Bundesinstitut für Risikobewertung

Stellungnahme 027/2024

doi https://doi.org/10.17590/20240621-095344-0

21. Juni 2024

Hohe Capsaicin-Gehalte können gesundheitliche Risiken bergen

Aufgrund des Verzehrs von extrem scharf gewürzten Speisen oder von mit einer capsaicinoidreichen *Capsicum*-Zubereitung versetzten Mais-Chips sowie im Rahmen von Scharfess-Wettbewerben können hohe Mengen an Capsaicinoiden aufgenommen werden. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat Berichte über ernsthafte gesundheitliche Beeinträchtigungen nach oraler Aufnahme hoher Capsaicinoid-Dosen zum Anlass genommen, eine umfassende Sichtung und Bewertung der seit dem Jahr 2011 veröffentlichten Literatur vorzunehmen.

Dabei kommt das BfR zu dem Schluss, dass auch bei Aufnahmemengen, die über den traditionellen Verzehr von sehr scharf gewürzten Speisen erreicht werden können, von einem erhöhten Risiko für das Auftreten von magenschleimhautschädigenden Wirkungen auszugehen ist. Die Symptome reichen von einem brennenden Gefühl im (oberen) Magen-Darm-Trakt, Sodbrennen, Reflux bis hin zu Übelkeit, Erbrechen und Schmerzen im Bauch- und Brustraum. Bei hohen Aufnahmemengen können zudem Kreislaufbeschwerden auftreten – beispielsweise Kaltschweißigkeit, Blutdruckveränderungen und Schwindel.

In einigen Studien führten Aufnahmemengen von 0,5 bis 1 mg an Capsaicinoiden zu unerwünschten Wirkungen in milder Ausprägung, wie Druck- und Wärmegefühl bzw. Sodbrennen. Bei Aufnahmemengen im Bereich von 170 mg ist das Auftreten ausgeprägter gesundheitlicher Beeinträchtigungen zu erwarten. Im dazwischen liegenden Dosisbereich können gesundheitlich unerwünschte Wirkungen auftreten. Da die Datenlage aktuell noch zu lückenhaft ist, kann keine konkrete Dosis genannt werden, ab der die genannten Symptome jeweils auftreten.

Die betrachteten Studien legen zudem den Schluss nahe, dass neben der persönlichen Empfindlichkeit gegenüber Schärfe auch die Art der Speise, über die man die Capsaicinoide aufnimmt, eine Rolle spielen kann. Isst man einen mit Capsaicin scharf gewürzten Mais-Chip ganz oder teilweise innerhalb kurzer Zeit, kann die direkte körperliche Reaktion anders (massiver) ausfallen als wenn man

die gleiche Menge in einem komplexen Gericht über einen gewissen Zeitraum verteilt konsumiert.

In der Europäischen Union und in Deutschland gelten derzeit keine gesetzlich festgesetzten Höchstgehalte für Capsaicinoide in Lebensmitteln. Aktuelle Schätzungen zur Aufnahmemenge von Capsaicinoiden, insbesondere durch die Bevölkerung im europäischen bzw. deutschen Raum, liegen dem BfR derzeit nicht vor. Das BfR rät daher bei dem Verzehr von Lebensmitteln, in denen eine hohe Menge an Capsaicinoiden enthalten ist, wie bspw. bei extrem scharfen Chilisaucen oder Chiliextrakten, vorsichtig zu sein.

Aufgrund von Hinweisen zu dem vermehrten Auftreten von Vergiftungsfällen bei Kindern hat das BfR seine Stellungnahme aktualisiert.

1 Ergebnis

1.1 Ziele der Stellungnahme

Die Berichte über ernsthafte gesundheitliche Beeinträchtigungen nach oraler Aufnahme hoher Capsaicinoid-Dosen, z. B. bei übermäßigem Verzehr von extrem scharf gewürzten Speisen oder nach dem Verzehr von mit einer capsaicinoidreichen *Capsicum*-Zubereitung versetzten Mais-Chips sowie im Rahmen von Scharfess-Wettbewerben, hat das BfR zum Anlass genommen, eine umfassende Sichtung und Bewertung der seit 2011 veröffentlichten Literatur vorzunehmen.

Die Recherche zeigt, dass die verfügbaren Informationen aus Humanstudien und tierexperimentellen Studien keine klassische Risikobewertung und die Ableitung eines gesundheitsbasierten Richtwerts als Grundlage für Risikomanagementmaßnahmen ermöglichen. Für die hier vorgelegte Stellungnahme werden daher folgende Ziele definiert:

(1) Zusammenstellung von Informationen zum Wirkmechanismus

Für ein umfassenderes Verständnis der in Fallberichten beschriebenen Symptome werden zunächst Informationen zum Wirkmechanismus dargestellt.

(2) Identifizierung relevanter toxikologischer Endpunkte

Im Rahmen einer umfassenden Literaturrecherche wurden die für eine qualitative und/oder quantitative Beurteilung der gesundheitsschädlichen Wirkung nach kurzfristiger Aufnahme von Capsaicinoiden relevanten tierexperimentellen Daten sowie Humandaten aus Interventionsstudien und Fallberichten identifiziert und die relevanten toxikologischen Endpunkte bewertet.

Effekte bei chronischem Konsum von Capsaicinoiden über Lebensmittel sind nicht Gegenstand dieser Stellungnahme.

(3) Identifizierung von Dosisbereichen, bei denen adverse gesundheitliche Effekte beobachtet wurden

Aus der Gesamtheit der für die Thematik relevanten Studien sollen Dosisbereiche identifiziert werden, bei denen adverse Effekte beobachtet wurden. Sie sollen als Orientierung für Risikomanagementmaßnahmen dienen.

(4) Betrachtung der Unsicherheiten

Neben der lückenhaften Datenlage stellt die Vielzahl an unterschiedlichen Faktoren, die die Schärfewahrnehmung capsaicinoidhaltiger Lebensmittel und Zubereitungen beeinflussen, eine Quelle für Unsicherheiten im Rahmen der quantitativen Beurteilung der gesundheitsschädlichen Wirkungen nach kurzfristiger Aufnahme von Capsaicinoiden dar.

1.2 Ergebnisse

Beim Menschen kann es nach kurzfristiger oraler Aufnahme von Capsaicinoiden zu gesundheitlich unerwünschten Wirkungen kommen. Dabei hängen die Eintrittswahrscheinlichkeit und die Schwere der Symptome insbesondere von der aufgenommenen Dosis aber auch von zahlreichen weiteren Faktoren ab.

(1) Informationen zum Wirkmechanismus

Die beobachteten Symptome nach akuter Aufnahme von Capsaicinoiden deuten darauf hin, dass die Effekte vornehmlich durch die lokale Wirkung im Gastrointestinaltrakt verursacht werden. Diese gehen mit der Auslösung von Schmerz sowie einer lokal auftretenden neurogenen Entzündung einher. Daneben könnte aber auch eine über TRPV1 vermittelte Aktivierung des Immunsystems für bestimmte Wirkungen (mit)verantwortlich sein.

Die verfügbaren mechanistischen Daten, insbesondere die Daten zu den TRPV1-vermittelten Wirkungen von Capsaicinoiden auf sensorische Nervenzellen und bestimmten Zellpopulationen des Immunsystems ergeben ein noch unvollständiges Bild der Mechanismen, die durch die Aufnahme von Capsaicinoiden ausgelöst werden.

(2) Relevante toxikologische Endpunkte

Die Symptome reichen von einem brennenden Gefühl im (oberen) Magen-Darm-Trakt, Sodbrennen, Reflux bis hin zu Übelkeit, Erbrechen und Schmerzen im Bauch- und Brustraum. Bei hohen Aufnahmemengen können zudem Kreislaufbeschwerden auftreten – beispielsweise Kaltschweißigkeit, Blutdruckveränderungen und Schwindel. Die verfügbaren Daten erlauben jedoch keine klare Charakterisierung der Dosis-Wirkungs-Beziehungen für die beobachteten Symptome.

(3) Dosisbereiche, bei denen adverse gesundheitliche Effekte beobachtet wurden

Anhand der derzeit verfügbaren Daten lässt sich abschätzen, dass eine Aufnahmemenge von 0,5 bis 1 mg an Capsaicinoiden zu unerwünschten Wirkungen in milder Ausprägung, wie Druck- und Wärmegefühl bzw. Sodbrennen, führen kann. Bei Aufnahmemengen im Bereich von 170 mg ist das Auftreten ausgeprägter, als advers

anzusehender, Wirkungen zu erwarten. Im dazwischen liegenden Dosisbereich können gesundheitlich unerwünschte Wirkungen auftreten.

(4) Betrachtung der Unsicherheiten

Das Capsaicinoidprofil in der Lebensmittelmatrix sowie individuelle Faktoren, die die Wahrnehmung der Schärfeintensität bei den Konsumierenden beeinflussen, führen zu Unterschieden im Hinblick auf die quantitative Erfassung des Zusammenhangs zwischen akut aufgenommenen Capsaicinoid-Mengen und der Eintrittswahrscheinlichkeit sowie der Schwere der gesundheitlichen Auswirkungen.

1.3 Fazit

Angesichts der Vielzahl an unterschiedlichen Einflussfaktoren und der lückenhaften Datenlage lassen sich die gesundheitlichen Risiken im Zusammenhang mit der akuten oralen Aufnahme von Capsaicinoiden nicht abschließend bewerten.

Als Hilfestellung sind Dosisbereiche, bei denen adverse gesundheitliche Effekte beobachtet wurden, in einer Orientierungsmatrix für auftretende Symptomatiken beim (gesunden) Menschen nach akuter oraler Aufnahme von unterschiedlichen Capsaicinoid-Dosen unter Berücksichtigung der Verabreichungsform (Matrix) dargestellt (Abbildung 2).

2 Begründung

2.1 Risikobewertung

2.1.1 Agens

2.1.1.1 Capsaicinoide

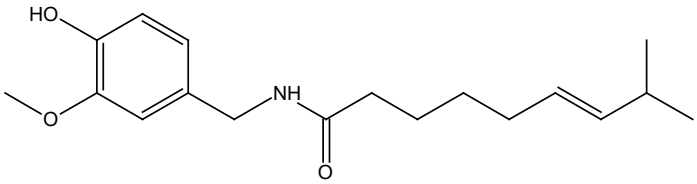
Capsaicinoide kommen als charakteristische Inhaltsstoffe in verschiedenen Arten der Gattung *Capsicum* (Familie: Solanaceae (Nachtschattengewächse)) vor, deren Früchte als Gemüse und Gewürz vielfältig verwendet werden. Die Früchte werden häufig allgemein als Paprika bezeichnet, je nach Gattung, Sorte und Capsaicinoidgehalt sind zudem unterschiedlichste Trivialnamen gebräuchlich (Chili, Spanischer Pfeffer, Peperoni, Cayennepfeffer usw.), die zum Teil regional auch unterschiedlich verwendet werden. Die Verbindungen werden zusammen mit geringen Mengen an ätherischem Öl von Drüsenzellen in der Plazentaepidermis der Früchte gebildet und sind für den scharfen Geschmack von *Capsicum*-Früchten verantwortlich (Peter 2001; Hänsel & Sticher 2007).

Chemisch gesehen handelt es sich bei Capsaicinoiden um Säureamide aus Vanillylamin und kurzkettigen, verzweigten Fettsäuren (Bracher *et al.* 2023). Die farblosen Verbindungen sind sehr lipophil, wasserdampfflüchtig und schwer löslich in Wasser, aber gut löslich in verschiedenen organischen Lösungsmitteln wie Ethanol und Chloroform (Hänsel & Sticher 2007). Nicht verwechselt werden dürfen die Capsaicinoide mit den namensähnlichen Capsinoiden, die ebenfalls in *Capsicum*-Arten vorkommen, anstelle der Säureamidstruktur eine Esterstruktur aufweisen und keine scharf schmeckenden Eigenschaften besitzen (Akhtar *et al.* 2021).

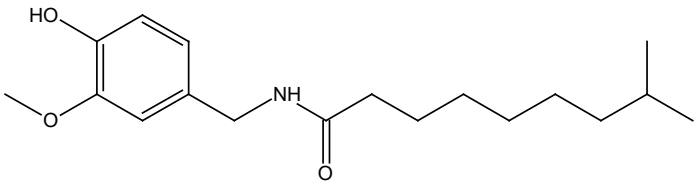
Es gibt verschiedene *Capsicum*-Arten und zahlreiche Sorten, deren Früchte sich in Größe, Form, Farbe, Inhaltsstoffen und Schärfegrad unterscheiden. Im Lebensmittelbereich werden insbesondere Früchte von *Capsicum annuum* genutzt. Daneben finden aber auch Früchte der weiteren domestizierten Arten *Capsicum frutescens*, *Capsicum chinense*, *Capsicum baccatum* und *Capsicum pubescens* Verwendung. Entgegen dem allgemeinen Sprachgebrauch handelt es sich bei den Früchten aus botanischer Sicht nicht um Schoten, sondern um Beeren. Die beiden Hauptcapsaicinoide in den für den Verzehr gängigen *Capsicum*-Arten sind Capsaicin (Vanillylamid der 8-Methyl-6-nonensäure; (*E*)-*N*-[(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)methyl]-8-methylnon-6-enamid, CAS-Nr. 404-86-4) und Dihydrocapsaicin (CAS-Nr. 19408-84-5). Diese beiden Derivate machen zusammen etwa 80 bis 90 % des Gesamtcapsaicinoidgehalts aus.

Die Gehalte an Capsaicinoiden in den Früchten hängen von zahlreichen Faktoren, wie z. B. Art und Sorte, ab und reichen von nicht nachweisbaren Mengen bis über 2 % bezogen auf das Trockengewicht (Peter 2001; Hänsel & Sticher 2007; Bruneton 2008; Popelka *et al.* 2017). Thomas *et al.* detektierten 0,22 - 20 mg Gesamtcapsaicinoide/g Trockengewicht in verschiedenen Sorten der *Capsicum*-Arten *Capsicum annuum*, *Capsicium frutescens* und *Capsicum chinense* (Thomas *et al.* 1998). Neben der Art und Sorte können auch weitere Einflussfaktoren den Capsaicinoidgehalt in den Früchten stark beeinflussen – siehe dazu auch Kapitel 2.1.2.5.1. Innerhalb der Frucht weist das plazentare Gewebe die höchsten Gehalte an Capsaicinoiden auf (Cisneros-Pineda *et al.* 2007; Akhtar *et al.* 2021). Darüber hinaus zeigt sich eine hohe Variabilität hinsichtlich der Gehalte der einzelnen Capsaicinoide Capsaicin, Dihydrocapsaicin und Nordihydrocapsaicin. Der prozentuale Anteil von Capsaicin, Dihydrocapsaicin und Nordihydrocapsaicin am Gesamtcapsaicinoidgehalt lag beispielsweise laut Jurenitsch *et al.* in Früchten kultivierter *Capsicum*-Arten und Varietäten bei 27 bis 77 % für Capsaicin und 21 bis 54 % für Dihydrocapsaicin (Jurenitsch *et al.* 1979). Daneben kommen in geringerer Menge Nordihydrocapsaicin und einige minore Säureamide wie Homodihydrocapsaicin I und II, Caprylsäurevanillylamid und Nonylsäurevanillylamid vor. Neben Capsaicinoiden enthalten die Früchte unter anderem auch fettes Öl, Carotinoide, Flavonoide, Ascorbinsäure und ein komplexes Gemisch leichtflüchtiger Stoffe (Uarrota *et al.* 2021; Bracher *et al.* 2023; PubChem abgerufen am 2024-02-15).

A.



B.



C.

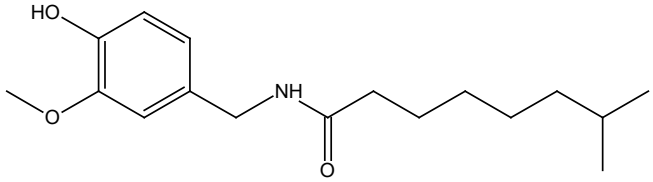


Abbildung 1. *Strukturformeln von Capsaicin (A), Dihydrocapsaicin (B) und Nordihydrocapsaicin (C).*

2.1.1.2 Capsaicinoidhaltige Lebensmittel

Im Lebensmittelbereich werden die Früchte von *Capsicum* spp. in vielfältiger Weise verwendet, je nach Schärfegrad vor allem als Gemüse oder aber als aromatisierendes und schärfegebendes Gewürz. Neben einer direkten Verwendung ist auch die Herstellung verschiedener Zubereitungen weit verbreitet, beispielsweise von „Chilisaucen“ und „Oleoresinen“ (*Capsicum*-Extrakten). Letztere können wiederum zum Würzen von Lebensmitteln genutzt werden (Peter 2001; Ternes *et al.* 2007). Capsaicinoide werden daher hauptsächlich durch die Verwendung von *Capsicum*-haltigen Zubereitungen aufgenommen.

2.1.1.2.1 Rechtliche Einordnung

In der Europäischen Union und in Deutschland gelten derzeit keine gesetzlich festgesetzten Höchstgehalte für Capsaicinoide in Lebensmitteln. Gemäß Anhang III Teil A der Verordnung (EG) Nr. 1334/2008 zählt Capsaicin zu den Stoffen, die Lebensmitteln nicht als solche zugesetzt werden dürfen.

Im Rahmen der Verordnung (EU) 2015/2283 und Durchführungsverordnung (EU) 2019/1976 darf das synthetisch hergestellte Phenylcapsaicin als neuartiges Lebensmittel in den Verkehr gebracht werden und in Lebensmitteln für besondere medizinische Zwecke und in Nahrungsergänzungsmitteln für Personen ab 11 Jahren mit einem maximalen Höchstgehalt von 2,5 mg pro Tag verwendet werden. Anhand von Herstellerdaten konnte gezeigt werden, dass Phenylcapsaicin als Capsaicin-Analog bei gleicher Dosis mit halbmaximaler Rezeptoraktivierung im Vergleich zu Capsaicin angesehen werden kann (EFSA 2019).

2.1.1.2.2 Daten zur Capsaicinoid-Aufnahme

Schätzungen zur Exposition von Capsaicinoiden, insbesondere für den europäischen bzw. deutschen Raum, liegen dem BfR nicht vor. Daten zu Aufnahmemengen sind mit zahlreichen Unsicherheiten behaftet und können daher nur als grober Richtwert verstanden werden. Allgemein werden regionspezifisch starke Unterschiede in den Verzehrsmengen von capsaicinoidhaltigen Lebensmitteln beobachtet. Der durchschnittliche tägliche Verzehr von *Capsicum*-Gewürzen wurde für Thailand mit 5 g/Person (Monsereenusorn 1983), in Mexiko mit 20 g/Person (Lopez-Carrillo *et al.* 1994) und in Indien mit 2,5 g/Person (Ancy *et al.* 2024) angegeben. Geht man von einem Capsaicinoidgehalt von 1 % aus, würde die tägliche Aufnahme von Capsaicinoiden in diesen Ländern bei 25 - 200 mg/Person betragen (SCF 2002). Für die USA und Europa wurde die maximale tägliche Aufnahme von Capsaicinoiden aus milden Chilis bzw. aus Paprika auf 1,5 bzw. 0,5 mg/Person unter der Annahme eines Capsaicinoidanteils von 0,3 bzw. 0,1 % geschätzt. Für asiatische Länder liegen die geschätzten Aufnahmemengen um ein Vielfaches höher, zum Beispiel Korea und Thailand mit einer maximalen täglichen Aufnahme an Capsaicinoiden von 80 und 50 mg/Person bei Verzehr von Chilis mit einem Capsaicinoidanteil von 1 % (Govindarajan & Sathyanarayana 1991).

2.1.1.2.3 Quantifizierung des Schärfegrads

Der Schärfegrad von Capsaicinoiden bzw. chilihaltigen Zubereitungen wird traditionell in den sogenannten „Scoville Heat Units“ (SHU) angegeben. Bei dem im Jahr 1912 von dem Pharmazeuten Wilbur Scoville entwickelten organoleptischen Verfahren wird eine spezifische Menge einer Zubereitung in Alkohol gelöst und anschließend mit Zuckerwasser verdünnt. Eine Testgruppe von fünf Personen bestimmt, ab welchem Verdünnungsgrad kein scharfer Geschmack mehr wahrnehmbar ist, wobei drei Personen in ihrer Wahrnehmung übereinstimmen müssen. Die Scoville-Skala zur Abschätzung der Schärfe ist u. a. aufgrund der hohen Variabilität der subjektiven Schärfewahrnehmung mit zahlreichen Unsicherheiten behaftet und kann nur als grobe Einschätzung, nicht aber für eine verlässliche Bestimmung des Capsaicinoidgehalts genutzt werden. Heute wird der Schärfegrad meist durch eine analytische Bestimmung des Capsaicinoidgehalts ermittelt. Gemäß Konvention entsprechen 16 SHU dabei einem Capsaicingehalt von rund 1 mg/kg (Peter 2001).

Der Schärfegrad der beiden Hauptderivate Capsaicin und Dihydrocapsaicin wird üblicherweise mit jeweils rund 16.000.000 SHU für die analytisch reinen Substanzen angegeben, wobei einzelne Studien auch auf Unterschiede der beiden Stoffe in der Schärfewahrnehmung hindeuten (Krajewska & Powers 1988; Schneider *et al.* 2014b). Der Schärfegrad von Nordihydrocapsaicin wird mit etwa 9.000.000 SHU angegeben und fällt demnach vergleichsweise geringer aus (Todd *et al.* 1977). Die Sorte „Pepper X“ gilt derzeit laut Guinnessbuch der Rekorde als schärfste Chili der Welt. Ihr Schärfegrad wird mit 2.693.000 SHU angegeben (Guinness World Records abgerufen am 2024-02-15).

Nachfolgend werden auf Grundlage einer Zusammenstellung des CVUA Karlsruhe die Schärfegrade einiger Zubereitungen exemplarisch aufgeführt. Dabei werden die SHUs anhand des oben genannten Umwandlungsfaktors (16 SHU = 1 mg/kg Capsaicin) zudem in Capsaicinoidgehalte umgerechnet.

Tabelle 1. *Schärfegrade und berechnete Capsaicinoidgehalte in ausgewählten Produkten[a].*

Produkt	Schärfegrad [SHU]	Capsaicinoidgehalt [mg/kg]
Peperoni	100 - 500	6 - 31
Sambal Oelek	1.000 - 10.000	63 - 625
Chilisauce basierend auf *Capsicum Frutescens* (Sorte Tabasco)	2.500 - 8.000	156 - 500
Jalapeño-Chili	2.500 - 8.000	156 - 500
sehr scharf gewürzter Mais-Chip	bis zu 316.000	bis zu 19.750
Chilisaucen	bis zu 865.000	bis zu 54.000
Pfefferspray	2.000.000	125.000
Polizei-Pfefferspray	5.000.000	312.500
Oleoresine (Chili-Extrakte)	bis zu 11.000.000	bis zu 687.500

[a] *Exemplarische Angabe von Schärfegraden in Scoville-Einheiten (Scoville Heat Units; SHU) und den daraus berechneten Capsaicinoidgehalten (Annahme: 16 SHU = 1 mg/kg Capsaicinoid, Ergebnisse gerundet). Die Angaben in den Zeilen 1 bis 4 und 6 bis 9 basieren auf Daten aus einer Veröffentlichung des CVUA Karlsruhe (Baden Württemberg abgerufen am 2024-02-15).* [b] *von der Lebensmittelüberwachung berichteter Wert.*

2.1.2 Gefahrenidentifizierung und -charakterisierung

2.1.2.1 Wirkmechanismen

2.1.2.1.1 Capsaicinoid-vermittelte Interaktionen mit TRPV1

Die Wirkungen der Capsaicinoide werden im Wesentlichen durch agonistische Bindung an den TRPV1 (*transient receptor potential cation channel subfamily V member 1*) vermittelt. Dabei handelt es sich um einen transmembranständigen, nicht-selektiven Kationenkanal, der durch Capsaicinoide, aber z. B. auch durch ein saures Milieu sowie Temperaturen oberhalb von 40 °C aktiviert werden kann (Caterina *et al.* 1997; Tominaga *et al.* 1998; Zhang *et al.* 2018; Thiel *et al.* 2020). In diesem Temperaturbereich befindet sich auch die untere Wahrnehmungsschwelle für Hitzeschmerzen (Yarnitsky *et al.* 1995). Ein saures Milieu, das beispielweise auch in entzündeten Geweben zu finden ist, führt zudem zu einer erhöhten Empfindlichkeit des Rezeptors für andere Noxen. So bewirkt u. a. ein pH-Wert um 6,3, dass sich der Kanal bereits bei Temperaturen von 35 °C öffnet (Tominaga *et al.* 1998), was eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber Hitze in entzündeten Geweben erklären kann. Auch verschiedene weitere Naturstoffe wie das Resiniferatoxin aus der Pflanze *Euphorbia resinifera*, Spinnengifte sowie einige endogene Stoffe wie bspw. *N*-Arachidonoyldopamin, *N*-Oleoyldopamin und Leukotrien B4 können zu einer Aktivierung des TRPV1 führen oder dessen Empfindlichkeit gegenüber anderen Noxen erhöhen. Zudem können verschiedene Faktoren, z. B. Botenstoffe in entzündeten Geweben, zu einer verstärkten Expression von TRPV1 bzw. einer Erhöhung dessen Öffnungswahrscheinlichkeit, und damit zu einer erhöhten Empfindlichkeit der nozizeptiven Neurone für Schmerzreize führen (Thiel *et al.* 2020).

2.1.2.1.2 Zelluläre Wirkungen von Capsaicinoiden

Der TRPV1 wurde initial in sensorischen Nervenzellen gefunden (Caterina *et al.* 1997). Bei den Capsaicinoid-sensitiven Neuronen handelt es sich um pseudounipolare Nervenzellen, die zumeist auch die Botenstoffe Substanz P und CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) enthalten. Die Zellkörper dieser Neurone befinden sich in den Ganglien; das Axon teilt sich in zwei Äste auf. Während einer der Äste die Peripherie innerviert und von dort sensorische Reize aufnimmt (an den peripheren Axonen sitzt auch der TRPV1), ist der andere Ast für die Verschaltung zum zentralen Nervensystem zuständig. Durch die Aktivierung des TRPV1 kommt es u. a. zu einem Einstrom von Ca^{2+}-Ionen. Der erzeugte neuronale Reiz bewirkt nach Weiterleitung an das zentrale Nervensystem im somatosensorischen Kortex die Empfindung eines brennenden Hitzeschmerzes. Parallel dazu kommt es in der Peripherie bei den erregten Nervenzellen zu einer Freisetzung verschiedener Botenstoffe (Substanz P, CGRP), die u. a. eine Aktivierung des unspezifischen Immunsystems bewirken und dadurch eine lokale neurogene Entzündung auslösen, was mit der Freisetzung weiterer inflammatorischer Botenstoffe verbunden ist. CGRP wirkt zudem selbst gefäßerweiternd. Daneben werden durch den Ca^{2+}-Einstrom Signalkaskaden ausgelöst, die eine veränderte Genexpression zur Folge haben und darüber die Empfindlichkeit der nozizeptiven Nervenzellen beeinflussen können (Fischer *et al.* 2020; Thiel *et al.* 2020).

Die Expression des TRPV1 ist nicht auf Nervenzellen beschränkt. Studien zeigten, dass der Rezeptor TRPV1 – wenn auch in geringerer Expressionsstärke als in Neuronen – auch in anderen Geweben und von anderen Zellen exprimiert wird. So findet sich der Rezeptor beispielsweise bei Urothelialzellen des unteren Harnwegs (Birder *et al.* 2001) und in den Keratinozyten der Hautepidermisschicht (Denda *et al.* 2001). In primären Keratinozyten kann die Aktivierung von TRPV1 zu Ca^{2+}-abhängiger Freisetzung von proinflammatorischen Signalstoffen wie Prostaglandin E2 und Interleukin-8 führen (Southall *et al.* 2003) und damit zu Immunantworten beitragen. Zudem wurde die Expression von TRPV1 in weiteren nicht-neuronalen Primärzellen, in Epithel- sowie Endothelzellen, Fibroblasten, Muskelzellen, Adipozyten und Hepatozyten beschrieben (Gunthorpe & Szallasi 2008; Russell *et al.* 2014).

Der TRPV1-Rezeptor der Vögel ist nicht durch Capsaicinoide aktivierbar (Jordt & Julius 2002) . Vögel können daher auch sehr scharfe *Capsicum*-Früchte aufnehmen und so zu der Verbreitung der Samen beitragen.

2.1.2.1.3 Immunzell-vermittelte lokale und systemische Effekte

2.1.2.1.3.1 Einfluss von Zytokinen, Chemokinen, Lipidmediatoren und Wachstumsfaktoren von Immunzellen auf die Sensitivität peripherer Nozizeptoren

Bei lokalen Entzündungsreaktionen können Immunzellen über die Freisetzung von inflammatorischen Mediatoren Schmerzsignale, die von TRPV1 auf Nozizeptoren vermittelt werden, sowohl in ihrem Ausmaß als auch in ihren Reizschwellen modulieren und damit die Signaltransduktion direkt und auch kurzfristig steuern (Baral *et al.* 2019). Zu dieser Signal-Modulierung können an den peripheren Nervenendigungen Mastzellen, Monozyten, Makrophagen, neutrophile Granulozyten und T-Zellen beitragen. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass neben Zytokinen wie Tumornekrosefaktor-α (TNF- α), Interleukin-1β (IL-1β), Interleukin 6 (IL-6) auch Chemokine wie C-X-C-Motif-Chemokin-Ligand 1 (CXCL1), Wachstumsfaktoren wie Nervenwachstumsfaktor (NGF) und Lipidmediatoren die Funktion von TRPV1 an den peripheren Nervenendigungen beeinflussen (Baral *et al.* 2019).

Prostaglandin E2 (PGE2) beispielsweise kann die Phosphorylierung von TRPV1 stimulieren, was zu einer Erhöhung der Öffnungswahrscheinlichkeit des Ionenkanals führt. In diesem Zustand kann es bereits ab 35 °C anstatt bei über 40 °C zu einer Öffnung kommen (Chen *et al.* 2013). Der von Immunzellen freigesetzte Nervenwachstumsfaktor NGF kann die Translokation von TRPV1 auf die äußere Membranseite von Nozizeptoren in kurzer Zeit erhöhen und somit die Empfindlichkeit dieser Nervenzellen deutlich steigern (Denk *et al.* 2017). Während der Effekt von verschiedenen Mediatoren aus spezifischen Immunzellpopulationen auf TRVP1 in Nozizeptoren durch zahlreiche *in vivo*- und *in vitro*-Studien gut dokumentiert ist, existieren nur wenige Berichte spezifisch für Capsaicin-Antworten in Nozizeptoren, die durch Immuneffekte verändert wurden. Bei Vorab-Gabe von Capsaicin wurden abgeschwächte Entzündungssymptome in einem Tiermodell zur experimentellen Autoimmun-Neuritis mit weniger Infiltraten in Ischiasnerven und geringeren Mengen an TNF-α und Interferon-γ bei gleichzeitig verstärkter TRPV1-Expression gefunden (Motte *et al.* 2018). Diesen Studien zufolge hätte Capsaicin eher anti-inflammatorische und suppressive Effekte auf Immunzellen. Neben den modulierenden Effekten auf periphere Neuronen können Immunzellen nach Stimulation mit Capsaicin auch direkt an den Synapsen des Rückenmarks die Neurotransmission beeinflussen (Baral *et al.* 2019). Hier können Mikroglia, Astrozyten und T-Zellen durch Freisetzung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren zum einen auf die Endigungen der Dorsalwurzelganglien und damit auf die Exkretion von Adenosintriphosphat (ATP), Glutamat und Zytokinen wirken. Zum anderen können diese Zellen die post-synaptischen Neuronen zweiter Ordnung modulieren und damit die Schmerz-Neurotransmission verändern. Insgesamt zeigen diese Studien, dass Immunzellen über inflammatorische Mediatoren die Sensitivität peripherer Nozizeptoren signifikant beeinflussen.

2.1.2.1.3.2 Interaktionen zwischen Capsaicin-stimulierten Nozizeptoren und Immunzellen

Eine Reihe von Veröffentlichungen zeigt, dass das periphere Nervensystem und das angeborene Immunsystem über die Erkennung von Gefahren-Signalen (danger signals) und die Freisetzung von Botenstoffen interagieren können. Nach Aktivierung durch höhere Temperaturen, einen niedrigen pH oder Capsaicinoide als Gefahren-Signal kann TRPV1 auf peripheren Neuronen das unspezifische Immunsystem aktivieren (Chiu *et al.* 2012).

Entsprechend kann in Neuronen der Dorsalwurzel-Ganglien von Mäusen, bei denen die Expression des TRPV1 mit Hilfe gentechnischer Methoden ausgeschaltet wurde, keine Antwort auf Capsaicin mehr ausgelöst werden (Davis *et al.* 2000). Weitere Nachweise für eine Signalweitergabe über TRPV1 bei einer Entzündungsantwort konnten in einem Modell für durch Gewebeverletzung induzierte Entzündung erbracht werden (Caterina *et al.* 2000). Hier wurde gezeigt, dass es nur zu einer geringen Hypersensitivität auf thermische Reize kam, wenn die Mäuse TRPV1-defizient waren.

Verschiedene Arbeiten konnten zeigen, dass stimulierte Nozizeptoren über die Freisetzung von Neurotransmittern und Neuropeptiden einen direkten Effekt auf Immunzellen haben. Es gibt allerdings nur wenige Arbeiten, die diesen Einfluss für den Stimulus Capsaicin untersucht haben (Pinho-Ribeiro *et al.* 2017). 500 nM Capsaicin induzierte in kultivierten Neuronen aus Dorsalwurzelganglien vergleichbare Mengen von CGRP wie mit dem fakultativen Pathogen *S. aureus* infizierte Neuronen (Baral *et al.* 2018). Darüber hinaus existieren in der Literatur zahlreiche Publikationen, die nachweisen, dass Nozizeptoren über

Aktivierung von TRPV1 verschiedene Populationen von Immunzellen in inflammatorischen Situationen beeinflussen können (Baral *et al.* 2019).

Bei Stimulation mit dem Capsaicin-Analogon Resiniferatoxin (RTX) konnte gezeigt werden, dass Nozizeptoren Entzündungsantworten von dermalen dendritischen Zellen und nachfolgend γδ-T-Zellen, wie sie bei Psoriasis und Hautinfektionen vorkommen, kontrollieren (Riol-Blanco *et al.* 2014). Obwohl in der Studie nicht explizit gezeigt, wird CGRP als Kandidat für die Interaktion von TRPV1-stimulierten Neuronen mit den untersuchten Immunzellen diskutiert. In einem Modell für chemikalieninduzierte Kontaktdermatitis konnte durch einen Knockout des CGRP-Rezeptors die Bedeutung des Neuropeptids für die Vermittlung von T-Helfer(h)-1- und Th2-Antworten gezeigt werden (Mikami *et al.* 2011). Danach verstärkt CGRP die Freisetzung von Interleukin 4 (IL-4) und damit Th2-Antworten und hemmt gleichzeitig Interferon-Gamma (IFN-γ) und Th1-Antworten bei Typ IV-Überempfindlichkeitsreaktionen wie der Kontaktallergie.

Allerdings wurden in diesen Publikationen nicht Capsaicin, sondern andere TRPV1-Liganden als Stimulus eingesetzt. Die Rezeptoren für Neuropeptide wie CGRP werden von dendritischen Zellen, Makrophagen, Mastzellen, Granulozyten und verschiedenen Subpopulationen von T-Zellen exprimiert. In der wissenschaftlichen Literatur ist der Mechanismus, bei dem Nozizeptoren, die durch TRPV1-Liganden stimuliert wurden und dadurch auf Immunzell-vermittelte Entzündungsantworten eher hemmend wirken, als neuronaler Immun-Reflexbogen bekannt (weitere Details im Übersichtsartikel von (Andersson & Tracey 2012)). Ein neuronaler Immun-Reflexbogen kann auch als möglicher Wirkmechanismus für akute und adverse Capsaicin-Effekte in Betracht gezogen werden.

2.1.2.1.3.3 Direkte Effekte in TRPV1-stimulierten Immunzellen

Bei den Zellen des angeborenen Immunsystems wurde die Expression von TRPV1 und damit potentielle Sensitivität für Capsaicin in Monozyten, Makrophagen, dendritischen Zellen, natürlichen Killerzellen und neutrophilen Granulozyten beobachtet (Khalil *et al.* 2018).

In einer Makrophagen-Studie verminderte die Gabe von Capsaicin bei gleichzeitig verstärkter Expression von TRPV1 die Lipidakkumulation und die TNF-α-induzierte Freisetzung der inflammatorischen Proteine Monocyten-Chemoattractant-Protein-1 (MCP-1), Macrophagen-Inflammatory-Protein 2 (MIP-2) und IL-6 (Zhao *et al.* 2013). In vorstimulierten Makrophagen konnte Capsaicin die Bildung der induzierbaren NO-Synthase (iNOS) und die Bildung von NO, sowie die Produktion der Cyclooxygenase-2 (COX-2) und von Prostaglandin E2 (PGE2) deutlich verringern (Kim *et al.* 2003). Auch in der Publikation von Zhang wurde ein anti-inflammatorisches Potential von Capsaicin bestätigt (Zhang *et al.* 2022). Einerseits konnte die durch das Endotoxin LPS induzierte Freisetzung von TNF-α, IL-1β, IL-6 und NO in Makrophagen deutlich supprimiert werden. Zum anderen konnten in einem Sepsis-Modell der Maus mit schwerem Zytokinsturm durch eine subkutane Injektion von Capsaicin (Dosis: 0,5 - 2 mg/kg) die Zytokin- und Laktat-Gehalte im Serum, die Überlebensrate und das Eintreten von Multiorganversagen durch entzündliche Infiltrate in Niere, Lunge, Milz und Darm deutlich verringert werden. Darüber hinaus konnte Capsaicin die durch LPS erhöhten Konzentrationen von Glukose-Transporter 1, Pyruvatkinase M2, Laktatdehydrogenase A, COX-2, Laktat und PGE 2 wieder reduzieren. Ebenso konnte eine über LPS erhöhte Glykolyserate, gemessen über die extrazelluläre Ansäuerungsrate und eine

erniedrigte Sauerstoffverbrauchsrate - und damit insgesamt ein Warburg-Effekt, durch Capsaicin *in vitro* spezifisch gehemmt werden.

Neben Zellen des angeborenen Immunsystems wurde eine konstitutive Expression des TRPV1 in T-Zellen von Maus und Mensch gefunden. Eine Capsaicin-Stimulation (10 µM) induzierte in dieser Studie den Ca^{2+}-Influx in Jurkat-Zellen und naiven T-Helferzellen aus muriner Milz und dieser Effekt war fast vollständig inhibierbar durch einen Knockdown des Rezeptors (Bertin *et al.* 2014). In transgenen Mäusen mit Überexpression von TRPV1 war der Ca^{2+}-Influx gegenüber den Wildtyp-Zellen hingegen stark erhöht. Die elektrophysiologischen und Ca^{2+}-Bindungstests dieser Studie zeigen eindeutig eine funktionale TRPV1-Expression auf primären Zellen des adaptiven Immunsystems, den $CD4^{+}$T-Zellen.

Bei einer oralen Aufnahme von Capsaicin als Lebensmittelinhaltsstoff könnten neben Immunzellen im Magen-Darm-Trakt auch Immunzellen in der Mundschleimhaut als Vermittler systemisch-adverser Effekte relevant sein. Tatsächlich sind bestimmte dendritische Zellen, die insbesondere in der Epidermis bei Mensch und Maus vorkommen, Langerhans-Zellen, auch in der Mukosa der Mundhöhle zu finden. Diese Langerhans-Zellen sind dort suprabasal lokalisiert, bilden 2 - 8 % des intra-epithelialen Zellbestandteils (Barrett *et al.* 1996) und sind damit potentielle Zielstrukturen von Capsaicin bereits vor der Magen-Darm-Passage.

Es ist bekannt, dass Nozizeptoren mukosale Epithelien innervieren und über die Freisetzung von CGRP auch lokal in der Mukosa Effekte an Immunzellen wie T-Zellen und dendritische Zellen vermitteln können. Über diesen Neuroimmuno-Crosstalk hinaus, wurde in einer aktuellen Publikation auch die funktionale Expression von TRPV1 in primären dendritischen Zellen der epidermalen Hautschicht untersucht (Mariotton *et al.* 2023). Hier zeigte sich, dass 73 % der Langerhans-Zellen aus humaner Epidermis das extrazelluläre Epitop des Rezeptors TRPV1 exprimierten. Bereits nach Stimulation mit 10^{-5} M Capsaicin reagierten humane Langerhans-Zell-ähnliche Zellen mit Ca^{2+}-Influx. Also konnte in diesen Experimenten sowohl eine funktionale Expression von TRPV1 als auch eine Dosis-Abhängigkeit der TRPV1-Stimulation durch Capsaicin gezeigt werden. In weiteren Funktionsstudien konnte beobachtet werden, dass Capsaicin aber auch CGRP bereits in niedrigen Konzentrationen die Freisetzung des Chemokins CCL3 aus Langerhans-Zellen induzieren und dadurch z. B. funktionell eine Transmission von HIV-1 in die Zellen inhibieren können. In T-Helfer-Zellen aus Humanblut konnte allein Stimulation mit Capsaicin eine direkte Infektion mit HIV-1 verhindern. Ob Capsaicin, welches Langerhans-Zellen in der Mundschleimhaut zur Freisetzung von CGRP induziert, mit der möglichen Aktivierung von Mastzellen und Histaminfreisetzung auch direkt zu Gefäßerweiterung und Kreislaufkomplikationen beitragen kann, ist mechanistisch plausibel. Ein solcher kausaler Zusammenhang ist in klinischen oder tierexperimentellen Studien allerdings bisher nicht untersucht worden.

Zusammenfassend kann mit Bezug auf das Immunsystem festgehalten werden, dass

1. Capsaicin nach Stimulation von Immunzellen über die Freisetzung von Mediatoren die Funktion von TRPV1 an den peripheren Nervenendigungen modulieren kann.
2. Capsaicin nach Stimulation von Nozizeptoren und einem Neuronalen Immun-Reflexbogen Immunantworten modulieren kann.
3. Capsaicin eine Reihe von lymphoiden und myeloiden, TRPV1 exprimierende Immunzellen stimulieren kann, die dadurch Peptidmediatoren wie CGRP freisetzen.

2.1.2.2 Toxikokinetik

Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass Capsaicin und Dihydrocapsaicin nach oraler Aufnahme schnell im Gastrointestinaltrakt resorbiert werden. Innerhalb von 15 Minuten können 30 - 50 % des Capsaicins bzw. Dihydrocapsaicins allein vom Magen resorbiert werden (Donnerer *et al.* 1990). Befunde von Kawada *et al.* (1984) deuten darauf hin, dass die Resorption über einen nicht-aktiven Mechanismus erfolgt. Die Resorption scheint nach Beobachtungen von Donnerer *et al.* allerdings bei höheren Aufnahmemengen einem Sättigungseffekt zu unterliegen. Nach der Gabe von 50 µg/mL bzw. 500 µg/mL Capsaicin konnten im Magen-Darm-Trakt nach 15 Minuten noch etwa 5 % bzw. 25 % des eingesetzten Capsaicins detektiert werden (Donnerer *et al.* 1990).

In vivo-Untersuchungen zur Gewebeverteilung nach oraler Gabe von 30 mg/kg KG Capsaicin an Ratten zeigen, dass 1 Stunde nach der Verabreichung jeweils im Blut und im Darm die höchste Konzentration gemessen werden konnte. In der Leber erreichte die Capsaicinkonzentration 3 Stunden nach Verabreichung ihr Maximum und in der Niere nach 6 Stunden. Während im Blut bereits nach 24 Stunden kaum noch Capsaicin nachweisbar war, dauerte es 96 Stunden, bis auch im Darm die Capsaicinkonzentration verschwindend gering war.

Tabelle 2. *Gewebeverteilung von oral verabreichtem Capsaicin in Ratten*.*

Zeit (h)	Serum[1]	Blut[2]	Leber[3]	Niere[4]	Darm[5]
1	1,90 ± 0,18	11,11 ± 1,05	24,7 ± 2,10	3,61 ± 0,32	1057,0 ± 157,0
3	1,47 ± 0,09	8,59 ± 0,53	44,7 ± 3,37	5,71 ± 0,33	700,2 ± 42,2
6	0,93 ± 0,10	4,85 ± 0,59	14,8 ± 1,50	6,73 ± 0,45	249,3 ± 24,0
24	0,05 ± 0,01	0,29 ± 0,06	8,71 ± 2,55	3,35 ± 0,45	43,5 ±3,75
48	0,006 ±0,0001	0,035 ± 0,006	0,60 ±0,03	0,48 ± 0,09	1,14 ± 0,21
96	0,00	0,00	0,045 ± 0,005	0,00	0,72 ± 0,01
192	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

** n=6; Dosis 30 mg/kg KG (Suresh & Srinivasan 2010); [1] Angabe in µg/mL; [2] Angabe als µg/gesamtes Blut); [3] µg/gesamtes Gewebe; [4] Angabe als µg/gesamtes Gewebe; [5] Angabe als µg/gesamtes Gewebe.*

Eine Studie in Mäusen hat gezeigt, dass nach oraler Gabe von 40 mg/kg einer Capsaicinoidmischung, welche zu 65 % aus Capsaicin und zu 35 % aus Dihydrocapsaicin bestand, die Halbwertszeit im Blut 1,5 Stunden beträgt und die maximale Plasmakonzentration 16,7 ng/mL. Die orale Bioverfügbarkeit wird mit rund 1 bis 2 % angegeben (Choi *et al.* 2013).

In einer 28-tägigen oralen Toxizitätsstudie an Hunden konnte selbst bei der höchsten verabreichten Dosis von 0,9 mg/kg KG und Tag zu keinem untersuchten Zeitpunkt (0,25 - 4 Stunden nach Verabreichung) im Blut Capsaicin oder Dihydrocapsaicin detektiert werden (Kuzma *et al.* 2019).

Aufgrund einer nahezu vollständigen Metabolisierung in der Leber sind die Verbindungen nur bedingt systemisch verfügbar (Kawada *et al.* 1984; Donnerer *et al.* 1990; Rollyson *et al.* 2014; Lu *et al.* 2017; Kuzma *et al.* 2019). Ein gewisser Teil der Metabolisierung findet bereits im Darmlumen statt (Kawada *et al.* 1984; Donnerer *et al.* 1990; Rollyson *et al.* 2014; Lu *et al.*

2017; Kuzma *et al.* 2019), wo ein geringer Teil des Dihydrocapsaicins zu Vanillylamin und 8-Methylnonansäure hydrolysiert wird, wenn es durch die Epithelzellen des Darms resorbiert wird (Kawada *et al.* 1984).

Der Hauptteil der Metabolisierung ist in der Leber lokalisiert. Die Hauptmetaboliten bei Ratte und Hund sind dabei 16-Hydroxycapsaicin, 17-Hydroxycapsaicin und 16,17-Dehydrocapsaicin, die durch Oxidation des Capsaicins oder der hydroxylierten Metaboliten entstehen. Neben diesen Metaboliten konnten mithilfe von mikrosomalen Präparationen der Ratte auch Vanillylamin und Vanillin detektiert werden (Reilly & Yost 2006; Rollyson *et al.* 2014; Kuzma *et al.* 2019). Tierexperimentelle Studien zeigten, dass es durch die Gabe von 3 mg/kg Capsaicin zu einer verringerten Expression der fremdstoffmetabolisierenden Cytochrom-P450 Enzyme (CYP) CYP3A kommt. Dies wurde durch verringerte mRNA- und Proteinlevel der Enzyme nachgewiesen (Zhai *et al.* 2013).

In einer weiteren Ratten-Studie wurde der Metabolismus von radioaktiv markiertem Dihydrocapsaicin und unmarkiertem Capsaicin untersucht. Der parallele Abbau der beiden Substanzen deutet auf eine vergleichbare Resorption und Biotransformation hin (Donnerer *et al.* 1990).

Kuzma *et al.* stellten bei der Untersuchung des Metabolismus von Capsaicinoiden an Ratten fest, dass Capsaicinoide durch die UDP-Glucuronyltransferse auch zu Glucuroniden metabolisiert werden, die dann wieder in das Darmlumen ausgeschieden werden (Kuzma *et al.* 2015). In einer weiteren Studie wurde gezeigt, dass in Ratten 48 Stunden nach der oralen Gabe von 20 mg/kg KG Dihydrocapsaicin im Urin zum Teil nichtmetabolisiertes Dihydrocapsaicin (8,7 % der Gesamtdosis), sowie die Metaboliten Vanillylamin (4,7 %), Vanillin (4,6 %), Vanillylalkohol (37,6 %), und Vanillinsäure (19,2 %) detektiert werden konnten. 10 % des nichtmetabolisierten Dihydrocapsaicins wurden in den Fäzes nachgewiesen (Kawada *et al.* 1984).

Dass nur ein geringer Teil an nichtmetabolisierten Capsaicinoiden ausgeschieden wird, deckt sich mit den Untersuchungen von Suresh und Srinivasan, bei denen in Summe 0,1 % der verabreichten Dosis an Capsaicin im Urin und 6,3 % in den Fäzes detektiert wurden (Suresh & Srinivasan 2010). Auch Leelahuta *et al.* konnten 24 Stunden nach der Verabreichung von 47,5 mg/kg Capsaicin im Urin bzw. in den Fäzes noch 7,6 % bzw. 10,2 % des Capsaicins in seiner freien Form nachweisen. Glucuronidierte Capsaicinoide wurden zu etwa 5 % sowohl im Urin als auch in den Fäzes detektiert (Leelahuta *et al.* 1983).

Im Vergleich zu den Daten aus verschiedenen Tierstudien liegen nur vereinzelte Humandaten vor. In einer Crossover-Studie wurde 12 Probanden 5 g *Capsicum* mit durchschnittlich 27 mg Capsaicin verabreicht. Capsaicin wurde so schnell resorbiert, dass es bereits nach 10 Minuten im Plasma nachweisbar war. Die Halbwertszeit im Plasma betrug 25 Minuten. Die geringe maximale Plasmakonzentration von 2,5 ng/mL deutet auf einen schnellen First-Pass-Effekt hin (Chaiyasit *et al.* 2009).

Bei Untersuchungen zum Metabolismus mit humanen mikrosomalen Präparationen konnten weitere Metaboliten identifiziert werden, die durch Hydroxylierungen, Dehydratation oder *O*-Demethylierungen sowie Kombinationen daraus entstehen. Weiterhin wurden auch Glutathion-Konjugate detektiert, die sowohl direkt aus Capsaicin, als auch aus den Metaboliten gebildet wurden (Reilly *et al.* 2003; Qin *et al.* 2019). Die Bildung der Capsaicinmetaboliten wird von einer Vielzahl von Cytochrom-P450-Isoenzymen

(hauptsächlich CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 und CYP2E1) katalysiert (Reilly & Yost 2006). Außerdem konnte *in vitro* gezeigt werden, das Capsaicin die humanen Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 inhibieren kann (Babbar *et al.* 2010; Takanohashi *et al.* 2010; Pandit *et al.* 2012; Shamsi *et al.* 2017).

Inwieweit die beschriebenen Ergebnisse aus den Tierstudien auf den Menschen übertragen werden können, ist unklar, da über die speziesspezifischen Unterschiede hinsichtlich der Metabolisierung von Capsaicinoiden keine aussagekräftigen Daten existieren.

2.1.2.3 Tierexperimentelle Daten zur akuten Toxizität

Im Rahmen einer umfassenden Literaturrecherche wurden tierexperimentelle Studien zur akuten Toxizität nach oraler Aufnahme von Capsaicin bzw. Capsaicinoiden oder Chili (-schoten, -pulver, o. ä.) ausgewertet. Aussagekräftige Daten zur akuten Toxizität wurden hierbei nur für Capsaicin, nicht für weitere Capsaicinoide, identifiziert. Ein Kriterium für die Einbeziehung der Ergebnisse der tierexperimentellen Studien in die Auswertung ist die Angabe der Dosis von Capsaicin bzw. eine mögliche Extrapolation vom verabreichten Agens auf die Capsaicinaufnahme.

Toxikologische Studien, die an verschiedenen Tierarten durchgeführt wurden, zeigen eine deutliche Variabilität der LD_{50} von Capsaicin in Abhängigkeit von Applikationsart, Tierart und Geschlecht. Die LD_{50} beschreibt die mittlere letale Dosis einer Substanz, die voraussichtlich bei 50 % der exponierten Versuchstiere innerhalb des Untersuchungszeitraums zum Tode führt. In Tabelle 3 werden die LD_{50}-Werte für Ratten und Mäuse dargestellt, die nach oraler Einmalgabe via Schlundsonde ermittelt wurden. Der Tod der Tiere trat bereits wenige Minuten (≥ 4 bis 26 Minuten) nach Verabreichung von Capsaicin ein. Es wurden Konvulsionen und Veränderungen der Magenschleimhaut bei den exponierten Tieren festgestellt. Saito *et al.* beobachtete zudem auch Gangstörungen, Störung der Atmung und Erytheme auf der Haut (Glinsukon *et al.* 1980; Saito & Yamamoto 1996).

Weitere tierexperimentelle Studien zur letalen Dosis von oral verabreichtem Capsaicin wurden nicht identifiziert. In diesem Zusammenhang sei noch die Studie von Winek *et al.* erwähnt, bei der die LD_{50} von einer -Chili-Sauce auf der Basis von *Capsicum*-Früchten (*Capsicum frutescens*) untersucht wurde. Die LD_{50} der Sauce, die einmalig über Schlundsonde verabreicht wurde, betrug für die männlichen Sprague Dawley-Ratten 23,58 (18,7 - 29,8) mL/kg KG und für die weiblichen Tiere 19,52 (15,64 - 24,35) mL/kg KG. Die Autoren geben keinen Capsaicingehalt in der verwendeten Sauce an und aufgund der stark unterschiedlichen produktspezifischen Capsaicinmengen kann keine Extrapolation zur LD_{50} für Capsaicin erfolgen, zumal die in der Studie verwendete Sauce eine Mischung verschiedener Stoffe (inkl. Essig) ist. Vor dem Einsetzen des Todes der Tiere, welcher 24 Stunden (zum Teil auch bis 72 Stunden) nach Substanzverabreichung eintrat, wurde bei den Tieren Hypothermie, Tachypnoe und Lethargie beobachtet. Pathologisch konnten keine Geschwüre, Perforation oder Blutung im Gastrointestinaltrakt und keine makroskopischen Veränderungen der Organe festgestellt werden (Winek *et al.* 1982).

Tabelle 3. *Studiendetails zur Untersuchung der LD_{50} in Ratten und Mäusen nach akuter Verabreichung von Capsaicin via Schlundsonde.*

Tierart Geschlecht	Lösungsmittel	LD_{50} (95 %-KI)*	Symptomatik	Referenz
Mäuse männlich weiblich	Propylenglykol	 118,8 (96,9 - 145,6) 97,4 (68,8 - 137,4)	Erhöhter Speichelfluss, tonisch-klonische Konvulsionen, Dyspnoe, Tremor, Cyanose, Gangstörungen, Bradypnoe, Erytheme auf der Haut (z. T. stärkere Symptomatik bei Ratten) Magen: leichte fokale Erosionen, Geschwüre und erhöhte Schleimmengen im Magen., z. T. Hämorrhagien im Magenfundus Leber, Gallenblase (nur Mäuse), Niere: keine makroskopischen Veränderungen	(Saito & Yamamoto 1996)
Ratte männlich weiblich	Propylenglykol	 161,2 (126,1 - 206,3) 148,1 (120,5 - 182,1)		
Mäuse männlich	Ethanol, Tween 80, NaCl	 60 – 75	Magen: desquamative Nekrose mit erhöhter Schleimbildung der Magenschleimhaut, blasses basophiles Zytoplasma und Vakuolisierung der Haupt- und Belegzellen andere Organe: keine signifikanten histopathologischen Veränderungen	(Glinsukon *et al.* 1980)
Mäuse männlich	DMSO	 190 (122 - 294)	Konvulsionen	

** Angaben für die Akute letale Dosis 50% (LD_{50}) und das 95 %-Konfidenzintervall (KI) in [mg/kg KG].*

Die Datenlage im Hinblick auf die akute Toxizität von Capsaicin im Tiermodell, insbesondere zu auftretenden Symptomen und zur Dosis-Wirkungsbeziehung, ist sehr begrenzt.

Die Verabreichung eines 10 %-igen wässrigen Extrakts aus *Capsicum*-Früchten (10 g gemahlene Früchte in 100 mL 0,85 %ige NaCl-Lösung, 2mL Applikationsvolumen) sowie 0,014 % Capsaicin (in 0,85 % NaCl-Lösung, 2 mL Applikationsvolumen) via Sonde in männlichen Sprague Dawley-Ratten führte nach einer Expositionsdauer von über 15 Minuten zu Schädigung der Schleimhautzellen im Zwölffingerdarm (Duodenum), die sich bei zunehmender Expositionszeit (bis 60 Minuten) verstärkte. Die Autoren gehen davon aus, dass die verabreichte Capsaicinmenge (in etwa 1 mg/kg KG) der durchschnittlich mit einer Mahlzeit von der thailändischen Landbevölkerung aufgenommenen Capsaicinmenge entspricht (Nopanitaya & Nye 1974).

Ziel der Studie von Zhao *et al.* war die Verbesserung der Löslichkeit und oralen Bioverfügbarkeit von Capsaicin durch Verkapselung des Stoffes (Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin (HP-β-CD)-Komplex) und daraus resultierende Verminderung der Reizung. In der Studie wurden auch Tiere mit nicht eingekapseltem Capsaicin behandelt. Die akute

Verabreichung von 90 mg/kg „freiem“ Capsaicin über Sonde in zuvor 24 Stunden gefasteten männlichen Sprague Dawley-Ratten zeigte bei der histopathologischen Untersuchung nach 2 Stunden Irritationen der Magenschleimhaut mit veränderten Zellstrukturen (Zhao *et al.* 2016) (Tabelle 4).

Tabelle 4. *Studiendetails nach akuter peroraler Verabreichung von Capsaicin bzw. capsaicinhaltigem Agens in tierexperimentellen Studien.*

Tierart Geschlecht	**Agens**	**Lösungsmittel**	**Effektdosis**	**Symptomatik**	**Referenz**
Ratte männlich	Capsaicin *Capsicum*-Extrakt	CMC-Na-Lösung	0,014 % 10 %	Zwölffingerdarm-schleimhaut: (ultra-)strukturelle Änderungen, u. a. Schwellung Mikrovilli, erhöhte Anzahl freier Ribosomen und Lysosomen	(Nopanitaya & Nye 1974)
Ratte männlich	Capsaicin	NaCl-Lösung	90 mg/kg	Magenschleimhaut: veränderte Zellstruktur, inflammatorische Zellinfiltration, Veränderungen am Zellkern (Rhexis, Pyknosis)	(Zhao *et al.* 2016)

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass nur wenige Daten im Hinblick auf die akute Toxizität von Capsaicin vorliegen, insbesondere mit Blick auf die Dosis-Wirkungsbeziehung. In den identifizierten Studien wurde Capsaicin ausschließlich via Schlundsonde verabreicht. Ergebnisse nicht-oraler Aplikationsformen wurden nicht berücksichtigt. Die wenigen verfügbaren Daten zeigen eine starke Variabilität der LD_{50}-Werte bei der Maus zwischen 60 und 294 mg/kg KG und bei der Ratte zwischen 120,5 und 206,3 mg/kg KG. In den exponierten Tieren wurden vor dem Tod zudem ein erhöhter Speichelfluss, Krampfanfälle, Tremor und Atemstörungen beobachtet, die auf neurologische Störungen hindeuten.

Mikro- und makroskopische Untersuchungen der exponierten Tiere zeigen, dass insbesondere Schädigungen der Magen- als auch Darmschleimhaut durch die akute Gabe von Capsaicin auftreten. Aufgrund des Studiendesigns lässt sich auf Grundlage von Studien zur akuten Toxizität allerdings nicht ableiten, bis zu welchem Dosisbereich die gastrointestinalen Effekte noch nicht auftreten. Okumi *et al*. beobachteten eine gehemmte Magensäuresekretion in Mäusen nach akuter peroraler Verabreichung von 30 bzw. 100 mg/kg KG Capsaicin. Geringere Dosen (1, 3 bzw. 10 mg/kg KG) zeigten keine Reduktion der basalen Magensäuresekretion (Okumi *et al.* 2012). Adverse Effekte in anderen Organen wurden in den identifizierten Studien nicht beschrieben, jedoch sind diese auch nicht immer systematisch untersucht worden.

Ergebnisse aus subakuten Studien (bis 28 Tage), die aufgrund der Fragestellung nicht in der Stellungnahme im Detail adressiert werden, unterstützen die Beobachtungen hinsichtlich der gesundheitlich unerwünschten Effekte im Gastrointestinaltrakt nach akuter Verabreichung von Capsaicin. Xiang *et al.* beobachteten in männlichen Mäusen nach 7-

tägiger intragastraler Verabreichung von 40, 60 bzw. 80 mg Capsaicin (in physiol. NaCl-Lösung)/kg KG histopathologische Veränderungen im Jejunum (geringere Zottenlänge und Kryptentiefe) und erhöhte Konzentration des proinflammatorischen Zytokins IL-1ß, geringere IL-10-Konzentration, einem anti-inflammatorischen Zytokin, sowie erhöhte Serumspiegel der Neuropeptide Substanz P und CGRP. Für die mittlere und höchste Dosisgruppe, nicht aber bei 40 mg/kg KG/d, konnte überdies eine verringerte Becherzellanzahl festgestellt werden. In der höchsten Dosisgruppe (80 mg/kg KG/d) wurden zudem eine verstärkte Infiltration von Entzündungszellen und erhöhte TNF-α-Level im Magen, Jejunum, Ileum und Dickdarm beobachtet (Xiang *et al.* 2022). In einer Studie von Tang *et al.*, welche die protektiven Eigenschaften von Qingke β-Glucan nach Capsaicin-induzierter Magen-Darm-Schädigung untersuchte, konnten nach 28-tägiger Verabreichung von 20 mg Capsaicin (in Soyaöl)/kg KG via Schlundsonde in männlichen Mäusen erhöhte Serumwerte von Entzündungsparametern, eine Erosion der Magenschleimhaut, Magengeschwüre und vereinzelt Perforation sowie Schädigung intestinaler Zotten festgestellt werden (Tang *et al.* 2021). Weitere subakute Studien in Nagern zeigen, dass gesundheitlich unerwünschte Effekte im Gastrointestinaltrakt einhergehend mit Entzündungsgeschehen und strukturellen sowie funktionellen Veränderungen bei einer oral verabreichten Capsaicindosis im ein- bzw. zweistelligen mg-Bereich (pro kg KG) auftreten können (Nopanitaya & Nye 1974; Kaur *et al.* 2017; Mao *et al.* 2023).

2.1.2.4 Humandaten

2.1.2.4.1 Interventionsstudien

Nach einer umfassenden Literaturrecherche wurden relevante Studien identifiziert. Wesentliches Kriterium für die Berücksichtigung war, dass capsaicinoidhaltige Zubereitungen peroral aufgenommen wurden. Es wurden zudem in der Regel nur Studien berücksichtigt, bei denen die aufgenommene Capsaicinoidmenge angegeben war oder auf diese zurückgeschlossen werden konnte.

In der wissenschaftlichen Literatur sind zahlreiche Interventionsstudien veröffentlicht, in denen entweder gesunden Probandinnen und Probanden oder aber Patientinnen und Patienten capsaicinoidhaltige Zubereitungen peroral verabreicht wurden. Die Applikation erfolgte dabei je nach Fragestellung häufig in Form von Capsaicin- oder *Capsicum*-Pulver-haltigen Kapseln, aber beispielsweise auch über mit *Capsicum* gewürzte Mahlzeiten, „Chilisaucen“ und weitere Zubereitungen. In einigen Studien wurde die Substanz einmalig aufgenommen, in anderen Studien wurden die Auswirkungen hingegen nach mehrfacher Aufnahme untersucht. Der Fokus der meisten identifizierten Studien lag dabei auf der Beurteilung gesundheitlich erwünschter Wirkungen von Capsaicin bzw. *Capsicum.* Unerwünschte gesundheitliche Wirkungen wurden in den meisten Studien nicht systematisch untersucht. Im Regelfall wurde berichtet, dass die Intervention gut vertragen wurde. Dies gilt beispielsweise für eine Reihe von Untersuchungen, in denen der Einfluss von 12 mg Capsaicin (Kapseln) auf die körperliche Leistungsfähigkeit untersucht wurde (Opheim & Rankin 2012; de Freitas *et al.* 2018a; de Freitas *et al.* 2018b; de Freitas *et al.* 2022; Simões *et al.* 2022). Es gibt zudem zahlreiche weitere Studien, bei denen auch nach noch höheren Aufnahmemengen von bis zu 150 mg Capsaicin keine unerwünschten Wirkungen berichtet wurden (Glickman-Weiss *et al.* 1997; Yoshioka *et al.* 1999; Shin & Moritani 2007, 2008; Chaiyasit *et al.* 2009). Diese Studien sollen hier nicht im Detail beschrieben werden, da das

Design auf gesundheitlich erwünschte Wirkungen ausgerichtet war und unerwünschte Wirkungen, wenn überhaupt, nur am Rande thematisiert wurden.

Nur bei wenigen humanen Interventionsstudien wurde das Auftreten gesundheitlich unerwünschter Wirkungen nach peroraler Aufnahme von Capsaicin umfassender beschrieben. Studien, bei denen unerwünschte Wirkungen berichtet wurden, werden im Folgenden ausführlicher beschrieben. Der Fokus liegt dabei auf Studien, bei denen die unerwünschten Effekte bereits nach kurzfristiger Aufnahme bei gesunden Teilnehmenden beobachtet wurden. Zudem werden an dieser Stelle nur Studien beschrieben, bei denen die Aufnahme entweder mit einer Speise oder aber in Kapsel-/Tabletten-Form bzw. direkt in den Magen erfolgte. Studien, bei denen eine capsaicinoidhaltige Lösung direkt in den Ösophagus oder bestimmte Darmabschnitte langsam infundiert wurde, dienten spezifischen Fragestellungen. Sie werden aufgrund der stark artifiziellen Applikationsart an dieser Stelle nicht adressiert. Bei den beobachteten unerwünschten Wirkungen handelte es sich dabei am häufigsten um gastrointestinale Effekte – insbesondere ein brennendes Gefühl im oberen Magen-Darm-Trakt, Bauchschmerzen, Sodbrennen und Reflux.

In einer von Myers *et al.* in den USA durchgeführten randomisierten und doppelverblindeten Studie wurde der Effekt von *Capsicum*-Pulver auf die Magenschleimhaut an acht erwachsenen, männlichen Probanden in einem Crossover-Design untersucht. Das Design der Studie entspricht nicht den zuvor aufgeführten Kriterien (Angabe der Capsaicinoidaufnahme obligat) hinsichtlich der Auswahl von relevanten Studien für die Fragestellungen in dieser Stellungnahme. Die Studie wird hier dennoch im Detail aufgeführt, da sie in der früheren BfR-Stellungnahme (BfR 2011) zu der Thematik einen wesentlichen Beitrag zur Einschätzung des gesundheitlichen Risikos nach Verzehr von Lebensmitteln mit sehr hohen Capsaicingehalten leistete. In der Studie von Myers *et al.* wurden an unterschiedlichen Tagen drei Dosen *Capsicum*-Pulver (0,1, 0,5, 1,5 g) getestet, die jeweils in 100 mL destilliertem Wasser suspendiert waren. Destilliertes Wasser bzw. 625 mg Aspirin dienten als Negativ- bzw. Positivkontrolle. Der Capsaicinoidgehalt in dem eingesetzten *Capsicum*-Pulver ist nicht bekannt. Aufgrund der hohen Variabilität des Capsaicinoidgehalts in *Capsicum*-Früchten lässt sich daher kein belastbarer Rückschluss auf die aufgenommene Capsaicinoidmenge ziehen. Berücksichtigt man den in der Arbeit von Myers *et al.* zitierten Wert für den Capsaicingehalt in Chili von 0,14 %, ergibt sich rechnerisch eine Aufnahmemenge von 0,14, 0,7 und 2,1 mg Capsaicin pro Person – diese Werte sind aber mit großen Unsicherheiten behaftet. Die Aufnahmemenge von 1,5 g Cayennepfeffer entspricht laut den Autoren der Aufnahmemenge, die über eine sehr scharf gewürzte Mahlzeit aufgenommen wird. Für die Untersuchung wurde an den jeweiligen Testtagen zuerst eine Magenspülung durchgeführt und die Testsuspension anschließend direkt per Sonde in den Magen infundiert. Nach einer Einwirkzeit von 30 min wurde der Magensaft zusammen mit zwei weiteren Magenspülungen entnommen. Nach weiteren je 10 Minuten wurden drei weitere Magenspülungen durchgeführt. Die Spülflüssigkeit wurde auf verschiedene Marker hin untersucht. Gegenüber der Kontrolle wurde eine dosisabhängige Zunahme von DNA gefunden, was als Marker für eine vermehrte Zellabschilferung angesehen wurde. Dieser Anstieg war in der niedrigsten und höchsten Dosisgruppe statistisch signifikant. Nur in der niedrigsten Dosisgruppe wurde eine marginale Zunahme von Blut festgestellt, die zwar statistisch signifikant aber vernachlässigbar gering war. Zudem wurde hier ein Zusammenhang mit einer ausgeprägten Empfindlichkeit bei einem einzelnen Teilnehmenden gesehen. Zudem wurde in der höchsten Dosisgruppe ein statistisch signifikanter Anstieg von Pepsin, des Parietalzellanteils sowie von Kalium festgestellt. Kalium war auch in der

niedrigsten Dosisgruppe signifikant erhöht. Die interindividuelle Schwankungsbreite hinsichtlich der untersuchten Endpunkte war sowohl bei den drei Dosisgruppen als auch bei den Kontrollen sehr groß (Myers *et al.* 1987).

In einer Anschlussarbeit aus der gleichen Arbeitsgruppe wurde der Einfluss von *Capsicum* auf die Magenschleimhaut mittels Videoendoskopie an 12 Probandinnen und Probanden in einer randomisierten, einfachverblindeten (Endoskopiker) Crossover-Studie untersucht. Dazu wurden von jedem der Teilnehmenden vier unterschiedliche Testmahlzeiten verzehrt: eine Referenzmahlzeit, ein scharf gewürztes mexikanisches Gericht mit 30 g frischen Jalapeño-Chilis, eine Peperoni-Pizza sowie die Referenzmahlzeit zusammen mit 1.950 mg Aspirin als Positivkontrolle. Kurz vor der Mahlzeit und etwa 12 Stunden nach den Testmahlzeiten wurde die Magenschleimhaut endoskopisch auf visuelle Schädigungen untersucht. Nach Verzehr der scharf gewürzten Mahlzeiten wurden zwar in Einzelfällen vereinzelte Erosionen detektiert, im Mittel wurde aber nur für die Positivkontrollmahlzeit mit Aspirin eine relevante Schleimhautschädigung festgestellt. In einem weiteren Teilexperiment wurde den Teilnehmenden zudem eine *Capsicum*-haltige Sauce direkt per Sonde in den Magen appliziert. In diesem Experiment fanden sich vier Stunden nach der Applikation ausgeprägte Schleimhautblutungen; eine 48 Stunden später durchgeführte Gastroskopie ergab keinen Hinweis mehr auf eine Schleimhautschädigung. Um den Effekt der in der Sauce enthaltenen Essigsäure zu eruieren, wurde ein weiteres Teilexperiment mit 30 g frisch zerkleinerten Jalapeño-Chilis durchgeführt, die ebenfalls direkt in den Magen appliziert wurden. Eine nach 24 Stunden durchgeführte Endoskopie ergab hier keinen Hinweis auf eine Schleimhautschädigung (Graham *et al.* 1988). Neben der Essigsäure könnte hier aber auch die unterschiedliche Matrix für die abweichenden Befunde (mit)verantwortlich sein.

Nelson *et al.* untersuchten in einer in den USA durchgeführten, nicht-verblindeten, plazebokontrollierten Crossover-Studie den Effekt von Capsaicin auf die Thermoregulation an acht gesunden männlichen Probanden. Diese nahmen bei einer Raumtemperatur von 38 °C dabei eine Dosis von 2 mg Capsaicin/kg KG über Gelatinekapseln zusammen mit einer Mahlzeit zu sich, was bei einem durchschnittlichen Körpergewicht der Probanden von etwa 87 kg einer Aufnahmemenge von rund 174 mg entspricht. Alle Probanden klagten über Übelkeit und Krämpfe, die über mehrere Stunden anhielten – auch noch nach Beendigung der Hitzeexposition. Bei einem Probanden wurde eine medizinische Behandlung erforderlich und er musste die Studie abbrechen. Die ausgeprägten unerwünschten Wirkungen veranlassten die Forschenden, nach Rücksprache mit der zuständigen Ethikkommission, von weiteren Studien mit ähnlichem Design abzusehen (Nelson *et al.* 2000).

Lee *et al.* infundierten in einer in Belgien an 10 Teilnehmenden durchgeführten doppelblinden, randomisierten, plazebokontrollierten Crossover-Studie 20 mL einer *Capsicum*-haltigen Sauce mit insgesamt 0,84 mg Capsaicin bzw. Kochsalzlösung in den Magen. Gegenüber der Kontrollgruppe war in der *Capsicum*-Gruppe die einzig statistisch siginifikant erhöhte unerwünschte Wirkung ein brennendes Gefühl in der Magengegend. Die Scores für Übelkeit, Blähungen, Völlegefühl und Unwohlsein waren nach Aufnahme von *Capsicum* ebenfalls leicht erhöht. Diese Effekte erreichten allerdings keine statistische Signifikanz gegenüber der Plazebogruppe (Lee *et al.* 2004).

Hammer und Vogelsang untersuchten in einer in Österreich durchgeführten Studie an 32 Teilnehmenden die Auswirkung auf den Gastrointestinaltrakt nach peroraler Gabe einer

Kapsel mit 0,75 mg Capsaicin. Es wurden mild ausgeprägte unerwünschte Effekte berichtet, die ein Druckgefühl, Wärmegefühl und Sodbrennen umfassten. Die Symptome setzten etwa 10-15 Minuten nach der Einnahme der Kapsel ein und waren innerhalb von 2 Stunden wieder verschwunden. In einer Voruntersuchung an wenigen Teilnehmenden wurden bei einer Dosis von 0,25 mg Capsaicin noch keine unerwünschten Effekte beobachtet, bei einer Dosis von 1,5 mg Capsaicin wurde hingegen von ausgeprägtem Unwohlsein (Druckgefühl und Sodbrennen) berichtet, sodass diese Dosis nicht für weiterführende Untersuchungen genutzt wurde (Hammer & Vogelsang 2007).

Gonlachanvit *et al.* untersuchten die Effekte einer *Capsicum*-Gabe in einer in Thailand durchgeführten plazebokontrollierten, randomisierten Cross-over-Studie u. a. an 38 gesunden Personen. Die Teilnehmenden erhielten dazu entweder eine Standardmahlzeit zusammen mit einer Plazebokapsel, eine Standardmahlzeit, die mit 2 g *Capsicum*-Pulver scharf gewürzt war plus Plazebokapsel oder eine Standardmahlzeit mit 2 g *Capsicum*-Pulver in Kapselform. Die Aufnahmemenge von 2 g entsprach dabei 1,87 mg Capsaicin. Bei den gesunden Teilnehmenden bewirkte die Aufnahme von *Capsicum* im Vergleich zur Standardmahlzeit lediglich ein leichtes Brennen im Bauchraum. Die Applikationsform hatte dabei keinen Einfluss (Gonlachanvit *et al.* 2009).

In einer doppelblinden, plazebokontrollierten Crossover-Studie von Cao *et al.* erhielten 42 gesunde Teilnehmende entweder alle 15 Minuten eine Kapsel mit 0,5 mg Capsaicin oder Plazebo bis für mindestens 5 Minuten ein moderates Schmerzniveau erreicht wurde. Ein moderates Schmerzniveau wurde in dieser Studie als mind. 30 von 100 mm auf einer horizontalen VAS (*visual analogue scale*) definiert. Die Studie wurde in Singapur durchgeführt. Durch die Capsaicingabe wurde bei 38 Teilnehmenden ein moderates Schmerzniveau im oberen Magen-Darm-Trakt erreicht, nach Plazebogabe nur bei einer Person. Im Median wurde dies nach 2 Kapseln erreicht, entsprechend 1 mg Capsaicin. Bei 16 Personen wurde ein moderates Schmerzniveau bereits nach einer Kapsel erzielt. Bei zwei männlichen Teilnehmenden wurde hingegen auch nach 8 Kapseln, entsprechend 4 mg Capsaicin, nur ein mildes Schmerzniveau (VAS: 4 bzw. 23 mm) beobachtet. Zwei Teilnehmerinnen berichteten über massive Übelkeit, bevor ein moderates Schmerzniveau erreicht war. Es ist nicht berichtet, nach welcher Aufnahmemenge die Übelkeit bei den Probandinnen aufgetreten ist. Neben Schmerz wurden auch weitere unerwünschte Wirkungen in der Studie berichtet, insbesondere Völlegefühl und Übelkeit. Diese wurden in dieser Studie aber nicht systematisch erfasst (Cao *et al.* 2011).

Milke *et al.* verabreichten 12 gesunden Probanden in einer randomisierten Studie an einem Tag 3 x 1 g *Capsicum*-Pulver zu den Mahlzeiten und untersuchten den Effekt hinsichtlich ösophagealem Reflux. Die Studie wurde in Mexiko durchgeführt. Sechs der Teilnehmenden erhielten *Capsicum* der Sorte Ancho mit einem Capsaicingehalt von 0,488 mg/g und sechs Teilnehmende *Capsicum* der Sorte Cascabel mit einem Gehalt von 0,88 mg/g. Dabei zeigte sich, dass es nach Aufnahme beider Sorten zu einer gesteigerten Refluxhäufigkeit kam, der Anstieg war aber nur bei den Teilnehmenden, die *Capsicum* der Sorte Cascabel erhielten, statistisch signifikant (Milke *et al.* 2006).

Chatsantiprapa *et al*. untersuchten in einer in Thailand durchgeführten randomisierten Crossover-Studie an 33 gesunden Teilnehmenden den Effekt einer Aufnahme von *Capsicum* auf das autonome Nervensystem sowie metabolische Funktionen. Die dabei untersuchte Aufnahmemenge von etwa 0,4 mg/kg KG Gesamtcapsaicin (etwa 25 mg pro Person) wurde

über ein Reisgericht von den Teilnehmenden aufgenommen (16.96 - 24.40 mg Capsaicin plus 4.86 - 6.99 mg Dihydrocapsaicin je Gericht). Ein Reisgericht ohne *Capsicum*-Zusatz diente als Kontrolle. Es wurde ein leichter, aber signifikanter Anstieg des systolischen Blutdrucks sowie eine Abnahme des rMSSD-Parameters für die Herzfrequenzvariabilität beobachtet. Zudem wurde eine leichte, aber signifikante Abnahme der Körpertemperatur bei den Teilnehmenden berichtet (Chatsantiprapa *et al.* 2014).

2.1.2.4.2 Fallberichte

In einem Bericht von Bartholomew *et al.* wird der Fall eines 51-jährigen Mannes beschrieben, bei dem es innerhalb von etwa 3 Jahren zu zwei Episoden von schweren wässrigen Durchfällen kam. Eine radiographische Untersuchung zeigte eine diffuse Entzündung vom Magen bis zur Ileozökalklappe. Die Anamnese ergab, dass an den Vorabenden der Durchfallepisoden jeweils ca. 40-50 Jalapeños verzehrt wurden, was als vermutliche Ursache für die Beschwerden angesehen wurde (Bartholomew & Carlson 1994).

Snyman *et al.* berichten über einen in Südafrika aufgetretenen Fall, bei dem ein acht Monate alter Junge sieben Tage an schwerem Husten und drei Tage an Durchfall und Erbrechen gelitten hatte und mit Schock, Azidose, zentralen Krämpfen, prärenalem Versagen und Blutvergiftung ins Krankenhaus eingeliefert wurde. Der Junge verstarb am gleichen Tag an Herzversagen. Ihm war zuvor ein Aufguss aus einem roten Pulver, das „red pepper“ enthielt und als traditionelles Heilmittel (Name in Afrikaans: „Rooipoeier“) Verwendung fand, oral verabreicht worden (Dosis und Häufigkeit unbekannt). In dem Pulver wurde Capsaicin nachgewiesen. Die pathologische Untersuchung ergab, dass die Leber gefärbt und vergrößert war (Snyman *et al.* 2001).

Patané *et al.* berichten von zwei Fällen, bei denen es bei jeweils einer männlichen Person zu einer Bluthochdruckkrise gekommen ist. In einem Fall war diese mit einem akuten Herzinfarkt sowie erhöhten Werten von thyroidstimulierendem Hormon verbunden. In beiden Fällen hatten die Patienten am Vortag größere Mengen an „peppers and chili peppers“ verzehrt. Es sind keine weiteren Angaben zur genauen Aufnahmemenge berichtet (Patanè *et al.* 2009; Patanè *et al.* 2010).

Arens *et al.* berichten über einen Fall in den USA, bei dem ein 47 Jahre alter Mann im Rahmen eines Scharfesswettbewerbs zusammen mit einem Burger Chili der Sorte „Bhut-Jolokia“ verzehrt hat. Diese Chilisorte besitzt einen Schärfegrad von über 1.000.000 SHU. Die Aufnahmemenge ist nicht berichtet. Nach dem Verzehr verspürte der Patient einen starken Schmerz im Mund. Nach Trinken von sechs großen Gläsern Wasser kam es zu einem sehr stark ausgeprägten Erbrechen, was eine Ösophagusruptur zur Folge hatte (Arens *et al.* 2016).

In einem Bericht von Sogut *et al.* wird ein Fall beschrieben, bei dem es bei einem 25 Jahre alten Mann nach fünftägiger Einnahme von *Capsicum*-haltigen Kapseln zum Zweck der Gewichtsreduktion zu einem akuten Myocardinfarkt kam. Derartige Kapseln enthalten laut dem Bericht häufig 400 bis 600 mg *Capsicum*-Pulver. Die genaue Aufnahmemenge ist nicht bekannt (Sogut *et al.* 2012).

Weiterhin wurde ein Fall eines 41-jährigen männlichen Patienten beschrieben, der zur Gewichtsabnahme über drei Monate *Capsicum*-Pillen einnahm und ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren einen akuten Herzinfarkt erlitt. Die Autoren spekulieren, dass die

subchronische Einnahme von Capsaicin ein Koronarsyndrom ausgelöst haben könnte. Vermutet wurde ein hypertensiver Kreislaufstatus durch Aktivierung des sympathischen Nervensystems. Zudem könnte eine vasospastische Komponente aufgrund andauernder Capsaicin-induzierter Endothelin-Freisetzung vorgelegen haben. Die genaue Aufnahmemenge von Capsaicinoiden ist auch in diesem Fall nicht bekannt (Sayin *et al.* 2012).

Ein ähnlicher Fall wurde von Akçay *et al.* berichtet. Hier wurde ein 21-jähriger Patient mit Brustschmerzen in die Notaufnahme vorstellig, nachdem er über zwei Tage, zweimal täglich *Capsicum*-Pillen eingenommen hatte, die letzte Pille eine Stunde vor Einsetzen der Brustschmerzen. Es wurde ein Myokardinfakt diagnostiziert. Da keine sonstigen Risikofaktoren für koronare Herzerkrankungen vorlagen, wurde die Einnahme der *Capsicum*-Pillen als mögliche Ursache diskutiert (Akçay *et al.* 2017). Allerdings ist hier darauf hinzuweisen, dass sowohl die US FDA (Food and Drug Administration) als auch deutsche Behörden für das genannte Präparat eine öffentliche Warnung herausgegeben haben, da in analytischen Untersuchungen der nicht deklarierte Wirkstoff Sibutramin gefunden wurde. Sibutramin wurde als Arzneistoff zur Gewichtsreduktion eingesetzt. Im Jahr 2010 wurde die Zulassung aufgrund seiner hohen Risiken für kardiovaskuläre Nebenwirkungen widerrufen (PZ 2014, abgerufen am 2024-03-11; FDA 2015).

Boddhula *et al.* berichten über den Fall eines 34-jährigen Mannes, bei dem unmittelbar nach dem Verzehr von *Capsicum* der Sorte „*Carolina Reaper*“ im Rahmen eines Scharfesswettbewerbs über mehrere Tage wiederholt auftretende „Donnerschlag-Kopfschmerzen“ auftraten. Mittels Computertomographie wurde ein reversibles cerebrales Vasokonstriktionssyndrom (RCVS) diagnostiziert und der Verzehr von *Capsicum* für die Symptome verantwortlich gemacht (Boddhula *et al.* 2018).

Taylor *et al.* berichten über einen Fall in den USA, bei dem es bei einem 15-jährigen Jungen nach Verzehr von *Capsicum* der Sorte „*Carolina Reaper*“ im Rahmen einer Mutprobe nach zwei Tagen zu massiven Kopfschmerzen und ausgeprägter Hypertonie kam. Diese *Capsicum*-Sorte kann Schärfegrade über 2.000.000 SHU erreichen. Die Aufnahmemenge ist nicht bekannt. In der Klinik wurde ein reversibles cerebrales Vasokonstriktionssyndrom diagnostiziert, das mit einem cerebralen Infarkt sowie einem kortikalen Ödem einherging (Taylor *et al.* 2020).

Der am besten dokumentierte Fall findet sich in einem Bericht von Koprdova *et al.*. Ein 27-jähriger Mann erlitt etwa 2,5 Stunden nach Verzehr von vier *Capsicum*-Früchten der Sorte „Bhut-Jolokia“ (über 1.000.000 SHU) und weiterer extrem scharfer Speisen im Rahmen einer Qualifizierung für einen Scharfesswettbewerb starke Bauchschmerzen und musste ins Krankenhaus aufgenommen werden. Die mit dem Essen aufgenommene Capsaicinmenge wurde retrospektiv auf mindestens 600 mg geschätzt. Im Gegensatz zu den sehr stark ausgeprägten Bauchschmerzen waren die weiteren klinischen, labormedizinischen und radiologischen Untersuchungen weitgehend unauffällig. Der Zustand besserte sich unter Gabe von Schmerzmitteln innerhalb von 30 Stunden (Koprdova *et al.* 2020).

Da aktuell ein vermehrtes Auftreten von Vergiftungsfällen bei Kindern und Jugendlichen insbesondere nach dem Konsum von Mais-Chips festgestellt wurde, die offenbar hohe Gehalte an Capsaicinoiden aufwiesen, hat das BfR bei den deutschen Giftinformationszentren auch eine Abfrage zu dokumentierten Fällen im Zusammenhang mit

dem Konsum von solchen Produkten im Zeitraum von 2021 bis Oktober 2023 sowie von November 2023 bis März 2024 durchgeführt.

Von den Giftinformationszentren wurden im Zeitraum bis Oktober 2023 73 Anfragen erfasst, wobei die dokumentierten Fälle überwiegend Kinder und Jugendliche betrafen. Für sieben Anfragen wurde ein asymptomatischer Verlauf angegeben, für 55 Anfragen eine leichte und für acht Anfragen eine mittelschwere Symptomatik. Bei drei Anfragen konnte der Schweregrad nicht beurteilt werden. Die Symptome umfassten insbesondere gastrointestinale Beschwerden (vor allem Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen), die in einigen Fällen von Kreislaufbeschwerden (z. B. Kaltschweißigkeit, Blutdruckveränderungen, Schwindel) begleitet wurden. Bei 40 der Anfragen sind als Exposition scharf gewürzte Chips bzw. vergleichbare Erzeugnisse angegeben. Sofern berichtet lag die aufgenommene Menge hier im Regelfall bei einem Chip oder weniger; nur bei einer Anfrage wurde ein Verzehr von 17 Chips dokumentiert und in einer weiteren Anfrage wurde der Verzehr einer größeren Menge Kartoffelchips angegeben. Für die Anfragen im Zusammenhang mit scharf gewürzten Chips lag die Anzahl der asymptomatischen Verläufe bei zwei, während 31 leichte und 6 mittelschwere Symptomatiken berichtet wurden. In einem Fall war keine Einstufung des Schweregrads möglich. Für den Abfragezeitraum von November 2023 bis März 2024 wurden insgesamt 32 Anfragen erfasst. Auch hier betrafen die dokumentierten Fälle überwiegend Kinder und Jugendliche, die in der Regel einen Teil eines solchen Produkts bzw. 1 bis 2 ganze Chips verzehrt haben. Vier Fälle wurden als symptomfreie Expositionen gemeldet. Für 21 Fälle wurden leichte Symptome angegeben und sieben Fälle wiesen eine mittelschwere Symptomatik auf (davon 2 Fälle in Kombination mit Koffein). Die Symptome umfassten insbesondere Schleimhautreizungen und gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen) als auch in einigen Fällen Kreislaufprobleme (z.B. Kaltschweißigkeit, Herzrasen (Tachykardie)). Allerdings erlauben die Fallmeldungen keine Rückschlüsse auf die aufgenommenen Capsaicinoidmengen, weil hierzu keine Details zu den Gehalten an Capsaicinoiden berichtet wurden.

2.1.2.5 Faktoren, die die Schärfewahrnehmung capsaicinoidhaltiger Lebensmittel und Zubereitungen beeinflussen

2.1.2.5.1 Capsaicinoidprofil in *Capsicum*-Zubereitungen

Sowohl die Gehalte als auch die Zusammensetzung der verschiedenen Capsaicinoid-Derivate in Früchten unterschiedlicher *Capsicum*-Arten hängen von zahlreichen Faktoren ab. Der Schärfegrad wird vom Genom der Pflanze und den Umweltbedingungen beeinflusst. Neben Art und Sorte sind Alter und Ernährungsstatus der Pflanze, klimatische Bedingungen (z. B. Temperatur und Licht), geographische Lage, Bodenfeuchtigkeit, Düngung, Anbaubedingungen sowie der Erntezeitunkt weitere Einflussfaktoren. Studien berichten über die Anreicherung von Capsaicinoiden in *Capsicum*-Früchten in Abhängigkeit vom Alter, der Größe sowie dem Entwicklungsstatus der Frucht (Mueller-Seitz *et al.* 2008; Antonio *et al.* 2018; Uarrota *et al.* 2021).

Aufgrund der beschriebenen Unterschiede im Hinblick auf die Capsaicinoidgehalte und -zusammensetzung können sowohl die Schärfe als auch die weiteren sensorischen Eigenschaften wie die Geschmacksnote oder die Schärfedauer von *Capsicum*-haltigen Produkten sehr unterschiedlich ausfallen. Darüber hinaus spielen auch Herstellungs- und Verarbeitungsmethoden eine Rolle im Hinblick auf die Capsaicinoidgehalte und die Schärfewahrnehmung von capsaicinoidhaltigen Lebensmitteln. Beispielsweise beeinflusst

die Art des Zerkleinerungsprozesses und die Zerkleinerungsgröße sowie die Art der Trocknung von *Capsicum*-Früchten die Degradation von Capsaicinoiden und somit auch den Schärfegrad (Kirschbaum-Titze *et al.* 2002). Die Stoffgruppe der Capsaicinoide ist im Vergleich zu anderen schärfegebenden Stoffen, wie sie z. B. in Knoblauch vorkommen, relativ stabil und *Capsicum*-Früchte bzw. *Capsicum*-haltige Produkte verlieren nur bedingt ihre Schärfe durch übliche Koch- oder Lagerungsprozesse. Bei langanhaltendem Kochen und hohen Temperaturen zeigen Studien eine maximale Degradation der Capsaicinoide von 30 % (Ornelas-Paz *et al.* 2010; Si *et al.* 2014; Bustamante *et al.* 2021).

2.1.2.5.2 Individuelle Faktoren, die die Wahrnehmung der Schärfeintensität bei den Konsumenten beeinflussen

Im Hinblick auf die individuelle Wahrnehmung der Schärfeintensität capsaicinoidhaltiger Produkte sind neben dem Gehalt und Profil der Capsaicinoide auch die subjektive Wahrnehmung, genetische und umweltbedingte Einflüsse sowie die Zusammensetzung des jeweiligen Lebensmittels bzw. der Speise relevant (Todd *et al.* 1977; Törnwall *et al.* 2012; Siebert *et al.* 2022).

Wie eingangs erwähnt, aktivieren Capsaicinoide den Vanilloidrezeptor TRPV1, was zu einem unselektiven Kationen-Einwärtsstrom, anschließender Depolarisation und ggf. Aktionspotentialgenerierung sowie Freisetzung von Neurotransmittern und daraus resultierender Signalübertragung und Empfindung von Schmerz führt. Der TRPV1 ist polymodal und reagiert neben den Vanilloiden noch auf andere Stimuli wie Hitze (Reizschwelle >42°C), niedrige extrazelluläre pH-Werte (Protonensensor; pH <6) bzw. stark basisches Milieu sowie weitere exogene und endogene Faktoren (u. a. Ethanol, Endocannabinoide, Derivate der Arachidonsäure und Lipide) (Caterina *et al.* 1997; Tominaga *et al.* 1998; Caterina & Julius 2001; Dhaka *et al.* 2009).

Die TRPV1-Aktivierung kann verstärkt werden, wenn mehrere Reize gleichzeitig vorhanden sind. Eine erhöhte Schärfewahrnehmung von Capsaicin wurde z. B. bei höheren Temperaturen beobachtet (Sizer & Harris 1985). Aber auch weitere Faktoren beeinflussen die wahrgenommene Schärfe. Schneider *et al.* untersuchten systematisch den Einfluss von Inhaltsstoffen in Lebensmitteln auf die Schärfeintensität und bestätigten, dass mit steigender Lebensmittelkomplexität die Wahrnehmung der Schärfe abnimmt. Wichtige Einflussfaktoren sind Stärke, Zucker- und Fettgehalt im Lebensmittel. Allerdings ist die Datenlage hier nicht eindeutig, inwieweit diese Komponenten die Wahrnehmung der Schärfe eines Lebensmittels reduzieren bzw. verändern. Es ist beschrieben, dass die Reizschwelle von Capsaicin aufgrund seiner lipophilen Eigenschaft in Öl um ein Vielfaches höher liegt als in Wasser (Lawless *et al.* 2000; Schneider *et al.* 2013). Die Menge an Fett in *Capsicum*-haltigen Zubereitungen kann dementsprechend die Schärfewahrnehmung beeinflussen. In diesem Zusammenhang wird fetthaltige Milch beispielsweise auch als „Neutralisationsmittel“ nach Aufnahme scharfer Lebensmittel verwendet, begründet durch die vermeintliche Beeinflussung der Capsaicinbindung am Rezeptor durch Bestandteile in der Milch. Eine generelle Aussage, dass fett- bzw. ölbasierte capsaicinoidhaltige Lebensmittelmatrizes im Vergleich zu ihren fettarmen Analoga grundsätzlich eine geringere Schärfeintensität besitzen, kann jedoch aufgrund der vielseitigen Einflussfaktoren nicht gemacht werden (Nasrawi & Pangborn 1990; Baron & Penfield 1996; Emrick *et al.* 2005; Kostyra *et al.* 2010; Schneider *et al.* 2014b).

Angaben in Bezug auf Reizschwellen von Capsaicinoiden hinsichtlich der Aktivierung des TRPV1-Rezeptors auf der Zunge und anderen Mund-Rachen-Regionen variieren stark und reichen von 0,15 bis über 1 µM (Jurenitsch *et al.* 1979; Rozin *et al.* 1981; Sizer & Harris 1985; Schneider *et al.* 2014a). Unter Berücksichtigung der molaren Masse (Capsaicin: 305,4 g/mol; Dihydrocapsaicin: 307,4 g/mol) entspräche das einer Konzentration von rund 50 bis 300 µg/L. In einer Studie von Yoshioka *et al.*, bei der 16 japanische Probanden 30 mL einer Suppe (ca. 50 °C) mit unterschiedlichen Gehalten an „*red pepper*" aufnahmen, wurde eine Capsaicinkonzentration von rund 300 µg/L als scharf wahrgenommen, eine 60-fach höhere Konzentration von 18.000 µg/L wurde als sehr scharf und eine wiederum gut 2-fach höhere Konzentration von 42.000 µg/L als zu scharf empfunden. Dabei war die interindividuelle Variabilität hoch; während einige Teilnehmer bereits eine Konzentration von 3.750 µg/L an Capsaicin als zu scharf wahrnahmen, lag diese Schwelle bei anderen Probanden bei 60.000 µg/L (Yoshioka *et al.* 2004). Im Hinblick auf die Reizschwellenangaben der beiden Hauptvertreter Capsaicin und Dihydrocapsaicin ergibt sich ebenfalls kein einheitliches Bild. Zum einen werden für diese Capsaicinoide vergleichbare Reizschwellen und Scoville-Einheiten beschrieben (etwa 16.000.000 SHU), zum anderen deuten einige Studien auch auf unterschiedliche Schwellenwerte hin (Krajewska & Powers 1988; Schneider *et al.* 2014a).

Die Variabilität zwischen den in den zahlreichen Studien ermittelten Schwellenwerten könnte durch methodische Unterschiede (z. B. Variabilität bzgl. Stimulationsmodi/-ort oder eingesetztem Volumen der verabreichten Reize) erklärbar sein. Da die Empfindlichkeit für Capsaicinoide von Person zu Person stark variiert und von zahlreichen Faktoren beeinflusst werden kann, ist ein direkter Vergleich der Capsaicinoid-Schwellen nur bedingt möglich.

Neben der beschriebenen Sensibilisierung des TRPV1 durch zahlreiche direkte sowie indirekte Mechanismen, kann auch eine „Toleranzentwicklung" gegenüber Capsaicinoiden beobachtet werden. Die wiederholte (Tachyphylaxie) oder lang andauernde (Desensibilisierung) Stimulation durch Capsaicin kann zu einer Abnahme der TRPV1-Aktivität mit verminderter oder gar fehlender neuronaler Reaktion und daraus resultierender Hemmung der Schmerzentstehung und -weiterleitung auf nachfolgende nozizeptive Reize („funktionelle" Desensibilisierung („Cross-Desensitisation")) und auf Capsaicin selbst („pharmakologische" Desensibilisierung") führen. Neben Expressionsänderungen des TRPV1 spielen hierbei auch die Entleerung von peripheren Neuropeptidspeichern nach Aktivierung der Nozizeptoren sowie die reversible Degeneration nozizeptiver Afferenzen eine Rolle (Szolcsányi 2004; Touska *et al.* 2011). Diese selektive Defunktionalisierung nozizeptiver Afferenzen gilt als Grundlage für die Verwendung von Capsaicin(-Formulierungen) als Analgetikum bzw. zur Behandlung schmerzhafter Erkrankungen (Knotkova *et al.* 2008).

Es ist beschrieben, dass bei hohen Konzentrationen und Dauerapplikation Capsaicinoide neurotoxisch wirken können. In neugeborenen Ratten führte die subkutane Behandlung mit 50 mg Capsaicin/kg KG bspw. zu einer irreversiblen Ablation der afferenten C-Fasern (Nagy *et al.* 1980). Dementsprechend könnte es sich bei der „Toleranzentwicklung" um einen negativen Rückkopplungsmechanismus handeln, der eine Überstimulation aktivierter Neurone verhindert.

Die zugrunde liegenden Mechanismen der Desensibilisierung nach beispielsweise wiederholtem Verzehr capsaicinoidhaltiger Produkte sind sehr komplex und sind u. a. von der Stimulus-Konzentration und -dauer, der intra- und insbesondere von der extrazellulären Kalziumkonzentration und verschiedener weiterer Faktoren, wie z. B. der

Dephosphorylierung des TRPV1 durch Calcineurin, einer calciumabhängigen Phosphatase, abhängig (Szallasi & Blumberg 1999). Darüber hinaus wird auch von einer Reversibilität der Autodesensibilisierung und einer daraus resultierenden verringerten TRPV1-Aktivität berichtet (Green 1996; Mandadi *et al.* 2004).

Neben den zahlreichen beschriebenen Faktoren, welche die Schärfewahrnehmung beeinflussen, spielt auch die individuelle Suszeptibilität gegenüber Capsaicinoiden eine maßgebliche Rolle. In Studien wurde beispielsweise gezeigt, dass Patientinnen und Patienten mit Magenproblemen wie funktioneller Dyspepsie oder Refluxkrankheiten (GERD/NERD) im Vergleich zur Kontrollgruppe nach der Einnahme von capsaicinoidhaltigen Produkten empfindlicher reagieren und von Bauchschmerzen und Sodbrennen berichten, wobei in Hammer *et al.* auch über Desensibilisierungsmechanismen nach längerer Gabe von Capsaicin diskutiert wird (Hammer *et al.* 2008; Hammer & Führer 2017; Patcharatrakul *et al.* 2020).

2.1.3 Beurteilung gesundheitlich unerwünschter Wirkungen nach kurzfristiger Aufnahme von Capsaicinoiden

2.1.3.1 Identifizierung relevanter toxikologischer Endpunkte

Die verfügbaren Humandaten (Interventionsstudien, Fallberichte) zeigen, dass die orale Aufnahme von Capsaicinoiden bei hohen Aufnahmemengen gesundheitlich unerwünschte Wirkungen verursachen kann. Aufgrund der geringen systemischen Bioverfügbarkeit nach oraler Exposition erscheint es wahrscheinlich, dass gerade die beim Menschen beobachteten Wirkungen vornehmlich durch die lokale Reizwirkung im Gastrointestinaltrakt verursacht werden, die mit der Auslösung von Schmerz sowie einer lokal auftretenden neurogenen Entzündung einhergeht. Daneben könnte aber bspw. auch eine über TRPV1 vermittelte Aktivierung des Immunsystems für bestimmte Wirkungen (mit)verantwortlich sein bzw. lokale Reizwirkungen verstärken.

Für eine qualitative und/oder quantitative Beurteilung der gesundheitsschädlichen Wirkung nach kurzfristiger Aufnahme von Capsaicinoiden sind Daten zu Dosis-Wirkungs-Beziehungen für einen relevanten toxikologischen Endpunkt erforderlich. Die verfügbaren mechanistischen Daten, insbesondere die Daten zu den TRPV1-vermittelten Wirkungen von Capsaicinoiden auf sensorische Nervenzellen und bestimmte Zellpopulationen des Immunsystems können naturgemäß nicht für eine qualitative und/oder quantitative Beurteilung herangezogen werden. Sie ergeben zudem ein noch unvollständiges Bild der Mechanismen, die, ausgelöst durch die Aufnahme von Capsaicinoiden, zu den beobachteten Symptomatiken führen. Die verfügbaren Humandaten als auch die tierexperimentellen Daten erlauben keine klare Charakterisierung der Dosis-Wirkungs-Beziehung für die verschiedenen auftretenden Symptome nach Aufnahme capsaicinoidhaltiger Lebensmittel. Aus der Gesamtheit der Studien lassen sich weitläufig Dosisbereiche angeben, bei denen bestimmte Effekte beobachtet wurden.

In den tierexperimentellen Studien wurden insbesondere Magenschleimhautschädigungen und weitere strukturelle Veränderungen im Gastrointestinaltrakt beobachtet. In Nagerstudien traten Effekte im Gastrointestinaltrakt nach oral (akut, als auch subakut) verabreichten Capsaicindosen im ein- und insbesondere im zweistelligen mg-Bereich (pro kg KG) auf. Hinweise auf inflammatorische Prozesse im Gastrointestinaltrakt nach Capsaicin-

Gabe wurden im Tiermodell erst bei wiederholter Capsaicingabe (subakut) beschrieben. In Abhängigkeit von Studiendesign und Geschlecht lagen die LD_{50}-Werte nach oraler Gabe bei der Maus zwischen 60 und 294 mg/kg KG und bei der Ratte zwischen 120,5 und 206,3 mg/kg KG. Bei den Tieren traten Krampfanfälle, Tremor und Atemstörungen auf. Diese Symptomatiken wurden beim Menschen nach akuter Aufnahme hoher Dosen Capsaicin bisher nicht berichtet.

Die in Humanstudien adressierten Symptome fokussieren sich insbesondere auf den Magen-Darm-Trakt und umfassen unter anderem ein brennendes Gefühl im (oberen) Magen-Darm-Trakt, Sodbrennen, Reflux, Übelkeit, Erbrechen und Schmerzen im Bauch- und Brustraum. Bei hohen Aufnahmemengen können zudem Kreislaufbeschwerden auftreten – beispielsweise Kaltschweißigkeit, Blutdruckveränderungen und Schwindel. Eintrittswahrscheinlichkeit und Schwere der Symptome hängen von der aufgenommenen Dosis aber auch zahlreichen weiteren Faktoren ab. Auf Grundlage der ausgewerteten Studien ergibt sich, dass die von Capsaicinoiden ausgehenden Wirkungen maßgeblich von der Lebensmittelmatrix und weiteren Einflussfaktoren abhängig sind.

2.1.3.2 Orientierungsmatrix für Dosisbereiche, bei denen bestimmte Effekte beobachtet wurden

Aus der Gesamtheit der Daten lässt sich feststellen, dass gesundheitlich unerwünschte Effekte nur in sehr begrenztem Maße definierten Aufnahmemengen an Capsaicinoiden zugeordnet werden können.

Bereits bei sehr geringen Dosen kann ein lokal auftretendes brennendes Gefühl im Mundraum wahrgenommen werden. Mit zunehmender Dosis, ab einer Aufnahmemenge von etwa 0,5 bis 1 mg pro Person, können grundsätzlich als unerwünscht anzusehende Symptome wie ein brennendes Gefühl im oberen Magen-Darm-Trakt, Sodbrennen, Reflux und leichte Bauchschmerzen auftreten (Lee *et al.* 2004; Milke *et al.* 2006; Hammer & Vogelsang 2007; Cao *et al.* 2011). In anderen Studien wurden allerdings auch deutlich höhere Dosen toleriert, ohne dass unerwünschte Wirkungen berichtet wurden (Glickman-Weiss *et al.* 1997; Yoshioka *et al.* 1999; Shin & Moritani 2007, 2008; Chaiyasit *et al.* 2009; Opheim & Rankin 2012; de Freitas *et al.* 2018a; de Freitas *et al.* 2018b; de Freitas *et al.* 2022; Simões *et al.* 2022).

Deutlich ausgeprägte Symptome wurden in einer in den USA durchgeführten Studie (Nelson *et al.* 2000) berichtet, nachdem gesunde männliche Probanden eine Dosis von 2 mg Capsaicin/kg KG (entsprechend 174 mg pro Person) erhalten hatten. Hier klagten alle Teilnehmer über Übelkeit und Krämpfe, die über mehrere Stunden anhielten. Bei einem Probanden wurde eine medizinische Behandlung erforderlich. Im dazwischen liegenden Dosisbereich können gesundheitlich unerwünschte Wirkungen auftreten (Abbildung 2).

Sehr starke Effekte wurden in einem Fallbericht beschrieben, nachdem ein männlicher Teilnehmer eines Scharfesswettbewerbs eine geschätzte Dosis von über 600 mg aufgenommen hatte. In diesem Fall wurde eine stationäre Behandlung erforderlich (Koprdova *et al.* 2020). Die Aufnahme dieser Menge an Capsaicinoiden erscheint als Ursache für die beschriebenen Symptome plausibel. Die weiteren in Kapitel 2.1.2.4.2 beschriebenen Fallberichte und dargelegten Berichte zu Vergiftungen in Deutschland sind hingegen hinsichtlich der Kausalität nur schwer zu interpretieren. Zudem kann aufgrund der nicht

vorhandenen Angaben zu Aufnahmemengen für keinen der weiteren Fallberichte eine Dosis-Wirkungs-Beziehung abgeleitet werden.

Für Unterschiede im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen akut aufgenommenen Capsaicinoid-Mengen und der Eintrittswahrscheinlichkeit sowie der Schwere der gesundheitlichen Auswirkungen sind u. a. das Capsaicinoidprofil in der Lebensmittelmatrix sowie individuelle Faktoren, die die Wahrnehmung der Schärfeintensität bei den Konsumierenden beeinflussen, verantwortlich (vgl. Abschnitt 2.1.2.5). So ist u. a. zu erwarten, dass eine bestimmte Aufnahmemenge eher eine ausgeprägtere unerwünschte Wirkung verursachen kann, wenn diese über eine einmalige Bolusgabe (z. B. über einen einzelnen Mais-Chip bei einer Challenge mit sehr scharf gewürztem Mais-Chip) aufgenommen wird, da in diesem Fall ein bewusstes Gegensteuern gemäß der körpereigenen Warnsignale nach Aufnahme nur noch begrenzt möglich ist, als wenn die gleiche Menge über ein komplexes Gericht über einen gewissen Zeitraum verteilt konsumiert wird.

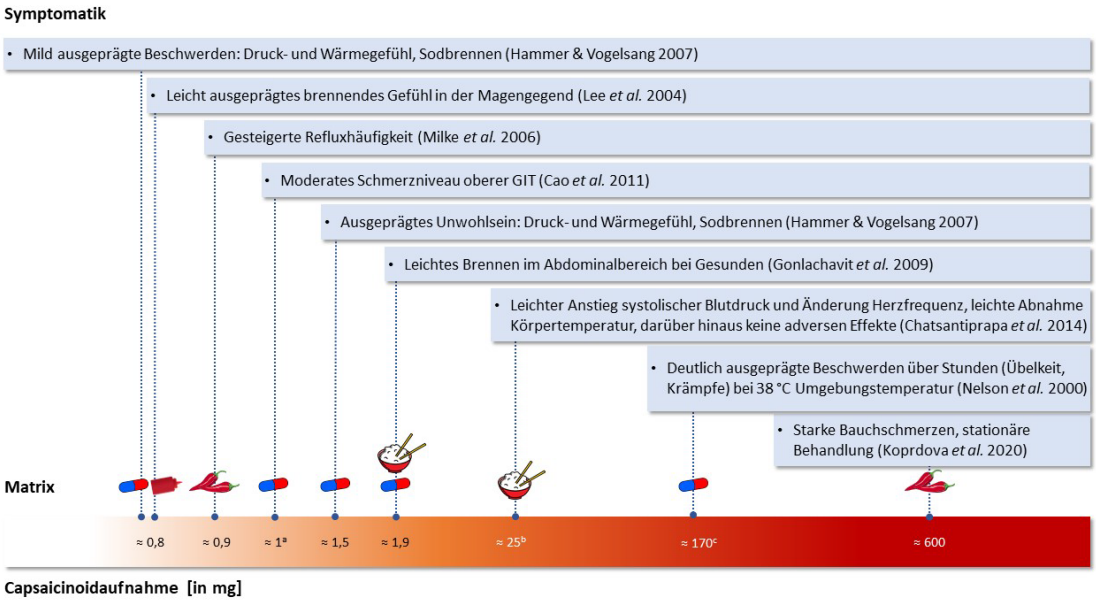


Abbildung 2. *Orientierungsmatrix für auftretende Symptomatiken beim (gesunden) Menschen nach akuter Aufnahme von unterschiedlichen Capsaicinoid-Dosen unter Berücksichtigung der Verabreichungsform (Matrix). Nicht berücksichtigt sind Studien, bei denen keine unerwünschten Effekte berichtet wurden. [a] Auftreten eines moderaten Schmerzniveaus im Median, bei einigen Teilnehmenden bereits bei 0,5 mg, bei anderen erst bei höheren Dosen; [b] Dosierung in der Studie betrug etwa 0,4 mg/kg KG; [c] Dosierung in der Studie betrug 2 mg/kg KG bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 87 kg. GIT = Gastrointestinaltrakt. Bildquellen: www.pixabay.de.*

Weitere Informationen auf der BfR-Website zu Capsaicinoiden

Scharfe Mutprobe: Extrem scharfe Speisen können besonders Kindern gesundheitlich schaden: https://www.bfr.bund.de/cm/343/scharfe-mutprobe-extrem-scharfe-speisen-koennen-besonders-kindern-gesundheitlich-schaden.pdf

Hohe Capsaicin-Gehalte – Zwischenbericht zur Aktualisierung der Risikobewertung: https://www.bfr.bund.de/cm/343/hohe-capsaicin-gehalte-zwischenbericht-zur-aktualisierung-der-risikobewertung.pdf

3 Referenzen

Akçay M., Gedikli Ö., Yüksel S. (2017). An unusual side effect of weight loss pills in a young man; acute myocardial infarction due to cayenne pepper pills. *Anatolian Journal of Cardiology* **18:** 310-311.

Akhtar A., Asghar W., Khalid N. (2021). Phytochemical constituents and biological properties of domesticated capsicum species: a review. *Bioactive Compounds in Health and Disease* **4:** 201-225.

Ancy A., Kanimozhi N. V., Ashok Kumar S., Palpandi Raja R., Sukumar M. (2024). A review of extraction and quantification of capsaicin and its bio insecticidal activity in food grains. *Preparative Biochemistry and Biotechnology* **54:** 435-443.

Andersson U. and Tracey K. J. (2012). Neural reflexes in inflammation and immunity. *Journal of Experimental Medicine* **209:** 1057-1068.

Antonio A. S., Wiedemann L. S. M., Veiga Junior V. F. (2018). The genus: Capsicum: a phytochemical review of bioactive secondary metabolites. *RSC Advances* **8:** 25767-25784.

Arens A., Ben-Youssef L., Hayashi S., Smollin C. (2016). Esophageal Rupture After Ghost Pepper Ingestion. *Journal of Emergency Medicine* **51:** e141-e143.

Babbar S., Chanda S., Bley K. (2010). Inhibition and induction of human cytochrome P450 enzymes in vitro by capsaicin. *Xenobiotica* **40:** 807-816.

Baden Württemberg, Die Untersuchungsämter für Lebensmittelüberwachung und Tiergesundheit (abgerufen am 2024-02-15). Chilisaucen und Oleoresine mit extremen Schärfegraden. https://www.ua-bw.de/pub/beitrag.asp?subid=2&Thema_ID=2&ID=1502&Pdf=No.

Baral P., Umans B. D., Li L., Wallrapp A., Bist M., Kirschbaum T., Wei Y., Zhou Y., Kuchroo V. K., Burkett P. R., Yipp B. G., Liberles S. D., Chiu I. M. (2018). Nociceptor sensory neurons suppress neutrophil and γδ T cell responses in bacterial lung infections and lethal pneumonia. *Nature Medicine* **24:** 417-426.

Baral P., Udit S., Chiu I. M. (2019). Pain and immunity: implications for host defence. *Nature Reviews Immunology* **19:** 433-447.

Baron R. F. and Penfield M. P. (1996). Capsaicin heat intensity - Concentration, carrier, fat level, and serving temperature effects. *Journal of Sensory Studies* **11:** 295-316.

Barrett A. W., Cruchley A. T., Williams D. M. (1996). Oral mucosal Langerhans' cells. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine* **7:** 36-58.

Bartholomew L. and Carlson H. C. (1994). An Unusual Cause of Acute Gastroenteritis. *Mayo Clinic Proceedings* **69:** 675-676.

Bertin S., Aoki-Nonaka Y., De Jong P. R., Nohara L. L., Xu H., Stanwood S. R., Srikanth S., Lee J., To K., Abramson L., Yu T., Han T., Touma R., Li X., González-Navajas J. M., Herdman S., Corr M., Fu G., Dong H., Gwack Y., Franco A., Jefferies W. A., Raz E. (2014). The ion channel TRPV1 regulates the activation and proinflammatory properties of CD4+ T cells. *Nature Immunology* **15:** 1055-1063.

BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) (2011). Zu scharf ist nicht gesund - Lebensmittel mit sehr hohen Capsaicingehalten können der Gesundheit schaden. *Stellungnahme Nr. 053/2011 des BfR vom 18. Oktober 2011*. https://www.bfr.bund.de/cm/343/zu-scharf-ist-nicht-gesund-lebensmittel-mit-sehr-hohen-capsaicingehalten-koennen-der-gesundheit-schaden.pdf.

Birder L. A., Kanai A. J., de Groat W. C., Kiss S., Nealen M. L., Burke N. E., Dineley K. E., Watkins S., Reynolds I. J., Caterina M. J. (2001). Vanilloid receptor expression suggests a sensory role for urinary bladder epithelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **98:** 13396-13401.

Boddhula S. K., Boddhula S., Gunasekaran K., Bischof E. (2018). An unusual cause of thunderclap headache after eating the hottest pepper in the world - "The Carolina Reaper". *BMJ Case Reports* **2018**

Bracher F., Heisig P., Langguth P., Mutschler E. , Schirmeister T., Scriba G. , Stahl-Biskup E. , Troschütz R. (2023). *Arzneibuch-Kommentar. Wissenschaftliche Erläuterungen zum Arzneibuch* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart.

Bruneton J. (2008). *Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants (2e ed. - retirage broch")*, Lavoisier,

Bustamante K., Guajardo J. I. A., Cahill T. (2021). Thermal Degradation of Capsaicin and Dihydrocapsaicin During Cooking. *Journal of the Arizona-Nevada Academy of Science* **49:** 99-108.

Cao Y., Wilder-Smith C. H., Li X. H., Wong R. K. M., Hammer J., Ho K. Y. (2011). Characterization of a reproducible gastric pain model using oral capsaicin titration in healthy volunteers. *Neurogastroenterology & Motility* **23:** e261-e270.

Caterina M. J., Schumacher M. A., Tominaga M., Rosen T. A., Levine J. D., Julius D. (1997). The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* **389:** 816-824.

Caterina M. J., Leffler A., Malmberg A. B., Martin W. J., Trafton J., Petersen-Zeitz K. R., Koltzenburg M., Basbaum A. I., Julius D. (2000). Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* **288:** 306-313.

Caterina M. J. and Julius D. (2001). The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway. *Annual Review of Neuroscience* **24:** 487-517.

Chaiyasit K., Khovidhunkit W., Wittayalertpanya S. (2009). Pharmacokinetic and the effect of capsaicin in capsicum frutescens on decreasing plasma glucose level. *Journal of the Medical Association of Thailand* **92:** 108-113.

Chatsantiprapa K., Hurst C., Thepsuthammarat K., Thapunkaw N., Khrisanapant W. (2014). Acute effects of hot red chili on autonomic and metabolic functions in healthy subjects. *Thai Journal of Pharmaceutical Sciences* **38:** 195-201.

Chen L., Yang G., Grosser T. (2013). Prostanoids and inflammatory pain. In *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, Vol. 104-105, pp 58-66.

Chiu I. M., Von Hehn C. A., Woolf C. J. (2012). Neurogenic inflammation and the peripheral nervous system in host defense and immunopathology. *Nature Neuroscience* **15:** 1063-1067.

Choi Y., Shin B., Kim M., Shin S., Choo H., Kim T., Jang H., Yoo S. (2013). Micro-sample analysis of capsaicin by liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay and application to oral absorption study. *Acta Chromatographica* **25:** 363-376.

Cisneros-Pineda O., Torres-Tapia L. W., Gutiérrez-Pacheco L. C., Contreras-Martín F., González-Estrada T., Peraza-Sánchez S. R. (2007). Capsaicinoids quantification in chili peppers cultivated in the state of Yucatan, Mexico. *Food Chemistry* **104:** 1755-1760.

Davis J. B., Gray J., Gunthorpe M. J., Hatcher J. P., Davey P. T., Overend P., Harries M. H., Latcham J., Clapham C., Atkinson K., Hughes S. A., Rance K., Grau E., Harper A. J., Pugh P. L., Rogers D. C., Bingham S., Randall A., Sheardown S. A. (2000). Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. *Nature* **405:** 183-187.

de Freitas M. C., Cholewa J. M., Freire R. V., Carmo B. A., Bottan J., Bratfich M., della Bandeira M. P., Gonçalves D. C., Caperuto E. C., Lira F. S., Rossi F. E. (2018a). Acute capsaicin supplementation improves resistance training performance in trained men. *Journal of Strength and Conditioning Research* **32:** 2227-2232.

de Freitas M. C., Cholewa J. M., Gobbo L. A., de Oliveira J. V. N. S., Lira F. S., Rossi F. E. (2018b). Acute capsaicin supplementation improves 1,500-m running time-trial performance and rate of perceived exertion in physically active adults. *Journal of Strength and Conditioning Research* **32:** 572-577.

de Freitas M. C., Cholewa J. M., Gonçalves Panissa V. L., Toloi G. G., Netto H. C., de Freitas C. Z., Freire R. V., Lira F. S., Rossi F. E. (2022). Acute Capsaicin Supplementation Improved Resistance Exercise Performance Performed after a High-Intensity Intermittent Running in Resistance-Trained Men. *Journal of Strength and Conditioning Research* **36:** 130-134.

Denda M., Fuziwara S., Inoue K., Denda S., Akamatsu H., Tomitaka A., Matsunaga K. (2001). Immunoreactivity of VR1 on Epidermal Keratinocyte of Human Skin. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **285:** 1250-1252.

Denk F., Bennett D. L., McMahon S. B. (2017). Nerve Growth Factor and Pain Mechanisms. *Annual Review of Neuroscience* **40:** 307-325.

Dhaka A., Uzzell V., Dubin A. E., Mathur J., Petrus M., Bandell M., Patapoutian A. (2009). TRPV1 is activated by both acidic and basic pH. *The Journal of Neuroscience* **29:** 153-158.

Donnerer J., Amann R., Schuligoi R., Lembeck F. (1990). Absorption and metabolism of capsaicinoids following intragastric administration in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* **342:** 357-361.

EFSA (European Food Safety Authority: Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA)) (2019). Safety of phenylcapsaicin as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283. *EFSA Journal* **17(6):** 5718.

Emrick M. E., Penfield M. P., Bacon C. D., Van Laack R. V. L., Brekke C. J. (2005). Heat Intensity and Warmed-over Flavor in Precooked Chicken Patties Formulated at 3 Fat Levels and 3 Pepper Levels. *Journal of Food Science* **70:** S600-S604.

FDA (Food and Drug Administration) (2015). Public Notification: La Jiao Shou Shen Contains Hidden Drug Ingredient. https://www.fda.gov/drugs/medication-health-fraud/public-notification-la-jiao-shou-shen-contains-hidden-drug-ingredient.

Fischer M. J. M., Ciotu C. I., Szallasi A. (2020). The Mysteries of Capsaicin-Sensitive Afferents. *Frontiers in Physiology* **11:** 554195.

Glickman-Weiss E., Nelson A. G., Hearon C. M., Day R. (1997). Does capsaicin affect the thermal sensation of males during immersion in 18°C and 22°C? *Wilderness & Environmental Medicine* **8:** 134-137.

Glinsukon T., Stitmunnaithum V., Toskulkao C., Buranawuti T., Tangkrisanavinont V. (1980). Acute toxicity of capsaicin in several animal species. *Toxicon* **18:** 215-220.

Gonlachanvit S., Mahayosnond A., Kullavanijaya P. (2009). Effects of chili on postprandial gastrointestinal symptoms in diarrhoea predominant irritable bowel syndrome: evidence for capsaicin-sensitive visceral nociception hypersensitivity. *Neurogastroenterol Motil* **21:** 23-32.

Govindarajan V. S. and Sathyanarayana M. N. (1991). Capsicum — production, technology, chemistry, and quality. Part V. Impact on physiology, pharmacology, nutrition, and metabolism; structure, pungency, pain, and desensitization sequences. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* **29:** 435-474.

Graham D. Y., Smith J. L., Opekun A. R. (1988). Spicy food and the stomach. Evaluation by videoendoscopy. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* **260:** 3473-3475.

Green B. G. (1996). Rapid recovery from capsaicin desensitization during recurrent stimulation. *Pain* **68:** 245-253.

Guinness World Records (abgerufen am 2024-02-15). Hottest chilli pepper. https://www.guinnessworldrecords.com/world-records/hottest-chili.

Gunthorpe M. J. and Szallasi A. (2008). Peripheral TRPV1 receptors as targets for drug development: New molecules and mechanisms. *Current Pharmaceutical Design* **14:** 32-41.

Hammer J. and Vogelsang H. (2007). Characterization of sensations induced by capsaicin in the upper gastrointestinal tract. *Neurogastroenterology & Motility* **19:** 279-287.

Hammer J., Führer M., Pipal L., Matiasek J. (2008). Hypersensitivity for capsaicin in patients with functional dyspepsia. *Neurogastroenterology & Motility* **20:** 125-133.

Hammer J. and Führer M. (2017). Clinical characteristics of functional dyspepsia depending on chemosensitivity to capsaicin. *Neurogastroenterology & Motility* **29:** 1-12.

Hänsel R. and Sticher O. (2007). *Pharmakognosie und Phytopharmazie*. Vol. 8, Springer Medizin Verlag, Heidelberg.

Jordt Sven-Eric and Julius David (2002). Molecular Basis for Species-Specific Sensitivity to "Hot" Chili Peppers. *Cell* **108:** 421-430.

Jurenitsch J., David M., Heresch F., Kubelka W. (1979). Nachweis und Identifizierung neuer Scharfstoffe in Capsicum–Früchten. *Planta Medica* **36:** 61-67.

Kaur R., Singla N., Bansal N., Pathak D. (2017). The biological effects of red chilli containing capsaicin on the small intestine of rats. *Indian Veterinary Journal* **94:** 35-37.

Kawada T., Suzuki T., Takahashi M., Iwai K. (1984). Gastrointestinal absorption and metabolism of capsaicin and dihydrocapsaicin in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* **72:** 449-456.

Khalil M., Alliger K., Weidinger C., Yerinde C., Wirtz S., Becker C., Engel M. A. (2018). Functional role of transient receptor potential channels in immune cells and epithelia. *Frontiers in Immunology* **9:** 174.

Kim C. S., Kawada T., Kim B. S., Han I. S., Choe S. Y., Kurata T., Yu R. (2003). Capsaicin exhibits anti-inflammatory property by inhibiting IkB-a degradation in LPS-stimulated peritoneal macrophages. *Cellular Signalling* **15:** 299-306.

Kirschbaum-Titze P., Mueller-Seitz E., Petz M. (2002). Pungency in paprika (Capsicum annuum). 2. Heterogeneity of capsaicinoid content in individual fruits from one plant. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **50:** 1264-1266.

Knotkova H., Pappagallo M., Szallasi A. (2008). Capsaicin (TRPV1 Agonist) therapy for pain relief: farewell or revival? *The Clinical Journal of Pain* **24:** 142-154.

Koprdova S., Schürmann C., Peetz D., Dürbye T., Kolligs F., Koop H. (2020). Case Report of Presumed (In)voluntary Capsaicin Intoxication Mimicking an Acute Abdomen. *Case Reports in Medicine* **2020:** 3610401.

Kostyra E., Baryłko-Pikielna N., Dąbrowska U. (2010). Relationship of pungency and leading flavour attributes in model food matrices – temporal aspects. *Food Quality and Preference* **21:** 197-206.

Krajewska A. M. and Powers J. J. (1988). Sensory Properties of Naturally Occurring Capsaicinoids. *Journal of Food Science* **53:** 902-905.

Kuzma M., Fodor K., Maasz G., Avar P., Mozsik G., Past T., Fischer E., Perjesi P. (2015). A validated HPLC-FLD method for analysis of intestinal absorption and metabolism of capsaicin and dihydrocapsaicin in the rat. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **103:** 59-66.

Kuzma M., Fodor K., Almási A., Mózsik G., Past T., Perjési P. (2019). Toxicokinetic study of a gastroprotective dose of capsaicin by HPLC-FLD method. *Molecules* **24:** 2848.

Lawless H. T., Hartono C., Hernandez S. (2000). Thresholds and suprathreshold intensity functions for capsaicin in oil and aqueous based carriers. *Journal of Sensory Studies* **15:** 437-447.

Lee K. J., Vos R., Tack J. (2004). Effects of capsaicin on the sensorimotor function of the proximal stomach in humans. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* **19:** 415-425.

Leelahuta Y., Glinsukon T., Wangpanish W. (1983). In vitro capsaicin metabolism in the rat, mouse and hamster: A preliminary report. *Toxicon* **21:** 245-248.

Lopez-Carrillo L., Hernandez Avila M., Dubrow R. (1994). Chili pepper consumption and gastric cancer in Mexico: a case-control study. *American Journal of Epidemiology* **139:** 263-271.

Lu M., Ho C. T., Huang Q. (2017). Extraction, bioavailability, and bioefficacy of capsaicinoids. *Journal of Food and Drug Analysis* **25:** 27-36.

Mandadi S., Numazaki M., Tominaga M., Bhat M. B., Armati P. J., Roufogalis B. D. (2004). Activation of protein kinase C reverses capsaicin-induced calcium-dependent desensitization of TRPV1 ion channels. *Cell Calcium* **35:** 471-478.

Mao B., Xiang Q., Tang X., Zhang Q., Liu X., Zhao J., Cui S., Zhang H. (2023). Lactobacillus reuteri CCFM1175 and Lactobacillus paracasei CCFM1176 Could Prevent Capsaicin-Induced Ileal and Colonic Injuries. *Probiotics and Antimicrobial Proteins* **15:** 797-812.

Mariotton J., Cohen E., Zhu A., Auffray C., Bomfim C. C. B., Delongchamps N. B., Zerbib M., Bomsel M., Ganor Y. (2023). TRPV1 activation in human Langerhans cells and T cells inhibits mucosal HIV-1 infection via CGRP-dependent and independent mechanisms. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **120:** e2302509120.

Mikami N., Matsushita H., Kato T., Kawasaki R., Sawazaki T., Kishimoto T., Ogitani Y., Watanabe K., Miyagi Y., Sueda K., Fukada S. I., Yamamoto H., Tsujikawa K. (2011). Calcitonin gene-related peptide is an important regulator of cutaneous immunity: Effect on dendritic cell and T cell functions. *Journal of Immunology* **186:** 6886-6893.

Milke P., Diaz A., Valdovinos M. A., Moran S. (2006). Gastroesophageal reflux in healthy subjects induced by two different species of chilli (Capsicum annum). *Digestive Diseases* **24:** 184-188.

Monsereenusorn Y. (1983). Subchronic toxicity studies of capsaicin and capsicum in rats. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology* **41:** 95-110.

Motte J., Ambrosius B., Grüter T., Bachir H., Sgodzai M., Pedreiturria X., Pitarokoili K., Gold R. (2018). Capsaicin-enriched diet ameliorates autoimmune neuritis in rats. *Journal of Neuroinflammation* **15:** 122.

Mueller-Seitz E., Hiepler C., Petz M. (2008). Chili pepper fruits: content and pattern of capsaicinoids in single fruits of different ages. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **56:** 12114-12121.

Myers B. M., Smith J. L., Graham D. Y. (1987). Effect of red pepper and black pepper on the stomach. *The American Journal of Gastroenterology* **82:** 211-214.

Nagy J. I., Vincent S. R., Staines W. A., Fibiger H. C., Reisine T. D., Yamamura H. I. (1980). Neurotoxic action of capsaicin on spinal substance P neurons. *Brain Research* **186:** 435-444.

Nasrawi C. W. and Pangborn R. M. (1990). Temporal effectiveness of mouth-rinsing on capsaicin mouth-burn. *Physiology & Behavior* **47:** 617-623.

Nelson A. G., Glickman-Weiss E., Day R. (2000). The effect of capsaicin on the thermal and metabolic responses of men exposed to 38 degrees C for 120 minutes. *Wilderness & Environmental Medicine* **11:** 152-156.

Nopanitaya Waykin and Nye Sylvanus W. (1974). Duodenal mucosal response to the pungent principle of hot pepper (capsaicin) in the rat: Light and electron microscopic study. *Toxicology and Applied Pharmacology* **30:** 149-161.

Okumi H., Tashima K., Matsumoto K., Namiki T., Terasawa K., Horie S. (2012). Dietary agonists of TRPV1 inhibit gastric acid secretion in mice. *Planta Medica* **78:** 1801-1806.

Opheim M. N. and Rankin J. W. (2012). Effect of capsaicin supplementation on repeated sprinting performance. *Journal of Strength and Conditioning Research* **26:** 319-326.

Ornelas-Paz J. D., Martínez-Burrola J. M., Ruiz-Cruz S., Santana-Rodríguez V., Ibarra-Junquera V., Olivas G. I., Pérez-Martínez J. D. (2010). Effect of cooking on the capsaicinoids and phenolics contents of Mexican peppers. *Food Chemistry* **119:** 1619-1625.

Pandit S., Mukherjee P. K., Mukherjee K., Gajbhiye R., Venkatesh M., Ponnusankar S., Bhadra S. (2012). Cytochrome P450 inhibitory potential of selected Indian spices - possible food drug interaction. *Food Research International* **45:** 69-74.

Patanè S., Marte F., Di Bella G., Cerrito M., Coglitore S. (2009). Capsaicin, arterial hypertensive crisis and acute myocardial infarction associated with high levels of thyroid stimulating hormone. *International Journal of Cardiology* **134:** 130-132.

Patanè S., Marte F., La Rosa F. C., La Rocca R. (2010). Capsaicin and arterial hypertensive crisis. *International Journal of Cardiology* **144:** e26-e27.

Patcharatrakul T., Kriengkirakul C., Chaiwatanarat T., Gonlachanvit S. (2020). Acute Effects of Red Chili, a Natural Capsaicin Receptor Agonist, on Gastric Accommodation and Upper Gastrointestinal Symptoms in Healthy Volunteers and Gastroesophageal Reflux Disease Patients. *Nutrients* **12**

Peter K. V. (2001). *Handbook of herbs and spices*. Vol. 1, Woodhead Publishing,

Pinho-Ribeiro F. A., Verri W. A., Chiu I. M. (2017). Nociceptor Sensory Neuron–Immune Interactions in Pain and Inflammation. *Trends in Immunology* **38:** 5-19.

Popelka P., Jevinová P., Šmejkal K., Roba P. (2017). Determination of Capsaicin Content and Pungency Level of Different Fresh and Dried Chilli Peppers. *Folia Veterinaria* **61:** 11-16.

PubChem. (abgerufen am 2024-02-15). https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/.

PZ (Pharmazeutische Zeitung) (2014, abgerufen am 2024-03-11). Warnung: Schlankheitspillen mit Sibutramin-Derivat. https://www.pharmazeutische-zeitung.de/2014-07/warnung-schlankheitspillen-mit-sibutramin-derivat/.

Qin L., Wang Y., Gong Y., Chen J., Xu B., Tang L., Guo L., Xie J. (2019). Capsaicin metabolites and GSH-associated detoxification and biotransformation pathways in human liver microsomes revealed by LC-HRMS/MS with data-mining tools. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences* **1133:** 121843.

Reilly C. A., Ehlhardt W. J., Jackson D. A., Kulanthaivel P., Mutlib A. E., Espina R. J., Moody D. E., Crouch D. J., Yost G. S. (2003). Metabolism of capsaicin by cytochrome P450 produces novel dehydrogenated metabolites and decreases cytotoxicity to lung and liver cells. *Chemical Research in Toxicology* **16:** 336-349.

Reilly C. A. and Yost G. S. (2006). Metabolism of capsaicinoids by P450 enzymes: a review of recent findings on reaction mechanisms, bio-activation, and detoxification processes. *Drug Metabolism Reviews* **38:** 685-706.

Riol-Blanco L., Ordovas-Montanes J., Perro M., Naval E., Thiriot A., Alvarez D., Paust S., Wood J. N., Von Andrian U. H. (2014). Nociceptive sensory neurons drive interleukin-23-mediated psoriasiform skin inflammation. *Nature* **510:** 157-161.

Rollyson W. D., Stover C. A., Brown K. C., Perry H. E., Stevenson C. D., McNees C. A., Ball J. G., Valentovic M. A., Dasgupta P. (2014). Bioavailability of capsaicin and its implications for drug delivery. *Journal of Controlled Release* **196:** 96-105.

Rozin P., Mark M., Schiller D. (1981). The role of desensitization to capsaicin in chili pepper ingestion and preference. *Chemical Senses* **6:** 23-31.

Russell F. A., King R., Smillie S. J., Kodji X., Brain S. D. (2014). Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiological Reviews* **94:** 1099-1142.

Saito A. and Yamamoto M. (1996). Acute oral toxicity of capsaicin in mice and rats. *Journal of Toxicological Sciences* **21:** 195-200.

Sayin M. R., Karabag T., Dogan S. M., Akpinar I., Aydin M. (2012). A case of acute myocardial infarction due to the use of cayenne pepper pills. *Wiener klinische Wochenschrift* **124:** 285-287.

SCF (European Commission: Scientific Committee on Food) (2002). Opinion of the Scientific Committee on Food on Capsaicin. **SCF/CS/FLAV/FLAVOUR/8 ADD1 Final:** 1-12.

Schneider D. J., Seuß-Baum I., Schlich E. (2014a). Comparison between Chemical Senses Thresholds for Capsaicin and Dihydrocapsaicin in Aqueous Solutions and Identification of the Area of Burning Sensation. *Advance Journal of Food Science and Technology* **6:** 36-41.

Schneider D. J., Seuß-Baum I., Schlich E. (2014b). Relationship between pungency and food components – A comparison of chemical and sensory evaluations. *Food Quality and Preference* **38:** 98-106.

Schneider D. J. , Seuß-Baum I., Schlich E. (2013). Vergleich der Gruppenreizschwellen von Capsaicin in Abhängigkeit der Matrix. *ErnährungsUmschau* **60:** 178–179.

Shamsi S., Tran H., Tan R. S. J., Tan Z. J., Lim L. Y. (2017). Curcumin, piperine, and capsaicin: A comparative study of spice-mediated inhibition of human cytochrome P450 isozyme activities. *Drug Metabolism and Disposition* **45:** 49-55.

Shin K. O. and Moritani T. (2007). Alterations of autonomic nervous activity and energy metabolism by capsaicin ingestion during aerobic exercise in healthy men. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* **53:** 124-132.

Shin K. O. and Moritani T. (2008). Capsaicin supplementation fails to modulate autonomic and cardiac electrophysiologic activity during exercise in the obese: With variants of UCP2 and UCP3 polymorphism. *Journal of Sports Science and Medicine* **7:** 365-370.

Si W., Man S. W., Chenb Z. Y., Chung H. Y. (2014). Stability of capsaicinoid content at raised temperatures. *Natural Product Communications* **9:** 985-988.

Siebert E., Lee S.-Y., Prescott M. P. (2022). Chili pepper preference development and its impact on dietary intake: A narrative review. *Frontiers in Nutrition* **9:** 1039207.

Simões C. B., Gomes P. L. C., Silva R. A. D., Fonseca I. C. S., Fonseca M., Cruz V. M., Drummond M. D. M., Priviero F. B. M. (2022). Acute caffeine and capsaicin supplementation and performance in resistance training. *Motriz Revista de Educacao Fisica* **28:** e1021010121.

Sizer F. and Harris N. (1985). The influence of common food additives and temperature on threshold perception of capsaicin. *Chemical Senses* **10:** 279-286.

Snyman T., Stewart M. J., Steenkamp V. (2001). A fatal case of pepper poisoning. *Forensic Science International* **124:** 43-46.

Sogut O., Kaya H., Gokdemir M. T., Sezen Y. (2012). Acute myocardial infarction and coronary vasospasm associated with the ingestion of cayenne pepper pills in a 25-year-old male. *International Journal of Emergency Medicine* **5:** 5.

Southall M. D., Li T., Gharibova L. S., Pei Y., Nicol G. D., Travers J. B. (2003). Activation of epidermal vanilloid receptor-1 induces release of proinflammatory mediators in human keratinocytes. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **304:** 217-222.

Suresh D. and Srinivasan K. (2010). Tissue distribution & elimination of capsaicin, piperine & curcumin following oral intake in rats. *Indian Journal of Medical Research* **131:** 682-691.

Szallasi A. and Blumberg P. M. (1999). Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacological Reviews* **51:** 159-212.

Szolcsányi J. (2004). Forty years in capsaicin research for sensory pharmacology and physiology. *Neuropeptides* **38:** 377-384.

Takanohashi T., Isaka M., Ubukata K., Mihara R., Bernard B. K. (2010). Studies of the toxicological potential of capsinoids, XIII: inhibitory effects of capsaicin and capsinoids on cytochrome P450 3A4 in human liver microsomes *International Journal of Toxicology* **29:** 22S-26S.

Tang T., Song J., Wang H., Zhang Y., Xin J., Suo H. (2021). Qingke β-glucan synergizes with a β-glucan-utilizing Lactobacillus strain to relieve capsaicin-induced gastrointestinal injury in mice. *International Journal of Biological Macromolecules* **174:** 289-299.

Taylor C. S., Kelly B. M., Nichols T. A. (2020). Fear the reaper: reversible cerebrovascular vasoconstriction syndrome after hot pepper ingestion. *Radiology Case Reports* **15:** 641-643.

Ternes W., Täufel A., Tunger L., Zobel M. (2007). *Lexikon der Lebensmittel und der Lebensmittelchemie*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.

Thiel G., Backes T. M., Rössler O. G. (2020). Some like it hot - and spicy: Chili and the capsaicin receptor TRPV1. *Biologie in Unserer Zeit* **50:** 246-252.

Thomas B. V., Schreiber A. A., Weisskopf C. P. (1998). Simple method for quantitation of capsaicinoids in peppers using capillary gas chromatography. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **46:** 2655-2663.

Todd P. H., Bensinger M. G., Biftu T. (1977). Determination of Pungency Due to Capsicum by Gas-Liquid-Chromatography. *Journal of Food Science* **42:** 660-665.

Tominaga M., Caterina M. J., Malmberg A. B., Rosen T. A., Gilbert H., Skinner K., Raumann B. E., Basbaum A. I., Julius D. (1998). The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron* **21:** 531-543.

Törnwall O., Silventoinen K., Kaprio J., Tuorila H. (2012). Why do some like it hot? Genetic and environmental contributions to the pleasantness of oral pungency. *Physiology & Behavior* **107:** 381-389.

Touska F., Marsakova L., Teisinger J., Vlachova V. (2011). A "cute" desensitization of TRPV1. *Current Pharmaceutical Biotechnology* **12:** 122-129.

Uarrota V. G., Maraschin M., de Bairros Â F. M., Pedreschi R. (2021). Factors affecting the capsaicinoid profile of hot peppers and biological activity of their non-pungent analogs (Capsinoids) present in sweet peppers. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* **61:** 649-665.

Winek C. L., Markie D. C., Shanor S. P. (1982). Pepper sauce toxicity. *Drug and Chemical Toxicology* **5:** 89-113.

Xiang Q., Tang X., Cui S., Zhang Q., Liu X., Zhao J., Zhang H., Mao B., Chen W. (2022). Capsaicin, the Spicy Ingredient of Chili Peppers: Effects on Gastrointestinal Tract and Composition of Gut Microbiota at Various Dosages. *Foods* **11:** 686.

Yarnitsky D., Sprecher E., Zaslansky R., Hemli J. A. (1995). Heat pain thresholds: normative data and repeatability. *Pain* **60:** 329-332.

Yoshioka M., St-Pierre S., Drapeau V., Dionne I., Doucet E., Suzuki M., Tremblay A. (1999). Effects of red pepper on appetite and energy intake. *British Journal of Nutrition* **82:** 115-123.

Yoshioka M., Imanaga M., Ueyama H., Yamane M., Kubo Y., Boivin A., St-Amand J., Tanaka H., Kiyonaga A. (2004). Maximum tolerable dose of red pepper decreases fat intake independently of spicy sensation in the mouth. *The British Journal of Nutrition* **91:** 991-995.

Zhai X. J., Shi F., Chen F., Lu Y. N. (2013). Capsaicin pretreatment increased the bioavailability of cyclosporin in rats: Involvement of P-glycoprotein and CYP 3A inhibition. *Food and Chemical Toxicology* **62:** 323-328.

Zhang F., Jara-Oseguera A., Chang T. H., Bae C., Hanson S. M., Swartz K. J. (2018). Heat activation is intrinsic to the pore domain of TRPV1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **115:** e317-e324.

Zhang Q., Luo P., Xia F., Tang H., Chen J., Zhang J., Liu D., Zhu Y., Liu Y., Gu L., Zheng L., Li Z., Yang F., Dai L., Liao F., Xu C., Wang J. (2022). Capsaicin ameliorates inflammation in a TRPV1-independent mechanism by inhibiting PKM2-LDHA-mediated Warburg effect in sepsis. *Cell Chemical Biology* **29:** 1248-1259.e1246.

Zhao J. F., Ching L. C., Kou Y. R., Lin S. J., Wei J., Shyue S. K., Lee T. S. (2013). Activation of TRPV1 prevents OxLDL-induced lipid accumulation and TNF- α -Induced inflammation in macrophages: Role of liver X receptor α. *Mediators of Inflammation* **2013:** 925171.

Zhao Y., Sun C., Shi F., Firempong C. K., Yu J., Xu X., Zhang W. (2016). Preparation, characterization, and pharmacokinetics study of capsaicin via hydroxypropyl-beta-cyclodextrin encapsulation. *Pharmaceutical Biology* **54:** 130-138.

Über das BfR

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist eine wissenschaftlich unabhängige Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL). Es berät die Bundesregierung und die Bundesländer zu Fragen der Lebensmittel-, Chemikalien- und Produktsicherheit. Das BfR betreibt eigene Forschung zu Themen, die in engem Zusammenhang mit seinen Bewertungsaufgaben stehen.

Impressum

Herausgeber:
Bundesinstitut für Risikobewertung
Max-Dohrn-Straße 8-10
10589 Berlin
T +49 30 18412-0
F +49 30 18412-99099
bfr@bfr.bund.de
bfr.bund.de

Anstalt des öffentlichen Rechts
Vertreten durch den Präsidenten Professor Dr. Dr. Dr. h.c. Andreas Hensel
Aufsichtsbehörde: Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft
USt-IdNr: DE 165 893 448
V.i.S.d.P: Dr. Suzan Fiack

gültig für Texte, die vom BfR erstellt wurden
Bilder/Fotos/Grafiken sind ausgenommen, wenn nicht anders gekennzeichnet

BfR | Risiken erkennen –
Gesundheit schützen