PAEDIATRICA Vol. 22 Nr. 5 2011

Lebensmittelzusatzstoffe und Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivität beim Kind

Manuel Diezi[1, 2], Thierry Buclin[1], Jacques Diezi[3]
Übersetzung: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

Die Konservierung von Nahrungsmitteln ist, seit jeher, für alle menschlichen Gesellschaften (und sogar für Tiere!) ein Anliegen von grösster Bedeutung. Hochkonzentriertes Salz oder Zucker, Rauch, Erwärmung, Tiefgefrierung veranschaulichen einige der im Verlaufe der Menschheitsgeschichte verwendeten Techniken. Im 19. Jahrhundert führten die Industrialisierung der Nahrungsmittelproduktion, sowie Fortschritte in der Chemie und neue Kenntnisse der Mikrobiologie zum zunehmenden Einsatz von chemisch identifizierten Lebensmittelzusätzen, um in erster Linie den mikrobiologischen Verfall der Nahrungsmittel zu verhindern, aber auch um zahlreiche andere Aspekte, besonders die Farbe, zu verfeinern. Mit dem Einsatz dieser Zusatzstoffe, insbesondere Farbstoffe und Konservierungsmittel, haben sich gleich auch warnende Stimmen erhoben, was deren weite Verbreitung im Verlaufe des letzten Jahrhunderts jedoch nicht verhinderte. Neuere Studien stellen nun die Unbedenklichkeit gewisser Zusatzstoffe in Frage, vor allem im Zusammenhang mit dem Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsyndrom (ADHS). Diese neuen Daten sollen in dieser Übersicht zusammengefasst werden.

Verordnungen und ihre Entstehungsgeschichte

Gewisse Zusatzstoffe wurden bereits Ende des 19. Jahrhunderts verboten (mehrere Farbstoffe, Konservierungs- und Süssmittel). Seit den 1950er Jahren führte die Entwicklung der Konsumentenrechte zunehmend zu einer Bewilligungsordnung, die systematische toxikologische Untersuchungen auferlegt, eingeführt vor allem unter der Ägide von Organisationen wie WHO und FAO (über das *Joint Expert Committee on Food Additives* [JECFA] und den Codex Alimentarius), die *European Food Safety Authority* (EFSA) oder die amerikanische *Food and Drug Administration* (FDA). Die europäische Nummerierung mit dem Buchstaben «E», gefolgt von einer Ziffer (z. B. E100 ff für Farbstoffe, E200 ff für Konservierungsmittel usw.), wurde in diesem Kontext eingeführt.

Für die Schweiz wird der gesetzliche Rahmen durch die Verordnung des EDI über die in Lebensmitteln zulässigen Zusatzstoffe[1)] festgelegt. Die Liste der in der Schweiz zugelassenen Zusatzstoffe folgt der europäischen Klassifizierung und ist im Anhang 1 dieser Verordnung aufgeführt.

Konservierungsmittel: Benzoesäure, Benzoate

Benzoesäure (E210) und deren Natrium- (E211), Kalium- (E212) und Kalziumsalze (E213), 1832 isolierte Analoga der Hippursäure[2)], gehören zu den am häufigsten für Nahrungsmittel verwendeten Konservierungsmitteln. Ihre, bei saurem pH das Wachstum von Pilzen hemmende Wirkung, ist seit dem 19. Jahrhundert bekannt[3)]. Der seit 30 Jahren geklärte Wirkungsmechanismus besteht in einer Hemmung von Glykolyse und intrazellulärer ATP-Produktion[4)]. In gewissen Pflanzen (Preiselbeere, Kakao) natürlich vorkommend, werden die als Zusatzstoffe verwendeten Benzoate synthetisch hergestellt.

Anfangs des 20. Jahrhunderts stiess die Absicht der amerikanischen Nahrungsmittelindustrie, in gewissen Produkten (z. B. Ketchup) Zusatzstoffe, insbesondere Benzoate, zu verwenden, auf den heftigen Widerstand von Harvey Wiley, *Chief of Chemistry* des amerikanischen Landwirtschaftsdepartements und Urheber des ersten Gesetzes (1906) zugunsten der Lebensmittelqualität in den USA (Vorläufer des Gesetzes, das einige Jahrzehnte später zur Schaffung der FDA führte). H. Wiley widersetzte sich der Verwendung von Nahrungsmittelzusätzen mit der Begründung, dass sie toxisch seien und lediglich dazu dienten, die schlechte Qualität der Ausgangsprodukte oder der Fabrikationsmethoden zu verschleiern. Nach langjährigem hartnäckigem Einsatz, und trotz der Unterstützung durch die Ärzteschaft, verlor H. Wiley jedoch den Kampf und Benzoate wurden 1909 in den USA zugelassen. In den folgenden Jahrzehnten verallgemeinerten sich diese Bewilligungen auf der Basis von Toxizitätsstudien beim Tier und es wurde ein Acceptable Daily Intake (ADI*) festgelegt (für die Summe der Benzoate 5 mg/kg/Tag). Dieser ADI wurde vor wenigen Jahren durch die EFSA bestätigt, der Meinungsstreit über die Toxizität der Benzoate ist damit sicher nicht abgeschlossen. Ähnliche Überlegungen gelten für Parabene (E214–219), enge chemische Verwandte der Benzoate, die selten als Konservierungsstoffe in Nahrungsmitteln, vor allem aber in Kosmetika und gewissen Medikamenten verwendet werden (auf Grund schwacher Östrogenwirkung zu den endokrinen Störfaktoren gerechnet).

Für Benzoate konnten mittels toxikologischer Studien am Tier keine spezifischen toxischen Wirkungsweisen nachgewiesen werden. Nach Einnahme werden sie rasch resorbiert, metabolisiert und durch die Nieren ausgeschieden. Klinisch wurden in der medizinischen Literatur mehrfach Reaktionen allergischer Art beschrieben, meist als unmittelbare, durch Histaminausschüttung bedingte Hypersensibilitätsreaktionen (Urtikaria, Kontaktdermatitis).

1 Division de Pharmacologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne
2 Département Médico-Chirurgical de Pédiatrie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne
3 Institut de Pharmacologie et Toxicologie, Université de Lausanne

* Der ADI-Wert gibt die Menge in mg/kg Körpergewicht/Tag eines Lebensmittelzusatzstoffes oder -Verunreinigung an, die über die gesamte Lebenszeit täglich eingenommen werden kann, ohne dass dadurch gesundheitliche Gefahren zu erwarten wären. Er wird durch Extrapolation ausgehend von Tierversuchen erhalten, und berücksichtigt einen zusätzlichen, oft 100-fachen Sicherheitsfaktor.

Nahrungsmittelfarbstoffe

Natürlich vorkommende Farbstoffe werden seit Jahrhunderten verwendet, um das Aussehen von Nahrungsmitteln zu verbessern, oft leider auch in irreführender und betrügerischer Absicht. Schon im Mittelalter wurden deshalb Vorschriften erlassen, unter anderem in Frankreich und England. Die Zunahme von betrügerischen Machenschaften im Verlaufe des 19. Jahrhunderts und der Nachweis der Toxizität einer Anzahl dieser Nahrungsmittelzusätze führten zu einer Verschärfung der Verordnungen und insbesondere zum Verbot der häufig als Nahrungsmittelfarbstoffe eingesetzten Metallsalze (Kupfer, Blei, Merkur).

Der erste, 1856 aus Steinkohleteer gewonnene anilinartige Farbstoff öffnete den Weg zur Synthese einer ganzen Reihe von neuen organischen Farbstoffen, die insbesondere in der Textilindustrie, sehr früh aber auch in Nahrungsmitteln verwendet wurden. Mehrere davon erwiesen sich als toxisch und neue Verordnungen wurden notwendig. So beschränkte das neue amerikanische Gesetz von 1906 *(Pure Food and Drugs Act)* die Anzahl der in Nahrungsmitteln zugelassenen synthetischen organischen Farbstoffe auf 7 Substanzen.

Im Verlaufe des 20. Jahrhunderts wurden die Listen der als Nahrungsmittelzusätze zulässigen Farbstoffe mehrfach angepasst, auf Wunsch der Nahrungsmittelindustrie und auf Grund experimenteller toxikologischer Daten, die es den zuständigen Behörden erlaubten, ADIs festzulegen. Zurzeit sind an die 45 Nahrungsmittelfarbstoffe in der Schweiz und in der EU zugelassen. Die meisten sind natürlichen Ursprungs, aus Kosten- und Fabrikationsgründen werden aber in grösseren Mengen synthetische Produkte eingesetzt (insbesondere Azofarbstoffe, die ca. 70% der gesamthaft verwendeten Nahrungsmittelfarbsoffe ausmachen).

Obwohl seit nun 50 Jahren die Zulassungsverfahren für Nahrungsmittelzusatzstoffe vereinheitlicht wurden und auf Toxizitätsstudien beruhen müssen, wird die Unschädlichkeit dieser Substanzen regelmässig angezweifelt. Einer der bekanntesten Kritiker auf diesem Sachgebiet war Dr. Benjamin Feingold, Kinderarzt und Allergologe aus Kalifornien, der seit den 1990er Jahren auf der Schädlichkeit von Nahrungsmittelzusatzsätzen wie Farbstoffen, Aromen und gewissen Konservierungsmitteln bestand, die seiner Meinung nach für eine Vielzahl von Nebenwirkungen verantwortlich sind, u. a. die Symptome des ADHS[5]. In

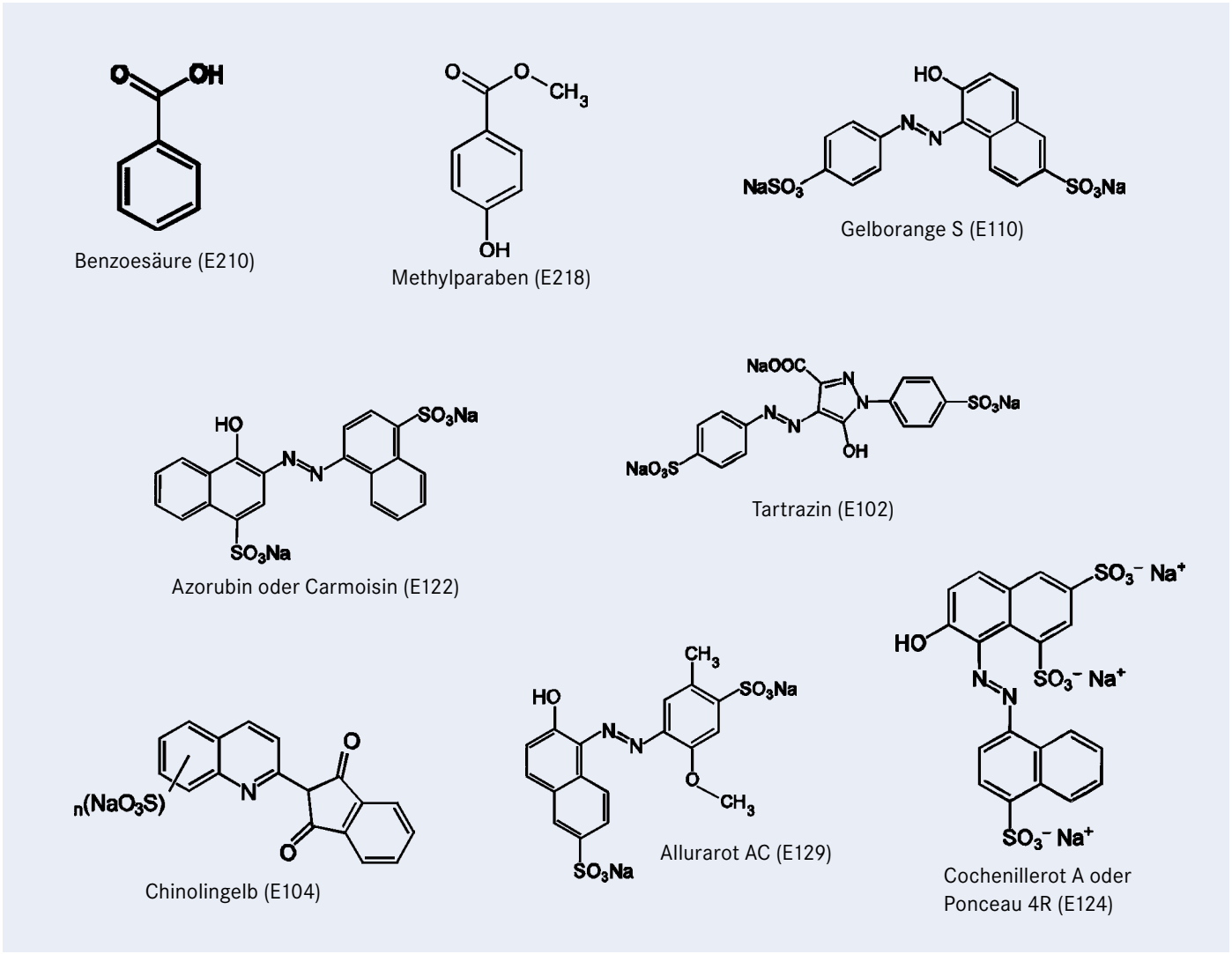


Abbildung 1: Wichtigste, im Text erwähnte, Moleküle.

der Folge wurden zahlreiche klinische und experimentelle Studien durchgeführt, Metaanalysen wurden publiziert ohne dass die Rolle der betroffenen Zusatzstoffe abschliessend hätte festgelegt werden können. Auf Ersuchen der britischen *Food Standards Agency* wurde 2007 durch eine Gruppe des Universitätsspitals Southampton eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblind ca. 300 3- und 8/9-jährige Kinder umfassende Studie durchgeführt[6]. Die Autoren kommen zum Schluss, dass die orale Verabreichung eines Gemisches von Nahrungsmittelfarbstoffen (total 6) und Benzoaten Hyperaktivitätssymptome hervorruft, wobei die Wirkung statistisch signifikant aber relativ schwach ist und eine starke interindividuelle Variabilität aufweist. In einer Folgestudie[7] weisen dieselben Forscher auf die Bedeutung genetischer Faktoren bei der Ausprägung der ADHS-Symptome und auf einen möglichen genetischen Polymorphismus im Zusammenhang mit der Wirkung von Histamin (dessen Ausschüttung durch die Farbstoffe bedingt wäre) auf das Gehirn hin. Sie sind der Meinung, dass die interindividuellen Unterschiede und die widersprüchlichen Wirkungen von Nahrungsmittelzusätzen auf genetisch bedingter, individueller Empfindlichkeit beruhen könnte.

Als Folge der Southamptonstudie von 2007 nahmen mehrere nationale und internationale Behörden zur Frage einer möglichen Anpassung der Verordnungen über die Nahrungsmittelfarbstoffe Stellung, um die beschriebenen Wirkungen auf das ADHS-Syndrom zu berücksichtigen. Diese Stellungnahmen werden nachfolgend zusammengefasst.

Schweiz

Das Bundesamt für Gesundheit erachtet die Publikation von 2007 als wissenschaftlich nicht überzeugend. Es ist der Meinung, dass die derzeit gültige, gesetzlich vorgeschriebene Pflicht, auf der Verpackung die im Nahrungsmittel enthaltenen Farbstoffe (unter Angabe des chemischen Namens und/oder der E-Nummer) zu vermerken, dem Verbraucher die notwendigen Informationen vermittelt und es ihm erlaubt, entsprechend seine Wahl zu treffen. Eine Warnung auf der Packung sei keine gute Lösung: Stellt ein Zusatzstoff ein wissenschaftlich bewiesenes Gesundheitsrisiko dar, dann sollte er gar nicht zugelassen werden[8].

Europäische Union

Die EU hatte schon anfangs dieses Jahrhunderts beschlossen, zur Gesamtheit der Nahrungsmittelzusätze, Farbstoffe inbegriffen, neu Stellung zu nehmen. Als Folge der Publikation von 2007 beauftragten die europäischen Behörden die EFSA, vordringlich die in dieser Studie untersuchten Farbstoffe zu evaluieren und eine Verordnung *(CE 1333/2008)* anzuwenden, die seit dem 20. Juli 2010 verlangt (Art. 24), dass Nahrungsmittelpackungen folgende Aufschrift tragen: «Bezeichnung oder E-Nummer des Farbstoffs/der Farbstoffe: Kann Aktivität und Aufmerksamkeit bei Kindern beeinträchtigen»**.

Andererseits hat die EFSA 2009 die 6 betroffenen Farbstoffe nach klassischen toxikologischen Methoden, unter Berücksichtigung älterer und neuer Daten, neu untersucht und, wo dies angebracht schien, den ADI angepasst. Schlussendlich hat die EFSA den ADI für drei Farbstoffe herangesetzt (E104, E110, E124) und für die drei übrigen bestätigt. Die Herabsetzung des ADI beruhte nicht auf den Schlussfolgerungen der Southamptonstudie, sondern vielmehr auf einer Neuinterpretation bestehender toxikologischer Daten.

Die EFSA hat 2008 eine detaillierte Evaluation dieser Studie publiziert[9]. Sie kommt zum Schluss, dass deren Ergebnisse eine Änderung des ADI der betreffenden Farbstoffe nicht rechtfertigen, da die Studie wesentliche Ungewissheiten beinhaltet, insbesondere weil die beobachteten Nebenwirkungen nur wenig ausgeprägt waren, wichtige Angaben zur Klinik und allgemein eine zusammenhängende Darstellung fehlen.

USA

Die FAD berief am 30.–31. März 2011 ihr *Food Advisory Committee* ein, um über die Schlussfolgerungen der Studie von 2007 zu beraten. Diese Sitzung kam ebenfalls einer «Citizen petition» des *Center for Science in the Public Interest* entgegen. Die FDA als solche hatte bereits, als Antwort auf diese Petition, zur Southamptonstudie Stellung bezogen und erklärt, die Studie erlaube es nicht, in der Allgemeinbevölkerung einen Kausalzusammenhang zwischen Einnahme von Nahrungsmittelfarbstoffen und ADHS-Syndrom bei Kindern herzustellen. Für gewisse Kinder jedoch, die bereits an einem ADHS oder an Verhaltensstörungen leiden, lassen die Ergebnisse der Studie vermuten, dass Nahrungsmittelzusätze, Farbstoffe inbegriffen aber nicht ausschliesslich, zu einer Verschlimmerung der Symptome führen können.

Die Schlussfolgerungen der FDA wurden kürzlich dem aus 14 Mitgliedern verschiedener Spezialgebiete aus Medizin und Wissenschaft bestehenden *Food Advisory Committee* unterbreitet. Nach Anhörung von immerhin 15 Experten kam das *Committee* zu folgenden Schlussfolgerungen***.

1. Die Studie von 2007 erlaubt es nicht, einen Kausalzusammenhang zwischen Nahrungsmittelfarbstoffen und ADHS herzustellen (11 gegen 3 Stimmen).
2. Spezifische Warnungen vor den betreffenden Farbstoffen auf Packungen werden nicht empfohlen (8 gegen 6 Stimmen).
3. Zusätzliche Studien sind notwendig (13 gegen 1 Stimme).

Schlussfolgerungen

Zahlreiche Studien haben versucht, die vor etwa 50 Jahren aufgestellte Behauptung von B. Feingold, wonach zwischen der Einnahme synthetischer Nahrungsmittelzusatzstoffe und ADHS ein Kausalzusammenhang bestehe, zu bestätigen oder zu widerlegen. Wenn auch gewisse neuere Studien mit dieser Hypothese vereinbar sind, ist ihre wissenschaftliche Aussagekraft ungenügend, um glaubhaft zu machen, dass ein solches Risiko für die, insbe-

** Folgende Farbstoffe wurden in der Southamptonstudie verwendet: E110 (Gelborange S, Sunset Yellow), E104 (Chinolingelb), E122 (Azorubin), E129 (Allurarot AC), E102 (Tartrazin), E124 (Cochenillerot A/Ponceau 4R).

*** Alle Dokumente im Zusammenhang mit dieser Beurteilung (wie auch das wortwörtliche Protokoll dieser 2 Tage, über 600 Seiten!) können auf der folgenden Website eingesehen werden: http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/FoodAdvisoryCommittee/ucm149740.htm.

sondere kindliche, Allgemeinbevölkerung besteht. Gewisse ADI wurden kürzlich herabgesetzt, aber aus anderweitigen toxikologischen Überlegungen. Die Möglichkeit, dass individuell, auf Grund persönlicher genetischer Merkmale (genetische Polymorphismen) eine besondere Empfindlichkeit gegenüber Nahrungsmittelzusätzen besteht, wird schon seit Jahren vermutet und stellt einen interessanten Forschungsansatz dar. In Erwartung ausführlicher Informationen könnten diese Elemente den Versuch wert sein, Nahrungsmittelfarbstoffe bei Kindern mit bekanntem ADHS zu vermeiden.

Die EU hat im Gegensatz zur Schweiz und den USA eine Verordnung eingeführt, die vorschreibt, auf Packungen von Nahrungsmitteln, die einen oder mehrere der kürzlich untersuchten synthetischen Nahrungsmittelfarbstoffe enthalten, eine entsprechende Warnung anzubringen. Diese Massnahme hat immerhin erreicht, dass mehrere Nahrungsmittelhersteller die betroffenen synthetischen Farbstoffe durch andere Produkte ersetzt haben, um das Anbringen der erforderlichen Warnung zu vermeiden!

In der Diskussion um den Zusammenhang zwischen Nahrungsmittelzusatzstoffen und Auftreten oder Verschlimmerung von Aufmerksamkeitsdefizit und Hyperaktivität muss festgehalten werden, dass diese nicht nur in einer Anzahl Sirupen und für Kinder bestimmten Medikamenten vorhanden sind, sondern dass man sie vor allem auch in vielen Schleckereien und gesüssten Getränken findet, deren Einnahme durch Kinder ohnehin aus gesundheitlichen und zahnhygienischen Gründen möglichst eingeschränkt werden sollte!

Referenzen

1) Verordnung des EDI über die in Lebensmitteln zulässigen Zusatzstoffe (Zusatz stoffverordnung ZuV), 2009, Eidgenössisches Departement des Innern.
2) Liebig J und Wöhler F. Untersuchungen über das Radikal der Benzoesäure. Annalen der Chemie. 1832 (3): 249–82.
3) Salkowski E. Über die antiseptische Wirkung. Berl. Klin. Wochenschr. 1875 (12): 297–8.
4) Krebs HA et al. Studies on the mechanism of the antifungal action of benzoate. Biochem J. 1983. 214 (3): 657–63.
5) Feingold BF. Hyperkinesis and learning disabilities linked to artificial food flavors and colors. Am J Nurs. 1975. 75 (5): 797–803.
6) McCann D et al. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. Lancet 2007. 370 (9598): 1560–7.
7) Stevenson J et al. The role of histamine degradation gene polymorphisms in moderating the effects of food additives on children's ADHD symptoms. The American journal of psychiatry 2010. 167 (9): 1108–15.
8) Lebensmittelfarbstoffe und Hyperaktivität, 2010, Bundesamt für Gesundheit.
9) Aguilar F, A.H., Barlow S, Castle L, Crebelli R, Dekant W, Engel KH, Gontard N, Gott D, Grilli S, Gürtler R, Larsen JC, Leclercq C, Leblanc JC, Malcata FX, Mennes W, Milana MR, Pratt I, Rietjens I, Tobback P, Toldrá F. Assessment of the results of the study by McCann et al. (2007) on the effect of some colours and sodium benzoate on children's behaviour. The EFSA Journal 2008 (660): 54.

Korrespondenzadresse

Dr Manuel Diezi
Chef de clinique
Unité d'onco-hématologie pédiatrique
DMCP
CHUV
1011 Lausanne
manuel.diezi@chuv.ch