



universität
wien

DIPLOMARBEIT

„Intensive Süßstoffe in Bezug auf Tumorentstehung“

Verfasserin
Claudia Bauer

angestrebter akademischer Grad
Magistra der Naturwissenschaften (Mag.rer.nat.)

Wien, 2011	
Studienkennzahl lt. Studienblatt:	A 474
Studienrichtung lt. Studienblatt:	Diplomstudium der Ernährungswissenschaften
Betreuerin / Betreuer:	Ao. Univ. Prof. Dr. Rosa Lemmens-Gruber

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNG.....	- 4 -
VORWORT	- 5 -
1. EINLEITUNG	- 6 -
2. GESCHICHTE DER SÜßSTOFFE	- 12 -
3. BESCHREIBUNG DER EINZELNEN SÜßSTOFFE.....	- 17 -
3.1. ASPARTAM.....	- 17 -
3.2. CYCLAMAT.....	- 19 -
3.3. ACESULFAM K.....	- 21 -
3.4. SACCHARIN	- 22 -
3.5. SUCRALOSE.....	- 23 -
3.6. ALITAM	- 25 -
3.7. STEVIA	- 26 -
3.8. NEOTAM	- 28 -
4. POTENTIELLE KANZEROGENITÄT DER EINZELNEN SÜßSTOFFE	- 29 -
4.1. ASPARTAM.....	- 29 -
4.2. CYCLAMAT.....	- 41 -
4.3. SACCHARIN	- 44 -
4.4. SUCRALOSE.....	- 56 -
4.5. ALITAM	- 57 -
4.6. STEVIOSID	- 60 -
4.7. NEOTAM	- 67 -
5. ALLGEMEINE STUDIEN IN BEZUG AUF DIE KANZEROGENE WIRKUNG VON SÜßSTOFFEN.....	- 70 -
6. ZUSAMMENFASSUNG	- 77 -
6.1. ASPARTAM.....	- 77 -
6.2. CYCLAMAT.....	- 78 -
6.3. SACCHARIN	- 79 -
6.4. SUCRALOSE.....	- 82 -
6.5. ALITAM	- 82 -
6.6. STEVIOSID	- 83 -
6.7. NEOTAM	- 83 -
7. FAZIT.....	- 84 -
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	- 86 -
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	- 87 -
TABELLENVERZEICHNIS.....	- 88 -
QUELLEN- UND LITERATURVERZEICHNIS.....	- 89 -
LEBENS LAUF	- 98 -

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen Personen bedanken, die mir die Durchführung meiner Diplomarbeit ermöglicht und mir dabei geholfen haben, mein Studium abzuschließen.

Ich danke Frau Univ.-Prof. Mag. Dr. Rosa Lemmens–Gruber für die Bereitstellung meines Themas, sowie für die nette und fachliche Betreuung während meiner Diplomarbeit.

Ebenso möchte ich mich bei meinen Freunden bedanken, die mich in all den Jahren durch das Studium begleitet haben und zeitweise meine Launen und Zweifel aushalten mussten.

Der größte und herzlichste Dank gebührt meinen Eltern, Wolfgang und Doris Bauer, sowie meiner Oma und meinen verstorbenen Großeltern, die mich in dieser Zeit immer unterstützt und an mich geglaubt haben. Sie ermöglichten mir nicht nur finanziell dieses Studium zu absolvieren, sondern sind mir ebenso in schweren Zeiten mit Rat und Tat zur Seite gestanden und haben mich ermutigt nie aufzugeben.

Zum Schluss möchte ich meinem Freund, Manuel Hanisch, herzlichst danken, der mir nicht nur bei meinen letzten Prüfungen tatkräftig zur Seite stand, sondern auch eine große Unterstützung bei der Vollendung meiner Diplomarbeit war.

VORWORT

Intensive Süßstoffe sind in der heutigen Zeit durch die Anzahl an Light- und Diätprodukten nicht mehr aus dem Lebensmittelbereich wegzudenken.

Das immer größer werdende Aufkommen von Adipositas, Diabetes und der Drang zu einer gesunden und bewussten Ernährung, lässt den Konsum von Süßstoffen stetig wachsen.

Es ist davon auszugehen, dass die Konsumation gerade in den westlichen Industriestaaten hohen Anklang findet, wissentlich oder nicht wissentlich.

Seit der Einführung der ersten Süßstoffe waren sie immer wieder in Verdacht geraten, kanzerogenes Potential zu entwickeln.

Doch trotz zahlreicher Studien und umfangreichen gesundheitlichen Bewertungen nationaler und internationaler Expertengremien, hat ein großer Teil der Bevölkerung bedenken, intensive Süßstoffe zu konsumieren.

Insbesondere über das Internet werden Aussagen verbreitet, die Angst machen und Süßstoffe als Ursache verschiedenster Erkrankungen oder Beschwerden sehen, vor allem in Bezug auf Krebs.

Diese Arbeit soll einen überschaubaren Überblick geben, welche Süßstoffe in Österreich erlaubt sind und welche nicht.

Durch die Aufarbeitung und Interpretation der einzelnen Studien und Süßstoffe soll des Weiteren erreicht werden, dass sich jeder individuell ein Bild machen kann, ob er Süßstoffe für unbedenklich hält.

Im ersten Teil der Arbeit werden die einzelnen Süßstoffe aufgegliedert und näher erläutert. Wie kam es überhaupt zu der Entdeckung und wie werden die Süßstoffe synthetisiert. In welchen Mischverhältnissen sind sie am besten einzusetzen, um alle Vorteile nutzen zu können und die Nachteile zu überschatten?

Im zweiten Teil wird speziell auf die mögliche kanzerogen Wirkung der einzelnen Süßstoffe eingegangen.

1. EINLEITUNG

Zucker spielt heutzutage eine bedeutende Rolle in der menschlichen Ernährung.

Er gibt Lebensmitteln einen angenehmen süßen Geschmack, ist leicht herzustellen und zu lagern und hat auch konservierende Eigenschaften.

Negativer Nebeneffekt dabei ist jedoch sein relativ hoher Nährwert.

Im Jahr 2006 betrug der Weltjahresverbrauch an Zucker rund 148 Mio. t. Diese Menge steigt seitdem jährlich um ca. 1,5% bis 2% an.

Gleichzeitig werden, vor allem in den Industriestaaten, neue Ansprüche an Lebensmittel gestellt. Kalorienreduzierte und diabetikergerechte Lebensmittel werden aufgrund der stetig größer werdenden Anzahl an übergewichtigen Menschen immer gefragter.

Um diesen Anforderungen gerecht zu werden, werden immer öfter Süßstoffe eingesetzt.

Süß schmeckende Stoffe können auf verschiedene Art und Weise eingeteilt werden, jedoch stellt Folgende die Sinnvollste dar:

- Zucker
- Zuckeraustauschstoffe
- Süßstoffe

Als Alternativen für den kalorienreichen Zucker stehen die körpereigenen, kalorienreduzierten Zuckeralkohole, den kalorienfreien intensiven Süßstoffen wie z.B. Aspartam, Cyclamat und Acesulfam K gegenüber.

Durch eine EU-Regelung ist festgelegt, welche Süßstoffe in den diversen Lebensmitteln unter welchen Bedingungen verwendet werden dürfen.

Zusätzlich muss der Verbraucher durch entsprechende Angaben am Etikett informiert werden.

Die Süßungsmittel unterscheiden sich nicht nur durch deren Süßkraft, welche relativ zur Saccharose gemessen wird, sondern auch aus technologischer Sicht.

Zucker und Zuckeraustauschstoffe geben einem Lebensmittel Masse, Volumen, Struktur, Geschmack und Mundgefühl, wogegen Süßstoffe dem Lebensmittel lediglich nur Süße verleihen.

Sie unterscheiden sich ebenso in ihrem physiologischen Verhalten, das in der nachfolgenden Tabelle kurz zusammengefasst ist.

	Zucker	Zuckeraustauschstoff	Süßstoffe
Chemie	Kohlenhydrate (Mono- und Disaccharide)	Kohlenhydrate (hydrierte Mono- und Disaccharide)	Unterschiedliche chemische Struktur
Sicherheit	sicher: durch Erfahrung in der Anwendung	sicher: beurteilt durch internationale und nationale Komitees; Einsatz nach guter Herstellungspraxis	sicher: beurteilt durch internationale und nationale Komitees; max. tägliche Einsatzmenge festgelegt
Kariogenität	kariogen	nicht kariogen	nicht kariogen
Verdauung • Dünndarm • Dickdarm • Absorption	schnelle Spaltung und Absorption im Dünndarm hohe bis mittlere glykämische Wirkung keine ausgeprägte Dickdarmfermentation	langsame/keine Spaltung und langsame/keine Absorption im Dünndarm langsame/keine glykämische Wirkung Fermentation im Dickdarm	unterschiedliche metabolische Pfade keine glykämische Wirkung
Energiewert	4 kcal/g	geringer als von Zucker; weniger als 2,4 kcal/g	keine Energie

Tab. 1 Wichtige physiologische Parameter bei süßenden Stoffen und Süßungsmittel [ROSENPLENTER et NÖHLE, 2007]

Ein wie bereits erwähnt ebenfalls wichtiger Unterschied zwischen den Süßungsmitteln ist die Süßkraft.

Süßstoffe besitzen eine höhere Süßkraft gegenüber Zuckerstoffen und Zuckeraustauschstoffen und sind stark von deren Konzentration abhängig.

Die alleinige Angabe der Süßkraft ist jedoch nicht zulässig, die Angabe ist auf die zugehörige äquivalente Saccharoselösung zu beziehen.

In der nachfolgenden Tabelle sind für einige Süßstoffe die Bereichsangaben zusammengestellt.

Substanz	Bereich	E-Nummer
Saccharin	700-200	954
Cyclamat	40-30	952
Aspartam	200-50	951
Acesulfam K	200-130	950
Thaumatococcus	3.000-2.000	957
Sucralose	750-500	959
Neotam	13.000-7.000	-
Alitam	2.000	-

**Tab. 2 Süßkraftbereiche aktueller und wichtiger Süßstoffe
[ROSENPLENTER et NÖHLE, 2007]**

Ein sensorischer Vergleich der Süßungsmittel ist durch sogenannte Süßprofile möglich.

Alle relevanten sensorischen Eigenschaften werden aufgelistet und deren Ausprägung festgestellt. Das am Ende resultierende quantitative Profil ist dann das sensorische Bild des Produktes.

Es ist darauf zu achten, ausschließlich mit einem analytischen Panel zu arbeiten, um eventuelle subjektive Qualitätseinschätzungen auszuschließen.

Um die sensorischen Unterschiede ausgewählter Süßungsmittel visuell zu verdeutlichen sind nachfolgend 4 Vergleichsprofile (Saccharin, Aspartam, Cyclamat und Acesulfam K), jeweils zu Zucker dargestellt.

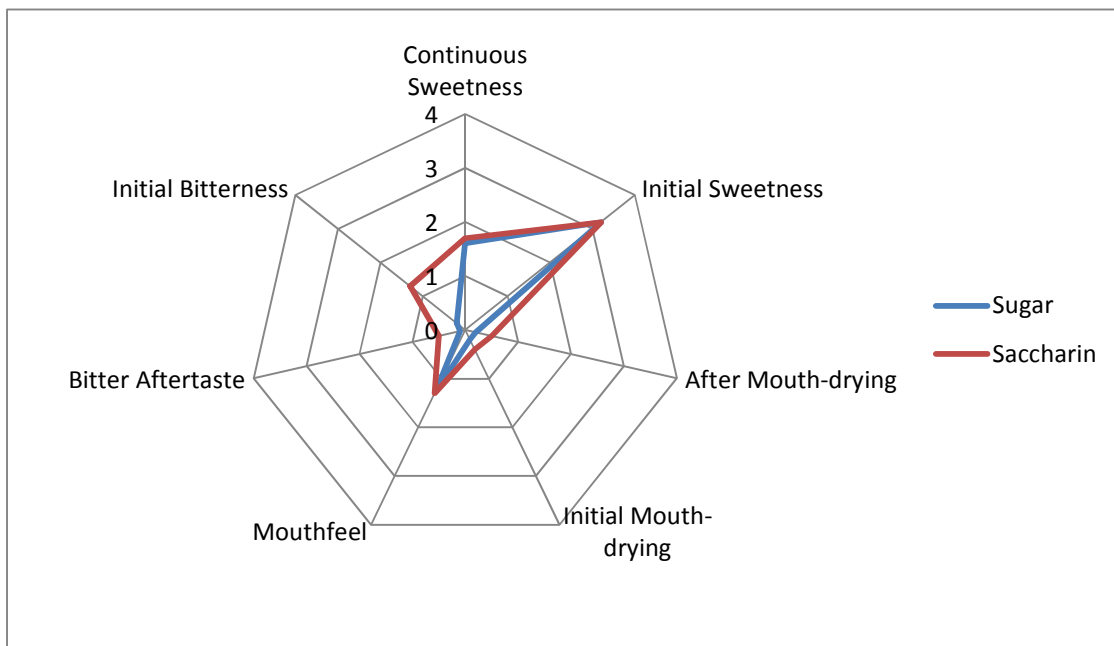


Abb. 1 Vergleichsprofil Saccharin-Zucker
[ROSENPLENTER et NÖHLE, 2007]

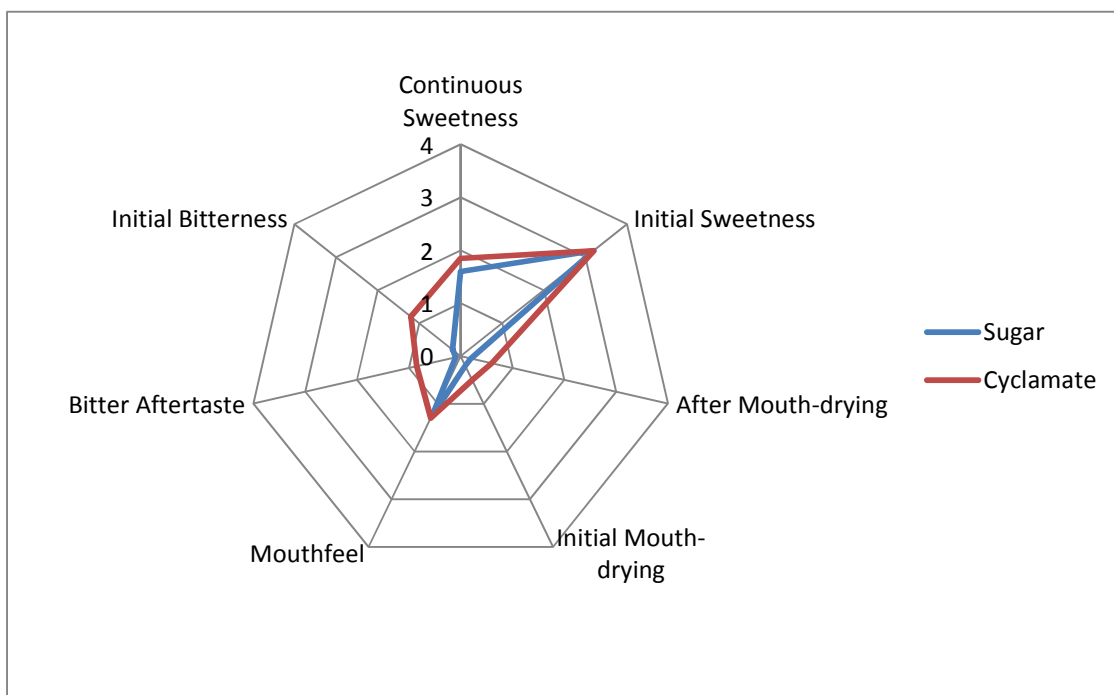
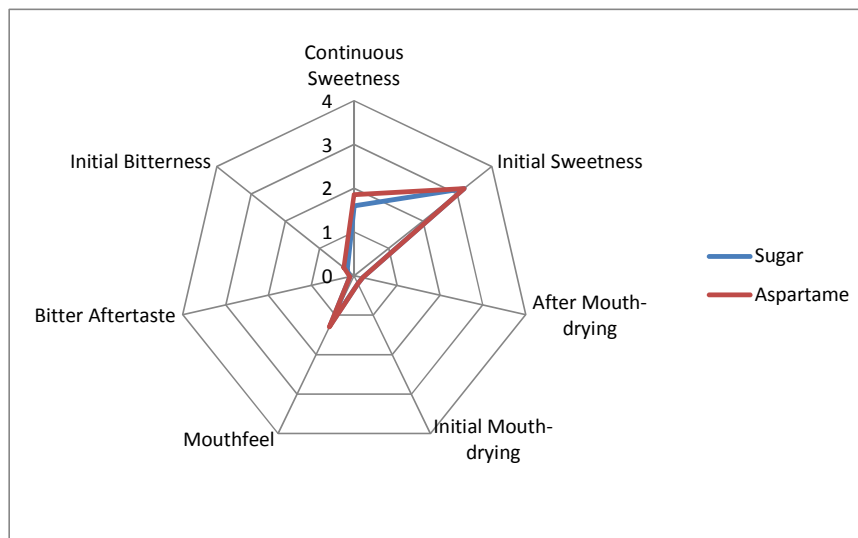
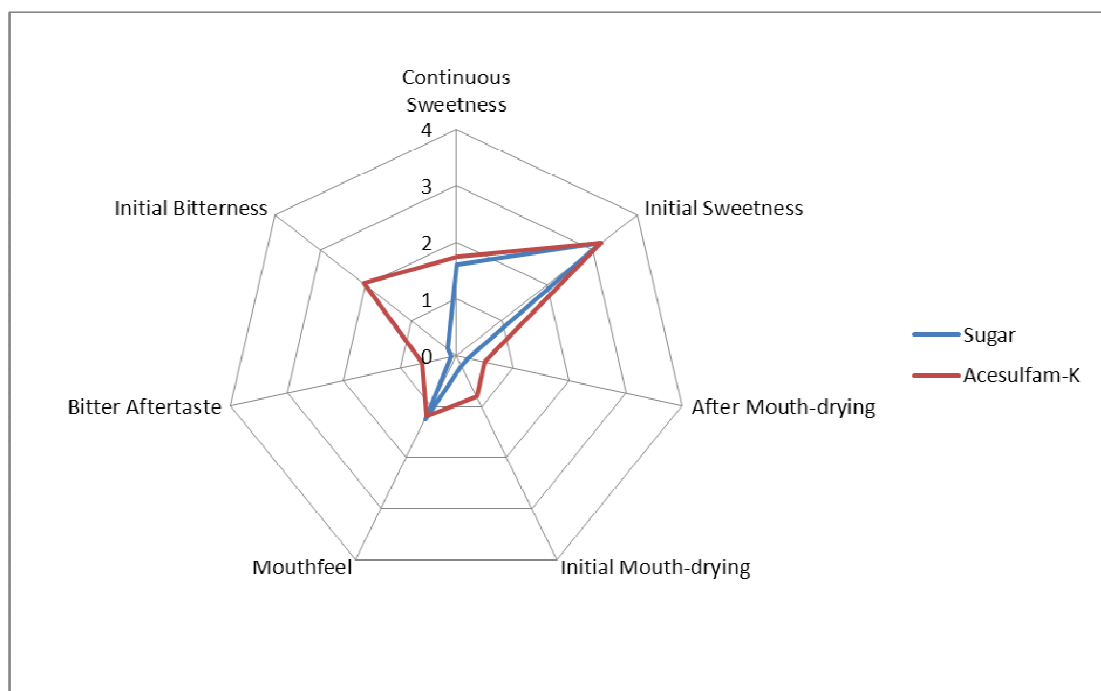


Abb. 2 Vergleichsprofil Cyclamat-Zucker
[ROSENPLENTER et NÖHLE, 2007]



**Abb. 3 Vergleichsprofil Aspartam- Zucker
[ROSENPLENTER et NÖHLE, 2007]**



**Abb. 4 Vergleichsprofil Acesulfam K-Zucker
[ROSENPLENTER et NÖHLE, 2007]**

Es ist zu erkennen, dass Aspartam anhand der sensorischen Eigenschaften betrachtet im Vergleich am dichtesten bei Zucker liegt.

Bei den Vergleichsprofilen von Saccharin, Cyclamat und Acesulfam K ist eine bittere Komponente erkennbar, jedoch verliert sie bei Saccharin schneller die Intensität.

Ebenso bewirken Cyclamat und Acesulfam K eine deutliche Austrocknung im Mund. [ROSENPLENTER et NÖHLE, 2007]

2. Geschichte der Süßstoffe

Nach der Jahrtausendwende diente der erste Zucker als Medikament und neben dem vergleichsweise billigeren Honig ebenso als Gewürz zum Verfeinern von Fleisch, Fisch und Gemüse.

Mit Anfang des 15. Jahrhunderts begannen die Zuckerpreise zu sinken und schon rund 50 Jahre später nahmen die Preise auf ein Fünftel ihrer bisherigen Höhe ab.

Mit steigender Beliebtheit gelang es dem Zucker im 16. Jahrhundert dann vollständig, den Honig als Süßungsmittel aus der herrschaftlichen Küche zu verdrängen.

Zu Beginn des 19. Jahrhunderts begann die Produktion von Süßungsmittel auf Stärkebasis.

Im September 1887 entdeckte der Chemiker Dr. Constantin Fahlberg ein Süßungsmittel, das nicht aus Pflanzen extrahiert, sondern synthetisch und von der Landwirtschaft unabhängig hergestellt worden war.



Abb. 5 Der Entdecker des Saccharins, Constantin Fahlberg (stehend 2.v.r.) als Praktikant im Laboratorium der deutschen Zuckerindustrie (1870), Zuckermuseum Berlin [MERKI, 1993]

1877 engagierte die amerikanische Firma Perot in Baltimore Fahlberg als Sachverständiger, um in einen Prozess die Qualität einer Lieferung Zucker zu prüfen. An der John Hopkins University in Baltimore im Laboratorium von Ira Remsen verfasste er das Gutachten. Später beteiligte er sich an Remsens Arbeiten über die Oxidation von Toluol-Derivaten.

Im Jahr 1878 kochte ihm ein Gefäß über, als er Orthotoluolsulfamid mit Kaliumpermanganat oxidierte wobei ihm der süße Geschmack auf seinen Händen auffiel. Mit diesem „missglückten“ Experiment entdeckte er den Stoff Benzoessäuresulfamid.

Fahlberg registrierte die Bedeutung dieser Entdeckung zwar, jedoch meldete er weder Patent an, noch bemühte er sich, die Herstellung technisch zu verbessern.

Im Jahre 1880 verließ Fahlberg Remsens Institut und wechselte zu der chemischen Fabrik „Harrison Bros“. 1882 besuchte er seinen Onkel Adolph List in Europa, welcher sein Geld im Zuckerbusiness verdiente.

Bis heute stellt sich die Frage, wer von den Beiden zuerst auf die Idee kam, Benzoessäuresulfamid als „Versüßungsmittel“ zu lancieren.

Nach seiner Rückkehr perfektionierte Fahlberg das Herstellungsverfahren und im Herbst 1884 meldete er zusammen mit List 2 Verfahren für die Produktion von Saccharin zum Patent an.

Der Name Saccharin resultiert aus dem Lateinischen („saccharum“=Zucker).

Fahlberg kündigte daraufhin bei „Harrison Bros“ und zog nach New York, um mit seinem Onkel eine Firma zu gründen. Dieser Versuch scheiterte jedoch kläglich an den zu hohen Lohn- und Rohstoffkosten.

Im Jahre 1885 stellte Fahlberg sein Produkt einer größeren Öffentlichkeit vor, welches riesigen Zuspruch bekam und er wurde sogar mit einem Ehrendiplom ausgezeichnet. In weiterer Folge entschied sich Fahlberg eine Fabrik in einem Dorf südöstlich von Magdeburg zu errichten: Salbke Westerhüsen.

Kurz vor der Vollendung der Firmengründung verstarb am 21. Oktober 1885 Adolph List und für ihn sprang sein Cousin, Adolph List junior ein, mit dem er zusammen am 24. April 1886 in Leipzig die Commanditgesellschaft „Fahlberg, List & Co“ gründete. Ein Jahr später lief die Produktion an, doch schon kurze

Zeit später kam es zu Schwierigkeiten. Die Nachbarschaft beschwerte sich wegen der Geruchsbelästigung und so musste die Produktion eingestellt werden bis die technischen Probleme beseitigt und die Gerüche auf das Erträglichste gemildert wurden. Ein Monat später konnte der Betrieb wieder aufgenommen werden und im September 1887 brachte die Firma ihr erstes Saccharin auf den Markt.

Bis Mitte 1888 kam Saccharin als schneeweißes, geruchloses Pulver in den Handel, das sich in kaltem Wasser kaum, und in warmem Wasser etwas besser löste. In den Apotheken wurde es meistens mit Mannit oder Natriumbicarbonat angereichert und zu Pastillen gepresst.

Im Herbst 1888 begann die Fabrik mit der Produktion von Tabletten.

Obwohl Saccharin als „reines Saccharin“ deklariert war, bestand es neben 60% süß schmeckenden o-Benzoesäuresulfamid noch aus 40% der geschmacklosen p-Sulfaminbenzoesäure.

Dies war bis 1892 so, bis es Fahlberg wirklich gelang „reines Saccharin“ herzustellen, welches die Bezeichnung „raffiniertes Saccharin“ bekam.

Saccharin ist jedoch mit dem natürlichen Zucker nicht zu vergleichen, da sich selbst bis heute in höheren Konzentrationen ein bittermandelähnlicher Beigeschmack einstellt.

Wichtig für die Steigerung des Konsums war die intensive Werbung. Je mehr die billigen Preisangaben hervorgehoben wurden, desto stärker fand Saccharin Absatz und konnte sich erst überhaupt zu einem Surrogat des Zuckers etablieren.

Saccharin wurde aber nicht nur für Lebensmittel verwendet. Es wurde für Zigarettenpapier eingesetzt, um ihm eine besondere Note zu verleihen, oder Arzneien zugesetzt, um den bitteren Geschmack zu versüßen.

Absatz fand es auch im Bereich der Mundhygiene, bei Mundwässern und Zahnpasten. Ebenfalls wichtig war der Einsatz in diätetischen Lebensmitteln.

Durch seinen gärungshemmenden Effekt in hohen Konzentrationen schaffte Saccharin ebenfalls den Einzug in die Brauwirtschaft. Das sogenannte „Braunbier“ war mit Saccharin gesüßt haltbarer und wesentlich billiger herstellbar als mit Zucker.

Saccharin geriet jedoch in Diskussion einen hohen Malzgehalt vorzutäuschen oder teuren Zucker einzusparen. Der Deutsche Brauer- Bund wollte ein allgemeines Verbot aller Surrogate durchzusetzen. Erst mit dem Süßstoffgesetz von 1898 kam eine entgeltliche Lösung über die Zulässigkeit von Süßstoffen bei der Herstellung von Bier. Saccharin wurde bis zum Ersten Weltkrieg verboten. Um 1896/97 stieg der Saccharin Verbrauch markant an.

Jahr	Saccharin-Konsum in t (Süßkraft 550)	S-Konsum in t Zuckeräquivalent	S-Konsum in % d. Zuckerverbrauchs
1888	0,15	83	0,02
1890	0,8	440	
1892	1,6	880	0,17
1894	2,3	1265	
1896	5,7	3135	0,52
1898/99	32,2	17710	2,54
1900/01	118,9	65392	9,17

**Tab. 3 Saccharin-Verbrauch im Deutschen Reich
[MERKI, 1993]**

Dies hatte Folgendes zur Ursache: Während der Preis von Saccharin um die Hälfte fiel, stieg gleichzeitig der des Zuckers wieder an. Folgend entwickelte sich der Süßstoff zum Zucker der Armen.

Zudem entstanden durch den immer größer werdenden Bekanntheitsgrad von Saccharin mehrere Konkurrenzfabriken.

Die Kehrtwende kam nach dem Zweiten Weltkrieg, als Saccharin vom billigen Zucker der Armen zum nährwertlosen Zucker der überernährten Reichen aufstieg.

Hintergrund war die radikal veränderte Ernährungsweise für fitnessbewusste Wohlstandsbürger.

Neben Saccharin waren noch einige andere Süßstoffe am Markt vorhanden. Dulcin, Suosan, Glucin oder das Douxan waren einige Zeit erhältlich, konnten sich aber nicht wirklich durchsetzen.

Erst 1950 bekam das Saccharin ernsthafte Konkurrenz. Das 13 Jahre zuvor entdeckte Cyclamat, das dem Saccharin geschmacklich überlegen war, aber nie so billig wurde, konnte sich als zweiter Süßstoff etablieren.

Nachdem 1970 eine Studie aufkam, in der behauptet wurde das Cyclamat krebserregend sei, wurde es in den USA verboten. Auch Saccharin geriet in den Verdacht gesundheitsschädigend zu sein. Dies hatte zur Folge, dass man sich nach alternativen Süßstoffen umsah. Das Resultat dieser Forschung waren zwei neue Süßstoffe: Aspartam und Acesulfam K, die in den 1980er Jahren eingeführt wurden.

Trotz dieser neuen Errungenschaft ist der Süßstoffmarkt noch nicht gesättigt. Im Gegenteil, zurzeit werden hunderte synthetisch hergestellte Süßstoffe auf ihre Verwendung getestet. Auch aus Pflanzen gewonnene Süßstoffe befinden sich dabei im Zulassungsverfahren, wie zum Beispiel das Thaumatin und das Steviosid, welche in einigen Ländern bereits zugelassen sind.

Durch neue, unbelastete Süßstoffe und dem gesundheitlichen Bedenken von Saccharin ging der pro Kopf-Verbrauch rapide zurück, während das Aspartam einen riesen Aufschwung erlebte. Der vermehrte Einsatz der Süßstoffe ist zudem dadurch zu erklären, dass bei der Menschheit nicht nur der billigere Preis, sondern auch der Nährwert im Vordergrund steht. Galt früher das Problem der Unterernährung, neigen die Menschen hingegen heutzutage eher zur Adipositas und streben danach sich gesundheitsbewusster zu ernähren.

[MERKI, 1993]

3. Beschreibung der einzelnen Süßstoffe

3.1. Aspartam

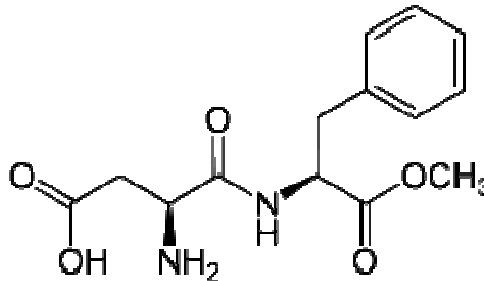


Abb. 6 Strukturformel von Aspartam
[<http://www.suessstoff-verband.de/suessstoffe/aspartam>]

Aspartam ist ein synthetisch hergestellter Süßstoff, der kalorienarm und zweihundertfach süßer ist als Saccharose. In mehr als 90 Ländern weltweit wird Aspartam eingesetzt, insbesondere in Light Produkten, diätetischen Lebensmitteln, Süßigkeiten bis hin zu Getränken.

Er wurde 1965 durch Zufall vom Amerikaner James Schlatter entdeckt, welcher auf der Suche nach einem Gegenmittel für Geschwüre aller Art war. Die amerikanische Behörde für Food and Drug Administration lehnte jedoch eine Zulassung von Aspartam, mit der Begründung unzureichender Auswertung toxikologischer Studien, ab. Erst später, im Jahre 1981, wurde durch neue Erkenntnisse und Studien Aspartam für Trockenprodukte zugelassen.

1983 erfolgte die Zulassung für kohlensäurehaltige Getränke und 1993 auch für die Verwendung in sonstigen Getränken, Back- und Süßwaren.

Aspartam wird im Stoffwechsel gespalten und metabolisiert. Es hat zwar im Grunde den gleichen Energiegehalt (4kcal/g) wie Zucker, wird aber durch die höhere Süßkraft in Produkten in geringeren Mengen benötigt.

Im Gegensatz zu Zucker können bei Aspartam somit viele Kalorien eingespart werden, außerdem ist es nicht kariogen und für Diabetiker geeignet.

Aspartam ist ein Dipeptid, das aus den beiden Aminosäuren L-Asparaginsäure und L-Phenylalanin besteht, letztere in Form eines Methylesters. Bei der Verdauung wird es durch Enzyme und Peptide in seine 3 Bestandteile Phenylalanin (50%), Asparaginsäure (40%) und Methanol (10%) abgebaut. Die Aminosäuren und der Alkohol werden resorbiert und in den Stoffwechsel aufgenommen. Phenylalanin und Asparaginsäure werden genauso wie die Aminosäuren aus Nahrungsproteinen metabolisiert. Methanol wird zu CO₂ oxidiert und verlässt zum größten Teil den Körper über die Atemluft.

Die Herstellung von Aspartam wird konventionell durch Bindung der Aminosäuren mit anschließender Veresterung hergestellt. Es entstehen einige Konfigurationen, wobei nur die alpha Form des L-L- Dipeptids süß schmeckend ist.

Folgende Reinheitskriterien müssen laut der von der EU, in der 1995 veröffentlichten Richtlinie 95/31/EC für Aspartam erfüllt werden:

Aspartam	
Chemischer Name	N-L-alpha-(Aspartyl-L-phenylalanin-1-methylester)
E Nummer	E 951
Chemische Formel	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₅
Gehalt an Aspartam	Mindestens 98%, höchstens 102% bezogen auf Trockensubstanz
Aussehen	Weißes, geruchloses, kristallines, süßes Pulver. Annähernd 200- mal süßer als Saccharose
Löslichkeit	Wenig löslich in Wasser und Ethanol
pH-Wert	Zwischen 4,5 und 6,0
Arsen	≤ 3 mg/kg bezogen auf Trockensubstanz
Blei	≤ 1 mg/kg bezogen auf Trockensubstanz
Schwermetalle	≤ 10 mg/kg Blei, bezogen auf Trockensubstanz

Tab. 4 Aspartam E 591
[ROSENPLENTER et NÖHLE, 2007]

Aspartam ist also ein weißes, geruchloses kristallines Pulver, das sich in Wasser wenig löst und in Öl, Fett und Ethanol praktisch unlöslich ist. Da es meistens als Lösung Anwendung findet, ist es von Interesse die Löslichkeit zu steigern. Dies kann entweder durch Erhöhung der Temperatur oder Veränderung des pH-Wertes der Lösung erfolgen. Im sauren Bereich steigt die Löslichkeit deutlich an.

Der vom wissenschaftlichen Lebensmittelausschuss der EU (SCF) festgelegte ADI-Wert für Aspartam liegt bei 40 mg/kg KG. [ROSENPLENTER et NÖHLE, 2007]

3.2. Cyclamat

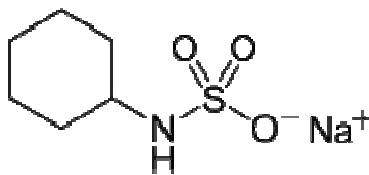


Abb. 7 Strukturformel von Cyclamat
[<http://de.wikipedia.org/wiki/Cyclamat>]

Cyclamat ist die summarische Bezeichnung für das Natrium- bzw. Calciumsalz der Cyclohexylsulfamidsäure. Cyclamat wird durch chemische Reaktionen aus Cyclohexylamin und Amidosulfonsäure hergestellt.

Bedeutung hat in erster Linie das Natriumcyclamat, verwendet wird aber ebenfalls das Calciumcyclamat.

Die süßende Wirkung des Cyclamats wurde 1937 von den Wissenschaftlern Sveda und Audrieth durch Zufall entdeckt, als sie auf der Suche nach einem fiebersenkenden Mittel waren. [Beleo Palatinit, 2010]

Anfang der sechziger Jahre wurde es als Süßstoff eingeführt.

Cyclamat ist 35-mal so süß wie Saccharose, besitzt aber nur ein Zehntel der Süßkraft von Saccharin.

Im Gegensatz zu Saccharin besitzt es jedoch auch in höheren Konzentrationen keinen bitteren Nachgeschmack. Cyclamat zeichnet sich durch eine ausgeprägte Hitzestabilität aus und kann somit zum Backen verwendet werden. Um eine höhere Süßwirkung zu erzielen, werden häufig Mischungen von Saccharin und Cyclamat im Verhältnis 10:1 hergestellt, welche hauptsächlich in Form von Tabletten oder in flüssiger Form angeboten werden.

Cyclamat wird nicht verstoffwechselt und größtenteils unverändert über die Niere ausgeschieden. Es kann jedoch zu einem kleinen Teil auch in das toxische Cyclohexylamin und Sulfat gespalten werden. Bei Ratten konnte nach Verabreichung ein Wachstumsstillstand beobachtet werden. Ausserdem wirkt es toxisch auf das Zentralnervensystem. [ROSENPLENTER et NÖHLE, 2007]

Der ADI- Wert, sprich die erlaubte Tagesdosis, liegt bei einem Erwachsenen bei 7mg/kg Körpergewicht. Die europäische Kommission setzte diesen Wert sehr niedrig an, da Cyclamat im Verdacht steht, krebserregend zu sein, und verbot den Süßstoff für einige Lebensmittel wie Kaugummi und Bonbons komplett.

Schon Anfang der siebziger Jahre wurde Cyclamat, durch Hinweise auf eine mögliche karzinogene Wirkung, in den USA und in anderen Ländern verboten. Da der Verdacht auf Karzinogenität jedoch in späteren Studien nicht bestätigt werden konnten, wurden die Anwendungsgebiete in den meisten Ländern wieder gelockert. [Datenbank Zusatzstoffe]

3.3. Acesulfam K

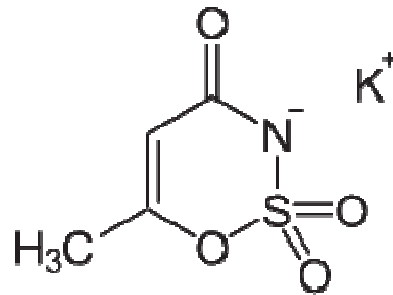


Abb. 8 Strukturformel von Acesulfam K
[<http://de.wikipedia.org/wiki/Acesulfam>]

Ein weiterer Vertreter der synthetischen Süßstoffe ist das Kaliumsalz von Acesulfam, welches als Acesulfam K gehandelt wird.

Der Süßgeschmack der Oxathiazinondioxid – Süßstoffe wurde erst relativ spät 1967 von dem Chemiker Clauss entdeckt.

Acesulfam K hat die 200fache Süßkraft von Zucker. In hoher Konzentration nimmt allerdings die Süßkraft ab und es kann ein metallischer Beigeschmack entstehen.

Acesulfam K ist gut wasserlöslich und hat keinen definierten Schmelzpunkt. Es zeichnet sich durch eine stabile Hydrolysestabilität aus und ist backstabil. Es übersteht die typischen Pasteurisations- und Sterilisationsverfahren sowie eine UHT (Ultra-high-temperature) - Behandlung ohne Süßungsverlust.
[ROSENPLENTER et NÖHLE, 2007]

3.4. Saccharin

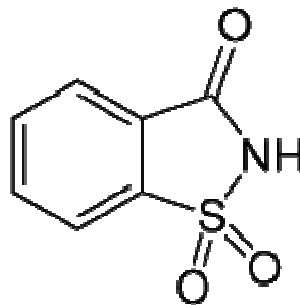


Abb. 9 Strukturformel von Saccharin
[<http://de.wikipedia.org/wiki/Saccharin>]

Saccharin, das 1, 2, Benzisothiazol-3(2H)-on-1, 1-dioxid, ist der älteste verwendete Süßstoff. Es ist leicht löslich in Ether, jedoch löst es sich schwer in Wasser, weshalb meist die besser löslichen Salze verwendet werden, die nicht so süß sind.

Saccharin besitzt eine 300 – 700 fach stärkere Süßkraft als Zucker. In höheren Konzentrationen wird dem Saccharin ein bitterer bis metallischer Beigeschmack zugeschrieben. In Mischungen mit anderen Süßstoffen, wie Cyclamat und Acesulfam gelingt es, je nach Konzentration den Beigeschmack weitgehend zu eliminieren oder erheblich abzumildern. In Ländern, in denen beide Stoffe zugelassen sind, ist eine Mischung von Cyclamat und Saccharin im Verhältnis 10:1 üblich.

Die industrielle Herstellung erfolgt aus Toluol über o-Toluolsulfonsäureamid und Oxidation mit Kaliumpermanganat zu 2- Sulfamonylbenzoesäure oder von Phthalsäureanhydrid ausgehend.

Reines Saccharin erreicht seinen Schmelzpunkt bei einer Temperatur von zirka 229°C .Dabei zersetzen sich die Salze ohne zu schmelzen. Es ist in wässrigen Lösungen gut hydrolysestabil und somit back- und kochfest. Bei den in der Lebensmittelverarbeitung üblichen Erhitzungsverfahren tritt in der Regel keine Verringerung der Süße ein.

In dicht schließenden Behältern kann Saccharin über Jahre gelagert werden, ohne dass Veränderungen eintreten [ROSENPLENTER et NÖHLE, 2007]

Der ADI-Wert von Saccharin wurde mit 2,5mg/kg Körpergewicht festgelegt und gilt als unbedenklich. Saccharin wird vom menschlichen Körper aufgenommen und unverändert mit dem Urin wieder ausgeschieden.

Die wichtigsten Anwendungsbereiche von Saccharin sind Lightprodukte und ohne Zuckerzusatz hergestellte Lebensmittel für Diabetiker. Da Saccharin kein Karies verursacht, findet es auch Einsatz im Bereich von Zahnpflegeprodukten.
[Datenbank Zusatzstoffe]

3.5. Sucralose

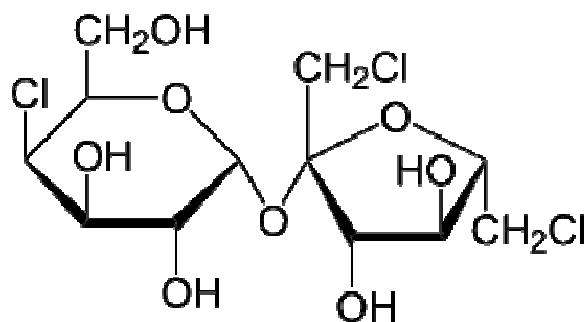


Abb. 10 Strukturformel von Sucralose
[<http://de.wikipedia.org/wiki/Sucralose>]

In den 1970er Jahren führte man gezielte Substitutionsreaktionen an Saccharose durch. Dabei kam man zu der Erkenntnis, dass die Substitution von Hydroxylgruppen durch Chlor zu intensiv süß schmeckenden Verbindungen führen kann. Unter dem heute besser bekannten Namen Sucralose setzte sich das 1,6-Dichloro-1,6-dideoxy-beta-D-fructofuranosyl-4-chloro-alpha-D-galactopyranosid sowohl aus geschmacklicher als auch wirtschaftlicher Sicht durch.

Durch zahlreiche Studien, die die Unbedenklichkeit von Sucralose bestätigen, wurde es 1988 durch die U.S Food and Drug Administration (FDA) in 15 Nahrungsmittel- und Getränkekategorien bewilligt.

Im Jahre 2006 war Sucralose bereits in mehr als 50 Ländern zugelassen.

Lebensmittel	Höchstmenge [mg/kg ;mg/l]
Aromatisierte Getränke auf Wasserbasis	300
Getränke auf der Basis von Milch oder Milchprodukten bzw. Fruchtsaftbasis	300
Aromatisierte Dessertspeisen auf Wasserbasis	400
Zubereitung auf der Basis von Milch oder Milchprodukten	400
Süßwaren auf Kakao-oder Trockenfruchtbasis	800
Süßwaren auf Stärkebasis	1.000
Speiseeis	320
Obstkonserven	400
Konfitüre, Gelees und Marmeladen	400
Süßwaren in Tafelform	200
Feine Backwaren für besondere Ernährungszwecke	700
Lebensmittel für kalorienarme Ernährung zur Gewichtsreduzierung	320
Nahrungsergänzungsmittel in fester Form	800
Nahrungsergänzungsmittel in flüssiger Form	240
Süßwaren ohne Zuckerzusatz	1.000
Sehr kleine Süßwaren ohne Zuckerzusatz zur Erfrischung des Atems	2.400
Kaugummi ohne Zuckerzusatz	3.000
Eistüten und –Waffeln ohne Zuckerzusatz	800

**Tab. 5 Verwendungshöchstmengen von Sucralose in Europa in ausgewählten Anwendungen,
[ROSENPLENTER et NÖHLE, 2007]**

Sucralose besitzt eine 400 bis 800 fach höhere Süßkraft im Vergleich zur Saccharose und weist eine hohe Stabilität im Verarbeitungsprozess auf.

Der ADI-Wert für Sucralose liegt bei 15 mg/kg KG.

Aufgrund der zugelassenen Höchstmenge ist in Europa meistens eine Mischung mit anderen Süßstoffen notwendig. In den USA ist Sucralose hingegen als alleiniger Süßstoff in Lebensmitteln enthalten. [ROSENPLENTER et NÖHLE, 2007]

3.6. Alitam

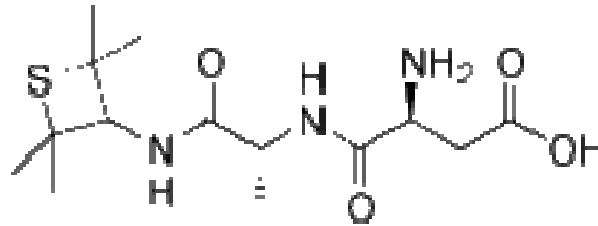


Abb. 11 Strukturformel von Alitam,
[<http://de.wikipedia.org/wiki/Alitam>]

Alitam gehört zu der Gruppe der L- alpha- Aspartyl- D- Alaminamide.

Alitam ist ein kristalliner, geruchloser, nicht hydroskopischer Puder und besitzt eine 2000 fach höhere Süßkraft als Saccharose in 10%iger Lösung.

Es besitzt keinen bitteren oder metallischen Nachgeschmack. Alitam hat eine recht gute Wasserlöslichkeit und ist im sauren Bereich, sowie bei höheren Temperaturen erheblich stabiler als andere Süßstoffe (wie z.B. Aspartam.)

Alitam wurde 1979 in den Forschungslaboratorien der Firma Pfizer in den USA entwickelt und 1983 zum Patent angemeldet.

Es ist am besten für die Aufsüßung von Backwaren, pasteurisierten Lebensmitteln, sowie Schokolade, Getränken und Molkereiprodukten geeignet. Jedoch kann es bei bestimmten mit Alitam gesüßten Getränken unter längerer Lagerung zu unerwünschten Geschmacksentwicklungen kommen. Dies wird durch Ascorbinsäure und Zuckerkulörtypen verursacht, welche mit Alitam reagieren.

Alitam ist noch nicht überall zugelassen.

Anwendung findet es zurzeit in Australien, Neuseeland, China, Indonesien, Mexiko und einigen südamerikanischen Staaten.

Eine lebensmittelrechtliche Zulassung existiert in der EU und den USA noch nicht. [ROSENPLENTER et NÖHLE, 2007]

Ein ADI-Wert von 0-1 mg/kg KG wurde auf der Grundlage des NOEL von 100 mg/kg KG/d in einer 18 monatigen Studie an Hunden ermittelt. [WHO]

3.7. Stevia

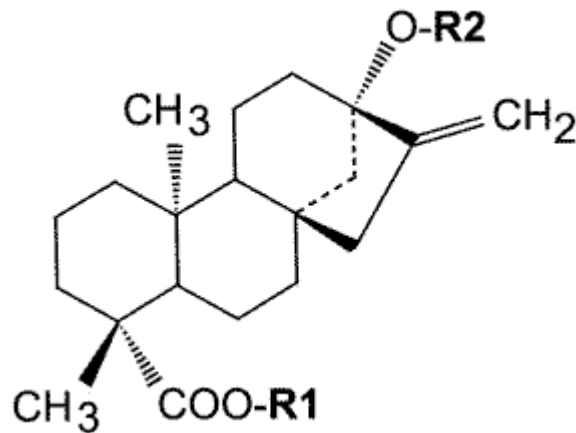


Abb. 12 Strukturformel Stevio rebaudiana,
[<http://de.wikipedia.org/wiki/Stevio>]

Stevio rebaudiana gehört zu der Familie der Korbblütler und wird auch Süßkraut, Süßblatt oder Honigkraut genannt. [Deutsches grünes Kreuz]

Die Pflanze diente schon seit Jahrhunderten den Einwohnern in Südamerika als Heilpflanze und wurde dort ebenfalls zur Zubereitung von Speisen und Getränken verwendet.

Entdeckt wurde sie jedoch erst 1887 vom Naturwissenschaftler Moises Bertuni.

Das Hauptaugenmerk der Stevia Pflanze liegt in ihren süßen Inhaltsstoffen, den Steviolglycosiden, welche für den süßlichen Geschmack verantwortlich sind. Diese Glykoside werden aus den Blättern extrahiert und aufgereinigt.

Man unterscheidet im Wesentlichen 2 Arten von Steviolglycosiden: Steviosid oder Rebaudiosid A, welche eine 300-mal stärkere Süßkraft als Zucker besitzen.

Stevia rebaudiana sowie die daraus isolierten Steviolglycoside weisen eine Menge an positiven Eigenschaften auf. Sie sind kalorienfrei, bis 200 Grad Celsius hitzebeständig, nicht kariogen und die Blätter können in ihrem Ursprungszustand verwendet werden. Sie werden als Süßungsmittel bei

Patienten mit Diabetes, Neurodermitis, Zucker- und Sorbitunverträglichkeit eingesetzt. [Freestevia]

Durch zahlreiche Studien konnte ebenso eine antioxidative Wirkung bei der Zubereitung von Speisen mit Hilfe der Stevia Blätter festgestellt werden. [Deutsches grünes Kreuz]



Abb. 13 Stevia Pflanze,
[<http://www.freestevia.de/crop/crop.html>]

Anwendung findet Stevia vor allem im Backbereich, bei Süßigkeiten, Getränken und bei der Zubereitung von Tee.

In der EU noch verboten, ist der größte Verbraucher Japan. Vor allem da die japanische Regierung 1964 wegen gesundheitlicher Bedenken synthetische Süßstoffe vom Markt verbannte, und so der Verbrauch von Stevia rasant anstieg und mittlerweile einen Marktanteil von über 40% hat. [Freestevia]

3.8. Neotam

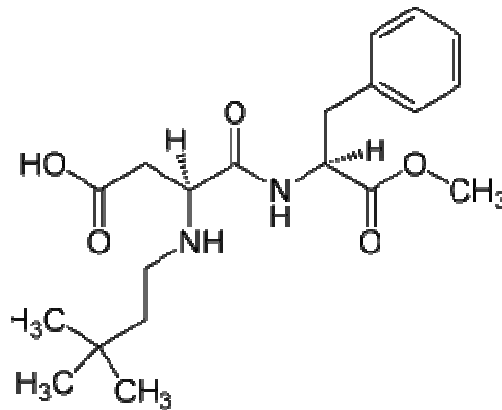


Abb. 14 Strukturformel von Neotam
[<http://de.wikipedia.org/wiki/Neotam>]

Neotam ist ein Derivat des Aspartams und wird aus Aspartam und 3,3-Dimethyl-butyaldehyd mittels reduktiver Alkylierung hergestellt.

Es wurde von den französischen Wissenschaftlern Claude Nofre und Jean-Marie Tinti entwickelt.

Neotam kann sowohl als Süßungsmittel als auch als Geschmacksverstärker eingesetzt werden.

Es besitzt eine 7000- 13000 fach höhere Süßkraft gegenüber herkömmlichen Süßstoffen wie beispielsweise Aspartam oder Saccharin.

Derzeit wird Neotam noch von der zuständigen Behörde der Lebensmittelsicherheit (EFSA) überprüft und ist in der EU bis dato noch nicht zugelassen.

Durch die FDA ist Neotam mit einem ADI-Wert von 2 mg/kg KG.in den USA schon zugelassen. Neotam darf ebenfalls in Australien und Neuseeland als Süßungsmittel eingesetzt werden. [ROSENPLENTER et NÖHLE, 2007]

4. Potentielle Kanzerogenität der einzelnen Süßstoffe

4.1. Aspartam

Schon vor der Zulassung von Aspartam wurden Studien durchgeführt, um die Kanzerogenität zu überprüfen.

Eine Studie von Ishii wurde im Jahre 1981 mit Wistar Ratten durchgeführt. Bei einer Verabreichung über 104 Wochen mit einer Gabe von 0, 1, 2 und 4g/kg KG Aspartam, kam man zu dem Ergebnis, dass Aspartam zu keinem Anstieg von Größe und Anzahl von Gehirntumoren führt. [ISHII et al, 1981]

Diese Studie bestätigte die in den Jahren 1973 und 1974 vorangegangenen Studien.

Schließlich wurde 1981 Aspartam auf den Markt als dritter Süßstoff zugelassen. Erst 15 Jahre später veröffentlichte das „Journal of Neuropathology and Experimental Neurology“ einen Artikel von Olney mit dem Titel „Increasing brain tumor rates: is there a link to aspartame?“.

Aus der Analyse der Daten von 1975-1992, die das National Cancer Institute erfasste, schlussfolgerte Olney, dass Aspartam ein Risikofaktor sein kann, der den Anstieg von Gehirntumoren in den USA erklären könnte.

Bei der Betrachtung der Abbildung 15 zeichnen sich 2 Phasen ab. In der ersten Phase ist eine leichte Zunahme (von 45 auf 49 Tumore pro Million (tmp)) in den Jahren 1975-1977 zu beobachten, die sich in den folgenden 8 Jahren um den Mittelwert 48 tmp bewegt.

Die zweite Phase, die im Jahr 1984 begann, erlebte einen sprunghaften Anstieg von 47 auf 53 tmp und verblieb in den restlichen 8 Jahren um den Mittelwert von 53 tmp. [OLNEY et al., 1996]

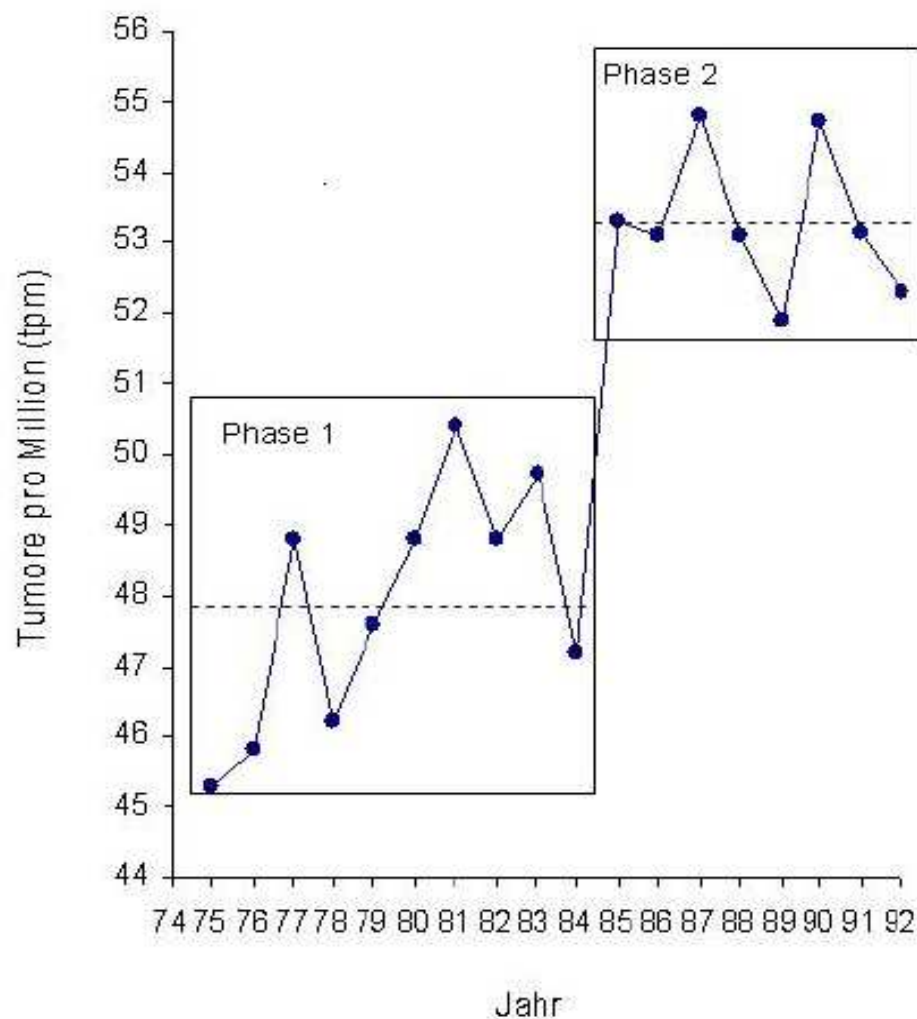


Abb. 15 Jährliche Auftretungsrate von Gehirntumoren
[OLNEY et al., 1996]

Dieser Beitrag löste ein erhöhtes Massenmedien- und wissenschaftliches Gemeinschaftsinteresse aus.

Die Autoren vermuteten, dass die erhöhte Inzidenzrate von Hirntumoren seit 1980 in den Vereinigten Staaten, mit der gleichzeitigen Einführung von Aspartam in Lebensmittel in Zusammenhang gebracht werden kann. [WEIHRAUCH, DIEHL, 2004]

Ross [1998] kritisierte jedoch diese Studie indem er meinte, dass sie zwei verschiedene Ereignisse, die in derselben Zeit entstanden sind, miteinander koppelt, nämlich die Einführung von Aspartam und die steigende Anzahl von Hirntumoren. Diese Korrelation ist im Bereich der Epidemiologie nicht zulässig und heißt „ökologischer Fehlschuss“.

Es gab keinerlei Informationen, ob die Patienten, die Hirntumore entwickelten, Aspartam konsumiert hatten. Ross war der Meinung, dass man die Risiken für Hirntumore auch mit Nutzung von Heimcomputer, Videorecordern sowie dem Abbau der Ozonschicht, in Zusammenhang bringen könnte.

Außerdem erfolgte die Einführung von Aspartam und die steigende Rate von Hirntumoren fast parallel, wogegen für die Entwicklung von Hirntumoren eine gewisse Latenzzeit erforderlich ist.

Ross schlug vor, den Zusammenhang zwischen Aspartam und Hirntumoren in Fall-Kontroll bzw. Kohortenstudien zu untersuchen. [ROSS, 1998]

Nach dieser Kritik veröffentlichte im Jahre 1997 Gurney einen Bericht über eine Fall-Kontroll Studie, in welcher Daten der Konsumation von Aspartam vor der Diagnose von Hirntumoren gesammelt waren. Die Patienten waren mindestens 19 Jahre alt und es wurde bei ihnen zwischen 1984 und 1991 ein Hirntumor diagnostiziert. Es waren 56 Patienten und 94 dienten als Kontrolle.

Ebenso wurde die Beziehung zwischen Gehirntumor und der Konsumation von Aspartam während der Schwangerschaft und Stillzeit untersucht. Diese Fall-Kontroll Studie kam letztendlich zu dem Ergebnis, dass es keine Dosis-Wirkungs - Beziehung gibt, basierend auf dem Alter der ersten Konsumation, Anzahl der Jahre und Häufigkeit der Konsumation.

Ebenso konnte kein Zusammenhang zwischen den Gehirntumoren und der Konsumation von Aspartam während der Schwangerschaft bzw. Stillzeit festgestellt werden. [GURNEY et al., 1997]

Obwohl die Anzahl der Probanden in dieser Studie sehr gering war, decken sich die Ergebnisse mit ähnlichen Studien, wie z.B. der von Ishii [1981].

Diese Studie versuchte das Auftreten von Gehirntumoren an 860 SLC Wistar Ratten bei Konsumation von Aspartam und seiner Diketopiperazine bei folgenden Dosen zu der gewohnten Nahrung 1g/kg, 2g/kg, 4g/kg oder AMP+DKP (3:1) 4g/kg, für 104 Wochen festzustellen.

Am Ende der Studie konnte in der Kontrollgruppe ein atypisches Astrozytom festgestellt werden. In den 4 Testgruppen beobachtete man 2 Astrozytome, 2 Oligodendrogliomas und 1 Ependymoma.

Schlussendlich konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den behandelten Ratten und der Kontrollgruppe festgestellt werden. [ISHII, 1981]

Im Jahr 2005 wurde bei Verbrauchern Verunsicherung und Ängste durch eine veröffentlichte Studie vom The Cesare Maltoni Cancer Research Center of the European Ramazzini Foundation ausgelöst, die eine ausführliche Langzeitstudie an Ratten, die neue Erkenntnisse über die Kanzerogenität von Aspartam bringen sollte, durchführte. [EFSA, 2006]

Die Wissenschaftler waren der Auffassung, dass diese Ergebnisse den Verdacht, dass Aspartam Krebs verursacht, bestätigten und die Richtlinien zum Verzehr und der Verwendung des Süßstoffes noch einmal genauer betrachtet werden sollten.

Je 100-150 Sprague Dawley Ratten pro Geschlecht und Gruppe im Alter von 8 Wochen, wurden mit verschiedenen Dosen von Aspartam gefüttert, 100.000, 50.000, 10.000, 2.000, 400, 80 und 0 ppm. Das Experiment endete mit dem natürlichen Tod der Ratten, die anschließend obduziert wurden. Die letzte Ratte starb nach 151 Wochen im Alter von 159 Wochen.

Die täglich durchschnittliche Wasseraufnahme und der durchschnittliche Futterkonsum wurden während 13 Wochen einmal pro Woche, dann zweimal pro Woche bis zur 110. Woche ermittelt. Auch das individuelle Körpergewicht wurde alle 8 Wochen bis zum Tode ermittelt.

Das Wohlbefinden und das Verhalten wurden dreimal täglich erfasst.

Während der Studie konnten keine Unterschiede am täglichen Wasserverbrauch und Körpergewicht zwischen den verschiedenen Gruppen festgestellt werden.

Ein dosisabhängiger Unterschied zeigte sich im Futterkonsum zwischen den verschieden behandelten Gruppen und den Kontrollgruppen von Männlichen und Weiblichen.

Außerdem ergab sich kein signifikanter Unterschied was die Sterberate angeht.

Die ausgewerteten Daten zeigen bei der Verwendung von Aspartam einen signifikanten Anstieg von Lymphknotenerkrankung und Leukämie bei

weiblichen Ratten, und zwar in den Konzentrationen von 100.000, 50.000, 10.000, 2.000, 400 ppm gegenüber den Kontrollgruppen. Die Häufigkeit ist dosisabhängig.

Ein nicht ganz so charakteristischer Anstieg konnte auch bei männlichen Ratten mit der höchst behandelten Dosis von 100.00 ppm beobachtet werden. [SOFFRITTI et al., 2006]

Im Mai 2006 wurde die EFSA (Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit) ersucht, die von 2005-2006 durchgeführte Studie von Soffritti zu bewerten.

Im Bezug auf das erhöhte Auftreten von Leukämien und Lymphomen kam das Gremium zu dem Schluss, dass die gesteigerte Inzidenz keinen Zusammenhang mit Aspartam hatte. Zu erklären war diese Beurteilung, da allgemein bekannt ist, dass bei Ratten, die an chronischen Atemwegserkrankungen leiden, solche Tumore infolge einer ausgeprägten lymphatischen Hyperplasie in den Lungen entstehen können.

Somit könnten sich die in der Studie festgestellten Lymphome bzw. Leukämie, bei den Ratten entwickelt haben, die an chronischen Atemwegserkrankungen litten.

Die bei höheren Dosen aufgetretenen präneoplastischen und neoplastischen Läsionen des Nierenbeckens, der Blase und des Harnleiters, die häufig bei weiblichen Ratten zusammen mit einer Nierenverkalkung auftraten, waren jedoch Aspartam bedingt.

Durch Störungen des Calciumstoffwechsels können hohe Dosen von chemischen Reizen oder Chemikalien, speziell bei Ratten, Nierenverkalkungen verursachen. Das Gremium kam zu dem Schluss, dass diese Wirkung auf den Menschen nicht umlegbar sei und somit keine Relevanz habe.

Unter Berücksichtigung der vorgelegten Langzeitstudie, den früher bewerteten Aspekten von Aspartam, einer vor kurzem durchgeführten Karzinogenitätsstudie des National Toxicology Program [NTP, 2005] über Aspartam bei transgenen Mäusen und einer neueren epidemiologischen Studie, die vom US National Cancer Institut durchgeführt wurde [EFSA, 2006], welche

keinen Zusammenhang zwischen der Entstehung von Tumoren und Aspartam finden konnte, kam das Gremium letztendlich zu dem Schluss, dass es keinen Grund gebe, die Sicherheit des Süßstoffes in Frage zu stellen.

Außerdem konnte durch einige Studien in europäischen Ländern, die den täglichen Aspartamkonsum der Bevölkerung untersuchte, gezeigt werden, dass die Aufnahme deutlich unter dem festgelegten ADI-Wert von 40 mg /kg KG/d liegt. [EFSA, 2006]

Mitentscheidend für die Beurteilung der Sofritti Studie von 2006, war eine Studie des NTP 2005 in den USA, die demonstrierte, dass Aspartam kein kanzerogenes Potential bei genetisch veränderten Tiermodellen zeigte.

Im Rahmen der Evaluierung eines neuen Maus Krebs-Screening Modells, wurden zwei relativ gut untersuchte Modelle, der Tg.AC hemizygot Stamm und der p53 haploinsufficient Stamm, sowie ein nicht charakterisiertes Modell, CDKN2A defizienten Stamm für die Studie herangezogen.

Pro Stamm wurden je 15 weiblichen und derselben Anzahl männlichen Mäusen Dosen von 0, 3.125, 6.250, 12.500, 25.000 und 50.000 ppm verabreicht.

Die Einnahme erfolgte über 40 Wochen.

Es konnten weder bei dem Tg.AC hemizygot Stamm, noch bei dem p53 haploinsufficient Stamm, Neubildungen von Tumoren gefunden werden.

Bei dem CDKN2A defizienten Stamm zeigten sich minimale bis leichte cytoplasmatische Vakuolisierung periportal Hepatozyten, welche gegenüber den Kontrollen bei männlichen Mäusen, die die Konzentrationen von 6.250, 12.500 und 50.000 ppm erhielten, signifikant erhöht war.

Da es sich um eine neues Untersuchungsmodell handelt, besteht allerdings die Unsicherheit, ob die Studie genügend Sensibilität besitzt, um eine krebserzeugende Wirkung zu erkennen. [NTP, 2005]

In einer zweiten Langzeitstudie von 2006 des Cesare Maltoni Cancer Research Center versuchte man, das karzinogene Risiko von Aspartam zu quantifizieren.

Es wurden mehr als 4000 Ratten mit einer pränatalen Behandlung getestet.

Aspartam wurde in verschiedenen Konzentrationen zur normalen Ernährung beigemischt, 2.000, 400 und 0 ppm. Diese Konzentrationen simulieren eine

tägliche Aufnahme von Aspartam von 1.000, 200 und 0 mg/kg KG beim Menschen.

Als Versuchstiere wurden Sprague Dawley Ratten verwendet, die in Gruppen zu je 70-95 weiblichen und männlichen Ratten eingeteilt wurden. Die Fütterung erfolgte ad libitum. Die Behandlung mit Aspartam begann am 12ten Tag der Trächtigkeit.

Die Kontrolltiere erhielten die gleichen Futtermengen, nur ohne Aspartam.

In der 4.-5. Lebenswoche wurde den Tieren ein Ohrchip verpasst und, um sie in Gruppen nach Geschlecht und nach den verabreichten Konzentrationen der Mütter einzuteilen. Anschließend wurden sie zu je 5 Ratten in einem für eigens für das Experiment vorgesehenen Raum untergebracht. Die Temperatur betrug 23 ± 2 Grad Celsius bei einer relativen Luftfeuchtigkeit von 50-60%.

Die Tiere wurden solange beobachtet, bis sie eines natürlichen Todes starben.

Die Ermittlung des Körpergewichts wurde jede zweite Woche bis zum Ende des Experiments gemessen.

Die Ratten wurden ebenfalls während der Dauer des Experiments alle 2 Wochen auf grobe Wunden klinisch untersucht. Verstorbene Tiere wurden registriert und für höchstens 16-19 Stunden bei 4 Grad Celsius gekühlt, bis die Obduktion durchgeführt wurde.

Das Experiment endete mit dem Tod des letzten Tieres nach 147 Wochen im Alter von 144 Wochen.

Nach dem Tod wurden alle Ratten einer kompletten Autopsie unterzogen.

In dieser Langzeitstudie wurden keine relevanten Unterschiede in der Nahrungs- bzw. Wasseraufnahme zwischen behandelten und unbehandelten Ratten festgestellt, egal in welcher Gruppe sie waren oder welches Geschlecht sie hatten.

Ebenfalls konnte kein Unterschied im Körpergewicht bei den Kontrollgruppen festgestellt werden.

Es konnte jedoch eine höhere Sterberate in der behandelten Gruppe beider Geschlechter beobachtet werden.

Das Auftreten von malignen Tumoren war bei den männlichen Behandelten mit 2.000 ppm Aspartam verglichen mit der Kontrollgruppe signifikant angestiegen.

In der nachfolgenden Tabelle ist der Zusammenhang von Aspartam in den verschiedenen Dosen mit dem Auftreten von malignen Tumoren statistisch dargestellt.

**Tab. 6 Incidence of malignant tumors in male Sprague- Dawley rats exposed to APM from fetal day 12 throughout the life span
[SOFRITTI et al., 2007]**

APM dose, ppm (mg/kg bw)	Malignant tumors ^{aa}								
	Tumor-bearing animals			Total tumors ^b		Total animals bearing lymphomas/leukemias ^c		Total animals bearing mammary carcinomas	
	No. of animals at start	No.	Percent	No.	No./100 animals	No.	Percent	No.	Percent
2,000 (100)	70	28	40.0**	31	44.3	12	17.1*	2	2.9
400 (20)	70	18	25.7	19	27.1	11	15.7	0	---
0 (0)	95	23	24.2**	26	27.4	9	9.5	0	---

^aTumor rates are based on the number of animals examined (necropsied).

^bp-Value associated with the dose–response test is near the control incidence.

^cIn male historical controls (2,265 rats), the overall incidence of lymphomas/leukemias is 20.6% (range, 8.0–30.9%).

*Significant ($p \leq 0.05$) using Cox regression model.

**Significant ($p \leq 0.01$) using Cox regression model.

Obgleich nur ein kleiner Unterschied, war bei den weiblichen Behandelten ebenfalls ein Anstieg bei der gleichen Konzentration von 2.000ppm gegenüber der Kontrollgruppe zu bemerken.

Tab. 7 Incidence of malignant tumors in female Sprague-Dawley rats exposed to APM from fetal day 12 throughout the life span [SOFFRITTI et al., 2007]

Malignant tumors ^a									
APM dose, ppm (mg/kg bw)	Tumor-bearing animals			Total tumors		Total animals bearing l-mas/ leukemia ^{bc}		Total animals bearing mammary carcinomas ^c	
	No. of animals at start	No.	Percent	No.	No./100 animals	No.	Percent	No.	Percent
2,000 (100)	70	37	52.9	60	85.7	22	31.4 ^{**}	11 (15) ^d	15.7 [*]
400 (20)	70	31	44.3	44	62.9	12	17.1	5 (6)	7.1
0 (0)	96	42	44.2	48	50.5	12	12.6 ^{**}	5 (6)	5.3 [*]

^aTumor rates are based on the number of animals examined (necropsied).

^bIn female historical controls (2,274 rats), the overall incidence of lymphomas/leukemias is 13.3% (range, 4.0–25.0%), and of mammary cancers is 9.2% (range, 4.0–14.2%).

^c*p*-Values associated with the dose–response test are near the control incidence.

^dNumber of animals (number of tumors); an animal can bear multiple tumors.

^{*}Significant (*p* ≤ 0.05) using Cox regression model.

^{**}Significant (*p* ≤ 0.01) using Cox regression model.

In beiden Tabellen ist deutlich zu erkennen, dass im Vergleich zur Kontrollgruppe bei den behandelten Gruppen beider Geschlechter bei einer Dosis von 2.000 ppm Aspartam das Auftreten von Lymphomen/ Leukämie höher war.

Bei dieser Konzentration (2.000 ppm Aspartam) konnte bei den behandelten Ratten gegenüber der Vergleichsgruppe ein signifikanter Anstieg von Brustkrebs festgestellt werden. [SOFFRITTI et al., 2007]

Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die zweite langfristige Kanzerogenitätsstudie, die vorherige Studie von 2005 nicht nur hinsichtlich der kanzerogenen Wirkung von Aspartam bestätigt, sondern sie vielmehr noch bestärken bei einer Verabreichung von einer Dosis nahe dem menschlichen ADI-Wert.

Das Gremium für Lebensmittelzusatzstoffe und Nährstoffquellen wurde gebeten, ein Gutachten über die Ergebnisse dieser Studie zu verfassen.

Folgende Schlussfolgerungen konnten erachtet werden:

Da die Inzidenz von Mammatumoren bei weiblichen Ratten relativ hoch ist, kann der Anstieg der Mammatumore jedoch nicht als Beweis der kanzerogenen Wirkung von Aspartam angesehen werden.

Es konnte auch festgestellt werden, dass in der vorherigen Studie von Soffritti, keine gesteigerte Inzidenz gefunden wurde, obwohl höhere Dosen von Aspartam verwendet worden waren.

Die Autoren der Studie lieferten weder alle benötigten Tumordaten, noch Daten über nicht neoplastische, hyperplastische und neoplastische Läsionen. Somit konnten die Ergebnisse über die vorhandenen Tumordaten nicht zur Bewertung des kanzerogenen Potenzials von Aspartam herangezogen werden.

Hinsichtlich der Ursachen von Lymphomen und Leukämien in einer Rattenpopulation war man, wie schon in der Beurteilung der ersten Studie, der Meinung, dass diese sich auch durch chronische Atemwegserkrankungen entwickelt haben könnten.

Schlussendlich kam das Gremium zu dem Schluss, dass aufgrund der Ergebnisse dieser Studie und allen vorherigen Hinweisen, kein Grund für eine kanzerogene Wirkung von Aspartam besteht und keine Änderung des festgesetzten ADI-Wert von 40 mg/kg KG/d angenommen werden muss. [EFSA, 2009]

Seit 2002 wurden 4 epidemiologische Studien im Bezug auf den Zusammenhang zwischen Krebs und der Konsumation von Aspartam untersucht.

Drei davon waren Fall-Kontroll Studien, die Vierte eine prosepktive Kohortenstudie.

Die Studie von Hardell untersuchte in erster Linie das Aufkommen von Hirntumoren durch ionisierende Strahlung und die Nutzung eines Mobiltelefones. Die Exposition gegenüber verschiedenen Wirkstoffen wurde geschätzt. Einer dieser Wirkstoffe war Aspartam. Es wurden Informationen über den Verbrauch von kalorienreduzierten Getränken gesammelt, darunter der Zeitraum des Konsums, die wöchentliche bzw. monatliche Aufnahme und die Menge, die jedes Mal getrunken wurde. Andere Lebensmittel, die ebenfalls Aspartam enthalten, wurden nicht in den Fragebogen aufgenommen. Die Veröffentlichung der Studie lieferte jedoch keine Daten über den Gehalt der Aufnahme von Aspartam. [HARDELL et al., 2001]

In der Studie von Bunin wurden Mütter von Kindern mit Medulloblastom retrospektiv über ihre Ernährung während der Schwangerschaft befragt. Es konnte eine signifikante Assoziation mit häufigem Konsum von Diät Cola im Perikonzeptions-Zeitraum, im Bezug auf Medulloblastom bei Kindern im Alter zwischen 0 und 6 Jahren, beobachtet werden. Der am häufigsten verwendete Süßstoff in Erfrischungsgetränken während der Schwangerschaft war Aspartam. Die Ergebnisse mussten jedoch nach Anpassung der variablen Störfaktoren, wie Einkommen, Rasse der Mutter, Alter des Kindes, Zeitpunkt des Interviews, Zunahme des Gewichtes als Folge von Übelkeit/ Erbrechen, Anzahl der Zigaretten am Tag und die insgesamt Kalorienaufnahme, korrigiert werden.

Die Ergebnisse der Studie zeigen somit keinen Zusammenhang zwischen Aspartam und Medulloblastom bei Kindern, bei denen die Mütter Aspartam während der Schwangerschaft konsumierten. [BUNIN et al., 2005]

Im Jahre 2006 veröffentlichte Lim Ergebnisse einer Studie, die die Korrelation von aspartamhaltigen Getränken und der Häufigkeit von bösartigen Gehirntumoren untersucht. Die Studie beinhaltete nur die Konsumation von Getränken und nicht anderer Lebensmittel. Dies war mit der Tatsache begründet, dass zum Start der Studie, die Zulassung für Aspartam auf Getränke beschränkt war.

Es wurden 285.079 Männer und 188.905 Frauen im Alter zwischen 50 und 71 Jahren nach dem Verbrauch von Aspartam der letzten Jahre, gegliedert in 4 verschiedenen Getränke (Soda, Fruchtsäfte, gesüßter Eistee und Süßstoffe in heißem Tee und Kaffee), befragt.

Während der 5 Jahre (1995-2000) wurden 1888 hämatopoetische Krebserkrankungen und 315 maligne Gliome festgestellt. Weder bei den Männern, noch bei den Frauen konnte Aspartam mit dem Auftreten von Gehirntumoren in Zusammenhang gebracht werden.

Die Schlussfolgerung dieser Studie konnte die These nicht unterstützen, dass Aspartam zu einem erhöhten Risiko von Gehirntumoren führt.

Die Stärke dieser prospektiven Kohortenstudie von Lim et al. liegt in der Anzahl der Probanden, die es ermöglicht auch Subtypen von Krebs zu überprüfen. [LIM, 2006]

Hintergrund dieser 2007 veröffentlichten Studie von Gallus war die Jahrzehnte lange Diskussion über die krebserregende Wirkung von Süßungsmittel.

Methode dieser Studie war eine Fall-Kontroll-Studie, die in Italien von 1991 bis 2004 durchgeführt wurde. Es wurden Patienten mit folgenden histologisch bestätigten Krebserkrankungen befragt: der Mundhöhle und des Rachens (598), der Speiseröhre (304), des Dickdarms (1225), des Mastdarms (728), des Kehlkopfs (460), der Brust (2569), der Eierstöcke (1031), der Prostata (1294) und der Niere (767).

Kontrollpersonen waren 7028 Patienten (3301 Männer und 3727 Frauen) des gleichen Krankenhauses für akute, neoplastische Erkrankungen. Mit Hilfe eines Fragebogens wurden die Essgewohnheiten der vergangenen 2 Jahren beider Gruppen ermittelt.

Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass es keine Assoziation zwischen der Konsumation von Süßstoffen und den oben erwähnten Krebsarten gab.

Eine gewisse Einschränkung ist zu beachten, da die italienische Bevölkerung prinzipiell einen geringen Verbrauch an Süßstoffen hat. [GALLUS et al., 2007]

In einem Meeting mit nationalen Experten von 19-20. Mai 2010, wurden die 3 Fall-Kontroll Studien sowie die prospektive Kohortenstudie beurteilt. Laut Expertenteam gibt es keinen Nachweis, dass Aspartam die Bildung von Gehirn- oder blutbildenden, sowie anderen Tumoren fördert.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es angesichts der Gesamtheit der Beweise in den vorgelegten Studien keinen Anhaltspunkt gibt, dass Aspartam kanzerogen ist. Ebenso besteht mit dem heutigen Wissensstand keine Notwendigkeit, weitere wissenschaftliche Studien im Bezug auf die Kanzerogenität von Aspartam, durchzuführen.

4.2. Cyclamat

1951 wurde, nach der Freigabe der FDA Natriumcyclamat am US-Markt zugelassen. Im Jahre 1970 veröffentlichte Price eine Studie, in der auf eine erhöhte Inzidenz von Blasentumoren bei Ratten, durch ein Gemisch von Natriumcyclamat und Natriumsaccharin, hingewiesen wurde. Bei 8 von 80 Ratten wurden Tumore in der Harnblase entdeckt, welche die besagte Mischung im Verhältnis 10:1, in einer Dosis von 2600 mg/kg KG/d erhielten. Die Studie ging über 105 Wochen. Ab der 79. Woche bekamen einige Ratten Cyclohexylamin Hydrochlorid in der Konzentration von 125 mg/kg KG/d zusätzlich zu dem Gemisch beigefüttert.

In einer anderen Studie wurden 50 Ratten täglich mit 15 mg/kg KG Cyclohexylaminsulfaten behandelt. 2 Jahre nach Ablauf der Studie überlebten 8 männliche und 9 weibliche Ratten. Einer der 8 Männlichen wies einen Harnblasentumor auf. [PRICE et al, 1970]

Dieser Bericht führte zu einem Verbot von Cyclamat in den Vereinigten Staaten durch die US Food & Drug Administration. [PRICE et al., 1970]

Auch die Studie von Oser bestätigte den Verdacht einer kanzerogenen Wirkung von Cyclamat und veranlasste das U.S. Department of Health, Education and Welfare 1975 Cyclamat von der Liste der GRAS zu entfernen.

35 männlichen und 45 weiblichen Ratten wurden eine Mischung aus Cyclamat und Saccharin im Verhältnis 10:1 in den Konzentrationen 500, 1120 und 2500

mg/kg KG verabreicht. Bei 12 der 70 Ratten konnten bei der Gabe von 2500 mg/kg KG papillare Karzinome der Harnblase festgestellt werden. [OSER et al., 1975]

Die Ursache selbst und somit die Vermutung, dass Cyclamat krebserregend sei, lag nicht direkt am Cyclamat, sondern am Natriumcyclamat und seiner Herstellung.

Bei dem in den USA üblichen Herstellungsverfahren entsteht als Nebenprodukt 2-Cyclo-hexen-1-on. Dieses ist in kleinen Mengen in Tabletten vorhanden und krebserregend. In Europa wird Natriumcyclamat durch ein anderes Verfahren synthetisiert und somit fehlt das kanzerogene Nebenprodukt.

Es gab jedoch genug Studien, die beweisen, dass Cyclamat kein kanzerogenes Potential hat.

In einer Studie von Roe bekamen 50 weibliche „swiss“ Mäuse für 18 Monate lang ihre gewohnte Standardnahrung inklusive Natriumcyclamat (10%), während 100 Kontrollmäuse das Standardfutter ohne Zusatz erhielten. Am Ende der Studie konnte kein Auftreten von Tumoren beobachtet werden. [ROE et al., 1970]

Ebenso wurde die synergistische Wirkung von Natriumcyclamat untersucht. Weiblichen Ratten wurde 2 mg N-methyl-N-nitrosoharnstoff (MNU) in die Blase initiiert. Die Kontrollgruppe bekam ihre gewohnte Nahrung, während die behandelte Gruppe 2% Natriumcyclamat zu der Nahrung erhielt. Nach 10 Wochen wurde die Konzentration auf 4% erhöht. Die Studie dauerte ein Leben lang. Beide Gruppen entwickelten Harntraktumore, es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied in der Inzidenz. Allerdings gab es einen leichten Anstieg in der Häufigkeit der Tumore bei den Behandelten verglichen mit der Kontrollgruppe. [GREEN et al., 1980]

Mitte der 80iger Jahre wurden die vorliegenden Daten vom Cancer Assessment Committee des Zentrums für Lebensmittelsicherheit und angewandte Ernährung der FDA und National Academy of Sciences- National Research Council Committee (NAS-NRC) evaluiert. Auch das Joint Expert Committee on Food Additives der WHO (JECFA) und das Scientific Committee for Foods

(SCF) der europäischen Union untersuchte und beurteilte die Kanzerogenität von Cyclamat.

Sie kamen zu dem einstimmigen Ergebnis, dass Cyclamat keine kanzerogene Wirkung auf den Menschen ausübt.

Nach dieser Beurteilung wurde in einigen Ländern wieder Cyclamat mit einem ADI-Wert von 0-11 mg/kg KG/d, zugelassen. [TAKAYAMA et al., 2000]

Eine Langzeitstudie an nicht menschlichen Primaten unterstützt die These einer nicht kanzerogenen Wirkung von Cyclamat.

Durchgeführt wurde die Studie im Jahre 2000 von Takayama, ähnlich einer mit Saccharin durchgeführten Studie, an 21 Primaten.

10 Affen (4 Javaneraffen und 2 African Green) wurden mit 100 mg/kg und 11 Affen (5 Javaneraffen, 5 Rhesusaffen und 1 African Green) mit jeweils 500 mg/kg KG Cyclamat 5 mal pro Woche gefüttert. Dies erfolgte ein paar Tage nach der Geburt bis zu ihrem 24. Lebensjahr.

Als Kontrollgruppe dienten 16 Affen (8 Javaneraffen und 8 Rhesusaffen).

Die Autoren bezeugten, dass die gewählte Aufnahme 9 bzw. 45 mal höher war als der ADI-Wert von 11 mg/kg/Tag für Menschen, eingeführt durch JECFA und SCF in den Jahren 1982 und 1985.

Am Ende der Studie überlebten 8 von 10 Affen in der 100 mg/kg Gruppe und 6 von 11 Affen in der Gruppe mit 500 mg/kg, sowie überlebten alle 16 Affen der Kontrollgruppe. Kein Tod der Affen, welche vorzeitig verstorben waren, konnten mit der Konsumation von Cyclamat in Verbindung gebracht werden.

Maligne Tumore wurden in 3 der 24 jährigen Affen gefunden.

In 5 behandelten Affen, konnten 6 Tumore festgestellt werden. 2 der 6 Affen (33%) von der 500 mg/kg Gruppe konnten metastasenbildende Tumore aufweisen (hepatozelluläres Karzinom und ein Adenokarzinom des Kolon). Jener Affe, der Kolonkrebs hatte, hatte ebenfalls ein Leiomyom der Gebärmutter, was aber einen gutartigen Tumor darstellt.

In der Gruppe, die 100 mg/kg bekamen, konnte ein bösartiger Tumor (Adenokarzinom der Prostata), sowie 2 gutartige Tumore, ein Leiomyom des Uterus und ein Adenom der Schilddrüse, beobachtet werden.

In der Kontrollgruppe wurden weder gutartige noch bösartige Tumore entdeckt. Die Autoren schlossen aus dieser Studie, dass es keine Zusammenhänge zwischen der Konsumation von Natriumcyclamat und dem Auftreten von malignen Tumoren gibt, da das Auftreten der Tumore der Spontantumorraterate dieser Affen entspräche. Außerdem seien keine Blasentumore, wie in den vorhergegangenen Studien bei Ratten gefunden worden, die Auslöser für ein Verbot von Cyclamat waren. Aus diesen besagten Gründen sei ein Verbot der Zulassung somit unnötig. [TAKAYAMA et al., 2000]

Diese Studie wurde jedoch stark kritisiert, da man der Meinung war, dass die Anzahl der Versuchstiere zu gering gewesen sei, um eine signifikante Aussage zu treffen bzw. einen negativen Schluss daraus zu ziehen.

Darüber hinaus hielten die Kritiker die Inzidenz der Tumore von 33% bei den behandelten Tieren für höher als die Spontanrate der jeweiligen Affenrassen.

Es wurden immerhin 3 gutartige und 3 bösartige Tumore in den Versuchstieren gefunden, sodass man dieses als Warnhinweis für eine kanzerogene Wirkung von Cyclamat ansehen sollte. [HUFF et al., 2000]

Bis dato gibt es keine deskriptiven oder Fall-Kontrollstudien beim Menschen über Cyclamat. Dies resultiert daraus, dass Cyclamat häufig mit Saccharin in Produkten kombiniert wurde. Daher ist davon auszugehen, dass seit der Einführung von Cyclamat, Süßstoffkonsumenten, sowohl Saccharin als auch Cyclamat zu sich nahmen.

4.3. Saccharin

Saccharin ist eine der am intensivsten untersuchten Chemikalie hinsichtlich ihrer Kanzerogenität.

Einige Studien im Jahre 1970, beginnend mit der Studie von Bryan, konnten eine kanzerogene Wirkung von Saccharin bei Nagern zeigen.

In 3 Studien wurde ein Zusammenhang zwischen Harnblasenkrebs und Saccharin gefunden. In 2 dieser Studien wurden Mäusen durch chirurgische

Eingriffe Cholesterolpellets mit Saccharin in die Harnblase implantiert. Es zeigte sich gegenüber der Kontrolle eine gesteigerte Rate an Tumoren. [ALLEN et al., BRYAN et al., 1970]. In der dritten Studie konnte eine gesteigerte Häufigkeit an bösartigen Schilddrüsentumoren durch Natriumsaccharin festgestellt werden. [PRASAD und RAI, 1986]

Diese Methode der Studien sollten jedoch fragwürdig betrachtet werden, denn die Tabletten könnten einen direkten Effekt, auch ohne chemischen Inhalt haben.

Ebenso deutete eine Studie von 1979 auf eine kanzerogene Wirkung von Saccharin. In dieser wurden 8 Wochen alte Wistar Ratten in 3 Gruppen aufgeteilt. In der Gruppe A erhielten 75 männliche und 50 weibliche Ratten Natriumsaccharin in ihr Trinkwasser. Die täglich aufgenommene Menge betrug 2g Saccharin/kg/d.

In der Gruppe B erhielten 75 männliche und 75 weibliche Ratten Saccharin in ihre Nahrung. Die täglich aufgenommene Menge betrug hier 4g/kg/d.

Die Gruppe C diente als Kontrollgruppe. 55 männliche und 50 weibliche Ratten blieben unbehandelt. Das Experiment dauerte 2 Jahre.

In der 84. Woche entwickelten sich milde urotheliale Hyperplasien in beiden Geschlechtern, sowohl bei Ratten die Saccharin in der Nahrung, als auch im Trinkwasser erhielten. Die Inzidenz war signifikant in der Blase und der Niere der Ratten, welche die höhere Dosis Saccharin mit der Nahrung bekamen, aber in der Niere nur bei den Ratten, die die niedrigere Dosis im Trinkwasser erhielten.

Eine sehr niedrige Inzidenz von Blasentumoren wurde ausschließlich bei männlichen Ratten mit der höheren Dosis in der Nahrung von der 95. Woche beobachtet.

Die Ergebnisse dieser Studie deuten auf eine besondere Anfälligkeit von männlichen Ratten auf die Behandlung mit Saccharin hin. [CHOWANIEC et al., 1979]

Bis Ende der 1970er Jahre gab es erhebliche Beweise dafür, dass durch Saccharin gerade bei männlichen Ratten das Harnblasenkrebsrisiko stieg. Deshalb untersuchte man den Mechanismus, der zu diesen Tumoren bei Ratten führte.

Auf den Mechanismus betrachtet kann eine Chemikalie das Krebsrisiko steigern. Dies geschieht entweder durch direkte DNA Schädigung oder durch Erhöhung der Zellproliferation. Die Erhöhung der Proliferation kann einerseits durch die Erhöhung der Zellentstehung oder durch Reduzierung des Zellsterbens herbeigerufen werden. Eingehende Forschung haben diese Möglichkeiten aufgezeigt. Bei allen Untersuchungen an Ratten war die verabreichte Form von Saccharin das Natriumsalz. Für diätetische Zwecke werden hauptsächlich Natrium-, aber auch Kalziumsaccharin verwendet. Die Genotoxizität von Saccharin wurde ausführlich sowohl in in vitro, als auch in vivo Untersuchungen getestet. In beiden Tests wurden negative Ergebnisse beobachtet. In den in vivo Versuchen konnten einige positive Resultate aufgezeigt werden, welche allerdings durch diverse Störfaktoren die vermeintlich positiven Ergebnisse verursacht wurden.

Basierend auf diesen genotoxikologischen Studien kann man davon ausgehen, dass Saccharin nicht genotoxisch oder DNA reaktiv ist.

Weiters konnten Untersuchungen hervorbringen, dass die Wirkungsweise von Saccharin das Urothel der Harnblase von Ratten beeinträchtigt, und diese mit einem Anstieg der Zellvermehrung einhergehen muss. Bei der Untersuchung der ganzen luminalen Oberfläche der Harnblase mittels SEM (Scanning electron microscopy) konnten multifokale Zytotoxizität und Nekrose, einhergehend mit frühen proliferativen Veränderungen, nachgewiesen werden. Die Schlußfolgerung die zum ultimativen Beweis des Mechanismus produzierender urothelialer Zytotoxizität führt, war die Beobachtung, dass der Effekt an der Harnblase und an der Harnbeschaffenheit nach der Einnahme von verschiedenen Salzen oder Säuren von Saccharin deutlich verschieden war. Die urotheliale Toxizität und die proliferative Antwort war bei Natriumsaccharin die Größte, gefolgt von Kaliumsaccharin. Eine kleine, aber nicht signifikante Änderung war bei Kalziumsaccharin zu erkennen. Keinen Einfluss hatte jedoch

die Säure von Saccharin. Die Menge an Saccharin in der Nahrung sowie die Menge, die mit dem Urin ausgeschieden wurde, war für Alle die Gleiche, egal welche Art von Saccharin verabreicht wurde.

Es gab große Differenzen in der Konzentration bei den normalen Harnbestandteilen, speziell beim pH-Wert. Nach Gabe von Säuresaccharin war der Urin pH-Wert 6.0, indessen nach der Einnahme von Natrium- oder Kaliumsaccharin dieser einen pH-Wert von über 6.5 aufweist, der normalerweise einen Wert von 7.0 oder darüber haben sollte. Kalziumsaccharin produzierte einen Harn pH-Wert, der leicht über oder leicht unter 6.5 lag. Basierend auf den signifikanten Veränderungen in der Urinzusammensetzung nach der Gabe von Natriumsaccharin in hohen Dosen, bildete sich eine Kalziumphosphatablagerung im Urin aus. Die Ablagerung beinhaltet Silikate, Mucopolysaccharide, Proteine und in kleinen Mengen Saccharinanionen (weniger als 5%). All diese Substanzen bis auf Saccharin sind Bestandteile des Urins bei Ratten. Kalzium und Phosphate sind sehr wichtig für eine Reihe von biologischen Funktionen. Solange sie in kleinen Konzentrationen auftreten, sind sie Zellen gegenüber nicht toxisch, im Gegenteil, sie sind sogar notwendig für die Zellfunktion. Wenn jedoch die Konzentration erheblich ansteigt, sodass der Grenzwert für die Löslichkeit überschritten wird, lagert sich das Kalziumphosphat im Urin ab und wird zytotoxisch.

Es hat sich bei einer Reihe von Epithelzelltypen gezeigt, dass Kalzium und Phosphate für deren Überleben gebraucht werden. Wird jedoch eine gewisse Grenze überschritten, bei der es zu Ablagerungen kommt, werden diese kalziumphosphathaltigen Ablagerungen toxisch und führen zum Zelltod. Ratten benötigen mindestens einen pH-Wert von 6.5 im Urin, um diese Ablagerungen zu bilden. Befindet sich der pH-Wert unter 6.5 entstehen keine Ablagerungen. Die Ansäuerung vom Urin kann entweder durch die Verabreichung von Saccharin als Säure selbst, durch Natriumsaccharin in AIN-76A Nahrung, welche einen hohen sauren Urin produziert, oder durch Zugabe von Natriumsaccharin mit Ammoniumchloriden in der Nahrung erfolgen.

Die Dosis, die zur Entstehung von Urinablagerungen führt, muss mindestens 25.0000 ppm Saccharin in der Nahrung vorweisen. Dieses durch hohe Dosen

hervorgerufene Phänomen tritt nur bei Ratten auf. Derselbe Grenzwert taucht auch bei Zytotoxizität, regenerierende Proliferation und Tumorgenese auf. Allerdings wurden an Mäusen, bei denen hohe Konzentrationen von Natriumsaccharin verfüttert wurden (auch wenn diese höher waren als 10%), keine Auswirkungen gefunden. Bei Verabreichung von Natriumsaccharin und einem gleichzeitigen pH-Wert von 6.5, konnte ebenfalls keine Ausbildung von kalziumphosphathaltigen Ablagerungen beobachtet werden. Im Gegensatz zu der Ratte hat die Maus einen wesentlich geringeren Gehalt an Kalzium, Phosphat und Magnesium in ihrem Urin.

Diese signifikanten Unterschiede in der Urinkonzentration sind ausreichend, um die Nichtentstehung kalziumphosphathaltiger Ablagerungen bei Mäusen, zu erklären.

Menschen und nichtmenschliche Primaten sind ebenfalls in der Lage einen Urin pH-Wert von über 6.5 und eine Urinkonzentration mit den gleichen Werten von Kalzium und Phosphaten wie bei den Ratten, zu produzieren. Die Ratte hat jedoch im Vergleich einen trüberen Harn, der aus einer hohen ionischen Konzentration und einer sehr hohen Konzentration von Harnstoff, resultiert. Die Osmolarität des Rattenurins ist 1.500 mosmol oder höher, während der menschliche Urin normalerweise unter 400 mosmol ist. Weiters haben Ratten einen viel höheren Gehalt an Proteinen als Menschen und nicht menschliche Primaten.

Die Entstehung von kalziumphosphathaltigen Ablagerungen ist bedingt durch mehrere Parameter. Sie benötigt einen pH-Wert >6.5, Silikat und eine größere Menge an α_2 -Globulin. Dies zeigt sich nur bei Ratten und hier wiederum mehr bei den Männlichen als bei den Weiblichen. Die männliche Ratte hat aufgrund der Anwesenheit von α_2 -Globulin im Vergleich zu den weiblichen Ratten eine wesentlich höhere Konzentration an Protein.

Nach dem Gehalt von α_2 -Globulin im Urin zeigt sich folgender Anstieg: Mensch < weibliche Ratte < männliche Ratte.

Dies erklärt, warum nach hoher Verabreichung von Natriumsaccharin nur in männlichen Ratten Blasentumore entstehen können, hingegen weibliche Ratten oder andere Spezies unempfindlich sind. [COHEN et al., 2008]

Im Gegensatz zu einigen biologischen Untersuchungen, in denen die schwache kanzerogene Wirkung von Natriumsaccharin bewiesen werden konnte, zeigen die folgenden 2 Studien eine relativ starke cokerogene Wirkung bei den Tieren, die vorher mit einer krebserregenden Substanz vorbehandelt wurden.

In dieser ersten Studie wurde die cokerogene Aktivität von Saccharin und N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl] formamide (FANFT) in männlichen Fischer Ratten in Bezug auf Harnblasenkrebs evaluiert.

Natriumsaccharin, L-Tryptophan und FANFT wurden in den Dosen 5%, 2% und 0,005% der Nahrung ad libitum für 2 Jahre gefüttert. Die Ratten wurden in 6 Gruppen eingeteilt, wobei die sechste Gruppe als Kontrollgruppe diente.

**Tab. 8 Chemical consumption and growth of animal during the experiment
[MURASAKI et COHEN, 1983]**

G	Chemical	Dose (% of diet)	Chemical consumption (g)	Water consumption ^a (ml)	Weight ^b (weeks)	52	104
1	Sodium saccharin	5	565	39,8	72±8	394±22 ^c	365 18 ^c
	L-tryptophan	2	226				
2	Sodium saccharin	5	597	34,8	71±10	421±32	389±28
	FANFT	0,005	0,6				
3	Sodium saccharin	5	587	37,1	72±7	410±27	380±39
4	L-tryptophan	2	234	31,2	71±11	422±29	403±39
5	FANFT	0,005	0,6	31,3	71±8	448±42	393±46
6	Control	-	-	28,4	74±10	431±30	406±43

^aAverage daily consumption (ml) during week 103 of the experiment.

^bMean a standard deviation, grams. ^cp <0,01 ,compared with Group 6.

**Tab. 9 Incidence of bladder lesions
[MURASAKI et COHEN, 1983]**

Group	Effective no.of rats	Normal (%)	Hyperplasia		Tumor		
			Simple	Nodular/ pappilary	Papiloma	Cancer	Total (%)
1. Sac + L-Trp ²	13	13 (100)	0	0	0	0	0
2. Sac + FANFT	16	2 (13) ^b	4	5	3	2 ^c	5 (31) ^d
3. Sac	20	16 (80)	4	0	0	0	0
4. L-Trp	16	16 (100)	0	0	0	0	0
5. FANFT	11	9 (82)	0	2	0	0	0
6. Control	23	23 (100)	0	0	0	0	0

^aSac, 5% sodium saccharin; L-Trp, 2% L-tryptophan; FANFT, 0,005% FANFT; Control, control diet only. ^bGroup 2 compared to Group 5, p< 0,001. ^cTransitional cell carcinoma, non-invasive. ^dGroup 2 compared to Group 5, p< 0,06.

Nach Beendigung des Experimentes kam man zu dem Ergebnis, dass Harnblasenkrebs nur bei der Gruppe mit Gaben von Natriumsaccharin und FANFT gefunden wurden.

Jene Ratten, die nur Natriumsaccharin erhielten zeigten eine einfache Hyperplasie und 2 von 11 Ratten, die nur FANFT bekamen, hatten nodulare und papillare Hyperplasie.

Das Resultat demonstriert die cokanzerogene Aktivität von Natriumsaccharin mit FANFT. Es konnten keine Läsionen der Harnblase mit der Gabe von Natriumsaccharin und L-Tryptophan beobachtet werden.

Vielleicht hätte man mit einer größeren Anzahl der Ratten bzw. einer längeren Studiendauer eine geringere Häufigkeit am Aufkommen von Harnblasenkrebs beobachten können. [MURASAKI et COHEN, 1983]

In einer zweiten Co-Karzinogenitätsstudie von 1994 wurde der Effekt einer Kurzzeitdosis von Natriumsaccharin und die Initiation eines direkt wirkenden Karzinogens in der Harnblase bei weiblichen Sprague Dawley Ratten

untersucht. Allen initiierten Tieren wurde mit 8 Wochen 0,5 mg N-methyl-N-nitroso-urea (MNU) in die Harnblase eingeflößt. Den Ratten wurden außerdem Saccharin in 4 verschiedenen Konzentrationen (0, 1.0, 2.5 oder 5%) für 4 Wochen verabreicht. Entweder 1) vor der Behandlung mit MNU (4.-8. Lebenswoche), 2) in der Mitte der Behandlung mit MNU (6.-10. Lebenswoche) oder 3) nach der Behandlung mit MNU (8.-12. Lebenswoche).

Zusätzlich wurde eine Gruppe der Ratten gleich nach der Geburt 3 Wochen lang Saccharin ausgesetzt, welches sie über die Muttermilch aufnahmen.

Die Ratten wurden entweder nach 590 oder 780 Tagen getötet.

Eine histopathologische Untersuchung des Harnapparates wurde durchgeführt und die Beziehung zwischen Saccharin und Harnwegstumoren statistisch ausgewertet.

Eine Erhöhung mit leichter Signifikanz, konnte bei den Ratten, die eine Dosis von 2,5% von der 8 bis zur 12 Wochen bekamen, festgestellt werden.

Alle Gruppen, die Saccharin neonatal verabreicht bekamen, zeigten eine erhöhte Tumorprävalenz in beiden Zeiträumen, aber keiner der Unterschiede war signifikant.

Diese Daten deuten darauf hin, dass Saccharin nicht als Cokanzerogen in mit MNU behandelten Ratten wirkt. [WEST et al., 1994]

Im Gegensatz zu den Beobachtungen bei Ratten, konnten bei oraler Gabe von Natriumsaccharin alleine oder in Verbindung mit 2-Acetylaminofluoren, keine Effekte auf Mäuse aufgezeigt werden.

Frederick untersuchte, ob Natriumsaccharin die Wirkung des Karzinogens 2-Acetylaminofluoren verstärkt. Die BALB/c Mäuse erhielten 90 Tage lang 2-Acetylaminofluoren in einer Konzentration von 200 ppm. Nach einer 2-wöchigen Pause wurden ihnen für die restlichen 132 Wochen der Studie 0, 0.1, 0.5, 1 und 5% Natriumsaccharin zu der Nahrung verabreicht. Es konnte keine gesteigerte Häufigkeit an Tumoren der Harnblase oder der Leber beobachtet werden und somit auch nicht als tumorfördernd in Zusammenhang mit 2-Acetylaminofluoren gebracht werden.

Darüber hinaus konnte ebenfalls festgestellt werden, dass Natriumsaccharin eine gering hemmende Wirkung auf die Geschwindigkeit der Entwicklung von Lymphomen hat. [FREDERICK et al., 1989]

Die meisten Eingenerationsstudien von Nagetieren, beginnend mit der 4.-8. Lebenswoche, verliefen negativ im Bezug auf die Kanzerogenität von Saccharin. Basierend auf einen Vorschlag von Dr. Leo Friedman bei der US Food and Drug Administration (FDA), wurde Saccharin als erste Substanz auch in einer Zweigenerationsstudie ausgewertet. [COHEN et al., 2008]

Diese Studie wurde von Schoenig an 2500 Ratten durchgeführt, die eine tägliche Dosis zwischen 1.0 und 7.5% Natriumsaccharin erhielten. In dieser Zweigenerationsstudie erzeugte Saccharin eine erhöhte Inzidenz von Blasentumoren, besonders bei männlichen Ratten. Bei den weiblichen Ratten wurden Tumore und präneoplastische Läsionen gefunden, die aber nicht deutlich erhöht waren. [SCHOENIG et al., 1985]

Um die Effekte einer Langzeitfütterung mit Saccharin zu überprüfen, wurde eine Studie von Takayama, bei 3 Arten von nicht menschlichen Primaten, durchgeführt.

Im Jahre 1970 wurden 20 Affen folgender Gattung ausgewählt: 6 Javaneraffen, 7 Rhesus, 6 African Green und ein Mischling aus der Kreuzung männlicher Rhesus und weiblicher Javaneraffe.

Die Gabe von 25 mg an 5 Tagen der Woche, erfolgte 24 Stunden nach der Geburt und erstreckte sich über einen Zeitraum von 24 Jahren. Die Dosis stellte den 10-fachen Wert der täglich erlaubten Dosis für Menschen dar.

Zur Auswertung der Ergebnisse wurden die Tiere nach Beendigung der Studie in 2 Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe umfasste jene 8 Affen, die während des Experimentes starben, die zweite Gruppe enthielt die restlichen 12 Affen, die am Ende der 24 Jahre eingeschläfert wurden.

In der ersten Gruppe waren keine Abnormitäten des Urothels, des Nierenbeckens, der Harnleiter, der Harnblase oder der Harnröhre zu beobachten. Die durchschnittliche Gesamtaufnahme von Saccharin betrug 403 g und bewegte sich zwischen 229.9 und 721 g.

In der zweiten Gruppe, die 1994 getötet wurden, und eine durchschnittliche Gesamtaufnahme von 718.9 g (455.4 und 1136.2 g) Saccharin hatte, stellte man ein gehäuftes Aufkommen an Tumoren fest. In einem der Affen wurde ein Lymphom der Schilddrüse, in einem Zweiten ein Leiomyoma des Uterus und in einem Dritten ein papilläres Zystadenom der Eierstöcke und ein Leiomyoma des Magens festgestellt.

Zu diesem Zeitpunkt sollte auch erwähnt werden, dass in den Kontrollgruppen ebenfalls diese Art Tumore festgestellt werden konnten.

Es wurden keine Abnormitäten der Harnblase bei den 12 Affen beobachtet. [TAKAYAMA et al, 1998]

Die Studie wurde jedoch durch eine spätere Publikation hinsichtlich ihrer kleinen Anzahl an Versuchstieren und der gering eingesetzten Dosis von Saccharin, kritisiert. Diese Dosis entsprach einem täglichen Konsum von 1,5l eines Diätgetränks bei einer 70 kg schweren Person. [JACOBSON et al., 1998]

Es wurden ebenfalls unzählige epidemiologische Untersuchungen von Saccharin, vor allem bei der diabetischen Bevölkerung durchgeführt.

Durch einen Fragebogen wurde ein erhöhter Verbrauch an Saccharin bei Diabetikern gegenüber Gesunden gezeigt. Armstrong untersuchte daraufhin, ob ein gehäuftes Auftreten von Harnblasenkrebs bei Diabetikern, durch regelmäßige Konsumation von Saccharin, in Zusammenhang gebracht werden konnte. Die Studie zeigte, dass der überdurchschnittliche Konsum von Saccharin bei Diabetikern zu keinem erhöhten Harnblasenkrebsrisiko führte. [ARMSTRONG et al., 1975]

Ebenso konnte eine dänische Studie keinen Zusammenhang zwischen dem Konsum von Saccharin und einer gehäuften Sterberate durch Harnblasenkrebs bei Menschen bis zu einem Alter von 30 Jahren, die zwischen 1941 und 1945 geboren wurden, finden.

Grund dieser Studie war der Massenkonsum von Saccharin zu dieser Zeit, da während des Krieges eine Knappheit an Zucker herrschte.

Die Autoren schlossen daraus, dass der Konsum von Saccharin in der Schwangerschaft keine erhöhten Risiken bei Harnblasenkrebs auf das Kind in den ersten 30 Lebensjahren hat. [JENSON et al., 1982]

In einer Fall-Kontroll Studie von Yu, die von Mai 1989 bis Mai 1990 in China durchgeführt wurde, versuchte man die Risikofaktoren von Harnblasenkrebs zu analysieren. 217 Harnblasenkrebspatienten und 254 Menschen, die keine neoplastischen- und Harnwegserkrankungen hatten, wurden in den 6 größten Spitälern des Landes über wirtschaftlichen Status, Beruf, Rauch- und Alkoholgewohnheiten, Verwendung von Tee, Einnahme von Schmerzmitteln, diätische Geschichte und frühere Krankheiten befragt. Es wurde ein Odds Ratio von 3.9 festgestellt. Je höher und öfter der Konsum an Saccharin war, desto mehr stieg das Krebsrisiko.

Allerdings sollte diese Studie kritisch betrachtet werden, da sie in Bezug auf Harnblasenkrebs und rauchen kein erhöhtes Risiko identifizieren konnten, was jedoch in zahlreichen anderen Studien bewiesen werden konnte. [YU et al., 1998]

Zwischen 1969 und 1973 gab es eine gesteigerte Todesrate an Harnblasenkrebs in Yorkshire. Diese Fall-Kontroll Studie versuchte die ursächlichen Risiken zu untersuchen und herauszufinden.

Die Studie wurde in 2 Phasen unterteilt. In der ersten Phase wurden Patienten, die bereits an diesem Krebs erkrankt waren, in Bradford, Huddersfield und Wakefield, befragt. In der zweiten Phase wurden alle Neuerkrankten in einer bestimmten Periode, in den Stadtteilen Airedail, Bradford, Calderdale, Huddersfield, Pontefract und Wakefield, interviewt. In beiden Phasen dienten Patienten als Kontrolle, die keine Krebserkrankung hatten, und denselben Fragenkatalog wie die Krebspatienten erhielten.

Sowohl die Krebspatienten als auch die Kontrollgruppen wurden in drei Altersgruppen unterteilt. Leute, die zwischen 1907 und 1916 geboren wurden, und die Anderen entweder davor oder danach. Die Auswertung der Ergebnisse wurde auch geschlechtsspezifisch ausgewertet.

Untersucht wurden die Risiken durch Alkohol, Kaffee und Saccharinkonsum und die Rauchgewohnheiten.

In dieser Diplomarbeit werden diesbezüglich nur die Resultate von Saccharin analysiert und ausgewertet.

Die nachfolgende Tabelle enthält die Ergebnisse von Patienten, die in einem Jahr regelmäßig Saccharin konsumierten, 5 Jahre bevor bei ihnen Harnblasenkrebs diagnostiziert wurde, unterteilt nach den Rauchgewohnheiten.

**Tab. 10 Number of cases and controls and relative risks according to a history of saccharin consumption as a sugar substitute by sex and cigarette smoking habits adjusted for age and type of case
[CARTWRIGHT et al., 1987]**

Exposure	Men Cases	Controls	RR ^a	95% CL ^b	Women Cases	Controls	RR	95% CL
Saccharin takers / non smokers	33	27	2,2	1,3-3,8	16	19	1,6	0,8-3,2
Non-saccharin takers / smokers	183	335	1,0		96	162	1,0	
x² for heterogeneity	2,667 P = 0,75I				5,453 P = 0,363I			
Saccharin takers / smokers	71	81	0,9	0,6-1,3	17	14	1,2	0,5-2,6
Non-saccharin takers / smokers	344	346	1,0		81	76	1,0	
x² for heterogeneity	5,295 P = 0,38I				7,917 P = 0,16I			

^aRR – relative risk

^b95% CL – 95% confidence limits

Es zeigt sich ein stark erhöhtes Risiko für männliche Nichtraucher und ein nicht signifikant erhöhtes Risiko für weibliche Nichtraucherinnen. Es konnte somit kein nachweislicher Risikofaktor bei Rauchern festgestellt werden.

Diese Aussagekraft der Studie ist zweifelhaft zu betrachten, da andere Studien ein differenzierendes Ergebnis zeigen. Diese Unterschiede könnten darauf

zurückzuführen sein, dass es in England und den USA kulturelle Unterschiede oder andere ätiologische Aspekte im Bezug auf Harnblasenkrebs gibt, die wiederum den Saccharinkonsum beeinflussen. [CARTWRIGHT et al., 1987]

Es existieren noch mehrere Fall-Kontroll Studien zum Blasenkrebsrisiko, die jedoch nicht alle speziell auf das Saccharin eingehen, sondern allgemein den Gebrauch künstlicher Süßstoffe als Risikofaktor untersuchen.

Aus diesem Grund werden im Anschluss, nach dem speziellen Teil, diese Studien gesondert besprochen.

4.4. Sucralose

Über die Sicherheit von Sucralose gibt es über 110 Studien, die alle beweisen, dass Sucralose ohne Bedenken innerhalb der erlaubten Höchstmengen konsumiert werden kann.

Über die kanzerogene Wirkung von Sucralose existieren einstweilen nur 2 repräsentative Studien.

In einer Studie von Mann im Jahre 2000 wurde die Kanzerogenität von Sucralose an 52 weiblichen und 52 männlichen CD-1 Ratten getestet. Ihnen wurden zusätzlich zur normalen Nahrung Sucralose in folgenden Konzentrationen zugesetzt: 3.000 ppm, 10.000 ppm und 30.000 ppm. Dies erfolgte für 104 Wochen. Als Kontrollgruppen dienten 72 weibliche und ebenso viele männliche Ratten.

Die Auswertung der Ergebnisse zeigte, dass die Gabe von Sucralose keinen Einfluss auf das Überleben der Ratten hatte. Ebenso konnte kein Anstieg der Inzidenz von Tumoren oder ein Einfluss auf die Art des Tumors gezeigt werden. [MANN et al., 2000a]

In einer zweiten veröffentlichten Studie von Mann wurde die chronische Toxizität und mögliche Kanzerogenität von Sucralose an Sprague Dawley Ratten sowohl im Mutterleib, als auch 104 Wochen nach der Geburt untersucht. In der ersten Phase, der Untersuchung der Toxizität von Sucralose, wurden den Ratten 0 (Kontrollgruppe), 3.000 ppm, 10.000 ppm und 30.000 ppm Sucralose

verabreicht. Die behandelte Gruppe bestand aus 30 männlichen und 30 weiblichen Ratten, von denen je 15 Ratten nach 52 Wochen getötet wurden. Die restlichen Ratten wurden nach weiterer Behandlung mit Sucralose nach 78 Wochen getötet.

Bei der zweiten Phase, bei der das Hauptaugenmerk auf der Ermittlung der Karzinogenität von Sucralose lag, wurden je 50 weiblichen und 50 männlichen Ratten entweder 0 (Kontrollgruppe 1), 0 (Kontrollgruppe 2), 3.000 ppm, 10.000 ppm oder 30.000 ppm Sucralose für 104 Wochen zu der gewohnten Nahrung zugeführt.

Die Auswertung dieser beiden Phasen hat ergeben, dass Sucralose nicht kanzerogen ist und keinen Einfluss auf das Überleben der Ratten hatte. Ebenso zeigten die Ergebnisse keine signifikanten Hinweise auf Toxizität. [MANN et al., 2000b]

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Sucralose ein hochwertiger nicht kalorischer Süßstoff ist, der durch seine hervorragenden physikalischen und chemischen Eigenschaften ein weites Spektrum in der Anwendung mit sich bringt.

Die zahlreichen Studien haben gezeigt, dass Sucralose keinerlei Anlass zu Bedenken gibt und mit einer Anreicherung von 1,5mg/kg KG am Tag ohne schlechtes Gewissen konsumiert werden kann.

4.5. Alitam

In einer 2-jährigen Karzinogenitätsstudie wurden CD-1 Mäuse in Gruppen von je 50 Weiblichen und 50 Männlichen mit folgenden Konzentrationen von Alitam gefüttert: 0 (Kontrollgruppe 1 und 2), 0.1, 0.3 und 0.7%.

Am Ende der Studie wurden die Tiere getötet und einer Obduktion unterzogen. Die Auswertung der Ergebnisse konnte keinen Anstieg der Inzidenz für Tumore zeigen. Es existieren keine Hinweise, dass Alitam in der Ernährung karzinogen wirkt.

In einer anderen Studie, die mit Long Evans Ratten durchgeführt wurde, wurde ebenfalls auf die Karzinogenität von Alitam in der Ernährung und in der Gebärmutter getestet. Die Alitam Konzentrationen betrugen: 0 (Kontrollgruppe), 0.1, 0.3 und 1% für die Dauer von 2 Jahren.

Die Ratten bekamen 4 Wochen vor der Paarung, während der Trächtigkeit und Stillzeit die Alitam Dosen.

Nach Ende der Studie wurden die Ratten getötet und histologisch untersucht.

Die Überlebensrate betrug bei allen Gruppen mehr als 50% auf 22 Monate, wohingegen bei 24 Monate eine geringe Überlebensrate festgestellt werden konnte.

In Bezug auf Karzinogenität zeigte der Test keine Hinweise auf.

Die Häufigkeit der Leberläsionen bei weiblichen Ratten ist in der folgenden Tabelle aufgelistet:

	Control	0,1%	0,3%	1%
No. of livers examined	50	46	48	49
Focal nodular hyperplasia	1	0	3	9
Eosinophilic foci	4	0	3	11

**Tab. 11 Incidence of proliferative liver lesions in female rats
[WHO]**

Eine erneute pathologische Untersuchung der 2-Jahres Karzinogenitätsstudie an Long Evans Ratten hat gezeigt, dass keine Anzeichen von hepatozellulären Karzinomen bei weiblichen Ratten aufgetreten sind.

In der folgenden Tabelle werden die Leberläsionen bei weiblichen Ratten gezeigt.

	Control	0,1%	0,3%	1%
No. of livers examined	50	49	50	50
Hepatocellular adenoma	0	0	1	1
Eosinophilic foci	3	3	6	12
Hyperplasia (focal / multifocal)	0	4	3	6

**Tab. 12 Incidence of proliferative liver lesions in female rats
[WHO]**

In der zweiten Nachuntersuchung wurden Daten, die proliferative Veränderung bei weiblichen Ratten sowohl im Vergleich zur originalen Studie als auch bei der ersten Nachuntersuchung aufwiesen, mit einem überarbeiteten Set diagnostischer Kriterien für hepatisch proliferative Läsionen, untersucht. Die Häufigkeit der Läsionen wird in folgender Tabelle aufgezeigt.

	Control	0,1%	0,3%	1%
No. of livers examined	8	7	16	25
Hepatocellular adenoma	0	0	2	12
Hepatocellular hyperplasia	0	0	0	3
Eosinophilic cell foci	2	3	11	18

**Tab. 13 Incidence of proliferative liver lesions in female rats (second re-examination)
[WHO]**

Es gab keine Hinweise auf hepatozelluläre Karzinome bei weiblichen Ratten.

Eine zweite Studie zur Kanzerogenität wurde wegen der geringen Überlebensrate bei den Long Evans Ratten bei 24 Monaten durchgeführt, doch diesmal mit Sprague Dawley Ratten. Gruppen von 70 weiblichen und

männlichen Ratten wurden aus den F1 Nachkommen jener Ratten ausgewählt, die 4 Wochen vor der Paarung, während der Trächtigkeit und Laktation mit Alitam behandelt wurden.

Die Ratten bekamen Alitam in den Konzentrationen von 0 (Kontrollgruppe), 0.1, 0.3 und 1% Alitam für 2 Jahre zur Nahrung zugefüttert. Am Ende der Studie wurden alle Ratten getötet und pathologisch untersucht. Es wurden keine kanzerogenen Auswirkungen festgestellt. Es konnte jedoch eine noch geringere Überlebensrate verzeichnet werden, sowohl bei den 22 Monaten als auch den 24 Monaten. Dementsprechend wurde diese Studie als zu mangelhaft eingestuft um eine Aussage über die Kanzerogenität zu treffen.

Letztendlich kam man zu dem Schluss, dass es keine Anzeichen gibt, dass Alitam eine kanzerogene Wirkung ausübt. Es sollten jedoch Forschungen im Hinblick auf den genauen Mechanismus zur Bildung von Adenomen bei weiblichen Long Evans Ratten gemacht werden. [WHO]

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass weder bei der 2-Jahres Kanzerogenitätsstudie an CD 1 Mäusen, noch bei Sprague Dawley sowie Long Evans Ratten, ein Hinweis auf eine kanzerogene Wirkung von Alitam festgestellt werden konnte.

4.6. Steviosid

Das Süßungsmittel Stevia steht 2010 kurz vor seiner Zulassung in der EU, nachdem am 14. April 2010 die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit dessen Unbedenklichkeit festgestellt hat. Die folgenden Studien wurden hinsichtlich der kanzerogenen Wirkung durchgeführt und beurteilt. [EFSA, 2010]

Xili untersuchten in einer Langzeit- und Karzinogenitätsstudie die Auswirkung von der Verabreichung von Steviosid an Wistar Ratten. In Gruppen von je 45 weiblichen und 45 männlichen Ratten wurde für 24 Monate Steviosid in den Konzentrationen von 0, 0.2, 0.6 und 1.2% der Nahrung beigegeben, die eine tägliche Dosis von 100, 300 und 600 mg/kg KG darstellten.

Am Ende der Studie stand das Auftreten von nicht-neoplastischen und neoplastischen Veränderungen in keinem Zusammenhang mit der Steviosidzugabe in der Nahrung. Dementsprechend wurde eine NOEL mit der höchsten verwendeten Dosis von 1,2% Steviosid bzw. 600 mg/kg KG/d und ein ADI-Wert von 7.938 mg/kg KG für den Menschen vorgeschlagen. [XILI et al., 1992]

Der SCF war es nicht möglich diese Studie auf ihre kanzerogene Wirkungsweise ausreichend zu bewerten. Als Grund nannte man das Fehlen von toxischen Effekten, einer unzureichend beschriebenen chemischen Zusammensetzung der Prüfsubstanz und die relativ geringe Reinheit und Dosis des Steviosids. [EFSA, 2010]

In einer 1997 veröffentlichten Studie wurde die Kanzerogenität von Steviosid an F344 Ratten getestet. Steviosid wurde in Pulverform in den Konzentrationen von 0 (Kontrollgruppe), 2.5 und 5% der Nahrung beigemischt, und an Gruppen zu je 50 weiblichen und 50 männlichen Ratten für 104 Wochen verfüttert. Alle überlebenden Ratten wurden nach 108 Wochen getötet.

Es konnten weder nicht-neoplastischen noch neoplastischen Veränderungen festgestellt werden, mit Ausnahme einer Abnahme des Auftretens von Brustgeschwülsten bei weiblichen Ratten und eine Verringerung des Schweregrades von chronischer Nephropathie bei männlichen Ratten.

Man kam zu dem Schluss, dass unter diesen Versuchsbedingungen Steviosid in F344 Ratten nicht kanzerogen ist. Jedoch haben nahezu alle männlichen Ratten einschließlich der Kontrollgruppe interstitielle Zelltumore in den Hoden entwickelt. Eine Hauptsorge in Bezug auf Stevioside scheint der Effekt auf das männliche Reproduktionssystem zu sein. [TOYODA et al., 1997]

Die SCF befand die Studie als nicht ausreichend, um damit die Zweifel an möglichen schädlichen Auswirkungen der männlichen Fortpflanzungsorgane, beiseiteschaffen zu können. Einen möglichen Zusammenhang zwischen Behandlung und Auswirkung auf die Hoden, sollte nicht an Ratten untersucht werden, die auch normalerweise zu testikulären Veränderungen neigen. [EFSA, 2010]

Auch Yamada führte 1985 eine Langzeitstudie über die Auswirkungen von Steviosid an 344 Ratten durch. Die Studie betrug für männliche Ratten 22 Monate und für weibliche Ratten 24 Monate. Je 70 weibliche und 70 männliche Ratten erhielten in einer Dosis von 0,1, 0,3 und 1% gereinigten Heißwasserextrakt, welcher das Äquivalent von insgesamt ca. 95% süßen Glycosiden (74,5% Stevioside und 16,3% Rebaudioside) enthielt. Die Dosis basierte auf einer geschätzten menschlichen Einnahme von 4 mg/kg KG und einem hinzugerechneten Sicherheitsfaktor von 100.

Die Hauptergebnisse waren reduzierte Spermatogenese, herabgesetztes Gewicht der Samenbläschen, interstitielles Zellwachstum in den Hoden, Knochenmark-Zellvermehrung in den Nebennieren, Verkümmern der Thymus, entzündliche Läsionen in der Trachea und den Lungen, altersbedingte Veränderungen der Nieren und Pigmentation und erhöhte Hämatogenese der Milz. Die neoplastischen Veränderungen waren die gleichen wie in der Kontrollgruppe. Die meisten Neubildungen waren interstitielles Zelladenom der Hoden und ein Phäochromozytom der Nebenniere bei männlichen Ratten sowie interstitielle Polypen des Endometriums und ein Adenom des Hypophysenvorderlappens bei weiblichen Ratten. [YAMADA et al., 1985]

Die obige Information wurde einer Zusammenfassung, die auch nur teilweise vom Japanischen ins Englische übersetzt wurde, entnommen. Diese zusammenfassende Information reichte jedoch nicht aus um festzustellen, ob diese Studie die karzinogenen Aspekte ausreichend erforscht. [EFSA, 2010]

Das Gremium stellte fest, dass das Vorkommen der Tumore in diesen 3 Studien, in welcher nur F344 und Wistar Ratten verwendet wurden, typisch für diese Rassen und Stämme war. Zum Beispiel ist das spontane Auftreten von Tumoren in den Hoden bei F344 Ratten relativ hoch und variabel.

Da keine zusätzliche Krebsinzidenz im Zusammenhang mit der Behandlung beobachtet wurde, war das Gremium insgesamt der Ansicht, dass die 3 angeführten Studien im Bezug auf die Kanzerogenität negativ zu bewerten sind. [EFSA, 2010]

Ebenso konnte eine Studie von Hagiwara kein kanzerogenes Potential von Steviosiden beobachten. Dabei wurde der Effekt von Natriumsaccharin, Aspartam und Steviosiden im Bezug auf Harnblasenkrebs untersucht, der durch N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine (BBN) gefördert wurde. Männlichen F344 Ratten wurde 0,01% BBN für 4 Wochen in das Wasser beigemischt. Danach bekamen sie die zu testenden Substanzen zusätzlich zu der gewohnten Nahrung für 32 Wochen zugeführt.

Alle überlebenden Tiere wurden nach 36 Wochen getötet und histologisch untersucht. Während bei den mit Natriumsaccharin behandelten Ratten eine gesteigerte Häufigkeit an präneoplastischen Läsionen und papillare oder nodulare Hyperplasien auftrat, zeigten jene Ratten, die 5 % Aspartam bzw. 5% Stevioside erhielten diese Effekte nicht. Durch diese Daten kann daraus geschlossen werden, dass Aspartam und Stevioside Harnblasenkrebs nicht begünstigen. [HAGIWARA et al., 1984]

Konoshima und Takasaki untersuchten 2002 die hemmende Wirkung von Steviosid in vivo bei einem zweistufigen Kanzerogenitätstest an Mäusen von Hautkrebsbildung, welcher von 7, 12-Dimethylbenz(a)anthracen (DMBA) und 12-O-Tetradecanolphorbol-13-Azetat (TPA) gefördert wird.

Derselbe Versuch wurde auch mit Peroxynitrit durchgeführt.

Im ersten in vivo Versuch wurden 75, 6 Wochen alte, weibliche ICR Mäuse in 5 Gruppen zu je 15 Mäuse aufgeteilt. Jeder wurden 100 µg DMPA in 0,1 ml Azeton zugefügt.

Der ersten Gruppe, die gleichzeitig als positive Kontrollgruppe diente, wurde 1 Woche nach Gabe von DMPA, 2 mal die Woche 1 µg TPA in 0,1 ml Azeton verabreicht. Der zweiten Gruppe wurde 1 Stunde vor jeder Gabe von TPA, die zu testende Substanz gegeben (85 nmol).

Das Aufkommen von Papilloma wurde für 20 Wochen beobachtet und aufgezeichnet.

Wie aus folgender Abbildung zu entnehmen ist, zeigt die positive Kontrollgruppe, welche mit DMPA und TPA behandelt wurde, nach 9 Wochen ein 100%-iges Aufkommen von Papilloma.

Die Mäuse, denen zusätzlich vor jeder TPA Gabe Stevioside verabreicht wurden, zeigten nach 10 Wochen weniger als 20%, nach 15 Wochen 53% und nach 20 Wochen 94% des Aufkommens von Papilloma.

In der Abb. 16B sind die Anzahl von Papilloma pro Maus über einen Zeitraum von 15 Wochen aufgelistet.

In der positiven Kontrollgruppe wurden nach 15 bzw. 20 Wochen 8.1 und 9.2 Papilloma beobachtet, während bei den Mäusen, die zusätzlich Stevioside verabreicht bekamen, weniger als 3.8 und 5.4 Papilloma bei gleicher Periode aufgekommen sind.

Diese Resultate zeigen, dass durch Gabe von Steviosiden vor jeder Behandlung mit TPA, das Aufkommen der Papilloma verzögert und die Anzahl der Papilloma reduziert wurde.

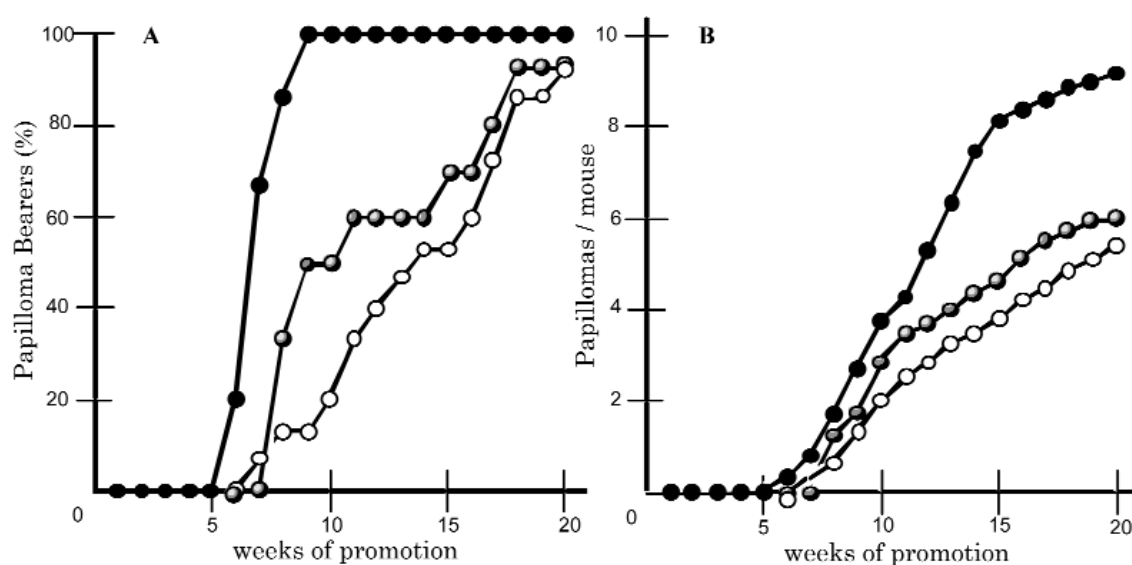


Abb. 16 Inhibitory effects of glycyrrhizin and stevioside on mouse skin carcinogenesis induced by DMBA and TPA [KONOSHIMA et TAKASAKI, 2002]

A: percentage of mice bearing papillomas;

B: average number of papillomas per mouse

♂, positive control, TPA alone; ♀, TPA + 85 nmol of glycyrrhizin; ♀, TPA + 85 nmol of stevioside.

Im zweiten in vivo Versuch wurden je 15, 6 Wochen alte, weibliche SENCAR Mäuse in 2 Gruppen aufgeteilt. Allen Mäusen wurde 33,1 µg (1 mM NaOH) Peroxynitrit in 0,1 ml Azeton zugeführt.

Der ersten Gruppe, die gleichzeitig als positive Kontrollgruppe diente, wurde 1 Woche später 2 mal die Woche 1 mg TPA in 0,1 ml Azeton verabreicht.

Der zweiten Gruppe wurden Stevioside (0.0025%, 2.5 mg/100 ml) ins Trinkwasser beigemischt. Jeweils 1 Woche vor und nach Beginn der Behandlung mit Peroxynitrit.

Danach wurde den Mäusen 2 mal pro Woche 1 µg TPA in 0,1 ml Azeton verabreicht.

Ebenso wie im vorherigen Versuch, wurde das Aufkommen von Papilloma untersucht.

Wie aus der folgenden Abbildung zu entnehmen ist, beweisen diese Resultate, dass bei einer oralen Gabe von Steviosiden für nur 2 Wochen, sich ein hemmender Effekt auf die Tumorentstehung einstellt, welcher in diesem Versuch durch Peroxynitrit gefördert wurde.

In der positiven Kontrollgruppe, welche nur mit Peroxynitrit und TPA behandelt wurde, betrug das Aufkommen von Papilloma 87 bzw. 100% in weniger als 10 bzw. 11 Wochen.

Die Mäuse, die zusätzlich 0.0025% Stevioside bekamen, erbrachten folgendes Ergebnis: in 10 Wochen zeigten sich 30% des Aufkommens von Papilloma, in 15 Wochen 53% und in nur 20 Wochen 86%.

Innerhalb einer 10-wöchigen Periode konnte auch die Reduktion der Anzahl der entstandenen Papilloma pro Maus festgestellt werden.

3.5, 7.2 und 8.0 Papilloma wurden nach 10, 15 und 20 Wochen ausgebildet.

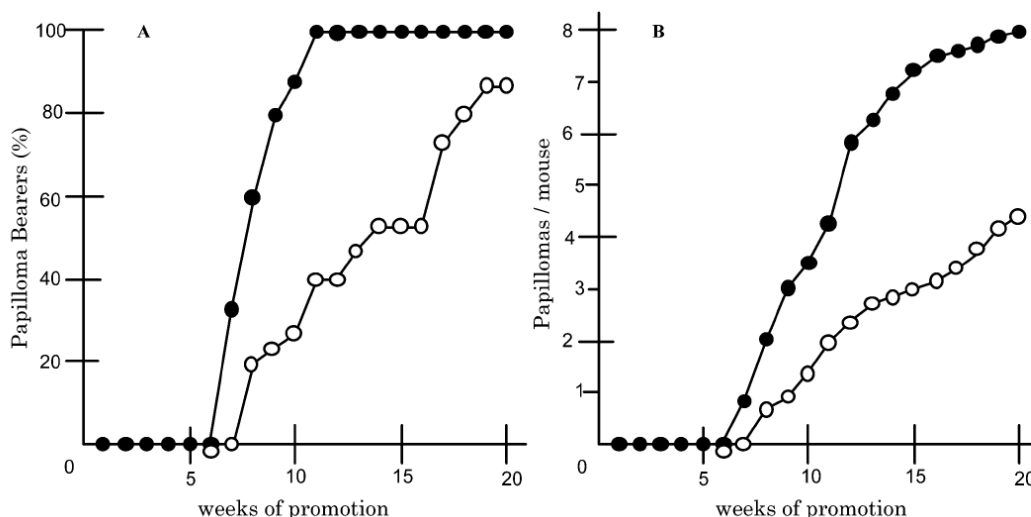


Abb. 17 Inhibitory effects of stevioside on mouse skin carcinogenesis induced by peroxynitrite and TPA [KONOSHIMA et TAKASAKI, 2002]

A: percentage of mice bearing papillomas;

B: average number of papillomas per mouse;

●, positive control, peroxynitrite (390 nmol) + TPA (1.7 nmol) alone; ○, peroxynitrite (390 nmol) + 0.0025 % stevioside (2 weeks) + TPA (1.7 nmol).

Durch die Resultate dieses zweistufigen Hautkrebs-Kanzerogenitätstests bei Mäusen, kann man zu dem Schluss kommen, dass Stevioside einen hemmenden Effekt bei der Hautkrebsbildung haben, welche sowohl durch TPA als auch Peroxynitrit gefördert wird.

Daher könne Steviosid ein wertvolles natürliches Süßungsmittel sein, welches auch dazu geeignet sein könnte, durch Chemikalien ausgelöste Krebsbildungen abzuwehren. [KONOSHIMA et TAKASAKI, 2002]

Seit der Beurteilung der SCF 1999 von Steviosid wurden keine neuen toxischen oder kanzerogenen Studien mit Steviolglykosiden von Antragstellern bereitgestellt.

Die verfügbaren Langzeitstudien in Bezug auf Kanzerogenität zeigten keinen Nachweis auf krebserregendes Potential.

Der NOAEL in der 2 Jahres Karzinogenitätsstudie an Ratten mit Steviosid lag bei 2,5% Steviosid in der Nahrung. Das entspricht 967 und 1120 mg/kg KG/d bei Männern und Frauen. [TOYODA et al, 1997]

Am 14.04.2010 wurde ein Gutachten der EFSA, zur Bewertung der Sicherheit von Steviolglycosiden, der Europäischen Kommission vorgelegt, das von ihrem für Lebensmittelzusatzstoffe zuständigen Gremium, erstellt wurde.

Da in 3 Studien an Ratten konsequent keine kanzerogene Wirkung von Steviosid beobachtet wurde und Steviolglykoside keine tumorfördernde Aktivität in verschiedenen experimentellen Modellen ausübte, kam das Gremium zu der Ansicht, dass keine weiteren Studien an anderen Spezies, wie zum Beispiel Mäusen, notwendig seien.

Unter der Voraussetzung, dass die tägliche Aufnahmemenge nicht überschritten wird, sind Süßungsmittel, die aus den Blättern der Stevia Pflanze extrahiert werden, gesundheitlich unbedenklich. Es wird ein ADI-Wert von 4 mg/kg KG festgelegt, der mit dem Wert der JECFA übereinstimmt.

Das EFSA-Gutachten hat jedoch keine direkte Wirkung über die künftige Zulassung der Stevia-Extrakte in der EU als Süßungsmittel, sondern dient lediglich als Grundlage für die Entscheidung der Kommission.

[EFSA, 2010]

4.7. Neotam

In einer Studie von 1997 von Mitchell und Brown, die 2003 in einem Artikel von Mayhew veröffentlicht wurde, untersuchte man die Kanzerogenität an Sprague Dawley CD Ratten vor der Paarung, bei der Paarung, während der Trächtigkeit und der Stillzeit.

Je 85 weiblichen und 85 männlichen Ratten wurde in Konzentrationen von 50, 500 und 1.000 mg/kg KG/Tag 4 Wochen lang vor und während der Paarung Neotam der Nahrung beigemischt. Als Kontrollgruppe dienten 170 Ratten pro Geschlecht, die ihre gewohnte Nahrung zu sich nahmen. Die Gabe von Neotam wurde während der Trächtigkeit und Stillzeit bei den weiblichen Ratten bis zum 21. Tag nach der Geburt fortgesetzt. Vom 14. bis zum 21. Tag wurde die mittlere und hohe Konzentration auf 300mg/kg KG/Tag herabgesetzt, um die körperlichen Unterschiede von den behandelten Jungtieren von der Entwöhnung bis zur Aufnahme fester Nahrung zu minimieren. Diese

Konzentration wurde auch ausgewählten Nachkommen (F1 Generation) von der Entwöhnung bis zu der Karzinogenitätsphase gegeben. Nach dem Zufallsprinzip wurden je ein männliches und ein weibliches Jungtier pro Wurf für die Karzinogenitätsphase ausgewählt. Die F1 Generation (75 Ratten/ Geschlecht/ Gruppe) war der gleichen Dosis wie die der Elterlichen für 104 Wochen ausgesetzt. 147 Ratten pro Geschlecht dienten als Kontrolle und erhielten ihre gewöhnliche Nahrung.

Nach Ablauf der Studie konnte eine Überlebensrate von 31%, 45%, 56% und 53% für männliche und 32%, 39%, 49% und 44% bei den weiblichen Ratten, die eine Dosis von 0, 50, 500 und 1000 mg/kg KG/d verabreicht bekamen, verzeichnet werden.

Die Neubildung von Tumoren in allen Behandlungsgruppen und beiden Geschlechtern war nicht statistisch signifikant unterschiedlich im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Ausnahme einer erhöhten Inzidenz von Adenomen in den Nieren bei männlichen Ratten mit einer Dosis von 50 mg/kg KG/d.

Dieses Resultat wurde als zufällig angesehen, da in den höheren Aufnahmen keine Tumore beobachtet wurden.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten kein karzinogenes Potential von Neotam in Dosen bis 1000 mg/kg KG/d.

In einer anderen Karzinogenitätsstudie wurden CD 1 Mäuse verwendet. Sie wurden in Gruppen zu je 70/Geschlecht eingeteilt und bekamen für 104 Wochen Neotam in folgenden Konzentrationen: 50, 400, 2000 und 4000 mg/kg KG/d. Als Kontrollgruppe dienten sowohl 140 männliche als auch weibliche Ratten, die ihre gewohnte Nahrung erhielten.

Nach den 104 Wochen konnte eine Überlebensrate von 37 bis 54% festgestellt werden. Die Inzidenz von hepatozellulären Adenomen bei männlichen und die bronchiolaren alveolären Karzinome bei weiblichen Ratten bei einer Dosis von 4000 mg/kg KG/d war höher als die der Kontrollgruppe, jedoch nicht statistisch signifikant.

Diese 2 gefundenen Tumore wurden als nicht betrachtenswert für die Feststellung einer kanzerogenen Wirkung von Neotam erachtet, da man keine präneoplastischen Veränderungen feststellen konnte.

Man kam zu dem Schluss, dass Neotam bis zu einer Aufnahme von 4000 mg/kg KG/d nicht kanzerogen sei. [MAYHEW et al., 2003]

In einem 2007 veröffentlichtem Bericht der EFSA, beschloss das Gremium nach Prüfung aller Daten über Stabilität, Abbauprodukte und Toxikologie, dass Neotam als und im Einsatz für Geschmacksverstärker und Süßungsmittel gesundheitlich unbedenklich sei. [AGUILAR et al., 2007]

5. ALLGEMEINE STUDIEN IN BEZUG AUF DIE KANZEROGENE WIRKUNG VON SÜßSTOFFEN

Nachdem Aspartam und Cyclamat auf dem Lebensmittelmarkt zugelassen wurden, konnte nicht mehr allein Saccharin für die Erkrankung an Harnblasenkrebs in Zusammenhang gebracht werden.

Da die einzelnen Süßstoffe in Lebensmitteln in verschiedenen Verhältnissen zusammengemischt werden, um einen bestmöglichen Geschmack und alle jeweiligen Vorteile zu vereinen, beziehen sich die meisten epidemiologischen Studien am Menschen auf den Konsum der Süßstoffe im Allgemeinen und nicht auf die Einzelnen im speziellen.

Die wichtigsten Publikationen in diesem Bereich sind Fall-Kontroll Studien welche hauptsächlich zwischen 1965 und 1986 an kleinen Versuchsgruppen durchgeführt wurden.

In einer frühen Studie wurde der Zusammenhang mit dem Aufkommen von Kaffee trinken und Harnblasenkrebs bei Patienten in Massachusetts und Rhode Island untersucht. 135 Frauen, die an Krebs des unteren Harntraktes erkrankt waren und 390 Kontrollpersonen wurden zu ihren Trinkgewohnheiten befragt. Es konnte kein erhöhtes Risiko, an Harnblasenkrebs zu erkranken, festgestellt werden. [SIMON et al., 1975]

Ebenso konnte die Studie von Wynder und Goldsmith keine Verbindung zwischen Harnblasenkrebs und Saccharin herstellen. Dabei wurde eine Fall-Kontroll Studie mit 574 männlichen und 158 weiblichen Patienten und die gleiche Anzahl an Kontrollpersonen zwischen 1969 und 1974 durchgeführt. [WYNDER et GOLDSMITH, 1977]

In einer anderen Studie von Wynder wurden bei 302 männlichen und 65 weiblichen Harnblasenkrebspatienten der Zusammenhang zwischen der Verwendung künstlicher Süßstoffe oder diätetischen Getränken und Harnblasenkrebs untersucht. Es konnte keine Beziehung im Hinblick auf die Menge oder Dauer der Konsumationen auf die Entstehung von Harnblasenkrebs geschlossen werden. Ebenso ergab diese Studie keine

Beweise, dass künstliche Süßstoffe oder diätetische Getränke die karzinogene Wirkung des Rauchens fördern. [WYNDER et STELLMAN, 1980]

In einer epidemiologischen Studie wurde die mögliche Rolle von Saccharin und Cyclamat als Harnblasenkrebs fördernd untersucht. 519 Harnblasenkrebspatienten, sowie die gleiche Anzahl an Kontrollen zeigten keine Abweichungen in Dauer, Häufigkeit und Menge. Es konnte keine Assoziation zwischen den künstlichen Süßstoffen und Harnblasenkrebs festgestellt werden. [KESSLER et al., 1978]

In einer Fall-Kontroll Studie von 480 Männern und 152 Frauen konnte eine positive Korrelation zwischen der Verwendung von Sacharin und dem Risiko bei Männern an Harnblasenkrebs zu erkranken, in 3 Provinzen in Kanada beobachtet werden. [HOWE et al., 1977]

Zwischen 1979 und 1981 wurde in Kopenhagen eine Fall-Kontroll Studie durchgeführt, die den Zusammenhang zwischen Harnblasenkrebs und künstlichen Süßstoffen untersuchte. 290 männliche und 98 weibliche Krebs-Patienten wurden in die Studie aufgenommen, sowie 592 Männer und 195 Frauen als Kontrollgruppe.

55 männliche Patienten (19.4%) und 150 Männer (25.7%) der Kontrollgruppe, sowie 27.1% weibliche Patienten und 25.9% Frauen der Kontrollgruppe konsumierten zur gleichen Zeit künstliche Süßstoffe. In beiden Geschlechtern konnte weder bei der Menge noch bei der Länge der Konsumation ein erhöhtes Risiko für Harnblasenkrebs festgestellt werden.

In einer anderen Fall-Kontroll Studie mit 592 Krebspatienten konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen Süßstoffen und Harnblasenkrebs festgestellt werden. [MORRISON et al., 1980]

Es gibt jedoch auch neuere Studien, die die Sicherheit der Süßstoffe untersuchen.

Bei einer von Bosetti [2009] durchgeführten Fall-Kontroll Studie galt es den Zusammenhang zwischen dem Konsum von künstlichen Süßstoffen und Krebserkrankungen des Magens, der Bauchspeicheldrüse und des Endometriums zu erforschen. Sie wurde in Italien zwischen 1991 und 2004 durchgeführt.

Die Daten folgender Einteilung wurden in 3 verschiedenen Spitälern gesammelt. 143 männliche und 87 weibliche Patienten mit Magenkrebs im Alter von 22 bis 80 Jahren (547 Kontrollpersonen), 174 männliche und 152 weibliche Patienten im Alter zwischen 34 und 80 Jahren mit Bauchspeicheldrüsenkrebs (652 Kontrollpersonen), sowie 454 an Endometriumkrebs erkrankte Patienten im Alter zwischen 18 und 79 Jahren und 908 Kontrollpersonen.

Als Kontrollpersonen dienten Patienten, die wegen akuten, nicht neoplastischen Krankheiten im Spital behandelt wurden. Sie wurden nach Alter, Geschlecht und Studienzentrum eingeteilt.

Die Befragung erfolgte während des Spitalaufenthaltes mittels Fragebogen. Die Fragen richteten sich nach Rauch-, Ess- und Lebensgewohnheiten. Unter anderem wurde auch der Konsum nach Saccharin und anderen künstlichen Süßstoffen erfragt, vor allem Aspartam, ausgedrückt in Portionsbeuteln oder Tabletten pro Woche sowie die Zuckermenge in Teelöffeln pro Woche.

Odds Ratio (OR) und das entsprechende 95%-Konfidenzintervall (CI) wurden für den Verzehr von Süßstoffen und von Zucker, der als Vergleich diente, durch multiple logistische Regressionsmodelle abgeleitet.

Zwei verschiedene Modelle wurden ermittelt. Ersteres wurde nach Alter, Geschlecht und Studienzentrum untersucht. Das zweite Modell enthielt auch das Jahr der Befragung, Bildung, BMI, Raucher, Diabetiker, Konsum von Kaffee, koffeinfreiem Kaffee und Tee und die Gesamtenergiezufuhr.

Wie der folgenden Tabelle zu entnehmen ist, wurde ein OR bei Süßstoffkonsumenten gegenüber Nichtkonsumenten von 0.80 bei Magenkrebs, 0.62 bei Bauchspeicheldrüsenkrebs und 0.96 bei Endometriumkarzinom ermittelt. Für Saccharin ergab der OR die Werte 0.65, 0.19 und 0.71. Für die anderen Süßungsmittel 0.86, 1.16 und 1.07 für die jeweiligen 3 Krebsarten.

Der OR für die Konsumation von mehr als 2 Beutel oder Tabletten aller Süßstoffe im Gegensatz zu keinem Konsum ergab 0.58 für Magenkrebs, 0.84 für Bauchspeicheldrüsenkrebs und 0.88 für Endometriumkarzinom.

Tab. 14 Distribution of cases of selected cancers and corresponding controls according to consumption of low-calorie sweeteners, with corresponding ORs and 95% CIs [BOSETTI et al., 2009]

	All low-calorie sweeteners		Saccharin		Other sweeteners	
	Nonusers	Users	Nonusers	Users	Nonusers	Users
Gastric cancer						
Cases/controls	207:471	23:71	224:521	06:23	213:491	17:51
OR* (95% CI)	1†	0.78 (0.47-1.30)	1†	0.62 (0.25-1.55)	1†	0.83 (0.46-1.49)
OR*‡ (95% CI)	1†	0.80 (0.45-1.43)	1†	0.65 (0.25-1.68)	1†	0.86 (0.45-1.67)
Pancreatic cancer						
Cases/controls	281:571	45:80	316:618	10:34	291:602	35:49:00
OR* (95% CI)	1†	1.15 (0.77-1.70)	1†	0.57 (0.28-1.18)	1†	1.49 (0.94-2.35)
OR*‡ (95% CI)	1†	0.62 (0.37-1.04)	1†	0.19 (0.08-0.46)	1†	1.16 (0.66-2.04)
Endometrial cancer						
Cases/controls	378:780	73:123	436:867	16:39	394:816	58:87
OR* (95% CI)	1†	1.21 (0.88-1.66)	1†	0.80 (0.44-1.45)	1†	1.37 (0.96-1.95)
OR*‡ (95% CI)	1†	0.96 (0.67-1.40)	1†	0.71 (0.36-1.38)	1†	1.07 (0.71-1.61)

NOTE: The sum does not add up to the total because of missing values.

*Estimated by unconditional multiple logistic regression models adjusted for age, sex (when appropriate), and study center (when appropriate).

†Reference category.

‡Further adjusted for year of interview, education, BMI, tobacco smoking, history of diabetes, consumption of hot beverages, and total energy intake

In der Tabelle 15 sind die OR in folgende Kategorien unterteilt: Geschlecht, Alter, Bildung, BMI, Gesamtenergiezufuhr, Diabetes, Raucher und Konsum von heißen Getränken.

Tab. 15 ORs and corresponding 95% CIs of gastric, pancreatic, and endometrial cancers, according to ever consumption of low-calorie sweeteners in strata of selected covariates [BOSETTI et al., 2009]

		Low-calorie sweeteners (ever vs. never users), OR* (95% CI)		
		Gastric cancer	Pancreatic cancer	Endometrial cancer
Sex				
	Males	0.76 (0.32-1.79)	0.66 (0.31-1.38)	—
	Females	0.93 (0.39-2.18)	0.62 (0.29-1.34)	—
Age (y)				
	<60	0.32 (0.08-1.22)	0.99 (0.39-2.49)	0.84 (0.49-1.44)
	≥60	1.12 (0.57-2.21)	0.47 (0.24-0.91)	1.14 (0.68-1.91)
Education (y)				
	<7	0.58 (0.22-1.51)	0.52 (0.23-1.19)	1.16 (0.69-1.93)
	≥7	1.06 (0.50-2.26)	0.68 (0.34-1.36)	0.82 (0.47-1.43)
BMI (kg/m²)				
	<25	0.49 (0.18-1.32)	0.62 (0.23-1.67)	1.03 (0.47-2.25)
	≥25	1.13 (0.54-2.37)	0.72 (0.39-1.34)	1.03 (0.67-1.57)
Total energy intake (calories)				
	<2100	0.63 (0.29-1.37)	0.69 (0.28-1.66)	1.07 (0.66-1.73)
	≥2100	1.19 (0.47-3.01)	0.47 (0.24-0.92)	0.75 (0.40-1.38)
History of diabetes				
	No	0.71 (0.36-1.38)	0.59 (0.32-1.09)	1.03 (0.69-1.54)
	Yes	1.37 (0.34-5.55) [†]	0.95 (0.38-2.36) [†]	0.69 (0.24-1.95) [†]
Smoking status				
	Never smokers	0.56 (0.20-1.53)	0.91 (0.42-1.99)	1.01 (0.64-1.57)
	Current/ex-smokers	1.09 (0.52-2.28)	0.53 (0.26-1.05)	0.98 (0.49-1.96)
Hot beverages (cups/week)				
	<17	0.72 (0.27-1.91)	0.53 (0.24-1.13)	1.17 (0.68-2.02)
	≥17	0.98 (0.47-2.06)	0.81 (0.38-1.69)	0.86 (0.51-1.44)

*Estimated by unconditional multiple logistic regression models adjusted for age, sex (when appropriate), study center (when appropriate), year of interview, education, BMI, tobacco smoking, history of diabetes, consumption of hot beverages, and total energy intake.

†Estimated by unconditional multiple logistic regression models adjusted for age, sex (when appropriate), study center (when appropriate), and year of interview.

Das Ergebnis dieser Studie konnte keine Assoziation zwischen dem Konsum von Süßstoffen und den beschriebenen Krebsarten aufzeigen. (BOSETTI et al., 2009)

Eine Studie mit 197 Patienten mit Tumoren der Harnwege wurde zwischen 1999 und 2006 in einem Spital in Cordoba mit Patienten, die keine neoplastischen oder Harnwegskrankheiten aufwiesen, verglichen. Sie wurden nach dem Verbrauch und der Häufigkeit der Konsumation von künstlichen Süßstoffen gefragt.

51 Tumorpatienten (26%) und 87 (22%) Kontrollpatienten konsumierten Süßstoffe. Das Risiko von Harnwegstumoren war bei Süßstoffkonsumenten gegenüber Nicht- Süßstoffkonsumenten auf lange Sicht (10 Jahre) signifikant erhöht. Der OR für Langzeitkonsumenten war 2.18 und für Kurzzeitkonsumenten 1.10.

Daraus schloss man, dass eine Konsumation über einen Zeitraum von 10 Jahren oder mehr, das Risiko an Tumoren der Harnwege zu erkranken, signifikant erhöht. (ANDREATTA et al., 2008)

In den frühen 1970iger Jahren wurden auch experimentelle Untersuchungen durchgeführt, die keine gesundheitlichen Risiken finden konnten.

In einer Studie von Price bekamen 80 Ratten 2600 mg/kg KG einer Mischung aus Natriumcyclamat und Natriumsaccharin im Verhältnis 10:1 für 105 Wochen verabreicht. Ab der 79. Woche wurden allen Ratten zusätzlich noch 125 mg/kg KG Cyclohexylaminhydrochlorid verabreicht.

In einer anderen Studie mit 50 Ratten wurden die Ratten mit 15 mg/kg KG Cyclohexylaminsulfat über eine Dauer von 2 Jahren gefüttert. 8 männliche und 9 weibliche Ratten überlebten. Eine der 8 überlebenden Ratten hatte Harnblasenkrebs.

In keiner der Studien konnte ein Zusammenhang zwischen Harnblasenkrebs und Saccharin bzw. Cyclamat festgestellt werden. (PRICE et al., 1970)

Gruppen von 50 weiblichen „swiss“ Mäusen erhielten 18 Monate lang eine Standardnahrung mit einem Zusatz von Sucrose (10%), Natriumcyclamat (5%) oder Saccharin (5%), während 100 Kontrollmäuse nur die Standardnahrung ohne irgendeinen Zusatz erhielten. Die Überlebenszeiten waren in allen Gruppen vergleichbar. Es wurden keine akuten toxischen Wirkungen, keine örtlichen Tumore im Gastrointestinaltrakt, sowie kein übermäßiges Auftreten entfernter Tumoren bei Tieren gefunden, die die Nahrung mit den verschiedenen Süßstoffen erhielten. Die mit einem Zusatz von 10% Sucrose gefütterten Mäuse nahmen mehr an Gewicht zu als die jeweiligen in den anderen Gruppen, zeigten aber kein vermehrtes Auftreten von Neoplasmen.

Vergleichbare Gruppen von Mäusen erhielten 7 Tage vor dem Beginn der Verfütterung der verschiedenen Süßstoffe mit der Magensonde eine einzelne Dosis von 50 µg Benz[a]pyren in 0,2 ml Polyäthylenglycol 400. Wie erwartet entwickelten einige Mäuse in allen Gruppen benigne und maligne Neoplasmen im Vormagenepithel. Jedoch hatte die Verfütterung der Süßstoffe keinen offensichtlichen Einfluss auf die Häufigkeit, Zahl oder Histologie dieser oder jeder anderen Neoplasmatype.

Bei der Obduktion der Mäuse wurden keine Neoplasmen der Harnblase gefunden.

Die Autoren schlossen daraus, dass unter den beschriebenen Versuchsbedingungen die drei untersuchten Süßstoffe keine karzinogene oder tumorfördernde Aktivität zeigten. (ROE et al., 1970)

6. ZUSAMMENFASSUNG

6.1. Aspartam

Schon vor der Zulassung von Aspartam wurden Langzeitstudien an Ratten durchgeführt, um das mögliche erhöhte Gehirntumorrisiko zu untersuchen. In vielen Studien konnte Aspartam mit keinem erhöhten Auftreten von Gehirntumoren in Zusammenhang gebracht werden, oder die Anzahl der Tumore war in keiner Relation zu der gegebenen Aspartammenge. Direkte Vergleiche der Studien sind sehr schwierig, da z.B. nur ein Rattenstamm verwendet wurde, und nicht Verschiedene, oder keine vollständigen Angaben über das Alter der Tiere zum Zeitpunkt des Todes, existieren.

Die Problematik in einer Fall-Kontroll Studie, die Gurney durchführte, und zu keiner Bestätigung eines kanzerogenen Potentials von Aspartam beitrug, war, dass die Studie ein sehr gutes Erinnerungsvermögen voraussetzte, da die Eltern Angaben über die Nahrungsaufnahme ihrer Kinder machten, die schon Jahre zurück lagen.

Nach der Veröffentlichung der epidemiologischen Untersuchung von Olney im Jahre 1996, die auf einen möglichen Zusammenhang von Aspartam und der Anstiegsrate von Gehirntumoren in den USA hinwies, wurde die Studie von mehreren Wissenschaftlern im Hinblick ihrer Methodik und Interpretation kritisiert und in Frage gestellt.

Ein weiterer Kritikpunkt besteht in der Auswertung seiner Studie, da er eine Korrelationsstudie benutzte, welche die Stärke eines Zusammenhanges zwischen 2 Begebenheiten, die zur gleichen Zeit auftreten, aufzeigt.

Es gibt keine Angaben darüber, ob die Personen, die Gehirntumore entwickelten auch Aspartam konsumierten. Ebenso könnten Mobiltelefone, Computer oder der Abbau der Ozonschicht dafür verantwortlich sein.

In 2 Langzeitstudien vom The Cesare Maltoni Cancer Research Center of the European Ramazzini Foundation, die 2005 und 2005 durchgeführt wurden,

kamen die Wissenschaftler zu dem Entschluss, dass Aspartam ein kanzerogenes Potential entwickelt und von der Liste der zugelassenen Süßstoffe gestrichen werden sollte.

Die EFSA bewertete aber, die Studien seien nicht auf den Menschen übertragbar, da bei Ratten, die an chronischen Atemwegserkrankungen leiden, solche Tumore infolge einer ausgeprägten lymphatischen Hyperplasie in den Lungen entstehen können. Ebenso mitentscheidend war ein Ergebnis einer Studie der NTP, dass Aspartam kein kanzerogenes Potential bei genetisch veränderten Tiermodellen zeigte.

Außerdem konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass die Konsumation weit unter dem ADI-Wert von 40 mg/kg KG/d liegt.

Obwohl die Fall-Kontroll Studie von Gallus 2007, die in Italien von 1991 bis 2004 durchgeführt wurde keinen Zusammenhang zwischen Aspartam und Krebs feststellen konnte, ist sie mit einer gewissen Einschränkung zu beachten, da die italienische Bevölkerung prinzipiell einen geringen Verbrauch an Süßstoffen hat.

6.2. Cyclamat

Die Studie von Price führte 1970 zu einem Verbot von Cyclamat, da man der Auffassung war, dass ein Gemisch von Natriumcyclamat und Natriumsaccharin im Verhältnis 10:1 auf eine erhöhte Inzidenz von Blasentumoren bei Ratten hingewiesen wurde. Ebenso bestätigte Oser im Jahre 1975 mit einer Studie die kanzerogene Wirkung von Cyclamat.

Die Ursache selbst lag aber nicht am Cyclamat selbst, sondern am Natriumcyclamat und seiner Herstellung mit dem Nebenprodukt 2-Cyclo-hexen-1-on, das kanzerogen wirkt. Dieses Herstellungsverfahren ist nur in den USA gebräuchlich und nicht in der EU verbreitet.

Green konnte keine synergistische Wirkung von Cyclamat in seiner Studie bestätigen.

Aufsehen erregte die Studie von Takayama im Jahre 2000, die die Kanzerogenität von Cyclamat an Primaten untersuchte. Das Ergebnis, dass Cyclamat keinen Zusammenhang mit dem Auftreten von Tumoren hat, wurde jedoch stark kritisiert, da man der Meinung war, dass die Anzahl der Versuchstiere zu gering gewesen sei, um eine signifikante Aussage zu treffen bzw. einen negativen Schluss daraus zu ziehen.

Darüber hinaus hielten die Kritiker die Inzidenz der Tumore von 33% bei den behandelten Tieren für höher als die Spontanrate der jeweiligen Affenrassen.

Bis dato gibt es keine deskriptiven oder Fall-Kontrollstudien beim Menschen über Cyclamat. Dies resultiert daraus, dass Cyclamat häufig mit Saccharin in Produkten kombiniert wurde. Daher ist davon auszugehen, dass seit der Einführung von Cyclamat, Süßstoffkonsumenten, sowohl Saccharin als auch Cyclamat zu sich nahmen.

6.3. Saccharin

Saccharin ist eines der intensivsten toxikologisch bewerteten Chemikalien. Seit seiner Synthese von 1879 war der Süßstoff immer wieder in Verdacht geraten kanzerogenes Potential zu haben.

Durch in Paraffin- oder Cholesterintabletten eingebundenes Saccharin, welches direkt in die Blase von Mäusen plaziert wurde, konnte bei 3 Studien beginnend mit 1970 ein erhöhtes Blasenkrebsrisiko festgestellt werden. Das Saccharin wurde sehr schnell eluiert (Halbwertszeit beträgt 1 Tag) was zu einer geringen Belastung der Blase führte. Es waren die durch die Pellets hervorgerufenen Konkreme, welche diesen Effekt an der Harnblase produzierten. Dieses Phänomen wurde schon von Clayson im Jahre 1978 bei Nierensteinen beschrieben. Dabei hatte die Verabreichung von Saccharin keine Auswirkungen auf das Urothel der Harnblase bei Mäusen.

Aus diesem Grund sollte diese Methode der Studien jedoch fragwürdig betrachtet werden, da die Tabletten auch einen direkten Effekt, ohne chemischen Inhalt haben könnten. [COHEN et al., 2008]

Ebenso deutete eine Studie von 1979 von Chowaniec auf eine kanzerogene Wirkung von Saccharin, insbesondere bei männlichen Ratten.

Da jedoch das Auftreten von Blasentumoren hauptsächlich bei männlichen Ratten beobachtet werden konnte, untersuchte man den genauen Mechanismus der Kanzerogenese von Saccharin.

Es konnte bewiesen werden, dass Natriumsaccharin nicht genotoxisch ist, aber tumorpromovierende Wirkung aufzeigt. Es bewirkt in kanzerogenen Dosierungen eine Hyperplasie des Urothels, welche als Ersatz abgestorbener Zellen dient. Der Zelltod im Blasenepithel wird durch Kristallbildung verursacht. Diese benötigt Silikat, einen pH-Wert über 6.5 und eine große Menge an α_2 -Globulin. Diese Kanzerogenese kann durch Azidifizierung unterdrückt werden. Der Gehalt von α_2 -Globulin bei männlichen Ratten, gefolgt von weiblichen Ratten und dem Mensch, ist am Höchsten. Dies ist die Erklärung, weshalb gerade bei männlichen Ratten eine gesteigerte Rate an Blasentumoren festzustellen ist.

Im Gegensatz zu einigen biologischen Untersuchungen, in denen die schwache kanzerogene Wirkung von Natriumsaccharin bewiesen werden konnte, zeigten 2 Studien an Ratten eine relativ starke cokerogene Wirkung bei den Tieren, die vorher mit einer krebserregenden Substanz vorbehandelt wurden. Die erste Studie beinhaltete das Kanzerogen N-[4-(5-Nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]formamid (FANFT), die Zweite verwendete N-Methyl-N-nitrosoharnstoff (MNU).

Da die meisten Eingenerationsstudien keine kanzerogene Wirkung zeigten, wurde basierend auf dem Vorschlag von Dr. Leo Friedman bei der US Food and Drug Administration (FDA), Saccharin als erste Substanz auch in einer Zweigenerationsstudie ausgewertet. In dieser Zweigenerationsstudie erzeugte Saccharin eine erhöhte Inzidenz von Blasentumoren, besonders bei männlichen Ratten. Bei den weiblichen Ratten wurden Tumore und präneoplastische Läsionen gefunden, die aber nicht signifikant erhöht waren.

Die Effekte einer Langzeitfütterung an Primaten zeigten einige Tumore, die jedoch auch in den Kontrollgruppen gefunden wurden. Die Studie wurde jedoch

durch eine spätere Publikation hinsichtlich ihrer kleinen Anzahl an Versuchstieren und der gering eingesetzten Dosis von Saccharin, kritisiert.

In 2 epidemiologischen Studien, die ein gehäuftes Auftreten von Harnblasenkrebs bei Diabetikern, durch die gesteigerte Konsumation von Saccharin, untersuchte, konnte kein erhöhtes Harnblasenkrebsrisiko festgestellt werden.

Zwei Fall-Kontroll Studien zeigten eine positive Korrelation zwischen Harnblasenkrebs und Saccharin. Allerdings sollten diese Studien kritisch betrachtet werden, da sie kein erhöhtes Risiko identifizieren konnten im Bezug auf Harnblasenkrebs und rauchen, das jedoch in zahlreichen anderen Studien bewiesen werden konnte. Diese Differenzen können darauf zurückzuführen sein, dass es in England und den USA kulturelle Unterschiede oder andere ätiologische Aspekte im Bezug auf Harnblasenkrebs gibt, die wiederum den Saccharinkonsum beeinflussen.

Der Start des Saccharinkonsums startete in Großbritannien im letzten Krieg im Gegensatz zu Nordamerika. So könnten diese Ergebnisse eine andere soziale Geschichte der letzten 35 Jahre widerspiegeln.

Bei der Frage im Bezug auf die Kanzerogenität von Harnblasenkrebs, konnte durch die Studien gezeigt werden, dass diese Wirkung nur bei hohen Dosen und bei Ratten aufgetreten war.

Weder repräsentative Tierversuchsstudien noch Fall-Kontroll Studien konnten die krebserregende Wirkung von Saccharin beweisen.

Falls Sacharin ein Risikofaktor sein sollte, ist die kanzerogene Wirkung zu schwach und kann somit nicht bewiesen oder widerlegt werden.

Durch alle gesammelten Daten und Ergebnisse wurde die Sicherheit von Saccharin mittlerweile anerkannt.

6.4. Sucralose

Sucralose wurde in mehr als 110 Studien als gesundheitlich unbedenklich bestätigt. Über die kanzerogene Wirkung existieren zurzeit nur 2 repräsentative Studien, die beide von Mann et al. durchgeführt wurden. Keine der beiden Studien konnte ein erhöhtes Tumoraufkommen durch Konsumation von Sucralose aufzeigen.

Da zahlreiche Studien gezeigt haben, dass Sucralose keinerlei Bedenken gibt, kann Sucralose bis zu einer Konzentration von 1,5 mg/kg KG/d ohne schlechtem Gewissen konsumiert werden.

6.5. Alitam

Alitam wurde in Bezug auf die Kanzerogenität an verschiedenen Tierarten getestet, um jedes gesundheitliche Risiko auszuschließen.

Die Auswertung der Ergebnisse einer Studie an CD 1 Mäusen konnte keinen Anstieg von Tumoren feststellen.

Ebenso konnte eine Kanzerogenitätsstudie an Long Evans Ratten keinen Zusammenhang zwischen Alitam und Krebs zeigen.

Jedoch wurde der Versuch, wegen der geringen Überlebensrate der Ratten, wiederholt, aber diesmal mit Sprague Dawley Ratten.

Wie auch in den vorherigen Studien, konnte in dieser Studie keine kanzerogene Auswirkung von Alitam beobachtet werden.

Die WHO ist der Meinung, dass jedoch Forschungen im Hinblick auf den genauen Mechanismus zur Bildung von Adomen bei weiblichen Long Evans Ratten gemacht werden sollten.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass weder bei der 2-Jahres Kanzerogenitätsstudie an CD 1 Mäusen, noch bei Sprague Dawley sowie Long Evans Ratten, es einen Hinweis auf die kanzerogene Wirkung von Alitam gibt

6.6. Steviosid

Stevia wird schon seit langer Zeit als Süßungsmittel konsumiert. Trotzdem weigerte man sich eine Erlaubnis für EU auszusprechen.

Doch am 14. April diesen Jahres wurde der Europäischen Kommission ein Gutachten über Stevia von der EFSA vorgelegt, das die Unbedenklichkeit von Stevia, unter der Voraussetzung, dass der ADI-Wert von 4 mg/kg KG nicht überschritten wird, festgestellt hat.

Begründet wurde dies durch eine Reihe von Tierversuchen, die keine kanzerogene Wirkung von Steviosid beobachten konnten und bei denen Steviolglykoside keine tumorfördernde Aktivität in verschiedenen experimentellen Modellen ausübte.

6.7. Neotam

In 2 veröffentlichten Kanzerogenitätsstudien, die einerseits an CD 1 Mäusen und andererseits an Sprague Dawley CD Ratten, durchgeführt worden sind, wurden zwar Tumore bei den behandelten Tieren gefunden, jedoch waren diese nicht signifikant erhöht gegenüber den Kontrollgruppen.

Nach reichlicher Auswertung aller vorgelegten Daten und Studien, beschloss die EFSA, dass die Aufnahme von Neotam gesundheitlich unbedenklich sei.

7. FAZIT

Süßstoffe sind natürliche oder synthetisch hergestellte, nahezu energiefreie Ersatzstoffe für Zucker. Durch ihre viel höhere Süßkraft, verglichen mit Saccharose, werden nur Mengen im Milligrammbereich benötigt. Andere Vorteile sind, dass sie nicht oder nur wenige Kalorien besitzen und keine Karies verursachen, da sie von der Mundflora nicht metabolisiert werden.

Einsatz finden sie vor allem bei der Herstellung diätetischer Produkte, wie z.B. Getränke, Süßwaren oder Dessertspeisen.

Seit der Zulassung der einzelnen Süßstoffe, wird ihre gesundheitliche Unbedenklichkeit immer wieder in Frage gestellt und aufs Neue untersucht.

In meiner Arbeit habe ich mich ausschließlich mit dem Thema über ihr kanzerogenes Potential auseinandergesetzt.

Im ersten, theoretischen Teil werden die einzelnen Süßstoffe näher erläutert

Im Anschluss daran wurden die diversen experimentellen Tierversuche und epidemiologischen Studien von mir zusammengefasst und beurteilt.

Es konnten einige positive Ergebnisse aufgezeigt werden, die jedoch durch beispielsweise die falsche Versuchsmethode, diverse Störfaktoren und der Verwendung von falschen Versuchstieren, als ungültig betrachtet wurden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass nach derzeitigem Wissensstand keiner der in der Arbeit erwähnten Süßstoffe, eine kanzerogene Wirkung beim Menschen ausübt.

ABSTRACT

Sweeteners - produced naturally or synthetically - are nearly energy free replacements for sugar.

Due to their much higher intensive sweetening - comparing with Saccharose, - only milligrams are needed to achieve the same result.

Other advantages are, that they have none or only low calories and do not cause caries, because they do not metabolize the oral flora.

They are used mainly for the production of dietary products, for example drinks, sweets and desserts.

Since the accreditation of the different sweeteners, their harmlessness is permanently questioned and reviewed again and again.

In my degree dissertation I mainly looked into the subject of their cancer-causing potential.

In the first, theoretic part, the individual sweeteners are described more specific. Followed by the summary and examination of the different experimental animal experiments and epidemiological studies.

Some positive results could be documented, but caused by wrong test methods, several disturbing factors and the usage of wrong test animals, they can be considered as void.

In summary can be declared, that – in consideration of the current level of knowledge - none of the mentioned sweeteners shows a cancer-causing effect on the human being.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ADI	Acceptable Daily Intake
ANS	Gremium für Lebensmittelzusatzstoffe und Nährstoffquellen
BBN	N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine
CL	Confidence Limit
CO ₂	Kohlendioxid
DMBA	7,12-Dimethylbenz(a)anthracen
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EFSA	European Food Safety Authority
EU	Europäische Union
FANFT	N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]formamide
FDA	Food and Drug Administration
JECFA	Joint Expert Committee on Food Additives der WHO
KG	Körpergewicht
MNU	N-methyl-N-nitroso-urea
NaOH	Natriumhydroxid
NAS-NRC	National Academy of Sciences- National Research Council Committee
NOAEL	No Observable Adverse Effect Level
NOEL	No Observed Effect Level
NTP	National Toxicology Program
OD	Odds Ratio
RR	Relative Risk
PPM	Parts per Million
SCF	Scientific Committee for Foods
SEM	Scanning Electron Microscopy
TPM	Tumore per Million
TPA	12-O-Tetradecanolphorbol-13-Azetat
UHT	Ultra-High-Temperature

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1 Vergleichsprofil Saccharin-Zucker	- 9 -
Abb. 2 Vergleichsprofil Cyclamat-Zucker	- 9 -
Abb. 3 Vergleichsprofil Aspartam- Zucker.....	- 10 -
Abb. 4 Vergleichsprofil Acesulfam K-Zucker	- 10 -
Abb. 5 Der Entdecker des Saccharins, Constantin Fahlberg (stehend 2.v.r.) als Praktikant im Laboratorium der deutschen Zuckerindustrie (1870), Zuckermuseum Berlin	- 12 -
Abb. 6 Strukturformel von Aspartam	- 17 -
Abb. 7 Strukturformel von Cyclamat	- 19 -
Abb. 8 Strukturformel von Acesulfam K	- 21 -
Abb. 9 Strukturformel von Saccharin	- 22 -
Abb. 10 Strukturformel von Sucralose	- 23 -
Abb. 11 Strukturformel von Alitam,	- 25 -
Abb. 12 Strukturformel Stevio rebaudiana,	- 26 -
Abb. 13 Stevia Pflanze,.....	- 27 -
Abb. 14 Strukturformel von Neotam.....	- 28 -
Abb. 15 Jährliche Auftretungsrate von Gehirntumoren	- 30 -
Abb. 16 Inhibitory effects of glycyrrhizin and stevioside on mouse skin carcinogenesis induced by DMBA and TPA	- 64 -
Abb. 17 Inhibitory effects of stevioside on mouse skin carcinogenesis induced by peroxynitrite and TPA.....	- 66 -

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1 Wichtige physiologische Parameter bei süßenden Stoffen und Süßungsmittel	- 7 -
Tab. 2 Süßkraftbereiche aktueller und wichtiger Süßstoffe.....	- 8 -
Tab. 3 Saccharin-Verbrauch im Deutschen Reich	- 15 -
Tab. 4 Aspartam E 591	- 18 -
Tab. 5 Verwendungshöchstmengen von Sucralose in Europa in ausgewählten Anwendungen,	- 24 -
Tab. 6 Incidence of malignant tumors in male Sprague- Dawley rats exposed to APM from fetal day 12 throughout the life span	- 36 -
Tab. 7 Incidence of malignant tumors in female Sprague-Dawley rats exposed to APM from fetal day 12 throughout the life span	- 37 -
Tab. 8 Chemical consumption and growth of animal during the experiment	- 49 -
Tab. 9 Incidence of bladder lesions	- 50 -
Tab. 10 Number of cases and controls and relative risks according to a history of saccharin consumption as a sugar substitute by sex and cigarette smoking habits adjusted for age and type of case	- 55 -
Tab. 11 Incidence of proliferative liver lesions in female rats	- 58 -
Tab. 12 Incidence of proliferative liver lesions in female rats	- 59 -
Tab. 13 Incidence of proliferative liver lesions in female rats (second re-examination)	- 59 -
Tab. 14 Distribution of cases of selected cancers and corresponding controls according to consumption of low-calorie sweeteners, with corresponding ORs and 95% CIs.....	- 73 -
Tab. 15 ORs and corresponding 95% CIs of gastric, pancreatic, and endometrial cancers, according to ever consumption of low-calorie sweeteners in strata of selected covariates.....	- 74 -

QUELLEN- UND LITERATURVERZEICHNIS

AGUILAR F, AUTRUP H, BARLOW S, CASTLE L, CREBELLI R, DEKANT W, ENGEL KH, GONTARD N, GOTT D, GRILLI S, GÜRTLER R, LARSEN, JC, LECLERCQ C, LEBLANC JC, MALCATA FX, MENNES W, MILANA MR, PRATT I, RIETJENS I, TOBBACK P, TOLDRÀ F. Neotame as a sweetener and flavour enhancer. The EFSA Journal 2007; 581:1-43.

ALLEN MJ, BOYLAND E, DUKES CE, HORNING ES, WATSON JG. Cancer of the urinary bladder induced in mice with metabolites of aromatic amines and tryptophan. British Journal of cancer 1957; 11:212-228.

ANDREATTA MM, MUNOZ SE, LANTIERI MJ, EYNARD AR, NAVARRO A. Artificial sweetener consumption and urinary tract tumors in Cordoba, Argentina. Preventive Medicine 2008; 47:136-139.

ARMSTRONG B, DOLL R. Bladder cancer mortality in diabetics in relation to saccharin consumption and smoking habits. British Journal of Prevention & Social Medicine 1975; 29:73-81.

BOSETTI C, GALLUS S, TALAMINI R, MONTELLA M, FRANCESCHI S, NEGRI E, LA VECCHIA C. Artificial Sweeteners and the Risk of Gastric, Pancreatic, and Endometrial Cancers in Italy. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 2009; 18: 2235-2238.

BRYAN GT, ERTÜRK E, YOSHIDA O. Production of urinary bladder carcinomas in mice by sodium saccharin. Science 1970; 168: 1238-1240.

BUNIN GR, KUSHI LH, GALLAGHER PR, PORKE-ADAMS LB, MC Bride ML, CCAAN A. Maternal diet during pregnancy and its association with medulloblastoma in children: A children's oncology group study (Unites States). Cancer Causes and Control 2005; 16:877-891.

CARTWRIGHT RA, ADIB R, GLASHAN R, GRAY BK. The epidemiology of bladder cancer in West Yorkshire. A preliminary report on non-occupational aetiologies. *Carcinogenesis* 1987; 2: 343-47.

CHOWANIEC J, HICKS MR. Responsive of the rat to saccharin with particular reference to the urinary bladder. *British Journal of Cancer* 1979; 39:355-375.

COHEN SM, ARNOLD LL, EMERSON JL. Safety of saccharin. *AgroFOOD* 2008; 19:24-28.

EFSA. Gutachten auf Ersuchen der Europäischen Kommission bezüglich der 2. Karzinogenitätsstudie der ERF zu Aspartam. *The EFSA Journal* 2009; 945:1-18.

EFSA. Gutachten den Wissenschaftlichen Gremiums AFC über eine neue Langzeitkarzinogenitätsstudie zu Aspartam. *The EFSA Journal* 2006; 356:1-44.

EFSA. EFSA bewertet die Sicherheit von Steviolglycosiden 2010.

FREDERICK CB, DOOLEY KL, KODELL RL, SHELDON WG, KADLUBAR FF. The effect of lifetime sodium saccharin dosing on mice initiated with the carcinogen 2-acetylaminofluorene. *Fundamental and Applied Toxicology* 1989; 12:346-357.

GALLUS S, SCOTTI L, NEGRI E, TALAMINI R, FRANCESCHI S, MONTELLA M, GIACOSA A, DAL MASO L, LA VECCHIA C. Artificial sweeteners and cancer risk in a network of case-control studies. *Annals of Oncology*. 2007; 18:40-44.

GREEN U, SCHNEIDER P, DEUTSCH-WENZEL R, BRUNE H, ALTHOFF J. Syncarcinogenic action of saccharin or sodium cyclamate in the induction of

bladder tumours in MNU-pretreated rats. Food and Cosmetics Toxicology 1980; 6:575-579.

GURNEY JG, POGODA JM, HOLLY EA, HECHT SS, PRESTON-MARTIN S. Aspartame consumption in relation to childhood brain tumor risk: results from a case-control study. Journal of the National Cancer Institute 1997; 89 (14): 1072-1074.

HAGIWARA A, FUKUSHIMA S, KITAORI M, SHIBATA M, ITO N. Effect of three sweeteners on rat urinary bladder carcinogenesis initiated by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine. Gann 1984; 75:763:768.

HARDELL L, MILD KH, PAHLSON A, HALLQUIST A. Ionizing radiation, cellular telephones and the risk of brain tumors. European Journal of Cancer Prevention 2001;10:523-529.

HOWE GR, BURCH JD, MILLER AB, MORRISON B, GORDON P, WELDON L, CHAMBERS LW, FODOR G, WINSOR GM. Artificial sweeteners and human bladder cancer. Lancet 1977; 2: 587.81.

HUFF J, TOMATIS L. Re: Long-term toxicity and carcinogenicity study of cyclamate in nonhuman primates (Takayama. Toxicological Science. 53:33-39). Toxicological Science 2000; 57:186.

ISHII H. Incidence of brain tumors in rats fed aspartame. Toxicology Letters 1981; 7:433-437.

JACOBSON MF, FARBER M, CLAPP R. Re: Long-term Feeding of Sodium Saccharin to Nonhuman Primates: Implications for Urinary Tract Cancer. Journal of the National Cancer Institute 1998; 90:934-936.

JENSON OM, KAMBY C. Intra-uterine exposure to saccharin and risk of bladder cancer in man. International Journal of Cancer 1982; 29: 507-509.

KESSLER II, CLARK JP. Saccharin, cyclamate, and human bladder cancer. No evidence of an association. The Journal of the American Medical Association 1978; 240:349-355.

KONOSHIMA T, TAKASAKI M. Cancer-chemopreventive effects of natural sweeteners and related compounds. Pure and Applied Chemistry 2002; 1309-1316.

LEITENBERGER B. Süßungsmittel. In: Was ist drin? Die Tricks der Industrie bei der Lebensmittelkennzeichnung verstehen und durchschauen (Leitenberger B, Hrsg). Books on Demand GmbH, Norderstedt, 2009; 136.

LIM U, SUBAR AM, MOUW T, HARTGE P, MORTON LM, STOLZENBERG-SOLOMON R, CAMPBELL D, HOLLENBECK AR, SCHATZKIN A. Consumption of aspartame-containing beverages and incidence of hematopoietic and brain malignancies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006; 15:1654-1659.

MANN SW, YUSCHAK MM, AMYES SJ, AUGHTON P, FINN JP. A carcinogenicity study of sucralose in the CD-1 mouse. Food and Chemical Toxicology 2000a; 91-97.

MANN SW, YUSCHAK MM, AMYES SJ, AUGHTON P, FINN JP. A combined chronic toxicity/carcinogenicity study of sucralose in Sprague-Dawley rats. Food and Chemical Toxicology 2000b; 71-89.

MAYHEW DA, COMER CP, STARGEL WW. Food consumption and body weight changes with neotame, an new sweetener with intense taste:

differentiating effects of palatability from toxicity in dietary safety studies. Regulatory Toxicology and Pharmacology 2003; 38: 124-143.

MERKI CM. Zucker gegen Saccharin: zur Geschichte der künstlichen Süßstoffe. Campus Verlag, 1993;

MORRISON AS, M. D, BURING EJ, M.S. Artificial sweeteners and Cancer of the Lower Urinary Tract. The New England Journal of Medicine 1980; 302:537-541.

MÖLLER JENSON O, KNUDSEN JB, SÖRENSEN BL, CLEMMESSEN J. Artificial sweeteners and absence of bladder cancer risk in Copenhagen. International Journal of Cancer 1983; 32: 577-82.

MURASAKI G, COHEN SM. Co-carcinogenicity of sodium saccharin and N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]formamide for the urinary bladder. Carcinogenesis 1983; 4:97-99.

National Toxicology Program . NTP report on the toxicology studies of aspartame (CAS No. 22839-47-0) in genetically modified (FVB Tg.AC hemizygous) and B6.129-Cdkn2atm1Rdp (N2) deficient mice and carcinogenicity studies of aspartame in genetically modified (B6.129-Trp53tm1Brd (N5) haploinsufficient) mice (feed studies). National Toxicology Program Genetically Modified Model Report 2005; 1:1-222.

OLNEY JW, FARBER NB, SPITZNAGEL E, ROBINS LN. Increasing brain tumor rates: is there a link to aspartame. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology 1996; 55:1115-1123.

OSER BL, CARSON S, COX GE, VOGIN EE, STERNBERG SS. Chronic toxicity study of cyclamate: Saccharin (10:1) in rats. Toxicology 1975; 4:385-386.

PRASAD O, RAI G. Induction of papillary adenocarcinoma of thyroid in albino mice by saccharin feeding. *Indian Journal of Experimental Biology* 1986; 24:197-199.

PRICE JM, BIAVA CG, OSER BL, VOGIN EE, STEINFELD J, LEY HL. Bladder tumors in rats fed cyclohexylamine or high doses of a mixture of cyclamate and saccharin. *Science* 1970; 167:1131-1132.

ROE FJC, LEVY SL, CARTER RL. Feeding studies on sodium cyclamate, saccharin and sucrose for carcinogenic and tumour-promoting activity. *Food and Cosmetics Toxicology* 1970; 8:135-145.

ROSENPLENTER K, NÖHLE U. Sensorik und sensorische Eigenschaften von Zuckern und Süßungsmitteln. *Handbuch Süßungsmittel: Eigenschaften und Anwendung* (Rosenplenter K, Nöhle U, Hrsg). Behr's Verlag, ORT, 2007; 1-38.

ROSS JA. Brain tumors and artificial sweeteners? A lesson on not getting soured on epidemiology. *Medical and Pediatric Oncology* 1998; 30:7-8.

SCHOENIG GB, GOLDENTHAL EI, GEIL RG, FRITH CH, RICHTER WR, CARLBORG FW. Evaluation of the dose response and in utero exposure to saccharin in rat. *Food and Chemical Toxicology* 1985; 23:475-490.

SIMON D, YEN S, COLE P. Coffee drinking and cancer of the lower urinary tract. *Journal of the National Cancer Institute* 1975; 54: 587-591.

SOFFRITTI M, BELPOGGI F, DEGLI- ESPOSTI D, LAMBERTINI L, TIBALDI E, RIGANO A. First Experimental Demonstration of the Multipotential Carcinogenic Effects of Aspartame Administered in the Feed to Sprague-Dawley Rats. *Environmental Health Perspectives* 2006; 3:379-385.

SOFFRITTI M, BELPOGGI F, TIBALDI E, DEGLI ESPOSTI D, LAURIOLA M. Life-Span Exposure to Low Doses of Aspartame Beginning during Prenatal Life Increases Cancer Effects in Rats. *Environmental Health Perspectives* 2007;9: 1293-1297.

TAKAYAMA S, SIEBER SM, ADAMSON RH, THORGEIRSSON UP, DALGARD DW, ARNOLD LL, CANO M, EKLUND S, COHEN SM. Long-term Feeding of Sodium Saccharin to Nonhuman Primates: Implications for Urinary Tract Cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 1998; 90:19-25.

TAKAYAMA S, RENWICK A. G, JOHANNSON S. L, THORGEIRSSON U. P, TSUTSUMI M, DALGARD D. W, SIEBER S. M. Long-Term Toxicity and Carcinogenicity Study of Cyclamate in Nonhuman Primates. *Toxicological Sciences* 2000; 53: 33-39.

TOYODA K, MATSUI H, SHODA T, UNEYAMA C, TAKADA K, TAKAHASHI M. Assessment of the carcinogenicity of stevioside in F344 rats. *Food and Chemical Toxicity* 1997; 597-603

WEIHRAUCH MR, DIEHL V. Artificial sweeteners- do bear a carcinogenic risk? *Annals of Oncology* 2004; 10:1460-1465.

WEST RW, SHELDON WG, GAYLOR DW, ALLEN RR, KADLUBAR FF. Study of sodium saccharin co-carcinogenicity in the rat. *Food and Chemical Toxicology* 1994; 32:207-13.

WYNDER EL, GOLDSMITH R. The epidemiology of bladder cancer: a second look. *Cancer* 1977; 40:1246-68.

WYNDER EL, STELLMAN SD. Artificial sweeteners use and bladder cancer: a case control-study. *Science* 1980; 1214-1216.

XILI L, CHENGIJIAN Y B, ERYI X, REIMING S, YUENGMING W, HAODONG S, ZHIYIAN H. Chronic oral toxicity and cancerogenicity study of stevioside in rats. Food and Chemical Toxicity 1992; 957-965.

YAMADA A, OHGAKI S, NODA T, SHIMIZU M. Chronic toxicity study of dietary Stevia extraxts in F344 rats. Journal of the Food Science and Hygiene Society of Japan 1985; 26: 169-183.

YU Y, HU J, WANG PP, ZOU Y, QI Y, ZHAO P, XE R. Risk factors for bladder cancer: a case-control study in northeast China. European Journal of Cancer Prevention 1998; 6:363-369.

Elektronische Datenquellen

Beleo Palatinit:

http://www.beneo-palatinit.com/de/Intense_Sweeteners/Products/Cyclamate/

Zugegriffen am 12.09.2010

Datenbank Zusatzstoffe:

http://www.zusatzstoffe-online.de/zusatzstoffe/294.e954_saccharin.html

http://www.zusatzstoffe-online.de/zusatzstoffe/292.e952_cyclamat.html

Zugegriffen am 17.6.2010

Deutsches grünes Kreuz: <http://dgk.de/meldungen/efsa-gutachten-ebnet-weg-fuer-eu-zulassung-von-stevia.html>

Zugegriffen am 30.11.2010

EFSA: <http://www.efsa.europa.eu/de/scdocs/doc/1537.pdf>

<http://www.efsa.europa.eu/de/faqs/faqaspartame.htm>

Zugegriffen am 25.11.2010

Freestevia: <http://www.freestevia.de/what/what.html>

Zugegriffen am 30.11.2010

WHO: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v50je02.htm>

<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v35je11.htm>

Zugegriffen am 18.08.2010

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name: Claudia Bauer

Geburtsdatum: 02.04.1982

Geburtsort: Wien

Staatsbürgerschaft: Österreich

Schulbildung:

1988-1992: VS Notre Dame de Sion, 1070 Wien

1992-1996: BG/BGRG 8 Albertgasse, 1080 Wien

1996-2001: RG/WRG 8 Feldgasse, 1080 Wien (Matura mit Auszeichnung)

Seit Okt. 2001: Studium der Ernährungswissenschaften an der
Hauptuniversität Wien

Praktika:

Juni/Juli 2007: Verlag Hanreich, 1060 Wien

Oktober 2007: Wilhelminenspital (Labor für Krebsforschung), 1160 Wien