

## Hohe tägliche Aufnahmemengen von Zimt: Gesundheitsrisiko kann nicht ausgeschlossen werden

Gesundheitliche Bewertung Nr. 044/2006 des BfR vom 18. August 2006

Zimtkapseln werden als Nahrungsergänzungsmittel oder als Diätetisches Lebensmittel zur Blutzuckersenkung bei Diabetes mellitus Typ II, einer schwerwiegenden chronischen Krankheit, angeboten. Die Hersteller empfehlen eine tägliche Langzeit-Dosis im Grammbereich, obwohl die Unbedenklichkeit einer solchen Zimt-Dosis bislang nicht nachgewiesen wurde. Ebenso ist die beworbene Blutzucker senkende Wirkung von Zimt bisher nicht hinreichend belegt. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) wurde deshalb gebeten, die tägliche Aufnahme von hohen Mengen an Zimt aus Sicht des gesundheitlichen Verbraucherschutzes zu bewerten.

Zimt wird seit Jahrtausenden in kleinen Mengen als Gewürz verwendet, ohne dass Nebenwirkungen bekannt sind. Über seine Wirkung bei einer täglichen Dauergabe von Mengen im Grammbereich fehlen dagegen aussagekräftige Daten. Bei Zimt muss zwischen Ceylon- und Cassia-Zimt unterschieden werden. Ersterer enthält im Vergleich zum Cassia-Zimt kaum Cumarin, welches bei hohen Aufnahmemengen Leberschäden verursachen kann. Die von Überwachungsbehörden in Zimtkapseln gemessenen hohen Cumarin-Gehalte deuten darauf hin, dass die Hersteller Cassia-Zimt verwenden. Bei der Einnahme von Kapseln mit Zimtpulver kann es je nach Dosisempfehlung zu Überschreitungen des von der Europäischen Lebensmittelbehörde EFSA als tolerierbar abgeleiteten Aufnahmewertes von 0,1 Milligramm Cumarin je Kilogramm Körpergewicht kommen, der täglich ein Leben lang ohne gesundheitsschädliche Wirkung verzehrt werden kann (Tolerable Daily Intake, TDI).

Neben den hohen Cumarin-Gehalten stellen die Zimtaldehyd-Gehalte in Zimtpulver-Kapseln möglicherweise für Schwangere ein Risiko dar. Tierexperimentelle Studien weisen darauf hin, dass die Aufnahme von Zimtaldehyd während der Schwangerschaft zu Schäden des Ungeborenen führen könnte. Das BfR empfiehlt deshalb, dass entsprechende Präparate diesbezügliche Warnhinweise enthalten sollten, was bislang nur selten der Fall ist. In untersuchtem Zimtpulver wurden keine gesundheitlich bedenklichen Mengen an Styrol gefunden. Styrol kann sich im Zimt nach der Ernte unter ungünstigen Transport- und Lagerungsbedingungen bilden oder aus Verpackungsmaterialien in das Gewürz übergehen.

Das BfR ist der grundsätzlichen Auffassung, dass Zimtpräparate zur Blutzuckersenkung nicht als Nahrungsergänzungsmittel, sondern als Arzneimittel einzustufen sind. Bei einer Zulassung als Arzneimittel müssten die Anbieter für ihre Präparate u.a. entsprechende Wirksamkeitsnachweise erbringen, Nebenwirkungen erfassen sowie Interaktionen mit anderen Medikamenten prüfen.

### 1 Gegenstand der Bewertung

Zimtkapseln sind seit einiger Zeit als Nahrungsergänzungsmittel oder als Diätetisches Lebensmittel zur Blutzuckersenkung bei Diabetes mellitus Typ II auf dem Markt. Bei Einnahme dieser Kapseln entsprechend den angegebenen Mengen kommt es zu einer Exposition (bis zu mehreren Gramm Zimt täglich als Dauergabe), die deutlich über der üblicherweise gelegentlich verzehrten Menge von Zimt als Gewürz liegt. Dem Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) liegen Messergebnisse des Chemischen und Veterinäruntersuchungsamt (CVUA) in Stuttgart zu Cumarin-Konzentrationen in Zimtkapseln für Diabetiker vor. Zur Problematik der hohen Cumarin-Gehalte in Zimt und zimthaltigem Gebäck hat das BfR in seiner gesundheitlichen Bewertung Nr. 043/2006 vom 16.06.2006 Stellung genommen, in der es

Cumarin als toxikologisch problematischen Inhaltsstoff von Cassia-Zimt einstuft (BfR 2006). Über die Cumarin-Problematik hinausgehend wurde das BfR nun um eine toxikologische Bewertung der täglichen Aufnahme von Zimt in den Dosierungen der Zimtpräparate insbesondere im Hinblick auf die angesprochene Zielgruppe „Diabetiker“ gebeten.

Das BfR hat in seine Bewertung auch Werte zu Cumarin- und Styrol-Gehalten des Lebensmittelinstituts Braunschweig einbezogen, die im Rahmen der Lebensmittelüberwachung in 13 Proben von gemahlenem Zimt gemessen wurden.

## 2 Ergebnis

Während Zimt seit Jahrtausenden als Gewürz gelegentlich und in kleinen Mengen verwendet wurde, liegen über die tägliche Langzeit-Aufnahme von Mengen im Gramm-Bereich keine aussagekräftigen Daten vor, mit denen das Risiko einer solch hohen Zimt-Exposition abgeschätzt werden könnte.

Bezüglich einzelner Inhaltsstoffe ist insbesondere die Cumarin-Konzentration in Cassia-Zimt problematisch. Die gemessenen Werte in Zimtkapseln (CVUA Stuttgart) bestätigen die hohen Cumarin-Gehalte in Cassia-Zimt (zwischen ca. 2100 und ca. 4400 mg/kg Zimtpulver), wie sie zuvor bereits vom Chemischen Landes- und Staatlichen Veterinäruntersuchungsamt (CVUA) in Münster gemessen wurden (BfR 2006). Bei Ceylon-Zimt dagegen findet sich Cumarin nur in Spuren oder unterhalb der Messgrenze.

Wie in der oben genannten gesundheitlichen Bewertung zur Problematik der hohen Cumarin-Gehalte in Zimt und zimthaltigem Gebäck dargestellt, kann der starke Verzehr von Zimt als Gewürz (z.B. häufig Milchreis mit Zucker und Zimt bei Kleinkindern) mit hohem Cumarin-Gehalt zu Überschreitungen des von der europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit EFSA (2004) abgeleiteten TDI von 0,1 mg/kg Körpergewicht führen.

Bei dem Verzehr von Kapseln mit Pulver von Cassia-Zimt sind ebenfalls Überschreitungen des oben genannten TDI-Wertes für Cumarin zu erwarten. Mit ausschließlichen Blick auf diese Cumarin-Exposition sind theoretisch zwei Maßnahmen zu deren Verringerung denkbar:

- der Ersatz von Cassia-Zimt durch Ceylon-Zimt (es ist bislang jedoch nicht bekannt, ob dieser ähnliche Wirkungen auf den Blutzucker-Spiegel von Diabetikern hat wie Cassia-Zimt; diese Überlegung gilt unter der Annahme, dass die Wirkungen von Cassia-Zimt durch aussagekräftige Studien bestätigt werden),
- die Verwendung von wässrigen Extrakten aus Cassia-Zimt, die entsprechend den Analysen des CVUA in Stuttgart zu einer wesentlich geringeren Cumarin-Exposition führen (Ausschöpfung des TDI nur im einstelligen Prozentbereich). Diese Extrakte enthalten vermutlich auch einen deutlich geringeren Anteil an ätherischen Ölen (insbesondere Zimtaldehyd).

Diese Maßnahmen beziehen sich jedoch nur auf die Cumarin-Exposition, die aus Sicht des BfR nicht das Hauptproblem bei der Vermarktung von Zimtpräparaten als Nahrungsergänzungsmittel bzw. als Diätetische Lebensmittel zur Senkung des Blutzucker-Spiegels von Typ II-Diabetikern darstellt. Das Hauptproblem bei den vermarkteten Zimtpräparaten ist vielmehr, dass eine tägliche Langzeit-Dosis im Gramm-Bereich (Zimtpulver oder Extrakt-Äquivalent) empfohlen wird, ohne dass es eine fundierte Datenbasis für die Unbedenklichkeit einer solchen Zimt-Dosis gibt. Darüber hinaus wird eine Wirkung auf den Blutzucker (z.T. auch auf die Blutfette) versprochen, die lediglich anhand einer einzigen Studie mit nur 60 Patienten,

die an Diabetes mellitus Typ II erkrankt waren, belegt wird (Khan et al. 2003). Die Zimtpräparate erfüllen – betrachtet man ihre Aufmachung und Funktionalität – die Kriterien eines Arzneimittels, für dessen Zulassung strenge Kriterien gelten (insbesondere bezüglich Wirksamkeitsnachweis, Erfassung von Nebenwirkungen, möglicher Interaktionen mit anderen Medikamenten, Standardisierung auf wirkungsrelevante Inhaltsstoffe). Bei der Bewertung von Zimtkapseln muss auch berücksichtigt werden, dass bereits entsprechend geprüfte und zugelassene Medikamente zur Behandlung des Diabetes mellitus zur Verfügung stehen.

Auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hält eine Einstufung der Zimtpräparate als zulassungspflichtige Arzneimittel für notwendig. Dadurch würde bei entsprechender Zulassung auch die Erfassung von Nebenwirkungen gewährleistet. Zurzeit erfolgen, wie bei Nahrungsergänzungsmitteln bzw. Diätetischen Lebensmittel üblich, nur sporadische Meldungen an Behörden.

Außer Cumarin sind in Zimt weitere Inhaltsstoffe enthalten, die bei Aufnahme hoher täglicher Mengen von Zimt toxikologisch problematisch sein könnten. In erster Linie ist bei den natürlichen Inhaltsstoffen an Zimtaldehyd zu denken, das ungünstigstenfalls in Konzentrationen im oberen einstelligen Prozentbereich enthalten sein kann. Problematisch erscheint hier insbesondere der Verzehr hoher Mengen von Zimt bei Schwangeren. Tierexperimentelle Daten geben Hinweise auf ein mögliches teratogenes Potenzial, welches durch weitere Untersuchungen abgeklärt werden sollte. Das BfR ist der Auffassung, dass auf den Verpackungen für Zimtkapseln zumindest entsprechende Warnhinweise gegeben werden sollten.

Als unerwünschte Stoffe in Zimt sind zudem Safrol und Styrol zu nennen. Safrol kommt in Zimt üblicherweise nur in Spuren vor. Es ist jedoch in höheren Konzentrationen in Ölen von Zimtblättern zu finden, die zum Verschneiden von Zimtolen benutzt werden können. Styrol entsteht im Zimt unter ungünstigen Transport- und Lagerungsbedingungen. Die vom Lebensmittelinstitut Braunschweig gemessenen Konzentrationen von bis zu 22 mg/kg Zimt sind toxikologisch unbedenklich; in der Vergangenheit sind jedoch schon deutlich höhere Gehalte festgestellt worden. Es erscheint daher sinnvoll, im Rahmen der Überwachung durch Behörden der Bundesländer entsprechende Kontrollen des Safrol- und Styrol-Gehaltes durchzuführen.

### **3 Begründung**

#### **3.1 Zimt als pflanzliches Produkt**

##### **3.1.1 Zimt als Gewürz**

Der Zimt-Baum gehört zur Familie der Lorbeergewächse. Zimt ist die innere Rinde des Zimt-Baumes, die getrocknet als Stangen und gemahlen als Zimtpulver seit Jahrtausenden als Gewürz verwendet wird. Dabei ist grob zu unterscheiden zwischen Ceylon-Zimt (auch: true cinnamon, Kaneel-Zimt, aus dem südostasiatischen Raum), der teurer ist im Vergleich zu so genannten Cassia-Arten (z.B. China-Zimt, Padang-Zimt). Zimt schmeckt süßlich-würzig und gibt Gerichten eine leichte Schärfe. Dabei schmeckt Cassia-Zimt etwas schärfer und herber im Vergleich zu Ceylon-Zimt, der ein blumigeres Aroma besitzt. Beide Zimtarten lassen sich aufgrund unterschiedlicher chemischer Zusammensetzung unterscheiden: Ceylon-Zimt enthält im Vergleich zu Cassia-Zimt Eugenol und Benzyl-Benzoat, aber kein (maximal in Spuren) Cumarin und  $\delta$ -Cadinen (Jayatilaka et al. 1995).

Obwohl schwierig zu gewinnen, ist Zimt eines der ältesten Gewürze. Daher erscheint zunächst ein Blick auf seine Geschichte interessant. Die folgenden Angaben stammen aus

„Kleine Kulturgeschichte der Gewürze“ (Küster 2003): Cassia wurde bereits zu Beginn des dritten vorchristlichen Jahrtausends in seiner chinesischen Heimat genutzt. In vorchristlicher Zeit wurde dieser Zimt über die Seiden- und Gewürzstraßen Innerasiens in den Nahen Osten exportiert. Vielleicht war Chinesischer Zimt schon in der Mitte des dritten Jahrtausends vor Christus im Zweistromland bekannt. Babylon wurde jedenfalls ein wichtiger Umschlagplatz für die fernöstliche Spezerei. Im Mittelmeerraum übernahmen die Phöniker den Fernhandel mit Zimt. Vor der Zeitenwende war die Kunde vom Ceylon-Zimt auch in den Nahen Osten gelangt. In der Bibel werden an mehreren Stellen sowohl der Ceylon-Zimt als auch der Cassia-Zimt genannt. Ob die Ägypter den Zimt ebenfalls kannten, ist umstritten. Überall im Orient war Zimt ein beliebtes Räuchermittel. Den Griechen und Römern waren beide Arten des Zimtes bekannt, unter anderem als Weingewürz. Im Mittelalter sahen die ersten Europäer die Zimtwälder auf Ceylon und gaben Beschreibungen über die Art und Weise der Zimtkultur. Der Zimthandel gelangte in die Hände verschiedener europäischer Seefahrernationen, so der Holländer, die durch verschiedene Maßnahmen die Preise für den Zimt künstlich hoch hielten. In Mitteleuropa war Zimt ein bekanntes luxuriöses Gewürz, das auch als Medikament begehrt war, zum Beispiel gegen Lebererkrankungen und Angina pectoris. Schon im Mittelalter fand Zimt einen schier unzertrennlichen Partner: den Zucker. Zimt und Zucker, Zucker und Zimt - diese Kombination, die einem als Alliteration leicht über die Zunge, als Alimentation durch den Gaumen geht, wurde bereits in der Zimmerschen Chronik aus dem 16. Jahrhundert erwähnt. Zimt und Zucker gehören gemeinsam an Kompott und Milchspeisen (zum Beispiel den Milchreis) und an Hirsebrei, an Gebäck wie die berühmten weihnachtlichen Zimtsterne, Zimtwaffeln und Zimtbrote.

Entsprechend seiner Verwendung als Gewürz ist Zimt seit Jahrtausenden gelegentlich und in kleinen Mengen verzehrt worden. Eine relativ hohe Exposition über eine Einzelportion kann bei dem insbesondere bei Kindern beliebten Milchreis mit Zucker und Zimt erwartet werden. Bei entsprechenden Vorlieben für Zimt-Gebäck ist in der Weihnachtszeit mit einer stärkeren Exposition über einen längeren Zeitraum zu rechnen (Rezeptur für Zimtgebäck: ca. 1 % Zimt). Dies spiegelt sich auch in den Daten der VELS-Studie (Verzehrsstudie zur Ermittlung der Lebensmittelaufnahme von Säuglingen und Kleinkindern für die Abschätzung eines akuten Toxizitätsrisikos durch Rückstände von Pflanzenschutzmitteln) wider. Für die Studie führten Eltern zweimal im Abstand von mehreren Monaten über drei Tage ein genaues Ernährungsprotokoll, das die nachträgliche Aufschlüsselung von Einzelkomponenten der Nahrung inklusive Gewürzen erlaubte (Banasiak et al. 2005). Die Auswertung der Daten für die Ernährung der Kleinkinder im Alter von 2 bis unter 5 Jahren ergab bei einer Gesamtzahl von 475 Kindern in dieser Altersgruppe eine Zahl von 140 Kindern, die mindestens an einem der protokollierten sechs Tage Zimt oder zimthaltige Produkte zu sich genommen hatten. Bei diesen Verzehrnern ergab das 97,5-te Perzentil einen Verzehr von 0,22 g pro Kilogramm Körpergewicht (Spitzen-Expositionen an einzelnen Tagen, meistens durch Milchreis mit Zucker und Zimt). Eine Worst-Case-Betrachtung für diese Kleinkinder (zwei Tage mit Spitzenverzehr pro Woche) ergibt eine Spitzenexposition über einen längeren Zeitraum von 0,063 g Zimt pro Kilogramm Körpergewicht täglich (BfR 2006). Entsprechende Daten für Erwachsene liegen nicht vor.

Für die Exposition gegenüber Zimt durch den gelegentlichen Verzehr als Gewürz sind keine Nebenwirkungen bekannt, soweit dies bei fehlenden wissenschaftlichen Untersuchungen gesagt werden kann.

### 3.1.2 Zimt als Arzneimittel

Wie bereits oben erwähnt, ist Zimt auch als Arzneimittel verwendet worden. Die Kommission E (Pflanzliche Arzneimittel) des Arzneimittelinstituts des Bundesgesundheitsamtes (BGA) hat

sich 1990 mit Zimt beschäftigt. Als Wirkungen werden genannt: antibakteriell, fungistatisch und motilitätsfördernd. Sowohl für Cassia-Zimt als auch für Ceylon-Zimt werden als Indikationen genannt: „dyspeptische Beschwerden wie leichte, krampfartige Beschwerden im Magen-Darm-Bereich, Völle-Gefühl, Blähungen.“ Als Kontraindikationen werden Überempfindlichkeit gegen Zimt oder Perubalsam und Schwangerschaft, als Nebenwirkungen „häufig allergische Haut- und Schleimhautreaktionen“ (Kommission E 1990) genannt. Als Dosierung wird eine Tagesdosis von 2 bis 4 g angegeben. Eine ausführlichere Monographie wurde 1999 von der Weltgesundheitsorganisation erstellt (WHO 1999). Darin werden als bisherige Anwendungsgebiete in der traditionellen Medizin die oben genannten Indikationen beschrieben, zusätzlich werden noch Appetitverlust und die Behandlung von Bauchschmerzen bei Durchfall und von Schmerzen bei Amenorrhoe und Dysmenorrhoe aufgezählt. Als Kontraindikationen werden zusätzlich Fieber unklarer Genese und Ulcerationen von Magen und Duodenum beschrieben. Es wird außerdem darauf hingewiesen, dass unzureichende Daten für eine Bewertung des karzinogenen Potenzials und widersprüchliche Daten bezüglich des mutagenen Potenzials von Zimt vorliegen. Bei der Dosierung wird in der WHO-Monographie die gleiche Tagesdosis von 2 bis 4 g mit Verweis auf die Kommission E angegeben. Neben den beiden genannten Quellen findet sich als anekdotische Mitteilung in Lewin (1992) der nicht genauer beschriebene Hinweis aus dem Beginn des 20. Jahrhunderts: „Schwangere Frauen, die eine größere Menge Zimt nehmen, können, wie ich fand, Methämoglobinurie, Hämaturie, Albuminurie und Cylindrurie bekommen. Ein solcher Harn fault nicht. Abort kann durch das Öl entstehen.“

Die Dosierungsempfehlung von 2 bis 4 g muss als problematisch angesehen werden, da sie weder durch klinische oder epidemiologische Daten gestützt wird, noch problematische Inhaltsstoffe (in erster Linie Cumarin und Zimtaldehyd, siehe unten) berücksichtigt. Mit Blick auf die Gabe hoher täglicher Mengen von Zimt im Gramm-Bereich muss zudem berücksichtigt werden, dass es sich bei den genannten Indikationen nur um eine kurzzeitige Anwendung handelt (keine Dauer-Medikation). Die Monographie der Kommission E stellt allerdings nicht den aktuellen Stand der Wissenschaft dar (der Auftrag für diese Kommission erlosch 1994). Eine Neubewertung wurde nicht vorgenommen, da zurzeit kein Präparat als Arzneimittel mit chinesischem Zimt als arzneilich wirksamem Bestandteil auf dem Markt angeboten wird.

Der Einsatz von Zimt mit dem Ziel der Senkung des Blutzuckers von Typ-II Diabetikern ist neu. Eine entsprechende Vermarktung von Zimt als Nahrungsergänzungsmittel bzw. als Diätetisches Lebensmittel wird erst seit wenigen Jahren betrieben, nachdem in einer pakistanischen Studie u.a. ein Blutzucker und Blutfett senkender Effekt bei Typ-II-Diabetikern publiziert wurde (Khan et al. 2003). Die Patienten erhielten Cassia-Zimt bis zu 6 g täglich. Auf dem deutschen Markt befinden sich zahlreiche Präparate (teils mit Zimtpulver, teils mit wässrigem Zimt-Extrakt), die Diabetiker als tägliche Dauer-Anwendung zu sich nehmen sollen. Ob die vermuteten Wirkungen von Cassia-Zimt tatsächlich durch andere Studien bestätigt werden können, ist zurzeit offen. Zwei europäische Studien erbrachten widersprüchliche Resultate bezüglich der Wirkung auf den Blutzucker, die publizierten positiven Effekte auf die Blutfette konnten in beiden Studien nicht bestätigt werden: Mang et al. 2006 (mit 122 mg wässrigem Extrakt aus Cassia-Zimt täglich), Vanschoonbeek et al. 2006 (mit 1,5 g Cassia-Zimt). Ebenso offen ist die Frage (wenn sich die angegebene Wirkung bestätigen sollte), ob der nur in Spuren mit Cumarin belastete Ceylon-Zimt in gleicher Weise wie Cassia-Zimt wirkt. Im Tierversuch mit Ratten zeigte der Extrakt von Cassia-Zimt im Vergleich zum Extrakt von Ceylon-Zimt eine ca. doppelt so starke Wirkung auf den maximalen Anstieg des Insulin-Spiegels; in dieser Untersuchung wurde kein signifikanter Effekt auf den Blutzuckerspiegel nachgewiesen (Verspohl et al. 2005).

Aus pharmakologisch-toxikologischer Sicht bestehen schwerwiegende Bedenken gegen die zurzeit stattfindende Vermarktung von Zimtpräparaten für Diabetiker, unabhängig von den Fragen, ob die angegebene positive Wirkung von Zimt auf den Blutzuckerspiegel von Typ II-Diabetikern tatsächlich existiert und ob die hohe Cumarin-Exposition bei Verwendung von Cassia-Zimt sich durch die Verwendung von Ceylon-Zimt bei gleicher Wirksamkeit vermeiden ließe. Diese Bedenken, wie sie zum Teil auch von der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG, 2004) formuliert wurden, lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Es existiert keine Standardisierung auf wirkungsrelevante Inhaltsstoffe. Eine konstante Zusammensetzung ist grundsätzlich bei pflanzlichen Produkten nicht zu gewährleisten (Abhängigkeiten u.a. von Art, Klima, Abbaumethode, Alter des Baumes). Bei den wässrigen Extrakten bewirkt das gewählte Verfahren zusätzliche Variation. Die Problematik der Standardisierung gilt umso mehr, als sich die Frage nach dem entscheidenden Wirkstoff und dem Wirkungsmechanismus noch in der Aufklärung befindet (Polyphenole/Catechine? Verbesserung der Insulin-Sensitivität? Anderson et al. 2005). Entsprechend ist eine Kontrolle der Konzentration von Wirksubstanzen zurzeit ohnehin nicht möglich.
- Es liegen keine Daten zur Toxikologie bei täglicher Langzeitaufnahme hoher Zimt-Mengen vor (siehe oben). Insbesondere haben keine Prüfungen inklusive der Durchführung der entsprechend ausgelegten klinischen Studien stattgefunden, die den heutigen Kriterien für die Zulassung von Arzneimitteln gerecht werden (z.B. Wirksamkeitsnachweis, Erfassung von Nebenwirkungen wie Unterzuckerungen, mögliche Interaktionen mit anderen Medikamenten).
- Es stehen entsprechend geprüfte und zugelassene Medikamente zur Behandlung des Diabetes mellitus zur Verfügung.

Ergänzend ist anzumerken, dass es sich bei Diabetes mellitus um eine schwerwiegende chronische Erkrankung handelt, die eine gut überwachte Dauertherapie erfordert, um irreparable Schäden zu vermeiden bzw. hinauszuzögern. Eine solche streng kontrollierte und disziplinierte Dauertherapie fällt erfahrungsgemäß vielen Menschen schwer; sie machen sich oft nicht gerechtfertigte Hoffnungen auf Heilung oder alternative Therapiemethoden. Hier setzt teilweise die Werbung für die genannten Zimtpräparate zur Selbstmedikation an, die durch pflanzliche Inhaltsstoffe eine „natürliche“ Behandlung verspricht und dadurch Ängste und Hoffnungen ausnutzt.

Auch das BfArM hält die Einstufung dieser Zimtpräparate als zulassungspflichtige Arzneimittel für notwendig. Eine solche Einstufung würde bei entsprechender Zulassung auch die Erfassung von Nebenwirkungsmeldungen verbessern, die zurzeit nur über sporadische Meldungen an Behörden geschieht. Bei tatsächlich nachgewiesenen positiven Effekten von Zimt auf den Blutzuckerspiegel von Typ II-Diabetikern könnte im Rahmen der üblichen Zulassungsprüfung unter Nutzen-Risiko-Abwägung über die Zulassung als Arzneimittel entschieden werden.

### 3.2 Problematische Inhaltsstoffe von Zimt

Zimt als pflanzliches Produkt enthält eine Vielzahl von Substanzen/Substanzgruppen. Nach Chaurasia (2003) sind dies insbesondere ätherische Öle, Diterpene, Catechine, Proanthocyanidine, Gerb- und Farbstoffe, Phenolcarbonsäuren, Lignane und Schleimstoffe. Da, wie dargestellt, nur unzureichende Daten für die Unbedenklichkeit größerer täglicher Verzehrsmengen von Zimt vorliegen, muss eine Risikobewertung sich auch am Gehalt problematischer Inhaltsstoffe von Zimt orientieren. Nach heutigem Wissensstand sind dies in erster Linie Cumarin, Zimtaldehyd, Safrol und Styrol. Allgemein muss bei der gesundheitlichen Be-

wertung von Pflanzen beachtet werden, dass diese ein komplexes Gemisch zahlreicher chemischer Verbindungen darstellen, über deren Interaktion meistens nichts bekannt ist.

### 3.2.1 Cumarin (CAS-Nr. 91-64-5)

Cumarin ist ein kaum wasser-, aber leicht alkohollöslicher Aromastoff, der sich sensorisch durch einen angenehm würzigen Geruch nach frischem Heu, Waldmeister oder Vanille auszeichnet. Neben Safrol, Menthol, Estragol u.a. zählt Cumarin zu der vom Council of Europe als „active principles“ bezeichneten Gruppe von Inhaltsstoffen bestimmter Gewürze und Kräuter. Sie wirken in Lebensmitteln teilweise ausgeprägt aromatisierend, sind jedoch toxikologisch relevant. Cumarin ist im gesamten Pflanzenreich weit verbreitet. Neben den Blüten und Blättern vieler Gras- und Kleearten ist die Substanz insbesondere in bestimmten Zimtarten in höheren Konzentrationen messbar. Eine detaillierte Darstellung von Cumarin enthält die BfR-Stellungnahme zu Cumarin in Zimt (BfR 2006).

Dem BfR wurden elf Cumarin-Analysen von Zimtpräparaten zur Einnahme bei Diabetes mellitus II übermittelt, die vom CVUA Stuttgart gemessen wurden (Tabelle 1).

Bei Nr. 3 und Nr. 10 handelt es sich um dasselbe Präparat. Von den somit insgesamt zehn Zimtpräparaten wurden sechs als diätetisches Lebensmittel und vier als Nahrungsergänzungsmittel auf den Markt gebracht.

Bei vier Präparaten wurde zur Herstellung ein Zimt-Extrakt verwendet. Die Angaben auf der Verpackung benennen das Extraktionsverfahren in zwei Fällen als „wässrig“. In den beiden anderen Fällen werden keine Angaben gemacht. Der Extraktionsgrad wird in zwei Fällen als 1:10 angegeben, in den anderen beiden Fällen ergibt sich aus der Beschreibung ein Verhältnis in ähnlicher Größenordnung. Die Cumarin-Gehalte lagen bei diesen Extrakt-Präparaten zwischen 274 und 425 mg/kg Kapselinhalt und sind damit deutlich niedriger als die der weiter unten betrachteten Zimtpulver-Präparate. Dies konnte erwartet werden, da Cumarin sich in Wasser nur schlecht löst. Entsprechend liegen die Werte für die Ausschöpfung des TDI (0,1 mg/kg Körpergewicht) für die empfohlene Tagesdosis bei einem Körpergewicht von 70 kg zwischen 3 und 7 %. Eine Ausschöpfung des TDI in dieser Größenordnung kann im Hinblick auf die Cumarin-Exposition als unproblematisch eingestuft werden.

Tabelle 1: Zusammenstellung der vom CVUA Stuttgart gemessenen Cumarin-Gehalte in Zimtkapseln

Nr.	Klassifikation	Inhalt	Durchschnittl. Gew. Kapsel-/Tbl./inhalt (g)	Empf. Tagesdosis (Kps)	Cumarin-Gehalt (mg/kg)	Cumarinaufnahme bei empf. Dosis (mg/d)	Ausschöpfung des TDI bei 70 kg KG
1	Diät. LM	nat. Zimtpulver, Chrom, Zink	0,5932	2	3283	3,89	57 %
2	Diät. LM	150 mg Zimtextrakt (1:10)	0,5794	1	312	0,18	3 %
3	Diät. LM	333,3 mg Zimtpulver, pro 100 g: 57 g Zimtpulver	0,4854	3	3090	4,50	64 %
4	Diät. LM	Momordicafruchtp. (50 %), Zimtpulver cumarinarm (20 %),...	1,2441	4	433	2,15	31 %
5	Diät. LM	Wässriger Zimtextrakt (31,6 %, 1 Kps. entspricht ca. 1 g Zimt)	0,2869	3	317	0,27	4 %
6	NEM	500 mg Ceylon-Zimt, Vitamine, Chrom, Zink	0,5407	3	2300	3,73	53 %
7	NEM	Zimtpulver, Vit. B, Chrom, Zink	0,6274	2	3157	3,96	57 %
8	NEM	Zimt, Vit. B, Chrom, Zink	0,6252	2	3171	3,97	57 %
9	NEM	200 mg wässriger Zimtextrakt (1:10), Chrom, Zink	0,5354	2	425	0,46	7 %
10	Diät. LM	333,3 mg Zimtpulver, pro 100 g: 57 g Zimtpulver	0,5778	3	2533	4,39	57 %
11	Diät. LM	135 mg Zimtextraktpulver (entspr. mind. 1200 mg Zimtpulver), Vit. Spurenelement.	0,3734	3	274	0,31	4 %

Bei den anderen sechs Präparaten wurde zur Herstellung Zimtpulver verwendet. Die Cumarin-Gehalte lagen zwischen 2300 mg/kg und 3300 mg/kg Kapselinhalt, lediglich in Probe Nr. 4 mit besonders niedrigem Gehalt an Zimtpulver in der Zubereitung (20 %) wurden nur 433 mg/kg Kapselinhalt gemessen. Da bei allen Präparaten nicht nur Zimtpulver, sondern auch andere Zusätze (insbesondere Chrom, Zink und Vitamine) verwendet wurden, lässt sich der Cumarin-Gehalt im verwendeten Ausgangsstoff Zimtpulver aus den gemachten Zusammensetzung-Angaben abschätzen als zwischen ca. 2100 mg/kg und 4400 mg/kg liegend. In diesem Bereich (zwischen 2300 mg/kg und 3300 mg/kg) lagen auch die Cumarin-Gehalte von Analysen des CVUA Münster, die Anfang 2006 fünf Proben von Zimtpulver untersuchten (BfR, 2006). Auch die vom Lebensmittelinstitut Braunschweig gemessenen Gehalte in neun Proben von gemahlenem Zimt lagen in diesem Bereich (zwischen 2809 und 3722 mg/kg Zimt).

Die konstant hohe Belastung lässt die überwiegende oder ausschließliche Verwendung von Cassia-Zimt vermuten, wobei die relativ geringe Streubreite der Untersuchungsergebnisse erstaunlich ist. Auch der bei der Analyse Nr. 4 als „cumarinarm“ bezeichnete Zimt ist mit einem geschätzten Gehalt von ca. 2100 mg/kg zwar das Zimtpulver mit dem niedrigsten Cu-

marin-Gehalt der sechs untersuchten Produkte, was jedoch bei weitem nicht die Bezeichnung „cumarinarm“ rechtfertigt. Eine solche Bezeichnung würde sicherlich Ceylon-Zimt verdienen, in dem Cumarin nicht oder nur in Spuren nachgewiesen werden kann (z.B. unter 15 mg/kg in einer vom CVUA Münster untersuchten Probe Stangenzimt). Bei dem untersuchten Präparat Nr. 6 wurde die Verwendung von Ceylon-Zimt angegeben, die Analyse (gemessener Gehalt in der Kapsel: 2300 mg/kg) beweist jedoch eindeutig die Verwendung von Cassia-Zimt. Durch die in den sechs Präparaten mit Zimtpulver festgestellten Cumarin-Gehalte kommt es bei der empfohlenen Tagesdosis und einem Körpergewicht von 70 kg zu einer Ausschöpfung des TDI zwischen 31 und 64%. Entsprechend höhere TDI-Ausschöpfungen ergeben sich, wenn wie üblich das Körpergewicht eines Erwachsenen von 60 kg zugrunde gelegt wird. Die EFSA (2004) betrachtete bei ihrer Risikobewertung den abgeleiteten TDI-Wert von 0,1 mg/kg Körpergewicht täglich durch orale und dermale Exposition als weitgehend ausgeschöpft. Da nicht davon auszugehen ist, dass für Diabetiker grundsätzlich andere Expositionsszenarien gelten, könnte es bei ihnen durch die zusätzliche Cumarin-Exposition durch Kapseln mit Zimtpulver mit den oben erwähnten Cumarin-Gehalten in Einzelfällen zur Überschreitung des TDI kommen. Dies gilt für eine angenommene Zimt-Dosis von ca. 1 g pro Tag, wie sie für die vom CVUA Stuttgart untersuchten sechs Zimtpulver-Präparate als Tagesdosis empfohlen wird.

Es sind jedoch auch Präparate mit deutlich höherer empfohlener Tagesdosis auf dem Markt, wie an den folgenden Beispielen deutlich wird (in der Studie von Khan et al., 2003, wurden Gruppen mit 1, 3, oder 6 g täglich behandelt; die publizierten Daten zeigten aber keinen dosisabhängigen Effekt in diesem Bereich). So produziert z.B. die Firma AAA (Name wie auch bei weiteren Firmen geändert) Zimtabletten à 400 mg (85% entsprechend 340 mg Zimtpulver) und Zimtkapseln à 500 mg (entsprechend 400 mg Zimtpulver), jeweils mit einer empfohlenen Tagesdosis von 3 mal 2 Tabletten. Somit beträgt die tägliche Dosis 2,04 bzw. 2,4 g Zimtpulver. Die Firma BBB stellt ebenfalls Zimt-Tabletten à 400 mg (85% entsprechend 340 mg Zimtpulver) her und empfiehlt eine Tagesdosis von 3 mal 2-3 Tabletten, so dass sich eine tägliche Dosis von bis zu 3,06 g ergibt. Die Firma CCC produziert Zimt-Kapseln mit dem Inhalt von 500 mg Zimtpulver; die Tagesdosis wird bei einigen Internet-Vertreibern mit 3 mal 1 Kapsel angegeben entsprechend 1,5 g Zimt täglich; zumindest ein Vertreter gibt die Tagesdosis mit 2 bis 4 g an. Bei einem angenommenen Cumarin-Gehalt des Zimtpulvers im mittleren bis oberen Bereich der vom CVUA Stuttgart ermittelten Werte würde bei diesen Tagesdosen der TDI bereits vollständig ausgeschöpft oder überschritten werden. Bei einer Verzehrsmenge von 6 g Zimt täglich (höchste Dosis in der Studie von Khan et al. 2003) wäre in jedem Fall eine TDI-Überschreitung zu erwarten.

### 3.2.2 Zimtaldehyd (CAS-Nr. 104-55-2) und andere ätherische Öle

Zimt besteht nach den Literaturangaben zu 1 bis 8 % aus ätherischen Ölen, die aromabestimmend sind. Mit einem Anteil von 65 bis zu 90 % steht dabei Zimtaldehyd im Vordergrund. Bezogen auf ein Gramm Zimt fanden He et al. (2005) in 15 Proben von Cassia-Zimt (Rohmaterial) Gehalte zwischen 13,1 und 56,9 mg (Mittelwert 28,9 mg). Die Autoren zitieren die „Chinese pharmacopoeia“ von 2005, die als Qualitätsmerkmal einen Mindestgehalt von 10,0 mg vorsieht. In 15 Proben von Cassia-Zimt, die auf Märkten in Hongkong erworben wurden, haben die genannten Autoren sogar ungewöhnlich hohe Gehalte bis zu 93,8 mg pro Gramm Zimt gemessen (Mittelwert 39,9 mg/g; 4 Proben wiesen Gehalte über 65 mg/g auf). In den letztgenannten Proben wiesen die nächstwichtigen Verbindungen Zimtsäure und Zimtalkohol deutlich niedrigere Gehalte von maximal 1,9 bzw. 0,7 mg/g Zimt auf. Miller et al. (1995) fanden in 24 käuflichen Zimtproben aus verschiedenen Ländern einen maximalen Gehalt für Zimtaldehyd von 53,2 mg/g; bei den weiteren untersuchten insgesamt 20 Verbindungen trat quantitativ nur Cumarin hervor (maximal 12,2 mg/g, siehe oben). Zimtalkohol wurde mit ma-

ximal 2,6 mg/g, 2-Methoxy-Zimtaldehyd mit maximal 1,7 mg/g und Eugenol mit maximal 1,7 mg/g Zimt gemessen; die Konzentrationen weiterer 16 Verbindungen lagen unterhalb von 1,2 mg/g Zimt.

Zimtaldehyd steht somit bei den ätherischen Ölen quantitativ eindeutig im Vordergrund. Die Risikobewertung von ätherischen Ölen im Zimt beschränkt sich deswegen auf diese Verbindung, die als Aromastoff auch in großen Mengen synthetisch hergestellt und isoliert Lebensmitteln zugesetzt wird. Zimtaldehyd hierbei steht an der Spitze von zahlreichen derivativen Zimt-Verbindungen, die von der Aroma-Industrie genutzt werden. Eine Übersicht der amerikanischen FEMA (Flavour and Extract Manufacturers Association, Adams et al. 2004) listet 56 Verbindungen auf, von denen in den USA Zimtaldehyd am Produktionsvolumen gemessen mit 93 % von insgesamt ca. 480 t eindeutig überwiegt. In Europa wurden insgesamt nur ca. 60 t produziert, wovon 30 % auf Zimtaldehyd entfielen (JECFA 2001). Entsprechend wird der tägliche Pro-Kopf-Verzehr („eaters only“) für Zimtaldehyd in den USA mit 59 mg angegeben, während er in Europa nur 2,5 mg beträgt.

Zimtöle und deren Einzelstoffe werden auch zur Herstellung von Kosmetika, Parfums und Zahnpasta verwendet. Insbesondere Zimtaldehyd ist hierbei neben Zimtalkohol, Zimtsäure und Eugenol eine problematische Verbindung. Die genannten Verbindungen sind als Irritantien und Allergene aufgefallen und können für Kontaktekzeme, Kontakturtikaria sowie photo-toxische Reaktionen verantwortlich sein. Durch die Verwendung zimthaltiger Zahnpasta und Kaugummis können im Mundbereich Schleimhautentzündungen und Leukoplakien entstehen (Hürlimann und Wüthrich, 1995). Zumindest ein Fallbericht weist auf eine Karzinom-Bildung nach Konsum von bis zu fünf Packungen Zimt-Kaugummi täglich bei einer 24-jährigen Nicht-raucherin hin (Westra et al. 1997). Perorale Provokationen mit Zimt oder zimthaltigen Lebensmitteln bleiben auch bei auf Zimtaldehyd sensibilisierten Individuen meistens negativ. Unzureichende epidemiologische Daten erlauben keine Rückschlüsse auf die Inzidenz entsprechender Schleimhautreaktionen; möglicherweise werden Sensibilisierungen oftmals z.B. als Entzündungen fehl interpretiert (Hürlimann und Wüthrich, 1995). Über Reaktionen der Schleimhaut im Bereich der Speiseröhre sowie des Magen- und Darmtraktes liegen keine Erkenntnisse vor. Schon grundsätzlich dürfte es kaum möglich sein, solche Veränderungen als Reaktion auf den Verzehr von Zimt und zimthaltigen Lebensmitteln zu erfassen. Die Häufigkeit eines möglichen Auftretens von Schleimhaut-Reaktionen des Verdauungstraktes durch den regelmäßigen Verzehr von Zimt im Gramm-Bereich bei Individuen mit und ohne Sensibilisierung gegenüber Zimtaldehyd kann daher zurzeit nicht abgeschätzt werden. Sollten solche Reaktionen auftreten, sind Patienten mit bereits bestehenden Schleimhaut-Schädigungen (z.B. Magen-Ulzera, Darmentzündungen) als besonders gefährdet anzusehen.

Insbesondere JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) hat in den vergangenen Jahrzehnten toxikologische Bewertungen von Zimtaldehyd als Lebensmittel-Inhaltsstoff vorgenommen. Nachdem 1967 ein „conditional“ ADI (Acceptable Daily Intake)-Wert von 1,25 mg/kg Körpergewicht pro Tag abgeleitet wurde, wurde 1979 ein „temporary“ ADI von 0,7 mg/kg Körpergewicht pro Tag publiziert, der auf zwei späteren Sitzungen fortgeschrieben wurde (beide Ableitungen bezogen sich auf einen NOEL (No Observable Effect Level) von 125 mg/kg Körpergewicht in einer 16-Wochen-Fütterungsstudie bei Ratten (Hagan et al. 1967). Auf der 35. Sitzung (1990) wurde jedoch keine weitere Verlängerung des Wertes vorgenommen, weil angeforderte Untersuchungen nicht vorlagen. Auf der 55. JECFA-Sitzung wurde bei der Bewertung von insgesamt 55 derivativen Zimt-Aromastoffen für Zimtaldehyd ein tierexperimenteller NOEL-Wert von 620 mg/kg Körpergewicht festgestellt und die Sicherheitsabstände zu den oben genannten Expositionen in den USA und Europa

berechnet, ohne einen ADI-Wert abzuleiten (JECFA 2001). Entsprechend lautet die Schlussfolgerung bezogen auf den gegenwärtigen Verzehr: „no safety concern“.

Eine kritische Betrachtung der JECFA-Bewertung erscheint jedoch angebracht. Der tierexperimentelle NOEL-Wert von 620 mg/kg Körpergewicht stammt aus einer 90-Tage-NTP-Studie mit Ratten aus dem Jahr 1995, berücksichtigt also keine Langzeiteffekte insbesondere bezüglich der Kanzerogenität. Eine zwischenzeitlich durchgeführte 2-Jahres-NTP-Studie (NTP 2004) mit Mäusen und Ratten ergab keinen Anhalt für Neoplasien; bezüglich anderer Veränderungen fiel lediglich eine höhere Inzidenz von Pigmentationen des olfaktorischen Epithels bei den Mäusen auf. Allerdings lag die höchste verabreichte Dosierung bei den Ratten nur bei 200 mg/kg Körpergewicht, die also durchaus einem NOEL für Langzeiteffekte entsprechen könnte. Zudem wurde im Rahmen der Vorbereitung der letztgenannten Langzeitstudie erneut eine 3-Monats-Studie mit Ratten (und Mäusen) durchgeführt, die bereits bei einer Dosis von ca. 625 mg/kg Körpergewicht täglich nicht-neoplastische Veränderungen im Vormagen („squamous epithelial hyperplasia“) von männlichen und weiblichen Tieren aufzeigte. Als NOEL ergab sich somit die niedrigste untersuchte Dosis von ca. 275 mg/kg Körpergewicht täglich. Allerdings wurden bei dieser Dosierung (wie bei den höheren Dosierungen) erhöhte Serum-Werte von Gallensäuren gefunden, die Ausdruck einer Cholestase oder einer hepatozellulären Schädigung bzw. einer veränderten Leberfunktion sein könnten (NTP 2004). Daher ergeben sich aus diesen beiden Versuchsserien Argumente für einen NOEL bei der Ratte von ca. 200 mg/kg Körpergewicht täglich. Mit den üblicherweise verwendeten Inter- und Intraspezies-Faktoren von jeweils 10 würde sich somit ein ADI-Wert oberhalb des Bereiches der ursprünglich von JECFA abgeleiteten Werte ergeben.

Bemerkenswert sind zudem Daten zur Reproduktionstoxikologie von Zimtaldehyd, die in der letzten JECFA-Bewertung (2001) zwar erwähnt, nicht aber in die Risikobewertung einbezogen wurden. Mantovani et al. (1989) behandelten Gruppen von 14-16 trächtigen Sprague-Dawley-Ratten zwischen Tag 7 und 17 der Schwangerschaft mit Zimtaldehyd (0, 5, 25 oder 250 mg/kg Körpergewicht täglich). Als mögliche maternale Toxizität zeigte sich bei den beiden höheren Dosierungen eine signifikant geringere Gewichtszunahme bei nicht beeinträchtigter Futteraufnahme. Bei den fetalen Befunden zeigten sich signifikante Effekte insbesondere bei der Inzidenz von Skelettanomalien am Achsenskelett und Schädel, bei der Ossifikation sowie beim Auftreten von Varianten und Anomalien bei Niere und ableitenden Harnwegen. Diese Befunde zeigten jedoch nicht die zu erwartende Dosis-Abhängigkeit. Bei der niedrigsten geprüften Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht waren signifikante Inzidenz-Erhöhungen von Ossifikations-Defekten der kranialen Knochen, von Nieren-Veränderungen und von dilatierten Uretern beobachtet worden. Die in dieser Studie verwendete Methode entspricht jedoch nicht den heute gültigen OECD-Prüfrichtlinien insbesondere bezüglich der eingesetzten Tierzahlen und dem Behandlungszeitraum. Bisher wurden die Befunde von Mantovani et al. (1989) nicht durch nachfolgende Untersuchungen überprüft. Bezüglich anderer, weniger aussagekräftiger Testsysteme wurde von Abramovici und Rachmuth-Roizman (1983) bei Hühnerembryonen ein teratogener Effekt von Zimtaldehyd festgestellt (erfasst als Prozentsatz abnormaler Embryonen). Hardin et al. (1987) beobachteten in ihrer Studie keine Veränderungen bei den Nachkommen von während der Schwangerschaft behandelten Mäusen (1200 mg/kg Körpergewicht Tag 6-13); in dem als Screening-Test benutzten Verfahren können allerdings nur äußerlich erfassbare, grob morphologische Veränderungen festgestellt werden (keine makro- und mikroskopischen Untersuchungen innerer Organe, keine diskreten Fehlentwicklungen). Insgesamt rechtfertigen diese Ergebnisse den Verdacht auf ein teratogenes Potenzial von Zimtaldehyd, welches durch weitere Untersuchungen, die heutigen Standards entsprechen, abgeklärt werden sollte (beispielsweise in einer Wiederholungsuntersuchung an einer Nagerspezies oder einer Nichtnagerspezies, z.B. im Kaninchen). Vor-

erst kann nicht ausgeschlossen werden, dass möglicherweise schon eine Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht täglich embryonale Veränderungen bei Ratten hervorrufen kann.

Eine Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht täglich würde bei hohen Gehalten von Zimtaldehyd im Zimt (z.B. höchste gemessene Konzentration von 94 mg/g bei He et al., 2003, siehe oben) und einer Verzehrsmenge von 3 g Zimt in Kapseln täglich (mittlere Dosis in der Studie von Khan et al. 2003) von Diabetikern fast erreicht werden (4,7 mg/kg Körpergewicht täglich, unter Vernachlässigung anderer Quellen für Zimtaldehyd-Verzehr). Eine solche Exposition ist bei der zurzeit betriebenen Vermarktung von Zimtkapseln durchaus denkbar und möglicherweise für schwangere Diabetikerinnen besonders problematisch (nur ein ganz geringer Teil der Etiketten von Zimtpräparaten enthält Warnhinweise für Schwangere). Bei dieser Betrachtung muss aber bedacht werden, dass – sollten sich die teratogenen Effekte im Tierversuch bestätigen – es sich bei der Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht täglich noch nicht um einen NOEL-Wert handelt. Außerdem müssten für eine ADI-Ableitung übliche Inter- und Intraspezies-Faktoren benutzt werden, die zu einem im niedrigen körperlgegewichtsbezogenem Mikrogramm-Bereich liegenden Wert für Schwangere führen würden. Ein solcher Wert wäre vermutlich schon durch den gelegentlichen Verzehr von Zimt als Gewürz überschritten. Diese Überlegungen unterstreichen nochmals die Dringlichkeit einer weiteren Abklärung des möglichen teratogenen Potenzials von Zimtaldehyd. Auch für nicht-schwangere Diabetiker erscheint eine Dosis von 5 mg Zimtaldehyd pro kg Körpergewicht täglich nicht unproblematisch, liegt sie doch deutlich über dem noch bis 1990 geltenden, von JECFA abgeleiteten ADI-Wert von 0,7 mg/kg Körpergewicht. Wie unter Punkt 3.1.1 dargelegt, ergab eine Worst-Case-Betrachtung für Kleinkinder (Verzehr von Milchreis mit Zucker und Zimt) eine Spitzenexposition von 0,063 g Zimt pro Kilogramm Körpergewicht täglich, die bei einem angenommenen hohen Gehalt von Zimtaldehyd (94 mg/g Zimt, siehe oben) zu einer Exposition gegenüber dieser Verbindung von 5,9 mg/kg Körpergewicht führen würde.

Wie oben beschrieben, werden nicht nur Kapseln mit Zimtpulver, sondern auch mit wässrigen Extrakten von Zimt vermarktet. Es ist zu vermuten, dass die Gehalte an ätherischen Ölen in diesen Extrakten deutlich niedriger liegen als in Zimtpulver. Bei Extrakt-Präparaten wirbt ein Teil der Hersteller/Vertreiber damit, dass diese keine ätherischen Öle enthalten, die möglicherweise gesundheitliche Probleme verursachen könnten.

### 3.2.3 Safrol (CAS-Nr. 94-59-7)

Safrol als genotoxisches Karzinogen ist in der Rinde der zur Zimt-Herstellung verwendeten Arten nur in Spuren enthalten (Jayatilaka et al. 1995). Insbesondere Blattöle von Zimtbäumen, die möglicherweise zum Verschneiden von Zimtölen verwendet werden, enthalten dagegen höhere Mengen. So wurden von Jirovetz et al. (2000) Safrol-Gehalte (0,8 bzw. 1,2 %) in zwei als Cassia-Öl deklarierten ätherischen Zimtölen gefunden. Es scheint daher sinnvoll, im Rahmen der amtlichen Überwachung bei Zimt und zimthaltigen Produkten Kontrollen des Safrol-Gehaltes durchzuführen.

### 3.2.4 Styrol (CAS-Nr. 100-42-5)

Zimt kann relevante Konzentrationen von Styrol enthalten. Dies kann grundsätzlich zwei Gründe haben:

- Styrol wird unter natürlichen Bedingungen, vermutlich durch den Abbau von Zimtaldehyd und Zimtsäure, bereits im Baum gebildet und erreicht im Inneren der Rinde Konzentrationen von 0,1 mg/kg. Durch das Trocknen, den Transport und die Lagerung der geernteten Zimtrinde kann Styrol in deutlich höheren Konzentrationen ent-

stehen. Die Bildung von Styrol wird dabei besonders durch hohe Temperaturen und hohe Luftfeuchtigkeit begünstigt (Fraginière et al. 2003). Zimt sollte daher in Räumen transportiert werden, welche die geringsten Temperaturen während der Schiffsreise aufweisen und trocken sind (am besten in ventilierten Containern). Durch hohe Temperaturen tritt zudem eine Wertminderung durch den Verlust von ätherischen Ölen auf.

- Darüber hinaus kann Styrol durch Migration aus dem Verpackungsmaterial Polystyrol in das Lebensmittel übertreten. In einer britischen Untersuchung (MAFF 1999) wurde die Styrol-Exposition durch die Nahrungsaufnahme beim Menschen auf 0,03 bis 0,05 Mikrogramm/kg Körpergewicht täglich abgeschätzt. Diese Menge ist toxikologisch unbedenklich (siehe unten). Tang et al. (2000) kommen nach Literatúrauswertung auf einen ähnlichen Bereich. Möglicherweise besitzt gemahlener Zimt durch die relativ große Oberfläche des Pulvers eine besonders hohe Adsorptionsfähigkeit für Styrol.

Beim Vergleich von verschiedenen untersuchten Lebensmitteln (Steele et al. 1994) fanden sich die mit Abstand höchsten Styrol-Konzentrationen in drei verschiedenen Proben von Cassia-Zimt (ca. 0,17, 2,5 bzw. 38 mg/kg). Die jetzt vom Lebensmittelinstitut Braunschweig im Rahmen der Lebensmittelüberwachung gemessenen Konzentrationen in 13 Proben von gemahlenem Zimt lagen ebenfalls in diesem Bereich: zwischen unterhalb der Nachweisgrenze von 2 mg/kg bei fünf Proben und Werten von 14 bis 22 mg/kg bei den anderen acht Proben. Die hohen Konzentrationen liegen höher als jene, welche üblicherweise von einer Migration aus der Verpackung ins Lebensmittel herrühren. Die Styrol-Entstehung ist bei diesen Werten wahrscheinlich durch unsachgemäßen Transport und/oder unsachgemäße Lagerung bedingt.

Folge der unerwünschten Styrol-Bildung ist eine Aromabeeinträchtigung durch einen lösungsmittelartigen Fremdgeruch. Ein solcher ist in Zimt ab schätzungsweise 20 mg/kg zu erwarten (Kantonales Laboratorium Basel-Stadt 2001). Toxikologisch sind solche Konzentrationen unbedenklich, auch wenn eine aus dem üblichen Rahmen fallende Exposition von mehreren Gramm Zimt täglich zugrunde gelegt wird (verzehrt bei Diabetikern im Rahmen der oben genannten Anwendung): für einen 60 kg schweren Menschen würde sich bei einem Verzehr von 6 Gramm Zimt täglich (höchste Dosis in der Studie von Khan et al. 2003) mit einer Styrol-Konzentration von 20 mg/kg Zimt eine tägliche Styrol-Aufnahme von 2 Mikrogramm/kg Körpergewicht errechnen. Weitere Expositionsquellen aus Nahrungsmitteln können demgegenüber vernachlässigt werden (siehe oben: MAFF 1999). Eine solche Exposition liegt unterhalb des von der WHO im Rahmen der Bewertung von Styrol in Trinkwasser abgeleiteten TDI-Wertes von 7,7 Mikrogramm/kg Körpergewicht (WHO 1996). Ob Diabetiker wegen ihres ohnehin bestehenden höheren Polyneuropathie-Risikos eine größere Empfindlichkeit für neurotoxische Wirkungen durch Styrol haben, ist nicht bekannt.

Beim täglichen Verzehr von Zimt im Gramm-Bereich wäre bezüglich der schädlichen Wirkung von Styrol nur ein deutlich höherer Styrol-Gehalt in Zimtpulver problematisch, wie in der Vergangenheit schon ermittelt. So wurden 1993 vom Chemischen Untersuchungsamt Mainz Styrol-Gehalte in Zimtstangen von 173 bzw. 203 mg/kg gemessen. Durch entsprechend hohe Gehalte in Zimt kann es offensichtlich auch zu bedenklichen Konzentrationen in Zimtgebäck kommen. So nahm das damalige BgVV am 17.04.2001 Stellung zu Styrol-Gehalten in Zimsternen, die 25 bzw. 65 mg/kg aufwiesen. Da Zimtgebäck nach üblicher Rezeptur ca. 1 % Zimt enthält, wären deutlich höhere Konzentrationen in dem verarbeiteten Zimt zu erwarten, sollte die Styrol-Verunreinigung im Gebäck auf den Zimt zurückzuführen sein. Daher sollte an die Möglichkeit gedacht werden, dass beispielsweise durch unsachgemäße Lagerung mit Styrol hoch belasteter Zimt, der wegen der hierdurch entstandenen Aromabeeinträchtigung nicht mehr als Zimtpulver verkäuflich ist, zur Herstellung von Zimtgebäck oder

Zimtkapseln verwendet wird. Im Rahmen der Lebensmittelüberwachung sollten daher auch Zimtkapseln auf Styrol untersucht werden.

#### 4 Referenzen

Abramovici A, Rachmuth-Roizman P. Molecular structure-teratogenicity relationships of some fragrance additives. *Toxicology*. 1983 Dec;29(1-2):143-56

Adams TB, Cohen SM, Doull J, Feron VJ, Goodman JI, Marnett LJ, Munro IC, Portoghese PS, Smith RL, Waddell WJ, Wagner BM. The FEMA GRAS assessment of cinnamyl derivatives used as flavor ingredients. *Food Chem Toxicol*. 2004 Feb;42(2):157-85

Anderson RA, Broadhurst CL, Polansky MM, Schmidt WF, Khan A, Flanagan VP, Schoene NW, Graves DJ. Isolation and characterization of polyphenol type-A polymers from cinnamon with insulin-like biological activity. *J Agric Food Chem*. 2004 Jan 14;52(1):65-70

Banasiak U, Hesecker H, Sieke C, Sommerfeld C, Vohmann C. Abschätzung der Aufnahme von Pflanzenschutzmittel-Rückständen in der Nahrung mit neuen Verzehrsmengen für Kinder. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2005; 1:84-9

BfR. Verbraucher, die viel Zimt verzehren, sind derzeit zu hoch mit Cumarin belastet, Gesundheitliche Bewertung 043/2006 vom 16.06.2006  
[http://www.bfr.bund.de/cm/208/verbraucher\\_die\\_viel\\_zimt\\_verzehren\\_sind\\_derzeit\\_zu\\_hoch\\_mit\\_cumarin\\_belastet.pdf](http://www.bfr.bund.de/cm/208/verbraucher_die_viel_zimt_verzehren_sind_derzeit_zu_hoch_mit_cumarin_belastet.pdf)

Chaurasia N. Cinnamomum. In: Hager H, Hagers Handbuch der Drogen und Arzneistoffe, auf CD-ROM, Springer-Verlag, 2003

Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG). Stellungnahme vom 14.12.2004

EFSA. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contacts with Food (AFC) on a request from the Commission related to Coumarin. *The EFSA Journal*. 2004, 104:1-36; enthält im Anhang auch die vorherigen Stellungnahmen des Scientific Committee on Food (SCF) von 1994 und 1999

Fragnière C, Aebischer JN, Dudler V, Sager F. A short study on the formation of styrene in cinnamon. *Mitt Lebensm Hyg* 2003, 94:609-620

Hagan EC, Hansen WH, Fitzhugh OG, Jenner PM, Jones WI, Taylor JM, Long EL, Nelson AA, Brouwer JB. Food flavourings and compounds of related structure. II. Subacute and chronic toxicity. *Food Cosmet Toxicol*. 1967 Apr;5(2):141-57

Hardin BD, Schuler RL, Burg JR, Booth GM, Hazelden KP, MacKenzie KM, Piccirillo VJ, Smith KN. Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratog Carcinog Mutagen*. 1987;7(1):29-48

He ZD, Qiao CF, Han QB, Cheng CL, Xu HX, Jiang RW, But PPH, Shaw PC. Authentication and quantitative analysis on the chemical profile of cassia bark (cortex cinnamoni) by high pressure liquid chromatography. *J Agric Food Chem*. 2005; 53:2424-2428.

Hürlimann AF, Wüthrich B. Genuß von Zimt bei Allergie gegen Zimtaldehyd. *Hautarzt*. 1995 Sep;46(9):660-661.

- Jayatilaka A, Poole SK, Poole CF, Chichila TMP. Simultaneous micro steam distillation/solvent extraction for the isolation of semivolatile flavor compounds from cinnamon and their separation by series coupled-column gas chromatography. *Analyt Chim Acta*. 1995. 302:147-162
- JECFA. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series No. 46, Genf 2001
- Jirovetz L, Buchbauer G, Eberhardt R. Analyse und Qualitätskontrolle von ätherischen Zimtölen (Rinden- und Blattöle) verschiedenen Ursprungs mittels GC, GC-MS und Olfaktometrie – Bestimmung des Cumarin- und Safrol-Gehaltes. *Ernährung/Nutrition* 2000; 24:366-369.
- Kantonales Laboratorium Basel-Stadt. Jahresbericht 2001. pp 73-74
- Khan A, Safdar M, Ali Khan MM, Khattak KN, Anderson RA. Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Dec;26(12):3215-8
- Kommission E. Monographie: *Cinnamomi cassiae cortex* (Chinesischer Zimt) und Monographie: *Cinnamomi ceylanici cortex* (Zimtrinde). Bundesanzeiger 22 vom 1.2.1990
- Küster H. Kleine Kulturgeschichte der Gewürze, Beck'sche Reihe Nr. 1225, Verlag C.H.Beck, München, 2003, ISBN 3 406 420 257
- Lewin, L. Giftige Pflanzen. In "Gifte und Vergiftungen", 6. Ed., Karl F. Haug Verlag, Heidelberg, Germany, 1992, p. 852.
- MAFF. MAFF UK – Total diet study: styrene. Food Surveillance Information Sheet 1999, No. 189 (<http://archive.food.gov.uk/maff/archive/food/infosheet/1999/no189/189styr.htm>)
- Mang B, Wolters M, Schmitt B, Kelb K, Lichtinghagen R, Stichtenoth DO, Hahn A. Effects of a cinnamon extract on plasma glucose, HbA<sub>1c</sub>, and serum lipids in diabetes mellitus type 2. *Eur J Clin Invest*. 2006 May;36(5):340-4
- Mantovani A, Stazi AV, Macri C, Ricciardi C, Piccioni A, Badellino E. Pre-natal (segment II) toxicity study of cinnamic aldehyde in the Sprague-Dawley rat. *Food Chem Toxicol*. 1989 Dec;27(12):781-6
- Miller KG, Poole CF, Chichila TMP. Solvent-assisted supercritical fluid extraction for the isolation of semivolatile flavor compounds from cinnamons of commerce and their separation by series-coupled column gas chromatography. *J High Resol Chromatogr* 1995. 18:461-471.
- NTP National Toxicology Program. NTP Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of trans-cinnamaldehyde (microcapsulated) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies). Februar 2004, [http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT\\_rpts/tr514.pdf](http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr514.pdf)
- Steele DH, Thorburg MJ, Stanley JS, Miller RR, Brooke R, Cushman JR, Cruzan G. Determination of styrene in selected foods. *J Agric Food Chem*. 1994; 42:1661-1665.
- Tang W, Hemm I, Eisenbrand G. Estimation of human exposure to styrene and ethylbenzene. *Toxicology*. 2000 Apr 3;144(1-3):39-50.

Vanschoonbeek K, Thomassen BJ, Senden JM, Wodzig WK, van Loon LJ. Cinnamon supplementation does not improve glycemic control in postmenopausal type 2 diabetes patients. *J Nutr.* 2006 Apr;136(4):977-80

Verspohl EJ, Bauer K, Neddermann E. Antidiabetic effect of *Cinnamomum cassia* and *Cinnamomum zeylanicum* in vivo and in vitro. *Phytother Res.* 2005 Mar;19(3):203-6

Westra WH, McMurray JS, Califano J, Flint PW, Corio RL. Squamous cell carcinoma of the tongue associated with cinnamon gum use: a case report. *Head Neck.* 1998 Aug;20(5):430-3

WHO. Cortex Cinnamomi. In: WHO monographs on selected medical plants, Volume 1. World Health Organization, Genf, 1999

WHO. Coumarin: a strong association with hepatotoxicity. *World Health Organization Drug Information* 1995; 9:159

WHO. Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol.2. Health criteria and other supporting information. World Health Organization, Genf, 1996