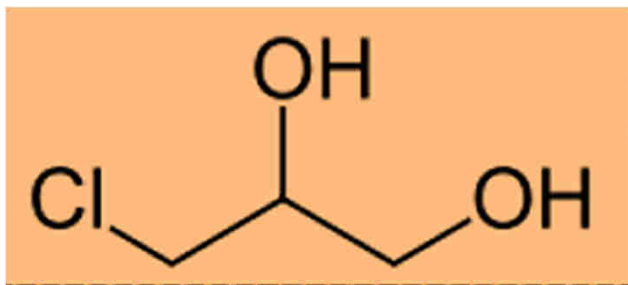


- Nachweis deutlicher Gehalte von 3-MCPD in Paprika-Chips Produkten (2012)
- entsteht aus natürlichen Bestandteilen bei Verarbeitung (u.a. Flüssigwürzen bei Einwirken HCl auf Triglyceride und beim Erhitzen fett- und salzhaltiger Lebensmittel auf hohe Temperaturen (Thermolyse, z.B. beim Backen)
- => Bräunungsgrad korreliert nachweislich mit dem Gehalt an MCPD
- außerdem Bildung vmtl. im letzten Raffinationsschritt der Desodorierung von Ölen
- weitere Eintragsquelle:

Migration aus Verpackungen bei den Epichlorhydrinharze als Nassfest- und Retentionsmittel verwendet werden



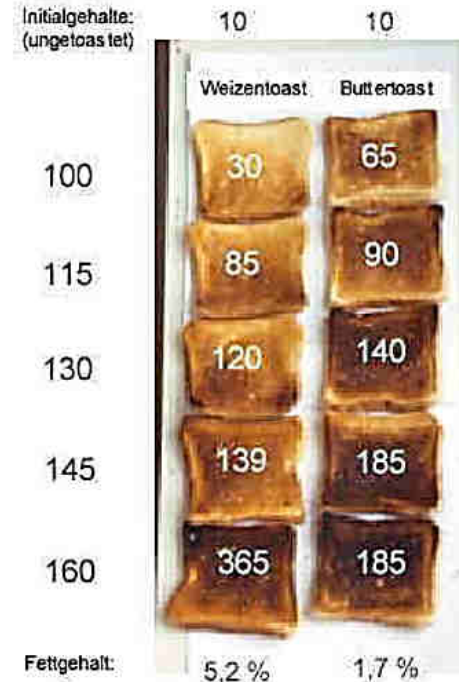
3-MCPD in Toastbrot

Gehalte in µg/kg

Abb. 5

Toastscheiben getoastet in handelsüblichem Toaster (Stufe 5 von 7), 100 sec, 115 sec, 130 sec, 145 sec, 160 sec

Initialgehalte:
(ungetoastet)



Gehalte:

- in Brotkrume, Keksen und Chips MCPD nur $<50\mu\text{g}/\text{kg}$ nachweisbar
- hohe Werte in dunkler Brotrinde: $>400\mu\text{g}/\text{kg}$ und stark geröstetem Toastbrot: $470\mu\text{g}/\text{kg}$
- dunkles Röstmalz: $250\mu\text{g}/\text{kg}$ (->in Bier später jedoch nur Spuren)
- raffinierte Speisefett (Margarine, Öle) sowie Säuglingsanfangs- und -folgenahrung

Toxizität:

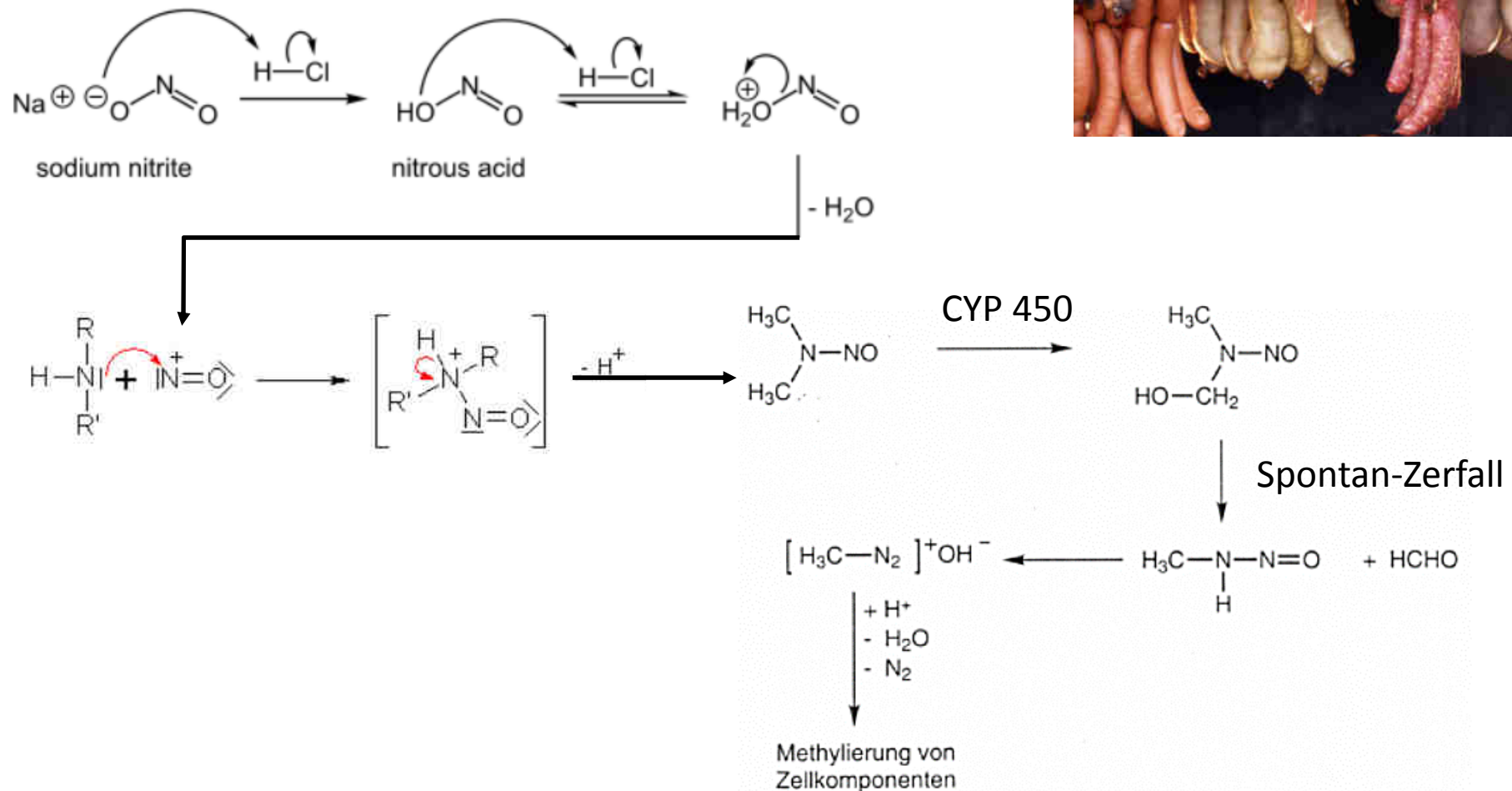
- Nierenhyperplasien im Tierversuch bei hohen Dosen
- Tumore bei Ratten in Langzeitstudien (offensichtlich mit Schwellenwert)
- postulierte neurotoxisches Potential
- WHO/FAO TDI $2\mu\text{g}/\text{kg KG}$
- TDI bei Kindern und Verzehr von sehr dunklem Toast überschreitbar (bei ca. $500\mu\text{g}/\text{kg}$)
- gesetzliche Höchstgehalte für Sojasauce und hydrolysiertes Pflanzenprotein $20\mu\text{g}/\text{kg}$ (= $50\mu\text{g}/\text{kg TM}$)
- für alle anderen Hersteller gilt daneben technologisches ALARA

- 2012 BfR: für MCPD-Ester gilt auch TDI $2\mu\text{g}/\text{kg KG d}$
- MCPD-Ester werden offensichtlich genauso gut wie freies MCPD resorbiert
- Zielorgane MCPD-Ester: Niere und Hoden im Tierversuch
- BfR ab 2014: Monitoringsprogramm auf MCPD-Ester

II.a – 2.7

Food-borne Toxins: Nitrosamine

- Bildung aus sekundären Aminen und Nitrit
- endogene Bildung von Nitrosaminen läuft im sauren Milieu schneller ab als im alkalischen Milieu
- => Nitrosamin-Konzentration kann nach dem Verzehr von Nitrat- und/oder Nitrit-haltigen Speisen im Magen ansteigen
- Nitrosamin-Bildung sinkt bei Zusatz von Vitamin C



- akute Intoxikation mit N-Nitrosaminen: schwere Lebernekrose
- bei Chronischer Exposition zeigen ca. 90% aller Nitrosamine im Tierversuch karzinogene Wirkungen (keine Schwellendosis ableitbar)
- => BfR fordert Zusatzmengen NO_3 und NO_2 aus gesundheitlichen Gründen auf technologisch notwendige Maß zu beschränken

-> Nitrosamine möglicherweise mit eine der Ursachen für Magenkrebs

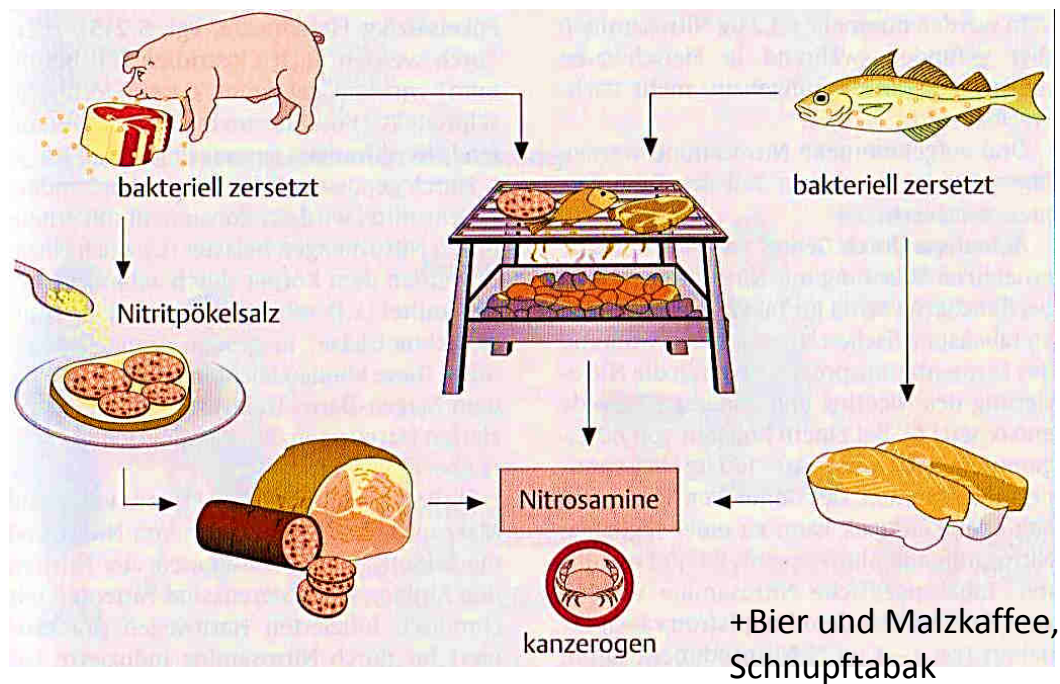


Tabelle 9.11. Nitrosamine in Lebensmitteln

Lebensmittel	Verbindung ^a	Menge µg/kg	Untersuchungsjahr
Frankfurter Würstchen	NDMA	0-84	1972
Fisch, roh	NDMA	0-4	1971, 1972
Fisch, geräuchert und mit Nitrit oder Nitrat behandelt	NDMA	4-26	1971
Fisch, gebacken	NDMA	1-9	1972
Käse (Danish, Blue, Gouda, Tilsiter, Ziegenmilchkäse)	NDMA	1-4	1972
Salami	NDMA	10-80	1972
Schinkenspeck, Rauchfleisch	NDMA	1-60	1975
Pfefferschinken, roh und gebraten	NPYP	4-67	1975
	NPYR	1-78	1975

^a NDMA: N-Nitrosodimethylamin, NPYP: N-Nitrosopiperidin, NPYR: N-Nitrosopyrrolidin.

polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) in Lebensmitteln

Gesamt-PAK in Gemüse: bis $20\ \mu\text{g}/\text{kg}$

Benzo[a]pyren

Benzo[a]pyren in Fleisch: gegrillt bis $50\ \mu\text{g}/\text{kg}$

ungegrillt bis $1\ \mu\text{g}/\text{kg}$

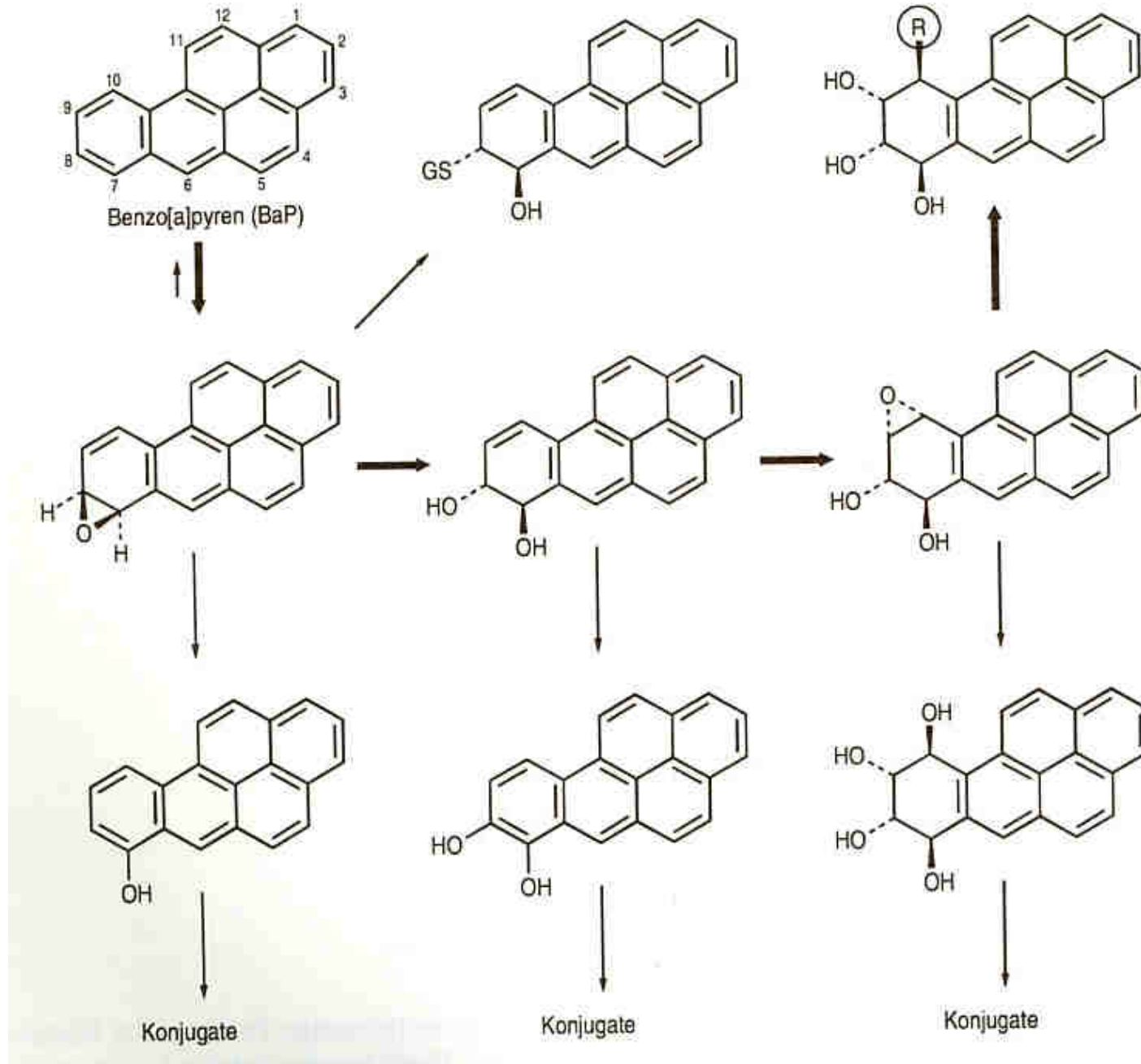
$>400\ ^\circ\text{C}$

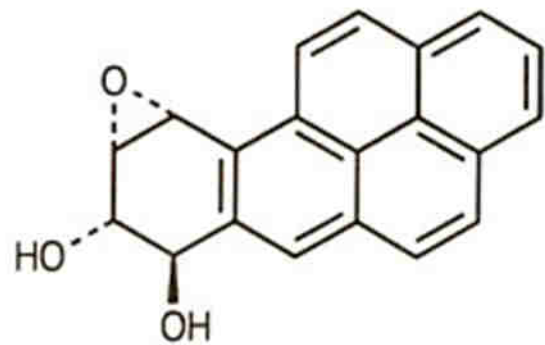
B. Vorkommen und Entstehung von PAK

- Swa 21./27.01.2016: Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe in Bio-Spirulina-Pulver China
- Produktrückruf 18.03.2016: Schneekoppe Leinöl 250 ml Klassik (Schneekoppe GmbH, Schützenstr. 31a, 21244 Buchholz) Überschreitung des Höchstgehaltes für Benzo(a)pyren

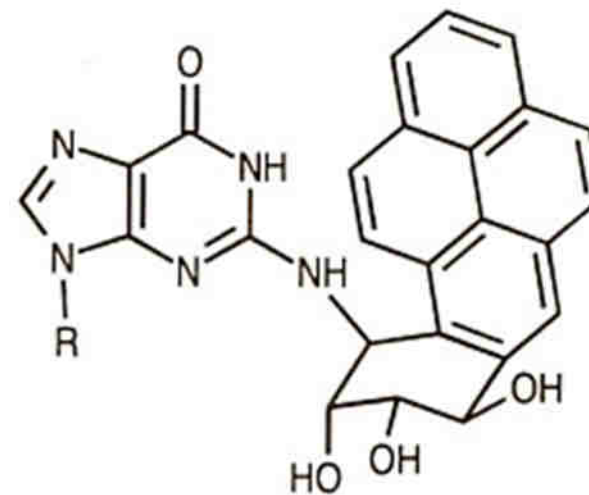
II.a – 2.10

Food-borne Toxins: PAKs – Metabolismus/Giftung

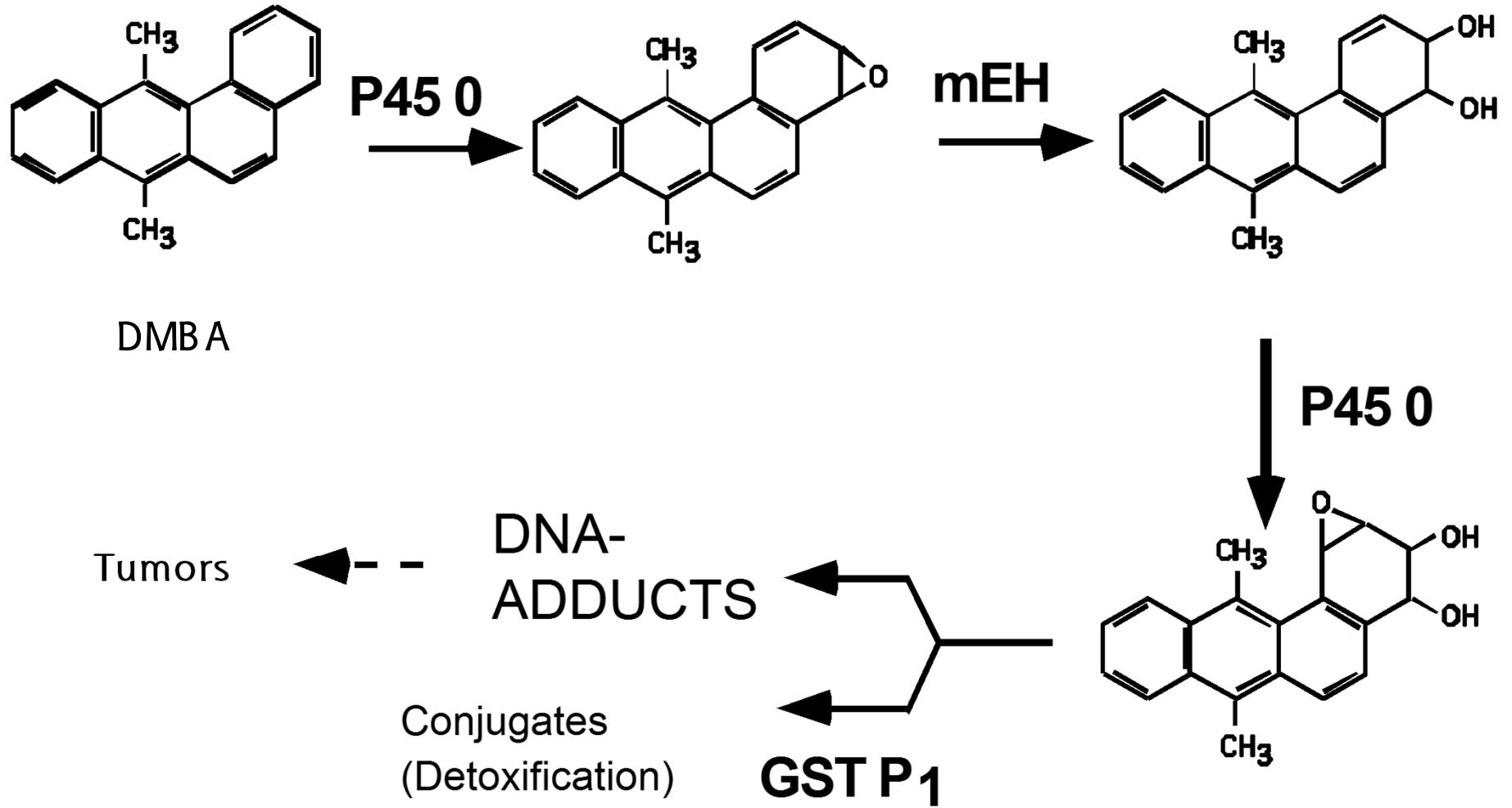




(+)-*anti*-7,8-Dihydroxy-9,10-epoxy-
7,8,9,10-tetrahydro-3,4-benzpyren

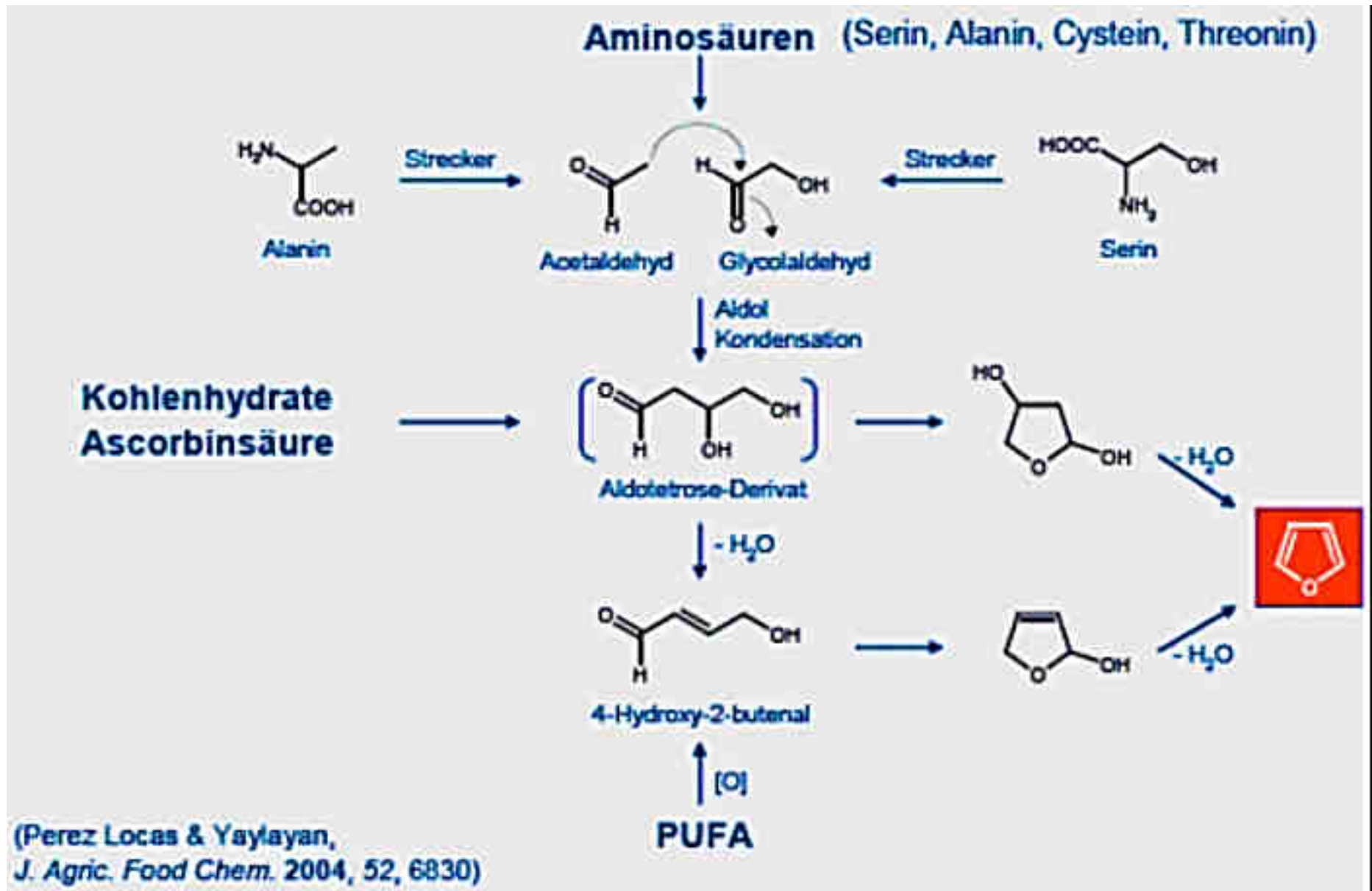


DNA-Addukt: Bindung über N^2 von Guanin



- ähnlich Acrylamid kann Furan in erhitzten bzw. gerösteten LM entstehen
- Vorkommen vorwiegend in: gebratenem Fleisch, Kaffee, Kakao, Brot, gerösteten Haselnüssen, Frühstückscerealien, Popcorn und Babynahrung
- Bildung: Erhitzungsprozess vmtl. via Spaltung von Aminosäuren und Zucker; co-Agentien wie Vitamin C oder PUFAs werden diskutiert
- WHO 1995: Furan Einstufung als möglicherweise krebserregend für den Menschen
- Furangehalt in Babylgläschen kann reduziert werden, indem der Inhalt nach dem Erhitzungsprozess für mehrere Minuten im geöffneten Zustand umgerührt wird
- zur Minimierung gilt das gleiche Prinzip wie bei Acrylamid: ALARA





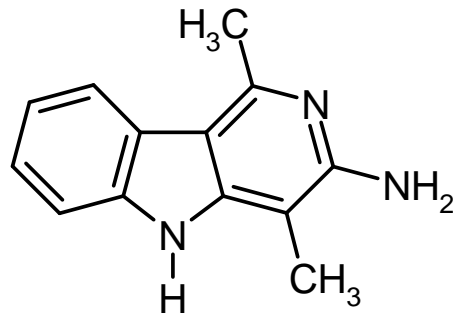
II.a – 2.15

Food-borne Toxins: heterocyclische aromatische Amine (HAA)

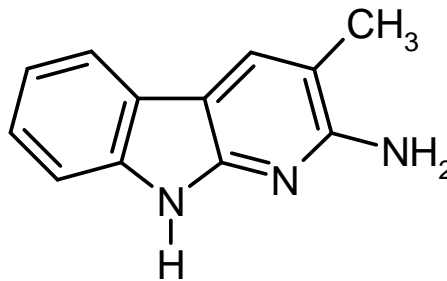
- Entstehung: bei der Zubereitung (Kochen, Braten, Grillen)
- ->Pyrolyse von Tryptophan
- Maillard Reaktion; Beteiligung von Aminosäuren, reduzierenden Zuckern, Kreatin
- Vorkommen: in Spuren ($\mu\text{g}/\text{kg}$) in zubereitetem Fisch, Fleisch, Eiern, pflanzlichem Eiweiß, aber auch in Bier, Wein und im Teer von Zigaretten nachgewiesen



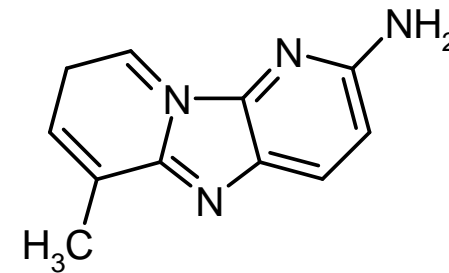
„WHO stuft Wurst als krebserrregend ein“



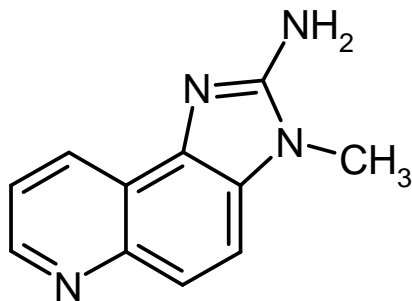
Trp-P-1



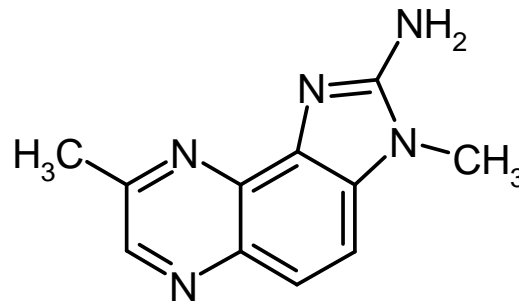
MeAaC



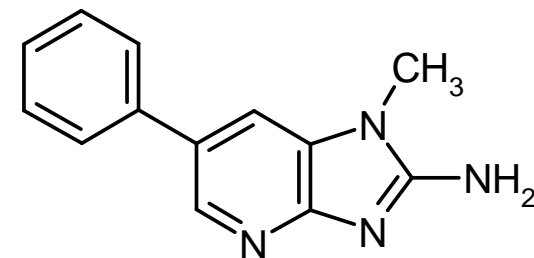
Glu-P-1



IQ



MeIQx



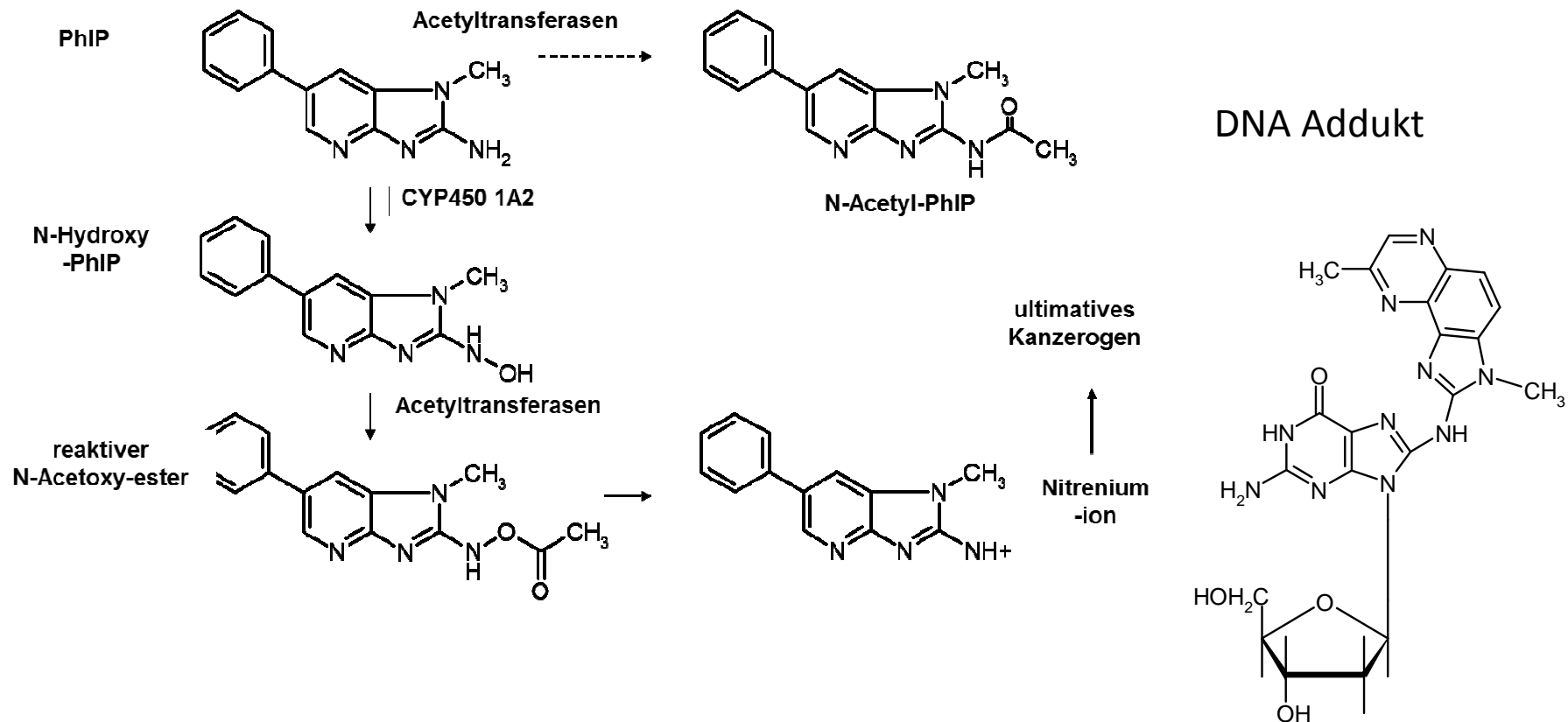
Phenylimidazolpyridin

PhIP

II.a – 2.16

Food-borne Toxins: heterocyclische aromatische Amine (HAA)

- starke Mutagenität in bakteriellen Testsystemen (z.B. Ames test) nach metabolischer Aktivierung
- kanzerogen im Tierversuch (Ratte, Maus, bei Gabe hoher Mengen im Futter, 0,01 - 0,06%)
- IQ kanzerogen bei Affen
- Metabolische Aktivierung -> Tumoren in verschiedenen Organen und Geweben, Colon häufiges Zielorgan

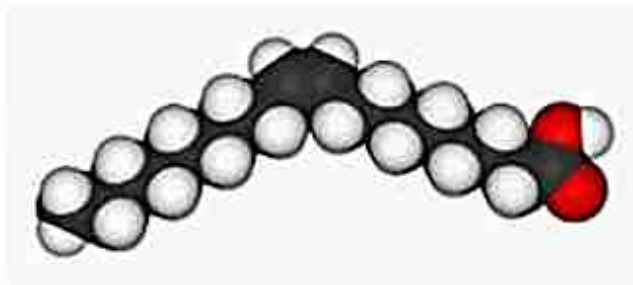




Grenzwert in
Dänemark 2% vom
Gesamtfettgehalt

- ungesättigte Fettsäuren mit mindestens einer Doppelbindung in *trans*-Konfiguration
- von cis- zur trans- Konfiguration -> Krümmung im Molekül verschwindet
=> Fettsäuren können somit dichter und stabiler „gepackt“ werden
=> Änderung physikalischer und biologischer Eigenschaften (Membranen)
- drei Quellen:
 - mikrobiell (Pansen),
 - bei Ölhydrierung (Margarine),
 - durch Erhitzen (Braten, Backen $T > 130^{\circ}\text{C}$)

cis-Fettsäure

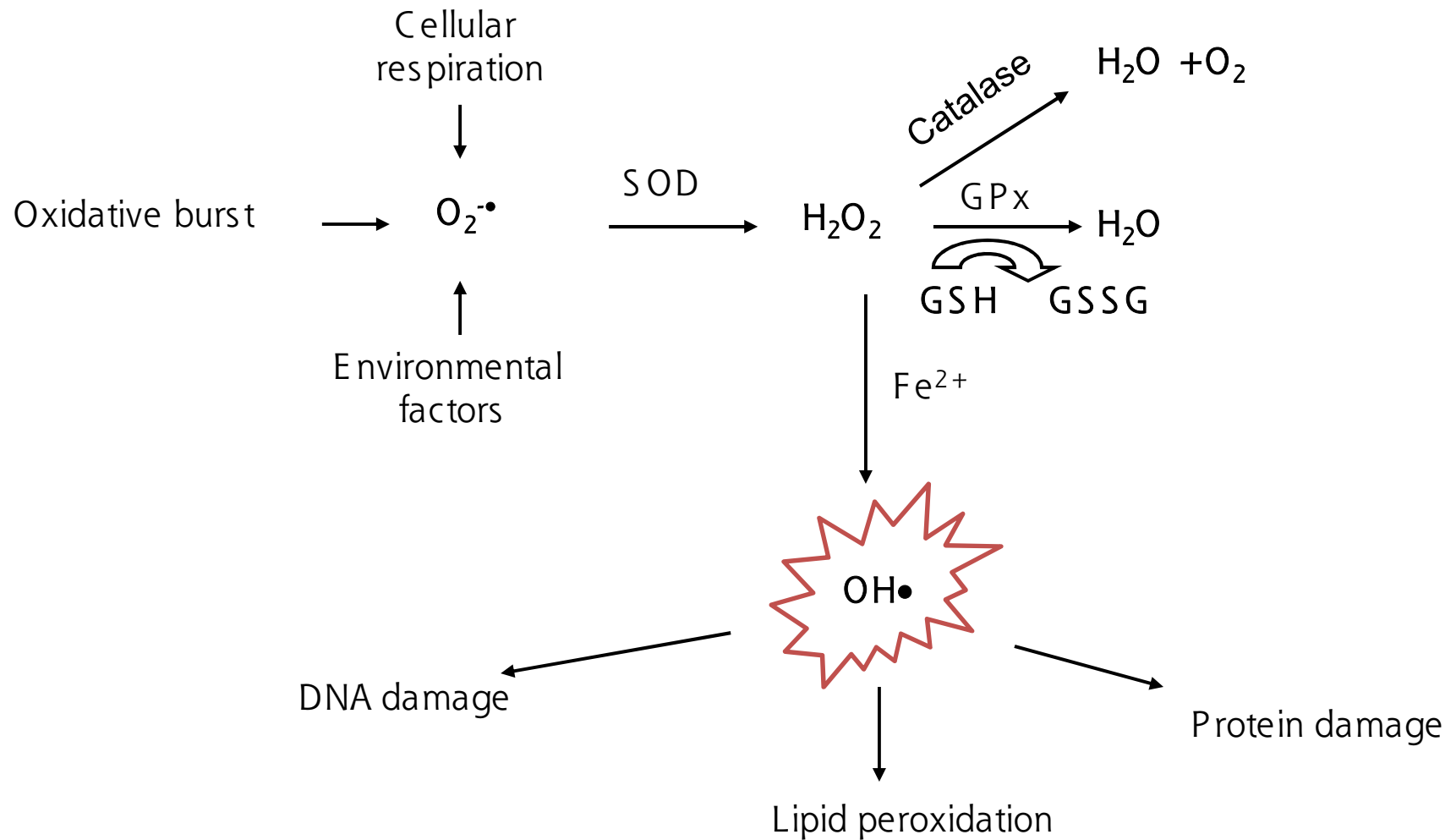


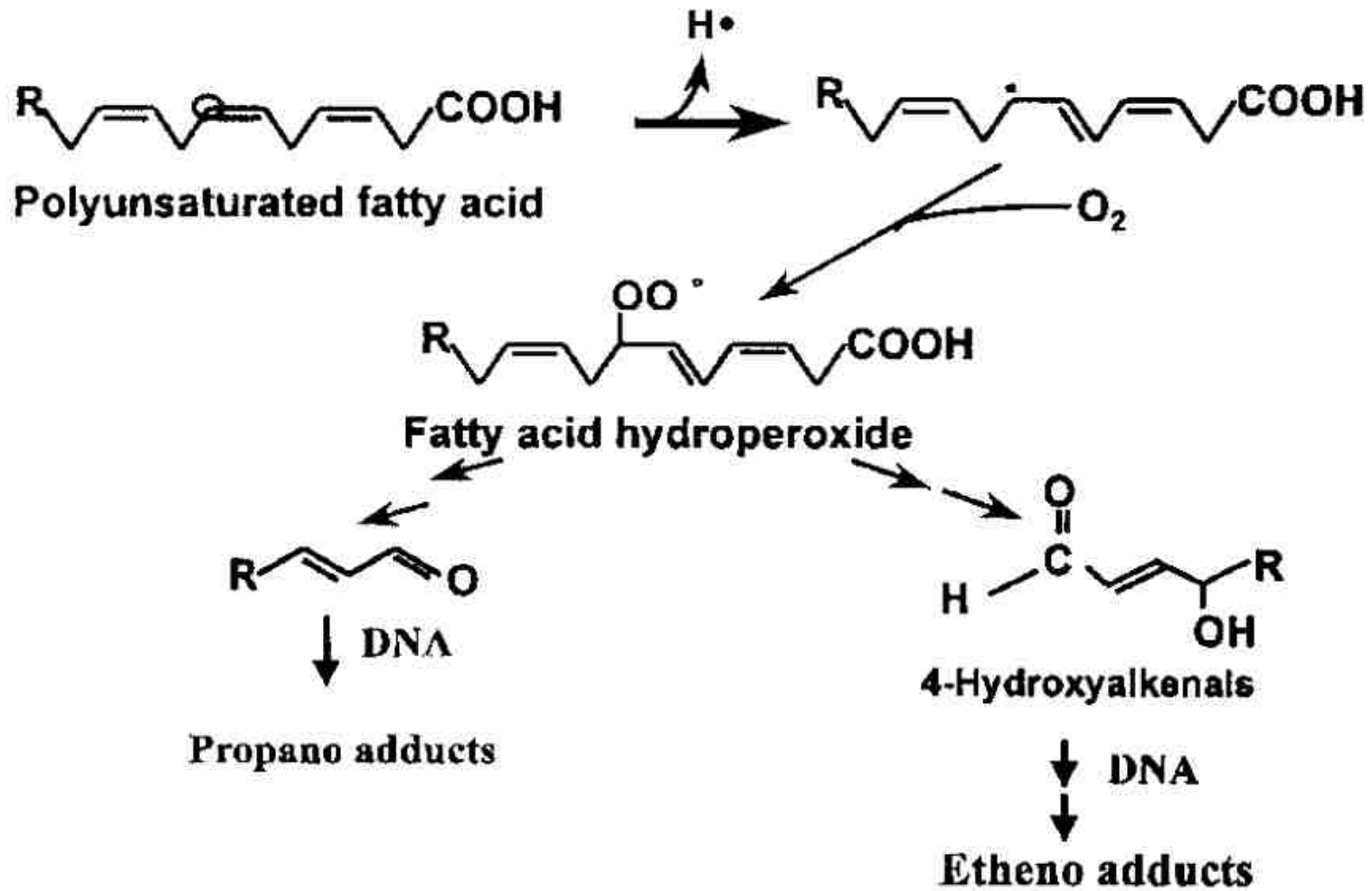
trans-Fettsäure

Toxikologie:

- Verdauung, Resorption und Metabolismus ähnlich cis-Fettsäuren
- keine selektive Akkumulation in bestimmten Geweben bekannt
- Hinweise, dass trans-Fettsäuren Enzyme (v.a. Desaturasen) hemmen können
=> Hemmung der Umwandlung essentieller Fettsäuren möglich
-> klinisch/physiologisch bei normaler Ernährung allerdings nicht relevant
- können LDL-Cholesterinspiegel und Gesamt-Triglyceride im Blut erhöhen und den HDL-Spiegel senken => erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- bei erhöhter Aufnahme Wechselwirkungen mit Entzündungsmediatoren möglich (TNF, IL-6, CRP) => Risiko für Arteriosklerose, Diabetes und Herzerkrankungen
- BfR schätzt Risiko durch trans-Fettsäuren als geringer ein als Risiko durch gesättigte Fettsäuren

Cellular damage by reactive oxygen species



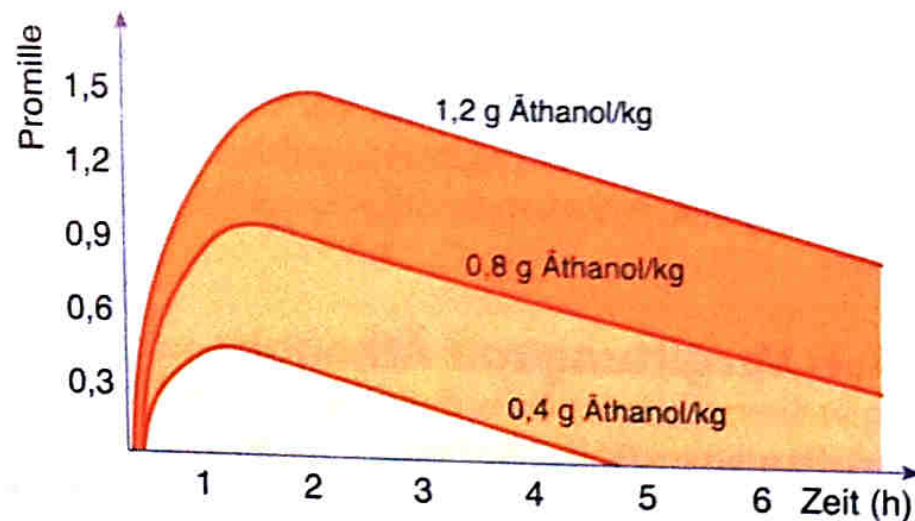


-> durchschnittliche Konsummengen der deutschen Bevölkerung pro Kopf und Jahr



II.a – 3.1

Toxine in Genussmitteln: Ethanol und Methanol

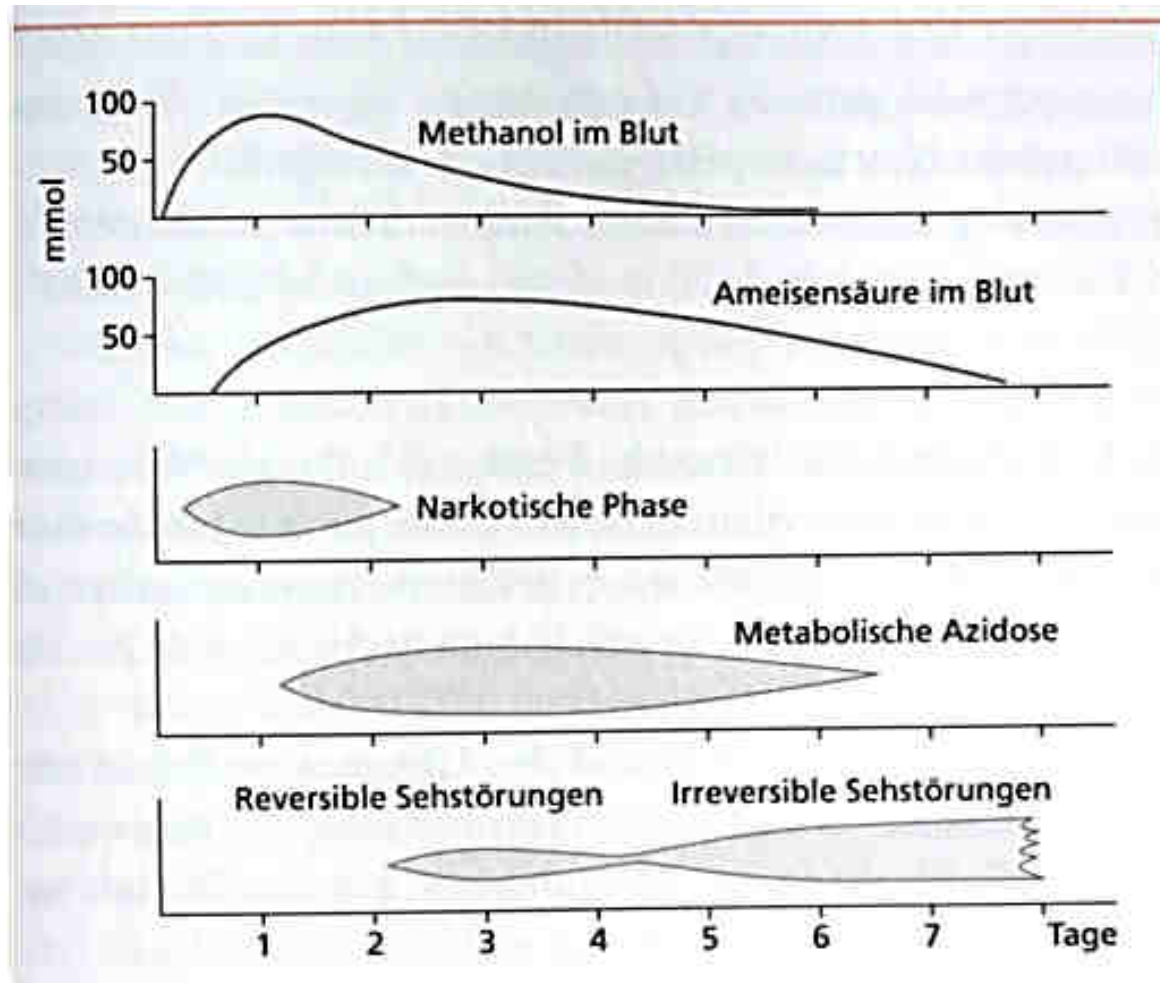


Aufgenommene Menge Äthanol in Gramm =
 $\text{kg Körpergewicht} \times 0.7 \times \text{Blutalkohol-Promille}$
 oder umgeformt:

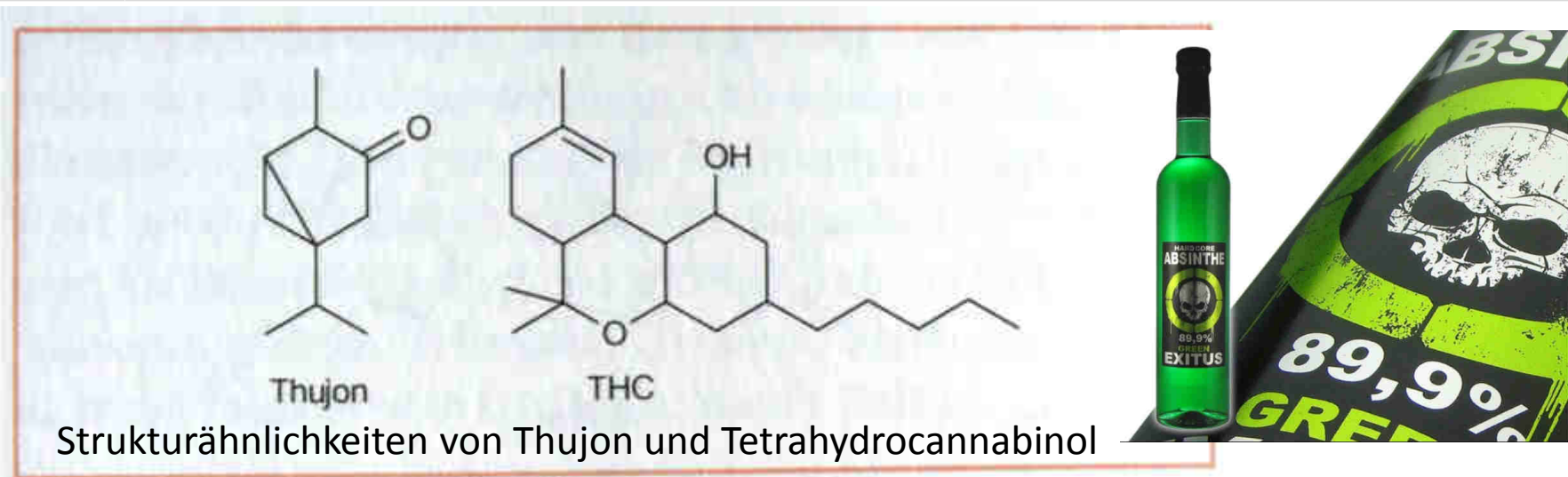
$$\text{Promille} = \frac{\text{aufgenommener Alkohol (g)}}{r \times \text{Körpergewicht}}$$

Promille	Symptome
0,2	Reflexe, Aufmerksamkeit gesteigert
0,5	Finger-Nase-Versuch gestört, Rombach positiv
0,6	Beginnende Sprechstörung, Raum- und Gleichgewichtssinn vermindert
0,8	Grenze der Fahrtüchtigkeit, Reaktionszeit nimmt ab
1,0	Selbstbewusstsein und Libido nehmen zu, Euphorie, Redefluss
1,5	Zurechnungsfähigkeit aufgehoben, Bewusstseinstäubung, Aggressivität, Potenz nimmt ab, schwere motorische Koordinationsstörungen
2,0	Amnesie
3,0	Narkose
3,5	Areflexie, Lebensgefahr
4,5	Todesgefahr

-> Kambodscha: 19 Todesfälle und 172 Erkrankungen durch Reiswein mit hohen Anteilen an Methanol 15. Dezember 2015



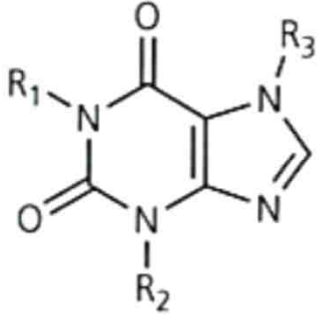
○ **Abb. 2.1.4** Schematischer Verlauf einer akuten Methanolintoxikation. Zeitlicher Verlauf und Ausprägung der Kardinalsymptome sind abhängig von den Gewebekonzentrationen an Methanol und Ameisensäure. Nach Dekant u. Vamvakas 2005



- Absinth: Anis, Fenchel, Zitronenmelisse, Wermut -> Thujon = Absinthol
- toxisch relevant v.a. alpha-Thujon
- vmtl. Modulation GABA-A-Rezeptor und Verminderung Empfindlichkeit 5-HT₃-Rezeptor (Serotonin)
- Wirkung am THC-Rezeptor nicht bestätigt
- Hepatotoxisch: Thujon erhöht Produktion Porphyrinen in Leber => v.a. gefährlich bei genetisch bedingten Fehlern in der Häm-Synthese
- Summe Thujon in Spirituosen reglementiert



Swa 15./19.01.2016: überhöhter Coffeingehalt im Energydrink mit Koffein aus USA.



Derivat	R ₁ - methy- liert	R ₂ - methy- liert	R ₃ - methy- liert	ZNS- stimu- lierende Wirkung	Herz- wir- kung	Broncho- und Vaso- dilata- tion	Skelett- muskul- atur- stimu- lation	Diu- rese
Coffein	CH ₃	CH ₃	CH ₃	+++	+	+	+++	+
Theo- phyllin	CH ₃	CH ₃	H	+++	+++	+++	++	+++
Theo- bromin	H	CH ₃	CH ₃	-	++	++	+	++

- Coffein: Alkaloid pflanzlicher Produkte (Kaffee- und Kakaobohnen, Teeblättern, Guarana-Beeren (*Paullinia cupana*) und Cola-Nüsse)
- hat lange Geschichte im menschlichen Verzehr und wird als Ingredienz in zahlreichen Lebensmitteln (Backwaren, Speiseeis, Bonbons, Getränken) zugesetzt
- v.a. in „Energydrinks“ vorhanden und in Kombination mit Synephrin in Nahrungsergänzungsmitteln nachgewiesen, die zum Gewichtsverlust und zur Steigerung (sportlicher) Leistungen angeboten werden

II.a – 3.5**„Toxine“ in Genussmitteln: Methylxanthine – physiologische Wirkungen**

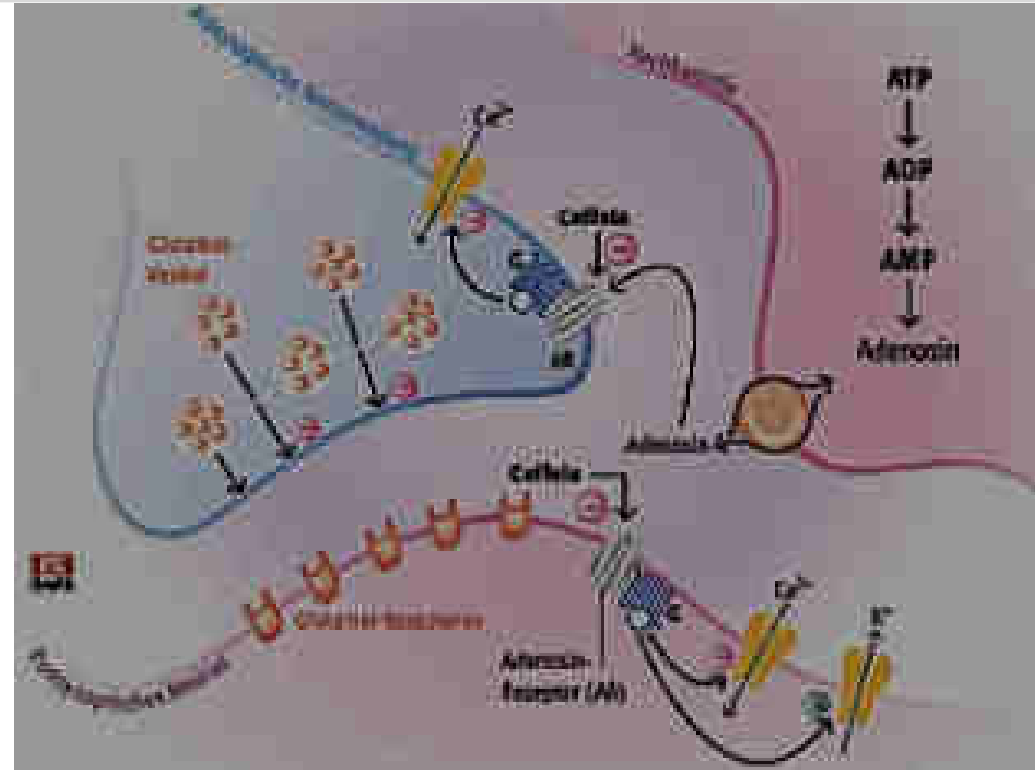
Pharmakologische Wirkung	IC ₅₀ -Wert [μmol/l]	Klinische Wirkung
Hemmung der Adenosinrezeptoren	30	Diurese Ausscheidung von Wasser und Natrium
Hemmung der Phosphodiesterasen	700	Hemmung der Thrombozyten- aggregation
Freisetzung von intrazellulär gespeichertem Calcium	3000	Zittern Unruhe Tachykardie

IC₅₀: Mittlere inhibitorische Konzentration

- >NDA-Panel der EFSA [Stand 2015]:

- Einzeldosis Coffein bis zu 200 mg (etwa 3 mg/kg KG für einen Erwachsenen mit 70 kg) aus allen Quellen kein Anlass zu Bedenken für die allgemeine und gesunde Erwachsenenpopulation
- Coffeintagesdosis aus allen Quellen bis zu 400 mg/Tag (5,7 mg/kg KG/ Tag für einen Erwachsenen von 70 kg) kein Anlass zu Bedenken für gesunde Erwachsene
- gewohnheitsmäßige Aufnahme von Coffein aus allen Quellen bis zu 200 mg/Tag zeigen bislang keine nachteiligen Auswirkungen auf den Fetus (Schwangere)
- Stillende mit Coffeinaufnahme von 200 mg/Tag geben etwa 0,3 mg/kg Körpergewicht an die Säuglinge weiter –>ein Wert, der zehnfach unter einer noch „sicheren“ Dosis von 3 mg/kg KG für Kleinkinder liegt
- SCF 2015: derzeit keine „kritischen“ Hinweise zur Interaktion zwischen Coffein und Alkohol

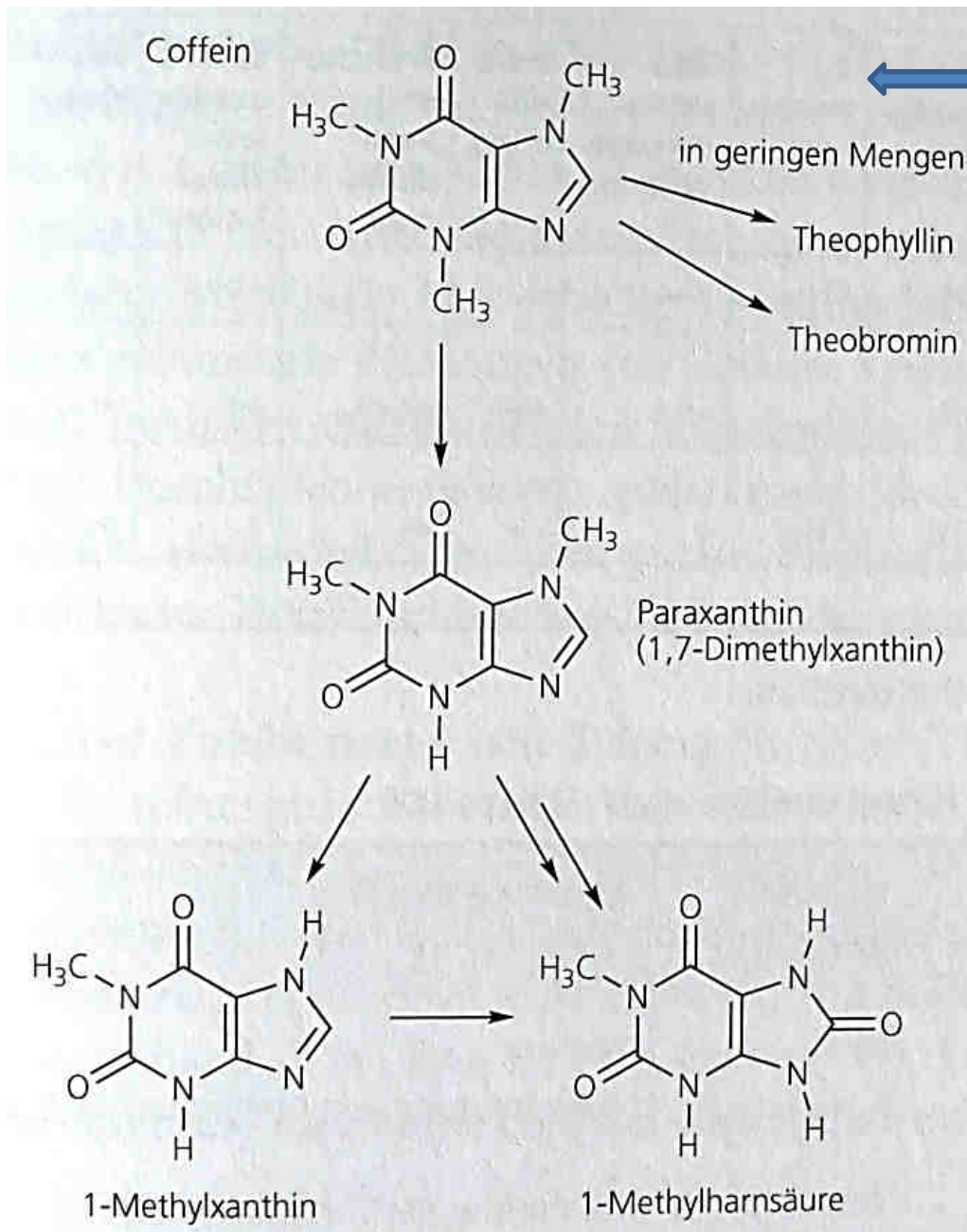
- ▶ Eine Tasse Filterkaffee (200 ml): 90 mg,
- ▶ eine handelsübliche Dose eines Energiegetränks (250 ml): 80 mg,
- ▶ ein Espresso (60 ml): 80 mg,
- ▶ eine Tasse schwarzer Tee (220 ml): 50 mg,
- ▶ eine handelsübliche Dose Cola (355 ml): 40 mg,
- ▶ eine halbe Tafel Zartbitterschokolade (50 g): 25 mg und
- ▶ eine halbe Tafel Vollmilkschokolade (50 g): 10 mg.



- Coffein ähnlich Adenosin - > Wirkung an selben Rezeptoren - aber als Antagonist
- induziert selbst keine Wirkung, sondern verhindert den Zutritt von Adenosin zum Rezeptor => schwächt dosisabhängig Wirkungen von Adenosin ab oder hebt sie vollständig auf
- meisten Wirkungen von Coffein resultieren aus einer Blockade der Adenosin-Rezeptoren
- Adenosin drosselt im Gehirn Freisetzung bestimmter Neurotransmitter, die in den Synapsen für die Weiterleitung eines Nervenreizes zuständig sind (u.a. Hemmung der Freisetzung von Glutamat und Dopamin)
- da Coffein einen Großteil der Adenosin-Rezeptoren besetzt, wird diese Hemmung teilweise aufgehoben => vermehrte Ausschüttung der Transmitter, wodurch die Erregungsweiterleitung von Nervenimpulsen erleichtert wird => zentral erregende Wirkung von Coffein

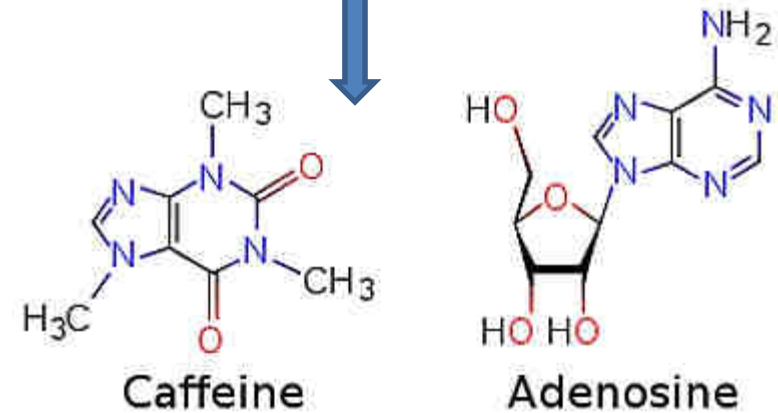
II.a – 3.7

„Toxine“ in Genussmitteln: Methylxanthine – Metabolismus



Metabolismus von Coffein

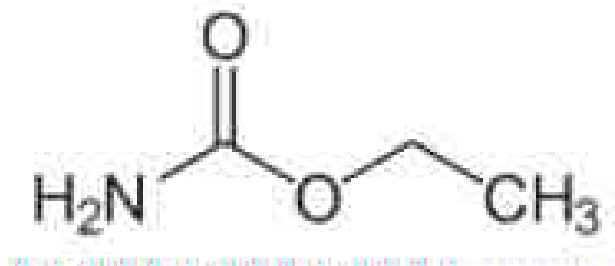
chemische Ähnlichkeit von Coffein und Adenosin



II.a – 3.8

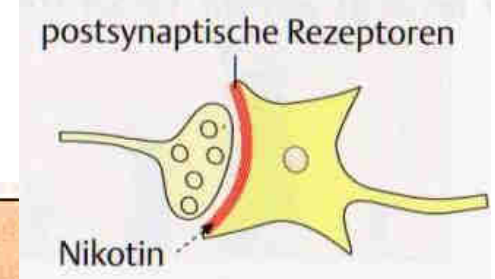
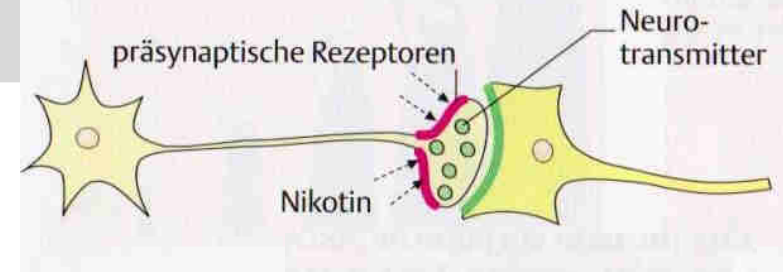
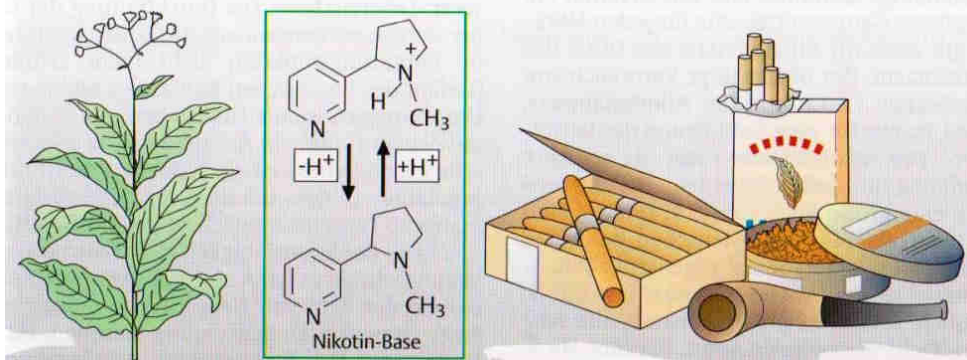
Toxine in Genussmitteln: Ethylcarbamat

- Vorkommen: v.a. in alkoholischen Getränken wie Wein, Bier und sonstigen Spirituosen, v.a. solche, die aus Steinfrüchten (Pflaumen, Kirschen, Mirabellen, Aprikosen) hergestellt werden
- untergeordnet auch in fermentierten Lebensmitteln: Brot, Sojasoße und Joghurt
- postulierter Mechanismus der Bildung:
 - Blausäureglykoside der „Kerne“ von Steinobst werden bei Herstellung von Steinobstbränden und -trestern freigesetzt und zu Blausäure/Cyaniden abgebaut
 - via Lichteinfluss wird Cyanid zu Cyanat oxidiert
 - Cyanat reagiert mit Ethanol zu Ethylcarbamat
- Ethylcarbamat als krebserzeugend für den Menschen eingestuft
- toxikologisch vmtl. erst bei „höherem“ Alkoholkonsum o.g. Spirituosen relevant
- bislang kein Höchstgehalt für Ethylcarbamat in Lebensmitteln
- 2010 EU-Kommission: Monitoring-Programm initiiert mit einer Einführung eines „Zielwerts“ von 1.000 µg/Liter in Spirituosen aus Steinfrüchten
- => bei Überschreitungen sollen Minimierungsmaßnahmen eingeleitet werden.
- für Blausäure in Steinobstbränden und -trestern gilt Höchstgehalt von 70 mg/L



II.a – 3.9

Toxine in Genussmitteln: Nicotin - Wirkungen



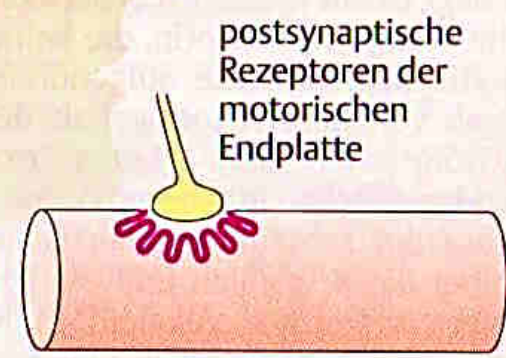
Erregung der Area postrema
↓
Übelkeit, Erbrechen

Freisetzung von Transmittern

Freisetzung von Adiuretin

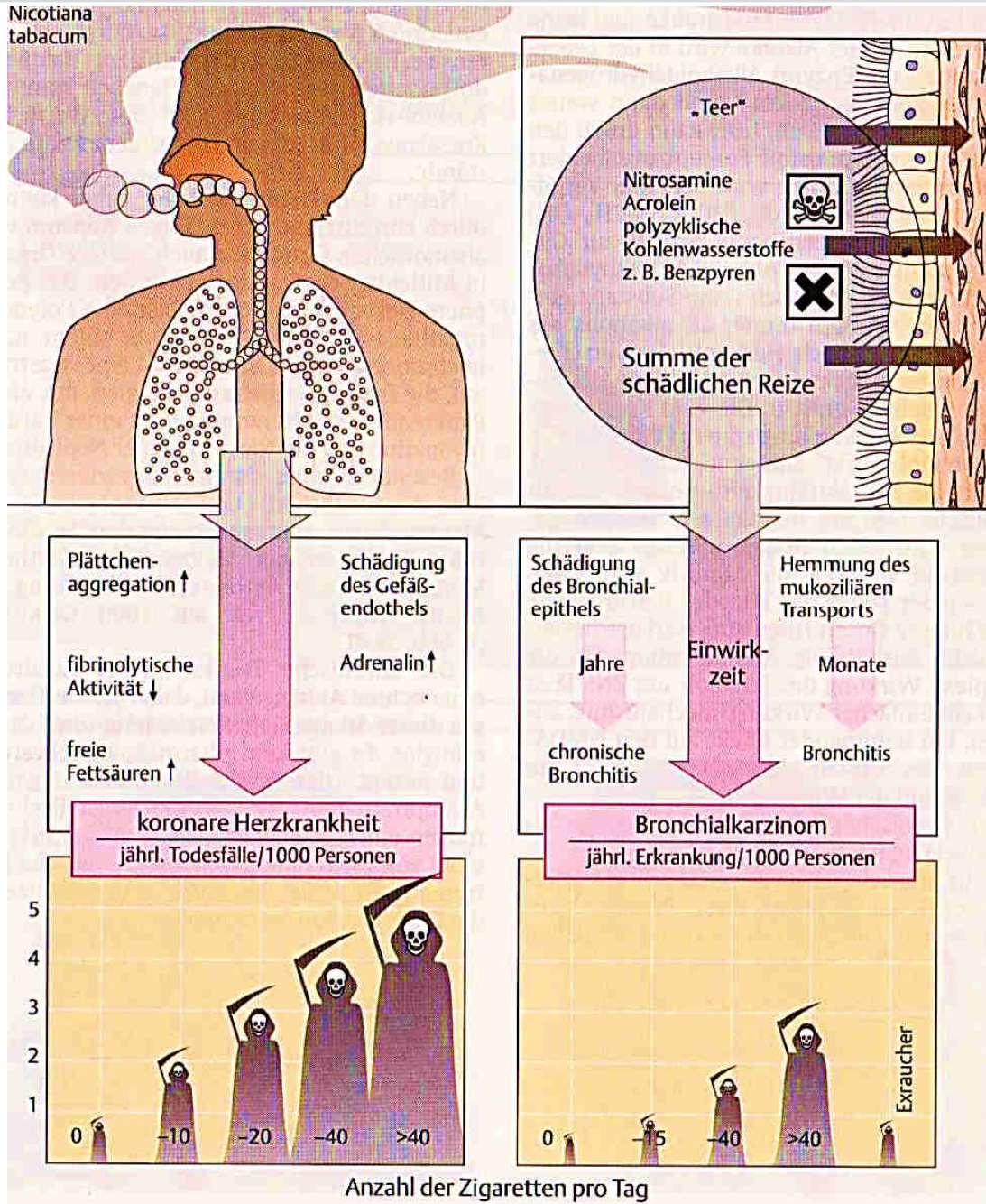
überwiegend präsynaptische Rezeptoren

Sensibilisierung für Druck-Temperatur-Schmerz-Empfindung



II.a – 3.10

Toxine in Genussmitteln: Toxizität von Tabackrauch





II.a – 4.1

Pflanzengifte: Hülsenfrüchte - Lektine

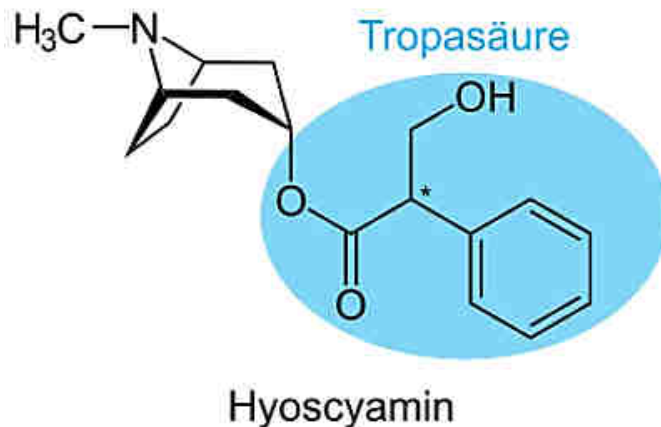
- Paternostererbse (*Abrus precatorius*) mit Abrin ein pflanzliches Toxin - >zählt zu den tödlichsten Giften überhaupt
- tödliche Dosis ca. 0,1 bis 1000 µg/kg KG
- chemisch ist Abrin ein Lektin, ist mit dem Ricin verwandt
- Abrin ist Hemmstoff der Proteinbiosynthese
- Lektine =Gruppe von Glycoproteine v.a. in Leguminosenarten vorkommend
- Lektine sind im nativem Zustand häufig giftig für den Menschen (Gastroenteritis)
- werden allerdings durch Kochen i.d.R. irreversibel inaktiviert
- =>z.B. Gartenbohnen mit giftigen Lektinen können nur gegart konsumiert werden
- Giftigkeit Lektine - >verklumpen rote Blutkörperchen (sog. Hämagglutinine)
- infolge der Hämagglutination können Gefäße verstopfen
- Symptome: Kopfschmerzen, Erbrechen, Durchfall sowie Magen- und Darmbeschwerden,
- in extremen Fällen ist Verzehr tödlich (s.o. Paternostererbse)
- leichte Vergiftungssymptome treten rasch ein,meist ein bis drei Stunden nach Verzehr und verschwinden meist ebenso rasch wieder,etwa drei bis vier Stunden nach dem Einsetzen



II.a – 4.2

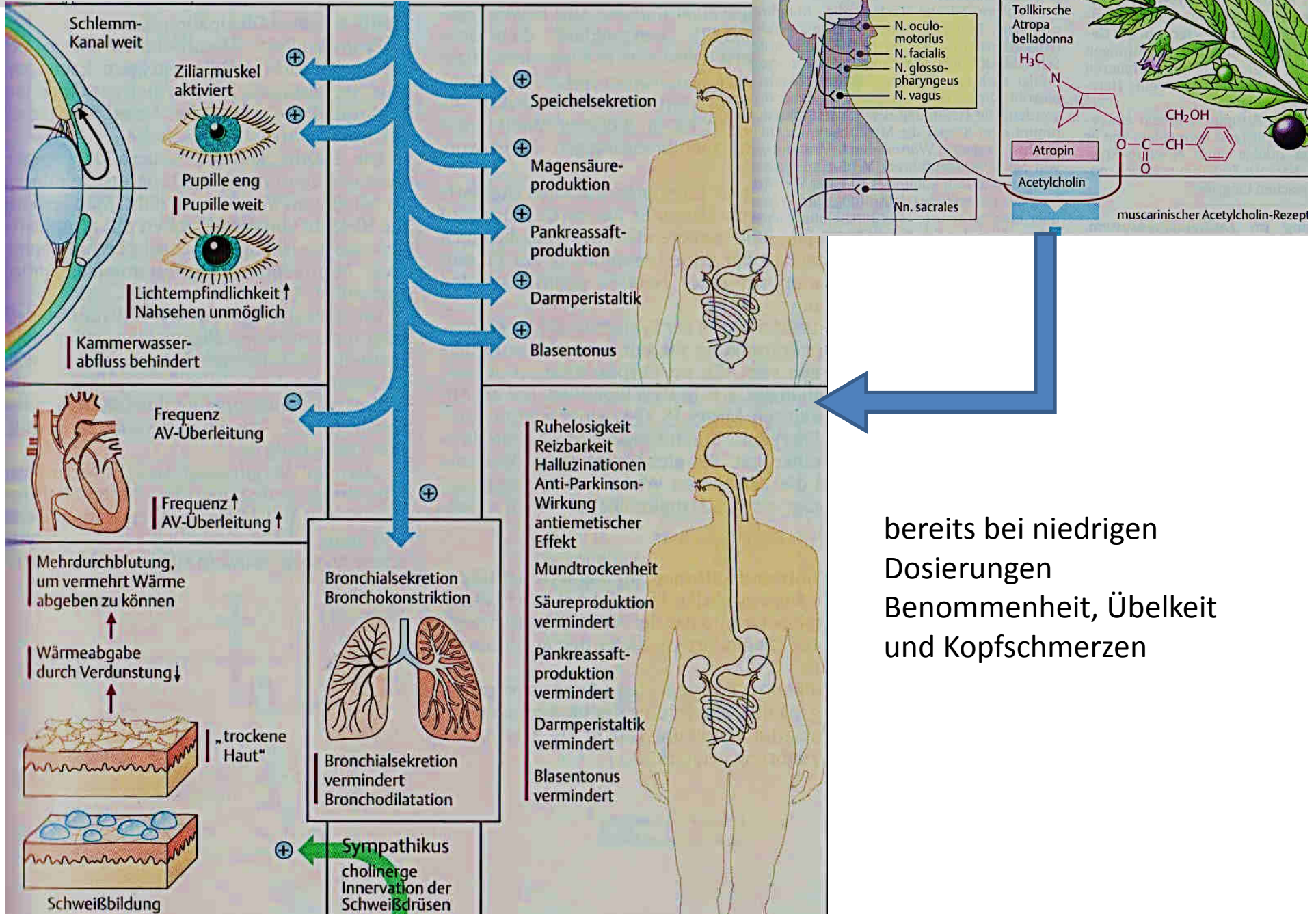
Pflanzengifte: Tropanalkalodide

- 200 verschiedene Tropanalkaloide in Pflanzen (u.a. Bilsenkraut, Stechapfel, Tollkirsche)
- einige dieser Alkaloide werden auch als Arzneistoffe eingesetzt (z. B. Atropin, Hyoscyamin, Scopolamin)
- Alnatura GmbH Ende 2014 -> Produktrückruf 4-Korn-Getreidebrei für Säuglinge und Kleinkinder wegen des Nachweises von Tropanalkaloide



II.a – 4.3

Pflanzengifte: Tropanalkalodide - Wirkungen



bereits bei niedrigen
Dosierungen
Benommenheit, Übelkeit
und Kopfschmerzen

- EFSA: aus „Summen“ NOAEL Tropanalkaloide von 0,16 µg/kg KG (EFSA) eine ARfD von 0,016 µg/kg KG bezogen auf die Summe von (-)-Hyoscyamin und (-)-Scopolamin („Gruppen-ARfD“) abgeleitet
- ->nach BfR Meinung solide Basis für Risikoabschätzung möglicher Expositionen mit Tropanalkaloiden als Kontaminanten in Lebensmitteln
- BfR: unter Annahme der deutschen Verzehrdaten ergaben Schätzungen für Exposition für Kleinkinder, dass die Gruppen-ARfD für Tropanalkaloide bei mittlerem Verzehr ungefähr zweifach und bei hohem Verzehr ungefähr fünffach überschritten werden kann
- BfR: bei Vielverzehr von mit Tropanalkaloiden kontaminierten Lebensmitteln von mittelschweren bis schweren gesundheitlichen Beeinträchtigung für Verbraucher auszugehen (insb. für Personen mit Herz-Kreislauf-Beschwerden und ganz besonders für Säuglinge und Kleinkinder)
- allerdings liegen dem BfR bisher keine konkreten Fälle einer gesundheitlichen Beeinträchtigung von Säuglingen, Kleinkindern und Verbrauchern anderer Altersklassen durch Verzehr mit Tropanalkaloide kontaminierten Erzeugnissen vor
- Eigenkontrolle Betriebe: in Lebensmitteln für Babys (z.B. in Getreidebrei) sollten Tropanalkaloide nur in sehr geringem Maße nachweisbar sein

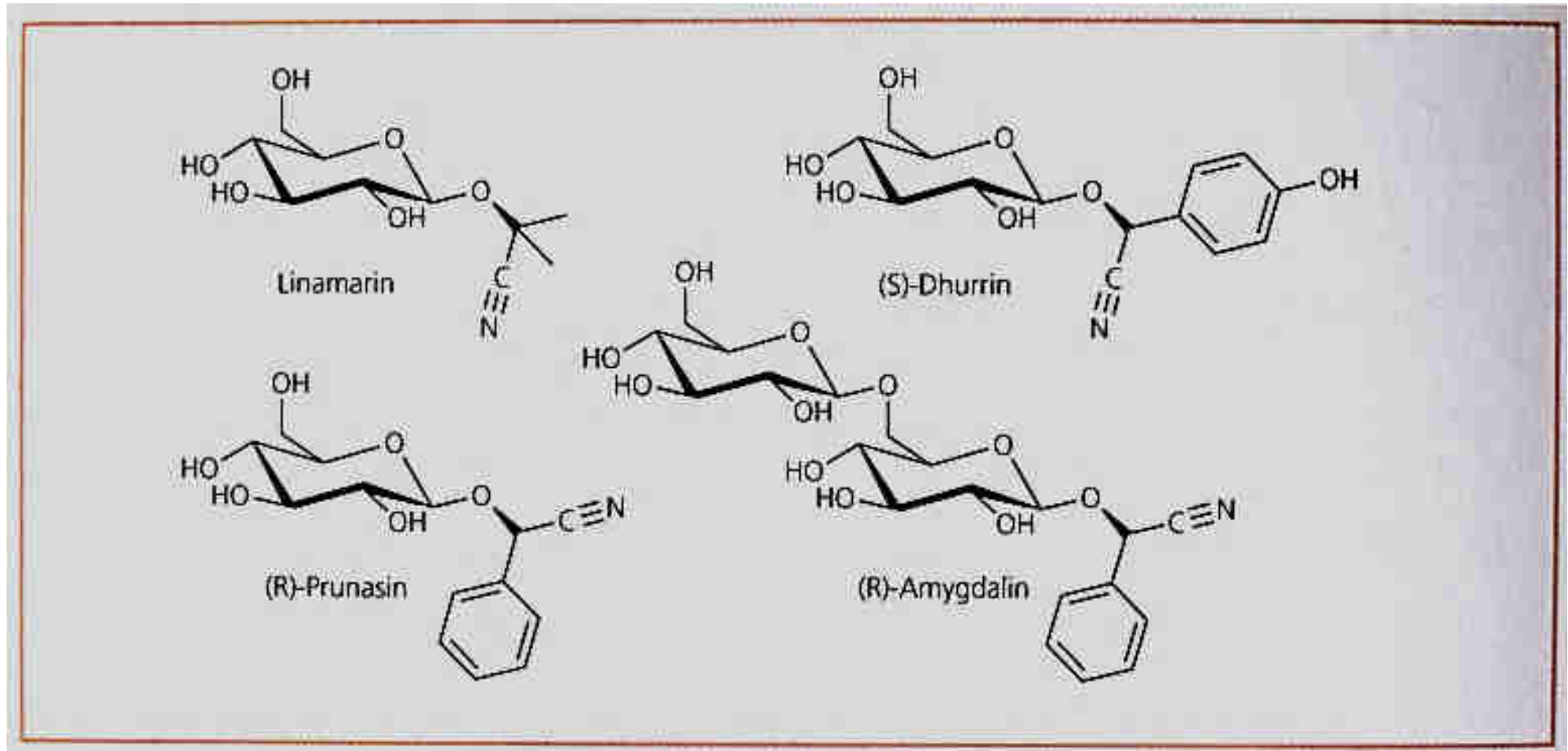
 BfR-Risikoprofil: Tropanalkaloide in Lebensmitteln (Stellungnahme Nr. 035/2014)	
A Betroffen sind	Personen aller Altersklassen einschließlich Säuglinge und Kleinkinder Personen mit Herz-Kreislaufbeschwerden 
B Wahrscheinlichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung bei normalem Verzehr oder Vielverzehr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

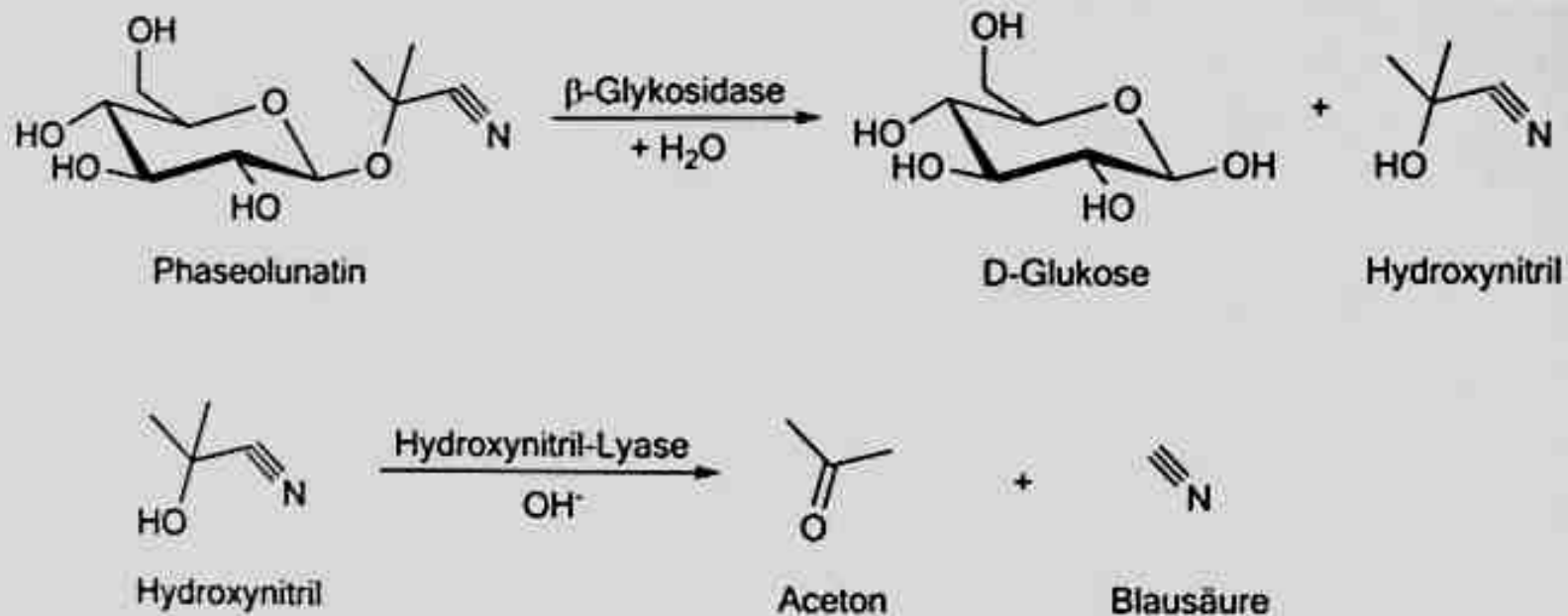
Tropanalkaloide:

Höchstgehalte in Babynahrung VO (EU) 2016/239 v. 19.02.2016 „zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1881/2006 bzgl. Höchstgehalte an Tropanalkaloiden in bestimmter Getreidebeikost für Säuglinge und Kleinkinder“ (gilt für „Getreidebeikost und andere Beikost für Säuglinge und Kleinkinder, die Hirse, Sorghum, Buchweizen oder daraus gewonnene Erzeugnisse enthalten“):

->Höchstgehalt je 1,0 µg/kg für die beiden Tropanalkaloide Atropin und Scopolamin

S Strukturformeln der wichtigsten cyanogenen Glycoside





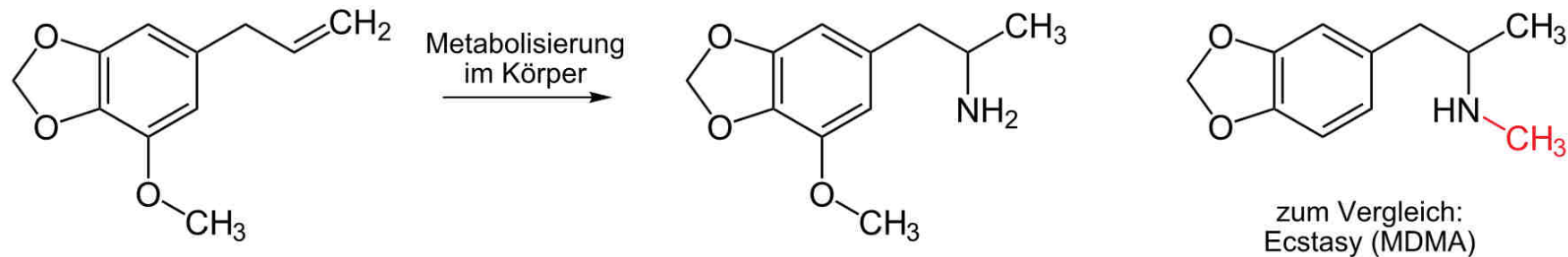
Toxizität:

- CN bindet hoch-affin an Fe^{III+} -> unterbricht Atmungskette in CYPs => innere Erstickung
- Latenzzeit ca. 1h
- Akute Intoxikation: primär Atemnot und Hyperpnoe bedingt durch Sauerstoffmangel an den sensitiven Rezeptoren des Corotissimus
- weiterhin Schwindel, Erbrechen, Krämpfe, Ohnmacht
- Typisch für Blausäurevergiftung: Rotfärbung der Haut (Arterialisierung des Venenblutes da O_2 im Oxyhämoglobin von Zellen nicht verwertet werden kann) + Bittermandelgeruch der Atemluft (tritt genetisch bedingt nicht bei allen auf!)
- Ernährungsphysiologisch chronische HCN-Vergiftung relevant, wird mit verschiedenen Erkrankungen (Kropf, B12-Mangel, Diabetes, Neuronale-Schäden) in Verbindung gebracht

Blausäuregehalte wichtiger cyanogener Nahrungspflanzen:

-> letale Dosis bei 0,7-2 mg/kg KG (20-200mg)

Cyanogenes Glykosid	Gehalt [mg HCN/kg Frischgewicht]	Vorkommen
Amygdalin	2500–5000 < 1000	Bittermandel-, Pfirsich-, Aprikosenkerne Pläumen-, Birnen-, Apfelkerne
Prunasin	1000–1500	Kirschlorbeer
Linamarin	300–2500 bis 8000 bis 3000 bis 500	Maniok-Knollen Bambussprossen (unreif) Lima-Bohnen (<i>Phaseolus lunatus</i>) Leinsamen
Dhurrin	300–2500	Sorghum-Hirse



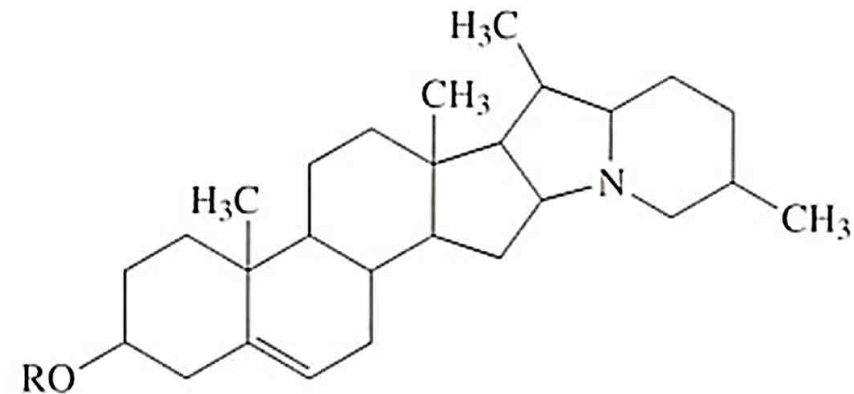
- botanisch keine Nuß sondern Samen des Muskatbaumes
 - Hauptwirkstoff der Muskatnuss ist Myristicin,
 - daneben in kleineren Mengen auch Elemicin und Safrol enthalten
 - Myristicin wirkt als Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer und wird vermutlich auch zum Psychodelikum (MMDA) metabolisiert
- > Trotz der halluzinogenen Wirkung von Myristicin hat sich z.B. Muskat offenbar nicht als Rauschdroge durchgesetzt....
- Grund vmtl. starke Übelkeit bis hin zu dreitägigen schweren Krankheitssymptomen, die nach dem Genuss von höheren Dosen Muskat auftreten
 - Der Genuss einer halben Muskatnuss kann bereits tödlich sein!



II.a – 4.10 Pflanzengifte: Glycoalkaloide

- „Abwehrstoffe“ der Kartoffel
- Relativ ungleiche Verteilung in der Kartoffel
- -> besonders hohe Gehalte in Blüten und in Keimlingen!
- Gehalte können durch mechanische Beschädigung, mikrobiellen Befall oder Lichteinwirkung stark ansteigen
- unreife oder keimende, grün gewordene Knollen können akut toxische Konzentrationen enthalten (bei Verzehr mehrerer Kartoffeln => Erbrechen, Durchfall, Krämpfe
- bei Kindern sind früher tödliche Vergiftungen aufgetreten)

- akut toxische Dosis: 1-5 mg/kg KG
- 6 mg/kg KG können tödlich sein
- Glycoalkaloidgehalt heutiger Sorten weit unter dem der Wildkartoffel



Solanidin: R = H

α -Solanin: R = L-Rhamnosyl-D-galactosyl-D-rhamnosyl

α -Chaconin: R = L-Rhamnosyl-D-glucosyl-D-Rhamnosyl

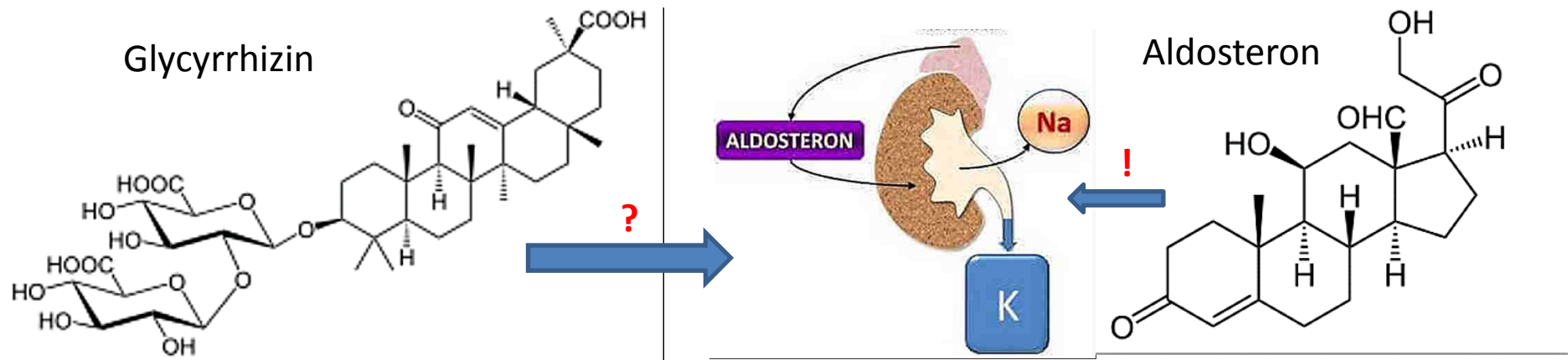


II.a – 4.5**Pflanzengifte – Glycoalkaloide: Gehalte in der Kartoffel**

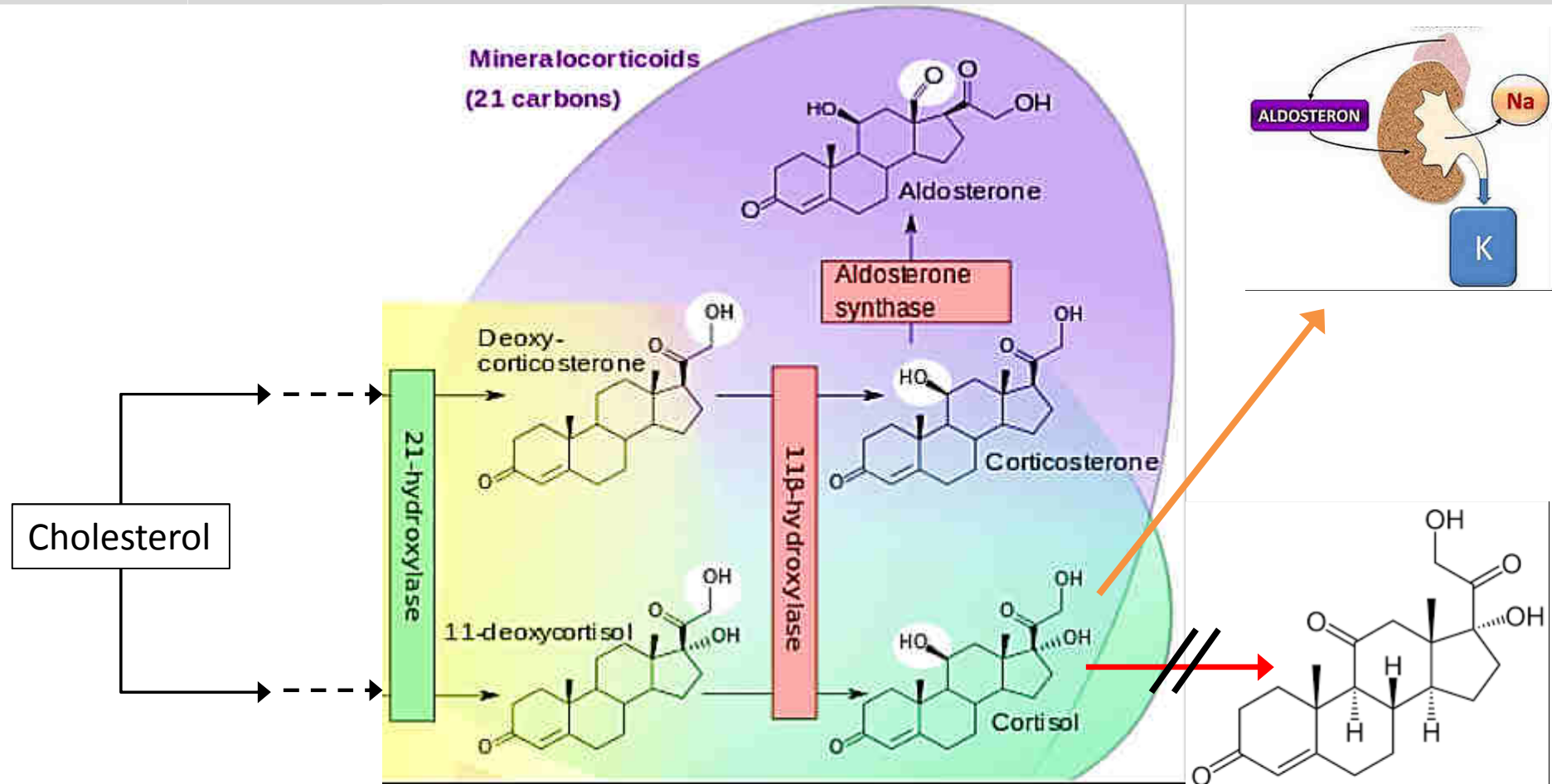
Teil der Pflanze	Glycoalkaloide (mg/kg Feuchtgewicht)
Blüten	2150-5000
Blätter	230-1000
Stengel	23-33
Wurzeln	180-400
Knollen	10-150
Schale (10-12% der Knolle)	150-1070
Fleisch	12-100
Keime	2000-7300

Toxikologie:

- strukturell amphiphil und C holes terol-ähnlich Membraneinlagerung und Komplexbildung mit C holes terol
- =>im GIT Membran-S törungen (Permeabilität, Ruhepotential) +Hemmung aktiver Membran-Transportmechanis men
- hohe Konzentrationen: E rythrocytenschäden, +Ach-E sterase Hemmung
=>neurotoxis ch S ymptome
- ernährungsphysiologisch-relevante Mengen in grünen Tomaten (100-300mg/kg)
->sauer-einlegen -10%, Fermentation ->-30% Alkaloidgehalt



- regelmäßige Verzehr größerer Mengen an Lakritze kann Ausscheidung von Kalium und die Retention von Natrium verursachen
- => werden zugleich Medikamente eingenommen, die die Kaliumausscheidung über die Niere erhöhen, sollte auf regelmäßigen Verzehr von Lakritze verzichtet werden
- der Gehalt an Glycyrrhizinsäure ist in der Regel nicht deklariert und von Produkt zu Produkt zum Teil sehr unterschiedlich

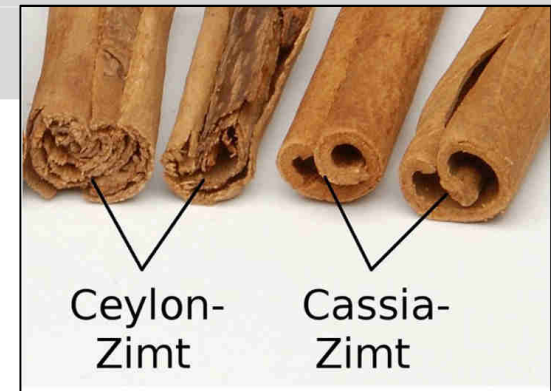


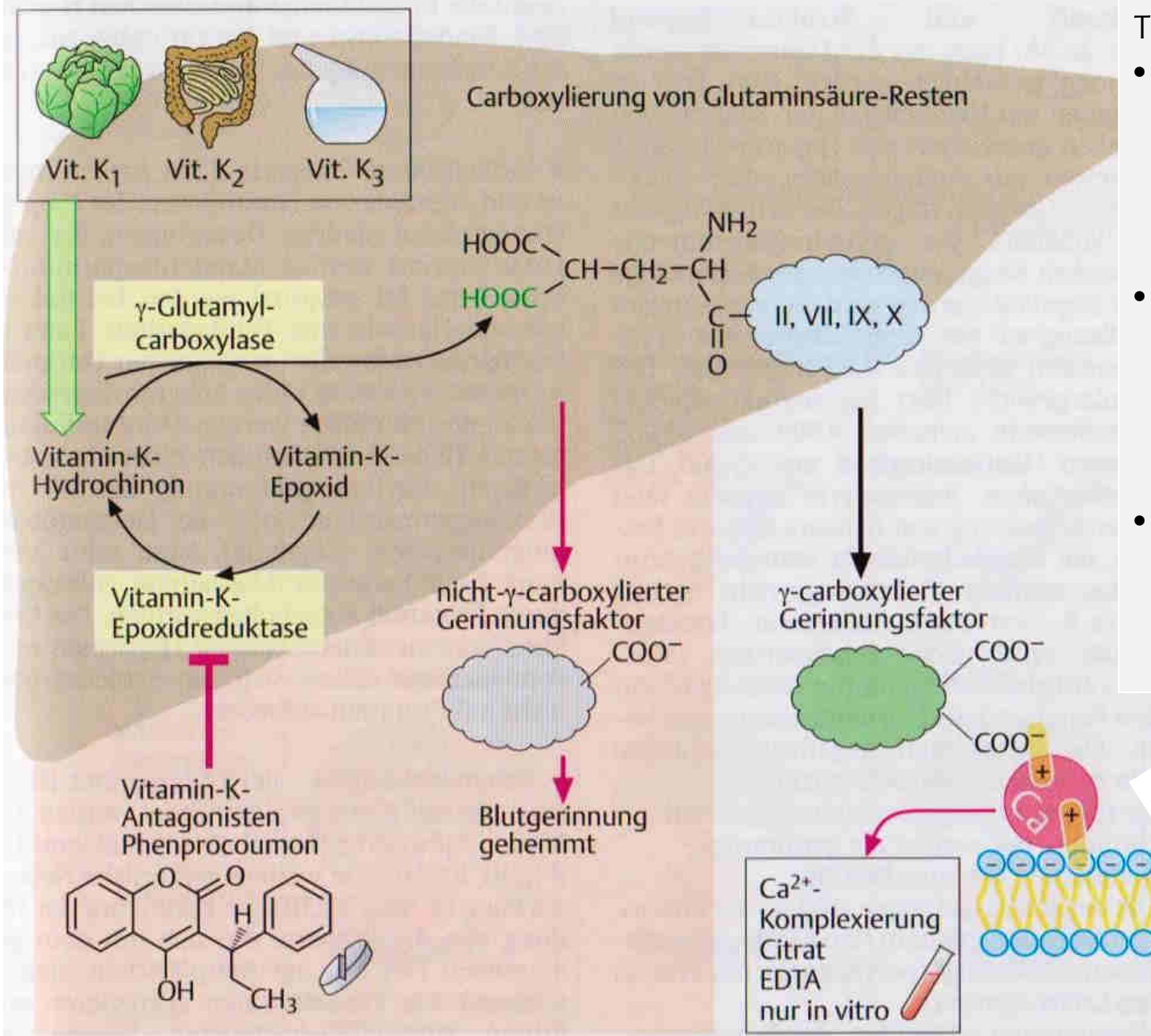
Die in Lakritze enthaltene Glycyrrhizinsäure hemmt das Enzym 11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase, das an der Inaktivierung von Cortisol (Umwandlung zu Cortison) beteiligt ist. Cortisol selbst aktiviert den Mineralocorticoid-Rezeptor stärker als Cortison, sodass die Kaliumsekretion in den Nieren zunimmt (Pseudoaldosteronismus). Leitsymptom ist eine hypokaliämische Hypertonie durch Zunahme des intravasalen Flüssigkeitsvolumens. Die Hypokaliämie kann durch die Einnahme von Arzneimitteln (Herzglykosiden, Schleifen- und Thiaziddiuretika, nicht elektrolytneutrale Laxanzien [Bisacodyl]) verstärkt werden!

II.a – 4.8

Pflanzengifte: Cumarine

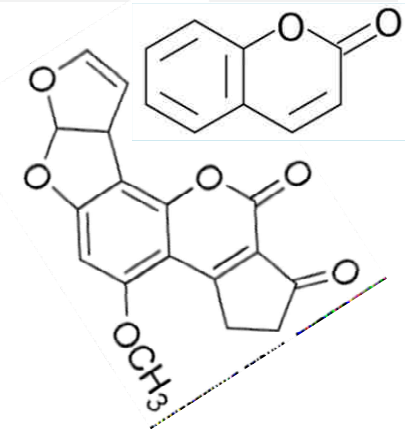
- >Cumarin v.a. in zimthaltigen Lebensmitteln
 - europäische Höchstgehalte
 1. „traditionelle und/oder saisonale Backwaren, bei denen Zimt in der Kennzeichnung angegeben ist“
 - z. B. Zimsterte - >Grenzwert von 50 mg/kg
 - 1. wenn Zimt nicht in der Zutatenliste aufgeführt ist, gilt Höchstmenge Cumarin von „Feinen Backwaren“ - > 15 mg/kg
 - z.B. Probe 2015: „Braune Kuchen“ Gehalt von 27,3 mg/kg ermittelt. - >Zimt nicht in der Zutatenliste! =>Höchstmengeüberschreitung !
 - BfR: gesetzlich festgelegte Höchstgehalt von 50 mg/kg für „traditionelle und/oder saisonale Backwaren, bei denen Zimt in der Kennzeichnung angegeben ist“ wird i.d.R. eingehalten
 - Waldmeister (Maibowle) in den Blättern ca. 1% Cumarinyglycoside - >via Trocknung entsteht Aglycon Cumarin
 - überwiegende ernährungsphysiologische Exposition durch Zimt-haltige LM
 - hier Cassia-Zimt (preiswert) deutlich höhere Cumarinergehalte als Ceylon-Zimt !
 - bis zu 76,4 mg/kg Cumarin in Zimsternen gemessen
 - >bei 15 kg schwerem Kind wenn TDI EFSA 0,1 mg/kg KG ?
- Bitte rechnen !**
- >Nutzen von Zimt als Diabetes-Mittel (NEM) nicht hinreichend belegt - >Cave Cumarinergehalt !





Toxikologie:

- akut:
Kopfschmerzen,
Schwindel,
Erbrechen,
Schlafsucht
- Cumarin selbst kein Antikoagulant aber Metabolit 2-OH-Phenyl-Essigsäure lebertoxisch
- in Tierstudien kanzerogene Wirkungen beschrieben



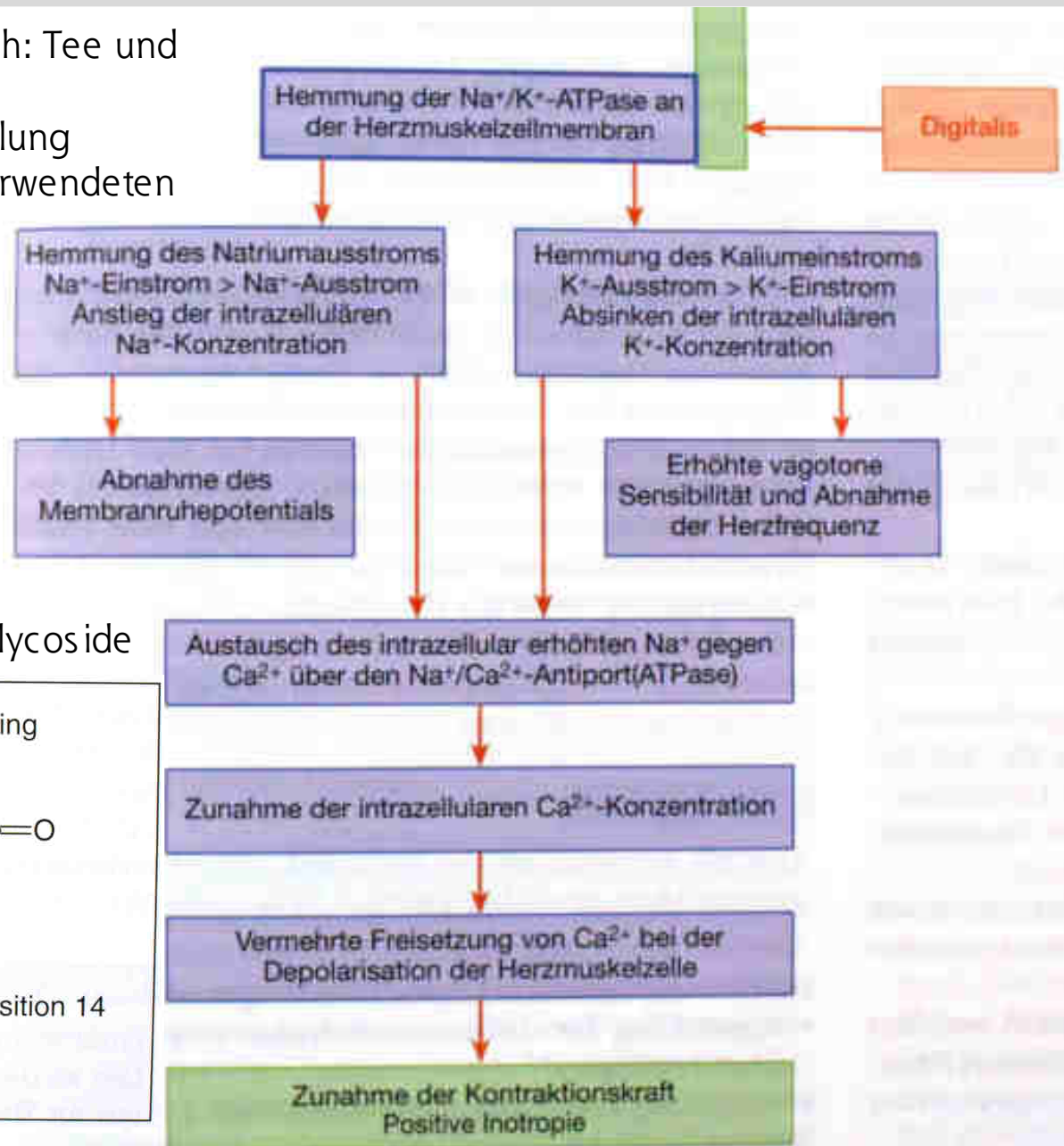
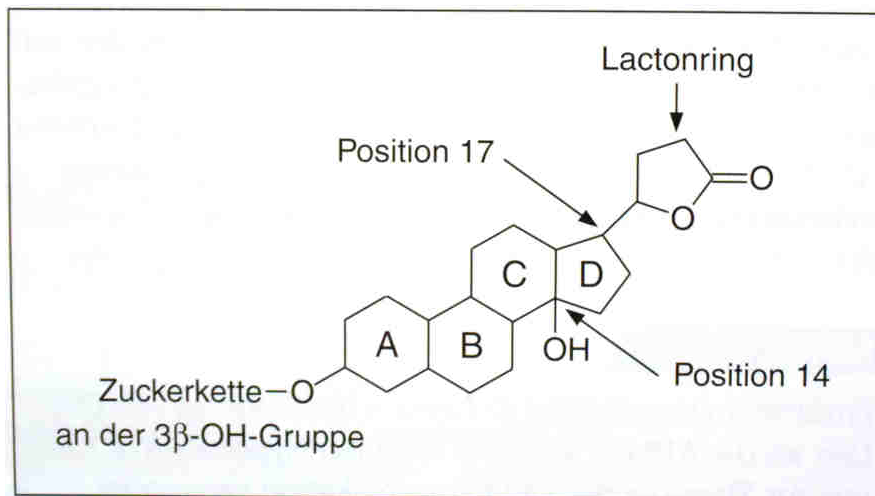
II.a – 4.10 Pflanzengifte: Herzwirksame Glycoside

Österreichisches Lebensmittelbuch: Tee und teeähnliche Erzeugnisse:

-> „offene Liste der für die Herstellung teeähnlicher Erzeugnisse nicht verwendeten Pflanzen bzw. Pflanzenteile“: u.a.

- Maiglöckchen
- Fingerhut
- Meerzwiebel
- Goldlack
- Nieswurz
- Strophanthus
- Oleander
- Adonisröschen

=> enthalten alle herzwirksame Glycoside



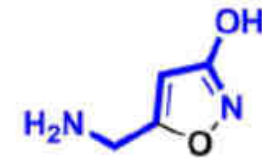
II.a – 4.11

Pilzgifte: Fliegenpilz

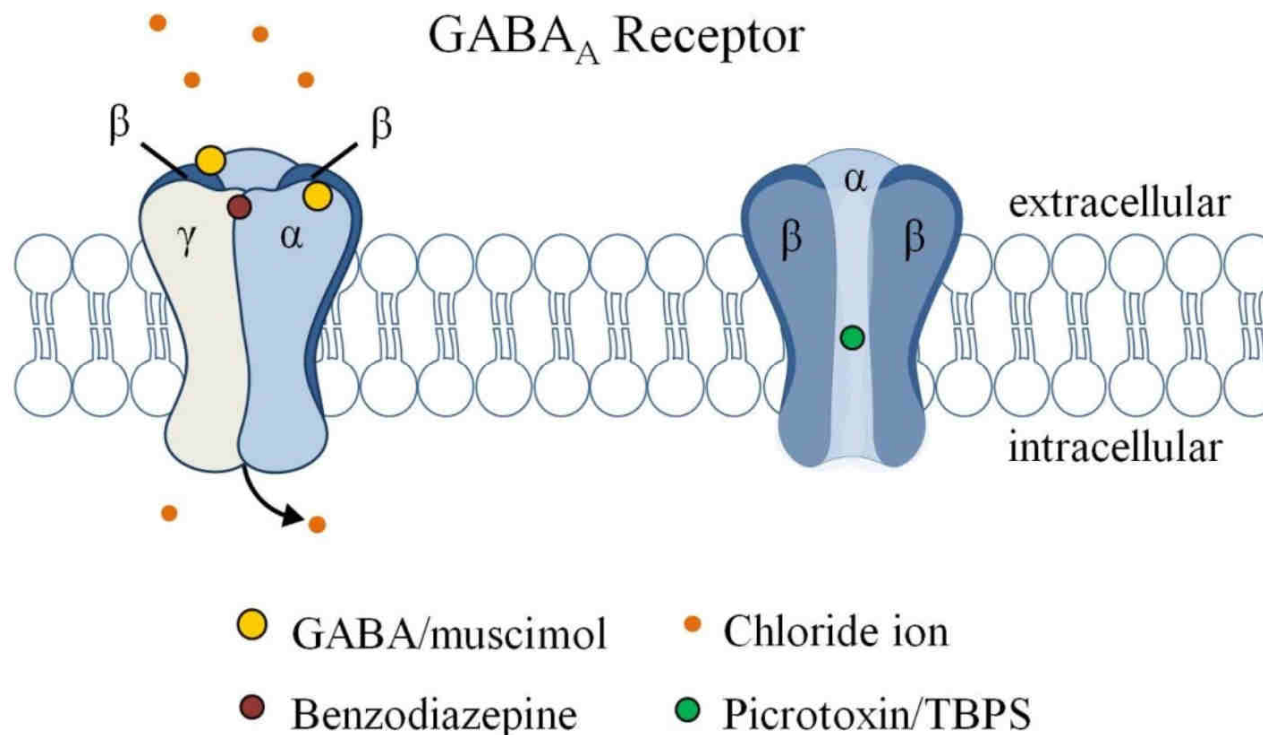
- *Amanita muscaria* = Fliegenpilz
- enthält Toxine: Ibotensäure und Muscimol
- Ibotensäure = fliegen tötende Substanz des Pilzes
- Ibotensäure bei Säugern neuroexcitatorische Wirkungen)
- Muscimol wirkt agonistisch auf die zentralnervösen GABA-Rezeptoren, d.h. es aktiviert das wichtigste hemmende System im menschlichen Nervensystem
- weitere Wirkung ist Erhöhung Serotoningehalt im synaptischen Spalt



GABA



Muscimol (5a)

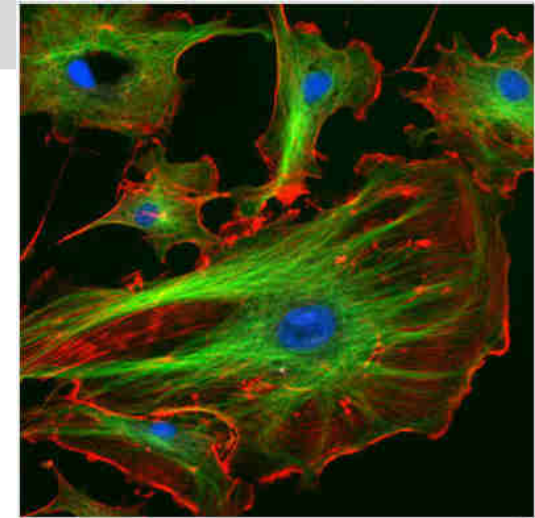


- neurologische Symptome:
- 1 bis 3 h nach Verzehr
 - Halluzinationen,
 - Tobsuchtsanfälle,
 - Koordinationsstörungen,
 - Verwirrtheit

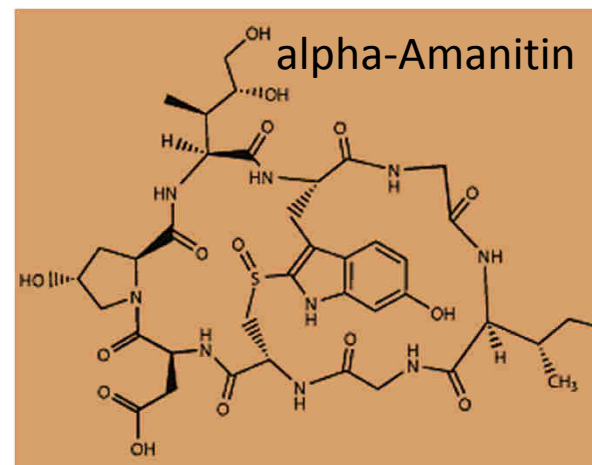
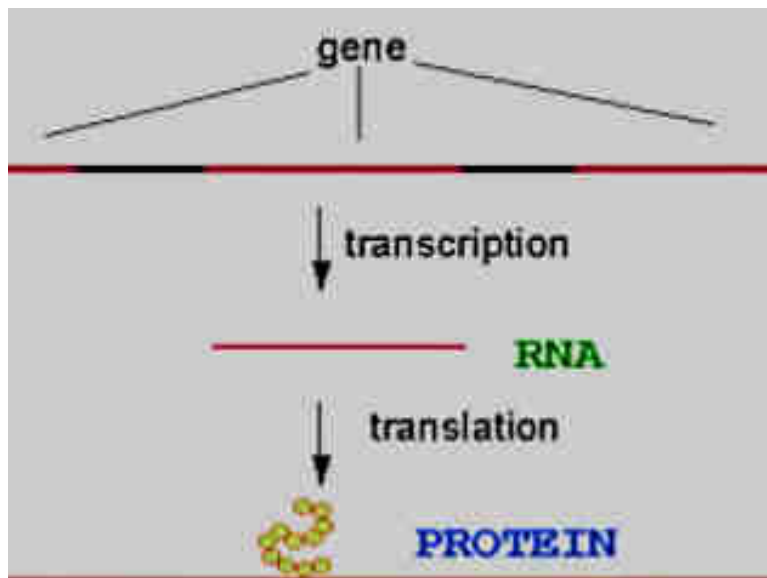
II.a – 4.12

Pilzgifte: grüner Knollenblätterpilz = *Amanita phalloides*

- zwei Toxingruppen: Amatoxine (am bedeutsamsten) und Phallotoxine
- Toxine bis 250°C hitzeresistent, Proteasen- und säure-resistent!
- vmtl. Papst Clemens VII (1537) und römischer Kaiser Claudius (54n. Chr.) sowie deutscher Kaiser Karl VI (1740) vergiftet
- pro Pilz ca. 10mg/100 galpha-/beta-Amanitin
- >LD Mensch ab 5mg ->? Wieviel g Pilz tödlich?
- Wirkweise Amatoxine: Hemmung RNA Polymerasen =>Hemmung Proteinbiosynthese =>Zelltod
- Wirkweise: Phallotoxine binden an Aktin-Zellskelet =>adverse Änderung der Zellpermeabilität =>Zelltod
- hoher First-Pass Effekt =>insbesondere Lebertoxisch
- Toxine unterliegen enterohepatischem Kreislauf ->mehrfache Leberpassage erhöht Toxizität



Fluorescent phalloidin (red) marking actin filaments in endothelial cells

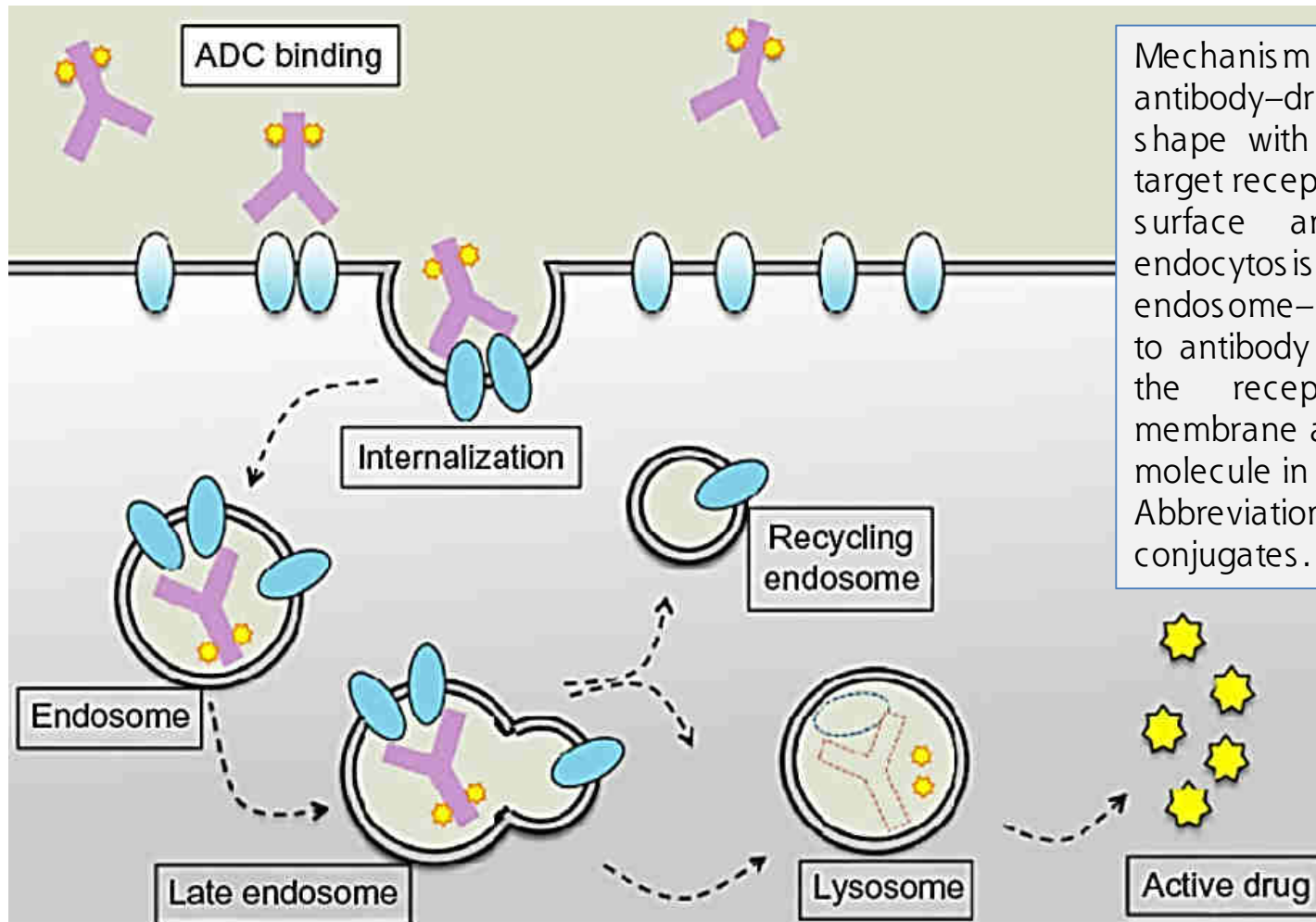




PFLANZENSTOFFE FÜR DIE TUMORBEHANDLUNG

Amanitin als Krebstherapeutikum

Das Knollenblätterpilztoxin kann Antitumoraktivität haben, wenn es an Proteine gekoppelt wird. Die Wirksamkeit homöopathischer Zubereitungen ist nicht belegt.



Mechanism of action of ADCs: The antibody–drug conjugate (purple Y shape with little stars) binds to the target receptor (blue ovals) on the cell surface and is internalized by endocytosis. Processing through the endosome–lysosome pathway leads to antibody detachment, recycling of the receptor toward the cell membrane and release of the effector molecule in the form of active drug. Abbreviation: ADCs, antibody–drug conjugates.

Für den Verzehr und Verkehr ungeeignet

Wann Vitalpilze als Arzneimittel einzustufen sind (DAZ, 2015)

- als NEM angeboten und vorwiegend über das Internet vertrieben
- Stellungnahme der gemeinsamen Expertenkommission des BVL und BfArM
- unzulässige Werbeaussagen wie Steigerung der Potenz, Verzögerung des Alterungsprozesses, der Wirkung gegen Krebs
- z.B. Chinesischer Raupenpilz (*Cordyceps sinensis*) Inhaltsstoff „Cordicepin“ wird häufig als Antimetabolit postulierten Antitumorwirkung beworben
- z.B. Schmetterlingstramete (*Coriolus versicolor*) mit Enzym Laccase ->katalysiert die Oxidation phenolischer Substanzen mit der Reduktion von Sauerstoff
->antioxidatives Potential beworben
- z.B. Lackporling (*Ganoderma lucidum*); Triterpene aus dem Lackporling sollen vergleichbare Wirkungen wie Ginseng haben

- =>Gemeinsame Expertenkommission: eindeutige Empfehlung Zubereitungen aus den o.g. Pilzen mit medizinischer Zweckbestimmung wecken eine arzneilich-therapeutische Verbrauchererwartung und sind daher alle als AZM einzustufen

- Toxikologisch gibt es bislang keine Aussagekräftigen belastbaren klinischen Studien am Menschen



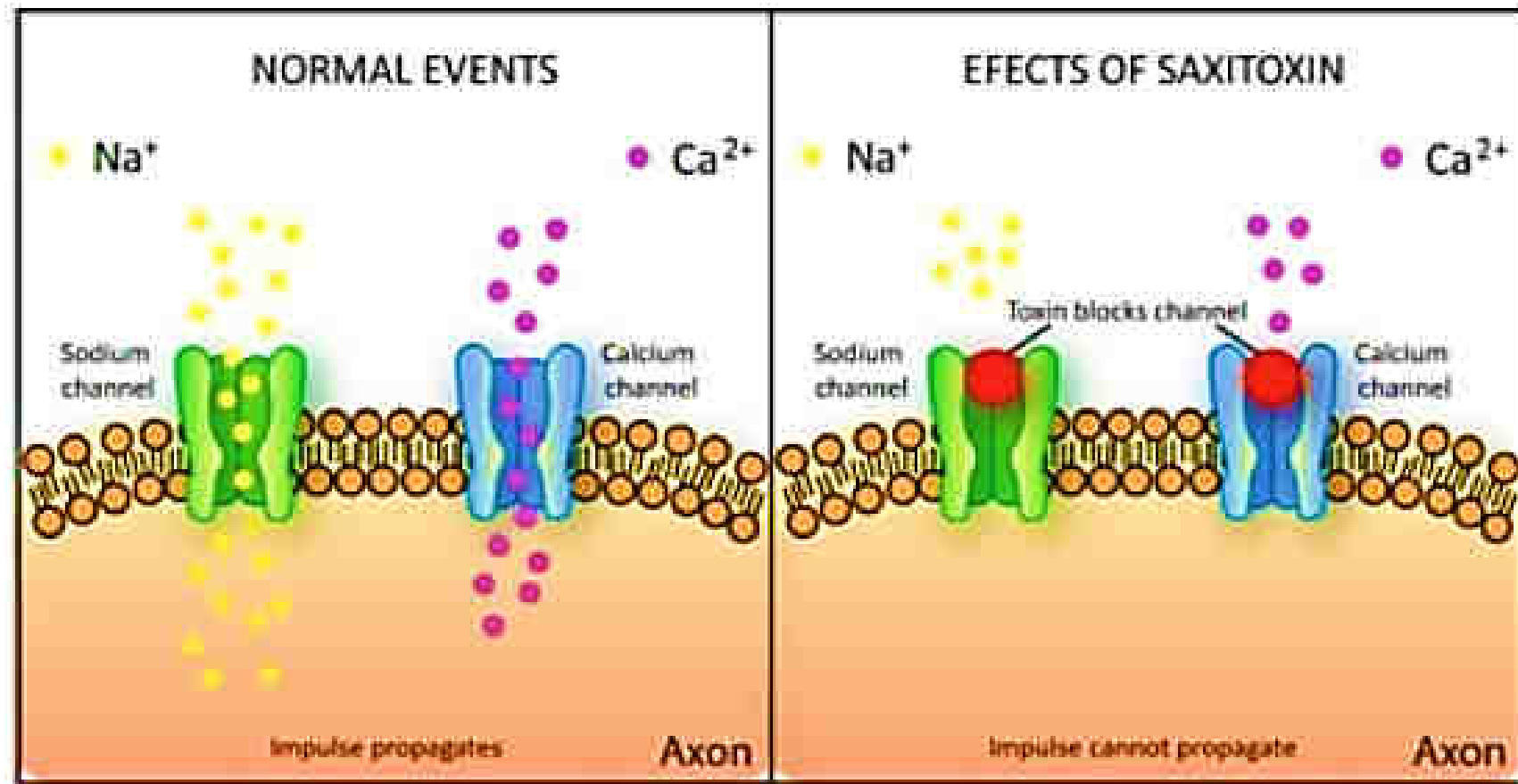
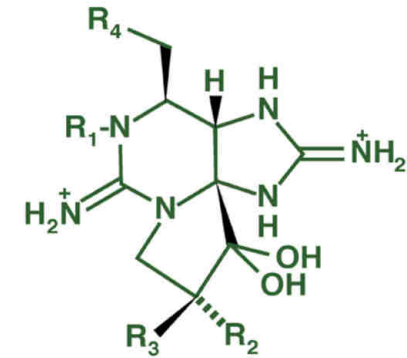
Vitalpilz *Ganoderma lucidum*
mit vielfältigen
Heilversprechen



- Muscheln filtrieren Meerwasser zur Nahrungsaufnahme und nehmen einzellige Algen auf deren Toxine sich in der Muschel anreichern können ohne diese selbst zu schädigen
- Betroffen z.B. Austern und Miesmuscheln
- je nach Toxin klinisch 4 Vergiftungsformen:
 - paralytische Form z.B. durch Saxitoxin
 - neurotoxische Form z.B. durch Brevetoxine
 - gastrointestinale Form z.B. durch Okadaensäure
 - Vergiftung mit ZNS Beteiligung z.B. durch Domosäure
- Vorbeugemaßnahmen
 - nicht Muscheln aus unreinen Gewässern verwenden
 - Entgiftung der Muscheln durch längeres Einlegen in reines Wasser
 - während der Sommermonate grundsätzlich auf den Genuss von Austern und Muscheln verzichten
 - nur in den Monaten September bis April Muscheln essen, da es im Sommer an den Küsten zu einer umfangreichen Bildung von Algen kommt
 - generell nicht verzehrt werden dürfen Austern, die bereits abgestorben sind



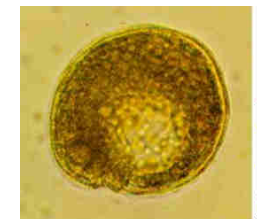
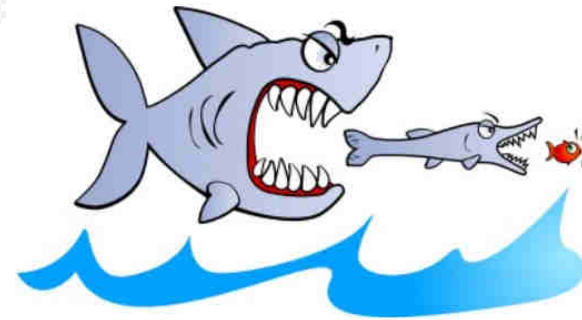
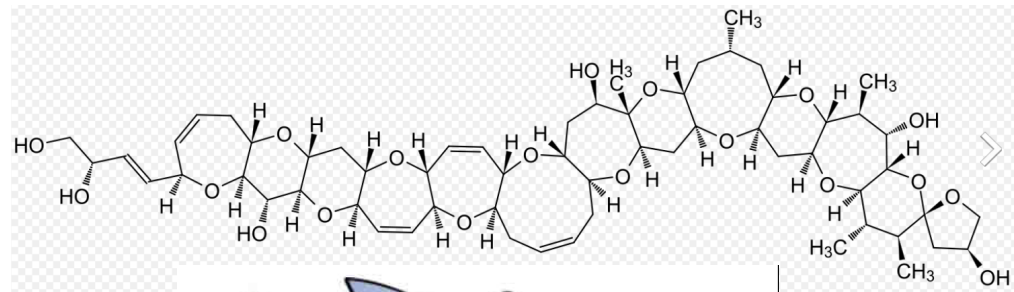
- Verzehr Saxitoxin-haltiger Muscheln führt zu Lähmungserscheinungen, die in 8% der Fälle tödlich (Atemlähmung) verlaufen
- Saxitoxin blockiert Natriumkanäle von der extrazellulären Seite aus, wodurch die Entstehung von Aktionspotentialen und damit die Erregungsleitung in Nerven und Muskeln verhindert wird



II.a – 5.3

Gifte von Meerestieren: Fischgifte - Ciguatoxine

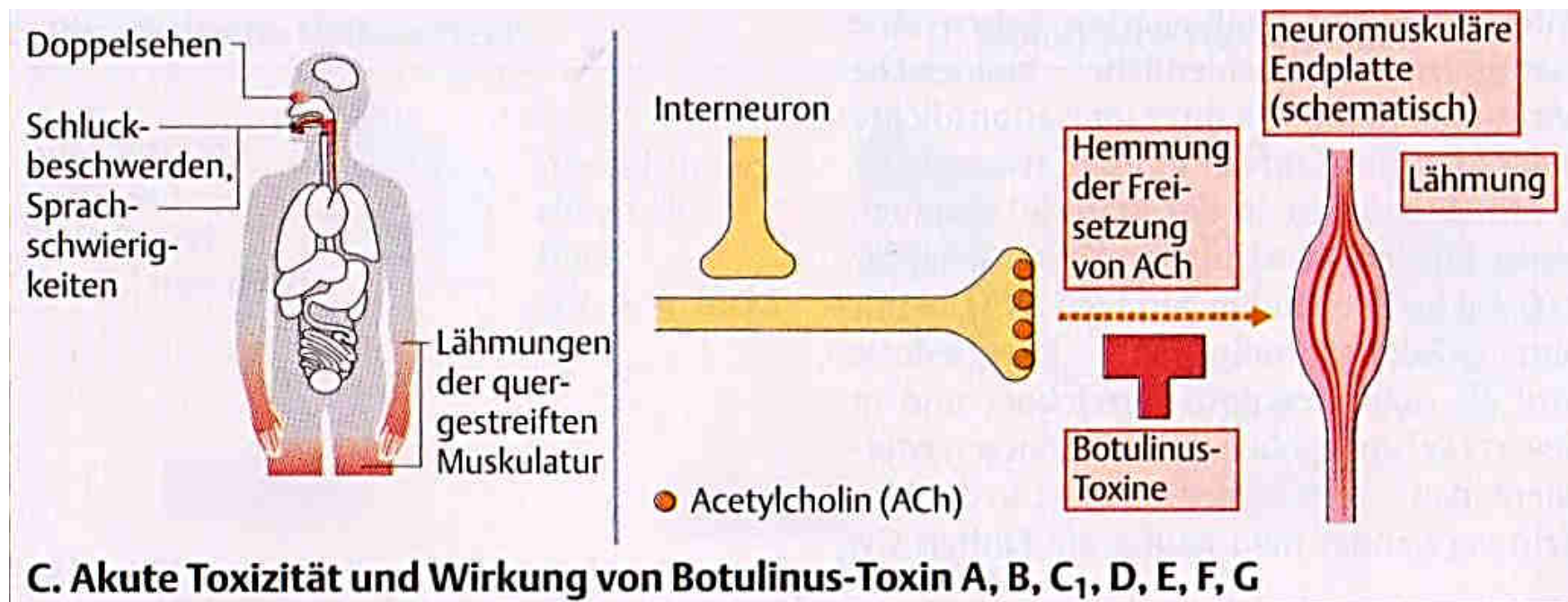
- betroffen v.a. exotische Fischarten insb. in Südostasien regional begrenzte hoch neurotoxischen Vergiftungen
- Epidemien möglich; Inzidenz weltweit 50.000 bis 500.000
- Fische aus Nord- und Ostsee nicht betroffen
- gastrointestinale Symptome, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Hautausschläge, Juckreiz, Taubheitsgefühl in Lippen- und Mundschleimhaut
- sowie neurologische Symptome: spezifisch Umkehr des Kalt-Warm-Empfindens
- Ciguatoxin gebildet durch Dinoflagellaten (Geißeltierchen) die auf Korallen leben und häufig mit Algen assoziiert sind
- Anreicherung und Biotransformation in Nahrungskette pflanzenfressende Fische -> Raubfische -> Mensch
- Ciguatoxine farblose Öle; relativ beständig -> werden beim Zubereiten von Speisen durch Kochen nicht zerstört
- betroffen insb. Papageienfische, Doktorfische, Muränen, Barrakuda, Makrelen, Zackenbarsche
- Reisenden empfohlen auf Fisch zu verzichten wenn Gebiet bereits einmal von Vergiftung betroffen war
- Fische die in offener See gefangen gelten als sicher
- Behandlung: v.a. symptomatisch; spezifisch wirksame Antikörper in der Entwicklung



Gambierdiscus toxicus

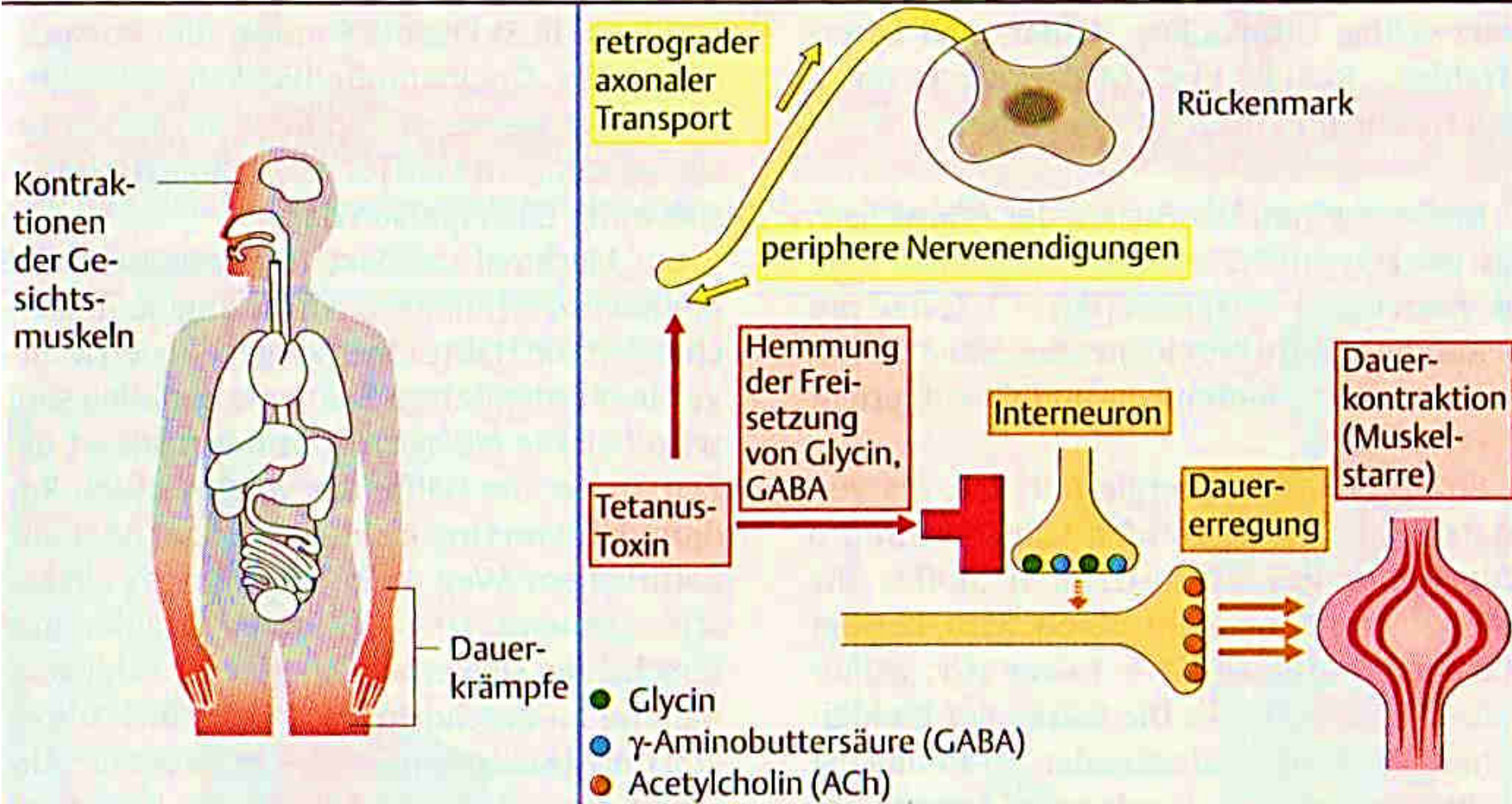
extrazellulär wirkende Toxine	intrazellulär wirkende Toxine
Porenbildner (Lysine) <i>α</i> -Toxine aus <i>Staphylococcus aureus</i> Streptolysin O Pneumolysin Tetanolysin	ADP-Ribosyltransferasen Diphtherie-Toxin Botulinus-Toxin Typ C ₂ Cholera-Toxin Pertussis-Toxin
indirekt wirkende Toxine Enterotoxine aus <i>Staphylococcus aureus</i> Lipopolysaccharide (Endotoxine)	Glykosidasen Shiga-Toxin, „shiga-like toxins“ neurotoxische Proteasen Tetanus-Toxin Botulinus-Neurotoxine der Typen A, B, C ₁ , D, E, F, G

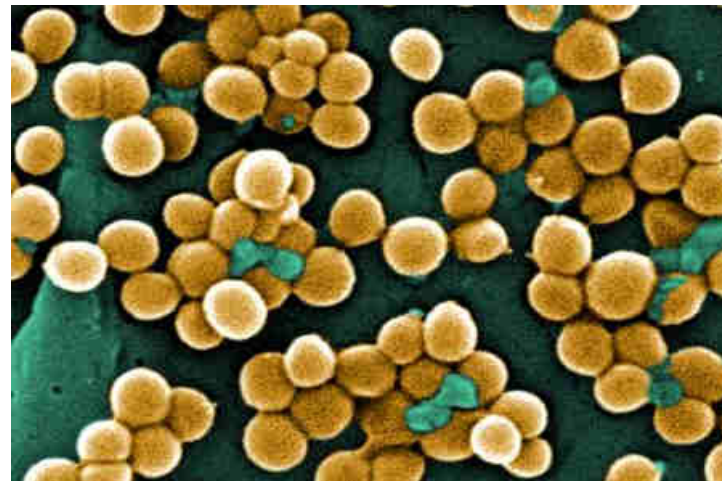
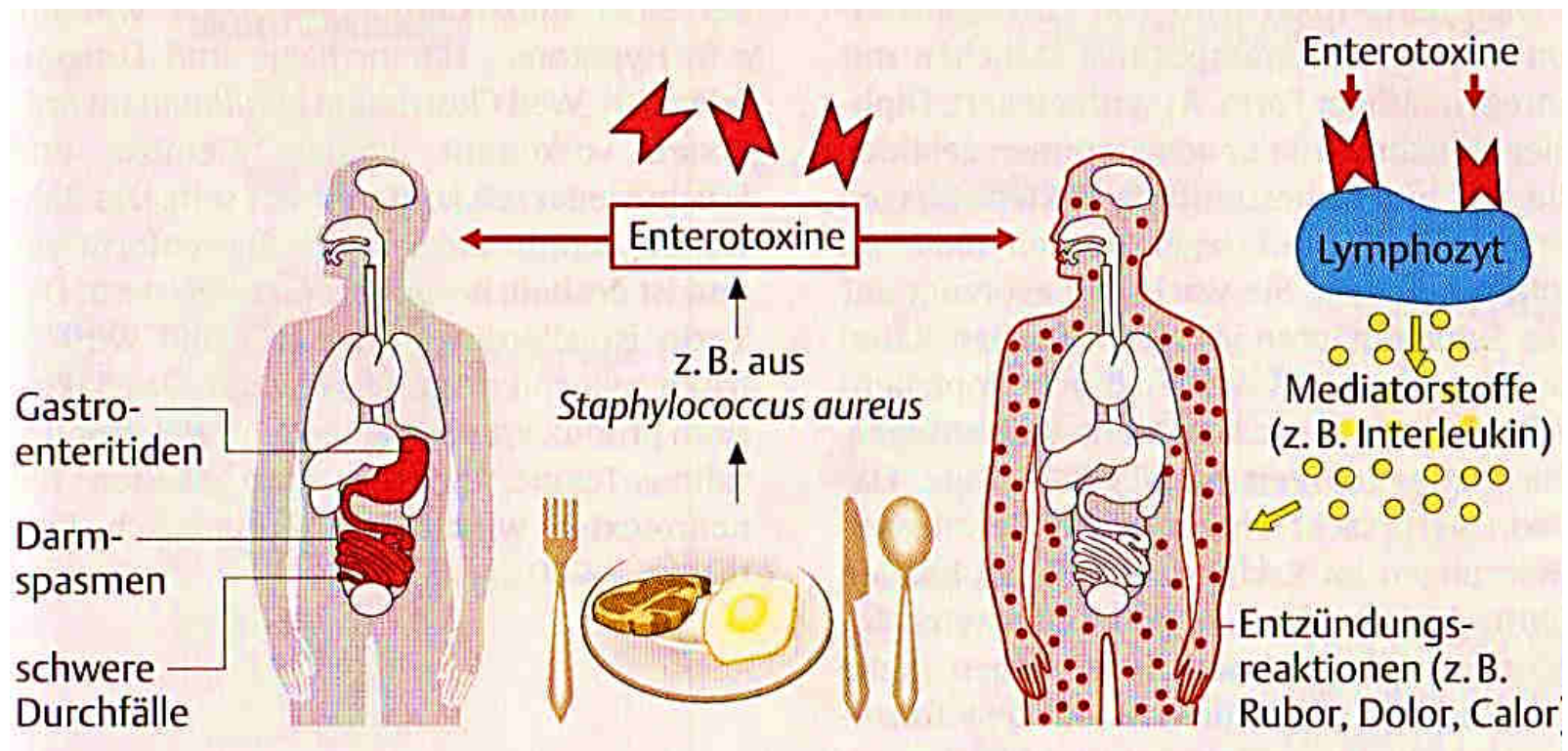




Merke: Honig sollte wegen der Botulismus Gefahr nicht für Kinder unter 1 Jahr verwendet werden.

intrazellulär wirkende Toxine, neurotoxische Proteasen





alpha-Toxin aus *S. aureus* -> porenbildend -> Zellyse => Zelltod

