,96	0
		13	17	12	29	3,17	0
		14	6	4	10	5,83	0
		16	2	3	5	2,16	1,60
		17	3	2	5	3,17	0
400101	Orangenblütenhonig	12	1	2	3	2,07	1,20
		13	0	1	1	8,00	8,00
		17	0	1	1	4,46	4,46
400102	Rapsblütenhonig	7	2	0	2	0	0
		10	2	0	2	0	0
		12	7	0	7	0	0
		13	1	0	1	0	0
		17	1	1	2	0,72	0,72
400103	Lindenhonig	1	0	1	1	37,80	37,80
		10	2	0	2	0	0
		12	3	4	7	2,43	1,00
		14	0	1	1	4,90	4,90
		16	1	1	2	2,00	2,00
		17	1	0	1	0	0
400104	Kleehonig	12	1	0	1	0	0
400106	Akazienhonig	8	1	0	1	0	0
		10	5	1	6	0,08	0,00
		11	2	0	2	0	0
		12	6	1	7	0,14	0,00
		13	3	0	3	0	0
		16	3	0	3	0	0
400107	Kastanienhonig	7	1	0	1	0	0
		12	4	3	7	1,00	0,00
400108	Löwenzahnhonig	12	1	0	1	0	0
		17	1	0	1	0	0

Code	Lebensmittel	Anzahl PA	NN/NB	B	Anzahl Proben	MW µg/kg	Median µg/kg
400109	Lavendelhonig	12	1	0	1	0	0
		16		1	1	13,30	13,30
400110	Sonnenblumenhonig	11	1	1	2	1,06	1,06
		12	1	0	1	0	0
		14	0	1	1	3,00	3,00
400112	Mimosenhonig	12	1	0	1	0	0
400113	Eukalyptushonig	10	1	1	2	12,21	12,21
		12	1	5	6	6,36	6,42
		17	0	1	1	47,90	47,90
400114	Rosmarinhonig	11	0	1	1	1,67	1,67
		16	1	0	1	0	0
		18	0	1	1	1,47	1,47
400115	Tymianhonig	17	0	1	1	2,36	2,36
400116	Buchweizenhonig	16	1	0	1	0	0
400118	Obstblütenhonig	10	1	0	1	0	0
		12	1	1	2	1,00	1,00
		17	0	1	1	1,43	1,43
400200	Blütenhonigmischungen	1	6	8	14	6,76	5,75
		10	0	1	1	5,20	5,20
		12	5	2	7	0,71	0,00
		13	0	6	6	6,50	4,50
		14	1	7	8	14,98	10,40
		16	0	1	1	18,91	18,91
		17	2	10	12	9,50	7,56
		18	0	3	3	40,24	30,59
400201	Gebirgsblütenhonig	1	0	1	1	10,20	10,20
		5	1	1	2	1,20	1,20
		10	3	2	5	1,88	0,00
		12	0	3	3	36,36	4,19
		13	1	4	5	3,60	4,00
		14	0	1	1	17,50	17,50
		16	0	1	1	3,60	3,60
		17	0	2	2	15,17	15,17
400202	Wildblütenhonig	1	0	1	1	26,50	26,50
		9	0	1	1	5,46	5,46
		10	1	1	2	5,40	5,40
		11	0	3	3	11,89	8,97
		12	2	7	9	12,82	5,98
		13	0	2	2	4,50	4,50

Code	Lebensmittel	Anzahl PA	NN/NB	B	Anzahl Proben	MW µg/kg	Median µg/kg
		14	0	2	2	75,85	75,85
		16	0	2	2	52,51	52,51
		17	1	4	5	29,58	42,90
400203	Sommerblütenhonig	1	0	3	3	42,20	22,90
		7	1	0	1	0	0
		10	4	0	4	0	0
		12	15	4	19	1,11	0,00
		16	2	8	10	7,44	5,27
		17	1	3	4	6,24	3,28
		18	0	2	2	60,44	60,44
400206	Wiesenblumenhonig	13	0	1	1	1,00	1,00
400207	Blütenhonig mit Wabenstück	10	3	0	3	0	0
		11	1	0	1	0	0
		12	1	1	2	1,50	1,50
		13	1	0	1	0	0
400208	Frühtrachthonig	7	1	0	1	0	0
		10	2	0	2	0	0
		12	4	0	4	0	0
400300	Honigtauhonige und Honigmischungen	11	1	0	1	0	0
		12	5	2	7	2,16	0,00
		16	1	0	1	0	0
400302	Tannenhonig	12	4	0	4	0	0
		13	3	0	3	0	0
400303	Waldhonig	1	0	5	5	26,90	15,10
		9	1	0	1	0	0
		10	4	3	7	8,83	0,00
		11	1	1	2	9,07	9,07
		12	21	37	58	11,02	4,15
		13	5	3	8	5,38	0,00
		14	1	0	1	0	0
		16	0	1	1	14,90	14,90
		17	0	2	2	27,86	27,86
400304	Koniferenhonig	10	1	1	2	1,13	1,13
		12	0	1	1	4,00	4,00
400305	Blüten- und Honigtauhonig	1	0	2	2	26,20	26,20
		12	3	2	5	2,75	0,00
		13	0	1	1	4,00	4,00
		14	1	0	1	0	0
		16	1	0	1	0	0

Code	Lebensmittel	Anzahl PA	NN/NB	B	Anzahl Proben	MW µg/kg	Median µg/kg
		17	3	0	3	0	0
400900	Honige	5	15	8	23	2,26	0,00
		9	2	1	3	0,76	0,00
		10	7	8	15	17,27	2,20
		11	3	1	4	2,70	0,00
		12	60	13	73	1,03	0,00
		13	0	1	1	3,00	3,00
		14	3	6	9	13,27	2,50
		16	2	3	5	1,12	1,10
		17	10	5	15	7,79	0,00
401100	Mischerzeugnisse mit Honig Blütenpollen und -zubereitungen	9	1	0	1	0	0
401102	Blütenpollen	1	1	2	3	558,80	151,40
		7	1	0	1	0	0
		12	1	0	1	0	0
		17	0	4	4	602,23	677,99
		21	1	0	1	0	0
		27	0	1	1	22,10	22,10
401103	Blütenpollen mit Honigzusatz	17	0	1	1	11,53	11,53
401104	Zubereitungen mit Gelee Royal	12	0	1	1	12,00	12,00
402100	Honige mit zugesetzten Lebensmitteln	7	1	0	1	0	0
		12	0	1	1	8,00	8,00
470000	Tees und teeähnliche Erzeugnisse	17	10	4	14	42,35	0,00
470100	Tees unfermentierte	11	2	0	2	0	0
		12	1	0	1	0	0
470301	Tee schwarz	17	1	0	1	0	0
470600	Teeähnliche Erzeugnisse	11	0	1	1	16,00	16,00
		12	1	0	1	0	0
		16	1	0	1	0	0
		27	1	0	1	0	0
470602	Pfefferminzblätterttee	8	1	0	1	0	0
		12	4	7	11	257,56	32,51
		16	6	14	20	69,02	34,95
		17	3	9	12	198,28	98,35
		27	0	7	7	64,85	67,70
470604	Kamillenblütentee	11	4	3	7	12,80	0,00
		12	3	4	7	309,9	59,10

Code	Lebensmittel	Anzahl PA	NN/ NB	B	Anzahl Proben	MW µg/kg	Median µg/kg
						7	
		14	0	1	1	68,29	68,29
		15	0	5	5	201,00	167,50
		16	3	20	23	224,03	182,20
		17	17	28	45	199,15	52,10
		27	0	8	8	322,72	187,85
470610	Fencheltee	11	1	0	1	0	0
		12	2	0	2	0	0
		16	1	0	1	0	0
		17	2	0	2	0	0
470613	Kräutertee	8	0	4	4	60,23	22,50
		11	3	1	4	3,63	0,00
		12	41	45	86	71,21	6,15
		14	0	1	1	57,75	57,75
		16	0	1	1	59,50	59,50
		17	1	0	1	0	0
		27	0	1	1	19,20	19,20
470620	Früchtetee	12	1	0	1	0	0
		17	2	0	2	0	0
470622	Rooibostee	11	0	1	1	29,40	29,40
		12	0	28	28	240,30	170,40
		17	1	15	16	118,91	85,12
		19	0	1	1	1453,20	1453,20
		21	0	10	10	779,11	531,35
470623	Brennnesseltee	12	2	5	7	29,91	14,40
470624	Melissentee	17	0	1	1	21,70	21,70
470699	Mischungen teeähnlicher Erzeugnisse	15	1	0	1	0	0
		17	2	1	3	81,67	0,00
		27	0	3	3	35,52	32,07
470901	Aromatisierter Tee unfermentiert	27	0	1	1	255,90	255,90
471000	Aromatisierte teeähnliche Erzeugnisse	16	1	0	1	0	0
		27	0	1	1	121,42	121,42
471202	Pfefferminztee-Extrakt	17	0	1	1	74,00	74,00

Code	Lebensmittel	Anzahl PA	NN/ NB	B	Anzahl Proben	MW µg/kg	Median µg/kg
471212	Kräutertee-Extrakt	11	2	0	2	0	0
471304	Kamillentee aromatisierter Extrakt	17	0	2	2	1167,55	1167,55
482000	Teerzeugnisse für Säuglinge und Kleinkinder	12	5	4	9	11,52	0,00
		17	5	17	22	33,10	6,35
		18	2	7	9	1,94	1,78
500118	Rahmspinat auch tiefgefroren	9	1	0	1	0	0
		10	2	1	3	0,06	0,00
510000	Nahrungsergänzungsmittel Nährstoffkonzentrate und Ergänzungsnahrung	27	1	0	1	0	0
530200	Gewürze Blätter Kräuter	27	0	2	2	98,30	98,30
530201	Basilikum Blattgewürz	27	1	0	1	0	0
530212	Rosmarin Blattgewürz	27	0	1	1	10,00	10,00
530222	Petersilie Blattgewürz	27	4	1	5	6,50	0,00
530223	Schnittlauch Blattgewürz	27	1	0	1	0	0
530225	Küchenkräutermischung Blattgewürz	11	0	1	1	6,66	6,66
		27	1	0	1	0	0
530807	Kräutergewürzmischung	27	2	4	6	224,85	287,30
530819	Suppengewürzmischung	27	0	1	1	29,70	29,70
530823	Kräuter der Provence	27	0	1	1	4,70	4,70

Anhang 3: PA-Daten von Nahrungsergänzungsmitteln (NEM), Quelle: EFSA

	N	% > LOD ⁹	Min	Median	MW	Max
	in µg/kg					
Alle Nahrungsergänzungsmittel	191	60	< LOD	7,6	49.168	2.410.275
Bienenprodukte (Pollen, Bienenharz, Gelée Royal)	29	66	< LOD	4,8	243	1.911
NEM ohne PA-produzierende Pflanzen (Trockenprodukt o. Pflanzenextrakte)	107	63	< LOD	11,4	317,6	8.488,10
NEM mit PA-produzierenden Pflanzen (Trockenprodukt o. Pflanzenextrakte)	18	78	< LOD	39	196.534	2.410.275
NEM ohne PA-produzierende Pflanzen (ölbasiert)	3	0	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD
NEM mit PA-produzierende Pflanzen (ölbasiert)	21	0	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD
NEM ohne PA-produzierende Pflanzen (Trockenprodukt Tee*)	1	100			17.973	
NEM mit PA-produzierende Pflanzen (Trockenprodukt Tee**)	12	100	13.485	121.954	482.880	2.332.557
*NEM ohne PA-produzierende Pflanzen, zubereitet als Teeaufguss	1	100			239,6	
**NEM mit PA-produzierende Pflanzen, zubereitet als Teeaufguss	12	100	179,8	1.626,00	6.438,40	31.101

⁹ LOD: Limit of detection

Anhang 4: PA-Daten in Mehl, Quelle: BfR

Probennummer	Probenname	Summe PA in µg/kg
FP14/637	Weizenmehl Vollkorn	0
FP14/633	Weizenmehl 405	0
FP14/634	Weizenmehl, bio Vollkorn	0
FP14/663	Weizenmehl 1050	0,6
FP14/644	Weizenmehl, bio 550	0
FP14/641	Weizenmehl 405	0
FP14/642	Weizenmehl 405	0
FP14/673	Weizenmehl 405	0
FP14/670	BuchWeizenmehl	0,68
FP14/639	BuchWeizenmehl, bio Vollkorn	1,02
FP14/674	Buchw., bio Vollkorn	0,11
FP14/638	Roggenmehl Typ 1150	0
FP14/643	Roggenmehl, bio 997	0,16
FP14/668	Roggenmehl Vollkorn	0
FP14/678	Roggenmehl	0,38
FP14/635	Dinkelmehl 630	0
FP14/636	Dinkelmehl, bio Vollkorn	0,74
FP14/664	Dinkelmehl 1050	0,16
FP14/645	6-Korn Brot	0
FP14/675	Amarant Vollkorn	0
FP14/640	Maismehl, Bio	0
FP14/669	Maismehl	0
FP14/666	Braunhirsemehl	2,14
FP14/665	Kichererbsenmehl, Bio	4,95
FP14/667	Tsampa-Mehl	0
FP14/671	Reismehl Bio	0
FP14/672	Sojamehl Bio	0
FP14/676	Süßlupinenmehl	0
FP14/677	Quinoa-Mehl	1,09

Bemerkung: für alle Mehle außer Roggenmehl wurden die LOD/LOQ von Weizen angenommen

Anhang 5: PA-Daten von Gewürzen, Quelle: BfR

Probennummer	Probenname	PA Summe µg/kg
FP14/0609	Kräuter der Provence	0
FP14/0610	Salbei	0
FP14/0611	Oregano	0
FP14/0612	Majoran	1,50
FP14/0613	Estragon	0
FP14/0614	Rosmarin	0
FP14/0615	Thymian	5,83
FP14/0616	Zitronengras	0
FP14/0617	Kerbel	0
FP14/0618	Bohnenkraut	0
FP14/0619	Basilikum	8,43
FP14/0620	Beifuss	2936,77
FP14/0621	Oregano	109,14
FP14/0622	Liebstockel	778,25
FP14/0623	Kümmel	0
FP14/0624	Kreuzkümmel	4994,54
FP14/0625	Kurkuma	2,62
FP14/0626	Kardamom	15,96
FP14/0627	Kardamom Bio	0
FP14/0628	Curry Bio	208,32
FP14/0629	Kümmel	0
FP14/0630	Kreuzkümmel	609,40
FP14/0631	Kurkumawurzel	0
FP14/0632	Curry	3,50
FP14/0679	Thymian	100,30
FP14/0680	Pizzagewürz	20,55
FP14/0681	Bohnenkraut	4,00
FP14/0682	Gewürzmischung	347,19
FP14/0683	Cayennepfeffer	0
FP14/0684	Curcuma	0
FP14/0685	Cardamom	0
FP14/0686	Currygewürzzubereitung	13,36
FP14/0689	Schnittlauch	14,24
FP14/0692	Oregano	10,98
FP14/0693	Majoran	30,73
FP14/0694	Rosmarin	7,10
FP14/0696	Kräuter der Provence	263,13
FP14/0690	Petersilie	98,99
FP14/0691	Salatkräuter	21,53
FP14/0695	Basilikum	0