

Zimt und Cumarin: eine Klarstellung aus wissenschaftlich-behördlicher Sicht

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)[#]

Thielallee 88–92, D-14195 Berlin

Zusammenfassung

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) erläutert im Rahmen einer Klarstellung zu dem Artikel von *Schmidt und Müller (2007)* die wichtigsten Aspekte der aktuellen Risikobewertung von Cumarin und Zimt sowie grundlegende Prinzipien und Probleme der toxikologischen Bewertung von Pflanzen und Pflanzeninhaltsstoffen. Bei der Risikobewertung von Cumarin leiteten die Europäische Lebensmittelbehörde EFSA und das BfR auf unterschiedlichen Wegen (unter Verwendung von tierexperimentellen Daten bzw. von Humandaten aus der Arzneimittelanwendung) den gleichen Wert für den Tolerable Daily Intake (TDI) von 0,1 mg/kg Körpergewicht täglich ab. Kritischer Endpunkt für die toxische Wirkung von Cumarin ist dabei die Lebertoxizität; für diesen Effekt ist ein kleiner, aber relevanter Teil der Bevölkerung besonders sensibel. Die Risikobewertung von Pflanzen und Pflanzenbestandteilen (z.B. Zimt) muss sich häufig aus Mangel an Daten für das pflanzliche Material an deren toxikologisch problematischen Inhaltsstoffen orientieren. In diesem Zusammenhang werden wichtige Aspekte wie der Einfluss der Pflanzenmatrix oder der Nachweis von möglichen toxischen Wirkungen bei bereits lange als Lebensmittel verwendeten Pflanzen dargestellt. Die in der Öffentlichkeit weit verbreitete Meinung, pflanzliche Inhaltsstoffe seien grundsätzlich weniger toxisch als synthetisch hergestellte Stoffe, kann aus wissenschaftlicher Sicht nicht bestätigt werden.

Summary

As a reply to an article of *Schmidt and Müller (2007)*, the Federal Institute for Risk Assessment (BfR) elucidates main aspects of the current risk assessment of coumarin and cinnamon, as well as fundamental principles and problems of the toxicological assessment of plants and plant ingredients. Regarding risk assessment of coumarin, the European Food Safety Authority (EFSA) and the BfR derived the same numerical value for a Tolerable Daily Intake (TDI) of 0.1 mg/kg body weight, using different ways (use of experimental data from animals and of human data from medicinal treatment, respectively). Critical endpoint for the toxic response of coumarin is hepatotoxicity; for this effect, a small but relevant part of the population is particular sensitive. Risk Assessment of plants and plant components (for example cinnamon) frequently has to consider their toxicologically relevant ingredients, as data on the plant material is often missing. In this regard, important aspects are presented, e.g. an influence of the plant matrix or the proof of possible toxic effects of food already in use for a long time. The widespread public opinion that plant ingredients in general are less toxic compared to synthetic substances, cannot be confirmed from a scientific point of view.

Keywords: Cumarin, Zimt, Pflanzenmatrix, Toxikologie, Risikobewertung / Coumarin, cinnamon, plant matrix, toxicology, risk assessment

Einleitung

Im Augustheft der *Deutschen Lebensmittel-Rundschau* findet sich unter dem Titel „Zimt und Cumarine: bittere ‚Wahrheiten‘ – Beitrag zur Extrapolation von Risiken“ ein Artikel (*Schmidt und Müller, 2007*), in dem die Autoren zur aktuellen Diskussion um Zimt und Cumarin Stellung nehmen und dabei grundsätzlich die gängige Risikobewertung von Pflanzeninhaltsstoffen in Frage stellen. Aus der gleichen Quelle war bereits im Dezember 2006 ein offener Brief an das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) gerichtet worden, der unter der Rubrik „Kontrovers diskutiert“ auf der Homepage des Instituts (www.bfr.bund.de) zusammen mit der Erwiderung des BfR nachgelesen werden kann. In dem jetzt erschienenen Artikel findet sich erneut eine Vielzahl von wissenschaftlich unkorrekten Darstellungen, unzulässigen Interpretationen und unbewiesenen Behauptungen, die aus Sicht der wissenschaftlichen Risikobewertung für die Leser der *Deutschen Lebensmittel-Rundschau* eine ausführliche Richtigstellung der wesentlichen Punkte erforderlich machen. Dies erfolgt vorwiegend am Beispiel der Risikobewertung von Zimt und Cumarin, es wird aber auch auf grundsätzliche Aspekte eingegangen, die im Zusammenhang mit der Bewertung von pflanzlichen Inhaltsstoffen von Interesse sind. Die ausführlichen Berichte des BfR zu Cumarin und Zimt sind im Internet verfügbar (BfR, 2006 a,b). Eine Auseinandersetzung mit dem seitens der Autoren ebenfalls aufgegriffenen Thema „Furocumarine“ würde den Rahmen dieser Darstellung sprengen; das BfR verweist für interessierte Leser daher auf die Stellungnahme der Senatskommission zur Beurteilung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Lebensmitteln (SKLM) der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zu Furocumarinen (SKLM, 2004).

Was ist Cumarin?

Cumarin ist ein Duft- und Aromastoff, der sich als sekundärer Inhaltsstoff in bestimmten Pflanzen findet. Besonders hohe Konzentrationen (bis zu 10 %) sind in der Tonkabohne (spanisch *cumarú*) enthalten, die der Substanz den Namen gab und aus der sie im Jahr 1822 erstmals isoliert wurde. In höheren Konzentrationen findet sich Cumarin im Waldmeister in glykosidisch gebundener Form, aus der es beim

[#] Korresp. Autor: Dr. Klaus Abraham, E-Mail: Klaus.Abraham@bfr.bund.de

Trocknen abgespalten wird: dann entwickeln die Blätter den typischen Geruch, der vom Cumarin dominiert wird. Hohe Cumarin-Konzentrationen finden sich in der Rinde des Cassia-Zimtbaums (*Cinnamomum aromaticum*), die in getrockneter Form als Zimt in Stangen- oder Pulverform ein beliebtes Gewürz ist, insbesondere zu Weihnachten. Die seit Herbst 2006 von den Überwachungsbehörden der Bundesländer durchgeführten Messungen (ca. 270 Proben) ergaben einen Median-Wert von ca. 3000 mg/kg (0,3%), in der Spitze wurden knapp 8800 mg/kg gemessen. Im Gegensatz dazu enthält der überwiegend aus Sri-Lanka stammende Ceylon-Zimt Cumarin nur in Spuren (nach „Deutschem Arzneibuch“ weniger als 8 mg/kg). Letztgenannte Zimtart enthält relativ hohe Konzentrationen an Eugenol, das sich im Cassia-Zimt typischerweise nur in Spuren findet. Die unterschiedliche Zusammensetzung bezüglich Cumarin und Eugenol ist verantwortlich für Differenzen im Aroma von Ceylon- und Cassia-Zimt, das Kenner unterscheiden können. Aroma-bestimmend für Zimt ist sein ätherisches Öl mit dem Hauptbestandteil Zimtaldehyd, das in beiden Zimtarten mit hohem Gehalt vorkommt.

Andere Lebensmittel enthalten nach heutigen Erkenntnissen keine nennenswerten Konzentrationen von Cumarin. Wissenschaftlich unzutreffend ist die Feststellung von *Schmidt* und *Müller*, dass es neben Cassia-Zimt andere Cumarin-Quellen gibt, die wesentlich zur Exposition beitragen: „Die Debatte um Zimt lenkt zudem von der Tatsache ab, dass Cumarin ein regulärer Bestandteil vieler gängiger Lebensmittel ist. Beispielhaft genannt seien Pfefferminze, Erdbeeren und andere Früchte, Sesamkörner, Grün- und Schwarzte, Sojaprodukte und Chicoree.“ Jüngst ist eine Arbeit (*Rychlik*, 2007) erschienen, in der mit sehr empfindlicher Technik (Stabilisotopenverdünnungsanalyse) die Cumarin-Gehalte in verschiedenen Pflanzen bzw. Lebensmitteln untersucht wurden. Während in Zimt und zimthaltigen Lebensmitteln die bereits bekannten Gehalte bestätigt wurden, fanden sich die nachfolgenden Cumarin-Gehalte in Einzelproben von grünem Tee (Pulver: 0,21 mg/kg), Pfefferminze (ätherisches Öl: 0,30 mg/kg), Koriander (ätherisches Öl: 0,30 mg/kg), Zitrone (ätherisches Öl: 3,86 mg/kg), Kamille (ätherisches Öl: 3,23 mg/kg), Dill (ätherisches Öl: 0,21 mg/kg); die Cumarin-Gehalte in Heidelbeere, Johannisbeeren und Karotten lagen unterhalb der Bestimmungsgrenze. Höhere Gehalte (außer in Cassia-Zimt und daraus hergestellten Lebensmitteln) fanden sich nur im ätherischen Lavendel-Öl (124 mg/kg), in einer Kleeart (Schabzigerklee: 37 mg/kg) und im bereits oben erwähnten Waldmeister (203 mg/kg), der wegen der Cumarin-Problematik von Maibowle bereits in den 1990er Jahren in der Diskussion war.

Somit ist Cassia-Zimt, der derzeit von der Lebensmittelindustrie ganz überwiegend verwendet wird, die einzige relevante Cumarin-Quelle im Lebensmittelbereich. Diese hat allerdings steigende Bedeutung, wie die deutschen Importzahlen der letzten Jahre (2000: 1433 Tonnen, 2005: 2267 Tonnen; Angaben des Fachverbandes der Gewürz-

industrie e.V., www.gewuerzindustrie.de) sowie die Entwicklung neuer Lebensmittelprodukte (z.B. Zimt-Cerealien) belegen.

Am Rande sei hier erwähnt, dass Cumarin als Duftstoff in kosmetischen Produkten ohne Beschränkung enthalten sein darf. Dies ist von Bedeutung, weil Cumarin im Vergleich zu vielen anderen Substanzen sehr gut über die Haut in den Körper aufgenommen wird. Bei Konsumenten, die entsprechende Produkte verwenden, trägt es entsprechend zur Gesamt-Exposition gegenüber Cumarin bei. Dabei ist im Vergleich zum oralen Aufnahmeweg von einer anderen Pharmakokinetik auszugehen, bedingt durch die langsamere Resorption und den fehlenden First-Pass-Effekt in der Leber. Die Aussage von *Schmidt* und *Müller* zur dermalen Cumarin-Exposition („Cumarin-haltige Kosmetika tragen somit nicht zur Exposition der Verbraucher gegenüber Cumarin bei“) ist wissenschaftlich unzutreffend.

Geschichte der Regulierung von Cumarin

Nach erstmaliger chemischer Synthese im Jahr 1868 und erstmaliger Vermarktung im Jahre 1876 fand Cumarin in der Folgezeit breite Anwendung in der Lebensmittel- und Kosmetikindustrie. In den 1950er Jahren wurde tierexperimentell die lebertoxische Wirkung von Cumarin entdeckt, die zu einem Verbot des Einsatzes der isolierten Substanz im Lebensmittelbereich führte (zunächst 1954 in den USA). In den 1970er Jahren wurde zudem ein kanzerogenes Potenzial von Cumarin im Tierversuch entdeckt. Lange Zeit wurde dabei von einem genotoxischen Mechanismus ausgegangen, bei dem die Ableitung einer Schwellendosis, unterhalb der kein Risiko einer Krebsentstehung besteht, nicht möglich ist. Für solche Substanzen gilt im Lebensmittelbereich das ALARA-Prinzip (As Low As Reasonably Achievable), d. h. der Grundsatz, die Exposition so weit möglich zu minimieren. Entsprechend wurde im Jahr 1988 auf EU-Ebene mit der Richtlinie 88/388/EWG ein Höchstgehalt für Cumarin in Lebensmitteln von 2 mg/kg festgelegt (bedingt durch die Verwendung von Aromen oder anderer aromatisierender Zutaten, die diese Stoffe von Natur aus enthalten). Dieser Höchstgehalt entsprach der damaligen analytischen Nachweisgrenze für Cumarin; Ausnahmen mit höheren Höchstgehalten wurden für Karamell-Süßwaren, Kaugummi und alkoholische Getränken festgelegt. Diese Regulierung ist weiterhin in Kraft.

Auf wissenschaftlicher Ebene hatte sich in der EU in den 1990er Jahren das „Scientific Committee on Food“ (SCF) 1994 und 1999 mit der toxikologischen Bewertung von Cumarin beschäftigt (die Opinions sind Teil der EFSA-Stellungnahme von 2004, siehe unten). Das Komitee bestätigte die Einschätzung von Cumarin als genotoxisches Kanzerogen, und schlug entsprechend der verbesserten analytischen Nachweisgrenzen einen Höchstgehalt von 0,5 mg/kg vor. Eine Änderung dieser Einschätzung erfolgte im Jahr

2004, als das AFC-Panel (Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food, Folgekomitee des SCF) der Europäischen Lebensmittelbehörde EFSA aufgrund neu vorgelegter Daten den Verdacht der Genotoxizität als ausgeräumt ansah. Entsprechend war es erstmals möglich, vom ALARA-Prinzip abzugehen und für Cumarin einen Wert für einen „Tolerable Daily Intake“ (TDI) abzuleiten (siehe nachfolgende Darstellung). Auf EU-Ebene finden derzeit Beratungen bezüglich des geplanten neuen Aromenrechts statt. In welcher Weise Cumarin in dieser Regulierung berücksichtigt werden wird, ist derzeit offen. Aufgrund seiner Risikobewertung empfiehlt das BfR zum Schutz von Verbrauchern, die viel Zimt und zimthaltige Lebensmittel verzehren, dringend eine weiterbestehende Regulierung. Das Institut hat daher neue Cumarin-Höchstwerte für verschiedene zimthaltige Lebensmittel vorgeschlagen, die von den jeweiligen Verzehrsmengen dieser Lebensmittel abhängig sind.

Cumarin-Bewertung durch die EFSA (2004)

Nach der genannten Neubewertung von Cumarin durch das AFC-Panel der EFSA wurde erstmals die Ableitung eines TDI-Wertes möglich. Dabei wurden die tierexperimentellen Befunde zu allen bekannten toxischen Effekten von Cumarin bewertet. Die Lebertoxizität wurde als derjenige Effekt identifiziert, für den die höchste Empfindlichkeit bei Säugtieren besteht (relevanter Endpunkt). Entsprechend dem üblichen Vorgehen bei der Ableitung von tolerablen Aufnahmemengen für den Menschen bezüglich toxischer Verbindungen wurde die für diesen Effekt empfindlichste Spezies identifiziert (Beagle-Hunde, Studie von *Hagan et al.*, 1967). Das aus dieser Untersuchung abgeleitete Dosis-Niveau, das keine adversen Effekte mehr auslösen konnte (No-Adverse-Effect-Level, NOAEL), wurde mit 10 mg/kg Körpergewicht festgestellt. Durch Anwendung eines Interspezies-Faktors von 10 (Berücksichtigung der möglicherweise größeren Empfindlichkeit des Menschen) und eines Intraspezies-Faktors von 10 (Berücksichtigung der unterschiedlichen Empfindlichkeit innerhalb der Bevölkerung) wurde ein TDI-Wert von 0,1 mg/kg Körpergewicht täglich abgeleitet. Diese genannten Sicherheitsfaktoren von jeweils 10 sind die international üblicherweise verwendeten Faktoren, wenn keine Erkenntnisse vorliegen, dass auch niedrigere Faktoren die bestehenden Unsicherheiten ausreichend berücksichtigen würden. Dieses Vorgehen findet sowohl Anwendung bei synthetischen, in der Natur nicht vorkommenden Stoffen wie auch bei natürlicherweise vorkommenden Stoffen (siehe ausführliche Betrachtung weiter unten). Es wird angewendet, wenn (wie sehr häufig) nur Toxizitätsdaten aus Tierversuchsstudien vorliegen, aber keine ausreichenden, quantitativ nutzbaren Erfahrungen beim Menschen. Die bei unzureichender Datenlage durch entsprechend große Sicherheitsfaktoren berücksichtigten Unsicherheiten in der Bewer-

tung der Risiken für den Menschen eröffnen oft Interpretationsspielräume und bieten Anlass für Diskussionen, ob nicht auch kleinere Faktoren ausreichen würden (siehe unten: die Sicht von *Felter et al.* (2006) bei der Bewertung von Cumarin). Diese Diskussion greifen auch *Schmidt* und *Müller* auf, indem sie Argumente für eine Reduktion des Interspezies-Faktors zitieren, obwohl sie an anderer Stelle äußern, dass „*Risikofaktoren auf pflanzliche Sekundärstoffe kaum anwendbar*“ seien. Eine wissenschaftlich fundierte Begründung für die letztgenannte Aussage wird von den Autoren nicht gegeben, auch erläutern sie nicht, wie aus ihrer Sicht ein besser geeignetes Verfahren aussehen könnte.

Die Risikobewertung des BfR (2006): Berücksichtigung von Humandaten

Die soeben dargestellte Ableitung eines TDI-Wertes aus tierexperimentellen Daten ist nötig, wenn keine oder nicht ausreichende Humandaten vorliegen. Im Fall von Cumarin jedoch gibt es diese Humandaten, die aus Erfahrungen mit dem Einsatz von Cumarin als Medikament stammen. In den 1980er Jahren wurde die Substanz in verschiedenen Ländern insbesondere zur Behandlung von Ödemen durch venöse (chronische venöse Insuffizienz) und lymphatische (Lymphödem) Abflussstörungen zugelassen. Bei behandelten Patienten fanden sich Zeichen der Hepatotoxizität, die bis zum Leberversagen unterschiedlicher Ausprägung einschließlich möglicher Todesfolge gingen (z.B. WHO, 1995). Diese Wirkung war innerhalb von Wochen bis maximal sechs Monate nach Therapiebeginn erstmals zu beobachten. Daraufhin wurden diese Präparate in den 1990er Jahren in mehreren Ländern (Australien, Belgien, Frankreich und Kanada) vom Markt genommen. In Deutschland wurde ein Stufenplanverfahren eingeleitet, das Ende 2005 zur Versagung der Nachzulassung führte. Die Ursache der erhöhten Empfindlichkeit bei einem kleinen Teil der Bevölkerung ist noch nicht gefunden (diskutiert wird insbesondere eine eingeschränkte Entgiftungskapazität in der Leber, eindeutige Belege für diese Hypothese fehlen jedoch bisher). Dem BfR lag für die Bewertung von Cumarin ein Gutachten der Universität Bonn aus dem Jahr 1999 vor, das im Auftrag des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die bis dahin vorliegenden 82 internationalen Fallmeldungen auswertete. Dieses „Sachverständigengutachten zu Beurteilung von Cumarin in Arzneimitteln in Bezug auf lebertoxische Wirkung beim Menschen“ wurde auf Bitte des BfR jetzt für die Öffentlichkeit freigegeben (Interessierte können es beim BfArM anfordern). Aus diesem Gutachten und aus anderen Publikationen ergibt sich derzeit folgendes Bild der Lebertoxizität von Cumarin beim Menschen: Ein kleiner Teil der Bevölkerung (Anteil im einstelligen Prozentbereich) ist empfindlich für die lebertoxische Wirkung von Cumarin, die bei diesen Menschen in Abhängigkeit von der gegebenen Dosis von erhöhten Leberenzym-Werten im

Blutserum über klinische Zeichen der Hepatitis (Gelbsucht) bis hin zum Leberversagen reichen kann. Da nur dieser Teil der Bevölkerung empfindlich ist, besteht keine eindeutige Dosisabhängigkeit in Bezug auf die Häufigkeit entsprechender Nebenwirkungen. Üblicherweise erfolgen bei zugelassenen Medikamenten Nebenwirkungsmeldungen nur sporadisch und bei schweren Erkrankungen. Die genauere Ermittlung des Anteils empfindlicher Menschen in der Bevölkerung kann daher nur in kontrollierten Studien erfolgen, bei denen auch regelmäßige Blutentnahmen zur Feststellung erhöhter Leberenzym-Werte im Blutserum vorgenommen werden. Derzeit liegen zwei Studien vor, die diese Bedingungen erfüllen (Loprinzi et al., 1999 und Schmeck-Lindenau et al., 2003). Sie lassen wie erwähnt auf einen Anteil im einstelligen Prozentbereich schließen, der bei einer Bewertung im Lebensmittelbereich auf jeden Fall zu berücksichtigen ist. Eine Erhöhung von Leberenzym-Werten im Blutserum als Ausdruck einer Leberschädigung ist im Lebensmittelbereich als relevanter Effekt anzusehen (auch ohne klinische Krankheitszeichen). Dies ist somit anders als im Arzneimittelbereich, in dem in einem solchen Fall eine Fortsetzung der Therapie unter Kontrolle der Labor-Parameter bei entsprechendem Nutzen für den Patienten möglich ist (auf die unterschiedlichen Prinzipien bei Lebens- und Arzneimitteln wird später eingegangen).

Die vom BfR vorgenommene quantitative Risikobewertung von Cumarin stützt sich auf die in oben genanntem Gutachten dokumentierte Dosierung von 25 mg Cumarin täglich, die bereits zu einer Leberschädigung und damit zu einem deutlichen Effekt führte. Für ein Fünftel dieser Dosis ist bei Zugrundelegung einer typischen Dosis-Wirkungs-Kurve mit hoher Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass auch bei empfindlichen Personen keine Beeinträchtigung der Leber mehr erfolgt (die Anwendung eines Intraspezies-Faktors war nicht erforderlich, da die empfindlichsten Menschen bei diesem Vorgehen bereits berücksichtigt werden). Somit ergibt sich eine als unbedenklich anzusehende Dosierung von 5 mg Cumarin täglich, entsprechend einem TDI-Wert von ca. 0,1 mg/kg Körpergewicht täglich (bei Berücksichtigung des Körpergewichts von Erwachsenen). Der vom BfR abgeleitete TDI-Wert ist mit dem der EFSA identisch, der durch die Verwendung eines Gesamt-Sicherheitsfaktors von 100 zustande kam. Insofern liegt hier ein Beispiel vor, dass hohe Sicherheitsfaktoren bei der Ableitung von TDI-Werten aus tierexperimentellen Daten durchaus ihre Berechtigung haben. Nach Ansicht des BfR steht der TDI-Wert mit Blick auf die berücksichtigten Humandaten auf einer soliden wissenschaftlichen Basis.

Den Bemerkungen von Schmidt und Müller zur Risikobewertung des BfR muss in mehreren Punkten widersprochen werden. So schreiben sie: „Der extrem niedrige Grenzwert des BfR kommt durch die Anwendung von Sicherheitsfaktoren zustande“. Wie gerade dargelegt, hat das BfR für seine Ableitung des TDI-Wertes aus Humandaten keine Sicherheitsfaktoren benutzen müssen. Dies war bei der Ablei-

tung aus tierexperimentellen Daten erforderlich, wie sie die EFSA vorgenommen hat. Diese Bewertung wird im Artikel von Schmidt und Müller aber mit keinem Wort erwähnt. Die EFSA ist jedoch für wissenschaftliche Bewertungen im Lebensmittelbereich die oberste europäische Instanz. Angesichts der vorliegenden Humandaten zur Toxizität von Cumarin bleibt auch die Äußerung der Autoren wissenschaftlich nicht haltbar, dass „die Giftigkeit von Cumarin für den Menschen generell in Frage zu stellen ist“.

Schmidt und Müller stellen zudem die Verzehrsempfehlung von maximal vier Zimtsternen bei Kleinkindern in Frage, indem sie die wesentliche Information „pro Tag“ nicht erwähnen und von einer unbedenklichen „Akutdosis“ sprechen. Hier ist zu ergänzen, dass die im Gutachten der Universität Bonn ausgewerteten Fallberichte ergaben, dass die empfindlichsten Personen bereits nach gut zweiwöchiger Cumarin-Gabe mit einer Hepatitis reagierten (bei einer Dosierung von 30 mg Cumarin täglich). Der TDI-Wert gilt zwar für eine lebenslange tägliche Aufnahme; das Auftreten von toxischen Effekten bei Überschreitungen dieses Wertes hängt jedoch nicht nur von der Dosis und der Dauer ab, sondern auch von der Art des Effektes: Bei dem subakuten Effekt „Lebertoxizität“ kann ein (leichtes) Überschreiten des TDI-Wertes nicht für Wochen toleriert werden. Daher ist der oft gemachte Hinweis, es handle sich bei Weihnachtsgebäck doch um Saisonware, die nicht das ganze Jahr über verzehrt werde, kein Argument für die Unbedenklichkeit hoher Cumarin-Gehalte in Zimtgebäck.

Anmerkungen zur Publikation von Felter et al. (2006)

In der gegenwärtigen Diskussion um Cumarin wurde häufiger die Publikation von Felter et al. (2006) zitiert mit dem Hinweis, es würden neuere Daten vorliegen mit Bezug auf die EFSA-Bewertung von 2004. Tatsächlich handelt es sich jedoch bei der Arbeit von Felter et al. um eine Stellungnahme, in der die wissenschaftlichen Daten zu Cumarin aus den letzten Jahrzehnten zusammengefasst werden. Die zitierte Literatur wurde auch von der EFSA bzw. vom SCF berücksichtigt; neuere Erkenntnisse, die eine andere Sicht der Cumarin-Toxizität notwendig machen würden, wurden in den letzten Jahren nicht publiziert.

Felter et al. (2006) leiten wie die EFSA aus tierexperimentellen Daten einen TDI-Wert ab. Sie nutzen jedoch nicht wie die EFSA eine Hunde-Studie als Basis, sondern eine Ratten-Studie, aus der sie einen im Vergleich höheren NOAEL-Wert für Cumarin (16 mg/kg Körpergewicht) identifizieren. Zudem reduzieren sie den Sicherheitsfaktor für die Extrapolation auf den Menschen von 10 auf 2,5. Auf diese Weise leiten sie einen TDI-Wert von 0,64 mg/kg Körpergewicht ab. Eine differenzierte Auseinandersetzung mit dieser Argumentation würde den Rahmen dieses Artikels sprengen; zusammengefasst ist festzustellen, dass Felter et al. Spielräume der wissenschaftlichen Interpretation bei dieser Art

der TDI-Ableitung nutzen (bezüglich der Auswahl der Tierstudie und des Sicherheitsfaktors). Die Autoren *Schmidt* und *Müller* jedoch nehmen Informationen häufig einseitig oder sogar falsch wahr; dies zeigt sich besonders deutlich bei ihrer Interpretation des von *Felter et al.* abgeleiteten TDI-Wertes von 0,64 mg Cumarin pro kg Körpergewicht: Sie zitieren *Felter et al.* mit der Aussage, dass dies ein „*extrem konservativer Grenzwert*“ sei, und dass „*wegen der für den Menschen nicht nachgewiesenen Toxizität von Cumarin die echte Untergrenze vermutlich um Größenordnungen über den aus Tierversuchen an Ratten abgeleiteten 0,6 mg/kg Körpergewicht liegt*“. Tatsächlich haben *Felter et al.* jedoch geschrieben: „*This is likely a conservative value as the clinical database suggests that most humans can tolerate far higher exposures to coumarin without any adverse effects.*“ Selbst *Felter et al.* sind also vorsichtig und bezeichnen ihren TDI-Wert als „wahrscheinlich konservativ“; sie sind auch nicht der Meinung, dass die Toxizität von Cumarin für den Menschen nicht nachgewiesen ist, sondern geben den (zutreffenden) Hinweis darauf, dass die meisten Menschen deutlich höhere Dosierungen von Cumarin als Medikament tolerieren können. Dies kann jedoch für die Risikobewertung von Cumarin nicht zugrunde gelegt werden, weil ein kleiner, aber relevanter Teil der Bevölkerung eine wesentlich höhere Empfindlichkeit bezüglich lebertoxischer Wirkungen hat. Wie oben dargelegt, gibt es bereits dokumentierte Fälle von Lebertoxizität bei einer täglichen Dosis von 25 mg Cumarin, entsprechend einer Dosis von 0,42 mg/kg Körpergewicht bei einem 60 kg-schweren Erwachsenen. Daran wird deutlich, dass der von *Felter et al.* abgeleitete TDI-Wert zu hoch ist.

Der Einfluss der Pflanzenmatrix: Cumarin in Zimt

Die Autoren *Schmidt* und *Müller* adressieren in ihrem Artikel mehrfach die Frage, ob denn bei gleicher Dosierung Cumarin in Cassia-Zimt die gleiche Wirkung hat wie bei Gabe von Cumarin als Reinsubstanz. Dies ist tatsächlich eine interessante Frage, die grundsätzlich bei allen Inhaltsstoffen zu stellen ist, die als Teil einer komplexen Pflanzenmatrix verzehrt werden. Mit diesem Problem hat sich im Jahr 2006 auch die Senatskommission zur Beurteilung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Lebensmitteln (SKLM) der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) beschäftigt (SKLM, 2006). Hier werden die möglichen Einflussfaktoren beschrieben, die insbesondere die Bioverfügbarkeit und die Wirkung des Inhaltsstoffs verändern können. Dabei ist grundsätzlich neben einer unveränderten Wirkung sowohl eine Verminderung als auch eine Steigerung der Wirkung denkbar. Die SKLM stellt weiterhin fest: „Voraussagen sind nur schwer möglich und ein Einfluss der jeweiligen Lebensmittelmatrix sollte deshalb im Einzelfall durch entsprechende Untersuchungen abgeklärt werden.“ Solche Untersuchungen liegen jedoch für Cumarin bzw. Cassia-Zimt nicht

vor, hier besteht noch Forschungsbedarf. Die SKLM trifft hierzu die grundsätzliche Feststellung: „In Abwesenheit von Daten über den Einfluss der jeweiligen Inhaltsstoffe und der jeweiligen Matrix des Lebensmittels müssen sie [toxische Wirkungen, die mit den isolierten Inhaltsstoffen beobachtet wurden] jedoch aus Vorsorgegründen als Grundlage für Risikoabschätzungen herangezogen werden.“ Sollten in Zukunft für Cumarin und Cassia-Zimt diesbezügliche Erkenntnisse gewonnen werden, sind diese selbstverständlich bei der Risikobewertung von Cumarin bzw. von Zimt zu berücksichtigen.

Tierexperimentelle Untersuchungen mit hohen Dosen von Zimt zur Ermittlung der Letaldosis, wie sie von *Schmidt* und *Müller* zitiert werden, sind zur Klärung der aufgeworfenen Frage nicht sinnvoll. Hierzu stellt die SKLM fest: „Tierexperimentelle Studien, in denen der betreffende Stoff als natürlicher Bestandteil im Lebensmittel verabreicht wird, sind für eine Risikoabschätzung dagegen in der Regel wenig geeignet, da das Lebensmittel nicht ausreichend hoch verabreicht werden kann ohne dass unerwünschte Folgen wie Ernährungsungleichgewichte auftreten.“

Auch das AFC-Panel der EFSA (2007) hat sich kürzlich zu Matrix-Effekten entsprechend geäußert: „The Panel commented that it was plausible that the expression of the inherent toxicity of a naturally occurring substance could be modified by the matrix (the herb and spice) in which it was present. Depending on the mechanism of action, this could result in the toxicity being unchanged, reduced or even increased. In the Panel’s view research on individual substance/matrix interactions cannot be used to draw general conclusions about herbs and spices under all conditions of use, ingestion and metabolism.“

Zimt-Verzehr für den Menschen auch bei höheren Verzehrsmengen untoxisch?

Die Autoren *Schmidt* und *Müller* argumentieren, dass keine dokumentierten Fälle von toxischen Wirkungen von Zimt beim Menschen vorliegen würden, in den USA würde der GRAS-Status (Generally Recognized As Safe) bestehen. Diesen Status jedoch haben – ohne weitere wissenschaftliche Prüfung – alle Lebensmittel erhalten, die vor dem Jahr 1958 benutzt wurden, basierend allein auf der allgemein gewonnenen Erfahrung. Hier ist jedoch die Frage zu stellen, wie toxische Wirkungen infolge des Verzehrs von Zimt damals hätten bemerkt werden können. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund, dass Zimt über Jahrhunderte sehr kostbar war, und nur gelegentlich und in kleinen Mengen verzehrt wurde.

Grundsätzlich ist bei dieser Frage festzustellen, dass es für Lebensmittel im Gegensatz zu Arzneimitteln kein Meldesystem gibt, in dem Verdachtsfälle von toxischen Wirkungen gesammelt werden. Ein Verdacht kann sich z.B. ergeben, wenn ein Lebensmittel oder Medikament neu eingeführt

wird und ein seltener Effekt plötzlich deutlich häufiger auftritt. Eine Leberentzündung (Hepatitis) ist jedoch vergleichsweise häufig und kann viele Ursachen haben. Bei der differenzialdiagnostischen Abklärung bleibt nach Ausschluss anderer Ursachen häufig der Verdacht auf eine „toxische Hepatitis“, d. h. die Erkrankung ist möglicherweise durch eine chemische Verbindung hervorgerufen. Oft kann jedoch bei der Befragung des Patienten keine verdächtige Substanz ermittelt werden. Wenn Zimt – wie es derzeit der Fall ist – nicht in der Liste von möglichen Agenzien mit lebertoxischem Potenzial aufgeführt ist, kann ein möglicher Zusammenhang mit dem Verzehr von Zimt auch nicht festgestellt werden. Wie groß die Zahl möglicherweise nicht aufgedeckter Fälle ist, kann natürlich nicht abgeschätzt werden. Im Zusammenhang mit der Wirkung von Cumarin geht es jedoch nicht nur um mögliche Fälle von klinisch manifester Hepatitis, sondern auch um solche von erhöhten Leberenzym-Werten im Blutserum (ohne klinische Symptome, wie bei Routine-Untersuchungen relativ häufig feststellbar). Dies ist in Bezug auf die Bewertung von Lebensmitteln ein relevanter Effekt. Ein möglicher Zusammenhang zwischen starkem Verzehr von Zimt/zimthaltigen Lebensmitteln und erhöhten Leberenzym-Werten im Blutserum kann aber nur durch eine entsprechend konzipierte Studie festgestellt werden. Eine solche Untersuchung gibt es bisher nicht.

„Schadstoffe“ und natürliche Inhaltsstoffe

Die Autoren *Schmidt* und *Müller* differenzieren in ihrem Artikel „Schadstoffe“ (gemeint sind vermutlich synthetische chemische Substanzen, die in der Natur nicht vorkommen) und natürliche Pflanzeninhaltsstoffe, die unterschiedlich zu bewerten seien. Sie sind der Meinung, dass neuere Bewertungskonzepte wie „Margin of Exposure“ (MoE) oder „Threshold of Toxicological Concern“ (TTC) nur für „Schadstoffe“ gelten würden. Sie sind der irrümlichen Ansicht, dass diese Konzepte darauf ausgelegt seien, „den Kontakt mit einem Schadstoff so weit wie möglich zu reduzieren.“ Dies trifft jedoch nur auf das ALARA-Prinzip zu. So wird z. B. das TTC-Konzept in modifizierter Form zur Bewertung von Aromastoffen eingesetzt, für die bisher keine ausreichenden toxikologischen Daten vorliegen.

Schmidt und *Müller* schließen sich hier offenbar der in weiten Teilen der Bevölkerung anzutreffenden Meinung an, von der Natur produzierte Stoffe seien grundsätzlich gesünder bzw. unbedenklicher als synthetisch hergestellte. Dem ist aus wissenschaftlicher Sicht jedoch nicht zuzustimmen. Bereits im Jahr 1990 hatte der Entwickler des Ames-Tests, Bruce Ames, in einem Artikel (Titel: „Dietary pesticides (99.99 % all natural)“) auf den Umstand hingewiesen, dass die ganz überwiegende (gewichtsbezogene) Menge der Pestizide in unserer Ernährung natürlichen Ursprungs ist (*Ames et al.*, 1990). Viele dieser natürlichen Pestizide wurden (im Gegensatz zu den synthetisch hergestellten Verbindungen) bisher

nicht auf ihre toxikologischen Eigenschaften hin überprüft; bei denen, die getestet wurden, zeigte sich ein auffällig hoher Anteil mit kanzerogenen und mutagenen Eigenschaften. Dies ist auch nicht verwunderlich, haben Pflanzen diese Substanzen doch im Lauf der Evolution zu ihrem Selbstschutz entwickelt (sogenannte Fraßgifte, wie z. B. auch Cumarin). Erst kürzlich (Juli 2007) hat das BfR ein Verbraucherschutz-Forum zum Thema „Pflanzliche Stoffe – gesund und giftig zugleich?“ veranstaltet. Die Präsentationen dieser Veranstaltung sind auf der Internetseite des Instituts (www.bfr.bund.de) abrufbar.

Die Autoren *Schmidt* und *Müller* versuchen, die bei pflanzlichen Inhaltsstoffen lauenden Risiken insgesamt in den Bereich des Unbedeutenden zu schieben: „*Diskussionen mit ähnlich abstrusen Zügen wurden in der jüngsten Vergangenheit bereits um Morphingehalte in Backwaren mit Mohnsamen, um die vermuteten Gefahren durch Estragol in Estragon, oder durch Methylichavicol in Basilikum geführt.*“ Bezüglich der Problematik der Aufnahme von Morphin aus mit Opium-Alkaloiden kontaminierten Mohnsamen und deren Zubereitungen, die zu Vergiftungsfällen nach Verzehr entsprechender Lebensmittel führte, verweist das BfR auf seinen Bericht aus dem Jahr 2005 (*BfR*, 2005) und die Präsentation beim oben genannten Forum zu pflanzlichen Stoffen des BfR. Bezüglich der Problematik von genotoxischen Pflanzeninhaltsstoffen ist zunächst festzustellen, dass es sich bei Estragol und Methylchavicol um die gleiche Substanz handelt. Die wissenschaftliche Diskussion um die Risiken durch Verbindungen wie Estragol, Safrol oder Methyl-eugenol wird sicher auch in den nächsten Jahren anhalten. Denen, die in diesem Zusammenhang gerne von „theoretischen“ und „hypothetischen“ Risiken sprechen, sei die Geschichte der Aristolochiasäure empfohlen, einer mutagenen und kanzerogenen Verbindung. Diese Geschichte wurde jüngst um ein wichtiges Kapitel erweitert:

Beispiel Balkan-Nephropathie

In der Donauregion tritt als endemische Nierenerkrankung die sogenannte Balkan-Nephropathie auf. Es handelt sich um eine chronische tubulointerstitielle Erkrankung, die in hohem Maße mit einem Urothel-Karzinom assoziiert ist. Es erkranken nur Menschen, die mehr als 15 Jahre in der Region gewohnt haben. Epidemiologische Untersuchungen hatten eine genetische Ursache der Erkrankung ausgeschlossen, umweltbedingte Faktoren (z. B. das Mykotoxin Ochratoxin A) konnten jedoch bis vor kurzem nicht als kausal identifiziert werden. Ein identisches Krankheitsbild war in den 1990er Jahren bei belgischen Frauen aufgefallen, die ein chinesisches Schlankheitsmittel eingenommen hatten. Es war irrümlich aus „Guang Fang Ji“ (*Aristolochia fangchi*) statt aus dem unbedenklichen „Han Fang Ji“ (*Stephania tetrandra*) hergestellt worden (*Nortier et al.*, 2000). Aus dieser Beobachtung entstand die Hypothese, dass eine weitere ari-

stolochiasäurehaltige Pflanze, nämlich die Osterluzei (*Aristolochia clematitis*) der Schlüssel zum Verständnis der Ursache der Balkan-Nephropathie sein könnte. Die Pflanze wächst in der Balkan-Region auch auf Weizenfeldern und kann über das Getreide ins Brot gelangen. Eine kroatisch-amerikanische Forschergruppe (Grollmann et al., 2007) konnte jetzt klären, warum die Pflanze für den Menschen toxisch ist und erst nach vielen Jahren zu einer Nephropathie führt: Bei Patienten mit der Balkan-Nephropathie wurden sogenannte DNA-Addukte in der Nierenrinde nachgewiesen, die durch kovalente Bindung der Aristolochiasäure an die DNA entstehen. Diese Addukte waren noch Jahre nach dem Verzehr von kontaminierten Getreideprodukten nachweisbar und fanden sich ebenfalls in den Zellen der Urothelkarzinome der Patienten. Entsprechende Veränderungen waren auch in einem Tiermodell nachgewiesen worden.

Somit besteht eine hohe Evidenz dafür, dass die Kontamination von Getreide mit Aristolochiasäure die Ursache der Balkan-Nephropathie ist. Das Beispiel zeigt, wie schwierig ein solcher Nachweis bei genotoxischen Wirkungen durch allgemein verwendete Lebensmittel sein kann, und wie viele Puzzle-Teile dafür zusammengetragen müssen. Im Fall der Aristolochiasäure hat der Zufall (chinesisches Schlankheitsmittel in Belgien), das ungewöhnlich frühe Auftreten der Urothel-Karzinome (ca. fünf Jahre nach Absetzen des Mittels) und die Seltenheit der Erkrankung (Beschränkung auf eine Region) geholfen.

Lebensmittel und Arzneimittel

Die Autoren Schmidt und Müller legen am Ende des Artikels dar: „Die in die Öffentlichkeit getragene Debatte um Zimt und die Diskussion um Engelwurz zeigen, dass bei Lebensmitteln offenbar nicht einmal ein ‚begründeter Verdacht‘ [wie bei Arzneimitteln] vorliegen muss, um die Aktivitäten auszulösen“. Hier liegt sicherlich ein großes Missverständnis bei den Autoren vor, die offensichtlich die Risiken von Lebensmitteln nach Maßstäben im Arzneimittelbereich bewerten wollen. Dort gelten jedoch andere Bewertungsmaßstäbe als für Lebensmittel: Während bei Arzneimitteln der Nutzen für den Patienten gegenüber den möglichen Risiken einer Behandlung abgewogen werden muss, finden solche Überlegungen bei Bewertungen im Lebensmittelbereich nicht statt. Dies ist auf Verordnungsebene in der Europäischen Union seit 2002 in der Verordnung (EG) 178/2002 geregelt (auch als Basisverordnung bezeichnet). Dort ist in Artikel 14, Absatz 1, ausgeführt: „Lebensmittel, die nicht sicher sind, dürfen nicht in Verkehr gebracht werden. Lebensmittel gelten als nicht sicher, wenn davon auszugehen ist, dass sie gesundheitsschädlich sind, ...“. Somit gelten für Lebensmittel eindeutig strengere Maßstäbe auch im Hinblick auf toxikologisch problematische Inhaltsstoffe. Zimtkapseln wurden in den letzten Jahren als „Nahrungsergänzungsmittel“ oder „Diätetisches Lebensmittel“ zur

Behandlung von Diabetes mellitus Typ II auf den Markt gebracht. Sie erfüllen nach gemeinsamer Auffassung der zuständigen Bundesbehörden eindeutig die Kriterien von Arzneimitteln (nach Präsentation und Funktion, wie auch jüngst wieder von einem Oberlandesgericht bestätigt: OLG Hamm, 2007). Es geht nicht an, dass Unternehmen, die Arzneimittel herstellen und vertreiben, die hohen Kosten bei der vom Gesetz vorgeschriebenen Zulassung von Arzneimitteln auf diese Weise umgehen. Dadurch würden Patienten, die oft große Hoffnungen mit „natürlichen Produkten“ verbinden, auf Präparate zurückgreifen, die möglicherweise weder hinreichend auf ihre Wirksamkeit noch auf ihre Unbedenklichkeit getestet wurden. In ähnlicher Weise wird gegenwärtig auch bei anderen Pflanzen und Pflanzeninhaltsstoffen versucht, in der definitorischen Grauzone zwischen Lebensmitteln und Arzneimitteln Präparate auf den Markt zu bringen, deren Risiken nicht adäquat untersucht und bewertet wurden. Ein solches Vorgehen ist unakzeptabel und wird dem Verbraucherschutz in keiner Weise gerecht.

Fazit

Im Gegensatz zur Meinung der Autoren Schmidt und Müller steht die Risikobewertung des BfR zu Cumarin, das im Cassia-Zimt in höheren Konzentrationen enthalten ist, auf einer soliden Basis. Das BfR stellt fest, dass Verbraucher, die viel Zimt verzehren, aufgrund der ganz überwiegenden Verwendung von Cassia-Zimt derzeit zu hoch mit Cumarin belastet sind. Mit Blick auf die gegenwärtig auf EU-Ebene stattfindenden Beratungen zum neuen Aromenrecht hält das BfR eine Beschränkung des Cumarin-Gehalts in zimthaltigen Lebensmitteln auch in Zukunft für erforderlich. Im Internet lassen sich nähere Informationen zu den Risikobewertungen des BfR zu Cumarin und Zimt (www.bfr.bund.de, BfR, 2006 a,b) sowie zu den Autoren Schmidt (www.herbresearch.de) und Müller-Nothmann (www.svendavidmueller.de) abrufen.

Referenzen

- Ames, B. N., M. Profet and L. S. Gold: Dietary pesticides (99.99% all natural). *Proc Natl Acad Sci USA* **87**,7777–7781 (1990).
- BfR: BfR empfiehlt vorläufige maximale tägliche Aufnahmemenge und einen Richtwert für Morphin in Mohnsamen. Gesundheitliche Bewertung Nr. 012/2006 des BfR vom 27. Dezember 2005 (2005). http://www.bfr.bund.de/cm/208/bfr_empfiehl_vorlaeufige_maximale_taegliche_aufnahmemenge_und_einen_richtwert_fuer_morphin_in_mohnsamen.pdf.
- BfR: Verbraucher, die viel Zimt verzehren, sind derzeit zu hoch mit Cumarin belastet. Gesundheitliche Bewertung des BfR Nr. 043/2006 vom 16. Juni 2006 (2006a). http://www.bfr.bund.de/cm/208/verbraucher_die_viel_zimt_verzehren_sind_derzeit_zu_hoch_mit_cumarin_belastet.pdf.
- BfR: Hohe tägliche Aufnahmemengen von Zimt: Gesundheitsrisiko kann nicht ausgeschlossen werden. Gesundheitliche Bewertung Nr. 044/2006 des BfR vom 18. August 2006 (2006b). http://www.bfr.bund.de/cm/208/hohe_taegliche_aufnahmemengen_von_zimt_gesundheitsrisiko_kann_nicht_ausgeschlossen_werden.pdf.

- EFSA: Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contacts with Food (AFC) on a request from the Commission related to coumarin. *The EFSA Journal* **104:1–36** (2004); enthält im Anhang auch die vorherigen Stellungnahmen des Scientific Committee on Food (SCF) von 1994 und 1999.
- EFSA: Protokoll der Sitzung vom 15.-16.05.2007, TOP 8.1, Seite 7 (2007), verfügbar unter http://www.efsa.europa.eu/etc/medialib/efsa/science/afc/afc_meetings/afc_23rd_meeting.Par.0002.File.dat/afc_minutes_%2023rdplen_en.pdf.
- *Felter, S. P., J. D. Vassallo, B. D. Carlton and G. P. Daston*: A safety assessment of coumarin taking into account species-specificity of toxicokinetics. *Food Chem Toxicol* **44**, 462–475 (2006).
- *Grollman, A. P., S. Shibutani, M. Moriya, F. Miller, L. Wu, U. Moll, N. Suzuki, A. Fernandes, T. Rosenquist, Z. Medverec, K. Jakovina, B. Brdar, N. Slade, R. J. Turesky, A. K. Goodenough, R. Rieger, M. Vukelic and B. Jelakovic*: Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* **104**, 12129–12134 (2007).
- *Hagan, E. C., W. H. Hansen, O. G. Fitzhugh, P. M. Jenner, W. L. Jones, J. M Taylor, E. L. Long, A. A. Nelson and J. B. Brouwer*: Food flavourings and compounds of related structure. II. Subacute and chronic toxicity. *Food Cosmet Toxicol* **5**, 141–157 (1967).
- *Loprinzi, C. L., J. W. Kugler, J. A. Sloan, T. W. Rooke, S. K. Quella, P. Novotny, R. B. Mowat, J. C. Michalak, P. J. Stella, R. Levitt, L. K. Tschetter and H. Windschitl*: Lack of effect of coumarin in women with lymphedema after treatment for breast cancer. *N Engl J Med* **340**, 346–350 (1999).
- *Nortier, J. L., M. C. Martinez, H. H. Schmeiser, V. M. Arlt, C. A. Bieler, M. Petein, M. F. Depierreux, L. De Pauw, D. Abramowicz, P. Vereerstraeten and J. L. Vanherweghem*: Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*) *N Engl J Med* **342**, 1686–1692 (2000).
- OLG Hamm: Urteil des Oberlandesgericht Hamm vom 07.08.2007, AZ: 4 U 194/06 (2007).
- *Rychlik, M.*: Coumarin in Lebensmitteln. *GIT Laborfachzeitschrift*, Ausgabe 8/2007, 608–610 (2007).
- *Schmeck-Lindenau, H. J., B. Naser-Hijazi, E. W. Becker, H. H. Henneicke-von Zepelin and J. Schnitker*: Safety aspects of a coumarin-troloxerutin combination regarding liver function in a double-blind placebo-controlled study. *Int J Clin Pharmacol Ther* **41**, 193–199 (2003).
- *Schmidt, M. und S. D. Müller*: Zimt und Coumarine: bittere ‚Wahrheiten‘ – Beitrag zur Extrapolation von Risiken. *Deut Lebensm-Rundsch* **103**, 378–383 (2007).
- SKLM: Toxikologische Beurteilung von Furocumarinen in Lebensmitteln (2004). http://www.dfg.de/aktuelles_presse/reden_stellungnahmen/2006/download/sklm_furocumarine_dt_2006.pdf.
- SKLM: Natürliche Lebensmittel-Inhaltsstoffe: Beurteilung der Toxizität einer Substanz bei isolierter Verabreichung im Vergleich zur Aufnahme als Bestandteil der Nahrung (2006). http://www.dfg.de/aktuelles_presse/reden_stellungnahmen/2006/download/sklm_natinh_060313.pdf.
- WHO: Coumarin: a strong association with hepatotoxicity. *WHO Drug Information* **9**, 159 (1995).