

## **Verbraucher, die viel Zimt verzehren, sind derzeit zu hoch mit Cumarin belastet**

Gesundheitliche Bewertung des BfR Nr. 043/2006 vom 16. Juni 2006

Cumarin ist ein natürlicher Aromastoff, der in vielen Pflanzen enthalten ist (beispielsweise Waldmeister, Steinklee, Tonka-Bohnen). Insbesondere kommt er in bestimmten Zimtarten in höheren Konzentrationen vor. Cumarin wird auch als Duftstoff in kosmetischen Mitteln und als Wirkstoff in Arzneimitteln verwendet. Seit wenigen Jahren werden zudem zimthaltige Nahrungsergänzungsmittel angeboten, die angeblich den Blutzuckerspiegel sowie die Blutfettwerte bei Diabetikern senken sollen. Wegen der gesundheitsschädlichen Wirkung größerer Mengen – Cumarin kann Leberschäden verursachen – darf Cumarin im Lebensmittelbereich nur als Bestandteil von Aromen und sonstigen Lebensmittelzutaten mit Aromaeigenschaften verwendet werden. Lange bekannt ist zudem, dass Cumarin im Tierexperiment die Bildung von Tumoren auslösen kann. Neuere wissenschaftliche Ergebnisse deuten darauf hin, dass hierbei kein genotoxischer Wirkmechanismus vorliegt, welcher lange Zeit vermutet wurde. Die Europäische Kommission hat daraufhin einen Entwurf zur Änderung der Aromenrichtlinie vorgelegt, wonach vorgesehen ist, die bestehenden Einschränkungen für Cumarin aufzuheben. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat sich aus Sicht des gesundheitlichen Verbraucherschutzes erneut mit Cumarin befasst.

In Deutschland nehmen Verbraucher, die viel Zimt verzehren, relativ hohe Cumarin-Mengen durch Lebensmittel auf. Das BfR stützt sich bei seiner Expositionsrechnung auf Messergebnisse einer amtlichen Lebensmittelüberwachungsbehörde, die die Cumarin-Gehalte von Zimtpulver und Zimtgebäck erhoben hat. Die getesteten Lebensmittel überschritten die geltenden Höchstgehalte der europäischen Aromenrichtlinie von 2 Milligramm pro Kilogramm Lebensmittel erheblich, was darauf hindeutet, dass die Lebensmittelindustrie Cassia-Zimt verarbeitet, der im Vergleich zu Ceylon-Zimt hohe Cumarin-Gehalte aufweist. Die Expositionsrechnung ergibt, dass Kinder, die viel Zimt verzehren, ungünstigstenfalls den von der EFSA abgeleiteten TDI-Wert für Cumarin deutlich überschreiten (sogenanntes Worst-Case-Szenario, mit gleichzeitiger Berücksichtigung einer hohen Exposition über die Haut). Der TDI-Wert gibt die Menge eines Stoffes an, die täglich ein Leben lang ohne gesundheitliche Schäden aufgenommen werden kann.

Das BfR ist der Auffassung, dass die Cumarin-Aufnahme durch Lebensmittel weiterhin begrenzt bleiben muss. Um die hohe Cumarin-Exposition bei direktem Verzehr (z.B. Milchreis mit Zimt und Zucker) zu vermeiden, wären gegebenenfalls gesetzgeberische Maßnahmen anzustreben.

### **1 Gegenstand der Bewertung**

Das Chemische Landes- und Staatliche Veterinäruntersuchungsamt (CVUA) in Münster hat Messungen zum Cumarin-Gehalt in Zimt und Zimtgebäck durchgeführt. Die Cumarin-Gehalte variierten zwischen 22,0 und 76,8 mg/kg in Zimtgebäck (13 Proben verschiedener Hersteller) und überschritten somit den zurzeit geltenden Höchstgehalt der Aromenverordnung von 2 mg/kg Lebensmittel erheblich. In ebenfalls analysiertem Zimtpulver (5 verschiedene Proben) fanden sich Gehalte zwischen 2,3 und 3,3 g/kg Gewürz. Bei einer Verwendung von Zimt mit diesen Gehalten (üblicherweise verwendete Rezeptur von 1-2 % Zimt in der Teigmasse) erklären sich die im Zimtgebäck gemessenen Cumarin-Gehalte überschlägig sehr gut. Die hohen Gehalte deuten darauf hin, dass Cassia-Zimt und nicht Ceylon-Zimt verwendet wurde.

Cassia-Zimtpulver (in Kapseln, mit empfohlenen täglichen Aufnahmemengen im Gramm-Bereich) wird zudem seit einiger Zeit als Nahrungsergänzungsmittel oder als Diätetisches

Lebensmittel zur Blutzuckersenkung bei Diabetes mellitus Typ II vom Handel angeboten, obwohl diese Produkte unter verschiedenen Aspekten die Kriterien eines Arzneimittels erfüllen.

Vor dem Hintergrund dieses Sachverhaltes wurde das BfR um die toxikologische Bewertung der im Zimt und Zimtgebäck gefundenen Cumarin-Gehalte gebeten.

## **2 Ergebnis**

Das BfR leitet in seiner Bewertung unter Berücksichtigung von Humandaten zur Hepatotoxizität von Cumarin einen TDI-Wert ab, der im Bereich des von der EFSA abgeleiteten Wertes für eine tägliche Aufnahme von 0,1 mg pro kg Körpergewicht liegt. Die Expositionsberechnungen ergeben, dass für Kleinkinder im Vergleich zu Erwachsenen eine höhere Aufnahme pro kg Körpergewicht zu erwarten ist. Für diese Altersgruppe ergibt sich bei Zugrundelegung der vom CVUA Münster gemessenen Cumarin-Werte in Zimtpulver als Worst-Case-Szenario eine Belastung, die fast 3-fach über dem TDI-Wert der EFSA liegt (unter gleichzeitiger Berücksichtigung einer hohen Aufnahme über kosmetische Mittel).

Bei der EFSA-Neubewertung von Cumarin im Jahr 2004 wurde ein nicht-genotoxischer Wirkmechanismus der Kanzerogenität angenommen. Aufgrund dessen wurde auf europäischer Ebene das Streichen von Cumarin aus dem Annex II der Aromastoff-Richtlinie 88/388/EEC initiiert. Damit würde nicht nur die bisherige Beschränkung auf eine Höchstmenge von 2 mg/kg durch Aromatisierung von Lebensmitteln mit natürlichen Rohmaterialien entfallen, sondern auch das Verbot des Zusatzes von Cumarin als synthetische Einzelsubstanz, welches in einer Fußnote in der genannten Liste geregelt wird.

Die Verwendung von Cassia-Zimt mit hohen Cumarin-Gehalten (wie vom CVUA Münster gemessen) sollte aus Sicht des BfR zumindest bei der Herstellung von Lebensmitteln mit einem relativ hohen Zimt-Anteil ausgeschlossen werden. Gleiches gilt für die Verwendung von Zimtextrakten mit hohem Cumarin-Anteil. Es sollte auch überlegt werden, wie durch gesetzgeberische Maßnahmen die Cumarin-Exposition durch den direkten Verzehr von Zimt (z.B. Milchreis mit Zucker und Zimt) beschränkt werden kann.

## **3 Begründung**

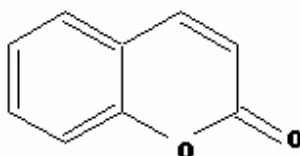
### **3.1 Risikobewertung**

Wissenschaftliche Gremien haben sich in den vergangenen Jahrzehnten wiederholt mit der gesundheitlichen Bewertung von Cumarin beschäftigt. Auf europäischer Ebene existieren ausführliche Stellungnahmen des früheren Scientific Committee on Food (SCF) der Europäischen Kommission von 1994 und 1999, die vom nachfolgenden AFC-Panel der EFSA 2004 aufgrund neuer Daten zum möglichen genotoxischen Wirkmechanismus der Kanzerogenität von Cumarin überarbeitet wurden. Das AFC-Panel kommt in seiner Neubewertung zu dem Schluss, dass die Daten einen nicht-genotoxischen Wirkmechanismus der Tumor-Induktion unterstützen. Die vorherigen Stellungnahmen des SCF von 1994 und 1999 waren von einem genotoxischen Mechanismus ausgegangen und hatten einen Höchstwert von Cumarin in Lebensmitteln von 0,5 mg/kg empfohlen. Die Aromastoff-Richtlinie 88/388/EEC legt einen allgemeinen Höchstwert von 2 mg/kg mit abweichenden Regelungen für spezielle Lebensmittel (Kaugummi, Karamell-Konfekt, alkoholische Getränke) fest. Die Neubewertung der EFSA von 2004 erlaubte erstmals die Ableitung eines TDI-Wertes (0,1 mg Cumarin pro kg Körpergewicht).

Im Folgenden werden die wesentlichen Fakten aus den genannten Stellungnahmen zusammengefasst und diejenigen Aspekte genauer beleuchtet, die nach Ansicht des BfR bisher unzureichend berücksichtigt wurden.

### 3.1.1 Agens

Chemisch handelt es sich bei Cumarin um 1-Benzopyran-2-on (CAS-Nummer: 91-64-5).



Die Substanz ist kaum wasser-, aber leicht alkohollöslich, und zeichnet sich sensorisch durch einen angenehm würzigen Geruch nach frischem Heu, Waldmeister oder Vanille aus. Neben Safrol, Menthol, Estragol u.a. zählt Cumarin zu der vom Europarat 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. Sehr reich an Cumarin sind auch die Samen der Tonka-Bohne, die zu Parfümeriezwecken eingesetzt werden. Auch Waldmeister und einige Fruchtarten wie Erdbeeren, Aprikosen, Kirschen, aber auch Gartenkräuter wie Salbei, Dill und Kamille sowie einige Wurzelgemüsearten enthalten diese Substanz.

Cumarin wurde im Jahr 1822 aus Tonka-Bohnen isoliert und gereinigt. Erstmals im Jahr 1868 wurde die Substanz synthetisiert und im Jahr 1876 erstmals vermarktet. Nach tierexperimentellen Befunden einer hepatotoxischen Wirkung wurde 1954 zunächst in den USA der Zusatz von synthetischem Cumarin zur Aromatisierung von Lebensmitteln verboten. Die heutige Weltproduktion liegt bei 2.000 t jährlich zum Einsatz als Duftstoff in kosmetischen Produkten (Floc'h et al. 2002). Darüber hinaus wird Cumarin als Medikament zur Behandlung insbesondere von Stauungsfolgen durch venöse (chronische venöse Insuffizienz) und lymphatische (Lymphödem) Abflussstörungen eingesetzt.

Cumarin darf nicht verwechselt werden mit sogenannten Cumarin-Derivaten (z.B. Phenprocoumon, Warfarin), die sich aus der Grundsubstanz ableiten und als Vitamin-K-Antagonisten breite Anwendung zur Hemmung der Blutgerinnung durch Verminderung der Thromboplastinzeit (Quickwert) finden. Cumarin selbst hat diese Wirkung nicht.

### 3.1.2 Gefährdungspotenzial

Zahlreiche Übersichtsartikel und Stellungnahmen wissenschaftlicher Gremien haben sich mit dem Gefährdungspotenzial von Cumarin beschäftigt (SCF 1994 und 1999, Lake 1999, EFSA 2004). Bedeutend im Hinblick auf die Risikobewertung und Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion sind dabei seine kanzerogenen und hepatotoxischen Eigenschaften.

#### 3.1.2.1 Kanzerogene Eigenschaften

Die kanzerogenen Eigenschaften von Cumarin im Tierversuch sind seit den 1970er Jahren bekannt und haben seitdem zu anhaltenden Diskussionen über die Bedeutung dieser Ergeb-

nisse für den Menschen und über den zugrunde liegenden Wirkmechanismus geführt. In den Stellungnahmen des SCF von 1994 und 1999 war davon ausgegangen worden, dass ein genotoxischer Mechanismus nicht ausgeschlossen werden kann. Entsprechend wurden strenge Höchstmengen in Lebensmitteln empfohlen (0,5 mg/kg) und weitere Untersuchungen zur Klärung gefordert. Das AFC-Panel der EFSA gelangte in seiner Stellungnahme vom 06.10.2004 zu der Auffassung, dass neu vorgelegte Daten zur DNA-Addukt-Bildung von Cumarin in Leber und Niere von Ratten die Annahme einer nicht-genotoxischen Wirkungsweise der Tumor-Induktion unterstützen. Dem BfR liegen die publizierten Studienergebnisse von Api (2001) und Edwards (2000), nicht jedoch die Studienergebnisse von Swenberg (2003) vor. Das BfR kann daher zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine abschließende Bewertung von Cumarin hinsichtlich einer möglichen genotoxischen Wirkungsweise bei der Kanzerogenität vornehmen. Eine mögliche Neubewertung von Cumarin erscheint hinsichtlich der Wirkungsweise bei der Kanzerogenität nicht unmittelbar vordringlich und soll erst nach Vorlage aller Studienergebnisse vorgenommen werden.

### 3.1.2.2. Hepatotoxische Eigenschaften

Die Mitte des vorherigen Jahrhunderts im Tierexperiment entdeckten hepatotoxischen Eigenschaften von Cumarin führten zu einem Verbot des Zusatzes von synthetischem Cumarin bei der Lebensmittel-Produktion. Jedoch wurde die Substanz ab den 1980er Jahren in verschiedenen Ländern als Arzneimittel u.a. zur Behandlung von Ödemen durch venöse (chronische venöse Insuffizienz) und lymphatische (Lymphödem) Abflussstörungen zugelassen. Bei behandelten Patienten fanden sich ebenfalls Zeichen der Hepatotoxizität, die von erhöhten Serum-Transaminasen bis zum Leberversagen gehen konnten (z.B. WHO 1995, Andrejak et al. 1998). Diese Wirkung war erstmals innerhalb von Wochen bis maximal sechs Monate nach Therapiebeginn zu beobachten. Diese Erkenntnisse führten in den 1990er Jahren in mehreren Ländern (Australien, Belgien, Frankreich und Kanada) dazu, die Präparate vom Markt zu nehmen. In Deutschland wurde ein Stufenplanverfahren eingeleitet, das Ende 2005 zur Versagung der Nachzulassung führte, die vorwiegend mit hepatotoxischen Risiken begründet wurde.

Bemerkenswert bei der hepatotoxischen Wirkung beim Menschen ist, dass zwar mit höheren Dosen die Schwere der Leberfunktions-Störungen zunahm, aber keine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung bezüglich des Prozentsatzes der betroffenen Menschen beobachtet wurde. Es scheint vielmehr nur ein relativ kleiner Anteil der Bevölkerung empfindlich für diese Wirkung zu sein. Die Angaben über die Höhe dieses Anteils schwanken: Während einige Autoren nur von einer seltenen Nebenwirkung ausgingen, fanden andere Zahlen im einstelligen Prozentbereich. So berichtete Loprinzi et al. (1999) über die Ergebnisse einer placebo-kontrollierten Studie, in der 6 % der Patientinnen serologisch auffällige Transaminasen entwickelten ( $p < 0,006$  im Vergleich zur Placebophase). In einer jüngeren deutschen Studie (Burian et al. 2003, Schmeck-Lindenau et al. 2003, Vanscheidt et al. 2002) fanden sich bei neun der 114 behandelten Patienten (7,9 %) erhöhte Transaminasen im Serum, die von den Autoren jedoch nur teilweise als kausal durch das Medikament bedingt interpretiert wurden; die Therapie wurde über 16 Wochen, mit 5 Blutuntersuchungen während dieser Zeit, durchgeführt. Bezüglich der Erfassbarkeit von Transaminasen-Erhöhungen ist zu beachten, dass diese in klinischen Studien von der Häufigkeit der durchgeführten Blutentnahmen abhängt. Bei der Medikation von Cumarin ist es möglich, dass sich bei einigen Patienten, trotz unveränderter Einnahme, die Serum-Werte zu einem späteren Zeitpunkt wieder normalisieren können. Eine solche Fortsetzung der Therapie unter Kontrolle der Labor-Parameter ist unter klinischen Kriterien möglich; eine analoge Situation ist für den Lebensmittelbereich nicht akzeptabel.

In den publizierten klinischen Studien gelang es nicht, die Risiko-Faktoren für den hepatotoxischen Effekt zu identifizieren; häufig wird die individuelle Reaktionsbereitschaft auch als „idiosynkratisch“ bezeichnet. Ausführlich wurden auch mögliche Stoffwechsellanomalien diskutiert, insbesondere eine eingeschränkte 7-Hydroxilierungs-Kapazität aufgrund eines Polymorphismus im CYP2A6-System. Jedoch konnte in der zitierten jüngeren deutschen Untersuchung ein solcher Zusammenhang nicht nachgewiesen werden (Burian et al. 2003). Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass eventuell Leber-Vorerkrankungen wie Hepatitis das Risiko einer hepatotoxischen Reaktion auf Cumarin erhöhen können (Schreck-Lindenau et al. 2003).

Erkenntnisse bezüglich des NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) für hepatotoxische Effekte beim Menschen werden in Kapitel 3.1.4 erläutert und zur quantitativen Risikocharakterisierung genutzt.

### 3.1.3 Exposition

#### 3.1.3.1 Orale Exposition

Ein wichtiger Baustein der Risikobewertung, insbesondere bei der Ableitung von Höchstwerten für Lebensmittel, ist die Expositionsbeurteilung für Cumarin.

Systematische Messungen von Cumarin in Lebensmitteln fehlen. Wie oben ausgeführt, ist die Substanz in verschiedenen Pflanzen (z.B. Waldmeister, süßer Klee, Tonka-Bohnen, Lavendel) enthalten, die bei den allgemeinen Ernährungsgewohnheiten in Deutschland vermutlich unerheblich für die Exposition sind. Zurzeit muss daher davon ausgegangen werden, dass ein wesentlicher Teil der Cumarin-Exposition durch zimthaltige Lebensmittel bzw. Zimt als Gewürz erfolgt. Hierbei ist nicht nur an den direkten Zusatz von Zimt zu Lebensmitteln zu denken, sondern auch an den Einsatz von Zimtölen und anderen Zimtextrakten durch die Lebensmittel-Industrie.

##### 3.1.3.1.1 Cumarin-Gehalt in Zimt und Zimtprodukten

Der Cumarin-Gehalt der verschiedenen Teile des Zimt-Baumes (Rinde, Blättern, Wurzeln) und der daraus gewonnenen ätherischen Öle ist sehr unterschiedlich. Bezüglich der Verwendung als Gewürz ist die innere Rinde des Baumes wesentlich, die getrocknet als Stangen und gemahlen als Zimtpulver seit Jahrhunderten verwendet wird. Dabei ist grob zwischen Ceylon-Zimt (auch: true cinnamon, Kaneel-Zimt), der feiner und teurer ist, und so genannten Cassia-Arten (z.B. China-Zimt, Padang-Zimt) zu unterscheiden. Die chemische Zusammensetzung beider Zimtarten ist verschieden: Ceylon-Zimt enthält im Gegensatz zu Cassia-Zimt Eugenol und Benzyl-Benzoat, aber kein (maximal in Spuren) Cumarin und  $\delta$ -Cadinen (Jayatilaka et al. 1995). Die Cumarin-Gehalte in der Rinde von Cassia-Zimt sind wie allgemein bei Inhaltsstoffen von Pflanzen sehr variabel, abhängig z.B. von der jeweiligen Unterart oder den klimatischen Bedingungen. Bei der Untersuchung von insgesamt 44 Cassia-Proben aus verschiedenen asiatischen Ländern fanden He et al. (2005) in zehn Proben Gehalte über 1 g/kg, maximal wurden 12,2 g/kg gemessen. Miller et al. (1995) fanden Cumarin-Gehalte von unter der Nachweisgrenze bis 0,19 g/kg in Ceylon-Zimt (n=12) und zwischen 0,7 und 12,2 g/kg in Cassia-Zimt (n=12). Die Analysen des CVUA Münster von Stangenzimt ergaben relativ niedrige Werte von unter 0,015 g/kg für Ceylon-Zimt (nur eine Probe) und von 0,09, 0,29 und 0,53 g/kg für drei Proben von Cassia-Zimt. Dem gegenüber fanden sich jedoch erstaunlich hohe Werte in fünf Proben von Zimtpulver zwischen 2,3 und 3,3 g/kg (offensichtlich Cassia-Zimt), die bei üblicher Rezeptur den gemessenen Gehalten in Zimtgebäck entsprechen. Diese relativ konstant hohen Cumarin-Gehalte in Zimtpulver werden in-

zwischen durch weitere Analysen bestätigt. Vom Lebensmittelinstitut Braunschweig wurden 9 Proben von Zimtpulver analysiert mit Gehalten zwischen 2,8 und 3,7 g/kg. Das CVUA Stuttgart fand Gehalte zwischen ca. 2,1 und 4,4 g/kg in Zimtpulver aus Kapseln für Diabetiker (Analysen von sechs Präparaten, berechnet aus Herstellerangaben zur Zusammensetzung und den Analysenergebnissen des Kapselinhalts). Details hierzu finden sich in der gesundheitlichen Bewertung Nr. 044/2006 zu hohen Zimt-Aufnahmemengen vom 18.08.2006 (BfR 2006).

Bei Untersuchungen der Cumarin-Gehalte von handelsüblichen Zimtölen fanden Ehlers et al. (1995) Werte zwischen 16 und 25 g/kg in verschiedenen Cassia-Ölen, kein Cumarin konnte in Rinden- und Blatt-Ölen von Ceylon-Zimt nachgewiesen werden. Bei den ebenfalls untersuchten handelsüblichen Zimt-CO<sub>2</sub>-Hochdruckextrakten fanden sich Cumarin-Gehalte unterhalb der Nachweisgrenze bis zu 2 g/kg bei Produkten aus Ceylon-Zimt und zwischen 2 und 46 g/kg bei Produkten aus Cassia-Zimt. Jirovetz et al. (2000) fanden Cumarin-Gehalte von 8,4 bzw. 4,7 % in zwei Cassia-Öl-Proben aus China. Dem BfR ist nicht bekannt, in welchem Umfang diese ätherischen Öle von der Lebensmittelindustrie zur Aromatisierung eingesetzt werden und in wie weit hierdurch eventuell hohe Konzentrationen von Cumarin bedingt sind.

#### 3.1.3.1.2 Abschätzung der oralen Cumarin-Exposition

Eine Expositionsabschätzung für Cumarin ist aufgrund fehlender systematischer Messungen seines Gehaltes in Lebensmitteln mit großen Unsicherheiten behaftet. Es wird davon ausgegangen, dass die orale Haupt-Exposition durch Zimt und Zimtprodukte entsteht, über deren Einsatz in der Lebensmittelproduktion jedoch keine quantitativen Angaben vorliegen. Zudem kann Zimt, wie oben dargestellt, sehr unterschiedliche Konzentrationen von Cumarin aufweisen. Die Expositionsabschätzung für eindeutig als zimthaltig erkennbare Lebensmittel wird durch unzureichende epidemiologische Daten für deren Verzehr erschwert.

Die EFSA errechnete in ihrer Stellungnahme vom 06.10.2004 einen TAMDI (Theoretical Added Maximum Daily Intake) von 1,5 mg Cumarin für Erwachsene, entsprechend einem Wert von 0,025 mg/kg Körpergewicht bei einem Gewicht von 60 kg. Dabei wurde ein Verzehr von 324 g allgemeinem Getränk, 133,4 g allgemeiner fester Nahrung, 27 g Konfekt, 2 g Kaugummi und 20 g alkoholisches Getränk mit jeweils den maximal erlaubten Höchstmengen von Cumarin entsprechend der Aromastoff-Richtlinie 88/388/EEC angenommen. Lake (1999) errechnete gleichfalls aus allgemeinen Verzehrdaten einen TAMDI von 4,1 mg Cumarin, den er als unrealistisch hoch einschätzte. Ein Wert von 1,2 mg Cumarin (0,02 mg/kg KG bei 60 kg Gewicht) erschien ihm realistischer (Annahme: maximal 5 % der festen Nahrung mit Zimt aromatisiert); hierbei wurden ebenfalls die maximal erlaubten Höchstmengen entsprechend der Aromastoff-Richtlinie 88/388/EEC zugrunde gelegt.

Bei keiner der oben erwähnten Expositionsabschätzungen wurden Kinder als möglicherweise besonders starke Konsumenten berücksichtigt (bezogen auf Körpergewicht bzw. erreichte Konzentrationen im Körper). Da bei Kindern Zimt ebenfalls als wesentliche Quelle für die orale Aufnahme von Cumarin anzusehen ist, können Expositionsdaten aus der VELS-Studie (Verzehrsstudie zur Ermittlung der Lebensmittelaufnahme von Säuglingen und Kleinkindern für die Abschätzung eines akuten Toxizitätsrisikos durch Rückstände von Pflanzenschutzmitteln) herangezogen werden. Dabei führten die Eltern zweimal im Abstand von mehreren Monaten über drei Tage ein genaues Ernährungsprotokoll, welches die nachträgliche Aufschlüsselung von Einzelkomponenten der Nahrung inklusive Gewürzen erlaubte (Banasiak et al. 2005). Die Auswertung für Kleinkinder im Alter von 2 bis unter 5 Jahren zeigte bei einer Gesamtzahl von 475 Kindern in dieser Altersgruppe, dass 140 Kinder 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 kg Körpergewicht (Spitzen-Expositionen meistens durch Milchreis mit Zucker und Zimt). Bei einem zugrunde gelegten Cumarin-Gehalt von 3 g/kg Zimt (Messungen der CVUA Münster) würde sich somit eine Cumarin-Exposition von 0,66 mg/kg Körpergewicht als Worst Case für die orale Exposition ergeben. Dies stellt jedoch eine Spitzen-Exposition an einzelnen Tagen dar.

Die Exposition über einen längeren Zeitraum (Tage bis Wochen), wie sie als relevant für eine mögliche Hepatotoxizität anzusehen ist, ist wegen des Studiendesigns der VELS-Studie (maximal drei Tage protokolliert) aus den vorliegenden Daten nicht berechenbar und muss daher abgeschätzt werden. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass in der Zeit vor Weihnachten durch den Verzehr entsprechenden Gebäcks eine Häufung eintritt (nach den Daten der VELS-Studie lagen 47,3 % der Verzehrstage in den Monaten September bis Dezember). Es wird daher angenommen, dass im ungünstigen Fall zwei solche Spitzen-Expositionen in einer Woche vorliegen, und dass die anderen Tage vernachlässigt werden können. Unter diesen Annahmen ergibt sich für die 2- bis unter 5-Jährigen eine Exposition von 1,32 mg/kg Körpergewicht wöchentlich (0,19 mg/kg Körpergewicht täglich). In einer vergleichbaren Größenordnung liegen auch überschlägige Expositionsschätzungen bei Verzehr der vom CVUA Münster analysierten Zimtsterne (im ungünstigsten Fall von 76,4 mg Cumarin pro kg Gebäck enthalten 20 g Kekse bereits die Menge von 1,5 mg Cumarin, die bei einem 15 kg schweren Kind bereits einer Belastung 0,1 mg/kg Körpergewicht entspricht; ein Kleinkind kann sicher problemlos innerhalb kurzer Zeit ein Vielfaches dieser Menge verzehren).

Diese Werte für Kleinkinder sind als Ergebnis einer Worst-Case-Betrachtung für die orale Exposition anzusehen und Basis für die weitere Risikoabschätzung bezüglich der Hepatotoxizität von Cumarin. Ihnen wird eine größere Relevanz beigemessen als den weiter oben dargestellten Schätzungen für Erwachsene (EFSA 2004, Lake 1999), da Kleinkinder aufgrund ihres höheren Energiebedarfs und ihrer besonderen Verzehrsgewohnheiten als höher exponierte Risikogruppe zu betrachten sind. Zudem basiert die Abschätzung auf verlässlichen epidemiologischen Daten für den Verzehr von Zimt und tatsächlich gemessenen Cumarin-Gehalten in Zimt (wie dargestellt, kann nicht einfach angenommen werden, dass die zulässigen Höchstwerte eingehalten werden). Bei den oben vorgenommenen Berechnungen für Kleinkinder wurden andere mögliche Cumarin-Quellen (als Zimt) sowie möglicherweise versteckte Quellen durch Zimtzusatz in Lebensmitteln nicht berücksichtigt.

#### 3.1.3.1.3 Sonderbetrachtung: Cumarin als Medikament/„Nahrungsergänzungsmittel“

Eine spezielle Expositionssituation entsteht über die oben angestellten Betrachtungen hinaus für Diabetiker, die Zimtkapseln zur Senkung ihres Blutzuckers einnehmen. Seit einigen Jahren werden zimthaltige Nahrungsergänzungsmittel bzw. Diätetische Lebensmittel vermarktet, 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 Produkte, teils als verkapseltes Zimtpulver, teils als wässrige Zimt-Extrakte. Über den Cumarin-Gehalt solcher Extrakte liegen bisher keine Messungen vor. Bei Einnahme von 6 g Cassia-Zimt täglich in Kapselform würde sich bei einem Gehalt von 3 mg Cumarin pro g (wie vom CVUA Münster gemessen) eine zusätzliche Exposition von 18 mg Cumarin täglich ergeben, entsprechend 0,3 mg/kg Körpergewicht bei einem 60 kg schweren Erwachsenen. Dieser Wert liegt um den Faktor 12 höher als der von der EFSA als Worst-Case-Szenario für die Exposition Erwachsener abgeschätzte Wert für die orale Aufnahme von 0,025 mg Cumarin pro kg Körpergewicht täglich. Bei dieser Betrachtung ist eine möglicherweise gleichzeitige Cumarin-Aufnahme über Lebensmittel und eine mögliche dermale Exposition (siehe unten) nicht berücksichtigt. Zu bedenken ist hierbei auch, dass Diabetiker Zimtkapseln als tägliche Dauer-

Anwendung zu sich nehmen müssen, und es sich also nicht nur um eine kurzzeitige Spitzenexposition handelt.

Ob die vermutete Wirkung von Cassia-Zimt tatsächlich durch andere Studien bestätigt werden kann, ist zurzeit offen (zwei europäische Studien erbrachten widersprüchliche Resultate bezüglich der Wirkung auf den Blutzucker; die publizierten positiven Effekte auf die Blutfette konnten nicht bestätigt werden: Mang et al. 2006; Vanschoonbeek et al. 2006). Ebenso offen ist die Frage (wenn die behauptete Wirkung besteht), ob der nur in Spuren mit Cumarin belastete Ceylon-Zimt in gleicher Weise wirksam ist.

Neben der im Kapitel 3.1.2.2 beschriebenen Anwendung von Cumarin als verschreibungspflichtiges Medikament zur Behandlung von Stauungsfolgen durch venöse und lymphatische Abflussstörungen wird mit ähnlicher Indikation Steinkleekraut (*Meliloti herba*) als pflanzliches Arzneimittel aufgeführt. Bei Venenbeschwerden wird eine Dosis von zwei bis drei Tassen aufgebrühtem Tee täglich empfohlen, was 3 bis 30 mg Cumarin entspricht (Bundesanzeiger vom 13.03.86).

### 3.1.3.2 Dermale Exposition

Neben der oralen Exposition kann die dermale nicht unberücksichtigt bleiben. Im Gegensatz zum Einsatz bei der Lebensmittelherstellung darf synthetisches Cumarin als Duftstoff in kosmetischen Mitteln ohne Beschränkung eingesetzt werden. Nach EU-Verordnung 76/768/EWG über kosmetische Mittel (Amtsblatt der EU vom 11.03.2003) muss Cumarin lediglich ab einer Konzentration von 0,001 % in „Leave-on“-Produkten und ab einer Konzentration von 0,01 % in „Rinse-off“-Produktion als Bestandteil deklariert werden.

Bereits aus einer überschlägigen Betrachtung der Produktionsmenge von synthetischem Cumarin, umgerechnet auf den pro Kopf-Anteil in der Bevölkerung, wird deutlich, dass die dermale Exposition nicht unwesentlich ist. Yourick und Bronaugh (1997) berechneten aus einer jährlichen Produktion von 250.000 angelsächsischen Pfund (113,4 t) in den USA bei einer Bevölkerungszahl von 250 Millionen Menschen eine durchschnittliche tägliche Cumarin-Menge von 1,2 mg pro US-Amerikaner.

Da die Rezepturen von Kosmetika üblicherweise nicht öffentlich verfügbar sind, liegen nur unzureichende Daten über deren Gehalt an Cumarin vor. Harris und Wisneski (2001) fanden die Verbindung in 71 % der untersuchten US-amerikanischen Produkte mit Konzentrationen zwischen 0,002 und 0,61 %. Lake (1999) hat sich auf eine Zusammenstellung der International Fragrance Association in Genf bezogen, die als 97,5-te Perzentile einen Cumarin-Gehalt von 6,4 % in einigen tausend Duftstoffmischungen angibt. Bei Zugrundelegung dieses Wertes gab er eine tägliche aufgenommene Menge von 9,8 mg Cumarin für Erwachsene an (0,16 mg/kg Körpergewicht bei einem Gewicht von 60 kg). Diese Menge erschien ihm jedoch unrealistisch hoch, und er schätzte einen täglichen Aufnahmewert von 2,3 mg Cumarin (0,04 mg/kg Körpergewicht bei einem Gewicht von 60 kg) als realistisch für eine Worst-Case-Betrachtung ab. Bei dieser Berechnung wurde berücksichtigt, dass Cumarin relativ schnell und zu einem großen Anteil über die Haut aufgenommen wird (Resorptionsrate ca. 60 %: Huntington Life Sciences zitiert in Lake, 1999; Yourick und Bronaugh, 1997). Die von Lake (1999) abgeschätzte tägliche dermale Aufnahmemenge liegt somit doppelt so hoch wie die in derselben Publikation abgeschätzte tägliche orale Aufnahmemenge für Erwachsene von 0,02 mg/kg KG bei einem Gewicht von 60 kg (siehe oben).

Für die dermale Aufnahmemenge von Kleinkindern ist auf das Körpergewicht bezogen überschlägig ein doppelt so hoher Wert wie für Erwachsene aufgrund des ungünstigen Verhält-



nisses von Körperoberfläche zu Körpergewicht anzusetzen. Daraus ergäbe sich für Kleinkinder ein Wert von 0,08 mg Cumarin pro kg Körpergewicht. Diese Abschätzung ergibt sich bei der Annahme, dass die von Lake (1999) gemachten Überlegungen auch für kosmetische Mittel (Cremes, Seifen, Duschgel, Haarshampoo) gelten, die bei Kindern zur Anwendung kommen können.

### 3.1.3.3 Gesamt-Exposition

Aus den oben angestellten Worst-Case-Betrachtungen der oralen und dermalen Cumarin-Aufnahme ergibt sich somit eine tägliche Gesamtexposition von  $0,19 \text{ mg} + 0,08 \text{ mg} = 0,27 \text{ mg}$  pro kg Körpergewicht für die am stärksten exponierte Gruppe der 2- bis unter 5-Jährigen.

### 3.1.4 Risikocharakterisierung

Die EFSA kommt in ihrer Stellungnahme vom Oktober 2004 nach Auswertung neu vorgelegter Studien zur Addukt-Bildung zu dem Schluss, dass Cumarin in vivo nicht kovalent an die DNA von Zielorganen bindet und somit kein genotoxischer Wirkmechanismus bei der Kanzerogenität vorliegt. Es wird daher eine Schwellenwert-basierte Bewertung mit Ableitbarkeit eines NOAEL- bzw. TDI-Wertes angenommen. Nach Auswertung der vorliegenden oralen tierexperimentellen Studien für subakute und chronische Toxizität wird die Hepatotoxizität bei Hunden (Hagan et al. 1967) als empfindlichste Wirkung identifiziert und der Ableitung eines NOAEL-Wertes von 10 mg/kg Körpergewicht täglich zugrunde gelegt. Durch Anwendung eines Interspezies-Faktors von 10 und eines Intraspezies-Faktors von ebenfalls 10 wird ein TDI-Wert von 0,1 mg/kg Körpergewicht täglich berechnet. Die EFSA folgert, dass von ihr bzw. anderen errechnete Expositionsszenarien unterhalb dieses Wertes liegen.

Diese von der EFSA gemachte Ableitung eines TDI-Wertes erscheint aus Sicht des BfR als nicht besonders konservativ: Die von Hagan et al. (1967) berichteten Ergebnisse bei Beagle-Hunden beruhen nur auf der Beobachtung von zwei bis vier Tieren pro Dosisgruppe: die mit 100 mg/kg Körpergewicht täglich behandelten beiden Tiere starben nach neun bzw. 16 Tagen; von den mit 50 mg/kg Körpergewicht täglich behandelten drei Tieren starb eines nach 35 Tagen; bei den mit 25 mg/kg Körpergewicht täglich behandelten drei Tieren kam es bei einem zu moderater Abmagerung und Gelbsucht, bei den zwischen Tag 133 und 330 durchgeführten Obduktionen zeigten sich u.a. deutliche makroskopische und mikroskopische Leberveränderungen; bei den mit 10 mg/kg Körpergewicht täglich behandelten vier Tieren wurde bei der Sektion kein definierter Effekt festgestellt (Untersuchungen zwischen Tag 297 und 350); eine Kontrollgruppe wurde nicht eingeschlossen. Die Untersuchungsbeschreibungen in dieser Arbeit sind äußerst knapp gehalten. Bei deutlich ausgeprägten Veränderungen in der 25 mg/kg-Gruppe ist zu bezweifeln, dass mit einer Dosierung von 10 mg/kg gar keine Veränderungen beobachtet werden können. Möglicherweise ist dies durch die in den 1960er Jahren weniger ausgefeilten Techniken mitbedingt. Zudem ist zu berücksichtigen, dass mögliche Gewöhnungseffekte nicht berücksichtigt wurden; so hätte möglicherweise eine in regelmäßigen Abständen durchgeführte Serum-Untersuchung von Leberenzymen eine zwischenzeitliche Erhöhung der Werte angezeigt.

Die EFSA berücksichtigt zudem nicht vorliegende Erkenntnisse zur Hepatotoxizität beim Menschen, die durch den Einsatz von Cumarin als Medikament gewonnen wurden. Dies ist vermutlich versehentlich geschehen, denn in den früheren Stellungnahmen des SCF von 1994 und 1999 wurden diese Ergebnisse kurz dargestellt, aber nicht im Detail diskutiert wegen der damals angenommenen genotoxischen Wirkungsweise und der daher nicht erforderlichen TDI-Ableitung. Wie die nachfolgenden Überlegungen zeigen, ist eine genauere Auseinandersetzung mit diesen Humandaten zur Hepatotoxizität für eine durchzuführende TDI-

Ableitung sehr hilfreich. Die Stellungnahme der EFSA geht diesbezüglich nur auf eine neuere Studie (Schmeck-Lindenau et al., 2003; Burian et al., 2003) unter dem Teilaspekt des Polymorphismus von CYP2A6 ein.

Wie unter 3.1.2.2 ausgeführt, zeigen die Erfahrungen des Einsatzes von Cumarin als Arzneimittel bei einem im einstelligen Prozentbereich liegenden Anteil der Bevölkerung hepato-toxische Symptome, die mit erhöhten Transaminasen im Serum beginnen und über klinische Zeichen der Hepatitis bei höheren Dosierungen bis zum Leberversagen führen können. Im Jahr 1999 wurde vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ein nicht veröffentlichtes Sachverständigengutachten „zur Beurteilung von Cumarin in Arzneimitteln in Bezug auf lebertoxische Wirkung beim Menschen“ erstellt, welches die dem Institut zum damaligen Zeitpunkt vorliegenden Fallberichte auswertete. Es lagen insgesamt 82 Fälle möglicher Cumarin-assoziiertes Leberschädigungen auf Basis internationaler Meldungen mit sieben Fällen von Leberversagen (Überleben der Patienten) und sieben Todesfällen vor. Eine Dosisklassifikation konnte für 51 Fälle der gemeldeten Leberschäden im Zusammenhang mit der Einnahme von Cumarin-haltigen Arzneimitteln vorgenommen werden. Die häufigste Dosierung entsprach dabei der für die Hauptindikation „Lymphgefäß- und Venenleiden“ vorgesehenen Tagesdosis von 90 mg Cumarin. Noch 10 % der Fälle traten bei den niedrigsten Dosen (25 bzw. 30 mg täglich, vermutlich nur wesentlich seltener als die Standard-Dosis verordnet) auf, eine klare Dosis-Toxizitäts-Beziehung war wie in anderen Studien nicht erkennbar. Vermutlich ist dies darin begründet, dass nur ein geringer Prozentsatz der Bevölkerung für diese Wirkung sensibel ist; diskutiert wird z.B. eine eingeschränkte 7-Hydroxilierungs-Kapazität aufgrund eines Polymorphismus im CYP2A6-System.

Laut dem Sachverständigengutachten kann für eine Tagesdosis von 25 mg Cumarin eine Leberschädigung für einen Teil der Bevölkerung nicht ausgeschlossen werden. Somit kann bei dieser Dosis nicht von einem NOAEL-Level beim Menschen ausgegangen werden. Hierbei ist noch nicht berücksichtigt, dass Cumarin überwiegend in Co-Medikation mit Troxerutin gegeben wird, welches möglicherweise einen hepato-protektiven Effekt hat, der bei alleiniger Applikation von Cumarin nicht zum Tragen kommen würde, so dass mit einer vergleichsweise stärkeren hepatotoxischen Wirkung zu rechnen wäre. Entsprechende Studienergebnisse bei isolierter perfundierter Rattenleber wurden jüngst publiziert (Adam et al. 2005).

Um den strengen Maßstäben der Risikobewertung für Lebensmittel gerecht zu werden, wird ein Faktor von 5 als adäquat angesehen, mit dem eine mit hoher Sicherheit nicht mehr lebertoxische Tagesdosis von 5 mg Cumarin abgeleitet werden kann. Bei der Wahl dieses Faktors wurde berücksichtigt, dass genauere Erkenntnisse zum Wirkmechanismus bei empfindlichen Personen nicht vorliegen. Da diese Personengruppe bereits als sensibelste Untergruppe der Bevölkerung in Bezug auf den betrachteten Effekt anzusehen ist, wurde auf die zusätzliche Anwendung eines Intraspezies-Faktors verzichtet. Aus der abgeleiteten unbedenklichen Tagesdosis von 5 mg Cumarin errechnet sich ein TDI-Wert, der etwas unterhalb des EFSA-Wertes von 0,1 mg/kg Körpergewicht täglich liegt, wenn ein Erwachsenengewicht von 60 kg zugrunde gelegt wird. Dies ist jedoch bei den bestehenden Unsicherheiten ein zu vernachlässigender Unterschied. Insgesamt wird der TDI-Wert der EFSA durch die hier gemachten Überlegungen zu den vorliegenden Humandaten bekräftigt und zur Interpretation der verschiedenen Expositions-Szenarien herangezogen.

Die oben dargestellte Betrachtung der möglichen Worst-Case-Exposition von Kleinkindern von 0,27 mg/kg Körpergewicht übertrifft den TDI-Wert der EFSA um fast das dreifache. Wie im Kapitel 3.1.3.1.2 dargestellt, wird der TDI-Wert der EFSA bei Verzehr von Zimtsternen durch Kleinkinder bereits bei einer Menge von 20 g erreicht, wenn der ungünstigste Fall (76,4 mg Cumarin pro kg Gebäck) angenommen wird. Bei der oben (Kapitel 3.1.3.1.3) ge-

machten Worst-Case-Betrachtung für Diabetiker (6 g Cassia-Zimt täglich in Kapselform, Cumarin-Gehalt von 3 mg pro g) würde diese zusätzliche Cumarin-Exposition (0,3 mg/kg Körpergewicht bei einem 60 kg schweren Erwachsenen) bereits um den Faktor 3 über dem TDI-Wert von 0,1 mg/kg Körpergewicht täglich liegen, ohne dass die Exposition über Lebensmittel und den dermalen Pfad einbezogen wäre.

#### **4 Diskussion und Handlungsrahmen/Maßnahmen**

Ein Ergebnis der EFSA-Neubewertung von Cumarin im Jahr 2004 bezüglich eines genotoxischen Wirkmechanismus seiner Kanzerogenität ist, dass auf europäischer Ebene Cumarin aus dem Annex II der Aromastoff-Richtlinie 88/388/EEC gestrichen werden soll. Damit würde nicht nur die bisherige Beschränkung auf eine Höchstmenge von 2 mg/kg durch Aromatisierung von Lebensmitteln mit natürlichen Rohmaterialien entfallen, sondern auch das Verbot des Zusatzes von Cumarin als Einzelsubstanz, welches in einer Fußnote in der genannten Liste ausgesprochen wird. Eine solche Initiative ist schon deshalb fragwürdig, weil die EFSA in ihrer Risikobewertung die Höchstmenge von 2 mg/kg zur TAMDI-Berechnung herangezogen hat und zu einem Expositionswert kommt (0,025 mg Cumarin pro kg Körpergewicht täglich), der den auf der Basis der Hepatotoxizität abgeleiteten TDI-Wert (0,1 mg Cumarin pro kg Körpergewicht täglich) für Erwachsene schon zu einem Viertel ausschöpft. In der EFSA-Stellungnahme wird zudem darauf hingewiesen, dass bei einer integrierten Risikobewertung auch die dermale Exposition über kosmetische Produkte zu berücksichtigen ist, die nach Lake (1999) bei Erwachsenen das doppelte im Vergleich zur oralen Route beträgt. Somit ist der TDI-Wert der EFSA unter der Annahme, dass die für die Berechnung relevanten Lebensmittel mit der Höchstmenge von 2 mg/kg belastet sind, bereits weitgehend ausgeschöpft.

Es wäre zu prüfen, ob gegebenenfalls durch gesetzgeberische Maßnahmen die Cumarin-Exposition durch den direkten Verzehr von Zimt (z.B. Milchreis mit Zucker und Zimt) beschränkt werden kann.

Eine besondere Problematik stellt in diesem Zusammenhang der Verzehr hoher Mengen von Zimtpulver aus Kapseln durch Typ-II-Diabetiker dar. Die beschriebene Anwendung der Zimtkapseln erfüllt zahlreiche Kriterien eines Arzneimittels. Somit ist ein Ansatz für eine Regulation gegeben. Bei einer entsprechenden Einstufung als Arzneimittel müsste der Hersteller zudem die entsprechenden Nachweise insbesondere zur Wirksamkeit, Reinheit, Konstanz der Zusammensetzung sowie der Unbedenklichkeit führen; auch würden in diesem Fall Unverträglichkeitsreaktionen mit wesentlich größerer Sicherheit erfasst und gemeldet werden.

#### **5 Referenzen**

Adam BS, Pentz R, Siegers CP, Strubelt O, Tegtmeier M. Troxerutin protects the isolated perfused rat liver from a possible lipid peroxidation by coumarin. *Phytomedicine*. 2005 Jan;12(1-2):52-61.

Andrejak M, Gersberg M, Sgro C, Decocq G, Hamel JD, Morin M, Gras V. French pharmacovigilance survey evaluating the hepatic toxicity of coumarin. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1998 Aug;7 Suppl 1:S45-50.

Api AM. Lack of effect of coumarin on the formation of micronuclei in an in vivo mouse micronucleus assay. *Food Chem Toxicol* 2001; 39: 837-841.

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; 1:84-98.

BfR. Hohe tägliche Aufnahmemengen von Zimt: Gesundheitsrisiko kann nicht ausgeschlossen werden. Gesundheitliche Bewertung Nr.044/2006 vom 18. August 2006, [http://www.bfr.bund.de/cm/208/hohe\\_taegliche\\_aufnahmemengen\\_von\\_zimt\\_gesundheitsrisiko\\_kann\\_nicht\\_ausgeschlossen\\_werden.pdf](http://www.bfr.bund.de/cm/208/hohe_taegliche_aufnahmemengen_von_zimt_gesundheitsrisiko_kann_nicht_ausgeschlossen_werden.pdf)

Burian M, Freudenstein J, Tegtmeier M, Naser-Hijazi B, Henneicke-von Zepelin HH, Legrum W. Single copy of variant CYP2A6 alleles does not confer susceptibility to liver dysfunction in patients treated with coumarin. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2003 Apr;41(4):141-7.

Edwards AJ, Price RJ, Renwick AB, Lake BG. Lack of effect of coumarin on unscheduled DNA synthesis in the in vivo rat hepatocyte DNA Repair Assay. *Food Chem Toxicol* 2000; 38:403-409.

EFSA 2004, 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; Adopted on 6 October 2004. *The EFSA Journal* (2004) 104, 1-36. Enthält im Anhang auch die vorherigen Stellungnahmen des Scientific Committee on Food (SCF) von 1994 und 1999.

Ehlers D, Hilmer S, Bartholomae S. Hochdruckflüssigchromatographische Untersuchung von Zimt-CO<sub>2</sub>-Hochdruckextrakten im Vergleich zu Zimtölen. *Z Lebensm Unters Forsch* 1995; 200: 282-288.

Floc'h F, Mauger F, Desmus JR, Gard A, Bagneris F, Cariton B. Coumarin in plants and fruits: implication in perfumery. *Perfumer Flavorist* 2002, 27: 332-36.

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.

Harris H, Wisneski HH. Determination of Coumarin in Fragrance Products by Capillary Gas Chromatography with Electron Capture Detection. *J AOAC Internat.* 2001, 84: 689-692.

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.

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.

Jirovetz L, Buchbauer G, Eberhardt R (2000) 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.

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.

Lake BG. Coumarin metabolism, toxicity and carcinogenicity: relevance for human risk assessment. *Food Chem Toxicol*. 1999 Apr;37(4):423-5.

Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Rooke TW, Quella SK, Novotny P, Mowat RB, Michalak JC, Stella PJ, Levitt R, Tschetter LK, Windschitl H. Lack of effect of coumarin in women with lymphedema after treatment for breast cancer. *N Engl J Med*. 1999 Feb 4;340(5):346-50.

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.

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.

Schmeck-Lindenau HJ, Naser-Hijazi B, Becker EW, Henneicke-von Zepelin HH, Schnitker J. Safety aspects of a coumarin-troloxerutin combination regarding liver function in a double-blind placebo-controlled study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2003 May;41(5):193-9.

Swenberg JA. Covalent binding index study on coumarin, Report of Laboratory of Molecular Carcinogenesis and Mutagenesis, University of North Carolina, Chapel Hill, NC 27599, USA. April 2003, Submitted by European Flavour and Fragrance Association (EFFA), Square Marie-Louise, 49, B-1000, Brussels.

Vanscheidt W, Rabe E, Naser-Hijazi B, Ramelet AA, Partsch H, Diehm C, Schultz-Ehrenburg U, Spengel F, Wirsching M, Gotz V, Schnitker J, Henneicke-von Zepelin HH. The efficacy and safety of a coumarin-/troloxerutin-combination (SB-LOT) in patients with chronic venous insufficiency: a double blind placebo-controlled randomised study. *Vasa*. 2002 Aug;31(3):185-90.

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.

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

Yourick JJ, Bronaugh RL. Percutaneous absorption and metabolism of Coumarin in human and rat skin. *J Appl Toxicol*. 1997 May-Jun;17(3):153-8.