

Vergiftungsfälle durch Grayanotoxine in Rhododendron-Honigen aus der türkischen Schwarzmeerregion

Stellungnahme Nr. 043/2010 des BfR vom 3. September 2010

Honig aus der türkischen Schwarzmeerregion kann hohe Grayanotoxingehalte aufweisen, die zu akuten Vergiftungserscheinungen wie Schwindel, Blutdruckabfall, langsamer Herzschlag, Lähmungen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfällen führen können. Grayanotoxine sind Pflanzengifte, die vor allem in an der türkischen Schwarzmeerküste weit verbreiteten Rhododendronarten vorkommen. Bei Menschen kann der Verzehr der besagten Honige zu schweren Vergiftungserscheinungen führen, die notfallmedizinisch behandelt werden müssen. Aufgrund eines Vergiftungsfalls, der dem hessischen Verbraucherschutzministerium gemeldet wurde, hat das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) das gesundheitliche Risiko von grayanotoxinhaltigen Honigen bewertet.

In der wissenschaftlichen Literatur sind die Wirkungen der Honige von bestimmten Rhododendronblüten – auch als türkische Wildhonige, Pontische Honige, „bitter honey“ oder „mad honey“ bezeichnet – vielfach beschrieben. Bewohnern der türkischen Schwarzmeerküste sind die Vergiftungserscheinungen bekannt. Sie nutzen den Honig teilweise als Alternativmedizin. Tierexperimentelle Befunde bestätigen die toxische Wirkung von Grayanotoxinen. Die Auswertung von Humandaten zu Vergiftungsfällen mit grayanotoxinhaltigen Honigen zeigte, dass die Angaben zur Aufnahmemenge, die Vergiftungen auslöst, stark voneinander abweichen. Dies hängt nach Meinung türkischer Ärzte damit zusammen, dass die Honige in ihren Bestandteilen variieren. Oft werden die Honige von lokalen Imkern hergestellt, eine Vermischung mit anderen Honigen erfolgt nicht.

Die Grayanotoxin enthaltenen Rhododendronarten kommen auch in Nordamerika sowie in Asien vor. Vergiftungen durch Honige sind aber nur in Gebieten zu erwarten, wo die entsprechenden Sträucher die Vegetation dominieren. In Regionen, in denen dies nicht der Fall ist – wie in Deutschland, wo die Gehölze als Zierpflanze angebaut werden – geht das BfR davon aus, dass mögliche Grayanotoxin-Konzentrationen im Honig aus der Rhododendronblüte kein Risiko darstellen.

Das BfR empfiehlt, Rhododendron-Honige aus den Regionen der türkischen Schwarzmeerküste nicht zu essen, da sie gesundheitsschädliche Mengen an Grayanotoxine enthalten können. Ob sich derartige Honige in Deutschland im Handel befinden, ist dem BfR nicht bekannt.

1 Gegenstand der Bewertung

Gemäß einer Mitteilung des Hessischen Ministeriums für Umwelt, Energie, Landwirtschaft und Verbraucherschutz wurden bei einem Verbraucher ca. 4 Stunden nach Verzehr eines Honigs, der aus der Region der türkischen Schwarzmeerküste stammte, Bewusstseinstörung und Bradykardie (langsamer Herzschlag) festgestellt und ärztlich behandelt. Die Beschwerden klangen innerhalb von 24 Stunden ab. Die amtliche Lebensmittelüberwachung in Hessen stellte in dem Honig einen Grayanotoxin-III-Gehalt von 43 mg/kg sowie hauptsächlich Pollen von *Castanea sativa* Mill. und *Rhododendron ponticum* L. fest. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat eine Bewertung des gesundheitlichen Risikos vorgenommen.

2 Ergebnis

Das BfR kommt nach Prüfung der Daten von bekannten Vergiftungsfällen und tierexperimentellen Befunden zu dem Schluss, dass beim jetzigen Kenntnisstand türkische *Rhododendron*-Honige aus der Schwarzmeerregion, die als Lebensmittel verzehrt werden, als nicht sicher zu betrachten sind. Dabei wird berücksichtigt, dass bereits kleine Aufnahmemengen dieser Honige (z. B. 5 g) aufgrund der enthaltenen Grayanotoxine zu Vergiftungen führen können und schwere Intoxikationen mit diesen Honigen ohne notfallmedizinische Versorgung lebensbedrohlich verlaufen können. Im Vordergrund der Vergiftungssymptome stehen gastrointestinale, zentralnervöse und kardiovaskuläre Beschwerden.

3 Begründung

3.1. Risikobewertung

3.1.1 Agens – Identität, Charakterisierung, Vorkommen

Dass der Verzehr von Honigen, die von bestimmten Pflanzenarten der Familie der *Ericaceae* stammen (*Rhododendron*-Honige, türkische Wildhonige, Pontischer Honig, „bitter honey“, „mad honey“, Tollhonig), Vergiftungen mit typischen gastrointestinalen, zentralnervösen und kardiovaskulären Symptomen hervorrufen kann, ist in der Literatur vielfach beschrieben (z. B. Gunduz et al. 2008; Koca und Koca, 2007; Geroulanos et al., 1992) und seit der Antike bekannt (Xenophon, 370 v. Chr.). Berichtet wurde in den vergangenen Jahrzehnten vornehmlich über Vergiftungen mit türkischem Honig aus der Schwarzmeerregion. Als Ursache für die Vergiftungen wurde der Gehalt der Honige an Grayanotoxinen (vgl. 3.1.1.1) angesehen, die in dort sehr verbreiteten *Rhododendron*-Arten (*R. ponticum* L. und *R. luteum* L.) vorkommen (z. B. Gunduz et al., 2008). Die genannten *Rhododendron*-Arten, wie auch weitere Grayanotoxine-haltige Pflanzenarten der *Ericaceae*, kommen auch in anderen Ländern vor (z. B. *R. occidentale* A. Gray, *R. macrophyllum* G. Don, *R. albiflorum* Hook, *Kalmia latifolia* L. und *K. angustifolia* L. in verschiedenen Regionen Nordamerikas; zahlreiche *Rhododendron*-Arten in verschiedenen Ländern Asiens (Gunduz et al., 2007 und 2008; Geroulanos et al., 1992, U.S. FDA, 2001)).

Honige mit Grayanotoxingehalten, die Vergiftungen verursachen, sind dabei jedoch nur aus Gebieten zu erwarten, die eine Vegetation zeigen, die von Grayanotoxin-haltigen *Ericaceae* dominiert wird (Glössinger et al., 1983). In der einschlägigen Literatur wird davon ausgegangen, dass in unseren Breitengraden Grayanotoxine in als Ziersträuchern angebauten *Ericaceae* der Gattungen *Rhododendron*, *Kalmia*, *Pieris*, *Lyonia* und *Leucothoe* zwar vorkommen, im hiesigen Honig aber so stark verdünnt sind, dass keine toxisch wirksamen Konzentrationen erreicht werden (Gunduz et al., 2008; Malottki und Wiechmann, 1996; Gössinger et al., 1983; Teuscher et al., 2004; Lindner, 1986, Fischer et al., 2009; Gerke et al., 2003). Gunduz et al. (2007a, 2008) kommen bei der Auswertung von mehr als 120 Vergiftungsfällen zu dem Schluss, dass „all cases of mad honey poisoning in the modern medical literature are from the ingestion of honey produced in Turkey“¹, wobei die Vergiftungsfälle häufig in der Schwarzmeerregion aufgetreten waren und seltener in Europa. Die Autoren erläutern, dass „mad honey“ in der Türkei als alternative Medizin gegen Schmerzen und Dyspepsie sowie als Aphrodisiakum genutzt wird. Einheimische könnten „mad honey“, der auch als „bitter honey“ bezeichnet würde, von anderen Honigen unterscheiden, da er eine scharfe, brennende Empfindung in der Kehle auslösen würde. Ihnen sei die Vergiftungssymptomatik bekannt. So sei

¹ Auf die neuere Veröffentlichung eines Berichtes von 7 Vergiftungsfällen nach Verzehr eines einheimischen wilden *Rhododendron*-Honigs in Nepal wird hingewiesen (Jauhari et al., 2009).

davon auszugehen, dass nur schwere Fälle notfallmedizinisch behandelt und erfasst würden (Gunduz et al. 2007a; Malottki und Wiechmann, 1996).

Es sei bekannt, dass im Frühjahr produzierte Honige im Vergleich zu den in anderen Jahreszeiten gewonnenen Honigen höhere Gehalte an Grayanotoxinen aufweisen könnten (Gunduz et al., 2007b). Dass türkische Honige der Schwarzmeerregion vermehrt zu Vergiftungsfällen geführt hätten, könnte im Übrigen auch damit zusammenhängen, dass die Honige dort individuell von lokalen Imkern verkauft würden. Hierdurch entfele eine Verdünnung vorhandener Grayanotoxine durch Mischung mit Honigen anderer Provenienz. Außerdem sei ungewiss, ob Grayanotoxine durch das Erhitzen bei der kommerziellen Honigherstellung, das hier unterbliebe, zerstört würden (Gunduz et al., 2008; Koca und Koca, 2007).

3.1.1.1 Grayanotoxine

Grayanotoxine sind zyklische polyhydroxylierte, Stickstoff-freie Kohlenwasserstoffe, die zur Gruppe der Diterpene gehören und in verschiedenen Gattungen (z. B. *Rhododendron*, *Kalmia* und *Leucothoe*) der Familie der *Ericaceae* auftreten (Merck Index, 2006). Mindestens 60 verschiedene Grayanotoxine² kommen nach Angaben von Gunduz et al., 2008 natürlich vor, von denen primär u.a. Grayanotoxin I (CAS-Nr. 4720-09-6; (3 β ,6 β ,14R)-Grayanotoxan-3,5,6,10,14,16-hexol-14-acetat; Synonyme: Acetylandromedol, Andromedotoxin, Rhodotoxin) und Grayanotoxin III (CAS-Nr. 4678-45-9; Synonyme: Andromedol, Deacetylandromedotoxin), bei denen hypotensive Wirkung nachgewiesen wurden, als toxisch angesehen werden. Für Grayanotoxin III ist außerdem eine zentraldämpfende Wirkung bekannt. Außer Grayanotoxin III (vgl. Kapitel 1) wurde Grayanotoxin I in toxischem Honig identifiziert. Zur toxikologischen Wirkung von Grayanotoxin II (CAS-Nr.: 4678-44-8, Synonyme: Andromedol, Anhydroandromedol), die im Vergleich zu der von Grayanotoxin I und III als schwächer beschrieben wird, liegen keine weiteren Informationen vor (Scott et al., 1971; Gerke et al., 2003; Merck Index, 2006; Gunduz et al., 2008; Hager, 2008; Desel und Neurath, 1998).

Nach Untersuchungen von Hikino et al. (1976) zur Struktur-Wirkungsbeziehung verschiedener *Ericaceae*-Toxine ist die freie 6 β -Hydroxylgruppe Voraussetzung für die hohe Toxizität von Grayanotoxinen und verwandten Verbindungen.

Die für die Grayanotoxine eingesetzten analytischen Verfahren beruhen auf den gebräuchlichen Extraktionsmethoden für Terpene aus Lebensmitteln, d. h. sie werden mit geeigneten Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen (Dichlormethan, Methanol u.a.) aus dem Lebensmittel Honig extrahiert und ggf. nach Aufreinigung mittels Festphasenextraktion (C₁₈-Phasenmaterialien) aufkonzentriert (Scott et al., 1971). Ihre Erfassung und Bestimmung erfolgt dann durch chromatographische Verfahren wie Dünnschichtchromatographie (Scott et al., 1971; Terai, 1987), auch vereinzelt durch Gaschromatographie (Terai und Tanaka, 1993; Terai et al., 1994). In jüngster Zeit wird auch die Hochauflösende Flüssigkeitschromatographie in Kopplung mit der Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS-Methodik, Holstege et al., 2001; Lee et al., 2008) angewandt. Der Überwachung stehen derzeit jedoch keine einheitlich validierten Methoden zur Verfügung.

² Es wird angenommen, dass hier von „Grayanotoxinen im weiteren Sinne“ ausgegangen wird, da andere Quellen (z. B. Merck-Index, 2006; Geroulanos et al., 1992) geringere Anzahlen bekannter Grayanotoxine nennen. Hikino et al. (1976) unterscheiden z. B. bestimmte Grayanotoxine (I-XII) von anderen strukturverwandten *Ericaceae*-Toxinen, wie Asebotoxinen, Rhodojaponinen und Lyoniatoxinen.

Dem BfR liegen gegenwärtig, abgesehen von dem von der hessischen Lebensmittelüberwachung mitgeteilten Messwert, keine Analysenbefunde zu Grayanotoxin-Gehalten in türkischen Honigen und Honigen des deutschen Marktes vor. Es ist auch nicht bekannt, ob bzw. in welchem Umfang türkische Honige aus der Schwarzmeerregion in Deutschland im Handel sind.

3.1.2 Toxizität

3.1.2.1 Wirkungsmechanismus

Grayanotoxine interferieren mit der Übertragung von Aktionspotenzialen. Sie binden selektiv an spannungsabhängige, schnellleitende Natriumkanäle von Nerven- und Muskelzellen und führen zu einer erhöhten Natriumpermeabilität. Durch Hemmung der Inaktivierung bleiben die Natriumkanäle offen und die Zellmembran depolarisiert. Dies führt zu verschiedenen Konsequenzen: Nervenzellen zeigen ein gesenktes Reizschwellenpotenzial. Afferente Nerven sind daher übererregbar. Sensible Symptome wie Parästhesien (Hautreaktionen wie Kribbeln, „Ameisenlaufen“, Pelzigkeit, Prickeln, Jucken, Schwellungsgefühl und Kälte- oder Wärmeempfindung) können auf diese Art erklärt werden. Am Karotissinus führen verstärkte afferente Impulse zu einer reflektorischen Vagusstimulation, welche zur Bradykardie und Hypotension führen. Dieser Effekt ist dosisabhängig und über muskarinartige (M₂-)Rezeptoren vermittelt und durch Atropin reversibel. Gastrointestinale Symptome werden auch über die vermehrte Vagusstimulation erklärt. An Herzmuskelzellen kommt es zu einer Beeinflussung der spannungsabhängigen membranständigen Natriumkanäle. Durch einen massiven Natriumeinstrom erfolgt eine Depolarisation. Hieraus resultiert ein erhöhter Kalziumeinstrom. Es kommt zu einem dosisabhängigen positiv inotropen Effekt. Die Überladung mit Kalzium birgt die Gefahr oszillierender später Nachpotenziale. Auf diese Art werden Rhythmusstörungen, wie Tachyarrhythmien begünstigt (Narahashi und Seyama, 1974; Seyama et al., 1988; Fischer et al., 2009; Krösche et al., 2007 ; Gunduz et al., 2008; Koca und Koca, 2007).

Für Grayanotoxin III ist eine zentraldämpfende Wirkung bekannt, die vermutlich über einen Natriumkanal-unabhängigen Mechanismus vermittelt wird (Gerke et al., 2003):

3.1.2.2 Tierexperimentelle Daten

Untersuchungen zur akuten Toxizität an Mäusen ergaben bei intraperitonealer Injektion (i.p.) für Grayanotoxin I LD₅₀-Werte von 1,28 mg/kg Körpergewicht (KG) (Scott et al., 1971) und 1,3 mg/kg KG (Hikino et al., 1976) sowie für Grayanotoxin III LD₅₀-Werte von 0,908 mg/kg KG (Scott et al., 1971) und 0,84 mg/kg KG (Hikino, 1976), wobei der Tod durch Atemstillstand eintrat. Für Grayanotoxin II wurde bei i.p.-Verabreichung an Mäuse, wobei bis zu Dosen von 4 mg/kg KG keine Toxizität beobachtet wurde (Scott et al., 1971), ein LD₅₀-Wert von 26,1 mg/kg KG ermittelt (Hikino et al., 1976).

Bei oraler Gabe an Mäuse wurde für Grayanotoxinen I ein LD₅₀-Wert von 5,1 mg/kg KG ermittelt (Hikino, 1979).

Ein türkischer Honig, der Pollen von *R. ponticum* L. enthielt und nach Verzehr in einer Menge von 2 Esslöffeln bei einem Konsumenten zu Vergiftungen (Bradycardie und Blutdruckabfall) geführt hatte, wurde extrahiert und Ratten i.p. injiziert. Dosen des Extraktes, die äquivalent zu Gaben von 1-5 g Honig/kg KG waren, erzeugten bei den Ratten dosisabhängig ebenfalls Blutdruckabfall und Bradykardie sowie eine Senkung der Atemfrequenz (Onat et al., 1991).

In einem Versuch zur subchronischen Toxizität, der allerdings nicht gegenwärtigen Standards entspricht, wurde über einen Zeitraum von 12 Wochen Ratten und Mäusen Grayanotoxin I und III per Schlundsonde in Dosen von 0; 0,05; 0,25 und 1 mg/kg KG/Tag (5 Tiere pro Gruppe) an 6 Tagen pro Woche verabreicht. Während der Versuchsphase wurden das Verhalten, das allgemeine Erscheinungsbild und das Körpergewicht der Tiere protokolliert. Nach Ablauf der Zeit wurden die Tiere getötet. Die Organe Niere, Leber und Milz wurden gewogen und mikroskopisch untersucht. Neben dem allgemeinen Blutbild wurden die Enzymaktivitäten im Serum erfasst.

Bei den Mäusen starben in den Gruppen mit der höchsten Dosierung (1 mg/kg KG/Tag) von Grayanotoxin I und III, wobei die Tagesdosis ungefähr 1/5 der LD₅₀ beträgt, jeweils 1 von 5 Tieren. In beiden Höchstdosisgruppen wurden signifikante Verminderungen der Milzgewichte und signifikante Anstiege der Aspartat-Aminotransferase- und Alanin-Aminotransferase-Serumspiegel festgestellt. In der Grayanotoxin-III-Höchstdosisgruppe waren außerdem bei den Mäusen die Nierengewichte und die Leukozytenzahlen signifikant vermindert. Histologische Untersuchungen der überlebenden Mäuse aller behandelten Dosisgruppen zeigten Veränderungen in der Leber, die aber keine Einschränkung der normalen Leberfunktion bedeuteten hatten. Signifikant verminderte Milzgewichte wurden auch in der mittleren und niedrigen Dosisgruppe der mit Grayanotoxin III behandelten Mäuse beobachtet. Bei den Ratten wurden ähnliche Befunde nicht festgestellt (Hikino et al., 1979).

Auf folgende tierexperimentelle Befunde kann hier nur zusammenfassend hingewiesen werden. Intravenöse (i.v.) Verabreichungen von Grayanotoxin I führte bei Hunden, in einer Dosierung von 5 bis 10 µg/kg KG, zu einem 20- bis 40 %igen Blutdruckabfall. Bei Katzen in Chloralose-Urethan-Narkose (50 mg/kg, 250 mg/kg KG i. v.) wurde der arterielle Blutdruck nach i. v. Injektionen von 0,01 mg/kg KG Grayanotoxin I um 35 % gesenkt und die Herzfrequenz in der gleichen Größenordnung verlangsamt (Hager, 2008).

Weiterhin liegen aus Tierversuchen Hinweise vor, dass Grayanotoxine die Nieren- und Leberfunktion sowie den Blutzuckerspiegel beeinflussen könnten (Koca und Koca, 2007; Gunduz et al., 2008).

3.1.2.3 Humandaten – Vergiftungsfälle

Vergiftungsfälle mit türkischen Honigen aus der Region der Schwarzmeerküste wurden vielfach unter Angabe typischer Vergiftungssymptome (s. u.) publiziert (z. B. Koca und Koca, 2007; Yavuz et al., 1991; Gunduz et al., 2007a und b; Gunduz et al., 2008; Aliyev et al., 2009; Bostan et al., 2010; Biberoglu et al., 2009; Özhan et al., 2008; Akinci et al., 2008). Teilweise wurden Grayanotoxin I (z.B. Desel und Neurath, 1998) oder die Pollen von *Rhododendron ponticum* L. in dem verzehrten Honig identifiziert (z. B. Onat et al., 1991; Geroulanos et al., 1992; Fischer et al., 2009; Sütülüm et al., 1993), jedoch die Gehalte vorhandener Grayanotoxine nicht analysiert.

Es liegen einige Veröffentlichungen über Intoxikationen mit Grayanotoxin-haltigen Honigen aus dem deutschsprachigen Raum vor, die sich ebenfalls ausschließlich auf die Einnahme aus der Türkei stammender Honige beziehen (Geroulanos et al., 1992; Malotki und Wiechmann, 1996; Desel und Neurath, 1998; Gossinger et al., 1983; Gerke et al., 2003; Krösche et al., 2007; Fischer et al., 2009).

Ferner ist auf Vergiftungen mit Grayanotoxin-haltigen Honigen in Nordamerika, die länger zurückliegen (z.B. Lampe, 1988; Gunduz et al., 2008) und in Nepal (Jauhari et al., 2009) hinzuweisen.

Die Vergiftungssymptomatik nach Verzehr Grayanotoxin-haltigen Honigs ist vornehmlich durch gastrointestinale Reizerscheinungen, arterielle Hypotonie, Bradykardie, zentralnervöse Erregungs- und Lähmungserscheinungen sowie periphere Muskellähmungen gekennzeichnet (vgl. Tabelle 1 und 2).

Tabelle 1: Auswertung der Befunde von 23 Vergiftungsfällen nach Verzehr von Grayanotoxin-haltigem Honig (nach Yavuz et al., 1991)

Symptom	Anteil betroffener Patienten (%)
Hypotonie	100
Bradykardie	95
Übelkeit oder Erbrechen	91
Schweißausbruch	74
Schwindel	74
Bewusstseinsstörung	67
Ohnmacht	30
Verschwommenes Sehen oder Diplopie	22

Die kardialen, gastrointestinalen und zentralnervösen Symptome treten typischerweise etwa nach einer Stunde nach dem Verzehr auf und bilden sich etwa nach 24 h zurück. In Einzelfällen kann das Einsetzen der Symptome bereits nach wenigen Minuten oder erst nach 5 Stunden beginnen und ihr vollständiges Abklingen einige Tage dauern (Bostan et al., 2010; Toxinfo-Datenbank, 1996). Konstant vorhanden ist eine unterschiedlich stark ausgeprägte Neigung zur Bradykardie mit Hypotonie, Kollapsneigung und Synkopen. Neben einer Sinusbradykardie treten sinuatriale und atrioventrikuläre Blockierungen unterschiedlichen Grades auf. Außerdem sind supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien möglich. Häufig treten Schwindelgefühl, Schwäche, Schweißausbruch und gastrointestinale Symptome, wie Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen und Diarrhöen zu Beginn der Erkrankung auf. Darüber hinaus können Parästhesien im Bereich der Extremitäten und zirkumoral sowie Lähmungserscheinungen erfolgen. Über neuropsychiatrische Symptome mit Agitiertheit und Aggressivität („mad honey“) bis hin zu Krampfanfällen wurde berichtet. Die Vergiftungen können lebensbedrohlich sein, jedoch wurden Intoxikationen mit tödlichem Ausgang selten und in der jüngeren Vergangenheit gar nicht beschrieben, was auf die Verfügbarkeit moderner Notfallmedizinischer Versorgung zurückgeführt wird. Die Therapie der Vergiftung erfolgt symptomatisch und, wenn erforderlich, durch Atropingaben (z. B. Gunduz et al., 2008; Gerke et al., 2003; U.S. FDA, 2001; Özhan et al., 2008; Bostan et al., 2010; Toxinfo-Datenbank, 1996).

Zu der Frage, in welchen Aufnahmemengen „mad honey“ Vergiftungen auslöst, variieren die Angaben. Yilmaz et al. (2006) nennt Mengen zwischen 5-30 g (Tabelle 2), andere Autoren Mengen von 50 g oder zwischen 30 und 180 g (Geroulanos et al., 1992; Fischer et al., 2009).

Tabelle 2: Auswertung der Patientendaten und Befunden von 66 Vergiftungsfällen nach Verzehr von Grayanotoxin-haltigem Honig (nach Yilmaz et al., 2006)

Variable Symptome	Patientendaten/Befund	Anteil betroffener Patienten (%)
Alter	51.95 ± 14.99 (18-85) Jahre	
Geschlecht	männlich 80.3 %	
Menge des verzehrten Honigs	13.45 ± 5.39 (5-30) g	
Latenzzeit bis zum Einsetzen der Symptome	1.19 ± 0.65 (0.5-3) h	
Systolischer Blutdruck	70.08 ± 14.89 (40-100) mm Hg	
Diastolischer Blutdruck	45.25 ± 12.91 (30-60) mm Hg	
Herzfrequenz	47.96 ± 8.48 /min	
Schwindel		100
Schwäche		100
Verschwommenes Sehen		88
Herzfrequenz kleiner als 60/min		87
Herzfrequenz kleiner als 50/min		55.3
Übelkeit		45.4
Erbrechen		31.8
Synkope		17.5
Speichelfluss		4.7

In einer aktuellen Veröffentlichung türkischer Ärzte über vorliegende Vergiftungsfälle mit Grayanotoxin-haltigen Honigen wird der Schluss gezogen, dass verschiedene Formen von „mad honey“, die in ihren Bestandteilen variieren, existieren und daher auch die Dosis, in der die jeweiligen Honige toxisch wirken, variiert (Bostan et al., 2010). Auch Özhan et al. (2008) führen aus, dass eine Menge, in der „mad honey“ toxisch wirkt, nicht genau angegeben werden kann und bereits ein Teelöffel „mad honey“ Intoxikationen verursachen kann.

3.1.3 Risikobeurteilung

Da nach Verzehr von türkischen Honigen der Schwarzmeerregion, die Pollen von *Rhododendrom ponticum* L. enthielten, Vergiftungsgeschehen beschrieben sind, die mit Bewusstseinsstörung und Bradykardie als typischen Symptomen für Grayanotoxin-Intoxikationen einhergingen (vgl. 3.1.2.3), ist es plausibel, dass auch die vom Hessischen Ministerium mitgeteilten zentralnervösen und kardialen Beschwerden eines Verbrauchers auf dessen Verzehr des türkischen Grayanotoxin-haltigen Honigs zurückzuführen sind. Hierfür spricht auch der für Grayanotoxin-Aufnahmen typische zeitliche Verlauf der Vergiftung. Da neben Pollen von *Rhododendron ponticum* L. auch Pollen von *Castanea sativa* Mill. in dem verzehrten Honig enthalten waren, stammte dieser zum Teil auch von Esskastanien, wobei dieser Anteil des Honigs nicht mit den beobachteten zentralnervösen und kardialen Wirkungen assoziiert wird.

Auf der Basis der geschilderten Datenlage sieht das BfR den in Hessen analysierten türkischen Honig als gesundheitsschädlich an.

Dem BfR ist nicht bekannt, ob der Verbraucher in dem beschriebenen Fall den türkischen Honig zu medizinischen Zwecken oder als Lebensmittel aufnahm, und in welcher Menge der türkische Honig eingenommen wurde. Von Interesse wäre auch, ob der in Rede stehende Honig neben dem nachgewiesenen Grayanotoxin III auch Grayanotoxin I enthielt, bei dem Synergismus mit Grayanotoxin III zu erwarten ist.

Bei einem hypothetisch angenommenen Verzehr pro Tag von 30 g des in Rede stehenden Honigs mit einem Grayanotoxin-III-Gehalt von 43 mg/kg würden ca. 1,29 mg Grayanotoxin III pro Tag aufgenommen, die bei einem 60 kg schweren Menschen einer Aufnahme von ca. 20 µg Grayanotoxin III/kg KG/Tag entsprechen. Diese Dosis liegt nur um einen Faktor 2,5 unterhalb der Dosis von 0,05 mg Grayanotoxin III /kg KG/Tag, die bei isolierter Gabe über 12 Wochen (Behandlung an 6 Tagen/Woche) bei Mäusen zu reduzierten Milzgewichten führte, und nur um den Faktor 50 unterhalb der Dosis von 1 mg Grayanotoxin III /kg KG/Tag, die im gleichen Versuch bei 20 % der Tiere letal wirkte und neben verminderten Milzgewichten einen Anstieg von Leberenzymen sowie eine Verminderung der Leukozyten induzierte. Das BfR weist darauf hin, dass eine orale „Dosis ohne Wirkung“ (übliche Bezugsgröße zur Ermittlung von Unsicherheitsfaktoren im Vergleich zur Aufnahmemenge) für Grayanotoxin III bei Mäusen aus den vorliegenden subchronischen Daten nicht abgeleitet werden kann, und die berechneten Faktoren somit ein beträchtliches gesundheitliches Risiko erkennen lassen, wobei die Faktoren sich bei Berücksichtigung möglicher synergistischer Effekte mit anderen eventuell vorhandenen Grayanotoxinen und Veranschlagung höherer Aufnahmemengen noch verringern würden.

Grundsätzlich kommt das BfR zu dem Schluss, dass beim jetzigen Kenntnisstand türkische *Rhododendron*-Honige aus der Schwarzmeerregion, die als Lebensmittel verzehrt werden, wegen der Wahrscheinlichkeit, dass sie gesundheitsschädliche Konzentrationen an Grayanotoxinen enthalten, als nicht sicher zu betrachten sind.

Dabei wird den zahlreichen Berichten über Vergiftungsfälle mit diesen Erzeugnissen Rechnung getragen und insbesondere auch der Tatsache, dass bereits bei Aufnahme kleiner Mengen (z. B. 5 g, vgl. Tabelle 2) Vergiftungen aufgetreten sind und schwere Intoxikationen bei ausbleibender notfallmedizinischer Versorgung als lebensbedrohlich geschildert werden (z. B. Gunduz et al., 2008; Fischer et al., 2009).

Beim gegenwärtigen Informationsstand muss davon ausgegangen werden, dass Grayanotoxin I und/oder III maßgeblich für die gesundheitsschädlichen zentralnervösen, kardialen und gastrointestinalen Wirkungen der genannten Honige verantwortlich sind.

Aussagen über Dosis-Wirkungsbeziehungen der Einzelstoffe und denkbare Interaktionen von Grayanotoxin I und III untereinander oder mit anderen Pflanzeninhaltsstoffen als Bestandteil der Honige sind beim derzeitigen Kenntnisstand nicht möglich. Eine Grenzkonzentration für Grayanotoxin I und III, unterhalb der entsprechende Honige als gesundheitlich unbedenkliche Lebensmittel betrachtet werden können, lässt sich daher gegenwärtig nicht ableiten.

Auf weitere Kenntnislücken wird hingewiesen. So ist ungewiss, ob Grayanotoxine durch ein Erhitzen der Honige inaktiviert werden können. Auch kann nicht beurteilt werden, ob grundsätzlich davon auszugehen ist, dass Grayanotoxin-belastete *Rhododendron*-Honige durch einen typischen Geschmack von nicht-gesundheitsbedenklichen Honigen unterschieden werden können.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen dem BfR, abgesehen von den Befunden aus Hessen, keine Analysendaten zu Gehalten türkischer Honige an Grayanotoxinen vor. Dem BfR ist außerdem nicht bekannt, ob sich in Deutschland türkische Honige aus der Region der Schwarzmeerküste auf dem Markt befinden.

Schließlich liegen dem BfR keine Daten zu Grayanotoxingehalten der verschiedenen Honigsorten des deutschen Handels vor, die vergleichsweise von Interesse wären. Es wird davon ausgegangen, dass in unseren Breitengraden Grayanotoxine in als Ziersträuchern angebaute *Ericaceae* der Gattungen *Rhododendron*, *Kalmia*, *Pieris*, *Lyonia* und *Leucothoe* zwar vorkommen, im hiesigen Honig aber so stark verdünnt sind, dass keine toxisch wirksamen Konzentrationen erreicht werden.

Vergiftungen mit Grayanotoxin-haltigen Honigen wurden im deutschsprachigen Raum als selten beschrieben (Gerke et al., 2003), und waren in den letzten Jahren ausschließlich auf den Verzehr der genannten türkischen Honige zurückzuführen. Durch zunehmende internationale Mobilität könnte aber auch in Mitteleuropa mit der Zunahme sporadischer Vergiftungsfälle durch entsprechende Honige gerechnet werden.

4 Empfohlene Maßnahmen

Das BfR empfiehlt, türkische Rhododendron-Honige aus der Schwarzmeerregion, die von *Rhododendron*-Arten abstammen und mit Grayanotoxinen belastet sein können, nicht zu verzehren. Dem BfR ist nicht bekannt, ob sich derartige Honige derzeit in Deutschland im Handel befinden.

Auf die bestehenden offenen Fragen hinsichtlich

- des Gehaltes von türkischen Honigen der Schwarzmeerküstenregion und Honigen des deutschen Marktes an Grayanotoxin I und III,
- des möglichen Vorkommens von weiteren toxikologisch relevanten mit Grayanotoxin I und III strukturverwandten Verbindungen im Honig (Hikino et al., 1976),
- der möglichen Hitzelabilität von Grayanotoxinen und ihrer Inaktivierung bei der Honigerstellung,
- der Ermittlung von Schwellenwerten für die toxischen Wirkungen relevanter Grayanotoxine und
- der Frage der sensorischen Unterscheidbarkeit der Grayanotoxin-haltigen Honige von anderen Honigen

wird hingewiesen.

5 Literatur

Xenophon: Anabasis VIII, 15-21 (370 v. Chr.), Reclam, 1999.

Akinci S, Arslan U, Karakurt K, Cengel A ; 2008.

An unusual presentation of mad honey poisoning: acute myocardial infarction. Int. J. Cardiology, Vol. 129:e56-e58.

Aliyev F, Türkoglu C, Celiker C ; 2009.

Nodal rhythm and ventricular parasystole : an unusual electrocardiographic presentation of mad honey poisoning. Clin. Cardiol. Vol. 32/11: E52-E54.

Biberoglu S, Biberoglu K, Komsuoglu B; 1988.
Mad honey. JAMA, Vol. 259/13:1943.

Blaschek W; Datenstand 15.8. 2008.
Hagers Enzyklopädie der Arzneistoffe und Drogen. Online Version.

Bostan M, Bostan H, Kaya AO, Bilir O, Satiroglu O, Kazdal H, Karadag Z, Bozkurt E; 2010.
Clinical events in mad honey poisoning: a single centre experience. Bull. Environ. Contam. Toxicol., Vol. 84:19-22.

Desel H, Neurath H; 1998.
Vergiftungen mit „Pontischem Honig“. Toxichem. u. Krimtech., Vol. 65:63-64.

Fischer HJ, v. Kooten J, Dauber A, Höcherl E ; 2009.
Süßer Honig, bittere Wirkung? Synkope nach Genuss von türkischem Honig. Der Notarzt, Vol. 25: 22-24.

Gerke R, Fahrenkrog U, Löllgen H; 2003.
Synkope bei einem jungen Mann türkischer Herkunft. Internist, Vol. 44: 1308-1312.

Geroulanos S, Attinger B, Cakmakci M; 1992.
Honigbedingte Intoxikationen. Schweiz. Rundschau Med. (Praxis), Vol. 81/17: 535-540.

Gössinger H, Hruby K, Pohl A, Davogg S, Sutterlütli G, Mathis G; 1983.
Vergiftungen mit andromedotoxinhaltigem Honig. Dtsch. Med. Wschr., Vol. 108: 1555-1558.

Gunduz A, Turedi S, Russell RM, Ayaz FA; 2008.
Clinical review of grayanotoxin/mad honey poisoning past and present. Clinical Toxicology, Vol. 46: 437-442.

Gunduz A, Durmus I, Turedi S, Nuhoglu I, Ozturk S; 2007a.
Mad honey poisoning-related asystole. Emergency Medicine Journal, Vol. 24/8: 592-3.

Gunduz A, Bostan H, Turedi S, Nuhoglu I, Pastan T; 2007b.
Wild flowers and mad honey. Wilderness and Environmental Medicine, Vol. 18: 69-71.

Hikino H, Ohta T, Ogura M, Ohizumi Y, Konno C, Takemoto T; 1976.
Structure-activity relationship of ericaceous toxins on acute toxicity in mice. Toxicology and Applied Pharmacology, Vol. 35: 303-310.

Hikino H, Ohizumi Y, Konno C, Hashimoto K, Wakasa H; 1979.
Subchronic toxicity of ericaceous toxins and Rhododendron leaves. Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) Vol. 27/3: 874-879, zitiert in Hagers Enzyklopädie 2008 (online).

Holstege DM, Puschner B, Le T; 2001.
Determination of grayanotoxins in biological samples by LC-MS/MS. J Agricultural and Food Chemistry, Vol. 49/3: 1648-1651.

Jauhari AC, Johorey AC, Banerjee I, Shrestha P, Singhal KC; 2009.
Nearly fatal wild honey intoxication. A case report of seven cases. J. Clinical and Diagnostic Research, Vol. 3: 1685-1689.

- Koca I, Koca AF; 2007.
Poisoning by mad honey: a brief review. *Food and Chemical Toxicology*, Vol. 45: 1315-1318.
- Krösche J, Kaczerowski D, Puchstein C; 2007.
Türkischer Honig. *Notfall Rettungsmed.*, Vol. 10: 273-275.
- Lampe KF; 1988.
Rhododendrons, mountain laurel, and mad honey. *JAMA*, Vol. 259/13: 2009.
- Lee S, Choi Y, Lee K, Cho T, Kim J, Son Y, Park J, Im S, Choi H, Lee D; 2008.
Determination and monitoring of grayanotoxins in honey using LC-MS/MS. *Korean Journal of Food Science and Technology*, Vol. 40/1: 8-14.
- Lindner E; 1986.
Toxikologie der Nahrungsmittel. 3. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart.
- Narahashi T, Seyama I; 1974.
Mechanism of nerve membrane depolarization caused by grayanotoxin I. *J. Physiol.*, Vol. 242: 471-487.
- Özhan H, Akdemir R, Yazici M, Gündüz H, Duran S, Uyan C; 2004.
Cardiac emergencies caused by honey ingestion: a single centre experience. *Emerg. Med. J.*, Vol. 21:742-744.
- O'Neil MJ, Heckelman PE, Koch CB, Roman KJ; 2006.
The Merck Index. 14th ed., Merck Research Laboratories.
- Onat FY, Yegen BC, Lawrence R, Oktay A, Oktay S; 1991.
Mad honey poisoning in man and rat. *Reviews of Environmental Health*, Vol. 9/1: 3-9.
- Seyama I, Yamada K, Kato R, Masutani T, Hamada M; 1988.
Grayanotoxin opens Na channels from inside the squid axonal membrane. *Biophys J.*, Vol. 53: 271-274.
- Scott PM, Coldwell BB, Wiberg GS; 1971.
Grayanotoxins. Occurrence and analysis in honey and a comparison of toxicities in mice. *Fd Cosmet Toxicol*, Vol. 9: 179-184.
- Sütlüpmar N, Mat A, Satganoglu Y; 1993.
Poisoning by toxic honey in Turkey. *Arch. Toxicol.*, Vol. 67:148-150.
- Terai T; 1987.
Determination of grayanotoxin I, II and III by thin-layer chromatography. *J. Agricultural Chemical Society of Japan (Nihon Nogei Kagakkai-shi)* Vol. 58/11: 1117-1122.
- Terai T, Tanaka S; 1993.
Gas chromatographic determination of grayanotoxins. *Chem. Express*, Vol. 8: 381-384.
- Terai T, Uda T, Katakawa J, Tetsumi T; 1994.
Assay of grayanotoxins by gas chromatography. *Nippon Nogeikagaku Kaishi*, Vol. 68: 979-981.

Teuscher E, Triebes M, Melzig F, Lindequist U; 2004.
Biogene Arzneimittel. 6. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart.

Toxinfo-Datenbank; 1996.
Toxikologische Abteilung, Klinikum Rechts der Isar.
www.toxinfo.org/toxinfo/db/frameset.php?genic=GRAYANOTOXIN

U.S. Food and Drug Administration; 2001.
Grayanotoxin. www.cfsan.fda.gov/~mow/chap44.html

v.Malottki K, Wiechmann HW; 1996.
Akute lebensbedrohliche Bradykardie: Nahrungsmittelintoxikation durch türkischen Waldhoh-
nig. Dtsch. Med. Wschr., Vol. 121: 936-938.

Yavuz H, Özel H, Akkus I, Erkul I;1991.
Honey poisoning in Turkey. Lancet, Vol. 337:789-790.

Yilmaz O, Eser M, Sahiner A, Altintop L, Yesildag O; 1991.
Hypotension, bradycardia and syncope caused by honey poisoning. Resuscitation, Vol.
68:405-408.