



***Gefahr von Pyrrolizidinalkaloiden
In Kreuzkrautarten***

Helmut Wiedenfeld

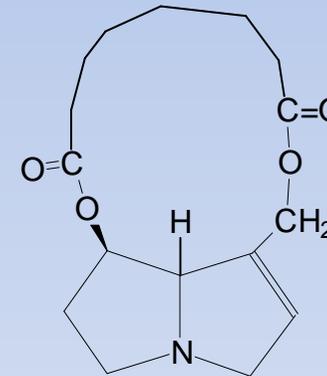
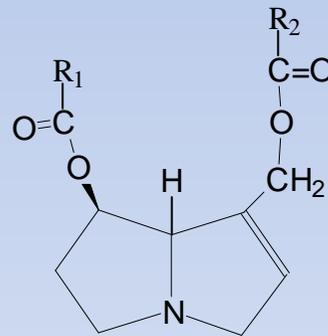
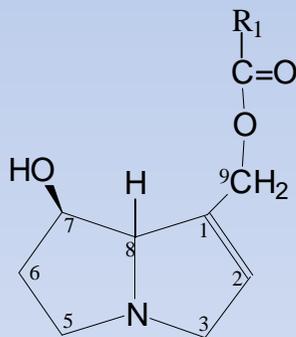
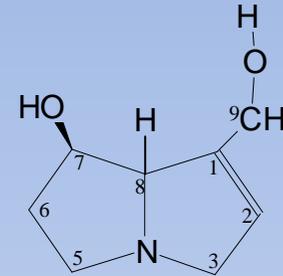
Pharmazeutisches Institut der Universität, An der Immenburg 4, D-53121 Bonn, Germany



PYRROLIZIDINALKALOIDE

Chemische Struktur:

Grundgerüst = *Necin*



Pyrrolizidinalkaloide: Esterderivate dieser Necine zeigen

karzinogene, *mutagene*, *genotoxische*, *fetotoxische* und *teratogene* Eigenschaften

Hauptvorkommen im Pflanzenreich: in Vertretern der Pflanzenfamilien:

 *ASTERACEAE*

 *BORAGINACEAE*

 *FABACEAE*

Beispiele:

Kreuzkrautarten: Jakobskreuzkraut, Raukenblättriges Kreuzkraut,
Schmalblättriges Kreuzkraut, Frühlingskreuzkraut, Alpenkreuzkraut

Huflattich

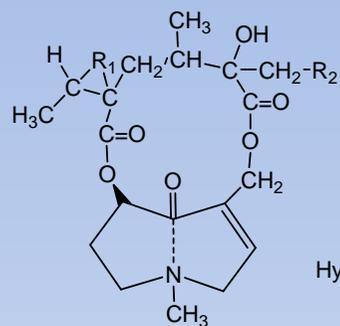
Beinwell

Borretsch

Crotalaria

Eupatoriumarten: Ageratum

Tepfroseris integrifolia



Senkirikine (5):
 $R_1 =$
 $R_2 = H$

Otosenine (6):
 $R_1 =$
 $R_2 = H$

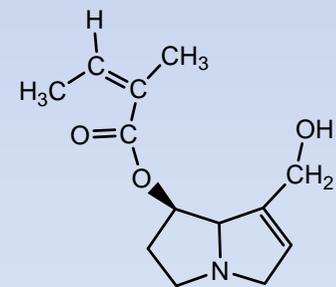
Hydroxysenkirikine (7):
 $R_1 =$
 $R_2 = OH$



Foto: Torigny Roosvall



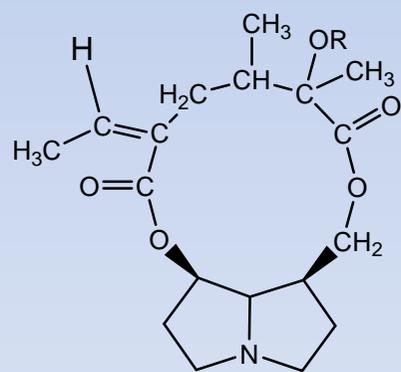
Foto: Torigny Roosvall



O-7-angeloylheliotridine

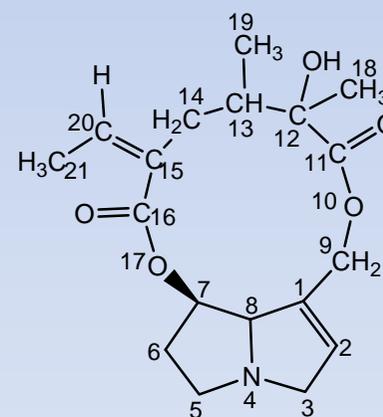


Senecio congestus, var. arcticus



R = H Platyphylline

R = $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ Platyphylline-acetate



Senecionine

Was passiert im Organismus?

Akute Toxizität:

- *Dosisabhängig*
- *Tritt sofort auf*
- *Reversibel (verschwindet nach Absetzen des toxischen Agens)*

Langzeittoxizität:

- *Häufig nicht dosisabhängig*
- *Tritt erst nach langer Zeit auf (manchmal Jahre)*
- *Nicht reversibel*

Pyrrrolizidinalkaloide:

Akuttoxizität: für Menschen: gering

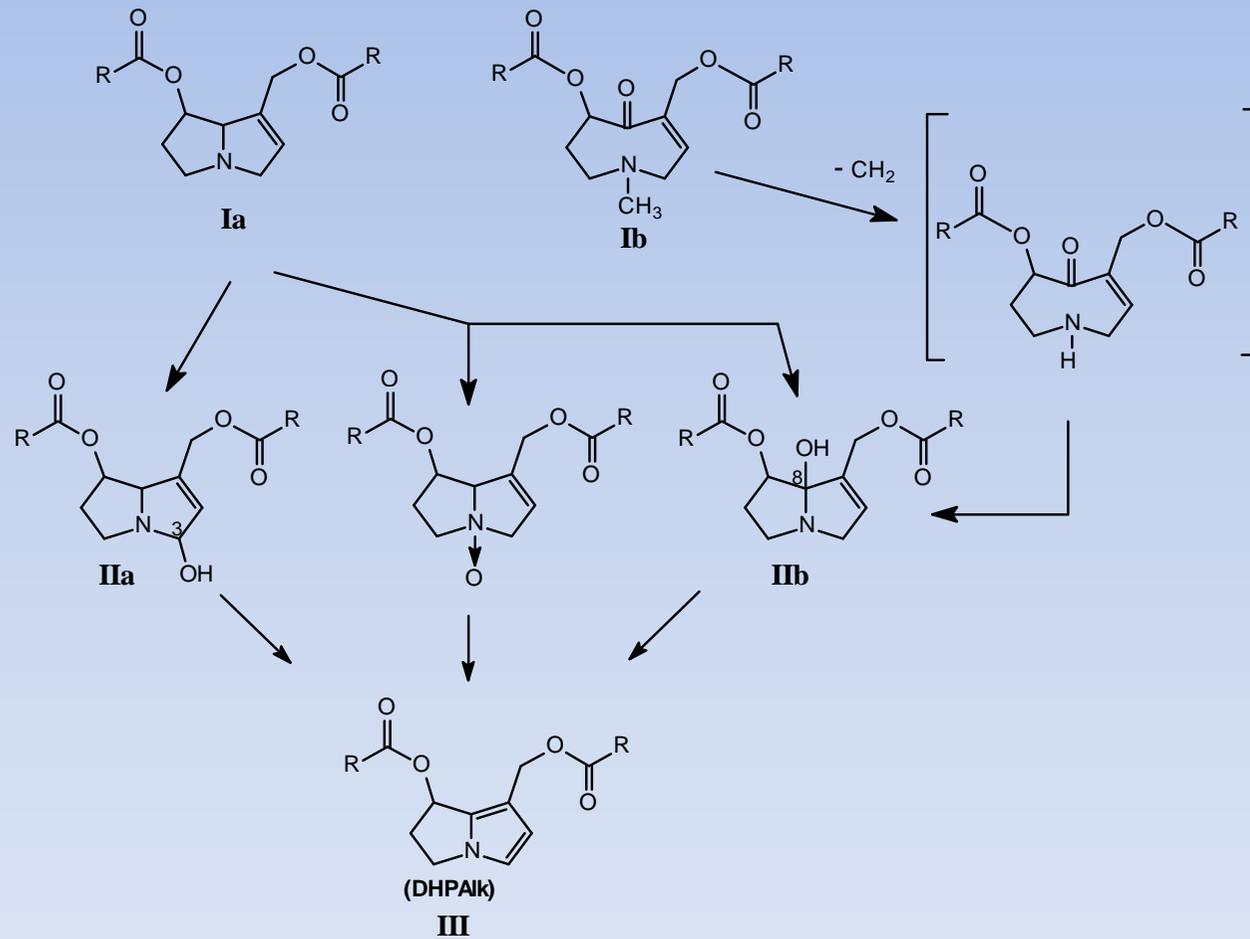
für Tiere: deutliche Unterschiede bei verschiedenen Arten

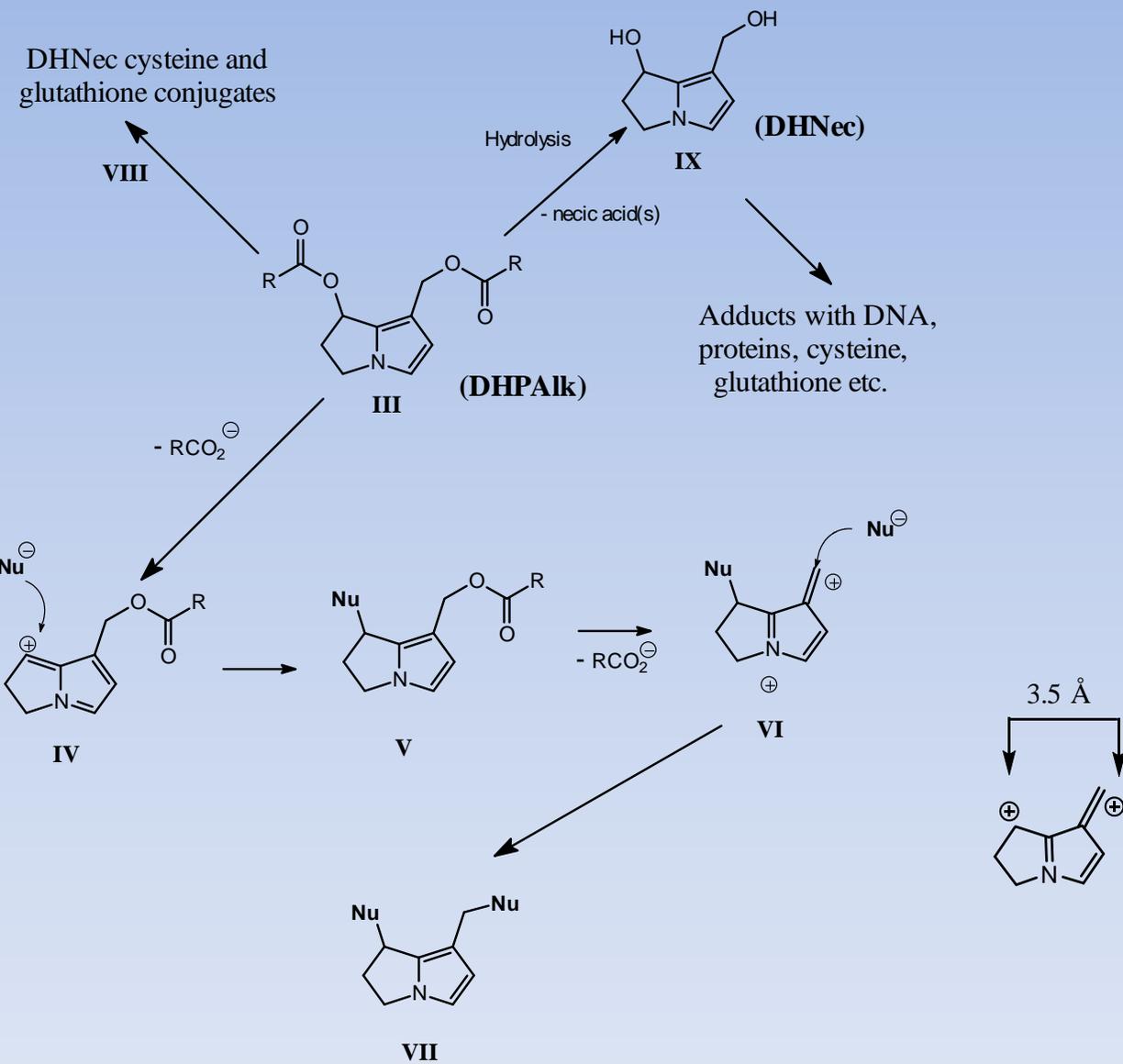
Beispiel: Pferde = hoch

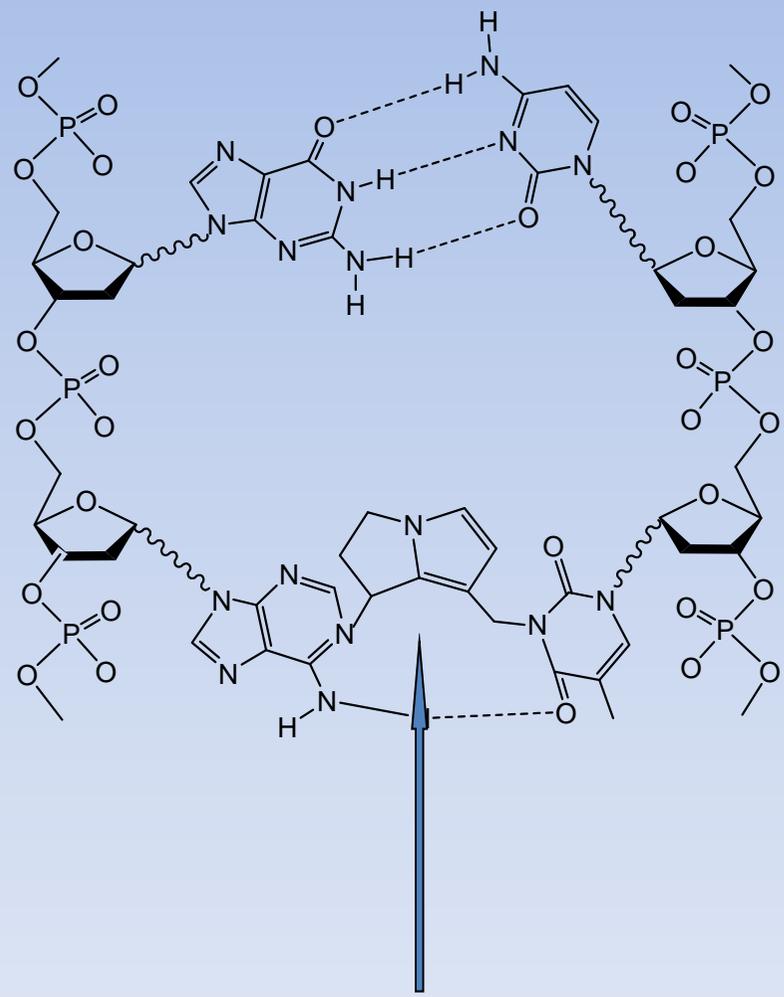
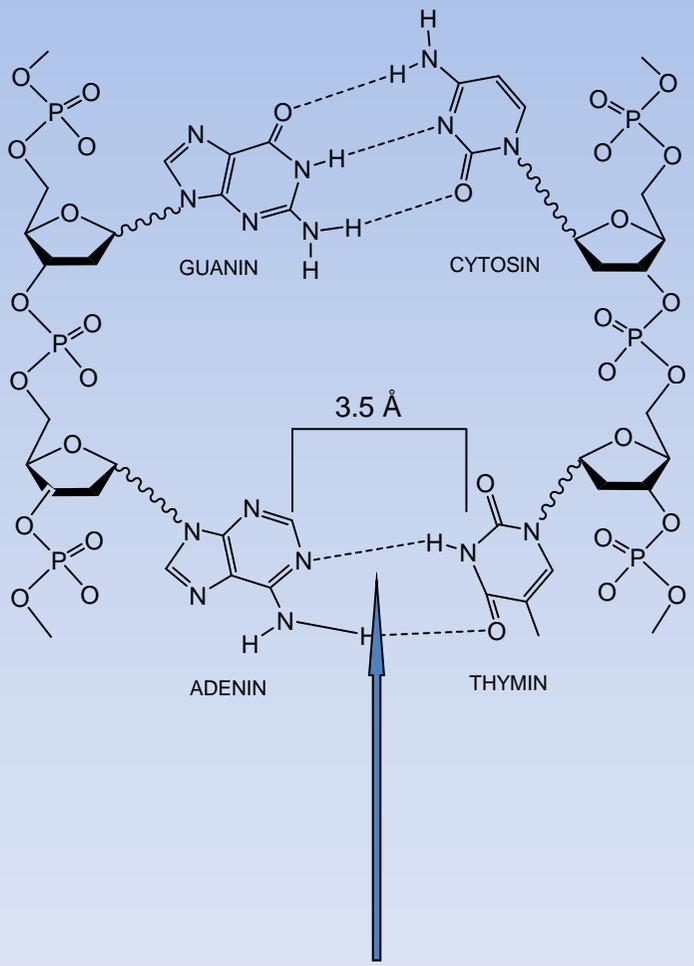
Rinder = gering

Subakute – chronische Intoxikation: für Mensch und Tier = hoch
metabolische Toxifizierung in der Leber:

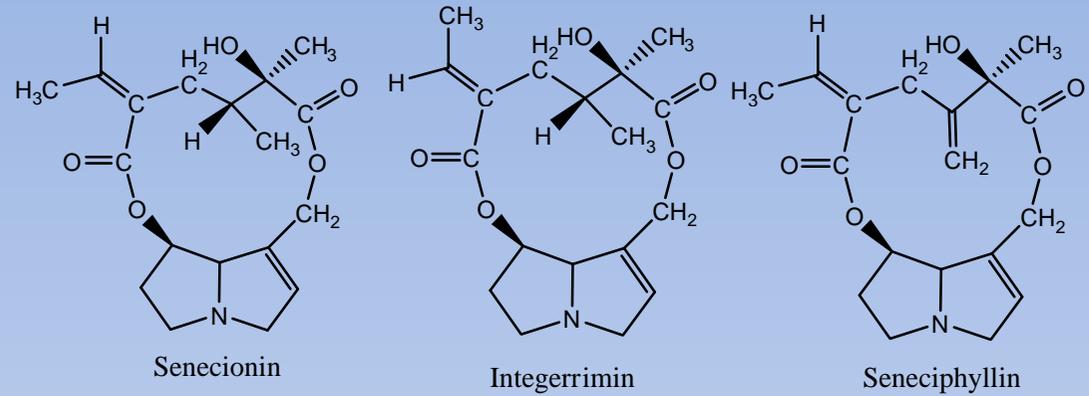
Metabolische Toxifizierung der Pyrrolizidinalkaloide



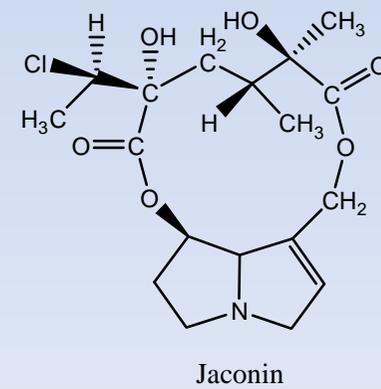
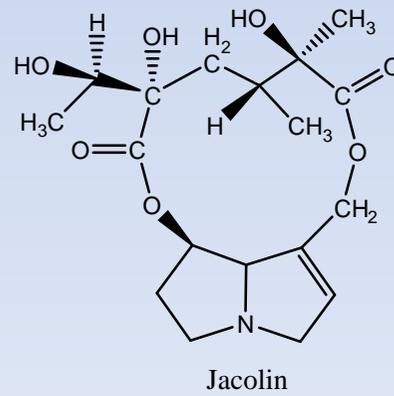
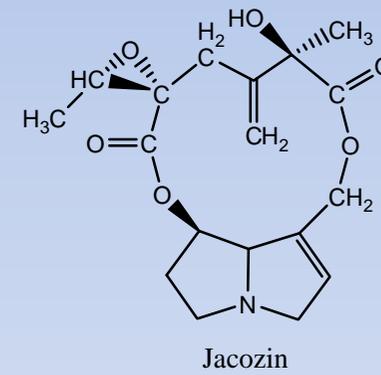
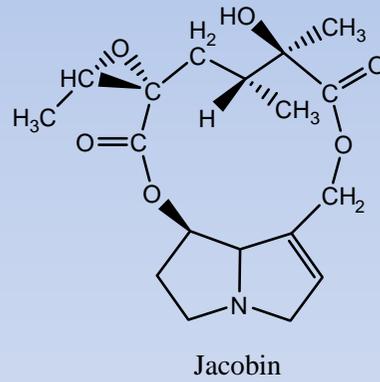






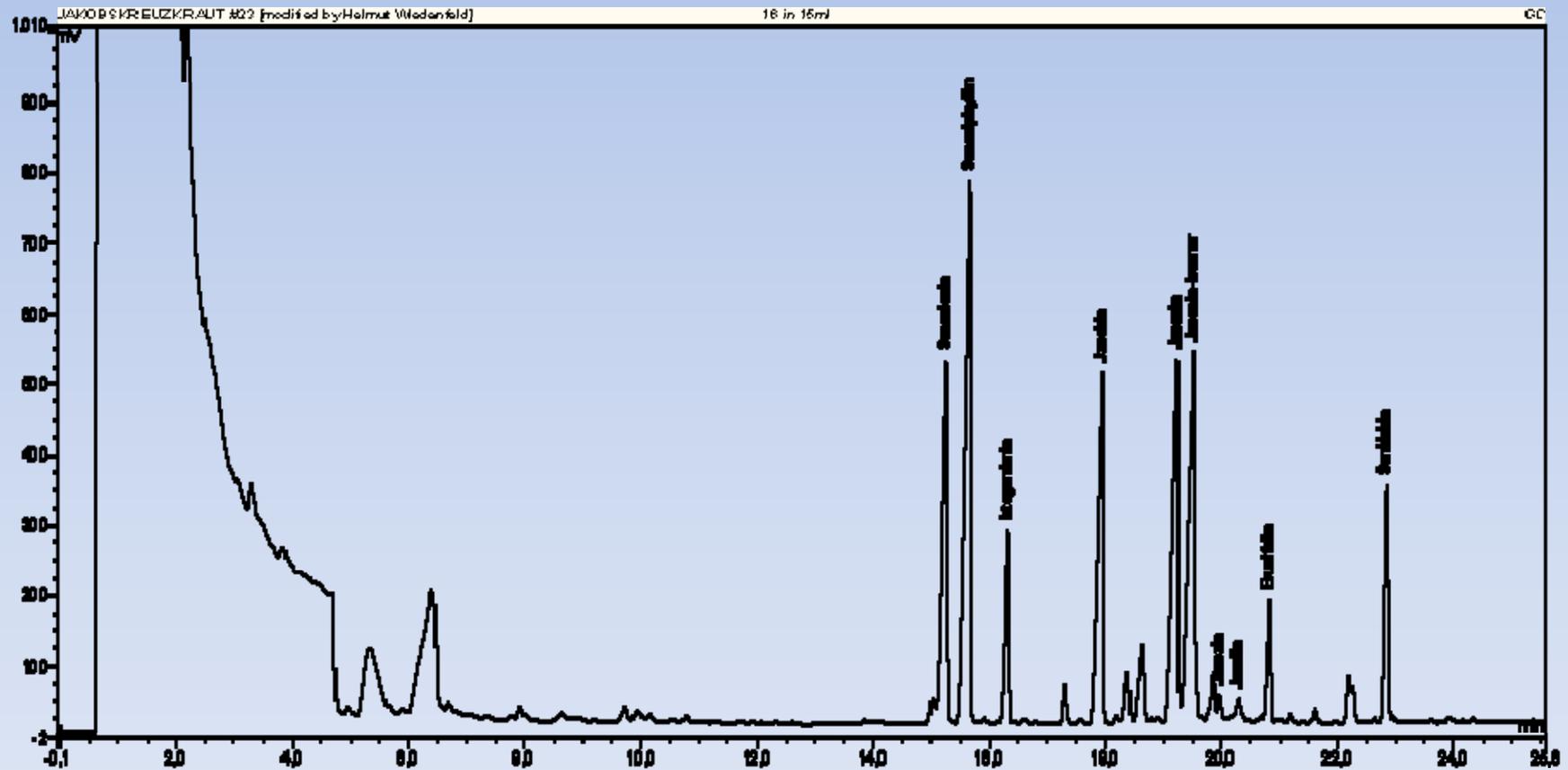


PA from *Senecio jacobaea*:



GC (GC-MS):

Sichere Methode; aber: Probenbereitung kompliziert,
PA müssen reduziert werden;
Sehr empfindlich (Nachweisgrenze < 0,05µg)



Tier - Vergiftungen:

Pferd:



Fallbericht aus der Pathologie: Tod eines Norwegers

M. Brüggemann¹, Ute Niemann¹, H. Wiedenfeld², F. Geburek³ und D.F. Jünnemann⁴

¹ Veterinärinstitut Oldenburg (LAVES-Niedersachsen), Philosophenweg 38, 26121 Oldenburg

² Helmut Wiedenfeld, Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, An der Immenburg 4, 53121 Bonn

³ Klinik für Pferde, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Bischofsholer Damm 15, 30173 Hannover

⁴ Tierärztliche Praxis D.F. Jünnemann, Mühlenstraße 3-5, 49844 Bawinkel



Rind:

Schweiz: massive Vergiftungsfälle auf Almen:
Seneio alpinus

**Amt für Landwirtschaft und Forsten Kempten (Allgäu)
mit Landwirtschaftsschule
Alpenkreuzkraut, Jakobskreuzkraut und Wasserkreuzkraut
- eine Bedrohung für ganze Viehherden -**

Auf extensiv genutzten Grünlandflächen und auf weniger gepflegten Weiden hat sich das gelb blühende Jakobskreuzkraut oder verwandte Arten in den letzten Jahren ansiedeln können. Diese Pflanze stellt jedoch eine tödliche Gefahr dar.

Einer weiteren Zunahme muss daher entgegengewirkt werden (in anderen Ländern z.B. England, Irland, Schweiz ist die Bekämpfung per Gesetz geregelt).



Deutschland: Jung-Kälber mit massiver Leberintoxikation;
Verdacht: Subakute Vergiftung über Muttertiere.

Pa-Vergiftung bei Menschen

Struktur - Dosis

- Echimidin (z.B. aus *Beinwell*): 14,1 µg pro Tag, 120 Tage lang.
dies entspricht 85 mg oder 1,7 mg/Kg bw
sub-chronische Lebervergiftung
- Beinwell-Extrakt : 20 – 30 µg Einnahme als Tee während der
Schwangerschaft: akutes Leberversagen (VOD)
des Neugeborenen
- Heliotrin (aus *Heliotropium*-Samen) als Kontamination im Getreide:
in Afghanistan 8000 Fälle mit massiven Todesfolgen.
Das kontaminierte Brot wurde über einen Zeitraum von 2 Jahren
verwendet. Die ermittelte Gesamtaufnahmemenge betrug
1,46 g pro Person.

Human intoxications :

Location and year	Affected people	Observed damage	Source of PA
South Africa, 1920	11 adult people	Abdominal pain, vomiting, cirrhosis	<i>Senecio illicifolius</i> , <i>S. burchelli</i>
Jamaica, 1954	23 adults	VOD	Bush-teas with <i>Crotalaria fulva</i>
South Africa, 1968	15 children; 10 died	VOD	Bush-teas; <i>Crotalaria</i> sp.?
Venezuela, 1969	5 years old girl	VOD	<i>Crotalaria anagyroides</i> , <i>C. pumila</i> consumed as infusion and as vegetable soup
Kuweit, 1970	Adults	Liver carcinoma	<i>Heliotropium ramosissimum</i> ("Ramram")?
Jamaica, 1970	6 children	VOD	Bush-tea from <i>Crotalaria</i> and <i>Senecio</i> sp.
Iraq, 1970	9 children	VOD	food contaminated by a <i>Senecio</i> spec.
Afghanistan , 1970-72	7200 people	VOD	Wheat contaminated with <i>Heliotropium popovii</i> , ssp. <i>gillianum</i>
India, 1973	486 people	VOD	Cereals contaminated with <i>Crotalaria</i> spp.
Ecuador, 1973	Woman	VOD	Herbal tea with <i>Crotalaria juncea</i>
India, 1973, 1975	4 male people	Endemic ascites	Millet contaminated with <i>Crotalaria</i> spp.
China, 1973, 1978	2 adults	VOD	<i>Gynura segetum</i>
India, 1974-1977	6 people	VOD	<i>Heliotropium eichwaldii</i>
Martinique, 1975	2 children	VOD	Bush-teas with <i>Crotalaria retusa</i> and/or <i>Heliotropium</i> sp.

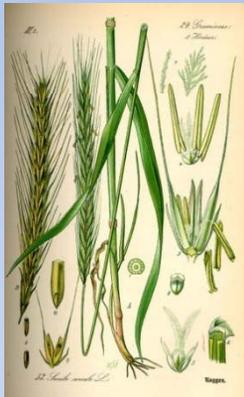
Location and year	Affected people	Observed damage	Source of PA
USA, 1976, 1977	4 children	Vein congestion and necrosis of liver	<i>Senecio longilobus</i>
UK, 1976	Woman	VOD	Maté (Paraguay tea) contaminated with PA of unknown origin
USA, 1984	49 year old woman	VOD	Food supplement containing <i>Symphytum</i> spp. root
China, 1985	4 women	VOD	Herbal tea containing <i>Heliotropium lasiocarpum</i>
Switzerland, 1985	59 years old man and 27 years old son	VOD	Herbal tea consisting of <i>Senecio</i> spp.
Switzerland, 1986	5 days old baby	VOD	Herbal tea containing <i>Tussilago farfara</i> consumed during whole pregnancy
UK, 1986	13 years old boy	VOD	Herbal tea containing <i>Symphytum</i> spp.
Tadjikistan, 1992, 1993	3906 people	Abdominal pain, hepatomegaly, ascites, alteration of consciousness	<i>Heliotropium lasiocarpum</i>
Peru, 1994	38 year old woman	VOD	Herbal tea from <i>Senecio tephrosioides</i>
Spain, 1995	73 years old man	VOD	<i>Senecio vulgaris</i>
Austria, 1995	18 month old boy	VOD	Herbal tea with <i>Adenostyles alliarie</i>
Argentina; 1999	23 old woman	VOD	Herbal tea containing <i>Senecio vulgaris</i>
Germany, 2002	Foetus	VOD	<i>Symphytum</i> spp.



Heilpflanzen, Phytotherapeutika

Huflattich: Kind-Intoxikation

Beinwell: Fetale Intoxikation



Nahrungsmittel, Futterpflanzen

Äthiopien: Kontamination von Getreide durch
Ageratum conyzoides: mehr als 300 Tote

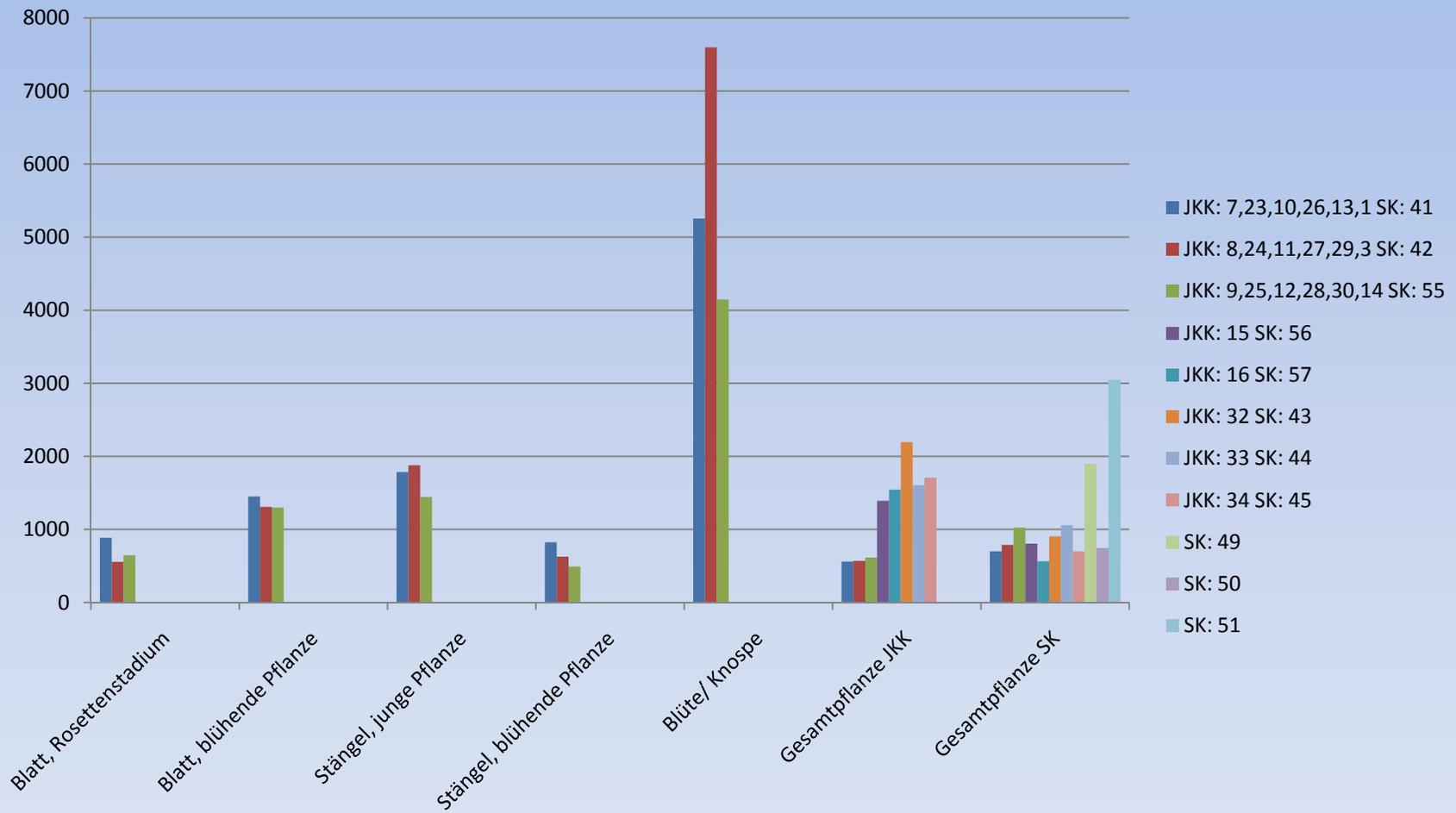


Lebensmittel

Ägypten: PA-haltige Ziegenmilch (von *Desfontaneia*-Kreuzkraut stammend) führte zu schweren Leberschäden bei Kleinkindern.

Deutschland / Niederlande: Honigproben:
in fast 50% aller bislang untersuchten Proben wurden Gesamtgehalte von bis zu 250 µg/ Kg gefunden.

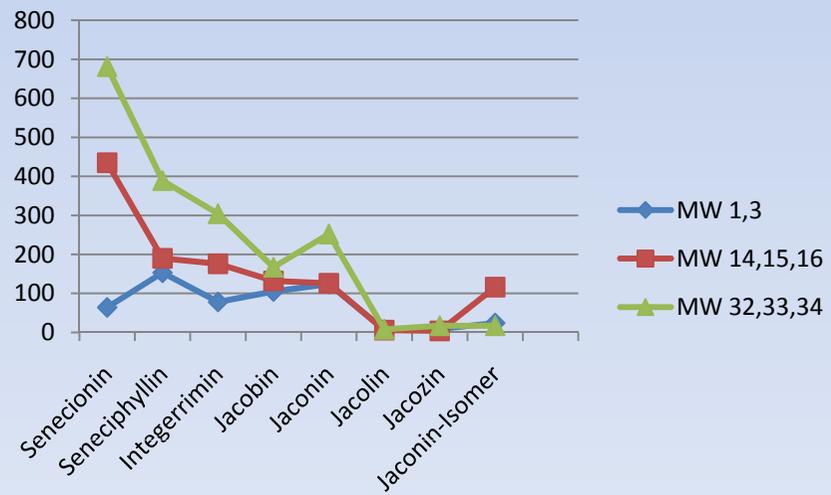
Diagramm: Gehalt in $\mu\text{g PA/1g}$ Pflanzenmaterial von *Senecio jacobaea* (JKK) und *Senecio erraticus* (SK)



Futter / Heu



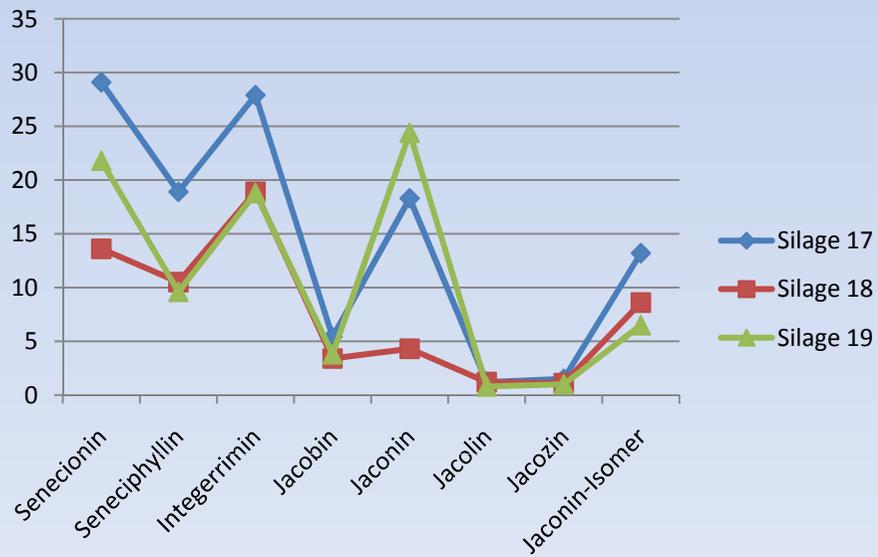
$\mu\text{g PA} / \text{g plant material}$:



Futter / Silage



JKK-Silage: [$\mu\text{g PA/g Silage}$]
dehydration-loss: ~ 80%



Nahrungsmittel / Salat



In 45 g Salat wurden 2608 μg PA gefunden

In Deutschland gilt seit 1992 der Erlass des damaligen BGA; danach dürfen Phytopharmaka, die Pflanzen oder Zubereitungen hieraus enthalten, die PA mit einem 1,2-ungesättigtem Necingerüst aufweisen, nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sichergestellt ist, dass die tägliche maximale Aufnahmedosis an diesen PA den Wert von $1\mu\text{g}$ nicht überschreitet, die Dauer des Einsatzes ist auf 6 Wochen zu beschränken; ist die Einnahmedauer länger, reduziert sich dieser Wert auf $0,1\mu\text{g/Tag}$. Zusätzlich muss der Hinweis angebracht werden: „Nicht anzuwenden in der Schwangerschaft und Stillzeit“ (Bundesanzeiger, 1992).