

Pyrrrolizidinalkaloid-Isomere

Eine Herausforderung für die Analytik

Arne Dübecke, Cord Lüllmann und Gudrun Beckh

Pyrrrolizidinalkaloide (PA) wurden schon in den 1920er-Jahren in Zusammenhang mit der bei Pferden nach Konsum von PA-haltigem Pflanzenmaterial auftretenden Schweinsberger Krankheit (Seneziose) gebracht. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat bereits 1988 auf die potenziell krebserzeugende Wirkung von PA hingewiesen [1]. Daraufhin hat das Bundesgesundheitsamt im Jahr 1992 Grenzwerte für PA in phytopharmazeutischen Produkten eingeführt [2].



Arne Dübecke

›› Zur Person

studierte marine Umweltwissenschaften an der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg; seit 2008 ist er für die Quality Services International GmbH in Bremen tätig. Neben der Analytik verschiedener Alkaloide in Lebensmitteln befasst er sich auch mit dem Thema Authentizität/Food Fraud. ‹‹

Die Relevanz von PA für Lebensmittel kristallisierte sich allerdings erst zu Anfang dieses Jahrtausends heraus. Wissenschaftler der CSIRO (Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation) in Australien untersuchten insbesondere Honig aus Gebieten mit großen Beständen an Natternkopf (*Echium* sp.), da der Natternkopf in Australien zum damaligen Zeitpunkt eine weit verbreitete Problem- pflanze darstellte und der Transfer von PA aus diesen Pflanzen in Honig und Pollen vermutet und schließlich auch belegt wurde [3]. Der Startschuss für die Routineanalytik im Lebensmittelbereich erfolgte 2007 durch eine Studie der niederländischen „Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority“ [4] zu PA in Honig. Endgültig nahm das Thema dann 2008 durch die Publikation von Kempf et al. [5] an Fahrt auf, ebenfalls zu PA in Honig. Die Ergebnisse der niederländischen Studie belegten das Vorkommen von PA in 43 von 171 untersuchten Honigproben (25 %). Kempf et al. ermittelten in 19 von 216 Honigproben (8,8 %) aus Supermärkten PA, was z. T. auf die höhere Bestimmungsgrenze der verwendeten GC-MS-Methode zurückzuführen war. Im Juli

2013 wurde schließlich über das Auftreten von PA in Tee und Kräutertee durch das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) im Rahmen einer Stellungnahme berichtet [6].

Zur Analytik von PA

Aus analytischer Sicht stellen PA eine große Herausforderung dar. Obwohl mehrere Hundert verschiedene PA bekannt sind, waren noch vor gerade einmal 10 Jahren lediglich 8 Referenzsubstanzen verfügbar. Die insbesondere für die Analyse von Pflanzenmaterial, wie z. B. Tee und Kräutertee, unerlässlichen PA-N-Oxide waren damals nicht erhältlich. Dies hat sich mittlerweile geändert und so gibt es nun knapp fünfzig kommerziell erhältliche PA-Referenzen, wobei die Verfügbarkeit einiger Substanzen jedoch stark schwankt und nicht dauerhaft gewährleistet ist. Die Reinheit der Substanzen kann zudem zwischen den verschiedenen Herstellern deutlich abweichen und ist auch nicht immer hinreichend bestimmt.

Eine weitere Problematik besteht in der strukturellen Ähnlichkeit einiger PA. Insbesondere sind in diesem Zusammenhang die Lycopsamin-ähnlichen

PA aufgefallen, also Lycopsamin, Intermedin, Indicin, (+)-Echinatin und Rinderin (LycTypPA). Diese Substanzen besitzen die gleiche Masse und weisen nur minimale strukturelle Unterschiede auf (Diastereomere bzw. Enantiomere), was die chromatographische Trennung häufig erschwert.

BfR-Methode

Das BfR hat im Jahr 2014 eine Methode zur Analyse von PA in Tee veröffentlicht [7], die einen Umfang von 28 Parametern vorgibt. Von den genannten LycTypPA sind allerdings lediglich Lycopsamin und Intermedin bzw. deren *N*-Oxide enthalten. Indicin, (+)-Echinatin sowie Rinderin und deren *N*-Oxide sind nicht enthalten. In der Praxis steht man allerdings täglich vor dem Problem, diese Parameter unterscheiden zu müssen, da der Handel sich an die Vorgaben des BfR hält. Abbildung 1 veranschaulicht die Herausforderung bei der Auswertung von Chromatogrammen aus der täglichen Routine.

Die vom BfR durchgeführte Methodenvalidierungsstudie [8] hat gezeigt, dass insbesondere bei den LycTypPA häufig vergleichsweise hohe Abweichungen auftraten. Dabei wurden im Rahmen dieser Studie lediglich die beiden chromatographisch vergleichsweise gut trennbaren Isomere Lycopsamin und Intermedin analysiert. Die wesentlich problematischeren LycTypPA (+)-Echinatin, Indicin und Rinderin konnten damals mangels Verfügbarkeit zertifizierten Referenzmaterials nicht in die Untersuchung aufgenommen werden. Aufgrund der unvollständigen chromatographischen Trennung der LycTypPA haben auch Mulder et al. [9] in der Studie für die European Food Safety Authority aus dem Jahr 2015 Intermedin und In-

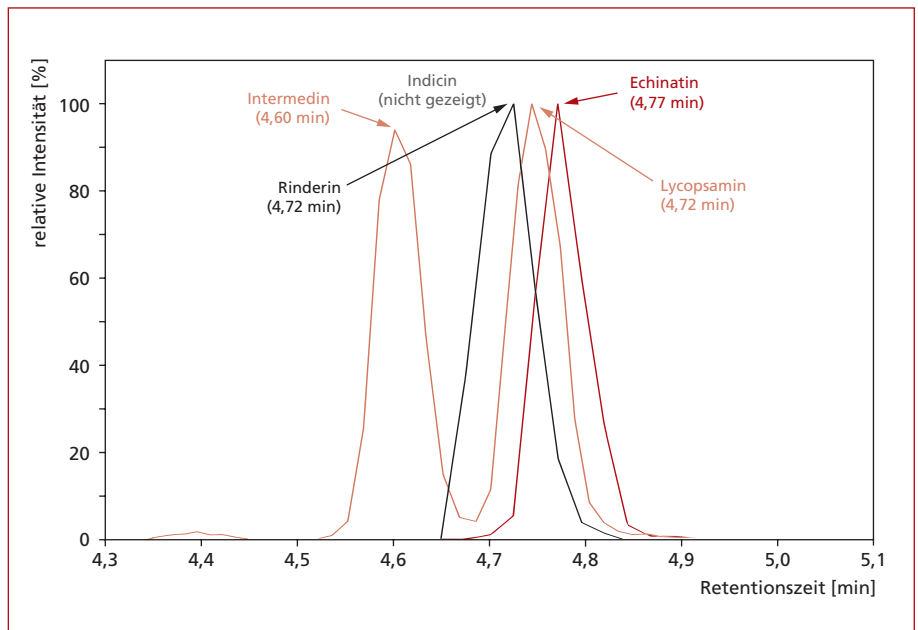


Abb. 1 Durch Übereinanderlegen der Chromatogramme der Isomere wird schnell klar, dass eine eindeutige Zuordnung der stark überlagerten LycTypPA-Peaks nicht leicht ist. Insbesondere Indicin, Rinderin, Lycopsamin und (+)-Echinatin liegen sehr dicht zusammen. Lediglich Intermedin lässt sich vergleichsweise gut von den anderen Isomeren abtrennen.

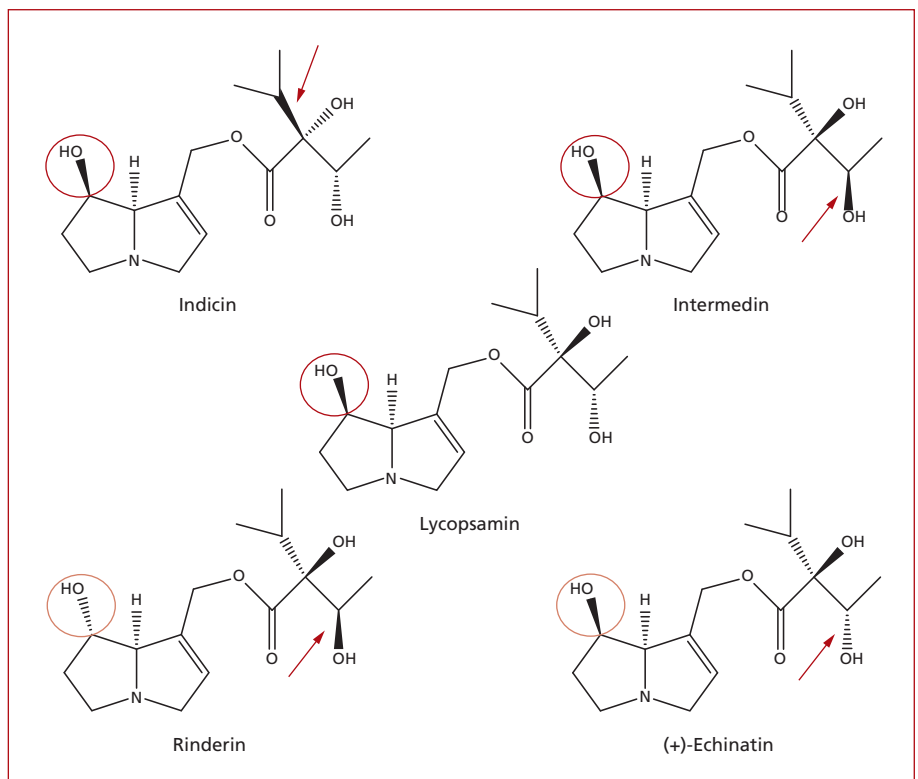


Abb. 2 Strukturformeln der LycTypPA Indicin, Intermedin, Lycopsamin, Rinderin und (+)-Echinatin: Unterschiede in der Stereochemie liegen zum einen in den Seitenketten (Necinsäuren) sowie am Grundkörper an C7 vor. Insbesondere die Ausrichtung der OH-Gruppe an C7 beeinflusst das Ionenverhältnis bei der LC-MS/MS-Messung.

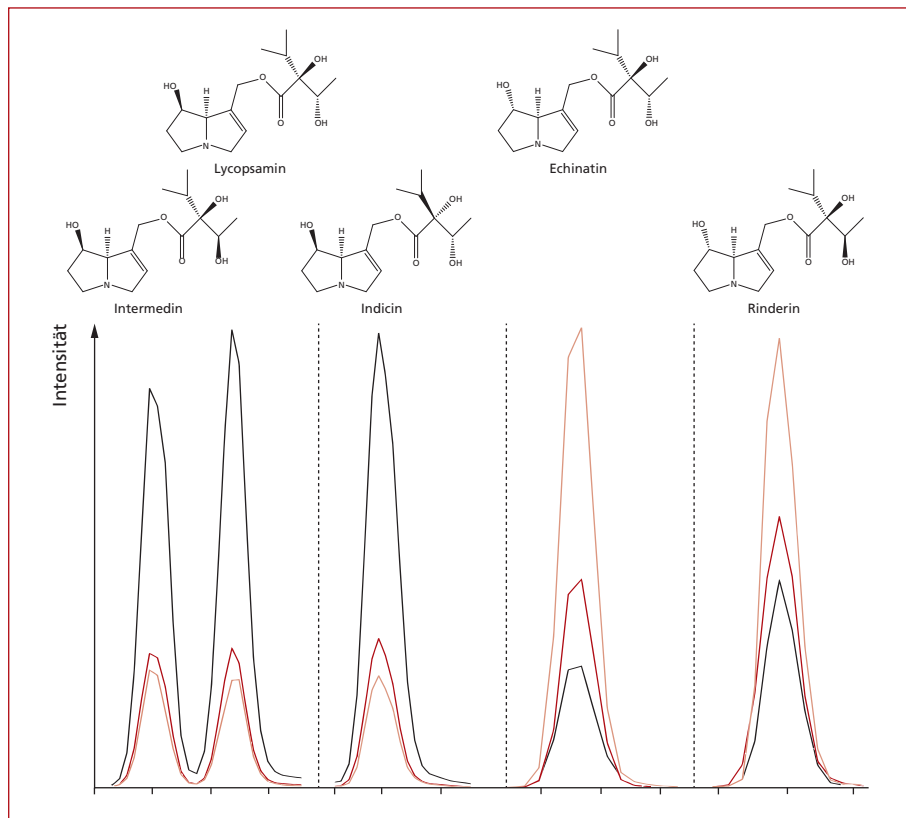


Abb. 3 Dargestellt sind die Intensitäten der Massenübergänge m/z 300 \rightarrow 156 (schwarz), m/z 300 \rightarrow 120 (Rot) und m/z 300 \rightarrow 138 (grün). Indicin, Intermedin und Lycoposamin zeigen übereinstimmende Intensitäten. Bei (+)-Echinatin und Rinderin hingegen ist der Übergang m/z 300 \rightarrow 138 der intensivste und der Übergang m/z 300 \rightarrow 156 hingegen der schwächste.

Indicin nicht separat, sondern als Lycoposamin ausgewertet.

Der Grund für erhöhte Abweichungen dürfte in vielen Fällen nicht nur an einer unzureichenden Trennung der Isomere liegen, sondern auch an einer unterschiedlichen Interpretation der Peaks.

Handelslabore erhalten insbesondere zu diesen Parametern Rückfragen seitens ihrer Kunden, da die Auswertung dieser Substanzen nicht einheitlich vollzogen wird.

Dies ist auch nicht weiter verwunderlich, denn die Retentionszeiten von 4 der 5 Isomere sind unter Routinebedingungen sehr ähnlich. Lediglich Intermedin lässt sich gut von den anderen Isomeren abtrennen. Die anderen 4 Substanzen überlagern sich stark. In Abbildung 2 sind die Unterschiede der verschiedenen Isomere dargestellt. Dies betrifft zum einen die Orientierung der OH-Gruppe an C7. Für Indicin, Intermedin und Lycoposamin ist diese gleich, für Rinderin und (+)-Echinatin hingegen entgegengesetzt. Zum anderen sind unterschiedliche Necinsäuren an C9 verestert, die sich ebenfalls in ihrer Stereochemie unterscheiden. Lycoposamin und Echinatin sind mit der (-)-Viridiflorinsäure verestert, Intermedin und Rinderin mit der (+)-Trachelanthinsäure und Indicin mit der (-)-Trachelanthinsäure. Eine Eingrenzung kann u. U. das Peak-

flächenverhältnis ermöglichen. Zwar treten bei allen Isomeren die gleichen Fragmente auf, jedoch unterscheiden sich die Intensitäten der Fragmente (Ionenverhältnisse) von (+)-Echinatin und Rinderin von denen von Lycoposamin, Indicin und Intermedin (Abb. 3).

Es ist jedoch meist nicht immer eindeutig erkennbar, ob nur die eine Substanz oder mehrere LycTypPA übereinanderliegen. Gemäß SANTE/11945/2015 [10] darf das Ionenverhältnis nicht mehr als $\pm 30\%$ von der Referenz abweichen, ist dies doch der Fall, wird davon ausgegangen, dass es sich nicht um die gesuchte Substanz handelt. Das SANTE-Dokument bezieht sich allerdings auf Pestizide, jedoch wird diese Herangehensweise allgemein auch für PA als anwendbar erachtet. Bei Überlagerung zweier Isomere hingegen kann das Ionenverhältnis deutlich abweichen, sodass



Dr. Cord Lüllmann

Dipl.-Chemiker, öffentlich bestellter und vereidigter Handelschemiker und Sachverständiger für amtliche Gegenproben; übernahm 1988 die Leitung des Instituts für Honigforschung und von 2000 bis 2015 die Geschäftsführung der Quality Services International GmbH; ist im Rahmen verschiedener nationaler und internationaler Projekte als Berater weltweit im Einsatz; derzeit als technischer Koordinator für die Tentamus Group GmbH tätig

der Peak gemäß SANTE nicht quantifiziert würde. Ein darunterliegender Peak eines bekannten PA würde dann u. U. ignoriert werden. Da in Tee und insbesondere auch in Honig aber häufig mehrere Isomere gleichzeitig auftreten, stellt sich hier im Laboralltag die Frage, wie mit dieser Situation umgegangen werden sollte.

Dazu folgendes Szenario. Es tritt ein Isomer auf, wofür kein Referenzmaterial verfügbar ist (z. B. Rinderin), das aber ein anderes Isomer überdeckt, wofür es einen Standard gibt (z. B. Lycopsamin). Das Routinelabor steht nun vor der Schwierigkeit der Auswertung dieses Peaks. Die Peaks überlagern sich stark und die Massenübergänge sind gleich, lediglich die Ionenverhältnisse unterscheiden sich mehr oder weniger, je nach Mischungsverhältnis der beiden Isomere.

Wertet man den Peak mit dem vorhandenen (Lycopsamin-)Standard aus, riskiert man aufgrund unterschiedlicher Ionenverhältnisse einen systematischen Fehler. Oder man ignoriert den Peak einfach, wenn die Ionenverhältnisse ausreichend deutlich voneinander abweichen. Natürlich besteht durchaus die Wahrscheinlichkeit, dass Lycopsamin darunter liegen könnte und dann ebenfalls igno-



Gudrun Beckh

Dipl.-Biologin; seit 30 Jahren mit der Qualität und der Analyse von Honig und Bienenprodukten befasst; seit 2000 Geschäftsführerin der Quality Services International GmbH in Bremen, Expertin für nationale und internationale Regelungen in Bezug auf Honig, Bienenprodukte und andere Nahrungsmittel; Vorsitzende der „International Honey Commission“ (IHC), ist im Rahmen verschiedener nationaler und internationaler Projekte als Berater weltweit im Einsatz

riert würde. Sicherlich sind dies auch problematische Fälle aus Sicht der Lebensmittelüberwachung.

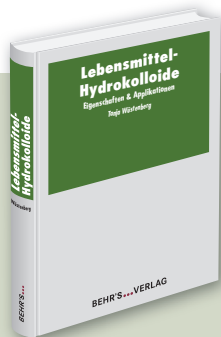
Abgesehen vom Bedarf an Referenzsubstanzen und der Verbesserung der chromatographischen Auflösung unter Routinebedingungen, wäre zudem ein Konsens zwischen den Laboren (amtliche und private Labore gleichermaßen) zur Interpretation in Fällen von Überlagerungen der Isomere hilfreich, der insbesondere dem Vorkommen von LycTypPA, die nicht im BfR-28-Umfang enthalten sind, Rechnung trägt und somit Abweichungen

Kleiner Einsatz – Große Wirkung

Neu

Lebensmittel-Hydrokolloide

Tanja Wüstenberg
1. Auflage 2017, DIN A5, HC, 425 Seiten und Faltblatt
ISBN: 978-3-95468-464-9
€ 129,50 zzgl. MwSt.



Kaum eine andere natürliche Stoffgruppe hat so viele faszinierende Eigenschaften wie die der Hydrokolloide. Doch: Welches Hydrokolloid ist für welches Lebensmittel geeignet? Welche Veränderungen bewirkt es? Wie können die Produkteigenschaften mit Hilfe von Hydrokolloiden optimiert werden? Diese und viele weitere Fragen beantwortet Ihnen das vorliegende Fachbuch. Neben einer leicht verständlichen Einführung in die allgemeinen Struktur-Wirkungs-Beziehungen finden Sie hier auch einen kurzen Abriss der Rheologie von Hydrokolloiden. Alle gebräuchlichen Stoffe werden in eigenen Kapiteln dargestellt und ihre Wirkweisen erläutert. Das beiliegende Faltblatt ermöglicht einen direkten Vergleich der unterschiedlichen Eigenschaften und Funktionalitäten.

BEHR'S...VERLAG

Averhoffstraße 10 · 22085 Hamburg
Telefon: 040 – 227 0080 · Fax: 040 – 220 1091
E-Mail: info@behrs.de · www.behrs.de

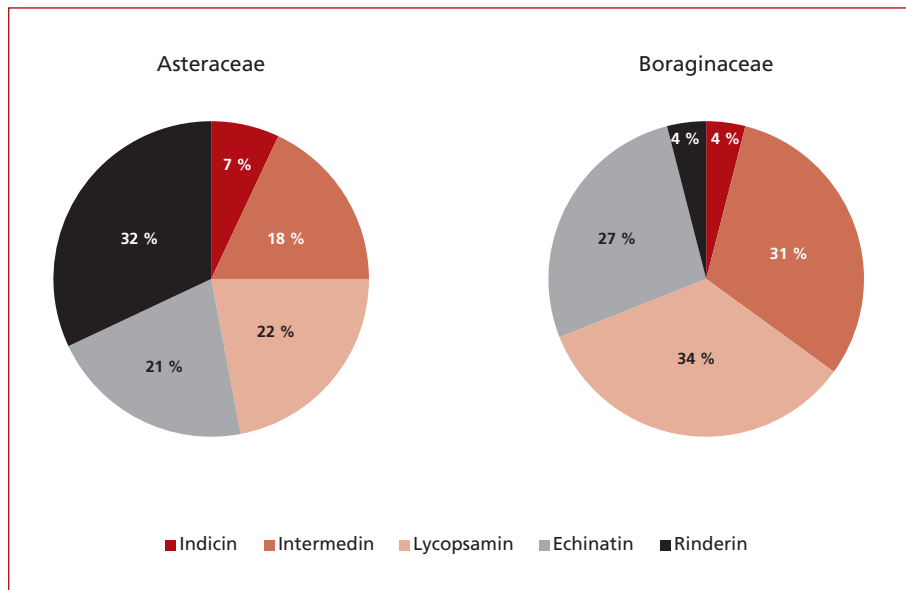


Abb. 4 Übersicht über die Häufigkeiten der verschiedenen LycTypPA in den Korbblütlern (Asteraceae) und Raublattgewächsen (Boraginaceae)

je Kilogramm Körpergewicht aufzunehmen. Eine 60 kg schwere Person sollte also nicht mehr als 0,42 µg PA täglich zu sich nehmen. Der Auswertung durch die Testmagazine wird i. d. R. ein Verzehr von 4 Tassen (Kräuter-)Tee (aus je 2 Gramm Tee) pro Tag bzw. 20 Gramm Honig (entsprechend einer Portionspackung) zugrunde gelegt. Daraus ergibt sich schließlich ein Gehalt von maximal ca. 50 µg/kg PA in Tee oder Kräutertee sowie 21 µg/kg in Honig.

Es kommt jedoch recht häufig vor, dass Proben ausschließlich verschiedene LycTypPA enthalten, die sich im Chromatogramm überlagern und entsprechend

problematisch auszuwerten sind. Die Folge sind mitunter deutlich abweichende Ergebnisse zwischen verschiedenen Laboren, was natürlich massive Auswirkungen auf das Urteil des Testmagazins haben kann, abhängig davon, wie das beauftragte Labor die Proben ausgewertet hat. Die Zeitschrift Ökotest hat z. B. in einem Honigtest Produkte bereits bei einer Ausschöpfung von 50–100 % der vom BfR empfohlenen täglichen Höchstmenge um zwei Schulnoten abgewertet, bei Überschreitung sogar um vier [11].

Neben den Fragen, die durch die Analytik aufgeworfen werden, stellen insbesondere die Tee- und Honigproduzenten die Frage nach dem Ursprung dieser Substanzen.

Laut *Smith & Culvenor* [12] enthalten ca. 3 % der Blühpflanzen bzw. schätzungsweise mehr als 6000 Pflanzenarten weltweit PA. Eine vollumfängliche Liste aller PA-haltigen Pflanzen existiert allerdings nicht. Eine Übersicht der Häufigkeit der verschiedenen LycTypPA in verschiedenen Pflanzenfamilien ist in Abbildung 4 dargestellt. Als Datengrundlage wurde [13] herangezogen.

LycTypPA treten in einigen Gattungen der Familie der Korbblütler (Asteraceae) auf und sind zudem in der Familie der Raublattgewächse (Boraginaceae) weit

aufgrund unterschiedlicher Auswertung zwischen Laboren zu minimieren hilft. Bei vergleichsweise selten auftretenden Rückständen könnte man argumentieren, dass sich der Aufwand nicht lohne, PA hingegen treten jedoch sehr häufig auf. Ein überlagerndes LycTypPA nicht auszuwerten, obwohl bekannt ist, dass es sich um ein LycTypPA handelt, lässt sich mitunter auch nur schwer kommunizieren.

Das BfR hat ja bereits verschiedene Methoden zur PA-Analytik veröffentlicht. Darin steht u. a., dass Analyten, die nicht massenspektrometrisch unterschieden werden können, chromatographisch getrennt vorliegen müssen (z. B. Intermedin und Lycoposamin). Wie bereits erwähnt, sind dies die beiden LycTypPA, die sich vergleichsweise gut trennen lassen. Ergänzende Worte zum Umgang mit der Überlagerung weiterer LycTypPA, die nicht im BfR-28-Umfang enthalten sind aber natürlich trotzdem vorkommen, wären hier wünschenswert.

Sowohl PA in Tee als auch in Honig waren bereits wiederholt im Fokus verschiedener Testmagazine. Diese basieren ihre Auswertung auf die Empfehlung des BfR, täglich nicht mehr als 0,007 µg PA

»» BfR: Analyten (z. B. Intermedin und Lycoposamin), die nicht massenspektrometrisch unterschieden werden können, müssen chromatographisch getrennt vorliegen. ««

Tab. 1 Übersicht des Vorkommens von PA in verschiedenen Pflanzengattungen bzw. -arten basierend auf Hartmann et al. (1995) [11].

Pflanzengattung/art	Anzahl untersuchter Arten	Indicin	Intermedin	Lycopsamin	Echinatin	Rinderin
Apocynaceae						
<i>Parsonsia</i> sp.	2			x		x
Asteraceae						
<i>Adenostemma</i> sp.	2			x		x
<i>Ageratum conyzoides</i> L.	1				x	
<i>Chromolaena odorata</i> King & Robinson	1		x			
<i>Conoclinium coelestinum</i> (L.) DC	1				x	
<i>Eupatorium</i> sp.	15	x	x	x	x	x
<i>Liatris punctata</i> Hook	1		x	x		
<i>Trichogonia gardneri</i> A. Grey	1		x	x		
Boraginaceae						
<i>Amsickia</i> sp.	17		x	x		
<i>Anchusa</i> sp.	2			x		
<i>Asperugo procumbens</i> L.	1				x	
<i>Borago officinalis</i> L.	1		x	x		
<i>Cerinthe minor</i> L.	1		x			
<i>Cryptantha</i> sp.	8		x	x		
<i>Cynoglossum</i> sp.	6				x	
<i>Echium vulgare</i> L.	1				x	
<i>Heliotropium</i> sp.	10	x	x	x	x	x
<i>Lappula glochidiata</i> Brand	1				x	
<i>Lindelofia</i> sp.	5				x	
<i>Lithospermum erythrorhizon</i> Sieb. & Zuccharini	1		x			
<i>Mertensia</i> sp.	2			x		
<i>Messerschmidia sibirica</i>	1			x		
<i>Moltikiopsis ciliata</i> (Forsk.) I.M. Johnston	1				x	
<i>Neatostema apulum</i> (L.) I.M. Johnston	1			x		
<i>Paracynoglossum imeretinum</i> (Kusnez.) Pop.	1				x	
<i>Rindera</i> sp.	5				x	x
<i>Solenanthus</i> sp.	4				x	x
<i>Symphytum</i> sp.	10		x	x	x	
<i>Trichodesma africanum</i> sp.	1		x			

verbreitet. Vergleichsweise selten treten LycTypPA in der Familie der Hundsgiftgewächse (Apocynaceae) auf. In einer neueren Studie von Burzynski et al. [14] wurden allerdings LycTypPA in zwei weiteren Arten gefunden (*Echites umbellatus* und *Parsonsia oligantha*), die ebenfalls zur Familie der Apocynaceae gehören.

In PA-haltigen Pflanzen der Familie der Asteraceae treten vornehmlich Rinderin

(32 %), Lycopsamin (22 %), (+)-Echinatin (21 %) und Intermedin (18 %) und zu einem geringeren Anteil Indicin (7 %) auf. Bei den Boraginaceae dominieren Lycopsamin (34 %), Intermedin (31%) sowie (+)-Echinatin (27 %). Rinderin und Indicin treten mit jeweils 4 % vergleichsweise selten auf. In Tabelle 1 ist eine Übersicht der Pflanzengattungen und -arten sowie die darin vorkommenden Isomere darge-



»» Pyrrolizidin-alkaloide stellen an die Analytik aufgrund ihrer Strukturvielfalt hohe Anforderungen. ««

stellt (zusammengestellt aus [13]). Diese Liste soll einen ersten Anhaltspunkt geben, welche Pflanzen potenziell für die Kontamination von (Kräuter-)Tee und Honig mit den LycTypPA infrage kommen können, erhebt aber keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Fazit

Die fünf erwähnten LycTypPA sind jedoch nicht die einzigen PA, die besonders hohe Anforderungen an die Analytik stellen. So sind z. B. Senecionin/Integerrimin sowie deren *N*-Oxide ebenfalls häufig auftretende Isomere, deren chromatographische Trennung unter Routinebedingungen schwierig ist. Bei der Vielzahl verschiedener existierender PA-Strukturen ist es sehr wahrscheinlich, dass dieses Thema auch noch in Zukunft relevant bleiben wird. Umso wichtiger ist hier eine klare Vorgabe zur Handhabung solcher Fälle, die z. B. durch das BfR im Rahmen weiterer Methodvalidierungsstudien definiert werden könnte.

Literatur

- [1] WHO: Pyrrolizidine alkaloids. IPCS Environmental Health Criteria No. 80 (1988); online unter: www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc080.htm; letzter Zugriff am 20.03.2017.
- [2] Bundesgesundheitsamt: Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln (Abwehr von Arzneimittelrisiken – Stufe II). *BAnz* **111**, 4805–4807 (1992).
- [3] *Beales KA et al.*: Solid phaseolid-phase extraction and LCMS analysis of pyrrolizidine alkaloids in honeys. *J Agric Food Chem* **52**, 6664–6672 (2004).
- [4] Voedsel en waren autoriteit, bureau risicobeoordeling: Risicobeoordeling inzake de Aanwezigheid van Pyrrolizidine Alkaloiden in Honing. Wageningen/the Netherlands (2007); online unter: 145.12.37.100/txmpub/files/?p_file_id=22703; letzter Zugriff am 20.03.2017.
- [5] *Kempf M et al.*: Pyrrolizidine alkaloids in honey: risk analysis by gaschromatography-mass spectrometry. *Mol Nutr Food Res* **52**, 1193–1200 (2008).
- [6] BfR: Pyrrolizidinalkaloide in Kräutertees und Tees. Stellungnahme 018/2013 des BfR vom 5. Juli 2013; online unter: www.bfr.bund.de/cm/343/pyrrolizidinalkaloide-in-kraeutertees-und-tees.pdf; letzter Zugriff am 20.03.2017.
- [7] BfR: Bestimmung von Pyrrolizidinalkaloiden (PA) in Pflanzenmaterial mittels SPE-LC-MS/MS – Methodenbeschreibung BfR-PA-Tee-2.0/2014; online unter: www.bfr.bund.de/cm/343/bestimmung-von-pyrrolizidinalkaloiden.pdf; letzter Zugriff am 20.03.2017.
- [8] BfR: International collaborative study for the Determination of pyrrolizidine alkaloids in honey and herbal tea by SPE-LC-MS/MS (2013); online unter: www.bfr.bund.de/cm/350/international-collaborative-study-for-the-determination-of-pyrrolizidine-alkaloids-in-honey-and-herbal-tea-by-spe-lc-ms-ms.pdf; letzter Zugriff am 20.03.2017.
- [9] *Mulder PPJ et al.*: Occurrence of Pyrrolizidine Alkaloids in food, EFSA supporting publication 2015:EN-859, 114 pp.; online unter: onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/sp.efsa.2015.EN-859/pdf; letzter Zugriff am 11.04.2017.
- [10] European Commission Directorate-General for Health and Food Safety: Guidance document on analytical quality control and method validation procedures for pesticides residues analysis in food and feed, SANTE/11945/2015; online unter: ec.europa.eu/food/sites/food/files/plant/docs/pesticides_mrl_guidelines_wrkdoc_11945.pdf; letzter Zugriff am 20.03.2017.
- [11] *Hinsch B*: Test Honig – Kein Honigschlecken. *Ökotest* **11**, 40–47 (2014).
- [12] *Smith LW, Culvenor CCJ*: Plant sources of hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids. *J Nat Prod* **44**, 129–152 (1981).
- [13] *Hartmann T, Witte L*: Chemistry, biology and chemocology of the pyrrolizidine alkaloids. In: *Pelletier SW* (ed.): *Alkaloids: chemical and biological perspectives*, Vol. 9, Chapter 4, p. 155–233. Pergamon, London/UK (1995).
- [14] *Burzynski EA, Minbiole KPC, Livshultz T*: New sources of lycopsamine-type pyrrolizidine alkaloids and their distribution in Apocynaceae. *Biochem Syst Ecol* **59**, 331–339 (2015).

Anschrift der Autoren

Arne Dübecke
Cord Lüllmann
Gudrun Beckh
Quality Services
International GmbH
Flughafendamm 9a
28199 Bremen
info@qsi-q3.de
www.qsi-q3.de