

## Salatmischung mit Pyrrolizidinalkaloid-haltigem Greiskraut verunreinigt

Stellungnahme Nr.028/2007 des BfR vom 10. Januar 2007

In einer abgepackten Salatmischung aus Radicchio-, Frisee- und Feldsalat wurden Teile anderer Pflanzen nachgewiesen. Die amtliche Lebensmitteluntersuchung der verunreinigten Salatmischung ergab, dass es sich dabei um Blüten und Blätter des Gemeinen Greiskrautes (*Senecio vulgaris* L.) handelte, einem in gemäßigten Klimazonen weit verbreiteten, wild wachsenden gelbblütigen Ackerkraut mit bitterem Geschmack. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) wurde gebeten, das Gesundheitsrisiko durch den Verzehr von Gemeinem Greiskraut für den Verbraucher zu bewerten.

Aus Vergiftungsfällen ist bekannt, dass Gemeines Greiskraut bei Mensch und Tier lebensbedrohliche Leberschäden verursachen kann. Ursache hierfür sind bestimmte im Greiskraut enthaltene Inhaltsstoffe, wie Senecionin und Riddelin, die zu der Gruppe der ungesättigten Pyrrolizidinalkaloide (PA) gehören und unter diesen zu den giftigsten Substanzen zählen. Im Tierversuch wirken diese Alkaloide krebserregend und in verschiedenen in vitro- und in vivo-Tests erbgutschädigend. Die International Agency for Research on Cancer (IARC) stuft Riddelin als wahrscheinlich für den Menschen kanzerogen ein. Eine Verzehrsmenge, unterhalb derer eine Gesundheitsgefährdung ausgeschlossen ist, lässt sich für ungesättigte PA wissenschaftlich nicht begründen und somit auch keine tolerierbare Aufnahmemenge ableiten. Die Aufnahme von PA sollte aus Vorsorgegründen so weit wie möglich vermieden werden.

Das BfR kommt nach der Expositionsabschätzung zu dem Ergebnis, dass akute bis mittelfristige Leberschäden infolge des Verzehrs der mit Gemeinem Greiskraut verunreinigten Salatmischung nicht ausgeschlossen werden können. Ein 60 Kilogramm schwerer Erwachsener würde bei dauerhaftem Verzehr schätzungsweise 220 bis 349 Mikrogramm ( $\mu\text{g}$ ) ungesättigte PA pro Tag zu sich nehmen und somit die für Arzneimittel ohne anerkanntes Anwendungsgebiet tolerierte Expositions-dosis von 0,1  $\mu\text{g}$  ungesättigte PA pro Tag um ein Vielfaches überschreiten. Die mögliche Aufnahme von ungesättigten PA aus weiteren Lebensmitteln wurde aufgrund mangelnder Daten nicht berücksichtigt. Es ist davon auszugehen, dass die Verbreitung verschiedener Greiskrautarten aufgrund des Verbots bestimmter Herbizide zugenommen hat. Ob hierdurch die Exposition des Verbrauchers mit ungesättigten PA, die über Tierfutter in verschiedene Lebensmittel wie Milch, Fleisch, Eier oder Honig gelangen könnten, zugenommen hat, empfiehlt das BfR zu überprüfen.

Das BfR rät zu besonderer Sorgfalt bei der Ernte und der Zubereitung von Salat, Blattgemüse und Kräutern. Verbraucher sollten diese vor dem Verzehr gut putzen und waschen sowie Pflanzenteile aussortieren, die keinen essbaren Pflanzen zugeordnet werden können.

### 1 Gegenstand der Bewertung

Das BfR hat das Risiko bewertet, inwieweit durch die bzw. ab welcher Verzehrsmenge der „Unkraut“-Pflanze *Senecio vulgaris* L. sowie der anderen auf mitteleuropäischen Ackerflächen wachsenden *Senecio*-arten eine Gesundheitsgefährdung erwartet werden kann.

Das BfR ist nach der Beanstandung einer mit fremden Pflanzenbestandteilen verunreinigten Salatmischung aus italienischen Frisee- und Radicchiosalaten sowie deutschem Feldsalat, die im Einzelhandel angeboten wurde, um eine Bewertung gebeten worden. Nach Einschätzung des zuständigen Lebensmitteluntersuchungsamtes, das die Untersuchung der Salatmischung aufgrund einer Verbraucherbeschwerde durchgeführt hatte, handelte es sich bei der Fremd-pflanze um *Senecio vulgaris* L. Eine exakte botanische Bestimmung konnte aber

nicht vorgenommen werden. Im Einzelnen wurden bei Frischeinwaage in 144,87 g (100 %) Mischsalat-Probe gravimetrisch festgestellt:

Fremdbesatz (krautige Fremd-pflanze)	2,42 g (1,7 %)
Feldsalat	55,90 g (38,6 %)
Frisee	33,20 g (22,9 %)
Radicchio	53,35 g (36,8 %)

Die Fremd-pflanzenteile hatten sich zum einen als „ein grüner Pflanzenteil mit fiederteiligen Blättern und geschlossenen, gelben, rispig angeordneten Blüten“ auf dem Salat befunden, zum anderen in Form „vereinzelter, abgetrennter geschlossener Blüten“ und „einzelner Blätter“ in den Blattrippen des Radicchio und an den gezähnten Blättern des Frisees. Fremde Pflanzenbestandteile waren nicht nur in der Beschwerdeprobe, sondern auch in einer Verfolgsprobe äußerlich sichtbar. Solche Beanstandungen könnten in Zukunft auch bei Beachtung aller Sorgfaltspflichten zunehmen, da Senecioarten sich aufgrund des Verbotes bestimmter Herbizide auf den Ackerflächen stärker ausbreiten als bisher.

*Senecio vulgaris* L. enthält Pyrrolizidinalkaloide mit 1,2-ungesättigter Necinstruktur und veresterter Hydroxymethylgruppe sowie deren N-Oxide, also Stoffe mit lebertoxischem, genotoxischem und karzinogenem Potenzial. Zu dem Vorkommen bzw. Ausschluss dieser Pyrrolizidinalkaloide in Lebensmitteln, die in dieser Stellungnahme abgekürzt als „ungesättigte PA“ bezeichnet werden, haben die Vorgängerinstitute des BfR wiederholt Stellung genommen. In den entsprechenden Berichten wurde u.a. empfohlen

- den Verzehr bestimmter Pyrrolizidinalkaloid-haltiger Pflanzen einzuschränken und auf den Verzehr Symphytum-haltiger Lebensmittel zu verzichten,
- in Nahrungsergänzungsmitteln nur Boretschsamöl einzusetzen, das frei von ungesättigten PA ist bzw. in Anlehnung an bestehende Regelungen im Arzneimittelbereich (15) eine Tageszufuhr von maximal 0,1 µg dieser Verbindungen mit entsprechenden Erzeugnissen keinesfalls zu überschreiten und
- Informationen zu Gehalten an ungesättigten PA in Honigen, Pollenprodukten und verwandten Erzeugnissen einzuholen bzw. entsprechende Untersuchungen anzuregen.

## 2 Ergebnis

*Senecio vulgaris* L. wirkt bei Mensch und Tier, wie aus Vergiftungsfällen bekannt ist, bei akuter, kurz- und mittelfristiger Exposition lebertoxisch. Ursache hierfür ist der Gehalt an ungesättigten Pyrrolizidinalkaloiden bestimmter Struktur (Senecionin, Seneciphyllin, Retrorsin, Riddelin). Ausschlaggebend für die Beurteilung von *Senecio vulgaris* L. als Lebensmittelkontaminante ist, dass diese Inhaltsstoffe im Tierversuch tumorerzeugend und in diversen Testsystemen mutagen wirken. Mit synergistischer Wirkung der genannten Verbindungen muss gerechnet werden. Aufgrund der Einschätzung von *Senecio vulgaris* L. als genotoxisch-karzinogenem Agens können tolerierbare Aufnahmemengen für die Pflanze nicht abgeleitet werden und es wird empfohlen, Verunreinigungen von Lebensmitteln mit *Senecio vulgaris* L. grundsätzlich zu vermeiden. Andere Senecioarten unterscheiden sich in ihren Inhaltsstoffen qualitativ und quantitativ von *Senecio vulgaris* L. und müssen einzeln bewertet werden.

Prinzipiell werden Anstrengungen empfohlen, die Gesamtexposition des Verbrauchers mit ungesättigten PA aus verschiedenen Lebensmitteln so niedrig wie möglich zu halten. Die für Arzneimittel ohne anerkanntes Anwendungsgebiet bei innerer Anwendung genannte maxi-

male Tageszufuhr von 0,1 µg ungesättigten PA sollte dabei möglichst nicht überschritten werden.

Auf das Fehlen von Analysendaten zum Vorkommen von ungesättigten PA in relevanten Lebensmitteln und die Notwendigkeit diesbezüglicher Untersuchungen wird hingewiesen.

### 3 Begründung

#### 3.1 Risikobewertung

##### 3.1.1 Agens

##### 3.1.1.1 Senecio vulgaris L.: botanische Aspekte, Inhaltsstoffe und Bedeutung

Senecio vulgaris L. (Gewöhnliches Greiskraut, Gemeines Greiskraut, Gewöhnliches Kreuzkraut, Common Groundsel) gehört zu der Familie der Asteraceae und ist ein nicht nur in Deutschland und anderen europäischen Ländern, sondern weltweit in gemäßigten und subtropischen Zonen sehr verbreitetes gelbblütiges Wildkraut (1-6, 22). Es bildet mit anderen heimischen Senecioarten nicht selten Bastarde (4). Der Geschmack der Pflanze wird als unangenehm bezeichnet (22). Als Inhaltsstoffe von Senecio vulgaris L. werden u. a. die ungesättigten PA Seneciphyllin, Senecionin, Retrorsin, Riddellin, Senecivernin, Integerrimin (Isomer von Senecionin), Spartioidin (Isomer von Seneciphyllin) und Usaramin (Isomer von Retrorsin) angegeben, die in der Pflanze z. T. als N-Oxide vorliegen (3, 6-8). Es ist zu erwarten, dass verschiedene Teile der Pflanze in ihrem Alkaloidmuster variieren (z. B. 5), welches nicht nur vom genetischen Material der jeweiligen Population, sondern auch von der geographischen Herkunft sowie Wachstums- und Erntebedingungen beeinflusst wird (6, 7, 9, 10).

Isatidin, das N-Oxid von Retrorsin, wird zwar nicht ausdrücklich als Inhaltsstoff aufgeführt, dennoch ist von seinem Vorkommen in allen Spezies, aus denen Retrorsin isoliert wurde, also auch in Senecio vulgaris L., auszugehen (20).

Pyrrrolizidinalkaloid-Analysen von Senecio vulgaris L. wurden von verschiedenen Seiten durchgeführt (6, 10-12). Eine zusammenfassende Darstellung von Befunden findet sich in der Publikation von Danninger et al. (13), der die nachstehende Tabelle entnommen ist:

**Tabelle 1: Übersicht über die Gehalte an ungesättigten PA und N-Oxiden in Senecio vulgaris L. (verkürzt nach 13)**

untersuchte Pflanzenteile von S. vulgaris	Gesamtalkaloid-gehalte in % des Trockengewichts	Gehalt einzelner PA in % des Gesamtalkaloidgehalts	Gehalt in % des Trockengewichts	
			Freie Base	N-Oxid-Form
Ganze Pflanze, späte Blütezeit (ohne Wurzelanteile), luftgetrocknete Droge	0,16 %	Senecionin 21 % Seneciphyllin 69 % Retrorsin 7 % Riddellin 3 %	0,14 %	0,02 %
Ganze Pflanze	0,1 %	-	-	Minimaler N-Oxidgehalt
Ganze Pflanze Blütezeit	0,072 %	Hauptalkaloid: Seneciphyllin	0,069 %	0,003 %
Ganze Pflanze	0,148 %	Seneciphyllin 70 % Senecionin 10-15 %, geringe Mengen Retrorsin und andere PA	0,095 %	0,053 %

Andere Arbeitsgruppen geben Gesamtgehalte des Trockengewichtes von *Senecio vulgaris* L. an ungesättigten PA von 0,11 % (bezogen auf die ganze Pflanze (12)), von bis zu 0,76 % (bezogen auf die pulverisierten, oberirdischen Teile der Pflanze (Hitzeextraktion) (11)) oder 0,04 bis 0,29 % (bezogen auf die Blätter der Pflanze (11)) an.

Von Bedeutung ist auch die Untersuchung von Borstel et al. (6), der die Analysenergebnisse auf Feuchtgewicht bezieht, so dass eine direkte Übertragung der Befunde auf den hier zu beurteilenden Sachverhalt möglich ist. In den Blütenköpfen von *Senecio vulgaris* L. deutscher Herkunft wurden Gesamtgehalte an ungesättigten PA von 0,63 bis 1,00 mg/g Frischwaage gefunden, wobei der maximale Anteil an den Gesamtalkaloiden bei Senecionin 83 %, bei Seneciphyllin 59 %, bei Retrorsin 9 %, bei Integerrimin 15 % und bei Senecivernin 9 % betrug. Auf eine quantitative Bestimmung von Riddellin wurde verzichtet, da es nur in einer Seneciphyllin-reichen Population nachgewiesen wurde. In Blütenköpfen einer kanadischen Probe von *Senecio vulgaris* L. fanden sich, allerdings ausnahmsweise auf das Trockengewicht bezogen (6), insgesamt 3,38 mg/g an ungesättigten PA. Den Befunden ist ferner zu entnehmen, dass das Alkaloidmuster bei den von *Senecio vulgaris* L. abstammenden Hybriden entsprechend dem Inhaltsstoffgehalt des Kreuzungspartners qualitativ und quantitativ verändert sein kann. So wiesen die Blütenköpfe von in Deutschland gesammelten Hybriden aus *Senecio vulgaris* L. und *Senecio vernalis* W. zusätzlich ein für die letztgenannte Parentalpflanze typisches ungesättigtes PA, nämlich Senkirkin, und einen um bis zu 40 % höheren Gesamtgehalt an ungesättigten PA (maximal 1,41 mg/g Frischwaage) im Vergleich zu dem in *Senecio vulgaris* L. gemessenen Höchstgehalt auf (6).

Die starke Verbreitung von *Senecio vulgaris* L. wird im Hinblick auf seine toxikologischen Eigenschaften bereits im internationalen Schrifttum thematisiert (14) und in Viehhaltung und Hortikultur auch unter ökonomischen Aspekten als problematisch angesehen. Sie wird nicht nur als Folge von hohen Samenproduktions- und Wachstumsraten sowie guter Angepasstheit an unterschiedlichste Standortbedingungen beschrieben, sondern auch als Konsequenz der Resistenzentwicklung gegen verschiedene Herbizidgruppen. So seien nur wenige Herbizide verfügbar, um die Verbreitung von *Senecio vulgaris* L. in Gemüse-, Obst- und Blumenkulturen zu kontrollieren. Der Anbau von Getreide und Ölsaaten sei in dieser Hinsicht weniger problematisch (14).

Relevant erscheint auch der Literaturhinweis auf die Verwechslungsgefahr von *Senecio vulgaris* L. mit drei anderen auch in Deutschland beheimateten *Senecio*-arten: *S. sylvaticus* L., *S. viscosus* L., *S. jacobaea* L. (14).

Im Arzneimittelbereich wurde *Senecio vulgaris* L. früher gegen Harndrang, Cystitis, Diarrhoe, Anaemie, Dysmenorrhoe und Amenorrhoe sowie als blutdrucksenkendes und blutstillendes Mittel eingesetzt (3, 5, 13). Nach Durchführung des Stufenplanverfahrens für Pyrrolizidinalkaloid-haltige Drogen (15) findet sich heute nur noch ein Hinweis (DIMDI-Recherche vom 01.06.06 ABDA-Wirkstoffdossiers und ABDA-Fertigarzneimittel) auf den Einsatz von *Senecio vulgaris* L. in hochpotenzierten homöopathischen Arzneimitteln.

### 3.1.1.2 Andere *Senecio*-arten und ihre Inhaltsstoffe

Weltweit sind 47 Pflanzengattungen, zugehörig zu sechs Pflanzenfamilien, für ihren Gehalt an toxischen Pyrrolizidinalkaloiden bekannt (7). Die Gattung *Senecio* bildet mit anderen aus der Tribus der *Senecioneae* einen der Verbreitungsschwerpunkte ungesättigter PA und ist daher als Verursacher von Erkrankungen bei Mensch und Tier grundsätzlich bedeutsam (7, 16). Die Gattung *Senecio* ist überaus artenreich. Allein in Deutschland ist sie mit über 40 Arten und Unterarten vertreten. Mit Ausnahme von *Senecio vulgaris* L. werden sie in der

einschlägigen Standardliteratur (4) jedoch nicht als typische Ackerkräuter beschrieben, was ihr Gedeihen auf Feldern allerdings nicht ausschließt. Zu der Frage, welche der heimischen Senecioarten in dieser Hinsicht Bedeutung besitzen, liegen dem BfR keine Angaben vor. Im Oktober 2006 fanden sich aber Hinweise in der tiermedizinischen Fachliteratur, dass die Verbreitung von *Senecio jacobaea* L. (Jakobskreuzkraut, Jacobsgreiskraut) in Deutschland auf extensiv genutzten Grünflächen, gering gedüngten Weiden und Wegrändern in den letzten Jahren zugenommen hat. Infolgedessen hätten sich im Jahr 2006 Berichte über Vergiftungsfälle bei Pferden gehäuft (55). Ungesättigte PA aus *Senecio jacobaea* L. wurden auch verschiedentlich in Honigen nachgewiesen (56-59).

Bezüglich der Inhaltsstoffe der heimischen Arten, sofern überhaupt bekannt, wird auf Übersichtstabellen verwiesen (7). Aus ihnen wird deutlich, dass die Mehrzahl der in Deutschland anzutreffenden Senecioarten zwar ein oder mehrere ungesättigte PA gemeinsam haben, wenngleich die Alkaloidmuster sich von Art zu Art z. T. erheblich unterscheiden. Es fällt weiterhin auf, dass von den heimischen Arten (Unterarten ausgenommen) nur *Senecio sarracenicus* L. und *Senecio sylvaticus* L. der kleinen Gruppe von Senecioarten angehören, die bekannte Alkaloide enthalten, die nicht hepatotoxisch sind (7).

### 3.1.2 Gefährdungspotenzial

#### 3.1.2.1 Zur Toxikologie der Pyrrolizidinalkaloide im Allgemeinen

Da die Datenlage zur Toxikologie von *Senecio vulgaris* L. und seinen Inhaltsstoffen lückenhaft ist, sind auch generelle Erkenntnisse zur Wirkung ungesättigter PA für die Bewertung relevant, die kurz erläutert werden.

#### Strukturchemische Grundlagen:

Unter Pyrrolizidinalkaloiden werden Ester aus einem 1-Hydroxymethylpyrrolizidin (Necin genannt) und aliphatischen Mono- oder Dicarbonsäuren (den Necinsäuren) verstanden. Oft trägt der Pyrrolizidinring in Position 7 eine Hydroxylgruppe, die ebenfalls verestert sein kann. Erfolgt die Veresterung an beiden Hydroxylgruppen mit den beiden Carboxylgruppen einer Dicarbonsäure, entsteht ein zyklischer Diester. Für die toxischen Wirkungen der Pyrrolizidinalkaloide sind folgende Strukturmerkmale kennzeichnend (7, 8, 16-18):

- Doppelbindung in der 1,2-Position des Pyrrolizidinrings,
- Veresterung zumindestens der Hydroxymethylgruppe am C-1 des Ringsystems,
- Verzweigung der Alkylseitenkette in mindestens einer der veresterten Carbonsäuren.

Pyrrolizidinalkaloiden mit 1,2-ungesättigter Necinstruktur, die mit mindestens einer verzweigten C<sub>5</sub>-Carbonsäure verestert sind, werden lebertoxische, karzinogene und mutagene Wirkungen zugeschrieben (15, 17). Diese Wirkungen verstärken sich, wenn eine zweite OH-Gruppe in Position C-7 des Necins vorhanden ist. Eine weitere Wirkungsverstärkung tritt ein, wenn diese OH-Gruppe ebenfalls verestert ist. Die stärksten toxischen und karzinogenen Wirkungen besitzen die zyklischen Diester. Diese Struktur findet sich bei den in *Senecio vulgaris* L. nachgewiesenen Inhaltsstoffen (13, 16, 17).

In der Pflanze liegen in der Regel Gemische der freien ungesättigten PA mit deren N-Oxiden vor. Letztere haben bei oraler Applikation die gleiche Toxizität wie die reduzierte Form der Alkaloide, zu der sie durch die Reduktasen des Darmes metabolisiert werden.

**Toxikokinetik und Wirkungsmechanismus:**

Ungesättigte PA werden nach peroraler Aufnahme durch den Menschen leicht resorbiert und schnell metabolisiert. Im Allgemeinen werden ca. 80 % der peroral aufgenommenen ungesättigten PA unverändert innerhalb weniger Stunden vornehmlich über die Niere, zu geringem Anteil mit den Faeces ausgeschieden (18). Der relativ kleine im Organismus verbleibende Anteil liegt hauptsächlich in Form der Metaboliten an Gewebebestandteile gebunden vor (7).

Die Verstoffwechslung der ungesättigten PA erfolgt durch Hydrolyse, N-Oxidation und Dehydrogenierung des Pyrrolizidinrings zu Pyrrolderivaten. Die bei der Hydrolyse freiwerdenden Necinsäuren scheinen toxikologisch keine Relevanz zu besitzen. Gebildete N-Oxid-Metaboliten sind sehr gut wasserlöslich und werden schnell mit dem Urin ausgeschieden, so dass dieser Stoffwechselweg als Entgiftung betrachtet wird. Die in der Leber durch mischfunktionelle Oxidasen erfolgende Umwandlung der ungespaltenen Ester zu toxischen Pyrrolderivaten (Dehydropyrrolizidinerester) stellt jedoch eine Giftungsreaktion dar. Pyrrole dieses Typs sind als hochreaktive alkylierende Agenzien in der Lage, mit nukleophilen Gruppen von Nucleinsäuren und Proteinen zu reagieren und werden als aktive Metaboliten angesehen, die die hepatotoxischen, hepatokarzinogenen und mutagenen Wirkungen der ungesättigten PA bedingen (6, 8, 13, 18). Dass ungesättigte PA auch extrahepatische Läsionen verursachen, wird auf die Hydrolyse der Dehydropyrrolizidinerester unter Bildung von karzinogenen und entwicklungstoxischen Dehydroaminoalkoholen (Dehydronecine, z. B. Dehydroretronecin, vgl. 3.1.2.2.2) zurückgeführt (7, 18).

Letztere sind weniger kurzlebig und besser wasserlöslich als die Pyrrolester, so dass sie sich eher im Körper verteilen können (7, 18). Ungesättigte PA und die aus ihnen entstehenden Pyrrolderivate 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.

**Toxizität bei Mensch und Tier:**

Aufgrund von weltweit beobachteten Gesundheitsschäden bei Mensch und Nutztier infolge der Aufnahme unterschiedlicher, ungesättigte PA-enthaltende Pflanzenarten (landestypische Aufnahme als Nahrungs- oder Heilmittel, Verunreinigung von Nahrung oder Futter) sowie entsprechenden Fütterungsversuchen sind eine Fülle von Daten zur Toxikologie der ungesättigten PA publiziert. Dazu wird primär auf entsprechende Monographien und Übersichtsarbeiten verwiesen (z. B. 7, 8, 13, 18-21). Exemplarisch seien beim Menschen z. T. epidemische Lebererkrankungen mit Todesfällen in Pakistan, Indien und Afghanistan nach Verzehr von Getreide, das mit Samen von Heliotropium- oder Crotolariaarten kontaminiert war, und endemische Vergiftungen in Jamaika durch so genannte Buschtees, die Crotolaria und Senecio enthielten, angeführt. Das gehäufte Auftreten von Leberzirrhosen bei Schlachtrindern, die Senecio alpinus mit Heu und Silage gefressen hatten, sowie die mit Leberdegeneration einhergehenden Seneciosen, die bei Pferden nach Aufnahme von Senecioarten beim Weiden beschrieben wurden, sind Beispiele aus der Tierhaltung (7, 13, 23, 24, 54, 61-63).

Die toxischen Effekte in größeren Dosen innerhalb kurzer Zeit aufgenommener ungesättigter PA manifestieren sich beim Menschen hauptsächlich an der Leber in Form venookklusiver Veränderungen (veno-occlusive disease, VOD), wobei der Verschluss der zentralen sublobulären Lebervenen pathognomisch ist. Die Toxizitätszeichen werden oft erst einige Tage nach der Exposition wahrgenommen, so dass 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. Die akute Erkrankung bringt eine hohe Mortalitätsrate mit sich. Der Tod kann zwei Wochen bis zu mehr als zwei Jahre nach der Exposition eintreten. Eine vollständige Genesung von der hepatischen VOD erscheint 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 scheinen für die toxischen Wirkungen ungesättigter PA empfindlicher als Erwachsene (8, 22, 29, 31). Analoge Befunde ergaben sich aus Rattenversuchen (18). Pathologisch ist die akute Intoxikation mit ungesättigten PA durch läppchenzentrale toxische Leberzellnekrosen gekennzeichnet (7, 8, 13).

Für die chronische Lebertoxizität ungesättigter PA beim Tier sind vergrößerte Hepatozyten mit großen, hyperchromatischen Zellkernen typisch. Dies wird als morphologische Manifestation des antimitotischen Effektes ungesättigter PA angesehen und beim Menschen nicht gefunden (7). Aus Tierversuchen ist die embryotoxische Wirkung bestimmter ungesättigter PA bekannt, jedoch sind die Daten spärlich und es liegen keine Kenntnisse über mögliche entwicklungstoxische Effekte am Menschen vor (7, 8).

Im Tierversuch wird die karzinogene Wirkung bestimmter ungesättigter PA (Lasocarpin, Monocrotalin, Riddellin) als gesichert angesehen und ein entsprechendes Risiko für den Menschen in Betracht gezogen (7, 13, 20, 21, 25). Bei anderen ungesättigten PA deuten die Tierstudien mit der Verbindung selbst oder ihren aktiven Metaboliten ebenfalls auf eine karzinogene Wirkung hin (Isatidin, Jacobin, Retrorsin, Seneciphyllin, Senkirkin, Petasitenin), jedoch ist die Datenlage unvollständig (7, 20, 25, 26). Vielfach zeigten Verbindungen, die sich im Tierversuch als Karzinogen erwiesen, auch positive Resultate bei der Mutagenitätstestung (7, 27).

Eine Nutzen-Risiko-Abwägung, die diese Befunde einbezog, führte im Arzneimittelbereich zu einem Stufenplanverfahren, das die Zulassung für Medikamente, die ungesättigte PA enthielten, beschränkte. Hiernach darf u. a. bei Arzneimitteln, bei denen kein anerkanntes Anwendungsgebiet besteht, eine tägliche Exposition von 0,1 µg ungesättigter PA bei innerer Anwendung nicht überschritten werden (15). Unter Hinweis auf ihre mögliche Karzinogenität beim Menschen empfiehlt das International Programme on Chemical Safety (IPCS), die Exposition mit ungesättigten PA so niedrig wie praktisch erreichbar zu halten (7).

### 3.1.2.2 Zur Toxikologie von *Senecio vulgaris* L. und seinen Inhaltsstoffen

#### 3.1.2.2.1 Daten zur Toxizität beim Menschen

##### Senecio vulgaris L.:

Nach Auskunft der Giftnotrufzentrale in Bonn und der Berliner Beratungsstelle für Vergiftungserscheinungen und Embryonaltoxikologie im Frühjahr 2006 liegen keine Berichte über akute Vergiftungserscheinungen nach akzidentellem Verzehr von *Senecio vulgaris* L. vor.

Die Literaturrecherche ergab Hinweise auf zwei Publikationen über Vergiftungen, die jedoch keine Dosis-Wirkungsbetrachtung erlauben: In der einen Veröffentlichung wird über eine hepatische VOD bei einer 23 Jahre alten Patientin in Argentinien nach Konsum eines Infuses aus einem *Senecio vulgaris* L.-haltigen Kräutertee berichtet. Es kam zur Remission der Lebereffekte nach sechs Monaten (28). Bei der anderen Veröffentlichung handelt es sich um die Schilderung der Erkrankung von 14 Mitgliedern einer Beduinenfamilie im Nordirak an

hepatischer VOD nach Verzehr von Weizen, der mit Samen von *Senecio vulgaris* L. kontaminiert war. Zwei der Patienten starben an Ösophagusvarizenblutung und akutem Leberkoma, die restlichen zwölf waren ein Jahr nach der Vergiftung beschwerdefrei. Die Autoren weisen auf eine erhöhte Empfindlichkeit von Kindern hin (29).

#### Senecionin:

Bei einem 5-Tage-alten Neugeborenen wurde in der Schweiz eine hepatische VOD diagnostiziert, die von Vergrößerung der Nieren begleitet war und am 38. Lebenstag des Säuglings zum Tode führte. Die Erkrankung wird im Zusammenhang mit der täglichen Einnahme eines Aufgusses einer expektorierenden Kräuterteemischung, die mit *Petasites* (Pestwurz) verfälschten *Tussilago farfara* L. (Huflattich) enthielt (17), während der gesamten Schwangerschaft gesehen. Die Autoren geben an, dass der Kräutertee 0,60 mg Senecionin (inklusive seines N-Oxids) pro kg Trockengewicht aufwies (17, 30).

#### Riddellin und Retrorsin-N-Oxid:

Für die hier relevanten Alkaloide lassen sich Dosis-Wirkungs-Beziehungen beim Menschen am ehesten aus Vergiftungen ableiten, die bei einem sechs Monate alten Mädchen und einem zwei Monate alten Jungen, beide mexikanisch-amerikanischer Abstammung, beschrieben wurden (31-34). Ihnen war *Senecio longilobus* als Kräutertee verabreicht worden (31-34). Das Mädchen zeigte zunächst Aszites und Pleuraerguss, nach zwei Monaten eine sinusoidale Leberfibrose und sechs 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 sechs Tagen. Die Kräutertees enthielten bezogen auf das Trockengewicht im ersten Fall 0,3 % ungesättigte PA (hauptsächlich Riddellin) und 1 % N-Oxide (hauptsächlich von Retrorsin, zu geringeren Anteilen von Seneciophyllin und Senecionin abstammend) und im zweiten Fall 0,5 % ungesättigte PA und 1 % N-Oxide. An Hand der Analysenbefunde der Kräuterteeinfuse und des Verabreichungsschemas wurde errechnet, dass das 6 kg schwere Mädchen (7) über eine 2-wöchige Periode insgesamt zwischen 70 und 147 mg, entsprechend 12-25 mg/kg Körpergewicht (KG), und der Junge (angenommenes KG: 4-5,5 kg) (7, 8) über einen Zeitraum von vier Tagen insgesamt etwa 66 mg, entsprechend 12-17 mg/kg KG, an ungesättigten PA aufgenommen hatten. Demzufolge ergeben sich als geschätzte Tagesdosen bei dem Mädchen 0,8-1,7 mg/kg KG/d (Körpergewicht pro Tag), bei dem Jungen 3-4,25 mg/kg KG/d für ein Gemisch von ungesättigten PA mit Riddellin und Retrorsin-N-Oxid als Hauptbestandteile (7, 8).

#### 3.1.2.2.2 Toxizitätsdaten aus tierexperimentellen und in-vitro-Versuchen

Die dargestellten Befunde stellen eine zusammenfassende Auswahl beurteilungsrelevanter Befunde dar. Für vollständige und detaillierte Angaben wird auf vorliegende Übersichtsarbeiten und Monographien verwiesen (z. B. 7-8, 13, 18-21, 25, 26).

##### 3.1.2.2.2.1 Daten zur akuten, subakuten und subchronischen Toxizität

#### *Senecio vulgaris* L.:

Es wird über den Tod von Kälbern infolge der mehrmonatigen Verfütterung von Alfalfa-Heu, das mit 5-10 % *Senecio vulgaris* L. verunreinigt war, berichtet. Es wurden hepatische Insuffizienz, vergrößerte Hepatozyten und Fibrose der Leber festgestellt.

Zehn Todesfälle von einjährigen Tieren (u. a. unter Nachweis einer Leberzirrhose) in einer 700 Tiere starken Herde spanischer Kampfstiere wurden mit dem Grasens auf einer Weide,

die starken Besatz mit *Senecio vulgaris* L. und *Echium vulgare* L. aufwies, in Zusammenhang gebracht (37).

In einem Fütterungsversuch von Sedlmeier et al. (46, 63), in dem Ratten eine Diät mit 10-15 % getrockneten *Senecio vulgaris* L.-Pflanzen entweder über drei Monate (nachfolgende Überlebenszeit bis zu einem Jahr) oder über sechs Monate erhielten, entstanden regenerative Leberhyperplasien mit hepatomähnlichem Charakter, Cholangiofibrosen und als häufigste Folge Leberzirrhosen, jedoch keine autonomen Geschwülste. Die Folgerung der Autoren, dass *Senecio vulgaris* L. keine unmittelbar krebserzeugende Wirkung habe, wird von Harris und Chen nach Erhalt positiver Befunde in einer Langzeitstudie mit *Senecio longilobus* (vgl. 3.1.2.2.2) abgelehnt (43). Letztere gehen davon aus, dass die Versuchsdauer von Sedlmeier et al. zu kurz bemessen war, um karzinogene Effekte zu erfassen, und dass eine längere Studie positive Befunde hätte ergeben können (43, 46, 63).

In einem 121-tägigen Versuch wurden Ratten in Gruppen von acht Tieren zunächst 18 Tage mit 10 % *Senecio vulgaris* L. und nach 51 behandlungsfreien Tagen erneut mit 5 % der Pflanze im Futter exponiert. Alle Tiere verstarben mit den typischen hepatotoxischen Symptomen (39).

In einer Gruppe von sieben Ratten, denen je 1 ml eines alkoholischen Extraktes von *Senecio vulgaris* L. (3 kg Droge/20 l) zweimal wöchentlich drei Wochen lang mit der Schlundsonde verabreicht wurde, zeigten sich nach 50 Tagen Gewichtsverluste und zentrilobuläre Leberschädigungen (38).

Inhaltsstoffe von *Senecio vulgaris* L.:

Angaben zur LD 50 von Integerrimin, Retrorsin, Retrorsin-N-Oxid, Riddellin, Senecionin, Seneciophyllin, Spartioidin und Usaramin sind Mattocks (8) zu entnehmen. Nur für Retrorsin-N-Oxid liegen Untersuchungen mit peroraler Verabreichung vor, bei denen für Ratten eine LD 50 von 48 mg/kg KG (Verabreichung über sieben Tage) festgestellt wurde (8).

Riddellin:

Im Rahmen des National Toxicology Program (NTP) wurde Riddellin Ratten und Mäusen mittels Schlundsondierung jeweils zwei Wochen lang (Dosierungen: 0; 0,33; 1,0; 3,3; 10 oder 25 mg/kg KG, Verabreichung fünf Tage pro Woche) oder 13 Wochen lang (Dosierungen bei Mäusen wie vorstehend; bei Ratten: 0; 0,1; 0,33; 1,0; 3,3 oder 10 mg/kg KG, Verabreichung fünf Tage pro Woche) appliziert (18):

In der Zwei-Wochen-Studie an Mäusen wurden als einzige behandlungsbedingten Effekte signifikant erhöhte Lebergewichte (empfindlichere Reaktion der Weibchen ab 0,33 mg/kg KG (absolute Gewichte) bzw. 3,3 mg/kg KG (relative Gewichte) und hepatische Zytomegalie ab 1,0 mg/kg KG festgestellt. Bei den männlichen Tieren der Zwei-Wochen-Studie an Ratten zeigten sich dosisabhängig ab 1,0 mg/kg KG u. a. hepatische Nekrose, pulmonäre Hämorrhagie und pankreatisches Ödem. Vier von fünf männlichen Ratten der Höchstdosisgruppe starben oder mussten moribund getötet werden (18, 19).

In der 13-Wochen-Studie mit Mäusen waren die Körpergewichtszunahmen in den beiden oberen Dosisgruppen reduziert. In der Höchstdosisgruppe wurden zentrilobuläre Zytomegalie der Leber und bei den weiblichen Tieren Gallengangshyperplasie festgestellt. Eine Hyperplasie des Vormagenepithels wurde bei den Mäusen der 10- und 25 mg/kg KG-Gruppen beobachtet.

Auch in der 13-Wochen-Studie reagierten Ratten empfindlicher als Mäuse und zeigten mit steigender Dosis eine Abnahme des Körpergewichtszuwachses. Außerdem wurden hepatische Zytomegalie, Karyomegalie, zentrilobuläre Nekrose, Foci zytologischer Veränderungen, hyperplastische Hepatozyten und Gallengangshyperplasien beobachtet.

In der Höchstdosierungsgruppe starben 19 von 20 männlichen Ratten oder mussten moribund getötet werden. Da zwei von zehn Weibchen dieser Gruppe nach 13 Wochen hepatozelluläre Adenome, in einem dieser Fälle sogar multiple Adenome zeigten, erwies sich Riddellin bereits nach dieser begrenzten Zeitspanne als Karzinogen. Als NOAEL (No-observed-adverse-effect level) für histopathologische Änderungen in den 13-Wochen-Studien wurden 3,3 mg/kg KG für Mäuse und 0,1 mg/kg KG für Ratten angegeben (18, 19).

#### 3.1.2.2.2.2 Karzinogenitätsdaten

##### Senecio vulgaris L.:

Während Karzinogenitätsstudien mit *Senecio vulgaris* L. nicht bekannt sind (vgl. aber Sedlmeier et al. (46) unter 3.1.2.2.2.1), wurden entsprechende Untersuchungen mit einigen anderen *Senecio*-Arten durchgeführt. So bewirkte die Verabreichung von Alkaloidmischungen aus *Senecio jacobaea* L. oder der Pflanze in zerkleinerter Form an Hühner oder Ratten in der Leber die Bildung maligner Tumoren bzw. nodulärer Hyperplasien (8, 20, 40, 44). In Langzeituntersuchungen an Ratten erwiesen sich weiterhin ein Extrakt aus *Senecio nemorensis* ssp. *fuchsii* und frische Blätter und Stängel von *Senecio cannabifolius* als tumorauslösend an der Leber (siehe unten) (7, 8, 41, 42, 44). Da die geprüften *Senecio*arten neben gemeinsamen ungesättigten PA auch andere Inhaltsstoffe als *Senecio vulgaris* L. aufweisen, können aus diesen Befunden keine gesicherten Schlüsse auf ein mögliches karzinogenes Potenzial von *Senecio vulgaris* L. gezogen werden. Auch die Experimente von Harris und Chen (7, 8, 19, 20, 38), die 50 weiblichen und 50 männlichen Ratten ein Jahr lang jede 2. Woche Futter mit 0,5 % getrocknetem *Senecio longilobus* verabreichten, die Tiere bis zu 470 Tagen beobachteten und bei 17 von 47 überlebenden Tieren maligne Lebertumoren (16 Tiere mit Hepatokarzinom, 1 Tier mit 3 Angiosarkomen; Metastasen bei 2 Tieren in der Lunge und bei 4 Tieren in der Leber) feststellten, sind nur eingeschränkt relevant. Zwar werden für *Senecio longilobus* als einzige Inhaltsstoffe Seneciphyllin, Retrorsin und Riddellin in der Literatur angegeben (7), die auch in *Senecio vulgaris* L. nachgewiesen wurden, jedoch können erhebliche quantitative Unterschiede in der Zusammensetzung bestehen. Die Studie lässt entsprechende Alkaloidanalysen vermissen und genügt darüber hinaus, die Versuchsführung betreffend, aktuellen Standards nicht.

##### Senecionin:

Zu Senecionin selbst liegen keine Langzeitstudien vor. Jedoch werden die bereits erwähnten positiven Befunde der Karzinogenitätstestung des Alkaloidextraktes aus *Senecio nemorensis* ssp. *fuchsii* (41, 42), das zu 50 % aus Fuchsisenecionin und 1 % aus Senecionin bestand, auf die karzinogene Wirkung von Senecionin zurückgeführt (Versuchsbeschreibung: 5 mal wöchentlich Schlundsondierung in Dosen von 8 und 40 mg Extrakt/kg KG für zwei Jahre, dosisabhängige Zunahme der Tumorzahl mit cholangiogener und hämangiogener und bei den Weibchen auch hepatozellulärer Genese im Vergleich zur Kontrollgruppe; Weibchen reagieren empfindlicher als Männchen, fehlende Angaben zur Anzahl der tumortragenden Tiere). Während Senecionin hepatotoxisch wirkt und in der Rattenleber zytotoxische Metaboliten bildet, handelt es sich bei Fuchsisenecionin um ein nicht zytotoxisches Pyrrolizidinalkaloid vom gesättigten Typ (8, 44).

**Seneciphyllin:**

Karzinogenitätsdaten mit reinem Seneciphyllin liegen nicht vor. Von Mattocks (8) und IARC (20) werden zur Abschätzung des karzinogenen Potenzials von Seneciphyllin die bereits erwähnten, an Hühnern ermittelten Daten herangezogen. Ein Alkaloidextrakt aus *Senecio jacobaea* L., das größtenteils aus Seneciphyllin bestanden haben soll, wurde Hühnern in vitro in wöchentlichen Dosen von zunächst 35, dann 20 mg/kg KG für einen Zeitraum von acht Wochen oder bis zum Tode appliziert. Sechs von 18 Hühnern zeigten Tumoren. Von den Tumoren waren drei maligne (8, 20).

Die International Agency for Research on Cancer (IARC) verweist ferner auf die positiven Befunde der Karzinogenitätstestung von Dehydroretronecin als sekundärem Metaboliten von Seneciphyllin (siehe unten) (20).

Insgesamt stuft die IARC (25) Seneciphyllin in die Gruppe 3 ein („The agent is not classifiable to its carcinogenicity to humans“), da weder für Tiere noch für Menschen ausreichend Daten verfügbar sind (20, 25).

**Retrorsin:**

Zehn männliche und vier weibliche Ratten erhielten Retrorsin mit dem Trinkwasser (0,03 mg/ml) an drei Tagen/Woche bis zum Tode nach 10-24 Monaten. Sechs Männchen zeigten noduläre Hyperplasien, von denen vier als Hepatome erkannt wurden. Die Leber eines Männchens wies einen haemorrhagischen Tumor auf. Eine weibliche Ratte zeigte Degeneration der Leber und ein papilläres Lungenadenom (40, 20).

In einem Versuch, in dem 95 Ratten nur einmalig eine einzige Dosis von 30 mg Retrorsin/kg KG per Schlundsonde verabreicht wurde und eine unbehandelte Kontrollgruppe fehlte, überlebten nur 29 Tiere zwölf Monate. Bei diesen wurden festgestellt: 5 Hepatome, 1 Mammatumor, 1 Lungenkarzinom, 1 Haemangioendotheliom der Milz, 1 Uteruskarzinom, 1 Retroperitonealsarkom und 1 Squamous-cell-Karzinom am Kiefer (20, 44).

Die IARC verweist außerdem auf die positiven Befunde der Karzinogenitätstestung von Dehydroretronecin als sekundärem Metaboliten von Retrorsin (siehe unten) (20).

Insgesamt stuft die IARC (25) Retrorsin in die Gruppe 3 ein („The agent is not classifiable to its carcinogenicity to humans“). Dabei wird für Menschen die Feststellung „no adequate data“ und für Tiere „limited evidence“ getroffen (20, 25).

**Isatidin (Retrorsin-N-Oxid):**

Von 22 Ratten (8 männliche, 14 weibliche), die Isatidin mit dem Trinkwasser an drei Tagen/Woche ungefähr 20 Monate lang erhielten (zunächst 0,05 später 0,03 mg/ml, ungefähr entsprechend 1,3 - 2,0 mg/kg KG/d (7)), wiesen 15 noduläre Hyperplasien der Leber sowie fünf Männchen und fünf Weibchen multiple Hepatome mit atypischen Hyperplasien der Endothelzellen auf. Eine der Ratten zeigte multiple Metastasen (40, 20).

Von sieben Ratten (3 männlichen und 4 weiblichen), die dem gleichen Verabreichungsschema wie vorstehend unterzogen wurden, zusätzlich aber an den behandlungsfreien vier Tagen/Woche 0,5 % Cholin mit dem Trinkwasser erhielten, zeigten sechs noduläre Leberhyperplasien und vier Weibchen trabekuläre Hepatome (40, 20).

Insgesamt stuft die IARC (25) auch Isatidin in die Gruppe 3 ein („The agent is not classifiable to its carcinogenicity to humans“). Für den Menschen erfolgte dabei bezüglich der Karzinogenität die Aussage „no adequate data“ und für Tiere wiederum „limited evidence“ (20, 25).

**Riddellin:**

Abgesehen von einer älteren Studie, in der noduläre Leberveränderungen bei Ratten festgestellt wurden, die Riddellin 2 mal wöchentlich für sechs Monate mit dem Trinkwasser (0,02 mg/ml) gefolgt von einer oder dreimaliger i.p.-Injektion (mit 30 bzw. 25 mg Riddellin/kg KG) erhielten, sind vor allem im Rahmen des NTP-Programms durchgeführte Zwei-Jahresstudien an Ratten und Mäusen von Bedeutung (19).

Gruppen von 50 männlichen und 50 weiblichen Ratten erhielten 0 oder 1 mg Riddellin/kg KG 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 KG. Die Behandlung erfolgte bei den Weibchen 105 Wochen lang, bei den Männchen jedoch wegen hoher Mortalität nur für 72 Wochen. Von der 1 mg/kg KG-Gruppe starben alle Männchen vor der 70. Woche und alle Weibchen vor der 97. Woche. Die Haemangiosarkome in den Lebern von 86 % der Männchen und 76 % der Weibchen in der 1mg/kg KG-Gruppe wurden als Ursache der hohen Mortalitätsraten 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 worden waren, ergaben eine dosisabhängige Erhöhung der Gesamtmenge der gebildeten vom Dehydroretronecin als Hauptmetaboliten abstammenden acht DNA-Addukte (19).

Gruppen von 50 männlichen und 50 weiblichen Mäusen erhielten Riddellin per Schlundsonde an 5 Tagen pro Woche in Dosen von 0 oder 3 mg/kg KG für 105 Wochen. Zusätzlich Gruppen von 50 männlichen Mäusen wurden 0,1; 0,3 oder 1 mg Riddellin/kg KG für 105 Wochen verabreicht. Im Vergleich zu der Kontrollgruppe zeigte die 3 mg/kg KG-Gruppe signifikant niedrigere Überlebensraten und auch geringere mittlere Körpergewichte. 62 % der männlichen Mäuse der 3 mg/kg KG-Gruppe wiesen Haemangiosarkome der Leber auf. In dieser Gruppe zeigten die Inzidenzen hepatozellulärer Neoplasmen bei den Männchen einen negativen Trend und waren bei den Weibchen signifikant vermindert. Die Häufigkeit von alveolären/bronchiolären Neoplasmen weiblicher Tiere der 3 mg/kg KG-Gruppen war signifikant erhöht.

Gemäß den Einstufungskriterien des NTP wurde auf der Grundlage dieser Befunde für Riddellin „clear evidence of carcinogenic activity“ gesehen

- für männliche und weibliche F 344/N-Ratten und männliche B6C3F1-Mäuse, bezogen auf die erhöhten Raten an Leber-Haemangiosarkomen und
- für weibliche B6C3F1-Mäuse bezogen auf alveoläre/bronchioläre Neoplasien.

Die IARC stuft Riddellin in die Gruppe 2 B (possibly carcinogenic to humans) ein, wobei darauf hingewiesen wird, dass keine Daten zur Karzinogenität der Substanz beim Menschen vorliegen, jedoch die Karzinogenität von Riddellin bei Versuchstieren als ausreichend nachgewiesen („sufficient evidence“) angesehen wird (21).

**Dehydroretronecin:**

Dehydroretronecin ist ein wasserlöslicher Dehydroaminoalkohol (vgl. 3.1.2.1), der der sekundäre Hauptmetabolit von Seneciphyllin, Retrorsin, Riddellin und anderen ungesättigten PA ist (20). Es erwies sich an der Haut von männlichen Ratten (s.c.; zweimal wöchentlich, erst 20 mg/kg KG für vier Monate, dann 10 mg/kg KG für acht Monate, zehnmönatige Beobachtung: lokale Rhabdomyosarkome in 31 von 60 Tieren, Metastasen in fünf Tieren) (20, 64) und Mäusen (dermale Applikation von je 20 mg/kg KG einmal in vier Wochen, dann zwei-

mal nach sechs Monaten: Hauttumoren bei sechs von 16 Mäusen; s.c.-Applikation der gleichen Dosen: Hauttumoren bei 13 von 21 Mäusen; dermale und s.c.-Applikation: Hauttumore bei 28 von 55 Mäusen) als direkt wirkendes Karzinogen (7, 8).

#### 3.1.2.2.2.3 Genotoxizitätsdaten

##### Senecio vulgaris L.:

Befunde von Genotoxizitätsprüfungen von Senecio vulgaris L. bzw. seinen Extrakten liegen nicht vor. Testungen eines Alkaloidextraktes aus Senecio nemorensis ssp. fuchsii *in vitro* an V79-Zellen des Chinesischen Hamsters zeigten dosisabhängig ein positives Resultat (39, 40).

##### Inhaltsstoffe von Senecio vulgaris L.:

Die in Senecio vulgaris L. nachgewiesenen Inhaltsstoffe bzw. ihre Metabolite zeigten in verschiedenen Genotoxizitätsprüfungen positive Befunde (7, 8, 19, 21, 47-52). Eine Übersicht, die die meisten Resultate wiedergibt, findet sich bei Mattocks (8). Beispielsweise liegen *in vitro* positive Resultate von Tests auf Genmutation an bestimmten Stämmen im Ames-Test mit Metabolisierung von Retrorsin (7), Riddellin (19, 21) und ohne Metabolisierung von Dehydroretronecin (21) vor.

Retrorsin zeigte bei der Testung an V79-Zellen in hoher Konzentration ohne metabolische Aktivierung nur eine schwach positive Reaktion und nach Behandlung mit Ratten-Leber-S9-Mix eine starke und dosisabhängige klastogene Wirkung (51). Positiv fielen auch Tests mit Riddellin auf Chromosomenaberrationen in Säugerzellen (CHO) mit metabolischer Aktivierung aus (21).

Positive *in-vitro*-Befunde ergaben weiterhin *in-vitro*-Prüfungen von Senecionin, Seneciphyllin oder Retrorsin an Ratten-Hepatozyten auf Unscheduled DNA Synthesis (UDS) (48), von Seneciphyllin (50, 7), Riddellin oder Dehydroretronecin auf Sister-Chromatid-Exchange, von Riddellin, Dehydroriddellin (54), Dehydrosenecionin (53), Dehydroseneciphyllin (53) und Dehydroretronecin auf DNA-Protein-Crosslinks (19, 21), von Riddellin im Zell-Transformationstest, von Dehydroretronecin auf DNA-Adduktbildung (19, 21) und von Seneciphyllin im DNA-Repairtest an Hamster- und Mauszellen (52).

*In vivo* liegen positive Befunde von Tests auf Genmutationen in Drosophila mit Seneciphyllin, Senecionin, Retrorsin und Integerrimin vor (7, 47, 49).

Die Testung von Riddellin im Mikronukleus-Test an Swiss-Mäusen bei einmaliger i.p.-Verabreichung ergab in Knochenmarkserythrozyten eine nicht dosisabhängige und wenig ausgeprägte Induktion von Mikronuklei, die nicht als positiv gewertet wurde. In den Erythrozyten des peripheren Blutes resultierten jedoch schwach positive Befunde, die signifikant waren. In 4- und 13-wöchigen Studien zeigte Riddellin bei intragastraler Verabreichung an B6C3 F<sub>1</sub>-Mäuse keine Mikronukleusinduktion in den Erythrozyten des peripheren Blutes. Die widersprüchlichen Resultate werden in der Verwendung voneinander abweichender Dosen und Unterschiede im Metabolismus bei verschiedenen Applikationswegen und ungleichen Mäusestämmen gesehen (19).

Riddellin ergab *in vivo* unter bestimmten Bedingungen positive Befunde bei der Testung auf UDS in Hepatozyten bei Mäusen und Ratten und bei der Prüfung auf DNA-Adduktbildung in der Leber bei Ratten (21).

#### 3.1.2.2.4 Daten zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität

Trächtigen Ratten wurden oral 920 mg eines Extraktes aus *Senecio vulgaris* L. (genauere Angaben fehlen) pro kg KG oder 20 mg Senecionin/kg KG von Tag 1 bis 10 der Gestation verabreicht. Weiteren Ratten wurden 2 oder 5 mg Senecionin/kg KG von Tag 4 bis 10 der Gestation s.c. appliziert. Die Tiere wurden am Tag 16 der Gestation getötet. Die orale Gabe des Extraktes wie auch die von Senecionin hatte die Anzahl normaler Feten gesenkt. Die s.c.-Behandlung hatte zu einer Verminderung der fetalen Lebergewichte im Verhältnis zum Körpergewicht geführt (65).

In älteren Untersuchungen von Sundareson (66) wurde gezeigt, dass Senecionin die Placenta bei Ratten passieren kann. Zweimalige Injektionen von 5 mg gelöstem Senecionin wöchentlich, beginnend am 12. Tag der Schwangerschaft, führten zu Früh- und Totgeburten oder zum Absterben der Foeten kurz nach der Geburt.

Lüthy et al. (67) stellten biosynthetisch in Keimlingen von *Senecio vulgaris* L. <sup>3</sup>H-markiertes Senecionin und Seneciophyllin her. Laktierende Ratten, die die markierten Substanzen per Magensonde erhielten, schieden innerhalb von drei Stunden ungefähr 0,08 % der applizierten Radioaktivität mit der Milch aus.

Gesäugte Rattenjunge, deren Mütter insgesamt 20-84 mg Retrorsin/Tier in Dosen von 5-10 mg oral oder i.p. zweimal wöchentlich oder häufiger erhalten hatten, starben an schweren Pyrrolizidinalkaloid-typischen Leberschädigungen (19, 20).

Im Rahmen einer 13wöchigen NTP-Studie an Ratten und Mäusen, die Paarungsversuche einschloss (Ratten: 0,1; 1,0; 10 mg/kg, Mäuse: 0,33; 3,3; 25 mg/kg; jeweils tägliche Verabreichung an fünf Tagen pro Woche), wurde Riddellin per Schlundsondierung appliziert (18). Bei den Weibchen wurde bei Riddellindosen von 10 mg (Ratten) oder 25 mg (Mäuse) pro kg KG eine Verlängerung des Östruszyklus festgestellt. In dem Paarungsversuch zeigten die Nachkommen von Rattenweibchen, die 10 Wochen 1,0 mg Riddellin/kg KG erhalten hatten, und von Mäuseweibchen, die 10,5 Wochen mit 25 mg Riddellin/kg KG behandelt worden waren, im Vergleich zu den Kontrollen verminderte Körpergewichte bei der Geburt und während der Säugungszeit. Bei den Mäusen, die 25 mg Riddellin/kg KG erhalten hatten, waren die durchschnittliche Lebendwurfgröße, die Anzahl der Lebendgeburten und der Nachkommen, die 14 Tage überlebten, reduziert.

#### 3.1.2.3 Zur Toxikologie anderer Senecioarten

Da sich die in Deutschland beheimateten Senecioarten, soweit ihre Inhaltsstoffe bekannt sind, z. T. erheblich in ihrem Pyrrolizidinalkaloidmuster voneinander unterscheiden (vgl. 3.1.1.2), lässt sich keine verallgemeinernde Aussage zu ihrer Toxizität treffen, vielmehr müsste diese im Einzelfall unter Berücksichtigung der jeweiligen Inhaltsstoffe beurteilt werden.

#### 3.1.3 Exposition mit *Senecio vulgaris* L. und seinen Inhaltsstoffen

Die Exposition des Verbrauchers mit *Senecio-vulgaris* L.-Alkaloiden kann theoretisch über verschiedene Lebensmittelgruppen erfolgen. In Betracht zu ziehen sind Verunreinigungen durch oberirdische krautige Teile und Blüten von *Senecio vulgaris* L., die nicht nur Pflanzen, die typischerweise roh als Salate Verwendung finden, betreffen können, sondern auch Blattgemüse wie Spinat und Mangold, die meist gekocht verzehrt werden, sowie Kräuter. Zu der Frage, ob Verunreinigungen von Getreide durch *Senecio vulgaris* L.-Samen auch in

Deutschland Bedeutung haben (vgl. 3.1.2.2.1), liegen keine Analysenbefunde vor. Mangels Daten bleiben auch mögliche Verunreinigungen von Kuhmilch, Fleisch, Eiern und Honig durch Alkaloide von *Senecio vulgaris* L. (7, 8, 60) unberücksichtigt. Es wird darauf hingewiesen, dass *Senecio vulgaris* L. unangenehm schmeckt (22), wodurch ein versehentlicher Verzehr der Pflanze begrenzt wird. Weiterhin kommt in Betracht, dass der Verbraucher andere ungesättigte PA, die möglicherweise synergistisch mit denen aus *Senecio vulgaris* L. wirken, aufnehmen könnte. Auch dies wird wegen fehlender Untersuchungsbefunde vernachlässigt.

Nach derzeitigem Kenntnisstand erscheint primär die Verunreinigung von Blattgemüsen mit *Senecio vulgaris* L. relevant. Für die Abschätzung der Langzeitexposition bei Kindern wird dabei die in der VELS-Studie (Verzehrsstudie zur Ermittlung der Lebensmittelaufnahme von Säuglingen und Kleinkindern) für Zwei- bis Unterfünfjährige angegebene durchschnittliche Verzehrsmenge von Blattgemüse und frischen Kräutern von 5,5 g/d zugrunde gelegt (35).

Zur Abschätzung der Langzeitexposition bei Erwachsenen wird auf den arithmetischen Mittelwert der täglichen Aufnahme von Blattgemüse bei 25 bis 50-jährigen Männern und Frauen, der 20,5 g/d beträgt, aus der Nationalen Verzehrsstudie Bezug genommen (36).

Zur Abschätzung der akuten Exposition bei Kindern wird die als Kurzaufnahme (90-te Perzentil) für Feldsalat in der VELS-Studie angegebene Verzehrsmenge von 41,2 g herangezogen (35).

Bei Erwachsenen wird als hohe akute Aufnahme der Verzehr einer Portion Blattgemüse in der Größe der Abgabeeinheit der beanstandeten Mischsalatprobe von 150 g als realistisch angesehen.

Kombiniert man diese Angaben mit den in *Senecio vulgaris* L. gemessenen Gehalten an ungesättigten PA (3.1.1.1), lässt sich grob abschätzen, wie hoch die Verbraucherexposition mit ungesättigten PA in Folge des Verzehrs von entsprechend verunreinigtem Blattgemüse sein könnte. Bei der folgenden, beispielhaft für den beanstandeten Mischsalat durchgeführten Schätzung wird auf die einzigen verfügbaren Analysendaten frischen Materials von *Senecio vulgaris* L. von Borstel et al. (6) Bezug genommen, das 0,63 bis 1,00 mg ungesättigte PA/g Frischeinwaage aufwies. Hierbei muss als Ungenauigkeit in Kauf genommen werden, dass dort nur Blütenköpfe analysiert wurden, der Fremdbesatzanteil (1,7 %) des Mischsalates aber nicht nur aus Blütenköpfen, sondern auch aus anderen Teilen von *Senecio vulgaris* L. mit eventuell abweichenden Alkaloidgehalten bestand.

Als grobe Schätzwerte resultieren:

- für Kinder (2 bis <5-jährig; angenommenes KG: 16 kg):  
bei akutem Verzehr von 41,2 g Salat eine Gesamtaufnahme an ungesättigten PA von 441-700 µg, entsprechend 28-44 µg/kg KG, bei chronischem Verzehr von 5,5 g Salat/d eine Gesamtaufnahme an ungesättigten PA von 58,9-93,5 µg/d, entsprechend 3,7-5,8 µg/kg KG/d.
- für weibliche und männliche Erwachsene (25-50-jährige; angenommenes KG: 60 kg):  
bei akutem Verzehr von 150 g Salat eine Gesamtaufnahme an ungesättigten PA von 1,61-2,55 mg, entsprechend 26,8-42,5 µg/kg KG, bei chronischem Verzehr von 20,5 g Salat eine Gesamtaufnahme an ungesättigten PA von 220-349 µg/d, entsprechend 3,7-5,8 µg/kg KG/d.

### 3.1.4 Risikobeurteilung

#### 3.1.4.1 Analytische Daten/Vorkommen

Die vorliegende Datenbasis weist zahlreiche Lücken auf, so dass die Beurteilung mit Unsicherheiten behaftet ist. Zunächst ist im Hinblick auf die in der wissenschaftlichen Literatur beschriebene Verwechslungsgefahr von *Senecio vulgaris* L. mit anderen heimischen Senecioarten und die Verbreitung seiner Hybriden in Deutschland (vgl. 3.1.1.1) nachteilig, dass keine exakte botanische Bestimmung der pflanzlichen Fremdbestandteile vorgenommen werden konnte, die in der Salatmischung gefundenen wurden. Des Weiteren ist nur eine Untersuchung bekannt, in der das Vorkommen ungesättigter PA in frischem Zustand von *Senecio vulgaris* L. analysiert wurde, wobei nur die Blütenköpfe, nicht die Blätter und Stängel untersucht wurden und auf die Quantifizierung von Riddellin verzichtet wurde (vgl. 3.1.1.1). Schließlich liegen, abgesehen von der Verunreinigung der beanstandeten Salatmischung mit *Senecio vulgaris* L., keine ausreichenden Daten zur Frage der zunehmenden Verbreitung von Senecioarten auf Ackerflächen und der daraus resultierenden Kontamination von Lebensmitteln vor. Wie unter 3.1.1.2 und 3.1.2.3 erläutert, bezieht sich die Risikobetrachtung beim gegenwärtigen Kenntnisstand nur auf *Senecio vulgaris* L..

#### 3.1.4.2 Vergiftungen, kurz- und mittelfristige Expositionen

Aus Vergiftungsfällen bei Mensch und Tier, die nach Aufnahme von Teilen von *Senecio vulgaris* L. die für Intoxikationen mit ungesättigten PA typische Symptomatik insbesondere an der Leber entwickelten (vgl. 3.1.2.2.1 und 3.1.2.2.2.1), ist die Toxizität von *Senecio vulgaris* L., wenn auch ohne Details, bekannt. Die unzureichende Gesamtdatenlage erlaubt jedoch keine verlässliche Dosis-Wirkungs-Aussage. Am ehesten geeignet für eine dosisorientierte Risikoabschätzung scheint der Bezug auf die unter 3.1.2.2.1 geschilderten Vergiftungsfälle bei Kindern; dies auch, da letztere als besonders empfindliche Risikogruppe für Intoxikationen mit ungesättigten PA beschrieben werden (vgl. 3.1.2.1). Die geschätzte Aufnahme einer Alkaloidmischung mit Riddellin und Retrosin-N-Oxid als Hauptbestandteile führte bei einem zwei Monate alten Jungen in Dosen von 3-4,25 mg/kg KG/d über vier Tage zum Tode, bei einem sechs Monate alten Mädchen führte sie in Dosen von 0,8-1,7 mg/kg KG/d über 14 Tage nach Aszites und Pleuraerguss nach zwei Monaten zu einer Leberfibrose, die nach sechs Monaten in eine Leberzirrhose überging. Diese Daten werden unter Vernachlässigung der unterschiedlichen Altersvorgaben mit der unter 3.1.3 abgeschätzten Aufnahme an ungesättigten PA von 28-44 µg/kg KG beim akuten Verzehr von Salat, die hier als Tagesdosis betrachtet wird, verglichen. Dabei ergibt sich zu der letalen Dosis bei dem Jungen ein Abstand von Faktor 68-152 und der Leberzirrhose-verursachenden Dosis bei dem Mädchen nur ein Abstand von Faktor 18-61. Diese Überschlagskalkulation zeigt angesichts der relativ geringen Abstände zu den Dosen, die mit schwerwiegenden bzw. tödlichen Leberschädigungen assoziiert werden, dass unter den beschriebenen Annahmen eine akute bis mittelfristige Leberschädigung bei Verzehr des verunreinigten Salates nicht ausgeschlossen werden kann. Diese für Kinder durchgeführte Abschätzung ist auf Erwachsene übertragbar.

Die in den Kapiteln 3.1.2.2.1 und 3.1.2.2.2 beschriebenen Daten erlauben keine Aussagen über Schwellendosen für *Senecio vulgaris* L. bezüglich der Verursachung akuter bis mittelfristiger Symptome. Orientierungshalber wird auf die allgemeine Einschätzung des IPCS verwiesen, dass selbst niedrige tägliche Aufnahmen an ungesättigten PA in der Größenordnung von 10 µg/kg KG zu venookklusiven Erkrankungen führen können (7, 60). Der nach einer australischen Bewertung bezüglich dieser Effekte vorläufig als tolerierbar genannte Wert von 1 µg ungesättigten PA/kg KG/d erscheint vergleichsweise hoch (60).

### 3.1.4.3 Karzinogenität/Genotoxizität

Es liegen keine Humandaten vor, die darauf hinweisen, dass die Aufnahme von *Senecio vulgaris* L. beim Menschen Krebs induziert. Des Weiteren sind keine tierexperimentellen Karzinogenitätsstudien mit *Senecio vulgaris* L. bekannt. Aufgrund folgender Sachverhalte wird aber davon ausgegangen, dass *Senecio vulgaris* L. ein nicht unerhebliches Potenzial für eine genotoxisch-karzinogene Wirkung besitzt, wobei mit synergistischen Wirkungen der einzelnen Inhaltsstoffe zu rechnen ist.

- Seine wesentlichen Inhaltsstoffe gehören zu der Gruppe ungesättigter PA mit zyklischer Diesterstruktur, der von den ungesättigten PA die stärksten toxischen und karzinogenen Wirkungen zugeschrieben werden (vgl. 3.1.2.1).
- Retrorsin und Isatidin (Retrorsin-N-Oxid), als wesentliche Bestandteile von *Senecio vulgaris* L. zeigen unter bestimmten Bedingungen – Retrorsin sogar nach nur einmaliger Verabreichung – im Tierversuch karzinogene Wirkung (IARC-Einstufung: limited evidence, 25).
- Riddellin als teilweise in *Senecio vulgaris* L. nachgewiesener Inhaltsstoff wird als „wahrscheinlich für den Menschen karzinogen“ eingestuft (21).
- Dehydroretronecin als sekundärer Hauptmetabolit wesentlicher Inhaltsstoffe von *Senecio vulgaris* L., nämlich von Seneciphyllin, Retrorsin und Riddellin, erwies sich an der Rattenhaut als karzinogen.
- Auch für Senecionin und Seneciphyllin als weniger gut untersuchte Inhaltsstoffe von *Senecio vulgaris* L. deuten Hinweise auf ein karzinogenes Potenzial bei Versuchstieren hin.
- *In vitro* und/oder *in vivo* wurde in zahlreichen Experimenten für *Senecio-vulgaris* L.-Inhaltsstoffe und deren Metaboliten Induktion von Gen- und/oder Chromosomenaberrationen und Interaktionen mit der DNA nachgewiesen.

Aufgrund des genotoxisch-karzinogenen Potenzials der Inhaltsstoffe von *Senecio vulgaris* L. kann die Existenz einer Schwellendosis für diese Effekte nicht angenommen werden. Daher lässt sich eine Verzehrsmenge, unterhalb der eine Gesundheitsgefährdung ausgeschlossen werden kann, für *Senecio vulgaris* L. wissenschaftlich nicht begründen. Das BfR empfiehlt daher, die Kontamination von Lebensmitteln mit Bestandteilen von *Senecio vulgaris* L. so niedrig wie möglich zu halten.

Das BfR weist darauf hin, dass nach der Expositions Betrachtung unter 3.1.3 bei chronischem Verzehr für die beanstandete Salatmischung bei Kindern und Erwachsenen eine geschätzte Aufnahme von 3,7-5,8 µg ungesättigten PA/kg KG/d resultiert. Für einen Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 60 kg entspricht dies einer täglichen Zufuhr von 220-349 µg/d. Somit wird die oben erwähnte (vgl. 3.1.2.1) für Arzneimittel ohne anerkanntes Anwendungsgebiet tolerierte Expositions-dosis bei innerer Anwendung von 0,1 µg ungesättigten PA/Tag um den Faktor 2200 bis 3490 überschritten. Bei dieser Betrachtung wurden mögliche zusätzliche Expositionen durch andere Lebensmittel, die ungesättigte PA enthalten, aufgrund mangelnder Daten vernachlässigt.

Insgesamt kommt das BfR zu dem Schluss, dass der Verzehr von Salaten, die durch Kontamination mit *Senecio vulgaris* L. zur Zufuhr von nicht unerheblichen Mengen an ungesättig-

ten PA führen können, wegen des karzinogenen und genotoxischen Potenzials dieser Stoffe gesundheitsgefährdend ist.

#### 3.1.4.4 Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität

Es liegen keinerlei Erkenntnisse über eine eventuelle entwicklungs- oder reproduktionstoxische Wirkung von *Senecio vulgaris* L. beim Menschen vor. Aus tierexperimentellen Befunden ist zu schließen, dass in *Senecio vulgaris* L. enthaltene ungesättigte PA die Placenta passieren und beim Foetus entwicklungsstoxische Effekte bedingen können. Für eine Dosis-Wirkungs-Betrachtung wird die Datenlage jedoch als nicht ausreichend angesehen. Es ist zu berücksichtigen, dass die Milchgängigkeit der in *Senecio vulgaris* L. vorhandenen ungesättigten PA anzunehmen ist, und sie daher ein karzinogenes Risiko für den Säugling darstellen können.

## 4 Maßnahmen

Mit Bezug auf Aussagen, dass sich *Senecio*arten aufgrund des Verbotes bestimmter Herbizide auf den Ackerflächen zunehmend ausbreiten, wird empfohlen, die Überwachungsbehörden um Kontrollen von Garten- und Ackerbauprodukten auf entsprechende Kontamination zu bitten. Hierbei sollten aus gegebenem Anlass Salat und Blattgemüse sowie Kräuter im Vordergrund der Überprüfung stehen, bei denen eher als bei anderen Gemüsearten davon ausgegangen werden muss, dass die Verunreinigung vom Verbraucher nicht als solche erkannt und versehentlich mitverzehrt wird. Eine entsprechende Schulung des Erntepersonals scheint ggf. geboten.

Das BfR empfiehlt außerdem zu prüfen, inwieweit Getreide durch Samen von *Senecio vulgaris* L. oder anderen *Senecio*arten (vgl. 3.1.1.1 und 3.1.2.2.1) verunreinigt ist.

Angesichts des genotoxischen und karzinogenen Potenzials der in *Senecio vulgaris* L. und anderen *Senecio*arten vorkommenden Inhaltstoffe sollte auch untersucht werden, in welchem Ausmaß andere Lebensmittel (Milch, Fleisch, Eier, Honig) durch eine mögliche, das Weideland oder die Trockenfuttergewinnung berührende Ausbreitung von *Senecio*arten mit entsprechenden ungesättigten PA kontaminiert sind. Das BfR weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass Riddellin nach Angaben der Food and Drug Administration (FDA) der USA in Fleisch, Milch und Honig nachgewiesen wurde (19).

## 5 Referenzen

1. Strasburger E, Noll F, Schenck H, Schimper AFW; 1999. Lehrbuch der Botanik für Hochschulen; 34. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg.
2. Natural Medicines Comprehensive Database; 2003. Therapeutic Research Faculty, 5th edition.
3. Hoppe HA; 1975. Drogenkunde; Band 1 Angiospermen, 8. Auflage, Verlag Walter de Gruyter.
4. Schmeil, Fitschen; 2003. Flora von Deutschland; 92. Auflage, Quelle & Meyer Verlag.
5. Gessner O; 1974. Gift- und Arzneipflanzen von Mitteleuropa; 3. Auflage, Carl Winter Universitätsverlag.

6. v.Borstel K, Witte L, Hartmann T; 1989. Pyrrolizidine alkaloid patterns in populations of *Senecio vulgaris*, *S. vernalis* and their hybrids. *Phytochemistry*, Vol. 28/6: 1635-1638.
7. IPCS International Programme on Chemical Safety; 1988. Environmental Health Criteria 80, Pyrrolizidine Alkaloids; WHO.
8. Mattocks AR; 1986. *Chemistry and Toxicology of Pyrrolizidine Alkaloids*. Academic Press.
9. Ingolfsdóttir K, Hylands PJ; 1990. Pyrrolizidine alkaloids in *Senecio vulgaris* L. growing in Iceland. *Acta Pharm. Nord.*, Vol. 2/5: 343-348.
10. Johnson AE, Molyneux RJ; 1985. Variation in toxic pyrrolizidine alkaloid content of plants, associated with site, stage of growth and environmental conditions. *Plant Toxicology, Proceedings of the Australia-USA Poisonous Plant Symposium*: 209-218.
11. Azadbakht M, Talavaki M; 2003. Qualitative and quantitative determination of pyrrolizidine alkaloids of wheat and flour contaminated with *Senecio* in Mazandaran province farms. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, August 2003: 179-183.
12. Ferry S, Brazier JL; 1976. Sur les alcaloïdes de quelques *Senecio* indigènes, II. Identification et structures. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, Vol. 34/3-4: 133-138.
13. Danninger T, Hagemann U, Schmidt V, Schönhöfer PS; 1983. Zur Toxizität Pyrrolizidinalkaloid-haltiger Arzneipflanzen. *Pharmazeutische Zeitung*, 128. Jahrgang, Nr.6: 289-303.
14. Robinson DE, O'Donovan JT, Sharma MP, Doohan DJ, Figueroa R; 2003. The biology of Canadian weeds. 123. *Senecio vulgaris* L. *Canadian Journal of Plant Science*, Vol. 83/3: 629-644.
15. Bundesanzeiger Nr. 111, S. 4805 v. 17.6.1992. Pyrrolizidin-Alkaloide, Stufe II Abwehr von Arzneimittelrisiken. Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln, vom 5. Juni 1992, Bescheid.
16. Teuscher E, Melzig MF, Lindequist U; 2004. *Biogene Arzneimittel*; 6. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart.
17. Röder E; 1992. Pyrrolizidinalkaloidhaltige Arzneipflanzen. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 132. Jahrgang, Nr. 45: 2427-2435.
18. National Institutes of Health; December 1993. NTP Technical Report on Toxicity Studies of Riddelliine administered by gavage to F344/N rats and B6C3P1 mice; NIH Publication No. 94-3350.
19. National Institutes of Health; May 2003. NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis studies of Riddelliine in F344/N rats and B6C3F1 mice; NIH Publication No. 03-4442.

20. WHO; 1976. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to man; Volume 10.
21. WHO; 2002. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; Volume 82.
22. IPCS Inchem; March 1990. Poisons information, *Senecio vulgaris* L.; [www.inchem.org/](http://www.inchem.org/).
23. Röder E; 1984. Wie verbreitet und wie gefährlich sind Pyrrolizidinalkaloide? Pharmazie in unserer Zeit, 13. Jahrg., Nr. 2.
24. Pohlenz J, Lüthi J; 1981.ENZOOTISCHES AUFTRETEN EINER PYRROLIZIDINALKALOID-ZIRRHOSE BEIM RIND NACH AUFNAHME VON *Senecio alpinus* (Alpenkreuzkraut); Wschr. 111, Nr. 24.
25. WHO; 1987. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; Volumes 1 to 42, Supplement 7.
26. WHO; 1983. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans; Volume 31.
27. Fu PP, Xia Q, Lin G, Chou MW; 2004. Pyrrolizidine alkaloids – genotoxicity, metabolism enzymes, metabolic activation, and mechanisms. *Drug Metabolism Reviews*, Vol. 36/1: 1-55.
28. Vilar JH, Garcia M, Cabrera P; 2000. Enfermedad venooclusiva hepática de causa tóxica por *Senecio vulgaris*. *Gastroenterol Hepatol*, Vol. 23: 285-286.
29. Altaee MY, Mahmood MH; 1998. An outbreak of veno-occlusive disease of the liver in northern Iraq. *Eastern Mediterranean Health Journal*, Vol. 4/1: 142-148.
30. Roulet M, Laurini R, Rivier L, Calame A; 1988. Hepatic veno-occlusive disease in newborn infant of a woman drinking herbal tea. *J Pediatr*, 112 (3): 433-436
31. Huxtable RJ; 1980. Herbal teas and toxins: novel aspects of pyrrolizidine poisoning in the United States. *Perspectives in Biology and Medicine*, Vol. 24/1:1-14.
32. Fox DW, Hart MC, Bergeson PS, Jarrett PB, Stillman AE, Huxtable RJ; 1978. Pyrrolizidine (*Senecio*) intoxication mimicking Reye syndrome. *The Journal of Pediatrics*, Vol. 93/6: 980-982.
33. Culvenor CCJ; 1983. Estimated intakes of pyrrolizidine alkaloids by humans. A comparison with dose rates causing tumors in rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, Vol. 11:625-635
34. Stillman AE, Huxtable R, Consroe P; 1977. Hepatic veno-occlusive disease due to pyrrolizidine poisoning in Arizona. *Gastroenterology*, Vol. 73: 349-352.
35. Banasiak U, Heseker H, Sieke C, Sommerfeld C, Vohmann C; 2005. Abschätzung der Aufnahme von Pflanzenschutzmittel-Rückständen in der Nahrung mit neuen Ver-

- zehrsmengen für Kinder. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz, Vol. 48:S84-98.
36. VERA-Schriftenreihe; 1995. Ergebnisse der Nationalen Verzehrsstudie (1985-1988). Band XI, Wissenschaftlicher Fachverlag.
  37. Moyano MR, Garcia A, Rueda A, Molina AM, Mendez A, Infante F; 2006. Echimium vulgare and Senecio vulgaris poisoning in fighting bulls. J. Vet. Med., Vol.A53: 24-25.
  38. Delaveau P, Ferry S, Barbagelatta M, Casper C; 1979. Sur la toxicité hépatique du Senecio vulgaris L. composées. Annales Pharmaceutiques Francaises, Vol. 37/1-2: 13-20.
  39. Goeger DE, Cheeke PR, Ramsdell HS, Nicholson SS, Buhler DR; 1983. Comparison of the toxicities of Senecio jacobaea, Senecio vulgaris and Senecio glabellus in rats. Toxicol. Lett., Vol. 15: 19-23.
  40. Schoental R, Head MA, Peacock PR; 1954. Senecio alkaloids: primary liver tumours in rats as a result of treatment with (1) a mixture of alkaloids from S. jacobaea Lin.; (2) Retrorsine. Brit. J. Cancer, Vol. 8: 458-465.
  41. Habs H, Habs M, Marquardt H, Röder E, Schmähl D, Wiedenfeld H; 1982. Carcinogenic and mutagenic activity of an alkaloid extract of Senecio nemorensis ssp. fuchsii. Arzneimittel-Forschung, Vol. 32/2: 144-148.
  42. Habs H; 1982. Kreuzkraut Senecio nemorensis ssp. fuchsii. Deutsche Apotheker Zeitung, 122. Jahrgang, Nr. 15: 799-804.
  43. Harris PN, Chen KK; 1970. Development of hepatic tumors in rats following ingestion of Senecio longilobus. Cancer Research, Vol. 30: 2881-2886.
  44. Forth W, Klimmek R; 1991. Toxisch oder kanzerogen. Bewertungsfragen pyrrolizidin-haltiger Arzneipflanzen. Natur-Mensch-Medizin Verlags GmbH Bad Boll.
  45. Fowler ME; 1968. Pyrrolizidine alkaloid poisoning in calves. J. Am. Vet. Med. Assoc., Vol. 152: 1131-1137.
  46. Sedlmeier H, Dahme E, Schiefer B; 1963. Veränderungen an der Rattenleber bei chronischer Seneciovergiftung im Vergleich zu den durch Buttergelb hervorgerufenen Lebergeschwülsten. Zentr. Veterinärmed., Vol. 10: 26-38.
  47. Frei H, Lüthy J, Brauchli J, Zweifel U, Würgler FE, Schlatter C; 1992. Structure/activity relationships of the genotoxic potencies of sixteen pyrrolizidine alkaloids assayed for the induction of somatic mutation and recombination in wing cells of Drosophila melanogaster. Chem. –Biol. Interactions, Vol. 83:1-22.
  48. Griffin DS, Segall HJ; 1986. Genotoxicity and cytotoxicity of selected pyrrolizidine alkaloids, a possible alkenal metabolite of the alkaloids, and related alkenals. Toxicology and Applied Pharmacology, Vol. 86: 227-234.

49. Candrian U, Lüthy J, Graf U, Schlatter C; 1984. Mutagenic activity of the pyrrolizidine alkaloids seneciphylline and senkirkine in *Drosophila* and their transfer into rat milk. *Fd. Chem. Toxic.*, Vol. 22/3: 223-225.
50. Bruggeman IM, van der Hoeven JCM; 1985. Induction of SCEs by some pyrrolizidine alkaloids in V79 Chinese hamster cells co-cultured with chick embryo hepatocytes. *Mutation Research*, Vol. 142:209-212.
51. Müller L, Kasper P, Kaufmann G; 1992. The clastogenic potential in vitro of pyrrolizidine alkaloids employing hepatocyte metabolism. *Mutation Research*, Vol. 282: 169-176.
52. Mori H, Sugie S, Yoshimi N, Asada Y, Furuya T, Williams GM; 1985. Genotoxicity of a variety of pyrrolizidine alkaloids in the hepatocyte primary culture-DNA repair test using rat, mouse, and hamster hepatocytes. *Cancer Research*, Vol. 45: 3125-3129.
53. Kim HY, Stermitz FR, Coulombe Jr RA; 1995. Pyrrolizidine alkaloid-induced DNA-protein cross-links. *Carcinogenesis*, Vol. 16/11: 2691-2697
54. Kim HY, Stermitz FR, Li JKK, Coulombe JrRA; 1999. Comparative DNA cross-linking by activated pyrrolizidine alkaloids. *Food and Chemical Toxicology*, Vol. 37: 619-625.
55. 2006. Jakobskreuzkraut: Giftpflanze auf dem Vormarsch. *Deutsches Tierärzteblatt*, Vol. 10: 1210.
56. Deinzer, M; 1977. Pyrrolizidine Alkaloids: Their occurrence in honey from tansy ragwort (*Senecio jacobaea* L.). *Science*, Vol. 195: 497-499.
57. Edgar, JA, Roeder E, Molyneux RJ; 2002. Honey from plants containing pyrrolizidine alkaloids: A potential threat to health. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, Vol. 50: 2719-2730.
58. Crews C, Startin JR, Clarke PA; 1997. Determination of pyrrolizidine alkaloids in honey from selected sites by solid phase extraction and HPLC-MS. *Food Additives and Contaminants*, Vol. 14/5: 419-428.
59. Eisenbrand G; 2002. Stellungnahme zu Pyrrolizidinalkaloiden in Honigen, Imkereierzeugnissen und Pollenprodukten. DGF-SKLM
60. 2001. Pyrrolizidine alkaloids in Food. A toxicological review and risk assessment. Technical report series no. 2. Australia New Zealand Food Authority.
61. Brown PH; 1956. Seneciosis or grass staggers of horses in Basutoland. *Bull.epiz.Dis.Afr.*, Vol. 4: 285.
62. Bull LB, Culvenor CCJ, Dick AT; 1968. The pyrrolizidine alkaloids. Their chemistry, pathogenicity and other biological properties. North-Holland Publishing Company Amsterdam.
63. Sedlmaier H, Dahme E, Schiefer B; 1959. Frühveränderungen an der Rattenleber nach Fütterung von *Senecio vulgaris* (Kreuzkraut) und von p-Dimethylaminoazobenzol (Buttergelb). *Zbl. Vet. Med.*, Vol. 6: 854-871.

64. Allen JR, Hsu IC, Carstens LA; 1975. Dehydroretronecine-induced Rhabdomyosarcomas in rats. *Cancer Research*, Vol. 35: 997-1002.
65. Nuzzo NA, Hall A, Martin A, Molyneux RJ, Waller DP; 1987. Effect of an extract of *Senecio vulgaris* and senecionine on rat fetuses. *Toxicologist*, Vol. 7: 178.
66. Sundareson AE; 1942. An experimental study on placental permeability to cirrhogenic poisons. *The Journal of Pathology and Bacteriology*, Vol. 54: 289-298.
67. Lüthy J, Heim T, Schlatter C; 1983. Transfer of [3H]Pyrrolizidine alkaloids from *Senecio vulgaris* L. and metabolites into rat milk and tissues. *Toxicology Letters*, Vol. 17: 283-288.