



Hochschule für angewandte Wissenschaften Hamburg

Hamburg University of Applied Sciences

Fachbereich Ökotrophologie

Studiengang Ökotrophologie

Gesundheitliche Bewertung des
Lebensmittelzusatzstoffes Aspartam

- Diplomarbeit -

vorgelegt am 29.12.2005

von

Gabi Teuber



Betreuung:

Herr Prof. Dr. Michael Häusler

Korreferat:

Herr Prof. Dr. Michael Hamm

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Inhaltsverzeichnis | II |
| 1 Aufgabenstellung | 1 |
| 1.1 Ziel der Diplomarbeit | 1 |
| 1.2 Abgrenzungen | 2 |
| 2 Grundlagen | 4 |
| 2.1 Aspartam | 4 |
| 2.2 Löslichkeit und Stabilität von Aspartam | 6 |
| 2.2.1 Stabilität im flüssigen Medium..... | 7 |
| 2.2.2 Stabilität im trockenen Medium | 8 |
| 2.3 Metabolismus von Aspartam | 9 |
| 2.4 Bestandteile des Aspartams | 12 |
| 2.4.1 Methanol..... | 12 |
| 2.4.2 Asparaginsäure | 13 |
| 2.4.3 Phenylalanin..... | 13 |
| 3 Aspartamaufnahme | 15 |
| 3.1 Der ADI-Wert | 15 |
| 3.2 Aspartamaufnahme im Vergleich zum ADI-Wert | 17 |
| 3.2.1 Aspartamaufnahme in den USA..... | 17 |
| 3.2.2 Aspartamaufnahme in europäischen Ländern | 19 |
| 3.3 Aufnahmevergleich der einzelnen Bestandteile von Aspartam durch aspartamhaltige und natürliche Lebensmittel | 20 |
| 3.3.1 Aufnahme von Methanol | 21 |
| 3.3.2 Aufnahme von Asparaginsäure und Phenylalanin | 23 |
| 3.4 Zusammenfassung und Diskussion | 25 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 4 | Mögliche toxische Auswirkungen von Aspartam | 27 |
| 4.1 | Methanol | 27 |
| 4.1.1 | Pathogenese der Methanolvergiftung | 28 |
| 4.1.2 | Auswirkungen des Methanolanteils von Aspartam | 29 |
| 4.1.3 | Zusammenfassung und Diskussion | 33 |
| 4.2 | Asparaginsäure und Excitotoxizität..... | 35 |
| 4.2.1 | Auswirkungen auf den Plasmaspiegel | 35 |
| 4.2.2 | Zusammenfassung und Diskussion | 40 |
| 4.3 | Phenylalanin und Neurochemie | 42 |
| 4.3.1 | Auswirkungen auf den Plasmaspiegel | 42 |
| 4.3.2 | Auswirkungen auf das Verhältnis von Phe/LNAA im Plasma | 44 |
| 4.3.3 | Auswirkungen auf die Neurotransmitter | 45 |
| 4.3.4 | Zusammenfassung und Diskussion | 48 |
| 4.4 | Aspartam und Kopfschmerzen..... | 50 |
| 4.4.1 | Befragung und Fallbeispiele..... | 50 |
| 4.4.2 | Studien mit ambulanten sowie stationären Probanden..... | 51 |
| 4.4.3 | Zusammenfassung und Diskussion | 55 |
| 4.5 | Aspartam und Verhaltensänderungen, Stimmungswechsel und kognitive Fähigkeiten | 57 |
| 4.5.1 | Studien über Verhaltensänderungen | 58 |
| 4.5.2 | Zusammenfassung und Diskussion | 64 |
| 4.6 | Aspartam und Krampfanfälle/Epilepsie..... | 65 |
| 4.6.1 | Studien über Aspartam und Krampfanfälle | 65 |
| 4.6.2 | Zusammenfassung und Diskussion | 70 |
| 4.7 | Aspartam und Gehirntumore..... | 71 |
| 4.7.1 | Tierstudien..... | 72 |
| 4.7.2 | Epidemiologische Studien..... | 73 |
| 4.7.3 | Zusammenfassung und Diskussion | 75 |
| 4.8 | Aspartam und mögliche allergische Reaktionen..... | 80 |
| 4.8.1 | Fallberichte und Studien..... | 80 |
| 4.8.2 | Zusammenfassung und Diskussion | 83 |

| | |
|---|-------------|
| 5 Fazit..... | 84 |
| 6 Zusammenfassung | 90 |
| 7 Abstract | 91 |
| Abbildungsverzeichnis..... | V |
| Abkürzungsverzeichnis..... | VIII |
| Literatur- und Quellenverzeichnis..... | X |
| Eidesstattliche Erklärung..... | XVI |

1 Aufgabenstellung

1.1 Ziel der Diplomarbeit

Aspartam ist ein Süßstoff, dessen Zusatz im Lebensmittel in Deutschland durch die Zusatzstoff-Zulassungsverordnung geregelt wird. Weltweit wird Aspartam in einer Vielzahl von Produkten (Desserts, Bonbons, Kaugummi, Fertiggerichten, Getränken etc.), insbesondere in Lightprodukten, eingesetzt.

Der gemeinsame Expertenausschuss für Lebensmittelzusatzstoffe (JEFCA) der Weltgesundheits- und Welternährungsorganisation (WHO) und der wissenschaftliche Ausschuss für Lebensmittel der europäischen Kommission (SCF) haben Aspartam eingehend geprüft und als sicher eingestuft. Auch die amerikanische Gesundheitsbehörde (FDA) sowie der wissenschaftliche Ausschuss für Toxikologie (COT) haben keine Bedenken gegenüber dem Einsatz von Aspartam.¹

Trotz allem bestehen bei einigen Wissenschaftlern Bedenken vor einer Gesundheitsgefährdung durch Aspartam. Aufgrund gelegentlicher Berichterstattung in den Medien und der enormen Verbreitung von Vorwürfen via Internet, ist weiterhin ein Teil der Öffentlichkeit verunsichert.

- Im Oktober 1995 wies die Zeitschrift Öko-Test darauf hin, dass der chronische Genuss von Aspartam durch die Freisetzung von Methanol ggf. zu einer Alkoholsucht führen könnte.²
- Die Frankfurter Rundschau veröffentlichte 1997, dass der Psychiater und Neuropathologe John Olney es für möglich erachtet, dass Aspartam für den Anstieg von Hirntumoren verantwortlich sei.³

¹ Vgl. http://www.isabru.org/pdf/fs-Aspartame_English.pdf und http://www.isabru.org/pdf/Q-A_Aspartame.pdf.

² Vgl. <http://www.oekotest.de/cgi/ot/otgs.cgi?suchtext=%20Süßstoffe&doc=19900>.

³ Vgl. Frankfurter Rundschau vom 23.07.1997.

- 1999 publizierte das Hamburger Abendblatt, das die britische Supermarktkette Iceland auf Verbraucheranfragen reagiert und zukünftig ihre Eigenmarke "Iceland" ohne Aspartam herstellen werde.⁴
- Ende 2005 veröffentlichte die Tageszeitung TAZ einen Bericht, in dem die Sicherheit des Süßstoffs erneut in Frage gestellt wird.⁵

Im Internet lassen sich über 100.000 Einträge zum Thema "Aspartam" finden. In der Mehrheit handelt es sich um gleich bleibende Anschuldigungen, die vor Gesundheitsrisiken durch den Süßstoff Aspartam warnen. Insgesamt werden über 90 Symptome genannt, die infolge einer Aspartamaufnahme auftreten können. Hierzu zählen u.a. Migräne, Schwindelgefühle, Schlaflosigkeit, Depressionen, Hautausschläge sowie Atembeschwerden. Auch chronische Krankheiten wie Epilepsie, Parkinson, Multiple Sklerose oder auch Alzheimer sollen durch den Verzehr aspartamhaltiger Lebensmittel ausgelöst oder verschlimmert werden.⁶

Ziel dieser Arbeit ist es, anhand wissenschaftlicher Studien die durchschnittliche tägliche Aufnahme des Süßstoffes Aspartam durch den Menschen abzuschätzen und auf Basis der in der Literatur beschriebenen möglichen toxischen Wirkungen von Aspartam und seiner Metabolite eine gesundheitliche Bewertung dieses Lebensmittelzusatzstoffes vorzunehmen.

1.2 Abgrenzungen

Der Schwerpunkt dieser Arbeit basiert auf Studien, die mögliche toxikologische Auswirkungen berücksichtigen. Aufgrund der Vielzahl von Studien sind die Themenbereiche wie denkbare Auswirkungen von Aspartam in Bezug auf Schwangerschaft und Vererbung sowie der diätetische Aspekt im Hinblick auf Auswirkungen auf das Hungergefühl, Lebensmittelaufnahme oder dem Gewicht,

⁴ Vgl. Hamburger Abendblatt vom 25.10.1999.

⁵ Vgl. Tageszeitung Taz vom 10.12.2005.

⁶ Vgl. <http://www.gesund-laenger-leben.de/Aspartam>.

nicht berücksichtigt. Studien mit Personen, die an Diabetes mellitus erkrankt sind werden nicht mit herangezogen. Ferner bleiben chronische Erkrankungen wie Parkinson, Multiple Sklerose oder auch Alzheimer unberücksichtigt.

Bei einem möglichen Zusammenhang zwischen Aspartam und einem erhöhten Krebsrisiko werden nur Untersuchungen genannt, die im Zusammenhang mit der Entwicklung von Gehirntumoren stehen.

Auf die Problematik für Personen, die an Phenylketonurie erkrankt sind, wird kurz in den Grundlagen hingewiesen und einige Studien im Zusammenhang von "Phenylalanin und Neurochemie" genannt. Es wird jedoch nicht näher darauf eingegangen.

2 Grundlagen

2.1 Aspartam

Aspartam (E 951) ist eines der meist verwendeten Intensiv-Süßungsmittel, das in über 90 Ländern eingesetzt wird. Der Einsatzbereich ist vielfältig und reicht von Süßigkeiten über diätetische Lebensmittel bis hin zu Getränken. Auch als Süßstoff-tabletten wird Aspartam direkt verwendet, so dass es dem Verbraucher häufig besser bekannt ist unter den Markennamen "NutraSweet", "Equal", "Spoonfull", "Canderel" oder "Sanecta".

Der Süßstoff wurde 1965 durch Zufall von einem Chemiker der Firma Searle entdeckt und erhielt 1974 seine erste Zulassung durch die FDA für den amerikanischen Markt. Diese wurde jedoch nur einige Monate später, mit der Begründung unzureichender Auswertung der toxikologischen Studien, wieder zurückgenommen. Erst sieben Jahre später, 1981, nach erneuter Auswertung bereits bestehender Studien und der Gewinnung neuer Daten, erhielt Aspartam die erneute Zulassung in fester Nahrung. 1983 folgte die Zulassung auch für Getränke, die 1996 zur Verwendung von Aspartam als 'allgemeiner Süßstoff' verlängert wurde.⁷

In Europa ist Aspartam heute durch die Richtlinie 94/35/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 30. Juni 1994 über „Süßungsmittel, die in Lebensmitteln verwendet werden dürfen“, zugelassen.

In der Bundesrepublik Deutschland wurde 1998 der lebensmittelrechtliche Status der Süßstoffe aktualisiert. Mit der "Verordnung zur Neuordnung lebensmittelrechtlicher Vorschriften über Zusatzstoffe" wurden verschiedene Richtlinien der EU-Kommission in nationales Recht umgesetzt. Bereits 1990 hatte Deutschland die Süßstoffe Acesulfam, Aspartam, Cyclamat und Saccharin, die bis dahin nur per Diätverordnung oder Ausnahmegenehmigung auf den Markt kommen konnten, generell auch für Lebensmittel des allgemeinen Verzehrs zugelassen.⁸

⁷ Vgl. <http://www.greenfacts.org/aspartame/l-3/aspartame-1.htm#1>.

⁸ Vgl. <http://www.suessstoff-verband.de/grundlagen/recht>.

Aspartam zeichnet sich durch seinen zuckerähnlichen Geschmack aus. Im Gegensatz zu vielen anderen Süßstoffen besitzt es keinen oder nur einen minimal bitteren Nachgeschmack. Durch die starke Süßkraft, die ca. 180 – 200-mal größer ist als die von Zucker, wird es in Produkten nur in sehr geringen Mengen verwendet. Um die gleiche Süßkraft zu erreichen, wird von Aspartam weniger als 1 % der ansonsten benötigten Zuckermenge eingesetzt, so dass bis zu 99,4 % der Kalorien eingespart werden können; der Kaloriengehalt von Aspartam mit 4 kcal/g (16,8 kJ/g) kann hierbei vernachlässigt werden. Im Gegensatz zum Zucker ist es nicht kariogen und für Diabetiker ergibt sich zusätzlich der Vorteil, dass Aspartam insulinunabhängig verstoffwechselt wird.

Aspartam wird chemisch-synthetisch oder gentechnisch hergestellt und stellt ein Dipeptid der beiden Aminosäuren L-Asparaginsäure und L-Phenylalanin als Methylester dar (Abb. 1). Die chemische Bezeichnung lautet: N-L- α -Aspartyl-L-Phenylalanin 1-Methylester. Das Molekulargewicht beträgt 294,31 g/mol und seine Summenformel lautet: $C_{14}H_{18}N_2O_5$.⁹

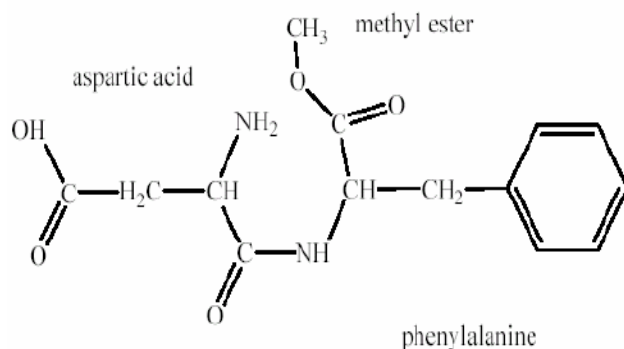


Abb. 1: Strukturformel von Aspartam

Quelle: <http://www.greenfacts.org/aspartame/l-3/aspartame-1.htm#1>

⁹ Vgl. Lipinski und Schiweck, 1991, S. 429.

2.2 Löslichkeit und Stabilität von Aspartam

Die Stabilität von Aspartam ist abhängig von:

- der Wasserverfügbarkeit,
- der Zeit,
- der Temperatur,
- dem pH-Wert.

Bei ausreichender Wasserverfügbarkeit und unter bestimmten pH- sowie Temperaturbedingungen, wie z.B. dem Herstellungsprozess durch Erhitzen oder der Lagerung von Getränken, kann das Aspartammolekül an der Esterbindung zum Dipeptid Aspartylphenylalanin (Asp-Phe) hydrolysiert werden oder zum Diketopiperazin (DKP) zyklhydrolysieren. Hierbei wird ein Molekül Methanol abgespalten. Der Diketopiperazinring kann sich öffnen, so dass Asp-Phe entsteht, welches in seine ursprünglichen Aminosäuren zerfallen kann (Abb. 2).¹⁰

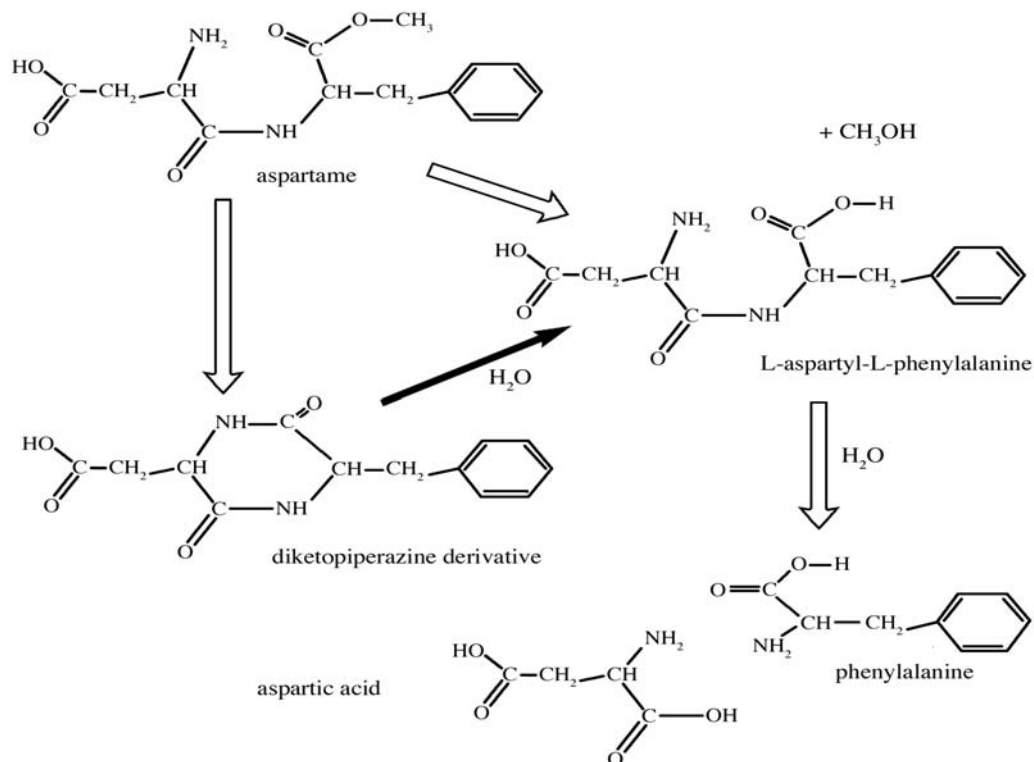


Abb. 2: Umwandlungsprodukte von Aspartam

Quelle: <http://www.greenfacts.org/aspartame/l-3/aspartame-1.htm#1>

¹⁰ Vgl. Lipinski und Schiweck, 1991, S. 430.

Mögliche weitere Hydrolyse- und Umlagerungsprodukte von Aspartam sind:

- Hydrolyseprodukte: α - Aspartylphenylalanin
 L- Asparaginsäure
 L- Phenylalanin
 L- Phenylalaninmethylester
 Methanol
- Umlagerungsprodukte: β - Aspartam
 β - Aspartylphenylalanin

Weder die Hydrolyse- noch die Umlagerungsprodukte schmecken süß.¹¹

2.2.1 Stabilität im flüssigen Medium

Die Stabilität von Aspartam in Lösung wird durch drei Faktoren wesentlich beeinflusst: Zeit, Temperatur und pH-Wert. Bei Raumtemperatur (25°C) zwischen den pH-Werten 3,4 – 5 ist der Abbau vernachlässigbar. Das Stabilitätsmaximum liegt bei einem pH-Wert von 4,3. Liegt der pH-Wert unter 3,4 so wird Aspartam hydrolysiert. Bei einem pH-Wert > 5 erfolgt die Ringbildung zu DKP (Abb. 2).¹²

Abb. 3 zeigt das Verhalten von Aspartam bei einer Temperatur von 40°C und verschiedenen pH-Werten. Im sauren Bereich (pH 2 - 5) ist Aspartam auch bei 40°C über einen Zeitraum von 80 Std. weitestgehend stabil. Im neutralen bzw. im leicht sauren (pH-Wert 6) oder basischen (pH-Wert 8) Bereich baut Aspartam hingegen schnell ab. Bei höheren Temperaturen ergibt sich eine analoge Darstellung. Das zeigt, dass Aspartam sowohl Pasteurisation als auch Ultrahocherhitzung (UHT – Behandlung) ohne signifikanten Verlust an Süßkraft übersteht; vorausgesetzt der richtige pH-Bereich liegt vor.¹³

¹¹ Vgl. Tschantz et al., 1996, S. 26.

¹² Vgl. <http://www.greenfacts.org/aspartame/l-3/aspartame-1.htm#1>.

¹³ Vgl. Stegink und Filer, 1984, S. 250f.

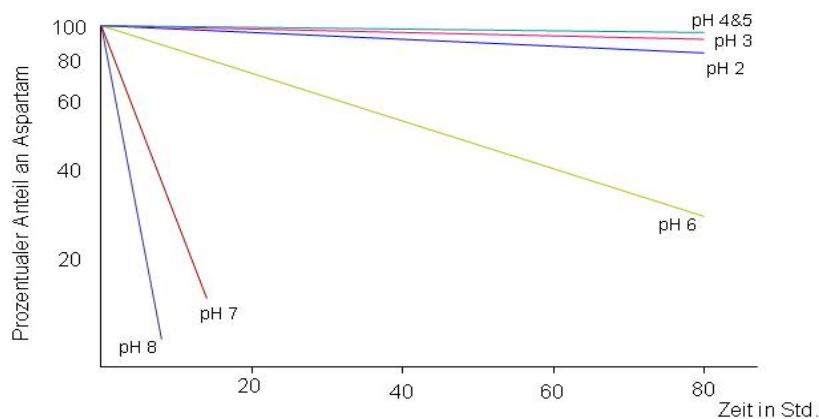


Abb. 3: Stabilitätsverhalten von Aspartam im flüssigen Medium bei 40°C und verschiedenen pH-Werten

Quelle: Stegink und Filer, 1984, S. 251

2.2.2 Stabilität im trockenen Medium

Im trockenen Zustand ist Aspartam sehr beständig. Lagerversuche in Trockenmischungen ergaben eine sehr geringe Abnahme des Aspartamgehaltes und keine Veränderung des Diketopiperazingehaltes (Abb. 4).¹⁴

| Lagerbedingungen | Aspartamgehalt (%) | Feuchtigkeitsgehalt (%) | Diketopiperazingehalt (%) |
|--------------------|--------------------|-------------------------|---------------------------|
| Ausgangsprodukt | 100 | 4,7 | Spuren |
| bei Raumtemperatur | | | |
| nach 4 Wochen | 95,6 | 5 | Spuren |
| nach 8 Wochen | 96,3 | 5,7 | Spuren |
| bei 32°C | | | |
| nach 4 Wochen | 97,9 | - | Spuren |
| nach 8 Wochen | 95,5 | - | Spuren |

Abb. 4: Lagerverhalten von Trockenprodukten mit Aspartam

Quelle: Lipinski und Schiweck, 1991, S. 431

Erst bei hohen Temperaturen kommt es zu einem Abbau. Abb. 5 zeigt, dass Aspartam bei einer Erwärmung auf 105°C noch annähernd stabil bleibt. Nach

¹⁴ Vgl. Lipinski und Schiweck, 1991, S. 431.

80 Std. hat sich ca. 4 % DKP gebildet. Wird die Temperatur hingegen auf 120°C erhöht, so zeigt sich nach 80 Std. ein Abbau von 60 %. Bei einer Temperatur von 150°C ist Aspartam nach 10 Std. noch zu 20 % vorhanden. Nach ca. 20 Std. ist Aspartam nahezu vollständig zu DKP umgewandelt (Abb. 5).

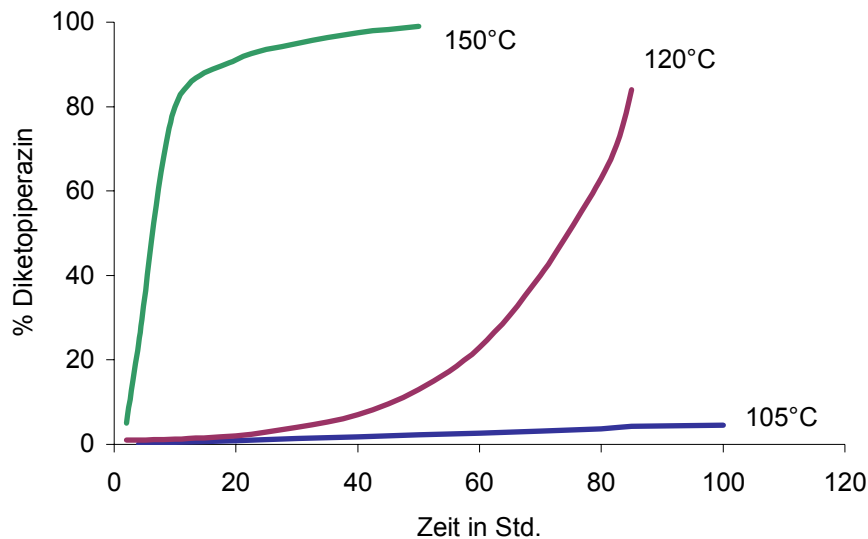


Abb. 5: Prozentualer Abbau von Aspartam zu Diketopiperazin bei 105°C, 120°C und 150°C
Quelle: Stegink und Filer, 1984, S. 250

2.3 Metabolismus von Aspartam

Untersuchungen an Menschen und Tieren haben gezeigt, dass Aspartam auf drei verschiedenen Wegen aufgenommen und verstoffwechselt wird (Abb. 6).¹⁵ Als "vollständiges Molekül" kann der Süßstoff die Darmwand nicht passieren und gelangt nicht in den Blutkreislauf.¹⁶

Im intestinal Lumen¹⁷ kann es durch Darmesterasen und –peptidasen in seine Grundsubstanzen, den Aminosäuren Asparaginsäure (in Abb. 6 und 7 wird das

¹⁵ Vgl. Tschanz et al., 1996, S. 67.

¹⁶ Vgl. http://www.isabru.org/pdf/Q-A_Aspartame.pdf.

¹⁷ Intestinal Lumen: Darmlumen.

Säureäquivalent Aspartat verwendet) und Phenylalanin sowie Methanol hydrolysiert werden. Diese Komponenten werden anschließend in die Mukosazelle¹⁸ absorbiert und ins Blut abgegeben. Zeitweise erfolgt im Darm nur eine Esterabspaltung des Methanols verbunden mit einem Transport des Dipeptids Asp-Phe in die Mukosazelle. Hier erfolgt anschließend die Hydrolyse zu Asparaginsäure und Phenylalanin, bevor die Aminosäuren die Blutzirkulation erreichen. Alternativ kann Aspartam (als gesamtes Molekül) mit Hilfe eines Proteincarriers direkt von der Mukosazelle aufgenommen werden. Dort wird es in seine drei Bestandteile gespalten und ins Blut abgegeben (Abb. 6). Nach der Absorption werden die Hydrolyseprodukte vom Organismus ebenso verstoffwechselt, genutzt oder ausgeschieden wie die entsprechenden Komponenten aus anderen Lebensmitteln.¹⁹

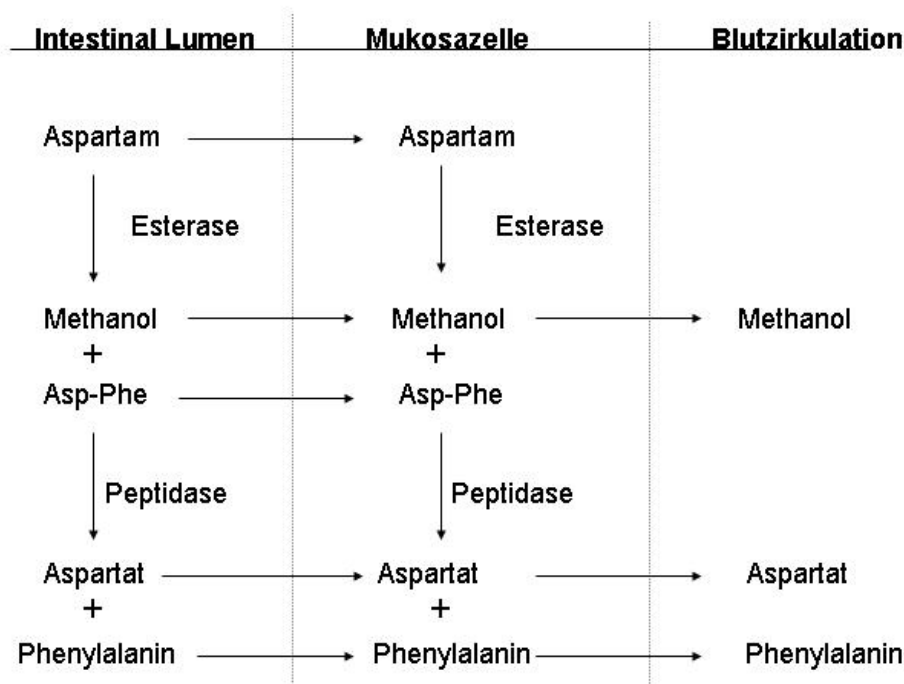


Abb. 6: Die Hydrolyse von Aspartam erfolgt im Intestinal Lumen sowie in der Mukosazelle
Quelle: Tschanz et al., 1996, S. 68

¹⁸ Mukosazelle: Schleimhautzelle des Darms.

¹⁹ Vgl. Tschanz et al., 1996, S. 67f.

Die Aminosäuren werden vorwiegend im Jejunum²⁰ mit dem entsprechenden Resorptionsmechanismus in die Mukosa resorbiert (s.o.). Während Phenylalanin zum überwiegenden Teil von Enzymen der Leber abgebaut wird, sind die Enzyme, die Asparaginsäure abbauen, in fast allen Geweben vorhanden. Sie dienen als Neurotransmitter, zur Eigensynthese von Proteinen, zur Energiegewinnung oder sind Bestandteil von Enzymen, Hormonen etc.²¹

Phenylalanin kann im Magen auch durch einen bakteriellen Prozess zu Phenyl-essigsäure und anschließender Konjugation mit Glutamin zu Phenylacetylglutamin abgebaut werden. Spätere Ausscheidung erfolgt über den Urin (Abb. 7).²²

Methanol wird im Körper durch die Alkoholdehydrogenase zu Formaldehyd und anschließend durch die Aldehyddehydrogenase und Katalase zu Ameisensäure und CO₂ weiter abgebaut. Die erste Umsetzung erfolgt vergleichsweise langsam. Die anschließende Oxidation zu Ameisensäure hingegen ist ein schnell ablaufender Prozess (ca. 1 min). Die Ameisensäure wird teilweise mit dem Urin ausgeschieden (ca. 30 %) oder weiter zu Kohlendioxid und Wasser abgebaut. Dieser Abbauschritt erfolgt erneut langsam. Aufgrund der beiden langsam ablaufenden Biotransformationen werden einerseits 30 – 60 % des unveränderten Methanols abgeatmet und andererseits größere Mengen an Ameisensäure im Blut kumuliert. Die Halbwertszeit im Blut liegt zwischen ein und zwei Tagen.²³

Das sich unter bestimmten Umständen gebildete DKP wird schlecht absorbiert und durch Enzyme nicht abgebaut, sondern rasch mit dem Urin ausgeschieden oder im Magen von Bakterien zu Asparaginsäure und Phenylalanin (über Phenylalanyl-aspartat oder Asp-Phe) umgebaut und entsprechend weiter verstoffwechselt (Abb. 7).²⁴

²⁰ Jejunum: Leerdarm, an den Zwölffingerdarm anschließender Dünndarmabschnitt.

²¹ Vgl. Kasper, 2000, S. 26.

²² Vgl. Tschanz et al., 1996, S. 61.

²³ Vgl. <http://www.umweltdaten.de/daten/monitor/form.pdf> und Marquardt, H. und Schäfer, S.G., 2004, S. 392.

²⁴ Vgl. Tschanz et al., 1996, S. 30.

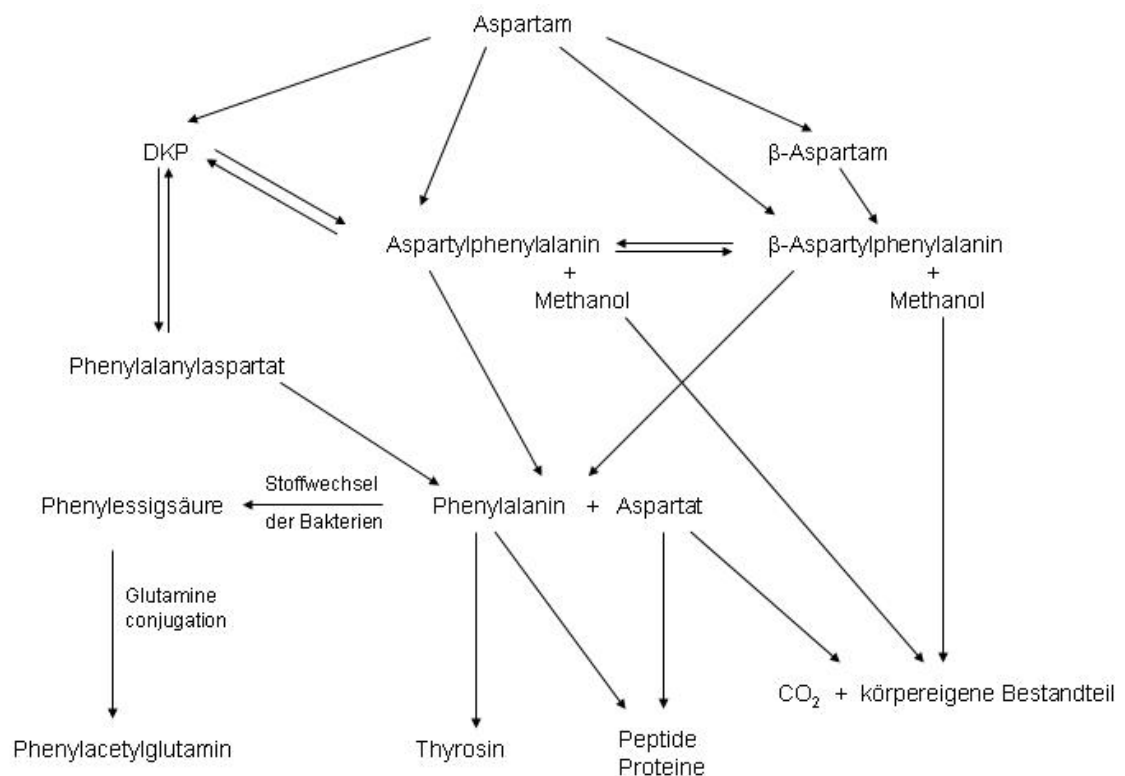


Abb. 7: Entstehende Stoffwechselprodukte aus Aspartam, β -Aspartam und DKP

Quelle: Tschanz et al., 1996, S. 63

2.4 Bestandteile des Aspartams

2.4.1 Methanol

Methanol (Methylalkohol, Holzgeist) kann sowohl ungebunden als Alkohol aber auch gebunden in organischen Verbindungen in der Natur vorkommen. Ist Methanol gebunden, so bezeichnet man es als Methylester. Pektin, Bestandteil praktisch aller Obst- und Gemüsesorten, enthält z.B. Methylestergruppen.²⁵ Auch als Dickungsmittel wird Pektin in Lebensmitteln (z.B. in Konfitüre) eingesetzt, so dass der

²⁵ Vgl. http://www.isabru.org/pdf/Q-A_Aspartame.pdf.

Mensch täglich über verschiedene Produkte gebundenes sowie freies Methanol aufnimmt. Gebildet und verstoffwechselt werden im Körper täglich ca. 0,3 - 0,6 g Methanol.²⁶

2.4.2 Asparaginsäure

Die Asparaginsäure ist natürlicherweise in vielen Nahrungsmitteln enthalten und wird über diese aufgenommen und verstoffwechselt. Für den Menschen gehört sie zu den nicht essentiellen Aminosäuren und kann vom Organismus selbst hergestellt werden. Asparaginsäure ist beteiligt am Aufbau des Immunsystems und wird für die Bildung von Desoxyribonukleinsäure (DNA) und Ribonukleinsäure (RNA), als Baustein für Pyrimidin, benötigt.

Daneben hat sie eine zentrale Funktion im Energiestoffwechsel, indem sie bei der Umwandlung von Glukose in Glykogen und von Kohlenhydraten in "Energie" mitwirkt. Asparaginsäure verbindet den Citrat- und den Harnstoffzyklus und trägt in letzterem zur Entgiftung von Ammoniak bei.

2.4.3 Phenylalanin

Für Menschen gehört Phenylalanin zu den essentiellen Aminosäuren, die über Lebensmittel aufgenommen werden müssen. Der tägliche Bedarf, der in der Regel über die Nahrung gedeckt wird, beträgt für Frauen 13 mg/kg Körpergewicht (KG). Männer haben mit 14 mg/kg KG einen geringfügig höheren Bedarf.

Phenylalanin und das daraus in der Leber gebildete Tyrosin tragen zur Synthese wichtiger körpereigener Proteine bei. Hierzu gehört beispielsweise Insulin (Bauchspeicheldrüsenhormon), Papain (Verdauungsenzym) und Melanin (Hautpigment) sowie das Schilddrüsenhormon Thyroxin. Außerdem wird es in die vom Gehirn benötigten Botenstoffe, sog. Neurotransmitter, wie z.B. Dopamin, Serotonin und Tyramin, umgewandelt. Phenylalanin und Tyrosin tragen durch ihre Beteiligung am

²⁶ Vgl. Lindinger et al., 1997.

Hormonstoffwechsel und durch die Bildung wichtiger Neurotransmitter zu vielen Funktionen im Körper bei und werden für ein normales Wachstum, die Entwicklung und zur Aufrechterhaltung von Stoffwechselfvorgängen benötigt.

Phenylketonurie:

Phenylketonurie (PKU) ist eine angeborene Stoffwechselstörung, an der in Deutschland etwa jedes zehntausendste Neugeborene erkrankt. Infolge eines Enzymdefektes ist die Umwandlungsrate der Aminosäure Phenylalanin zu Tyrosin herabgesetzt. Stattdessen sammelt sich Phenylalanin im Körper an und kann zum Teil in Phenylbenztraubensäure umgewandelt werden. Durch die Phenylbenztraubensäure und unter Umständen durch die erhöhte Konzentration von Phenylalanin kommt es zu einer Hirnschädigung, die eine verlangsamte geistige Entwicklung sowie verkümmertes Wachstum zur Folge hat.

Kurz nach der Geburt werden Säuglinge auf das Enzym (Phenylalanin-Hydroxylase) untersucht, so dass sehr schnell festgestellt wird, ob ein Kind erkrankt ist. Personen mit PKU müssen grundsätzlich phenylalaninhaltige Lebensmittel, so auch Aspartam, meiden. Mit einer lebenslang eingehaltenen Diät, die arm an Phenylalanin ist, können die Folgen dieser Krankheit vermieden werden.

3 Aspartamaufnahme

Bei hohem Verzehr lösen praktisch alle Stoffe Vergiftungserscheinungen aus. Auch herkömmliche oder lebenswichtige Stoffe wie Salz oder Vitamine wirken ab einer bestimmten Menge toxisch. Für die Beurteilung eines Risikos ist daher die Aufnahmemenge entscheidend und es muss festgestellt werden, welche Menge als unbedenklich gilt. Der Richtwert hierfür ist der ADI-Wert.²⁷

3.1 Der ADI-Wert

Das ADI-Konzept wurde von der JECFA entwickelt, der den ADI-Wert folgendermaßen definiert: „die berechnete Menge eines Lebensmittelzusatzstoffs, bezogen auf das Körpergewicht, die täglich lebenslang ohne erkennbare Gesundheitsstörungen aufgenommen werden kann.“²⁸ Laut JECFA bezieht sich der ADI-Wert auf einen lebenslangen Gebrauch und beinhaltet einen ausreichend großen Sicherheitsbereich, so dass Toxikologen eine kurzzeitige Überschreitung des ADI-Wertes nicht für besorgniserregend halten, sofern der durchschnittliche tägliche Konsum nicht darüber hinausgeht.

Aspartam zählt im Lebensmittelrecht zu den Lebensmittelzusatzstoffen, die die ausdrückliche Zulassung durch den Gesetzgeber benötigen. Hierfür erfolgen, im Rahmen von Sicherheitsstudien, toxikologische Langzeit-Tierexperimente, deren Ergebnisse die Basis für die Festlegung des ADI-Wertes bilden. In der Regel handelt es sich bei den Studien um Fütterungsversuche mit Ratten oder Mäusen. Die Tiere erhalten eine Diät mit verschiedenen Anteilen des zu untersuchenden Stoffes. Ziel ist es, die höchste Dosierung herauszufinden, bei der noch keine gesundheitsrelevante Wirkung zu beobachten ist. Durch diese Studien wird der No-Observed-effect Level (NOVEL) bestimmt. Er gibt die Höchstmenge an, die den Tieren täglich, ein Leben lang, gegeben werden kann, ohne dass ungünstige

²⁷ Vgl. http://www.isabru.org/pdf/Q-A_Aspartame.pdf.

²⁸ Vgl. http://www.isabru.org/faq_German.html.

Nebenwirkungen auftreten. Dieser Wert wird nochmals durch einen Sicherheitsfaktor, üblicherweise 100, dividiert. Hieraus resultiert der ADI-Wert.

Durch diesen Sicherheitsfaktor werden Unabwägbarkeiten bei der Übertragung der Studienergebnisse

- von Tier auf den Menschen,
- bei individuellen Unterschieden und
- durch mögliche, im Einzelnen oft nicht bekannte Wechselwirkungen verschiedener Zusatzstoffe

berücksichtigt.²⁹

Um sicherzustellen, dass der ADI-Wert nicht überschritten wird, sind vom Gesetzgeber für jede Lebensmittelkategorie individuelle Verwendungshöchstmengen festgeschrieben (Abb. 8). Diese werden so festgelegt, dass eine Person theoretisch an einem Tag alle Lebensmittel, in denen der Süßstoff enthalten ist, in üblichen Konsummengen verzehren kann, ohne den ADI-Wert zu überschreiten.³⁰

| Produktgattung/ Auswahl* | Aspartam** |
|-----------------------------|------------|
| zuckerfreie Kaugummis | 5500 |
| zuckerfreie Bonbons | 1000 |
| Schoko- und Fruchteriegel | 2000 |
| Diätkekse und -kuchen | 1700 |
| Konfitüren, Marmeladen | 1000 |
| Müsli | 1000 |
| Milchprodukte | 1000 |
| Obstkonserven | 1000 |
| Eis | 800 |
| Alkoholfreie Getränke | 600 |

* Die Produktgattungen sind mit ihren umgangssprachlichen Bezeichnungen, nicht mit den gesetzlichen Begriffen aufgeführt.

** Angaben in Milligramm pro Kilogramm bzw. Liter Ware

Abb. 8: Verwendungshöchstmengen in ausgewählten Lebensmitteln

Quelle: <http://www.suessstoff-verband.de/grundlagen/recht>

²⁹ Vgl. http://www.isabru.org/faq_German.html und http://www.isabru.org/pdf/Q-A_Aspartame.pdf.

³⁰ Vgl. <http://www.suessstoff-verband.de/grundlagen/recht>.

In der Europäischen Union wurde vom SCF und der JECFA der ADI-Wert für Aspartam auf 0 - 40 mg/kg KG festgelegt. Die FDA kam zu einem etwas abweichenden Ergebnis und legte für die USA einen ADI-Wert von 0 - 50 mg/kg KG Aspartam fest.³¹

Für eine 60 kg schwere Person liegt der ADI-Wert (Europa) bei einer täglichen Aufnahme von 2400 mg Aspartam. Dies entspricht einer Süße, die äquivalent ist mit einer lebenslangen täglichen Aufnahme von ca. 480 g Zucker. Bezogen auf ein Lebensmittel des "täglichen Bedarfs" entspricht das beispielsweise einer täglichen Aufnahme von vier Litern eines Getränks, das mit der maximal erlaubten Menge an Aspartam gesüßt ist oder der Aufnahme von ca. 107 Süßstofftabletten.

3.2 Aspartamaufnahme im Vergleich zum ADI-Wert

In den USA wurde vor der Zulassung, basierend auf einer zweiwöchigen Verzehrstudie von 12.000 Personen, für 99 % der Bevölkerung die tägliche Aspartamaufnahme auf maximal 34 mg/kg KG eingestuft, sofern alle potentiellen Lebensmittel durch aspartamhaltige Lebensmittel ersetzt würden.³²

Zusätzlich zu der vor der Zulassung durchgeführten Einschätzung der USA wurden weltweit Verzehrstudien durchgeführt, um die reale Aufnahme von Aspartam zu ermitteln. Nachfolgend wird ein Überblick über die durchschnittlichen sowie die höchsten Verzehrmenen aufgeführt. Prozentuale Angaben beziehen sich auf den geringer festgelegten ADI-Wert für Europa.

3.2.1 Aspartamaufnahme in den USA

In der Zeit von 1984 bis 1992 wurde von der Market Research Corporation of America (MRCA) ein Monitoring durchgeführt. Jedes Jahr wurden hierfür über 2.000 Haushalte mit über 5.000 Personen für vierzehn Tage detailliert befragt und die

³¹ Vgl. http://www.isabru.org/pdf/Q-A_Aspartame.pdf.

³² Vgl. Tschanz et al., 1996, S. 45.

Ergebnisse sowohl für alle Altersgruppen zusammen als auch differenziert in verschiedene Altersgruppen ausgewertet. Weitere Gruppen bildeten u.a Schwangere, Diabetiker sowie Personen, die eine Diät machten, da hier die Wahrscheinlichkeit eines hohen Verzehrs aspartamhaltiger Produkte gegeben war (Abb. 9).³³

| Erhebungsjahr | alle Altersgruppen | Personen, die eine Diät halten | Schwangere | Diabetiker |
|---------------|--------------------|--------------------------------|------------|------------|
| 1984 - 1985 | 1,6 | 1,6 | 2,4 | 2,1 |
| 1985 - 1986 | 2,1 | 2,2 | 1,3 | 2,2 |
| 1986 - 1987 | 2,1 | 2,3 | 1,7 | 3,0 |
| 1987 - 1988 | 2,3 | 2,6 | 2,7 | 3,3 |
| 1988 - 1989 | 2,2 | 2,5 | - | 2,6 |
| 1989 - 1990 | 2,5 | 2,7 | - | 2,7 |
| 1990 - 1991 | 2,8 | 2,8 | - | 3,4 |
| 1991 - 1992 | 3,0 | 3,3 | - | 3,3 |

Abb. 9: Ermittelte Aspartamaufnahme in den USA in der Zeit von 1984 – 1992
(in mg/kg KG, 90. Perzentile, "Nur Essen", 14 Tage Durchschnitt)

Quelle: Tschanz et al., 1996, S. 46

Die Befragung ergab, dass ca. 40 % der Bevölkerung aspartamhaltige Produkte konsumieren. Die durchschnittliche tägliche Aspartamaufnahme der Bevölkerung (90. Perzentile) stieg über die Jahre an und erreichte zum Ende des Monitoring 3,0 mg/kg KG. Auch die Daten weiterer Gruppen zeigen, dass die Aufnahme (bis 1992, "nur Essen") bei ca. 7,5 % des ADI-Wertes liegt.

Die Auswertung eines "one day recall" des United States Department of Agriculture (USDA) von mehr als 1.500 Frauen zeigt, dass die tägliche Aspartamaufnahme zwischen 0 - 16,6 mg/kg KG lag. Bei über 90 % der Befragten betrug die Zufuhr unter 5 mg/kg KG.³⁴

³³ Vgl. Tschanz et al., 1996, S. 46.

³⁴ Vgl. Butchko et al., 2002, S. 14.

3.2.2 Aspartamaufnahme in europäischen Ländern

In dem 2002 erschienen Bericht „Update on the Safety of Aspartame“ des SCF wird die tägliche Aufnahme von Aspartam in der Europäischen Union für Erwachsene auf 21,3 mg/kg KG eingestuft. Dieser Bericht basiert auf theoretischen Nahrungsmittelverbrauchsdaten und den Höchsteinsatzmengen für Aspartam. Nach deren Einschätzung handelt es sich hierbei jedoch auch für Konsumenten mit einem hohen Verzehr aspartamhaltiger Produkte um einen zu hoch angesetzten Wert.

Die nachfolgende Abbildung (Abb. 10) zeigt die von dem SCF höchsten erfassten Aufnahmen verschiedener Publikationen. Die Daten basieren auf dem tatsächlichen Nahrungsmittelverbrauch und den tatsächlichen Mengen von Aspartam, die in den Nahrungsmitteln vorhanden sind, oder den maximal erlaubten Einsatzmengen für Aspartam in den entsprechenden Lebensmitteln. Die Art der Verzehrerhebung variierte zwischen den einzelnen Studien.

| Verbrauchergruppe | Land | Durchschnittswerte der Aspartamaufnahme in mg/kg KG (Perzentile) | Höchstwerte der Aspartamaufnahme in mg/kg KG (Perzentile) | Referenz |
|--------------------------|-------------|--|---|------------------------------|
| Kinder 1 - 5 Jahre | UK | - | 2,8 (90) | Hinson & Nicol, 1992 |
| Kinder 1 - 6 Jahre | Finland | - | < 4 (-) | Salminen & Penttillä, 1999 |
| Diabetiker 2 - 65 Jahre | UK | - | 10,1 (97,5) | MAFF**, 1995 |
| Diabetiker* 2 - 20 Jahre | Frankreich | 2,4 | 7,8 (97,5) | Garnier - Sagne et al., 2001 |
| Alle Altersgruppen | BRD | 2,75 (90) | - | Bar & Biermann 1992 |
| Alle Altersgruppen | Niederlande | 2,4 | 7,5 (95) | Butchko & Stargel, 2001 |
| Alle Altersgruppen | Norwegen | 3,4 | - | Butchko & Stargel, 2001 |

* Berechnet auf den maximal erlaubten Einsatzmengen der verschiedenen Lebensmittelkategorien. Die weiteren Ergebnisse beziehen sich auf tatsächlich in Lebensmitteln vorhandenen Mengen.

** Ministry of Agriculture, Fisheries & Food

Abb. 10: Ermittelte Aspartamaufnahme in europäischen Ländern

Quelle: SCF, 2002 erweitert um die Verzehrerhebung von Bar & Biermann 1992

Obwohl unterschiedliche Annäherungen und Befragungen verwendet wurden zeigt sich, dass die gewonnenen Daten über die Aspartamaufnahme sowohl im Durchschnitt als auch bei den Maximalwerten wenig differenzieren. Diese liegen für die allgemeine Bevölkerung und junge Diabetiker etwa bei $\frac{1}{4}$ des ADI-Wertes.

3.3 Aufnahmevergleich der einzelnen Bestandteile von Aspartam durch aspartamhaltige und natürliche Lebensmittel

Wird Aspartam aufgenommen, so wird es in seine Bestandteile gespalten und verstoffwechselt (siehe 2.3). Pro Gewichtseinheit Aspartam führt der Metabolismus im Körper zu einer Aufnahme von ca. 10 % Methanol, ca. 40 % Asparaginsäure und ca. 50 % Phenylalanin.³⁵

Alle drei Bestandteile von Aspartam werden auch durch natürliche Lebensmittel aufgenommen. Methanol bzw. eine gebundene Methylestergruppe (z.B. in Pektin) ist z.B. in Obst, Saft oder alkoholischen Getränken zu finden. Durch eiweißhaltige Lebensmittel, wie z.B. Fleisch oder Käse, werden Asparaginsäure und Phenylalanin aufgenommen.

Nachfolgend wird durch Vergleiche gezeigt in welchen Mengen die Bestandteile in Lebensmitteln durchschnittlich aufgenommen werden:

- Die Vergleiche einzelner Portionsgrößen erfolgen mit einem Lightgetränk, das mit einer maximal erlaubten Einsatzmenge von 600 mg/L Aspartam gesüßt ist (siehe Abb. 11 und Abb. 12).
- Die Berechnung der durchschnittlichen Tagesaufnahme von Methanol, Asparaginsäure und Phenylalanin bezieht sich auf die in Deutschland ermittelten Aufnahme von 2,75 mg/kg KG Aspartam, da zum Vergleich die Proteinaufnahme der deutschen Bevölkerung zu Grunde liegt. Zusätzlich wird der in Großbritannien erhobene Höchstwert mit 10,1 mg/kg KG Aspartam zum Vergleich herangezogen.

³⁵ Vgl. Stegink und Filer, 1984, S. 203.

3.3.1 Aufnahme von Methanol

Die tägliche Methanolaufnahme wird durch die Zusammensetzung der Nahrung bestimmt. Ein Großteil erfolgt über Saft und Obst. Die Höhe des Methanolgehaltes im Saft hängt neben der Frucht selbst, auch von der Reife sowie dem Herstellungsprozess und der Lagerung ab. Des Weiteren kann der Methanolgehalt unterteilt werden in ungebundenes (freies) Methanol und solches, das zunächst durch Pektin gebunden ist (potentielles Methanol). Aufgrund des bakteriellen Abbaus der Pektinstoffe kommt aus ernährungsphysiologischer Sicht dem potentiellen Methanol die gleiche Bedeutung zu wie dem freien. Für die Beurteilung der Methanolaufnahme ist daher der Gesamtmethylalkoholgehalt von Interesse.³⁶

Vergleicht man die Aufnahme von Methanol durch ein aspartamhaltiges Lightgetränk mit einem Orangensaft, so zeigt sich, dass dieser genauso viel Methanol enthält; ein Glas Tomatensaft beinhaltet z.B. 5-mal soviel (Abb. 11).

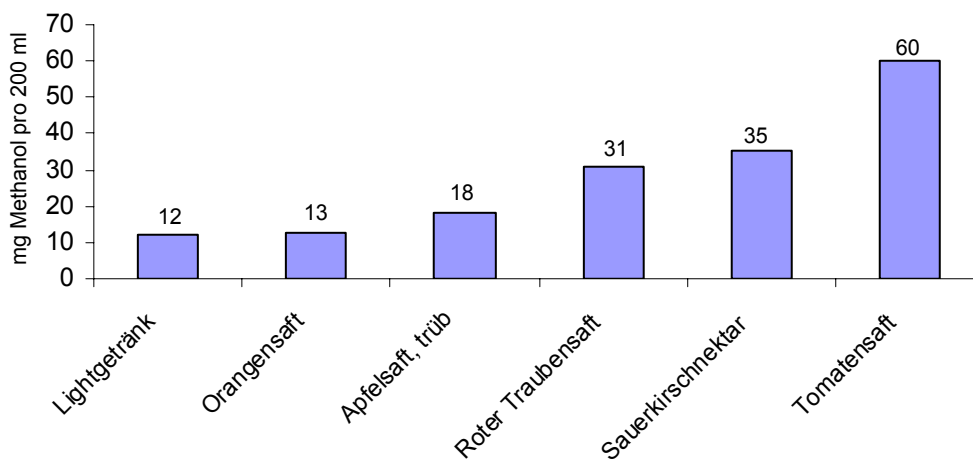


Abb. 11: Methanolgehalt verschiedener Fruchtsäfte verglichen mit einem Lightgetränk

Quelle: Eigene Darstellung.

Methanolgehalte der Säfte entnommen aus: Wucherpfenning et al., 1983

³⁶ Vgl. Wucherpfenning et al., 1983.

Bei einem Verzehr von einem Kilo Äpfeln wird durch den Pektinanteil (Anteil von 1 % mit einem Methylierungsgrad von 75 %) ca. 1,3 g Methanol aufgenommen. Studienergebnisse lassen annehmen, dass hiervon 20 – 100 % vom Menschen resorbiert werden; üblicherweise werden 500 mg Methanol bei der Aufnahme von 1 kg Äpfeln im menschlichen Organismus freigesetzt.³⁷ Basierend auf diesen Daten setzt eine Person (60 kg) bei dem Verzehr von einem Apfel (150 g) 1,25 mg/kg KG Methanol frei.³⁸ Im Gegensatz dazu beträgt die durchschnittliche Aufnahmemenge von Methanol über aspartamhaltige Lebensmittel 0,275 mg/kg KG. Bei einem hohen Verzehr aspartamhaltiger Produkte (10,1 mg/kg KG Aspartam) ergibt sich, eine Methanolaufnahme von ca. 1 mg/kg KG.

Ab 200 mg/kg KG wird eine Methanolaufnahme in Zusammenhang mit toxischen Auswirkungen gebracht.³⁹ Auch bei hohem Verzehr aspartamhaltiger Lebensmittel sowie einer täglichen Aufnahme von Obst, Saft und unter Berücksichtigung eines gelegentlichen Alkoholkonsums liegt der Wert weit unterhalb der toxischen Aufnahme.

³⁷ Vgl. Lindinger et al., 1997.

³⁸ Anmerkung: Diese Berechnung sowie alle nachfolgenden Berechnungen oder Angaben von "nötigen Verzehrsmengen" beruhen auf der Grundlage, dass das Gewicht der Person 60 kg beträgt.

³⁹ Vgl. http://www.isabru.org/pdf/Q-A_Aspartame.pdf und <http://www.greenfacts.org/aspartame/l-3/aspartame-4.htm>.

3.3.2 Aufnahme von Asparaginsäure und Phenylalanin

Ein Vergleich mit gebräuchlichen Verzehrsmengen von Lebensmitteln zeigt, dass diese teilweise einen wesentlich höheren Anteil der Aminosäuren haben als eine übliche Menge eines aspartamhaltigen Lightgetränks (Abb. 12).

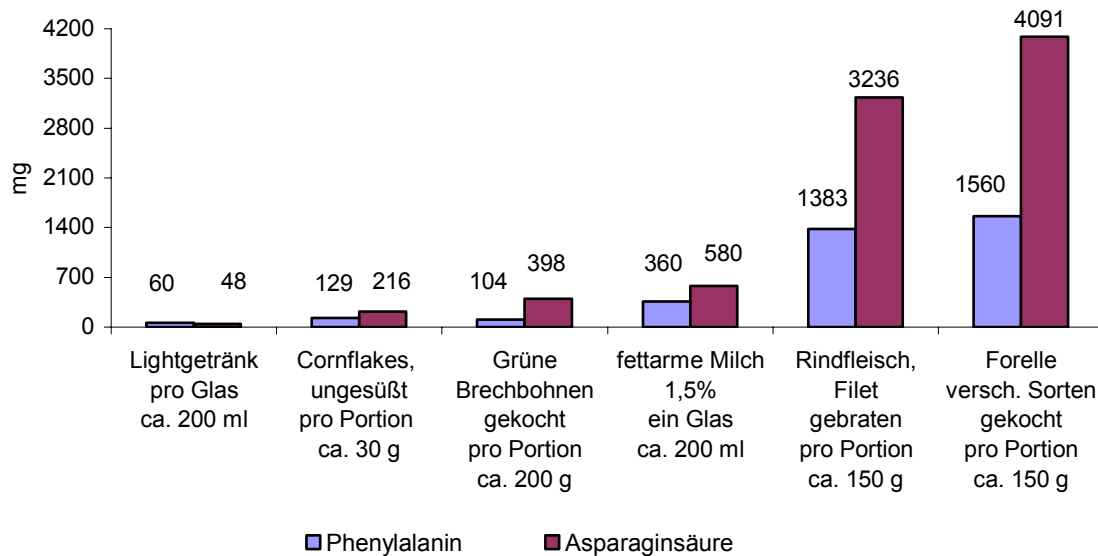


Abb. 12: Phenylalanin- und Asparaginsäuregehalte verschiedener Lebensmittel verglichen mit einem aspartamhaltigen Lightgetränk

Quelle: Eigene Darstellung:

Phenylalanin- und Asparaginsäuregehalte entnommen aus:

- Souci, Fachmann, Kraut (2000): Die Zusammensetzung der Lebensmittel: Nährwerttabellen
- U.S. Department of Agriculture, Landwirtschaftlicher Forschungsservice, 2004. USDA Nährdatenbank für Standardreferenzwerte, Freigabe 17. Nährdatenlabor
Homepage: www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp

Portionsgrößen entnommen aus:

- Ernährungsprogramm: EBIS PRO

Ein Glas Milch enthält z.B. 6-mal soviel Phenylalanin und 12-mal mehr Asparaginsäure als ein aspartamhaltiges Lightgetränk. Vergleicht man dies mit einer Portion Cornflakes mit Milch, so ist in dem Frühstück 8-mal mehr Phenylalanin und 17-mal mehr Asparaginsäure enthalten. Auch bei dem Konsum von einem Liter Lightgetränk kann die Aminosäurenkonzentration durch den Verzehr einer Mittagsmahlzeit (gebratenes Rindfleisch) noch knapp 5- bzw. 13-mal höher liegen. Durch

übliche Portionen von Lebensmitteln werden diese Aminosäuren somit zu größeren Mengen verzehrt als bei einer üblichen Portion eines aspartamhaltigen Getränks.

Werden nicht nur einzelne Lebensmittel/Portionen betrachtet, sondern die Gesamtaufnahme von Asparaginsäure und Phenylalanin durch Proteine, die mit der Nahrung am Tag aufgenommen werden, so zeigt sich, dass der Organismus die Aminosäuren aus natürlichen Lebensmitteln (Proteinen) in weitaus höheren Mengen verstoffwechselt (Abb. 13):

Die durchschnittlich tägliche Proteinaufnahme für eine junge Frau (20 Jahre) beträgt 63,5 g.⁴⁰

Mit einem gemittelten Asparaginsäureanteil von 8 % pro Gramm Protein⁴¹ ergibt sich eine Asparaginsäureaufnahme von 84,7 mg/kg KG über natürliche Lebensmittel. Im Gegensatz hierzu liegt die Aufnahme von Asparaginsäure aus aspartamhaltigen Lebensmitteln bei ca. 1 - 4 mg/kg KG (Abb. 13).

Der durchschnittliche Anteil von Phenylalanin pro Gramm Protein beträgt 50 mg.⁴² Eine Gegenüberstellung der täglichen Phenylalaninaufnahme zeigt, dass 53 mg/kg KG durch Proteine aufgenommen werden und ca. 1,4 - 5 mg/kg KG aus aspartamhaltigen Produkten (Abb. 13).

⁴⁰ Vgl. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., 2004, S. 37.

⁴¹ Vgl. Belitz et al., 2001, S. 11.

⁴² Vgl. Biesalski et al., 2004, S. 439.

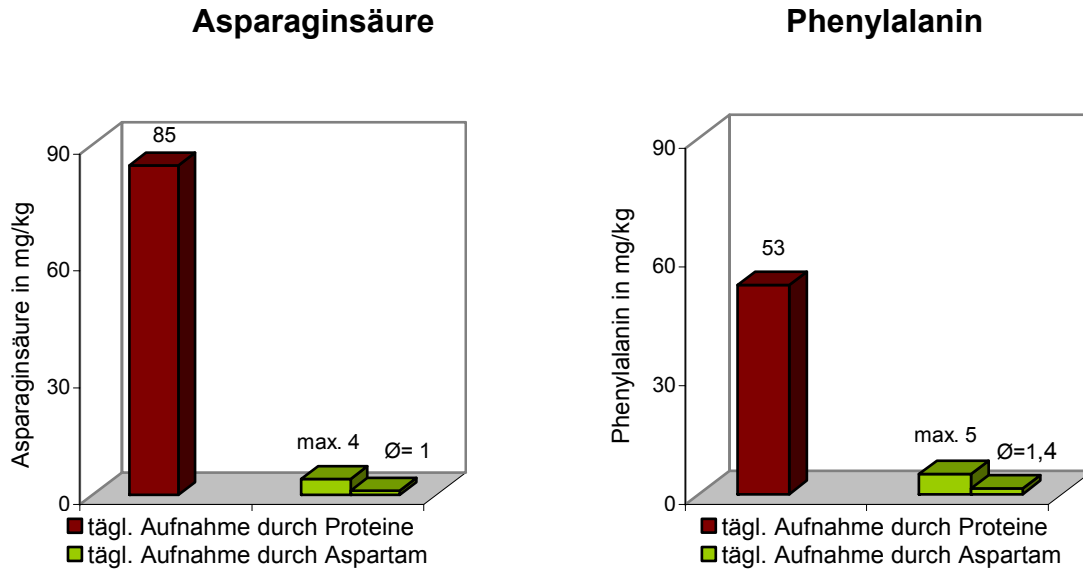


Abb. 13: Vergleich der täglichen Asparaginsäure- und Phenylalaninaufnahme über die Protein- und Aspartamaufnahme bei einer Frau (60 kg)

Quelle: Eigene Darstellung.

Im Vergleich beträgt die Aufnahme von Asparaginsäure über aspartamhaltige Lebensmittel 1,2 - 4,7 % von dem, was eine junge Frau über normale Nahrung durchschnittlich verzehrt. Der prozentuale Anteil von Phenylalanin bezogen auf die Gesamtaufnahme dieser Aminosäure über Lebensmittel liegt bei 2,6 - 9,4 %.

3.4 Zusammenfassung und Diskussion

Die Aspartamaufnahme durch "feste" Lebensmittel der amerikanischen Bevölkerung lag bis 1992 bei ca. 3 mg/kg KG. Zum einen fehlen dem Monitoring in den USA jedoch die Aufnahmewerte über Getränke, zum anderen sind die Daten relativ alt. Die erhobenen Aufnahmemengen können daher in der Regel als zu niedrig eingestuft werden. Wenn zusätzlich ein (theoretisch angenommener) sehr hoher Konsum von aspartamhaltigen Getränken (3 L) in die Ergebnisse mit einbezogen wird, steigt die Aspartamaufnahme auf 33 mg/kg KG. Dies entspricht in etwa der Schätzung der max. Aufnahme von Aspartam in den USA und bleibt unter dem ADI-Wert der USA sowie dem ADI-Wert für Europa.

Die Ergebnisse aus Europa zeigen zum einen, dass die durchschnittliche Aspartamaufnahme quer durch die verschiedenen Länder recht ähnlich ist und zum anderen, dass auch die Höchstwerte, in einem Bereich von 7,5 - 10,1 mg/kg KG, unterhalb des festgelegten ADI-Wertes liegen. Auch wenn den verschiedenen Befragungen unterschiedliche Methoden sowie Annäherungen zugrunde liegen, weisen die Ergebnisse darauf hin, dass die Wahrscheinlichkeit einer regelmäßigen Überschreitung des ADI-Wertes nicht gegeben ist.

Vergleiche über die Aufnahme von Methanol, Asparaginsäure und Phenylalanin durch Aspartam bzw. durch natürliche Lebensmittel zeigen, dass sowohl der Methanolbestandteil als auch die Aminosäuren in gängigen Lebensmitteln in vergleichbaren oder meist in wesentlich höheren Konzentrationen vorliegen. Über den Tag werden daher die einzelnen Bestandteile durch Lebensmittel in höheren Konzentrationen aufgenommen. Der Anteil von Asparaginsäure aus aspartamhaltigen Nahrungsmitteln liegt bei ca. 1 - 4 %, für Phenylalanin bei 2,6 - 9,4 % bezogen auf die Gesamtaufnahme der entsprechenden Aminosäuren durch Proteine.

Die bei einer Tagesaufnahme von 10,1 mg/kg KG Aspartam freigesetzte Methanolmenge von ca. 1 mg/kg KG, entspricht in etwa der Menge, die bei einem Verzehr von einem Apfel erfolgt. Auch bei einer Addition der aufgenommenen Methanolmengen durch aspartamhaltige Produkte sowie methanolhaltige Lebensmittel, besteht bei normalen Verzehrsmengen keine Möglichkeit, dass ein Methanol-Plasmagehalt oder eine Formiatkonzentration erreicht werden, die in Zusammenhang mit toxischen Auswirkungen stehen (siehe 4.1).

4 Mögliche toxische Auswirkungen von Aspartam

Die Bedenken, die gegenüber Aspartam immer wieder auftreten, richten sich auf

- die Möglichkeit toxikologischer Effekte aufgrund von Methanol;
- die Höhe der Plasmakonzentration von Phenylalanin und Asparaginsäure, die ggf. in einem erhöhten Transport dieser Aminosäuren ins Gehirn resultieren und so eine Veränderung der neurochemischen Zusammensetzung bewirken, die zu Funktions- oder Verhaltensänderungen führen;
- die Möglichkeit neuroendokriner Veränderungen, insbesondere ein Anstieg in der Konzentration der Katecholamine⁴³ im Gehirn, an den Synapsen und an der Medulla oblongata⁴⁴ bedingt durch Phenylalanin und Tyrosin;
- einen möglichen Zusammenhang mit Epilepsie und Gehirntumoren;
- das unter bestimmten Bedingungen bei der Herstellung oder Lagerung entstehende DKP und dadurch bedingte toxikologische Effekte oder allergische Reaktionen.⁴⁵

4.1 Methanol

Dem Verbraucher ist häufig eine Methanolvergiftung bekannt, durch die es zu Vergiftungserscheinungen (Bauchkrämpfe, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Übelkeit, Schwächeanfälle etc.), visuelle Beeinträchtigungen bis zur Erblindung, Glieder- und Gelenkschmerzen oder im schlimmsten Fall auch zum Tod kommen kann. Im Internet wird veröffentlicht, dass Aspartam aufgrund seines Methanolbestandteils zu einer schleichenden Methanolvergiftung (durch einen Konsum von 3 - 4 Dosen Pepsi- oder Cola-light) führt und so Vergiftungserscheinungen hervorruft.⁴⁶

⁴³ Bezeichnung für biogene Amine, Neurotransmitter und Hormone (z.B. Dopamin o. Adrenalin) einschließlich synthetischer Derivate.

⁴⁴ Medulla oblongata: Verlängertes Rückenmark oder Nachhirn. Enthält lebenswichtige Zentren, die z.B. für die Regulation des Kreislaufs wichtig sind.

⁴⁵ Vgl. SCF, 2002.

⁴⁶ Vgl. <http://www.rainbowway.de/Infos/Aspartam.html>.

4.1.1 Pathogenese der Methanolvergiftung

Im Körper kann Methanol für den Menschen hochgiftig werden. Die minimale letale Dosis bei einmaliger Aufnahme liegt bei 300 – 1.000 mg/kg KG. Todesursache sind Atemlähmung, Ödeme des Zentralen Nervensystems (ZNS) oder der Lunge, Kreislaufkollaps oder eine Harnvergiftung.

Die toxische Wirkung des Methanols beruht auf der in der Leber erfolgenden Oxidation zu Formaldehyd und anschließend zu Ameisensäure. Ab einer Aufnahme über Lebensmittel von 200 - 500 mg/kg KG Methanol kommt es bei dem Menschen im Blut zu einer Ansammlung von Ameisensäure und so zu toxischen Auswirkungen.

Nach asymptomatischen Anzeichen während einer Periode von 10 - 30 Std. kommt es zur visuellen Beeinträchtigung (unscharfes Sehen bis zum völligen Sehverlust) und zu einer metabolischen Azidose. Das Auftreten einer solchen Periode sowie eine schlechte Korrelation zwischen der Blutmethanolkonzentration und den Vergiftungserscheinungen zeigen, dass Methanol nicht unmittelbar selbst toxisch ist, sondern sich ein toxisches Stoffwechselprodukt während des genannten Zeitraums bildet.

Methanol wird im Körper über Formaldehyd zu Ameisensäure und CO₂ verstoffwechselt. Die Halbwertszeit von Formaldehyd im Blut beträgt ca. 1 min, so dass eine Ansammlung bzw. die Verstoffwechselungsrate von Ameisensäure der entscheidende Faktor ist (siehe 2.3). Diese führt zu einer drastischen Senkung des pH-Wertes im Blut, unterbindet so den Sauerstofftransport und ruft die Vergiftungserscheinungen hervor. Kommt es zu einer "Methanolvergiftung", so kann eine mehrfache Injektion von Ethanol entgegenwirken. Ethanol hat eine größere Affinität für die Alkoholdehydrogenase. Der Metabolismus von Methanol wird gehemmt, so dass Methanol schneller abgeatmet als metabolisch toxisiert wird.⁴⁷

⁴⁷ Vgl. http://www.methanol.org/pdfFrame.cfm?pdf=67-56-1_SIAP%20Final.pdf, <http://www.greenfacts.org/aspartame/l-3/aspartame-4.htm>, Butchko et al., 2002, .S. 36 und Marquardt, H. und Schäfer, S.G., 2004, S. 102 u 605.

4.1.2 Auswirkungen des Methanolanteils von Aspartam

In einer Studie mit 30 Teilnehmern wurden die Auswirkungen von Aspartam auf den Plasmaspiegel untersucht. Die Aufnahme umfasste hierbei 34, 100, 150 und 200 mg/kg KG Aspartam. Die Ergebnisse zeigen, dass bis zu einer Aufnahme von 34 mg/kg KG Aspartam die Methanol-Blutkonzentration unterhalb der Messgrenze (0,4 mg/dL) blieb. Nach der Aufnahme von 100, 150 und 200 mg/kg KG stieg die Methanol-Blutkonzentration signifikant an wobei der jeweilige höchste Durchschnittswert proportional zur gegebenen Aspartammenge verlief. Durch eine Zufuhr von 200 mg/kg KG Aspartam betrug dieser nach zwei Stunden 2,6 mg/dL Methanol im Blut (Abb. 14).

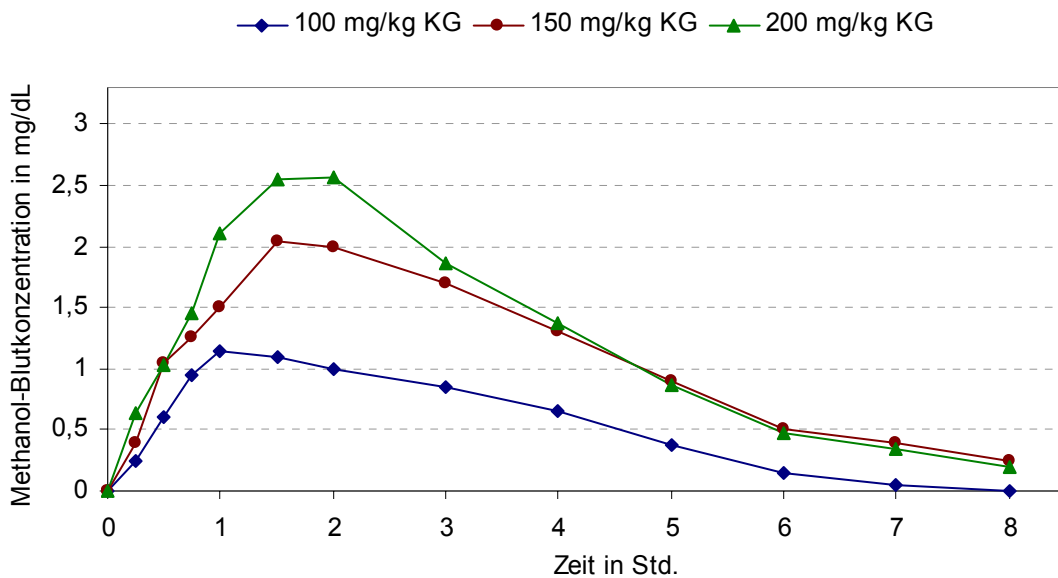


Abb. 14: Durchschnittliche Methanol-Blutkonzentration bei gesunden Erwachsenen nach der Aufnahme von 100, 150 und 200 mg/kg KG Aspartam

Quelle: Tschanz et al., 1996

Acht bzw. 24 Std. später lag die Methanol-Blutkonzentration wieder unterhalb der Messgrenze.

Ein Anstieg der Formiat⁴⁸-Blutkonzentration, die für die Vergiftungserscheinungen verantwortlich ist, trat bis 100 mg/kg KG Aspartam nicht auf. Auch die Aufnahme

⁴⁸ Formiat: Salz der Ameisensäure.

von 200 mg/kg KG Aspartam führte zu keinem signifikanten Anstieg der Formiatkonzentration im Blut. Im Urin hingegen stieg die Konzentration gegenüber der Basislinie bedeutend an (Abb. 15).⁴⁹

| Urinproben (Sammelintervall in Std.) | Formiatausscheidung µg/mg Kreatinin |
|---|--|
| Preload 8 Std. | 34 ± 22 |
| 0 – 4 Std. | 101 ± 30 ^a |
| 4 – 8 Std. | 81 ± 22 ^a |
| 8 – 24 Std. | 38 ± 12 |

^a Signifikante Abweichung vom Basiswert; $p < 0,01$

Abb. 15: Formiatausscheidung über den Urin von gesunden Erwachsenen bei einer Aufnahme von 200 mg/kg KG Aspartam

Quelle: Tschanz et al., 1996, S. 73

Stegink et al. (1989) führte eine Crossover-Studie mit sechs Probanden durch, in der in einstündigen Intervallen (über 8 Std.) je 600 mg Aspartam aufgenommen wurden. Die Methanol-Blutkonzentration der Teilnehmer blieb unterhalb der Messgrenze und die Formiatkonzentration zeigte weder im Plasma noch im Urin einen signifikanten Anstieg.

Die Auswertung von Studien mit Kindern, die ein Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom hatten (täglich 34 mg/kg KG Aspartam für 2 Wochen oder ein Placebo), ergab weder einen messbaren Anstieg der Methanolkonzentration (Empfindlichkeit 0,4 mg/dL), noch eine Abweichung der Formiatkonzentration in Blut und Urin, verglichen mit den Probanden die einen Placebo einnahmen.⁵⁰

In einer weiteren Studie erhielten vier Probanden einmalig 500 mg Aspartam (6 - 8,7 mg/kg KG Aspartam). Blutproben wurden 30 min bevor sowie 0, 30, 45, 60, 90, 120 und 180 min nach der Aufnahme genommen. Die Methanol-Serum-Untersuchung der Proben vor und zum Zeitpunkt der Aufnahme ergab, dass zwischen den Probanden individuelle Schwankungen existierten. Die Zufuhr führt

⁴⁹ Vgl. Stegink et al., 1981a und Tschanz et al., 1996, S. 71f.

⁵⁰ Vgl. Butchko et al., 2002, S. 37.

bei jedem Teilnehmer zu einem Anstieg der Methanol-Serumkonzentration. Im Durchschnitt blieb diese jedoch im Bereich möglicher individueller Basiswerte. Nach drei Stunden lag die Methanol-Konzentration bei jedem Teilnehmer wieder im Bereich der anfänglich gemessenen Werte (Abb. 16).⁵¹

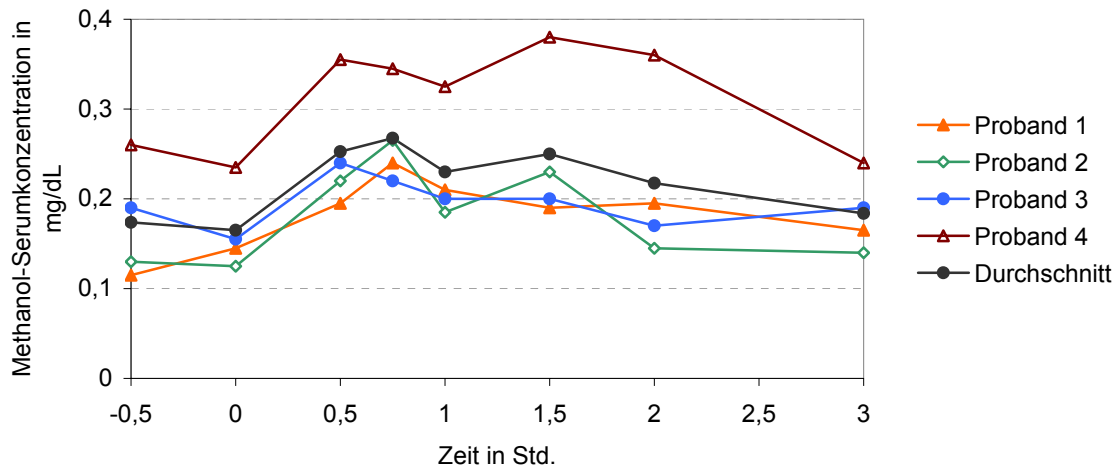
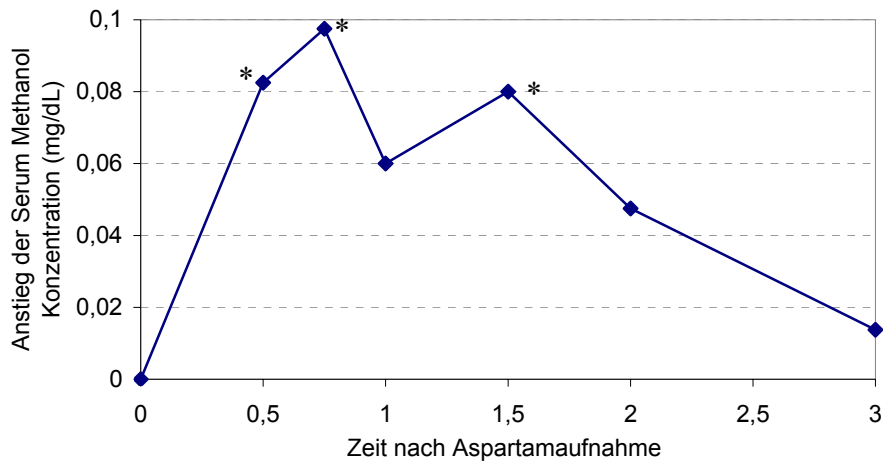


Abb. 16: Methanol-Serumkonzentration von männlichen Probanden nach der Aufnahme von 500 mg Aspartam

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an: Davoli et al., 1985

Aus den Daten 30 min bevor und zum Zeitpunkt der Aspartamaufnahme wurde eine Basislinie für die Methanol-Serumkonzentration erstellt. Abb. 17 gibt den durchschnittlichen Anstieg der vier Probanden in der Methanol-Serumkonzentration gegenüber der zuvor ermittelten Basislinie wieder. Die Werte zum Zeitpunkt 30, 45 und 90 min nach der Aspartamaufnahme unterschieden sich signifikant zur Basislinie.

⁵¹ Vgl. Davoli et al., 1985.



* Signifikanter Unterschied zur Basislinie ($p < 0,05$), welche aus dem Durchschnitt der Serum-Methanol-Werten der Probanden zum Zeitpunkt der Aufnahme und 30 min zuvor ermittelt wurde.

Abb. 17: Durchschnittlicher Anstieg der Methanol-Serumkonzentration von vier Probanden nach einer Aufnahme von 500 mg Aspartam

Quelle: Davoli et al., 1985.

In einer Langzeitstudie über sechs Monate bekamen die Teilnehmer ($n = 108$) täglich 75 mg/kg KG Aspartam oder einen Placebo. Eine Überprüfung der Methanolkonzentration im Blut (alle drei Wochen, jeweils 12 Std. nach der letzten Aspartamaufnahme) ergab, dass die Werte bei beiden Gruppen zumeist unterhalb der Messgrenze (0,31 mmol/L) lagen. Die Anzahl der Personen, bei denen sich eine Methanolkonzentration feststellen ließ, war in beiden Gruppen ähnlich. Auch die Untersuchung des 24 Std.-Sammelurins – verglichen mit der Placebogruppe – ergab keinen Anstieg. Eine Methanol- oder Formiatakkumulation zeigte sich im Verlauf der Studie nicht.⁵²

⁵² Vgl. Leon et al., 1989.

4.1.3 Zusammenfassung und Diskussion

Die Methanolkonzentration im Blut lag bei Probanden mit einmaliger Aspartamzufuhr bis 34 mg/kg KG und bei Probanden mit stündlicher Aufnahme über acht Stunden (über insg. 4.800 mg Aspartam) unterhalb der Nachweisgrenze (0,4 mg/dL). Auch bei Teilnehmern einer Langzeitstudie, die täglichen 75 mg/kg KG über sechs Monate aufnahmen, waren die Methanolwerte des Blutes zumeist unterhalb der Nachweisgrenze (0,31 mmol/L). In der Studie von Davoli et al. (1985) wurde ein anderes Nachweisverfahren für Methanol verwendet. Daher wurden, im Gegensatz zu den anderen Studien, schon bei geringer Aufnahme einen deutlicher Anstieg in der Methanolkonzentration registriert. Jedoch führte eine einmalige Dosis von 500 mg Aspartam (6 – 8 mg/kg KG) im Durchschnitt zu einer Methanol-Serumkonzentration, die im Bereich möglicher individueller Basiswerte blieb. Der durchschnittliche maximale Anstieg lag bei ca. 0,1 mg/dL über der endogen erstellten Basislinie.

Der Basiswert der Methanol-Plasmakonzentration liegt beim Menschen bei 0,05 – 0,2 mg/dL. Durch den Verzehr von 0,75 kg Äpfeln (5 - 6 Stück) kam es in einer Studie bei Probanden zu einem Methanolanstieg im Plasma auf umgerechnet 1 mg/dL.⁵³ Im Vergleich führte die über acht Stunden gehende, stündliche Aufnahme von 600 mg Aspartam zu einem Methanolanstieg, der unterhalb von 0,4 mg/dL blieb. 600 mg Aspartam sind maximal in einem Liter eines aspartamhaltigen Lightgetränks und entspricht somit einer stündlichen Aufnahme von einem Liter Getränk. Auch in der Langzeitstudie, in der die Aspartamaufnahme einem täglichen Konsum von ca. 7,5 L aspartamhaltigen Getränks gleichkam, blieb die Methanolkonzentration im Plasma weitestgehend unter 0,4 mg/dL.

Geht man von der Pathogenese der Methanolvergiftung aus, so ist nicht der Methanolwert im Blut entscheidend, sondern der Abbau und die daraus entstehende potentielle Anreicherung von Ameisensäure bzw. ihres Salzes.

⁵³ Vgl. Lindinger et al., 1997.

Abhängig vom Folsäuregehalt entsteht Formiat auch durch den Stoffwechsel essentieller Aminosäuren wie Tryptophan, Glycin, Serin und Histidin und bei der Synthese von Pyrimidinen, Purinen, Methionin und Cholin. Im menschlichen Organismus liegt auf Grund dessen die Basislinie für die Formiatkonzentration bei 0,3 – 1,9 mg/dL. Eine toxische Formiat-Blutkonzentration wird erreicht, wenn diese auf 22 - >45 mg/dL ansteigt.⁵⁴

Nach einer einmaligen Aufnahme von 200 mg/kg KG Aspartam stieg die Formiatkonzentration im Blut innerhalb drei Stunden auf maximal 2,2 mg/dL.⁵⁵ Anschließend sank sie wieder. Eine Zufuhr von 200 mg/kg KG Aspartam entspricht in etwa der Aufnahme von 20 L eines aspartamhaltigen Getränks, so dass auch diese Formiatkonzentration, die noch weit unterhalb toxischer Auswirkungen liegt, durch einen normalen Verzehr von aspartamhaltigen Lebensmitteln nicht erreicht werden kann.

Die weiteren genannten Studienergebnisse (vermehrte Formiatausscheidung bei Aufnahmen von 200 mg/kg KG Aspartam sowie keine Abweichung der Formiatkonzentration zwischen der Aspartam- und der Placebogruppe in der Langzeitstudie) deuten auf keine Akkumulation hin. Die Studien zeigen, dass der Körper die Methanol- bzw. Formiatmenge, die dem Organismus bei üblichen Verzehrsmengen von Aspartam zugeführt wird, sicher verstoffwechselt und über den Urin ausscheidet, ohne dass toxische Risiken entstehen.⁵⁶

⁵⁴ Vgl. [http://www.methanol.org/pdfFrame.cfm?pdf=67-56-1SIAP % 20Final.pdf](http://www.methanol.org/pdfFrame.cfm?pdf=67-56-1SIAP%20Final.pdf).

⁵⁵ Vgl. Tschanz et al., 1996, S. 73.

⁵⁶ Vgl. Tschanz et al., 1996, S. 71.

4.2 Asparaginsäure und Excitotoxizität

Der Abbau von Aspartam u.a. zu Asparaginsäure führt zu Bedenken hinsichtlich einer möglichen Interaktion zwischen Aspartam und Mononatrium Glutamat (MSG). MSG und Asparaginsäure stehen bei der Verstoffwechslung in Wechselbeziehung, so dass eine Glutamataufnahme im Plasma sowohl zu einem Konzentrationsanstieg von Glutamat als auch von Asparaginsäure bez. Aspartat⁵⁷ führt. Umgekehrt bewirken große Mengen Aspartam neben einem Konzentrationsanstieg des Aspartats auch einen geringen Anstieg der Glutamatkonzentration.

In Tierstudien verursachten sehr hohe Glutamat- und/oder Aspartat-Plasmakonzentrationen bei jungen Nagetieren neuronale Nekrosen.⁵⁸ Einige Wissenschaftler befürchten daher, dass Aspartam durch seinen Asparaginsäureanteil, insbesondere zusammen mit MSG-haltigen Nahrungsmitteln, zu einem Anstieg der Aminosäuren-Plasmakonzentration führt, die auch beim Menschen neuronale Nekrosen im Gehirn verursacht.⁵⁹

4.2.1 Auswirkungen auf den Plasmaspiegel

Bei Tieren

In einer Studie erhielten acht Tage alte Mäuse verschieden hohe Dosen (0, 0,6, 1,1, 1,4, 1,7, 2,2 g/kg KG) Aspartam. Bis zu einer Aufnahme von 1,1 g/kg KG Aspartam zeigten sich bei den Tieren keine neuronalen Nekrosen. Die entstehende Aspartat-Plasmakonzentration lag bei $87 \pm 23 \mu\text{mol/dL}$ und die Glutamat-Plasmakonzentration bei $64 \pm 22 \mu\text{mol/dL}$. Ab einer Aufnahme von 1,4 g/kg KG Aspartam entwickelten 3 von 10 Versuchstieren Läsionen.⁶⁰ Bei einer Zufuhr von 1,7 g bzw. 2,2 g/kg KG Aspartam bekamen jeweils alle Versuchstiere neuronale Nekrosen (Abb. 18).

⁵⁷ Salz der Asparaginsäure. Im Folgenden wird im Zusammenhang mit einer Plasmakonzentration Aspartat verwendet.

⁵⁸ Nekrose: Während des Lebens des Gesamtorganismus eintretender Tod von Zellen, Geweben oder Organen.

⁵⁹ Vgl. Stegink et al., 1987.

⁶⁰ Läsion: Nicht näher definiert morphologische und funktionelle Schädigung eines Gewebes oder Organs.

| Aspartam-zufuhr in g/kg KG | Aspartat-Plasmakonzentration in $\mu\text{mol/dL}$ | Glutamat-Plasmakonzentration in $\mu\text{mol/dL}$ | Verhältnis der untersuchten Tiere zu Tieren mit neuronalen Nekrosen |
|----------------------------|--|--|---|
| 0 | $4,3 \pm 1,3$ | 11 ± 2 | 10/0 |
| 0,6 | 25 ± 20 | 24 ± 9 | 12/0 |
| 1,1 | 87 ± 23 | 64 ± 22 | 20/0 |
| 1,4 | 158 ± 43 | 76 ± 12 | 10/3 |
| 1,7 | 235 ± 98 | 94 ± 23 | 12/12 |
| 2,2 | 311 ± 116 | 119 ± 47 | 18/18 |

Abb. 18: Die Durchschnittliche Aspartat- und Glutamat-Plasmakonzentration korreliert mit der Anzahl der Tiere, die neuronale Nekrosen entwickelten

Quelle: Finkelstein et al., 1983

Die Werte zeigen, dass der Schwellenwert für eine toxische Wirkung für die Aspartat-Plasmakonzentration zwischen 87 – 158 $\mu\text{mol/dL}$ liegt; für die Glutamat-Plasmakonzentration zwischen 64 – 76 $\mu\text{mol/dL}$.⁶¹ Basierend auf diesen Daten sowie einer Studie von Daabees et al. (1985) wurde der Schwellenwert einer toxischen Reaktion bei 110 $\mu\text{mol/dL}$ für Aspartat und 75 $\mu\text{mol/dL}$ für Glutamat festgelegt.

Beim Menschen

In Studien, die mit einer Dosis Aspartam von bis zu 50 mg/kg KG bei gesunden Menschen durchgeführt wurden, kam es in der Aspartat-Plasmakonzentration bei den Probanden zu keinem statistisch signifikanten Anstieg.⁶²

In einer weiteren Untersuchung bekamen je sechs Probanden 100, 150 bzw. 200 mg/kg KG Aspartam aufgelöst in 500 ml Orangensaft. Der Anstieg der Aspartat-Plasmakonzentration war insgesamt gering und lag weit unterhalb dessen, was mit toxischen Reaktionen bei Nagetieren in Verbindung gebracht wird (Abb. 19).

⁶¹ Vgl. Finkelstein et al., 1983.

⁶² Vgl. Tschanz et al., 1996, S. 71.

| Zeit (Std.) | Aspartamdosis | | |
|----------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | 100 mg/kg KG | 150 mg/kg KG | 200 mg/kg KG |
| 0,00 | 0,16 ± 0,05 ^a | 0,27 ± 0,10 | 0,22 ± 0,08 |
| 0,25 | 0,38 ± 0,15 ^b | 0,65 ± 0,50 ^c | 0,50 ± 0,40 |
| 0,50 | 0,43 ± 0,23 ^d | 1,00 ± 0,70 | 0,76 ± 0,57 |
| 0,75 | 0,29 ± 0,15 | 0,65 ± 0,42 ^b | 0,65 ± 0,47 ^c |
| 1,00 | 0,20 ± 0,09 | 0,47 ± 0,17 ^d | 0,57 ± 0,23 ^c |
| 1,50 | 0,29 ± 0,14 ^c | 0,79 ± 0,47 ^c | 0,71 ± 0,38 ^c |
| 2 | 0,27 ± 0,19 | 0,57 ± 0,36 | 0,58 ± 0,28 ^c |
| 3 | 0,14 ± 0,08 | 0,24 ± 0,11 | 0,27 ± 0,08 |
| 4 | 0,11 ± 0,04 ^c | 0,19 ± 0,15 | 0,23 ± 0,08 |
| 5 | 0,09 ± 0,02 ^d | 0,17 ± 0,13 | 0,20 ± 0,05 |
| 6 | 0,09 ± 0,02 ^d | 0,17 ± 0,15 | 0,13 ± 0,03 |
| 7 | 0,08 ± 0,06 ^d | 0,20 ± 0,13 | 0,14 ± 0,02 |
| 8 | 0,08 ± 0,05 ^d | 0,29 ± 0,19 | 0,25 ± 0,16 |
| 24 | 0,14 ± 0,13 | 0,15 ± 0,04 ^c | 0,28 ± 0,14 |

- ^a Die Werte stellen Mittelwerte ± Standardabweichung der jeweiligen sechs Teilnehmer dar.
^b Signifikanter Unterschied zum Startwert, $p < 0,01$
^c Signifikanter Unterschied zum Startwert, $p < 0,05$
^d Signifikanter Unterschied zum Startwert, $p < 0,02$

Abb. 19: Aspartat-Plasmakonzentration (µmol/dL) bei erwachsenen Personen

Quelle: Stegink et al., 1981b

Der gemessene Maximalwert trat nach 0,5 Std. auf und lag nach der Aufnahme von 100 mg/kg KG bei $0,43 \pm 0,23 \mu\text{mol/dL}$, bei 150 mg/kg KG bei $1,0 \pm 0,70 \mu\text{mol/dL}$ und bei einer Aufnahme von 200 mg/kg KG bei $0,76 \pm 0,57 \mu\text{mol/dL}$ (Abb. 19).⁶³

In einer Crossover-Studie führte die stündliche Aspartamzufuhr von 600 mg für acht Stunden bei den Probanden ($n = 6$) zu keinem signifikanten Anstieg der Aspartat-Plasmakonzentration.⁶⁴

Auch in einer Langzeitstudie in der die Menschen täglichen 75 mg/kg KG Aspartam aufnahmen kam es innerhalb von 24 Wochen zu keiner signifikanten Veränderung der Aspartat-Plasmakonzentration.⁶⁵ Die Überprüfung der Blutwerte erfolgte alle drei Wochen, jeweils 12 Std. nach der letzten Aspartamaufnahme.

⁶³ Vgl. Steking et al., 1981b.

⁶⁴ Vgl. Stegink et al., 1989.

⁶⁵ Vgl. Leon et al., 1989.

In Studien von Stegink et al. wurde Aspartam und MSG im Zusammenhang mit einer Mahlzeit untersucht. Wenn Aspartam und MSG (je 34 mg/kg KG) zusammen mit einem Hamburger und einem Milchshake verzehrt wurde (proteinhaltige Mahlzeit (1 g/kg KG)), zeigte sich kein Anstieg in der Aspartat- oder Glutamat-Plasmakonzentration. Als Vergleich diente die Höhe der Plasmakonzentration dieser Aminosäuren bei gleicher Mahlzeit – jedoch ohne Aspartam und MSG. Im Zusammenhang mit einer proteinarmen Mahlzeit (Suppe) zeigte sich, dass Aspartam plus MSG sowohl den Glutamat- als auch den Aspartat-Plasmaspiegel signifikant ansteigen lässt (Abb. 20).

Die Probanden bekamen jeweils

- (a) eine Suppe und ein ungesüßtes Getränk,
- (b) eine Suppe mit 50 mg/kg KG MSG und ein ungesüßtes Getränk und
- (c) eine Suppe mit 50 mg/kg KG MSG und ein mit Aspartam gesüßtes Getränk (34 mg/kg KG).

Die proteinarme Mahlzeit (a) führte im Vergleich zur zuvor erstellten Basislinie zu keinem signifikanten Anstieg der Aspartat- oder Glutamat-Plasmakonzentration. Die Varianten (b) und (c) ergaben gegenüber der proteinarmen Mahlzeit (a) sowohl bei der Glutamat- als auch bei der Aspartat-Plasmakonzentration einen bedeutsamen Anstieg, wobei sich die Glutamat-Plasmakonzentration zwischen den Varianten (b) und (c) nicht weiter signifikant unterschied. Der Glutamat-Plasmaspiegel stieg bei den Probanden im Durchschnitt auf $20,1 \pm 6,21 \mu\text{mol/dL}$ (Variante (b)) und $21,8 \pm 7,55 \mu\text{mol/dL}$ (Variante (c)); die Basislinie nüchtern betrug: $4,81 \mu\text{mol/dL}$ (Abb. 20).

Bei der Aspartat-Plasmakonzentration zeigte sich auch zwischen den Varianten (b) und (c) ein signifikanter Unterschied. Diese stieg von der Basislinie (nüchtern: $0,83 \mu\text{mol/dL}$) auf $2,69 \pm 1,16 \mu\text{mol/dL}$ (Variante (b)) und $5,01 \pm 2,43 \mu\text{mol/dL}$ (Variante (c)) (Abb. 20).

Der Zeitpunkt der Messung erfolgte je 30 min nach der Aufnahme.⁶⁶

⁶⁶ Vgl. Steking et al., 1987.

| | Variante | Aspartat-Plasmakonz. in $\mu\text{mol/dL}$ | Glutamat-Plasmakonz. in $\mu\text{mol/dL}$ |
|---|----------|---|---|
| Basislinie | | 0,83 | 4,81 |
| Proteinarme Mahlzeit | (a) | 0,83 | 4,81 |
| Proteinarme Mahlzeit mit 50 mg/kg KG MSG | (b) | $2,69 \pm 1,16^a$ | $20,1 \pm 6,21^a$ |
| Proteinarme Mahlzeit mit 50 mg/kg KG MSG und 34 mg/kg KG Aspartam | (c) | $5,01 \pm 2,43^{a,b}$ | $21,8 \pm 7,55^a$ |

^a signifikanter Unterschied zur Basislinie, $P < 0,05$

^b signifikanter Unterschied zur Variante b, $P < 0,05$

Abb. 20: Aspartat- und Glutamat-Plasmakonzentration nach der Aufnahme von MSG und MSG plus Aspartam zusammen mit einer proteinarmen Mahlzeit

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Stegink et al., 1987

Die Daten zeigen, dass MSG sowohl einen Anstieg in der Glutamat- als auch in der Aspartat-Plasmakonzentration erzeugt. Die zusätzliche Aufnahme von Aspartam wirkt sich auf den Aspartat-Plasmaspiegel aus; nicht jedoch, auf den Glutamat-Plasmaspiegel. Blutproben die nach 90 - 150 min genommen wurden ergaben, dass die Aminosäurenkonzentration zurück auf die jeweiligen Basiswerte gesunken war.

Weitere Untersuchungen, die über Aspartam und MSG durchgeführt wurden, besagen Folgendes:

- Bei Personen, die glaubten auf MSG zu reagieren, kam es zu keiner Reaktion nach der Aufnahme von Saccharose oder Aspartam.
- In einer Studie in der Teilnehmer 150 mg/kg KG MSG zusammen mit einer proteinreichen Mahlzeit aufnahmen zeigte sich, dass der Durchschnittswert der Glutamat- und Aspartat-Plasmakonzentration signifikant höher war als bei der Aufnahme der proteinreichen Mahlzeit ohne Zusatz. Bei einer weiteren Zufuhr von 23 mg/kg KG Aspartam (zu der proteinhaltigen Mahlzeit mit MSG) trat jedoch kein weiterer Anstieg der Glutamat- oder Aspartat-Plasmakonzentration auf.⁶⁷

⁶⁷ Vgl. Butchko et al., 2002, S. 27.

4.2.2 Zusammenfassung und Diskussion

In Tierstudien bekamen Mäuse bei oraler Aufnahme > 1 g/kg KG Aspartam neuronale Nekrosen. Der Schwellenwert einer toxischen Reaktion liegt bei einer Glutamat-Plasmakonzentration von $75 \mu\text{mol/dL}$ und bei einer Aspartat-Plasmakonzentration von $110 \mu\text{mol/dL}$. Sofern die Plasmakonzentration der Aminosäuren unterhalb der o.g. Werte blieben entwickelten die Mäuse keine Läsionen.

Beim Menschen liegt der Aspartat-Plasmaspiegel im postabsorptiven Zustand (9 Uhr morgens/ 17 Std. nach der letzten Mahlzeit) $< 2 \mu\text{mol/dL}$.⁶⁸ Bis zu einer Aufnahme von 50 mg/kg KG Aspartam kam es zu keiner signifikanten Änderung der Aspartat-Plasmakonzentration. Dies entspricht der Aufnahme von ca. fünf Litern Getränk, welches mit der maximal erlaubten Menge an Aspartam gesüßt wurde. In einer weiteren Studie zeigte sich, dass bis zu einer Aufnahme von 200 mg/kg KG Aspartam der Aspartat-Plasmaspiegel ebenfalls unter $2 \mu\text{mol/dL}$ blieb. Um vergleichbare Mengen an Aspartam zu sich zu nehmen, müssten Erwachsene ca. 20 L eines aspartamhaltigen Getränks ohne Unterbrechung trinken. Jedoch geht aus der Studie nicht hervor, in wie weit sich der Orangensaft auf die Aminosäuren-Plasmakonzentrationen ausgewirkt hat. Auch haben die Messwerte zum Teil eine hohe Standardabweichung, so dass diese nicht sehr aussagekräftig sind. Es erscheint unwahrscheinlich, dass 200 mg/kg KG Aspartam keinen deutlicheren Anstieg bewirken – insbesondere, da in einer weiteren Studie der Basiswert bereits $0,8 \mu\text{mol/dL}$ betrug. Möglicherweise liegt hier ein Messfehler vor.

Da die Verstoffwechslung von Aspartat und Glutamat untereinander in Wechselbeziehung steht, ist auch die gleichzeitige Aufnahme dieser Stoffe zu berücksichtigen.

Die Werte aus der Studie von Stegink et al. (1987) zeigen, dass MSG sowohl einen Anstieg in der Glutamat- als auch in der Aspartat-Plasmakonzentration erzeugt. Bei einer Kombination der Aufnahme (MSG und Aspartam) stieg die zuvor gemessene Aspartat-Plasmakonzentration ($2,69 \pm 1,16 \mu\text{mol/dL}$) ca. auf das Doppelte an ($5,01 \pm 2,43 \mu\text{mol/dL}$). Auf die Glutamat-Plasmakonzentration wirkte sich das zusätzliche

⁶⁸ Vgl. Löffler und Petrides, 2003, S. 474.

Aspartam hingegen kaum aus. Wie sich Aspartam ohne MSG auswirkt ist, aus dieser Studie nicht zu entnehmen. Die gemessenen Plasmakonzentrationen lagen jedoch weit unterhalb dessen, was mit toxischen Auswirkungen bei jungen Nagetieren in Verbindung gebracht wird. Die maximale Aspartat-Plasmakonzentration stieg in dieser Untersuchung auf $5,01 \pm 2,43 \mu\text{mol/dL}$ und die Glutamat-Plasmakonzentration auf $21,8 \mu\text{mol/dL}$ (Schwellenwerte bei Tierversuchen: Aspartat: $110 \mu\text{mol/dL}$ bzw. Glutamat: $75 \mu\text{mol/dL}$). Die von den Probanden einmalig aufgenommene Menge an Aspartam (34 mg/kg KG) war ca. drei mal höher als diejenige der Personen, häufig aspartamhaltige Produkte verzehren ($10,1 \text{ mg/kg KG}$ an der 97. Perzentile). Der Umfang entsprach somit nicht den üblichen Verzehrsgewohnheiten, sondern stellte ein Vielfaches der üblichen Menge da.

Die durchschnittliche MSG-Aufnahme liegt bei $8 - 12 \text{ g/Tag}$.⁶⁹ Für eine erwachsene Person entspricht das ca. $130 - 200 \text{ mg/kg KG}$. Die in der Studie zugeführte Glutamataufnahme lag unterhalb der Tagesaufnahme, jedoch betrug die Menge ca. das 2,5 – 5-fache von dem, was durch eine Portion MSG-haltige Suppe aufgenommen wird.⁷⁰

Auch die Langzeitstudie von Leon et al. (1989) mit 75 mg/kg KG Aspartam ergab keine erhöhte Aspartat-Plasmakonzentration. Im Vergleich wurde hier 7-8-mal mehr Aspartam zugeführt, als bei Personen, die laut MAFF (1995) die höchste Aspartamaufnahme in mg/kg KG aufweisen ($10,1 \text{ mg/kg KG}$).

⁶⁹ Vgl. http://www.glutamat.info/media/glutamat_news.htm.

⁷⁰ Vgl. Stegink et al 1987.

4.3 Phenylalanin und Neurochemie

Frühere Tierexperimente ergaben, dass hohe Dosen Aspartam (1 g/kg KG) die Konzentration der Neurotransmitter innerhalb des ZNS verändern können.⁷¹ Aufgrund dessen wird Aspartam beispielsweise in Zusammenhang mit

- Kopfschmerzen,
- Stimmungsschwankungen/Verhaltensänderungen und
- Epilepsie/Krampfanfällen

gebracht.⁷²

Die grundlegende Hypothese besteht darin, dass das Phenylalanin aus Aspartam – ohne weitere langkettige, neutrale Aminosäuren (LNAA) welche um den Transport durch die Blut-Hirnschranke konkurrieren – das Verhältnis von Phenylalanin zu LNAA (Phe/LNAA) ansteigen lässt. Möglicherweise kommt es dadurch zu einem einseitigen Konzentrationsanstieg von Phenylalanin im Gehirn. Es wird ferner vermutet, dass dieser Anstieg zu einer verminderten Konzentration von Tyrosin und Tryptophan führt, wodurch ein Ungleichgewicht in der Konzentration der Neurotransmitter entsteht.⁷³

4.3.1 Auswirkungen auf den Plasmaspiegel

Beim Menschen

Abb. 21 stellt die Phenylalaninkonzentration im Plasma von Probanden im nüchternen Zustand und nach der einmaligen Dosis von Aspartam bei verschiedenen Konzentrationen dar. Es zeigt sich, dass nach hohen Mengen (> 100 mg/kg KG Aspartam) die Phenylalanin-Plasmakonzentration proportional zu der gegebenen Dosis von Aspartam verlief. Die benötigte Zeit, um den höchsten Durchschnittswert zu erreichen, war länger, je mehr Aspartam aufgenommen wurde.⁷⁴

⁷¹ Vgl. <http://www.greenfacts.org/aspartame/l-3/aspartame-4.htm>.

⁷² Vgl. Butchko et al., 2002, S. 29.

⁷³ Vgl. <http://www.greenfacts.org/aspartame/l-3/aspartame-4.htm>.

⁷⁴ Vgl. Tschanz et al., 1996, S. 71.

| Aspartam in mg/kg KG | Phenylalaninkonzentration im Plasma ($\mu\text{mol/dL}$) | | benötigte Zeit in min |
|----------------------|--|----------------------------|-----------------------|
| | Nüchtern | höchster Durchschnittswert | |
| 0 | $5,50 \pm 0,54$ | $5,61 \pm 1,42$ | 30 |
| 4 | $5,48 \pm 0,85$ | $5,67 \pm 0,48$ | 30 |
| 10 | $5,08 \pm 0,82$ | $6,73 \pm 0,75$ | 30 |
| 34 | $5,66 \pm 1,21$ | $11,1 \pm 2,49$ | 30 |
| 50 | $4,61 \pm 1,72$ | $16,2 \pm 4,86$ | 45 |
| 100 | $5,40 \pm 1,05$ | $20,2 \pm 6,77$ | 45 |
| 150 | $6,72 \pm 1,93$ | $35,0 \pm 9,43$ | 90 |
| 200 | $5,26 \pm 0,67$ | $48,7 \pm 15,5$ | 90 |

Abb. 21: Phenylalaninkonzentrationen im Plasma nach einer einmaligen Dosis von Aspartam
Quelle: Butchko et al., 2002, S. 18

In dieser Studie führte eine Aufnahme von 4 mg/kg KG und 10 mg/kg KG Aspartam bei den Probanden zu keinem signifikanten Anstieg der Phenylalanin-Plasmakonzentration. Nach einer Aufnahme von 10 mg/kg KG Aspartam stieg diese innerhalb von 30 min von einem Basiswert von $5,08 \pm 0,82 \mu\text{mol/dL}$ auf einen maximalen Durchschnittswert von $6,73 \pm 0,75 \mu\text{mol/dL}$ an. Nach einer Zufuhr von 34 mg/kg KG lag der Durchschnittswert ($11,1 \pm 2,49 \mu\text{mol/dL}$) innerhalb dessen, was durch proteinhaltige Lebensmittel bewirkt wird. Auch durch eine Aufnahme von 200 mg/kg KG blieb der Durchschnittswert der Phenylalaninkonzentration mit $48,7 \pm 15,5 \mu\text{mol/dL}$ unterhalb dessen, was mit nachteiligen Auswirkungen bei unbehandelter PKU in Verbindung gebracht wird (Abb. 21).⁷⁵

In einer Crossover-Studie mit sechs Teilnehmern führte die stündliche Aspartamaufnahme von 600 mg für acht Stunden zu einer signifikanten Veränderung des Phenylalanin-Plasmaspiegels. Im Vergleich mit der zuvor ermittelten Basislinie von $5,45 \pm 0,71 \mu\text{mol/dL}$ lag die Phenylalanin-Plasmakonzentration nach 30 min um $1,41 - 2,35 \mu\text{mol/dL}$ höher. Der maximal gemessene Wert von $10,7 \pm 1,35 \mu\text{mol/dL}$ wurde nach der 4. Dosis erreicht und lag innerhalb der Schwankung, die nach einer

⁷⁵ Vgl. Tschanz et al., 1996, S. 71.

Mahlzeit auftreten können. Anschließend stieg die Phenylalanin-Plasmakonzentration trotz weiterer Aspartamaufnahme nicht an.⁷⁶

4.3.2 Auswirkungen auf das Verhältnis von Phe/LNAA im Plasma

Phenylalanin gelangt mittels eines spezifischen Carriersystems durch die Blut-Hirnschranke. Die relative Konzentration dieser Aminosäuren (zusammen mit den spezifischen Affinitäten zu ihrem Carrier) bestimmt daher, wie viel einer gegebenen Aminosäure in das Gehirn hinein und wieder hinausgelangt.⁷⁷ Das Verhältnis von Phe/LNAA ist somit ein bestimmender Faktor für das Vorhandensein von Phenylalanin im Gehirn.⁷⁸

In der Studie von Lapierre et al. (1990) zeigte sich nach einmaliger Aufnahme von 15 mg/kg KG Aspartam bei den Probanden ein signifikanter Anstieg im Phe/LNAA Verhältnis ($F = 10,97$, $p < 0,1$), welches nach acht Stunden wieder auf die Basislinie zurückgesunken war.

Auch nach einmaliger Aufnahme von 10 mg/kg KG führte Aspartam sowohl bei der Kontrollgruppe als auch bei Personen mit einer heterozygoten Form der PKU (PKU-Träger) zu einem Anstieg des Phe/LNAA - Verhältnisses im Plasma. Die Basislinie dieses Verhältnisses betrug bei den gesunden Probanden $0,100 \pm 0,011$ und stieg eine Stunde nach der Aufnahme auf $0,137 \pm 0,017$ an. Bei den Personen mit einer heterozygoten Form der PKU betrug diese $0,17 \pm 0,027$ und anschließend $0,214 \pm 0,028$. Bei PKU-Erkrankten kam es im Gegensatz zu der Kontrollgruppe zu einem leichten, jedoch nicht signifikanten Abfall des Phe/LNAA -Verhältnisses (Abb. 22).⁷⁹

⁷⁶ Vgl. Stegink et al., 1989.

⁷⁷ Vgl. Butchko et al., 2002, S. 29.

⁷⁸ Vgl. Caballero et al., 1986.

⁷⁹ Vgl. Caballero et al., 1986.

| | Phe/LNAA | | Prozentuale Veränderung |
|--------------------------|---------------|---|-------------------------|
| | Basis-Wert | Eine Std. nach Aspartamaufnahme (10 mg/kg/KG) | |
| Kontrollgruppe n = 10 | 0,100 ± 0,011 | 0,137 ± 0,017 * | 37 |
| PKU-Erkrankte n = 15 | 4,212 ± 1,302 | 3,847 ± 0,824 | -9 |
| "PKU-Träger" n = 14 | 0,170 ± 0,027 | 0,214 ± 0,028 * | 26 |

* Signifikanter Anstieg über die Basislinie , P < 0,05

Abb. 22: Verhältnis der Phe/LNAA – Plasmakonzentration vor und nach Aspartamaufnahme

Quelle: eigenen Darstellung in Anlehnung an: Caballero et al., 1986

Im Gegensatz dazu kam es in einer weiteren Untersuchung über die Auswirkungen von Aspartam (0,83 und 8,3 mg/kg KG) im Zusammenhang mit kohlenhydratarmen bzw. -reichen Mahlzeiten bei Probanden zu keinem signifikanten Veränderung in der Plasmakonzentration den LNAAs.⁸⁰

In einer Langzeitstudie, in der die Teilnehmer täglich 75 mg/kg KG Aspartam aufnahmen, zeigten sich keine Veränderungen im Phe/LNAA - Verhältnis.⁸¹

4.3.3 Auswirkungen auf die Neurotransmitter

Bei Tieren

In mehrere Tierstudien wurde untersucht, ob ein Anstieg der Phenylalanin-Plasmakonzentration in einer Änderung bzw. Abnahme der Neurotransmitter und ihrer Metabolite in bestimmten Teilen des Gehirns (gemessen z.B. im Cortex, Hippocampus, Hypothalamus, Striatum oder Mittelhirn) resultiert (Abb. 23).

Beim überwiegenden Teil dieser Untersuchungen wurde Aspartam einmalig verabreicht. Die Aufnahme erfolgte meist oral (einige intraperitoneal [ip])⁸² und lag zwischen 13 – 2.500 mg/kg KG. Die Studien, in denen Aspartam öfter verabreicht

⁸⁰ Vgl. Butchko et al., 2002, S. 30.

⁸¹ Vgl. Leon et al., 1989.

⁸² intraperitoneal: in die Bauchhöhle.

wurde, verliefen über eine Versuchsdauer von 9 - 14 Tagen und einer max. Aufnahme von 250 mg/kg KG pro Tag sowie einer längeren Versuchsdauer mit bis zu 30 Tagen und einer max. Aufnahme von 863 mg/kg KG pro Tag.

Die Ergebnisse dieser Studien sind weder einheitlich noch waren diese reproduzierbar. Aus einigen Untersuchungen ergab sich ein Anstieg, aus anderen ein Abfall einiger Neurotransmitter. Bei dem überwiegenden Teil der Studien zeigte die Auswertung keine Veränderung der Neurotransmitter (Abb. 23).⁸³

⁸³ Vgl. Butchko et al., 2002, S. 31.

4 Mögliche toxische Auswirkungen von Aspartam

| Untersuchungen von: | Norepinephrin | Dopamin | Serotonin | 5HIAA ^a | HVA ^a | Dopa | DOPAC ^a | VMA ^a | MHPG ^a | GABA ^a | Epinephrin | Aspartat | Glutamat |
|-------------------------------------|---------------|---------|-----------|--------------------|------------------|------|--------------------|------------------|-------------------|-------------------|------------|----------|----------|
| Fernstrom et al. (1983) | x | x | x | x | x | x | x | | | | | | |
| Yokogoshi et al. (1984) | | | x | x | | | | | | | | | |
| Yokogoshi und Wurtman (1986) | x +/- | x + | | | | | +/- | | x + | | x +/- | | |
| Coulombe und Sharma (1986) | + | + | x | x | + | | + | + | | | | | |
| Sharma und Coulombe (1987) | x | x | +/- | - | x | | - | x | | | | | |
| Perego et al. (1988) | x | x | x | x | x | | x | | | | | | |
| Garattini et al. (1988) | | x | x | x | x | | x | | x | | | | |
| Romano et al. (1989) | x | x | x | x | x | | x | | x | x | | | |
| Reilly et al. (1989a) | x | x | x | x | x | | x | | | | | | |
| Dailey et al. (1989) | x | x | - | - | | | | | | | | | |
| Romano et al. (1990) | | x | | | x | | x | | | | | | |
| Freeman et al. (1990) | x | x | x | x | x | | + | | | | | | |
| Reilly et al. (1990) | x | x | x | x | x | | x | | | | | | |
| Diomede et al. (1991) | x | x | x | x | x | | x | | | | | | |
| Dailey et al. (1991) | + | + | - | | | | | | | | | | |
| Reilly und Lajtha (1995a und 1995b) | | | | | | | | | | | | x - | - |
| Helali et al. (1996) | x - | | | | | | | | | x - | x - | x + | x |
| Goerss et al. (2000) | | x | + | x +/- | x | | x | | | | | | |

x = Keine Veränderungen in der Konzentration des Neurotransmitters

+ = Anstieg in der Konzentration des Neurotransmitters

- = Abfall in der Konzentration des Neurotransmitters

+/- = in verschiedenen Gehirnregionen und/oder Tierarten gab es einen Anstieg oder Abfall in der Konzentration des Neurotransmitters

a = a: 5HIAA, 5-hydroxyindol acetic acid; HVA, homovanillic acid; DOPAC, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid; VMA, 3-methoxy-4-hydroxymendelic acid; MHPG, 3-methoxy-4-hydroxyphenylethylene glycol; GABA, γ -aminobutyric acid

Abb. 23: Neurotransmitter des Gehirns und die Veränderung der Stoffwechselkonzentrationen bei Tieren nach Aspartamaufnahme

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an: Butchko et al., 2002, S. 32f

Beispielsweise führte – laut dem Bericht des SCF (2002) in den Studien von Coulombe und Sharma – die orale Aufnahme von 1,31 g/kg KG oder 650 mg/kg KG Aspartam nach 3 Std. zu einem Anstieg der Konzentration von Norepinephrin im Hypothalamus und in der medulla oblongata. Im Corpus striatum kam es bei der geringeren, nicht jedoch bei der höheren Dosis, zu einem signifikanten Anstieg.

Goerss et al. (2000) stellte nach ip-Zufuhr von 800 mg/kg KG Aspartam einen Anstieg der Serotoninkonzentration im Striatum fest.

Ergebnisse von Studien mit Ratten zeigen, dass nach regelmäßiger Aspartamaufnahme über Trinkwasser in verschiedenen Gehirnregionen eine signifikante, jedoch reversible Reduktion von Glutaminsäure (im Cerebral Cortex und Hippokampus) sowie von Asparaginsäure (im Hippokampus) auftrat. Dieselben Wissenschaftler stellten in einer späteren Studie keine Auswirkungen auf die Bindungskinetik von Dopamin-, Adrenalin- und Serotoninrezeptoren fest.

Keine signifikanten Veränderungen in der Serotonin- und Dopaminkonzentration im Gehirn ergab die Auswertung einer Studie mit einmaliger Aufnahme bis zu 2.000 mg/kg KG und bei wiederholter Zufuhr bis zu 863 mg/kg KG am Tag.⁸⁴

4.3.4 Zusammenfassung und Diskussion

Der normale Anstieg der Phenylalaninkonzentration im Plasma steigt bei gesunden Personen nach einer proteinhaltigen Mahlzeit bis auf 12,5 µmol/dL; Personen mit PKU sollten darauf achten, dass dieser nicht über 50 µmol/dL steigt.⁸⁵

Nach einmaliger Aufnahme von 34 mg/kg KG Aspartam stieg die Phenylalanin-Plasmakonzentration bei Probanden auf 11,1 µmol/dL und ist vergleichbar mit der, die nach einer proteinhaltigen Mahlzeit erreicht wird. Auch bei wiederholter, stündlicher Aspartamaufnahme von 600 mg ergab sich bei den Teilnehmern der Studie nach der 4. Dosis eine Phenylalanin-Plasmakonzentration (10,7 µmol/dL), die innerhalb normaler Schwankungen lag. Bei weiterer, stündlicher Aufnahme kam es zu keinem zusätzlichen Anstieg.

⁸⁴ Vgl. <http://www.greenfacts.org/aspartame/l-3/aspartame-4.htm>.

⁸⁵ Vgl. Biesalski et al., 2004, S. 438.

Die einmalig zugeführte Menge von 34 mg/kg KG Aspartam entsprach der geschätzten max. Aufnahme in den USA, die während eines Tages über verschiedene Produkte konsumiert wird. 600 mg Aspartam ist die maximale Dosierung, die in einem Liter eines Lightgetränks enthalten ist. Bei einem, theoretisch angenommenen, stündlichen Konsum von einem Liter eines aspartamhaltigen Lightgetränks stieg die Phenylalanin-Plasmakonzentration somit nicht über eine Konzentration hinaus, die auch durch eine proteinhaltige Mahlzeit auftreten könnte. Aus den Studien lässt sich schlussfolgern, dass bei einer über den Tag verteilten Aufnahme von aspartamhaltigen Lebensmitteln der menschliche Organismus in der Lage ist das aufgenommene Phenylalanin aus Aspartam zu verstoffwechseln, ohne dass die Phenylalanin-Plasmakonzentration über das normale Maß ansteigt.

In den Studien von Lapierre et al. (1990) sowie Caballero et al. (1986) kam es durch einmalige Aufnahme von 15 bzw. 10 mg/kg KG zu einem Anstieg im Phe/LNAA Verhältnis. Caballero schlussfolgerte, dass Aspartam im Zusammenhang mit Kohlenhydraten aufgrund eines potenzierenden Anstiegs des Phe/LNAA Verhältnis zu Veränderungen der Neurotransmitter im Gehirn führen könnte. Jedoch zeigen die Ergebnisse einer weiteren Untersuchung, in der 8,3 mg/kg KG Aspartam im Zusammenhang mit einer kohlenhydratreichen bzw. Armen Mahlzeit aufgenommen wurde, dass keine Veränderung hinsichtlich der LNAA-Konzentration erfolgte. In dieser Studie wurden einmalig verzehrsrealistischer Mengen (10 mg/kg KG, entspricht ca. 1 L aspartamhaltiges Lightgetränk) aufgenommen. Anschließend betrug das Verhältnis von Phe/LNAA bei gesunden Probanden $0,137 \pm 0,017$; bei Personen mit einer heterozygoten Form der PKU $0,214 \pm 0,018$. Der Schwellenwert für das Verhältnis von Phe/LNAA bei Personen mit einer milden Form der PKU liegt bei 0,85. Diese Personen zeigen klinisch noch keine Auffälligkeiten und müssen noch keine phenylalaninarme Diät einhalten. Vorausgesetzt es kommt zu keiner Akkumulation, könnte davon ausgegangen werden, dass der Schwellenwert für nachteilige Reaktionen über diesem Wert liegt. Die Aspartamdosierung, die nötig ist, um

das Verhältnis von Phe/LNAA bei gesunden Personen so anzuheben, ist durch einen üblichen Konsum von aspartamhaltigen Lebensmitteln nicht möglich.⁸⁶

Des Weiteren wurden zahlreiche Studien mit Tieren durchgeführt, um zu sehen, ob die Aufnahme von Aspartam zu einer Veränderung der Neurotransmitterkonzentration führt.

Bei der Mehrheit dieser Studien ergaben sich keine Auswirkungen auf die Neurotransmitter oder ihrer Metabolite im Gehirn. Die Hälfte der Untersuchungen in denen sich eine Veränderung zeigt, wies statt des prognostizierten Abfalls eine Zunahme der Neurotransmitter und ihrer Metabolite im Hirnstoffwechsel auf – und dies trotz eines Anstiegs der Phenylalaninkonzentration im Plasma.⁸⁷ In der Untersuchung von Goerss (2000) wurde Aspartam ip verabreicht. Diese Zufuhr ist nicht mit oraler Aufnahme durch den Menschen vergleichbar, da ein Teil des Stoffwechsels (Leberstoffwechsel) umgangen wird. Eine so erreichte Veränderung der Neurotransmitter im Gehirn von Mäusen kann daher nur schwer als Beweis herangezogen werden, dass Aspartam diese Konzentration verändert.

4.4 Aspartam und Kopfschmerzen

Nach der Aspartameinführung in den USA waren $\frac{2}{3}$ der Beschwerden, die von Verbrauchern bei der FDA eingereicht und von dem Center for Disease Control (CDC) ausgewertet wurden (bis Mitte der 80er Jahre), neurologischer Art. Kopfschmerzen zählten dabei zu den am meisten beschriebenen Symptomen.⁸⁸

4.4.1 Befragung und Fallbeispiele

Eine Befragung der Patienten in einer Klinik für Migränerforschung ergab, dass von 171 befragten Personen 8,2 % Aspartam für einen Auslöser ihrer Migräne halten.

⁸⁶ Vgl. Butchko et al., 2002, S. 30.

⁸⁷ Vgl. Butchko et al., 2002, S. 31.

⁸⁸ Vgl. SCF, 2002.

Des Weiteren glaubten 49,7 %, dass Alkohol und 2,3 % dass Kohlenhydrate (als Negativkontrolle) bei ihnen Kopfschmerzen auslösen.⁸⁹

Eine weitere – auf Befragung basierende – Untersuchung deutet laut dem Internetauftritt des “Aspartame Toxicity Information Center“ (ATIC) auf einen Zusammenhang zwischen der Aspartamaufnahme und Kopfschmerzen hin. Danach führt Roberts auf, dass 249 Personen von 551 Befragten (45 %) Kopfschmerzen oder Migräne nach Aspartamaufnahme bekamen. Zusätzlich werden Fallbeispiele genannt, in denen Personen über Kopfschmerzen klagten, nachdem sie aspartamhaltige Produkte zu sich nahmen.⁹⁰ Blumenthal und Vance (1997) berichteten beispielsweise über drei junge Frauen, nach deren Aussage ihre Migräneanfälle durch aspartamhaltiges Kaugummi ausgelöst wurden. Johns (1986) beschrieb eine Frau bei der im erwachsenen Alter Migräne auftrat, nachdem sie aspartamhaltige Produkte (feste Nahrungsmittel sowie Getränke) verzehrte. Der Verzehr von Lebensmitteln, die mit Saccharin oder Saccharose gesüßt waren, löste hingegen keine Migräne aus.

4.4.2 Studien mit ambulanten sowie stationären Probanden

Aus den Ergebnissen zweier randomisierter, doppelblind Crossover-Studien von Van den Eeden et al. (1994) sowie Koehler und Glaros (1988) über 5 bzw. 13 Wochen mit ambulanten Patienten geht hervor, dass für empfindliche Personen ein Zusammenhang zwischen Aspartamaufnahme und Kopfschmerzen besteht.

In der Studie von Van den Eeden et al. (1994) gab vor Studienbeginn jeder Proband (n = 32) an, ob er "sehr sicher", "sicher" oder "weiß nicht/nicht sicher" ist, auf Aspartam mit Kopfschmerzen zu reagieren. Die Studie begann mit einer 7-tägigen “Einführungsphase“, in der die Teilnehmer einen Placebo bekamen. Anschließend betrug jeder “Versuchszeitraum“ eine Woche. Diese grenzten sich untereinander ab indem jeweils ein Tag eingelegt wurde, an dem weder ein Placebo noch Aspartam aufgenommen wurde (Abb. 24).

⁸⁹ Vgl. Lipton et al., 1989.

⁹⁰ Vgl. <http://www.holisticmed.com/aspartame/abuse/migraine>.

| Sequenz | <u>Zeitraum</u> | | | |
|---------|-----------------|----------|----------|----------|
| | Eins | Zwei | Drei | Vier |
| A | Aspartam | Placebo | Aspartam | Placebo |
| B | Aspartam | Placebo | Placebo | Aspartam |
| C | Placebo | Aspartam | Placebo | Aspartam |
| D | Placebo | Aspartam | Aspartam | Placebo |

* Alle Probanden begannen mit einem 7-tägigen Zeitraum, in der ein Placebo aufgenommen wurde.

Abb. 24: Versuchsabfolge*

Quelle: Van Den Eeden et al., 1994

Insgesamt erhielt jeder Teilnehmer für zwei Wochen täglich ca. 30 mg/kg KG Aspartam und ein Placebo. Die Aufnahme erfolgte jeweils morgens, mittags und abends. 5 Probanden traten vor der ersten "Versuchsphase" aus. 18 Personen füllten das Protokoll vollständig aus und beendeten die Studie. Von denen, die die Studie abbrachen und das Protokoll nur teilweise ausfüllten (n = 9) stiegen sieben Personen aufgrund negativer Reaktionen und eine Person aus mangelndem Interesse aus. Eine weitere Person gab keinen Grund für das vorzeitige Beenden an.

Die Ergebnisse zeigen, dass während der Aspartamaufnahme häufiger über Kopfschmerzen geklagt wurde als während der Placeboaufnahme. Die Frage nach Kopfschmerzen bejahten die Teilnehmer an 24 % der Tage während der Placeboaufnahme, im Gegensatz zu 33 % der Tage, während derer Aspartam aufgenommen wurde (Abb. 25). Eine Unterteilung der Ergebnisse im Hinblick auf die zuvor erfragte Einstellung ergab bei Probanden, die sehr sicher waren, dass Aspartam ihre Kopfschmerzen auslöst, während der Aspartamaufnahme häufiger Kopfschmerzen als während der Placeboaufnahme. (Aspartam = 0.37 "Kopfschmerztage", Placebo = 0.18 "Kopfschmerztage"; $p < 0.001$). Studienteilnehmer hingegen, die entweder nicht sicher waren oder nur wenig sicher waren, dass Aspartam die Kopfschmerzen verursacht, zeigen während der Aspartamaufnahme keinen Anstieg in der Häufigkeit der Kopfschmerzen (Abb. 25). Ein Unterschied in der Stärke und/oder der Dauer der Kopfschmerzen trat nicht auf.

| Zeitraum | (n) | Aspartam | | Placebo | | p |
|-----------------------------|------|----------|--------|---------|--------|---------|
| | | Mittel | SD | Mittel | SD | |
| 1 und 2** | (25) | 0,31 | (0,28) | 0,25 | (0,28) | 0,31 |
| 3 und 4** | (21) | 0,28 | (0,31) | 0,19 | (0,28) | 0,08 |
| insgesamt | (26) | 0,33 | (0,30) | 0,24 | (0,22) | 0,04 |
| sehr sicher | (11) | 0,37 | (0,29) | 0,18 | (0,15) | < 0,001 |
| sicher | (10) | 0,29 | (0,28) | 0,22 | (0,20) | 0,51 |
| nicht sicher/ weiß nicht | (5) | 0,33 | (0,39) | 0,39 | (0,35) | 0,51 |

* basieren auf der durchschnittlichen Anzahl der Tage an denen die Probanden Kopfschmerzen angaben.

** nicht mit eingerechnet die Anzahl der "Kopfschmerztag" während der einwöchigen Einführungsphase.

Abb. 25: Anzahl der Tage mit Kopfschmerzen*

Quelle: Van den Eeden et al., 1994

Die Studie von Koehler und Glaros (1988) verlief über insgesamt 13 Wochen. Zunächst erfolgte über vier Wochen die Festlegung einer "Basislinie", in der die Anzahl der Tage mit Kopfschmerzen festgehalten wurde. Anschließend erhielten die Probanden jeweils über vier Wochen täglich 300 mg Aspartam und ein Placebo. Zwischen der Aspartam- und der Placeboaufnahme lag eine Woche "Auswaschzeit." Von den 25 Personen, die sich in der Studie einschrieben, beendeten 14 Teilnehmer vorzeitig oder sind z.B. aufgrund unvollständiger Daten oder Medikamenteneinnahme ausgeschlossen worden. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Anzahl der Kopfschmerzattacken während der Placebophase nicht über das zuvor ermittelte Grundlinienniveau hinausging. Während der "Aspartamphase" hingegen hatten sechs Probanden eine deutlich höhere Frequenz in der Häufigkeit ihrer Kopfschmerzen. In Intensität und/oder Dauer kam es zu keinen Unterschieden.

Im Gegensatz dazu schlussfolgerte Schiffman et al. (1987) aus einer randomisierten, doppelblind, placebokontrollierten Crossover-Studie mit 40 stationären Probanden, dass kein Zusammenhang zwischen Kopfschmerzen und Aspartamaufnahme besteht. Die Teilnehmer waren überzeugt, dass ihre Kopfschmerzen durch Aspartam ausgelöst wurden. Die Studie verlief insgesamt

über sechs Tage, wobei den Personen jeweils am dritten und fünften Tag entweder ein Placebo oder Aspartam (aufgeteilt auf drei Dosen mit insgesamt 30 mg/kg KG) erhielten. Während der Versuchsdauer wurden sämtliche Aktivitäten erfasst und für alle die gleichen Mahlzeiten ausgegeben. In dieser Zeit bekamen von insgesamt 40 Teilnehmern 26 Personen Kopfschmerzen:

- Acht Probanden hatten Kopfschmerzen nach der Aspartamaufnahme – nicht jedoch nach dem Placebo.
- Zwölf Personen bekamen Kopfschmerzen nach dem Placebo – nicht jedoch nach dem Aspartam.
- Sechs Teilnehmer hatten nach beiden Behandlungstagen – sowohl nach Aspartamaufnahme als auch nach dem Placebo – Kopfschmerzen.

Inklusive der Sechs, die sowohl nach Aspartam als auch nach dem Placebo zu Kopfschmerzen hatten, kam es bei 45 % nach der Placeboaufnahme und nur bei 35 % nach einer Aspartamaufnahme zu Kopfschmerzen. In der Intensität der Kopfschmerzen (subjektive Aussage der Probanden) gab es während der gesamten Versuchsdauer keinen deutlichen Unterschied (Abb. 26).

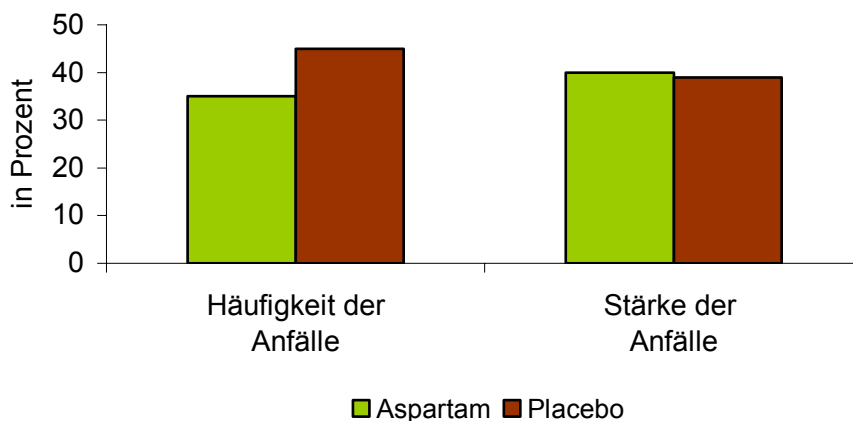


Abb. 26: Häufigkeit und Intensität der Kopfschmerzen nach Aspartamaufnahme verglichen mit einem Placebo

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an: Schiffman et al., 1987

In einer Langzeitstudie über 24 Wochen mit einer täglichen Aspartamaufnahme von insgesamt 75 mg/kg KG waren Kopfschmerzen die am häufigsten genannte Nebenwirkung. Ein Vergleich mit der "Placebo-Gruppe" ergab jedoch keinen signifikanten Unterschied.⁹¹

4.4.3 Zusammenfassung und Diskussion

In Deutschland treten bei 70 % der Bevölkerung gelegentlich Kopfschmerzen auf; ca. 10 % der Erwachsenen leiden an Migräne, so dass in der Gesellschaft Kopfschmerzen zu den häufigsten Beschwerden gehören. Nur wenige Patienten konsultieren einen Arzt.⁹²

Zwei auf Befragungen basierende Untersuchungen (Roberts (1988), Lipton (1989)) ergaben, dass Aspartam häufig als Auslöser für Kopfschmerzen angesehen wird. Die Auswertung einer Befragung ist jedoch kein medizinisch nachvollziehbarer Beweis, sondern beruht auf subjektiven Empfindungen der Befragten.

Auch die Fallberichte von Blumenthal und Johns spiegeln subjektive Aussagen der Interviewten wider und stellen keinen wissenschaftlichen Beweis dar. Blumenthal berichtete von Probanden, die Migräne nach dem Kauen von aspartamhaltigen Kaugummi hatten. Die Ursache der Migräne kann jedoch auch in anderen Faktoren (das Kauen an sich) zu finden sein. Johns beschrieb eine Frau, deren Migräne verschwand, nachdem sie aufhörte, Aspartam zu sich zu nehmen. Die Migräne kehrte zurück, als sie erneut ihr Verhalten änderte und aspartamhaltige Getränke zu sich nahm – nicht jedoch nach der Aufnahme von Getränken mit Saccharin oder Zucker. Da sich zumindest Aspartam und Saccharin bedeutend im Geschmack unterscheiden, handelt es sich jedoch nicht um einen echten Blindversuch; ihre subjektive Neigung kann die Probandin beeinflusst haben.⁹³

Auch die Ergebnisse zweier Studien mit ambulanten Probanden ergaben einen Zusammenhang zwischen Kopfschmerzen und Aspartamaufnahme. Der Nachteil

⁹¹ Vgl. Leon et al., 1989.

⁹² Vgl. <http://www.medizininfo.de/schmerz/chspannks.htm> und <http://www.medizininfo.de/schmerz/pfaffenrath.htm>.

⁹³ Vgl. Butchko et al., 2002, S. 46.

ambulanter Studien ist, dass das Auftreten von Kopfschmerzen nicht ausschließlich von der Aspartamaufnahme abgeleitet werden kann. Durch diese Versuchsanordnung wird nicht ausgeschlossen, dass andere Umwelteinflüsse (z.B. Stress am Arbeitsplatz oder im Privatleben) die Kopfschmerzen verursacht und es daher zu einem Unterschied zwischen der Placebo- und der Behandlungsgruppe kommt. Die Ergebnisse sind somit nicht einzig auf die Aspartamaufnahme zurück zu führen, auch wenn das Feststellen einer zuvor festgelegten Basisgröße mögliche andere Faktoren berücksichtigen soll.

Die Forschungsergebnisse von Van den Eeden et al. (1994) beruhen größtenteils auf einem Ausreißer. Wird dieser aus den Untersuchungen herausgenommen, so ist der Unterschied in der Anzahl der "Kopfschmerztage" – hervorgerufen durch Aspartam bzw. ein Placebo – nicht mehr signifikant. Wird für die Auswertung ein random effects logistic regression Model verwendet, so zeigt sich auch bei den Probanden, die sehr sicher waren auf Aspartam zu reagieren, kein signifikanter Unterschied. Weiterhin ist eine exakte Interpretation der Daten von Koehler und Glaros (1988) durch eine hohe Ausfallrate sowie durch den weit gefassten Versuchsaufbau schwierig. Die statistischen Tests, die für den Vergleich zwischen Häufigkeit, Intensität und Dauer verwendet wurden, sind für eine Crossover-Studie unangebracht.⁹⁴

Bei der Untersuchung von Schiffman et al. (1987) wurde – im Gegensatz zu den ambulanten Studien – keine Basislinie über die Anzahl der Kopfschmerzattacken aufgestellt, sondern die Probanden sind stationär in einer Klinik aufgenommen. Diese Untersuchung kann aufgrund der straff kontrollierten Bedingungen und des stationären Aufenthalts kritisiert werden. Dies entspricht nicht dem gewohnten Lebensablauf der Menschen und kann daher ebenfalls zu Kopfschmerzen führen. Ein Hinweis hierfür ist die ungewöhnlich hohe Anzahl (45 %) derer, die nach der Placeboeinnahme Kopfschmerzen hatten. Jedoch stellt dies die einzige Möglichkeit dar, weitere Variable, die Auslöser für Kopfschmerzen sein können, zu kontrollieren.⁹⁵ Ein weiterer Kritikpunkt stellt seitens des ATIC die Kürze der

⁹⁴ Vgl. Butchko et al., 2002, S. 47.

⁹⁵ Vgl. SCF, 2002.

Aspartamaufnahme dar. Langzeitauswirkungen, die eventuell durch Akkumulation entstehen, lassen sich so nicht nachweisen. Jedoch sind Kopfschmerzen zunächst als unmittelbare Folge einer Aspartamaufnahme anzusehen, so dass gerade eine Reaktion innerhalb der darauf folgenden 24 Std. von Interesse ist.⁹⁶ Zudem gab ein Teil der Probanden an, innerhalb von 24 Std. nach Aufnahme eines einzigen aspartamhaltigen Produkts wiederholt Kopfschmerzen bekommen zu haben. Dies geschah auch dann, wenn ein Zeitraum der Abstinenz aspartamhaltiger Produkte dazwischen lag.⁹⁷

4.5 Aspartam und Verhaltensänderungen, Stimmungswechsel und kognitive Fähigkeiten

Verschiedene Gründe lassen vermuten, das Aspartam Auswirkungen auf das Verhalten haben könnte. Grundsätzlich sind Produkte mit Aspartam – verglichen mit Produkten die Zucker enthalten – kalorienreduziert und enthalten weniger Kohlenhydrate. Verhaltensänderungen können daher als Reaktion einer zu geringen Kalorienzufuhr auftreten. Zusätzlich bewirkt die Verdauung von Aspartam nicht die gleichen metabolischen Effekte wie Saccharose. Außerdem bestehen Bedenken aufgrund des Phenylalaninbestandteils von Aspartam. Es wird vermutet, dass sich der Süßstoff – durch eine Konzentrationsveränderung der Neurotransmitter im Gehirn – auf Verhaltensweisen, Stimmung sowie auf kognitive Fähigkeiten des Menschen auswirken könnte.⁹⁸ Sowohl an Tieren als auch beim Menschen wurden aufgrund dessen einige Untersuchungen durchgeführt, die den “Verhaltensaspekt“ berücksichtigten. Untersucht wurden in den verschiedenen Studien z.B. Veränderungen im Lern-, Aggressivitäts- oder Reaktionsverhalten sowie Veränderungen der Aktivität und des Erinnerungsvermögens.⁹⁹

⁹⁶ Vgl. Butchko et al., 2002, S. 48.

⁹⁷ Vgl. Schiffman et al., 1987.

⁹⁸ Vgl. Saravis et al., 1990.

⁹⁹ Vgl. <http://www.greenfacts.org/aspartame/l-3/aspartame-4.htm>.

4.5.1 Studien über Verhaltensänderungen

Bei Tieren

Laut Butchko et al. (2002) sowie dem Bericht des SCF (2002) zeigen die Ergebnisse der Studien von Mullenix et al. (1991), Tilson et al. (1991) und LaBuda and Hale (2000) keine Veränderungen bezüglich des Verhaltens oder der kognitiven Fähigkeiten.

Beispielsweise wurde das spontane Verhalten von Ratten – eine Stunde nach der Zufuhr von Aspartam (500 oder 1000 mg/kg KG) und Phenylalanin (281 oder 562 mg/kg KG), – untersucht. Als Positivkontrolle diente das Verhalten von Ratten, die Amphetamine erhielten. Weder Aspartam noch Phenylalanin löste im spontanen Verhalten der Tiere eine Veränderung aus, trotz signifikanter Veränderungen im Verhältnis von Phe/LNAA's im Plasma. Aus den Ergebnissen der Studie wird ausgeschlossen, dass eine Korrelation zwischen einer Veränderung des Phe/LNAA - Verhältnisses im Plasma und messbaren Verhaltensänderungen besteht. Auch bei einer Studie mit wiederholter Zufuhr von Aspartam (per Sonde, bis zu 1000 mg/kg KG über 14 Tage) stellte sich bei den Ratten – im Vergleich zur Kontrollgruppe – nach akustischen Signalen keine Veränderung bezüglich ihrer Aktivität oder Reaktionsfähigkeit ein.¹⁰⁰

In einer weiteren Studie mit Rhesusaffen (n = 20) kam es bei einer Aspartamaufnahme von bis zu 3.000 mg/kg KG zu keinen Veränderungen im Hinblick auf das Lernverhalten bzw. die Lernfähigkeit. Je vier Affen erhielten für 270 Tage ihre (kontrollierte) Nahrung mit Aspartam (1.000, 2.000 oder 3.000 mg/kg KG), mit Phenylalanin (1.650 mg/kg KG) oder ohne jegliche Zusätze (Kontrollgruppe). Um mögliche Veränderungen festzustellen wurden in der Zeit verschiedene Tests durchgeführt:

- Unterscheidung von 2-dimensionalen Objekten anhand ihrer Formen und Farben;

¹⁰⁰ Vgl. Butchko et al., 2002, S. 56.

- Unterscheidung von 3-dimensionalen Objekten anhand ihrer Formen und Farben;
- Erkennen eines verschiedenartigen Gegenstandes aus einer Auswahl von drei Gegenständen, von denen zwei gleich sind und einer abweicht.

Bei keinem der Tiere traten im Vergleich zur Kontrollgruppe Abweichungen in den Testergebnissen auf.¹⁰¹

Im Gegensatz dazu zeigten sich nach ip-Zufuhr von Aspartam Auswirkungen auf die Verhaltensweisen. Nach einer Zufuhr ab 200 mg/kg KG Aspartam kam es bei Ratten zu einem Rückgang in der Aggressivität. Er äußerte sich durch eine längere Wartezeit bis zum ersten Angriff und einer geringeren Anzahl der Bisse pro Kampf.¹⁰² Laut Butchko et al. (2002, S. 31) schlussfolgerten Holder und Yirmiya aus ihrer Studie ebenfalls, dass durch die ip-Aufnahme von Aspartam Verhaltensveränderungen bei Ratten hervorgerufen werden könnten, nicht jedoch durch eine orale Aufnahme von Aspartam.

Beim Menschen

Aus dem Bericht des SCF (2002) geht hervor, dass die Auswertung einer Reihe von Doppelblind - Studien beim gesunden Menschen sowohl mit einmaliger¹⁰³ als auch wiederholter¹⁰⁴ Aufnahme von Aspartam keine Veränderungen hinsichtlich des Verhaltens, der Stimmung oder der kognitiven Fähigkeiten ergab.

Beispielsweise schlussfolgerte Lapierre et al. (1990) aus einer doppelblind, placebokontrollierten Crossover-Studie mit gesunden Probanden (n = 10), dass eine einmalige Aufnahme von 15 mg/kg KG Aspartam keine signifikanten Veränderungen in der Lern-/Erinnerungsfähigkeit, in der Reaktionsfähigkeit, in der Stimmungslage oder bei der Wahrnehmung hervorruft.

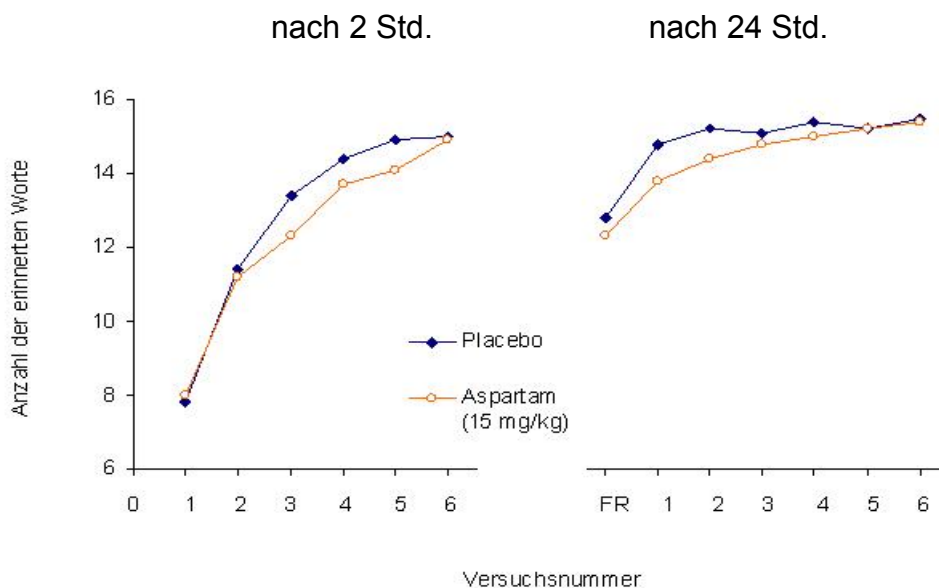
¹⁰¹ Vgl. Stegink and Filer, 1984, S. 425ff.

¹⁰² Vgl. Goerss et al., 2000.

¹⁰³ Lieberman et al. (1988), Lapierre et al. (1990), Pivonka und Grunewald (1990), Stokes et al. (1991 und 1994).

¹⁰⁴ Spiers et al. (1998), Leon et al. (1989).

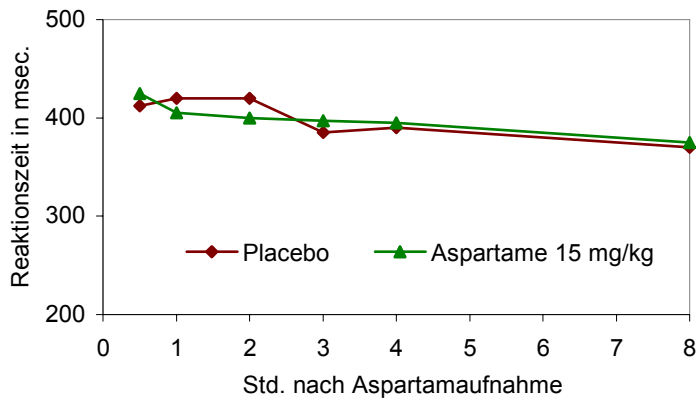
Das Lern- und Erinnerungsvermögen wurde mittels 16-teiligen Wörterlisten überprüft. Die ersten Tests erfolgten zunächst 2 Std. nach Aspartamaufnahme. Nach 24 Std. wurde vorab erneut nach den zuvor erlernten Worten gefragt (FR) und anschließend das Lern-/Erinnerungsvermögen mit neuen Wörterlisten geprüft (Abb. 27). Die Reaktionsfähigkeit ist 1, 2, 4, 8 und 24 Std. nach der Aspartamaufnahme ermittelt worden, indem jeweils der Durchschnitt aus 12 gemessenen Reaktionszeiten genommen wurde. Das beste und schlechteste Ergebnis ging nicht mit in die Wertung ein (Abb. 28). Die Stimmungs-/Gefühlslage wurde mittels Rating-Skalen¹⁰⁵ erfragt. Zusätzlich hatte man über einen Zeitraum von 24 Std. Blutproben gezogen, um u.a. die Aminosäurenkonzentration im Plasma zu bestimmen. Trotz eines Anstiegs der Phenylalanin-Plasmakonzentration nach 30 min zeigten sich bei den Probanden, die Aspartam aufnahmen, insgesamt keine schwächeren Ergebnisse (Abb. 27 und 28). Leichte, jedoch nicht signifikante Unterschiede ergaben sich bei "Erinnerungstests" (Abb. 27).



* Durchschnittswerte aus allen Teilnehmern und deren Anzahl an erinnerten Worten.

Abb. 27: Auswertung der 16-teiligen Wörterlisten nach Aneignung/Erlernen und Wiedergabe*
Quelle: Lapierre et al., 1990

¹⁰⁵ Rating Skala: Die Befragten werden aufgefordert ihre Position (Gemütsverfassung) selbst einzustufen, wobei ein Maßstab in verbaler Form vorlag.



* Durchschnittswerte aus gemittelten Reaktionszeiten aller Teilnehmer

Abb. 28: Reaktionszeiten nach Placebo- und Aspartamaufnahme*

Quelle: Lapiere et al. 1990

Auch bei wiederholter Aspartamaufnahme lässt sich aus den Ergebnissen einer randomisierten, doppelblind, placebokontrollierten Crossover-Studie schlussfolgern, dass Aspartam keinen Einfluss auf neuropsychologische oder neurophysiologische Funktionen hat und sich nicht auf das Verhalten auswirkt. Verglichen wurden die Ergebnisse neuropsychologischer Untersuchungen und Labortests von gesunden Probanden ($n = 48$), die jeweils für 20 Tage Getränke und Kapseln mit Placebo, Aspartam (45 oder 15 mg/kg KG) und Zucker erhielten. Um eine Basislinie zu erstellen, nahmen die Probanden einen Monat lang kein Aspartam auf. Um sofortige Effekte festzustellen, erfolgten jeweils am zehnten Tag die Tests 1,5 Std. nach der Aufnahme. Um chronische Effekte zu erfassen, erfolgten am zwanzigsten Tag die Tests vor der morgendlichen Dosis. Auch wenn die Phenylalanin-Plasmakonzentration sowie das Verhältnis von Phe/LNAA's anstieg, so zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich neuropsychologischer Ergebnisse.¹⁰⁶

Eine weitere Studie mit Personen ($n = 49$), die eine heterozygote Form der PKU hatten, kommt zu dem gleichen Ergebnis. Die Probanden erhielten in dieser Studie über jeweils 12 Wochen 15 oder 45 mg/kg KG Aspartam und ein Placebo. Die neurophysiologischen Tests, die z.B. die Reaktionszeit, das Kurzzeitgedächtnis

¹⁰⁶ Vgl. <http://deutsch.aspartame.info/info/sclib012.html>.

oder Wachsamkeit prüften, ergaben keine Unterschiede zwischen der Aspartam- und der Placebogruppe.¹⁰⁷

Saravis et al. (1990) untersuchte in zwei Experimenten die Auswirkungen von Aspartam auf das Lernverhalten, die Stimmungslage und das Verhalten bei 9 bis 10-jährigen Kindern (n = 20). Das erste Experiment gestaltete sich in einem Doppelblind-Crossover-Verfahren. Die Kinder erhielten vormittags zusammen mit Kohlenhydraten einmalig Aspartam (34 mg/kg KG) und eine der Süße entsprechende Menge von Natrium-Cyclamat und der Aminosäure Alanin. Die anschließenden Untersuchungen und Messungen bezogen sich zum einem auf das Assoziations-/Reaktionsvermögen und auf das Lösen von Mathematikaufgaben. Zum anderen auf die Stimmungslage, auf das soziale Verhalten und auf die Aktivität des Kindes. Die Stimmungslage wurde mit Hilfe von zwei Skalen erfasst; der "Children's Depression Inventory" (CDI) und der "State-Trait Anxiety Inventory" (STAIC). Die Aktivität wurde mit Hilfe eines Bewegungszählers (am Hand- sowie am Fußgelenk des Kindes) während der Testsituation festgehalten. Zusätzlich wurden die Kinder mit einer Kamera beobachtet. Die Aufnahmen erfolgten für 10 min während sich die Kinder mit der Rating Skala oder den Mathematikaufgaben beschäftigten und für 5 min während des Essens. Die Ergebnisse zeigen, dass Aspartam zusammen mit Kohlenhydraten keinen Einfluss auf das Assoziationsvermögen, die Fähigkeit Mathematikaufgaben zu lösen, die Aktivität oder die Stimmung des Kindes hat (Abb. 29).

Im zweiten Versuch enthielt das verabreichte Getränk entweder 1,75 g/kg Zucker oder 9,7 mg/kg Aspartam. Das Verhalten der Kinder änderte sich dahingehend, dass die Kinder nach der Zuckeraufnahme ruhiger (i.S.v. Aktivität) waren, als nach der Aspartamaufnahme (Abb. 30).

¹⁰⁷ Vgl. Butchko et al., 2002, S. 57f.

4 Mögliche toxische Auswirkungen von Aspartam

| | Aspartam | Cyclamat | F - Wert (df = 1,19) |
|--|-------------|-------------|-------------------------|
| Reaktionszeit (msec.) bei den "Verknüpfungsaufgaben" | 2.959 ± 247 | 2.982 ± 297 | 0,0 |
| <u>Arithmetik</u> | | | |
| Problem gelöst | 31,2 ± 2,0 | 32,1 ± 1,6 | 0,38 |
| % richtige Antworten | 82,5 ± 2,2 | 80,4 ± 2,9 | 0,63 |
| <u>Stimmungsskalen</u> | | | |
| CDI | 6,8 ± 1,6 | 6,8 ± 1,3 | 0 |
| STAIC | 26,0 ± 1,0 | 26,5 ± 1,4 | 0,35 |
| <u>Verhaltensbeobachtung</u> ¹⁾ | | | |
| soziale Interaktion | | | |
| positiv | 13,9 ± 1,7 | 14,5 ± 1,5 | 0,55 |
| negativ | 0,6 ± 0,3 | 0,5 ± 0,2 | -0,43 |
| Selbststimulation | 16,1 ± 2,4 | 15,9 ± 3,3 | -0,08 |
| Feinmotorik | 6,8 ± 1,3 | 8,1 ± 1,5 | 1,43 |
| Grobmotorik | 0,7 ± 0,3 | 1,4 ± 0,5 | 1,08 |

* Abkürzung: CDI: Children's Depression Inventory; STAIC: State-Trait Anxiety Inventory for Children. Angaben sind Mittelwerte ± SE

¹⁾ Häufigkeit in Gesamtintervallen von 180

Abb. 29: Experiment 1: Auswirkung der Aspartam- oder Cyclamataufnahme zusammen mit Kohlenhydraten auf das Lernvermögen, Verhalten und Stimmungslage*

Quelle: Saravis et al., 1990

| | Aspartam | Saccharose | F - Wert (df = 1,19) |
|--|-------------|-------------|-------------------------|
| Reaktionszeit (msec.) bei den "Verknüpfungsaufgaben" | 2.931 ± 203 | 2.775 ± 184 | 0,45 |
| <u>Arithmetik</u> | | | |
| Problem gelöst | 32,1 ± 1,6 | 32,5 ± 1,7 | 0,21 |
| % richtige Antworten | 78,7 ± 2,5 | 83,0 ± 2,0 | 2,49 |
| <u>Stimmungsskalen</u> | | | |
| CDI | 5,1 ± 1,2 | 5,7 ± 1,5 | 0,38 |
| STAIC | 26,6 ± 1,1 | 25,5 ± 1,4 | 0,95 |
| <u>Verhaltensbeobachtung</u> ¹⁾ | | | |
| soziale Interaktion | | | |
| positiv | 15,5 ± 1,4 | 13,7 ± 1,8 | -1,06 |
| negativ | 0,1 ± 0, | 0,2 ± 0,1 | 1,00 |
| Selbststimulation | 15,0 ± 2,9 | 14,3 ± 3,5 | -0,45 |
| Feinmotorik | 14,7 ± 2,2 | 9,8 ± 1,8 | -3,19 ⁺ |
| Grobmotorik | 2,2 ± 0,6 | 1,0 ± 0,3 | -2,42 ⁺⁺ |

* Abkürzung: CDI: Children's Depression Inventory; STAIC: State-Trait Anxiety Inventory for Children. Angaben sind Mittelwerte ± SE

¹⁾ Häufigkeit in Gesamtintervallen of 180

⁺ P < 0,01

⁺⁺ P < 0,05

Abb. 30: Experiment 2: Auswirkung der Aspartam- oder Saccharoseaufnahme zusammen mit Kohlenhydraten auf das Lernvermögen, Verhalten und Stimmungslage*

Quelle: Saravis et al., 1990

4.5.2 Zusammenfassung und Diskussion

In der überwiegenden Mehrzahl von Tierstudien kam es zu keiner Verhaltensänderungen. In diesen Untersuchungen wurden Mengen verabreicht, die die Aufnahme von Aspartam durch den Menschen um ein hundertfaches überschreiten. Einzig nach ip-Verabreichung ließ sich ein Rückgang in der Aggressivität bei Ratten feststellen. Die Ergebnisse sind jedoch nicht auf den Menschen übertragbar, da bei ip-Zufuhr ein Teil des Stoffwechsels (Leberstoffwechsel) umgangen wird; sie ist daher schwer mit der Abbau von Aspartam im Menschen zu vergleichen.

Die Mehrheit der Studien mit Probanden wurde mit einmaliger Aufnahme von Aspartam durchgeführt. Auch hier zeigen die Ergebnisse, dass Aspartam sich nicht auf das Verhalten auswirkt. Bei Personen, die nach eigenen Angaben keine negativen Erfahrungen mit Aspartam gemacht haben, die Wahrscheinlichkeit eines positiven Ergebnisses bei nur einmaliger Aufnahme jedoch gering.¹⁰⁸ Auch repräsentieren Untersuchungen mit einmaliger Aufnahme kein typisches Konsummuster des Süßstoffes. Verhaltensänderungen, die evtl. erst nach mehrmaliger Aufnahme auftreten, lassen sich so nicht feststellen. Doch auch die Auswertungen von Studien, die über einen längeren Zeitraum durchgeführt wurden besagen, dass keine Verhaltensänderungen der Probanden auftraten. Die Studien wurden mit gesunden Erwachsenen, mit gesunden Kindern und mit Personen mit heterozygoter PKU durchgeführt. Die Dosis betrug maximal 45 mg/kg KG. Um diese Menge aufzunehmen, müsste eine erwachsene Person ohne Unterbrechung ca. 4,5 L eines aspartamhaltigen Getränks verzehren.

¹⁰⁸ Vgl. SCF, 2002.

4.6 Aspartam und Krampfanfälle/Epilepsie

In der Zeit von 1986 bis 1990 gingen über die FDA insgesamt 251 Berichte von Personen ein, die Aspartam für das Auftreten ihrer Krampfanfälle verantwortlich machten.¹⁰⁹ Beispielsweise wird von sieben epileptischen Anfällen bei einer Frau berichtet, die mit Antidepressiva behandelt wurde und große Mengen mit Aspartam gesüßten Tee trank.¹¹⁰

Auch die Resultate mehrerer Tierstudien lassen einen Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Aspartam und dem Auslösen von Krämpfen vermuten. Laut dem Bericht des SCF deutet Wurtman an, dass es aufgrund eines Anstiegs der Phenylalaninabsorption im Gehirn zu Auswirkungen auf die Synthese der Katecholamine oder Serotonin kommen könnte und dies möglicherweise Krämpfe verursacht.¹¹¹

4.6.1 Studien über Aspartam und Krampfanfälle

Bei Tieren

In einer Studie von 1972 mit neugeborenen Affen wird berichtet, dass die Tiere ab einer täglichen Aspartamaufnahme von 4 g/kg KG nach 218 Tagen vermehrt epileptische Anfälle bekamen. Die Tiere (2 - 3 pro Gruppe), die täglich 1 oder 3 g/kg KG Aspartam erhielten, zeigten hingegen keine Neigung zu vermehrten Krampfanfällen. Identische Symptome wie bei der Aspartamzufuhr von 4 g/kg KG wurden bei jungen Affen entdeckt, die Phenylalanin (bis zu 3.600 mg/kg KG am Tag) erhielten.¹¹²

Im Gegensatz dazu beschreiben die Ergebnisse einer ähnlichen Studie – ebenfalls mit Affen – keine negativen Auswirkungen. Die Tiere (n = 20) erhielten täglich maximal 3 g/kg KG Aspartam oder 1,65 g/kg KG Phenylalanin. Im Vergleich zur Kontrollgruppe traten weder Krampfanfällen auf, noch zeigte das Elektroenzephalo-

¹⁰⁹ Vgl. Butchko et al., 2002, S. 50.

¹¹⁰ Vgl. <http://www.greenfacts.org/aspartame/l-3/aspartame-4.htm>.

¹¹¹ Vgl. SCF, 2002.

¹¹² Vgl. SCF, 2002.

gramm (EEG) (zu Beginn, nach 4 und 9 Monaten) Abweichungen oder epileptische Aktivitäten.¹¹³

Laut Butchko et al. (2002, S. 51 f.) ergeben sich aus Studien von Nevins et al. (1987), Pinto und Maher (1988), Garattini et al. (1988), Tilson et al. (1989), Diomede et al. (1991) und Helali et al. (1996), folgende Erkenntnisse:

Nevins et al. schlussfolgerte aus den Ergebnissen einer Studie mit Mäusen, dass kein Anstieg in der Anzahl der Krämpfe erfolgt, wenn die Gesamtmenge Aspartam (500 mg/kg KG) vor der Behandlung mit Pentylentetrazol in kleineren Mengen verabreicht wird.

Die Auswertung der Untersuchung von Pinto und Maher ergab, dass es bei Mäusen, die eine Stunde vor der Behandlung mit Pentylentetrazol oral 1.000 oder 2.000 mg/kg KG Aspartam aufnahmen, zu einem signifikanten Anstieg in der Anzahl der Krämpfe kam. Bei Aufnahmen von 200 oder 500 mg/kg KG Aspartam erhöhte sich die Anzahl nicht.

Garattini et al. folgerte, dass bei der einmaligen Zufuhr von 750 mg/kg KG Aspartam eine Stunde vor der Behandlung mit Pentylentetrazol bei Ratten ein Anstieg in der Anzahl der Krämpfe verursacht wird. Es kam zu keinen Auswirkungen, wenn die Aspartamdosierung (1.000 mg/kg KG) in drei kleineren Mengen über 2 Std. verteilt aufgenommen wurde, nach einer Mahlzeit oder wenn diese über Nacht zusammen mit Essen und Wasser verdaut wurde.

In den Studien von Tilson et al. zeigt sich, dass bei verschiedenen Krämpfe auslösenden Behandlungen (chemisch und durch Elektroschock) 1.000 mg/kg KG Aspartam keinen Anstieg in der Anzahl der Krampfanfälle bei Ratten verursachte.

Aus der Studie von Diomede wurde geschlossen, dass artenspezifische Unterschiede in der Anfälligkeit gegenüber Krämpfen bestehen, wenn diese durch Pentylentetrazol ausgelöst werden. Bei Ratten, nicht jedoch bei Meerschweinchen, kam es zu einem signifikanten Anstieg in der Anzahl der Krämpfe, wenn 2.000 mg/kg KG Aspartam oral aufgenommen wurde.

¹¹³ Vgl. Butchko et. al., 2002, S. 50.

Helali et al. besagt, dass sich bei einer oralen Aufnahme von 1.000 mg/kg KG Aspartam die Neigung zu Krampfanfällen (Pentylentetrazol-induziert) bei Mäusen nicht veränderte.

Beim Menschen

Butchko et al. (2002, S. 52 f.) sowie der SCF (2002) schlussfolgern aus den Studien von Rowan et al. (1995), Shaywitz et al. (1994), Spiers et al. (1998) und Trefz et al. (1994), dass Aspartam nicht dazu beiträgt die Krampfanfälligkeit beim Menschen zu erhöhen. Diese Studien untersuchten Kinder und Erwachsene, die überzeugt waren, dass ihre Krampfanfälle durch Aspartam ausgelöst wurden. Die Aspartamaufnahme variierte zwischen 15 und 50 mg/kg KG; die Studiendauer betrug 5 Tage bis max. 12 Wochen.

Beispielsweise deuten die Ergebnisse der randomisierten, doppelblind, placebo-kontrollierten Crossover-Studie von Rowan et al. (1995) darauf hin, dass Aspartam bei einer einmaligen Dosierung von 50 mg/kg KG nicht in höherem Maße als ein Placebo Krampfanfälle beim Menschen hervorruft. In dieser Untersuchung wurde bei 18 Personen (16 Erwachsene und 2 Kinder), die den Verzehr von Aspartam mit ihren Anfällen in Verbindung brachten, das EEG über 5 Tage kontinuierlich aufgezeichnet. Aspartam bzw. ein Placebo wurden um 08:00, 10:00 und 12:00 Uhr an den Studientagen 2 und 4 verabreicht. Alle Mahlzeiten an den Behandlungstagen waren einheitlich genormt. Während der gesamten Studienzeit bekam kein einziger Proband einen Krampfanfall, noch wurden nach der Aufnahme von Aspartam andere negative Reaktionen beobachtet. Nach der Aufnahme von Aspartam stieg die durchschnittliche Phenylalanin-Plasmakonzentration von 5,2 µmol/dL (nach Placeboaufnahme) auf 8,3 µmol/dL.¹¹⁴

Auch bei Kindern mit dokumentierten Krampfanfällen wurde die Wirkung von Aspartam auf den neurologischen Status hin in einer randomisierten, doppelblind, placebokontrollierten Crossover-Studie untersucht. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Aspartam in dieser Gruppe (vermutlich anfälliger Kinder) keine

¹¹⁴ Vgl. <http://deutsch.aspartame.info/info/sclib009.html> und Butchko et al., 2002, S. 53.

Krampfanfälle hervorruft. In der Studie bekamen 10 Kinder (fünf Jungen und fünf Mädchen im Alter von 5 – 13 Jahren) über jeweils zwei Wochen Aspartam (morgens 34 mg/kg KG) und ein Placebo. Ein Kind brach während der Placebo-phase aus studienirrelevanten Gründen ab; 9 Kinder beendeten die Studie. In jedem Studienzweig wurden die Kinder im Krankenhaus einem Standard-EEG¹¹⁵ und einem 24-Stunden-EEG unterzogen; zusätzlich erfolgte die Bestimmung biochemischer Variablen in Blut und Urin. Mit Ausnahme der erwarteten Zunahme der Phenylalanin-Plasmakonzentration kam es zu keiner Veränderungen hinsichtlich biochemischer Daten. Weder im Standard-EEG noch im 24-Stunden-EEG ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen Aspartam- und Placeboaufnahme. Ein Kind hatte starke Abweichungen im Standard-EEG während der Placeboaufnahme (erster Behandlungszeitraum); ein weiteres Kind zeigte mehrere Abweichungen im 24-Stunden-EEG während der Aspartam- verglichen mit der Placeboaufnahme.¹¹⁶

Camfield et al. (1992) schlussfolgerte aus einer randomisierten, doppelblind, placebokontrollierte Studie hingegen, dass Aspartam die Anzahl der EEG spike-waves¹¹⁷ bei Kindern mit Absenzen¹¹⁸ erhöht. Diese Studie wurde mit Kindern (n = 10) durchgeführt, bei denen Krampfanfälle (sog. Absenzen) bereits diagnostiziert jedoch noch unbehandelt blieben. Im Rahmen der Untersuchung wurden zu Beginn (innerhalb einer Stunde) die Basiswerte der spike-waves erstellt. Anschließend erhielten die Kinder an zwei aufeinander folgenden Tagen 250 ml Orangensaft mit 40 mg/kg Aspartam oder mit 1,6 g/kg Saccharose. Ein mobiles Aufzeichnungsgeräts erfasste nach der Aufnahme für sechs Stunden das EEG. Im Vergleich der beiden Süßungsmittel kam es zu einem leichten jedoch nicht signifikanten Unterschied bezogen auf die Anzahl und die durchschnittliche Dauer der spike-wave-Entladung (Abb. 31 und 32).

¹¹⁵ Setzen der Elektroden, deren Position in Abhängigkeit von der klinischen Frage bestimmt wird. In der Regel werden 24 - 32 Elektroden geklebt.

¹¹⁶ Vgl. <http://deutsch.aspartame.info/info/sclib010.html> und Butchko et al., 2002, S. 52f.

¹¹⁷ Spike wave: bestimmte Hirnwellen-Muster im EEG die gehäuft bei Krampfanfällen auftreten.

¹¹⁸ Absenzen: Form eines epileptischen Anfalls. Kurze Periode (10 – 30 s) von Bewusstseinsverlust ohne Hinstürzen.

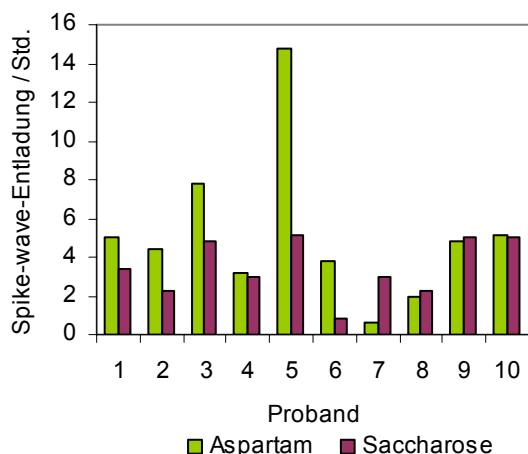


Abb. 31: Anzahl der spike-wave-Ausbrüche pro Std. nach Aspartam- und Saccharoseaufnahme
Quelle: Camfield et al., 1992

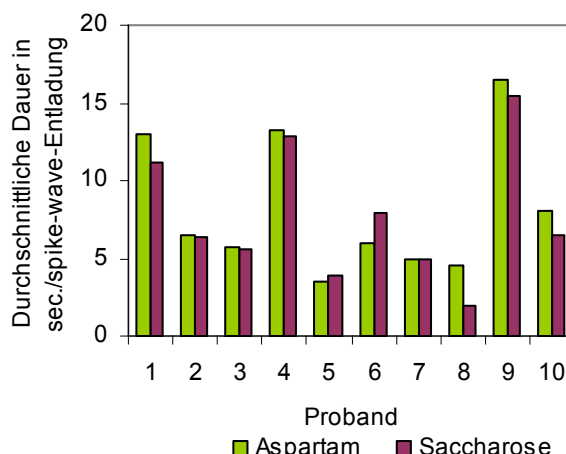


Abb. 32: Durchschnittliche Dauer der spike-wave-Ausbrüche nach Aspartam- und Saccharoseaufnahme
Quelle: Camfield et al., 1992

Sieben Personen hatten nach der Aspartamaufnahme eine höhere Anzahl von spike-wave-Entladungen pro Stunde als nach der Saccharoseaufnahme ($p = 0,169$) (Abb. 31). Ebenso war, bei acht von zehn Probanden, die durchschnittliche Dauer einer spike-wave-Entladung höher ($p = 0,139$) (Abb. 32). Beide Ergebnisse unterscheiden sich jedoch nicht signifikant von einander.

Dagegen war die Gesamtdauer, in der die Probanden spike-wave-Entladungen pro Stunde hatten, nach Aspartamaufnahme signifikant höher als nach der Saccharoseaufnahme ($p = 0,028$) (Abb. 33).

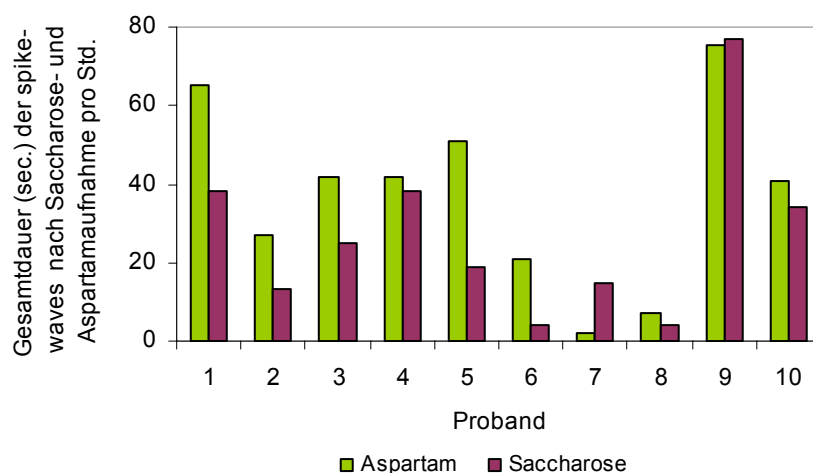


Abb. 33: Gesamtdauer der spike-wave nach Aspartam- und Saccharoseaufnahme
Quelle: Camfield et al., 1992

Bei einer kombinierten Betrachtung der Ergebnisse aller Probanden stieg die durchschnittliche Zeit der spike-wave-Entladung pro Stunde um $40\% \pm 17$ nach Aspartamaufnahme im Vergleich mit der Zeit nach Saccharoseaufnahme (37,5 sec./Std. verglichen mit 26,8 sec./Std.).

4.6.2 Zusammenfassung und Diskussion

Tierstudien mit Mäusen, Ratten oder Meerschweinchen ergeben keine einheitlichen Ergebnisse bei einer Zufuhr von Aspartam zwischen 200 – 3.000 mg/kg KG.

Bei Studien mit Ratten, bei denen epileptische Anfälle durch Pentylentetrazol-induziert wurden, kam es bei hohen Dosen Aspartam (ab 750 – 2.000 mg/kg KG) sowie bei Phenylalanin (ab 250 - 500 mg/kg KG) zu einem signifikanten Anstieg in der Anzahl der Krämpfe. Jedoch waren diese Ergebnisse nicht allgemein reproduzierbar, da sie sowohl von der Spezies, als auch stark vom Versuchsaufbau abhängig waren. Es wurden keine negativen Auswirkungen entwickelt, wenn

- die hohen Dosen aufgeteilt und über den Tag verteilt zugeführt wurden oder
- Aspartam oder Phenylalanin nach einer Mahlzeit gegeben wurde oder
- Aspartam oder Phenylalanin über Nacht zusammen mit Essen und Wasser verdaut wurden.

Bei Meerschweinchen hingegen führte eine orale Zufuhr zu keiner erhöhten Anzahl von Krampfanfällen.

Die Ergebnisse von Studien mit Personen, die überzeugt waren, dass Aspartam verantwortlich war für das Auftreten ihrer Krampfanfälle ergeben keine Auswirkungen bezüglich der Krampfanfälligkeit. Auch bei Kindern mit bestehenden Beschwerden kam es nicht zu einer erhöhten Krampfneigung nach Aspartamaufnahme. Die hierbei zugeführten Mengen lagen um das 3 – 5 fache höher als bei erfassten Aufnahmen durch Lebensmittel. Die Studie von Rowan (1995) wird von der ATIC im "Independent Analysis of the Opinion of the European Commission" kritisiert, da 16 der 18 Probanden Antiepileptika bekamen. Ebenso bei

der Studie mit den Kindern, die über zwei Wochen verlief. Hier nahmen neun von zehn Kindern Anti-Epileptika. Doch die Probanden waren überzeugt, dass es trotz der medikamentösen Behandlung aufgrund von Aspartam zu Anfällen kam.

Camfield et al. (1992) schlussfolgerte, dass Aspartam zu einem Anstieg der EEG-spike-wave-Aktivität bei Kindern mit Absenzen führt. Der Studie mangelte es jedoch an einem echten Placebo, da die verwendete Saccharose (genauer der Glucoseanteil) nicht geeignet ist. Glucose hat Auswirkungen auf die EEG-Aktivitäten, so dass der Placebo möglicherweise die Ergebnisse verfälscht hat und es daher keine effektive Kontrollgruppe gab. Weiterhin bestanden methodische Mängel bei der Erfassung der "normal-EEG-Aktivitäten". Es geht nicht eindeutig hervor, ob die Basislinie der "normal-EEG's Aktivität" jeweils vor Aspartam und Saccharoseaufnahme ähnliche Werte zeigte. Auch weist ein hoher P-Wert ($P = 0,203$) der Basislinie darauf hin, dass ggf. erhebliche Unterschiede existierten. Zusätzlich besteht bei Kindern mit Absenzen eine hohe Variabilität der spike-wave-Komplexe. Um Unterschiede zu erkennen, die tatsächlich außerhalb der normalen Variabilität liegen, hätte ein längerer Beobachtungszeitraum zur Bestimmung der Basiswerte gewählt werden müssen.¹¹⁹

4.7 Aspartam und Gehirntumore

Schon vor der Zulassung von Aspartam wurde von Olney aufgrund von Tierstudien angenommen, dass Aspartam im Zusammenhang mit der Bildung von Gehirntumoren steht. Auch ein von der FDA hinzugezogener Ausschuss von Wissenschaftlern (PBOI) schlussfolgerte aus den bis dahin vorgelegten Tierstudien, dass Aspartam aufgrund einer dieser Studien möglicherweise zu der Entwicklung von Gehirntumoren beitragen könne. Nach Vorlage weiterer Studien schloss sich der Ausschuss jedoch der Meinung der FDA an.

¹¹⁹ Vgl. Butchko et al., 2002, S. 52.

Auf der Basis einer deskriptiven Analyse nationaler Krebsdaten, in der ein Anstieg der Gehirntumorraten mit der Einführung von Aspartam in den frühen 80er Jahren korreliert, äußerte Olney et al. (1996) erneut den Verdacht, dass Aspartam eine Möglichkeit darstellt, um den Anstieg bösartiger Gehirntumore zu erklären.

4.7.1 Tierstudien

Drei Studien mit Ratten und eine mit Mäusen wurden vor der Zulassung von Aspartam durchgeführt um zu prüfen, ob Aspartam ein krebserzeugendes Potential besitzt.

In einer Studie von 1973 bekamen Dawley Ratten für 104 Wochen täglich 1, 2, 4 und 6 bzw. 8 g/kg KG Aspartam (die Zufuhr von 6 g wurde während der Studie auf 8 g erhöht). Die Auswertung ergab, dass die Anzahl und Größe der Gehirntumore in der Gruppe, die Aspartam bekam, größer war als in der Vergleichsgruppe. Die Anzahl und Größe der Tumore stand jedoch in keinem Verhältnis zur gegebenen Aspartamaufnahme.

1974 erfolgte erneut eine Untersuchung über 104 Wochen, ebenfalls mit Dawley Ratten. Sie verlief über zwei Generationen (auch während Schwangerschaft und Stillzeit) mit einer Zufuhr von 0, 2 und 4 g/kg KG Aspartam. Im Gegensatz zur vorherigen Studie besagt diese, dass die Größe der Gehirntumore in der unbehandelten Gruppe größer war.

Eine dritte Studie aus dem Jahr 1981 mit Wistar Ratten, ebenfalls über 104 Wochen und einer Zufuhr von 0, 1, 2 und 4 g/kg KG Aspartam, kommt zu dem Ergebnis, dass durch Aspartam keine Zunahme in Anzahl und Größe der Gehirntumore verursacht wurde.

Die Resultate aus einer weiteren Studie (1981) mit Mäusen ergeben, dass Aspartam kein krebserzeugendes Potential besitzt. Die Tiere bekamen auch hier für 110 Wochen täglich 1, 2 und 4 g/kg KG Aspartam.¹²⁰

¹²⁰ Vgl. <http://www.greenfacts.org/aspartame/l-3/aspartame-4.htm>.

4.7.2 Epidemiologische Studien

In Frankreich zeigen erhobene Daten (bereitgestellt von FRANCIM network), dass in der Zeit von 1980 bis 1997 die Anzahl der Neuerkrankungen (bezogen auf Gehirntumore) bei Männern gleich bleibend, bei Frauen leicht ansteigend ist.¹²¹

Die Ergebnisse einer Fall-Kontroll-Studie (1997) über die Aspartamaufnahme in Relation zum Gehirntumor-Risiko im Kindesalter ergeben keinen Zusammenhang. Die Analyse fand an 56 Fallpatienten (19 Jahre oder jünger) statt, die 1981 oder später geboren wurden und bei denen zwischen 1984 und 1991 ein primärer Gehirntumor festgestellt wurde. Die Kontrollgruppe bestand aus 94 Personen. Um die Aspartamaufnahme der Probanden vor der Diagnose zu erfahren, wurden deren Mütter in Einzelinterviews befragt. Danach verzehrten die Fallpatienten weder mehr aspartamhaltige Lebensmittel (inkl. Diätgetränke), noch ergab sich eine dosis-abhängige Relation bezüglich

- des Alters beim erstmaligen Verzehr,
- der Anzahl der Jahre des Verzehrs oder
- der Häufigkeit des Verzehrs.

Auch wurde kein erhöhtes Gehirntumor-Risiko bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft Aspartam zu sich genommen hatten, festgestellt.¹²²

Das National Cancer Institute (NCI) erfasst die Häufigkeit von Krebserkrankungen in den USA. Grundlage für die Datenerhebung bilden 10 % der Bevölkerung. Olney et al. (1996) schlussfolgerte aus der Analyse der Daten von 1975 – 1992, dass Aspartam ein Faktor sein kann, der den Anstieg der Gehirntumore in den USA erklären könnte. Aus seiner Analyse ergibt sich ein Zwei-Phasen-Charakter (Abb. 34) Die erste Phase zeichnet sich durch einen moderaten Zunahme (von 45 auf 49 Tumore pro Million (tpm)) in den Jahren 1975 - 1977 aus und verlief in den nächsten 8 Jahren um einen Mittelwert von 48 tpm. Die zweite Phase begann zwischen 1984 und 1985 mit einem sprunghaften Anstieg von 47 auf 53 tpm und verblieb in den folgenden acht Jahren auf einem Mittelwert von 53 tpm (Abb. 34).

¹²¹ Vgl. SCF, 2002.

¹²² Vgl. Gurney et al., 1997.

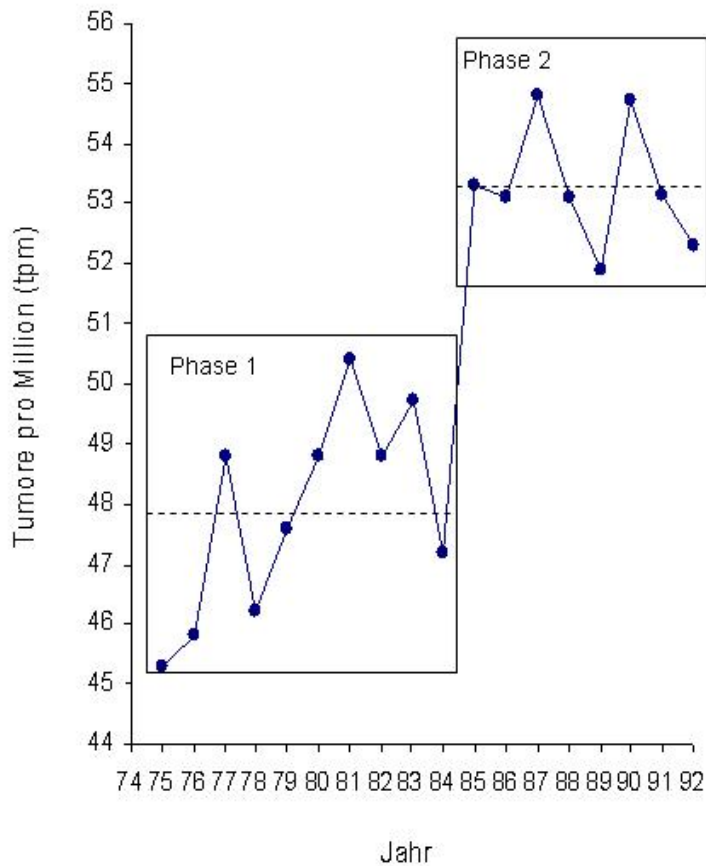


Abb. 34: Jährliche Auftretungsrate von Gehirntumoren

Quelle: Olney et al., 1996

Bei einem Vergleich der zwei Phasen und einer Differenzierung der Tumorzellen zeigt sich, dass der Anstieg auf einen Zuwachs der Glioblastome¹²³ zusammen mit anaplastischen Astrozytomen (+ 5,65) zurückzuführen war. Die Wachstumsrate der Astrozytome hingegen sank (- 2,81) (Abb. 35).

¹²³ Anmerkung: Gliome sind hirneigene Tumore. Die WHO-Klassifikation teilt alle Gliome entsprechend ihres Gewebetypus in vier Grade ein. Das Glioblastom ist das bösartigste höhergradige Gliom (IV). Das anaplastische Astrozytom hat den WHO Grad III und das diffuse Astrozytom besitzt den WHO-Grad II (Vgl. http://www.krebsgesellschaft.de/astrozytom_glioblastom,10961.html).

| | Durchschnittliches Jahres- auftreten Tumor/Million | | Anstieg bzw. Abfall der Tumorrage |
|--|--|-------------------------|---|
| | Phase I 1975 - 1984 | Phase II 1985 - 1992 | |
| Glioblastom + anaplastisches Astrozytom | 20,55 | 26,2 | 5,65 |
| Astrozytom | 17,12 | 14,31 | -2,81 |

Abb. 35: Durchschnittliches Jahresauftreten der Gehirntumore in den Phasen I und II

Quelle: Olney et al., 1996

Der größte Zuwachs der Glioblastome und anaplastischen Astrozytome fand in der Altersgruppe 45 - 69 Jahre und > 70 Jahre statt. Die Anzahl der Astrozytome hingegen ging bei allen Altersklassen zurück, hauptsächlich jedoch in der Altersklasse von 45 - 69 Jahren.

Ein möglicher Mechanismus, der erklärt wie Aspartam als karzinogenes Agens wirken könnte, beschreibt eine in vitro stattfindende Reaktion von Aspartam und Nitrit, wie sie auch im Magen auftreten kann. Hierbei entsteht ein Produkt, das beträchtliche erbgutschädigende Eigenschaften aufweist.

4.7.3 Zusammenfassung und Diskussion

Vor der Zulassung von Aspartam wurden drei Langzeitstudien an Ratten und eine mit Mäusen durchgeführt, um ein potentiell erhöhtes Gehirntumorrisiko durch Aspartam zu untersuchen. Die Auswertung der ersten Studie mit Dawley Ratten ergab ein positives Ergebnis. Jedoch stand die Anzahl der Tumore zur gegebenen Aspartammenge in keinem dosisabhängigen Verhältnis. Bei der zweiten Studie hingegen übertraf in der Kontrollgruppe die Anzahl der Tumore. In einer dritten Studie mit Ratten und einer weiteren Langzeitstudie mit Mäusen wurde kein Zusammenhang zwischen Aspartam und einem erhöhten Auftreten von Gehirntumoren festgestellt. Allgemein machen technische Unterschiede zwischen Studien direkte Vergleiche schwierig, da z.B. nicht vollständige Angaben über das Alter der Tiere zum Zeitpunkt des Todes existieren oder verschiedene Rattenarten verwendet wurden. Auch fanden unterschiedliche Untersuchungen der Tiere auf

Gehirntumore statt. Es gab sowohl makroskopische aber auch histologische Analysen, so dass die Voraussetzungen für das Erkennen eines Gehirntumores nicht identisch waren. Des Weiteren schwanken die Angaben über das natürliche Auftreten von Gehirntumoren bei Dawley Ratten.¹²⁴ Laut dem Bericht des SCF kommt die Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA), bei der Betrachtung der verfügbaren Studien, zu der Schlussfolgerung, dass Aspartam kein karzinogenes Potential besitzt. Berücksichtigt wurden hierbei auch die Häufigkeit von selbstbildenden Gehirntumoren bei Laborratten, die Tumorarten und das Fehlen der dosisabhängigen Zunahme von Gehirntumoren.

Die in Frankreich erhobenen Daten lassen keine Rückschlüsse auf einen möglichen Zusammenhang von Aspartam und Gehirntumoren zu. Jedoch zeigen sie, dass der Einsatz des Süßstoffs Aspartam in Lebensmitteln nicht begleitet wird durch einen Anstieg in der Frequenz der Gehirntumore oder einer erhöhten Sterblichkeit aufgrund dieser Krankheit.

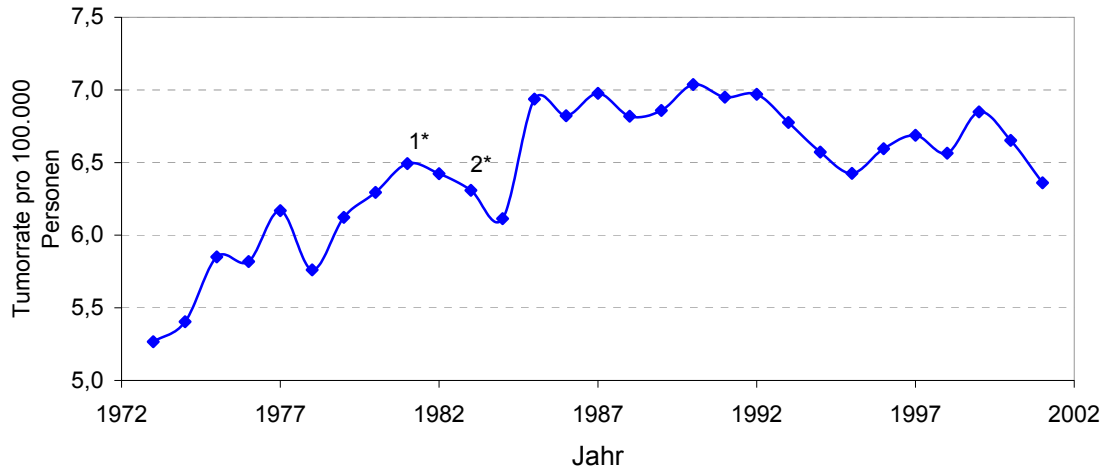
Die Ergebnisse einer Fall-Kontrollstudie mit 56 Personen (19 Jahre oder jünger) und 94 Kontrollpersonen sprechen gegen ein erhöhtes Risiko, einen Gehirntumor durch Aspartam zu bekommen. Jedoch setzt diese Studie ein sehr gutes Erinnerungsvermögen der Eltern voraus, da sie Angaben über die Nahrungsaufnahme ihrer Kinder machten die zum Teil Jahre zurück lagen. Auch findet diese nicht nur im Hause statt, so dass letztendlich nur sehr grob geschätzt werden konnte, wie hoch die Aufnahme aspartamhaltiger Lebensmittel wirklich war.

Die epidemiologische Untersuchung von Olney et al. (1996) weist auf einen möglichen Zusammenhang von Aspartam und dem Anstieg der Gehirntumorrate in den USA hin. Diese Studie wurde von mehreren Wissenschaftlern hinsichtlich der Methodik sowie ihrer Verwendung und Interpretation der Daten in Frage gestellt. Einer der Hauptkritikpunkte ist, dass nur Daten ab 1975 und nicht schon vorhandene Daten ab 1973 verwendet wurden.¹²⁵ Daten des Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Programm des NCI zeigen, dass es bereits ab 1973 einen Anstieg bei Gehirntumoren und solchen, die das ZNS betreffen, gab.

¹²⁴ Vgl. Butchko et al., 2002, S. 68.

¹²⁵ Vgl. SCF, 2002.

Eine Betrachtung jüngerer Daten (ab 1992) zeigt, dass die Tumorrage in den letzten Jahren (1992 - 2002) leicht rückläufig ist (Abb. 36).



1* Einführung von Aspartam Ende 1981

2* Umfassenderer Einsatz, da Aspartam jetzt auch für Getränke zugelassen ist

Abb. 36: Auftreten von Gehirn- und ZNS-Tumoren von 1973 bis 2001

Quelle: eigene Darstellung

Daten basieren auf: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program: <http://jncicancerspectrum.oupjournals.org/cgi/statContent/cspectfstat;23>

Zudem schrieb Olney et al. (1996), dass der Anstieg der Gehirntumorrage insbesondere auf vermehrtes Auftreten der Glioblastome bei älteren Personen zurückzuführen ist. Doch besonders junge Menschen und die mittlere Generation gehören zu denjenigen, die umfangreich aspartamhaltige Produkte verzehren.¹²⁶ Wenn Aspartam innerhalb von 4 Jahren die Anzahl der Gehirntumore erhöht, so müsste sich das auch bei jüngeren und mittleren Altersgruppe zeigen. Dies ist jedoch nicht der Fall (Abb. 37).

¹²⁶ Vgl. Butchko et al., 2002, S. 66.

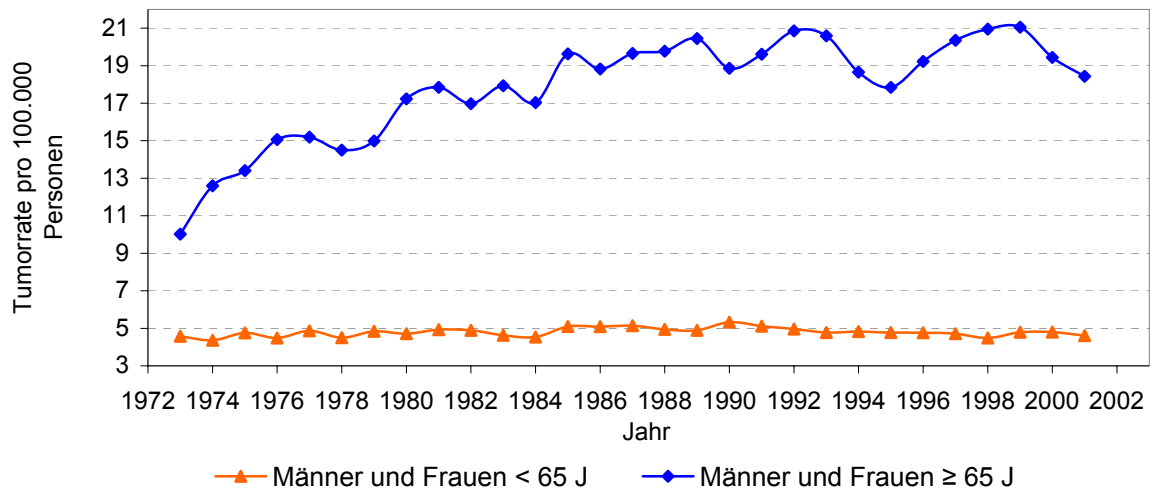


Abb. 37: Altersbezogenes Auftreten von Gehirn- und ZNS-Tumoren von 1973 bis 2001 bei Personen < 65 J oder älter

Quelle: eigene Darstellung

Daten basieren auf: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program: <http://jncicancerspectrum.oupjournals.org/cgi/statContent/cspectfstat;23>

Ob es sich um eine "echte" Erhöhung in der Anzahl der auftretenden Gehirntumore bei der älteren Generation handelt, oder ob dieser Anstieg durch andere Faktoren erklärt werden kann, ist strittig. Laut Butchko et al. (2002) besagt Werner et al. (1995), dass die hohe Gehirntumorrates bei älteren Personen nicht auf die Einführung der Computer Tomographie (CT) zurückzuführen ist. Modan et al. (1992) hingegen schlussfolgerte, dass der Anstieg nicht authentisch sei, sondern sich durch Kombination verschiedener Faktoren (u.a. einer verbesserten Diagnostik) ergibt. Der Anstieg der Glioblastome in der älteren Generation könnte ein Ergebnis der verbesserten Technik durch den Einsatz von Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) und CT sein. Der Anstieg der anaplastischen Astrozytome hingegen ist ein Ergebnis der Verlagerung zu einem Drei-Stufen-Klassifikationssystem (Astrozytome, anaplastische Astrozytome und Glioblastome) Mitte der 80er Jahre. Einige Tumore, die Anfang der 80er Jahre als Astrozytome klassifiziert wurden, sind später als anaplastische Astrozytome klassifiziert worden.

Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass Olney bei der Auswertung seiner Studie eine Korrelationsanalyse benutzte. Diese zeigt die Stärke eines Zusammenhangs zwischen zwei Begebenheiten, die zur gleichen Zeit auftreten. Auch wenn eine

biologische Plausibilität besteht, so gibt es keine Angaben darüber, ob die Menschen, die einen Gehirntumor entwickelten, auch Aspartam konsumiert haben. Es könnten ebenso Mobiltelefone, Computer oder auch eine Veränderung der Umwelt dafür verantwortlich sein, z.B. der Abbau der Ozonschicht. Auch hier besteht eine biologische Plausibilität.

Der in der Studie von Olney et al. (1996) herangezogene mögliche Wirkmechanismus von Aspartam wird in der Studie von Shephard et al. (1993) beschrieben. Es wird ein Mechanismus aufgezeigt, wie Aspartam als karzinogen agieren könnte. Bei in vitro Versuchen mit verschiedenen Aminosäuren und Peptiden (inkl. Aspartam) zusammen mit hohen Nitritkonzentrationen reagierten diese zu Verbindungen mit erheblichem erbgutschädigenden Potential, wenn sie zusammen mit Bakterien inkubierten. Wenn diese Verbindungen jedoch zusätzlich mit Leberenzymen inkubiert wurden, um die in vivo Bedingungen zu imitieren, so war die Mutagenität deutlich herabgesetzt.¹²⁷ Auch war die verwendete Nitritkonzentration, im Vergleich zu der im Magen tatsächlich vorkommenden, mindestens 10.000-mal größer. Da die Reaktionsrate abhängig von der Nitritkonzentration ist, war auch die Bildungsrate um 100-Millionen-mal größer, als das im Magen der Fall sein kann. Im Vergleich zu der Aufnahme durch bereits bestehende Nitroso-Verbindungen oder solchen, die durch Proteine und/oder Aminosäuren entstehen die über gewöhnliche Lebensmittel zu sich genommen werden, ist die Bildung von Nitrosoaspartam im Magen (unter normalen Nutzungsbedingungen von Aspartam) unerheblich.¹²⁸

¹²⁷ Vgl. Shephard et al., 1993.

¹²⁸ Vgl. Flamm, 1997.

4.8 Aspartam und mögliche allergische Reaktionen

Insbesondere über das Internet wird verbreitet, dass Aspartam allergische Reaktionen z.B. Hautausschläge oder Juckreiz verursacht. In einigen Fällen wird auch ein Abbauprodukt von Aspartam (DKP) mit allergischen Reaktionen in Verbindung gebracht. DKP ist ein in der Natur weit verbreitetes Proteinderivat und kommt in geringen Mengen in eiweißhaltigen Lebensmitteln wie z.B. Käse, Kakao oder geröstetem Malz für Getränke vor.¹²⁹ Eine 1984 stattgefundene Auswertung des CDC stützt die Aussagen aus dem Internet, da ca. 15 % der bis dahin 517 eingegangenen Beschwerden über Aspartam allergische Reaktionen betrafen.¹³⁰

Ergebnisse aus Tierversuche zeigen hingegen, dass Aspartam keinen Einfluss auf Entzündungsparameter hat und weder durch in vitro-Verfahren noch bei Hautuntersuchungen in vivo als direkter Simulant einer Mastzelle¹³¹ anzusehen ist.¹³²

4.8.1 Fallberichte und Studien

Novik (1985) berichtete über eine junge Frau, bei der sich mehrmals nach Aspartamaufnahme eine granulomatöse Panniculitis¹³³ bildete. Zum ersten Mal manifestierte sich diese ungefähr 10 Wochen nachdem sie ihr übliches Getränk (tägliche Aufnahme von 1 - 1,3 L) absetzte und durch ein aspartamhaltiges Getränk ersetzte. Weitere Veränderungen in der Nahrungsaufnahme erfolgten nicht. Nachdem die Frau auf Anraten des Arztes, das Getränk abgesetzt hatte, bildeten sich die Hautveränderungen innerhalb von vier Wochen vollständig zurück und neue Läsionen traten nicht mehr auf. Sowohl nach erneuter 10-tägiger Aufnahme von Aspartam durch ein Getränk sowie nach viertägiger Gabe von 50 mg Aspartam über eine Kapsel bildeten sich Läsionen an ihren Beinen. Das Absetzen der Aspartamaufnahme führte jeweils zu einem vollständigen Rückgang der Symptome.

¹²⁹ Vgl. Tschantz et al., 1996, S. 29.

¹³⁰ Vgl. Geha et al., 1993.

¹³¹ Mastzelle: Zellen, z.B. basophile Granulozyten, die an allergischen Sofortreaktionen unter Ausschüttung von z.B. Heparin oder Proteasen und Lipasen beteiligt sind.

¹³² Vgl. Butchko et al., 2002, S. 62.

¹³³ granulomatöse Panniculitis: zelluläre Wucherung auf entzündetem Unterhautgewebe.

Kulczycki (1986) berichtet über eine 23-jährige Frau, die darüber klagte wiederholt Urtikaria¹³⁴ oder verwandte Symptome (Schwellungen der Gelenke oder Lippen, Juckreiz, Ausschlag) zu bekommen. Jeweils ein bis zwei Stunden nachdem sie eine "Diät-Pepsi" oder ein anderes aspartamhaltiges Getränk zu sich nahm, traten diese Beschwerden auf. In zwei Doppelblind-Versuchen mit 25 bzw. 50 mg Aspartam und jeweils einem Placebo reagierte die Frau positiv auf Aspartam (Juckreiz und Hautrötung im Nacken, Unterarm, Rücken und an einem Fuß) nicht jedoch auf den Placebo. Bei der höheren Dosis verschlimmerten sich die Symptome.

In einer randomisierten, doppelblind, placebokontrollierten Crossover-Studie über fünf Tage ergab sich kein Zusammenhang zwischen Aspartam und allergischen Reaktionen. Für diese Studie wurden umfangreiche Bemühungen unternommen, um Probanden zu finden, die überzeugt waren, nach der Aufnahme von Aspartam innerhalb von 12 Std. mit Urtikaria oder Angioödemen¹³⁵ zu reagieren. Weitere Teilnehmer hatten chronisch Urtikaria und waren überzeugt, dass ihr Leiden sich besserte, wenn Aspartam nicht mehr aufgenommen wurde. Insgesamt nahmen 21 Menschen an der Studie teil. Die Testpersonen bekamen an einem von zwei Tagen (Tag 2 und 4) über den Tag verteilt entweder ansteigende Dosen (50 mg, 300 mg, 600 mg) Aspartam, 7,5 mg β -Aspartam oder 15 mg DKP. Am anderen Tag erhielten sie ein Placebo. Die Mahlzeiten während der zwei Behandlungstage waren für beide Gruppen standardisiert und enthielten keine Produkte, die durch Aspartam gesüßt waren. Weitere Mahlzeiten während der restlichen Versuchsdauer wurden notiert. 17 der 21 Personen zeigten keine allergische Reaktion hinsichtlich Urtikaria und/oder Angioödemen. Zwei Probanden bekamen nach der Aspartamaufnahme Urtikaria, nicht jedoch nach der Placeboaufnahme. Zwei weitere hatten Urtikaria nach der Placeboaufnahme, nicht jedoch nach der Aspartamaufnahme (Abb. 38).

¹³⁴ Urtikaria: Nesselsucht.

¹³⁵ Angioödem: Schmerzhafte, mehrere Tage anhaltende subkutane Schwellung von Haut und Schleimhaut.

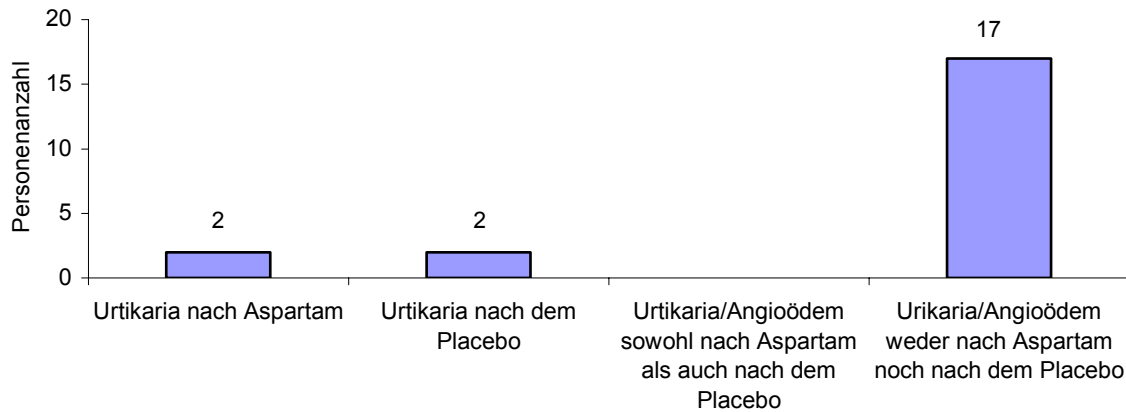


Abb. 38: Auftreten von Urtikaria und/oder Angioödem nach Aspartamaufnahme verglichen mit einem Placebo ($p = 1$)

Quelle: Geha et al., 1993

Statistisch bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Aspartam und dem Placebo ($p = 1$) bezüglich des Auftretens von Urtikaria und/oder Angioödem oder anderen Symptomen wie z.B. Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit.¹³⁶

In einer weiteren Studie mit 12 Probanden, die überzeugt waren, auf Aspartam zu reagieren, kam es bei neun Personen durch orale Aufnahme von bis zu 200 mg Aspartam zu keiner Reaktion. Von denen, die reagierten, bekam einer Urtikaria, einer Schnupfen und die dritte Person berichtete von einer "engen Kehle". Unter doppelblind Anforderungen waren diese allergischen Reaktionen jedoch nicht wiederholbar.¹³⁷

In einer Untersuchung, in der die Zusammenhänge von *Helicobacter pylori* und chronischer Urtikaria untersucht wurden, bekamen Probanden, deren Urtikaria nicht infektiösen Ursprungs war, zusatzstofffreie Lebensmittel. Nahrungsmittel, die Pseudoallergien auslösen können wurden gestrichen. Nach Verbesserung der Symptome erhielten die Studienteilnehmer unter einfach-blind, placebokontrollierten Bedingungen ansteigende Mengen von Zusatzstoffen inkl. Aspartam. Nur 3 % der Personen, die von dem Ausschluss der Zusatzstoffe profitiert hatten, entwickelten

¹³⁶ Vgl. Geha et al., 1993.

¹³⁷ Vgl. SCF, 2002.

bei Wiedereinsetzen der Zusatzstoffe Urtikaria. Keiner reagierte jedoch auf Aspartam.¹³⁸

4.8.2 Zusammenfassung und Diskussion

Novick (1985) und Kulczycki (1986) berichten jeweils von einer Frau, die unter entzündetem Unterhautgewebe bzw. Nesselsucht litten. Die Personen führten dies auf Aspartam zurück, da durch Absetzen des entsprechenden Getränks die Symptome jeweils verschwanden. In dem Bericht von Novick (1985) war sich die Frau jeweils bewusst, ob sie Aspartam aufnahm oder nicht. Die Symptome sind daher auch auto-suggestiv zu begründen. Ferner war weder die weitere Nahrungsaufnahme noch das "Umfeld" kontrolliert, so dass zusätzliche Faktoren (Nahrungsunverträglichkeit, Stress) nicht ausgeschlossen werden können. Im zweiten Bericht hingegen bekam die Person auch ein Placebo, so dass sie nicht wusste, ob sie Aspartam aufnahm. In diesem Fall reagierte die Frau nur auf Aspartam, nicht aber auf ein Placebo. Jedoch war die weitere Nahrungsaufnahme oder Umgebung auch in diesem Fall nicht kontrolliert, so dass hier ebenfalls andere Faktoren Auslöser sein könnten. Einen wissenschaftlichen Beweis für das Auftreten von allergischen Reaktionen, verursacht durch Aspartam, stellen die Fallberichte daher nicht dar.

Unter kontrollierten Bedingungen sprechen zwei Studien für keinen bzw. einen sehr unwahrscheinlichen Zusammenhang von Aspartam und dem Auftreten allergischer Reaktionen. Geha et al. (1993) schließt aus seiner Studie, dass wenn eine allergische Reaktion existiert, diese extrem selten auftritt, da nur zwei Personen (von insg. 21) auf Aspartam reagierten. Die hier verabreichte Menge entspricht ca. der Aufnahme von 1,5 L eines Light-Getränks, welches mit der max. erlaubten Menge gesüßt wurde.

Die zunächst positiven Ergebnisse einer weiteren Studie mit 12 Probanden waren im doppelblind Versuch nicht wiederholbar, so dass diese Studie gegen einen positiven Zusammenhang von Aspartam und allergischen Reaktionen spricht.

¹³⁸ Vgl. Butchko et al., 2002, S. 63.

5 Fazit

Aufnahme von Aspartam

Der Süßstoff Aspartam wird im Verdauungstrakt durch Esterasen und Peptidasen in seine drei Bestandteile Methanol, Phenylalanin und Asparaginsäure gespalten und anschließend im Körper auf die gleiche Art und Weise verstoffwechselt wie aus Lebensmitteln (z.B. Milch, Obst oder Fleisch). Sowohl Methanol als auch die beiden Aminosäuren befinden sich in verzehrsüblichen Portionen von Lebensmitteln in höheren Mengen, als der Anteil dieser Bestandteile in einem aspartamhaltigen Lightgetränk. Beispielsweise ist in einem Glas fettarmer Milch 6-mal so viel Phenylalanin und 12-mal mehr Asparaginsäure enthalten wie in der gleichen Menge eines aspartamhaltigen Getränks. Die darin enthaltene Menge an Methanol ist vergleichbar mit der Menge, die in einem Glas Orangensaft enthalten ist und um ca. $\frac{1}{3}$ geringer als in einem Glas Apfelsaft. Verglichen mit der Aufnahme durch natürliche Lebensmittel, stellt Aspartam eine geringe Quelle von Methanol, Asparaginsäure und Phenylalanin dar.

In den USA und europäischen Ländern wurden Verzehrsstudien über die Aspartamaufnahme ermittelt. Obwohl die Erfassungsmethoden variierten zeigt sich, dass die durchschnittliche Aufnahme von Aspartam durch Getränke und Lebensmittel bei der Bevölkerung in Europa bei ca. 3 mg/kg KG liegt. Besteht ein hoher Konsum aspartamhaltiger Lebensmittel, so beträgt die Aufnahme ca. 9 mg/kg KG (97te Perzentile) und liegt bei ca. $\frac{1}{4}$ des in Europa zulässigen ADI-Wertes. Aufgrund der bestehenden Verzehrsstudien ist die Gefahr, dass der ADI-Wert über einen längeren Zeitraum überschritten wird, als eher gering einzustufen.

Bewertung des Methanolbestandteils

Insbesondere bei einer gesunden Ernährung, die täglich Obst, Saft und Gemüse beinhaltet, entsteht im Organismus Methanol. In einer Studie von Lindinger et al. (1997) führte der Verzehr von 0,75 kg Äpfeln zu einem Methanolanstieg im Plasma auf umgerechnet 1 mg/dL. Eine ähnlich hohe Konzentration hat sich vergleichsweise erst bei einer Aufnahme von 100 mg/kg KG Aspartam gezeigt. Um diese

Menge zu erreichen muss eine Person ohne Unterbrechung ca. 10 L eines aspartamhaltigen Getränks aufnehmen. Bei verzehrsüblichen Mengen von Aspartam, die über den Tag verteilt aufgenommen werden, liegt die daraus entstehende Methanol-Plasmakonzentration innerhalb normaler Schwankungen und kann durch den menschlichen Organismus abgebaut werden.

Zu einem Anstieg der Formiatkonzentration im Plasma, dem toxischen Stoffwechselprodukt von Methanol, kam es weder bei einer täglichen Aufnahme von 75 mg/kg KG über 24 Wochen noch bei einer einmaligen Aufnahme von 200 mg/kg KG Aspartam. Ersteres entspricht einer über sechs Monate andauernden täglichen Aufnahme von 7,5 L aspartamhaltigen Lightgetränks oder beispielsweise der Aufnahme von 3 L Getränk, ein Glas aspartamhaltige Konfitüre (250 g) und 41 aspartamhaltigen Schokoriegeln à 30 g. Die Studien zeigen, dass es für Menschen – bei "normalem" Verzehr aspartamhaltiger Produkte – nicht möglich ist Aspartam in den Mengen zu konsumieren, durch die es zu einem Anstieg der Formiatkonzentration kommt, die in Zusammenhang mit toxischen Auswirkungen steht. Ebenso kommt es zu keiner Akkumulation im Körper.

Bewertung des Asparaginsäurebestandteils

Ergebnisse aus Tierversuche beschreiben, dass Asparaginsäure in sehr hohen Konzentrationen das Potential besitzt Läsionen im Gehirn zu verursachen. In Annahme dieser Tatsache bestehen bedenken, dass der Asparaginsäurebestandteil aus aspartamhaltigen Lebensmitteln insbesondere mit MSG-haltigen Nahrungsmitteln zu Läsionen im Gehirn führt.

Nach einer einmaligen Aufnahme von 200 mg/kg KG stieg die Asparaginsäure-Plasmakonzentration bei Probanden auf 0,76 $\mu\text{mol/dL}$. Dieser Anstieg lag innerhalb des postabsorptiven Bereichs beim Menschen ($< 2 \mu\text{mol/dL}$). Aufgrund dieser sehr geringen Veränderung und der hohen Standardabweichung erscheinen die Messwerte zweifelhaft. Jedoch führt sowohl eine crossover Studie in der in einstündigen Intervallen (über 8 Std.) je 600 mg Aspartam aufgenommen wurde, als auch die Langzeitstudie zu keiner Veränderung hinsichtlich des Plasmaspiegels.

In Studien, bei denen Aspartam (34 mg/kg KG) im Zusammenhang mit einer MSG-haltigen Suppe (50 mg/kg KG) aufgenommen wurde, kam es zu einem signifikanten Anstieg. Jedoch blieb die Konzentration mit 5,01 $\mu\text{mol/dL}$ weit unterhalb dessen, was in Tierversuchen zu toxischen Auswirkungen führte (110 $\mu\text{mol/dL}$).

Die Ergebnisse dieser Studien lassen annehmen, dass es für einen Menschen unwahrscheinlich erscheint, hinreichend aspartamhaltige Lebensmittel/Getränke zu verzehren (in Kombination mit MSG), die die Kontrollmechanismen des Gehirns außer Kraft setzen, so dass nachteilige Auswirkungen entstehen können.

Bewertung des Phenylalaninbestandteils

Mögliche Auswirkungen – wie Kopfschmerzen oder Stimmungsschwankungen – von Aspartam beruhen auf der Annahme, dass der Phenylalaninbestandteil ohne weitere LNAA's im Lebensmittel letztendlich zu einer Veränderung in den Gehirnfunktionen führt. In den Studien zeigt sich, dass die Aufnahme von Aspartam im Plasma zu einem Anstieg in der Konzentration von Phenylalanin sowie zu einem Anstieg im Verhältnis von Phe/LNAA führt. Jedoch bleibt bei verzehrsüblichen Mengen sowohl die Phenylalanin-Plasmakonzentration als auch der Anstieg im Phe/LNAA's Verhältnis innerhalb der Schwankungen, die durch „normale“ Lebensmittel hervorgerufen werden können.

Mehrere Tierstudien wurden durchgeführt, um die Hypothese zu untersuchen, ob Aspartam die Konzentration der Neurotransmitter und ihrer Metabolite im Gehirn verändert. In einigen Studien ergaben sich hinsichtlich der Neurotransmitter Veränderungen in verschiedenen Gehirnregionen. Jedoch waren die positiven Ergebnisse, die die tatsächliche Aspartamaufnahme um ca. ein 100-faches der durchschnittlichen Aufnahme überschritten, nicht reproduzierbar. Auch war bei einigen Studien die Zufuhr *ip*, so dass die anschließende Verstoffwechslung und ihre Ergebnisse nur schwer auf den Menschen übertragbar sind. Aus den Resultaten der überwiegenden Studien wurde geschlussfolgert, dass Aspartam keine Auswirkungen auf das Nervensystem hat, trotz eines Anstiegs des Verhältnisses von Phe/LNAA's im Plasma.

Aufgrund der Datenlage ist die Wahrscheinlichkeit, dass sich Aspartam auf die Konzentration der Neurotransmitter im Gehirn auswirkt, bei dem derzeitigen Konsum aspartamhaltiger Lebensmittel und Getränke nicht gegeben.

Bewertung von Aspartam in Bezug auf Kopfschmerzen

Kopfschmerzen gehören zu den meist genannten Beschwerden, die im Zusammenhang mit dem Verzehr aspartamhaltiger Produkte an die FDA gemeldet wurden. Mehrere Fallberichte, zwei Befragungen und zwei Studien mit ambulanten Probanden lassen auf einen positiven Zusammenhang zwischen Aspartam und Kopfschmerzen schließen. Die Fallberichte und Befragungen sind rein subjektiv zu betrachten und stellen keinen medizinischen Beweis dar. Die Studien mit ambulanten Patienten weisen statistische Mängel auf, so dass aus diesen keine endgültige Schlussfolgerung gezogen werden kann. Aus der Studie mit stationären Probanden hingegen wird geschlussfolgert, dass kein positiver Zusammenhang zwischen Aspartam und dem Auftreten von Kopfschmerzen besteht. Jedoch ist in dieser Studie der Anteil derer, die nach dem Placebo Kopfschmerzen bekamen, ungewöhnlich hoch, so dass ein statistisch signifikanter Unterschied nur sehr schwer zu erzielen gewesen wäre. In der der Langzeitstudie zeigte sich im Vergleich kein häufigeres Auftreten von Kopfschmerzen bei den Personen, die Aspartam zu sich nahmen.

Aufgrund der Datenlage ist die Wahrscheinlichkeit, dass Aspartam Kopfschmerzen verursacht, gering. Möglicherweise reagieren sehr empfindsame Personen auf Aspartam mit Kopfschmerzen.

Bewertung von Aspartam in Bezug auf Verhaltensänderung, Stimmungswechsel und kognitive Fähigkeiten

Sowohl Tierstudien als auch Untersuchungen mit Menschen wurden durchgeführt, um mögliche Auswirkungen von Aspartam auf das Verhalten festzustellen. Die hierbei verabreichten Aufnahmemengen waren bei Tierstudien um ein vielfaches höher als der durchschnittliche Tagesverzehr des Menschen. Doch einzig nach ip-

Zufuhr, bei der der Leberstoffwechsel umgangen wird, kam es zu einer sichtbaren Verhaltensänderung. Insgesamt ergeben die Ergebnisse der Tierstudien keinen Anhaltspunkt, um den Vorwurf einer Verhaltensänderung beim Menschen nach einer Aspartamaufnahme zu stützen.

Studien mit gesunden Erwachsenen, Personen mit einer heterozygoten Form der PKU und Kindern führten ebenfalls nicht zu Auswirkungen im Lernverhalten oder der Aktivität.

Die Wahrscheinlichkeit, dass Aspartam bei dem derzeitigen Konsum zu Verhaltensänderungen führt ist aufgrund der Studien nicht gegeben.

Bewertung von Aspartam in Bezug auf Krampfanfälle

In einer Vielzahl von Tierstudien und in mehreren Studien mit Probanden wurde untersucht, ob Aspartam eine Veränderung im EEG hervorruft und die Krampfneigung erhöht. Bei einigen Tierversuchen verursachten hohe Mengen Aspartam (≥ 750 mg/kg KG) vermehrte Krampfanfälle. Diese Ergebnisse waren jedoch sowohl von Studiendesign als auch von der Spezies abhängig. Bei verzehrsüblicher Aufnahme z.B. nach dem Essen oder über den Tag verteilt ergaben sich keine Auswirkungen.

In einer Studie mit Kindern, die über einen längeren Zeitraum keine epileptischen Anfälle mehr hatten, ergibt das EEG, dass sich Aspartam auf die Anzahl der spike-waves auswirkt. Aufgrund methodischer Mängel ist es jedoch ungewiss, ob sich die Anzahl der spike-waves pro Stunde wirklich erhöht haben. Weitere Untersuchungen mit Personen, die überzeugt waren, dass Aspartam für ihre Krampfanfälle verantwortlich ist, ergaben keine Veränderungen im EEG oder ein Anstieg in der Häufigkeit der Krampfanfälle.

Aufgrund der betrachteten Studien kann für den gesunden Erwachsenen geschlussfolgert werden, dass in verzehrsüblichen Mengen Aspartam nicht die Krampfneigung erhöht.

Bewertung von Aspartam in Bezug auf Hirntumore

Um ein krebserregendes Potential auszuschließen wurden vier Langzeitstudien mit Ratten oder Mäusen vor der Zulassung durchgeführt. Die Ergebnisse einer Studie mit Dawley Ratten zeigten ein erhöhtes Auftreten von Hirntumoren durch Aspartamzufuhr. Jedoch standen diese in keinem dosisabhängigen Verhältnis. Die Ergebnisse zweier weiterer Studien mit Ratten sowie einer Studie mit Mäusen ergaben, dass Aspartam keine karzinogenen Eigenschaften besitzt.

Die epidemiologische Studie, aufgrund derer Olney et al. (1996) einen möglichen Zusammenhang zwischen Aspartam und einen Anstieg in der Anzahl der Hirntumore sieht, wurde von verschiedenen Aufsichtsbehörden in Europa sowie Australiens und Neuseelands kritisiert und die Behauptung für ungültig befunden. Jüngste Daten des NCI sowie die Daten aus Frankreich zeigen keinen Anstieg in der Anzahl der Neuerkrankungen bei Gehirntumoren.

Aufgrund der derzeitigen Datenlage kann daher nicht geschlussfolgert werden, dass ein Zusammenhang zwischen Aspartamaufnahme und Hirntumoren besteht.

Bewertung von Aspartam in Bezug auf Allergien

Fallberichte beschreiben einen positiven Zusammenhang zwischen Aspartam und dem Auftreten von allergischen Reaktionen. Aus Tierversuche in vitro hingegen wird geschlussfolgert, dass Aspartam weder ein direkter Stimulus für eine Mastzelle ist, noch Einfluss auf Entzündungsparameter hat. Auch in klinischen Studien zeigt sich, dass Aspartam wohl nicht Allergen ist. Die Vorwürfe gegenüber Aspartam als Auslösen von allergischen Reaktionen sind aufgrund der wissenschaftlichen Untersuchungen nicht berechtigt. Aufgrund der derzeitigen Datenlage kann für die allgemeine Bevölkerung davon ausgegangen werden, dass Aspartam nicht Allergen ist.

6 Zusammenfassung

Nach der anfänglichen Zulassung (1981) für Getränke wird Aspartam heutzutage in mehr als 5.000 verschiedenen Produkten verwendet. Doch trotz einer umfangreichen gesundheitlichen Bewertung nationaler und internationaler Expertengremien hat ein Teil der Bevölkerung Bedenken beim Verzehr dieses Süßstoffs. Insbesondere über das Internet werden Aussagen verbreitet, die Aspartam als Ursache verschiedenster Beschwerden und Erkrankungen sehen.

Bisherige Verzehrsstudien zeigen, dass die Aufnahme von Aspartam durch Lebensmittel bei der Bevölkerung durchschnittlich bei ca. 3 mg/kg KG liegt. An der 97. Perzentile beträgt diese ca. 9 mg/kg KG und liegt damit bei $\frac{1}{4}$ des in Europa geltenden ADI-Wertes. Zwei Vergleiche zeigen, dass zum einen die einzelnen Bestandteile des Süßstoffs (Methanol, Phenylalanin und Asparaginsäure) in Standard-Portionsgrößen von natürlichen Lebensmitteln häufig in größeren Mengen vorkommen als in einer Vergleichsmenge eines aspartamhaltigen Lightgetränks, zum anderen, dass die Aminosäuren Phenylalanin und Asparaginsäure über natürliche Lebensmittel wie Fleisch, Milch etc. auch über den Tag gesehen in weitaus höheren Mengen aufgenommen werden.

Der Abbau und die Verstoffwechslung von Aspartam erfolgt wie der Abbau dieser Bestandteile aus natürlichen Lebensmitteln und spiegelt sich durch einen Anstieg im Plasma wieder. Bei verzehrsüblichen Mengen von Aspartam bleibt dieser innerhalb postprandialer Schwankungen, die durch den Verzehr von anderen Lebensmitteln verursacht werden können. Die betrachteten Vorwürfe die gegenüber Aspartam erhoben werden, lassen sich durch wissenschaftliche Untersuchungen nicht bestätigen. Auch wenn aus einigen Studien ein positiver Rückschluss geschlossen wird, so weisen diese methodische oder statistische Mängel auf. Die Ergebnisse waren nicht reproduzierbar oder die Aspartamzufuhr war ip. Diese Art der Zufuhr und die daraus resultierende Verstoffwechslung ist nur schwer auf dem Menschen übertragbar. Auf Grundlage der betrachteten Untersuchungen wird Aspartam bei dem derzeitigen Konsum sicher verstoffwechselt und stellt für die allgemeine Bevölkerung kein gesundheitliches Risiko da.

7 Abstract

In 1981 aspartame was introduced into the market and, nowadays, is used in more than 5.000 products. The safety of aspartame has been assessed by a number of national and international organisations and approved for the assignment in comestibles in the USA, Germany and other States of the EU. Nevertheless, especially via internet statements about aspartame are published, which say that aspartame is the cause of diverse discomforts and illnesses. Therefore, a part of the population is still unsettled.

A recapitulation of chemical and physical attributes of aspartame is followed by an estimation of the general population's consumption of aspartame by surveys. After that two comparisons for each component of aspartame (i.e. methanol, phenylalanine and aspartic acid) follow. The first comparison shows the different amounts of the consumed components on the basis of typical portions of food. Secondly, the average amount of each component consumed through common food is compared with the amount consumed through the intake of aspartame. In the second part existing toxicological and epidemiological data from studies with aspartame are reflected.

The daily intake of aspartame within the general population (90th percentile) in Europe is about 3 mg/kg body weight. Consumption within the 97th percentile ranges from about 7,8 – 10,1 mg/kg body wt/day and amounts to a ¼ of the ADI in Europe. In one typical portion of food a larger amount of components is found than in one serving of beverage sweetened with aspartame. Based on the survey provided in 1992 by Bar and Biermann and the nutrition report 2004 (compiled by the German association of Nutrition) the daily intake of the amino acids phenylalanine and aspartic acid is rather small compared with typical daily food like meat, milk etc.

The degradation and metabolism of aspartame is reflected by an increase of the corresponding components in the plasma concentration. The usual intake of aspartame remains within the postprandial variability in respect of its components' increase in the plasma.

The evaluation of scientific studies shows that the concerns about aspartame do not prove true even if a part of the studies have a positive conclusion. These studies have methodical or statistical deficiencies so that valid conclusions cannot be drawn, are not reproducible by others or are done with dosage routes of administration (e.g. ip) so that they are not relevant to aspartame consumption.

On the Base of the considered Data in animals and humans the metabolism of Aspartam at the current level of consumption is safe. So for the general population Aspartam is no health risk.

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abb. 1: Strukturformel von Aspartam | 5 |
| Abb. 2: Umwandlungsprodukte von Aspartam..... | 6 |
| Abb. 3: Stabilitätsverhalten von Aspartam im flüssigen Medium bei 40°C und verschiedenen pH-Werten..... | 8 |
| Abb. 4: Lagerverhalten von Trockenprodukten mit Aspartam | 8 |
| Abb. 5: Prozentualer Abbau von Aspartam zu Diketopiperazin bei 105°C, 120°C und 150°C | 9 |
| Abb. 6: Die Hydrolyse von Aspartam erfolgt im Intestinal Lumen sowie in der Mukosazelle | 10 |
| Abb. 7: Entstehende Stoffwechselprodukte aus Aspartam, β -Aspartam und DKP | 12 |
| Abb. 8: Verwendungshöchstmengen in ausgewählten Lebensmitteln..... | 16 |
| Abb. 9: Ermittelte Aspartamaufnahme in den USA in der Zeit von 1984 – 1992 ... | 18 |
| Abb. 10: Ermittelte Aspartamaufnahme in europäischen Ländern | 19 |
| Abb. 11: Methanolgehalt verschiedener Fruchtsäfte verglichen mit einem Lightgetränk | 21 |
| Abb. 12: Phenylalanin- und Asparaginsäuregehalte verschiedener Lebensmittel verglichen mit einem aspartamhaltigen Lightgetränk..... | 23 |
| Abb. 13: Vergleich der täglichen Asparaginsäure- und Phenylalaninaufnahme über die Protein- und Aspartamaufnahme bei einer Frau (60 kg)..... | 25 |
| Abb. 14: Durchschnittliche Methanol-Blutkonzentration bei gesunden Erwach- senen nach der Aufnahme von 100, 150 und 200 mg/kg KG Aspartam ... | 29 |
| Abb. 15: Formiatausscheidung über den Urin von gesunden Erwachsenen bei einer Aufnahme von 200 mg/kg KG Aspartam..... | 30 |
| Abb. 16: Methanol-Serumkonzentration von männlichen Probanden nach der Aufnahme von 500 mg Aspartam..... | 31 |

| | |
|---|----|
| Abb. 17: Durchschnittlicher Anstieg der Methanol-Serumkonzentration von vier Probanden nach einer Aufnahme von 500 mg Aspartam | 32 |
| Abb. 18: Die Durchschnittliche Aspartat- und Glutamat-Plasmakonzentration korreliert mit der Anzahl der Tiere, die neuronale Nekrosen entwickelten | 36 |
| Abb. 19: Aspartat-Plasmakonzentration ($\mu\text{mol/dL}$) bei erwachsenen Personen | 37 |
| Abb. 20: Aspartat- und Glutamat-Plasmakonzentration nach der Aufnahme von MSG und MSG plus Aspartam zusammen mit einer proteinarmen Mahlzeit | 39 |
| Abb. 21: Phenylalaninkonzentrationen im Plasma nach einer einmaligen Dosis von Aspartam | 43 |
| Abb. 22: Verhältnis der Phe/LNAA – Plasmakonzentration vor und nach Aspartamaufnahme | 45 |
| Abb. 23: Neurotransmitter des Gehirns und die Veränderung der Stoffwechselkonzentrationen bei Tieren nach Aspartamaufnahme | 47 |
| Abb. 24: Versuchsabfolge | 52 |
| Abb. 25: Anzahl der Tage mit Kopfschmerzen | 53 |
| Abb. 26: Häufigkeit und Intensität der Kopfschmerzen nach Aspartamaufnahme verglichen mit einem Placebo | 54 |
| Abb. 27: Auswertung der 16-teiligen Wörterlisten nach Aneignung/Erlernen und Wiedergabe | 60 |
| Abb. 28: Reaktionszeiten nach Placebo- und Aspartamaufnahme | 61 |
| Abb. 29: Experiment 1: Auswirkung der Aspartam- oder Cyclamataufnahme zusammen mit Kohlenhydraten auf das Lernvermögen, Verhalten und Stimmungslage | 63 |
| Abb. 30: Experiment 2: Auswirkung der Aspartam- oder Saccharoseaufnahme zusammen mit Kohlenhydraten auf das Lernvermögen, Verhalten und Stimmungslage | 63 |

| | |
|--|----|
| Abb. 31: Anzahl der spike-wave-Ausbrüche pro Std. nach Aspartam- und Saccharoseaufnahme | 69 |
| Abb. 32: Durchschnittliche Dauer der spike- wave-Ausbrüche nach Aspartam- und Saccharoseaufnahme | 69 |
| Abb. 33: Gesamtdauer der spike-wave nach Aspartam- und Saccharoseaufnahme | 69 |
| Abb. 34: Jährliche Auftretungsrate von Gehirntumoren | 74 |
| Abb. 35: Durchschnittliches Jahresauftreten der Gehirntumore in den Phasen I und II | 75 |
| Abb. 36: Auftreten von Gehirn- und ZNS-Tumoren von 1973 bis 2001 | 77 |
| Abb. 37: Altersbezogenes Auftreten von Gehirn- und ZNS-Tumoren von 1973 bis 2001 bei Personen < 65 J oder älter | 78 |
| Abb. 38: Auftreten von Urtikaria und/oder Angioödem nach Aspartamaufnahme verglichen mit einem Placebo ($p = 1$) | 82 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------|---|
| ADI | Acceptable Daily Intake |
| AFSSA | Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments |
| Asp-Phe | Aspartylphenylalanin |
| ATIC | Aspartame Toxicity Information Center |
| CDC | Center for Disease control |
| COT | Committee on Toxicity |
| CT | Computertomographie |
| DKP | Diketopiperazin |
| DNA | Deoxyribonucleic acid |
| EEG | Electroencephalogram |
| FAO | Food and Agriculture Organization of the United Nations |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FR | Free Recall |
| KG | Körpergewicht |
| ip | intraperitoneal |
| JEFCA | Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives |
| LNAA | large neutral amino acid |
| MAFF | UK Ministry of Agriculture, Fisheries & Food |
| MRCA | Market Research Corporation of America |
| MRT | Magnet-Resonanz-Tomographie |
| MSG | Mononatrium Glutamat |
| NCI | National Cancer Institute |
| NOVEL | No-Observe-Effect Level |
| PBOI | Public Board of Inquiry |

| | |
|----------|--|
| Phe/LNAA | Verhältnis im Plasma von Phenylalanin zu weiteren langkettigen neutralen Aminosäuren |
| PKU | Phenylketonurie |
| RNA | ribonucleic acid |
| SEER | Surveillance, Epidemiology and End Results |
| SCF | Scientific Committee on Food |
| tpm | Tumor pro Million |
| UHT | Ultra-Hoch-Temperatur |
| USDA | United States Department of Agriculture |
| WHO | World Health Organization |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

Literatur- und Quellenverzeichnis

Belitz, H. D./ Grosch, W./ Schieberle, P. (2001): Lehrbuch der Lebensmittelchemie, 5. Aufl., Springer-Verlag, Berlin; Heidelberg; New York

Biesalski, H. K./ Fürst, P./ Kasper, H./ Kluthe, R./ Pölerl, W./ Puchstein, C./ Stähelin, H. B. (Hrsg.) (2004): Ernährungsmedizin, 3. erw. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York

Blumenthal, H. J./ Vance, D. A. (1997): Chewing gum headaches, (Abstract) in: Headache, 37. Jg., Nr. 10, S. 665 – 666

Burger, K. (2005): Süßstoff gerät unter Krebsverdacht, in: Tageszeitung Taz Nr. 7842 vom 12.12.2005, S. 8

Butchko, H. H./ Stargel, W. W. et al. (2002): Aspartame: Review of Safety, in: Regulatory toxicology and Pharmacology, Ausgabe 35.

Caballero, B./ Mahon, B. E./ Rohr, F. J./ Harvey, H. L./ Wurtman, R. J. (1986): Plasma amino acid levels after single-dose aspartame consumption in phenylketonuria, mild hyperphenylalaninemia, and heterozygous state for phenylketonuria, in: The Journal of Pediatrics, 109. Jg., Nr. 4, S. 668 – 671

Camfield, P. R./ Camfield, C. S./ Dooley, J. M./ Gordon, K./ Jollymore, S./ Weaver, D. F. (1992): Aspartame exacerbates EEG spike-wave discharge in children with generalized absence epilepsy: A double – blind controlled study, in: Neurology, 42. Jg., Nr. 5, S. 1000 – 1003

Davoli, E./ Cappellini, L./ Airoidi, L./ Fanelli, R. (1985): Serum Methanol Concentrations in Rats and in Men After a Single Dose of Aspartame in: Food and Chemical Toxicology, 24. Jg., Nr. 3, S. 187 – 189

Daabees, T. T./ Finkelstein, M. W./ Stegink, L. D./ Applebaum, A. E. (1985): Correlation of glutamate plus aspartate dose, plasma amino acid concentration and neuronal necrosis in infant mice in (*Abstract*) in: Food and Chemical Toxicology, 23. Jg., Nr. 10, S. 887 – 893

Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (Hrsg.) (2004): Ernährungsbericht, Bonn

Finkelstein, M. W./ Daabees, T. T./ Stegink, L. D./ Applebaum, A. E. (1983): Correlation of aspartate dose, plasma dicarboxylic amino acid concentration and neuronal necrosis in infant mice, in: Toxicology, 29. Jg., Nr. 1-2, S. 109 – 119

Flamm, W. G. (1997): Reply to Olney et al. "Increasing brain tumor rates: is there a link to aspartame?" (letter), in: Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 56. Jg., Nr. 1, S. 105 – 106

Geha, R./ Buckley, C. E./ Greenberger, P./ Patterson, R./ Polmar, S./ Saxon, A./ Rohr, A./ Yang, W./ Drouin, M. (1993): Aspartame is no more likely than placebo to cause urticaria/angioedema: Results of a multicenter randomized, double-blind placebo-controlled crossover study, in: Journal of Allergy Clinical Immunology, 92. Jg., Nr. 4, S. 513 – 520

Goerss, A. L./ Wagner, G. C./ Hill, W. L. (2000): Acute effects of aspartame on aggression and neurochemistry of rats in: Life sciences, 67. Jg., Nr. 11, S. 1325 – 1329

Gurney, J. G./ Pogoda, J. M./ Holly, E. A./ Hecht, S. S./ Preston-Martin, S. (1997): Aspartame consumption in relation to childhood brain tumor risk: Results from a Case-Control Study in: Journal of the National Cancer Institute, 89. Jg., Nr. 14, S. 1072 – 1074

Johns, D. R. (1986): Migraine provoked by aspartame (letter), in The New England journal of medicine, 315. Jg., Nr. 7, S. 456

- Kasper, H. (2000):** Ernährungsmedizin und Diätetik, 9. Aufl., Urban & Fischer, München, Jena
- Koehler, S. M./ Glaros, A. (1988):** The effect of aspartame on migraine headache, in: Headache, 28. Jg., Nr. 1, S. 10 – 14
- Kulczycki, A. Jr. (1986):** Aspartame-induced Urticaria, in: Annals of internal Medicine, 104. Jg., Nr. 2, S. 207 – 208
- Lapierre, K. A./ Greenblatt, D. J./ Goddard, J. E./ Harmatz, J. S./ Shader, R. I. (1990):** The Neuropsychiatric Effects of Aspartame in Normal Volunteers, in: The Journal of clinical pharmacology, 30. Jg., Nr. 5, S. 454 – 460
- Leon, A. S./ Hunninghake, D. B./ Bell, C./ Rassin, D. K./ Telphy, T. R. (1989):** Safety of long-term large doses of aspartame, in: Archives of internal medicine, 149. Jg., Nr. 10, S. 2318 – 2324
- Lindinger, W./ Taucher, J./ Jordan, A./ Hansel, A./ Vogel, W. (1997):** Endogenous Production of Methanol after the Consumption of Fruit, in: Alcoholism: Clinical and experimental research, 21. Jg., Nr. 5, S. 939 – 943
- Lipinski, R./ Schiweck, H. (Hrsg.) (1991):** Handbuch Süßungsmittel: Eigenschaften und Anwendung, Behr's Verlag GmbH & Co.
- Lipton, R. B./ Newman, L. C./ Cohen, J. S./ Solomon, S. (1989):** Aspartame as a dietary trigger of headache (Abstract), in Headache, 29. Jg., Nr. 2, S. 90
- Löffler, G./ Petrides P. E. (Hrsg.) (2003):** Biochemie und Pathobiochemie, 7. Aufl., Springer-Verlag, Berlin [u.a.]
- Maquardt, H./ Schäfer, S. G. (Hrsg.) (2004):** Lehrbuch der Toxikologie, 2. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart
- Modan, B./ Wagener, D. K./ Feldman, J. J./ Rosenberg, H. M./ Feinleib, M. (1992):** Increased mortality from brain tumors: a combined outcome of diagnostic technology and change of attitude toward the elderly, in: American Journal of epidemiology, 135. Jg., Nr. 12, S. 1349 – 1357

Novick, N. L (1985): Aspartame-induced granulomatous panniculitis, in *Annals of internal Medicine*, 102 Jg., Nr. 2, S. 206 – 207

Olney, J. W./ Farber, N. B./ Spitznagel, E./ Robins, L. N. (1996): Increasing Brain Tumor Rates: Is There a Link to Aspartame?, in: *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 55 Jg., Nr. 11, S. 1115 – 1123

o.V. (1999): Ohne NutraSweet, in: *Hamburger Abendblatt*, 52. Jg., Nr. 249, 25.10.1999, S. 30

Saravis, S./ Schachar, R./ Zlotkin, S./ Leiter, L. A./ Anderson, G. H. (1990): Aspartame: effects on learning, behaviour and mood, in: *Pediatrics*, 86 Jg., Nr. 1, S. 75 – 83

Schiffman, S. S./ Buckley, C. E./ Sampson, H. A./ Massey, E. W./ Baraniuk, J. N./ Follet, J. V./ Warwick, Z. S. (1987): Aspartame and susceptibility to headache, in: *The New England Journal of Medicine*, 317. Jg., Nr. 19, S. 1181 – 1185

Scientific Committee for Food (SCF) (2002): Opinion of the Scientific Committee on Food: Update on the Safety of Aspartame

Shephard, S. E./ Wakabayashi, K./ Nagao, M. (1993): Mutagenic activity of peptides and the artificial sweetener aspartame after nitrosation, in: *Food and chemical toxicology*, 31. Jg., Nr. 5, S. 323 – 329

Souci, S. W./ Fachmann, W./ Kraut, H. (2000): Die Zusammensetzung der Lebensmittel, Nährwert-Tabelle 6. Aufl., Stuttgart: Medpharm Scientific Publ.; Boca Raton; New York; Washington D.C.; London: CRC Press

Sprenger, U. (1997): Süßes Gift in Diätprodukten?. Streit über Aspartam in: *Frankfurter Rundschau* vom 23.07.1997, S. 30

Stegink, L. D./ Brummel, M. C./ McMartin, K./ Martin-Amant, G./ Filer, L. J. Jr./ Baker, G. L./ Tephly, T. R. (1981a): Blood methanol concentrations in normal adult subjects administered abuse doses of aspartame (*Abstract*) in: *Journal of toxicology and environmental health*, 7. Jg., Nr. 2, S. 281 – 290

Stegink, L. D./ Filer L. J. Jr./ Baker, G. L. (1981b): Plasma and Erythrocyte Concentrations of free amino acids in adult humans administered abuse doses of aspartame, in: Journal of toxicology and Environmental Health, 7. Jg., Nr. 2, S. 291 – 305

Stegink, L. D./ Filer L. J. Jr. (1984): Aspartame: Physiology and Biochemistry, Marcel Dekker, Inc., N.Y.,

Stegink, L. D./ Filer L. J. Jr./ Baker, G. L. (1987): Plasma Amino Acid Concentrations in Normal Adults Ingesting Aspartame and Monosodium L-Glutamate as Part of a Soup/Beverage Meal, in: Metabolism, 36. Jg., Nr. 11, S. 1073 – 1079

Stegink, L. D./ Filer, L. J. Jr./ Bell, E. F./ Zeigler, E. F./ Tephly, T. R. (1989): Effect of repeated ingestion of aspartame-sweetened beverage on plasma amino acid, blood methanol, and blood formate concentrations in normal adults, in: Metabolism, 38. Jg., Nr. 4, S. 357 – 363

Tschanz, C./ Butchko, H. H./ Stargel, W. W./ Kotsonis, F. N. (1996): The Clinical Evaluation of a Food Additive: Assessment of Aspartame; CRC Press, Inc.

Van Den Eeden, S. K./ Koepsell, T. D./ Longstreth, W. T./ van Belle, G./ Daling, J. R./ McKnight, B. (1994): Aspartame ingestion and headaches: A randomized crossover trial, in: Neurology. 44. Jg., Nr. 10, S. 1787 – 1793

Wucherpfennig, K. H./ Bechtel, J. (1986): Vorhandener, gesamter und potentieller Methylalkoholgehalt von Fruchtsäften, in: Flüssiges Obst, Heft 8, S. 348 – 354

Elektronische Medien:

<http://www.aspartame.info> vom 01.10.2005

<http://deutsch.aspartame.info/info/sclib009.html> vom 01.10.2005

<http://deutsch.aspartame.info/info/sclib010.html> vom 01.10.2005

<http://deutsch.aspartame.info/info/sclib012.html> vom 01.10.2005

- <http://www.isabru.org> vom 01.10.2005
 http://www.isabru.org/pdf/fs-Aspartame_English.pdf vom 01.10.2005
 http://www.isabru.org/pdf/Q-A_Aspartame.pdf vom 01.10.2005
 http://www.isabru.org/faq_German.html vom 01.10.2005
- <http://www.suessstoff-verband.de> vom 01.10.2005
 <http://www.suessstoff-verband.de/grundlagen/recht> vom 01.10.2005
- <http://www.holisticmed.com/aspartame> vom 02.10.2005 vom 02.10.2005
 <http://www.holisticmed.com/aspartame/abuse/migraine> vom 02.10.2005
- <http://www.oekotest.de/cgi/ot/otgs.cgi?suchtext=%20Süßstoffe&doc=19900>
vom 06.10.2005
- <http://www.gesund-laenger-leben.de> vom 06.10.2005
- <http://www.rainbowway.de/Infos/Aspartam.html> vom 06.10.2005
- <http://www.greenfacts.org/aspartame/index.htm> vom 10.10.2005
 <http://www.greenfacts.org/aspartame/l-3/aspartame-1.htm#1> vom 10.10.2005
 <http://www.greenfacts.org/aspartame/l-3/aspartame-4.htm> vom 10.10.2005
- <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp> vom 10.10.2005
- <http://www.umweltdaten.de/daten/monitor/form.pdf>, 17.10.2005
- <http://www.methanol.org/pdfFrame.cfm?pdf=67-56-1SIAP%20Final.pdf>, 17.10.2005
- <http://www.medizinfo.de> vom 23.10.2005
 <http://www.medizinfo.de/schmerz/chspannks.htm> vom 23.10.2005
 <http://www.medizinfo.de/schmerz/pfaffenrath.htm> vom 23.10.2005
- http://www.glutamat.info/media/glutamat_news.htm, 24.10.2005
- <http://jncicancerspectrum.oxfordjournals.org/cgi/statContent/cspectfstat;23>
vom 20.10.2005
- http://www.krebsgesellschaft.de/astrozytom_glioblastom,10961.html
vom 20.10.2005

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbstständig verfasst und nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Hamburg, den 27.12.2005

(Unterschrift der Diplomandin)