

Gesundheitliche Bewertung von synephrin- und koffeinhaltigen Sportlerprodukten und Schlankheitsmitteln

Stellungnahme Nr. 004/2013 des BfR vom 16. November 2012

Synephrin ist ein Pflanzeninhaltsstoff, der unter anderem in der Bitterorange (*Citrus aurantium*) vorkommt und chemisch mit Ephedrin verwandt ist. Einige als Sportler- und Schlankheitsmittel angebotenen Produkte enthalten Synephrin in Form von zugesetztem Bitterorangenextrakt. Häufig enthalten diese Produkte noch Koffein und weitere Inhaltsstoffe. Sie werden von den Herstellern mitunter als Nahrungsergänzungsmittel oder diätetische Lebensmittel bezeichnet. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat gesundheitliche Risiken, die von derartigen Produkten ausgehen können, bewertet.

Die Stoffe Synephrin, zumeist als Bestandteil von Bitterorangenextrakt, und Koffein kommen in den verschiedenen Präparaten in sehr unterschiedlichen Dosierungen vor. Beide Stoffe besitzen Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System. Bei gleichzeitiger Aufnahme von Synephrin und Koffein können sich diese Effekte gegenseitig verstärken. Dies betrifft insbesondere das Potenzial zur Erhöhung der Herzfrequenz, möglicherweise in Verbindung mit Herzrhythmusstörungen, und zur Erhöhung des Blutdrucks. Weitere Wirkungsverstärkungen durch andere in Extrakten der Bitterorange vorkommende Inhaltsstoffe sind bekannt.

Aus Sicht des BfR sollten die durch diese Produkte zugeführten Mengen an gesundheitlich relevanten Bestandteilen von *Citrus aurantium*-Extrakten innerhalb des Bereiches der Aufnahmemengen durch traditionelle Lebensmittel, wie Orangen oder Bitterorangen, liegen. Für Synephrin bedeutet dies, dass generell mit einem Nahrungsergänzungsmittel nicht mehr als ca. 6,7 Milligramm pro Tag zugeführt werden sollten. Diese Menge an Synephrin entspricht der Aufnahme über traditionelle Lebensmittel mit maximalen Gehalten an Synephrin bei Durchschnittsverzehrern. In diesem Fall wäre gewährleistet, dass die Gesamtaufnahme an Synephrin aus traditionellen Lebensmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln den Wert von 25,7 Milligramm Synephrin pro Tag bei dem Großteil der Konsumenten nicht überschreitet. Dieser Wert entspricht der Aufnahme an Synephrin über traditionelle Lebensmittel mit maximalen Gehalten an Synephrin bei Vielverzehrern.

Für einige Produkte, die derzeit am Markt erhältlich sind, liegen aufgrund der Dosierungshöhe ausreichende Verdachtsmomente dafür vor, dass diese Präparate nicht den Anforderungen des Art. 14. VO (EG) 178/2002 entsprechen und deshalb als nicht sicher eingestuft sind. Hierbei wird berücksichtigt, dass die Zielgruppe des Präparates Personen sind, die sich aufgrund körperlicher Anstrengung bereits einer erhöhten Herz-Kreislauf-Belastung aussetzen, welche im Falle von Übergewicht möglicherweise noch zusätzlich erhöht ist.

1 Gegenstand der Bewertung

Das BfR hat die Risiken von synephrin- und koffeinhaltigen Sportler- und Schlankheitsprodukten bewertet.

Ob die Behauptungen der entsprechenden Hersteller zu den erwünschten Wirkungen der Produkte zutreffen oder irreführend sind, wird vom BfR nicht beurteilt.

2 Ergebnis

Mit einigen Sportlerprodukten bzw. Schlankheitsmitteln werden Koffein und Synephrin in Bolusdosen eingenommen, bei denen die Einzeldosen, mit denen diese Stoffe in Monosubstanz-Arzneimitteln eingesetzt werden bzw. wurden, deutlich überschritten werden (Bolus bedeutet, die Tagesdosis wird auf einmal eingenommen und nicht zeitlich über den Tag verteilt über kleinere Einzeldosen). Aufgrund bekannter synergistischer Wirkungen ist davon auszugehen, dass die Stoffe Koffein und Synephrin sich in ihrer Herz-Kreislauf-Wirkung gegenseitig verstärken. Dies betrifft das Potenzial zur Erhöhung der Herzfrequenz (u.U. mit Auslösung von Herzrhythmusstörungen) sowie die blutdruckerhöhende Wirkung. Weitere Wirkungsverstärkungen durch andere in *Citrus aurantium*-Extrakten vorkommende sympathomimetisch wirkende Phenylethylamine sind möglich. Einige relativ hoch dosierte Kombinationsprodukte sind aufgrund ihres Potenzials für unerwünschte Herz-Kreislauf-Wirkungen wie Erhöhung der Herzfrequenz (u.U. mit Auslösung von Herzrhythmusstörungen) sowie ihrer potenziell blutdruckerhöhenden Wirkung, nicht sicher im Sinne von Artikel 14 der Verordnung (EG) Nr. 178/2002. Hierbei wird einbezogen, dass die Zielgruppe des Präparates Personen sind, die sich aufgrund körperlicher Anstrengung bereits einer erhöhten Herz-Kreislauf-Belastung aussetzen, welche im Falle von Übergewicht möglicherweise noch zusätzlich erhöht ist.

Andere Produkte mit Synephrin und Koffein sind bezüglich der genannten Stoffe niedriger dosiert. Jedoch liegt die tägliche Synephrinaufnahme deutlich höher als die mittlere tägliche Aufnahme über traditionelle Lebensmittel bei einem durchschnittlichen Verzehr und unter Umständen sogar höher als die tägliche Aufnahme eines Vielverzehrsers. Die Einzeldosen, mit denen sie in Monosubstanz-Arzneimitteln eingesetzt werden bzw. wurden, werden bezüglich Synephrin knapp erreicht. Damit ist das Potenzial für unerwünschte Herz-Kreislauf-Effekte vergleichsweise niedriger einzuschätzen als bei den o. g. höher dosierten Produkten. Grundsätzlich bestehen seitens des BfR jedoch Vorbehalte gegen den Einsatz von Stoffen in pharmakologisch wirksamen Dosierungen in Lebensmitteln.

Es ist noch auf Folgendes hinzuweisen:

Einige dieser Produkte stellen nicht nur eine Kombination von Synephrin und Koffein mit den oben genannten Risiken dar, sondern enthalten weitere, nicht näher charakterisierte Pflanzenextrakte mit entsprechenden Inhaltsstoffen, die alle in die Bewertung einbezogen werden müssten.

Aus Gründen des Gesundheitsschutzes müsste für den Verbraucher bei solchen Kombinationspräparaten mit pharmakologisch wirksamen Dosierungen an Synephrin und Koffein durch Hinweise erkennbar werden, dass diese Produkte zur Erhöhung des Blutdrucks und der Pulsrate führen können, dass sie nicht für Personen mit bestehendem Bluthochdruck, Übergewicht oder bei sonstigen Herz-Kreislauf-Erkrankungen geeignet sind, dass bei sonstiger Medikamenteneinnahme der Arzt zu befragen ist, dass im Zusammenhang mit intensiver sportlicher Betätigung Vorsicht angezeigt ist und dass die Präparate für Schwangere, Stillende und Kinder nicht geeignet sind.

3 Begründung

3.1 Risikobewertung

Zu den einzelnen Pflanzenextrakten, die in Nahrungsergänzungsmitteln und ähnlichen Produkten oft zusammen mit Orangenschalenextrakt eingesetzt werden, liegen weder Angaben zur qualitativen und quantitativen chemischen Zusammensetzung noch zu botanischen Aus-

gangsmaterialien (z. B. Varietät, verwendete Pflanzenteile, deren Zerkleinerungsgrad) oder Herstellungsverfahren (Extraktionsmittel, -dauer, -temperatur) vor. Das erschwert eine Risikobewertung, da weitere unerwünschte Effekte möglicherweise nicht erkannt werden.

Die Aufnahme von *Citrus aurantium*-Extrakten, die selbst keinen ausreichenden gesundheitlichen Prüfungen unterzogen wurden, ist in Nahrungsergänzungsmitteln und verwandten Produkten nur in den Aufnahmemengen akzeptabel, die dem traditionellen Einsatz von bitteren Orangenschalen in Lebensmitteln entsprechen. Diese Beurteilung erfolgt im Einklang mit der EFSA (EFSA 2009a). Die durch diese Präparate zugeführten Aufnahmemengen an gesundheitlich relevanten Bestandteilen von *Citrus aurantium*-Extrakten sollten innerhalb des Bereiches der Aufnahmemengen durch traditionelle Lebensmittel liegen. Bezüglich des hier näher betrachteten Synephrins bedeutet dies, dass mit einem Nahrungsergänzungsmittel ca. 6,7 Milligramm Synephrin¹ pro Tag (entspricht der Aufnahme über traditionelle Lebensmittel bei maximalen Gehalten an Synephrin bei Durchschnittsverzehrern) zugeführt werden dürfen. Somit ist gewährleistet, dass die Gesamtaufnahme aus traditionellen Lebensmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln den Wert von 25,7 Milligramm Synephrin pro Tag (entspricht der Aufnahme an Synephrin über traditionelle Lebensmittel bei maximalen Gehalten an Synephrin bei Hochverzehrern) bei dem Großteil der Konsumenten nicht überschreitet.

3.1.1 Agens

Citrus aurantium-Extrakt, botanische Herkunft und Inhaltsstoffe

Citrus aurantium L. (Synonyme: Bitterorange, Pomeranze, Seville Orange) gehört zur Familie der Rutaceae. Pharmazeutisch genutzt werden die Blüten (Bitterorangenblüten) oder Schalen (Bitterorangenschalen) der Varietät *Citrus aurantium* L. ssp. *aurantium* (Synonym: *Citrus aurantium* L. ssp. *amara* Engl.) (EUAB 7, 2011), die in Südostasien beheimatet ist. Weitere Varietäten von *Citrus aurantium* L. sind bekannt.

In einem im Rahmen der National Toxicology Program (NTP) angefertigten Review wird angenommen, dass in zur Unterstützung der Gewichtsreduktion angebotenen Nahrungsergänzungsmitteln wahrscheinlich meist mit Alkohol-Wasser-Gemischen hergestellte Trockenextrakte von unreifen Früchten von *Citrus aurantium* L. ssp. *aurantium* enthalten sind, obwohl sie fälschlich als Bitterorangenschalenextrakte beworben werden. Diese Extrakte werden in der Regel auf ihren Gehalt an Synephrin (z. B. 6 % oder 10 % Synephrin) standardisiert, manche auch zusätzlich auf weitere biogene Amine, wie Octopamin, Hordenin, N-Methyltyramin und Tyramin. Ganze getrocknete unreife Früchte sind als „Zhi Shi“ in der traditionellen chinesischen Medizin bekannt und werden als „Bulk“-Ware verkauft (NTP/NIEHS 2004, Blumenthal 2005). Auch *Citrus aurantium*-Extrakte mit Synephringehalten bis zu 95 % sollen kommerziell erhältlich sein (EFSA, 2009b).

Bitterorangenschale (*Aurantii amari epicarpium et mesocarpium*, Pomeranzenschale engl.: Bitter orange peel) wird im Europäischen Arzneibuch, 7. Ausgabe, als getrocknete, teilweise von weißem, schwammigem Gewebe des Mesokarps und Endokarps befreite Epikarp und Mesokarp der reifen Frucht von *Citrus aurantium* L. ssp. *aurantium* beschrieben (EUAB 7, 2011). Die Bitterorangenschalentinktur (*Aurantii amari epicarpium et mesocarpium tinctura*) wird aus 1 Teil frisch pulverisierter Droge und 5 Teilen Ethanol 70 % (V/V) nach einem geeigneten Verfahren hergestellt (EUAB 7, 2011).

¹ gemeint ist das Gesamtsynephrin, bestehend aus natürlichem (-)-Synephrin und hieraus im Zuge des Herstellungsprozesse möglicherweise gebildetem (+)-Synephrin

Bitterorangenschale enthält gemäß der aktuellen Monographie im Kommentar zum Europäischen Arzneibuch (EUAB-Kommentar, 2011) 1 bis über 2,5 % ätherisches Öl, das zum überwiegenden Teil (bis über 90 %) aus (R)-(+)-Limonen besteht. Außerdem sind zahlreiche weitere Monoterpene enthalten (Kohlenwasserstoffe, Alkohole, Ester, Aldehyde) sowie aromatisch eine Reihe nicht terpenoider Aldehyde wie Octanal, Nonanal, Decanal u.ä. Die Droge enthält außerdem Cumarin-Derivate (z.B. Meranzin) und Methoxyflavone. Die Droge enthält die bitter schmeckenden Flavonoide Naringin, Neohesperidin und Neohesperidin sowie nicht bittere Flavonoide, wie Rutosid, Hesperidin, Eriocitrin und höher methoxylierte Flavone (Sinensetin, Nobiletin, Tangeritin u.a.). Bitterorangenschale enthält auch beachtliche Mengen an Pektin sowie geringe Mengen an Carotinoiden.

Die Hauptbestandteile in den Schalen unreifer Früchte von *Citrus aurantium* L. ssp. *aurantium* sind Naringin und Hesperidin, während in ihrem Fruchtfleisch Umbelliferon die dominierende Komponente ist (NTP/NIEHS 2004).

Weiterhin wurden in Früchten und Schalen von Bitterorangen adrenergene Phenylethylamin- und Phenylethanolamin-Derivate nachgewiesen, die zu den biogenen Aminen zählen und z. T. auch als Protoalkaloide bezeichnet werden. Neben Synephrin, als Hauptkomponente, wurden Octopamin, Hordenin, N-Methyltyramin und Tyramin nachgewiesen (Avula et al., 2005; Nelson et al., 2007; Chizzali et al., 2011; Pelatti et al., 2002; Percy et al., 2010). Zum Beispiel konnten Nelson und Kollegen in drei verschiedenen Bitterorangen-Standard-Referenzmaterialien (pulverisierte getrocknete unreife Früchte, Extrakt aus reifen Früchten und eine Mischung aus kommerziell verfügbaren Bitterorangen-haltigen Nahrungsergänzungsmitteln) mittels einer sensitiven LC/MS/MS Methode 8,8 bis 77,5 mg/g Synephrin, 0,12 bis 0,84 mg/g Octopamin, 0,18 bis 4,35 mg/g N-Methyltyramin, 0,05 bis 0,76 mg/g Tyramin und 0,01 bis 0,02 mg/g Hordenin bestimmen. Dabei wurden die höchsten Protoalkaloid-Gehalte in Bitterorangenextrakt gemessen (Nelson et al., 2007).

Synephrin

Synephrin (Synonyme: p-Synephrin, Oxedrin) ist 1-(4-Hydroxyphenyl)-2-(methylamino)-ethanol. Synephrin existiert in 2 enantiomeren Formen, dem natürlich in Früchten von *Citrus aurantium* L. ssp. *aurantium* vorkommenden (-)-Synephrin (Synonyme: l-Synephrin, R-(-)-Synephrin) und dem in diesen Früchten nicht natürlich vorkommenden (+)-Synephrin (Synonyme: d-Synephrin, S-(+)-Synephrin). Bei Verarbeitungsprozessen kann aber abhängig von den Bedingungen aus (-)-Synephrin auch (+)-Synephrin gebildet werden. Hohe Temperatureinflüsse führen zum Beispiel im sauren oder basischen Milieu zur Racemisierung. Aufgrund von Rezeptorbindungsstudien wird angenommen, dass (-)-Synephrin eine ungefähr doppelt so hohe biologische Aktivität hat wie das Racemat (Stohs und Preuss, 2012). Für das synthetisch hergestellte Racemat in Form des Tartrates wird eine arzneiliche Anwendung als Herz-Kreislaufmittel bei zu niedrigem Blutdruck beschrieben (Martindale, 2011). Ein entsprechendes Präparat ist in Deutschland heute nicht mehr auf dem Markt. In getrocknetem Pflanzenmaterial (Schale, reife/unreife Frucht) sind in der Regel ca. 0,25 bis 0,35 % Synephrin enthalten, dabei variieren die Werte zwischen 0,1 und 2,0 % (Avula et al., 2005; Avula et al., 2007; Pellati et al., 2002; Pellati and Benvenuti, 2007a; Santana et al., 2008). Weiterhin, enthalten unreife Früchte etwas höhere Mengen an Synephrin als reife Früchte (NTP/NIEHS 2004, Blumenthal 2005).

In älterer Literatur wird zum Teil „m-Synephrin“ (Phenylephrin) als natürlicher Bestandteil von *Citrus aurantium* L. ssp. *aurantium*-Zubereitungen angegeben. Dies konnte jedoch widerlegt werden. Offensichtlich handelte sich bei dem untersuchten Probenmaterial um durch künstli-

chen Phenylephrin-Zusatz verfälschtes Material (Blumenthal 2005; NTP/NIEHS 2004; Santana et al., 2008; Stohs und Preuss (2012)).

Welche Pflanzenteile von welcher *Citrus aurantium*-Varietät als Ausgangsmaterial für die in den in Rede stehenden Produkten eingesetzten *Citrus aurantium*-Extrakte dienten, ist nicht bekannt, wie auch deren Herstellungsverfahren (Extraktionsmittel, -dauer, -temperatur) ungewiss ist, und ob sie als Flüssig- oder Trockenextrakt zugesetzt wurden. Weiterhin ist unbekannt, welche Enantiomere des Synephrins² in den Produkten vorkamen und ob bzw. in welchen Konzentrationen weitere biogene Amine, wie z.B. Octopamin, Hordenin, N-Methyltyramin und Tyramin in Folge des Einsatzes des *Citrus aurantium*-Extraktes in den beiden Präparaten enthalten waren. Informationen über Rückstände an Pestiziden oder Mitteln zur Schalenbehandlung von Zitrusfrüchten in den Präparaten liegen im Übrigen nicht vor.

3.1.2 Gefährdungspotenzial

3.1.2.1 Bestehende Monographien zu *Citrus aurantium*-Extrakt

NTP/NIEHS verfassten in 2004 eine systematische Übersichtsarbeit zu allen damals verfügbaren toxikologischen Daten an Bitterorangen-Extrakt und seinen Komponenten. In dieser Arbeit erfolgte jedoch keine Risikobewertung (NTP/NIEHS, 2004).

Von einer Arbeitsgruppe der Europäischen Lebensmittelbehörde (EFSA) wurde 2009 eine vorläufige Risikobewertung des hydroalkoholischen Extraktes von *Citrus aurantium* (6 % Synephrin) durchgeführt, in der u.a. geschlossen wurde (EFSA, 2009b):

Berichten zufolge wurden Bitterorangenextrakte in Nahrungsmittelergänzungsmitteln wie Schlankheitspillen mit *p*-Synephrin angereichert, typischerweise auf Gehalte zwischen 6 – 10 % (obwohl auch Extrakte mit einem Gehalt von 95 % *p*-Synephrin dokumentiert sind). Damit liegt ein signifikanter Anstieg der Aufnahme gegenüber historischen Werten vor, was auf die beabsichtigten Gehalte in Nahrungsmittelergänzungsmitteln zurückzuführen ist.

Es wird der Schluss gezogen, dass bei der traditionellen Verwendung von Bitterorangen in Lebensmitteln keine Sicherheitsbedenken bestehen. Demgegenüber wären zur Bewertung der Sicherheit von Bitterorangenpräparaten mit einem *p*-Synephrin-Gehalt von über 6 % zusätzliche Daten notwendig.... Die Arbeitsgruppe stellt fest, dass gemäß der im Rahmen anderer Bewertungen ausgesprochenen Empfehlung bei einer geschätzten Überschreitung der maximalen Synephrinaufnahme von über 20 mg pro Tag zusätzliche Daten erforderlich sind (Belgischer Arrêté Royal 29/8/1997 – Anhangliste 3 und fortfolgende Verordnungen). Die durchschnittliche Exposition mit *p*-Synephrin würde den erwähnten Wert von 20 mg *p*-Synephrin pro Tag bei einer ausgewogenen Ernährung, inklusive gelegentlichem Verzehr von Zitrusfrüchten und –säften, wahrscheinlich nicht überschreiten.

Es liegt auch eine gesundheitliche Bewertung von *Citrus aurantium*-Schale, Synephrin, Octopamin und Koffein der kanadischen Gesundheitsbehörde vor (Health Canada, 2011a). Health Canada akzeptiert eine Tageshöchstdosis von 50 mg Synephrin als einzelner Inhaltsstoff in einem Produkt für gesunde Erwachsene. In Kombination mit Koffein setzt die kanadische Gesundheitsbehörde Tageshöchstdosen von 40 mg Synephrin und 320 mg Koffein für gesunde Erwachsene fest. Weiterhin müssen alle synephrinhaltigen Produkte folgende Warnhinweise enthalten: „Kontraindiziert für Kinder, Schwangere und Stillende; nicht bei Behandlung mit blutdrucksteigernden oder -senkenden Medikamenten, Schilddrüsenmedi-

² Im Folgenden werden die Bezeichnungen „(-)-Synephrin“, „(+)-Synephrin“, oder „(±)-Synephrin“ benutzt, wenn es möglich ist zwischen den einzelnen Enantiomeren oder dem Racemat zu unterscheiden, ansonsten wird die Bezeichnung „Synephrin“ gebraucht.

kamenten, Sympathomimetika oder Monoaminoxidasehemmern verwenden“. Produkte, die neben Synephrin, und Koffein andere adrenerge Substanzen, wie Octopamin enthalten, müssen einer Risikobewertung auf einer „case to case“-Basis unterzogen werden. Für Octopamin als Einzelsubstanz wird ebenfalls eine Tageshöchstdosis von 50 mg für gesunde Erwachsene akzeptiert. Weiterhin wird nicht davon ausgegangen, dass die Schale von *Citrus aurantium* in den Dosen, in den sie in Lebensmitteln und Arzneimitteln auf Pflanzenbasis typischer Weise verwendet wird, für den Verbraucher ein Gesundheitsrisiko darstellt.

3.1.2.2 Toxikologische Untersuchungen

Bei den im Folgenden zitierten Studien liegen, wenn nicht anders angegeben, bezüglich des angeführten Synephringehaltes der verabreichten *Citrus aurantium*-Extrakte keine Informationen zu den Anteilen an natürlich vorkommendem (-)-Synephrin und dem im Zuge der Extrakterstellung möglicherweise entstandenen (+)-Synephrin vor. Wäre letzteres in höherem Ausmaß in dem applizierten Extrakt vorhanden, würde fälschlich auf eine zu hohen Wirkdosis geschlossen, wenn man die angegebenen Dosen von Synephrin mit denen des (-)-Synephrin gleich setzt. Auch bei verabreichtem synthetischen Synephrin fehlen stereochemische Angaben. Nach Stohs und Preuss (2012) ist davon auszugehen, dass das Racemat vorliegt.

3.1.2.2.1 Akute Toxizität

Orale Applikation von *Citrus aurantium*-Extrakt (keine Angaben zum Synephringehalt, Pflanzenteile: Frucht, Rinde) : LD50 von 477 mg/kg-KG für Maus (Parra et al., 2001).

Die akute orale Verabreichung von *Citrus aurantium*-Extrakt (unreife Früchte wurden extrahiert mit 50 % Methanol; 2,5 % Synephrin, 300-5000 mg/kg Körpergewicht (KG) an Mäusen (albino CF1, ♂) verursachte eine Verminderung der lokomotorischen Aktivität (ab 1000 mg/kg KG). Die Verabreichung von 150-2000 mg/kg KG Synephrin (keine Angaben zur Stereochemie) in derselben Studie führte (ab 300 mg/kg KG) zur Piloarrektion, Schnappatmung, Speichelfluss, Exophthalmie und Verminderung der lokomotorischen Aktivität. Die o. g. Effekte waren reversibel und über 3-4 h nachweisbar. Die Autoren kamen zum Schluss dass die beobachteten toxischen Effekte auf die androgene Stimulation durch *Citrus aurantium*-Extrakt und Synephrin zurückzuführen sind (Arbo et al., 2008).

3.1.2.2.2 Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Die orale Verabreichung (einmal täglich) von hydroalkoholischen Fruchtexttrakten aus *Citrus aurantium* die auf 4 % und 6 % Synephrin standardisiert wurden in Dosen von je 0; 2,5; 5; 10 oder 20 mg/kg KG/d an männlichen Sprague-Dawley Ratten für die Dauer von 15 Tagen (je 8 Tiere pro Gruppe) verursachte eine signifikante und dosis-abhängige Verminderung der Nahrungsaufnahme und der Körpergewichtszunahme (Calapai et al., 1999). Zudem wurde eine erhöhte Mortalität bei allen Substanz-Gruppen beobachtet (bis zu 50 % bei der höchsten Dosierung von 20 mg/kg KG/d, Extrakt mit 6 % Synephrin, entsprechend 1,2 mg Synephrin/kg KG/d). Es wurden keine Blutdruckveränderungen festgestellt. Allerdings wurde ein vermehrtes dosisabhängiges Auftreten von ventrikulären Arrhythmien mit QRS-Komplex Erweiterung in der 20 mg/kg KG Gruppe (Applikation von 0,8 und 1,2 mg Synephrin/kg KG/d) dokumentiert. Ein No-observed-adverse-effect-level (NOAEL) wird nicht beschrieben.

Gruppen von je 9-10 Mäusen (albino CF1, ♂) erhielten oral *Citrus aurantium*-Extrakt (7,5 % Synephrin) in Dosen von 400, 2000 und 4000 mg/kg KG/d und Synephrin (M.P.Biomedical, USA), in Dosen von 30 und 300 mg/kg KG/d für 28 Tage (Arbo et al., 2009b). Es wurden bei

den klinischen Untersuchungen keine unerwünschten Wirkungen festgestellt und es trat kein substanzabhängiger Tod auf. Die biochemischen und hämatologischen Parameter lagen ebenfalls im Normbereich. Bei den mit Synephrin behandelten Tieren (30 und 300 mg/kg KG/d) wurde eine statistisch signifikante Verminderung der Körpergewichtszunahme festgestellt. Eine signifikante Verminderung von intrazellulären GSH-Konzentrationen fand sich bei den Tieren, die mit 4000 mg/kg KG *Citrus aurantium*-Extrakt und 30 und 300 mg/kg KG/d Synephrin behandelt wurden. Außerdem, wurde eine Hemmung der Glutathionperoxidase-Aktivität bei den Tieren mit 400 und 4000 mg /kg KG KG/d *Citrus aurantium*-Extrakt und 30 und 300 mg/kg KG/d Synephrin beobachtet. Es wurde aber keine Änderung bei den Malondialdehydkonzentrationen festgestellt.

Die physiologischen Effekte (Einfluss auf Blutdruck, Temperatur, Herzfrequenz, QT-Intervall) von zwei verschiedenen *Citrus aurantium*-Extrakten (mit 6 % und 90 % Synephrin) wurden in einer 28-Tage-Studie im Rahmen des National Toxicology Program bei der Ratte (Sprague-Dawley, ♀) untersucht (Hansen et al., 2012). HPLC/MS und GC/MA Analysen haben ergeben, dass der 6%-ige Extrakt 7,25 % Synephrin, 0,63 % Hordenin, 0,1 % Octopamin und 0,09 % Tyramin und der 90%-ige Extrakt 95,0 % Synephrin, 0,05 % Hordenin, 0,39 % Octopamin und 0,02 % Tyramin enthielten. Gruppen von je 13-14 Tieren erhielten oral zwei verschiedene *Citrus aurantium*-Extrakte, so dass die mit Extrakten applizierten Synephrin-Dosen bei 10 und 50 mg/kg KG/d lagen. Zusätzlich wurde bei parallelen Dosisgruppen 25 mg/kg KG/d Koffein mitappliziert, da die meisten diätetischen Präparate auf Basis von *Citrus aurantium*-Extrakt auch Koffein enthalten. Die Studie wurde gemäß den 21 CFR Teil 58 (Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies) durchgeführt. Es wurden keine Unterschiede beim Körpergewicht oder bei der Überlebensrate zwischen Kontroll- und Substanzgruppen festgestellt. Sowohl bei Synephrin- (95%-iger Extrakt) als auch bei *Citrus aurantium*-Extrakt- behandelten Tieren wurde eine Erhöhung des Blutdrucks (bei allen Dosierungen) und der Herzfrequenz (bei allen Dosierungen außer 50 mg/kg KG/d Synephrin) nachgewiesen. Dabei wurden deutlich signifikantere Effekte mit dem Extrakt als mit reiner Substanz beobachtet, was auf einen Einfluss von anderen Pflanzenkomponenten auf die physiologischen Parameter schließen lässt. Die Herzfrequenz- und Blutdrucksteigerung waren stärker ausgeprägt, wenn Koffein mitappliziert wurde. Ein NOAEL konnte somit nicht abgeleitet werden.

3.1.2.2.3 Gentoxizität

Es liegen keine Daten zur Gentoxizität von *Citrus aurantium* vor. Für Synephrin (Racemat) (120 µM bis 21,53 mM) wurden in L5178Y Maus-Lymphomzellen keine gentoxischen Effekte beobachtet (McGregor et al., 1988)

3.1.2.2.4 Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität

Die Untersuchungen auf Entwicklungstoxizität wurden mit *Citrus aurantium*-Extrakten (mit 6 % und 90 % Synephrin) im Rahmen des National Toxicology Program der USA an Ratten durchgeführt (Hansen et al., 2011). HPLC/MS und GC/MA Analyse ergaben, dass der 6 %-ige Extrakt 7,25 % Synephrin, 0,63 % Hordenin, 0,1 % Octopamin und 0,09 % Tyramin; und der 90%-ige Extrakt 95,0 % Synephrin, 0,05 % Hordenin, 0,39 % Octopamin und 0,02 % Tyramin enthielten. Weiblichen Sprague-Dawley Ratten (je 25 Tiere pro Gruppe) wurden die auf Synephrin ausgerechneten Dosen von 10, 25, 50 oder 100 mg Synephrin/kg KG/d von Tag 3 bis Tag 20 der Trächtigkeit per Schlundsonde verabreicht. Es zeigte sich keine teratogene oder embryotoxische Wirkung der getesteten Extrakte. Die Studie wurde gemäß den 21 CFR Teil 58 (Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies) durchgeführt.

3.1.2.2.5 Wirkmechanismus

Synephrin weist strukturelle Gemeinsamkeiten mit den körpereigenen Adrenorezeptor-Agonisten, den Katecholaminen Epinephrin (Adrenalin) und Norepinephrin (Noradrenalin) auf, die ihre Wirkungen über α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2 -, und β_3 -Adrenorezeptoren entfalten. Die Strukturverwandtschaft besteht in Phenylethylamin als gemeinamen Grundkörper. In der Peripherie ahmen Adrenorezeptor-Agonisten die Wirkungen des Sympathikus nach. Man bezeichnet sie daher auch als direkte Sympathomimetika, zu denen neben Synephrin auch Octopamin, Hordenin und Phenylephrin („m-Synephrin“) zählen. Die verschiedenen Substanzen unterscheiden sich in ihrer Affinität und Selektivität bezüglich der Bindung zu den Rezeptoren. *In vitro* Studien mit Human- und Tierzellen sowie Geweben, zeigten z. B., dass die adrenerge Aktivität von Synephrin und auch Octopamin um Größenordnungen niedriger ist als die von Norepinephrin (Aktories et al., 2009; Brown et al., 1988; Hwa and Perez, 1996; Jordan et al., 1987; Ma et al., 2010). Strukturähnlich mit den Adrenorezeptor-Agonisten sind auch die indirekten Sympathomimetika, denen meist im Gegensatz zu den direkten die OH-Substitution am aromatischen Ring fehlt. Sie weisen im Gegensatz zu den direkten eine psychostimulierende zentralnervöse Wirkungskomponente auf (z. B. Ephedrin, Amphetamin) (Aktories et al., 2009).

Die Stimulierung von α_1 - und α_2 - Adrenorezeptoren an den Blutgefäßen zur Vasokonstriktion und die der β_1 -Adrenorezeptoren am Herzen führt zur kardiovaskulären Kontraktilität und erhöhten Herzfrequenz (positiv inotrope, chronotrope, dromotrope und lusitrope Wirkungen). Die β_2 -Adrenorezeptoren findet man u.a. in der glatten Muskulatur der Blutgefäße, der Bronchien und der Gebärmutter, wo ihre Stimulation zur Erschlaffung führt. Die β_3 -Adrenorezeptoren sind in Adipozyten von weißem und braunem Fettgewebe zu finden. Ihre Aktivierung führt zur Erhöhung der Lipolyse.

Die Synephrin-Wirkung an α_1 - und α_2 -Adrenorezeptoren ist viel schwächer als die von Phenylephrin. Beide wirken aber wiederum schwächer als Norepinephrin: Phenylephrin ist 4- bis 150-fach weniger aktiv als Norepinephrin und Synephrin ist 30- bis 1000-fach weniger aktiv als Norepinephrin, je nach Gewebe in welchem der Rezeptor lokalisiert ist. In allen Fällen haben die (-)-Enantiomere eine um 1-3 Größenordnungen höhere Aktivität als die (+)-Enantiomere (Brown et al., 1988). Weitere Studien haben bestätigt, dass sich Synephrin mit vergleichbar niedriger Affinität an den humanen α_{1A} -, α_{2A} - und α_{2C} -Adrenorezeptor-Subtypen bindet und als partieller Agonist an den α_{1A} -Adrenorezeptoren ($EC_{50}=4 \mu M$, maximale Antwort bei $100 \mu M$) wirkt, sowie als partieller niedrigaffiner Antagonist an den α_{2A} - und α_{2C} -Adrenorezeptoren (Airriess et al., 1997; Ma et al., 2010)

An den β_1 -Adrenorezeptoren wurde folgende Rangfolge der Aktivitäten von (-)-Enantiomeren der getesteten Phenylethylamine festgestellt (in Klammern Angabe der Aktivitätsabnahme im Vergleich zu Norepinephrin): Norepinephrin > Phenylephrin (100-fach) > Octopamin (6000-fach) > Synephrin (40000-fach). Die (+)-Stereoisomere waren 1-2 Größenordnungen weniger aktiv als die entsprechenden (-)-Stereoisomere. An den β_2 -Adrenorezeptoren (Trachea von Meerschweinchen) waren (-)-Stereoisomere von Synephrin, Octopamin und Phenylephrin mehr als 10000-fach weniger aktiv als Norepinephrin. Die (+)-Stereoisomere zeigten hier keine Wirkung (Jordan et al., 1987).

Laut Stohs et al. (2011a) wirkt Synephrin primär auf die β_3 -Adrenorezeptoren, was zur Erhöhung der Thermogenese und Lipolyse führt, aber keinelei Einfluss auf den Blutdruck hat. Seine gewichtsreduzierende Wirkung soll Synephrin durch die Stimulation von β_3 -Adrenorezeptoren mit anschließender Beschleunigung des Fettstoffwechsels erzeugen (Stohs et al., 2011a; Stohs et al., 2011b). Carpeno et al. (1999) untersuchte verschiedene

biogene Amine auf ihre β_3 -Adrenorezeptor-vermittelte lipolytische Wirkung in Adipozyten in weißem Fettgewebe von Ratten, Hamstern, Hunden, Meerschweinchen und Menschen. Synephrin zeigte sich als niedrigaffiner β_3 -Agonist. Octopamin dagegen war ein hochpotenter β_3 -Aktivator bei Ratten, Hamstern und Hunden. Allerdings war Octopamin wenig effizient bei Meerschweinchen und Menschen. Weiterhin zeigte eine neuere Studie an isolierten Rattenlebern, dass die Synephrin-induzierten adrenergen Effekte auf den Lebermetabolismus (wie Erhöhung der Glykogenolyse, der Glykolyse, des Sauerstoffverbrauchs, usw.) nicht durch β_3 -Adrenorezeptor-spezifische Antagonisten beeinflussbar sind (Peixoto et al., 2012).

Aus den vorliegenden Studien ziehen Stohs und Preuss (2012) den Schluss, dass (-)-Synephrin eine ungefähr doppelt so hohe biologische Aktivität hat wie das Racemat. Außerdem wird aus den Rezeptorbindungsstudien deutlich, dass das als Verfälschung in *Citrus aurantium*-Präparaten gefundene Phenylephrin (*m*-Synephrin) eine wesentlich höhere Aktivität an α - und β -Adrenorezeptoren aufweist als Synephrin (Brown et al., 1988; Jordan et al., 1987).

3.1.2.3 Pharmakologische Untersuchungen, klinische Studien, Berichte zu unerwünschten Wirkungen

3.1.2.3.1 *Citrus aurantium*-Extrakte

Bei den im Folgenden zitierten Studien liegen keine Angaben zu den Gehalten an dem natürlich vorkommenden (-)-Synephrin und dem im Zuge der Extrakterstellung möglicherweise entstandenem (+)-Synephrin vor. Wäre letzteres in höherem Ausmaß in dem applizierten Extrakt vorhanden, würde, setzt man die angegebenen Dosen von Synephrin mit denen des (-)-Synephrin gleich, fälschlich auf eine zu hohen Wirkdosis geschlossen.

In einer Studie von Bui et al. (2006) (randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, 2-armige Cross-Over-Studie mit Wash-out-Periode von 1 Woche) zeigte sich an 13 normotensiven Probanden (Alter 22-29 Jahre) unter der Einmalgabe von 900 mg eines *Citrus aurantium*-Extraktes (standardisiert auf 6 % Synephrin, entsprechend 54 mg Synephrin) im Verlauf von 6 Stunden bei stündlicher Messung im Vergleich zu Placebo eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks (Stunden 1-5) sowie der Pulsrate (Stunden 2-5). Der systolische Blutdruck lag bei der Messung Stunde 3 unter Verum um $7,3 \pm 4,6$ mm Hg über dem unter der Placebogabe. Die Pulsrate lag um bis zu $4,2 \pm 4,5$ Schläge pro Minute unter Verum höher als unter der Placebogabe. Der diastolische Blutdruck (Stunden 4-5) nahm sowohl unter Placebo als auch unter Verum im Zeitverlauf ab, wobei der Abfall unter Placebo relativ stärker ausfiel im Vergleich zur Verumgabe. Der in der Publikation dargestellte Verlauf lässt darauf schließen, dass alle gemessenen Effekte nach Beendigung der Messungen nach mehreren Stunden reversibel waren. Sonstige unerwünschte Wirkungen wurden nicht berichtet. Die Studienautoren schränken ein, dass die Studienresultate nicht auf Übergewichtige, Ältere und Personen mit weiteren Erkrankungen oder Medikamenteneinnahme übertragen werden können und raten zur Vorsicht bei der Einnahme von Supplementen mit *Citrus aurantium*-Extrakten mit Synephrin.

In der Studie Haller et al. (2005) (randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, 3-armige Cross-Over-Studie mit Wash-out-Periode von 1 Woche) wurden an 10 normotensiven Probanden (mittleres Alter 27 Jahre) als Einmalgabe Zubereitungen mit den folgenden Inhaltsstoffen geprüft:

- Monopräparat mit *Citrus aurantium* mit 46,9 mg Synephrin in Form von 3 Tabletten

- Multipräparat mit *Citrus aurantium* mit 5,5 mg Synephrin, 5,7 mg Octopamin und 239,2 mg Koffein (sowie weiteren quantitativ nicht beschriebenen Inhaltsstoffen wie Vitamine, Mineralstoffe, Grünteeextrakt, Traubenkernextrakt, u. a.) in Form von 2 Kapseln,
- Placebo.

Im Ergebnis zeigte sich im Verlauf von 12 Stunden nach Einnahme von Präparat (2) im Maximum nach 2 Stunden im Vergleich zu Placebo ein Unterschied des systolischen Blutdrucks von $9,6 \pm 6,2$ mm Hg und ebenfalls ein Unterschied des diastolischen Blutdrucks um $9,1 \pm 7,8$ mm Hg. Unter Präparat (1) zeigte sich keine Blutdruckerhöhung. Die Pulsrate stieg unter beiden Verumgaben im Vergleich zur Placebogabe im Zeitverlauf zwischen 11 und 17 Schlägen pro Minute an. Das heißt, dass unter 46,9 mg Synephrin aus *Citrus aurantium*-Extrakt nach Einmalgabe kein Blutdruckanstieg auftrat, jedoch unter der Kombination von 5,5 mg Synephrin, 5,7 mg Octopamin und 239,2 mg Koffein (sowie weiteren Inhaltsstoffen). Sonstige unerwünschte Wirkungen wurden nicht berichtet. Die Studienautoren stellen fest, dass durch Synephrin aus *Citrus aurantium* allein in Monotherapie in der geprüften Dosis Blutdruckerhöhungen nicht nachweisbar waren, allerdings ein Anstieg der Pulsrate, jedoch in Kombination mit Koffein und anderen Stoffen bereits bei deutlich geringeren Synephrindosen kardiovaskulär stimulierende Effekte mit Erhöhung des Blutdrucks und der Pulsrate beobachtet werden konnten. Die Autoren raten zur Vorsicht bei der Verwendung derartiger Produkte, empfehlen die regelmäßige Überwachung des Blutdrucks im Falle der Einnahme und empfehlen, Personen mit bestehendem Bluthochdruck oder anderen Herz-Kreislaufkrankungen sowie Personen mit Gesundheitsstörungen, welche sich unter sympathomimetischer Stimulierung verstärken können, derartige Produkte nicht einzunehmen.

In einer Folgestudie von Haller et. al. (2008) (randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, 3-armige Cross-Over-Studie) wurden an 10 normotensiven Probanden im jüngeren Erwachsenenalter als Einmalgabe ein Präparat mit 21 mg Synephrin aus *Citrus aurantium* und 304 mg Koffein aus Grünteeblättern, Guarana und Koffeinzusatz sowie weiteren quantitativ nicht beschriebenen Inhaltsstoffen (Vitamine, Quercetin, Naringin, Bioflavonoide, weitere Pflanzenextrakte aus Ingwer, Kakao, Wasabi, Cayenne, Weidenrinde, Catuaba) im Vergleich zur Placebogabe geprüft. Geprüft wurde die Verumgabe unter Ruhebedingungen, die Verumgabe unter moderater körperlicher Belastung und die Placebogabe unter moderater körperlicher Belastung. Die Messungen erfolgten im jeweils Zeitverlauf von 12 Stunden nach Applikation der Präparate. Im Ergebnis lag der diastolische Blutdrucks unter Verum bei $71,7 \pm 8,7$ mm Hg und unter Placebo bei $63,0 \pm 4,9$ mm Hg (maximaler Unterschied nach 3 Stunden). Unterschiede im systolischen Blutdruck wurden von den Autoren als nicht signifikant angesehen. Bezüglich der Pulsrate wurde ebenfalls kein relevanter Gruppenunterschied festgestellt. Die Studienautoren selbst schränken ein, dass die Übertragung der Studienresultate auf Supplemente mit anderer Zusammensetzung und auf Personen ohne kontrolliertes Bewegungstraining sowie auf Patienten mit Übergewicht oder Bluthochdruck kaum möglich ist.

In der Studie von Min et al. (2005) (randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, Cross-Over-Studie mit Wash-out-Periode von mindestens 7 Tagen) wurde die Einmalgabe von *Citrus aurantium*-Extrakt (450 mg Extrakt, standardisiert auf 6 % Synephrin, entsprechend 27 mg Synephrin (laut Angaben der Autoren standardisiert auf m-Synephrin oder p-Synephrin)) im Vergleich zur Placebogabe an 18 gesunden Probanden (Alter im Mittel 25 Jahre) geprüft. Zielkriterien waren die Länge des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm (EKG) und der Blutdruck im Zeitverlauf von 8 Stunden nach Einnahme der Prüfpräparate („Baseline“ sowie Stunden 1, 3, 5 und 8). Im Resultat wurde dargelegt, dass sich die Länge des QT-Intervalls im EKG, der systolische und der diastolische Blutdruck nach der Verumgabe mit 27

mg Synephrin im Vergleich zur Placebogabe nicht signifikant unterschieden haben und auch numerisch kaum Unterschiede erkennbar waren. Außer Kopfschmerzen in beiden Gruppen traten keine weiteren nennenswerten unerwünschten Wirkungen auf. Die Studienautoren schränkten ein, dass nicht davon ausgegangen werden kann, dass die Resultate auf andere *Citrus aurantium*-Produkte übertragbar wären und fordern weitergehende Studien zur Sicherheit des geprüften Präparats nach mehrfacher Dosis. Weiter äußerten die Autoren, dass die Resultate nicht auf die Situation einer gleichzeitigen Aufnahme von Synephrin zusammen mit Koffein übertragbar seien.

Stohs et al. (2011c) veröffentlichten eine Studie in welcher neben anderen Präparaten eine Einmaldosis von *Citrus aurantium*-Extrakt mit einer Menge von 50 mg Synephrin im Vergleich zu Placebo an 10 Probanden geprüft wurde. Zielkriterium war u. a. der Blutdruck, für welchen sich wie angegeben keine relevanten Gruppenunterschiede ergaben. Allerdings erfolgte die Messung bereits 75 Minuten nach der Präparateeinnahme und danach nicht mehr. Da die beobachteten Blutdruckeffekte bei Bui et al. (2006) sowie Haller et. al. (2005 und 2008) erst zu späteren Zeitpunkten im Studienverlauf auftraten (Maxima nach Stunde 2 und 3), kann die Studie Stohs et al., (2011c) zur Fragestellung keinen weiteren Beitrag leisten.

In der Studie Seifert et al. (2011) (randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, Cross-over-Studie mit Wash-out-Periode von 1 Woche) wurde ein Produkt als Kapsel mit 13 mg Synephrin (*Citrus aurantium*-Extrakt mit 6 % Synephrin), 176 mg Koffein in Form von Guarana-Extrakt und 55,5 mg Grünteeextrakt bei geringgradig übergewichtigen Probanden (n=23; Alter im Mittel 25 Jahre; BMI im Mittel 27) gegen Placebo geprüft. Weitere Inhaltsstoffe des Verum-Präparats waren: Bienenpollen 1 mg, Weidenrindenpulver 1 mg, Panax ginseng Wurzel 2 mg, Garcinia cambogia-Extrakt 2 mg, Vanadium 0,15 µg. Der Verlauf von Blutdruck und Pulsrate waren Zielkriterien der Studie. Die Probanden erhielten am Prüftag verteilt auf den Tag dreimal jeweils eine Kapsel Verum oder Placebo und am Folgetag eine Kapsel Verum oder Placebo, insgesamt also jeweils vier Kapseln mit zusammen 52 mg Synephrin und 704 mg Koffein (Prüftag: 39 mg Synephrin und 528 mg Koffein; Folgetag: 13 mg Synephrin und 176 mg Koffein). Die Pulsrate sowie der systolische und diastolische Blutdruck wurden zum Zeitpunkt „Baseline“ vor der Einnahme und 72-75 Minuten nach Einnahme der vierten Dosis (am Folgetag) gemessen. Im Resultat zeigten sich keine relevanten Gruppenunterschiede in Bezug auf die Pulsrate und den systolischen sowie diastolischen Blutdruck der Probanden. Unerwünschte Wirkungen wurden nicht beobachtet. Die Studienautoren schränkten ein, dass weitere Untersuchungen bei Langzeiteinnahme des Verum-Präparats im Rahmen eines Programms der Gewichtsabnahme erforderlich wären und fehlen. Vergleichbar zur Studie Stohs et al. (2011c), stellt sich die Frage, ob bei Seifert et al. (2011) die durchgeführten Blutdruckmessungen zum geeigneten Zeitpunkt erfolgten, da die beobachteten maximalen Blutdruckeffekte bei Bui et al. (2006) sowie Haller et. al. (2005 und 2008) zu den Zeitpunkten Stunde 2 und Stunde 3 nach Einnahme auftraten. Damit ist insgesamt unklar, welchen Beitrag die Studie Seifert et al., 2011 zur Fragestellung leisten kann.

Fallberichte

Es liegt eine Reihe von Fallberichten („case reports“) vor, wonach unter Synephrin aus *Citrus aurantium*-Extrakt unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen auftraten. Die folgenden Publikationen werden beispielhaft angeführt:

Thomas et al. (2009) berichteten über einen zuvor gesunden 24-jährigen Mann, welcher als „Bodybuilder“ mit der Absicht der Gewichtsabnahme ein Kombinationspräparat mit u. a. Synephrin aus *Citrus aurantium*-Extrakt in nicht genannter und hier unbekannter Dosierung und

Kombination für die Dauer von 3 Wochen eingenommen hat. Am Tag des Ereignisses wurde das Präparat zusammen mit einem Energydrink mit Koffein verzehrt. Unmittelbar nach dem Sporttraining erlitt der Patient einen Herzinfarkt aufgrund eines akuten Verschlusses einer Koronararterie wegen Thrombusbildung. Die Autoren hielten einen ursächlichen Zusammenhang mit der Synephrineinnahme für möglich, räumen jedoch diesbezüglich Unsicherheiten ein.

Stephensen und Sarlay (2009) berichteten über einen Fall des Auftretens von Kammerflimmern bei einer 27-jährigen sonst gesunden Frau während des Sporttrainings im Zusammenhang mit dem Verzehr eines Synephrin-haltigen Kombinationspräparats zum Zwecke der Gewichtsabnahme. Die Dosierung lag für den Zeitraum von 2 Wochen vor dem Ereignis bei täglich 100 mg Synephrin zusammen mit 400 mg Koffein als Kombinationspartner. Die Autoren hielten einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Präparateeinnahme und dem aufgetretenen Ereignis für wahrscheinlich und rieten vom Verzehr Synephrin-haltiger Präparate ab.

Nach Firenzuoli et al. (2005) trat bei einer 53-jährigen Patientin unter länger bestehender, gut eingestellter Therapie mit Thyroxin unter der Dosierung von 500 mg *Citrus aurantium*-Extrakt mit 30 mg Synephrin zum Zweck der Gewichtsabnahme bereits am Tag der ersten Einnahme eine anhaltende Tachykardie auf, die notfallmäßig behandelt werden musste. Einen Monat später kam es nach Einnahme des gleichen Präparats mit 30 mg Synephrin erneut zu einer behandlungsbedürftigen Tachykardie und Herzrhythmusstörungen. Die Autoren gingen von einem ursächlichen Zusammenhang aufgrund der Synephrineinnahme aus.

Holmes und Tavee (2008) berichteten von einer 36-jährigen zuvor gesunden Frau, welche einen Vasospasmus der linken mittleren Hirnarterie mit neurologischen Ausfällen bzw. Störungen der rechten oberen Extremität, der Sprache sowie der rechten Gesichtshälfte erlitt. Die Patientin nahm seit einigen Monaten vor dem Ereignis zum Zweck der Gewichtsabnahme ein Synephrin-haltiges Präparat welches ebenfalls Koffein enthielt ein. Die genaue Zusammensetzung und Dosierung des Präparats wurde nicht angegeben. Die Autoren gingen von einem ursächlichen Zusammenhang aufgrund der Synephrineinnahme aus.

Moaddeb et al. (2011) berichteten von einer 34-jährigen Frau, welche nach zweiwöchiger Einnahme eines Kombinationspräparats mit *Citrus aurantium*-Extrakt (standardisiert auf Synephrin), Guarana und Koffein wegen akuter arterieller Hypertension (Blutdruck 234/130 mm Hg bzw. 236/143 mm Hg) und Kopfschmerzen, Schwindel und Sehstörungen in der Klinik notfallmäßig behandelt werden musste. Die genaue Präparatezusammensetzung und die Dosen der einzelnen Kombinationspartner werden nicht angegeben. Die Autoren hielten einen ursächlichen Zusammenhang für wahrscheinlich.

Die beispielhaft dargestellten Fallberichte geben - trotz der Tatsache, dass die enthaltenen Angaben teilweise unzureichend sind und weitere Fragen zur Einordnung der Fallberichte offen bleiben - Hinweise auf ein Potenzial für unerwünschte kardiovaskuläre Effekte von *Citrus aurantium*-Extrakt mit Synephrin allein und insbesondere in Kombination mit Koffein. Wichtig erscheint dabei, dass in einigen Fallberichten von den Autoren ursächliche Zusammenhänge zwischen der Einnahme von *Citrus aurantium*-Extrakten und dem Auftreten schwerwiegender Störungen, die lebensbedrohlich sein können, gesehen wurden und dass das Auftreten der unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit der *Citrus aurantium*-Extrakt-Exposition z.T. durch Reexposition bestätigt wurde.

3.1.2.3.2 Synthetisches Synephrin als Arzneimittel

Pharmakokinetik

Nach Untersuchungen von Hengstmann und Aulepp (1978) an 10 Patienten wurde radioaktiv markiertes Synephrin nach oraler Gabe schnell resorbiert, wobei 1 und 2 Stunden nach der Verabreichung Spitzenkonzentrationen im Blut auftraten. Die biologische Halbwertszeit nach oraler Gabe betrug 2 Stunden und die Bioverfügbarkeit 22 %. Die Ausscheidung der oral applizierten Substanz erfolgte, wie nach i.v.-Gabe, vornehmlich über den Urin (ca. 80 % Wiederfindung), wobei nur 2,5 % unverändert vorlagen.

Pharmakodynamik

Für das synthetisch hergestellte Racemat aus (-)-Synephrin und (+)-Synephrin in Form des Tartrates wird eine arzneiliche Anwendung als Herz-Kreislaufmittel bei zu niedrigem Blutdruck beschrieben (Martindale, 2011). Als empfohlene Einzeldosis zur Behandlung eines zu niedrigen Blutdruckes werden 100-150 mg des Tartrats, das 3-mal täglich verabreicht werden kann, genannt. Bezogen auf die racemische Base (\pm)-Synephrin entspricht dies einer Einzeldosis von 69 - 103,5 mg und einer Tagesdosis von 207 - 310,6 mg. Geht man nach Stohs und Preuss (2012) davon aus, dass die Wirkung des Racemats nur auf den Anteil an (-)-Synephrin zurückzuführen ist, entspricht dies einer Einzeldosis von 34,5 - 52 mg (-)-Synephrin und einer Tagesdosis von 103,5 - 155 mg (-)-Synephrin, denen eine blutdrucksteigernde Wirkung bei hypotonen Individuen zugeschrieben wird. Bei einem entsprechenden deutschen Präparat, das inzwischen in Deutschland nicht mehr im Handel ist, werden u.a. Hypertonie, sklerotische Gefäßveränderungen, koronare Herzerkrankungen und tachykarde Herzrhythmusstörungen als Kontraindikationen genannt (Rote Liste, 1995).

3.1.3 Exposition

Die vorliegende Literatur dokumentiert nicht, ob es sich um das pharmakologisch aktivere und natürlich vorkommende (-)-Synephrin oder um (+)-Synephrin handelt. Matolli et al. 2005, Avula et al. 2007 und Uckoo et al. 2011 geben keine differenzierte Information und sprechen nur von Synephrin. Wheaton & Stewart 1965 und Arbo et al. 2008 beschreiben, dass es sich um „p-Synephrin“ handelt, aber geben keine Information zur (+) oder (-)-Form. Nur Kusu et al. 1996 differenzierten (-)-Synephrine und (+)-Synephrine. Zur Expositionsschätzung wurden die höheren Gehalte von (-)-Synephrine herangezogen.

3.1.3.1 Datengrundlage

Als Datengrundlage hinsichtlich des Verzehrs von synephrinhaltigen Lebensmitteln diente die Nationale Verzehrstudie II (NVS II) des Max Rubner-Institutes (MRI). Die NVS II ist die zurzeit aktuellste repräsentative Studie zum Verzehr der deutschen Bevölkerung. Die Studie, bei der etwa 20.000 Personen im Alter zwischen 14 und 80 Jahren mittels drei verschiedener Erhebungsmethoden (Dietary History, 24h-Recall und Wiegeprotokoll) zu ihrem Ernährungsverhalten befragt wurden, fand zwischen 2005 und 2006 in ganz Deutschland statt (MRI 2008).

Die Verzehrsauswertungen beruhen auf den Daten der „Dietary History“- Interviews der NVS II, die mit Hilfe des Programms „DISHES 05“ erhoben wurden. Mit der „Dietary History“-Methode wurden 15.371 Personen befragt und retrospektiv ihr üblicher Verzehr der letzten vier Wochen erfasst. Sie liefert gute Schätzungen für die langfristige Aufnahme von Stoffen, wenn Lebensmittel in Kategorien zusammengefasst werden oder Lebensmittel betrachtet werden, die einem regelmäßigen Verzehr unterliegen. Bei Lebensmitteln, die nur sporadisch verzehrt werden und nicht zur täglichen Ernährung gehören, kann es aufgrund des Erhe-

bungszeitraums von 4 Wochen sowie der begrenzten Genauigkeit der erfragten Einzellebensmittel zu einer Unterschätzung der Aufnahme kommen.

3.1.3.2 Synephringehalte in Lebensmitteln

Synephrin ist ein Alkaloid in Zitrusfrüchten und befindet sich nicht nur in der Schale unreifer Bitterorangen (*Citrus aurantium*), sondern wird ebenfalls z. B. über süße Orangen (*Citrus sinensis*), Mandarinen (*Citrus reticulata*) und Clementinen (*Citrus Clementina*) sowie deren Säfte aufgenommen (Matolli et al. 2005, Kusu et al. 1996, Uckoo et al. 2011). Die Gehalte an Synephrin unterliegen starken Schwankungen, die einerseits vom Durchmesser (je größer die Frucht, desto geringer die Konzentration) und dem Reifegrad der Frucht (je reifer die Frucht, desto geringer die Konzentration) abhängig ist (Arbo et al. 2008, Pelatti, Benvenuti 2007). Weiterhin liegen auch unterschiedliche Synephrinkonzentrationen in unterschiedlichen Fruchtkompartimenten vor. So liegt die Konzentration in der Schale unreifer Früchte der Bitterorange bei 0,056 %, im Albedo (innere Schicht der Schale) bei 0,028 % und im Fruchtfleisch bei 0,019 % (Arbo et al. 2008).

Die Früchte des Bitterorangenbaumes sind sehr sauer und bitter, so dass sie nicht direkt verzehrt, sondern zu Marmeladen und Sirup weiterverarbeitet werden. Aus der getrockneten Schale wird die Backzutat Orangeat hergestellt. Auf Basis der Fruchtschale und des Fruchtsafts der Bitterorange werden Liköre wie Cointreau oder Curacao produziert. Daten über Synephringehalte dieser Lebensmittel liegen nicht vor, so dass die Expositionsschätzung sich auf Synephrinaufnahmen durch Zitrusfrüchte im Ganzen und deren Zubereitungen bezieht.

Um die Variabilität der Synephringehalte in der Literatur darzustellen, zeigt **Tabelle 1** einen Überblick über analysierte Synephringehalte in unterschiedlichen Zitrusfrüchten. Die fett markierten Gehaltsdaten werden anschließend zur Expositionsschätzung herangezogen. Innerhalb eines Lebensmittels (z. B. Orangensaft) wird aus den recherchierten Gehalten immer der minimale und maximale Wert für die Aufnahme zugrunde gelegt, um eine Spannweite der Exposition anzugeben. Ein minimal gemessener Gehalt an Synephrin in einem Orangensaft von 0,00365 g/kg wurde von Avula et al. 2007 veröffentlicht. Als maximaler Gehalt wurde der gemessene Gehalt in einem Orangensaft von 0,08517 g/kg (Uckoo et al. 2011) herangezogen. Für Zitronenfrucht wurden nur Gehalte für unreife Zitronen gefunden, so dass diese Gehalte als worst-case zur Expositionsschätzung herangezogen werden.

Tabelle 1: Übersicht unterschiedlicher Synephrinkonzentrationen in verschiedenen Zitrusfrüchten in g/kg

Lebensmittel	Probenanzahl	umgerechnet auf g/kg			Quelle
		Min	MW	Max	
Orangensaft verschiedener Sorten	1 (single sample)	0,015 g/kg		0,027 g/kg	Wheaton & Stewart, 1965
Orangensaft verschiedener Sorten C. sinensis	3 batches	0,0103 g/kg		0,033 g/kg	Matolli et al., 2005
Orangensaft verschiedener Sorten (auch C. aurantium)	k.A.	0,00365 g/kg		0,06065 g/kg	Avula et al., 2007
Orangensaft, C. sinensis (Valencia)	k.A.		0,0233 g/kg		Kusu et al., 1996
Orangensaft C. sinensis (Marrs sweet orange)	3 Wdh, k.A. zur Probanzahl		0,08517 g/kg		Uckoo et al, 2011
Mandarinsaft C. reticulata (Cleopatra)	1 (single sample)		0,280 g/kg		Wheaton & Stewart, 1965
Satsumasaft C. unshiu mikan	k.A.		0,0355 g/kg		Kusu et al., 1996
Mandarinsaft C. unshiu	n=30	0,0545 g/kg		0,1602 g/kg	Dragull etl al. 2008
Clementinsaft C.clementina tan.	3 Wdh, k.A. zur Probanzahl		0,114 g/kg		Uckoo et al, 2011
Tangerinsaft	k.A.		0,06066 g/kg		Avula et al., 2007
Mandarinsaft C. reticulata	3 Wdh, k.A. zur Probanzahl		0,078 g/kg		Uckoo et al, 2011
Satsumafrucht C. unshiu (reif)	k.A.		0,03 g/kg		Kusu et al., 1996
Mandarinenfrucht C. deliciosa (nicht reif)		0,77 g/kg		1,97 g/kg	Arbo et al., 2008
Satsumamarmelade C. unshiu	k.A.		0,121 g/kg		Kusu et al., 1996
Bitterorangenmarmelade C. aurantium	13	0,0009 g/kg		0,051 g/kg	Avula et al., 2007
Orangenfrucht C. sinensis (nicht reif)	k.A.	0,62 g/kg		0,99 g/kg	Arbo et al., 2008
Orangenfrucht C. sinensis (reif)	3 batches	0,013 g/kg		0,035 g/kg	Matolli et al., 2005
Zitronenfrucht C. limon (nicht reif)	k.A.	0,37 g/kg		0,45 g/kg	Arbo et al., 2008
Zitronensaft, (Meyer)	1 (single sample)		0,002 g/kg		Wheaton & Stewart, 1965
Zitronensaft	k.A.		0 g/kg		Avula et al., 2007
Zitronensaft (Meyer Lemon)	3 Wdh, k.A. zur Probanzahl		0,00275 g/kg		Uckoo et al, 2011

Diese Datenlage zum Synephringehalt in Zitrusfrüchten ist mit Unsicherheiten behaftet. Die Synephringehalte unterliegen zum einen einer natürlichen Schwankung und zum anderen ist die Anzahl der analysierten Proben sehr klein.

3.1.3.3 Verzehr von synephrinhaltigen Produkten

Wie unter Punkt 3.1.3.2 beschrieben ist Synephrin Inhaltsstoff verschiedener Zitrusfrüchte und wird bei deren Verzehr aufgenommen. Die Auswertungen der NVS II beschränken sich auf die Lebensmittel Orangen, Orangensaft, Mandarinen, Mandarinenensaft, Zitronen, Zitronensaft und Marmeladen. Laut Begriffsbestimmung der Richtlinie 2001/113/EG über Konfitüren, Gelees, Marmeladen und Maronenkrem für die menschliche Ernährung sind Marmeladen „aus Zitrusfrüchten hergestellte[n] Erzeugnisse“. Entsprechende aus anderen Früchten, wie z. B. Kirschen, hergestellte Erzeugnisse werden als Konfitüren bezeichnet. Aufgrund der im Mittel berechneten Verzehrsmengen für Marmeladen, Konfitüren von 11,5 g/d (alle Befragte), wird davon ausgegangen, dass diese Verzehrsmenge sich nicht nur auf die aus Zitrusfrüchten produzierten Marmeladen bezieht, sondern auch auf die aus anderen Früchten gefertigten Konfitüren. Es liegt somit eine Überschätzung des Verzehrs an Marmeladen vor, die mit Auswertungen der NVS II zu süßen Aufstrichen übereinstimmen. Der Verzehr von süßen Aufstrichen in der NVS II wird mit 19 g/d für Männer und 17 g/d für Frauen angegeben. Zu den süßen Aufstrichen zählen jedoch in der Auswertung der NVS II neben Fruchtaufstrichen, Marmeladen und Konfitüren auch Honig, Sirup, kakaohaltige und nusshaltige Aufstriche (MRI 2008). Aufgrund dieser Unsicherheit bezüglich des Marmeladenverzehrs, spielt eine Unterschätzung aufgrund der fehlenden Daten zu weiteren synephrinhaltigen Lebensmitteln eine untergeordnete Rolle, und es wird eher von einer Überschätzung ausgegangen. **Tabelle 2** und **Tabelle 3** stellen die Verzehrsmengen an Zitrusfrüchten und Marmelade in g/d dar.

Tabelle 2: Mittlere (Monatsmittel) Verzehrsmenge von Zitrusfrüchten und Marmelade pro Tag in g/d (Basis: alle Befragte)

		Gesamt	Männlich	Weiblich	14-18 Jahre	19-24 Jahre	25-34 Jahre	35-50 Jahre	51-64 Jahre	65-80 Jahre
Orangen	N	15.371	7.613	7.758	1.058	1.286	2.201	4.737	3.169	2.921
	MW	21,3	18,7	23,8	12,0	13,9	17,0	19,4	28,9	26,1
	P95	145,0	120,0	145,0	63,1	72,3	103,6	124,3	145,0	145,0
Orangensaft	N	15.371	7.613	7.758	1.058	1.286	2.201	4.737	3.169	2.921
	MW	48,5	56,0	41,1	102,0	82,3	59,4	41,1	38,6	28,4
	P95	257,1	300,0	214,3	470,0	420,0	300,1	214,5	200,0	170,1
Mandarinen, Clementinen	N	15.371	7.613	7.758	1.058	1.286	2.201	4.737	3.169	2.921
	MW	8,6	7,4	9,8	7,3	5,9	7,7	8,8	10,0	9,2
	P95	45,8	40,0	58,0	40,0	34,3	45,7	48,6	60,0	48,8
Mandarinenensaft	N	15.371	7.613	7.758	1.058	1.286	2.201	4.737	3.169	2.921
	MW	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	P95	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Zitrone	N	15.371	7.613	7.758	1.058	1.286	2.201	4.737	3.169	2.921
	MW	0,3	0,3	0,3	0,2	0,1	0,2	0,3	0,3	0,4
	P95	0,6	0,7	0,6	0,4	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7
Zitronensaft	N	15.371	7.613	7.758	1.058	1.286	2.201	4.737	3.169	2.921
	MW	0,9	0,9	0,9	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1
	P95	2,7	2,5	2,8	2,0	1,9	2,3	2,4	3,1	3,6
Konfitüre, Marmelade	N	15.371	7.613	7.758	1.058	1.286	2.201	4.737	3.169	2.921
	MW	11,5	11,8	11,3	7,2	6,4	8,3	9,9	13,2	18,6
	P95	45,0	50,0	40,0	35,0	35,0	35,0	40,0	50,0	60,0

Tabelle 3: Mittlere (Monatsmittel) Verzehrsmenge von Zitrusfrüchten und Marmelade pro Tag in g/d (Basis: nur Verzehrer)

		Gesamt	Männlich	Weiblich	14-18 Jahre	19-24 Jahre	25-34 Jahre	35-50 Jahre	51-64 Jahre	65-80 Jahre
Orangen	N	5.404	2.631	2.773	287	377	721	1.666	1.296	1.058
	MW	60,6	54,2	66,7	44,3	47,4	51,8	55,1	70,6	72,2
	P95	192,9	168,8	225,0	152,7	145,2	168,8	168,8	225,0	225,0
Orangensaft	N	8.908	4.478	4.430	692	821	1.393	2.867	1.803	1.332
	MW	83,6	95,2	71,9	156,0	129,0	93,9	68,0	67,8	62,3
	P95	357,2	425,7	300,6	600,0	614,3	470,8	300,3	300,0	291,4
Mandarinen, Clementinen	N	5.619	2.638	2.980	328	392	675	1.663	1.238	1.322
	MW	23,5	21,3	25,5	23,6	19,4	25,0	25,0	25,5	20,4
	P95	85,7	82,3	97,1	80,9	80,0	100,0	100,0	120,0	80,0
Mandarinensaft	N	4	2	2	0	0	0	0	2	1
	MW	25,8	56,8	5,4	194,3	.	.	.	5,4	17,9
	P95	194,3	194,3	5,4	194,3	.	.	.	5,4	17,9
Zitrone	N	7.707	3.824	3.883	403	485	1.003	2.374	1.822	1.620
	MW	0,6	0,6	0,6	0,6	0,3	0,5	0,5	0,6	0,7
	P95	1,0	1,0	1,0	0,9	1,1	1,1	0,9	0,9	1,0
Zitronensaft	N	14.658	7.264	7.394	975	1.209	2.085	4.565	3.040	2.784
	MW	1,0	0,9	1,0	0,7	0,7	0,8	1,0	1,0	1,2
	P95	2,8	2,6	2,9	2,0	2,0	2,3	2,4	3,2	3,7
Konfitüre, Marmelade	N	9.372	4.287	5.084	509	527	1.204	2.838	2.093	2.201
	MW	18,9	20,9	17,2	14,9	15,6	15,1	16,6	20,0	24,7
	P95	55,7	70,0	50,0	50,0	51,8	50,0	50,0	60,0	70,0

3.1.3.4 Expositionsschätzung

Nimmt eine Person an Trainingstagen die empfohlene Dosis von 3-6 Kapseln eines Nahrungsergänzungsmittels mit einem Gehalt an *Citrus aurantium*-Extrakt von 200 mg je Kapsel und einem Gehalt von 50 mg Coffein je Kapsel vor dem Training zu sich, dann kann sie 37,5 mg bis 75 mg Synephrin täglich aufnehmen. Bei einer empfohlenen Einnahme von 3 mal 2 Kapseln an trainingsfreien Tagen kann die Aufnahme bei 75 mg Synephrin täglich liegen. Es wird bei der Dosierungsempfehlung „vor dem Training“ allerdings davon ausgegangen, dass nur einmal pro Tag trainiert wird. Da aber in Betracht zu ziehen ist, dass auch mehrere Trainingseinheiten am Tag absolviert werden, ist davon auszugehen, dass auch die Einnahme von derartigen Nahrungsergänzungsmitteln gekoppelt mit dem Training sich entsprechend erhöht. Die Aufnahme an Synephrin in Verbindung mit Coffein könnte deshalb um ein Mehrfaches höher liegen als vorgesehen. Es ist deshalb zu erwarten, dass die Synephrinaufnahme über Nahrungsergänzungsmittel deutlich höher sein kann als die Aufnahme über traditionelle Lebensmittel. Der Vergleich der Exposition über Zitrusfrüchte auf der einen Seite und über Nahrungsergänzungsmittel mit *Citrus aurantium*-Extrakt auf der anderen Seite bezieht sich auf eine Trainingseinheit pro Tag.

Tabelle 4 und **Tabelle 5** zeigen die Expositionsschätzung für einzelne Lebensmittel, wie z. B. Orangen oder Mandarinensaft, und auch die summierte Exposition über alle zugrunde gelegten Lebensmittel. Den jeweiligen Verzehrsmengen werden zum einen ein minimaler Gehalt und zum anderen ein maximaler Gehalt zugeordnet, um so eine mögliche Spannweite

te der Exposition anzugeben. **Tabelle 4** zeigt die Synephrinaufnahme bei Betrachtung aller Befragten wohin gegen **Tabelle 5** die Synephrinaufnahme der Verzehrer darstellt. In **Tabelle 4** liegt die Gesamt-Aufnahme bei mittleren Verzehrsmengen bei Betrachtung aller Befragten im Mittel zwischen 0,82 mg/d unter der Annahme, dass alle Lebensmittel minimale Synephringehalte aufweisen, und 6,66 mg/d unter der Annahme, dass alle Lebensmittel maximale Synephringehalte aufweisen. Bei den Vielverzhern (P 95) ergibt sich ein entsprechender Bereich der Aufnahme zwischen 3,49 und 25,67 mg/d.

Tabelle 4: Synephrinaufnahme pro Tag (mg/d) bei Annahme, dass alle Lebensmittel minimale bzw. maximale Synephringehalte aufweisen (Basis: alle Befragte)

		Verzehr Gesamt in g/d	Synephrinaufnahme bezogen auf minimale Gehalte	Synephrinaufnahme bezogen auf maximale Gehalte
Orangen	N	15371		
	MW	21,3	0,3	0,7
	P95	145,0	1,9	5,1
Orangensaft	N	15371		
	MW	48,5	0,2	4,1
	P95	257,1	0,9	21,9
Mandarinen, Clementinen	N	15371		
	MW	8,6	0,3	0,3
	P95	45,8	1,4	1,4
Mandarinen-saft	N	15371		
	MW	< 0,1	< 0,1	< 0,1
	P95	0	0	0
Zitrone	N	15371		
	MW	0,3	0,1	0,1
	P95	0,6	0,2	0,3
Zitronensaft	N	15371		
	MW	0,9	0	< 0,1
	P95	2,7	0	< 0,1
Konfitüre, Marmelade	N	15371		
	MW	11,5	< 0,1	1,4
	P95	45,0	< 0,1	5,4
Summe Aufnahme	Bei mittlerem Verzehr		0,82	6,66
	Bei hohem Verzehr		3,49	25,67

In **Tabelle 5** liegt die Gesamt-Exposition bei mittlerem Verzehrsmengen bei Betrachtung der Verzehrer im Mittel zwischen 0,88 mg/d unter der Annahme, dass alle Lebensmittel minimale Synephringehalte aufweisen, und 6,73 mg/d unter der Annahme, dass alle Lebensmittel maximale Synephringehalte aufweisen. Bei den Vielverzhern³ ergibt sich ein entsprechender Bereich der Aufnahme zwischen 3,62 und 25,82 mg/d. Die Aufnahmemengen an Synephrin von allen Befragten sind den Aufnahmemengen der Verzehrer sehr ähnlich. Bei selten ver-

³ Der Wert berechnet sich als 95-tes Perzentil der Summe über alle Lebensmittelgruppen auf Basis aller Personen, die mindestens eines der summierten Produkte verzehrt haben.

zehrten Lebensmitteln würde die Aufnahmemenge aller Befragten im Vergleich mit den Verzehrern geringer sein, was bei diesen häufig verzehrten Lebensmitteln jedoch nicht zutrifft.

Tabelle 5: Synephrinaufnahme (mg/d) bei Annahme, dass alle Lebensmittel minimale bzw. maximale Synephringehalte aufweisen (Basis: nur Verzehrer)

		Verzehr Gesamt in g/d	Synephrinexposition bezogen auf minimale Gehalte	Synephrinexposition bezogen auf maximale Gehalte
Orangen	N	5404		
	MW	60,6	0,8	2,1
	P95	192,9	2,5	6,7
Orangensaft	N	8908		
	MW	83,6	0,3	7,1
	P95	357,2	1,3	30,4
Mandarinen, Cle- mentinen	N	5619		
	MW	23,5	0,7	0,7
	P95	85,7	2,6	2,6
Mandarinen -saft	N	4		
	MW	25,8	0,9	7,2
	P95	194,3	6,9	54,4
Zitrone	N	7707		
	MW	0,6	0,2	0,3
	P95	1,0	0,4	0,4
Zitronensaft	N	14658		
	MW	1,0	0	< 0,1
	P95	2,8	0	< 0,1
Konfitüre, Marmelade	N	9372		
	MW	18,9	< 0,1	2,3
	P95	55,7	0,1	6,7
Summe Exposition	Bei mittlerem Ver- zehr		0,88	6,73
	Bei hohem Verzehr		3,62	25,82

Um eine Einschätzung der zusätzlich möglichen Exposition über Produkte mit Bitterorangenanteil zu geben, wurden Kuchen und Gebäck mit Orangeat, Zitronenschalenprodukte sowie Orangenliköre separat ausgewertet. Die Verzehrsmenge von Backwaren mit Orangeat liegt im Mittel (Basis: nur Verzehrer) bei 2,5 g/d. Auf Basis der aufgeschlüsselten Rezepte der 24h-Recalls der NVS II wird die Annahme getroffen, dass Orangeat zu 9 % in diesen Backwaren zugesetzt wird. Dies entspräche einer Menge von 0,225 g/d Orangeat. In einer Studie von Arbo et al. wurde ein Synephringehalt der unreifen Schale von 0,056 % gemessen (Arbo et al. 2008). Dies entspräche einer zusätzlichen Aufnahme von 0,126 mg/d Synephrin und würde die vorab beschriebene Expositionsschätzung nicht maßgeblich verändern. Weiterhin wurden Verzehrsmengen von Zitruschalenprodukten ausgewertet. Unter Zitruschalenprodukten wurden Orangeat, Zitronat, Zitronenpulver, Zitronenschalen und Orangenschalenabrieb zusammengefasst, deren mittlere Verzehrsmenge von Durchschnittsverzehrern bei 0,02 g/d bzw. 0,1 g/d bei Vielverzehrern liegt (alle Befragte). Bei Betrachtung der Verzehrer liegt die mittlere Verzehrsmenge bei 0,1 g/d bzw. bei 0,3 g/d (P 95). Da keine Gehaltsdaten zu Zitronenschalen vorliegen, werden die Synephringehalte der unreifen Schale von Bitter-

orangen von 0,056 % angenommen. Bei Betrachtung der mittleren Verzehrsmenge der Verzehrer von 0,1 g/d, entspricht dies einer zusätzlichen Aufnahme von Synephrin in Höhe von 0,056 mg/d und würde die Expositionsschätzung nicht verändern.

Der Verzehr von Orangenlikören liegt im Mittel bei 3,6 g/d (Basis: nur Verzehrer). Der Synephringehalt in Orangenlikören ist nicht bekannt, so dass keine Berücksichtigung in der Expositionsschätzung möglich ist.

Der Bereich der Aufnahmemengen an Synephrin über traditionelle Lebensmittel soll laut Maßgaben der EFSA-Guidance durch die Synephrinaufnahme über Nahrungsergänzungsmittel nicht überschritten werden (EFSA 2009a). Als Aufnahmemenge über traditionelle Lebensmittel wird der mittlere tägliche Verzehr der Bevölkerung herangezogen. Die Expositionsschätzung ergibt, dass die Gesamtaufnahme an Synephrin durch traditionelle Lebensmittel bei Berücksichtigung der maximalen Gehalte an Synephrin bei den Durchschnittsverzehrern bei 6,66 mg/d liegt (s. **Tabelle 4**). Dies bedeutet, dass die Aufnahmemenge an Synephrin durch einige der hier beschriebenen und angebotenen Sportlerprodukte bzw. Schlankheitsmittel höher liegt als die mittlere tägliche Synephrinaufnahme durch traditionelle Lebensmittel.

3.1.4 Diskussion, Risikobeurteilung und Schlussfolgerung

Bei einigen auf dem Markt erhältlichen synephrinhaltigen Produkten, die vom Hersteller als *Nahrungsergänzungsmittel* oder *Diätetische Lebensmittel* bezeichnet werden, handelt es sich um nicht standardisierte komplex zusammengesetzte pflanzliche Präparate, die bezüglich ihrer chemischen Zusammensetzung und möglicherweise vorkommenden Verunreinigungen nur sehr unzureichend charakterisiert sind und weder unter toxikologischen noch unter klinischen Aspekten geprüft sind. Abgesehen von Koffein mit bekannter zentralnervös stimulierender Wirkung, die von - in der Regel - unerwünschten kardiovaskulären Effekten begleitet sein kann (z.B. Fachinformation, 2008; BfR, 2009), liegen lediglich zu Synephrin als direkt sympathomimetisch wirksamen Inhaltsstoff von *Citrus aurantium*-Extrakten aufgrund der amtlichen Untersuchungen quantitative Analysendaten vor. Der Schwerpunkt der vorliegenden Risikobewertung liegt daher auf dem Einsatz von *Citrus aurantium*-Extrakten in den angebotenen Sportlerprodukten und Schlankheitsmitteln, insbesondere in der Kombination mit Koffein. Diese haben auf dem nordamerikanischen Markt ephedrahaltige Nahrungsergänzungsmittel ersetzt, nachdem letztere nach Meldungen über ernste unerwünschte Wirkungen nicht mehr zulässig waren (Health Canada, 2011). Das in *Ephedra* enthaltene (-)-Ephedrin ist ein indirekt wirkendes Sympathomimetikum, das im Gegensatz zu (-)-Synephrin auch eine psychostimulierende zentralnervöse Wirkung aufweist.

Welche Pflanzenteile von welcher *Citrus aurantium*-Varietät als Ausgangsmaterial für die in Produkten eingesetzten *Citrus aurantium*-Extrakte dienen, ist nicht bekannt, wie auch deren Herstellungsverfahren (Extraktionsmittel, -dauer, -temperatur) ungewiss ist, und ob sie als Flüssig- oder Trockenextrakt zugesetzt wurden. Aufgrund vorliegender Analysenbefunde besteht die Kenntnis, dass einige Produkte Synephrin mit Tagesdosen über 30 mg aufwiesen, wobei dies auf den Gehalt an *Citrus aurantium*-Extrakten zurückgeführt wird. Ob das Synephrin nur in Form des natürlich vorkommenden (-)-Synephrins vorliegt oder z. B. infolge von Herstellungsprozessen teilweise eine Umwandlung zu dem pharmakologisch weniger aktiven (+)-Enantiomer erfolgte, wurde nicht untersucht. Auch ist nicht bekannt, in welchen Konzentrationen weitere pharmakologisch wirksame biogene Amine, wie z.B. Octopamin, Hordenin, N-Methyltyramin und Tyramin in Folge des Einsatzes des *Citrus aurantium*-Extraktes enthalten sind. Angaben zur qualitativen und quantitativen Zusammensetzung der außer dem *Citrus aurantium*-Extrakt in den Präparaten enthaltenen Pflanzenauszüge fehlen.

Den Einsatz von *Citrus aurantium*-Extrakten generell betreffend, kommt das BfR wie die EFSA (EFSA, 2009a) zu dem Schluss, dass die durch diese Präparate zugeführten Aufnahmemengen an gesundheitlich relevanten Bestandteilen von *Citrus aurantium*-Extrakten innerhalb des Bereiches der Aufnahmemengen über traditionelle Lebensmittel bei durchschnittlichen Verzehrsgewohnheiten liegen sollten und nicht zu einer signifikanten Erhöhung mit der traditionellen Nahrung üblicherweise zugeführter Mengen dieser Stoffe führen dürfen. Bezüglich des hier näher betrachteten Synephrins bedeutet dies, dass mit einem Nahrungsergänzungsmittel ca. 6,7 mg Synephrin⁴ pro Tag zugeführt werden dürften, da gemäß der Expositionsschätzung die Gesamtaufnahme an Synephrin über traditionelle Lebensmittel bei Berücksichtigung der maximalen Gehalte an Synephrin bei den Durchschnittsverzehrern bei 6,7 mg/d liegt. Dies garantiert weitgehend auch, dass es durch entsprechende Nahrungsergänzungsmittel nicht zu einer signifikanten Erhöhung der mit der traditionellen Nahrung üblicherweise zugeführter Mengen an Synephrin kommt, da bis zu einer vergleichsweise hohen Zufuhr von bis zu 19 mg Synephrin pro Tag aus traditionellen Lebensmitteln gewährleistet ist, dass die Synephrinaufnahme aus traditionellen Lebensmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln den Wert von 25,7 mg Synephrin pro Tag nicht überschreitet (Gesamtaufnahme an Synephrin über traditionelle Lebensmittel bei Berücksichtigung der maximalen Gehalte an Synephrin bei Hochverzehrern; s. **Tabelle 4**). *Citrus aurantium*-Extrakte könnten also, abhängig von ihrer Synephrinkonzentration, in den Mengen Nahrungsergänzungsmitteln zugesetzt werden, die einer Tageszufuhr von maximal 6,7 mg Synephrin entsprechen.

Bezogen auf diese allgemeine Betrachtung liegt die entsprechend der Verzehrsempfehlung errechnete Tagesaufnahmemenge an Synephrin durch einige im Lebensmittelbereich angebotene Produkte deutlich höher als die mittlere tägliche Synephrinaufnahme bei Annahme eines durchschnittlichen Verzehrs von Lebensmitteln, die natürlicher Weise Synephrin enthalten. Auch die Aufnahme von Synephrin durch Vielverzehrer der relevanten Lebensmittel liegt unter der Aufnahme der jeweiligen Tagesdosis aus einigen Produkten.

Zur Bewertung von Synephrinaufnahmen aus *Citrus aurantium*-Extrakten liegen Daten aus *In vitro*-Versuchen, tierexperimentellen Untersuchungen und Humanstudien vor, die zeigen, dass sympatomimetischen Effekten auf das Herz-Kreislaufsystem die hauptsächliche Relevanz für die Risikobewertung zukommt. Auf die Diskussion der Resultate tierexperimenteller Studien wird hier verzichtet, da die Dosierungen so hoch gewählt waren, dass sich keine NOAEL-Werte ableiten ließen und sie im Vergleich zu den Humandaten daher wenig aussagekräftig sind. Aus der 28-Tage-Studie, die Hansen et al. (2012) im Rahmen des NTP-Programmes mit zwei *Citrus aurantium*-Extrakten durchführte, von denen der eine selektiv angereichertes Synephrin mit vergleichsweise geringen Mengen an Octopamin, Hordenin und Tyramin enthielt, der andere Extrakt aber anteilig höhere Gehalte dieser biogenen Amine im Vergleich zur Synephrinkonzentration aufwies, lässt sich aber die Erkenntnis ableiten, dass auch andere Komponenten als Synephrin in den *Citrus aurantium*-Extrakten an den Herz-Kreislauf-Wirkungen beteiligt sind.

Bezüglich der Humandaten ist grundsätzlich festzustellen, dass lediglich klinische Studien mit einmaliger Einnahme von Synephrin aus *Citrus aurantium*-Extrakten vorliegen (außer der Studie von Seifert et al., 2011, welche jedoch schwerwiegende Studienmängel aufweist), jedoch geeignete Studien mit wiederholter und längerfristiger Einnahme von *Citrus aurantium*-Extrakten mit Synephrin fehlen. Folglich kann auf Grundlage dieser Untersuchungen vornehmlich die akute Wirkung beurteilt werden. Weiterhin ist in den vorliegenden Studien die Zahl der Studienteilnehmer (z. B. 13 Probanden pro Studienarm) relativ klein und es

⁴ gemeint ist das Gesamtsynephrin, bestehend aus natürlichem (-)-Synephrin und hieraus im Zuge des Herstellungsprozesse möglicherweise gebildetem (+)-Synephrin

wurden lediglich junge, gesunde, normotensive Probanden in die Studien eingeschlossen. Schließlich fehlten bei den zitierten Studien Angaben zu den Gehalten an dem natürlich vorkommenden (-)-Synephrin und dem im Zuge der Extrakterstellung möglicherweise entstandenem (+)-Synephrin. Wäre letzteres in höherem Ausmaß in dem in den Studien applizierten Extrakt vorhanden, würde, setzt man die angegebenen Dosen von Synephrin mit denen des (-)-Synephrin gleich, fälschlich auf eine zu hohe Wirkdosis geschlossen, was zu einer Unterschätzung des Risikos führen würde.

In den klinischen Studien am Menschen unter Verwendung von *Citrus aurantium*-Extrakten mit Synephrin zeigt sich ein aktivierendes Potenzial der Herz-Kreislauffunktion von Synephrin mit Steigerung des arteriellen Blutdrucks und der Pulsrate. Dieses Potenzial bezieht sich auf klinisch relevante sympathomimetische Effekte, welche bei kombinierter Einnahme zusammen mit dem Stoff Koffein verstärkt werden. Unter einer Einmaldosis von 54 mg Synephrin in *Citrus aurantium*-Extrakt zeigte sich bei Gesunden ohne körperliche Belastung im Vergleich zur Placebogabe eine Steigerung des systolischen Blutdrucks von im Mittel 7,3 mm Hg sowie eine geringe Steigerung der Pulsrate. Nach Gabe von *Citrus aurantium*-Extrakt mit 46,9 mg Synephrin nahm die Pulsrate zu, nicht jedoch der gemessene Blutdruck. Bei 27 mg Synephrin in *Citrus aurantium*-Extrakt als Einmalgabe zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der Länge des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm (EKG) und hinsichtlich des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Bei gleichzeitiger Gabe von 239,2 mg Koffein und 5,5 mg Synephrin (zusammen mit 5,7 mg Octopamin) stiegen der systolische Blutdruck im Mittel um 9,6 mm Hg und der diastolische Blutdruck um 9,1 mm Hg an. Eine weitere Studie zeigte bei Einmalgabe von 21 mg Synephrin in *Citrus aurantium*-Extrakt zusammen mit 304 mg Koffein hinsichtlich des diastolischen Blutdrucks einen mittleren Gruppenunterschied gegenüber Placebo von ca. 9 mm Hg (Erhöhung unter Verum), während für den systolischen Blutdruck und für die Pulsrate keine Unterschiede auftraten.

Bei der Risikobewertung sind also die Ergebnisse von Humanstudien zu berücksichtigen, nach denen oberhalb einer Einzeldosis von 27 mg Synephrin pro Tag ein Dosierungsbereich beginnt, in welchem mit relevanten kardiovaskulären Wirkungen zu rechnen ist. In Kombination mit Koffein trifft dies darüber hinaus bereits auf Mengen an Synephrin im mittleren einstelligen Milligrammbereich zu. Bei einigen Produkten muss in Betracht gezogen werden, dass ihre Einnahme zur Erhöhung des Blutdrucks und der Pulsrate führen kann. Es ist außerdem damit zu rechnen, dass gemäß der Bewerbung vor allem übergewichtige Menschen, die für Herz-Kreislaufkrankungen höhere Risiken tragen, und Sportler, die sich auch einer höheren Herz-Kreislaufbelastung aussetzen, die Präparate zu sich nehmen und dass somit Personen, die typischerweise zur Zielgruppe dieser Präparate gehören, für die durch Sympathomimetika induzierten kardiovaskulären Effekte eine erhöhte Sensitivität zeigen können. Es ist darauf hinzuweisen, dass die vorliegenden Studien mit jungen, gesunden, normotensiven Probanden durchgeführt wurden und Personen mit arteriellem Hypertonus, Übergewicht, höherem Lebensalter, kardiovaskulären Erkrankungen und/oder Medikamenteneinnahme empfindlicher reagieren können.

In Übereinstimmung mit den Erkenntnissen klinischer Studien zu Dosis-Wirkungs-Beziehungen für Synephrin als Bestandteil von *Citrus aurantium*-Extrakt befinden sich die Daten bezüglich der Anwendung des Racemats von Synephrin als Arzneimittel zur Behandlung von kardiovaskulären Beschwerden in Folge einer Hypotonie. Danach wurden bzw. werden Einzeldosen entsprechend 34,5 - 52 mg (-)-Synephrin und Tagesdosis entsprechend 103,5 - 155 mg (-)-Synephrin eine blutdrucksteigernde Wirkung bei hypotonen Individuen zugeschrieben. Bei einem entsprechenden deutschen Arzneimittel, das inzwischen in der Bundesrepublik nicht mehr im Handel ist, wurden u.a. Hypertonie, sklerotische Gefäß-

veränderungen, koronare Herzerkrankungen und tachykarde Herzrhythmusstörungen als Kontraindikationen genannt (Rote Liste, 1995).

Gleichermaßen weisen die beispielhaft dargestellten Fallberichte auf die Möglichkeit hin, dass Kombinationspräparate mit Synephrin unter bestimmten Voraussetzungen das Potenzial haben können, koronare Schädigungen, Tachykardien und Herzrhythmusstörungen zu bedingen. So wurde über diese Symptomatik bei Sportlern und Menschen, die sich Prozeduren zur Gewichtsabnahme unterziehen, nach Synephrineinnahmen aus *Citrus aurantium*-Extrakt (in Kombination mit Koffein) berichtet. Wichtig erscheint dabei, dass in etlichen Fallberichten von den Autoren ursächliche Zusammenhänge zwischen der Einnahme von *Citrus aurantium*-Extrakten und dem Auftreten schwerwiegender Störungen (z. B. behandlungsbedürftige Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, akute arterielle Hypertension, hirnarterieller Vasospasmus) die lebensbedrohlich sein könnten, gesehen bzw. für möglich gehalten wurden und dass das Auftreten der unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit der *Citrus aurantium*-Extrakt-Exposition in einem Fall sogar durch Reexposition bestätigt wurde.

Für die Risikoabschätzung ist insbesondere bedeutsam, dass nicht nur Synephrin eingenommen wird, sondern gleichzeitig auch noch Koffein. Dies ist umso gravierender, da in der Fachinformation (2008) für Koffeintabletten (Einzeldosis: 100-200 mg) als Wechselwirkung beschrieben ist, dass Koffein gegenüber der tachykarden Wirkung von Sympathomimetika (zu denen Synephrin und andere in *Citrus aurantium*-Extrakten vorkommende Phenylethylamine zählen) synergistisch wirkt und dass schon bei niedrigen arzneilichen Koffeindosen Tachykardien als Nebenwirkungen beschrieben werden.⁵ Des Weiteren ist das Vorliegen von Herzarrhythmien sowohl für Koffein (in Einzeldosen über 100 mg) als auch für Synephrin kontraindiziert. Einige auf dem Markt befindliche Sportlerprodukte und Schlankheitsmittel enthalten Synephrin- und Koffein in Dosen, die dem Bereich der arzneilich verwendeten Einzeldosen von Synephrin- und Koffein-Monosubstanz-Arzneimitteln entsprechen oder ihn sogar überschreiten.

Es ist außerdem zu berücksichtigen, dass zusätzlich auch andere übliche Lebensmittel mit vergleichsweise hohen Koffein- bzw. Synephringehalten, wie Kaffee oder Energydrinks bzw. Orangensaft im gleichen Zeitraum verzehrt werden können, so dass sich die akut wirksamen Dosen an Koffein und Synephrin noch erhöhen (bei einer 250 ml-Dose eines Energydrinks z. B. um 80 mg Koffein). Dass dies nicht unrealistisch ist, zeigt die obige Beschreibung von Thomas et al. (2009) zum Fall eines Herzinfarktes unmittelbar nach sportlicher Betätigung, bei dem ein möglicher Zusammenhang mit der Einnahme eines Kombinationspräparates mit Synephrin aus *Citrus aurantium*-Extrakt zusammen mit einem Energydrink diskutiert wird. Auf die vorliegenden BfR-Berichte über Fälle von Herz-Kreislaufkomplikationen im Zusammenhang mit sportlicher Betätigung und Energydrinkkonsum wird hingewiesen (BfR, 2008 und 2009).

Zusammenfassende Beurteilung und Schlussfolgerung

Einige Sportlerprodukte und Schlankheitsmittel sollen von Personen, die ihr Körpergewicht reduzieren wollen und sich dabei einem körperlichen Training unterziehen, eingenommen werden. Diese Produkte können Koffein und Synephrin in pharmakologischen Wirkdosen enthalten, in denen sie kardiovaskuläre Effekte zeigen, und mit denen die Einzeldosen, mit denen sie in Monosubstanz-Arzneimitteln eingesetzt wurden bzw. werden, sogar deutlich

⁵ Auf weiter unerwünschte Wirkungen des Koffeins wie auch auf seine zentralnervösen Wirkungen wird hier nicht eingegangen.

überschritten werden. Dies ist umso gravierender, da davon ausgegangen werden muss, dass beide Substanzen sich in ihrer Herz-Kreislauf-Wirkung gegenseitig verstärken. Dies betrifft den bekannten Synergismus von Koffein und Sympathomimetika, zu denen Synephrin zählt, bezüglich der Erzeugung einer erhöhten Herzfrequenz sowie möglicherweise die Auslösung von Herzarrhythmien. Weiterhin muss bei einigen Produkten auch von einer blutdruckerhöhenden Wirkung durch Synephrin in Kombination mit Koffein ausgegangen werden, die schon in deutlich niedrigeren Dosen einsetzt. Weitere Wirkungsverstärkungen durch andere in *Citrus aurantium*-Extrakten vorkommende sympathomimetisch wirkende Phenylethylamine oder durch Zufuhr von Koffein und Synephrin aus anderen üblichen Lebensmitteln sind zusätzlich zu berücksichtigen.

Da außerdem bei einigen solcher Produkte die Tagesaufnahmemenge an Synephrin höher als die mittlere tägliche Aufnahme über traditionelle Lebensmittel ist, und dies zudem in Kombination mit Koffein vorliegt, bestehen ausreichende Verdachtsmomente, dass diese Produkte nicht den Anforderungen des Art. 14. VO (EG) 178/2002 entsprechen bzw. als nicht sicher eingestuft werden können.

5 Referenzen

Aktories K, Förstermann U, Hofmann F and Starke K, 2009. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 10. edition, Elsevier, München, Germany.

Arbo MD, Larentis ER, Linck VM, Aboy AL, Pimentel AL, Henriques AT, Dallegrove E, Garcia SC, Leal MB, Limberger RP (2008) Concentrations of p-synephrine in fruits and leaves of Citrus species (Rutaceae) and the acute toxicity testing of Citrus aurantium extract and p-synephrine. Food Chem Toxicol 46:2770-2775

Arbo MD, Franco MT, Larentis ER, Garcia SC, Sebben VC, Leal MB, Dallegrove E, Limberger RP (2009a) Screening for in vivo (anti)estrogenic activity of ephedrine and p-synephrine and their natural sources Ephedra sinica Stapf. (Ephedraceae) and Citrus aurantium L. (Rutaceae) in rats. Arch Toxicol 83:95-99

Arbo MD, Schmitt GC, Limberger MF, Charao MF, Moro AM, Ribeiro GL, Dallegrove E, Garcia SC, Leal MB, Limberger RP (2009b) Subchronic toxicity of Citrus aurantium L. (Rutaceae) extract and p-synephrine in mice. Regul Toxicol Pharmacol 54:114-117

Hengstmann JH, Aulepp H (1978) Pharmacokinetics and metabolism of 3H-synephrine, Arzneimittelforschung. 28(12):2326-31.

Avula B, Upparapalli SK, Navarrete A, Khan IA (2005) Simultaneous quantification of adrenergic amines and flavonoids in C. aurantium, various Citrus species, and dietary supplements by liquid chromatography. J AOAC Int 88:1593-1606

Avula B, Upparapalli SK, Khan IA (2007) Simultaneous analysis of adrenergic amines and flavonoids in citrus peel jams and fruit juices by liquid chromatography: part 2. J AOAC Int 90:633-640

BfR, 2008. Neue Humandaten zur Bewertung von Energydrinks
Stellungnahme Nr. 016/2008 des BfR vom 13. März 2008

BfR, 2009. Gesundheitliche Risiken durch den übermäßigen Verzehr von Energy Shots
Stellungnahme Nr. 001/2010 des BfR vom 2. Dezember 2009

Blumenthal M. (2005) Bitter orange peel and synephrine: Part 1 & Part 2. *HerbalGram* 66: 0 (web-only exclusive).

<http://content.herbalgram.org/abc/herbalgram/articleview.asp?a=2833&p=Y>

Brown CM, McGrath JC, Midgley JM, Muir AG, O'Brien JW, Thonoor CM, Williams CM, Wilson VG (1988) Activities of octopamine and synephrine stereoisomers on alpha-adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 93:417-429

Bui LT, Nguyen DTT, Ambrose PJ (2006). Blood pressure and heart rate effects following a single dose of bitter orange. *Annals of Pharmacotherapy*, 40: 53-57

Calapai G, Firenzuoli F, Saitta A, Squadrito FR, Arlotta M, Costantino G, Inferrera G (1999) Antiobesity and cardiovascular toxic effects of *Citrus aurantium* extracts in the rat: a preliminary report. *Fitoterapia* 70:586-592

Carpene C, Galitzky J, Fontana E, Atgie C, Lafontan M, Berlan M (1999) Selective activation of β_3 -adrenoceptors by octopamine: comparative studies in mammalian fat cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 359(4):310-21

Chizzali E, Nischang I, Ganzera M (2011) Separation of adrenergic amines in *Citrus aurantium* L. var. *amara* by capillary electrochromatography using a novel monolithic stationary phase. *J Sep Sci*

Dragull K, Breska Ap, Cain B (2008): Synephrine Content of Juice from Satsuma Mandarins (*Citrus unshiu* Marcovitch). *J. Agric. Food Chem.* 56,8874-8878

DTU Food (Technical University of Denmark), National Food Institute, Plants or mushrooms in food supplements: "Drogeliste", eingesehen am 01.10.2012

<http://www.dfvf.dk/Default.aspx?ID=11322>

EFSA Scientific Committee (2009a). Guidance document of the Scientific Committee. 9. April, EFSA/SC/BOTAN/47rev11. Guidance on safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as ingredients in food supplements. *EFSA J.* 7: 1249.

EFSA (2009b): EFSA Scientific Cooperation (ESCO) Working Group on Botanicals and Botanical Preparations; Advice on the EFSA guidance document for the safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as food supplements, based on real case studies on request of EFSA. *EFSA Journal* 2009; 7(9):280. [104 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2009.280. www.efsa.europa.eu

EFSA (2012). European Food Safety Authority; Compendium of botanicals reported to contain naturally occurring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements. *EFSA Journal* 2012;10(5):2663.

<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2663.pdf>

Europäisches Arzneibuch; 7. Ausgabe; (2011). Band 1, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart; Govi-Verlag-Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn.

Europäisches Arzneibuch; Kommentar (2011). Wissenschaftliche Erläuterung zum Arzneibuch. Govi-Verlag-Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn.

Fachinformation, 2008. Coffeinum N 0,2 g, Rote Liste Service GmbH, Berlin.

Firenzuoli F, Gori L, Galapai C (2005). Adverse reaction to an adrenergic herbal extract (Citrus aurantium). *Phytomedicine*, 12: 247-248

Fugh-Berman A, Myers A (2004) Citrus aurantium, an ingredient of dietary supplements marketed for weight loss: current status of clinical and basic research. *Exp Biol Med* (Maywood) 229:698-704

Haller CA, Benowitz NL, Jacob P 3rd. (2005). Hemodynamic effects of ephedra-free weight-loss supplements in humans. *Am J Med*, 118(9):998-1003

Haller CA, Duan M, Jacob P 3rd, Benowitz N (2008). Human pharmacology of a performance-enhancing dietary supplement under resting and exercise conditions. *Br J Clin Pharmacol*, 65(6):833-840

Hansen DK, Juliar BE, White GE, Pellicore LS (2011) Developmental toxicity of Citrus aurantium in rats. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 92:216-223

Hansen DK, George NI, White GE, Pellicore LS, Abdel-Rahman A, Fabricant D (2012) Physiological effects following administration of Citrus aurantium for 28 days in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 261:236-247

Health Canada (2007). Healthy Living - The Safe Use of Health Products for Weight Loss, It's Your Health, Original: April 2007, Update: May 2008

<http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/iyh-vsv/med/weight-amaigr-eng.php>

Health Canada (2010a). Slimming Beauty Bitter Orange Slimming Capsule (Slimming Beauty), Foreign Product Alert 2010-230, December 16, 2010

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/fpa-ape_2010/2010-230-eng.php

Health Canada (2010b). Notice - Guidelines for the Use of Synephrine in Natural Health Products, January 2010

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodnatur/legislation/docs/notice-synephrine-eng.pdf

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/docs/notice-avis-synephrine-eng.php>

Health Canada (2011a). Synephrine, Octopamine and Caffeine Health Risk Assessment (HRA) Report, Robin Marles, File Number: 172091, Date Review Approved 2011-05-16

<http://www.nutrachem.com/advz/Studies2011/Safety/S1%20Health%20Canada%200511.pdf>

Health Canada (2011b). Synerate: Weight Loss Product Could Cause Serious Adverse reactions, Advisory 2011-01, January 07, 2011

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2011/2011_01-eng.php

Health Canada (2011c). Nutrex Research Lipo 6X: WEIGHT LOSS PRODUCT COULD CAUSE SERIOUS ADVERSE REACTIONS, Advisory 2011-11, January 28, 2011

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2011/2011_11-eng.php

Health Canada (2011d). Synerate: Weight Loss Product Could Cause Serious Adverse reactions, Advisory 2011-01, January 07, 2011

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2011/2011_01-eng.php

Health Canada (2012). Drugs and Health Products, Chemical Substance – Synephrine, 2012-09-10

<http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhp/nd-bdipsn/ingredReq.do?id=1532&lang=eng>

Holmes RO, Tavee J (2008). Vasospasm and stroke attributable to Ephedra-free Xenadrine: Case report. *Military Medicine*, 173, 7: 708-710.

HPRC Dietary Supplements Classification System: Bitter Orange (Synephrine)

http://hprc-online.org/dietary-supplements/files/Monograph_Synephrine.pdf

Hwa J, Perez DM (1996) The unique nature of the serine interactions for alpha 1-adrenergic receptor agonist binding and activation. *J Biol Chem* 271:6322-6327

Jordan R, Midgley JM, Thonoor CM, Williams CM (1987) Beta-adrenergic activities of octopamine and synephrine stereoisomers on guinea-pig atria and trachea. *J Pharm Pharmacol* 39:752-754

Kusu F., Matsumoto K., Arai K., Takamura K. (1996): Determination of Synephrine Enantiomers in Food and Conjugated Synephrine in Urine by High-Performance Liquid Chromatography with Electrochemical Detection. *Analytical Biochemistry* 235, 191–194

Ma G, Bavadekar SA, Schaneberg BT, Khan IA, Feller DR (2010) Effects of synephrine and beta-phenethylamine on human alpha-adrenoceptor subtypes. *Planta Med* 76:981-986

Maguire JJ, Parker WA, Foord SM, Bonner TI, Neubig RR, Davenport AP (2009) International Union of Pharmacology. LXXII. Recommendations for trace amine receptor nomenclature. *Pharmacol Rev* 61:1-8

Martindale: The Complete Drug Reference (2001). Sweetman SC, ed., 37th ed. London, England: Pharmaceutical Press; <http://www.medicinescomplete.com/mc/>

Matolli L, Cangi F, Maidecchi A, Ghiara C, Tubaro M, Traldi P: (2005): A Rapid Liquid Chromatography Electrospray Ionization Mass Spectrometry Method for Evaluation of Synephrine in Citrus aurantium L. Samples. *J. Agric. Food Chem.* 53, 9860-9866

Max Rubner-Institut (MRI) 2008: Nationale Verzehrsstudie II (NVS II), Ergebnisbericht 1, 2 <http://www.was-esse-ich.de/>

McGregor DB, Riach CG, Brown A, Edwards I, Reynolds D, West K, Willington S (1988) Reactivity of catecholamines and related substances in the mouse lymphoma L5178Y cell assay for mutagens. *Environ Mol Mutagen* 11:523-544

Min B, Cios D, Kluger J, White CM (2005). Absence of QTc-interval-prolonging or hemodynamic effects of a single dose of bitter-orange extract in healthy subjects. *Pharmacotherapy*, 25(12):1719-1724.

Moaddeb J, Tofade TS, Bevins MB (2011). Hypertensive urgency associated with Xenadrine EFX use. *Journal of Pharmacy Practice*, 24 (4): 400-403.

Nelson BC, Putzbach K, Sharpless KE, Sander LC (2007) Mass spectrometric determination of the predominant adrenergic protoalkaloids in bitter orange (*Citrus aurantium*). *J Agric Food Chem* 55:9769-9775

NTP/NIEHS. (2004). Bitter orange (*Citrus aurantium* var. *amara*) extracts and constituents (\pm)-p-synephrine [CAS No. 94-07-5] and (\pm)-p-octopamine [CAS No. 104-14-3]. Review of toxicological literature. National Toxicology Program (NTP), National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS), National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, North Carolina 2004, VIII + 73 p.
http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/Chem_Background/ExSumPdf/Bitterorange.pdf

Parra AL, Yhebra RS, Sardiñas IG, Buela LI (2001) Comparative study of the assay of Artemiasalina L. and the estimate of the medium lethal dose (LD50 value) in mice, to determine oral acute toxicity of plant extracts. *Fitomedicine* 8:395-400

Peixoto JS, Comar JF, Moreira CT, Soares AA, de Oliveira AL, Bracht A, Peralta RM (2012) Effects of *Citrus aurantium* (bitter orange) fruit extracts and p-synephrine on metabolic fluxes in the rat liver. *Molecules* 17:5854-5869

Pellati F, Benvenuti S, Melegari M, Firenzuoli F (2002) Determination of adrenergic agonists from extracts and herbal products of *Citrus aurantium* L. var. *amara* by LC. *J Pharm Biomed Anal* 29:1113-1119

Pellati F, Benvenuti S (2007a) Chromatographic and electrophoretic methods for the analysis of phenethylamine [corrected] alkaloids in *Citrus aurantium*. *J Chromatogr A* 1161:71-88

Pellati F, Benvenuti S (2007b): Fast high-performance liquid chromatography analysis of phenethylamine alkaloids in *Citrus* natural products on a pentafluorophenylpropyl stationary phase. *Journal of Chromatography A*, 1165, 58-66

Percy DW, Adcock JL, Conlan XA, Barnett NW, Gange ME, Noonan LK, Henderson LC, Francis PS (2010) Determination of *Citrus aurantium* protoalkaloids using HPLC with acidic potassium permanganate chemiluminescence detection. *Talanta* 80:2191-2195

Richtlinie 2001/113/EG des Rates vom 20. Dezember 2001, über Konfitüren, Gelees, Marmeladen und Maronenkrem für die menschliche Ernährung

Rossato LG, Costa VM, Limberger RP, Bastos ML, Remiao F (2011) Synephrine: from trace concentrations to massive consumption in weight-loss. *Food Chem Toxicol* 49:8-16

Rote Liste (1995) ECV, Editio Cantor, Aulendorf/Württemberg Germany

Santana J, Sharpless KE, Nelson BC (2008) Determination of para-synephrine and meta-synephrine positional isomers in bitter orange-containing dietary supplements by LC/UV and LC/MS/MS. *Food Chemistry* 109:675-682

Schweden

List of plants and plant parts unsuitable for use in food (VOLM), Latest update June -05, eingesehen am 01.10.2012

http://www.slv.se/upload/nfa/documents/food_safety/lists_plants_may_05.pdf

Stephensen CTA, Sarlay MR (2009). Ventricular fibrillation associated with use of Synephrine containing dietary supplement. *Military Medicine*, 174: 1313-1319

Stohs SJ, Preuss HG, Shara M (2011a) A review of the receptor-binding properties of p-synephrine as related to its pharmacological effects. *Oxid Med Cell Longev* 2011:482973

Stohs SJ, Preuss HG, Shara M (2011b) The safety of Citrus aurantium (bitter orange) and its primary protoalkaloid p-synephrine. *Phytother Res* 25:1421-1428

Stohs SJ, Preuss HG, Keith SC, Keith PL, Miller H, Kaats GR (2011c). Effects of p-synephrine alone and in combination with selected bioflavonoids on resting metabolism, blood pressure, heart rate and self-reported mood changes. *International Journal of Medical Sciences*, 8(4): 295-301.

Stohs SJ, und Preuss HG (2012) Stereochemical and pharmacological differences between naturally occurring p-synephrine and synthetic p-synephrine. *J Funct Foods* 4:2-5

Thomas JE, Munir JA, McIntyre PZ, Ferguson MA (2009). STEMI in a 24-year-old man after use of a Synephrine-containing dietary supplement. *Texas Heart Institute Journal*, 36 (6): 586-590

Uckoo RM, Jayaprakasha GK, Nelson SD, Patil BS (2011): Rapid simultaneous determination of amines and organic acids in citrus using high-performance liquid chromatography. *Talanta*. 2011 Jan 15;83(3):948-54

Wheaton T. A. and Stewart I. (1965): Quantitative Analysis of Phenolic Amines Using Ion-Exchange Chromatography¹. *Analytical Biochemistry* 12, 585-592

Zucchi R, Chiellini G, Scanlan TS, Grandy DK (2006) Trace amine-associated receptors and their ligands. *Br J Pharmacol* 149:967-978