



# Ein Weihnachten ohne Zimtsterne?

## Über die Bioverfügbarkeit von Cumarin in Cassia-Zimt

Klaus Abraham, Michael Pfister, Friederike Wöhrlin und Alfonso Lampen (Berlin)

Cumarin in Zimtgebäck hatte in der Weihnachtszeit 2006 für viel Wirbel gesorgt. Der natürliche Inhaltsstoff von Cassia-Zimt wurde in hohen Konzentrationen oberhalb des damaligen Höchstwertes nachgewiesen. Besonders mit Blick auf Kinder stellte sich die Frage, wie viele Zimtsterne pro Tag ohne gesundheitliche Risiken gegessen werden können. Cumarin ist schon lange als lebertoxischer Stoff bekannt – sowohl im Tierversuch als auch beim Einsatz als Medikament für den Menschen. Dabei wurde jedoch die isolierte chemische Substanz betrachtet. Doch erreicht Cumarin, wenn es in die Strukturen der Pflanzenrinde des Zimts eingebunden ist, überhaupt den Körper des Menschen in gleicher Weise wie bei Einnahme einer Cumarin-Tablette? Möglicherweise könnte die Substanz im Zimt weniger „bioverfügbar“ und daher weniger bedenklich sein. Mit dieser Frage haben sich Wissenschaftler des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) befasst.

Die Bioverfügbarkeit beschreibt, wie viel von einer Substanz nach dem Verzehr in unveränderter Form im Blutkreislauf zur Verfügung steht. Dabei geht es zum einen um die Frage, in welchem Umfang sie im Magen-Darm-Trakt aufgenommen (resorbiert) wird.

Genauso wichtig ist jedoch die Frage, wie schnell dies passiert; denn eine schnellere Resorption führt zu einem höheren Spitzenspiegel im Blut, und der ist bei vielen Substanzen für das Ausmaß einer Wirkung verantwortlich. Im konkreten Fall ging es darum, wie sich Cumarin in Zimt im Vergleich zu isoliertem Cumarin in einem Medikament verhält.

### Das Studienkonzept

Für solche Untersuchungen der „relativen“ Bioverfügbarkeit hat sich seit langer Zeit ein in der Arzneimittelforschung entwickeltes Konzept bewährt.

Es heißt „Cross-Over-Studie“. Dabei erhalten nicht zwei Gruppen von Probanden jeweils die eine oder die andere Zubereitung, sondern jeder Teilnehmer erhält beide Substanzen – nur zu verschiedenen Zeitpunkten (z.B. im Wochenabstand). Dies ermöglicht den Vergleich des Verhaltens innerhalb einer Person; dadurch entfällt ein wesentlicher Teil der Variation, die beim Vergleich der Ergebnisse von unterschiedlichen Personen zu berücksichtigen wäre. Im konkreten Fall dieser Studie erhielten die Teilnehmer (12 Männer und

Abb. 1: Zubereitungen der Studie



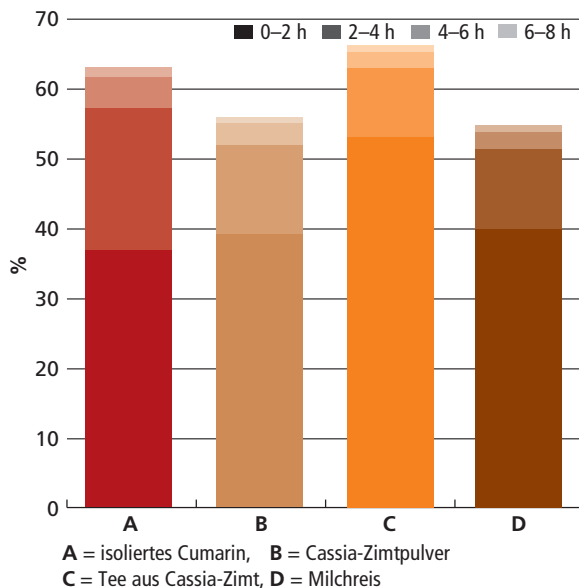
- A: isoliertes Cumarin in einer Kapsel (als Referenz)
- B: Cassia-Zimtpulver (1,92 g) in Kapseln
- C: Tee (125 ml), hergestellt aus dem gleichen Cassia-Zimt
- D: Cassia-Zimtpulver (1,92 g) in 200 g Milchreis

12 Frauen) sogar vier verschiedene Zubereitungen, jeweils mit 12 mg Cumarin (Abb. 1).

## Die Urin-Untersuchungen

Nachdem die jeweilige Zubereitung morgens in nüchternem Zustand aufgenommen wurde, wurde der Urin über acht Stunden vollständig in 2-Stunden-Fractionen gesammelt. Darin wurde das wichtigste Stoffwechselprodukt von Cumarin – 7-Hydroxycumarin – gemessen, denn Cumarin wird im Körper schon direkt nach der

Abb. 2: Ausscheidung von 7-Hydroxycumarin, dem wichtigsten Stoffwechselprodukt von Cumarin, im Urin als Prozentsatz der aufgenommenen Dosis innerhalb der ersten 8 Stunden (Mittelwerte)



Resorption bei der ersten Passage in der Leber zum größten Teil in dieses Stoffwechselprodukt umgesetzt, das dann schnell und innerhalb von acht Stunden weitgehend vollständig über die Nieren ausgeschieden wird. Die Messung im Urin erfolgte mit einer aufwendigen, neu entwickelten Analyse-Methode, die Quantifizierung wurde über einen Deuterium-markierten internen Standard vorgenommen.

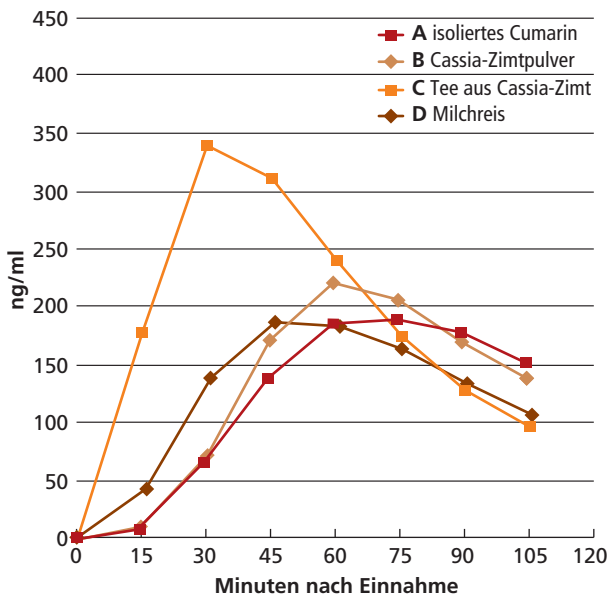
Bei der Auswertung wurde ermittelt, wie viel Prozent der ursprünglichen Cumarin-Dosis in den Urin-Fractionen als 7-Hydroxycumarin wiederzufinden war. Die innerhalb von acht Stunden ausgeschiedene Menge ist ein gutes Maß für die vom Körper resorbierte Dosis. Die Ergebnisse sind in Abbildung 2 als Mittelwerte dargestellt. Wie erwartet wurde bei allen vier Zubereitungen jeweils ein großer Teil der Dosis bereits in den ersten zwei Stunden als 7-Hydroxycumarin wieder ausgeschieden. Die ausgeschiedene Gesamtmenge war bei den Zubereitungen mit Zimtpulver (B: in Kapseln, D: mit Milchreis) mit ca. 55 % der Dosis etwas geringer als die der Referenz-Zubereitung mit Cumarin in der Kapsel (A, ca. 63 % der Dosis). Beim Zimt-Tee (C) wurden rund 66 % der Dosis ausgeschieden. Aus diesen Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass Cumarin im Cassia-Zimt (als Pulver in Kapseln oder im Milchreis) etwas weniger vollständig aufgenommen wird als das isolierte Cumarin in der Kapsel, die Unterschiede sind jedoch nicht sehr groß. Im Gegensatz dazu wird Cumarin aus Zimt-Tee zu einem höheren Anteil vom Körper aufgenommen.

## Die Blut-Untersuchungen

Den Studienteilnehmern wurde zudem in den ersten zwei Stunden nach Einnahme bzw. Verzehr der jeweiligen Zubereitung im Abstand von 15 Minuten Blut entnommen. Darin wurde ebenfalls 7-Hydroxycumarin gemessen mit dem Ziel, den Verlauf der Konzentrationen und damit den Spitzenspiegel zu erfassen. Wie erwähnt wird Cumarin bei Aufnahme über den Magen-Darm-Trakt bereits bei der ersten Leber-Passage fast vollständig zu 7-Hydroxycumarin umgewandelt. Cumarin selbst ist daher im Blut kaum messbar, jedoch spiegeln die Werte für sein Haupt-Stoffwechselprodukt den Verlauf der Cumarin-Konzentrationen in der Leber wieder und damit in dem Organ, das für eine mögliche toxische Wirkung am wichtigsten ist.

Die Ergebnisse für 7-Hydroxycumarin im Blut sind in Abbildung 3 als Mittelwerte der Konzentration in ng/ml dargestellt. Es zeigte sich eine schnelle Resorption aus dem Zimt-Tee (C), was erwartungsgemäß die höchsten Spitzenspiegel zur Folge hatte. Deutlich geringere Spitzenwerte wurden für die anderen drei Zubereitungen ermittelt. Das niedrigste Ergebnis wies das isolierte Cumarin aus der Kapsel (A) auf. Dies ist dadurch bedingt, dass Kapseln nach der Einnahme erst durch die Magensäure aufgelöst werden müssen, bevor der Weitertransport zur Resorption im Dünndarm erfolgen kann. Durch diese Zeitverzögerung verläuft die Konzentrationskurve im Blut deutlich flacher als beim Zimt-Tee (C), in dem das Cumarin schon gelöst ist und in einer relativ großen Flüssigkeitsmenge bei leerem Magen direkt weitertransportiert werden kann. Diese Mechanismen sind

**Abb. 3: Verlauf der Konzentrationen von 7-Hydroxycumarin im Blut-Plasma innerhalb der ersten 2 Stunden nach Verzehr bzw. Einnahme der verschiedenen Zubereitungen (Mittelwerte)**



lange bekannt aus der Galenik, der Lehre von der Herstellung von Arzneimitteln: Durch Veränderung der Darreichungsform lässt sich die Konzentration medizinischer Wirkstoffe im Blut beeinflussen. Bei der toxikologischen Bewertung von Lebensmittelinhaltsstoffen sind prinzipiell auch Fragen der Galenik zu berücksichtigen, es liegen jedoch für die meisten Stoffe keine entsprechenden Daten vor.

## Einfluss der Pflanzenmatrix

Die Frage, ob ein Pflanzeninhaltsstoff, der in die Zellstrukturen der Pflanze (so genannte Pflanzenmatrix) eingebunden ist, beim Verzehr der Pflanze für den Körper genauso bioverfügbar ist wie die isolierte Substanz, ist nicht allgemein vorhersagbar. Für jede Kombination von Substanz und Pflanzenmatrix kann die Bioverfügbarkeit



**Abb. 4: Zimtstangen im Vergleich: links Cassia-Zimt mit dicker Rinde, rechts der Cumarin-arme Ceylon-Zimt.**

unterschiedlich sein, und nur spezielle Untersuchungen wie die hier vorgestellten können Antworten geben.

Im Fall von Cumarin in der Zimtrinde zeigte sich kein wesentlicher Einfluss der Pflanzenmatrix auf die Bioverfügbarkeit von Cumarin. Bei der Risikobewertung, die sich auf toxikologische Daten mit der isolierten Substanz stützt, ändert sich daher nichts. Eine Auswirkung könnte jedoch der Verzehr von Cumarin in Zimt-Tee haben, wenn regelmäßig große Mengen aufgenommen werden, bei der die maximal tolerierbare tägliche Aufnahmemenge (der Wert für den sogenannten „Tolerable Daily Intake“, TDI) überschritten wird. In diesem Fall könnte der Verzehr als Tee bedenklicher sein als der Verzehr der gleichen Cumarin-Menge zum Beispiel mit Zimtkekzen, wenn der Spitzenspiegel der entscheidende Parameter für die lebertoxische Wirkung ist. Ob dies so ist, ist jedoch nicht abschließend geklärt.

## Cumarin: neue gesetzliche Höchstgehalte

Der Höchstgehalt der alten Aromenverordnung von 2 mg/kg (für Lebensmittel allgemein) orientierte sich an der Nachweisgrenze der 1980er Jahre. Im Jahr 2006 nahm die Europäische Lebensmittelbehörde EFSA eine Neubewertung von Cumarin vor, in der die Substanz entgegen der vorherigen Einschätzung nicht mehr als Kanzerogen mit genotoxischem Wirkmechanismus bewertet wurde. Als wesentlich für die Risikobewertung wurden die lebertoxischen Eigenschaften angesehen, bei denen von einem Schwellenwert der Wirkung auszugehen ist. Nachdem zunächst die Höchstwerte für Cumarin auf europäischer Ebene ganz gestrichen werden sollten, wurden auf Drängen von BfR bzw. BMELV schließlich im neuen Aromenrecht (EG-Verordnung 1334/2008) Cumarin-Höchstgehalte für spezielle Lebensmittel festgelegt, die Zimt enthalten. So beträgt der neue Höchstgehalt 50 mg/kg für traditionelle und/oder saisonale Backwaren, bei denen Zimt in der Kennzeichnung angegeben ist (z.B. Zimtsterne). Bei diesem Wert sind Überschreitungen kaum noch zu erwarten.

Für Verbraucher gilt: Nur wer häufig und sehr viel Zimt und zimt-haltige Lebensmittel zu sich nimmt, überschreitet möglicherweise die tolerierbare tägliche Aufnahmemenge. Diesen Menschen ist für den Gebrauch zu Hause weiterhin der Cumarin-arme Ceylon-Zimt (Abb. 4) zu empfehlen. ■



PD Dr. Klaus Abraham, Michael Pfister, Friederike Wöhrlin und Prof. Dr. Dr. Alfonso Lampen, Bundesinstitut für Risikobewertung, Abteilung Lebensmittelsicherheit, Thielallee 88–92, 14195 Berlin.  
E-Mail: [klaus.abraham@bfr.bund.de](mailto:klaus.abraham@bfr.bund.de)

### » Info:

**Weiterführende Literatur:** Abraham K, Pfister M, Wöhrlin F, Lampen A (2011): Relative bioavailability of coumarin from cinnamon and cinnamon-containing foods compared to isolated coumarin: a four-way crossover study in human volunteers. *Mol Nutr Food Res* 55:644-653