



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

Stevia in der Humanernährung

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Naturwissenschaften (Mag. rer. nat.)

Verfasserin:	Veronika Kasenbacher
Matrikelnummer:	0307175
Studienkennzahl (lt. Studienblatt):	A 474
Studienrichtung (lt. Studienblatt):	Diplomstudium Ernährungswissenschaften
Betreuerin:	Ass.-Prof. Mag. Dr. Petra Rust

Wien, 2011

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	VI
Abkürzungsverzeichnis.....	VII
1. Einleitung und Fragestellung	1
2. Stevia rebaudiana Bertoni	3
2.1. Botanik	3
2.2. Geschichte und Verbreitung.....	6
2.3. Ursprungsgebiet.....	9
2.4. Anbau	10
2.5. Chemische Struktur und Inhaltsstoffe	14
2.5.1. „Süßstoffe“ aus Stevia rebaudiana.....	14
2.5.2. Weitere Inhaltsstoffe	15
2.6. Rechtliche Grundlage: Situation in der EU und in anderen Ländern	17
2.6.1. Rechtliche Situation in Japan	17
2.6.2. Rechtliche Situation in den USA	17
2.6.3. Rechtliche Situation in Europa	18
2.7. Interesse verschiedener Industriebranchen	19
3. Einsatz in der Humanernährung	21
3.1. Süßstoffe	21
3.1.1. Süßwirkung.....	21
3.1.2. Zulassung	22
3.1.3. Hochintensive Süßstoffe	22
3.1.3.1. Süßstoffe synthetischer Herkunft	23

3.1.3.2. Süßstoffe natürlicher Herkunft	27
3.1.4. Stevia als Süßstoff	28
3.1.4.1. Rebiana, ein hochreines Rebaudiosid A	29
3.1.4.2. Süßstoff Stevia.....	32
3.2. Pharmakokinetik und Metabolismus	34
3.3. Toxizität	42
3.3.1. Kanzerogenität	42
3.3.2. Studie zur akuten Toxizität	45
3.3.3. Studie zur subchronischen Toxizität von Rebaudiosid A.....	46
3.3.4. Fruchtbarkeit und Teratogenität	47
3.3.5. Genetische Toxikologie/Genotoxizität	51
3.3.6. Höhe der Aufnahme des hochintensiven Süßstoffs Rebaudiosid A.....	53
3.4. Erkrankungen auf die eine positive Wirkung ausgeübt werden könnte.....	54
3.4.1. Übergewicht und Adipositas	54
3.4.1.1. Definition	54
3.4.1.2. Begleit- und Folgeerkrankungen	55
3.4.2. Diabetes mellitus Typ 2	56
3.4.2.1. Definition	57
3.4.2.2. Folgeerkrankungen	59
3.4.3. Hypertonie	59
3.4.3.1. Diagnostik und Klassifikation des Blutdruckes	59
3.4.3.2. Begleit- und Folgeerkrankungen	60
3.4.4. Metabolisches Syndrom	61
3.4.4.1. Definition	61
3.4.4.2. Folgeerkrankungen	62

3.4.5. Phenylketonurie	62
3.5. Mögliche positive Wirkung von <i>Stevia rebaudiana</i>	63
3.5.1. Hyperlipidämie	63
3.5.2. Diabetes mellitus Typ 2	64
3.5.3. Antihypertensive Wirkung	70
3.6. Weitere positive Wirkungen von <i>Stevia rebaudiana</i>	74
3.6.1. Anti-Rotavirus Aktivität	74
3.6.2. Entzündungshemmende und immunmodulierende Wirkung	74
3.6.3. Bakterizide Wirkung	75
3.6.4. Chemopräventive Wirkung	75
3.6.5. Antioxidative Wirkung	76
3.6.6. Kariogenes Potential und Wirkung auf die Plaquebildung	76
3.6.7. Antiamnestische Wirkung	77
3.7. Verwendungsmöglichkeiten	77
3.7.1. Lebensmittelindustrie	78
3.7.2. Pharmazeutische Industrie	79
3.7.3. Landwirtschaft	79
3.8. Produktentwicklung in der Lebensmittelindustrie und die Verbrauchererwartung	79
3.9. Der Markt für süßstoffhaltige Erfrischungsgetränke	80
3.10. Auswahl an Produkten	81
3.10.1. Erfrischungsgetränk Pfirsichsaft	81
3.10.2. Erfrischungsgetränk Pfirsichnektar	81
3.10.3. Süße Milchprodukte	82
3.10.4. Dörrobst	82
3.10.5. Light-Ketchup	82

3.10.6. Kalorienreduzierte Schokolade	82
4. Schlussbetrachtung	84
5. Zusammenfassung	89
6. Summary.....	90
7. Literaturverzeichnis	91
Lebenslauf.....	109

Abbildungsverzeichnis

Abb. 2.1.1 Stevia Rebaudiana Bertoni [SUTTAJIT et al., 1993]

Abb. 2.1.2 Wurzelstock von Stevia rebaudiana [KIENLE, 1993a]

Abb. 2.1.3 Zeichnung eines Blütenköpfchens, der Blüte und des Fruchtstandes [KIENLE, 1993a]

Abb. 2.1.4 Zeichnung der Achäne [KIENLE, 1993a]

Abb. 2.3.1 Ursprungsgebiet von Stevia rebaudiana [KIENLE, 1993b]

Abb. 2.4.1 Weltweiter Anbau von Stevia rebaudiana (Stand Juni 2009) [KIENLE, 2010b]

Abb. 2.5.1.1 Chemische Konfiguration des Steviols und seiner Derivate [MAIER und HUBER, 2010]

Abb. 3.1.3.1 Übersicht über die hochintensiven Süßstoffe [SASS, 2010]

Abb. 3.1.3.1.1 Acesulfam-K [EBERMANN und ELMADFA, 2008]

Abb. 3.1.3.1.2 Aspartam [EBERMANN und ELMADFA, 2008]

Abb. 3.1.3.1.3 Cyclamat [EBERMANN und ELMADFA, 2008]

Abb. 3.1.3.1.4 Neotam [EBERMANN und ELMADFA, 2008]

Abb. 3.1.3.1.5 Saccharin [EBERMANN und ELMADFA, 2008]

Abb. 3.1.3.1.6 Sucralose [EBERMANN und ELMADFA, 2008]

Abb. 3.1.3.2.1 Neohesperidin-Dihydrochalcon [EBERMANN und ELMADFA, 2008]

Abb. 3.1.4.1.1 Vergleich der Dosis-Wirkungs-Kurve von Rebaudiosid A und Aspartam in Wasser bei Raumtemperatur – Wirkdosis (Linien) mit $\pm 10\%$ Bereich (schattierte Flächen) [PRAKASH et al., 2008]

Abb. 3.2.1 Metabolismus von Rebaudiosid A und Steviosid [WHEELER et al., 2008]

Abb. 3.2.2 Theoretischer Weg von mit der Nahrung aufgenommenen Steviosid zu Steviolglucuronid [mod. nach Geuns et al., 2006]

Abb. 3.2.3 Abbau von Steviosid und Ausscheidung als Steviolglucuronid (SAG) [MAIER und HUBER, 2010]

Abb. 3.7.1 Steviaprodukte und deren möglicher Einsatz in verschiedenen Branchen [SHEVCHENKO et al., 2010]

Tabellenverzeichnis

Tab. 2.4.1 Anbauanforderungen von *Stevia rebaudiana* [KIENLE, 2010b]

Tab. 2.4.2 Anbautechnik für *Stevia rebaudiana* [KIENLE, 2010b]

Tab. 2.4.3 *Stevia* Produktivität in verschiedenen klimatischen Zonen [KIENLE, 2010b]

Tab. 2.5.2.1 Fettsäurezusammensetzung (g/100g) des *Stevia*-Blattöls [TADHANI und SUBHASH, 2006]

Tab. 3.1.4.1 Unterschiedliche Süßkraft der Steviolderivate [SHEVCHENKO et al., 2010]

Tab. 3.1.4.1.1 Verwendungsmenge von *Rebiana* in verschiedenen Produkten [mod. nach PRAKASH et al., 2010]

Tab. 3.3.1.1 Übersicht über chronische Toxizitäts- bzw. Kanzerogenitätsstudien an Ratten mit Steviosid [MAIER und HUBER, 2010]

Tab. 3.4.1.1.1 Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI (nach WHO, 2008) [WHO, 2011]

Tab. 3.4.2.1.1 Differenzialdiagnostische Kriterien für Typ-1- und Typ-2-Diabetes bei Diagnosestellung [KERNER und BRÜCKEL, 2009]

Tab. 3.4.2.1.2 Diagnostische Kriterien für Diabetes mellitus [KERNER und BRÜCKEL, 2009]

Tab. 3.4.3.1.1 Einteilung des Blutdruckes [SLANY et al., 2007]

Tab. 3.5.2.1 Physiologische Wirkungen von Steviol und Steviosid, sowie Extrakten aus *Stevia rebaudiana* [mod. nach MAIER und HUBER, 2010]

Abkürzungsverzeichnis

ADI	Acceptable Daily Intake (Erlaubte Tagesdosis)
BMI	Body Mass Index (Körpermasseindex)
CHL	Chinese Hamster Lung (Lunge des chinesischen Hamsters)
DOCA	Desoxy-Cortico-Steron-Acetat
E	Europa, E-Nummer
EC	European Commission (Europäische Kommission)
EFSA	European Food Safety Authority (Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit)
EG	Europäische Gemeinschaft
ESI	Elektrospray-Ionisation
EU	Europäische Union
FAO	Food and Agriculture Organization (Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation)
FDA	Food and Drug Administration (US-amerikanische Behörde für Lebensmittel- und Arzneimittelsicherheit)
HDL	High Density Lipoprotein
IR	Infrarot
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
KG	Körpergewicht
LC	Liquid Chromatography (Flüssigchromatographie)
LD	Letale Dosis
LDL	Low Density Lipoprotein
MS	Massenspektrometrie
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (Kernspinresonanz)
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
NOEL	No Observed Effect Level
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
ppm	parts per million
RP-HPLC	Reversed Phase-High Performance Liquid Chromatography (Umkehrphasenchromatographie)

SCF	Scientific Committee on Food (Wissenschaftlicher Lebensmittelausschuss)
S9	Supernatant (Überstand), Zentrifugation bei 9.000 g
T ₃	Trijodthyronin
T ₄	Thyroxin
TS	Trockensubstanz
USA	United States of America
US	United States
UV	Ultraviolett
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

1. Einleitung und Fragestellung

Die Pflanze *Stevia rebaudiana* Bertoni gelangt immer wieder in die Schlagzeilen. Ihr werden viele positive Eigenschaften nachgesagt. Sie hat nahezu keine Kalorien, schmeckt aber süß, soll den Blutdruck und den Blutzuckerspiegel senken und plaquehemmende Wirkung besitzen. Zudem soll *Stevia* entzündungshemmend, immunmodulierend, bakterizid, chemopräventiv und antioxidativ wirken.

Was ist *Stevia rebaudiana* überhaupt? Ist diese kleine Pflanze, die in Paraguay beheimatet ist, wirklich eine „Wunderpflanze“, eine gesunde Alternative zu Zucker und wirksam bei diversen Erkrankungen? Können Diabetiker, Übergewichtige und Hypertoniker bedenkenlos Steviaprodukte konsumieren und hätten diese vielleicht sogar eine positive Wirkung auf ihre Gesundheit?

Die Zulassung für *Stevia rebaudiana* wurde hinsichtlich einer Verwendung als Lebensmittel oder Lebensmittelzusatzstoff in der EU bisher nicht erteilt. Es fällt unter die Novel Food Verordnung. Es gab bis Anfang 2010 immer wieder Bedenken bezüglich der Sicherheit von *Stevia*. Ist es also wirklich so gesund wie von seinen Befürwortern behauptet wird oder gibt es gesundheitliche Bedenken?

Die indigenen Völker aus Paraguay und Brasilien verwenden *Stevia* schon sehr viele Jahre als Süßungsmittel und Medizin. Auch die asiatischen Länder, vor allem Japan, schwören auf seine Süßkraft. Hat *Stevia* das Potential sich letztendlich auch in Europa durchzusetzen?

Ist es überhaupt möglich Produkte mit diesem „natürlichen“ Süßstoff herzustellen und somit den Zucker oder andere, vor allem künstliche, Süßstoffe zu ersetzen? Können mit *Stevia* entsprechend gute Produkteigenschaften und Geschmacksergebnisse erzielt werden?

Ziel dieser Diplomarbeit ist es Antworten auf all diese Fragestellungen durch Evaluierung der wissenschaftlichen Daten zu finden, sowie die auch in Europa immer bekannter werdende Pflanze *Stevia rebaudiana* Bertoni vorzustellen und ihr mögliches Potential aufzuzeigen.

2. Stevia rebaudiana Bertoni

2.1. Botanik

Stevia rebaudiana Bertoni gehört zur Familie der Korbblütler (Asteraceae oder Compositae). Die Pflanze ist in Paraguay beheimatet, im Tal von Rio Monday. Der bevorzugte Lebensraum ist ein sandiger Erdboden in Wassernähe. [KATAYAMA et al., 1976 zit. nach RAY, 2008] Die Steviapflanze kann in der freien Natur bis zu 65 cm hoch wachsen. Es ist eine kleine, strauchige und perennierende Pflanze. [ROBINSON, 1930 zit. nach RAY, 2008]



Abb. 2.1.1 Stevia Rebaudiana Bertoni [SUTTAJIT et al., 1993]

Sie besitzt einen perennen Wurzelstock. Dieser besteht aus einem Wurzelhals, aus dem alle Wurzeln entspringen. Eine Ausbildung von Feinwurzeln erfolgt kaum. Die Wurzeln dringen meistens circa 15 cm tief in den Boden ein. Die Triebe entwickeln sich zu Beginn einer neuen Vegetationsperiode aus dem Wurzelhals. Der oberirdische Pflanzenteil ist annuell. [KIENLE, 1993a]



Abb. 2.1.2 Wurzelstock von *Stevia rebaudiana* [KIENLE, 1993a]

Die Blätter sind hell- bis dunkelgrün, gegenüberliegend angeordnet, 5-8 cm lang und 2-3 cm breit. Eiförmige, elliptische bis zu rautenförmige Blattformen sind möglich. Oberwärts ist die Blattform allerdings mehr lanzettlich. Die Kerbung des Blattrandes und die Gestaltung der Blattbasen sind unterschiedlich. [KIENLE, 1993a] Die Struktur der Pflanzenhaare an der Blattoberfläche hat zwei unterschiedliche Größen - eine große von 4-5 μm und eine kleine von 2,5 μm . [SHAFFERT und CHETOBAR, 1994b zit. nach BRANDLE et al., 1998]

Die Blüten sind 7-15 mm groß, weiß und in einem unregelmäßigen Blütenstand angeordnet. [ROBINSON, 1930 zit. nach RAY, 2008] Die Blütenköpfchen sind homogam, meist 5-blütig und sie besitzen eine schmal zylindrische 5-6 blättrige Hülle, die ungefähr 1 cm lang ist. Ein Seitentrieb erster Ordnung kann zwischen 10 und ungefähr 200 Köpfchen haben. Die Frucht ist 4- bis 5-kantig, lang und dünn. [KIENLE, 1993a]

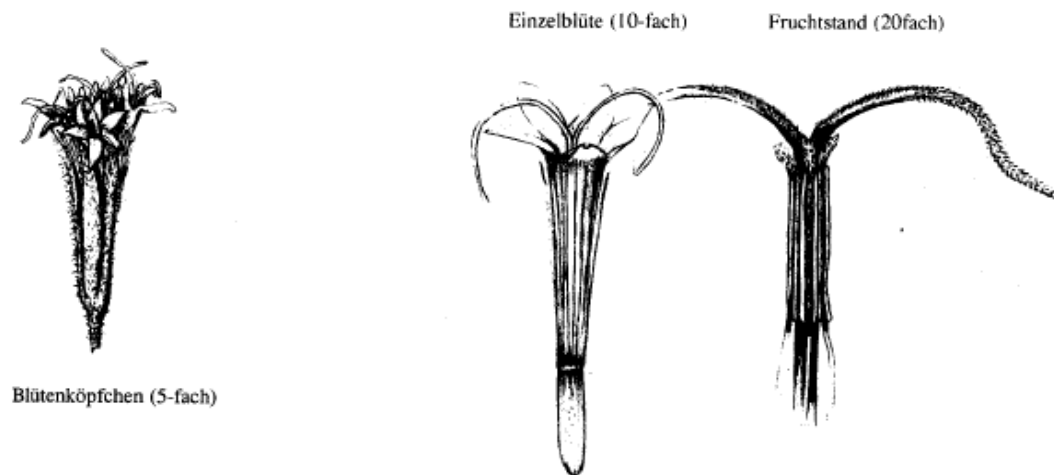


Abb. 2.1.3 Zeichnung eines Blütenköpfchens, der Blüte und des Fruchtstandes
[KIENTLE, 1993a]

Der Same ist eine Achäne (Schließfrucht) mit einer federartigen Haarkrone. [ROBINSON, 1930 zit. nach RAY, 2008] Er ist angiosperm, ca. 3 mm lang, länglich abgeflacht geformt und hat am Ende einen Pappus. Die Bestäubung erfolgt größtenteils durch den Wind, allerdings ist sie vor allem während der Blütezeit auch durch Insekten möglich. [KIENTLE, 1993a]

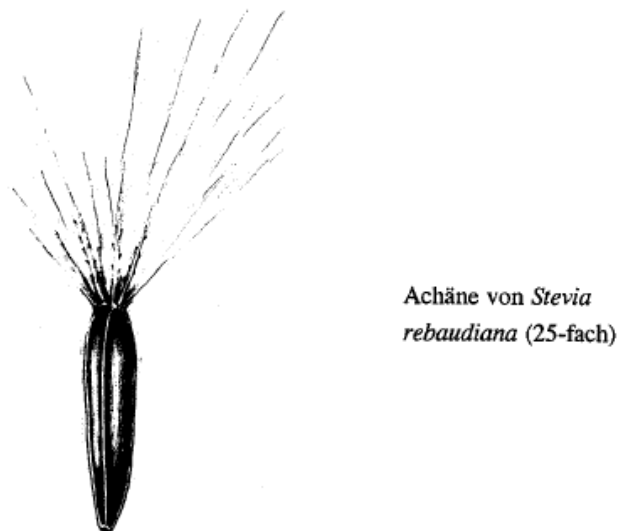


Abb. 2.1.4 Zeichnung der Achäne [KIENTLE, 1993a]

Stevia ist eine Kurztagpflanze mit einer kritischen Tageslänge von ungefähr 13 Stunden. [BRANDLE et al., 1998] Die Fortpflanzungsanatomie der männlichen

und weiblichen Gametophyten ist für Bedecktsamer typisch. [SHAFFERT und CHETOBAR, 1992, 1994a zit. nach BRANDLE et al., 1998] Stevia ist diploid und hat 11 Chromosomenpaare, was charakteristisch für die meisten der südamerikanischen Mitglieder dieser Pflanzenart ist. [FREDERICO et al., 1996]

2.2. Geschichte und Verbreitung

Steviablätter sind schon lange, bevor sie in der wissenschaftlichen Literatur erwähnt werden, verwendet worden. Die Einheimischen aus Paraguay und Brasilien nutzen sie. [LEE, 1979; SOEJARTO, 2002 zit. nach CARAKOSTAS et al., 2008] Bei ihnen ist die Pflanze unter dem Namen Kaà hê-ê bekannt. [BERTONI, 1899, 1905 zit. nach WOOD et al., 1955]

Moisés Santiago Bertoni entdeckte die Pflanze, klassifizierte sie 1899 botanisch und benannte sie anfänglich *Eupatorium rebaudianum*. Später erkannte Bertoni, dass die seltene Pflanze zu der Gattung *Stevia* gehört. Der Name wurde 1905 zu *Stevia rebaudiana* Bertoni geändert. So heißt die Pflanze bis heute. [BERTONI, 1899, 1905 zit. nach WOOD et al., 1955] Den Beinamen *rebaudianum* gab Bertoni der Pflanze, da er damit den paraguayischen Chemiker Oviedo Rebaudi ehren wollte. Dieser war der Erste, der den Süßstoff der Pflanze untersucht hat. [KIENLE, 2010a] Allerdings kennt man *Stevia* auch unter anderen Bezeichnungen wie Honigblatt, süßes Blatt aus Paraguay, Süßblatt, süßes Kraut, Heilkraut, Zuckerblatt und Honigpflanze. Diese Namen erhielt *Stevia* hauptsächlich aufgrund seiner Süße. [CARAKOSTAS et al., 2008]

In Paraguay begann man schon 1908 mit dem Anbau von *Stevia*. Den Einzug nach Europa verpasste *Stevia* zweimal. Vor dem ersten Weltkrieg wollte die deutsche Reichswehr bei ihren Soldaten Maté-Tee mit *Stevia* als Süßungsmittel einsetzen. Die Ausdauer der Soldaten sollte gesteigert werden. Daher führte das Reichsgesundheitsamt Versuche mit *Stevia* durch. Der erste Weltkrieg kam jedoch dazwischen. [KIENLE, 2010a]

Die ersten chemischen Untersuchungen kann man also auf 1908 datieren. Rasenack begann die Blätter mit heißem Alkohol zu behandeln. Er isolierte ein kristallines Glucosid. [RASENACK, 1908 zit. nach WOOD et al., 1955] Dieterich stellte 1909 weitere Forschungen an. Er fand bei seinen Untersuchungen zwei Substanzen in den Blättern. Die eine war kristallin und in Alkohol löslich. Er nannte sie Eupatorin. Die zweite war amorph und nicht in Alkohol löslich. Er bezeichnete sie als Rebaudin. [DIETERICH, 1909 zit. nach WOOD et al., 1955] 1931 kam man zu einem Durchbruch. *Stevia rebaudiana* Bertonii wurde von Bridel und Lavieille neu untersucht. Sie entdeckten ein Glykosid, das ungefähr 300-mal süßer als Zucker ist. Sie nannten es Steviosid. Dieselben Autoren fanden in *Stevia* ein Aglykon, das sie Steviol nannten. [BRIDEL und LAVIEILLE, 1931 zit. nach WOOD et al., 1955]

In Großbritannien gab es während des zweiten Weltkriegs Anbauexperimente in Cornwall und Devon. Die Briten wollten anstelle von Zucker und anderen Süßstoffen *Stevia* einsetzen, denn durch die deutsche U-Boot-Blockade waren diese Ressourcen beinahe aufgebraucht. Allerdings scheiterte dieser zweite Versuch der Etablierung von *Stevia* auch, da das Projekt nach dem Krieg nicht weiter fortgeführt wurde. [KIENLE, 2010a]

1952 hat sich die chemische Struktur von Steviosid etabliert. Es ist ein Glykosid bestehend aus drei Glukosemolekülen und einem Aglykon, Steviol. [WOOD et al., 1955; WOOD und FLETCHER, 1956 zit. nach BARRIOCANAL et al., 2008] In den 1970er Jahren erforschte man die chemische Struktur von *Stevia* weiter und es gelang andere Komponenten zu isolieren. Eine davon war Rebaudiosid A. Man stellte eine noch höhere Süßkraft als bei Steviosid fest. [KOHDA et al., 1976 zit. nach BARRIOCANAL, 2008]

Als der Süßstoff Saccharin in den 1970er Jahren aus Japan verbannt wurde, suchte man dort eine Alternative dafür. Man fand sie in den *Stevia*-Süßstoffen. [CARAKOSTAS et al., 2008] Die ersten Steviaprodukte sind im Jahr 1975 in

japanischen Supermärkten verkauft worden. Der Erfolg war groß. [KIENLE, 2010a] Seither wird Stevia in Japan mehr als in allen anderen Ländern verwendet.

In Nordamerika und Europa ist Stevia in den 1970er und 1980er Jahren in diversen Gesundheitsgeschäften verkauft worden. [CARAKOSTAS et al., 2008] Allerdings hat die US FDA mehrere Versuche Stevia als Lebensmittelzusatz zu vertreiben verhindert. Steviablätter und –extrakte waren nur als diätetische Naturprodukte (Supplemente) in den USA erlaubt. [FDA, 1995] Auch in Kanada durften Steviaprodukte nur als solche verkauft werden. [POL et al., 2007] Laut FDA und SCF war die Sicherheitsfrage noch nicht eindeutig geklärt. Die Europäische Kommission hat im Jahr 2000 Stevia und die Stevioside ebenfalls nicht als alternativen Süßstoff zugelassen. Auch sie sah Unstimmigkeiten zwischen den Studien, welche die Sicherheit Stevias betreffen. [POL et al., 2007]

In manchen Ländern wurde Stevia als Süßstoff allerdings erlaubt. Dazu zählen unter anderen Japan, Brasilien, China, Korea und Paraguay. Steviablätter sind in wenigen anderen Ländern, wie zum Beispiel Israel und Thailand, zum Verkauf als Nahrungsmittel genehmigt, aber nicht als gereinigtes, aufbereitetes Extrakt zugelassen. [CARAKOSTAS et al., 2008]

JECFA hat im Jahr 2004 für die Steviolglykoside temporäre Spezifikationen und einen temporären ADI von 0-2 mg/kg Körpergewicht/Tag festgelegt. [CARAKOSTAS et al., 2008] 2008 hat JECFA den ADI der Steviolglykoside auf 4 mg/kg Körpergewicht/Tag erhöht. [FAO, 2008]

In der Schweiz wurde der Stevia-Süßstoff am 20.8.2008 zugelassen. Sie ist somit das erste europäische Land, in dem es eine Zulassung gab. Im selben Jahr zog die USA am 18.12. nach. In Frankreich ist am 26.8.2008 für zwei Jahre eine Ausnahmeregelung geschaffen worden. In den anderen EU-Ländern

sind diverse Steviaprodukte erhältlich. Sie dürfen allerdings nicht als Lebensmittel oder Lebensmittelzusatzstoff deklariert werden. [KIENLE, 2010a]

Anfang 2010 gab es von der EFSA schlussendlich eine positive Bewertung zur Sicherheit von Steviolglykosiden. Somit könnte es zu einer baldigen Zulassung in der EU kommen.

2.3. Ursprungsgebiet

Die natürliche Heimat von Stevia ist das semi-humide, subtropische Klima im 22. bis 23. südlichen Breitengrad und 55. bis 56. westlichen Längengrad. [KIENLE, 1993b]



Abb. 2.3.1 Ursprungsgebiet von Stevia rebaudiana [KIENLE, 1993b]

In dieser Region gibt es einen Jahresniederschlag von 1500 bis 1800 mm und eine Jahresdurchschnittstemperatur von 21°C. Die Temperaturextreme reichen von -6°C bis +43°C. Zwischen Tag und Nacht können die Temperaturunterschiede mehr als 10°C betragen. Bodenfrost tritt nicht auf. [KIENLE, 1993b]

2.4. Anbau

Stevia rebaudiana hat gewisse Anbauanforderungen. Bei zu großen jährlichen Wetterschwankungen ist der Ertrag sehr gering. Dies ist in Ländern nördlich des Breitengrades 45°N der Fall. In 120 der 192 Staaten der Welt ist ein wirtschaftlicher Anbau möglich. [KIENLE, 2010b]

Anbaufaktoren	Anbauanforderungen
Boden	Eher leichte Böden, keine schweren Böden pH < 7,0 besser; pH > 7,5 eher ungeeignet; hoher Calciumgehalt im Boden ist kritisch
Temperatur	Wachstum > 25°C Temperaturen bis zu 49°C ist kein Problem für das Überleben der Pflanzen; Temperaturen < -3°C führt zum Absterben
Luftfeuchtigkeit	Hohe Luftfeuchtigkeit befördert Blattkrankheiten; heiße trockene Klimate sind besser
Versalzungsgrad des Bodens	In Kombination mit einem hohen Calciumgehalt im Boden wird das Pflanzenwachstum beeinträchtigt

Tab. 2.4.1 Anbauanforderungen von *Stevia rebaudiana* [KIENLE, 2010b]

Zurzeit erfolgt circa 88% des Anbaus in China und 10% in Paraguay. Argentinien, Indien, Australien, Kenia und andere Länder wollen nachziehen und *Stevia* ebenfalls in größerem Umfang anbauen. Dadurch erhoffen sie sich hohe Marktanteile. In der Europäischen Union ist ein kommerzieller Anbau noch nicht möglich. Dafür muss die EU-Kommission zuerst eine Zulassung erteilen. Vorher ist keine wirtschaftliche Grundlage gegeben. Allerdings gibt es in

verschiedenen Regionen der Europäischen Union einen Versuchsanbau, welcher gute Ergebnisse erzielt. [KIENLE, 2010b]

Wie viel *Stevia rebaudiana* weltweit tatsächlich angebaut wird, lässt sich nur abschätzen, da Statistiken fehlen. Die Angaben der Firmen, die Steviolglykoside herstellen, entsprechen eher ihren gewünschten Produktionszielen in der Zukunft. Abb. 2.4.1 zeigt den Stand des weltweiten Anbaus von *Stevia* im Juni 2009 und inwieweit der Anbau bis zum Jahr 2012 ansteigen könnte. [KIENLE, 2010b]

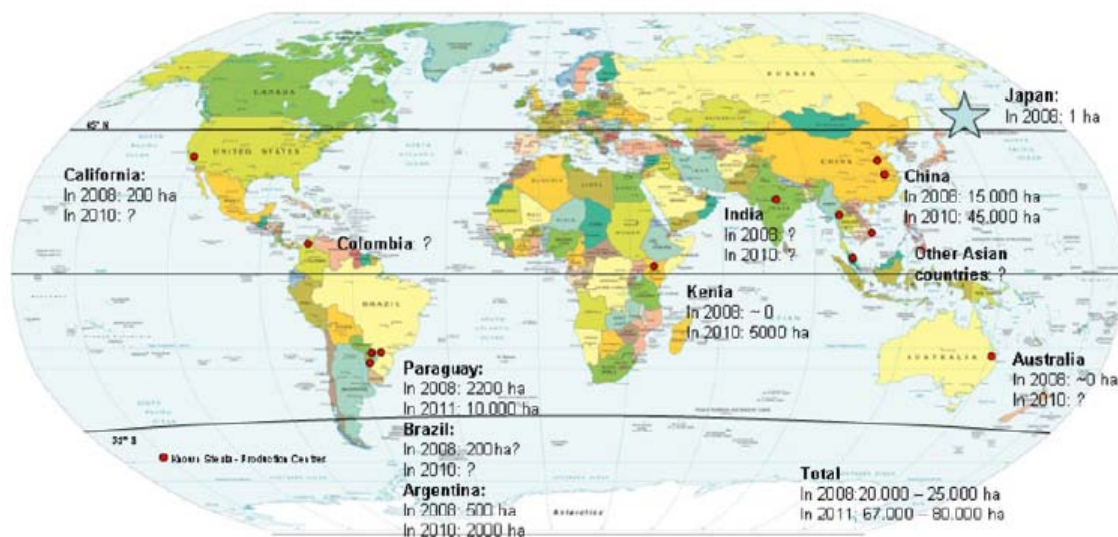


Abb. 2.4.1 Weltweiter Anbau von *Stevia rebaudiana* (Stand Juni 2009) [KIENLE, 2010b]

Stevia rebaudiana kann erfolgreich in verschiedenen Klimagebieten weltweit angebaut werden. Das Wachstum ist bei unterschiedlichen Anbaubedingungen möglich. Bei einem *Stevia*-Anbau muss auf die Anbautechnik geachtet werden. In den verschiedenen Klimazonen müssen andere Techniken eingesetzt werden. [KIENLE, 2010b]

Parameter	Tropische Klimazonen	Subtropische Klimazonen	Mediterrane Klimazone
Schädlingskontrolle	ja	ja	Nach 20 Jahren bislang kein Problem
Anwendung von Fungiziden	ja	ja	Heiße und trockene Sommer sind kein Problem
Anwendung von Herbiziden	Konstante Anwendung von Herbiziden oder Handarbeit	Vor- und Nachauflaufherbizide oder Handarbeit	Vorauflaufherbizide und mechanische Unkrautbekämpfung
Bewässerung	In der trockenen Jahreszeit ist Bewässerung notwendig	In der trockenen Jahreszeit ist Bewässerung notwendig	ca. 178 mm Zusatzwasserbedarf

Tab. 2.4.2 Anbautechnik für *Stevia rebaudiana* [KIENLE, 2010b]

Auch das phänologische Wachstumsverhalten zeigt deutliche Unterschiede. *Stevia rebaudiana* ist eine typische Kurztagpflanze. Die kritische Tageslänge ist unter 13,5 Stunden. In tropischen Gebieten beginnt die Blüte ungefähr alle 7-8 Wochen. 5-6 Schnitte pro Jahr sind möglich. Die nutzbare Vegetationszeit in subtropischen Anbaugebieten ist geringer. Oft beträgt sie nur 3 bis 4 Monate im Jahr. Ideale Bedingungen herrschen dagegen in mediterranen Gebieten. Es gibt meist lange und warme Sommer. Die Böden dürfen keinen alkalischen pH-Wert aufweisen, da diese den Ertrag reduzieren. Die Salinität darf ebenfalls nicht zu hoch sein. Diese Bedingungen beschränken den Anbau in mediterranen Gebieten. [KIENLE, 2010b]

Die Produktivität von *Stevia rebaudiana* hängt von der Tageslänge und von der Temperatur ab. Eine höhere Wachstumsgeschwindigkeit und eine höhere Bildungsgeschwindigkeit neuer Blattpaare werden unter Langtagbedingungen erreicht. Der Ertrag ist erhöht. Im Ursprungsland Paraguay herrschen Kurztagbedingungen. Die Temperaturverhältnisse sind zwar ungefähr gleich, aber trotzdem ist der Ertrag geringer. Ein Wachstum von *Stevia rebaudiana* erfolgt bei Temperaturen über 12°C. Liegen die Durchschnittstemperaturen über 18°C, ist ein schnelleres Wachstum zu verzeichnen. Für die Stevia-Süßstoffbildung ist zusätzlich die eingestrahelte Energiesumme entscheidend. Je höher sie ist, umso höher ist die Bildung der Süßstoffe. Allerdings muss hier auch darauf geachtet werden, um welche Züchtung es sich handelt. [KIENLE, 2010b]

Produktivitätsfaktoren	Tropische Klimazonen	Subtropische Klimazonen	Mediterrane Klimazone
Vegetationszeit	Kurztagsbedingungen, Blühstart alle 8 Wochen = 5–6 Schnitte pro Jahr	Kurztagsbedingungen, Vegetationsperiode bis zu 4 Monate	Langtagsbedingungen, Vegetationsperiode bis zu 6 Monaten
Blatt-Ertrag (kg/ha)	bis zu 6 Tonnen/ha	ca. 4 Tonnen/ha	bis zu 6 Tonnen/ha
Süßstoffbiosynthese	Landsorten ~5–10% genetisch modifizierte <i>Stevia</i> -Pflanzen: 10–12%	Landsorten ~5–10% genetisch modifizierte <i>Stevia</i> -Pflanzen: 12–22%	Landsorten ~15%
Süßstoff-Ertrag (kg/ha)	300–600 kg/ha	200–500 kg/ha bis zu 800 kg/ha (?)	600–700 kg/ha bis zu 1000 kg/ha bei hervorragenden Anbaubedingungen

Tab. 2.4.3 *Stevia* Produktivität in verschiedenen klimatischen Zonen [KIENLE, 2010b]

Eine Vermehrung von *Stevia rebaudiana* erfolgt hauptsächlich über drei unterschiedliche Methoden: über Saatgut, vegetativ durch Triebe und über *in vitro* Kultur. Bei einer Vermehrung mittels Saatgut ist die Keimungsrate der Samen aber äußerst unergiebig (15-30%) und langsam. [SHEVCHENKO et al., 2010] Eine Vermehrung durch Klonen ist ebenfalls möglich. Allerdings ist sie nur für eine kleine Produktion geeignet, weil die Laborkosten zumeist hoch sind. Für eine große Produktion ist diese Methode wirtschaftlich nicht rentabel. [BRANDLE et al., 1998]

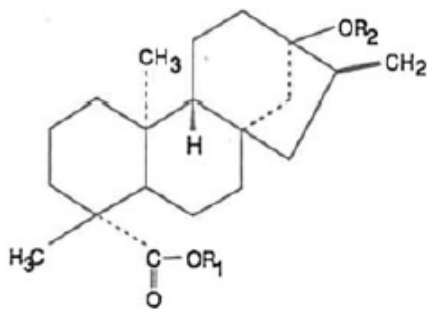
Ein Anbau ist sowohl im Freiland als auch im Gewächshaus möglich. In Italien, Portugal, Deutschland und Spanien laufen Anbauversuche im Freiland. Bei der Anbaumethode der Kultivierung mit Sprosskultur besteht der Vorteil, dass die Wachstumsfaktoren vollständig kontrolliert werden können. Sie können optimiert und reguliert werden. Dadurch ist ein schneller Biomassezuwachs möglich und die Qualität der pflanzlichen Biomasse ist einheitlich. [SHEVCHENKO et al., 2010]

Eine Anbaudichte von 80.000 bis 100.000 Pflanzen/ha mit einem Reihenzwischenraum von 45 bis 65 cm wird empfohlen. Die Glykosidkonzentration in den Blättern steigt, wenn die Pflanzen bei langen Tagen wachsen. Die Glykosidsynthese ist kurz vor und während der Blüte reduziert, deshalb sollte die Blüte möglichst spät einsetzen. Außerdem besitzen ältere Pflanzen einen höheren Glykosidgehalt als jüngere. Die Ernte muss daher vor der Blüte stattfinden. [SINGH und RAO, 2005]

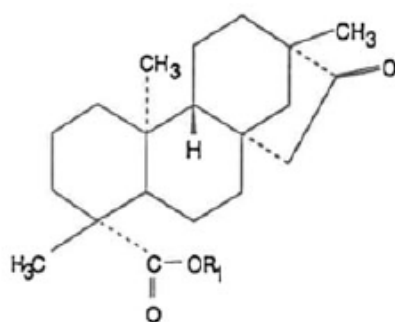
2.5. Chemische Struktur und Inhaltsstoffe

2.5.1. „Süßstoffe“ aus *Stevia rebaudiana*

In den Blättern von *Stevia rebaudiana* bilden sich süßschmeckende Komponenten. Chemisch gesehen sind diese Diterpenglykoside. Alle diese diterpenoiden Glykoside haben dieselbe chemische Basisstruktur, das Steviol. Sie unterscheiden sich aber im Kohlenhydratrest. Ein Diterpenalkohol, das Steviol, ist also das Ausgangsprodukt der Synthese. Glukosemoleküle binden sich an das Steviol. Steviolglykoside entstehen. Sie unterscheiden sich durch die Anzahl der Glukosemoleküle und den Bindungsort. Dadurch bilden sich Stoffe mit unterschiedlicher Süßkraft. Abb. 2.5.1.1 zeigt die chemische Charakterisierung des Steviols und einiger seiner Derivate. [MAIER und HUBER, 2010]



Name	R ₁	R ₂	Summenformel	MG
Steviosid	β-D-Glukose	β-D-Glukose — β-D-Glukose (2-1)	C ₃₈ H ₆₀ O ₁₈	804
Steviolbiosid	H	β-D-Glukose — β-D-Glukose (2-1)	C ₃₂ H ₅₀ O ₁₃	642
Steviolmonosid	H	β-D-Glukose	C ₂₈ H ₄₀ O ₈	480
Steviol	H	H	C ₂₀ H ₃₀ O ₃	318
Rebaudisin A	β-D-Glukose	β-D-Glukose — β-D-Glukose (2-1) — β-D-Glukose (3-1)	C ₄₄ H ₇₀ O ₂₃	967
Rebaudisin B	H	β-D-Glukose — β-D-Glukose (2-1) — β-D-Glukose (3-1)	C ₃₈ H ₆₀ O ₁₈	804
Rebaudisin C	β-D-Glukose	β-D-Glukose — α-Rhamnose (2-1) — β-D-Glukose (3-1)	C ₄₄ H ₇₀ O ₂₂	951
Dulcosid	β-D-Glukose	β-D-Glukose — α-Rhamnose (2-1)	C ₃₈ H ₆₀ O ₁₇	788



Name	Summenformel	MG
Isosteviol	$C_{20}H_{30}O_3$	318

Abb. 2.5.1.1 Chemische Konfiguration des Steviols und einiger seiner Derivate [MAIER und HUBER, 2010]

Steviosid und Rebaudiosid A haben die größte Bedeutung. Desweiteren kommen Steviolbiosid, Rebaudiosid B, C, D, E und Dulcosid A in den Blättern der Steviapflanze vor. [CHATSUDTHIPONG und MUANPRASAT, 2009] Starratt et al. berichten außerdem von der Isolation von Rebaudiosid F. [STARRATT et al., 2002] Ein Steviablatt enthält 5-10% Steviosid, 2-4% Rebaudiosid A, 1-2% Rebaudiosid C und 0,4-0,7% Dulcosid A des Gesamtrockengewichts. [CHATSUDTHIPONG und MUANPRASAT, 2009]

2.5.2. Weitere Inhaltsstoffe

Zusätzlich zu den süßen diterpenoiden Glykosiden sind noch andere Diterpene (u.a. die Sterebine A bis H) aus Stevia isoliert worden. Daneben besteht Stevia aus weiteren chemischen Komponenten wie Flavonoiden, Triterpenen, ätherischen Ölen, Farbstoffen, Pflanzengummis und anorganischem Material. [BRANDLE et al., 1998]

2006 untersuchten Tadhani und Subhash die Inhaltsstoffe getrockneter Stevia rebaudiana Blätter aus Indien. Basierend auf dem Trockengewicht der Steviablätter waren der Protein-, Kohlenhydrat- und Aschegehalt höher, wohingegen der Fettanteil verglichen mit den anderen Makronährstoffen als gering berechnet worden ist. Kalium, Calcium, Magnesium, Phosphor, Natrium und Schwefel waren in höherer Menge vorhanden. Außerdem fanden sie Eisen,

Mangan, Zink, Kupfer, Molybdän, Selen und Cobalt auf ppm Level basierend auf dem Trockengewicht. Bei der phytochemischen Analyse zeigte sich, dass Tannine und Alkaloide am reichlichsten im Blattextrakt enthalten sind, gefolgt von Herzglykosiden, Saponinen, Sterolen und Triterpenen, reduzierenden Komponenten und Anthraquinonen. Cyanogenetische Glykoside fanden sie nicht. Die Wissenschaftler konnten sechs Fettsäuren im Blattöl identifizieren: Palmitinsäure, Palmitoleinsäure, Stearinsäure, Ölsäure, Linolsäure und Linolensäure (Tab. 2.5.2.1). Der Palmitinsäuregehalt war am höchsten wohingegen Stearinsäure in der geringsten Menge gefunden worden ist. [TADHANI und SUBHASH, 2006]

Fettsäure	g/100 g
Palmitinsäure (C 16)	27,51
Palmitoleinsäure (C 16-1)	1,27
Stearinsäure (C 18)	1,18
Ölsäure (C 18-1)	4,36
Linolsäure (C 18-2)	12,40
Linolensäure (C 18-3)	21,59

Tab. 2.5.2.1 Fettsäurezusammensetzung (g/100g) des Stevia-Blattöls [TADHANI und SUBHASH, 2006]

Stevia rebaudiana Blätter sind eine gute Quelle für Proteine und Kohlenhydrate. Der hohe Aschegehalt zeigt, dass sie ebenfalls eine gute Quelle für anorganische Mineralstoffe sind. Der niedrige Fettgehalt macht die Steviablätter zu einer schlechten Quelle für Öl. Die enthaltenen Mineralstoffe und sekundären Pflanzeninhaltsstoffe sind ebenfalls von Bedeutung. Die Fettsäurezusammensetzung zeigt eine ergiebige Quelle an Linolensäure, die dazu beitragen könnte den idealen Fettsäurequotienten in der menschlichen Ernährung zu erreichen. [TADHANI und SUBHASH, 2006]

2.6. Rechtliche Grundlage: Situation in der EU und in anderen Ländern

2.6.1. Rechtliche Situation in Japan

In Japan sind Steviaprodukte schon mehr als 30 Jahre zugelassen. Naturprodukte durften dort bis 1995 ohne Zulassung in Lebensmitteln verwendet werden. Seit 1995 gilt ein neues Lebensmittelrecht. Die Unterschiede zum EU-Recht sind aber deutlich. Die Sicherheitskontrollen in der EU sind weltweit am strengsten. Der Verbraucher soll dadurch geschützt werden. [KIENLE, 2010a]

2.6.2. Rechtliche Situation in den USA

1994 gab es in den USA den „Dietary Supplement-Act“. Dadurch ist der Bereich der Nahrungsergänzungsmittel der Zuständigkeit der FDA entzogen worden. Eine Zulassung von Stevia wurde nicht erreicht. Stevia konnte aber ungeprüft verkauft werden. Es durfte allerdings nicht mit der süßenden Wirkung geworben werden. Stevia ist seither in verschiedenen Varianten erhältlich. Bei der Lebensmittelherstellung durfte es von der Lebensmittelindustrie als Süßstoff allerdings nicht eingesetzt werden. [KIENLE, 2010a] Die FDA betrachtete Stevia als unsicheren Zusatzstoff, da die Datenlage nicht ausreichend war. [KLEPSCH, 2010]

Laut Schätzungen gibt es in den USA einen Stevia-Markt von ungefähr 60 Millionen US-Dollar. Der Verkauf erfolgt hauptsächlich über das Internet. [KIENLE, 2010a]

Am 18.12.2008 wurde der Stevia-Süßstoff in den USA schlussendlich zugelassen. [KIENLE, 2010a]

2.6.3. Rechtliche Situation in Europa

Das Internet ist für die Verbreitung von Stevia in Europa verantwortlich. [KIENLE, 2010a] In der Europäischen Union sind Stevia rebaudiana und Stevioside, also Extrakte aus dieser Pflanze, als Lebensmittelzusatz nicht zugelassen. 1997 wurde ein Antrag an den Wissenschaftlichen Ausschuss für Lebensmittel der EU gestellt. Die süßen Inhaltsstoffe sollten als Novel-Food zugelassen werden. Dieser Antrag wurde im Jahr 1999 abgelehnt. Die Frage der Toxizität war noch nicht eindeutig geklärt. Seit 2000 steht Stevia unter der Novel Food Verordnung (EG-Verordnung § Nr. 258/97). Als Lebensmittel durfte Stevia in der EU weiterhin nicht vertrieben werden. [SHEVCHENKO et al., 2010] Die auf dem Markt befindlichen Produkte umgehen das Lebensmittelrecht. Sie werden nicht als Lebensmittel deklariert. [KIENLE, 2010a]

Im EU Lebensmittelrecht gibt es zwei Wege für die Zulassung von Stevia. Das Zusatzstoffrecht mit der EU-Verordnung Nr. 1333/2008 gilt für den Süßstoff. Einzelne zugelassene Süßstoffe unterstehen der EU-Verordnung Nr. 94/36EC. Die Novel Food Verordnung 258/97/EG regelt die Zulassung der Pflanze und der daraus hergestellten einfachen Produkte (z.B. getrocknete Blätter). Untersuchungen zur gesundheitlichen Unbedenklichkeit eines Stoffes oder Produktes sind notwendig. [KIENLE, 2010a] Zuerst muss der Wissenschaftliche Lebensmittelausschuss (also die Europäische Lebensmittelbehörde EFSA) sorgfältig prüfen und anschließend eine Stellungnahme abgeben. Erst danach kann anhand der rechtlich vorgegebenen Kriterien entschieden werden, ob eine Zulassung erfolgen kann. [KLEPSCH, 2010]

In der Schweiz dürfen seit 2006 drei Erfrischungsgetränke mit Steviosiden gesüßt werden. [SHEVCHENKO et al., 2010]

2007 startete man erneut einen Versuch Stevia in der EU als Novel Food zuzulassen. Der Antrag wurde in Deutschland gestellt. [KLEPSCH, 2010]

Japan, Paraguay, China und Korea versuchten die Zulassung in der EU zu beschleunigen. Durch den JECFA-Ausschuss wollten sie die gesundheitliche Unbedenklichkeit beweisen. [KIENLE, 2010a] Im Jahr 2008 hat das JECFA einen ADI-Wert (Allowed Daily Intake – also die Menge einer Substanz, die ohne Bedenken täglich verzehrt werden kann) von 0-4 mg/kg veröffentlicht. [KLEPSCH, 2010] Die Unbedenklichkeit des Süßstoffs aus der Pflanze *Stevia rebaudiana* wurde bestätigt. [KIENLE, 2010a]

Als Vorreiter bei der *Stevia* Zulassung gilt also die Schweiz. Sie ist das erste Europäische Land, in dem es am 20.8.2008 zu einer Zulassung des *Stevia*-Süßstoffs kam. [KIENLE, 2010a]

Eine Ausnahmegenehmigung gibt es in Frankreich seit dem 26.8.2008. [KIENLE, 2010a] Rebaudiosid A ist von den französischen Behörden vorübergehend (für zwei Jahre) als Süßungsmittel zugelassen worden. [SHEVCHENKO et al., 2010] Allerdings gibt es eine Beschränkung auf bestimmte Verwendungszwecke mit jeweiligen Höchstmengen. [KLEPSCH, 2010]

Die EFSA gab am 14. April 2010 eine positive Bewertung zur Sicherheit von Steviolglykosiden ab. Es könnte daher bald eine Zulassung in der EU geben.

2.7. Interesse verschiedener Industriebranchen

Die Industrie interessiert sich zunehmend für *Stevia*, weshalb sich die Wissenschaft vermehrt mit dieser Pflanze beschäftigt. [SHEVCHENKO et al., 2010] In der EU beispielsweise wird das Marktvolumen auf 10 Millionen Euro geschätzt. Auch deshalb wollen die Firmen Coca-Cola und Cargill einen Süßstoff aus *Stevia rebaudiana* auf den Markt bringen.

Die Firma Coca-Cola hat aus *Stevia* bereits einen Süßstoff, namens Rebiana, entwickelt. Dieser wird in Kombination mit einem Geschmacksverstärker

eingesetzt. Dadurch wurde ein Patentschutz möglich. Pepsi-Cola will nun zusammen mit Merisant, dem bisherigen Aspartamhersteller, nachziehen. Die Firmen haben hohe Ziele. Sie wollen gewissermaßen den Zuckermarkt angreifen. 20-25% des Zuckerverbrauchs weltweit soll durch Stevia-Süßstoffe ersetzt werden. [KIENLE, 2010a]

3. Einsatz in der Humanernährung

3.1. Süßstoffe

Für viele Menschen gehören Süßstoffe zum täglichen Leben. Laut Schätzungen verzehren mehr als 350 Millionen Menschen regelmäßig Nahrungsmittel mit Süßstoffen.

Süßstoffe enthalten fast keine Energie. Daher können sie dazu beitragen den Energiegehalt von Lebensmitteln, vor allem von Süßigkeiten und Getränken, zu senken. Viele Menschen wünschen sich einen „Genuss ohne Reue“ ohne an eine mögliche Entstehung von z.B. Übergewicht denken zu müssen.

Obwohl der Süßstoffverbrauch zunimmt, wird kein Abwärtstrend bei der Übergewichtshäufigkeit verzeichnet. Es gibt immer wieder Diskussionen über die Sinnhaftigkeit von Süßstoffen und ihre möglichen negativen Folgen. [TOMBEK, 2010]

3.1.1. Süßwirkung

Natürliche oder synthetische Süßstoffe können Zucker in Lebensmitteln und Getränken ersetzen. Ihre Süßkraft ist 10- bis 13.000-mal so hoch wie die von Zucker. Daher kann bereits mit kleinen Mengen eine deutliche Süße erzielt werden. Außerdem ist eine Kombination einiger Süßstoffe möglich, wodurch sich Synergismen ergeben, welche die Süßkraft deutlich steigern können. [TOMBEK, 2010]

Wenn die Süßstoffe in den entsprechenden Dosierungen eingesetzt werden, kann von ihrer Sicherheit und Unschädlichkeit ausgegangen werden, was einige Studien bewiesen haben.

Süßstoffe können somit dazu dienen den Energiegehalt hochkalorischer Produkte zu senken. Die Konsumenten können bei bewusster Ernährung ihre

Energieaufnahme reduzieren und damit versuchen das Problem Übergewicht bzw. Adipositas zu senken. Ebenso können Menschen mit Diabetes von Süßstoffprodukten profitieren. [TOMBEK, 2010]

3.1.2. Zulassung

Süßstoffe zählen zu den Lebensmittelzusatzstoffen. Vor ihrem Gebrauch ist eine Zulassung erforderlich. Für die Zusatzstoffe, die in der EU zugelassen sind, haben internationale Expertengremien (SCF bzw. EFSA und JECFA) vor der Zulassung eine gesundheitliche Bewertung abgegeben. Auch die Süßstoffe werden vor ihrer Zulassung ausführlich geprüft. [BfR, 2003]

3.1.3. Hochintensive Süßstoffe

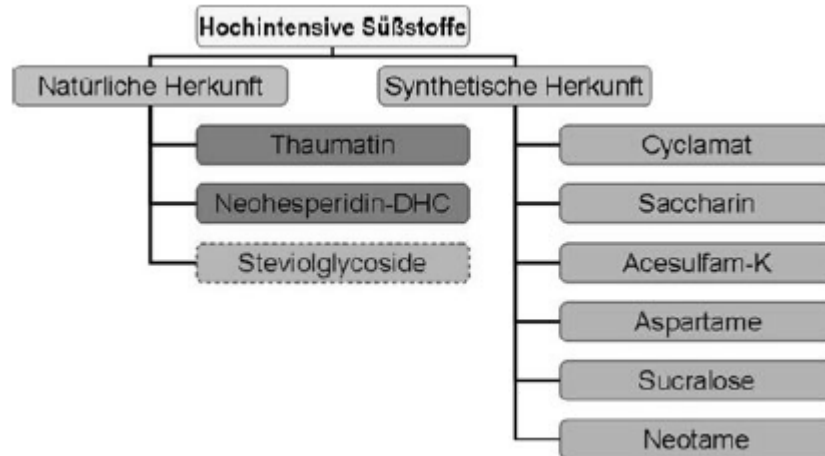


Abb. 3.1.3.1 Übersicht über die hochintensiven Süßstoffe [SASS, 2010]

Hochintensive Süßstoffe neigen dazu mit steigender Konzentration bitterer zu werden. Das deutet darauf hin, dass dieselben chemischen Eigenschaften, die Bitterkeit erzeugen, eine Rolle in der wahrgenommenen Stärke spielen könnten. Eine Zunahme der Bitterkeit von süßschmeckenden Verbindungen ist also

verbindungsabhängig und steht in Beziehung zur Süßkraft. [SCHIFFMAN et al., 1995a]

Süßstoffe mit einem großen Molekulargewicht und einer hohen Süßkraft werden am meisten von kalten oder warmen Temperaturen beeinflusst. Eine Erhöhung der Temperatur von Süßstofflösungen von 22°C (Raumtemperatur) auf 50°C führt zu einer Zunahme der Süßkraft bei manchen hochintensiven Süßstoffen wie Aspartam, Neohesperidin-Dihydrochalcon, Rebaudiosid A und Steviosid, besonders bei geringen Konzentrationen. Kalte Temperaturen (6°C) haben weniger Einfluss auf die wahrgenommene Süßkraft. Manche Konzentrationen von hochintensiven Süßstoffen mit dem größten Molekulargewicht (Neohesperidin-Dihydrochalcon, Rebaudiosid A, Steviosid und Thaumatin) werden allerdings signifikant beeinflusst. Acesulfam-K und Cyclamat zeigen keine signifikante Änderung ihrer Süßkraft - weder bei warmen noch bei kalten Temperaturen. Bei einem pH zwischen 3 und 7 gibt es ebenfalls keine wesentlichen Änderungen bei der wahrgenommenen Süße. Na⁺, Ca²⁺ und K⁺ bei 5mM haben keinen Einfluss auf die Süßkraft. KCl erhöht die Bitterkeit bei Acesulfam-K, Aspartam und Sucralose. [SCHIFFMAN et al., 2000]

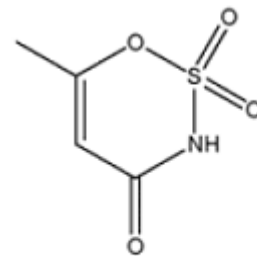
Süßstoffe können in Kombination verwendet werden um ihre synergistischen Effekte auszunutzen. Synergismus erlaubt das Mischen von geringen Konzentrationen von Süßstoffen (z.B. Acesulfam-K), die bei hohen Konzentrationen bitter sind, mit Süßstoffen ohne hervortretende bittere Komponenten (z.B. Aspartam), um die gewünschte Süße zu erhalten. [SCHIFFMAN et al., 1995b]

3.1.3.1. Süßstoffe synthetischer Herkunft

Acesulfam-K, E 950

Acesulfam-K ist in ungefähr 90 Ländern zugelassen. Der Süßstoff hat einen bitteren, metallischen Nachgeschmack, aber zeigt synergistische Effekte mit

anderen Süßstoffen wie z.B. mit Aspartam. Acesulfam-K ist relativ hitzestabil, ist ungefähr 180-200-mal süßer als Saccharose und kalorienfrei. Der Süßstoff wird unter dem Markennamen Sunett vertrieben und wird von Nutrinova Inc. hergestellt. [GODSHALL, 2007] Acesulfam-K wird z.B. in Getränken, Kaugummi, Backwaren, Süßwaren, Schokolade und Eiscreme verwendet. [EBERMANN und ELMADFA, 2008] Der ADI-Wert ist bei Erwachsenen auf 9 mg/kg KG/Tag (SCF) [BfR, 2003] bzw. auf 15 mg/kg KG/Tag (JECFA) festgesetzt worden. [MEISTER, 2006]

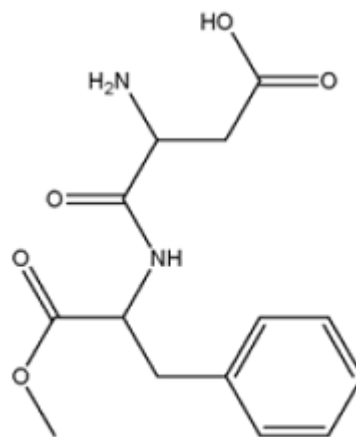


Acesulfam-K
6-Methyl-2,3-dihydrooxathiazin-
4-on-2,2-dioxid

Abb. 3.1.3.1.1 Acesulfam-K [EBERMANN und ELMADFA, 2008]

Aspartam, E 951

Aspartam ist 1965 entdeckt worden. [MEISTER, 2006] Der Süßstoff wird heute vor allem in Erfrischungsgetränken verwendet. [GODSHALL, 2007] Der Geschmack ist dem des Zuckers sehr nahe. [MEISTER, 2006] Der Süßstoff ist ein Dipeptid (ein Methylester von Asparaginsäure und Phenylalanin) und ungefähr 180-200-mal süßer als Saccharose. Aspartam wird in Verbindung von hohen Temperaturen, hohem pH und hoher Feuchtigkeit abgebaut. In den USA ist Aspartam der meist verwendete hochintensive Süßstoff. [GODSHALL, 2007]



Aspartam
L-Aspartyl-L-phenylalanin-methylester

Abb. 3.1.3.1.2 Aspartam [EBERMANN und ELMADFA, 2008]

Aspartam wird im Stoffwechsel gespalten und metabolisiert. Sein Energiegehalt beträgt etwa 4 kcal/g. Nach Spaltung des Moleküls wird Phenylalanin freigesetzt. Für an Phenylketonurie erkrankte Personen ist es toxikologisch bedenklich. Bei Gesunden gibt es auch bei hohen Dosen an Aspartam keine Bedenken. Zwar wird aus dem freigesetzten Methanol im Stoffwechsel

Formaldehyd gebildet, allerdings ist die Menge zu gering, um Schäden zu verursachen. [EBERMANN und ELMADFA, 2008] Der ADI-Wert beträgt 40 mg/kg KG/Tag (SCF). [BfR, 2003]

Cyclamat, E 952

Im Jahr 1970 ist Cyclamat in den USA verboten worden, da festgestellt wurde, dass es hoch dosiert und vor allem in Kombination mit Saccharin bei Ratten zu Blasenkrebs führen kann. [EBERMANN und ELMADFA, 2008] Allerdings wird der Süßstoff umfangreich außerhalb den USA verwendet. Seine Süßkraft ist verglichen mit der der anderen hochintensiven Süßstoffe gering. Cyclamat ist nur 30-mal süßer als Saccharose, aber weist dafür synergistische Effekte mit mehreren anderen Süßstoffen und Polyolen auf. [GODSHALL, 2007] Cyclamat und seine Natrium- und Calcium-Salze werden z.B. in alkoholfreien Getränken, zuckerfreien Süßwaren, Obstkonserven und Milcherzeugnissen eingesetzt. Bei diesem Süßstoff kann es im Stoffwechsel zur Spaltung in das wesentlich toxischere Cyclohexylamin und Sulfat kommen. [EBERMANN und ELMADFA, 2008] Der ADI-Wert beträgt 7 mg/kg KG/Tag (SCF). [BfR, 2003]

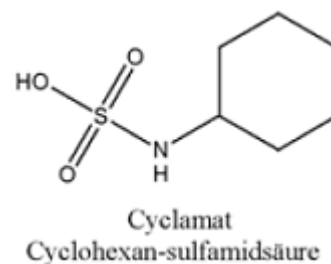
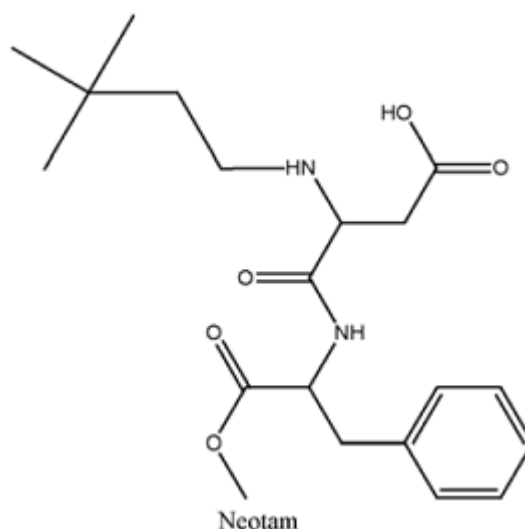


Abb. 3.1.3.1.3 Cyclamat [EBERMANN und ELMADFA, 2008]

Neotam, E 961

Neotam hat die höchste Süßkraft von allen bisher zugelassen Süßstoffen. Der Süßstoff ist 7.000-13.000-mal süßer als Saccharose, wobei er für gewöhnlich mit 8.000-mal süßer als Saccharose angegeben wird.

Abb. 3.1.3.1.4 Neotam [EBERMANN und ELMADFA, 2008]



Neotam entsteht durch die Hydrierung von Aspartam und 3,3-Dimethylbutyraldehyd, ist kalorienfrei, stabiler als Aspartam und besitzt außerdem eine größere Hitzestabilität. Neotam wird von NutraSweet hergestellt. [GODSHALL, 2007] Es wird in Getränken, Backwaren, Kaugummi und Süßwaren verwendet. [EBERMANN und ELMADFA, 2008] Der ADI-Wert beträgt 0,2 mg/kg KG/Tag (EFSA).

Saccharin, E 954

Saccharin wurde 1878 zufällig entdeckt [EBERMANN und ELMADFA, 2008] und ist der erste kalorienarme Süßstoff, der verwendet wurde. Er ist extrem stabil, sehr günstig und ungefähr 300-mal süßer als Saccharose. Saccharin ist vermutlich am besten bekannt als Tafelsüßstoff. [GODSHALL, 2007] Allerdings hat dieser Süßstoff einen bitteren Nebengeschmack. Durch Kombination mit anderen Süßstoffen lässt er sich teilweise unterdrücken. Saccharin wird im Stoffwechsel nicht metabolisiert und fast zu 100% unverändert wieder ausgeschieden. Verwendung findet der Süßstoff in Kaugummi, kalorienarmen Getränken, Backwaren, Kompotten und Konfitüren, aber auch in Arzneimitteln, Kosmetika und Vitaminpräparaten. [EBERMANN und ELMADFA, 2008] Der ADI-Wert ist mit 5 mg/kg KG/Tag (SCF) festgesetzt worden. [BfR, 2003]

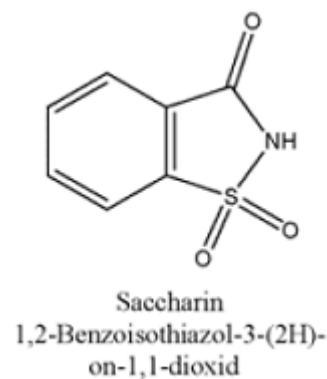


Abb. 3.1.3.1.5 Saccharin [EBERMANN und ELMADFA, 2008]

Sucralose, E 955

Sucralose ist 1976 entdeckt worden. [MEISTER, 2006] Der Süßstoff wird aus Saccharose hergestellt und ist ungefähr 600-mal süßer. Er ist äußerst hitzestabil. [GODSHALL, 2007] Das Molekül wird im Darm nicht resorbiert. Es wird größtenteils unverändert wieder ausgeschieden. Ein geringer Anteil wird in 1,6-Dichlorfructose umgewandelt. Sucralose wird in vielen verschiedenen Lebensmitteln angewendet. [EBERMANN und ELMADFA, 2008] Der ADI beträgt 15 mg/kg KG/Tag (SCF). [BfR, 2003]

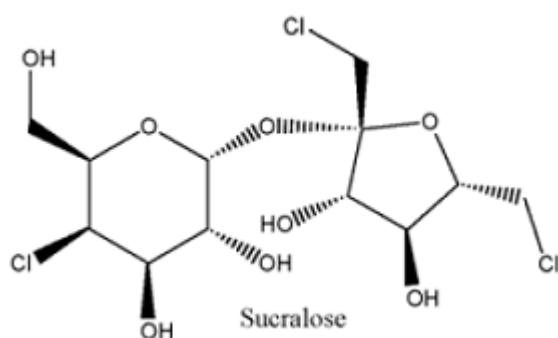


Abb. 3.1.3.1.6 Sucralose [EBERMANN und ELMADFA, 2008]

3.1.3.2. Süßstoffe natürlicher Herkunft

Neohesperidin-Dihydrochalkon, E 959

Neohesperidin-Dihydrochalkon ist ein kalorienfreier Süßstoff, der aus in Zitrusfrüchten (Grapefruit, Bitter-Orange) vorkommenden Flavonoiden hergestellt wird und ungefähr 300-2.000-mal süßer als Saccharose ist. Der Süßstoff hat einen verspätet einsetzenden süßen Geschmack und einen Lakritznachgeschmack.

Neohesperidin-Dihydrochalkon wird in Kaugummi, Süßigkeiten, Mundwasser, Zahnpasta, einigen Fruchtsäften und einigen Pharmazeutika verwendet. [GODSHALL, 2007] Der ADI-Wert beträgt 5 mg/kg KG/Tag (SCF). [BfR, 2003]

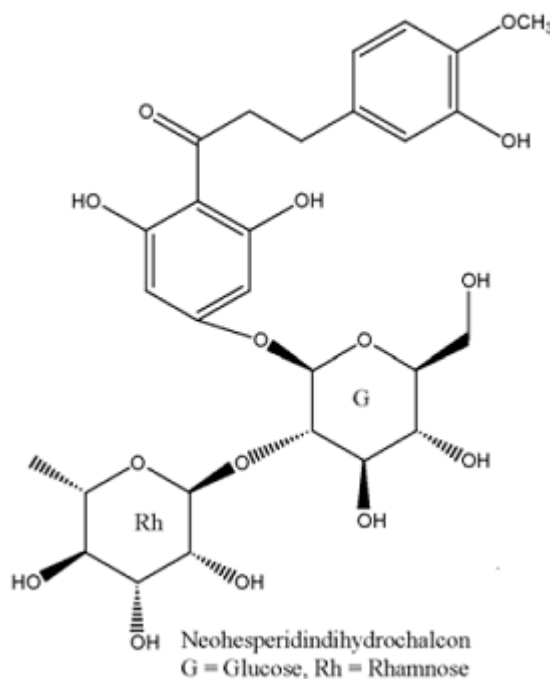


Abb. 3.1.3.2.1 Neohesperidin-Dihydrochalkon [EBERMANN und ELMADFA, 2008]

Thaumatococcoside, E 957

Thaumatococcoside ist eine Mischung aus süßschmeckenden Proteinen der Früchte einer westafrikanischen Pflanze (*Thaumatococcus daniellii*) und ungefähr

2.000-3.000-mal süßer als Saccharose. Der Geschmack entwickelt sich langsam und hinterlässt einen Lakritznachgeschmack. Der Süßstoff ist nicht hitzestabil und daher ist seine Anwendung auch auf Produkte beschränkt, die nicht hitzebehandelt werden müssen. [GODSHALL, 2007] Thaumatin wird oft in Kombination mit anderen Süßstoffen verwendet und wird z.B. in Süßwaren und Kaugummi eingesetzt. Außerdem verstärkt es die Intensität von Aromen. Es kommt zu keiner Metabolisierung im Stoffwechsel. Toxische Eigenschaften sind bisher noch nicht entdeckt worden. Thaumatin ist sehr teuer, weshalb versucht wird das Protein durch Gentransfer in Mikroorganismen herzustellen. [EBERMANN und ELMADFA, 2008] Es besitzt keinen ADI-Wert. [BfR, 2003]

3.1.4. Stevia als Süßstoff

Die süßschmeckenden Stoffe der Pflanze *Stevia rebaudiana* sind in den Blättern gespeichert. Sie entstehen durch Photosynthese. Aus den Blättern kann ein natürliches Süßungsmittel hergestellt werden. [KIENLE, 2010a] Stevia besteht also chemisch aus den unterschiedlichen süßschmeckenden Komponenten, den Steviolglykosiden. Die Anteile an den Steviolderivaten sind variabel. [SASS, 2010] Außerdem haben sie eine unterschiedliche Süßkraft, wie Tabelle 3.1.4.1 zeigt. [SHEVCHENKO et al., 2010]

Verbindung	Molekulargewicht	Löslichkeit in Wasser (%)	Süßkraft (%)
Steviosid	804	0,13	150–300
Rebaudiosid A	966	0,80	250–450
Rebaudiosid B	804	0,10	300–350
Rebaudiosid C	958	0,21	50–120
Rebaudiosid D	1128	1,00	250–450
Rebaudiosid E	966	1,70	150–300
Steviolbiosid	642	0,03	100–125
Dulcosid A	788	0,58	50–120

Tab. 3.1.4.1 Unterschiedliche Süßkraft der Steviolderivate [SHEVCHENKO et al., 2010]

3.1.4.1. Rebiana, ein hochreines Rebaudiosid A

Rebiana heißt der Süßstoff, den die Firmen Coca-Cola und Cargill kommerzialisiert haben. Er besteht aus hochreinem Rebaudiosid A (Reinheitsgrad >97% Rebaudiosid A). Rebiana hat praktisch keine Kalorien und einen deutlich süßen Geschmack mit keinen signifikanten unerwünschten Geschmackseigenschaften. Der Einsatz ist bei der Produktherstellung von vielen Lebensmitteln und Getränken möglich. Außerdem ist Rebiana auch gut für eine Kombination mit anderen kalorienfreien oder kohlenhydrathaltigen Süßstoffen geeignet. Unter trockenen Bedingungen ist es stabil und in wässrigen Nahrungsmittelsystemen ist seine Stabilität höher als die von Aspartam oder Neotam. Rebiana entspricht den JECFA Anforderungen vollständig. [PRAKASH et al., 2008]

Die Süßkraft ist abhängig von der Saccharoseäquivalenz. Daher ist es wichtig die Saccharoseäquivalenz, bei der die Süßkraft bestimmt worden ist, anzugeben. Außerdem ist die Süßkraft vom System abhängig, daher muss auch das Medium (z. B. Wasser, Phosphorsäure mit pH 2,5, etc.) definiert sein. Das gebräuchlichste Medium ist Wasser. Die Saccharoseäquivalenz ist nicht einheitlich und bewegt sich zwischen 4 und 8%. Ein annehmbarer Durchschnittswert, bei dem sich die Süßkraft gut vergleichen lässt, liegt bei 6%. Die Süßkraft von Rebaudiosid A und Aspartam ist ähnlich. Die Dosis-Wirkungskurven dieser Süßstoffe unterscheiden sich allerdings geringfügig. Im Saccharoseäquivalenzbereich, in dem die Süßstoffe üblicherweise verwendet werden, ähneln sie sich aber. [PRAKASH et al., 2008]

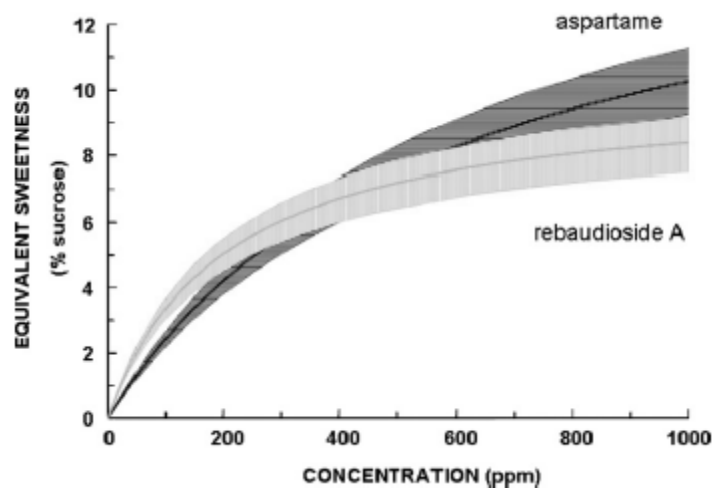


Abb. 3.1.4.1.1 Vergleich der Dosis-Wirkungs-Kurve von Rebaudiosid A und Aspartam in Wasser bei Raumtemperatur – Wirkdosis (Linien) mit $\pm 10\%$ Bereich (schattierte Flächen) [PRAKASH et al., 2008]

Bei niedriger Saccharoseäquivalenz besitzt Rebiana eine deutliche Süße, aber weist andere Geschmacksmerkmale (z.B. Bitterkeit und schwarze Lakritze) als bei höherer Saccharoseäquivalenz auf. Andere kalorienfreie Süßstoffe wie Acesulfam-K und Cyclamat zeigen dieselben Eigenschaften. [YOUNG und WILKENS, 2007a zit. nach PRAKASH et al., 2008]

Typische Eigenschaften dieses Süßstoffs zeigen Untersuchungen mit wässrigen Lösungen von Rebaudiosid A einer Reinheit von 95%. Die Süße setzt relativ langsam ein, der Nachgeschmack hält lange an und hinzu kommen unerwünschte Geschmacksnoten wie „metallisch“, „bitter“ oder „künstliche Süße“. Andere hochintensive, künstliche Süßstoffe (z.B. Aspartam, Acesulfam-K, Saccharin und Cyclamat) ähneln auch hier dem Profil von Stevia. [SASS, 2010]

Das Zeit/Süßeprofil von Rebaudiosid A unterscheidet sich allerdings von dem anderer hochintensiver Süßstoffe oder dem von Zucker. Der Süßeffect von Rebiana setzt deutlich verspätet ein. Am schnellsten setzt er bei Saccharose und etwas später bei Aspartam ein. Der Nachgeschmack von Rebiana hält lange an. [YOUNG und WILKENS, 2007b zit. nach PRAKASH et al., 2008]

Rebaudiosid A lässt sich mit sowohl kalorienlosen als auch kalorienhaltigen Süßstoffen kombinieren. Das kann zu einer Synergie führen. Dadurch können bestimmte Eigenschaften wie Geschmack, Stabilität oder das Zeit/Süßprofil verbessert werden. [PRAKASH et al., 2008]

Die Stabilität von Rebiana ist produktabhängig. In Erfrischungsgetränken wie Cola oder Lemon-Lime blieb es über 26 Wochen Lagerung annehmbar süß. Die meisten Erfrischungsgetränke werden innerhalb von 16 Wochen aufgebraucht. Als „Tischsüßstoff“, verwendet in verschiedenen Zubereitungen, war Rebiana mindestens 52 Wochen stabil. In Kaugummi betrug die Stabilität 26 Wochen. Bei der Pasteurisation (~88°C für 5 Minuten) und Fermentation von Joghurt kam es zu keiner wesentlichen Minderung und Rebiana war über 6 Wochen Lagerung stabil. Beim Backprozess eines weißen Kuchens (~177°C für 20-25 Minuten) und bei anschließender Lagerung über 5 Tage (~25°C und 60% relativer Luftfeuchtigkeit) gab es keinen signifikanten Verlust von Rebiana. Außerdem ist ein erfolgreicher Einsatz von Rebiana in Frühstückszerealien und auf Getreide basierenden Lebensmitteln, Nutrazeptika, Pharmazeutika, verzehrbaren Gels und Süßwarenprodukten möglich. [PRAKASH et al., 2008]

Auch die Verwendungsmenge von Rebiana hängt von dem Produkt ab. Tabelle 3.1.4.1.1 zeigt die Konzentration von Rebiana als alleinigen Süßstoff in verschiedenen Produkten. [PRAKASH et al., 2008]

Produkt	Bereich* (mg/kg oder mg/l)
kohlensäurehaltiges Erfrischungsgetränk	50-600
stille Erfrischungsgetränke	50-600
Instant-Erfrischungsgetränke	200-2.000
„Tischsüßstoff“	800-4.000
Backwaren	200-1.000
Molkereiprodukte	150-1.000
Kaugummi	300-6.000

Konfekt	100-1.000
Frühstückszerealien	200-1.000
verzehrbare Gels	200-1.000
Nutrazeutika	200-1.000
Pharmazeutika	50-1.000

* Die Verwendungsmenge kann abhängig von Zubereitung, Geschmack und Endverbraucher variieren.

Tab. 3.1.4.1.1 Verwendungsmenge von Rebiana in verschiedenen Produkten [mod. nach PRAKASH et al., 2008]

3.1.4.2. Süßstoff Stevia

Insgesamt lässt sich das Süßstoffprofil von Stevia keinesfalls mit dem Ausdruck zuckervergleichbares Profil beschreiben, allerdings ist der Begriff süßstoffvergleichbares Profil durchaus treffend. Je nachdem wie das Produkt zusammengesetzt, welches Spektrum an Steviolglykosiden enthalten und wie hoch die Reinheit ist, gibt es durchaus Optimierungsmöglichkeiten. [SASS, 2010]

Unerwünschte Geschmacksnoten lassen sich z.B. mit natürlichen Aromen verbessern. Dadurch lassen sich der lang anhaltende Nachgeschmack und der saure, bittere sowie metallische Nebengeschmack wesentlich senken. Die „natürliche Süße“ verbessert sich deutlich. [SASS, 2010]

Durch eine Kombination mit Kohlenhydraten erreicht man ebenfalls eine Verbesserung des Süßprofils von Stevia. Da bei Stevia die Süße erst später einsetzt, kann man die Zeit dazwischen mit den Kohlenhydraten überbrücken. [PRAKASH et al., 2008]

Der Produktentwickler muss das Süßeäquivalent und das Süßprofil mit Stevia richtig einstellen. Stevia weist im Vergleich mit bereits bekannten synthetischen

Süßstoffen ein neues, anderes Profil auf und daher bedeutet eine Integration in ein Produkt viel Arbeit. [SASS, 2010]

Auch die Stabilität des Süßstoffes beeinflusst die Qualität des Endproduktes. Eine Untersuchung von Chang und Cook aus dem Jahr 1983 kam zu dem Ergebnis, dass Rebaudiosid A in Erfrischungsgetränken unter Lichteinfluss instabil ist. Clos et al. konnten die Instabilität von Rebaudiosid A und ebenso Steviosid bei ihrer Untersuchung im Jahr 2008 nicht bestätigen. Die Autoren waren der Meinung, dass die schlechteren Analysenmöglichkeiten im Jahr 1983 zu dem Ergebnis führten. 1999 kam Kroyer bezüglich der Stabilität von Stevia ebenfalls zu einem positiven Ergebnis. [SASS, 2010]

Kroyer befasste sich mit der Stabilität von Steviosid während verschiedenen Verarbeitungs- und Lagerungsbedingungen und ebenso mit den Wechselwirkungen mit wasserlöslichen Vitaminen, organischen Säuren, anderen kalorienarmen Süßstoffen und Koffein bei der Verwendung in Kaffee und Tee.

Steviosid war bei einer Inkubation bei erhöhten Temperaturen für 1 h bis zu 120°C stabil. Als 140°C überschritten wurden, kam es zu einem Abbau. In wässrigen Lösungen ist Steviosid in einem pH-Bereich von 2-10 bis zu 80°C außerordentlich stabil. Bei stark sauren Bedingungen (pH 1) kam es zu einer signifikanten Abnahme der Steviosidkonzentration. Bei einer Inkubation von Steviosid bis zu 4 h mit einzelnen wasserlöslichen Vitaminen in wässrigen Lösungen bei 80°C, kam es zu keinen wesentlichen Änderungen hinsichtlich Steviosid und der B-Vitamine. Wohingegen ein schützender Effekt von Steviosid auf den Abbau von Ascorbinsäure beobachtet wurde, was zu einer signifikant verzögerten Abbaurate führte. Auch bei der Anwesenheit anderer kalorienarmer Süßstoffe (Saccharin, Cyclamat, Aspartam, Acesulfam, Neohesperidin-Dihydrochalkon) kam es bei Raumtemperatur nach viermonatiger Inkubationszeit in einem wässrigen Medium zu keinen Wechselwirkungen. In Lösungen von organischen Säuren zeigte Steviosid eine Tendenz zu einem erhöhten Abbau bei niedrigerem pH-Wert abhängig von dem

sauren Medium. In Kaffee und Tee, die mit Steviosid gesüßt waren, kam es weder im Koffeingehalt noch im Steviosidgehalt zu wesentlichen Änderungen. Insgesamt zeigte Steviosid eine gute Stabilität bei einer Verwendung unter normalen Bedingungen. Bei extremen Temperaturen und pH-Werten erfolgte ein chemischer Abbau des Süßstoffs. [KROYER, 2010]

3.2. Pharmakokinetik und Metabolismus

Oral aufgenommenes Steviosid kann vom menschlichen Körper nicht absorbiert werden bzw. die Aufnahme ist äußerst gering. [KOYAMA et al., 2003b] Der Magensaft und die Verdauungsenzyme von Tieren und Menschen können Steviosid nicht abbauen. [KOYAMA et al., 2003a; GEUNS et al., 2007]

Die bakterielle Darmflora von Ratten, Mäusen, Schweinen und Menschen kann Steviosid allerdings in sein Aglykon Steviol umwandeln. Steviol wurde als Hauptmetabolit identifiziert. [CARDOSO et al., 1996; GEUNS et al., 2003c; GARDANA et al., 2003; KOYAMA et al., 2003a; GEUNS et al., 2007; ROBERTS und RENWICK, 2008] *Bacteroides* sp. ist für diese Umwandlung im unteren Magen-Darm-Trakt (Dickdarm) bei Ratten und Menschen verantwortlich. [GARDANA et al., 2003]

Beim Menschen wird Steviol resorbiert und gelangt in die Leber. Das dort entstehende Steviolglucuronid kann über die Niere ausgeschieden werden. Allerdings gelangt ein Teil auch über die Galle zurück in den Dünndarm. Ein enterohepatischer Kreislauf entsteht. [MAIER und HUBER, 2010] Steviolglucuronid wurde als überwiegendes Ausscheidungsprodukt von oral aufgenommen Steviosid im Urin ermittelt. [GEUNS et al., 2006; GEUNS et al., 2007; WHEELER et al., 2008; MAIER und HUBER, 2010] Im Unterschied dazu wird Steviolglucuronid bei Ratten überwiegend durch die Galle ausgeschieden. Die Ausscheidung erfolgt über den Fäzes. [ROBERTS und RENWICK, 2008; MAIER und HUBER, 2010]

Metabolismus bei Tieren

¹³¹I-Steviosid wurde männlichen Wistar-Ratten intravenös injiziert und anschließend der Metabolismus beobachtet. Die größte radioaktive Konzentration wurde in der Leber und im Dünndarm nach 10 bzw. 120 Minuten festgestellt. 2 h nach der Injektion waren 52% der Originaldosis in der Galle beseitigt. Steviol wurde als Hauptmetabolit identifiziert. Im Harn konnte Steviol mittels RP-HPLC Analyse nicht nachgewiesen werden. [CARDOSO et al., 1996]

In der Studie von Geuns et al. (2003b) wurden Intubationsexperimente durchgeführt. Den Hühnern wurden 643 bis 1.168 mg Steviosid (je Tier) verabreicht. Größtenteils konnte es unverändert in den Fäkalien wieder gefunden werden. Ungefähr 2% wurden zu Steviol umgewandelt. Weder Steviosid noch Steviol konnten im Blut festgestellt werden. Außerdem wurden chronische Studien durchgeführt. Legehennen und für die Fleischproduktion bestimmten Hühnern wurden 667 mg Steviosid/kg Futter verabreicht. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Futteraufnahme, in der Gewichtszunahme und der Nahrungsverwertung. Die Eiproduktion und Eizusammensetzung wurden nicht beeinflusst. Steviosid wurde auch hier hauptsächlich unverändert mit den Fäkalien ausgeschieden und zu ungefähr 21,5% (bei den für die Fleischproduktion bestimmten Hühnern) bzw. 7,3% (bei den Legehennen) zu Steviol umgewandelt. Steviosid und Steviol konnten nicht im Blut und in den Eiern festgestellt werden. Bei Inkubationsversuchen mit Hühnerfäkalien unter anaeroben Bedingungen fand nur eine Umwandlung von 20% Steviosid zu Steviol statt. Es gab weder bei den chronischen Steviosid-Nahrungsergänzungsexperimenten noch bei den Intubationsversuchen, bei denen sehr hohe Steviosid-Dosen verabreicht wurden, schädliche Auswirkungen. [GEUNS et al., 2003b]

Geuns et al. (2003c) untersuchten die Wirkung von Steviosid in Schweinen. Steviosid wurde ihnen oral verabreicht und durch Kolonbakterien vollständig zu

Steviol abgebaut. Es konnte weder Steviosid noch Steviol im Blut der Tiere nachgewiesen werden. Im Fäzes wurde nur Steviol festgestellt. [GEUNS et al., 2003c]

Roberts und Renwick (2008) untersuchten die Toxikokinetik und den Metabolismus von Rebaudiosid A, Steviosid und Steviol in Ratten. Sie wollten feststellen, ob toxikologische Studien, die früher mit Steviosid durchgeführt wurden, auch auf das strukturähnliche Glykosid Rebaudiosid A zutreffen. Der Zweck war also der Vergleich zwischen Steviosid und Rebaudiosid A. Den Ratten wurde eine einzige orale Dosis von 5 mg/kg KG Rebaudiosid A, 4,2 mg/kg KG Steviosid bzw. 1,6 mg/kg KG Steviol verabreicht (molare Äquivalente). Die pharmakokinetischen und metabolischen Ergebnisse von dieser Studie, in der die Verbindungen radioaktiv markiert wurden, deuteten darauf hin, dass Rebaudiosid A in ähnlicher Weise wie Steviosid absorbiert und metabolisiert wird. Der größte Teil der Dosis von Rebaudiosid A, Steviosid und Steviol wurde rasch mit den Fäzes, mit limitierter Harnausscheidung, ausgeschieden. Beide Glykoside wurden umfangreich absorbiert (ungefähr 80%) und anschließend über die Galle als Steviolglucuronide ausgeschieden. Der Rest der Dosis wurde direkt über die Fäzes ausgeschieden. Im Gegensatz dazu wurde Steviol nahezu vollständig absorbiert und anschließend über die Galle ausgeschieden. Die Ähnlichkeiten in der Toxikokinetik und im Metabolismus von Rebaudiosid A und Steviosid unterstützen somit die Verwendung früherer toxikologischer Studien mit Steviosid für die Bewertung der Sicherheit von Rebaudiosid A. [ROBERTS und RENWICK, 2008]

Metabolismus bei Menschen

Koyama et al. (2003a) erforschten in ihrer Studie den Metabolismus von einer Stevia-Mischung, ihrem α -Glukosederivat (das in Japan als enzymatisch modifiziertes Stevia bekannt ist), Steviosid und Rebaudiosid A mittels LC/MS/ESI Analyse. Der Abbau wurde untersucht, indem die Stevia-Mischung,

das enzymatisch modifizierte Stevia, Steviosid, Rebaudiosid A und Steviol mit fäkalen Homogenaten der Studienteilnehmer (5 gesunde Teilnehmer) für 0, 8 und 24 h unter anaeroben Bedingungen inkubiert wurden. Die Stevia-Mischung, das enzymatisch modifizierte Stevia, Steviosid und Rebaudiosid A wurden innerhalb von 24 h vollständig abgebaut. Wohingegen kein Abbau von Steviol während der Inkubationszeit stattgefunden hat. Die Stevia-Mischung, Steviosid und Rebaudiosid A schienen durch die menschliche intestinale Mikroflora zu Steviol zu hydrolisieren: Diese Beobachtung stimmte auch mit früheren Versuchen an Ratten überein. Ähnlich metabolisierte das enzymatisch modifizierte Stevia über die Stevia-Komponenten und schlussendlich zu Steviol. Diese Studie zeigte außerdem, dass es für Stevia-Komponenten offensichtlich keine Unterschiede im intestinalen Metabolismus zwischen Ratten und Menschen gibt. [KOYAMA et al., 2003a]

Gardana et al. (2003) untersuchten die in vitro Transformation von Steviosid und Rebaudiosid A, nachdem sie mit der menschlichen Mikroflora inkubiert wurden, den Einfluss dieser Süßstoffe auf die menschliche mikrobielle Fäkalflora und welche Bakterien vorzugsweise Steviosid und Rebaudiosid A metabolisieren. Es herrschten anaerobe Bedingungen. Die Fäkalbakterien, mit denen beimpft wurde, stammten von Freiwilligen. Die Süßstoffe wurden in 10 bzw. 24 h vollständig zu Steviol hydrolysiert. Steviol konnte von der menschlichen intestinalen Mikroflora nicht abgebaut werden. Steviosid und Rebaudiosid A beeinflussten die Zusammensetzung der menschlichen intestinalen Mikroflora nicht signifikant. Die Gattung *Bacteroides* hydrolysierte die Süßstoffe am effizientesten zu Steviol. [GARDANA et al., 2003]

Geuns et al. (2006) gaben zehn gesunden Studienteilnehmern (5 männlichen und 5 weiblichen) dreimal täglich Steviosid in Form von 250 mg Kapseln. Steviolglucuronid wurde als einziges Ausscheidungsprodukt vom oralen Steviosid im 24 h Urin mittels MS, NMR, IR und UV-Spektroskopie ermittelt. [GEUNS et al., 2006]

In einer Studie von Geuns et al. (2007) bekamen 10 gesunde Studienteilnehmer dreimal täglich für drei Tage 250 mg Steviosid-Kapseln. Sie mussten nüchtern Blutproben abgeben und der Blutdruck wurde gemessen (vor Beginn der Steviosid-Aufnahme und am letzten Tag). Es wurden keine signifikanten Unterschiede bei den Messungen festgestellt. Auch das 24 h Harnvolumen, die Harnausscheidung von Elektrolyten, die mittlere Blutglukose und das Insulin unterschieden sich nicht signifikant. Das oral verabreichte Steviosid erwies sich in dieser Studie also nicht als hypotensiv oder hypoglykämisch.

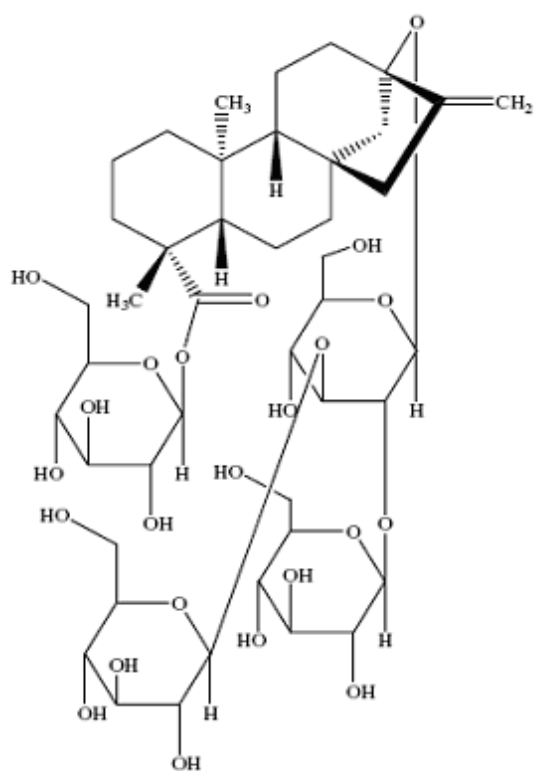
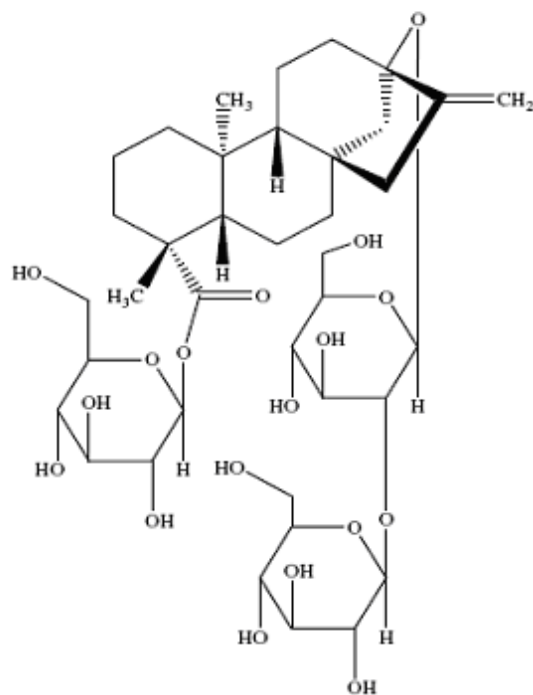
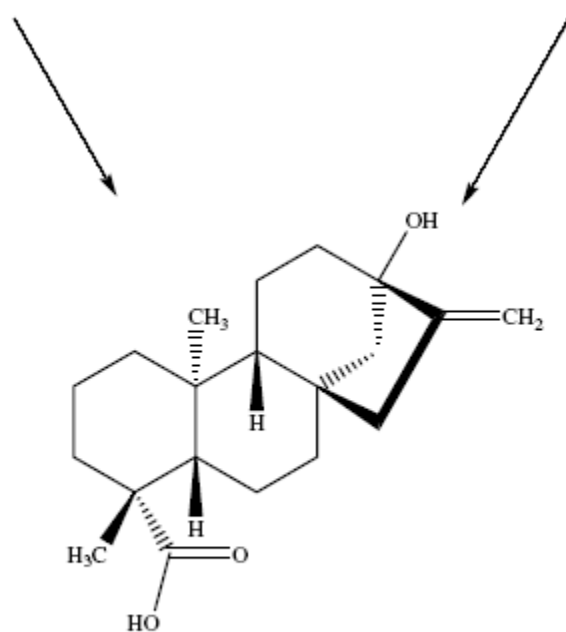
Im Blut, im Fäzes und im Harn wurden Steviosid, freies Steviol und Steviolmetabolite nach drei Tagen Steviosid-Aufnahme analysiert. Es wurde keine Steviosid-Aufnahme durch den Gastrointestinaltrakt festgestellt oder die Menge war unter dem Detektionslimit des UV Detektors. Der Magensaft baute Steviosid nicht ab. Das Steviosid, das das Kolon erreicht hat, ist durch Mikroorganismen zu Steviol abgebaut worden. Steviol ist als einziger Metabolit im Fäzes festgestellt worden. Im Blutplasma konnten weder Steviosid, freies Steviol, noch andere Steviolmetabolite gefunden werden. Steviosid oder freies Steviol konnten im Harn nicht festgestellt werden. Allerdings konnte Steviolglucuronid bis zu 318 mg/24 h Harn (das entspricht 205 mg Stevioläquivalente/24 h Harn) nachgewiesen werden. [GEUNS et al., 2007]

Wheeler et al. (2008) führten eine Studie durch, um die vergleichende Pharmakokinetik und den Metabolismus von Steviol und Steviolglucuronid festzustellen. Gesunden männlichen Erwachsenen wurde eine einzelne Dosis von Rebaudiosid A oder Steviosid verabreicht. Steviolglucuronid erschien im Plasma von allen Studienteilnehmern nachdem sie Rebaudiosid A oder Steviosid aufgenommen hatten. Die Aufnahme von Rebaudiosid A führte zu einer signifikant (ca. 22%) geringeren Steviolglucuronid-Konzentration. Steviolglucuronid wurde hauptsächlich mit dem 72 h Sammelurin (Rebaudiosid A: 59% und Steviosid: 62%) ausgeschieden. Im Fäzes ist kaum Steviolglucuronid (5% der Dosis) festgestellt worden. Spuren von Steviol sind im Urin gefunden worden (Rebaudiosid A: 0,04% und Steviosid: 0,02%), aber es wurde hauptsächlich im Fäzes festgestellt. Die pharmakokinetische Analyse

zeigte, dass Rebaudiosid A und Steviosid ähnlichen metabolischen Wegen und Ausscheidungswegen im Menschen unterliegen. Es gab keine signifikante gesundheitsschädigende Wirkung während der Studie. [WHEELER et al., 2008]

Metabolismus bei Menschen und Ratten

Das Ziel der Studie von Koyama et al. (2003b) war die Absorption (bei Ratten) und den hepatischen Metabolismus (bei Ratten und Menschen) von einer Stevia-Mischung und Steviol zu untersuchen. Die Absorption wurde in vivo und ex vivo untersucht. In den ex vivo Experimenten (everted-sac Methode) bei Ratten wurde keine Absorption der Stevia-Mischung, aber eine signifikante Absorption von Steviol beobachtet. In dem in vivo Experiment bekamen die Ratten eine einzige orale Dosis von Steviol oder der Stevia-Mischung. Der Gipfel der Steviolkonzentration wurde 15 Minuten nach der oralen Aufnahme im Plasma festgestellt, was eine schnelle Absorption aufzeigte. Nach der oralen Aufnahme der Stevia-Mischung stieg die Steviolkonzentration im Plasma stetig über 8 Stunden, was zeigte, dass die Stevia-Komponenten zuerst abgebaut und anschließend als Steviol im Darm der Ratten absorbiert wurden. Der Steviolmetabolismus bei Ratten und Menschen wurde untersucht, in dem Steviol mit Lebermikrosomen von den beiden Spezies inkubiert wurde. Es wurden oxidative Metabolite von Steviol beobachtet. Die intrinsische Clearance von Steviol in menschlichen Lebermikrosomen war viermal geringer als bei Ratten. Diese Studie zeigte, dass es keine größeren Unterschiede im hepatischen Metabolismus von einer Stevia-Mischung und Steviol zwischen Ratten und Menschen gibt. Es kann gesagt werden, dass die Absorption im menschlichen Darm in analoger Weise wie die im Darm der Ratten stattfindet. [KOYAMA et al., 2003b]

**Rebaudiosid A****Steviosid****Steviol**

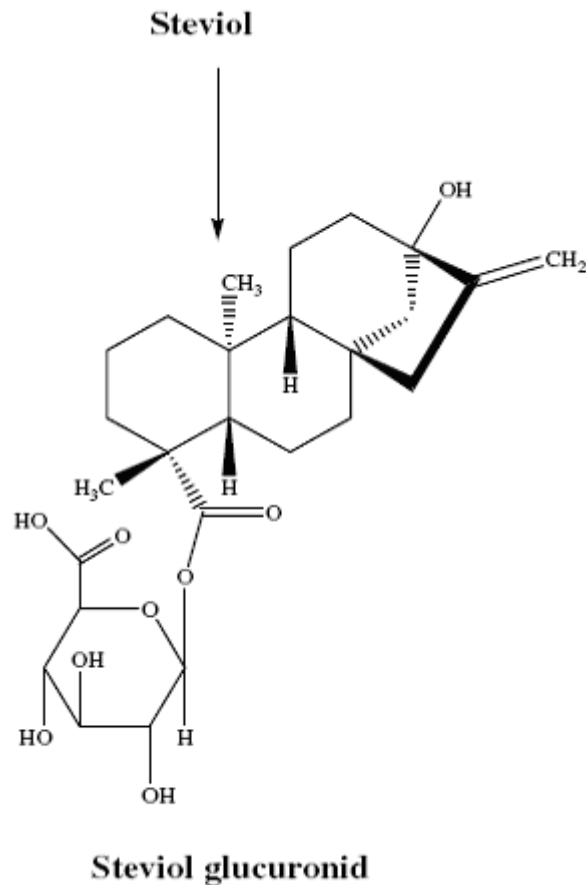


Abb. 3.2.1 Metabolismus von Rebaudiosid A und Steviosid [WHEELER et al., 2008]

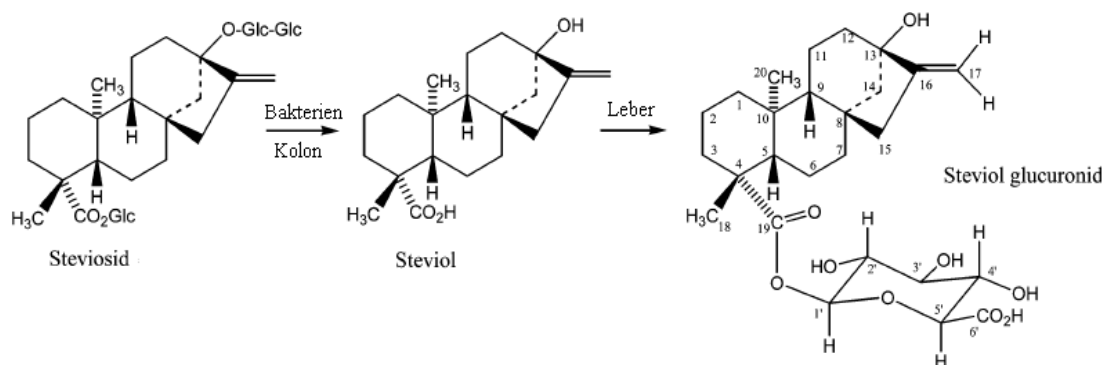


Abb. 3.2.2 Theoretischer Weg von mit der Nahrung aufgenommenen Steviosid zu Steviolglucuronid [mod. nach Geuns et al., 2006]

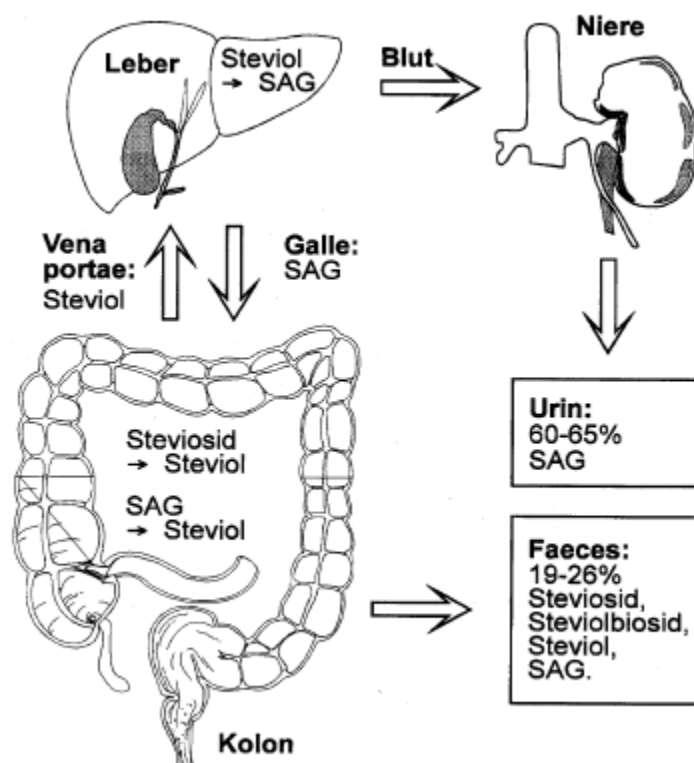


Abb. 3.2.3 Abbau von Steviosid und Ausscheidung als Steviolglucuronid (SAG)
[MAIER und HUBER, 2010]

3.3. Toxizität

3.3.1. Kanzerogenität

Überblick über die Kanzerogenitätsstudien

Untersuchungsergebnisse zur kombinierten chronischen Toxizität und Kanzerogenität von Steviosid wurden bisher in vier Studien veröffentlicht. Vom JECFA-Ausschuss zur gesundheitlichen Unbedenklichkeit der Steviolglykoside wurde vor allem die Studie von Toyoda et al. (1997) herangezogen. Tabelle 3.3.1.1 gibt eine Übersicht über die Studien. Gardana et al. (2003) erforschte die Rolle von Süßstoffen als Kofaktoren bei induziertem Harnblasenkrebs.
[MAIER und HUBER, 2010]

Referenz	Testsubstanz	Angegebene Dosis	Kalkulierte Dosis bezogen auf Mensch
Hagiwara et al. (1984)	Kristallines Steviosid (Reinheit unbekannt)	485 g/Tag	4,8 mg/kg KG
Yamada et al. (1985)	Kristallines Steviosid (Reinheit 95,2%)	550 mg/kg/KG	5,5 mg/kg KG
Xili et al. (1992)	Kristallines Steviosid (Reinheit > 85%)	794 mg/kg/KG	7,9 mg/kg KG
Toyoda et al. (1997)	Kristallines Steviosid (Reinheit 95,2%)	5% vom Futter (~1 g/Tag)	10 mg/kg KG

Tab. 3.3.1.1 Übersicht über chronische Toxizitäts- bzw. Kanzerogenitätsstudien an Ratten mit Steviosid [MAIER und HUBER, 2010]

Der Wissenschaftliche Lebensmittelausschuss forderte eine neue Studie, da die von Toyoda et al. (1997) nicht ausreiche. Ebenso wie bei Koyoma et al. (2003a) und Yamada et al. (1985) wurde bei den Langzeituntersuchungen der Rattenstamm „F344 Fisher rats“ als Versuchstiere verwendet. Bei diesem Rattenstamm gibt es zwei Fehlerquellen: Es kommt zu einer hohen spontanen Bildung von Hodenkrebs (~85/90%) und zu einer hohen spontanen Bildung von Nierenkrebs (~70%). Heute greift man auf andere Rattenstämme zurück, weil sonst eine ausreichende Untersuchung der Testsubstanz nicht möglich ist. [MAIER und HUBER, 2010]

Es gibt einen schwachen mutagenen Effekt von Steviol in einem sensibeln *Salmonella typhimurium* TM 677 Stamm. Das bedeutet aber nicht, dass Steviosid, verwendet als Süßstoff, generell kanzerogen ist, selbst wenn Steviosid von Bakterien im Kolon zu Steviol umgewandelt wird. Bei den vier Studien mit Ratten, die Tabelle 3.3.1.1 zeigt, wird die Sicherheit von oral aufgenommenem Steviosid in Bezug auf die Kanzerogenität festgestellt. [GEUNS, 2003]

Es gibt Studien zur Toxikologie durchgeführt an Ratten, Hamstern und Mäusen. Extrakte aus *Stevia rebaudiana* mit einem Reinheitsgrad von 92% (Steviosid) wurden für die Untersuchungen herangezogen. Sie ermittelten ein LD₅₀ zwischen 8 und 15 g/kg Körpergewicht. Bei Studien wurde auch der ADI-Wert ermittelt. Xili et al. (1992) stellte einen ADI-Wert von 7,9 mg/kg fest und Geuns (2002) gelangte zu einem ADI-Wert von 20 mg/kg. Die Europäische Stevia-Gemeinschaft (EUSTAS) meinen, dass der ADI-Wert für Menschen bei 250 mg/kg Körpergewicht liegt. [SHEVCHENKO et al., 2010] In Japan und Brasilien zeigen 38,5 mg/kg Körpergewicht/Tag keine toxischen Effekte. [FRANKE, 1997]

Studien zur Kanzerogenität im Detail

Hagiwara et al. (1984) untersuchten die Auswirkung der 3 Süßstoffe Saccharin-Natrium, Aspartam und Steviosid auf die Harnblasenkrebsentstehung bei Ratten, ausgelöst durch N-Butyl-N-(4-Hydroxybutyl)-Nitrosamin (BBN). Dem Trinkwasser von männlichen F344 Ratten wurden 0,01% BBN für 4 Wochen und anschließend ihrer Nahrung die Süßstoffe für 32 Wochen zugegeben. Alle überlebenden Ratten wurden nach 36 Wochen getötet und histologisch untersucht. Im Gegensatz zu Saccharin-Natrium löste eine Menge von 5% Aspartam oder 5% Steviosid in der Nahrung keine Steigerung der Inzidenz oder Ausdehnung von papillärer oder nodulärer Hyperplasie in Ratten, die für 4 Wochen mit BBN behandelt wurden, aus. Präneoplastische oder neoplastische Läsionen der Harnblase wurden auch nicht beobachtet. Diese Studie deutete darauf hin, dass Aspartam und Steviosid die Harnblasenkrebsentstehung nicht fördern. [HAGIWARA et al., 1984]

Xili et al. (1992) führten eine Studie zur chronischen oralen Toxizität und Kanzerogenität von Steviosid in Ratten durch. Männlichen und weiblichen Wistar-Ratten wurde 85% reines Steviosid in den Mengen 0, 0,2, 0,6 oder 1,2% mit ihrer Nahrung 2 Jahre lang verabreicht. Nach 6, 12 und 24 Monaten wurden 5 Ratten jeder Gruppe getötet, um hämatologische und klinische biochemische

Tests durchzuführen. Wachstum, Nahrungsverwertung und -konsum, das allgemeine Erscheinungsbild und die Sterblichkeit waren in der behandelten und der Kontrollgruppe ähnlich. Die mittlere Lebenserwartung unterschied sich nicht signifikant. Es wurden während der gesamten Studie keine Änderungen festgestellt, die im Zusammenhang mit der Behandlung standen. Der maximale NOEL von Steviosid war 1,2%. Es wurde ein ADI von Steviosid für Menschen von 7,938 mg/kg KG/Tag vorgeschlagen. [XILI et al., 1992]

Das kanzerogene Potential von Steviosid ist in männlichen und weiblichen F344 Ratten von Toyoda et al. (1997) untersucht worden. Steviosid wurde in den Konzentrationen 0% (als Kontrolle), 2,5% und 5% zur Nahrung zugegeben. Histopathologisch gab es keine wesentlich geänderte Entstehung von neoplastischen oder nicht neoplastischen Läsionen in einem Organ oder Gewebe, die der Steviosid-Behandlung zuzuschreiben waren, ausgenommen einer abgenommenen Häufigkeit an Brustadenomen bei den weiblichen und einer verminderten Schwere von chronischer Nephropathie bei männlichen Ratten. Steviosid war bei dieser Untersuchung bei F344 Ratten nicht kanzerogen. [TOYODA et al., 1997]

3.3.2. Studie zur akuten Toxizität

In einer Studie zur akuten Toxizität zeigte sich nur Steviol in höheren Dosen als akut toxisch. Toskulkac et al. (1997) führten Studien über die akute Toxizität von Steviosid und Steviol an drei Tierarten (Ratten, Mäusen und Hamstern) durch. Die Empfindlichkeit für Steviosid und Steviol wurde bei beiden Geschlechtern aller Tierarten verglichen. Die Behandlung der Tiere erfolgte intragastrisch mit Steviosid oder Steviol. Allgemeine Anzeichen und Symptome wurden beobachtet. Nach Schätzung des LD₅₀ wurde innerhalb der nächsten 14 Tage die Zahl der toten Tiere verzeichnet. Eine Dosis von 15 g/kg KG Steviosid war für keine Tierart letal. Hamster sind gegenüber Steviol empfindlicher als Ratten und Mäuse. Für Hamster war der ermittelte LD₅₀-Wert für Steviol 5,20

bzw. 6,10 g/kg KG für Männchen bzw. Weibchen. Für Ratten und Mäuse war er in beiden Geschlechtern höher als 15 g/kg KG. Histopathologische Untersuchungen in der Niere der Hamster zeigten eine durch Steviol herbeigeführte, schwere Degeneration der proximalen Tubuluszellen. Diese strukturellen Änderungen standen in Beziehung mit dem Anstieg des Blut Harnstoff-Stickstoff (BUN) und des Kreatinin. Demzufolge könnte ein akutes Nierenversagen die mögliche Todesursache gewesen sein. [TOSKULKAO et al., 1997]

3.3.3. Studie zur subchronischen Toxizität von Rebaudiosid A

Rebaudiosid A wurde vor diesen Studien noch nicht eigens in Standard-Toxizitätstests bewertet. Es wurden zwei orale Toxizitätsstudien durchgeführt. In einer vierwöchigen Studie wurde Wistar-Ratten Rebaudiosid A in Konzentrationen von 0, 25.000, 50.000, 75.000 und 100.000 ppm verabreicht. Es wurde ein NOAEL von 100.000 ppm bestimmt. In der zweiten, 13-wöchigen Studie wurde Wistar-Ratten Rebaudiosid A in den Konzentrationen 0, 12.500, 25.000 und 50.000 ppm verabreicht. Eine Abnahme der Körpergewichtszunahme, die auf eine anfängliche Geschmacksaversion und eine geringere kalorische Dichte der Nahrung zurückzuführen war, wurde bei hohen Dosen in männlichen und weiblichen Gruppen beobachtet. Inkonsistente Abnahmen der Gallensäure im Serum und des Cholesterins waren den physiologischen Änderungen im Gallensäuremetabolismus aufgrund der Ausscheidung von hohen Dosen Rebaudiosid A über die Leber zuzurechnen. Alle anderen hepatischen Funktionstests und die Leberhistopathologie waren im normalen Grenzbereich. Wesentliche Änderungen in anderen klinischen Pathologieresultaten und Organgewichten sind nicht beobachtet worden. Makroskopische und mikroskopische Untersuchungen aller Organe einschließlich der Hoden und der Nieren waren bezüglich den mit der Behandlung in Beziehung stehenden Ergebnissen unauffällig. Ein NOAEL von 50.000 ppm oder schätzungsweise 4.161 bzw. 4.645 mg/kg KG/Tag bei

männlichen bzw. weiblichen Ratten wurde bestimmt. Rebaudiosid A zeigte also keine für die subchronische Toxizität wesentlichen pathologischen Veränderungen bei Wistar-Ratten. [CURRY und ROBERTS, 2008]

3.3.4. Fruchtbarkeit und Teratogenität

Überblick über Studien zur Fruchtbarkeit und Teratogenität

Ältere Studien zeigten, dass Steviosid die männliche Reproduktionskraft beeinflussen könnte. Es wurde eine Abnahme des Hodengewichts, der Samenblase, des Cauda epididymidis und der Nebenhodenspermakonzentration festgestellt. Allerdings wurde den Ratten unverarbeitetes Stevia-Extrakt verabreicht. [OLIVEIRA-FILHO et al., 1989; MELIS, 1999] Sehr hohe Steviol-Dosen beeinträchtigten die Entwicklung von Hamstern. [WASUNTARAWAT et al., 1998] Reines Steviosid zeigte keine Verminderung der Fortpflanzungsfähigkeit. [YODYINGYUAD und BUNYAWONG, 1991; USAMI et al., 1995; GEUNS et al., 2003a] Rebaudiosid A hatte in der Studie von Curry et al. (2008) keinen schädlichen Einfluss auf die Fortpflanzung oder die Entwicklung.

Studien zur Fruchtbarkeit und Teratogenität im Detail

Oliveira-Filho et al. (1989) untersuchten die Auswirkungen von Stevia rebaudiana auf endokrine Parameter männlicher Ratten. Es wurde die chronische Aufnahme (60 Tage) eines konzentrierten, unbearbeiteten Extrakts aus den Steviablättern erforscht. Die Verabreichung begann bei 25-30 Tage alten Ratten. Es wurden u.a. die Blutglukose, der T₃ und T₄ Serumspegel, der Zinkgehalt der Prostata, im Hoden und des Pankreas und der Wassergehalt im Hoden und des Pankreas bestimmt. Außerdem wurden die Körpergewichtszunahme und das Endgewicht der Hoden, der Prostata, der

Samenblase, der submandibularen Speicheldrüse und der Nebenniere untersucht. Die mit Stevia behandelte Gruppe unterschied sich nicht signifikant von der Kontrollgruppe, mit Ausnahme des Gewichts der Samenblase, das sich um ungefähr 60% verminderte. Daraus wurde geschlossen, dass Stevia-Extrakte die Fortpflanzungsfähigkeit von Ratten vermindern können. [OLIVEIRA-FILHO et al., 1989]

Yodyingyuad und Bunyawong (1991) wollten mit ihrer Studie die Auswirkungen von Steviosid auf Wachstum und Fortpflanzung erforschen. Vier Gruppen von 20 einen Monat alten Hamstern (10 männliche und 10 weibliche) wurden täglich Steviosid-Dosen verabreicht (0,0, 0,5, 1,0 bzw. 2,5 g/kg KG/Tag). Es gab weder bei den Männchen noch bei den Weibchen Auffälligkeiten in Wachstum und Fortpflanzung. Alle Männchen paarten sich erfolgreich mit den Weibchen. Die Weibchen zeigten einen normalen Östruszyklus und wurden trächtig. Jedes Weibchen durfte während der Versuchsperiode drei Würfe gebären. Die Trächtigkeitsdauer, die Zahl der Föten und der geworfenen Jungen unterschieden sich nicht signifikant von der Kontrollgruppe. Die jungen F₁ und F₂ Hamster bekamen Steviosid mit dem Trinkwasser bis sie einen Monat alt waren und anschließend wurde ihnen dieselbe Dosis Steviosid wie ihren Eltern verabreicht. Sie zeigten normales Wachstum und Fortpflanzung. Histologische Untersuchungen der Fortpflanzungsgewebe aller drei Generationen zeigten keine Anzeichen von Anomalien, die mit dem Steviosidkonsum in Verbindung gebracht werden konnten. Steviosid in Dosen bis zu 2,5 g/kg KG/Tag beeinflusste weder Wachstum noch Fortpflanzung in Hamstern. [YODYINGYUAD und BUNYAWONG, 1991]

Usami et al. (1995) untersuchten die Teratogenität von Steviosid in Ratten. Trächtigen Wistar-Ratten wurde in destilliertem Wasser gelöstes Steviosid über Sondenfütterung einmal am Tag vom 6.-15. Tag der Trächtigkeit verabreicht. Die Dosen waren 0, 250, 500 und 1.000 mg/kg KG/Tag. Die trächtigen Ratten wurden am 20. Tag der Trächtigkeit getötet und ihre Föten wurden auf Missbildungen untersucht. Steviosid verursachte kein erhöhtes Auftreten von

fetalen Missbildungen und es gab keine toxischen Anzeichen in den trächtigen Ratten oder in ihren Föten. Daraus wurde geschlossen, dass Steviosid über Sondenfütterung bei Ratten nicht teratogen ist. Der NOAEL wurde mit 1.000 mg/kg KG/Tag für trächtige Ratten und ihre Föten angegeben. [USAMI et al., 1995]

Wasuntarawat et al. (1998) führten eine Studie zur Entwicklungstoxizität von Steviol in Hamstern durch. Trächtigen Hamstern wurde eine Steviol-Dosis von 0, 0,25, 0,5, 0,75 und 1,0 g/kg KG/Tag an den Tagen 6-10 der Trächtigkeit verabreicht. Die Dosen 0,75 und 1,0 waren für das Muttertier und für den Fötus höchst toxisch. Es kam zu einer signifikanten Abnahme der mütterlichen Körpergewichtszunahme während der Versuchszeit (Tage 6-14) und außerdem zu einer hohen Sterblichkeitsrate der Muttertiere. Die Zahl der lebenden Föten pro Wurf und das mittlere Geburtsgewicht waren ebenfalls signifikant verringert bei diesen beiden Dosen. Die dazwischen liegende Dosis von 0,5 g/kg KG/Tag zeigte weniger Toxizität. Die orale Dosis von 0,25 g Steviol/kg KG/Tag wurde bei dieser Studie als NOEL ermittelt. Diese Steviol-Dosis wurde von der Steviosid-Dosis (625 mg/kg KG/Tag), die ungefähr 80-mal höher als der vorgeschlagene ADI von Steviosid für Menschen (7,938 mg/kg KG/Tag) ist, abgeleitet. [WASUNTARAWAT et al., 1998]

Melis (1999) untersuchte den Einfluss einer chronischen Verabreichung von *Stevia rebaudiana* auf die Fruchtbarkeit von Ratten. Die Menge an verabreichtem *Stevia rebaudiana* ist ähnlich der in anderen Studien verwendeten, aber höher als die Menge, die für Süßungszwecke eingesetzt wird. Die Studie, die an präpubertären männlichen Ratten durchgeführt wurde, zeigte, dass eine chronische Verabreichung (60 Tage lang) von einem wässrigem *Stevia*-Extrakt zu einer Abnahme des endgültigen Hodengewichts, der Samenblase und des Cauda epididymidis führte. Außerdem konnte eine Verminderung des Fructosegehalts der akzessorischen Geschlechtsdrüsen und der Nebenhodenspermakonzentration festgestellt werden. Die *Stevia*-Behandlung tendierte dazu den Plasmatestosteronspiegel zu reduzieren.

Allerdings trat keine Änderung im luteinisierenden Hormonspiegel auf. Diese Studie zeigte, dass Stevia-Extrakte die Fruchtbarkeit von männlichen Ratten reduzieren könnten. [MELIS, 1999]

Geuns et al. (2003a) untersuchten den Effekt von Steviosid und Steviol auf die Entwicklung von Broiler Embryos. Hühnerembryos reagieren sehr empfindlich auf verabreichte Giftstoffe. Am 7. Tag der Bebrütung, also während des kritischen Entwicklungsstadiums der Embryos, wurden den fruchtbaren Broiler-Eiern verschiedene Mengen an Steviosid und Steviol (0,08, 0,8 oder 4 mg Steviosid pro Ei und 0,025, 0,25 oder 1,25 mg Steviol pro Ei) injiziert. Am 21. Tag (Schlupftag) und eine Woche später konnte keine Beeinflussung der embryonalen Sterblichkeit, des Körpergewichts der Broiler-Jungen, Missbildungen (z.B. Knochen, Kopfmissbildungen, abnormale Befederung) oder eine abnormale Entwicklung der Keimdrüsen festgestellt werden. Es wurde kein Steviosid oder Steviol im Blut der Jungen nachgewiesen. Die Jungen entwickelten sich normal. Daraus schlossen Geuns et al., dass eine pränatale Aufnahme von Steviosid und Steviol nicht toxisch für Hühnerembryos ist. [GEUNS et al., 2003a]

Curry et al. (2008) ermittelten, ob Rebaudiosid A eine Auswirkung auf die Fortpflanzung oder die Entwicklung hat, wenn man es der Nahrung von zwei Generation Ratten zugibt. Rebaudiosid A wurde der Nahrung von männlichen und weiblichen Han-Wistar-Ratten in Konzentrationen von 0, 7.500, 12.500 und 25.000 ppm in zwei Generationen hinzugefügt. Die Behandlung war nicht mit Anzeichen einer klinischen Toxizität oder negativen Auswirkungen auf das Körpergewicht, die Nahrungsaufnahme oder einer Körpergewichtszunahme verbunden. Es gab in beiden Generationen keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsleistung einschließlich der Paarungsdurchführung, Fruchtbarkeit, Trächtigkeitslänge, Zyklus oder Samenbeweglichkeit, -konzentration oder -form. Auch der allgemeine Zustand und die Entwicklung wurden nicht beeinflusst. Der NOAEL lag bei 25.000 ppm, was 2.048-2.273 mg/kg KG/Tag entspricht. [CURRY et al., 2008]

3.3.5. Genetische Toxikologie/Genotoxizität

Überblick über die genetische Toxikologie/Genotoxizität

In den Studien zur Genotoxizität von Steviosid, Rebaudiosid A und Steviol gibt es widersprüchliche Ergebnisse. Steviol war in manchen der Tests mutagen (Matsui et al., 1996), aber auch Steviosid zeigte Mutagenität (Nunes et al., 2007). Rebaudiosid A war bei den Studien von Williams und Burdock (2009) nicht genotoxisch.

In seinem Review-Artikel zur genetischen Toxizität belegte Brusick (2008) allerdings, dass folgende Äußerungen durch Beweise gestützt werden:

- Die Steviolglykoside Rebaudiosid A und Steviosid sind in vitro nicht genotoxisch.
- Die Steviolglykoside Rebaudiosid A und Steviosid haben sich in vivo in gründlich ausgeführten Untersuchungen als nicht genotoxisch gezeigt.
- Ein Bericht, der zeigte, dass Steviosid DNA-Brüche in vivo verursacht, scheint fehlerhaft zu sein. Er wurde unpassend als positives Ergebnis gewertet.
- Die Genotoxizität von Steviol in Säugetierzellen ist auf in vitro Tests beschränkt. Diese könnten durch die überhöhten Konzentrationen der Komponente beeinflusst worden sein.
- Der primäre Beweis für die Genotoxizität von Steviol ist von sehr spezifischen Bakterientests oder gereinigter Plasmid DNA, der die DNA-Reparaturfähigkeiten fehlen.
- Steviosid ist kein Karzinogen oder Krebspromoter in gut durchgeführten Nager-Biotests.

Brusick kam zu dem Schluss, dass durch Konsum von Steviolglykosiden kein Risiko für einen genetischen Schaden entsteht. [BRUSICK, 2008]

Studien zur Genotoxizität im Detail

Matsui et al. (1996) untersuchten die Genotoxizität von Steviosid und Steviol anhand von sechs in vitro und einem in vivo Mutagenitätstest(s). Sie verwendeten Bakterien (reverser Mutationstest, Vorwärtsmutationstest, umu-Test, Rec-Assay), gezüchtete Säugetierzellen (Chromosomenaberrationstest, Genmutationstest) und Mäuse (Mikronukleustest). Steviosid war in keinem der Tests mutagen. Steviol allerdings war abhängig von der Dosis in manchen der Tests mutagen (im Vorwärtsmutationstest mit *Salmonella typhimurium* TM677, im Chromosomenaberrationstest an CHL-Zellen und im Genmutationstest an CHL-Zellen mit S9-Mix). Steviol war außerdem schwach positiv im umu-Test mit *S. typhimurium* TA1535/pSK1002 mit und ohne metabolisches Aktivierungssystem. Allerdings war Steviol, auch mit S9-Mix, negativ (bei Dosen bis zu 5 mg) im reversen Mutationstest mit *S. typhimurium* TA97, TA98, TA100, TA102, TA104, TA1535, TA1537 und *Escherichia coli* WP2 uvrA/pKM101 und im Rec-Assay mit *Bacillus subtilis*. Steviol war auch im Mikronukleustest in Mäusen negativ. [MATSUI et al., 1996]

Das Ziel der Studie von Nunes et al. (2007) war es das genotoxische Potential von Steviosid in eukaryotischen Zellen zu untersuchen. Wistar-Ratten wurden Steviosid-Lösungen (4 mg/ml) oral verabreicht. Der an der DNA erzeugte Schaden wurde mittels Einzelzell-Gelelektrophorese (Comet Assay) bewertet. Die Ergebnisse zeigten, dass die Behandlung mit Steviosid Läsionen unterschiedlichen Grades im peripheren Blut, in der Leber, im Gehirn und in den Milzzellen erzeugt. Die größten Auswirkungen gab es in der Leber. Diese Daten zeigten, dass Steviosid möglicherweise mutagene Eigenschaften besitzt. [NUNES et al., 2007]

Williams und Burdock (2009) untersuchten das genotoxische Potential von Rebaudiosid A in drei in vitro und zwei in vivo Untersuchungen. Rebaudiosid A war in einem Ames-Test (mit *Salmonella typhimurium* und *Escherichia coli* Bakterienstämmen), in einem Chromosomenaberrationstest an chinesischen

Hamster V79 Zellen und in einem Maus-Lymphom-Test (L5178Y+/- Zellen) nicht mutagen. Alle Untersuchungen wurden mit Konzentration bis zu 5 mg/ml, mit und ohne metabolische Aktivierung, durchgeführt. Rebaudiosid A war auch in einem Knochenmark-Mikronukleus-Test an Mäusen bei Dosen bis zu 750 mg/kg KG und in einem außerplanmäßigen DNA-Synthese Test an Ratten bei 2.000 mg/kg KG nicht genotoxisch. Diese Studien zeigten, dass Rebaudiosid A in den getesteten Dosen nicht genotoxisch ist. [WILLIAMS und BURDOCK, 2009]

3.3.6. Höhe der Aufnahme des hochintensiven Süßstoffs Rebaudiosid A

Renwick (2008) entwickelte eine Methode anhand der gegenwärtigen Aufnahme von künstlichen Süßstoffen, um die tägliche Aufnahme von Rebaudiosid A, auch hinsichtlich der „High-Consumer“, abschätzen zu können. Renwick entschied, dass diese Methode auch für den Zweck der Beurteilung der Toxizität ausreicht. Die höchste erwartete Aufnahme von Rebaudiosid A haben Kinder und Diabetiker. Allerdings würde die Aufnahme immer unter 6 mg/kg KG/Tag liegen, was einer Menge von ca. 300-400 mg für einen Erwachsenen entspricht. Bei einem Durchschnittskonsumenten wäre die tägliche Aufnahme 1,3, 1,4, 2,1 bzw. 3,4 mg/kg KG bei der durchschnittlichen gesunden Bevölkerung, Erwachsenen mit Diabetes, Kindern bzw. Kindern mit Diabetes. Bei „High-Consumern“ würde die tägliche Aufnahme bei 3,4, 4,5, 5,0 bzw. 4,5 mg/kg KG bei der durchschnittlichen gesunden Bevölkerung, Erwachsenen mit Diabetes, Kindern bzw. Kindern mit Diabetes liegen. Der temporäre ADI für Steviolglykoside ist von der JECFA mit 0-4 mg/kg KG/Tag festgelegt worden (FAO, 2008). Wenn die tägliche Aufnahme von Rebaudiosid A in Steviol ausgedrückt wird, würde die höchste tägliche Aufnahme („High-Consumer“ Kinder) 1,7 mg Steviol/kg KG/Tag entsprechen. Diese Analyse zeigte daher, dass die Aufnahme von Rebaudiosid A den temporären ADI der JECFA für Steviolglykoside nicht überschreiten würde. [RENEWICK, 2008]

3.4. Erkrankungen auf die eine positive Wirkung ausgeübt werden könnte

3.4.1. Übergewicht und Adipositas

Die Adipositasprävalenz nimmt stetig in allen Altersgruppen weltweit zu. Dieser Anstieg ist nicht auf die höher entwickelten, wohlhabenden Länder beschränkt. Das Ausmaß der Adipositas spiegelt den Aufwärtstrend des Körpergewichts und somit des BMI (kg/m^2) der Bevölkerung wider. [ECKEL et al., 2004]

Bei Adipositas handelt es sich um eine über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfettanteils. Es ist eine chronische Krankheit, in Folge derer die Lebensqualität massiv eingeschränkt und das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko hoch ist. Personen mit Adipositas müssen langfristig betreut werden. [HAUNER et al., 2009]

3.4.1.1. Definition

Die Berechnungsgrundlage für die Gewichtsklassifikation ist der zuvor schon erwähnte Körpermassenindex (BMI = Quotient aus Gewicht und Körpergröße zum Quadrat [kg/m^2]). [HAUNER et al., 2009] Der BMI wird als geeignete Maßeinheit angesehen. In der folgenden Tabelle findet sich eine Einteilung in Unter-, Normal- und Übergewicht und Adipositas. [ECKEL et al., 2004]

Kategorie	BMI (kg/m^2)	Risiko für Begleiterkrankungen
Untergewicht	<18,5	niedrig
Normalgewicht	18,5-24,9	durchschnittlich
Übergewicht	$\geq 25,0$	
Präadipositas	25-29,9	gering erhöht
Adipositas Grad I	30-34,9	erhöht
Adipositas Grad II	35-39,9	hoch
Adipositas Grad III	≥ 40	sehr hoch

Tab. 3.4.1.1.1 Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI (nach WHO, 2008) [WHO, 2011]

Das Fettverteilungsmuster spielt bei dem metabolischen und kardiovaskulären Gesundheitsrisiko eine entscheidende Rolle. Daher sollte durch Messung des Taillenumfangs die intraabdominale/viszerale Fettmasse indirekt erfasst werden. Eine abdominale Adipositas liegt bei Frauen bei einem Taillenumfang >88 cm und bei Männern >102 cm vor. [HAUNER et al., 2009]

3.4.1.2. Begleit- und Folgeerkrankungen

In allen Gesellschaften nimmt das Risiko für Komorbiditäten mit steigendem BMI zu. Bestimmte ethnische Gruppen sind allerdings anfälliger für Adipositas. Adipositas prädisponiert Patienten also für eine Vielzahl von Komorbiditäten und steigende Sterberaten. [ECKEL et al., 2004]

Adipositas hat also einige Begleit- und Folgeerkrankungen. BMI und Diabetesrisiko stehen z.B. in sehr engem Zusammenhang. Adipositas verkürzt zudem die Lebenserwartung. Die Mortalität an Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Karzinomen steigt ab einem BMI von 27 bis 30 kg/m². Übergewicht und Adipositas sind auch entscheidend für das metabolische Syndrom verantwortlich, das wiederum bei der Entstehung von Arteriosklerose eine wichtige Rolle spielt. [HAUNER et al., 2009]

Die Erkrankung Adipositas ist also multifaktoriell bedingt und außerdem ein gesamtmedizinisches Problem. Zusätzlich zu der vermehrten Fettansammlung haben viele Betroffene eine beeinträchtigte Insulinwirkung und einen erhöhten Blutdruck. [KESSNER, 2005] Insulinresistenz mit Hyperinsulinämie ist für Adipositas typisch und besteht vor dem Auftreten der Hyperglykämie. [ECKEL et al., 2004] Es kommt zur Ausprägung von Fettstoffwechselstörungen und vermehrt zu Gefäßverschlüssen. In Deutschland wurde eine Erhebung an 45.000 Patienten durchgeführt, die ergab, dass 80% aller Typ-2-Diabetiker und 77% aller Hypertoniker übergewichtig oder adipös sind. [KESSNER, 2005]

Die koronare Herzkrankheit und der Schlaganfall sind die führenden Gesundheitsprobleme weltweit, die im Zusammenhang mit Adipositas und kardiovaskulären Erkrankungen stehen. Bei allen Todesfällen weltweit im Jahr 1990 stehen sie an erster und zweiter Stelle der Todesursachen. Prognosen für das Jahr 2020 sagen, dass sich diese Gegebenheit fortsetzt. Herzversagen bedingt durch Arteriosklerose und Hypertonie ist klinisch relevant. Dieser Zusammenhang wurde aber noch nicht gesondert analysiert. [ECKEL et al., 2004]

3.4.2. Diabetes mellitus Typ 2

Diabetes mellitus zählt zu den häufigsten Todesursachen in den meisten Industrieländern. Diese Stoffwechselerkrankung gehört zu den häufigsten Folgeerkrankungen der Adipositas und des metabolischen Syndroms. [SCHMEISL, 2009] Diabetes mellitus Typ 2 wächst mit dem Grad und der Dauer der Adipositas und der zentralen Körperfettverteilung. [ECKEL et al., 2004]

Diabetes mellitus Typ 2 ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen. Infolgedessen nehmen verbunden mit dem metabolischen Syndrom die Herz-Kreislauf-Erkrankungen deutlich zu. [HAUNER, 2005]

Bewegungsmangel und falsche Ernährung führen zu Übergewicht, Bluthochdruck und Fettstoffwechselstörungen und zählen neben der genetischen Veranlagung und dem Alter zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung des Typ-2-Diabetes. Wer einen gesunden Lebensstil pflegt, hat ein um 80 bis 90%ig geringeres Diabetes-Risiko als der Bevölkerungsdurchschnitt. [HAUNER, 2005]

In Deutschland beispielsweise leben etwa 8 Millionen Menschen mit Diabetes. Davon haben über 90% Diabetes mellitus Typ 2. Darunter sind etwa 400 Kinder und Jugendliche mit einer Typ-2-Diabetes Erkrankung. Schätzungen zufolge liegt die Dunkelziffer allerdings bei über 3.000 Typ-2-Diabetikern im Kindes- und Jugendalter. [SCHMEISL, 2009] Diabetes mellitus Typ 2 ist also ein jüngst immer häufiger auftretendes Phänomen schon bei Kindern. [ECKEL et al., 2004]

Das Alter, in dem eine Gewichtszunahme stattfindet, ist für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 von Bedeutung. Die EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) -Studie zeigte, dass das Risiko an Typ-2-Diabetes zu erkranken circa 1,25-fach erhöht ist, wenn die Personen im Alter zwischen 25 und 40 Jahren zwei bis drei Kilogramm an Gewicht zunehmen. Bei einer Gewichtszunahme zu einem späteren Zeitpunkt (zwischen 40 und 55 Jahren) erhöht sich das Diabetesrisiko um den Faktor 1,1 bis 1,3. Erfolgt eine Gewichtszunahme um mehr als 12 Kilogramm zwischen dem 25. und 40. Lebensjahr, so ist das Risiko bei Männern um das 1,5-fache und bei Frauen um das 4,3-fache erhöht, im Vergleich zu einer späteren Zunahme an Körpergewicht.

Außerdem wurde bei der Studie gezeigt, dass Diabetes mellitus Typ 2 drei bis fünf Jahre früher ausbricht, wenn das Körpergewicht bei Personen zwischen 25 und 40 Jahren stark zunimmt, im Vergleich zu Personen, die ihr Gewicht nahezu halten. [SCHIENKIEWITZ et al., 2006]

3.4.2.1. Definition

Als Diabetes bezeichnet man heterogene Störungen des Stoffwechsels. Der Leitbefund ist die chronische Hyperglykämie. Als Ursache können entweder eine gestörte Insulinsekretion oder eine gestörte Insulinwirkung oder auch beides gesehen werden. Typ-2-Diabetes ist häufig mit anderen Erkrankungen des metabolischen Syndroms verknüpft. [KERNER und BRÜCKEL, 2009]

	Typ-1-Diabetes	Typ-2-Diabetes
Manifestationsalter	meist Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene	meist mittleres und höheres Erwachsenenalter
Auftreten/Beginn	akut bis subakut	meist schleichend
Symptome	häufig Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust, Müdigkeit	häufig keine Beschwerden
Körpergewicht	meist normalgewichtig	meist übergewichtig
Ketoseneigung	ausgeprägt	fehlend oder gering
Insulinsekretion	vermindert bis fehlend	subnormal bis hoch, qualitativ immer gestört
Insulinresistenz	keine (oder nur gering)	oft ausgeprägt
familiäre Häufung	gering	typisch
Konkordanz bei eineiigen Zwillingen	30 bis 50%	über 50%
Erbgang	multifaktoriell (polygen)	multifaktoriell (sehr wahrscheinlich polygen, genetische Heterogenie möglich)
HLA-Assoziation	vorhanden	nicht vorhanden
diabetesassoziierte Antikörper	ca. 90-95% bei Manifestation	fehlen
Stoffwechsel	labil	stabil
Ansprechen auf betazytotrope Antidiabetika	meist fehlend	zunächst meist gut
Insulintherapie	erforderlich	meist erst nach jahrelangem Verlauf der Erkrankung mit Nachlassen der

		Insulinsekretion
--	--	------------------

Tab. 3.4.2.1.1 Differenzialdiagnostische Kriterien für Typ-1- und Typ-2-Diabetes bei Diagnosestellung [KERNER und BRÜCKEL, 2009]

	Nüchternglukose		OGTT 2-h-Wert	
	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l
Plasma, venös	≥126	≥7,0	≥200	≥11,1
Vollblut, kapillär (hämolysiert)	≥110	≥6,1	≥200	≥11,1

Tab. 3.4.2.1.2 Diagnostische Kriterien für Diabetes mellitus [KERNER und BRÜCKEL, 2009]

Die Diagnose muss unabhängig von Alter und Geschlecht durch Messung mehrfach erhöhter Blutglukosewerte an mindestens zwei verschiedenen Tagen gestellt werden. [RODEN, 2009]

3.4.2.2. Folgeerkrankungen

Zu den diabetischen Folgeerkrankungen zählen mikro- (Neuropathie, Nephropathie und Retinopathie) und makrovaskuläre Komplikationen (Herzinfarkt und Schlaganfall). Neuropathie und periphere arterielle Verschlusskrankheit führen häufig zu Amputationen („diabetisches Fußsyndrom“). [SCHMEISL, 2009]

3.4.3. Hypertonie

3.4.3.1. Diagnostik und Klassifikation des Blutdruckes

Der systolische Blutdruck nimmt mit zunehmendem Lebensalter zu. Der diastolische allerdings nimmt ab dem 50. Lebensjahr wieder ab. Zur

Bestimmung des kardiovaskulären Risikos muss daher bis zum 50. Lebensjahr sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck beachtet werden. Danach ist die Höhe des systolischen Blutdruckes entscheidender. [SLANY et al., 2007]

Es gibt zwei Regeln, die man zur Blutdruckdiagnostik heranzieht:

- 1) Man muss mindestens 30 Messungen durchführen, um die Höhe des Blutdrucks eines Individuums einzuschätzen.
- 2) Eine Hypertonie liegt vor, wenn 7 oder mehr von 30 Messwerten $\geq 135/85$ mmHg sind. [SLANY et al., 2007]

Ideal	<120/80 mmHg
Normal	120-129/80-84 mmHg
Noch normal	130-139/85-89 mmHg
Hypertonie-Stadium 1	140-179/90-109 mmHg
Hypertonie-Stadium 2	$\geq 180/110$ mmHg
Isolierte systolische Hypertonie	$\geq 140/<90$ mmHg

Tab. 3.4.3.1.1 Einteilung des Blutdruckes [SLANY et al., 2007]

Der optimale Blutdruck liegt laut WHO Klassifikation bei 120/80 mmHg, der normale Blutdruck bei 130/85 mmHg. Personen, die bereits an einer Erkrankung leiden, die zu den Herz-Kreislauf-Risikofaktoren zählt (Diabetes mellitus, Nieren-, Herz- oder Hirnerkrankungen), sollten einen optimalen Blutdruckwert erreichen. [KOCH, 2006]

3.4.3.2. Begleit- und Folgeerkrankungen

Bei der Diagnostik bei Hypertoniepatienten muss neben der Blutdruckabklärung auch das gesamte kardiovaskuläre Risikoprofil beurteilt werden. Vaskuläre Schäden entstehen nicht nur durch Hypertonie, deshalb können sie durch die

Hypertoniebehandlung alleine nur teilweise verhindert werden. Alle modifizierbaren Risiken müssen bei der Behandlung beachtet werden.

Diabetes Patienten weisen zwei- bis dreimal häufiger eine Hypertonie als Patienten ohne Diabetes auf. Das Risiko innerhalb von 5 Jahren einen Diabetes zu entwickeln ist bei Menschen mit Hypertonie um den Faktor 2,2 erhöht.

Diabetiker haben besonders häufig eine isolierte systolische Hypertonie.

Hypertoniker erleiden häufiger vaskuläre Komplikationen (koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, arterielle Verschlusskrankheit, diabetische Nephropathie und Retinopathie), weshalb auch bei Diabetikern eine Blutdrucksenkung von wesentlicher Bedeutung ist. [SLANY et al., 2009]

Zu den wesentlichen Risikofaktoren für Schlaganfall und koronare Herzkrankheit zählt also Hypertonie. Dieses Risiko kann bereits durch eine Abnahme des Blutdruckwerts um 3-5 mmHg vermindert werden. Das Herzinfarktrisiko nimmt um 10% und das Schlaganfallrisiko sogar um 15% ab. [KOCH, 2006]

3.4.4. Metabolisches Syndrom

3.4.4.1. Definition

Der Symptomkomplex, der aus den vier Komponenten abdominale Adipositas, gestörte Glukosetoleranz, Dyslipidämie (Hypertriglyzeridämie, niedriges HDL-Cholesterin) und Hypertonie besteht, wird als metabolisches Syndrom bezeichnet. Es gibt momentan zwei Definitionen, die miteinander konkurrieren. Sie weisen eine unterschiedliche Grenze für den Taillenumfang auf.

In der amerikanischen Definition (American Heart Association – AHA und National Heart, Lung, Blood Institute – NHBLI) liegt der Grenzwert für den Taillenumfang für den Mann bei >102 cm und für Frauen bei >88 cm. Eine Expertengruppe der Internationalen Diabetes-Föderation (IDF) hingegen hat den Grenzwert für den Taillenumfang niedriger, nämlich bei >94 cm beim Mann

und >80 cm bei der Frau, angesetzt. Die Grenzwerte sind bei beiden Definitionen willkürlich festgelegt worden. Die Definition der AHA/NHBLI scheint sich derzeit durchzusetzen. [HAUNER, 2009]

3.4.4.2. Folgeerkrankungen

Die oben genannten Risikofaktoren können zur vorzeitigen Arteriosklerose führen. Das Risiko der Entwicklung eines Typ-2-Diabetes ist äußerst hoch. Es kommt zu kardiovaskulären Erkrankungen. 75% der Diabetiker haben eine koronare Herzkrankheit (KHK). 75% der KHK-Patienten leiden an Diabetes. [GASSMANN, 2005]

3.4.5. Phenylketonurie

Eine der häufigsten angeborenen Stoffwechselerkrankungen ist mit ungefähr einer Erkrankung pro 10.000 Neugeborene die Phenylketonurie. Phenylalanin wird im Stoffwechsel eines Gesunden durch die Phenylalaninhydroxylase zu Tyrosin katalysiert. Bei der Phenylketonurie kann keine Aktivität dieses Enzyms nachgewiesen werden. Somit steigt die Konzentration von Phenylalanin, verschiedenen Phenylalaninmetaboliten und von toxischen Indolderivaten im Blutserum. Es kommt zu einer Hirnschädigung. Diese hat eine geistige Retardierung zur Folge.

Daher ist es wichtig, dass die Phenylketonurie beim Neugeborenen frühzeitig erkannt und mit einer phenylalaninarmen Diät behandelt wird. Die phenylalaninarme Kost muss ein Leben lang durchgeführt werden. Es muss zumeist auf spezielle diätetische Lebensmittel zurückgegriffen werden. Der Phenylalanin Gehalt ist nämlich in vielen Lebensmitteln sehr hoch. [ELMADFA und LEITZMANN, 2004]

Auch der Süßstoff Aspartam besteht zu einem großen Teil aus Phenylalanin. Daher ist dieser Süßstoff für Menschen mit Phenylketonurie ungeeignet. Er ist heutzutage allerdings in einigen kalorienreduzierten Nahrungsmitteln und Getränken enthalten. In kalorienreduzierten Produkten für an Phenylketonurie Erkrankte müsste ein alternativer Süßstoff eingesetzt werden. Dieser könnte Stevia sein.

3.5. Mögliche positive Wirkung von *Stevia rebaudiana*

3.5.1. Hyperlipidämie

Zwei Studien zur hypolipidämischen Wirkung von Stevia zeigten, dass die verabreichte Menge Steviosid, über einen längeren Zeitraum eingenommen, keine Nebenwirkungen verursacht und daher sicher ist. Allerdings konnte nur in einer Studie die hypolipidämische Wirkung belegt werden.

2006 untersuchten Silva et al. wie sich 2,75 mg/kg/Tag oral aufgenommenes Steviosid auf hyperlipidämische Patienten auswirkt. Die Probanden waren zwischen 20 und 70 Jahren alt. Ihre Hyperlipidämie war unbehandelt. Es gab Ausschlusskriterien wie Bluthochdruck, kardiovaskuläre Krankheiten, Diabetes mellitus etc. Eine Patientengruppe erhielt Placebokapseln und die andere Kapseln mit Steviosid für insgesamt 90 Tage. Alle 30 Tage wurde der BMI der Patienten bestimmt und außerdem wurden Labortests durchgeführt. Bestimmt wurden Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase, Gamma-Glutamyltransferase, Gesamtcholesterin, HDL, LDL, VLDL, Triglyceride und Glukose. Durch Steviosid gab es keine klinisch relevanten Änderungen bei den untersuchten Parametern. Auch die Patienten konnten keine negativen Auswirkungen feststellen. Steviosid zeigte aber auch keinen hypolipidämischen Effekt. Die Menge des in der Studie verabreichten Steviosid war allerdings sicher. Diese Studie bestätigte daher die Verträglichkeit von Steviosid als Süßstoff über eine längere Anwendungsdauer. [SILVA et al., 2006]

Sharma et al. kamen 2009 zu einem anderen Ergebnis. 20 hypercholesterinämischen Frauen wurde bei der Studie Stevia-Extrakt (20 ml in 200 ml Wasser) verabreicht. Die Frauen waren zwischen 40 und 60 Jahren alt, hatten keine chronische Erkrankung, einen BMI über 25 kg/m², ein Gesamtcholesterin über 200 mg/dl und nahmen keine Medikamente gegen Hypercholesterinämie ein. Es wurden während der Studie keine Nebenwirkungen beobachtet. Das Gesamtcholesterin, die Triglyceride und das LDL-Cholesterin sanken signifikant, während das HDL-Cholesterin anstieg. Das Stevia-Extrakt zeigte also hypolipidämische Wirkung. [SHARMA et al., 2009]

3.5.2. Diabetes mellitus Typ 2

Die Studie von Maki et al. geht der Frage nach, ob Rebaudiosid A von Patienten mit einem Typ-2-Diabetes risikofrei über eine längere Anwendungsdauer konsumiert werden kann. Dazu wurde während 16 Wochen 60 Studienteilnehmern täglich 1.000 mg Rebaudiosid A verabreicht. Die Kontrollgruppe bestand aus 62 Teilnehmern. Die Männer und Frauen waren zwischen 33 und 75 Jahren alt und hatten Diabetes mellitus Typ 2. Im glykosylierten Hämoglobinniveau gab es zwischen beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Auch die Änderungen vom Ausgangswert der Nüchtern-Glukose, des Insulins und C-Peptids unterschieden sich nicht signifikant zwischen Verum- und Kontrollgruppe. Blutdruck, Körpergewicht und Nüchternlipide zeigten keine Unterschiede durch die Behandlung. Rebaudiosid A wurde gut vertragen. Ein chronischer Gebrauch von 1.000 mg Rebaudiosid A änderte weder die Glukosehomöostase noch den Blutdruck bei Personen mit Diabetes mellitus Typ 2. [MAKI et al., 2008b]

Mehrere Studien belegen die positive Wirkung von Steviosid auf den Blutzuckerspiegel sowohl bei Ratten als auch bei Menschen. Dieser Effekt hätte

besonders für Diabetiker eine große Bedeutung. Dem gegenüber stehen allerdings einige Studien, die diese Wirkung nicht belegen können.

Tierstudien

Jeppesen et al. (2000) zeigten in ihrer Studie mit isolierten Maus-Inselzellen die potentielle Rolle von Steviosid und Steviol als antihyperglykämische Wirkstoffe bei der Behandlung von Typ-2-Diabetes mellitus. Beide Komponenten stimulierten die Insulinsekretion durch direkte Wirkung auf die pankreatischen β -Zellen. [JEPPESEN et al., 2000]

2002 untersuchten Jeppesen et al. ob Steviosid (0,2 g/kg KG) in vivo eine antihyperglykämische Wirkung auf ein nicht fettleibiges Tiermodell von Typ-2-Diabetes besitzt. Sie stellten wiederum fest, dass Steviosid antihyperglykämische, insulinotrope und glukagonostatische Aktivität bei Typ-2-diabetischen Goto-Kakizaki Ratten ausübt. [JEPPESEN et al., 2002]

In einer Langzeitstudie untersuchten Jeppesen et al. (2003) die mögliche antihyperglykämische und blutdrucksenkende Wirkung von Steviosid an Typ 2-diabetischen Goto-Kakizaki Ratten. Die Ratten erhielten für sechs Wochen oral 0,025 g/kg/Tag Steviosid (mit einem Reinheitsgrad über 99,6%). Beide positiven Auswirkungen konnten nachgewiesen werden. Sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck konnte gesenkt werden. [JEPPESEN et al., 2003]

Auch Chen et al. zeigten in ihrer Studie im Jahr 2005 an zwei unterschiedlichen Diabetes Ratten-Modellen (mit Streptozotocin-Diabetes und nicht insulinabhängigen Diabetes), dass Steviosid hohe Blutglukosewerte bei beiden Ratten-Modellen senkt. Außerdem zeigte sich bei normalen Wistar-Ratten auch eine Abnahme des Blutglukosewerts. Steviosid kann somit auch dieser Studie zufolge die Blutglukosewerte regulieren. [CHEN et al., 2005]

Abudula et al. (2004) zeigten in ihrer Studie mit isolierten Maus-Inselzellen, dass auch Rebaudiosid A insulinotrope Wirkung besitzt und für die Behandlung von Typ-2-Diabetes vorteilhaft sein könnte. [ABUDULA et al., 2004]

2005 untersuchten Dyrskog et al. ob die Kombination von Steviosid und einem Nahrungsergänzungsmittel basierend auf Sojaprotein für die Behandlung von Typ-2-Diabetes und des metabolischen Syndroms förderlich ist. Die diabetischen Zucker-Ratten wurden in vier Gruppen unterteilt und für zehn Wochen mit unterschiedlichen Diäten gefüttert. Einmal pro Woche wurden Plasmaglukose, Blutdruck, Gewicht und die Nahrungsaufnahme gemessen. Steviosid verringerte die Blutglukose. Nach zwei Wochen wurde außerdem eine Verminderung des systolischen Blutdrucks festgestellt. Die Kombination von Steviosid und Sojasupplement wirkte sich günstig auf die Behandlung von Hyperglykämie, Hypertonie und Dyslipidämie aus. Um die Ergebnisse aus dieser Tierstudie zu bestätigen, müsste allerdings eine Langzeitstudie an Menschen durchgeführt werden. [DYRSKOG et al., 2005]

Ferreira et al. (2006) verglichen die Wirkung von oral verabreichten *Stevia rebaudiana* Bertoni Blättern (SRB) und Steviosid (STV) auf den Blutzucker und die Gluconeogenese bei 15-h nüchternen Ratten. Die Studie dauerte 15 Tage. Die Ratten erhielten entweder 20 mg/kg/Tag SRB, 5,5 mg/kg/Tag STV oder ein entsprechendes Volumen Wasser. Bei den Ratten, die STV erhielten, wurden der Blutzucker und die Gluconeogenese nicht beeinflusst. SRB führte zu einer Senkung des Blutzuckers, zumindest teilweise bedingt durch die Reduktion der hepatischen Gluconeogenese. [FERREIRA et al., 2006]

Chen et al. (2007) zeigten außerdem mit isolierten Maus-Inselzellen von adulten weiblichen Mäusen, dass Steviosid die Funktion der pankreatischen β -Zellen während der Glucotoxizität verbessert, in dem es die Acetyl-CoA Carboxylase reguliert. Steviosid hat also das Potential dem negativen Effekt der Glucotoxizität in den β -Zellen entgegenzuwirken. Somit könnte es auch laut

dieser Studie als antihyperglykämischer Wirkstoff bei Diabetes Mellitus Typ 2 dienen. [CHEN et al., 2007]

In einer Studie aus dem Jahr 2010 wurden diabetische Wistar-Ratten beider Geschlechter 28 Tage untersucht. Ihnen wurden 50 oder 100 mg/kg wässrige, Ether- oder Methanolextrakte aus den Blättern von *Stevia rebaudiana* verabreicht. Nach 28 Tagen hat sich der Blutglukosespiegel bei allen mit Extrakt behandelten Gruppen verringert. Bei den Ratten, die wässrige oder Etherextrakte in höherer Dosis (100 mg/kg) erhielten, verringerte sich der Blutglukosespiegel in einem größeren Ausmaß als bei denen, die nur 50 mg/kg verabreicht bekamen. Die antihyperglykämische Wirkung war bei wässrigen und Etherextrakten also dosisabhängig. [KUJUR et al., 2010]

Chen et al. (2006) stellten bei ihren Untersuchungen an isolierten Maus-Inselzellen allerdings fest, dass Steviosid weder eine basale Insulinsekretion verursacht noch die β -Zellen desensibilisiert. [CHEN et al., 2006]

Humanstudien

2004 wollten Gregersen et al. feststellen, ob Steviosid einer Mahlzeit hinzugefügt den postprandialen Blutzucker bei Diabetes Mellitus Typ 2 Patienten senken kann. Der Test wurde mit zwölf Teilnehmern durchgeführt. Der Testmahlzeit wurde entweder 1 g Steviosid oder 1 g Maisstärke (in der Kontrollgruppe) zugegeben. 30 Minuten vor und 240 Minuten nach der Nahrungsaufnahme wurden den Probanden Blutproben entnommen. Steviosid reduzierte den postprandialen Blutzuckerwert bei Typ-2-Diabetikern. Außerdem zeigte es einen förderlichen Effekt auf den Glukosemetabolismus. Bei den Triglyceriden und den freien Fettsäuren konnten keine Veränderungen festgestellt werden. In dieser Studie wurde gezeigt, dass Steviosid bei der Behandlung von Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 vorteilhaft ist. [GREGERSEN et al., 2004]

Die Auswirkung von Stevia auf die Nahrungsaufnahme, die Sättigkeit, den postprandialen Blutzucker und den Insulinspiegel wurde von Anton et al. im Jahr 2010 untersucht. 19 normalgewichtige (BMI 20-24,9 kg/m²) und 12 adipöse (BMI 30-39,9 kg/m²) Probanden zwischen 18 und 50 Jahren nahmen an der Studie teil. Die Sättigkeit der Teilnehmer war bei Stevia-, Saccharose- und Aspartam-„Preload“ ähnlich. Der Stevia-„Preload“ reduzierte den postprandialen Blutzucker signifikant verglichen mit Saccharose. Der postprandiale Insulinspiegel sank verglichen mit Saccharose und Aspartam. Es kam während der Untersuchung zu keinen Nebenwirkungen. [ANTON et al., 2010]

In den Jahren 1992 bis 1995 wurde an der Universitätsklinik Ulm (Deutschland) die Wirkung von Steviolglykosiden auf den menschlichen Kohlenhydratstoffwechsel untersucht (Tab. 3.5.2.1). Die Probanden bekamen jeweils 630 mg Steviosid (Reinheitsgrad 99%) in einer Tasse Tee gelöst. Sie schwenkten den Tee circa eine Minute im Mund ohne ihn zu schlucken. Es kam zu keiner Ausschüttung von Glucagon oder Insulin. Ein weiterer Test mit zehn Probanden wurde durchgeführt, in dem die Steviosid-Dosis 9 mg/kg KG (Reinheitsgrad 99%) betrug. Die Ausschüttung gastrointestinaler Hormone und der Blutzucker veränderten sich über 120 Minuten nicht. Jeweils sechs Probanden unterzogen sich an vier aufeinander folgenden Tagen einem Glukosetoleranztest mit unterschiedlicher Stevia-Zubereitung. Es kam bei keinem Test über 180 Minuten zu einer signifikanten Abweichung von den Glukosewerten. [MAIER und HUBER, 2010]

Bei Evaluierungen des JECFA-Ausschusses, der FDA und der gemeinsamen Lebensmittelbehörde von Australien und Neuseeland wurde festgestellt, dass keine pharmakologischen Wirkungen bis zu einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht Steviolglykosid auftreten. Pharmakologische Wirkungen auf den Blutzuckerspiegel und den Blutdruck ergeben sich allerdings bei einer Dosis ab 11 mg/kg Körpergewicht Steviolglykosid. [MAIER und HUBER, 2010]

Untersuchungsmethode	Prüfsubstanz	Endpunkt	Ergebnis
Isolierte β -Zellen des Rattenpankreas	Steviosid 99%	Stimulierung der Insulinsekretion	Negativ (Mirastschijski et al., 1994)
Perfundiertes Rattenjejunum	Steviosid 99%	Einfluss auf die Glukoseabsorption	Negativ (Maier et al., 2003)
Perfundiertes Rattenjejunum	Steviol 99%	Einfluss auf die Glukoseabsorption	Reduktion um 40% (Maier et al., 2003)
Kephalischer Effekt durch Scheintrinken	Steviosid 99%	Einfluss auf die Insulin- und Glucagon-ausschüttung	Negativ (Huber, 1995)
Orale Verabreichung	Steviosid 99%	Einfluss auf die gastrointestinalen Hormone Insulin, Glucagon, Gastrin, Motilin und das pankreatische Polypeptid	Negativ (FSANZ, 2008)
Orale Verabreichung	Steviosid 99%	Blutzuckerspiegel	Negativ (FSANZ, 2008)
Glukosetoleranztest	Steviosid 99%	Einfluss auf die Insulin- und Glucagon-ausschüttung	Negativ (FSANZ, 2008)
Glukosetoleranztest	Stevia-Extrakt mit 40% Steviol-glykosid-anteil in der	Einfluss auf die Insulin- und Glucagon-ausschüttung	Negativ (FSANZ, 2008)

	TS		
Glukosetoleranztest	Wässriger Auszug aus den Stevia-blättern (Stevia-Tee)	Einfluss auf die Insulin- und Glucagon-ausschüttung	Negativ (FSANZ, 2008)

Tab. 3.5.2.1 Physiologische Wirkungen von Steviol und Steviosid, sowie Extrakten aus *Stevia rebaudiana* [mod. nach MAIER und HUBER, 2010]

3.5.3. Antihypertensive Wirkung

Sowohl in Tier- als auch in Humanstudien wurde die antihypertensive Wirkung von Steviosid belegt. Allerdings konnte dieser blutdrucksenkende Effekt, ebenso wie die blutzuckersenkende Wirkung, nicht bei allen Studien festgestellt werden.

Tierstudien

Melis (1995) verabreichte in seiner Studie normalen männlichen Wistar-Ratten wässrige Stevia-Extrakte. Die Auswirkung auf die renale Funktion und auf den mittleren arteriellen Blutdruck wurde nach 20, 40 und 60 Tagen beurteilt. Nach 20 Tagen wurde bei der mit Stevia behandelten Gruppe keine signifikante Abweichung von der Kontrollgruppe festgestellt. Die chronische Verabreichung des Extrakts für 40 und 60 Tage führte zu Hypotonie, Diurese und Natriurese. Ausschließlich bei der Gruppe, die 60 Tage lang behandelt wurde, wurde ein Anstieg des renalen Plasmastroms beobachtet. [MELIS, 1995]

1998 erforschten Chan et al. die Wirkung von intravenös verabreichten Steviosid (Reinheitsgrad 95%) auf den Blutdruck von spontan hypertensiven Ratten (SHR). Es wurde ein dosisabhängiger (50, 100 und 200 mg/kg)

hypotensiver Effekt auf den systolischen und den diastolischen Blutdruck beobachtet. Bei der Dosis von 200 mg/kg war die hypotensive Wirkung am größten. Die maximale Senkung des systolischen Blutdrucks lag bei 31% und die des diastolischen Blutdrucks bei 33%. [CHAN et al., 1998]

Lee et al. zeigten 2001 ebenfalls, dass 25 mg/kg durch intraperitoneale Injektion verabreichtes Steviosid (Reinheitsgrad 95%) antihypertensive Wirkung bei spontan hypertensiven Ratten (SHR) hat.

Hsu et al. (2002) untersuchten die antihypertensive Wirkung von Steviosid auf verschiedene hypertensive Rattenstämme. Außerdem wollten sie beobachten, ob es Unterschiede bei der Blutdrucksenkung gibt. Steviosid wurde normotensiven Wistar-Kyoto Ratten (NTR), spontan hypertensiven Ratten (SHR), DOCA-salzsensitiven hypertensiven Ratten (DHR) und renal hypertensiven Ratten (RHR) intraperitoneal in Dosen von 50, 100, 200 und 400 mg/kg verabreicht. Die Ratten waren 12 bis 24 Monate alt mit einem Gewicht von 250 bis 400 g. Signifikante hypotensive Auswirkungen konnten bei verschiedenen Rattenstämmen bei einer Dosis von 50 mg/kg beobachtet werden. Bei einer gesteigerten Konzentration von 100 und 200 mg/kg verursachte Steviosid eine langsame und bleibende Blutdruckverminderung bei SHR und NTR. Bei SHR ist die Blutdrucksenkung bei 100, 200 und 400 mg/kg dosisabhängig. Zwei bis drei Tage nach dem Absetzen von Steviosid erreichte der Blutdruck wieder den Ausgangswert. Die hypotensive Wirkung von Steviosid ist bei hypertensiven Ratten bedeutender. Die antihypertensive Wirkung ist allerdings nicht so effektiv wie die von dem konventionellen Medikament Nifedipin (intravenös verabreicht). [HSU et al., 2002]

Humanstudien

Chan et al. (2000) beurteilten in ihrer Studie, ob die durchgeführten Tierstudien, die eine antihypertensive Wirkung von Steviosid zeigten, auch auf Menschen

zutrifft. Sie führten eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie durch. 106 Chinesen mit Bluthochdruck nahmen an der Studie teil. Der diastolische Blutdruck lag zwischen 95 und 110 mmHg. Ihr Alter war zwischen 28 und 75 Jahren. 60 Teilnehmer (34 Männer, 26 Frauen) erhielten die Behandlung mit Steviosid. 46 Teilnehmer (19 Männer, 27 Frauen) wurden mit einem Placebo behandelt. Die Studienteilnehmer erhielten jeweils dreimal täglich eine Kapsel, die entweder 250 mg Steviosid oder Placebo enthielt. Die Verlaufskontrolle fand in monatlichen Abständen für ein Jahr statt. Nach drei Monaten wurde sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck gemessen. Bei der Steviosid Gruppe wurde eine signifikante Verminderung festgestellt. Diese war allerdings schwächer als bei anderen antihypertensiven Medikamenten. Die Wirkung blieb aber das ganze Jahr bestehen. Die biochemischen Blutwerte, einschließlich der Lipide und Glukose, zeigten allerdings keine wesentlichen Änderungen. Nebenwirkung konnten nicht beobachtet werden und auch die Lebensqualität wurde nicht beeinträchtigt. [CHAN et al., 2000]

Eine Langzeitstudie (2 Jahre) von Hsieh et al. erforschte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Steviosid bei Patienten mit milder essentieller Hypertonie. Außerdem wurde die Auswirkung auf den linksventrikulären Massenindex (LVMI) und die Lebensqualität untersucht. Die Studie war multizentrisch, randomisiert, doppelblind und Placebo-kontrolliert. Die 174 Teilnehmer waren chinesische Männer und Frauen (jeweils 87) zwischen 20 und 75 Jahren mit milder essentieller Hypertonie (systolischer Blutdruck: 140-159 mmHg, diastolischer Blutdruck: 90-99 mmHg). Die Patienten erhielten dreimal täglich eine Kapsel mit 500 mg Steviosidpulver oder einem Placebo für die Dauer von zwei Jahren. Der Blutdruck der Teilnehmer wurde monatlich bei der klinischen Verlaufskontrolle gemessen. Außerdem wurden die Teilnehmer angeregt ihren Blutdruck zu Hause mit einem automatischen Blutdruckmessgerät zu kontrollieren. Der LVMI wurde zu Beginn, nach einem und nach zwei Jahren gemessen. Die Lebensqualität wurde zu Beginn, nach sechs Monaten, einem und zwei Jahren erhoben. Nach Ablauf der zwei Jahre konnte in der Steviosid-

Gruppe eine signifikante Abnahme des systolischen und des diastolischen Blutdrucks verglichen mit dem Ausgangswert und der Placebogruppe beobachtet werden. Diese Wirkung wurde von den Patienten bereits eine Woche nach Beginn der Behandlung beobachtet und blieb über die gesamte Studiendauer bestehen. Weder der BMI noch die blutbiochemischen Parameter veränderten sich wesentlich. Die Ergebnisse der Labortests waren in den beiden Gruppen während der Studiendauer ähnlich. Die Lebensqualität verbesserte sich bei der Steviosid-Gruppe. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. [HSIEH et al., 2003]

Die Studie von Ferri et al. (2006) konnte die antihypertensive Wirkung von Steviosid, die die Studie von Chan et al. (2000) und die von Hsieh et al. (2003) zeigten, nicht bestätigen. Die Patienten mit essentieller Hypertonie durchliefen eine vierwöchige Placebophase. Die 14 ausgewählten Freiwilligen (12 Männer und zwei Frauen) erhielten zweimal täglich entweder eine Kapsel mit einem Placebo (24 Wochen) oder mit Steviosid – 3,75 mg/kg/Tag Steviosid (7 Wochen), 7,5 mg/kg/Tag Steviosid (11 Wochen) und 15 mg/kg/Tag Steviosid (6 Wochen). Der Blutdruck wurde alle zwei Wochen gemessen. Wesentliche Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Die Ergebnisse zeigten, dass Steviosid sicher und verträglich ist. Allerdings wurde die hypotensive Wirkung aus den früheren Studien nicht bestätigt. [FERRI et al., 2006]

Bei Patienten mit normalem oder niedrig-normalem Blutdruck zeigte Rebaudiosid A keine Wirkung. Maki et al. führten eine 4-wöchige randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie durch, in der die Studienteilnehmer 1.000 mg Rebaudiosid A (Reinheitsgrad 97%) pro Tag oder ein Placebo einnehmen mussten. Insgesamt nahmen 100 Personen mit normalem oder niedrig-normalem systolischem und diastolischem Blutdruck teil. Es überwogen die weiblichen Teilnehmer (76% Rebaudiosid A und 82% Placebo). Sie waren im Durchschnitt 41 Jahre alt (zwischen 18-74 Jahren). Rebaudiosid A änderte, verglichen mit dem Placebo, weder den ruhenden systolischen Blutdruck, den diastolischen Blutdruck, den mittleren arteriellen Druck, die Herzfrequenz noch

die 24-h-ambulatorische Blutdruckmessung signifikant. Eine zweite Analyse zeigte geringe Änderungen im diastolischen und im mittleren arteriellen Druck. Allerdings wurden diese Resultate für klinisch vernachlässigbar erklärt. Diese Ergebnisse zeigten, dass der Konsum von 1.000 mg Rebaudiosid A pro Tag keine wichtigen klinischen Änderungen im Blutdruck von gesunden Erwachsenen mit normalem und niedrig-normalem Blutdruck erzeugen. Der Konsum in dieser Höhe ist sicher und verträglich. [Maki et al., 2008a]

3.6. Weitere positive Wirkungen von *Stevia rebaudiana*

Steviosid wirkt, was mit folgenden Studien belegt werden kann, gegen humane Rotaviren, entzündungshemmend, immunmodulierend, bakterizid, chemopräventiv, antioxidativ und möglicherweise auch antiamnestisch. Weiters ist es nicht kariogen und besitzt plaquehemmende Wirkung.

3.6.1. Anti-Rotavirus Aktivität

Takahashi et al. untersuchten, ob Stevia-Extrakte Wirkung gegen menschliche Rotaviren besitzen. Rotaviren sind weltweit die wichtigsten Erreger schwerer, dehydrierender Gastroenteritiden bei Kindern. Stevia hemmte die Replikation von 4 Serotypen von humanen Rotaviren in vitro. Der Hemmmechanismus erfolgte durch Blockade der Virusbindung. Es wurde vermutet, dass alle Hemmkomponenten der Stevia-Extrakte heterogene anionische Polysaccharide mit verschiedenen Ionenladungen sind. [TAKAHASHI et al., 2001]

3.6.2. Entzündungshemmende und immunmodulierende Wirkung

Boonkaewwan et al. (2006) belegten in ihrer Studie die entzündungshemmende und Anti-Tumor Wirkung von Steviosid. [BOONKAEWWAN et al., 2006]

Auch Sehar et al. (2008) stellten in ihrer Studie an Mäusen eine immunmodulierende Wirkung von Steviosid fest. Den Mäusen wurden drei verschiedene Dosen (6,25, 12,5 bzw. 25 mg/kg) oral verabreicht und ihre immunmodulierende Wirkung auf verschiedene Parameter des Immunsystems getestet. Steviosid förderte sowohl die humorale als auch die zelluläre Immunität und die phagozytische Funktion. [SEHAR et al., 2008]

3.6.3. Bakterizide Wirkung

In ihrer Studie zeigten Tomita et al. (1997), dass Stevia-Extrakte eine stark bakterizide Wirkung gegen eine große Breite von in Lebensmitteln vorkommenden pathogenen Bakterien, einschließlich enterohämorrhagischer *Escherichia coli*, besitzen. Bifidobakterien und Lactobazillen wurden nicht signifikant reduziert. Diese Studie legte nahe, dass die orale Aufnahme von fermentierten Stevia-Extrakten nicht nur eine günstige Wirkung gegen ein schnelles Wachstum von pathogenen Bakterien im Verdauungstrakt hat, sondern auch die normale Darmbakterienflora von Patienten positiv beeinflusst. Solche Stevia-Extrakte könnten als mögliches therapeutisches Mittel bei Darmtraktinfektionen, die durch aus Lebensmitteln stammenden pathogenen Bakterien ausgelöst werden, eingesetzt werden. [TOMITA et al., 1997]

3.6.4. Chemopräventive Wirkung

Steviosid und seine zwei Aglykone Steviol und Isosteviol wurden in einer in vitro Untersuchung auf ihre hemmende Wirkung auf die frühe Antigen Aktivierung des Epstein-Barr Virus durch 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetat (TPA) überprüft. Sie zeigten in dieser Untersuchung eine deutliche Wirksamkeit. Außerdem wiesen sie eine starke Hemmwirkung in einem zweistufigen Kanzerogenitätstest an Mäusen auf. Die Hemmwirkung war größer als die von

Glycyrrhizin. Die Wirksamkeit dieser drei Komponenten war vergleichbar mit der von Curcumin. Diese Ergebnisse deuteten darauf hin, dass Steviosid, Steviol und Isosteviol als chemopräventive Mittel gegen chemische Karzinogenese nützlich sein könnten. [TAKASAKI et al., 2009]

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigten eine schon früher durchgeführte Untersuchung mit Steviosid, die von Konoshima und Takasaki (2002) durchgeführt wurde.

3.6.5. Antioxidative Wirkung

Antioxidantien können den menschlichen Körper vor schädlichen Einflüssen, so genannten freien Radikalen, die im Übermaß oxidativen Stress auslösen, schützen. Shukla et al. (2009) stellten in ihrer Untersuchung die antioxidative Wirkung von *Stevia rebaudiana* fest. [SHUKLA et al., 2009]

3.6.6. Kariogenes Potential und Wirkung auf die Plaquebildung

Das et al. (1992) zeigten in ihrer Studie an Sprague-Dawley Ratten, dass weder Steviosid noch Rebaudiosid A kariogen sind. [DAS et al., 1992]

Slavutzky (2010) untersuchte in einer in vivo Studie den Unterschied der Ablagerung von dentalem Plaque zwischen Saccharose und Stevia. Zuerst wurde der Plaque aller Teilnehmer gemessen (mit Silness-Löe und O'Leary Index) und anschließend wurden die Zähne vollständig von Plaque gereinigt. Während der Untersuchung durften die Teilnehmer ihre Zähne nur mit der jeweiligen Lösung behandeln. Sie mussten in der ersten Woche zuerst viermal täglich fünf Tage lang mit einer 10%igen Saccharoselösung spülen. Anschließend wurde der Plaque gemessen und wiederum vollständig entfernt. In der folgenden Woche mussten sie mit einer 10%igen *Stevia rebaudiana* Lösung spülen. Die Plaqueablagerung wurde wiederum gemessen und der

Plaque wieder vollständig entfernt. Die Plaqueablagerung bei Stevia war um 82% weniger als bei Saccharose gemessen mit dem Silness-Löe Index und um 40% weniger gemessen mit dem O'Leary Index. Stevia vermindert die Plaquebildung und kann daher auch als antikariogenes Produkt dienen. [SLAVUTZKY, 2010]

3.6.7. Antiamnestische Wirkung

Sharma et al. (2010) stellten fest, dass Steviosid eine gedächtnisschützende Wirkung haben könnte. Die Forscher verursachten bei Wistar-Ratten beider Geschlechter eine Gedächtnisbeeinträchtigung. Einer Gruppe verabreichten sie zuvor oral 250 mg/kg Steviosid. Die Lern- und Merkfähigkeitsstörung konnte dadurch aufgehoben werden. [SHARMA et al., 2010]

3.7. Verwendungsmöglichkeiten

Stevia rebaudiana liefert eine große Bandbreite an verschiedenen primären und sekundären Metaboliten, wodurch Steviaprodukte in verschiedenen wirtschaftlichen Branchen eingesetzt werden können (Abb. 3.7.1). [SHEVCHENKO et al., 2010]

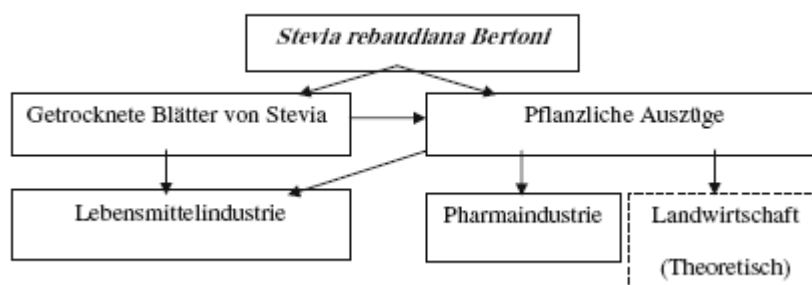


Abb. 3.7.1 Steviaprodukte und deren möglicher Einsatz in verschiedenen Branchen
[SHEVCHENKO et al., 2010]

Stevia rebaudiana besitzt viele positive Eigenschaften und darauf beruhen auch ihre Verwendungsmöglichkeiten. Die Pflanze ist vor allem aufgrund ihrer süßschmeckenden Verbindungen bekannt, allerdings sind ihre Inhaltsstoffe noch bedeutend vielseitiger. Dazu zählen ätherische Öle, Proteine, Flavonoide, Tannine, verschiedene Mineralien (Phosphor, Kalium, Eisen, Natrium, Magnesium, Chrom) und Vitamine (Vitamin C, β -Karotin, Thiamin, Riboflavin). Diese verschiedenen Komponenten erhöhen den ernährungsphysiologischen Wert der Pflanze. Verwendungsmöglichkeiten ergeben sich vor allem im Bereich der Lebensmittelindustrie. [SHEVCHENKO et al., 2010]

3.7.1. Lebensmittelindustrie

Die Steviablätter können getrocknet werden. Anschließend eignen sich diese zur Gewinnung der reinen Stevioside oder können verschiedenen Teegetränken zugesetzt werden. Vor allem unterschiedliche Kräutertees sind für die Zugabe geeignet. Die antioxidative Wirkung des Grünen- und der Minze-Tees könnte erhöht werden. [SHEVCHENKO et al., 2010]

Da die Steviolglykoside gute technologische Eigenschaften besitzen, können sie auch in der Konditorei und bei der Herstellung von Getränken eingesetzt werden. Sie sind gut wasserlöslich, mit verschiedenen organischen Säuren von Obst und Gemüse kompatibel und hitzestabil. Stevioside eignen sich als Zuckerersatzstoffe. Reine Stevioside können für die Saffherstellung, für die Herstellung anderer alkoholfreier Getränke, Alkoholgetränke und Cocktails verwendet werden. Außerdem eignen sie sich zur Herstellung von Milchprodukten (z.B. Eiscreme und Joghurt), Backwaren und verschiedenen Süßwaren. [SHEVCHENKO et al., 2010] Stevia wird auch in Frühstückszerealien eingesetzt. [RAY, 2008] Weiters kann Stevia in Marmelade, Gelee, Kaugummi, Meeresfrüchten und als Tafelsüßstoff (z.B. für Kaffee, Tee) verwendet werden. [SINGH und RAO, 2005]

3.7.2. Pharmazeutische Industrie

Die Pharmazeutische Industrie kann ebenfalls von *Stevia rebaudiana* profitieren. Die Auszüge aus *Stevia* haben antimikrobielle und antibakterielle Wirkung. [ELKINS, 1997] Außerdem besitzt *Stevia* durch seine ätherischen Öle eine entzündungsmindernde Wirkung. 53 verschiedene Komponenten der ätherischen Öle sind dafür verantwortlich. Es wurde außerdem eine antioxidative Wirkung festgestellt. Es existieren zahlreiche Hautpflege- und Kosmetikprodukte. Das wären mögliche Gründe dafür. [SHEVCHENKO et al., 2010] *Stevia*-Extrakte finden auch in verschiedenen Zahncremen Verwendung, da Stevioside plaquehemmende Wirkung besitzen. [ELKINS, 1997] Sie werden auch in Mundwasser, vor allem auf Grund ihrer antimikrobiellen und antibakteriellen Wirkung, eingesetzt. [RAY, 2008]

3.7.3. Landwirtschaft

Ein Einsatz der Stevioside im Bereich der Landwirtschaft ist wenig erforscht. Da *Stevia rebaudiana* aber in ihrem natürlichen Umfeld ziemlich resistent gegen Schädlinge ist, könnten Extrakte aus dieser Pflanze möglicherweise als Bio-Pestizid verwendet werden. [SHEVCHENKO et al., 2010]

3.8. Produktentwicklung in der Lebensmittelindustrie und die Verbrauchererwartung

Um ein gutes Produkt zu erhalten, sind mehrere Faktoren entscheidend. Zutaten (bzw. Rohstoffe), Formulierung, Sensorik, Verpackung, Kosten und Stabilität spielen eine große Rolle. Bei kalorienreduzierten und kalorienfreien Erfrischungsgetränken kommt vor allem der Auswahl des richtigen Süßungsmittels eine große Bedeutung zu. [SASS, 2010]

Die Verbraucher werden bei ihrer Produktauswahl durch Markenimage, Verpackung, Optik und Preis beeinflusst. Der Konsument muss allerdings von dem Geschmack des Produktes überzeugt sein, damit er es erneut kauft. In den letzten Jahren sind viele Kunden gesundheitsbewusster geworden und auch das beeinflusst ihr Kaufverhalten. Kalorienreduzierte Lebensmittel werden bevorzugt eingekauft. [SASS, 2010]

3.9. Der Markt für süßstoffhaltige Erfrischungsgetränke

Besonders erfolgreich ist der Einsatz von Süßstoffen in der Produktgruppe Erfrischungsgetränke. Daher könnte auch Stevia für diese Produktgruppe bedeutend sein. In den Jahren 2005 bis 2009 stieg der Bedarf an kalorienreduzierten und kalorienfreien Getränken z.B. in Deutschland von 611 auf 927 Millionen Liter. Das zeigt, dass Verbraucher Getränke, die mit Süßstoff gesüßt sind, akzeptieren und konsumieren. [SASS, 2010]

Bei einer Umfrage bei der deutschen Getränkeindustrie im Jahr 2008 meinten 57% der Unternehmen, dass das Sortiment der Light-Getränke zunehmen wird. 80% der Unternehmen waren der Ansicht, dass es zu einer Zunahme im Bereich der schwach gesüßten Wellness-Getränke kommen wird. 68% der Unternehmen dachten, dass zuckergesüßte Getränke an Bedeutung verlieren werden. 57% der Unternehmen nannten vor allem junge Frauen als überwiegende Käufergruppe von kalorienarmen alkoholfreien Getränken.

Die befragten Unternehmen meinten, dass 79% der Verbraucher eine negative Einstellung gegenüber künstlichen Süßstoffen haben und diese eher ablehnen. 90% der Unternehmen waren außerdem der Ansicht, dass Verbraucher sehr wohl zwischen einem natürlichen und einem künstlichen Süßstoff unterscheiden und dass es ihnen nicht egal ist, welcher eingesetzt wird.

95% der Unternehmen glaubten, dass die Nachfrage nach kalorienarmen Getränken steigen würde, falls der „neue“ natürliche Süßstoff zugelassen wird.

97% der Unternehmen würden Stevia in ihren Getränken einsetzen, wenn es zu einer Zulassung in Europa kommt. [HANSEN, 2010]

3.10. Auswahl an Produkten

3.10.1. Erfrischungsgetränk Pfirsichsaft

In Italien ist die Eignung von Steviosid als Süßstoff in einem Pfirsichsaft untersucht worden. Die Süße und der süße und bittere Nachgeschmack von Steviosid und Saccharose in Wasser und Pfirsichsaft wurden bestimmt. 160 mg/l Steviosid können 34 g/l Saccharose im Saft ersetzen ohne die sensorischen Eigenschaften des Produkts zu beeinflussen. Außerdem kann dadurch eine Kalorienreduzierung von 25% erreicht werden. Eine Mischung aus Saccharose und Steviosid eignet sich um ein nur mit Saccharose gesüßtes Produkt zu ersetzen. [PARPINELLO et al., 2001]

3.10.2. Erfrischungsgetränk Pfirsichnektar

In Brasilien ist Pfirsichnektar in der Produktgruppe der Fruchtgetränke das beliebteste und am häufigsten konsumierte Getränk. Eine Studie versuchte zu bestimmen was die ideale Süße dieses Produktes ist, einerseits mit Saccharose gesüßt und andererseits ob die entsprechende Süße des Pfirsichnektars, mit unterschiedlichen Süßstoffen (Aspartam, Cyclamat/Saccharin – 2:1, Acesulfam-K und Stevia) gesüßt, zu erreichen ist.

Diese Studie zeigte, dass es wichtig ist auf die individuelle Konzentration der Süßstoffe zu achten, da sie spezifische Eigenschaften in unterschiedlichen Nahrungsmitteln und Getränken haben und außerdem unerwünschte Geschmackseindrücke wie z.B. Bitterkeit hervorrufen können. Wenn darauf Rücksicht genommen wird, ist eine entsprechende Süße zu erreichen und der Einsatz von Stevia durchaus möglich. [CARDOSO und BOLINI, 2007]

3.10.3. Süße Milchprodukte

Bis zu 25 mg Stevia können Zucker in süßen Milchezubereitungen ersetzen. Der gute Geschmack bleibt erhalten. Die abgeänderten Rezepte fanden bei den Testern Anklang und hatten zudem noch wesentlich weniger Kalorien. Die Kalorienreduzierung betrug bei Custard 23,71%, bei Kulfi 30,03% und bei Sandesh 21,38%. [AGARWAL et al., 2010]

3.10.4. Dörrobst

Hochkalorische Zucker (Saccharose, Fructose und Glukose) können teilweise aus Produkten (z.B. Erdbeeren) entfernt und durch kalorienarme Süßstoffe (Steviosid und Rebaudiosid) ersetzt werden. Mit diesem Verfahren kann kalorienarmes Dörrobst hergestellt werden. [GARCIA-NOGUERA et al., 2010]

3.10.5. Light-Ketchup

Am brasilianischen Markt gibt es verschiedene Sorten Light-Ketchup. Sie sind mit Aspartam, Acesulfam-K oder einer Mischung aus Cyclamat, Saccharin und Stevia gesüßt. Sie unterscheiden sich in ihrer Rezeptur und daher auch in ihrem Geschmack. Allerdings ist daraus ersichtlich, dass Stevia auch in Ketchup verwendet werden kann. [BANNWART et al., 2008]

3.10.6. Kalorienreduzierte Schokolade

Zwischen konventioneller Milkschokolade und ihrer kalorienreduzierten Entsprechung existieren wahrnehmbare sensorische Unterschiede. Die Verbraucher bevorzugten die sensorischen Eigenschaften herkömmlicher Milkschokolade. Hochintensive Süßstoffe wie Sucralose und Steviosid könnten

aber zur Herstellung einer wohlschmeckenden kalorienreduzierten Schokolade eingesetzt werden. Die Lebensmittelindustrie müsste allerdings ein Rezept finden, das den Anforderungen der Konsumenten mehr entspricht. [MELO et al., 2009]

4. Schlussbetrachtung

Stevia rebaudiana Bertoni taucht immer wieder in den Medien auf. Mittlerweile wurden schon einige Bücher verfasst, wobei es sich aber zum größten Teil um Kochbücher mit Stevia-Rezepten handelt und die Inhaltsstoffe der Pflanze *Stevia rebaudiana* Bertoni sowie deren Wirkungen nur oberflächlich behandelt werden.

Allerdings lässt sich daran erkennen, dass eine Nachfrage besteht und die Menschen sich mit Stevia befassen wollen. Besonders Menschen, die versuchen sich bewusst und gesund zu ernähren, sind an dieser „gesunden“ kalorienarmen Alternative zu künstlichen Süßstoffen und Zucker interessiert.

Stevia rebaudiana Bertoni gehört zu der Familie der Korbblütler. Die Heimat der Pflanze ist das semi-humide, subtropische Klima im Tal von Rio Monday in Paraguay. Die Pflanze hat gewisse Wachstumsansprüche und daher bestehen auch bestimmte Anbauanforderungen. Der Ertrag ist z.B. bei zu großen jährlichen Wetterschwankungen sehr gering. Die Anbautechniken unterscheiden sich je nach Klimazone.

Die indigenen Völker aus Brasilien und Paraguay nutzen die Steviablätter schon lange als Süßstoff und Medizin. Sie kennen die Pflanze unter dem Namen Kaà hê-ê.

Moisés Santiago Bertoni machte die Steviapflanze 1899 für die Wissenschaft bekannt. Besonders die enorme Süßkraft der Pflanze weckt seit jeher das Interesse. Stevia wird aufgrund dessen auch als Honigblatt, süßes Blatt aus Paraguay, Süßblatt, süßes Kraut, Zuckerblatt und Honigpflanze bezeichnet.

Chemische Untersuchungen an Stevia, die ungefähr im Jahr 1908 begonnen haben, fanden die Ursache für diese Süße – die Steviolglykoside. Steviosid und Rebaudiosid A haben die größte Bedeutung. Daneben gibt es noch weitere Inhaltsstoffe wie z.B. Flavonoide, Triterpene, ätherische Öle und Mineralstoffe, welche für die diversen Wirkungen verantwortlich sind.

Der Süßstoff Saccharin wurde 1970 in Japan verboten. Es wurde versucht Stevia als Ersatz zu verwenden. Daher gab es in Japan die ersten Steviaprodukte schon im Jahr 1975. Die Produkte fanden und finden dort noch immer großen Anklang.

In den USA und in Europa war Stevia zu dieser Zeit auch schon bekannt. Allerdings wurde ein Verkauf als Lebensmittel oder Lebensmittelzusatz untersagt.

Stevia geht um die Welt, besonders im asiatischen Raum und in südamerikanischen Ländern ist es beliebt. Neuseeland, Australien und die USA ließen Stevia 2008 zu. In Europa war die Schweiz das erste Land, in dem mit Stevia gesüßte Getränke verkauft werden durften. Frankreich zog mit einer Ausnahmeregelung nach. Die EFSA bestätigte Anfang 2010 die Sicherheit von Steviolglykosiden. Damit wurde der Weg in die EU bereitet.

Da es aufgrund von Studien Sicherheitsbedenken bezüglich Stevia gegeben hat, kam es bisher zu keiner Zulassung in der EU. Neuere Studien zeigen allerdings, dass Steviolglykoside in gebrauchstüblichen Dosen weder kanzerogen noch genotoxisch sind und auch keinen schädlichen Einfluss auf Fortpflanzung oder Entwicklung haben. In Japan, Brasilien und Paraguay wird Stevia schon viele Jahre verwendet ohne nachweisbare gesundheitliche Schäden zu verursachen. Die toxikologischen Bedenken sind daher unbegründet. Auch „High-Consumer“ können die toxische Dosis nicht überschreiten.

Verschiedene Industriebranchen zeigten sich auch sehr interessiert. Die Firmen Coca-Cola und Pepsi-Cola meldeten Patente an.

Nun liegt es an den Firmen Rezepte für Steviaprodukte zu entwickeln. Der Stevia-Süßstoff muss in der richtigen Dosierung und Kombination eingesetzt werden, denn davon hängen die wahrgenommene Süße und eine etwaige Bitterkeit ab. Auch die Temperatur beeinflusst das Endprodukt.

Die Firmen Coca-Cola und Cargill haben aus Rebaudiosid A bereits den Süßstoff Rebiana entwickelt. Er ist kalorienarm, hat einen deutlich süßen Geschmack, hat keine unerwünschten Geschmackseigenschaften und zeigt eine produktabhängige Stabilität. Rebiana eignet sich zum Einsatz in vielen Lebensmitteln und Getränken.

Steviosid weist eventuell einen sauren, bitteren sowie metallischen Nebengeschmack auf. Diese unerwünschten Geschmacksnoten lassen sich aber z.B. mit natürlichen Aromen verbessern. Außerdem ist eine Kombination mit anderen Süßstoffen möglich. Positiv ist auch, dass eine schützende Wirkung von Steviosid gegen den Abbau von Ascorbinsäure beobachtet werden konnte. Unter produktüblichen Bedingungen ist eine gute Stabilität gegeben. Steviosid ist bis zu 120°C sehr stabil. In einem pH-Bereich von 2-10 zeigt Steviosid bis zu 80°C eine außerordentliche Stabilität. Mit Steviosid gesüßte Kaffee- und Teegetränke beispielsweise können bis zu 4 h bei 80°C erhitzt werden ohne dass der Steviosid- oder Koffeingehalt beeinflusst wird.

Da Übergewicht, Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2 und Hypertonie ein stetig zunehmendes, weltweites Problem darstellen, sollte bei der Entwicklung von neuen Lebensmitteln auf diese Erkrankungen Rücksicht genommen werden. Stevia könnte bei solchen Produkten eventuell eine Rolle spielen.

Einige Studien zeigten hypolipidämische, antihyperglykämische und antihypertensive Wirkungen. [CHAN et al., 2000; HSIEH et al., 2003; GREGERSEN et al., 2004; SHARMA et al., 2009; ANTON et al., 2010] Da vergleichbare Untersuchungen [SILVA et al., 2006; FERRI et al., 2006; MAIER und HUBER, 2010] diese Wirkung aber nicht bestätigen konnten, bedarf es weiterer intensiver Forschung. Es muss festgestellt werden, welcher Mechanismus für die positiven Wirkungen verantwortlich ist, bzw. ob die Wirkungen vielleicht nur unter bestimmten Gegebenheiten eintreten.

Menschen mit der Stoffwechselerkrankung Phenylketonurie können auf jeden Fall von Stevia profitieren. Sie dürfen keine Produkte mit dem Süßstoff

Aspartam zu sich nehmen. Ein Konsum von Stevia wäre für sie bedenkenlos möglich.

Studien belegen außerdem, dass Steviosid eine Wirkung gegen humane Rotaviren besitzt, entzündungshemmend, immunmodulierend, bakterizid, chemopräventiv, antioxidativ und möglicherweise auch antiamnestisch wirkt. Weiters ist es nicht kariogen und besitzt plaquehemmende Wirkung.

Stevia rebaudiana Bertoni eignet sich zum Einsatz in der Lebensmittelindustrie. Die Steviolglykoside besitzen gute technologische Eigenschaften. Sie können in der Konditorei, bei der Herstellung von Getränken, Milchprodukten (z.B. Eiscreme und Joghurt), Backwaren, verschiedenen Süßwaren, Frühstückszerealien, Marmeladen, Gelees und Kaugummi eingesetzt werden. Außerdem eignen sie sich als Tafelsüßstoff (z.B. für Kaffee und Tee).

Besonders stark nimmt der Markt für süßstoffhaltige Erfrischungsgetränke zu. Es wurde u.a. versucht Steviosid in Pfirsichsaft und Pfirsichnektar zu integrieren. Bei beiden Untersuchungen wurden eine Kalorienreduzierung und ein gutes Produktergebnis erzielt.

Produktversuche gab es u.a. schon mit süßen Milchprodukten, Dörrobst, Light-Ketchup und Schokolade. Auch hier konnte Steviosid erfolgreich eingesetzt werden.

Die Pharmazeutische Industrie profitiert ebenfalls aufgrund der positiven Eigenschaften von Stevia. Stevia hat antimikrobielle, antibakterielle und antioxidative Wirkung. Deshalb existieren schon zahlreiche Hautpflege- und Kosmetikprodukte. Stevia-Extrakte finden in verschiedenen Zahncremen Verwendung, da Stevioside auch plaquehemmende Wirkung besitzen.

In der Landwirtschaft könnten Stevioside möglicherweise als Bio-Pestizid verwendet werden.

Diese kleine Pflanze hat also großes Potential sich auch in der EU durchzusetzen. Viele Konsumenten interessieren sich für *Stevia rebaudiana*. Wenn die verschiedenen Industriebranchen neue Rezepte entwickeln und entsprechende Produkte auf den Markt bringen, würden diese sicherlich Anklang finden.

5. Zusammenfassung

Die Pflanze *Stevia rebaudiana* Bertoni ist in Paraguay beheimatet. Moisés Santiago Bertoni beschrieb sie erstmals 1899. Die indigenen Völker aus Paraguay und Brasilien nutzen sie schon sehr viel länger als Süßungsmittel und Medizin. Bei ihnen ist die Pflanze unter dem Namen Kaà hê-ê bekannt.

Im asiatischen Raum, vor allem in Japan, und in südamerikanischen Ländern wird *Stevia* schon mehrere Jahre eingesetzt. Seit 2008 ist der *Stevia*-Süßstoff in der Schweiz und in den USA zugelassen. In Frankreich gibt es eine Ausnahmeregelung. In den anderen EU-Ländern sind diverse *Steviaproducte* erhältlich. Sie dürfen aber nicht als Lebensmittel oder Lebensmittelzusatzstoff deklariert werden. Die Toxizitätsfrage war bisher nicht eindeutig geklärt. 2008 hat JECFA den ADI der Steviolglykoside auf 4 mg/kg KG/Tag erhöht. Anfang 2010 gab es von der EFSA schlussendlich eine positive Sicherheitsbewertung. Eine baldige Zulassung in der EU ist damit näher gerückt.

In den *Steviablättern* bilden sich durch Photosynthese süßschmeckende Komponenten. Die Steviolglykoside Steviosid und Rebaudiosid A haben die größte Bedeutung. Wichtige Inhaltsstoffe sind außerdem die enthaltenen Mineralstoffe und sekundären Pflanzeninhaltsstoffe.

Einige Studien belegen die positive Wirkung von Steviosid auf den Blutzuckerspiegel und den Blutdruck. Außerdem ist es kalorienarm und wirkt u.a. immunmodulierend, bakterizid und möglicherweise auch antiamnestisch. Weiters ist es nicht kariogen und besitzt plaquehemmende Wirkung.

Steviaproducte können in verschiedenen wirtschaftlichen Branchen eingesetzt werden. In der Lebensmittelindustrie kann *Stevia* z.B. zur Herstellung von Erfrischungsgetränken, Milchprodukten, Back- und Süßwaren verwendet werden. Die Pharmazeutische Industrie kann von *Stevia* vor allem aufgrund seiner antimikrobiellen, antibakteriellen, entzündungsmindernden und antioxidativen Wirkung profitieren. Im Bereich der Landwirtschaft könnten *Stevia*-Extrakte möglicherweise als Bio-Pestizid verwendet werden.

6. Summary

The species *Stevia rebaudiana* Bertoni is native to Paraguay. Moisés Santiago Bertoni described it for the first time in 1899. The indigenous populations of Paraguay and Brazil have been using it as a sweetener and medicine for much longer than that. They know the plant as *kaà hê-ê*.

In the Asian region, especially Japan, and in South American countries *Stevia* has been used for several years. Since 2008 *Stevia* has been licensed in Switzerland and the USA as a sweetener. In France an exceptional rule is being employed. In other EU countries various *Stevia* products are available, but it is forbidden to declare them as foodstuffs or food additives. The question of toxicity has not been clarified definitely. In 2008 the JECFA increased the ADI of steviol glycosides to 4 mg/kg body weight/day. At the beginning of 2010 a positive safety review was conducted by the EFSA. Because of this an approval in the EU is approaching.

In the leaves of *Stevia* sweet tasting components are created by photosynthesis. The glycosides stevioside and rebaudioside A have the greatest significance. Important ingredients are in addition mineral nutrients and secondary plant substances.

Some studies support the positive effects of stevioside on blood sugar level and blood pressure. Besides it is low in calories and acts, inter alia, immune-modulating, bactericidal and potentially anti-amnesic. Furthermore it is not cariogenic and has an antiplaque effect.

Stevia products can be employed across different economic sectors. In the food industry *Stevia* can be, for example, used in the production of soft drinks, dairy products, bakery products and confectionery. The pharmaceutical industry stands to gain from *Stevia* particularly with regard to its antimicrobial, antibacterial, anti-inflammatory and antioxidative effect. In the agricultural sector extracts of *Stevia* could possibly be used as a biological pesticide.

7. Literaturverzeichnis

ABUDULA R, JEPPESEN PB, ROLFSEN SED, XIAO J, HERMANSEN K. Rebaudioside A potently stimulates insulin secretion from isolated mouse islets: Studies on the dose-, glucose-, and calcium-dependency. *Metabolism* 2004; 53 (10): 1378-1381.

AGARWAL V, KOCHHAR A, SACHDEVA R. Sensory and nutritional evaluation of sweet milk products prepared using Stevia powder for diabetics. *Studies on Ethno-Medicine* 2010; 4 (1): 9-13.

ANTON SD, MARTIN CK, HAN H, COULON S, CEFALU WT, GEISELMAN P, WILLIAMSON DA. Effects of Stevia, aspartame, and sucrose on food intake, satiety, and postprandial glucose and insulin levels. *Appetite* 2010; 55: 37-43.

BANNWART GCMC, BOLINI HMA, TOLEDO MCF, KOHN APC, CANTANHEDE GC. Evaluation of Brazilian light ketchups II: quantitative descriptive and physiochemical analysis. *Ciência e Tecnologia de Alimentos* 2008; 28 (1): 107-115.

BARRIOCANAL LA, PALACIOS M, BENITEZ G, BENITEZ S, JIMENEZ JT, JIMENEZ N, ROJAS V. Apparent lack of pharmacological effect of steviol glycosides used as sweeteners in humans. A pilot study of repeated exposures in some normotensive and hypotensive individuals and in type 1 and type 2 diabetics. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2008; 51: 37-41.

BERTONI MS. El Ca'a he'e (*Eupatorium rebaudianum*, especie novas). *Revista de Agronomia de l'Assomption* 1899; 1: 35-37.

BERTONI MS. Le Ka'a he'e, Sa nature et ses proprietes. *Anales Cientificos Paraguayos* 1905; 1: 1.

BOONKAEWWAN C, TOSKULKAO C, VONGSAKUL M. Anti-inflammatory and immunomodulatory activities of stevioside and its metabolite steviol on THP-1 cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2006; 54: 785-789.

BRANDLE JE, STARRATT AN, GIJZEN M. *Stevia rebaudiana*: Its agricultural, biological, and chemical properties. *Canadian Journal of Plant Science* 1998; 78: 527-536.

BRIDEL M, LAVIEILLE R. Le principe a saveur sucre du Ka'a he'e (*Stevia rebaudiana* Bertoni). *Bulletin de la Société de chimie biologique* 1931; 13: 636-655.

BRUSICK DJ. A critical review of the genetic toxicity of steviol and steviol glycosides. *Food and Chemical Toxicology* 2008; 46: 83-91.

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). Bewertung von Süßstoffen; 21.08.2003: http://www.bfr.bund.de/cm/208/bewertung_von_suessstoffen.pdf (Stand: 18.08.2010).

CARAKOSTAS MC, CURRY LL, BOILEAU AC, BRUSICK DJ. Overview: The history, technical function and safety of rebaudioside A, a naturally occurring steviol glycoside, for use in food and beverages. *Food and Chemical Toxicology* 2008; 46: 1-10.

CARDOSO VN, BARBOSA MF, MURAMOTO E, MESQUITA CH, ALMEIDA MA. Pharmacokinetic Studies of ¹³¹I-Stevioside and its metabolites. *Nuclear Medicine & Biology* 1996; 23: 97-100.

CARDOSO JMP, BOLINI HMA. Different sweeteners in peach nectar: Ideal and equivalent sweetness. *Food Research International* 2007; 40: 1249-1253.

CHAN P, XU D-Y, LIU J-C, CHEN Y-J, TOMLINSON B, HUANG W-P, CHENG J-T. The effect of stevioside on blood pressure and plasma catecholamines in spontaneously hypertensive rats. *Life Sciences* 1998; 63 (19): 1679-1684.

CHAN P, TOMLINSON B, CHEN Y-J, LIU J-C, HSIEH M-H, CHENG J-T. A double-blind placebo-controlled study of the effectiveness and tolerability of oral stevioside in human hypertension. *Journal of Clinical Pharmacology* 2000; 50: 215-220.

CHATSUDTHIPONG V, MUANPRASAT C. Stevioside and related compounds: Therapeutic benefits beyond sweeteners. *Pharmacology & Therapeutics* 2009; 121: 41-54.

CHEN J, JEPPESEN PB, ABUDULAR, DYRSKOG SEU, COLOMBO M, HERMANSEN K. Stevioside does not cause increased basal insulin secretion or β -cell desensitization as does the sulphonylurea, glibenclamide: Studies in vitro. *Life Sciences* 2006; 78: 1748-1753.

CHEN J, JEPPESEN PB, NORDENTOFT I, HERMANSEN K. Stevioside improves pancreatic β -cell function during glucotoxicity via regulation of acetyl-CoA carboxylase. *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism* 2007; 292: 1906-1916.

CHEN T-H, CHEN S-C, CHAN P, CHU Y-L, YANG HY, CHENG J-T. Mechanism of the hypoglycemic effect of stevioside, a glycoside of *Stevia rebaudiana*. *Planta Medica* 2005; 71: 108-113.

CURRY LL, ROBERTS A. Subchronic toxicity of rebaudioside A. *Food and Chemical Toxicology* 2008; 46: 11-20.

CURRY LL, ROBERTS A, BROWN N. Rebaudioside A: Two-generation reproductive toxicity study in rats. Food and Chemical Toxicology 2008; 46: 21-30.

DAS S, DAS AK, MURPHY RA, PUNWANI IC, NASUTION MP, KINGHORN AD. Evaluation of the cariogenic potential of the intense natural sweeteners stevioside and rebaudioside A. Caries Research 1992; 26: 363-366.

DIETERICH K. Über die Bestandteile der Paraguay-Süßstoffpflanze Eupatorium rebaudianum Ka'a he'e und ihre pharmazeutische Verwertbarkeit. Pharmazeutische Zentralhalle 1909; 50: 435-441.

DYRSKOG SEU, JEPPESEN PB, COLOMBO M, ABUDULA R, HERMANSEN K. Preventive effects of a soy-based diet supplemented with stevioside on the development of the metabolic syndrome and type 2 diabetes in Zucker diabetic fatty rats. Metabolism Clinical and Experimental 2005; 54: 1181-1188.

EBERMANN R, ELMADFA I. Lebensmittelzusatzstoffe. In: Lehrbuch Lebensmittelchemie und Ernährung. Springer Verlag, Wien, 2008; 596-606.

ECKEL RH, YORK DA, RÖSSNER S, HUBBARD V, CATERSON I, JEOR ST, HAYMAN LL, MULLIS RM, BLAIR SN. Prevention Conference VII: Obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: Executive summary. Circulation 2004; 110: 2968-2975.

ELKINS RMH. Stevia: nature's sweetener. Woodland PUB, Pleasant Groove, 1997.

ELMADFA I, LEITZMANN C. Ernährung des Menschen, Eugen Ulmer Verlag, Stuttgart, 2004; 588.

FAO. Fact Sheet: Steviol glycosides. Final 5. November 2008: http://www.fao.org/ag/agn/agns/files/FACTSHEET_%20STEVIOLE%20GLYCOSIDES_final1.pdf (Stand: 12.11.2010).

FDA (Food and Drug Administration). Letter Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration to Patrick Noonan, Washington DC 1995: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/DOCKETS/95s0316/m000002.pdf> (Stand: 12.11.2010).

FERREIRA EB, NEVES FAR, COSTA MAD, PRADO WA, FERRI LAF, BAZOTTE RB. Comparative effects of *Stevia rebaudiana* leaves and stevioside on glycaemia and hepatic gluconeogenesis. *Planta Medica* 2006; 72: 691-696.

FERRI LAF, ALVES-DO-PRADO W, YAMADA SS, GAZOLA S, BATISTA MR, BAZOTTE RB. Investigation of the antihypertensive effect of oral crude stevioside in patients with mild essential hypertension. *Phytotherapy Research* 2006; 20: 732-736.

FRANKE W. *Nutzpflanzenkunde – Nutzbare Gewächse der gemäßigten Breiten, Subtropen und Tropen*. 6. Auflage, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1997; 351.

FREDERICO AP, RUAS PM, MARINMORLAES MA, RUAS CF, NAKAJIMA JN. Chromosome studies in some *Stevia* (Compositae) species from southern Brazil. *Brazilian Journal of Genetics* 1996; 19: 605-609.

GARCIA-NOGUERA J, WELLER CL, OLIVEIRA FIP, RODRIGUES S, FERNANDES FAN. Dual-stage sugar substitution in strawberries with a *Stevia*-based sweetener. *Innovative Food Science and Emerging Technologies* 2010; 11 (1): 225-230.

GARDANA C, SIMONETTI P, CANZI E, ZANCHI R, PIETA P. Metabolism of stevioside and rebaudioside A from *Stevia rebaudiana* extracts by human microflora. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2003; 51: 6618-6622.

GASSMANN B. Süßungsmittel und Metabolisches Syndrom. *Ernährungs-Umschau* 2005; 52 (12): 476-481.

GEUNS JMC. Safety evaluation of *Stevia* and stevioside. In: Atta-ur-Rahman (ed.) *Studies in natural products chemistry*, Vol 27: Bioactive natural products (Part H). Elsevier, Amsterdam 2002, 299-319.

GEUNS JMC. Molecules of interest: Stevioside. *Phytochemistry* 2003; 64: 913-921.

GEUNS JMC, BRUGGEMAN V, BUYSE JG. Effect of stevioside and steviol on the developing broiler embryos. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2003a; 51: 5162-5167.

GEUNS JMC, MALHEIROS RD, MORAES VMB, DECUYPERE EM-P, COMPERNOLLE F, BUYSE JG. Metabolism of stevioside by chickens. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2003b; 51: 1095-1101.

GEUNS JMC, AUGUSTIJNS P, MOLS R, BUYSE JG, DRIESSEN B. Metabolism of stevioside in pigs and intestinal absorption characteristics of stevioside, rebaudioside A and steviol. *Food and Chemical Toxicology* 2003c; 41: 1599-1607.

GEUNS JMC, BUYSE J, VANKEIRSBILCK A, TEMME EHM, COMPERNOLLE F, TOPPET S. Identification of steviol glucuronide in human urine. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2006; 54: 2794-2798.

GEUNS JMC, BUYSE J, VANKEIRSBILCK A, TEMME EHM. Metabolism of stevioside by healthy subjects. *Experimental Biology and Medicine* 2007; 232: 164-173.

GODSHALL MA. The expanding world of nutritive and non-nutritive sweeteners. *Sugar Journal* (<http://www.sugarjournal.com>); Jänner 2007.

GREGERSEN S, JEPPESEN PB, HOLST JJ, HERMANSEN K. Antihyperglycemic effects of stevioside in type 2 diabetic subjects. *Metabolism* 2004; 53 (1): 73-76.

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

HANSEN H-J. Künftiger Einsatz von Steviolglykosiden: Ergebnisse einer Umfrage in der deutschen Getränkeindustrie. *Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit* 2010; 5: 237-239.

HAUNER H. Prävention des Typ-2-Diabetes-mellitus. Positionspapier des Nationalen Aktionsforums Diabetes mellitus. *Ernährungs-Umschau* 2005; 52 (6): 222-225.

HAUNER H. Das Metabolische Syndrom – eine Herausforderung für die Ernährungsmedizin. *Ernährungs-Umschau* 2009; 56: 216-221.

HAUNER H, BUCHHOLZ G, HAMANN A, HUSEMANN B, KOLETZKO B, LIEBERMEISTER H, WABITSCH M, WESTENHÖFER J, WIRTH A, WOLFRAM G. Adipositas und Diabetes mellitus. *Diabetologie* 2009; 4: 144-149.

HSIEH M-H, CHAN P, SUE Y-M, LIU J-C, LIANG TH, HUANG T-Y, TOMLINSON B, CHOW MSS, KAO P-F, CHEN Y-J. Efficacy and tolerability of

oral stevioside in patients with mild essential hypertension: A two-year, randomized, placebo-controlled study. *Clinical Therapeutics* 2003; 25 (11): 2797-2808.

HSU Y-H, LIU J-C, KAO P-F, LEE C-N, CHEN Y-J, HSIEH M-H, CHAN P. Antihypertensive effect of stevioside in different strains of hypertensive rats. *Chinese Medical Journal (Taipei)* 2002; 65: 1-6.

JEPPESEN PB, GREGERSEN S, POULSEN CR, HERMANSEN K. Stevioside acts directly on pancreatic β -cells to secrete insulin: Actions independent of cyclic adenosine monophosphate and adenosine triphosphate-sensitive K^+ -channel activity. *Metabolism* 2000; 49 (2): 208-214.

JEPPESEN PB, GREGERSEN S, ALSTRUP KK, HERMANSEN K. Stevioside induces antihyperglycaemic, insulinotropic and glucagonostatic effects in vivo: studies in the diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats. *Phytomedicine* 2002; 9: 9-14.

JEPPESEN PB, GREGERSEN S, ROLFSEN SED, JEPSEN M, COLOMBO M, AGGER A, XIAO J, KRUHØFFER M, ØRNTØFT T, HERMANSEN K. Antihyperglycemic and blood pressure-reducing effects of stevioside in the diabetic Goto-Kakizaki rat. *Metabolism* 2003; 52 (3): 372-378.

KATAYAMA O, SUMIDA T, HAYASHI H, MITSUHASHI H. The practical application of Stevia and research and development data. I.S.U Company, Japan, 1976; 747.

KERNER W, BRÜCKEL J. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie* 2009; 4: 115-117.

KESSNER L. Adipositas aus gesamtmedizinischer Sicht. 21. Jahrestagung der Deutschen Adipositas-Gesellschaft. *Ernährungs-Umschau* 2005; 52 (12): 509-511.

KIENLE U. Einfluß von Bewässerung und Schnittfolge auf den Ertrag von *Stevia rebaudiana* in Südspanien, Dissertation, Universität Göttingen, 1993a. Internet: <https://stevia.uni-hohenheim.de/fileadmin/einrichtungen/stevia/downloads/Botanik.pdf> (Stand: 11.7.2010).

KIENLE U. Einfluß von Bewässerung und Schnittfolge auf den Ertrag von *Stevia rebaudiana* in Südspanien, Dissertation, Universität Göttingen, 1993b. Internet: <https://stevia.uni-hohenheim.de/fileadmin/einrichtungen/stevia/downloads/Klimadaten.pdf> (Stand: 12.7.2010).

KIENLE U. Ein Naturstoff macht Karriere. Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit 2010a; 5: 199-203.

KIENLE U. Welches Stevia hätten Sie denn gerne? Anbau und Herstellung – Perspektiven weltweit. Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit 2010b; 5: 241-250.

KLEPSCH A. „Stevia“ – Ante portas! Aktuelle Rechtslage und Stand der Zulassungsverfahren. Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit 2010; 5: 211-212.

KOCH S. Risikofaktor erhöhter Blutdruck. Mit Ernährungs- und Lebensstiländerungen gegensteuern. Ernährungs-Umschau 2006; 53 (8): 320-322.

KOHDA H, KASAI R, YAMASAKI K, MURAKAMI K, TANAKA O. New sweet diterpene glucosides for *Stevia rebaudiana*. Phytochemistry 1976; 15: 981-983.

KONOSHIMA T, TAKASAKI M. Cancer-chemopreventive effects of natural sweeteners and related compounds. Pure and Applied Chemistry 2002; 74 (7): 1309-1316.

KOYAMA E, OHORI Y, KITAZAWA K, IZAWA O, KAKEGAWA K, FUJINO A, UI M. In vitro metabolism of the glycosidic sweeteners, Stevia mixture and enzymically modified Stevia in human intestinal microflora. Food and Chemical Toxicology 2003a; 41: 359-374.

KOYAMA E, SAKAI N, OHORI Y, KITAZAWA K, IZAWA O, KAKEGAWA K, FUJINO A, UI M. Absorption and metabolism of glycosidic sweeteners of Stevia mixture and their aglycone, steviol, in rats and humans. Food and Chemical Toxicology 2003b; 41: 875-883.

KROYER G. Stevioside and Stevia-sweetener in food: application, stability and interaction with food ingredients. Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit 2010; 5: 225-229.

KUJUR RS, SINGH V, RAM M, YADAVA HN, SINGH KK, KUMARI S, ROY BK. Antidiabetic activity and phytochemical screening of crude extract of Stevia rebaudiana in alloxan-induced diabetic rats. Pharmacognosy Research 2010; 2: 258-263.

LEE CK. Carbohydrate sweeteners: structural requirements for taste. In: Some special aspects of nutrition (Bourne G H, Hrsg). Karger AG, Basel, 1979; 142-197.

LEE C-N, WONG K-L, LIU J-C, CHEN Y-J, CHENG J-T, CHAN P. Inhibitory effect of stevioside on calcium influx to produce antihypertension. Planta Medica 2001; 67: 796-799.

MAIER V, HUBER C. Stevia – Ein natürliches Süßungsmittel mit gesundheitlichem Zusatznutzen? Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit 2010; 5: 217-223.

MAKI KC, CURRY LL, CARAKOSTAS MC, TARKA SM, REEVES MS, FARMER MV, MCKENNEY JM, TOTH PD, SCHWARTZ SL, LUBIN BC, DICKLIN MR, BOILEAU AC, BISOGNANO JD. The hemodynamic effects of rebaudioside A in healthy adults with normal and low-normal blood pressure. *Food and Chemical Toxicology* 2008a; 46: 40-46.

MAKI KC, CURRY LL, REEVES MS, TOTH PD, MCKENNEY JM, FARMER MV, SCHWARTZ SL, LUBIN BC, BOILEAU AC, DICKLIN MR, CARAKOSTAS MC, TARKA SM. Chronic consumption of rebaudioside A, a steviol glycoside, in men and women with type 2 diabetes mellitus. *Food and Chemical Toxicology* 2008b; 46: 47-53.

MATSUI M, MATSUI K, KAWASAKI Y, ODA Y, NOGUCHI T, KITAGAWA Y, SAWADA M, HAYASHI M, NOHMI T, YOSHIHIRA K, ISHIDATE JRM, SOFUNI T. Evaluation of the genotoxicity of stevioside and steviol using six in vitro and one in vivo mutagenicity assays. *Mutagenesis* 1996; 11 (6): 573-579.

MEISTER K. Sugar substitutes and your health. The American Council on Science and Health, New York, 2006. Internet: http://www.acsh.org/docLib/2006_0417_sugar_web.pdf (Stand: 15.08.2010).

MELIS MS. Chronic administration of aqueous extract of *Stevia rebaudiana* in rats: renal effects. *Journal of Ethnopharmacology* 1995; 47: 129-134.

MELIS MS. Effects of chronic administration of *Stevia rebaudiana* on fertility in rats. *Journal of Ethnopharmacology* 1999; 167: 157-161.

MELO LLMM, BOLINI HMA, EFRAIM P. Sensory profile, acceptability, and their relationship for diabetic/reduced calorie chocolates. *Food Quality and Preference* 2009; 20: 138-143.

NUNES APM, FERREIRA-MACHADO SC, NUNES RM, DANTAS FJS, MATTOS JCP, CALDEIRA-DE-ARAUJO A. Analysis of genotoxic potentiality of stevioside by comet assay. *Food and Chemical Toxicology* 2007; 45: 662-666.

OLIVEIRA-FILHO RM, UEHARA OA, MINETTI CASA, VALLE LBS. Chronic administration of aqueous extract of *Stevia rebaudiana* (Bert.) Berton in rats. Endocrine effects. *General Pharmacology* 1989; 20 (2): 187-191.

PARPINELLO GP, VERSARI A, CASTELLARI M, GALASSI S. Stevioside as a replacement of sucrose in peach juice: Sensory evaluation. *Journal of Sensory Studies* 2001; 16: 471-484.

POL J, HOHNOVA B, HYÖTYLÄINEN T. Characterisation of *Stevia rebaudiana* by comprehensive two-dimensional liquid chromatography time-of-flight mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* 2007; 1150: 85-92.

PRAKASH I, DUBOIS GE, CLOS JF, WILKENS KL, FOSDICK LE. Development of rebiana, a natural, non-caloric sweetener. *Food and Chemical Toxicology* 2008; 46: 75-82.

RASENACK P. Über die Süßstoffe des *Eupatorium rebaudianum* und des Süßholzes. *Arbeiten des Kaiserlichen Gesundheitsamtes* 1908; 28: 420.

RAY DP. Non-caloric sugar from *Stevia* plant bringing new hope to the diabetics. *Everyman's Science* Vol. XLIII 2008; 2: 115-122.

RENEWICK AG. The use of a sweetener substitution method to predict dietary exposures for the intense sweetener rebaudioside A. *Food and Chemical Toxicology* 2008; 46: 61-69.

ROBERTS A, RENWICK AG. Comparative toxicokinetics and metabolism of rebaudioside A, stevioside, and steviol in rats. Food and Chemical Toxicology 2008; 46: 31-39.

ROBINSON BL. Contributions from the Gray Herbarium of Harvard University. The Gray Herbarium of Harvard University, Cambridge, 1930.

RODEN M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation und Diagnose. Wiener klinische Wochenschrift 2009; 121 (5): 5-7.

SASS M. Anwendung von Stevia in Getränken – Herausforderungen und Lösungen. Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit 2010; 5: 231-235.

SCHIENKIEWITZ A, SCHULZE MB, HOFFMANN K, KROKE A, BOEING H. Body mass index history and risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) – Potsdam Study. American Journal of Clinical Nutrition 2006; 84 (2): 427-433.

SCHIFFMAN SS, BOOTH BJ, LOSEE ML, PECORE SD, WARWICK ZS. Bitterness of sweeteners as a function of concentration. Brain Research Bulletin 1995a; 36 (5): 505-513.

SCHIFFMAN SS, BOOTH BJ, CARR BT, LOSEE ML, SATTELY-MILLER EA, GRAHAM BG. Investigation of synergism in binary mixtures of sweeteners. Brain Research Bulletin 1995b; 38 (2): 105-120.

SCHIFFMAN SS, SATTELY-MILLER EA, GRAHAM BG, BENNETT JL, BOOTH BJ, DESAI N, BISHAY I. Effect of temperature, pH, and ions on sweet taste. Physiology & Behavior 2000; 68: 469-481.

SCHMEISL G-W. Erst Adipositas, dann Diabetes mellitus Typ 2. Ernährungs-Umschau 2009; 4: 224-229.

SEHAR I, KAUL A, BANI S, PAL HC, SAXENA AK. Immune up regulatory response of a non-caloric natural sweetener, stevioside. Chemico-Biological Interactions 2008; 173: 115-121.

SHAFFERT EE, CHETOBAR AA. Development of the male gametophyte in *Stevia rebaudiana*. Buletinul Academiei de Stiinte a Republicii Moldova 1992; 6: 3-9.

SHAFFERT EE, CHETOBAR AA. Development of the female gametophyte in *Stevia rebaudiana*. Buletinul Academiei de Stiinte a Republicii Moldova 1994a; 6: 10-18.

SHAFFERT EE, CHETOBAR AA. Structure, topography and ontogeny of *Stevia rebaudiana*. Bot Zh 1994b; 79: 38-48.

SHARMA N, MOGRA R, UPADHYAY B. Effect of *Stevia* extract intervention on lipid profile. Ethno-Med 2009; 3 (2): 137-140.

SHARMA D, PURI M, TIWARY AK, SINGH N, JAGGI AS. Antiamnesic effect of stevioside in scopolamine-treated rats. Indian Journal of Pharmacology 2010; 42 (3): 164-167.

SHEVCHENKO Y, SMETANSKA I, WENDT A. *Stevia rebaudiana* Bertoni – Überblick über die Forschung an einer verbotenen Pflanze und derer möglichen Einsätze. Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit 2010; 5: 193-198.

SHUKLA S, MEHTA A, BAJPAI VK, SHUKLA S. In vitro antioxidant activity and total phenolic content of ethanolic leaf extract of *Stevia rebaudiana* Bert. Food and Chemical Toxicology 2009; 47: 2338-2343.

SILVA GEC, ASSEF AH, ALBINO CC, FERRI LAF, TASIN G, TAKAHASHI MH, FILHO WE, BAZOTTE RB. Investigation of the tolerability of oral stevioside in Brazilian hyperlipidemic patients. Brazilian Archives of Biology and Technology 2006; 49 (4): 583-587.

SINGH SD, RAO GP. Stevia: The herbal sugar of 21st century. Sugar Tech 2005; 7: 17-24.

SLANY J, MAGOMETSCHNIGG D, MAYER G, PICHLER M, PILZ H, RIEDER A, SCHERNTHANER G, SKRABAL F, SILBERBAUER K, STOSCHITZKY K, WATSCHINGER B, ZWEIKER R. Klassifikation, Diagnostik und Therapie der Hypertonie 2007 – Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie. Journal für Hypertonie 2007; 11 (1): 7-11.

SLAVUTZKY SMB. Stevia and sucrose effect on plaque formation. Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit 2010; 5: 213-216.

SOEJARTO DD. Ethnobiology of *Stevia* and *Stevia rebaudiana*. In: *Stevia the genus Stevia* (Kinghorn AD, Hrsg). Taylor and Francis/CRC Press, New York/London 2002; 40-67.

STARRATT A, KIRBY C, POCS R, BRANDLE J. Rebaudioside F, a diterpene glycoside from *Stevia rebaudiana*. Phytochemistry 2002; 59: 367-370.

SUTTAJIT M, VINITKETKAUMNUEN U, MEEVATEE U, BUDDHASUKH D. Mutagenicity and human chromosomal effect of stevioside, a sweetener from *Stevia rebaudiana* Bertoni. Environmental Health Perspectives Supplements 1993; 101: 53-56.

TADHANI M, SUBHASH R. Preliminary studies on *Stevia rebaudiana* leaves: Proximal composition, mineral analysis and phytochemical screening. *Journal of Medical Sciences* 2006; 6 (3): 321-326.

TAKAHASHI K, MATSUDA M, OHASHI K, TANIGUCHI K, NAKAGOMI O, ABE Y, MORI S, SATO N, OKUTANI K, SHIGETA S. Analysis of anti-rotavirus activity of extract from *Stevia rebaudiana*. *Antiviral Research* 2001; 49: 15-24.

TAKASAKI M, KONOSHIMA T, KOZUKA M, TOKUDA H, TAKAYASU J, NISHINO H, MIYAKOSHI M, MIZUTANI K, LEE K-H. Cancer preventive agents. Part 8: Chemopreventive effects of stevioside and related compounds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2009; 17: 600-605.

TOMBEK A. Update Süßstoffe – Neues über Nutzen und Risiken. *Ernährungs-Umschau* 2010; 57: 196-200.

TOMITA T, SATO N, ARAI T, SHIRAISHI H, SATO M, TAKEUCHI M, KAMIO Y. Bactericidal activity of a fermented hot-water extract from *Stevia rebaudiana* Bertoni towards enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 and other food-borne pathogenic bacteria. *Microbiology and Immunology* 1997; 41 (12): 1005-1009.

TOSKULKAO C, CHATURAT L, TEMCHAROEN P, GLINSUKON T. Acute toxicity of stevioside, a natural sweetener, and its metabolite, steviol, in several animal species. *Drug and Chemical Toxicology* 1997; 20: 31-44.

TOYODA K, MATSUI H, SHODA T, UNEYAMA C, TAKADA K, TAKAHASHI M. Assessment of the carcinogenicity of stevioside in F344 rats. *Food and Chemical Toxicology* 1997; 35: 597-603.

USAMI M, SAKEMI K, KAWASHIMA K, TSUDA M, OHNO Y. Teratogenicity study of stevioside in rats. *Eisei Shikenjo Hokoku* 1995; 113: 31-35.

WASUNTARAWAT C, TEMCHAROEN P, TOSKULKAO C, MUNGKORNKARN P, SUTTAJIT M, GLINSUKON T. Developmental toxicity of steviol, a metabolite of stevioside, in the hamster. *Drug and Chemical Toxicology* 1998; 21: 207-222.

WHEELER A, BOILEAU AC, WINKLER PC, COMPTON JC, PRAKASH I, JIANG X, MANDARINO DA. Pharmacokinetics of rebaudioside A and stevioside after single oral doses in healthy men. *Food and Chemical Toxicology* 2008; 46: 54-60.

WHO. Global Database on Body Mass Index, BMI classification, 2008. Internet: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html (Stand: 16.7.2011).

WILLIAMS LD, BURDOCK GA. Genotoxicity studies on a high-purity rebaudioside A preparation. *Food and Chemical Toxicology* 2009; 47: 1831-1836.

WOOD HB, ALLERTON R, DIEHL HW, FLETCHER HG. Stevioside I. The structure of the glucose moieties. *Journal of Organic Chemistry* 1955; 20: 875-883.

WOOD HB, FLETCHER HG. Stevioside III. The anomeric 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-O-mesitoyl-D-glucopyranoses and their behavior with alkali. *Journal of the American Chemical Society* 1956; 78: 207-210.

XILI L, CHENGJIAN Y B, ERYI X, REIMING S, YUENGMING W, HAODONG S, ZHIYIAN H. Chronic oral toxicity and carcinogenicity study of stevioside in rats. *Food and Chemical Toxicology* 1992; 30: 957-965.

YAMADA A, OHGAKI S, NODA T, SHIMIZU M. Chronic toxicity of dietary Stevia extracts. *Shokuin Eiseigaku Zasshi* 1985; 2: 69-183.

YODYINGYUAD V, BUNYAWONG S. Effect of stevioside on growth and reproduction. *Human Reproduction* 1991; 6: 158-165.

YOUNG ND, WILKENS K. Study of descriptive analysis of rebaudioside A, aspartame and sucrose in water at room temperature. Unpublished results. The Coca-Cola Company, Atlanta, GA, USA, 2007a.

YOUNG ND, WILKENS K. Study of temporal profile of rebaudioside A, aspartame and sucrose in water at room temperature. Unpublished results. The Coca-Cola Company, Atlanta, GA, USA, 2007b.

Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: **Veronika Kasenbacher**

Adresse: Brauhaussteig 8, A-2753 Markt Piesting

Staatsangehörigkeit: Österreich

Geburtsdatum: 31/05/1985

Berufserfahrung

01/08/2009 – 15/09/2009: Praktikum bei Baxter AG Wien, Abteilung Quality Engineering

02/02/2009 – 09/02/2009: Praktikum bei der Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung Wien, Projekt „Nutrition Day in Europe“

04/08/2008 – 29/08/2008: Praktikum bei der Zuckerforschung Tulln

03/03/2008 – 21/03/2008: Praktikum am Institut für Ernährungswissenschaften, Universität Wien, Österreichische Studie zum Ernährungsstatus – Kinder 2007

04/02/2008 – 17/02/2008: Praktikum bei der Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung Wien, Projekt „Nutrition Day in Europe“

seit 01/11/2000: geringfügige Beschäftigung in der Apotheke „Zum Hl. Leonhard“, Markt Piesting

Ausbildung

1995 – 2003: Bundesgymnasium Zehnergasse 15, 2700 Wiener Neustadt

seit Oktober 2003: Studium der Ernährungswissenschaften (Wahlschwerpunkt: Lebensmittelproduktion und –technologie), Universität Wien

seit Oktober 2007: Studium der Fennistik, Universität Wien

01/2011 – 05/2011: Erasmus Auslandssemester in Tampere (Finnland)

Weitere Qualifikationen

- Fremdsprachen: Englisch, Finnisch, Grundkenntnisse in Französisch und Italienisch

- sehr gute MS-Office-Kenntnisse, sehr gute Recherchekenntnisse in Literaturdatenbanken (PubMed, Scopus, etc.)
- musische Ausbildung in Blockflöte, Klavier und Gitarre an der Musikschule Piesting
- fotografieren (2. Platz bei einem Fotowettbewerb, VÖAV-Jugendmeisterschaft 2006)
- Führerschein Klasse B, ÖAMTC Fahrsicherheitstraining Intensivkurs