

Stoffwechsel und Wirkung der α - und β -Thujone

Horst Schmandke, Nuthetal

Thujone, im Thujaöl des Lebensbaumes entdeckt, kommen weiterhin im ätherischen Öl von Wermut, Beifuß, Gänsefingerkraut, Rainfarn, Zeder, Salbei, Thymian und Rosmarin vor.

Neben den thujonhaltigen Gewürzen und entsprechenden Zubereitungen dienen Wermutextrakte zur Herstellung von Absinth und Wermutwein (z. B. Cinzano, Vermouth di Torino).

Chemische Struktur und Vorkommen

Die bicyclischen Monoterpene α - und β -Thujone sind C-4-Epimere (1 und 2 in Abb. 1). Sie sind unlöslich in Wasser, aber löslich in Ethanol.

Gemäß Tabelle 1 kann der Gehalt an Thujan-3-onen je nach Pflanze bis an die 80% im entsprechenden ätherischen Öl betragen [1].

Für in Deutschland vertriebene Absinth-Sorten wurden im Falle deutscher Herkunft Gehalte von <0,01–31

mg Thujone /l ermittelt, für ein französisches Produkt 7,5 mg/l, für Absinth spanischen Ursprungs 4–9 mg/l sowie für tschechische Erzeugnisse <0,5–5,8 mg/l [2].

Metabolite

Im Säugerorganismus ist bisher eine 2-,4- und 7-Hydroxylierung sowie eine 4,10-Dehydrierung der Thujone nachgewiesen worden. Durch Aspergillusstämmen erfolgt ebenfalls eine 4-Hydroxylierung [3].

Entsprechend Tabelle 2 wurden die dort aufgeführten Thujone und deren Abbauprodukte nach oraler Verabfolgung von α - (1) und/oder β -Thujon (2) im Urin von Kaninchen [4], Ratte und Maus [5, 6] sowie nach intraperitonealer Injektion im Gehirn der Maus identifiziert [5]. Gehalte an α -Thujon (1) selbst und 7-Hydroxy- α -thujon im Gehirn der Maus sind in Tabelle 3 aufgelistet. Die chemische Struktur der einzelnen Verbindungen ist der Abbildung 1 zu entnehmen.

Die Ausscheidung der Verbindungen 6, 7, 8 und 9 mit dem Urin erfolgt als Glucuronid [6]. Interessant ist die Feststellung, dass in vivo aus β -Thujon (2) kein 4-OH- β -thujon, sondern nur 4-OH- α -thujon (9) gebildet wird [6].

Aus In-vitro-Experimenten mit Lebermikrosomen von Mensch, Ratte und Maus konnte mit Hilfe von P 450-Inhibitoren gezeigt werden, dass die oben beschriebenen Hydroxylierungsreaktionen vom Cytochrom P 450-System abhängig sind [6].

Toxizität und Wirkmechanismus

Thujone sind für Tier (Kaninchen, Ratte, Maus) und Mensch gleichermaßen hoch aktive Nervengifte, die zu epileptischen Krämpfen führen [1]. Dabei zeigt im Falle der Maus α -Thujon (1) gegenüber β -Thujon (2) eine stärkere Wirkung [7], während der Hauptmetabolit 7-Hydroxy- α -thujon (6) und auch 3-Hydroxy- α -thujon (4) weniger aktiv sind [5]. Deshalb stellt die Hydroxylierung der Thujone durch Cytochrom P450 eine Entgiftungsreaktion dar.

Wie mit α -Thujon an der Maus und Ratte nachgewiesen, besteht der biochemische Wirkmechanismus der Thujone in der Blockierung des γ -Aminobuttersäure (GABA)-Rezeptors. Dadurch wird die durch GABA induzierte Reizübertragung in den Spinalganglion-Nerven gehemmt [5].

Bemerkenswert ist, dass bisher keine Kenntnisse zur chronischen Toxizität, Kanzerogenität, Gentoxizität, Reproduktions- und Pränataltoxikologie vorliegen. Deswegen beruhen alle Angaben über Dosis-Wirkungs-Beziehungen der Thujone auf Kurzzeittests.

So beträgt die orale LD₅₀ bei Ratten 500 mg/kg KG, bei Kaninchen nach parenteraler Verabfolgung 0,03 mg/kg KG [8]. Der NOEL (höchste Dosis ohne erkennbare Wirkung) für epileptische Krämpfe beträgt auf der Basis eines subchronischen Tests (14 Wochen) für

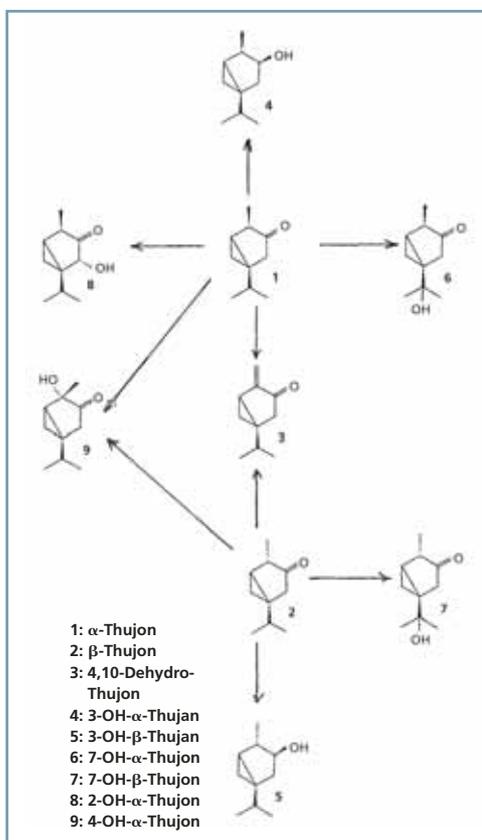


Abb. 1: α - und β -Thujon sowie deren Stoffwechselprodukte in Versuchstieren

Tab. 1: Thujongehalt (%) im ätherischen Öl verschiedener Pflanzen

	Thujon	
	α	β
Zeder	55	9,5
Salbei	28,3	14,5
Wermut	0,5–1,2	17,5–42,3
Gänsefingerkraut	19,4	58
Rosmarin		4,2
Thymian		0,2

Tab. 2: Gebildete Thujonmetabolite in verschiedenen Versuchstieren und Mikroorganismen

	Thujongabe	Thujonmetabolite
Kaninchen	α - + β -Thujon (per os)	4, 5 (Urin)
Ratte	α -Thujon (per os) β -Thujon (per os)	9 < 3 < 6* < 1 < 8, 0 (Urin) 9 < 2 < 7* < 3 (Urin)
Maus	α -Thujon (intraperitoneal) α -Thujon (per os) β -Thujon (per os)	6 (Gehirn) 8* < 9* < 3 < 6* < 1, 0 (Urin) 7* < 9* < 2 < 3 (Urin)
Aspergillus ochraceus	β -Thujon	9
Aspergillus sp.	α - + β -Thujon α -Thujon	9 9

* Glucuronide; Ziffern wie in Abb. 1

Tab. 3: Gehalte¹ von α -Thujon und seines Metaboliten 7-Hydroxy- α -thujon im Gehirn der Maus 30 Minuten nach intraperitonealer Verabfolgung verschiedener α -Thujonmengen [5]

α -Thujondosis [mg/kg KG]	Gehalt im Gehirn der Maus [ppm] α -Thujon	7-Hydroxy- α -thujon
10	0	0,2
20	0,2	1,1
30	0,3	1,1
40	0,4	1,8
60	0,7	8,4

¹ungefähre, aus einer Kurve abgeleitete Werte

männliche Tiere 10 mg/kg KG und für weibliche 5 mg/kg KG [1].

Gemäß des letzteren Wertes lässt sich mit einem Sicherheitsfaktor 500 ein TDI-Wert (tolerierbare tägliche Aufnahme) von 10 μ g/kg KG und Tag errechnen [9]. Dieser Wert steht in Übereinstimmung mit dem für Europa zugelassenen Höchstwert von Thujon aus Aromen oder Lebensmittelbestandteilen mit aromatisierenden Eigenschaften in Lebensmitteln und Ge-

tränken von 0,5 mg/kg. Höhere Gehalte sind erlaubt in alkoholischen Getränken (<25 % Alkohol: 5 mg/kg; >25 % Alkohol: 10 mg/kg; Bitterspirituen: 35 mg/kg) und in Lebensmittelzubereitungen auf der Basis von Salbei mit maximal 25 mg/kg [10].

Fazit

Obwohl neurotoxisch, konnte wegen Fehlen ausreichender Kenntnisse bis-

her kein ADI-Wert (akzeptable tägliche Aufnahme) für Thujone festgelegt werden [1]. In erster Linie fehlen toxikologische Langzeitstudien, aber auch das Wissen um quantitative Daten zum Stoffwechsel sind lückenhaft. Methoden zur Synthese und Analyse von Metaboliten der α - und β -Thujone liegen vor [11].

Literatur:

1. European Commission, Health and Consumer Protection: Opinion of the Scientific Committee on Food on Thujone, Brüssel, 6. Februar 2003, S. 4
2. Lang M, Faulstich C, Wittkowsky R: Belastungssituation von Absinth mit Thujon. BGVV-Hefte 8, 34 (2002)
3. Alaoui M, Benjilali B, Azerad R: Biotransformation of terpenic compounds by fungi. II. Metabolism of α -(-)-thujone. Natural Product Lett 4, 263-266 (1994)
4. Ishida T, Toyota M, Asakawa Y: Terpenoid biotransformation in mammals. V. Metabolism of (+)-citronellal, (+)-7-hydroxycitronellal, citral, (-)-perillaldehyde, (-)-myrtenal, cuminaldehyde, thujone and (+)-carvone in rabbits. Xenobiotica 19, 843-855 (1989)
5. Hold KM, Sirisoma NS, Ikeda T, Narahashi T, Casida JE: α -Thujone (the active component of absinthe): γ -Aminobutyric acid type A receptor modulation and metabolic detoxification. Proc Natl Acad Sci 97, 3826-3831 (2000)
6. Hold KM, Sirisoma NS, Casida JE: Detoxification of α - and β -thujones (the active ingredients of absinthe): Site specificity and species differences in cytochrome P450 oxidation in vitro and in vivo. Chem Res Toxicol 14, 589-595 (2001)
7. Rice KC, Wilson RS: (-)-3-Isotujone, a small nonnitrogenous molecule with antinociceptive activity in mice. J Med Chem 19, 1054-1057 (1976)
8. National Library of Medicine: Registry of toxic effects of chemical substances. Bethesda (MD) 1997
9. Council of Europe, 1999. Document RD 4.2 / 14-44. Revised detailed datasheet on thujone
10. Council Directive 88 / 388 / EEC of 21 June 1988 on the approximation of the laws of the Member States relating to flavourings for use in foodstuffs and to source materials for their production. Official Journal of the European Communities, 15.7.1988, L 184/61-72
11. Sirisoma NS, Hold KM, Casida JE: α - and β -Thujones (Herbal medicines and food additives): Synthesis and analysis of hydroxy and dehydro metabolites. J Agric Food Chem 49, 1915-1921 (2001)

Anschrift des Verfassers:
Prof. Dr. Horst Schmandke
Eichhörnchenweg 22a
Bergholz-Rehrbrücke
14558 Nuthetal

Zusammenfassung

Stoffwechsel und Wirkung der α - und β -Thujone

H. Schmandke, Nuthetal

Die in Wermutwein, Absinth und einigen Gewürzen (vor allem Salbei) vorkommenden α - und β -Thujone sind neurotoxisch. Durch Blockierung des Rezeptors für γ -Aminobuttersäure wird die durch diese induzierte Reizübertragung in den Spinalganglion-Nerven gehemmt. Als Folge kommt es zu epileptischen Krämpfen. Am stärksten aktiv ist das α -Thujon.

Hydroxylierungsreaktionen der Thujone durch das Cytochrom P450-System bewirken in vivo neben einer 2- und 4- vor allem eine 7-Hydroxylierung der Thujone, die zu weniger toxischen Stoffwechselprodukten führen. Diese werden als Glucuronide mit dem Harn ausgeschieden.

Die höchste Thujondosis ohne erkennbare Wirkung (NOEL) beruht lediglich auf einem subchronischen Test an weiblichen Ratten und beträgt 5 mg/kg KG. Deshalb wurde bisher keine akzeptable tägliche Aufnahme (ADI) für Thujone abgeleitet.

In Europa sind 0,5 mg/kg in Lebensmitteln und Getränken zugelassen, in alkoholischen Getränken bis 35 mg/kg und in Lebensmittelzubereitungen mit Salbei bis 25 mg/kg.

Ernährungs-Umschau 52 (2005), S. 404–405