Forschende Komplementärmedizin und Klassische Naturheilkunde

Übersichtsarbeit · Review Article

Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd 2004;11:104–108

Fencheltee: Risikoabschätzung der phytogenen Monosubstanz Estragol im Vergleich zum natürlichen Vielstoffgemisch

F. Iten R. Saller

Abteilung für Naturheilkunde, Departement für Innere Medizin, Universitätsspital, Zürich, Schweiz

Schlüsselwörter
Foeniculum vulgare · Fenchel · Estragol · Methylchavicol · Tee · Phytotherapie · Vielstoffgemisch · Hepatotoxizität · Hepatozelluläres Karzinom

Zusammenfassung
Fenchelfrüchte zählen seit Jahrhunderten zum traditionellen Gewürz- und Arzneimittelschatz der europäischen und chinesischen Kultur. Wenn es darum geht, Kleinkinder und Säuglinge mit Verdauungsbeschwerden zu behandeln, gilt Fencheltee auch heute noch als Karminativum der ersten Wahl. Die Verwendung in der Säuglings- und Kleinkindpflege beschränkt sich nicht nur auf Privathaushalte, sondern ist auch in vielen Geburtskliniken etabliert. Besonders geschätzt wird der Fencheltee wegen seines milden Geschmacks und seiner guten Verträglichkeit. In überraschendem Gegensatz zur traditionellen Verwendung des Fenchels steht die Stellungnahme des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV), dem heutigen BVL, vom 11. Mai 2001, in der aus Gründen der Vorsorge zur Einschränkung des Verzehrs estragol- und methyleugenolhaltiger Lebensmittel, wie z.B. Estragon, Basilikum, Anis, Sternanis, Piment, Muskatnuss, Lemongras sowie Bitterfenchel- und Süssfenchelfrüchten, geraten wird. Diese Warnung stützt sich auf tierexperimentelle Studien, in denen sich Estragol, ein natürlicher Inhaltsstoff des ätherischen Öls von Fenchelfrüchten, als kanzerogen erwiesen hat. Aus Fachkreisen ist mittlerweile jedoch Kritik an der Interpretation und der Aussagekraft dieser Studien laut geworden. Die Kritik entzündete sich hauptsächlich an der Frage der Übertragbarkeit der aus Tierexperimenten gewonnen Daten auf den Menschen sowie an den hohen Dosen der eingesetzten Reinsubstanzen, die um ein Vielfaches höher waren als die Mengen, denen der Mensch als Konsument von estragolhaltigen Nahrungs- und Arzneimitteln tatsächlich ausgesetzt ist. Des Weiteren zeigen Studien zum Metabolismus von Estragol, dass sich dieser bei Nagern und beim Menschen zumindest in quantitativer Hinsicht erheblich unterscheidet. Ein anderer Aspekt, dessen Bedeutung oft unterschätzt wird, ist der Unterschied bezüglich Wirkung und Nebenwirkung zwischen Wirkstoffen, die als Monosubstanzen verabreicht werden, und solchen, die Bestandteile natürlicher Vielstoffgemische sind. Fencheltee enthält als Vielstoffgemisch beispielsweise eine ganze Reihe von Antioxidantien, die in Bezug auf Krebs als protektiv gelten. Diese Aspekte wurden bei der Beurteilung des Gefahrenpotentials bislang nicht berücksichtigt. Für eine zuverlässige Risikoabschätzung sind letztlich Daten entscheidend, die den Menschen direkt betreffen sowie deren wissenschaftliche Interpretation. Vor dem Hintergrund der jahrhundertelangen traditionellen Verwendung von Fencheltee sowie dem Fehlen epidemiologischer und klinischer Hinweise auf ein kanzerogenes Potential erscheint das Risiko, das von Fenchelfrüchten ausgeht, wenn es überhaupt ein solches geben sollte, als verschwindend gering.

Key Words
Foeniculum vulgare · Fennel · Estragole · Methylchavicol · Herbal tea · Herbal drugs · Multicomponent mixture · Hepatotoxicity · Hepatocellular carcinoma

Summary
Fennel Tea: Risk Assessment of the Phytogenic Monosubstance Estragole in Comparison to the Natural Multicomponent Mixture
For centuries, fennel fruits have been used as traditional herbal medicine in Europe and China. For the treatment of infants and sucklings suffering from dyspeptic disorders, fennel tea is the drug of first choice. Its administration as a carminativum is practiced in infant care in private homes and in maternity clinics as well where it is highly appreciated for its mild flavor and good tolerance. The long standing positive experience is astonishingly contrasted by a recent statement of the German 'Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin' (BgVV, May 11, 2001), where consumers are adviced to reduce their intake of foods containing estragole and methyleugenol, e.g. tarragon, basil, anis, star anis, jamaica pepper, nutmeg, lemon grass as well as bitter and sweet fennel fruits for reasons of health. These warnings are based on experiments with rats and mice where estragole, a natural ingredient of fennel fruits, proved to be carcinogenic. Meanwhile, criticism arose amongst experts concerning the interpretation of these studies. The crucial points of criticism concern the transfer of data obtained in animal models to the human situation as well as the high doses of the applied monosubstance, which do not at all represent the amounts humans are exposed to as consumers of estragole-containing foods and phytopharmaceuticals. Furthermore, studies on estragole metabolism revealed at least quantitative differences between the estragole metabolism of mice and men. In addition, it has been shown that an agent when administered in its isolated form may have significantly different effects and side effects than the same agent applied as a constituent in naturally occuring multicomponent mixtures. Thus, a multicomponent mixture such as fennel tea contains various antioxidants known to be protective against cancer. These differences were not considered in the risk assessment. A well done risk assessment should be based on appropriate data collected in humans. Considering the long traditional use of fennel tea and the total lack of epidemiological and clinical studies indicating a well founded cancerogenic potential, the probability of a serious risk connected with the consumption of fennel tea seems to be negligibly small.

KARGER

Fax +49 761 4 52 07 14
E-mail Information@Karger.de
www.karger.com

© 2004 S. Karger GmbH, Freiburg

Accessible online at:
www.karger.com/fkm

Prof. Dr. med. Reinhard Saller
Abteilung Naturheilkunde, Departement für Innere Medizin
Universitätsspital
Rämistrasse 100, CH-8091 Zürich
E-mail reinhard.saller@usz.ch

Einleitung

Der ursprünglich im Mittelmeerraum beheimatete Fenchel *(Foeniculum vulgare)* gehört seit Jahrhunderten zum Gewürz- und Arzneimittelschatz der europäischen und chinesischen Medizinkulturen. Arzneilich genutzt werden hauptsächlich die reifen Früchte, die 0,8–8,5% ätherisches Öl enthalten. Das ätherische Öl enthält die zwei pharmakologisch wirksamen Komponenten Anethol und Fenchon, die im Bitterfenchelöl mit einem Anteil von 60 bzw. 15% vertreten sind. Im Süssfenchelöl beträgt der Anteil des Anethols mindestens 80% und der Fenchongehalt höchstens 7,5%. Der maximale Gehalt an Estragol, einer bei isolierter Betrachtung schwach hepatokarzinogenen Komponente des ätherischen Öls, wurde für Bitterfenchel auf 5% und für Süssfenchel auf 10% festgelegt (Ph Eur, 4. Ausgabe Grundwerk 2002). Für den arzneilichen Gebrauch wird vorwiegend der fenchonreiche Bitterfenchel verwendet. Bei Kindern wird des bitteren Geschmacks wegen jedoch häufig der Süssfenchel vorgezogen. Die traditionellen, volksmedizinischen Anwendungen mit empirisch bedeutsamer Evidenz haben Eingang in die Monographie der European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP) [1] und in die der Kommission E (*www.heilpflanzen-welt.de/monographien/texte/00125.htm*) am früheren Bundesgesundheitsamt (Deutschland) gefunden und werden in den aktuellen Lehrbüchern der Phytotherapie beschrieben [2–6].

Positiv monographiert, d.h. als wirksam und mit einer positiven Nutzen-Risiko-Analyse beurteilt, sind von der ESCOP und der Kommission E die Behandlung von krampfartigen gastrointestinalen Beschwerden (Spasmolytikum), von Blähungen (Karminativum) und von Flatulenz sowie von Katarrhen des oberen Respirationstrakts (Expektorans). Eine besondere Stellung hat der Fencheltee als Spasmolytikum und Karminativum bei Säuglingen und Kleinkindern, da er neben seiner guten Wirksamkeit als sehr gut verträglich gilt [7]. Als Expektorans haben sich Fenchelfrüchte bei Säuglingen und Kleinkindern vor allem in Form von Fenchelsirup oder Fenchelhonig bewährt [1, 2, 7]. Vor einer länger dauernden Einnahme (mehrere Wochen) grösserer Mengen Fencheltees wird allerdings abgeraten [8]. Die Anwendung von Fenchelöl gilt bei Säuglingen und Kleinkindern sowie bei Schwangeren als kontraindiziert [*www.heilpflanzen-welt.de/monographien/texte/00125.htm*; 1]. Zur Anwendung von Fencheltee in der Neonatologie liegen zur Zeit keine klinischen Daten vor. Das allergische Potential wird als ausgesprochen gering eingestuft. Die wenigen beobachteten allergischen Reaktionen sind vermutlich auf Verunreinigungen mit Pollen zurückzuführen und nicht auf Inhaltsstoffe der Fenchelfrüchte [9]. Wie bei zahlreichen anderen traditionellen Arzneimitteln liegen bis heute zur arzneilichen Verwendung von Fenchelfrüchten weder klinische noch epidemiologische Berichte über gravierende unerwünschte Ereignisse vor, obwohl die Anwendung von Fenchelfrüchten als Arzneidroge und Gewürz weit verbreitet ist.

Tab. 1. Auswahl estragolhaltiger Pflanzen, Drogen und ätherischer Öle

Andropogonis herba (Lemongras)
Anisi aetheroleum (Anisöl)
Anisi stellati fructus (Sternanis)
Basilici aetheroleum (Basilikumöl)
Basilici herba (Basilikumkraut)
Calami aetheroleum (Kalmusöl)
Dictamnus-albus-Blätter (Diptamblätter)
Dracunculi herba (Estragonkraut)
Foeniculi aetheroleum (Fenchelöl)
Foeniculi fructus (Fenchelfrüchte)
Foeniculum vulgare (Fenchel)
Liquiritiae radix (Süssholzwurzel)
Meliloti herba (Steinkleekraut)
Myristica semen (Muskatnuss)
Myrrhis odorata (Aniskerbel, Süssdolde)
Persea americana (Avocadobirne; Rinde, Blätter)
Petroselini aetheroleum et fructibus (Petersilienfruchtöl)
Pimentae fructus (Jamaikapfeffer)
Vanillosmopsis arborea (Blätter, Rinde, Stammholz)
Vanillosmopsis-arborea-Öl

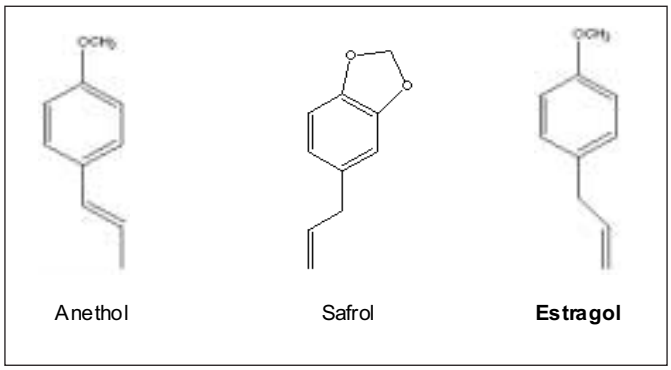

Abb. 1. Die Struktur von Estragol und zwei verwandter Phenylpropane. Der Abbau von Phenylpropanen mit endständiger Doppelbindung, die keine funktionelle Gruppe besitzen, kann zu Metaboliten mit genotoxischem Potenzial führen, wie Versuche mit Mäusen gezeigt haben.

Experimentelle Hinweise auf hepatokanzerogenes Potential von Estragol bei Mäusen

In überraschendem Gegensatz zur jahrhundertelangen Erfahrung mit Fenchel als Arznei- und Gewürzpflanze steht die Stellungnahme des deutschen Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV), dem heutigen Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), vom 11. Mai 2001 und die Warnung des amerikanischen «Office of Environmental Health Hazard Assessment» vom Juli 1999, die unter dem Titel: «Evidence on the carcinogenicity of estragole» veröffentlicht wurde [10]. Estragol ist Bestandteil des ätherischen Öls verschiedener Pflanzen wie beispielsweise, Estragon (60–75%), Basilikum (>80%), Fenchel (5–20%), Anis (1%) und Sternanis (5–6%) usw. (Tab. 1). In den beiden erwähnten offiziellen Verlautba-

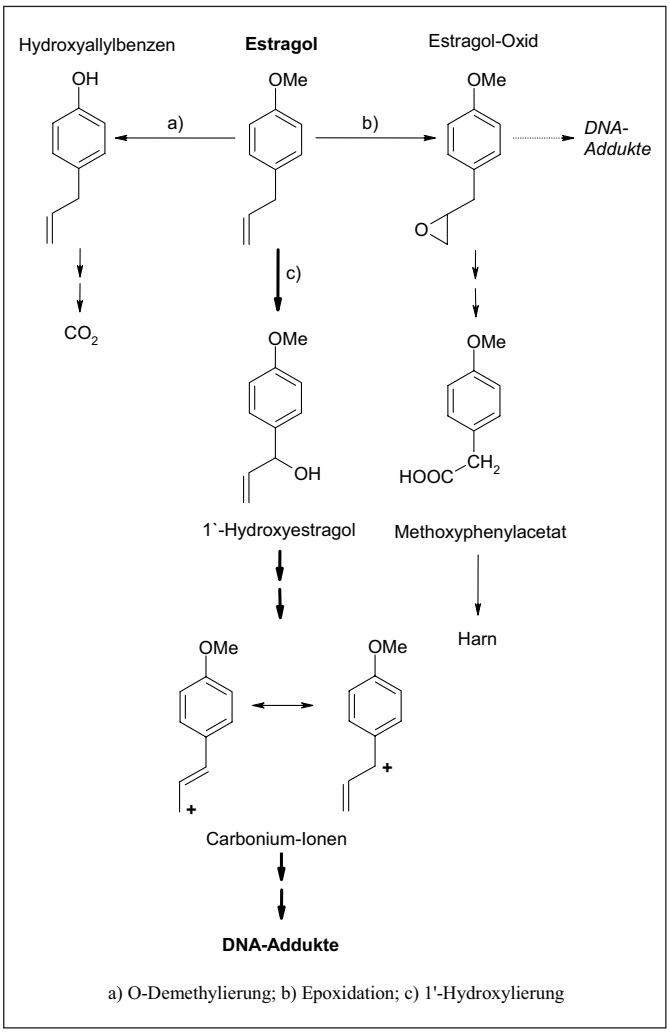

Abb. 2. Verkürztes Schema des Estragolmetabolismus mit den für den Menschen relevanten genotoxisch wirkenden Metaboliten, den Carbonium-Ionen. Die dicken Pfeile markieren den Weg, der zu den karzionogenen Metaboliten führt.

rungen wird Estragol als genotoxisches Kanzerogen eingestuft (vor allem als Hepatokanzerogen). Die Daten, auf die sich diese Meldungen stützen, beruhen auf Experimenten mit CD-1-defizienten Mäuselinien, denen zum Teil sehr hohe Dosen (0,05–1000 mg/kg Körpergewicht (KG)) von Estragol als Monosubstanz verfüttert bzw. peroral verabreicht wurden [11–15].

Bei Estragol wurde der gleiche genotoxische Mechanismus postuliert wie bei Safrol, da beim Abbau beider Verbindungen 1'-Hydroxyestragol und dessen Sulfatester 1'-Sulfooxyestragol entstehen. Die Sulfatgruppe des 1'-Sulfatesters dissoziiert leicht und hinterlässt dabei reaktive Carbenium-Ionen, die mit der DNA Addukte bilden, welche schliesslich zu Tumoren der Leber führen sollen. Obwohl beide Metaboliten offensichtlich auch im menschlichen Stoffwechsel auftreten, weisen verschiedene Untersuchungen darauf hin, dass sich der Phenylpropanstoffwechsel des Menschen zumindest in quantitativer Hinsicht ganz erheblich von dem der Nager unterscheidet.

Zur Übertragbarkeit von im Mausmodell gewonnenen Daten auf den Menschen

Von den drei bis jetzt bekannten unterschiedlichen Abbauwegen des Estragols (Abb. 2), können die 1'-Hydroxylierung und die Epoxidation zu Metaboliten mit potenziell genotoxischer Wirkung führen, da diese Metabolite mit der DNA interagieren können. Die Epoxide bilden in vitro zwar DNA-Addukte, doch lassen sich solche Addukte infolge der schnellen Detoxifikation durch Epoxidhydrolasen und Glutathiontransferasen beim Menschen in vivo nicht nachweisen [16]. Die Aktivität der Epoxidhydrolasen ist beim Menschen im Vergleich zu Mäusen und Ratten fast ausnahmslos um ein Vielfaches höher, wie eine Literaturrecherche der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin belegt [17]. Somit ist für eine potentiell karzinogene Wirkung des Estragols beim Menschen einzig der Abbau über die 1'-Hydroxylierung von Bedeutung.

Ein anderer auffälliger Unterschied im Estragolmetabolismus zwischen Maus und Mensch betrifft die Dosisabhängigkeit. Mit steigender Dosis Estragol dominiert bei Mäusen zunehmend die glukuronierte Form des 1'-Hydroxyestragols im Harn. Der Anteil an glukuroniertem 1'-Hydroxyestragol im Harn von Mäusen mit niedriger Estragoldosierung (0,05–50 mg/kg KG) beträgt 1,3–5,4%. Bei Mäusen mit hoher Dosierung (500–1000 mg/kg KG) steigt der Anteil an glukuroniertem 1'-Hydroxyestragol auf 11,4–13,7%. Beim Menschen hingegen bleibt der Anteil an glukuroniertem 1'-Hydroxyestragol im Harn über einen weiten Dosisbereich (1–250 mg Estragol bzw. 0,01–5 mg/kg KG) konstant bei 0,2–0,4% [18, 19]. Ein weiterer Unterschied im Stoffwechsel betrifft Trans-Anethol, ein Isomer des Estragols, das beim Menschen 6- bis 9-mal schneller eliminiert wird als bei der Maus [18].

Auch die verwendeten Dosierungen lassen sich nicht einfach auf die Situation beim Menschen übertragen. Die oral verabreichten Mengen an Estragol betrugen zum Teil das 50- bis 100-fache der Menge, die der Mensch, Schätzungen zufolge, mit der Nahrung täglich aufnimmt. Eine Schätzung des «Scientific Committee on Food» veranschlagt die tägliche Aufnahme von Estragol über Nahrungsmittel beim Mensch auf 4,3–8,7 mg. Gemäss Hager ROM 2002 [20] enthalten 100 ml Tee, der aus 6 g Fenchelfrüchten und 450 ml Wasser hergestellt wurde, nur zirka 0,4 mg Estragol.

Maximale Estragolmenge in 100 ml Fencheltee

- Zum Beispiel Sidroga-Filterbeutel: 1 Filterbeutel enthält 2,0 g Früchte des Bitterfenchels (100%).
- Der Dosierungsanleitung zufolge ist 1 Filterbeutel für zirka 150 ml Wasser berechnet.
- Für Säuglinge reicht 1 Teebeutel (2 g) zerstossener Fenchelfrüchte für 200 ml Flüssigkeit (1 g / 100 ml).
- Der Gehalt an ätherischem Öl beträgt maximal 8,5%.
- Der Estragolgehalt im ätherischen Öl beträgt maximal 5%.
- Die Übergangsrate von Anethol aus gequetschten Fenchelfrüchten in Wasser beträgt zirka 10%. In Anlehnung an Anethol, das sich nur in einer um ein C-Atom verschobenen Doppelbindung

von Estragol unterscheidet, kann für Estragol die gleiche Übergangsrate angenommen werden. Zur Berechnung des theoretisch möglichen schlimmsten Falls wurde im folgenden Beispiel eine Übergangsrate von 100% eingesetzt.

Berechnung:

Maximaler Estragolgehalt = 1 g × 0,085 × 0,05 × 1 = 0,00425 g = 4,25 mg / 100 ml = 0,0425 mg/ml

In Rechnung zu stellen ist zudem der Umstand, dass estragolhaltige Pflanzen natürlicherweise wahrscheinlich eher zufällig und in verhältnismässig geringen Mengen auf den «Speisezettel» von Mäusen gelangen. Der Mensch war vermutlich während Jahrhunderten kontinuierlich weitaus grösseren Mengen an Estragol ausgesetzt. Die Unterschiede im Stoffwechsel deuten darauf hin, dass sich der Mensch im Laufe einer koevolutionären Interaktion an die natürlicherweise auftretenden Mengen von Estragol im Sinne einer «Detoxifikation» angepasst hat.

Ein anderer Aspekt, der gegen eine vorbehaltlose Übertragung des kanzerogenen Potentials von der Maus auf den Menschen spricht, betrifft die Zufuhr von Estragol. In allen tierexperimentellen Untersuchungen wurde isoliertes Estragol eingesetzt, d.h. eine Monosubstanz. Tatsächlich aber konsumiert der Mensch, wenn er Fencheltee trinkt oder sein Essen mit Basilikum oder Estragon würzt, die phytogene Substanz Estragol in Form eines phytotherapeutischen Vielstoffgemischs. Extrakte aus Fenchelfrüchten enthalten z.B. eine ganze Reihe antioxidativer Inhaltsstoffe, die im Zusammenhang mit der Entstehung von Krebs als protektiv gelten [21]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Anethol, die Hauptkomponente des ätherischen Öls, eine antiinflammatorische und antikanzerogene Wirkung besitzt [22]. Anhand toxikologischer Untersuchungen konnten Shah et al. [23] keine Hinweise finden, dass das Vielstoffgemisch eines aus Fenchelfrüchten gewonnenen ethanolischen Extrakts sowohl bei einmaliger Anwendung hoher Dosen (0,5, 1 und 3 g / kg KG / Tag) als auch bei wiederholter Applikation von 100 mg Extrakt / kg KG / Tag über 90 Tage ein kanzerogenes Potenzial besitzt.

Von einer im Mausmodell ermittelten hepatokanzerogenen Wirkung der Monosubstanz Estragol auf ein potentielles Krebsrisiko bei der Verwendung eines estragolhaltigen Vielstoffgemischs durch den Menschen zu schliessen, ist daher in verschiedener Hinsicht mehr als problematisch (Dosierung, Zufuhr, Unterschiede im Stoffwechsel). Ausser Zweifel steht, dass sich tierexperimentelle Daten nicht vorbehaltlos auf den Menschen übertragen lassen, und zwar weder bezüglich erwünschter Wirkungen (z.B. pharmakologische Wirkungen) noch bezüglich unerwünschter Wirkungen (z.B. Nebenwirkung, Toxizität) [24]. Entscheidend für eine zuverlässige Risikoabschätzung sind letztlich direkt am Menschen gewonnene klinische, epidemiologische und experimentelle Daten und deren wissenschaftliche Interpretation.

Die «European Agency for the Evaluation of Medicinal Products» (EMEA) hat am 3. März 2004 unter Berücksichtigung einiger der hier angesprochenen Kritikpunkte eine Neubewertung von Estragol und Methyleugenol als Inhaltsstoffe von Phytopharmaka vorgenommen und veröffentlicht [25]. Gemäss EMEA stellt die Verwendung von estragolhaltigen phytopharmazeutischen Produkten bei angemessener Dosierung und Einnahmedauer kein signifikantes Krebsrisiko dar. Sie empfiehlt, diese Stoffe bei Kindern sowie während der Schwangerschaft und der Stillzeit nicht mehr gänzlich zu vermeiden, sondern zu minimieren.

Schlussfolgerungen

Mangels Vergleichbarkeit des experimentellen Ansatzes mit der Situation des Menschen und aufgrund des unterschiedlichen Stoffwechsels von Maus und Mensch lassen sich die an speziellen Mäuselinien gewonnenen Resultate zur kanzerogenen Wirkung von Estragol nicht auf den Menschen übertragen. Vor dem Hintergrund der jahrhundertelangen volksmedizinischen Erfahrung mit Fencheltee und anderen estragolhaltigen Pflanzen wie Basilikum und Estragon und in Anbetracht der fehlenden klinischen und epidemiologischen Hinweise über einen Zusammenhang zwischen Fencheltee und Leberkrebs beim Menschen erscheint ein solches Risiko, wenn es überhaupt ein solches geben sollte, als verschwindend gering.

Literatur

1 ESCOP Monographs. The Scientific Foundation of Herbal Medicinal Products, 2nd ed. Stuttgart, Thieme, 2003.

2 Fintelmann V, Weiss R: Lehrbuch der Phytotherapie, 10. Aufl. Stuttgart, Hippokrates, 2002.

3 Wichtl M, Czygan F-C: Teedrogen und Phytopharmaka: Ein Handbuch für die Praxis auf wissenschaftlicher Grundlage, 4. Aufl. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2002.

4 Schulz V, Hänsel R: Rationale Phytotherapie, 4. Aufl. Berlin, Springer, 1999.

5 Saller R, Reichling J, Hellenbrecht D: Phytotherapie – Klinische, pharmakologische und pharmazeutische Grundlagen. Heidelberg, Haug, 1995.

6 Wichtl M: Teedrogen – Ein Handbuch für die Praxis auf wissenschaftlicher Grundlage, 2. Aufl. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1989.

7 Merfort I, Schmidt E: Säuglings- und Kindertees – Pharmakologie und Anwendung; in Saller R, Feiereis H (Hrsg): Beiträge zur Phytotherapie. München, Marseille, 1993 pp 81–92.

8 Hänsel R, Schulz V: Rationale Phytotherapie: Ratgeber für die ärztliche Praxis. Berlin, Springer, 1996.

9 Jensen-Jarolim E, Leitner A, Hirschwehr R, Kraft D, Wuthrich B, Scheiner O, Graf J, Ebner C: Characterization of allergens in *Apiaceae* spices: Anise, fennel, coriander and cumin. Clin Exp Allergy 1997;27:1299–1306.

10 Thomas A, George V, Zeise L, Sandy MS., Wang Y: Evidence on the carcinogenicity of estragole. Reproductive and Cancer Hazard Assessment Section, Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency, 1999. *www.oehha.ca.gov/prop65/pdf/estragf.pdf.*

11 Drinkwater NR, Miller EC, Miller JA, Pitot HC: Hepatocarcinogenicity of estragole (1-allyl-4-methoxybenzene) and 1'- hydroxyestragole in the mouse and mutagenicity of 1'-acetoxyestragole in bacteria. J Natl Cancer Inst 1976;57:1323–1331.

12 Miller EC, Swanson AB, Phillips DH, Fletcher TL, Liem A, Miller JA: Structure-activity studies of the carcinogenicities in the mouse and rat of some naturally occurring and synthetic alkenylbenzene derivatives related to safrole and estragole. Cancer Res 1983;43:1124–1134.
13 Miller JA, Miller EC: The metabolic activation and nucleic acid adducts of naturally occurring carcinogens: Recent results with ethyl carbamate and the spice flavors safrole and estragole. Br J Cancer 1983;48:1–15.
14 Wiseman RW, Miller EC, Miller JA, Liem A: Structure-activity studies of the hepatocarcinogenicities of alkenylbenzene derivatives related to estragole and safrole on administration to preweanling male C57BL/6J × C3H/HeJ F1 mice. Cancer Res 1987; 47:2275–2283.
15 European Commission Scientific Committee on Food: Opinion of the Scientific Committee on Food on estragole (1-Allyl-4-methoxybenzene). September 26, 2001. *http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out104_en.pdf.*
16 Guenthner TM, Luo G: Investigation of the role of the 2',3'-epoxidation pathway in the bioactivation and genotoxicity of dietary allylbenzene analogs. Toxicology 2001;160:47–58.
17 Griem P, Hassauer M, Kalberlah F, Oltmanns J, Scheibner J, Schneider K, Schuhmacher-Wolz U: Quantitative Unterschiede im Fremdstoffmetabolismus zwischen Versuchstier und Mensch. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, 2002. *www.baua.de/fors/fb02/fb963d_kurz.pdf.*
18 Caldwell J, Sutton JD: Influence of dose size on the disposition of trans-[methoxy- 14C]anethole in human volunteers. Food Chem Toxicol 1988;26: 87–91.
19 Sangster SA, Caldwell J, Hutt AJ, Anthony A, Smith RL: The metabolic disposition of [methoxy-14C]-labelled trans-anethole, estragole and p-propylanisole in human volunteers. Xenobiotica 1987; 17:1223–1232.
20 Brand N: Foeniculum; in Blaschek W, Ebel S, Hackenthal E, Holzgrabe U, Keller K, Reichling J (Hrsg): Hager ROM 2002. Hagers Handbuch der Drogen und Arzneistoffe. Berlin, Springer, 2002. *www.hagerrom.de*.
21 Parejo I, Viladomat F, Bastida J, Rosas-Romero A, Flerlage N, Burillo J, Codina C: Comparison between the radical scavenging activity and antioxidant activity of six distilled and nondistilled mediterranean herbs and aromatic plants. J Agric Food Chem 2002;50:6882–6890.
22 Chainy GB, Manna SK, Chaturvedi MM, Aggarwal BB: Anethole blocks both early and late cellular responses transduced by tumor necrosis factor: Effect on NF-kappaB, AP-1, JNK, MAPKK and apoptosis. Oncogene 2000;19:2943–2950.
23 Shah AH, Qureshi S, Ageel AM: Toxicity studies in mice of ethanol extracts of *Foeniculum vulgare* fruit and *Ruta chalepensis* aerial parts. J Ethnopharmacol 1991;34:167–172.
24 Pound P, Ebrahim S, Sandercock P, Bracken M B, Roberts I: Where is the evidence that animal research benefits humans? BMJ 2004;328:514–517.
25 European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: Final position paper on the use of herbal medicinal products containing estragole. *www.emea.eu.int/pdfs/human/hmpwp/033803en.pdf.*

Impressum

Die Zeitschrift erscheint zweimonatlich; pro Jahr erscheint 1 Band zu je 6 Heften. Bezugspreis für Jahrgang 11, 2004: Print-Abonnement EUR 145,–, Online-Abonnement EUR 145,–, Kombi-Abonnement Print/Online EUR 178,–, einschließlich MWSt., zuzüglich Postgebühren. Der Abonnementpreis ist im Voraus zahlbar. Das Abonnement der Zeitschrift läuft weiter, wenn es nicht spätestens 4 Wochen vor Abschluss eines Bandes abbestellt wird. Abonnementbestellungen können bei jeder Buchhandlung oder direkt beim Verlag aufgegeben werden:

Deutschland:
S. Karger Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH
Lörracher Str. 16a
D-79115 Freiburg
Tel. +49 761 45 20 70
Fax +49 761 4 52 07 14
E-mail Information@Karger.de

Übrige Länder:
S. Karger AG
Allschwilerstr. 10
Postfach
CH-4009 Basel
Tel. +41 61 3 06 11 11
Fax +41 61 3 06 12 34
E-mail Karger@Karger.ch

Anzeigen:
S. Karger Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH
Lörracher Str. 16a
D-79115 Freiburg,
Tel. +49 761 45 20 70
Gültig ist die Preisliste Nr. 7 vom 1. Januar 2004.

Für den Inhalt ausserhalb des redaktionellen Teiles (insbesondere Anzeigen, Industrieinformationen, Pressezitate und Kongressinformationen) übernehmen Schriftleitung, Beirat und Verlag keine Gewähr. Eine Markenbezeichnung kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn bei ihrer Verwendung in dieser Zeitschrift das Zeichen ® oder ein anderer Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlen sollte. Für Satzfehler, insbesondere bei Dosierungsangaben, wird keine Gewähr übernommen. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

© Copyright 2004 by S. Karger
Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH
Lörracher Str. 16a
D-79115 Freiburg

Verlagsleitung und presserechtlich verantwortlich: Sibylle Hopf
Produktionsleitung: Georg Brunner
Anzeigenleitung: Susanne Meister

Gesamtherstellung:
KONKORDIA GmbH, Bühl
Das Medienunternehmen

Bibliographische Dienste
Index Medicus/MEDLINE
Current Contents/Clinical Medicine
Science Citation Index Expanded

KARGER
Fax +49 761 4 52 07 14
E-mail Information@Karger.de
www.karger.com

© 2004 S. Karger GmbH, Freiburg

Accessible online at:
www.karger.com/fkm