

## **PETASITES HYBRIDUS – MORPHOLOGY AND MAIN BIOLOGICAL ACTIVE COMPOUNDS**

**Adina-Daniela DATCU\*, Andrei-Gheorghe KOLOZSVARI**

West University of Timisoara, Faculty of Chemistry, Biology, Geography, Department of Biology-Chemistry, Pestalozzi 16, Timișoara

\*Corresponding author e-mail: [dana\\_datcu19@yahoo.com](mailto:dana_datcu19@yahoo.com)

Received 13 December 2018; accepted 28 December 2018

### **ABSTRACT**

*The aim of this review is to describe Petasites hybridus (L.) P. Gaertn., B. Mey. & Scherb morphology and main bioactive compounds. Petasites genus contains 18 species worldwide. P. hybridus has a wide distribution in Romania together with P. albus. The main pharmacologically active constituents from rhizomes, roots and leaves belong to the group of sesquiterpenes and include petasin and isopetasin. The sesquiterpene content depends on plant parts, time of harvest, and geographical origin of the individuals. Some researches showed that the mean petasin content of P. hybridus ranged from 7.4 to 15.3 mg/g dry weight in rhizomes and from 3.3 to 11.4 mg/g dry weight in leaves. Moreover, P. hybridus contains pyrrolizidine alkaloids, which presented hepatotoxic, carcinogenic and mutagenic activities, but also essential oils and flavonoids (isoquercitrin, astragalin, quercetin), which were identified in leaves.*

**KEY WORDS:** Petasin, Isopetasin, pyrrolizidine alkaloids, butterbur

### **INTRODUCERE**

Genul *Petasites* Mill. din familia Asteraceae include 18 specii. Speciile de căptălanii sunt mult răspândite în emisfera Nordică, din America de Nord până în Europa, dar și în nordul Africii și estul Asiei. În Europa există opt specii native și două introduse (*P. japonicus* și *P. fragrans*) (Toman, 1972).

În România este semnalată prezența a 4 specii – *P. hybridus*, *P. spurius*, *P. albus* și *P. kablikianus*, iar specia *P. paradoxus* este menționată ca prezență nesigură (Ciocârlan, 2000).

Principala plantă cu proprietăți medicinale din genul *Petasites* este *P. hybridus* (L.) P. Gaertn., B. Mey. & Scherb (Brown, 2003; Sutherland & Sweet, 2010). Majoritatea studiilor fitochimice și farmacologice sunt realizate pe această specie (Ożarowski et al. 2013).

Din punct de vedere morfologic, *P. hybridus*, căptălanul, prezintă un rizom gros, noduros, ramificat, cu noduri de 4-5 cm în diametru și internoduri conice, mai subțiri, cu rădăcini groase, foarte lungi; rizomul emite stoloni groși de 1 cm, cilindrici, netezi, foarte lungi. Planta înflorește înainte de înfrunzire sau rareori concomitent cu acestea. Tulpinile florifere sunt înalte de 15-40 cm,

simple, neramificate, erecte, groase, cărnoase, alb tomentoase, ieșind din capătul rizomului, des acoperite cu numeroase scvame lanceolate, lung acuminat, moi, patente sau recurbate, mai mult sau mai puțin tomentoase, de culoare roșiatică (Săvulescu et al. 1964).

Antodiile la exemplarele femeiești sunt dispuse în racem multilateral, acesta fiind la începutul înfloririi dens, lung de 9-10 mm, mai târziu rărit; pedunculii sunt lungi aproape cât antodiul, tomentoși, cu câteva scvame liniar subulate, moi. Involucrul este cilindric sau obconic, cu foliole liniar lanceolate, mai mult sau mai puțin roșii ca și florile, glabre. Florile sunt toate tubuloase, hermafrodite, roșietice, lungi de 10-11 mm, cu staminele închise în corolă și stigmatul ovoidal, lung de circa 1 cm, exert din corolă; ovarul cu papus. Antodiile la exemplarele femeiești sunt de obicei mai mici decât cele de la exemplarele hermafrodite, lungi de circa 5 mm, la maturitate mai mari, în panicul racemiform; peduncul prezintă câteva scvame liniare. Involucrul este verde bruniu. Florile femeiești sunt filiforme, lungi de 3-3,5 mm, cu corolă tubuloasă, filiformă și stigmat bifurcat, exert; ovarul este cu papus format din peri. Între florile femeiești se află și câteva flori hermafrodite. Achenele sunt lungi de 2-3 mm, cu papus alb murdar (Săvulescu et al. 1964).

Frunzele se dezvoltă după înflorire, sunt foarte mari, reniform rotunde, uneori peste 50 cm lățime, la bază lat cordate, cu până la 3-4 nervuri laterale, la vârf obtuze sau scurt acute, pe margine multiangulate, între unghiuri concav și mărunț acuminat dințate, pe față glabre și glandulos punctate, pe dos slab arahnoideu tomentoase. Pețiolul este gros, lung de 30-80 cm, cilindric, fistulos, muchiat, pe o latură adânc canaliculat. Înfloarește în lunile martie-aprilie (Săvulescu et al. 1964). Specia menționată mai sus este meliferă (Haratym & Weryszko-Chmielewska, 2012).

#### **ASPECTE ISTORICE PRIVIND UTILIZAREA LUI *P. HYBRIDUS***

Mai multe lucrări au arătat că diverse preparate obținute din căptălan au fost folosite din cele mai vechi timpuri (Siegenhaler & Neuenschwander, 1996). Surse istorice menționează că *P. hybridus* a fost folosit ca agent spasmolitic, dar și ca supliment pentru bolnavii de astm încă din perioada Greciei Antice (Bickel et al. 1994).

În Evul Mediu, acesta era folosit pentru a trata febra (Brune et al. 1993).

Mai mult decât atât, căptălanii au fost utilizați în scop terapeutic datorită efectelor analgezice și de reducere a spasmelor în tractul gastrointestinal, dar și în ameliorarea astmului (Grossmann & Schmidramsl, 2000).

În secolul al XVII-lea *Petasites* era întrebuintat pentru afecțiuni ale tractului respirator, dar și extern, ca adjuvant în cazul plăgilor tegumentare.

Utilizarea căptălanului a devenit comună în anul 1951 când Karl Bucher, după realizarea de experimente, a raportat efecte spasmolitice ale extractului proaspăt (Bickel et al. 1994).

În plus, mai recent s-a publicat în literatura de specialitate și efectul antiinflamator al preparatelor ce aveau la bază material vegetal din căptălan, după realizarea de studii clinice pe pacienți care au utilizat produsele pentru câteva săptămâni (Gruia, 1986).

### COMPUȘI BIOLOGIC ACTIVI

Compușii biologic activi din *Petasites* se găsesc înmagazinați în rizomi și rădăcină, dar și la nivel foliar. Principalii compuși din *P. hybridus* au fost clasificați ca esteri sesquiterpenici ai petasinei și furanopetasinei (Siegenthaler & Neuenschwander, 1997; Chizzola et al. 2000; Chizzola et al. 2006; Avula et al. 2012).

În urma analizelor HPLC s-a arătat că petasina, izopetasina, neopetasina, S-petasina, izo-S-petasina, neo-S-petasina sunt principalii compuși aparținând chemotipului petasinei din căptălan (Debrunner & Neuenschwander, 1995). În plus, s-a arătat și faptul că și oxopetasina este un constituent responsabil pentru activitatea farmacologică (Debrunner & Meier, 1998).

Conținutul de sesquiterpene depinde de organul plantei, perioada de recoltare și originea geografică a specimenelor (Debrunner & Neuenschwander, 1995; Debrunner et al. 1995).

Novotny et al. (1966) au fost primii ce au afirmat că există două chemotipuri. În ultimii ani s-a arătat că doar chemotipul petasinei, cu principalul compus numit petasină (Figura 1) este considerat util din punct de vedere farmaceutic (Chizzola et al. 2000).

Wildi et al. (1998) au determinat conținutul de petasină din rizomul de căptălan și au obținut valori cuprinse între 7.4 și 15.3 mg/g substanță uscată în rizomi și între 3.3 până la 11.4 mg/g de substanță uscată în frunze.

Pe de altă parte, în căptălan există și compuși care au acțiune nocivă asupra organismelor. Prezența alcaloizilor pirolizidinici a fost raportată la specii ale genului *Petasites* (Wild et al. 1998; Avula et al. 2012).

În această categorie intră senecionina, senkirikina (Figura 2), senecifilina, tussilagina (Ożarowski et al. 2013). Baza aminoalcoolică este esterificată cu unul sau mai mulți acizi necici pentru a forma monoesterei sau diesterei la grupările hidroxil C7,9 (Ober et al. 2009; Aydin et al. 2013).

Acești alcaloizi sunt metabolizi secundari cu rol în mecanismul de apărare contra ierbivorelor și sunt cunoscuți pentru proprietățile cardiotoxice, pneumotoxice, hepatotoxice și nefrotoxice. S-a arătat și că acești compuși

cauzează cancer la animale și au potențial carcinogenetic și mutagenetic la om (Dreger et al. 2009; Aydin et al. 2013).

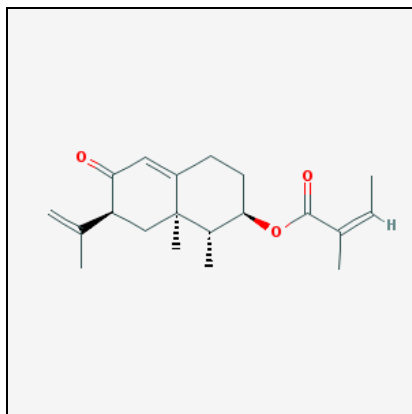


FIG. 1. Structura chimică a petasinei (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/fl.html?cid=5281526>)

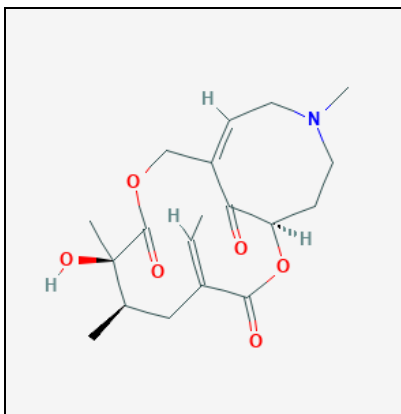


FIG. 2. Structura chimică a senkirkinei (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/fl.html?cid=5281752>)

Datorită acestui fapt, în unele țări, preparatele ce conțin *P. hybridus* au fost complet retrase se la vânzare, în timp ce în alte țări utilizarea internă a acestora este permisă dacă preparatul are un conținut redus de alcaloizi (Haratym & Weryszko-Chmielewska, 2012).

Alcaloizii pirolizidinici sunt substanțe hepatotoxice. Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentelor (EFSA) consideră un prag de 0.007 mg alcaloizi pirolizidinici /kg corp/zi ca limită de expunere din produsele alimentare pe perioada vieții (Allgaier & Franz, 2015). Acest prag corespunde unui aport zilnic de 0.35 mg de alcaloizi pirolizidinici pentru o persoană ce cântărește 50 kg. Nu există publicații ale Food and Drug Administration (FDA) care să limiteze aportul de astfel de compuși (Diener et al. 2018).

Centrul Național de Cercetare a Produselor Naturale din SUA a analizat 21 de produse ce conțin căptălan, comercializate în SUA, prin tehnici de analiză chimică pentru detecția de petasină și alcaloizi pirolizidinici. Analizele au vizat și extracte din rădăcină (Avula et al. 2012). În 7 dintre cele 21 de suplimente alimentare analizate, cantitatea de petasină a fost sub limita maximă admisă, iar conținutul de alcaloizi pirolizidinici a fost suficient de redus astfel să nu poată fi detectat (Diener et al. 2018).

**PROPRIETĂȚI MEDICINALE.** Compușii activi din *P. hybridus* s-a raportat că posedă activitate de relaxare a musculaturii netede, având o afinitate

particulară pentru vasele de sânge de la nivelul creierului. Petasina și izopetasina acționează asupra musculaturii netede și inelelor traheale datorită efectelor ce implică acțiunea canalelor de calciu și a mobilizării calciului (Ko et al. 2001). Examinările in vitro pe linii celulare (Seeger, 1983) și pe inelele traheale ale porcilor de guinea (Steier, 1990) au confirmat activitatea spasmolitică a lui Petasites. Unii autori au sugerat faptul că această capacitate spasmolitică a căptălanului îl pot face util în tratarea unor afecțiuni ale tractului urinar, crampe menstruale, migrene, obstrucții biliare și alte boli ale tractului gastrointestinal asociate cu spasme ale musculaturii netede (Brune et al., 1998b; Debrunner & Meier, 1998; Bickel et al. 1994).

Beneficiul clinic al extractului din rădăcina de căptălan în ceea ce privește prevenția migrenei a fost demonstrată în mai multe studii clinice realizate pe adulți, dar și pe adolescenți și copii. Două studii au fost realizate după ghidurile International Headache Society (IHS) (Tfelt-Hansen et al. 2012). Astfel, un prim studiu viza descoperirea efectelor preparatelor farmaceutice cu Petasites pe 229 pacienți ce prezentau migrenă, cu sau fără aură. Cercetarea a arătat că extractul de căptălan a fost sigur și eficient în reducerea frecvenței atacurilor migrenoase, a intensității durerii, dar și a numărului de zile în care apăreau migrene dintr-o lună (Gruia, 1986; Grossmann & Schmidramsl, 2000).

În al doilea studiu efectuat pe 60 de pacienți cu migrenă, frecvența instalării episoadelor migrenoase pe lună a scăzut de la 3.4 la 1.8 după o administrare de 3 luni a unor preparate farmaceutice pe bază de căptălan și de la 2.9 la 2.6 atacuri pe lună în grupul placebo. Rata de răspuns, ce este definită ca o scădere a frecvenței migrenelor cu mai mult de 50 %, a fost de 45 % la pacienții ce au primit extract de Petasites și de 15 % în grupul placebo (Diener et al. 2004).

O altă cercetare a fost realizată pe 108 copii și adolescenți, iar 77 % dintre aceștia au raportat o reducere a frecvenței atacurilor migrenoase cu cel puțin 50% (Pothmann & Danesch, 2005).

De asemenea, căptălanul este util și în cazul bolnavilor de astm (Gruia, 1986).

În plus față de aceste proprietăți, produsele cu căptălan prezintă activitate antiinflamatoare. Efecte antiinflamatorii ale extractelor ce conțin căptălan au fost atribuite conținutului de petasină, care cauzează inhibiția activității enzimei lipoxigenază (Debrunner & Meier, 1998).

Mai mult decât atât, extractul de Petasites aplicat macrofagelor de șoarece și leucocitelor de la porci a inhibat sinteza de leucotriene (Grossmann & Schmidramsl, 2000). Esterii izopetasinei și a oxopetasinei din *P. hybridus* au fost raportați ca inhibitori ai leucotrienelor (Bickel et al. 1994).

Leucotrienele aparțin familiei produșilor căii 5-lipoxigenzei a metabolismului acidului arahidonic și au o multitudine de acțiuni biologice, fiind sugerate ca factori în numeroase procese patologice (Peters-Golden & Henderson). Studiile anterioare (Bickel et al. 1994) au arătat că extractele din *Petasites* au inhibat biosinteza leucotrienelor în macrofage. Pe baza acestor rezultate, s-a sugerat că *Petasites* poate fi luat în considerare în prevenirea proceselor inflamatorii. Thomet et al. (2001) au confirmat că atât folosirea de petasină, cât și extractul ce includea părți din *Petasites*, au inhibat sinteza leucotrienelor în eozinofile și neutrofile. Pe baza acestor rezultate se poate menționa faptul că extractul din *Petasites* poate deveni un produs vegetal eficient în afecțiunile inflamatorii mediate de leucotriene, cum sunt astmul, rinita alergică, dermatita atopică, boala pulmonară cronică obstructivă, artrita reumatoidă, leucemii, afecțiuni cardiovasculare, cerebrovasculare și Alzheimer (Peters-Golden et al. 2007; Bäck, 2009).

În plus, în studii pe animale, s-a raportat și capacitatea de inhibare a COX-2 și PGE2 (Fiebich et al., 2005). Mai mult decât atât, isopetasina a fost raportată și ca desensibilizant al nociceptorilor peptidergici prin acțiunea asupra canalelor cationului TRPA1 (Benemei et al. 2017).

Pe de altă parte, un studiu pe șase luni ce viza utilizarea extractului din rădăcina căptălanului a folosit câte 40 de șobolani per grup. Dozele administrate au fost cuprinse între 45 mg/kg până la 270 mg/kg, corespunzător cu o cantitate de 10 până la 60 de ori a dozei maxime administrate oamenilor. Încă de timpuriu, creșteri ale fosfatazei alcaline, gama-glutamil-transferazei și bilirubinei au fost observate. Nivelurile acestora au revenit la normal după mai mult de 12 săptămâni. Normalizarea gama-glutamil-transferazei indică mai degrabă un proces metabolic adaptativ. Aspartataminotransferaza și alaninaminotransferaza nu au prezentat modificări în timpul celor șase luni de test. Studiile histologice au indicat dilatări ale ductului biliar, dar fără leziuni ale hepatocitelor, la grupurile ce au primit dozele cele mai concentrate, răspuns așteptat la cantitățile mari ale extractului din rădăcina de căptălan, foarte dens și lipofil (Diener, 2018).

## **CONCLUZII**

Lucrarea de față a prezentat specia *Petasites hybridus* sub aspect morfologic, dar și al compușilor prezenți în rizomi, rădăcini și frunze. Această specie este foarte abundentă și frecventă pe malul pâraielor, în locuri umede, în jurul izvoarelor din regiunea de câmpie, până în cea montană. Datorită unor compuși ca petasina sau izopetasina, căptălanii posedă proprietăți antiinflamatoare, antimigrenoase și spasmolitice. Conținutul de petasină din rizomul uscat de căptălan are valori cuprinse între 7.4 și 15.3 mg/g substanță

uscată în rizomi și între 3.3 până la 11.4 mg/g de substanță uscată în frunze. Pe de altă parte, căptălanii conțin alcaloizi pirrolizidini, care sunt metaboliți secundari cu rol în mecanismul de apărare contra ierbivorelor și sunt cunoscuți pentru proprietățile cardiotoxice, pneumotoxice, hepatotoxice și nefrotoxice.

#### BIBLIOGRAFIE

- Allgaier C., Franz S. 2015. Risk assessment on the use of herbal medicinal products containing pyrrolizidine alkaloids. Regul Toxicol Pharmacol 73: 494–500.
- Avula B., Wang Y.H., Wang M., Smillie T.J., Khan I.A. 2012. Simultaneous determination of sesquiterpenes and pyrrolizidine alkaloids from the rhizomes of *Petasites hybridus* (L.) G.M. et Sch. and dietary supplements using UPLC-UV and HPLC-TOF-MS methods. J Pharm Biomed Anal 70: 53-63.
- Aydın A.A., Zerbis V., Parlar H., Letzel T. 2013. The medical plant butterbur (*Petasites*): analytical and physiological (re)view. J Pharm Biomed Anal 75:220-29.
- Bäck M. 2009. Inhibitors of the 5-lipoxygenase pathway in atherosclerosis. Curr Pharm 15(27): 3116-32.
- Benemei S., De Logu F., Li Puma S., Marone IM., Coppi E., Ugolini F., Liedtke W., Pollastro F., Appendino G., Geppetti P., Materazzi S, Nassini R. 2017. The anti-migraine component of butterbur extracts, isopetasin, desensitizes peptidergic nociceptors by acting on TRPA1 cation channel. Br J Pharmacol 174: 2897–2911.
- Bickel D., Roder T., Bestmann H.J., Brune K. 1994. Identification and characterization of inhibitors of peptido-leukotriene-synthesis from *Petasites hybridus*. Planta Med 60(4): 318-322.
- Brown D.J. 2003. Standardized butterbur extract for migraine treatment: a clinical overview. HerbalGram 58: 18-19.
- Brune K., Bickel D., Peskar B.A. 1993. Gastro-protective effects by extracts of *Petasites hybridus*: The role of inhibition of peptido-leukotriene synthesis. Planta Med 59(6): 494-496.
- Chizzola R., Langer T., Franz C. 2006. An approach to the inheritance of the sesquiterpene chemotype within *Petasites hybridus*. Planta Med 72: 1254-6.
- Chizzola R., Ozelsberger B., Langer T. 2000. Variability in chemical constituents in *Petasites hybridus* from Austria. Biochem Syst Ecol 28: 421-32.
- Ciocârlan V. 2000. Flora ilustrată a României: Pteridophyta et Spermatophyta. ed. 2, Editura Ceres, București. 1138p.
- Debrunner B., Meier B. 1998. *Petasites hybridus*: A tool for interdisciplinary research in phytotherapy. Pharm Acta Helv72(6): 359-362.
- Debrunner B., Neuenschwander M. 1995. Sesquiterpenes of *Petasites hybridus* (L.) G.M. et Sch.: influence of locations and season on sesquiterpene distribution. Pharm Acta Helv 70: 315-323.
- Debrunner B., Neuenschwander M. Brenneisen R. 1995. Sesquiterpenes of *Petasites hybridus* (L.) G.M. et Sch.: distribution of sesquiterpene over plant organs. Pharm Acta Helv 70: 167-73.
- Diener H.C., Freitag F.G., Danesch U. 2018. Safety profile of a special butterbur extract from *Petasites hybridus* in migraine prevention with emphasis on the liver. Cephalalgia Reports 1: 1–8.
- Diener H.C., Rahlfs V.W., Danesch U. 2004. The first placebocontrolled trial of a special butterbur root extract for the prevention of migraine: Reanalysis of efficacy criteria. Eur Neurol 51: 89–97.
- Dreger M., Stanisławska M., Krajewska-Patan A., Mielcarek S., Mikołajczak PŁ., Buchwald W. 2009. Pyrrolizidine alkaloids – chemistry, biosynthesis, pathway, toxicity, safety and perspectives of medicinal usage. Herba Pol 55(4): 127-47.
- Fiebich B.L., Grozdeva M., Hess S., Hüll M., Danesch U., Bodensieck A., Bauer R. 2005. *Petasites hybridus* extracts in vitro inhibit COX-2 and PGE2 release by direct interaction with the enzyme and by preventing p42/44 MAP kinase activation in rat primary microglial cells. Planta Med 71(1): 12-19.
- Grossmann M., Schmidramsl H. 2000. An extract of *Petasites hybridus* is effective in the prophylaxis of migraine. Int J Clin Pharmacol 38: 430-435.
- Gruia FS. 1986. Biological pain control. Erfahrungsheilkunde 35: 396-401.

**DATCU & KOLOZSVARI:** *Petasites hybridus* – morphology and main biological active compounds

- Haratym W., Weryszko-Chmielewska E. 2012. The ecological features of flowers and inflorescences of two species of the genus *Petasites* Miller (Asteraceae). *Acta Agrobotanica* 65 (2): 37–46.
- Ko W.-C., Lei C.-B., Lin Y.-L., Chen C.-F. 2001. Mechanisms of relaxant action of S-petasin and S-isopetasin, sesquiterpenes of *Petasites formosanus*, in isolated guinea pig trachea. *Planta Medica* 67(3): 224–229.
- Novotny L., Toman J., Stary F., Marquez A.D., Herout V., Sorm F. 1966. Contribution to the chemotaxonomy of some European *Petasites* species. *Phytochem* 1966.
- Ober D., Kaltenecker E. 2009. Pyrrolizidine alkaloid biosynthesis, evolution of a pathway in plant secondary metabolism. *Phytochem* 70 (15-16): 1687-95.
- Ożarowski M., Przystanowicz M., Adamczak A. 2013. Phytochemical, pharmacological and clinical studies of *Petasites hybridus* (L.) P. Gaertn., B. Mey. & Scherb. A review. *Herba polonica* 59 (4): 108-128.
- Peters-Golden M., Henderson W.R. 2007. Leukotrienes. *N Engl J Med* 357(18):1841-54.
- Pothmann R., Danesch U. 2005. Migraine prevention in children and adolescents: Results of an open study with a special butterbur root extract. *Headache* 45: 196–203.
- Săvulescu T., Nyárady E.I., Ghişa E., Grinţescu I., Guşuleac M., Morariu I., Prodan I. 1964. Flora Republicii Populare Romîne, Editura Academiei Republicii Populare Romîne, vol. IX.
- Seeger P.G. 1983. The therapeutical qualities of *Petasites officinalis* – Butterbur root. *Erfahrungsheilkunde* 32: 6-12.
- Siegenthaler P., Neuenschwander M. 1996. Analytic investigations of sesquiterpenes of *Petasites albus* (L.) Gaertn. *Pharmaceutica Acta Helveticae* 71: 345-353.
- Siegenthaler P., Neuenschwander M. 1997. Sesquiterpenes from *Petasites hybridus* (furanopetasin chemovar): separation, isolation and quantitation of compounds from fresh plant extracts. *Pharm Acta Helv* 72: 57-67.
- Steier L. 1990. Petadolex – A spasmolytic for muscular headaches. *Dtsch Z Biol Zahnmed* 6: 114-116.
- Sutherland A., Sweet B.V. 2010. Butterbur: an alternative therapy for migraine prevention. *Am J Health Syst Pharm* 67 (9): 705-711.
- Tfelt-Hansen P., Pascual J., Ramadan N., Dahlöf C., D'Amico D., Diener H.C., Hansen J.M., Lanteri-Minet M., Loder E., McCrory D., Placade S., Schwedt T. 2012. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: Third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia* 32: 6–38.
- Thomet O.A., Wiesmann U.N., Schapowal A., Bizer C., Simon H.U. 2001. Role of petasin in the potential antiinflammatory activity of a plant extract of *Petasites hybridus*. *Biochem Pharmacol* 61(8):1041-1047.
- Toman J. 1972. A taxonomic survey of the genera *Petasites* and *Endocellion*. *Folia Geobot Phytotax* 7: 381-406.
- Wildi E., Langer T., Schaffner W., Büter K.B. 1998a. Quantitative analysis of petasin and pyrrolizidine alkaloids in leaves and rhizomes of in situ grown *Petasites hybridus* plants. *Planta Med* 64(3): 264-267.