

Hochschule für angewandte Wissenschaften Hamburg
Fakultät Life Science
Department Ökotrophologie

**Die Auswirkungen von Süßstoffen auf die intestinale
Mikrobiota des Menschen
- eine systematische Literaturrecherche**

zur Erlangung des akademischen Grades
BACHELOR OF SCIENCE

vorgelegt von:

Maike Kuhn



Studiengang:



Ökotrophologie



Erstgutachterin:

Prof. Dr. Nina Riedel

Zweitgutachterin:

Prof. Dr. Sibylle Adam

vorgelegt am:

Hamburg, 28.02.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	II
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	IV
Gender-Hinweis.....	V
Zusammenfassung	1
Abstract	2
1. Einleitung.....	3
2. Theoretischer Hintergrund.....	4
2.1. <i>Intestinale Mikrobiota</i>	4
2.1.1. Unterschied zwischen Mikrobiota und Mikrobiom	4
2.1.2. Die Zusammensetzung der Intestinalen Mikrobiota	6
2.1.3. Mikrobiota – Funktionsweise und Bedeutung	8
2.1.4. Dysbiose.....	8
2.1.5. Die Aufschlüsselung der Mikrobiota	9
2.2. <i>Süßstoffe</i>	10
2.2.1. Rechtliche Einordnung und Zulassung	11
2.2.2. Wirkung von Süßstoffen	12
2.2.3. Acesulfam-K	13
2.2.4. Aspartam	14
2.2.5. Cyclamat	14
2.2.6. Saccharin	15
2.2.7. Sucralose	15
2.2.8. Thaumatin	15
2.2.9. Neohesperidin-DC.....	16
2.2.10. Steviolglykoside.....	16
2.2.11. Neotam	16
2.2.12. Aspartam-Acesulfamsalz	16

2.2.13. Advantam	17
3. Ableitung der Forschungsfrage	18
4. Methodik.....	19
4.1. Systematische Literaturrecherche.....	19
4.2. Suchstrategie.....	19
4.3. Ein und Ausschlusskriterien.....	21
4.4. Suche in PubMed	22
4.5. Suche in ScienceDirect	23
5. Ergebnisse.....	25
5.1. Thomson et al. (2019)	25
5.2. Ahmad et al. (2020).....	26
5.3. Serrano et al. (2021).....	27
5.4. Suez et al. (2022).....	29
6. Diskussion	31
6.1. Diskussion der Methodik.....	31
6.2. Diskussion der Ergebnisse.....	35
7. Schlussfolgerung	37
8. Literaturverzeichnis	39
Anhang	45
Eidesstattliche Erklärung.....	49

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Unterschied zwischen Mikrobiota und Mikrobiom	5
Abbildung 2: Bakteriendichte in verschiedenen Abschnitten des Magen-Darm-Traktes	6
Abbildung 3: Vergleich Homöostase und Dysbiose der intestinalen Mikrobiota.....	9
Abbildung 4: Signaltransduktion in Geschmackssinneszellen.....	13
Abbildung 5: PRISMA Flow-Chart	24

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich der ADI-Werte und Süßkraft von verschiedenen Süßstoffen.....	11
Tabelle 2: Rechercheergebnisse der Keyword-Suche in PubMed	20
Tabelle 3: Auswahl möglicher Suchkomponente nach dem PIO-Schema.....	20
Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien der methodischen Vorgehensweise.....	21
Tabelle 5: Verwendete Süßstoffmengen in der Studie (Suez et al., 2022).....	30

Abkürzungsverzeichnis

Abb.:	Abbildung
ADI:	acceptable daily intake
BMI:	Body-Mass-Index
DNA:	Desoxyribonukleinsäure
EFSA:	The European Food Safety Authority
G-Protein:	Guaninnucleotide-bindendes
kcal / g	Kilokalorien pro Gramm
MeSH:	Medical Subject Headings
MO:	Mikroorganismen
NNS:	Nicht nahrhafte Süßstoffe
NOAEL:	No-Observed-Adverse-Effect Level
PLC β 2:	Phospholipase C β 2
RCT:	Randomized controlled trial
RNA:	Ribonucleic acid
SCF:	Scientific Committee on Food
SCFA:	short chain fatty acids
T1R2:	Taste receptor type 1 member 2
T1R3:	Taste receptor type 1 member 3

Gender-Hinweis

Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Bachelorarbeit das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich, sofern nicht anders kenntlich gemacht, auf alle Geschlechter.

Zusammenfassung

Einführung: Die schädlichen Wirkungen eines übermäßigen Zuckerkonsums sind bekannt und umfassen unter anderem eine Veränderung der intestinalen Mikrobiota. Aufgrund ihrer Eignung als Zuckeralternativen werden Süßstoffe zunehmend in die Ernährung integriert. Infolgedessen steigen die Bedenken hinsichtlich ihrer möglichen Effekte auf die Gesundheit, einschließlich der intestinalen Mikrobiota. Vor diesem Hintergrund stellt sich die wissenschaftliche Frage, ob der Verzehr von Süßstoffen Auswirkungen auf die Zusammensetzung und Funktion der intestinalen Mikrobiota hat.

Methodik: Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche in den Datenbanken PubMed und ScienceDirect bis einschließlich dem 15. Dezember 2022 wurde die vorliegende Forschungsfrage unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur beantwortet. Die Ergebnisse wurden aus vier randomisierten kontrollierten Studien gewonnen und fließen in die vorliegende Arbeit ein.

Ergebnisse: Die Ergebnisse von drei der vier Studien legen nahe, dass gezielte Interventionen mit Sucralose, Saccharin oder Aspartam keine signifikante Veränderung der intestinalen Mikrobiota bewirken. Die vierte Studie berichtet hingegen von einer signifikanten Modulation der Mikrobiota-Zusammensetzung durch Interventionen mit den Süßstoffen Saccharin und Sucralose.

Diskussion: Alle untersuchten Studien unterliegen dem Evidenzgrad Ib. Drei der vier Studien weisen ein mäßiges Potenzial für Verzerrungen auf. Die fehlende Verblindung der vierten Studie, bewirkt ein höheres Verzerrungspotential. Die geringen Stichprobengrößen aller Studien verringern die statistische Power und die Trennschärfe.

Schlussfolgerung: Eine konkrete Beantwortung der Forschungsfrage ist aufgrund der unzureichenden Ergebnisse der vorliegenden Studien nicht möglich. Um zukünftig evidente Aussagen zu tätigen und entsprechende Empfehlungen zu generieren, bedarf es an Studien mit einem größeren Stichprobenumfang sowie einem längeren Interventionszeitraum. Auch die Vergleichbarkeit der Ergebnisse sollte durch ein einheitliches Studiendesign optimiert werden.

Abstract

Introduction: The adverse effects of excessive sugar consumption are well known and include alteration of the intestinal microbiota. Sweeteners are increasingly being integrated into the diet due to their suitability as sugar alternatives. As a result, there is increasing concern about their potential effects on health, including the intestinal microbiota. Against this background, the scientific question arises whether the consumption of sweeteners has effects on the composition and function of the intestinal microbiota.

Methods: Based on a systematic literature search in the Pub-Med and ScienceDirect databases up to and including December 15, 2022, the present research question was answered considering the current literature. Results were obtained from four randomized controlled trials and are included in the present work.

Results: The results of three of the four studies suggest that targeted interventions with sucralose, saccharin, or aspartame do not significantly alter the intestinal microbiota. In contrast, the fourth study reported significant modulation of microbiota composition by interventions with the sweetener's saccharin and sucralose.

Discussion: All studies reviewed are subject to evidence level Ib. Three of the four studies have moderate potential for bias. The lack of blinding of the fourth study, causes a higher potential for bias. The small sample sizes of all studies reduce statistical power and discriminatory power.

Conclusion: A concrete answer to the research question is not possible due to the insufficient results of the available studies. In order to make evidence-based statements in the future and to generate appropriate recommendations, studies with a larger sample size and a longer intervention period are needed. The comparability of the results should also be optimized by a uniform study design.

1. Einleitung

Von Geburt an präferieren Menschen die Geschmacksrichtung „süß“ (Lohaus, 2021). Diese Präferenz bleibt lebenslang bestehen und führt dazu, dass der jährliche Pro-Kopf-Verbrauch von Zucker in Deutschland mit rund 34,8 kg eindeutig über den Empfehlungen der World Health Organisation liegt (Organization, 2015, S. 4; BLE, 2023). Der exzessive Konsum von Zucker erhöht dabei die Prävalenz verschiedener Krankheiten wie etwa Übergewicht, Diabetes Mellitus Typ 2 oder dem damit einhergehenden Metabolischen Syndrom (Prada et al., 2022). Eine „westliche Ernährung“, welche sich durch einen hohen Konsum an Zucker und Fett charakterisiert, kann neben den genannten gesundheitlichen Folgen ferner die bakterielle Zusammensetzung und Diversität im Darm negativ beeinflussen. Dieser Diversitätsverlust kann zu einen veränderten Neurotransmitterstoffwechsel im Darm und Gehirn führen und folglich Veränderungen der Gehirnfunktion verursachen (Guo et al., 2021). Das Bewusstsein für gesundheitsschädliche Folgen eines hohen Zuckerkonsums steigt an. Zusätzlich assoziieren immer mehr Menschen einen erhöhten Zuckerkonsum mit einer Gewichtszunahme. Eine der häufigsten Ernährungsstrategien, um die Gesundheit zu verbessern bzw. abzunehmen, ist das Ersetzen von Haushaltszucker durch nicht nahrhafte Süßstoffe (NNS) (Serrano et al., 2021). Um das Bedürfnis nach „Süßem“ trotzdem ohne ein Überangebot an Kalorien stillen zu können, werden vermehrt zuckerreduzierte und zuckerfreie Produkte in der Industrie hergestellt und in Privathaushalten konsumiert (Mackay, Friel und Ahmad, 2020). So gaben in den Vereinigten Staaten im Befragungszeitraum von 2009 bis 2011 25,1 % der Kinder und 41,4 % der Erwachsenen an, NNS zu konsumieren. Die meisten Zuckeraustauschstoffe und Süßstoffe werden anstelle von zugesetztem Zucker in Lebensmittel- und Getränkeprodukten eingesetzt, um dem Geschmack der Verbraucher gerecht zu werden (Sylvetsky et al., 2017). Letztere gelten als besonders hilfreich beim der Gewichtsreduktion, da sie trotz ihrer hohen Süßkraft überwiegend kalorienfrei sind (Mackay, Friel und Ahmad, 2020). Häufig wird in der Wissenschaft angenommen, dass Süßstoffe nicht verstoffwechselt werden und daher als inert gelten. Neue Studien werfen jedoch die Frage auf, ob Süßstoffe tatsächlich völlig unbeteiligt an den chemischen Prozessen im Körper sind (Shil und Chichger, 2021). Es gibt erste Hinweise, dass Süßstoffe einen Einfluss auf die intestinale Mikrobiota haben und ebenso wie Zucker die Zusammensetzung und Diversität verändern können (Suez et al., 2014). Die intestinale Mikrobiota weist eine große Bedeutung für die Gesundheit des menschlichen Wirtes auf, diese Bedeutung wird im Folgenden der vorliegenden Arbeit genauer beschrieben (Kapitel 2.1.3). Die intestinale Mikrobiota hat Einfluss auf die Wirtsimmunität, den Stoffwechsel, die endokrine Signalübertragung, die Vitaminproduktion und viele weitere Prozesse (Mackay, Friel und Ahmad, 2020). Eine Abweichung der Anzahl, Zusammensetzung oder der Qualität der Darm-Mikrobiota kann zur Pathogenese verschiedener Stoffwechselstörungen beitragen. Dazu zählen beispielsweise Fettleibigkeit, Diabetes Mellitus Typ 2, nichtalkoholische Lebererkrankung, Cardio-Stoffwechselerkrankungen und Mangelernährung (Fan und Perderson, 2021).

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den Auswirkungen eines Süßstoff-Konsums als Zuckerersatz auf die Zusammensetzung und Diversität der intestinalen Mikrobiota. Hierbei soll anhand einer systematischen Literaturrecherche ein Überblick über den aktuellen Forschungsstand gegeben werden, mithilfe dessen ein möglicher Zusammenhang zwischen Süßstoffkonsum und der intestinalen Mikrobiota festgestellt werden kann.

2. Theoretischer Hintergrund

Eingangs sollte erwähnt werden, dass die intestinale Mikrobiota nicht endgültig erforscht ist. Es besteht ein großes Interesse darin die Interaktion von Darmbakterien und ihrem menschlichen Wirt zu verstehen, da diese großen Einfluss auf die Physiologie des Menschen haben kann (Can et al., 2013). Die folgenden Ausführungen basieren auf den bis heute erzielten Erkenntnissen. Zunächst soll der Begriff Mikrobiota klar definiert und von dem Begriff Mikrobiom abgrenzt werden. Anschließend wird die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota und ihre Funktionalität erläutert und erklärt, welche Auswirkungen eine Verschiebung ihres Gleichgewichts, die Dysbiose, zur Folge haben kann. Zum Schluss werden Zulassungsverfahren und Wirkweise von Süßstoffen dargestellt.

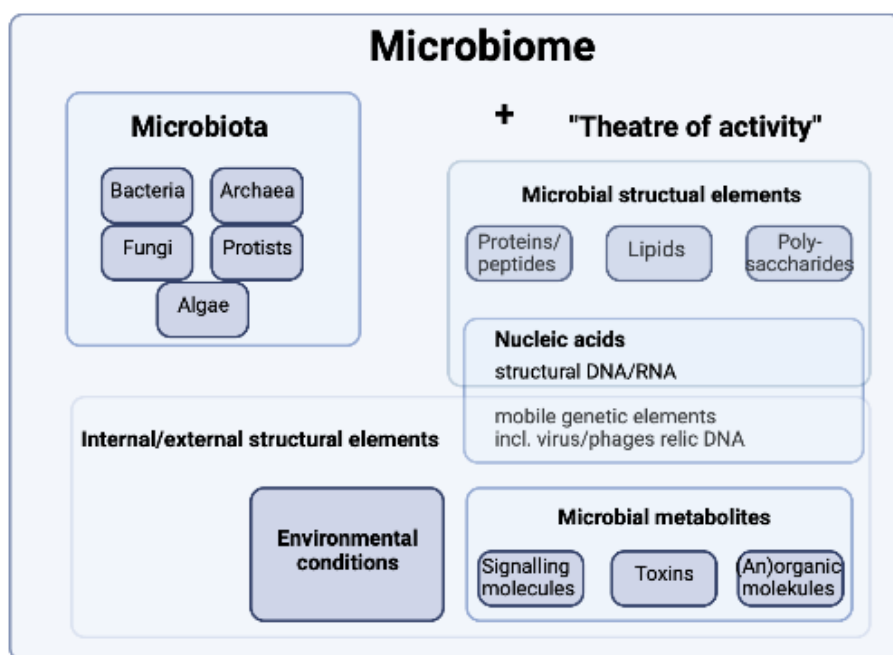
2.1. Intestinale Mikrobiota

Die intestinale Mikrobiota, bezeichnet die Gesamtheit aller Mikroorganismen, die den Darm besiedeln. Diese Mikroorganismen spielen eine wichtige Rolle bei der Verdauung von Nahrung, der Produktion von Vitaminen und der Aufrechterhaltung einer gesunden Darmbarriere (Madigan et al., 2015, S. 623, 648). In den letzten Jahren hat das Interesse an ihr zugenommen, da immer mehr Studien zeigen, dass die Zusammensetzung der Mikrobiota mit verschiedenen Gesundheitszuständen wie Übergewicht, Diabetes Mellitus Typ 2, entzündlichen Darmerkrankungen und sogar neurologischen Erkrankungen in Verbindung gebracht wird (Mariat et al., 2009; Peterson et al., 2008; Bischoff, 2019). Die Erforschung der intestinalen Mikrobiota und ihrer Funktionen ist jedoch eine komplexe Herausforderung aufgrund der Vielfalt der Mikroorganismen und der Interaktionen zwischen ihnen und dem Wirt. Im Folgenden wird die intestinale Mikrobiota aus verschiedenen Perspektiven betrachtet und erläutert.

2.1.1. Unterschied zwischen Mikrobiota und Mikrobiom

Häufig werden die Worte *Mikrobiota* und *Mikrobiom* synonym verwendet. Dies ist nicht korrekt. Wird der Ursprung der Begriffe Mikrobiota und Mikrobiom analysiert, stammen beide aus dem Altgriechischen. Mikrobiota setzt sich aus „Mikro“ (μικρός = klein) und „biota“ (βίота = lebende Organismen eines Ökosystems / eines bestimmten Gebiets) zusammen; Mikrobiom aus „Mikro“ (μικρός = klein) und „bíos“ (βίος = leben). Bei der Mikrobiota handelt es sich demnach um die

Ansammlung lebender Mikroorganismen, in einer definierten Umgebung. Hierzu gehören Bakterien, Archaeen, Pilze, Algen und Protisten (Berg et al., 2020). Im Vergleich dazu beinhaltet das Mikrobiom neben den lebenden Mikroorganismen auch aus ihrem „Tätigkeitsraum“. Der „Tätigkeitsraum“ setzt sich aus, von Mikroorganismen produzierten Molekülen zusammen. Die dazugehörigen Strukturelemente wie etwa Nukleinsäuren, Proteine, Lipide und Polysaccharide sind ebenfalls Bestandteile des Mikrobioms, genau wie ihre Stoffwechselprodukte. Zu diesen zählen z.B. Signalmoleküle, Toxine, organische und anorganische Moleküle. Des Weiteren beeinflussen Moleküle, die von koexistierenden Wirten produziert werden, sowie Umweltbedingungen das Mikrobiom (Berg et al., 2020). Da mobile genetische Elemente wie Phagen, Viren, Plasmide, Prionen, Viroide und extrazelluläre DNA (Desoxyribonukleinsäure) keine lebenden Mikroorganismen sind, gehören sie zum Mikrobiom, jedoch nicht zur Mikrobiota. Diese Unterscheidung macht deutlich, dass die Mikrobiota Teil des Mikrobioms, jedoch nicht mit diesem gleichzusetzen ist. Eine bildliche Darstellung der begrifflichen Abgrenzung, ist Abbildung 1 zu entnehmen. An dieser Stelle muss darauf hingewiesen werden, dass in relevanten Studien die beiden Begriffe identisch genutzt werden und deshalb in der vorliegenden Arbeit dieser Systematik gefolgt werden muss.



Created in **BioRender.com**

Abbildung 1: Unterschied zwischen Mikrobiota und Mikrobiom

Eigene Darstellung modifiziert nach (Berg et al., 2020)

2.1.2. Die Zusammensetzung der Intestinalen Mikrobiota

Jeder Mikrolebensraum unserer Erde hat eine eigene Mikrobiota. Daher sind Mikroorganismen fast überall zu finden. Auch der menschliche Körper bietet genügend Raum für Mikrolebensräume. So haben beispielsweise Haut und Schleimhäute, aber auch viele andere Körperstellen, ihre eigene Mikrobiota (Madigan et al., 2015, S. 643). Die den Darm betreffende Mikrobiota wird „intestinale Mikrobiota“ genannt. Ihr Metagenom übersteigt die Anzahl der menschlichen Gene um den Faktor 100, was ihre Relevanz für den Menschen unterstreicht (Qin et al., 2010). Dabei variiert die Anzahl der Bakterien je nach Darmabschnitt. Am dichtesten besiedelt ist der Dickdarm mit einer Anzahl von $\sim 10^{11}$ - 10^{12} Keimen / mL Darminhalt. Im Vergleich dazu besitzt der Zwölffingerdarm eine Bakteriendichte von $\sim 10^2$ - 10^3 Keimen / mL (Haller und Hörmannspurger, 2015). Abb. 2 verdeutlicht weitere Bakteriendichten je nach Darmabschnitt.

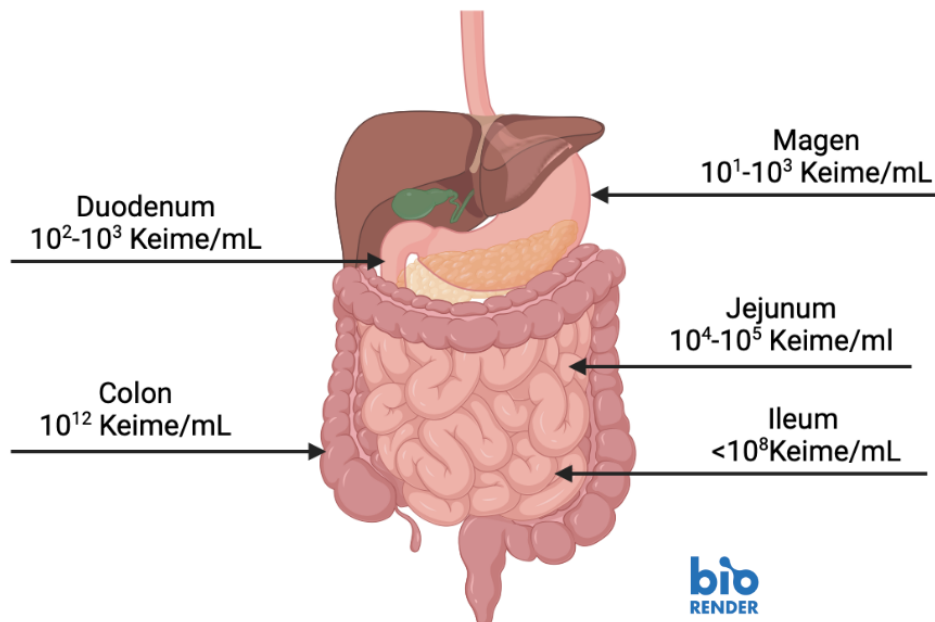


Abbildung 2: Bakteriendichte in verschiedenen Abschnitten des Magen-Darm-Traktes

Quelle: eigene Darstellung, modifiziert nach (Haller und Hörmannspurger, 2015)

In einem stabilen Magen-Darm-Ökosystem werden alle verfügbaren Nischen von Komponenten des Mikrobioms bewohnt (Ley, Peterson und Gordon, 2006). Wie diese Nischen genutzt wird und sich das Mikrobiom zusammensetzt, ist nicht nur zwischen Personen verschieden, sondern mit verlauf der Zeit auch im Individuum. Dabei variiert die Funktionalität und Vielfalt je nach Ernährungsverhalten, Gesundheit, Wohnumfeld und benötigten Medikamenten; insbesondere Antibiotika, die sich mit ihrer Wirkweise gegen Bakterien richten, sind in hohem Maße schädlich für die Mikrobiota (Haller und Hörmannspurger, 2015). Bei „gesunden Erwachsenen“ dominieren die Phylotypen Bacteroidetes und Firmicutes. Sie machen > 90 % aller untersuchten 16S-rRNA Sequenzierungen aus (Eckburg et al., 2005). Zusammen mit den beiden Phylotypen Proteobacteria

und Actinobacteria stellen sie insgesamt die größte Menge aller im Darm lebenden Bakterien dar (Madigan et al., 2015, S. 622 f.). Im Gegensatz zur begrenzten Vielfalt der Phyla (eingeschränkten Diversität auf Phylumbene), liegt mit Blick auf die Menge der Gattungen und Spezies im Darm eine große Palette vor. Man geht von 1800 Gattungen, 16 000 Spezies und mehr als 36 000 Stämmen aus. Dabei liegt eine hohe Variabilität in der Darmgemeinschaft vor. Bei Untersuchungen konnten pro Individuum nur wenige 100 bis über 1000 Spezies nachgewiesen werden (Madigan et al., 2015, S. 622 f.). Die Zusammensetzung der Mikrobiota spielt hierbei eine große Rolle für die Gesundheit. Eine Verschiebung des Gleichgewichts hat negative Folgen für den Menschen (dazu mehr in Kapitel 2.1.4.). Eine ausgeglichene Mikrobiota schützt den menschlichen Wirt vor Krankheitserregern und stabilisiert das Immunsystem (Haller und Hörmannspurger, 2015).

Da die Ausprägung der komplexen Mikrobiota individuell unterschiedlich ist, gibt es nicht die eine „gesunde Mikrobiota“, sondern verschiedene funktionierende mikrobielle Ökosysteme (Haller und Hörmannspurger, 2015). Dabei ist das Ökosystem des Darms sehr dynamisch und besteht aus autochthone (resistenten) und allochthone (transienten) Mitgliedern (Ley, Peterson und Gordon, 2006). Die resistente Bakterienflora wird auch Normalflora genannt, sie wird von ihrem Wirt toleriert und kann unter Homöostase gesundheitsfördernde Wirkung auf den Mikroorganismus haben (Büttner et al., 2006, S. 389). Das Mikrobiom und damit einhergehend auch die Zusammensetzung der Mikrobiota kann sich auf bestimmte Substrate kurzzeitig regulieren. Durch die sogenannte Langzeitregulation können beispielsweise Unterschiede zwischen verschiedenen Esskulturen entstehen. In Ländern mit „westlicher Diät“ durchläuft die menschliche Darm-Mikrobiota eine Reifung von Geburt bis zum Erwachsenenalter zu einer Mikrobiota mit besonderem Schwerpunkt auf einem Firmicutes / Bacteroidetes Verhältnis. Dieses entwickelt sich in den verschiedenen Lebensphasen (Mariat et al., 2009). Obwohl die Mikrobiota in jedem Menschen individuell zusammengesetzt ist und sich selbst bei eineiigen Zwillingen unterscheidet, haben Untersuchungen gezeigt, dass 40 % der Gene jedes in der Kohorte untersuchten Individuums mit mindestens der Hälfte der Individuen der Kohorte geteilt werden (Qin et al., 2010). Damit haben Menschen mehr gemeinsame Gattungen als andere Säugetierspezies und man kann demnach davon ausgehen, dass es anscheinend eine Kerngruppe bakterieller Spezies gibt, die die meisten Menschen gemeinsam haben (Madigan et al., 2015, S. 623). Zudem ist zu beobachten, dass die Vielfältigkeit der Ernährung die Diversität der intestinalen Mikrobiota bestimmt. Je größer die Diversität, desto robuster scheint das mikrobielle Milieu im Darm und desto effektiver werden Funktionen wie Immunabwehr und Unterstützung der Verdauung ausgeübt (Bischoff, 2019).

2.1.3. Mikrobiota – Funktionsweise und Bedeutung

Über Jahrtausende hat sich zwischen dem Menschen und deren intestinalen Mikrobiota ein Zusammenspiel entwickelt, welches für beide von Vorteil ist. Dieses Zusammenleben nennt man Symbiose. Der Mensch, als Wirt der Mikroorganismen (MO) profitiert von seiner Besiedelung. Beispielsweise können Darmbakterien, die den Dickdarm besiedeln, Nahrungsbestandteile metabolisieren, die der Dünndarm zuvor nicht verwerten konnte. Sie tragen somit zu einer optimalen Verwertung der Nährstoffe bei. Dies ist vor allem bei schwerverdaulicher Pflanzenkost mit vielen ansonsten unverdaulichen Polysacchariden wie Cellulose und einigen Stärken zu beobachten (Bischoff, 2019; Madigan et al., 2015, S. 623). Zudem produzieren MO kurzkettige Fettsäuren, die für die Gesundheit der Darmschleimhaut wichtig sind. Sie synthetisieren Enzyme, die komplexe Kohlenhydrate zu Monosacchariden aufspalten (Madigan et al., 2015, S. 623, 648). Hierbei wirken vor allem die aus Bacteroidetes-Stämmen stammenden Gene, deren Produkte beim Katabolisieren von Polysacchariden mitarbeiten. Des Weiteren können MO Vitamine wie etwa Vitamin K und Vitamin B12 sowie bestimmte Aminosäuren bilden. Hierzu gehören unter anderem essenzielle Aminosäuren (Madigan et al., 2015, S. 623, 648). Weitere physiologische Funktionen des Mikrobioms, für die es eine sehr gute Evidenzlage gibt, betreffen die Immunmodulation sowie die Abwehr von Pathogenen und Toxinen (Bischoff, 2019). Um die intestinale Mikrobiota vor dem Immunsystem zu schützen, und eine vorteilhafte mutualistische Koexistenz zwischen ihr und dem menschlichen Wirtsorganismus zu gewährleisten, ist eine aktive immunologische Toleranz von enormer Bedeutung (Haller und Hörmannspurger, 2015). Immunologische Toleranz bezieht sich auf die Fähigkeit des Immunsystems, die intestinale Mikrobiota aktiv zu tolerieren, anstatt sie durch Immunreaktionen abzustoßen (Schmidt-Weber, 2016). Bei vorhandener Toleranz kann das Mikrobiom auch bei der Regulierung im zentralen Nervensystem und im enterischen Nervensystem mitwirken sowie zur Anpassung an Kälte positiv dazu beitragen (Bischoff, 2019). Abschließend kann festgestellt werden, dass die intestinale Mikrobiota und die produzierten mikrobiellen Fermentationsprodukte der Schlüssel zu vielen Aspekten der Gesundheit sind (Canfora et al., 2019).

2.1.4. Dysbiose

Bei einer Dysbiose handelt es sich um eine Verschiebung des bakteriellen Gleichgewichts. Jede Veränderung bzw. Störung der Struktur und Zusammensetzung komplexer kommensaler Gemeinschaften, die relativ zur Gemeinschaft stehen, die bei gesunden Individuen vorgefunden werden, weisen auf eine Dysbiose hin (Petersen und Round, 2017). Ein bakterielles Ungleichgewicht kann die Bildung von Entzündungsfaktoren fördern und eine mangelhafte Ausbildung des Immunsystems begünstigen (Petersen und Round, 2017; Haller und Hörmannspurger, 2015). Hierdurch kann es anschließend zur Entwicklung von immunvermittelten Krankheiten kommen. Die Struktur der mikrobiellen Gemeinschaft wird durch die Genetik des Wirts, der Ernährung, vorhandener Infektionen und medizinischer Eingriffe beeinflusst. Die Dysbiose kann sowohl durch den Verlust nützlich-

cher MO als auch durch die Ausbreitung potenziell schädlicher MO, das Fehlen der gesamten mikrobiellen Vielfalt oder durch alle drei Faktoren gemeinsam entstehen. Abb. 3 verdeutlicht diesen Sachverhalt (Petersen und Round, 2017). Eine veränderte Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota wird im Zusammenhang mit entzündlichen Darmerkrankungen (Peterson et al., 2008), dem Reizdarmsyndrom und dem kolorektalen Karzinom in einen Zusammenhang gesetzt (Tilg et al., 2018). Zudem wird ein Zusammenhang zwischen mikrobieller Zusammensetzung und Diabetes (Sekirov et al., 2010), Allergien (Beule, 2018, S. 287) und Lymphomen (Yamamoto und Schiestl, 2014) vermutet. Bei übergewichtigen und / oder adipösen Personen wird beobachtet, dass sich das Verhältnis von Bacteroides / Firmicutes verschiebt. Dabei ist der Anteil an Firmicutes erhöht, während der Anteil an Bacteroides reduziert, vorkommt (Mariat et al., 2009).

Demnach besteht eine Korrelation zwischen dem Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer ausgeglichenen intestinalen Mikrobiota und der Gesundheit. Ein wichtiger Regulator für eine diverse Mikrobiota stellt die Ernährung dar (Beule, 2018, S. 284).

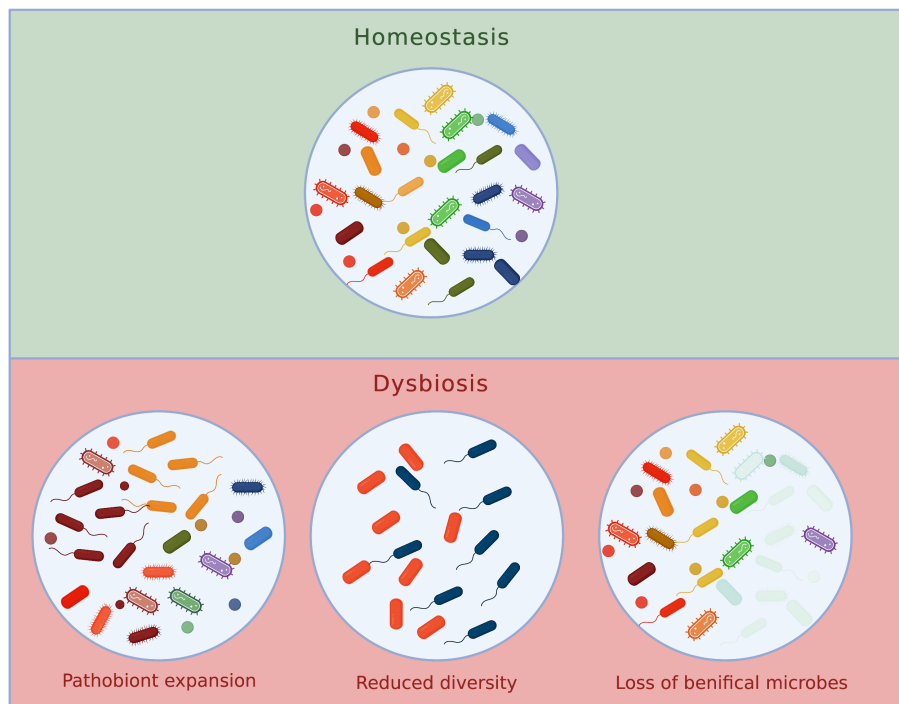


Abbildung 3: Vergleich Homöostase und Dysbiose der intestinalen Mikrobiota

Eigene Darstellung modifiziert nach (Peteren & Round, 2017)

2.1.5. Die Aufschlüsselung der Mikrobiota

Um bestimmen zu können, welche MO in einer intestinalen Mikrobiota vorhanden sind, werden metagenomische Methoden angewendet, da diese unabhängig von der Kultivierung sind. Dabei wird sich das Vorhandensein von universellen Marker-Genen, wie etwa das 16S-rRNA-Gen welches in allen Organismen vorkommt, zunutze gemacht. Die Methode beschreibt ein genetisches Nachweisverfahren mittels Polymeraser Kettenreaktion beginnend am 5'-Ende des Genoms mit

einem Primer, welche eingesetzt wird, um Bakterienspezies zu identifizieren (Arneemann, 2019). Mithilfe von Hochdurchsatzsequenzierungsmethoden kann die Analyse von 16S-rRNA Genfragmenten eine schnelle Übersicht über die Diversität und Zusammensetzung der Mikrobiota geben (Clavel, 2016). Zudem werden Metagenomanalysen durchgeführt. Hierbei wird die gesamte DNA einer Probe analysiert, um Informationen über das funktionelle Potential und eine bessere taxonomische Auflösung der Darm-Mikrobiota zu liefern (Hugerth und Andersson, 2017). Zusätzlich gibt es die Möglichkeit eine Shotgun-Sequenzierung durchzuführen. Sie untersucht die gesamte DNA einer mikrobiellen Probe. Sie gibt Aufschluss über die Bakterienarten und deren Stoffwechsel und erkennt auch das Vorhandensein anderer Mikroorganismen wie Viren und Pilze (Ranjan et al., 2016). Die Ergebnisse einer Sequenzierung werden in einfach zu verstehenden Indizes zusammengefasst. Die *Alpha-Diversität* ist ein Maß für die Diversität innerhalb einer gegebenen Mikrobiota (Haller und Hörmannspurger, 2015). Innerhalb der Alpha-Diversität kann die Anzahl der verschiedenen Spezies gemessen werden. Dies wird *Richness* genannt. Der prozentuale Anteil der Spezies an der gesamten Mikrobiota wird als *Abundance* bezeichnet. Bei einer gesunden Mikrobiota geht man von einer hohen Alpha-Diversität und dem Vorhandensein eines Kernmikrobioms aus (Arumugam et al., 2011). Bei der *Beta-Diversität* handelt es sich um ein Maß für die Unterschiedlichkeit der intestinalen Mikrobiota in verschiedenen Proben (Haller und Hörmannspurger, 2015).

2.2. Süßstoffe

Im Gegensatz zum Sammelbegriff „Zucker“, zu dem verschiedene Zuckerarten mit unterschiedlicher Kettenlänge zählen, gehören Süßstoffe neben den Zuckeraustauschstoffen zu den Süßungsmitteln. Süßstoffe schmecken wie Zucker „süß“. Sie werden jedoch lebensmittelrechtlich unter den Zusatzstoffen eingeordnet und reglementiert. Süßstoffe können natürlich oder synthetisch hergestellt werden und finden Verwendung zum Süßen von Lebensmitteln und als Tafelsüße (Maschkowski, Lobitz und Rempe, 2022). Sie sind um ein Vielfaches süßer als Haushaltszucker (Saccharose). Beispielsweise kann der Süßstoff *Advantam*, in bestimmten Lebensmitteln eine Süßkraft entwickeln, die 37.000-mal süßer als Saccharose ist (Maschkowski, Lobitz und Rempe, 2022). Da Süßstoffe keine oder nur sehr wenige Kalorien haben und somit die Nachfrage nach einer kalorienarmen Ernährung in Bevölkerungsgruppen mit einer kalorischen Überversorgung bedienen, werden sie zunehmend eingesetzt (Ahmad, Friel und Mackay, 2020).

In der EU sind elf Süßstoffe zugelassen. In der folgenden Tabelle 1 werden alle elf zugelassenen Süßstoffe namentlich mit ihrer vorgeschriebenen E-Nummer aufgelistet. Zudem wird die Organisation genannt, die die Risikobewertung durchgeführt hat. Der Wissenschaftliche Lebensmittelausschuss (SCF) hat diese bis Frühjahr 2003 durchgeführt nach diesem Zeitpunkt wurde die gesundheitliche Bewertung von Lebensmittelzusatzstoffen von der European Food Safety Authority (EFSA) übernommen. Der Wert, der als erlaubte Tagesdosis bestimmt wurde, wird als „Acceptable

Daily Intake“ (ADI) angegeben und wird genau wie Süßkraft der Süßstoffe im Vergleich zu Saccharose in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Vergleich der ADI-Werte und Süßkraft von verschiedenen Süßstoffen

<i>E-Nr.</i>	<i>Süßungsmittel</i>	<i>ADI-Wert (mg / kg Körpergewicht und Tag)</i>	<i>Bewertung durch</i>	<i>Süßkraft im Vergleich zu Saccharose</i>
E 950	Acesulfam K	9	SCF	150
E 951	Aspartam	40	EFSA	200-300
E 952	Cyclamat	7	SCF	30-35
E 954	Saccharin	5	SCF	200-500
E 955	Sucralose	15	SCF	600
E 957	Thaumatococcus	"Acceptable"	SCF	2000-3000
E 959	Neohesperidin DC	5	SCF	400-600
E 960	Steviolglycoside	4	EFSA	150-200
E 961	Neotam	2	EFSA	7000-13000
E 962	Aspartam-Acesulfamsalz	"Acceptable"	SCF	350
E 969	Advantam	5	EFSA	20000-37000

Quelle: Eigene Darstellung, modifiziert nach (Biesalski, Grimm und Nowitzki-Grimm, 2019, S. 295; BfR, 2014).

2.2.1. Rechtliche Einordnung und Zulassung

Süßstoffe gehören wie bereits erwähnt, zu den Lebensmittelzusatzstoffen. Diese dürfen nur nach den gesetzlichen Vorschriften des Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuches und weiteren europäischen Verordnungen, sowie Teilen des in Deutschland geltenden Zusatzstoff-Zulassungsverordnung verwendet werden (BVL, o.J.). Süßstoffe werden nur dann zugelassen, wenn die EFSA ihre gesundheitliche Unbedenklichkeit in einem einheitlichen Zulassungsverfahren auf Basis eines Antrags bei der EU-Kommission bestätigt oder wenn ihre Unbedenklichkeit in der Vergangenheit durch den Wissenschaftlichen Lebensmittelausschuss geprüft wurde. Zugelassen werden demnach nur Stoffe, die als sicher gelten. Stoffe sind sicher, wenn die maximale Expositionskonzentration in Tierversuchen ermittelt wurde, bei denen keine nachteiligen / adversen Wirkungen beobachtet wurden. Dieser Wert wird als NOAEL (No-Observed-Adverse-Effect Level) bezeichnet (BfR, 2014). Der NOAEL wird nicht direkt auf den Menschen übertragen, sondern als Richtwert herangezogen, um einen Wert zu ermitteln, der anschließend für Menschen als Höchstmenge angegeben wird. Dazu wird der in Tierstudien ermittelte NOAEL durch den Sicherheitsfaktor 100 dividiert, um den sogenannten ADI-Wert zu erhalten. Der ADI-Wert stellt somit die lebenslange Ta-

gesdosis dar, die nach heutigem Kenntnisstand keine erkennbare Gefährdung verursacht. Er wird in Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht (mg / kg Körpergewicht) ausgedrückt (Eisenbrand et al., 2006, S. 8). Neben dem Ausschließen von gesundheitlichen Beeinträchtigungen müssen im Rahmen des Zulassungsverfahrens weitere Faktoren nachgewiesen werden. Ihre Verwendung sollte aus technischen Gründen erforderlich sein, die Anwendung darf den Verbraucher nicht täuschen und der Stoff muss den verbindlich festgelegten, EU-weit geltenden Reinheitsanforderungen entsprechen (BVL, o.J.). Bei der Neu-Zulassung eines Zusatzstoffes erhält dieser eine EU-weit geltende E-Nummer, die die Verwendung der sprachunabhängigen Bezeichnung erlaubt (BfR, 2014).

2.2.2. Wirkung von Süßstoffen

„Süße“ ist eine Geschmacksempfindung, die durch eine Reihe biochemischer Reaktionen von Geschmackszellen und Nervenimpulsen im Gehirn ausgelöst wird (Ebermann und Elmadfa, 2011, S. 626). „Süß“ schmeckende Moleküle haben oberflächlich große strukturelle Unterschiede. Damit ein Molekül, egal ob Mono-, Disacharid oder Süßstoff, als „süß“ erkannt werden kann, muss es zwei polare Substituenten haben (Schmidt, Lang und Heckmann, 2010, S. 391). Die Oberseite der Zunge wird von mehreren hundert Zungenpapillen bedeckt. In ihnen eingebettet befinden sich die Geschmacksknospen, die zwischen 10 - 50 Geschmackssinneszellen enthalten (Drake, Vogl und Mitchell, 2007, S. 1026; Schmidt, Lang und Heckmann, 2010). Geschmackssinneszellen sind sekundäre Sinneszellen, die durch afferente Fasern der Hirnnerven über chemische Synapsen angeregt werden (Huppelsberg und Walter, 2009; Schmidt, Lang und Heckmann, 2010, S. 391). Wenn Geschmacksstoffe durch den Speichel aus der Nahrung gelöst werden und mit Geschmackssinneszellen in Kontakt kommen, reagieren diese mit einer Depolarisation. Dabei können insgesamt fünf Geschmacksqualitäten, vier primäre Geschmacksempfindungen (süß, sauer, salzig, bitter) und der sogenannte Umami-Geschmack, durch Reaktionsprofile der Geschmackssinneszellen erkannt werden (Schmidt, Lang und Heckmann, 2010, S. 389). Je nach Geschmacksqualität kann die Depolarisation direkt oder indirekt erfolgen. Im Gegensatz zu den Geschmacksqualitäten sauer und salzig, die über die Ionenkanäle eine direkte Depolarisation auslösen, sind die Rezeptoren für die Geschmacksqualitäten bitter, süß und umami metabotrop und lösen eine Signalkaskade aus (Schmidt, Lang und Heckmann, 2010, S. 390 f.). Bei der Geschmacksqualität „süß“, löst ein süß schmeckendes Molekül, vermittelt durch das guanosinriphosphat-bindende Protein (G-Protein) Gustducin, eine indirekte Depolarisation anhand einer intrazellulären Signalkaskade aus (Schmidt, Lang und Heckmann, 2010, S. 391). Hierfür müssen Geschmacksmoleküle anhand des Schlüssel-Schloss-Prinzips an extrazellulär liegende Rezeptoren binden, die mit einem an der Zelleninnenseite liegenden G-Protein gekoppelt sind. Die für die Empfindung „süß“ zuständigen Rezeptorproteine, die als Taste receptor type 1 member 2 (T1R2) und Taste receptor type 1 member 3 (T1R3) bekannt sind, treten als Heterodimer (Molekülverbund, der aus zwei unterschiedlichen Untereinheiten besteht) T1R2 / T1R3 auf. Nach der Bindung des Geschmackstoffes an die Rezeptorproteine wird das G-

Protein aktiviert, welches sich in eine α - und eine $\beta\gamma$ -Untereinheit aufspaltet. Die $\beta\gamma$ - Untereinheit führt dazu, dass Phospholipase C β 2 (PLC β 2) das zellmembranständige Phospholipid Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat in den sekundären Botenstoff Inositol-1,4,5-trisphosphat und Diacylglycerol spaltet. Inositol-1,4,5-trisphosphat bindet am Endoplasmatischen Retikulum an Kalziumkanäle an, wodurch Kalzium aus dem ER ins Zytosol freigesetzt wird. Durch diesen Vorgang können in der Zelle viele nachgeschaltete Prozesse ausgelöst werden, wie etwa eine ATP abhängige Signalkaskade oder die Öffnung von nicht selektiven Kationen Kanälen, wie der Transiente Rezeptorpotenzial-Kationenkanal, Unterfamilie M, Mitglied 5 (TRPM5-Kanal). Diese Prozesse führen zur Depolarisation der Zelle. Die Depolarisation wird außerdem verstärkt, indem die α - Untereinheit des G-Proteins Enzyme stimuliert, die die Produktion von Cyclischem Adenosinmonophosphat und Cyclischem Guanosinmonophosphat regelt. Dies hat zur Folge, dass sich Kalium Kanäle in der Zellmembran schließen. Die Depolarisation führt zur Ausschüttung von Glutamat, welches die afferenten Nervenfasern stimuliert (Derndorfer, 2012, S. 29, 31). Hierdurch werden durch Nervenreizleitungen Impulse an das Gehirn weitergeleitet, und es entsteht der Geschmackseindruck „süß“. Der Ablauf der Signaltransduktion in Geschmackssinneszellen bei einer süßen Geschmacksempfindung wird in Abbildung 4 dargestellt.

Signaltransduktion in Geschmackssinneszellen bei einer süßen Geschmacksempfindung

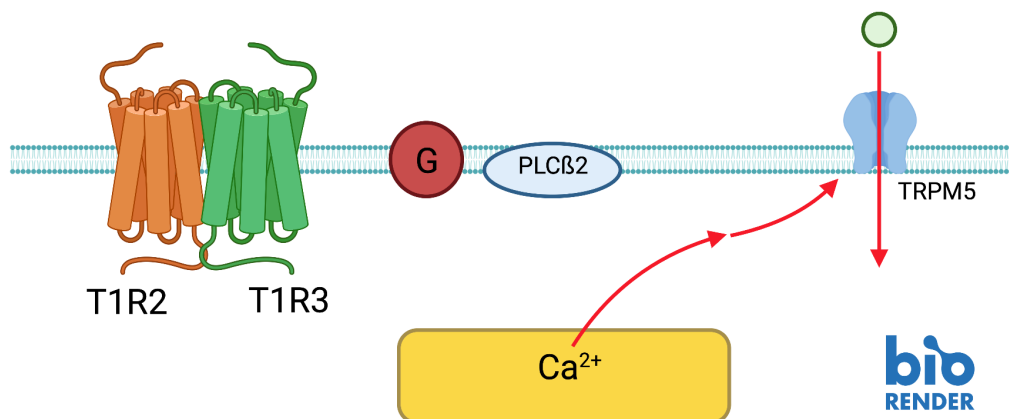


Abbildung 4: Signaltransduktion in Geschmackssinneszellen

Eigene Darstellung modifiziert nach (Schmidt, Lang und Heckmann, 2010)

2.2.3. Acesulfam-K

Acesulfam-K ist das Kaliumsalz des *3,4-Dihydro-6-methyl-1,2,3-oxothiazin-4-on-2,2-di-oxid* (Hopp, 2018, S. 650). Die Resorption von Acesulfam-K erfolgt zügig. Der Süßstoff wird jedoch nicht metabolisiert, sondern schnell unverändert innerhalb von 24 Stunden hauptsächlich über die

Nieren in den Urin ausgeschieden (Rosenplenter und Nöhle, 2007, S. 442). Acesulfam-K kann einzeln oder in Kombination mit anderen Süßstoffen in einer Vielzahl von Produkten als Süßungsmittel, als Tafelsüße, als Geschmacksverstärker oder in Arzneimitteln und Kosmetika eingesetzt werden (Rosenplenter und Nöhle, 2007, S. 440, 444). Als Beispiele sind zu nennen kalorienarme Produkte, Diabetikerkost, zuckerfreie Produkte, Mundhygiene Präparate, Arzneimittel und Futtermittel (Biesalkski, Grimm und Nowitzki-Grimm, 2019, S. 294 f.; Ebermann und Elmadfa, 2011, S. 628).

2.2.4. Aspartam

Aspartam beziehungsweise *L-Aspartyl-L-phenylalaninmethylester*, ist ein mit Methanol verestertes Dipeptid aus Asparaginsäure und Phenylalanin (Hopp, 2018, S. 649; Biesalkski, Grimm und Nowitzki-Grimm, 2019; S. 294). Es wird häufig mit anderen Süßstoffen gemischt, um die Geschmacksqualität zu verbessern (Kuhnert, 2014, S.27). Zudem hat Aspartam geschmacks- bzw. aromaverstärkende Eigenschaften (Ebermann und Elmadfa, 2011, S. 628). Der Süßstoff ist eine Phenylalaninquelle und unterliegt somit der Kennzeichnungspflicht (Biesalkski, Grimm und Nowitzki-Grimm, 2019, S. 294). Nach der Einnahme wird Aspartam schnell in seine drei Hauptkomponenten Phenylalanin (ca. 50 %), Asparaginsäure (ca. 40 %) und Methanol (ca. 10 %) aufgespalten (Czarnecka et al., 2021). Der Abbau erfolgt durch Esterasen und Peptidasen im Magen-Darm- Trakt, sowohl im Magen-Darm-Lumen als auch in den inneren Darmschleimhautzellen. Die einzelnen Bestandteile kommen in gleicher Form beim Proteinabbau von natürlichen Nahrungsquellen vor. Sie werden normal verstoffwechselt (Rosenplenter und Nöhle, 2007, S. 472; Magnuson, Roberts und Nestmann, 2017). Aspartam ist einer der wenigen Süßstoffe mit einem Kaloriengehalt von ca. 4 Kilokalorien pro Gramm (kcal / g), er wird nur in sehr geringen Mengen eingesetzt und hat demnach kaum Einfluss auf die Gesamtenergieversorgung (Maschkowski, Lobitz und Rempe, 2022). Aspartam wird häufig in Getränkepulvern, als Tafelsüße und vor allem in brennwertverminderten sowie ohne Zuckerzusatz hergestellten Produkten eingesetzt (Hopp, 2018, S. 649).

2.2.5. Cyclamat

Cyclamat bezeichnet die Salze der *Cyclohexan-Sulfamidsäure* (Ebermann und Elmadfa, 2011, S. 629). Cyclamat ist der Süßstoff mit der geringsten Süßkraft (Maschkowski, Lobitz und Rempe, 2022; Biesalkski, Grimm und Nowitzki-Grimm, 2019, S. 295). Die Süßkraft kann jedoch je nach Lebensmittel verstärkt werden. Des Weiteren wird Cyclamat häufig mit Saccharin gemischt (Maschkowski, Lobitz und Rempe, 2022). Es wird schnell resorbiert, und in den meisten Fällen nicht metabolisiert, sondern durch den Urin ausgeschieden (Rosenplenter und Nöhle, 2007, S. 492). Bei wenigen Menschen (< 15 %) wird Cyclamat durch Bakterien der Mikrobiota in Cyclohexylamin umgewandelt (Renwick et al., 2004; Rosenplenter und Nöhle, 2007, S. 492).

Dieses kann bei Mäusen und Ratten testikuläre Hypotrophie auslösen. Aus diesem Grund ist Cyclamat in Nord-Amerika nicht zugelassen. Die Studien wurden mit Nagetieren unter Verwendung von sehr hohen Dosen durchgeführt, daher müssen die Ergebnisse kritisch betrachtet werden (Biesalkski, Grimm und Nowitzki-Grimm, 2019, S. 294). In Europa wird Cyclamat zum Süßen von zuckerfreien Süßwaren, Milcherzeugnissen, nicht alkoholischen Getränken und anderen zuckerreduzierten Lebensmitteln eingesetzt (Ebermann und Elmadfa, 2011, S. 629).

2.2.6. Saccharin

1,2-Benzisothiazol-3-(2H)-on-1,1-dioxid sowie dessen Natrium-, Kalium- und Calciumsalze, ist der älteste Süßstoff auf dem deutschen Markt (Ebermann und Elmadfa, 2011, S. 627).

Saccharin wird schnell resorbiert und im Stoffwechsel nicht metabolisiert, sodass er unverändert über den Urin ausgeschieden wird (Biesalkski, Grimm und Nowitzki-Grimm, 2019, S. 295). Der Süßgeschmack kann durch die Kombination mit anderen Süßstoffen etwas verbessert werden (Ebermann und Elmadfa, 2011, S. 627). Saccharin wird in zuckerreduzierten / diätetischen Lebensmitteln, sowie in Vitaminpräparaten, Arzneimitteln, Mundhygieneartikeln und Kosmetika eingesetzt. Zudem wird Saccharin auch als Tafelsüße angeboten (Ebermann und Elmadfa, 2011, S. 628; Eisenbrand et al., 2006).

2.2.7. Sucralose

1',6'-Trichloro-4,1',6'-trideoxygalakto-Saccharose wird aus Saccharose durch eine chemische Substitutionsreaktion mit Chlorverbindungen hergestellt (Ebermann und Elmadfa, 2011, S. 630). Nur ein kleiner Teil von Saccharose wird in 1,6-Dichlorfructose umgewandelt. Der größte Anteil des Moleküls wird unverändert ausgeschieden (Ebermann und Elmadfa, 2011, S. 630). Sucralose wird aufgrund der allgemein günstigen Bewertungen in einer Vielzahl von Lebensmitteln eingesetzt, darunter insbesondere in Getränken, Milchprodukten, Kaugummis und als Tafelsüße (Rosenplenter und Nöhle, 2007, S. 519).

2.2.8. Thaumatin

Thaumatin ist ein in der Natur vorkommender Süßstoff, der aus der westafrikanischen Katemf Pflanze isoliert wird. Thaumatin ist ein Gemisch aus süß schmeckenden Eiweißen (Ebermann und Elmadfa, 2011, S. 633). Genau wie andere Proteine wird Thaumatin im Körper über den normalen Stoffwechsel metabolisiert und hat einen Energiegehalt von 4 kcal / g, der wegen der geringen Einsatzmenge vernachlässigt werden kann (Rosenplenter und Nöhle, 2007, S. 540).

Thaumatin wird meist in Kombination mit anderen Süßstoffen eingesetzt und hat eine geschmacksverstärkende Wirkung. Es wird in Tafelsüßen und in bestimmten energie- oder zuckerreduzierten Lebensmitteln eingesetzt (Rosenplenter und Nöhle, 2007, S. 542).

2.2.9. Neohesperidin-DC

Neohesperidin-Dihydrochalkon ist eine Substanz, die aus der Schale von Zitrusfrüchten durch Hydrierung eines Flavonoids gewonnen wird. Neohesperidin-DC wird genauso wie Flavonoide metabolisiert (Biesalkski, Grimm und Nowitzki-Grimm, 2019, S. 294). Es hilft, die Wirkung anderer Süßstoffe sowie den Geschmack zu verstärken. Aufgrund seines sensorischen Profils wird Neohesperidin-DC hauptsächlich in Getränken und Lebensmitteln verwendet, die Zitrusaroma oder Zitruskonzentrate enthalten (Rosenplenter und Nöhle, 2007, S. 529).

2.2.10. Steviolglykoside

Steviolglykoside sind Substanzen, die durch ein aufwendiges chemisches Aufreinigungsverfahren aus den Blättern der südamerikanischen Stevia-Pflanze gewonnen werden (Rosenplenter und Nöhle, 2007, S. 536). Steviolglykoside sind chemische Verbindungen, die einen gemeinsamen chemischen Kern, das *Diterpen Steviol* haben. Steviolglykoside werden durch Darmbakterien metabolisiert. Ihr Endprodukt ist der gemeinsame Kern, das Steviol (Carakostas et al., 2008). Aus diesem Grund wird der ADI-Wert für das Steviosid und nicht für die einzelnen Steviolglykoside festgelegt (Rosenplenter und Nöhle, 2007, S. 537 f.). Steviolglykoside können in einer Vielzahl von Lebensmitteln und Getränken verwendet werden. Die drei traditionellsten Anwendungsgebiete sind Geschmacksverstärker, Medikamente oder Kräutertees (Rosenplenter und Nöhle, 2007, S. 538).

2.2.11. Neotam

N-3,3-Dimethylbutyl-L-aspartyl-L-phenylalaninmethyl-ester wird aus Aspartam synthetisiert und ist dessen N-3,3-Dimethylbutylderivat (Rosenplenter und Nöhle, 2007, S. 530). Neotam wird schnell metabolisiert, vollständig ausgeschieden und reichert sich nicht im Körper an. Der Hauptstoffwechselweg von Neotam ist die Hydrolyse des Methylethers durch Esterasen, die im ganzen Körper vorkommen. Aufgrund der Anwesenheit der 3,3-Dimethylbutylgruppe werden Peptidasen, die normalerweise die Peptidbindung zwischen der Asparaginsäure- und Phenylalanineinheiten spalten, signifikant gehemmt, wodurch die Verfügbarkeit von Phenylalanin verringert wird und Neotam nicht als Phenylalaninquelle kennzeichnungspflichtig macht (Chattopadhyay, Raychaudhuri und Chakraborty, 2014). Neotam wird in einer Vielzahl von Lebensmitteln und Getränken zum Süßen eingesetzt und weist zudem geschmacksverstärkende Eigenschaften insbesondere bei Früchten auf (Nofre und Tinti, 2000).

2.2.12. Aspartam-Acesulfamsalz

Aspartam-Acesulfamsalz besteht aus einer Mischung aus Aspartam und Acesulfam. Dabei weist das Mischverhältnis 60:40 die bestmögliche Kombination der beiden Eigenschaften auf (Nabors, 2001, S. 482). *Aspartam-Acesulfamsalz* wird nach der Aufnahme in seine Einzelbestandteile ge-

spalten, welche ihren individuellen Ausscheidungswegen folgen. Es muss durch den hohen Anteil von Aspartam als Phenylalaninquelle gekennzeichnet werden (Mitchell, 2006, S. 147). Das Salz eignet sich für eine Vielzahl von Produkten, darunter Getränke, Molkereiprodukte, Tafelsüßen, Süßwaren und pharmazeutische Präparate (Nabors, 2001, S. 490). Grundsätzlich wird Aspartam-Acesulfam-Salz in allen Produkten eingesetzt, in denen auch Aspartam und Acesulfam Anwendung finden. Es eignet sich jedoch aufgrund der besonderen Eigenschaften des Salzes, besonders für trockene oder feuchtigkeitsarme Produkte. Insbesondere in Pulvermischungen, wie z.B. in Instantprodukten sowie pharmazeutische Pulverzubereitungen können vorteilhafte Mischungen entstehen (Nabors, 2001, S. 491). Zusätzlich hat Aspartam-Acesulfamsalz die Eigenschaft, die Haltbarkeit von Nahrungsmitteln zu verlängern (Nabors, 2001, S. 490).

2.2.13. Advantam

N-[N-[3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) propyl]- α -aspartyl]-L-phenylalanine-1-methyl ester, ist der Süßstoff unter den in der EU zugelassenen Süßstoffen, der die höchste Süßkraft besitzt. Advantam wird schnell, aber schlecht resorbiert. Als Ergebnis der Hydrolyse der Ausgangsverbindung ist das Hauptmetabolit die ANS9801-Säure. Die Ausscheidung erfolgt im Wesentlichen über den Stuhl (Otabea et al., 2011). Advantam ist ein kalorienarmes Süßungsmittel, welches geschmacksverstärkend wirkt und bittere Geschmacksnoten reduziert. Aspartam hat gute Stabilitätseigenschaften, weshalb es in einer Vielzahl von Lebensmitteln verwendet werden kann. Lediglich in sauren Getränken und thermisch behandelten Lebensmitteln zeigt sich eine Instabilität (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food, 2013).

Süßstoffe und ihre Relevanz in der heutigen Ernährung

Saccharin wurde Ende des 19. Jahrhunderts zufällig entdeckt und war bis zum zweiten Weltkrieg aufgrund seiner schwierigen Dosierbarkeit und dem eigenartigen Nachgeschmack nicht beliebt. Durch die kriegsbedingte Zuckerknappheit wurden die Verbraucher dazu bewegt, Saccharin zu verwenden. Saccharin entwickelte sich zur „Süßkraft der Armen“ (Sylvetsky und Rother, 2016). Erst durch die Entdeckung der Süßstoffe Aspartam, Acesulfam-K und Sucralose nahm die Verwendung von Süßstoffen in der breiten Bevölkerung deutlich zu. Zeitgleich gewannen Diätprogramme zunehmend an Popularität. Dies förderte die Nachfrage an süßstoffhaltigen und kalorienreduzierten Produkten. Die unbegrenzte Verfügbarkeit von Süßstoffen hat dazu beigetragen, den gesundheitsschädlichen Verbrauch von Zucker zu senken. Darüber hinaus verbesserte sich die Schmeckhaftigkeit der Süßstoffe wesentlich und die Produkte konnten deutlich günstiger erlangt werden als üblicher Haushaltszucker (Sylvetsky und Rother, 2016). Seit 2002 hat der Süßstoffmarkt ein beachtliches Wachstum erfahren, was vor allem mit der Zulassung von Sucralose als Allzwecksüßstoff zusammenhängt. Dieser wurde 1999 in den USA und 2004 in der EU zugelassen. Bei der Markteinführung sowie in den ersten Jahren danach wurden Süßstoffe vorwiegend als Tafelsüße

und in Diät-Getränken verwendet. Mittlerweile gibt es eine große Palette an Produkten in denen Süßstoffe eingesetzt werden wie z.B. in Getreide- und Milchprodukten, Desserts, Gewürzen, Medikamenten, Multivitaminpräparaten sowie Hygieneprodukten (Sylvetsky und Rother, 2016). Die Verwendung von Süßstoffen in Diät-Getränken und als Tafelsüße liegt, trotz der Vielfalt der Produktpalette insgesamt, weltweit an erster Stelle. Marktvolumen und Marktwachstum von Süßstoffen sind undurchsichtig (Sylvetsky und Rother, 2017). In dem im Jahr 2021 veröffentlichten Ernährungsbericht geben zwar 91 % der Verbraucher an, es nicht zu befürworten, dass zu reduzierender Zucker durch Süßstoffe ersetzt werden soll. Doch die Realität zeichnet ein anderes Bild (BMEL, 2021). So wurden in Jahren 2020 / 21 rund 4,6 % der Produkteinführungen im Bereich Schokolade als zuckerreduziert bzw. ohne Zuckerzusatz vermarktet. Dies sind rund 3,4 % mehr als in den Jahren 2017 / 18 (Ahrens, 2021). Ein weiteres Produkt, das sich immer größerer Beliebtheit erfreut, ist Cola. Im Jahr 2020 wurden in Deutschland, bei annähernd gleichbleibender Produktionsmenge (-1,6 %), im Vergleich zu 2010, 27 % mehr Cola, Cola-Mischgetränke und Limonade in „light“ Varianten produziert (Destatis, 2021).

3. Ableitung der Forschungsfrage

Die vorliegende Bachelorarbeit widmet sich in ihrem ersten Teil der Bedeutung der intestinalen Mikrobiota für die menschliche Gesundheit. Des Weiteren erfolgt eine Zusammenfassung der auf dem Markt verfügbaren Süßstoffen sowie ihrer Einsatzgebiete und der Gründe für ihre Verwendung. Es ist bekannt, dass der Verzehr großer Mengen an Saccharose zu gesundheitlichen Schäden führen kann, weshalb eine bevorzugte Ernährungsstrategie daraus besteht, Süßstoffe als Zuckerersatz zu verwenden. Auf diese Weise können Kalorien eingespart werden, ohne auf "Süße" verzichten zu müssen. Obwohl Süßstoffe im breiten Verständnis als "inert" gelten, deuten aktuelle Studien an Mäusen darauf hin, dass sie die intestinale Mikrobiota beeinträchtigen können. Es ist jedoch noch nicht geklärt, inwiefern die Studienergebnisse auf den Menschen übertragbar sind. Vor diesem Hintergrund stellt sich die wissenschaftliche Frage, ob der Verzehr von Süßstoffen Auswirkungen auf die Zusammensetzung und Funktion der intestinalen Mikrobiota hat. Die Ergebnisse der im Folgenden beschriebenen Literaturrecherche, bei der der aktuelle Forschungsstand untersucht wurde, sollen zur Beantwortung dieser Frage beitragen.

4. Methodik

Um die Reproduzierbarkeit der vorliegenden Arbeit zu gewährleisten, wird in diesem Kapitel der methodische Vorgang detailliert beschrieben. Auf Grundlage der Systematik des Handbuchs „*Systematische Recherche für Evidenzsynthesen und Leitlinien von Cochrane*“ werden in der vorliegenden Arbeit die Auswirkungen von Süßstoffen auf die intestinale Mikrobiota untersucht (Blümle et al., 2020). Die beiden dafür ausgewählten Datenbanken stammen aus den 15 Top-Datenbanken im Fachbereich Medizin, die von der Hochschule für angewandte Wissenschaft im Datenbank Infosystem vorgeschlagen werden. Für die Suchstrategie werden nachfolgend relevante Schlüsselwörter und Ein- und Ausschlusskriterien definiert, welche die Einordnung der Eignung von Studien ermöglicht.

4.1. Systematische Literaturrecherche

Für die systematische Literaturrecherche wurden die beiden wissenschaftlichen Online-Datenbanken *PubMed* und *ScienceDirect* verwendet. Beide Datenbanken wurden bis zum 15.12.2022 durchsucht. Die bibliographische Datenbank PubMed wurde in der „National Library of Medicine“ vom „National Center for Biotechnology Information“ entwickelt. Bei PubMed werden Abstracts angezeigt und auf deren Volltexte verwiesen. Die meisten, der über 34 Millionen Zitate und Zusammenfassungen der PubMed-Datenbank stammen aus MEDLINE. Die zweitgrößte Komponente von PubMed bildet das Volltextarchiv PubMed Central gefolgt von dem Volltextarchiv Bookshelf (National Library of Medicine, 2022). ScienceDirect wird vom niederländischen Verlag Elsevier betrieben und ist dessen führende Plattform für geprüfte wissenschaftliche Fachliteratur (Elsevier, 2022). Auf ScienceDirect werden Millionen von Publikationen aus Volltext-Zeitschriftenartikeln und Büchern veröffentlicht.

4.2. Suchstrategie

Zuerst wurde eine Einstieg-Recherche durchgeführt, um die Relevanz des Themas zu überprüfen. Die Begriffe „Mikrobiota“ und „artificial sweeteners“ wurden in die Datenbank PubMed eingegeben. Diese Vorab-Suche zeigt eine hohe Relevanz des Themas aufgrund der vielen Treffer. Aus diesem Grund wurden anschließend für eine bessere Spezifizierung des Themas ergänzende Suchbegriffe ausgewählt. Dafür wurde in PubMed nach verwandten Schlagworten im Bereich der MeSH-terms gesucht.

Tabelle 2: Rechercheergebnisse der Keyword-Suche in PubMed

Suche	Keywords	Treffer
#1	microbiota	110,757
#2	“gut microbiota”	36,844
#3	“intestinal microbiota”	11,339
#4	#1 OR #2 OR #3	110,757
#5	“artificial sweeteners”	949
#6	“non nutritive sweeteners”	462
#7	#5 OR #6	1,349
#8	#1 OR #2 OR #3 AND #5 OR #6	527

Die systematische Literaturrecherche fand anhand der Schlagworte und Booleschen Operatoren (((microbiota) OR ("gut microbiota")) OR ("intestinal microbiota")) AND ("artificial sweeteners")) OR ("non nutritive sweeteners") statt. Diese Schlagworte wurden anhand des PIO-Schemas (Population / Problem / Patient; Intervention / Issue; Outcome) ausgewählt, welches eine Abwandlung des PICO-Schemas darstellt (Holcroft, o.J.). Die folgenden Suchbegriffe wurden für künstliche Süßstoffe verwendet: „artificial sweeteners“ OR „non nutritive sweeteners“. In der vorliegenden Arbeit stellen erwachsene Personen ohne bekannte Vorerkrankungen die *Population* dar. Die *Intervention* ist die Zufuhr von Süßstoffen und das *Outcome* bezieht sich auf die Veränderungen der Darm-Mikrobiota. Das für die Literaturrecherche ausgewählte PIO-Schema ist Tabelle 3 zu entnehmen. Das Schema führt zu folgender Fragestellung:

Beeinflussen Süßstoffe (I) die Darm-Mikrobiota (O) bei erwachsenen Patienten ohne bekannte Vorerkrankungen (P)?

Tabelle 3: Auswahl möglicher Suchkomponente nach dem PIO-Schema

Suchkomponente	MeSH – Terms (Medical Subject Headings)
1. P / Population / Problem / Patient	(adults)
AND	
2. I / Intervention / Issue	("artificial sweeteners") OR ("non nutritive sweeteners")
AND	
3. O / Outcome	(microbiota) OR ("gut microbiota")) OR ("Intestinal microbiota")

4.3. Ein und Ausschlusskriterien

Um entscheiden zu können, welche Treffer zur Beantwortung der Fragestellung relevant sind, wurden entsprechende Ein- und Ausschlusskriterien formuliert, diese sind Tabelle 4 zu entnehmen. Im späteren Verlauf werden die aufgezählten Kriterien ausführlicher erläutern. Alle, aufgrund des Suchbegriffs in den ausgewählten Datenbanken angezeigten Studien, wurden anhand der definierten Kriterien bewertet. Tabelle 4 gibt die Reihenfolge wieder, in der die Studien hinsichtlich der Kriterien überprüft wurden.

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien der methodischen Vorgehensweise

Einschlusskriterien E	Ausschlusskriterien A
E1 = Publikationen, die im Zeitraum 2012 - 2022 veröffentlicht wurden	A1 = Publikationen älter als zehn Jahre A2 = Veröffentlichungen in Sprachen außer Englisch und Deutsch
E2 = Die Intervention kann aus jeglicher Art von Süßstoffen bestehen	A3 = Es handelt sich um Tier- oder Invitro-Studien A4 = Der Studientyp ist kein RCT oder RCT-basierende Meta-Analyse
E2 = Humanstudien	A5 = Das Teilnahmealter ist < 18 Jahre A6 = Anstatt die Auswirkungen von Süßstoffen auf die Mikrobiota zu untersuchen, befassen sich die Studien mit folgendem Untersuchungsgegenstand: <ul style="list-style-type: none"> • A6.1 = Studien, die die Auswirkungen von Süßstoffen auf Diabetes untersuchen • A6.2 = Studien, die die Auswirkungen von Süßstoffen auf Gewicht, Appetit / Hunger untersuchen • A6.3 = Studien, die die Auswirkungen von Süßstoffen auf Blutzucker oder Insulin untersuchen • A6.4 = Studien, die die Auswirkungen von Süßstoffen auf das Nervensystem, neuronale Aktivität, Stress, Psyche untersuchen • A6.5 = Studien, die die allgemeine Exposition von Süßstoffen untersuchen • A6.6 = Studien, die die Auswirkungen von Süßstoffen auf das Lipidprofil, Entzündungsparameter untersuchen

-
- A6.7 = Studien, die die Auswirkungen von Süßstoffen auf die Organe: Leber, Niere, Herz untersuchen
 - A6.8 = Studien, die die Auswirkungen von Süßstoffen auf die Leistung oder Hyperhydration untersuchen
-

Da die Mikrobiota-Forschung sich kontinuierlich weiterentwickelt und vor allem in den letzten Jahren stark in den Fokus der Wissenschaft gerückt ist, werden nur aktuelle Publikationen in Betracht gezogen. Die Veröffentlichung von Publikationen vor dem Jahr 2012 gilt daher als Ausschlusskriterium (A1). Bei Auswertung der Ergebnisse aus den Datenbanken wurden ausschließlich Publikationen in deutscher und englischer Sprache berücksichtigt (Deutsch: Muttersprache der Autorin; Englisch: präferierte Sprache für wissenschaftlichen Ausarbeitungen). Da sich die Fragestellung auf die menschliche Mikrobiota bezieht, werden Studien ausgeschlossen, die ausschließlich Tier- oder Invitro-Versuche thematisieren (A3).

Die vorliegende systematische Literaturrecherche untersucht die Kausalität des Einflusses von Süßstoffen auf die Darm-Mikrobiota. Demnach werden Studien des Typs randomisierte kontrollierte Studie (RCT) und RCT-basierende Meta-Analysen eingeschlossen und alle weiteren Studientypen ausgeschlossen (A4). Der Aufbau einer beständigen individuellen, intestinalen Mikrobiota nimmt viele Jahre in Anspruch. Somit ist sie besonders in den ersten Lebensjahren bis ins juvenile Alter starken Schwankungen ausgesetzt, aus diesem Grund, werden Personen unter 18 Jahren ausgeschlossen (A5). Des Weiteren ist das Ziel der vorliegenden Arbeit die Auswirkungen von Süßstoffen auf die intestinale Mikrobiota zu untersuchen, wenn Studien ausschließlich einen anderen Untersuchungsgegenstand haben, werden sie ebenfalls ausgeschlossen (A6).

4.4. Suche in PubMed

Es wurde zunächst der definierte Suchterm ohne Filter in die Datenbank eingeben. 527 Ergebnisse konnten ermittelt werden. Für Titel- und Abstract-Screening bietet der Datenbank-Anbieter PubMed die Möglichkeit, verschiedene Filter auszuwählen. Dies wurde bei der vorliegenden Arbeit angewendet, um die Reproduzierbarkeit zu vereinfachen. Als Erstes wurde der Filter „publication date: 10 years“ ausgewählt, um das Ausschlusskriterium A1 zu erfüllen. Von 527 Treffern verringerte sich die Studienlage auf 500. Im zweiten Schritt wurde der Filter „language: English, German“ ausgewählt, welcher zum Ausschluss von weiteren 14 Veröffentlichungen gemäß Ausschlusskriterium A2 führte. Die Ergebnisse reduzierten sich folglich auf 486. Anschließend wurde die Möglichkeit genutzt, den Filter „species: humans“ auszuwählen. Um Humanstudien nach Ausschlusskriterium A3 zu filtern. Für die vorliegende Arbeit bedeutete dies, dass weitere 154 Studien nicht berücksichtigt werden konnten. Die Suche ergab nach diesem Filter 332 Studien. Abschließend wurde der letzte Filter „article type: Randomized Controlled Trial, Meta-Analysis“ angewendet.

det, um A4 zu prüfen. Gemäß Ausschlusskriterium A4 wurden weitere 272 Ergebnisse für nicht relevant empfunden, sodass insgesamt 60 Studien einem Volltextscreening unterzogen wurden. Bei genauerer Betrachtung der verbliebenen 60 Studien konnten weitere zwei Publikationen anhand des Ausschlusskriteriums A4 vernachlässigt werden. Es muss darauf hingewiesen werden, dass diese beiden Publikationen durch den PubMed-Filter nicht identifiziert wurden. Mit Blick auf das Ausschlusskriterium A5 fielen drei weitere Veröffentlichungen weg, da es sich um Studien handelt, deren Teilnehmer unter 18 Jahre alt sind. Darüber hinaus gibt es viele Veröffentlichungen, die trotz der Auswahl des Suchterms, die Auswirkungen von Süßstoffen auf andere Untersuchungsgegenstände beleuchten. Deshalb wurde das Ausschlusskriterium A6 zur besseren Spezifizierung in Unterkategorien eingeteilt (A6.1-A6.8). Aus diesem Grund konnten weitere 51 Studien nicht berücksichtigt werden. Schlussendlich konnten vier Studien von PubMed einbezogen werden.

4.5. Suche in ScienceDirect

Der in Kapitel 4.2 definierte Suchterm wirft bei der wissenschaftlichen Datenbank ScienceDirect 1299 Treffer aus. Es gibt jedoch die Möglichkeit, den Suchradius durch die Advanced Funktion “Title, abstract or author-specified keywords” zu verkleinern. In den 126 ausgewiesenen Treffern finden sich 62 Duplikate und Ausarbeitungen, die schon bei der PubMed-Suche berücksichtigt wurden. Von den verbleibenden 64 Treffern wurden weitere 15 nach A1 ausgeschlossen, weitere vier aufgrund von A2, weitere 16 aufgrund von A3, weitere 28 aufgrund von A4. Eine weitere Veröffentlichung konnte durch A6.7 ausgeschlossen werden. Im Ergebnis bleibt deshalb festzustellen, dass die Suche auf ScienceDirect keine weiteren Studien zur Untersuchung anbietet, und es bei den vier herausgefilterten Studien von PubMed bleibt. In die Analyse der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich der nachfolgend genannten Studien berücksichtigt:

- “Short-term impact of sucralose consumption on the metabolic response and gut microbiome of healthy adults” (Thomson et al., 2019)
- “The Effects of Non-Nutritive Artificial Sweeteners, Aspartame and Sucralose, on the Gut Microbiome in Healthy Adults: Secondary Outcomes of a Randomized Double-Blinded Crossover Clinical Trial” (Ahmad, Friel und Mackay, 2020)
- “High-dose saccharin supplementation does not induce gut microbiota changes or glucose intolerance in healthy humans and mice” (Serrano et al. 2021)
- “Personalized microbiome-driven effects of non-nutritive sweeteners on human glucose tolerance” (Suez et al., 2022)

4.6. PRISMA Flow-Chart: Recherchephasen der systematischen Literaturrecherche

Identifikation von Studien zur Forschungsfrage: „Die Auswirkungen von Süßstoffen auf die intestinale Mikrobiota des Menschen“

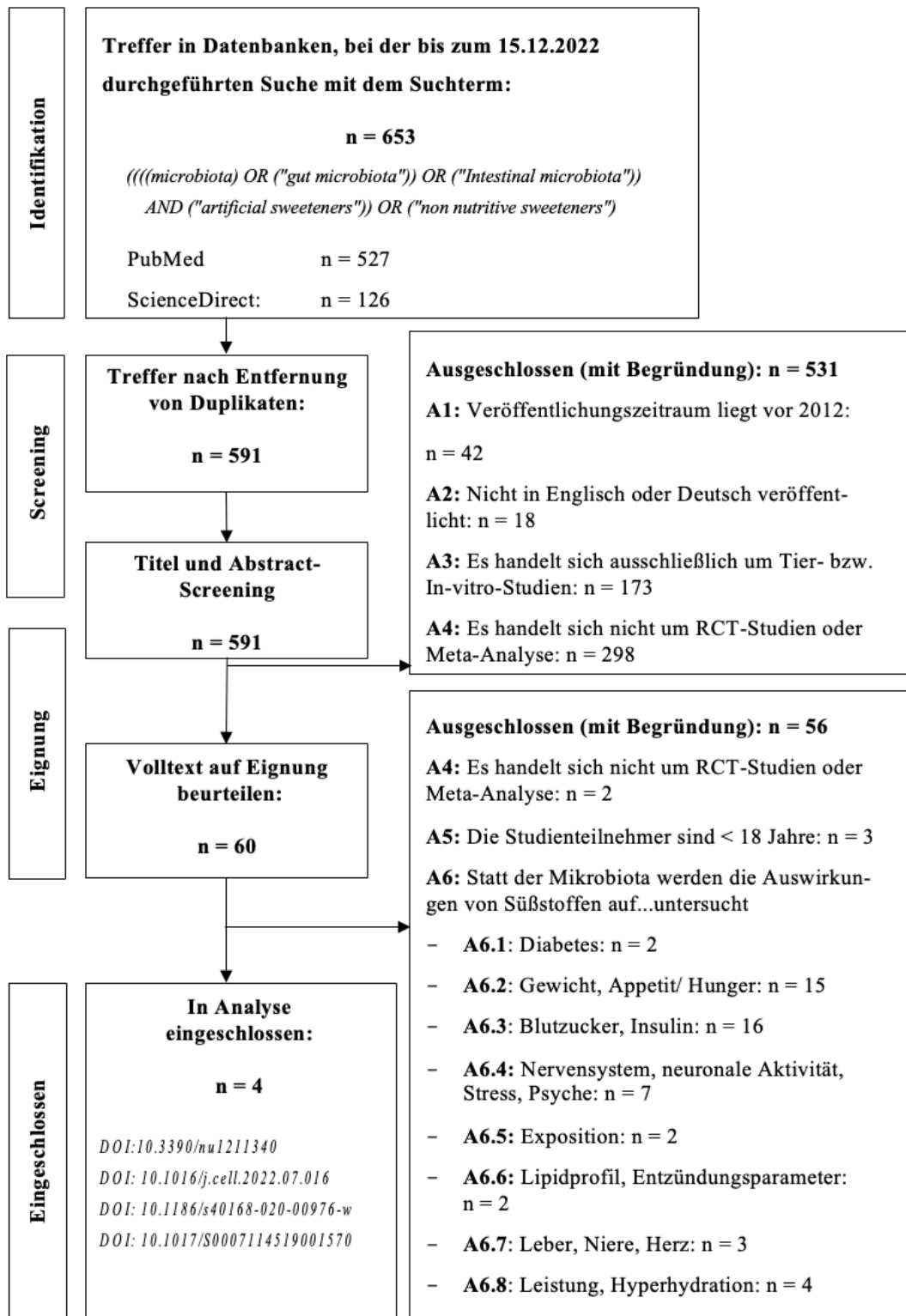


Abbildung 5: PRISMA Flow-Chart

Quelle: Eigene Darstellung modifiziert nach (Page et al., 2021)

5. Ergebnisse

Im Folgenden wird die Studienlage der Auswirkungen des Süßstoffkonsums auf die intestinale Mikrobiota des Menschen dargestellt. Es konnten vier relevante RCT-Studien herausgefiltert werden (Thomson et al., 2019; Ahmad, Friel und Mackay, 2020; Serrano et al. 2021; Suez et al., 2022). Drei von vier Studien thematisieren mehr als einen Untersuchungsgegenstand. Es wurde sich jedoch nur auf die für die Forschungsfrage relevanten Parameter bezogen.

5.1. Thomson et al. (2019)

Bei der Studie „*Short-term impact of sucralose consumption on the metabolic response and gut microbiome of healthy adults*“ handelt es sich um eine parallel, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, die die kurzfristigen Auswirkungen von Sucralose auf das Darmmikrobiom untersucht. Es wurden 34 als gesund geltende männliche Teilnehmer im Alter zwischen 18 - 50 Jahren rekrutiert. Einschlusskriterien waren ein BMI zwischen 20 - 30 kg / m² und ein stabiles Gewicht (< 2 kg Unterschied in den letzten drei Monaten). Ausschlusskriterien waren eine intensive körperliche Aktivität und die Einnahme von Medikamenten in den letzten drei Monaten vor der Intervention. Am Tag vor der Intervention waren die Teilnehmer aufgefordert, keiner körperlichen Aktivität nachzugehen. Sie durften zwölf Stunden vor der ersten Untersuchung nicht rauchen, keinen Alkohol trinken und keine Energydrinks zu sich nehmen. Am Tag der Untersuchung galt es, eine Stuhlprobe abzugeben, die anhand von 16s-rRNA-Sequenzierung untersucht wurde. Die Teilnehmer wurden per Zufallsprinzip in zwei Gruppen eingeteilt: 17 in eine Sucralose-Gruppe und 17 in eine Placebo-Gruppe. Vier Probanden beendeten die Studie nicht, sodass sich 16 Probanden in der Sucralose-Gruppe und 14 in der Placebo-Gruppe befanden. Die Merkmale beim Screening: Alter, Gewicht und Größe waren in allen Gruppen ähnlich, wobei der BMI in der Placebo-Gruppe höher als in der Sucralose-Gruppe (P = 0,04) war. Die Intervention fand in Form von Kapseln statt, die drei Mal täglich eingenommen werden sollten. Jede Sucralose-Kapsel bestand aus 260 mg Sucralose + 70 mg Kalziumkarbonat und jede Placebo-Kapsel aus 250 mg Kalziumkarbonat. Die Tagesdosis von Sucralose entsprach somit 75 % des ADI einer 70 kg schweren Person. Nach der Intervention wurden erneut Stuhlproben untersucht. Die Hauptkomponentenanalyse vor und nach der Intervention, die für jeden Teilnehmer durchgeführt wurde, zeigte dass geringfügige Variationen in der Zusammensetzung des Mikrobioms vorlagen. Diese Veränderungen sind jedoch unabhängig von der durchgeführten Intervention. Die vor der Intervention festgestellten Unterschiede blieben auch während der siebentägigen Intervention bestehen. Auch die biologische Vielfalt wird durch die Interventionen nicht wesentlich verändert. Auf der Ebene der Stämme war das Darmmikrobiom in keiner der Gruppen verändert.

5.2. Ahmad et al. (2020)

Bei der Studie *“The Effects of Non-Nutritive Artificial Sweeteners, Aspartame and Sucralose, on the Gut Microbiome in Healthy Adults: Secondary Outcomes of a Randomized Double-Blinded Crossover Clinical Trial”* handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Cross-over-Studie, die die Auswirkungen des Konsums von Sucralose und Aspartam auf die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota untersucht. Hierfür wurden standardisierte Dosen verwendet. Für Aspartam wurde 14 % (0,425 g) der akzeptablen täglichen Aufnahme (ADI) und 20 % (0,136 g) des ADI für Sucralose (bezogen auf eine 75 kg schwere Person) eingesetzt. Die Teilnehmer erhielten die Süßstoffe in verblindeter Form in Getränken identischer Flaschen mit der Aufschrift „A“ oder „B“. Die Getränke wurden in zwei 500-ml-Behälter verabreicht. Dabei bestand das Aspartam-Getränk aus 1000 mL Wasser, 0,08 g Zitronensäure, 0,037 g reinem Zitronenextrakt und 0,425 g reinem Aspartam-Pulver. Das Sucralose-Getränk bestand aus 1000 mL Wasser, 0,08 g Zitronensäure, 0,037 g reinem Zitronenextrakt und 0,136 g reinem Sucralose-Pulver.

Gesucht wurden Teilnehmer, die in keinem Fall regelmäßig Süßstoff konsumieren. Außerdem sollten die Probanden keine Vorgeschichte in Alkohol- oder Drogenmissbrauch haben. Antibiotika oder Probiotika mussten in jedem Fall sechs Monate vor Beginn der Studie abgesetzt sein. Mögliche Teilnehmer mit akuten- oder chronischen Erkrankungen wurden gleichermaßen „vernachlässigt“ wie Patienten, die Medikamente einnahmen die den Glucosestoffwechsel, die Darm-Mikrobiota, den pH-Wert des Magens oder die Magenentleerung beeinflussen. Ausgeschlossen wurden auch Erwachsene mit bekannten Empfindlichkeiten oder Allergien gegen Sucralose und / oder Aspartam. Keinesfalls in Betracht für die Studie kamen stillende oder schwangere Frauen bzw. Frauen mit bestehendem Kinderwunsch. Unter Berücksichtigung aller Ausschlusskriterien wurden 19 als gesund geltende Teilnehmer rekrutiert wobei zwei schon vor Beginn der Intervention wieder ausschieden (ohne Angabe von Gründen). Die verbleibenden 17 Teilnehmern waren 10 Frauen und 7 Männer. Bei den weiblichen Teilnehmern galt die Prämisse, dass sie einen regelmäßigen Zyklus haben und keine Verhütungsmittel oral einnehmen. Die Studienteilnehmer waren zwischen 18 - 45 Jahren alt und wiesen einen BMI von 20 - 25 kg / m² auf. Für die Studie wurden die Teilnehmer per Zufallsprinzip in zwei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe bekam erst eine Intervention mit Aspartam-dann-Sucralose und die zweite Gruppe erst eine Intervention mit Sucralose-dann-Aspartam. Die Zuweisung der Gruppen erfolgte sowohl für die Prüfer als auch für die Teilnehmer verblindet. Prüferärzte konnten Personen aus der Studie ausschließen, die während der Studie die künstlich gesüßten Getränke, nicht wie im Protokoll beschrieben tranken. Für den Zeitraum der Intervention wurden die Teilnehmer über die verdeckte Anwendung von Süßstoffen in unterschiedlichsten Produkten aufgeklärt, da jeglicher Süßstoffe während des Interventionszeitraums vermieden werden sollte. Zudem wurden Ernährungsempfehlungen gegeben, die die Aufnahme von Koffein und Alkohol einschränkten und die Aufnahme von probiotischem Lebensmittel und Nahrungsergänzungsmitteln sowie die Einnahme von Ibuprofen untersagten. Sofern andere

Medikamente eingenommen wurden, mussten sie dem Studienkoordinator gemeldet werden. Um die Auswirkungen des Konsums von Sucralose und Aspartam auf die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota zu prüfen, wurden vor und nach der Behandlung Stuhlproben gesammelt. Diese wurden anhand der 16s-rRNA-Sequenzierung auf die mittleren relativen Anteile der häufigsten Bakterientaxa im Mikrobiom und deren Gemeinschaftsstruktur sowie kurzkettige Fettsäuren (SCFAs) untersucht. SCFAs entstehen als Stoffwechselprodukte durch die Verstoffwechslung von Ballaststoffen durch Darmbakterien. SCFAs sind demnach Bestandteile des Mikrobioms, aber nicht der Mikrobiota, daher werden darauf bezogene Ergebnisse im Folgenden nicht berücksichtigt. Es wurden Stuhlproben an den Tagen 1, 28, 42 und 84 entnommen. Die Intervention erstreckte sich insgesamt auf 12 Wochen, wobei die ersten vier Wochen als Baseline-Periode dienten, in der keine künstlichen Süßstoffe konsumiert wurden. In den Wochen fünf und sechs starteten neun Teilnehmer mit der Aspartam- und acht mit der Sucralose-Intervention. Nach der 14-tägigen Einnahme der beiden Süßstoffe wurde eine vier-wöchige Auswaschphase eingelegt. Danach folgte eine weitere 14-tägige Intervention, in der die jeweilige Gruppe den jeweils anderen Süßstoff einnahm. Der Spezies-Reichtum und die Gleichmäßigkeit der Darm-Mikrobiota (Shannon-Index) in den Fäkalproben änderte sich nach der Intervention mit Aspartam und Sucralose über 14 Tage nicht. Die relativen Anteile der häufigsten bakteriellen Phyla und Taxa auf Gattungsebene waren in allen Behandlungsgruppen vor und nach der Behandlung ähnlich ($p > 0,05$). Die Struktur der Mikrobiota wies keine offensichtlichen Unterschiede auf ($p = 0,99$). Die Permutationsanalyse der Varianz (PERMANOVA) zeigt einen Unterschied in der Beta-Diversität zwischen Sequenzfaktoren ($p < 0,05$). Die beiden bakteriellen Phyla, die unter den Behandlungen am meisten unterschiedlich häufig vorkamen, waren Bacteroidetes und Firmicutes ($p_{adj} < 0,05$). Die Behandlung verursachte keine Veränderung bei sechs fäkalen Metaboliten, darunter Acetat, Propionat, Butyrat, Isovaleriansäure, Valeriansäure und Hexansäure.

5.3. Serrano et al. (2021)

Bei der Studie *“High-dose saccharin supplementation does not induce gut microbiota changes or glucose intolerance in healthy humans and mice”* handelt es sich um eine doppelblinde, placebo-kontrollierte, parallel angelegte Studie. Sie untersucht die Auswirkungen der Einnahme von einer Saccharin-Supplementierung in Höhe des ADI einer 80 kg schweren Person auf die intestinale Mikrobiota. Es wurden 54 als gesund geltende Männer und Frauen im Alter zwischen 18 - 45 Jahren rekrutiert, mit einem stabilen Gewicht (± 3 kg die letzten drei Monate) bei einem BMI ≤ 25 kg / m². Die Teilnehmer wurden per Zufallsprinzip in vier Behandlungsgruppen eingeteilt. Von den 54 Teilnehmern schieden acht wegen mangelnder Compliance aus; sie wurden allerdings nicht in der abschließenden Analyse erwähnt. Die verbliebenen 46 Teilnehmer, davon 14 Männer und 32 Frauen, wurden in alle Analysen eingeschlossen. Die Teilnehmer durften keine regelmäßigen Süßstoffkonsumenten sein, das heißt weniger als eine Dose Diätgetränk oder einen Löffel Süß-

stoff bzw. dessen Lebensmittel-Äquivalent pro Woche. Ausschlusskriterien waren akute oder chronische Erkrankungen; Erwachsene, die Medikamente einnahmen, welche die Funktionsweise des Stoffwechsels beeinflussten, an Diabetes erkrankte Probanden, Patienten mit bariatrischer Chirurgie, entzündlichen Darmerkrankungen oder Malabsorption in der Vorgeschichte. Außerdem wurden stillende und werdende Mütter von der Studie ausgeschlossen. Die Gruppen bekamen ihre Intervention in Form von Kapseln, die sie zweimal täglich jeweils morgens und einnehmen sollten. Gruppe eins bekam ein Placebo in Form eines Zellfüllstoffs. Eine Kapsel enthielt 500 mg. Die zweite Gruppe bekam reines Natrium Saccharin, bei der eine Kapsel 200 mg enthielt. Gruppe drei erhielt Lactisol, ein humanspezifischer Inhibitor des Süßrezeptors; jede Kapsel enthielt 335 mg. Gruppe vier bekam Kapseln, die eine Kombination aus Natrium Saccharin (200 mg) und Lactisol (335 mg) enthielten. Die Teilnehmer waren aufgefordert, zehn Stunden vor der Intervention zu fasten. Nüchtern wurden grundlegende anthropometrische Messungen durchgeführt und es war eine Stuhlprobe abzugeben. Anschließend bekamen die Teilnehmer die Kapseln, welche sie in den nächsten zwei Wochen konsumieren sollten. Nach zwei Wochen wurde eine neue Stuhlprobe abgegeben und die Teilnehmer bekamen weitere Kapseln für die nachfolgenden zwei Wochen. Die Kapseln für alle vier Behandlungsgruppen waren allerdings Placebos, damit eine mögliche verzögerte Wirkung der Behandlung untersucht werden könne. Nach Ablauf der zweiwöchigen Placebo Einnahme wurde erneut eine Stuhlprobe abgegeben. Die Stuhlproben wurden anhand von 16S-rRNA-Sequenzierung auf die Alpha- und Beta-Diversität untersucht. Zusätzlich wurde die Zusammensetzung der bakteriellen Gemeinschaft auf jedem taxonomischen Rang aufgenommen. Die Teilnehmer der vier Gruppen wiesen zu Beginn der Studie keine Unterschiede in Bezug auf grundlegenden anthropometrischen und metabolischen Parametern auf. Vor der Intervention war die Alpha-Diversität im Darm bei allen Teilnehmern ähnlich. Auch die Beta-Diversität zeigte keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Außerdem wurden keine Unterschiede in der relativen mikrobiellen Vielfalt zwischen den Gruppen auf der Ebene der Gattung oder eines anderen taxonomischen Rangs festgestellt. Alle Teilnehmer hielten sich an die vorgegebene körperliche Aktivität, die Ernährungsanforderungen der Studie und konsumierten die erwartete Dosis. Durch die Intervention mit Saccharin wurden keine Veränderungen der mikrobiellen Vielfalt oder Zusammensetzung auf irgendeiner taxonomischen Ebene festgestellt. Die mikrobielle Alpha-Diversität wurde nicht als Reaktion auf eine Behandlung (prä-post) oder zwischen den Behandlungsgruppen verändert. Auch der Bray-Curtis-Index (prä-post) war zwischen den Behandlungen ähnlich. Es gab keine signifikanten Veränderungen in der relativen Häufigkeit einzelner Taxa. Diese Daten deuten darauf hin, dass es keine großen Veränderungen in den mikrobiellen Gemeinschaften als Reaktion auf die Behandlungen oder zwischen den Behandlungen gab.

5.4. Suez et al. (2022)

Bei der Studie *“Personalized microbiome-driven effects of non-nutritive sweeteners on human glucose tolerance”* handelt es sich um eine offene, mehrarmige, randomisierte, placebokontrollierte Studie, welche die Auswirkungen einer kurzfristigen Supplementierung von vier verschiedenen Süßstoffen - Saccharin, Sucralose, Aspartam und Stevia - auf das Darmmikrobiom untersucht. 131 Teilnehmer wurden rekrutiert und in sechs Gruppen randomisiert, denen jeweils ein Süßstoff oder Glukose als Placebo oder gar keine Intervention verabreicht wurden. Es ist wichtig an dieser Stelle darauf hinzuweisen, dass von den ursprünglich 131 Teilnehmern in der Ergebnisanalyse nur noch 120 erwähnt werden. Sieben Teilnehmer schieden aufgrund von „Lost to Follow-Up“ aus. Weitere vier Teilnehmer wurden aufgrund fehlender Daten ausgeschlossen. Die Teilnehmer wurden gebeten, den Inhalt von zwei Beuteln dreimal täglich einzunehmen. Die Süßstoffe wurden mit Glukose als Füllstoff in unterschiedlichen Dosierungen gemischt und in Beuteln an die Teilnehmer verteilt. Glukose wurde als Placebo ausgewählt, um den potenziellen verwirrenden Effekt von Glukose als Füllmittel zu kontrollieren. Die Teilnehmer der Glukosegruppe nahmen 5 g Glukose pro Tag zu sich. Eingeschlossen wurden Männer und Frauen im Alter von 18 – 70 Jahren mit einem BMI von 18 – 28 kg / m², die in den letzten 6 Monaten vor Studienbeginn keine Süßstoffe verwendet hatten (über Fragebogen und anschließende Interviews verifiziert). Ausgeschlossen wurden schwangere und stillende Frauen sowie Frauen, die sich einer Fruchtbarkeitsbehandlung unterzogen. Ferner wurden Teilnehmer ausgeschlossen, die möglicherweise teilnahmeberechtigt gewesen wären, die aber an einer chronisch aktiven- oder neoplastischen-, einer Diabetes-, einer chronischen gastrointestinalen- oder einer aktiven neuropsychiatrischen Erkrankung litten. Auch nicht in Frage kamen Erwachsene nach Schlaganfall oder Herzinfarkt in den zurückliegenden sechs Monaten; weitere Ausschlusskriterien waren Gerinnungsstörungen, die Einnahme von Immunsuppressiva oder Alkohol- und Drogenmissbrauch. Zudem konnten Personen, die sich einer bariatrischen Operation unterzogen hatten, nicht berücksichtigt werden. Da Aspartam eine Phenylalaninquelle ist, wurden Erwachsene mit einer Phenylketonurie ausgeschlossen.

Die Studie lässt sich in drei Phasen gliedern. Die ersten sieben Tage wurden als Baseline-Messungen verwendet, um metabolische, metabolomisch und mikrobielle Parameter aufzuzeichnen. In der zweiten Phase wurde eine 14-tägige Intervention durchgeführt. Die dritte Phase dauerte sieben Tage und diente dem Monitoring. Die von den Teilnehmern täglich verzehrten Süßstoffmengen wurden auf eine 75 kg schwere Person angepasst und sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Verwendete Süßstoffmengen in der Studie (Suez et al., 2022)

Süßstoffe	Tägliche Aufnahme in mg	Menge in Bezug auf ADI in %
Aspartam	240	8
Saccharin	180	20
Sucralose	102	34
Stevia	180	75

Um Aussagen über die intestinale Mikrobiota tätigen zu können, wurden longitudinale Stuhlproben während der Baseline-, Expositions- und Follow-up-Phase, an den Tagen: 1, 4, 7, 10, 12, 15, 17, 20, 21, 24 und 28 genommen. Die Zusammensetzung und Funktion des Stuhlmikrobioms in der Baseline-Gruppe, welche Anhand einer Shotgun-Sequenzierung ermittelt wurden, waren zwischen den Süßstoff- und Kontrollgruppen vergleichbar. Des Weiteren waren Teilnehmer dazu aufgefordert, ihre Nahrungsaufnahme zu protokollieren. Um festzustellen, ob die Supplementierung eine Auswirkung auf die zeitliche Dynamik des Mikrobioms hat, wurde eine Tensor-Komponentenanalyse im Vergleich zu der Gruppe durchgeführt, die keiner Intervention ausgesetzt war. Eine Tensor-Komponentenanalyse ist eine statistische Methode, die zur Analyse von komplexen Daten, wie zum Beispiel der zeitlichen Dynamik des Mikrobioms, verwendet wird. In diesem Fall wurde die Tensor-Komponentenanalyse genutzt, um festzustellen, ob die Supplementierung mit Süßstoffen Auswirkungen auf die zeitliche Dynamik des Stuhlmikrobioms hatte, im Vergleich zu der Kontrollgruppe, die keiner Intervention ausgesetzt war. Die Methode der Tensor-Komponentenanalyse ermöglicht es, die Daten in sogenannte "Tensor-Komponenten" zu zerlegen und somit eine bessere Analyse der zeitlichen Dynamik des Mikrobioms durchzuführen. Die Analyse wurde zweimal durchgeführt, wobei sowohl Proben von einzelnen Probenahmetagen als auch wöchentlich gemittelte Abundanzen pro Teilnehmer verwendet wurden. Es konnte beobachtet werden, dass die Einnahme von Saccharin zu einer Veränderung der Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota führte. Insbesondere wurde eine Zunahme der Anzahl von Bakterien der Gattung *Bacteroides* und eine Abnahme der Anzahl von Bakterien der Gattung *Clostridium* festgestellt (Gattungstage, $p = 0.014$, Speziestage, $p = 0.018$). Des Weiteren wurden durch die Intervention mit Sucralose Veränderungen in der intestinalen Mikrobiota festgestellt. Darunter eine Zunahme der Anzahl von Bakterien der Gattung *Proteobacteria* und eine Abnahme der Anzahl von Bakterien der Gattung *Firmicutes* (Gattungstage, $p = 0,002$, Gattungswochen, $p = 0,011$, Speziestage, $p = 0,033$, Spezieswochen, $p = 0,012$). Die Einnahme von Aspartam führte bei den Probanden zu keiner signifikanten Veränderungen in der Darm-Mikrobiota. Darüber hinaus ergab die Studie auch, dass die Auswirkungen von Stevia auf die intestinale Mikrobiota bei verschiedenen Probanden unterschiedlich waren.

6. Diskussion

In diesem Kapitel werden die wichtigsten methodischen und inhaltlichen Erkenntnisse diskutiert. Es wurde eigeninitiativ eine Strategie zur Literaturrecherche erarbeitet, die in Ein- und Ausschlusskriterien detailliert formuliert wurden. Nur so konnte die Qualität von Studien, ihre Relevanz, ihr Aufbau und mögliche Verzerrungen belegt werden. Unter dem Stichwort „Diskussion der inhaltlichen Erkenntnisse“ (Kapitel 6.2) finden sich Aussagen zum aktuellen Forschungsstand, zu den Kernaussagen und den Auswirkungen der Studien wieder.

6.1. Diskussion der Methodik

Die vorliegende Arbeit soll die Auswirkungen von Süßstoffen auf die intestinale Mikrobiota untersuchen. Dazu wurden vier RCT-Studien mit der beschriebenen Suchstrategie eingeschlossen. Die Studien betrachten unterschiedliche Süßstoffe mit unterschiedlichen Interventionszeiträumen und mit unterschiedlichen Konzentrationen. Dies lässt keine Gegenüberstellung der Ergebnisse, welche sich aus den soeben genannten Kriterien ableiten, zu. So beträgt in der Studie von Suez et al. (2022) die tägliche Interventionsmenge 8 % des ADIs von Aspartam, während Serrano et al. 100 % des ADIs von Saccharin verwendet. Es muss betont werden, dass die Bestimmung des ADI in den verschiedenen Studien unterschiedlich ist. Die Autoren Thomson et al. gehen davon aus, dass eine Person 70 kg wiegt, während Serrano et al. bei der Bestimmung des ADI davon ausgehen, dass eine Person 80 kg wiegt. Neben den Unterschieden in der Menge der täglichen Interventionen und dem Interventionszeitraum können jedoch die unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien der Studien verglichen werden. Der offensichtlichste Unterschied besteht darin, dass für eine der vier Studien (Thomson et al., 2019) nur Männer rekrutiert wurden. Da Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede in der Zusammensetzung des Darmmikrobioms bestehen, lassen sich die Ergebnisse der Studie nicht einfach auf weibliche Personen übertragen (Kim et al., 2020). Die anderen drei Studien (Ahmad, Friel und Mackay, 2020; Serrano et al. 2021; Suez et al., 2022) schließen Frauen ein, obwohl die Kriterien für die Teilnahme zwischen den Studien nicht vollständig homogen waren. In allen drei Studien durften Frauen nicht schwanger sein oder stillen. Die Studie von Ahmad et al. (2020) schloss zusätzlich Frauen aus, die orale Kontrazeptiva anwendeten, deren Zyklen unregelmäßig war oder bei denen ein Kinderwunsch bestand. Die Studie von Suez et al. (2022) schloss Frauen aus, die sich einer Fruchtbarkeitsbehandlung unterzogen. Einheitlichere Einschlusskriterien für Frauen in künftigen Studien könnten die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erleichtern. Alle vier Studien betonen, dass nur gesunde Probanden im Alter von mindestens 18 Jahren an der Studie teilnehmen konnten. Die Studie von Thomson et al. (2019) hat zudem einige spezifische Kriterien festgelegt. Im Gegensatz zu allen anderen Studien betont diese, dass starke körperliche Aktivität während der Studie sowie der Verzehr von probiotischen Lebensmitteln vermieden und der Konsum von Koffein eingeschränkt werden soll. Dies soll Störfaktoren ausschließen. Die Mik-

robiota hängt jedoch stark von den Gewohnheiten ab. Die vorgegebene Einschränkung der Studie kann bei Menschen, die sich gewohnheitsmäßig viel bewegen sowie probiotische Lebensmittel und Koffein konsumieren, unabhängig von der Intervention zu Veränderung der Mikrobiota führen. Die Literaturrecherche wurde auf RCT-Studien und RCT-basierte Metaanalysen beschränkt. Dies ist sinnvoll, da RCTs, insbesondere Doppelblindstudien, als Goldstandard gelten (Schmucker et al., 2016, S. 22).

Sie werden verwendet, um Forschungsfragen zu beantworten, die sich auf Patienten beziehen und weisen einen Evidenzgrad von Ib auf (Mehrholz, 2010). Aufgrund des Studiendesigns können die Ergebnisse zunächst als sehr zuverlässig angesehen werden. Die Literaturrecherche fand keine Metaanalysen basierend auf RCTs. Dieses Ergebnis könnte darauf hindeuten, dass in diesem Bereich keine ausreichende Forschung besteht. Die Suchstrategie implizierte nur zwei wissenschaftliche Datenbanken, PubMed und ScienceDirect. Graue Literatur und unveröffentlichte Reviews wurden nicht durchsucht. Potenziell wichtige Ergebnisse könnten aus diesem Grund nicht berücksichtigt worden sein. Nach Auswahl der Keywords stellte sich nachfolgend heraus, dass der Begriff „*Microbiota*“ in der Vorabsuche die gleiche Trefferzahl (110.757) lieferte wie die Wortkombination *Microbiota AND „gut Microbiota“ AND „intestinal Microbiota“*. Daraus lässt sich schließen, dass der Suchterm (*(microbiota) AND ("artificial sweeteners") OR ("non nutritive sweeteners")*) genauso viele Treffer erzielt hätte, wie der für die Suche verwendete Suchterm (*((microbiota) OR ("gut microbiota")) OR ("Intestinal microbiota")) AND ("artificial sweeteners") OR ("non nutritive sweeteners")*). Beide Datenbanken ergaben nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien die gleichen vier Studien. Die Nutzung einer zweiten Datenbank brachte dieser Recherche keine Vorteile. Das Search-Flow Chart mit den spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien kann weiterhin als verständlich und zuverlässig beurteilt werden. Trotz des Einschlusskriteriums E1 (Veröffentlichungs-Zeitraum 2012 - 2022) wurden die gefundenen Studien innerhalb der letzten vier Jahre veröffentlicht. Die gegenwärtige Forschung weist ein aktuelles Interesse an diesem Thema auf. Aufgrund ihrer Aktualität ist davon auszugehen, dass sie den neuesten Stand der Mikrobiota-Forschung widerspiegeln und es zu keiner Verzerrung kommt. Der bewusste Verzicht auf die Eingrenzung einzelner Süßstoffe bei der Recherche zeigt die Heterogenität der vier analysierten Studien in der vorliegenden Arbeit. Nur der Aspekt der Nicht-Eingrenzung offenbart ein Spektrum der Wirkungsweise von Süßstoffen auf den menschlichen Organismus. Da trotz der Eingrenzung des Suchterms auf die intestinale Mikrobiota viele Ergebnisse angezeigt wurden, die nicht die Auswirkungen von Süßstoffen auf die intestinale Mikrobiota untersuchen, hätte die Wahl eines anderen Suchterm themenspezifischere Ergebnisse liefern können. Zudem wurden bei der Suche viele Filter verwendet, die eine gute Reproduzierbarkeit gewährleisten. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass auch potenziell relevante Studien irrtümlicherweise aussortiert wurden. Damit eine Aussage bezüglich der Qualität der ausgewählten Studien getroffen werden kann, wird auf Grundlage des Manuals „Bewertung des Biasrisikos in klinischen Studien“ der Cochrane Collaboration

im Folgenden eine Überprüfung durchgeführt (Schmucker et al., 2016). Um die Interne und externe Validität zu bewerten, werden die Studien auf verschiedene Arten von Verzerrung überprüft. Diese sind: Selection Bias, Performance Bias, Attrition Bias, Reporting Bias und andere Ursachen für eine Verzerrung, die an anderer Stelle noch nicht erfasst wurden. Der Selection-Bias bewertet, ob systematische Unterschiede zwischen Gruppen vorliegen. Dies kann durch eine adäquate Generierung von Randomisierungssequenzen und der Geheimhaltung der Gruppenzuteilung verhindert werden. Performance-Bias treten auf, wenn es systematische Unterschiede in der Behandlung oder Betreuung von Personen gibt. Diese können auftreten, wenn die Gruppenzugehörigkeit bekannt ist. Ein Performance-Bias kann durch ein standardisiertes Behandlungskonzept und ein doppelblindes Studiendesign vermieden werden. Detection-Bias werden dadurch verursacht, dass bei der Endpunkterhebung die Kenntnis besteht, zu welcher Gruppe welche Ergebnisse gehören. Infolgedessen kann es bei der Suche nach einem erwarteten Effekt zu Verzerrungen in seiner Richtung kommen. Durch Verblindung, also dem Geheimhalten der verabreichten Intervention, kann sichergestellt werden, dass die Ergebnisse nicht über- oder unterschätzt werden. Attrition-Bias werden durch fehlende Daten und deren Ursache, Anzahl und dem Umgang mit ihnen verursacht. Diese können durch eine Intention-to-Treat-Analyse verhindert werden, die alle Personen einschließt, für die eine Behandlung vorgesehen ist. Dies kann Informationen von Personen umfassen, die die Behandlung abbrechen, vorzeitig beenden oder nicht bekommen. Außerdem müssen die Gründe für den Abbruch detailliert beschrieben werden. Reporting-Bias können auf die selektive Berichterstattung von Endpunkten zurückzuführen sein. Durchprüfbare Studienprotokolle können aufzeigen, welche Endpunkte vorbestimmt sind und so einer Verzerrung der Berichterstattung entgegenwirken. Das Bias-Risiko kann in allen untersuchten Studien bewertet werden. Dabei kann in geringes Risiko für Bias (low RoB), hohes RoB (high RoB) oder unklaren RoB (unclear RoB) unterschieden werden (Schmucker et al., 2016). Drei der vier Studien (Ahmad, Friel und Mackay, 2020; Serrano et al. 2021; Thomson et al., 2019) haben einen geringes RoB für Selection-Bias, da die Gruppenzuteilung zufällig erfolgte. Die Reihenfolge der Sequenzen wurde einmal durch einen Münzwurf (Ahmad, Friel und Mackay, 2020) und zweimal durch computergenerierte Zufallszahlen ermittelt (Serrano et al. 2021; Thomson et al., 2019). Darüber hinaus waren alle drei Studien doppelblind. Trotz zufälliger Gruppenzuordnung fanden die Forscher einer Studie (Thomson et al., 2019) einen Unterschied zwischen den Gruppen. Die Placebogruppe hatte einen signifikant höheren BMI ($P = 0,04$) als die Interventionsgruppe. In diesem Fall handelt es sich nicht um ein Bias, sondern um einen Zufallsfehler, der durch eine größere Stichprobe eventuell verhindert werden können. Die Studie (Suez et al. 2022) gibt an, dass die Gruppen randomisiert wurden. Es gibt aber keinen Hinweis auf die Art der Randomisierung, sodass von einem unklaren RoB ausgegangen werden muss. In Anbetracht des Risikos für Performance-Bias ist zu erwarten, dass der RoB in drei von vier Studien (Ahmad, Friel und Mackay, 2020; Serrano et al. 2021; Thomson et al., 2019) niedrig ist. Das liegt der doppelten Verblindung der Studien sowie dem gleich ablaufenden Studienverlauf zugrun-

de. Beispielsweise erhielt die Placebogruppe in den Studien von Serrano et al. und Thomson et al. ebenso wie die jeweilige Interventionsgruppe das Placebo in Kapselform, wodurch eine Verzerrung aufgrund der Darreichungsform vermieden wurde. Bei Samar et al. handelt es sich um ein doppelblindes Cross-over-Design, was das Risiko Performance-Bias ebenfalls minimiert.

Die Studie von Suez et al. (2022) wurde nicht verblindet durchgeführt und hat zudem eine Kontrollgruppe, die keine Intervention in Form eines Placebos bekommt. Beide Punkte ergeben eine Bewertung eines hohen RoB. In den drei doppelblinden Studien (Ahmad, Friel und Mackay, 2020; Serrano et al. 2021; Thomson et al., 2019) wurde das Risiko eines Detection-Bias als geringes RoB bewertet. Bei der Studie von Suez, et al. (2022) ist anzumerken, dass drei an der Studie beteiligten Autoren bereits an einer im Jahr 2014 veröffentlichten Studie (Suez et al. 2014) mitgewirkt haben. Diese war wegweisend für die Mikrobiomforschung und wurde häufig in öffentlichen Diskursen zitiert, wenn es um die gesundheitliche Bewertung von Süßstoffen ging. Sie zeigt, dass Süßstoffe die Darmflora und den Glukosestoffwechsel stören. Obwohl Limitationen festgestellt wurden, sollte beachtet werden, dass einige Autoren der aktuellen Studie (Suez et al. 2022) möglicherweise nach Effekten gesucht haben, die vorherige Ergebnisse der veröffentlichten Studien aus dem Jahr 2014 stützen sollten. Dies kann zur Verzerrung führen, zumal die Studie nicht verblindet durchgeführt wurde. Schlussfolgernd wird das Risiko für ein Detection-Bias als hohes RoB eingestuft. Das Risiko eines Attrition-Bias ist bei allen Studien Ahmad, Friel und Mackay, 2020; Serrano et al. 2021; Thomson et al., 2019; Suez et al. 2022) hohes RoB zu bewerten. In der Studie von Ahmad et al. (2020) brachen zwei Teilnehmer vor der Intervention ihre Partizipation ab. In der Studie von Serrano et al. wurden acht Teilnehmer wegen mangelnder Compliance ausgeschlossen; in der Studie von Thomson et al. (2019) gab es während des Untersuchungszeitraums vier „Drop-outs“ und in der Studie von Suez et al. (2022) gingen sieben Teilnehmer aufgrund von „Lost to Follow-Up“ verloren. Weitere vier Teilnehmer wurden aufgrund unzureichender Daten ausgeschlossen. Bei den vier Teilnehmern, die aufgrund fehlender Daten aus der Studie ausgeschlossen wurden (Suez et al. 2022), ist anzumerken, dass die fehlenden Daten nicht im Zusammenhang mit der Bewertung des Mikrobioms standen. Es waren Daten, die für die Untersuchung des primären Ergebnisses der Studie, der Überprüfung der Glukosetoleranz, aufgenommen werden sollten. Keine der Studien führte eine *Intention-to-Treat-Analyse* durch, um ein Attrition-Bias zu verhindern. Neben den aufgeführten Verzerrungen innerhalb der Studien können auch andere Bias auftreten, die zur Verzerrung der Literaturrecherche geführt haben könnten. Beispielsweise könnte die Literatursuche durch die Sprachbarriere verzerrt gewesen sein, da 18 Publikationen allein aufgrund der Sprache ausgeschlossen wurden, obwohl diese möglicherweise signifikante Ergebnisse hätten liefern können. Darüber hinaus kann ein Publikationsbias vorliegen, bei dem nicht überprüft werden kann, ob Studien aufgrund unerwünschter Ergebnisse nicht veröffentlicht und somit Erkenntnisse zurückgehalten wurden. Außerdem ist zu berücksichtigen, ob die Autoren der Studien in einem Interessenkonflikt stehen, da dies auch zu Bias oder systematischer Verzerrung führen kann. Zwei (Serrano et al.

2021; Thomson et al., 2019) von vier Studien geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht, der die Forschungsergebnisse beeinflussen oder gar verfälschen könnte. Die Objektivität der Berichte ist somit gewährleistet. In den Studien von Suez et al. und Ahmad et al. hingegen wird ein Interessenkonflikt festgestellt. In der Studie von Suez et al. (2022) geben zwei Autoren (Eran Segal und Eran Elinav) Interessenkonflikte an, da beide Mitbegründer von „DayTwo“ sind. Eran Elinav ist zu dem Mitbegründer des Unternehmens „BiomX“ sowie bezahlter Berater von „Hello Inside“ und „Aposense“ und Mitglied des wissenschaftlichen Beirats von „Cell“. In der Studie von Ahmad et al. (2020) gibt der Autor Dylan Mackay an, in der Vergangenheit von „PepsiCo“ gesponsort worden zu sein.

Neben dem Risiko von Bias sind die Studien aufgrund ihrer kleinen Stichprobengrößen sehr anfällig für Zufallsfehler. Ein Problem bei einer kleinen Stichprobengröße ist der Mangel an statistischer Trennschärfe und Power sowie die begrenzte Anzahl von Endpunktergebnissen. Dieser Faktor schwächt die Stärke der Evidenz für das Vorhandensein eines Effektes, oder Nichtvorhandensein eines Effektes (Page et al., 2021). Zufällige Fehler können durch die Verwendung einer großen Stichprobe verringert werden. Aus diesem Grund kann die Auswirkung zufälliger Schwankungen in den Gruppen minimiert werden. Daraus resultiert eine Erhöhung der statistischen Power. Aufgrund kleiner Stichproben lassen sich keine Handlungsempfehlungen ableiten. Es können nur Hinweise bezüglich des Konsums von Süßstoffen gegeben werden.

6.2. Diskussion der Ergebnisse

Drei von vier durchgeführten Studien (Ahmad, Friel und Mackay, 2020; Serrano et al. 2021; Thomson et al., 2019) konnten keinen signifikanten Einfluss auf die intestinale Mikrobiota durch den Konsum von bestimmten Süßstoffen (Aspartam, Sucralose und Saccharin) feststellen. Dabei wurden verschiedene Aspekte wie Artenvielfalt, Zusammensetzung der Mikrobiota-Gemeinschaftsstruktur sowie mittlere relative Anteile der am häufigsten vorkommenden Bakterientaxa (Familie und Gattungen) untersucht. Die Autoren der Studien schlussfolgern, dass sowohl ein kurzzeitiger Konsum von Saccharin in der maximal zulässigen Dosis über 14 Tage als auch der Konsum von reinem Aspartam oder Sucralose in typischen hohen Verzehrsmengen und ein hoher Konsum von Sucralose über sieben Tage keine signifikanten Auswirkungen auf die intestinale Mikrobiota haben. Zur Untersuchung wurden Stuhlproben gesammelt und durch 16S-rRNA-Sequenzierung analysiert. Die in den Studien eingesetzten Süßstoffmengen überschritten den ADI-Wert nicht. Die Interventionsdauer umfasste 7 bis 14 Tage. Ein kurzer Interventionszeitraum kann das Auftreten von Drop-outs verringern. Aufgrund der Studienergebnisse kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass es zu schädlichen Folgen bei einem längeren und / oder höheren Süßstoffkonsums kommen könnte. Die Interventionsdauer von höchstens zwei Wochen kann möglicherweise nicht ausgereicht haben, um physiologische Wirkungen bei gesunden jungen Erwachsenen hervorzurufen. Die Ergebnisse haben daher keine Aussagekraft in Bezug auf einen chronischen

Konsum von Süßstoffen. Zukünftige Studien sollten daher speziell darauf ausgerichtet sein, subtile Auswirkungen über längere Behandlungszeiträume zu bewerten. Des Weiteren waren die Studienpopulationen in allen drei Studien klein ($n = 17$, $n = 30$, $n = 46$), was die statistische Sensitivität möglicherweise eingeschränkt hat. Zusätzlich ist eine kritische Betrachtung der Ergebnisse der Studie von Ahmad et al. (2020) angebracht, da deren Hauptziel darin bestand, die Wirkung von NNS auf den Blutzuckerspiegel zu untersuchen. Die Untersuchung der Wirkung von NNS auf die intestinale Mikrobiota war ein exploratives Ergebnis. Im Gegensatz zu den homogenen Ergebnissen der eben genannten Studien stehen die Ergebnisse von Suez et al. Die Studie ergab, dass die Einnahme von Saccharin und Sucralose zu einer Veränderung der Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota bei den Probanden führte. Bei der Intervention mit Saccharin konnte insbesondere eine Zunahme der Anzahl von Bakterien der Gattung *Bacteroides* und eine Abnahme der Anzahl von Bakterien der Gattung *Clostridium* festgestellt. Die Einnahme von Sucralose führte ebenfalls zu Veränderungen in der intestinalen Mikrobiota, darunter eine Zunahme der Anzahl von Bakterien der Gattung *Proteobacteria* und eine Abnahme der Anzahl von Bakterien der Gattung *Firmicutes*. Bei der Intervention mit dem Süßstoff Aspartam konnten keine signifikanten Veränderungen in der Darm-Mikrobiota festgestellt werden. Darüber hinaus ergab die Studie auch, dass die Auswirkungen von Stevia auf die intestinale Mikrobiota bei verschiedenen Probanden unterschiedlich waren. Es wird von den Autoren daraus geschlossen, dass bestimmte NNS den Darm deutlich beeinflussen, obwohl allgemein angenommen wird, dass sie metabolisch inert sind. Allerdings ist zu beachten, dass sich die Studie nicht primär auf die Wirkung von Süßstoffen auf die intestinale Mikrobiota konzentrierte. Das Hauptziel der Untersuchung bestand darin, die Wirkung von Süßstoffen auf die Glukosetoleranz zu bestimmen. Die Untersuchung des Mikrobioms konzentrierte sich daher auf Veränderungen, die die Glukosetoleranz beeinflussen können, wie beispielsweise bakterielle Stoffwechselprodukte. Die in der Studie von Suez et al. (2022) durchgeführten longitudinalen Stuhlproben waren die Einzigen, bei denen eine signifikante Wirkung der Süßstoffe auf die Darm-Mikrobiota beobachtet wurde. Sie deuteten darauf hin, dass alle untersuchten Süßstoffe in der Lage waren, das funktionelle Potenzial des menschlichen Mikrobioms zu beeinflussen. Die Autoren geben zu bedenken, dass es möglicherweise erforderlich ist, die Wirkungen verschiedener NNS auf die Gesundheit durch das veränderte Mikrobiom im Darm über einen längeren Zeitraum zu untersuchen, um ein umfassendes Verständnis zu erlangen. Die Analyse der Stuhlproben wurde mittels Shotgun-Sequenzierung durchgeführt. Es könnte hilfreich sein, einen gemeinsamen Standard für die Analyse des Mikrobioms zu entwickeln, der in allen Studien verwendet wird, um die Vergleichbarkeit zwischen den Studien zu verbessern. Es ist bisher unklar, inwiefern die hier präsentierten Ergebnisse auf andere Süßstoffe übertragbar sind, da deren Verstoffwechslung und Interaktionen mit der intestinalen Mikrobiota möglicherweise unterschiedlich ausfallen. Daher besteht die Relevanz, dass jeder Süßstoff einer separaten Untersuchung unterliegt, bevor generalisierende Aussagen getroffen werden können. In der vorliegenden Arbeit beschränken sich die Aussagen aus-

schließlich auf die, von den ausgewählten Studien, untersuchten Süßstoffe. Zudem ist anzumerken, dass die Analyse von Fäkalproben zwar einen wichtigen Einblick in die intestinale Mikrobiota ermöglicht, jedoch aufgrund ihrer Komplexität nur begrenzte Rückschlüsse auf deren Zusammensetzung und Funktionalität zulässt (Haller und Hörmannspenger, 2015). Die Erforschung des Mikrobioms bleibt somit eine herausfordernde Aufgabe, die ein detailliertes Verständnis der komplexen Interaktionen und Wechselwirkungen zwischen Mikrobiota und Wirtsorganismus erfordert. Die Ergebnisse dieser Literaturrecherche können das Interesse an diesem Thema und weiterführender Forschung wecken. Aufgrund widersprüchlicher Forschungsergebnisse besteht derzeit ein Bedarf an weiteren Untersuchungen. Um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen, müssen jedoch methodische Verbesserungen umgesetzt werden, insbesondere in Bezug auf ausreichend große Stichproben. Es bedarf zudem einen längeren Erhebungszeitraum, um die langfristigen Auswirkungen von Süßstoffen auf die intestinale Mikrobiota und damit auf die Gesundheit des Wirtsorganismus umfassend zu erfassen.

7. Schlussfolgerung

Die intestinale Mikrobiota, die Gesamtheit der Bakterien, die im Darm des Menschen leben, spielt eine entscheidende Rolle für die allgemeine Gesundheit, indem sie den Menschen vor Krankheitserregern schützt und das Immunsystem stabilisiert. Eine ausgewogene Ernährung ist die Grundvoraussetzung für eine ausgeglichene Mikrobiota. Der Konsum von Süßstoffen gewinnt in der heutigen Ernährung zunehmend an Bedeutung, da viele Menschen aufgrund von gesundheitlichen Bedenken oder der Notwendigkeit einer Gewichtskontrolle, die Aufnahme von Zucker reduzieren möchten. In dieser Literaturrecherche wurden die Auswirkungen von Süßstoffen auf die intestinale Mikrobiota untersucht. Drei der vier analysierten randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) konnten keine signifikante Veränderung der intestinalen Mikrobiota als Reaktion auf die Einnahme von Aspartam, Sucralose oder Saccharin feststellen. Eine Studie zeigte jedoch einen signifikanten Effekt auf die Zusammensetzung der Mikrobiota durch die Einnahme von Sucralose und Saccharin. Darüber hinaus ergab die Studie auch, dass Stevia bei verschiedenen Probanden unterschiedliche Auswirkungen auf die intestinale Mikrobiota hat. Angesichts der Limitationen der einzelnen Studien, insbesondere der allgemeinen kleinen Fallzahlen, dürfen die Ergebnisse nur als vorläufiger Hinweis gewertet werden. Um ein endgültiges Urteil zu treffen, sind weitere Forschungen mit größeren Studienpopulationen und einheitlicheren Studiendesigns sowie längeren Interventionszeiträumen erforderlich. Bis weitere Erkenntnisse gemacht worden sind, sollte der Verzehr von Zucker als auch von Süßstoffen limitiert werden. Die intestinale Mikrobiota Forschung ist eine komplexe und schwierige Forschungsdisziplin, die aufgrund der enormen Vielfalt und Individualität der Mikroorganismen, der technischen Herausforderungen und der ethischen Aspekte der Verwendung von Proben und Daten von menschlichen Teilnehmern mit vielen Schwierigkeiten verbunden ist. Obwohl einige Zusammenhänge zwischen bestimmten Diäten und der Zusammensetzung der Mikro-

biota aufgedeckt wurden, bleibt die Ernährungsforschung in Bezug auf die intestinale Mikrobiota begrenzt und es bleibt viel Raum für weitere Untersuchungen, um ein tieferes Verständnis zu erlangen.

8. Literaturverzeichnis

- Carakostas , M., Curry, L., Boileau, A., & Brusick, D. (2008, Juli). Overview: the history, technical function and safety of rebaudioside A, a naturally occurring steviol glycoside, for use in food and beverages. *Food Chem Toxicol*, *46*, pp. 1-10. doi: 10.1016/j.fct.2008.05.003.
- Hugerth, L., & Andersson, A. (2017, September 4). Analysing Microbial Community Composition through Amplicon Sequencing: From Sampling to Hypothesis Testing. *Frontiers in Microbiology*, *8*, p. 1561. doi: 10.3389/fmicb.2017.01561.
- Ahmad , S., Friel , J., & Mackay, D. (2020, November 6). The Effects of Non-Nutritive Artificial Sweeteners, Aspartame and Sucralose, on the Gut Microbiome in Healthy Adults: Secondary Outcomes of a Randomized Double-Blinded Crossover Clinical Trial. *Nutrients*, *12*(11), p. 3408. doi: 10.3390/nu12113408.
- Ahrens, S. (2021, Oktober 10). *Schokolade: zuckerreduzierte Produkte bei Neueinführung 2021*. Retrieved 12 13, 2022, from <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1272274/umfrage/anteil-zuckerreduzierter-schokoladen-produkte/>
- Arnemann, J. (2019). 16S-rDNA-Sequenzierung. In T. Arndt, & A. Gressner (Eds.), *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik* (pp. 2196,2202. doi: 10.1007/978-3-662-48986-4_3636). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Le Paslier, D., Yamada, T., Mende, D. R., . . . Fern. (2011, April 20). Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, *473*(7346), pp. 174–180. doi: 10.1038/nature09944.
- Büttner, M., Gedek, B., Kaaden , O.-R., Mayr, A., Seidler, T., & Selbitz, H.-J. (2006). *Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre* (8 ed.). Stuttgart: MVS Medizinverlage Stuttgart .
- Berg, G., Rybakov, D., Fischer, D., Cernava, T., Champomier Vergès, M.-C., Charles, T., . . . Lima, N. (2020, Juni 30). Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*, *8*, pp. 103. doi: 10.1186/s40168-020-00875-0.
- Beule, A. (2018, März). Das Mikrobiom – die unplanbare Größe zukünftiger Therapien. *Laryngo-Rhino-Otologie*, *97*(S01), pp. 279-311. doi: 10.1055/s-0043-122301.
- BfR. (2014, Juli 1). www.bfr.bund.de. Retrieved Dezember 15, 2022, from Bewertung von Süßstoffen und Zuckeraustauschstoffen: https://www.bfr.bund.de/cm/343/bewertung_von_suessstoffen.pdf
- Biesalski , H. K., Grimm, P., & Nowitzki-Grimm, S. (2019). *Taschenatlas Ernährung* (8.Auflage ed.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Bischoff, S. (2019, April 17). Ernährung und Darmmikrobiom. *Der Gastroenterologe*, *14*(3), pp. 172-178. doi: 0.1007/s11377-019-0342-5.

- Blümle, A., Gechter, D., Nothacker, M., Schaefer, C., Motschall, E., Boeker, M., . . . Meerpohl, J. (2020, Dezember 14). Manual systematische Recherche für Evidenzsynthesen und Leitlinien. p. doi: 10.6094/UNIFR/174468.
- BLE. (2023). *BZL-Datenzentrum*. Retrieved Februar 17, 2023, from <https://www.bzl-datenzentrum.de/versorgungsbilanzen/zucker>
- BMEL. (2021, Mai). Deutschland, wie es isst · Der BMEL-Ernährungsreport 2021. Ostbevern: MKL Druck GmbH & Co. KG.
- BVL. (o.J.). *Gesetzliche Regelungen für die Verwendung von Zusatzstoffen*. Retrieved Februar 10, 2023, from https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/01_Lebensmittel/04_AntragstellerUnternehmen/04_Zusatzstoffe/lm_zusatzstoffe_Zulassung_node.html
- Candan , Ö., Umu, O., Oostindjer, M., Pope, P. B., Svihus, B., Egelanddal, B., . . . Diep , D. (2013, August 23). Potential applications of gut microbiota to control human physiology. *Antonie van Leeuwenhoek*, *104*(5), pp. 609-618. doi: 10.1007/s10482-013-0008-0.
- Canfora , E., Meex , R., Venema, K., & Blaak, E. (2019, Mai). Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nature Reviews. Endocrinology*, *15*(5), pp. 261-273. doi: 10.1038/s41574-019-0156-z.
- Chattopadhyay, S., Raychaudhuri, U., & Chakraborty, R. (2014, April 01). Artificial sweeteners – a review. *Journal of Food Science and Technology*, *51*(4), pp. 611-621. doi: 10.1007/s13197-011-0571-1.
- Clavel, T. (2016, Mai 14). Microbiome sequencing: challenges and opportunities for molecular medicine. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, *16*(7), pp. 795-805. doi: 10.1080/14737159.2016.1184574.
- Czarnecka, K., Pilarz, A., Rogut, A., Maj, P., Szymańska, J., Olejnik , Ł., & Szymański, P. (2021, Juni 7). Aspartame—True or False? Narrative Review of Safety Analysis of General Use in Products. *Nutrients*, *13*(6), p. 1957. doi: 10.3390/nu13061957.
- Derndorfer , E. (2012). *Lebensmittelsenorik* (4.Auflage ed.). Wien, Österreich : Facultas Verlag- und Buchhandels AG.
- Destatis. (2021, Juli). *“light”-Getränke im Trend: Produktion binnen zehn Jahren um 27 % gestiegen*. Retrieved Dezember 13, 2022, from Statistisches Bundesamt: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/Zahl-der-Woche/2021/PD21_28_p002.html
- Drake, R. L., Vogl, W., & Mitchell, A. W. (2007). *Gray’s Anatomie für Studenten* (1. Auflage ed.). (F. Paulsen, Ed., & F. Paulsen, Trans.) München, Deutschland : Elsevier GmbH.
- Ebermann , R., & Elmadfa , I. (2011). *Lehrbuch Lebensmittelchemie und Ernährung* (2.Auflage ed.). Wien , Österreich : Springer-Verlag/Wien.

- Eckburg, P., Bernstein, C., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., Gill, S., . . . Bik, E. (2005, Juni 10). Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science (New York, N.Y.)*, 308(5728), pp. 1635–1638. doi: 10.1126/science.1110591.
- EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food. (2013). Scientific Opinion on the safety of advantame for the proposed uses as a food additive. *EFSA Journal*, 11(7), p. 3301. doi: 10.2903/j.efsa.2013.3301.
- Eisenbrand, G., Schreier, P., & Hagen Meyer, A. (2006). *RÖMPP Lexikon Lebensmittelchemie* (2.Auflage ed.). Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag KG.
- Elsevier. (2022). *ScienceDirect*. Retrieved Dezember 15, 2022, from <https://www.elsevier.com/de-de/solutions/sciencedirect>
- Fan, Y., & Pederson, O. (2021, Januar). Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nature Reviews. Microbiology*, 19(1), pp. 55-71. doi: 10.1038/s41579-020-0433-9.
- Guo, Y., Zhu, X., Zeng, M., Qi, L., Tang, X., Wang, D., . . . Chen, D. (2021, Mai 27). A diet high in sugar and fat influences neurotransmitter metabolism and then affects brain function by altering the gut microbiota - PMC. pp. 328. doi: 10.1038/s41398-021-01443-2. Retrieved Dezember 15, 2022, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8160265/>
- Haller, D., & Hörmannspurger, G. (2015). Die intestinale Mikrobiota als externes „Organ“. In *Darmgesundheit und Mikrobiota: Ein Überblick über die Bedeutung der Darmbakterien für die Gesundheit* (pp. 13-18). Wiesbaden, Deutschland: Springer Fachmedien.
- Holcroft, S. (o.J.). *Library Guides: Framing your research question: PICO and its variations*. Retrieved Februar 24, 2023, from CQUniversity Australia Library : <https://libguides.library.cqu.edu.au/c.php?g=949210&p=6881572>
- Hopp, V. (2018). *Chemische Kreisläufe in der Natur* (2. Auflage ed.). Berlin, Deutschland: Springer-Verlag GmbH Deutschland.
- Huppelsberg, J., & Walter, K. (2009). *Kurzlehrbuch Physiologie* (3. Auflage ed.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Kim, Y., Unno, T., Kim, B.-Y., & Park, M.-S. (2020, Januar 01). Sex Differences in Gut Microbiota. *The World Journal of Men's Health*, 38(1), pp. 48-60. doi: 10.5534/wjmh.190009.
- Kuhnert, P. (2014). *Lexikon Lebensmittelzusatzstoffe* (4.Auflage ed.). Hamburg: B.Behr's Verlag GmbH & Co.KG.
- Ley, R., Peterson, D., & Gordon, J. (2006, Februar). Ecological and Evolutionary Forces Shaping Microbial Diversity in the Human Intestine. *Cell*, 124(4), pp. 837-848. doi: 10.1016/j.cell.2006.02.017.
- Lohaus, A. (2021). Schmecken und Riechen. In A. Lohaus, *Kindliche Kompetenzen: Was Eltern in den ersten Lebensjahren an ihrem Kind beobachten können* (pp. 79-82). Berlin, Heidelberg, Deutschland: Springer.

- Mackay, D., Friel, J., & Ahmad, S. (2020, November 6). The Effects of Non-Nutritive Artificial Sweeteners, Aspartame and Sucralose, on the Gut Microbiome in Healthy Adults: Secondary Outcomes of a Randomized Double-Blinded Crossover Clinical Trial. *Nutrients*, 12(11), p. 3408. doi: 10.3390/nu12113408.
- Madigan, M., Martinko, J., Stahl, D., & Clark, D. (2015). *Brock Mikrobiologie kompakt* (13. Auflage ed.). Hallbergmoos, Deutschland : Pearson Deutschland GmbH.
- Magnuson, B., Roberts, A., & Nestmann, E. (2017, August 01). Critical review of the current literature on the safety of sucralose. *Food and Chemical Toxicology*, 106, pp. 324-355. doi: 10.1016/j.fct.2017.05.047.
- Mariat, D., Firmesse, O., Leve, F., Guimarães, V., Sokol, H., Doré, J., . . . Furet, J.-P. (2009, Juni 9). The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiology*, 9, pp. 123. doi: 10.1186/1471-2180-9-123.
- Maschkowski, G., Lobitz, R., & Rempe, C. (2022, Oktober 26). *Süßungsmittel : Zusatzstoffe mit nahezu kalorienfreier Süßkraft*. Retrieved Dezember 10 , 2022, from <https://www.bzfe.de/lebensmittel/lebensmittelkunde/suessungsmittel/>
- Mehrholz, J. (2010, Juni). Wissenschaft erklärt: Evidenzstufen – Studien nach ihrer Qualität einordnen. *ergopraxis*, 3(6), pp. 14. doi: 10.1055/s-0030-1255425.
- Mitchell, H. (2006). *Sweeteners and Sugar Alternatives in Food Technology*. Oxford: Blackwell Publishing Ltd.
- Nabors, L. (2001). *Alternative sweeteners* (3.Auflage ed.). New York: M. Dekker.
- National Library of Medicine. (2022). *PubMed Overview*. Retrieved Dezember 15, 2022, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/>
- Nofre, C., & Tinti, J.-M. (2000, Mai 15). Neotame: discovery, properties, utility. *Food Chemistry*, 69(3), pp. 245-257. doi : 10.1016/S0308-8146(99)00254-X.
- Organization, W. H. (2015). *Guideline: sugars intake for adults and children*. Geneva.
- Otabea, A., Fujiedaa, T., Masuyamab, T., Ubukatab, K., & Lee, C. (2011, November). Advantame – An overview of the toxicity data. *Food and Chemical Toxicology*, 49(1), pp. 2-7. doi: 10.1016/j.fct.2011.06.046.
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., . . . Hróbjartsson. (2021, März 29). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, p. 71. doi: 10.1136/bmj.n71.
- Peteren, C., & Round, J. (2017, Juli). Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cellular Microbiology*, 16(7), pp. 1024-1033. doi: 10.1111/cmi.12308.
- Peterson, D., Frank, D., Pace, N., & Gordon, J. (2008, Juni 12). Metagenomic Approaches for Defining the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases. *Cell host & microbe*, 3(6), pp. 417–427. doi: 10.1016/j.chom.2008.05.001.

- Prada, M., Saraiva, M., Garrido, M., Teixeira, A., Lopes, D., Silva, D., & Rodrigues, D. (2022, Februar 2). Perceived Associations between Excessive Sugar Intake and Health Conditions. *Nutrients*, 14(3), p. 640. doi: 10.3390/nu14030640.
- Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., . . . Li, D. (2010, März 4). A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing. *Nature*, 464(7285), pp. 59-65. doi: 10.1038/nature08821.
- Ranjan, R., Rani, A., Metwally, A., McGee, H., & Perkins, D. (2016, Januar 22). Analysis of the microbiome: Advantages of whole genome shotgun versus 16S amplicon sequencing. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 469(4), pp. 967-977. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.12.083.
- Renwick, A., Thompson, J., O'Shaughnessy, M., & Walter, E. (2004, Mai 1). The metabolism of cyclamate to cyclohexylamine in humans during long-term administration. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 196(3), pp. 367-80. doi: 10.1016/j.taap.2004.01.013.
- Rosenplenter, K., & Nöhle, U. (2007). *Handbuch Süßungsmittel* (2.Auflage ed.). Hamburg: B.Behr's Verlag GmbH & Co.KG.
- Schmidt, R. F., Lang, F., & Heckmann, M. (2010). *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie* (31. Auflage ed.). Heidelberg, Deutschland: Springer Medizin Verlag.
- Schmidt-Weber, C. (2016). Immunologische Toleranz und ihre Mechanismen. In T. Biedermann, W. Heppt, H. Renz, & M. Röcken (Eds.), *Allergologie* (2. Auflage ed., pp. 113-125. doi: 10.1007/978-3-642-37203-2_11). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Schmucker, C., Nothacker, M., Rücker, G., Muche-Borowski, C., Kopp, I., & Meerpohl, J. (2016, Mai 04). Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung. *Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement*.
- Sekirov, I., Russell, S., Antunes, L., & Finlay, B. (2010, Juli). Gut Microbiota in Health and Disease. *Physiological Reviews*, 90(3), pp. 859-904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009.
- Serrano, J., Kathleen, R. S., Crouch, A. L., Sharma, V., Yi, F., Vargova, V., . . . Peterson. (2021, Januar 12). High-dose saccharin supplementation does not induce gut microbiota changes or glucose intolerance in healthy humans and mice. pp. 11. doi: 10.1186/s40168-020-00976-w.
- Shil, A., & Chichger, H. (2021, Mai 15). Artificial Sweeteners Negatively Regulate Pathogenic Characteristics of Two Model Gut Bacteria, *E. coli* and *E. faecalis*. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(10), p. 5228. doi: 10.3390/ijms22105228.
- Suez, J., Cohen, Y., Valdés-Mas, R., Mor, U., Dori-Bachash, M., Federici, S., . . . Fischbein, R. (2022, September 1). Personalized microbiome-driven effects of nonnutritive sweeteners on human glucose tolerance. *CellPress*, pp. 3307-3328. doi: 10.1016/j.cell.2022.07.016.

- Suez, J., Korem, T., Zeevi, D., Zilberman-Schapira, G., Thaiss, C. A., Maza, O., . . . Shapiro, H. (2014, Oktober 9). Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*, *514*(7521), pp. 181-186. doi: 10.1038/nature13793.
- Sylvetsky, A., & Rother, K. (2016, Oktober 01). Trends in the consumption of low-calorie sweeteners. *Physiology & Behavior*, *164*, pp. 446-450. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.03.030.
- Sylvetsky, A., & Rother, K. (2018, April). Non-nutritive Sweeteners in Weight Management and Chronic Disease: a review. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, *26*(4), pp. 635-640. doi: 10.1002/oby.22139.
- Sylvetsky, A., Yichen, J., Clark, E., Welsh, J., Rother, K., & Talegawkar, S. (2017, Januar 10). Consumption of Low-Calorie Sweeteners among Children and Adults in the United States. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, *117*(3), pp. 441-448. doi: 10.1016/j.jand.2016.11.004.
- Thomson , P., Santibañez , R., Aguirre , C., Galgani , J. E., & Garrido , D. (2019, Oktober 28). Short-term impact of sucralose consumption on the metabolic response and gut microbiome of healthy adults. *The British Journal of Nutrition*, *122*(8), pp. 856-862. doi: 10.1017/S0007114519001570.
- Tilg , H., Adolph , T., Gerner , R., & Moschen , A. (2018, Juni 11). The Intestinal Microbiota in Colorectal Cancer. *Cancer Cell*, *33*(6), pp. 954-964. doi: 10.1016/j.ccell.2018.03.004.
- Yamamoto , M., & Schiestl, R. (2014, September). Lymphoma Caused by Intestinal Microbiota. *11*(9), pp. 9038–9049. doi: 10.3390/ijerph110909038.

Anhang

Thomsen et al. (2019): Short-term impact of sucralose consumption on the metabolic response and gut microbiome of healthy adults

Problem / Patient	Intervention	Control	Outcome Variable	Results
<p>Die kurzfristige Wirkung von Sucralose-Konsum auf das Darm-Mikrobiom von „gesunden“ männlichen Freiwilligen</p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 34 → Drop-out: 4 • n = 30 wurden in die Analyse mit einbezogen • männliche Teilnehmer (Frauen wurden wegen möglicher menstruationszyklusbedingter Veränderungen ausgeschlossen) • Alter: 18 - 50 Jahren • BMI: 20 – 30 kg / m² 	<p>7 Tage Intervention:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sucralose (780 mg / d) 	<p>Parallele, doppelblinde, placebokontrollierte Studie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo: Calciumcarbonat (750 mg / d) 	<p>Stuhlproben wurden vor und nach der Intervention auf das Darm-Mikrobiom analysiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusammensetzung und biologische Vielfalt Darmmikrobioms • 16S-rRNA-Gensequenzierung von Stuhlproben 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Veränderung der Darm-Mikrobiota auf Stammebene • Zusammensetzung des Mikrobioms, bei beiden Interventionen durchgehend stabil • Hauptkomponentenanalyse zeigte, dass die meisten Probanden geringfügige Unterschiede in ihrer Mikrobiom-Zusammensetzung aufwiesen • Biologische Vielfalt: keine wesentlichen Veränderungen

Ahmad et al. (2020): The Effects of Non-Nutritive Artificial Sweeteners, Aspartame and Sucralose, on the Gut Microbiome in Healthy Adults: Secondary Outcomes of a Randomized Double-Blinded Crossover Clinical Trial

Problem / Patient	Intervention	Control	Outcome Variable	Results
<p>Die Wirkung des Konsums von Sucralose und Aspartam auf die Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota.</p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 19 <p>→Dropout 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • 17 Teilnehmer in Analyse eingeschlossen (10 Frauen, 7 Männer) • Alter: 18-45 Jahre • BMI: 20-25 kg / m² 	<p>2*14 Tage Intervention:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aspartam-Getränk: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1000ml Wasser, ○ 0,08g Zitronensäure, 0,037g reiner Zitronenextrakt, ○ 0,425g reines Aspartampulver →(14 % des ADI) • Sucralose-Getränk: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1000 ml Wasser, ○ 0,08 g Zitronensäure, 0,037 g reiner Zitronenextrakt ○ 0,136 g reines Sucralose-Pulver →(20 % des ADI) 	<p>Randomisierte, doppelblinde, Cross-over und klinisch kontrollierte Studie</p>	<p>Stuhlproben wurden vor und nach der Intervention auf das Darm-Mikrobiom analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota • Mittleren relativen Anteile der häufigsten Bakterientaxa • Gemeinschaftsstruktur • 16S-rRNA-Gensequenzierung von Stuhlproben 	<ul style="list-style-type: none"> • Mikrobiota-Gemeinschaftsstruktur: Keine offensichtlichen Unterschiede • Artenreichtum, Gleichmäßigkeit der Darm-Mikrobiota (Shannon-Index) in Kotproben: Keine Veränderung • Vor und nach den Behandlungen (in allen Gruppen): Relative Anteile der am häufigsten vorkommenden Bakterienstämme und Taxa auf Gattungsebene ähnlich, Intervention verursachte keine Unterschiede (p > 0,05)

Serrano et al. (2021): High-dose saccharin supplementation does not induce gut microbiota changes or glucose intolerance in healthy humans and mice

Problem / Patient	Intervention	Control	Outcome Variable	Results
<p>Die Auswirkungen von einer reinen Saccharin-Verbindung auf die Darm-Mikrobiota</p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 54 <p>→mangelnde Compliance = 8</p> <ul style="list-style-type: none"> • 46 Teilnehmer wurden in Analyse einbezogen • 14 Männer und 32 Frauen • Alter: 18 - 45 Jahre • BMI: $\leq 25 \text{ kg / m}^2$ 	<p>14 Tage Intervention:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Saccharin (400 mg / d) • Lactisol (670 mg / d) • Saccharin + Lactisol (400 mg / d + 670 mg / d) 	<p>Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Interventionsstudie</p> <p>Placebo: Zellfüllstoff (100 mg / d)</p>	<p>Stuhlproben wurden direkt vor und nach der Intervention, sowie zwei Wochen nach der Intervention analysiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alpha- und Beta-Diversität • Zusammensetzung der Bakteriellen Gemeinschaft auf jedem taxonomischen Rang • 16S-rRNA-Gensequenzierung von Stuhlproben 	<ul style="list-style-type: none"> • Mikrobielle Vielfalt oder Zusammensetzung auf irgendeiner taxonomischen Ebene: Keine Veränderungen durch die Intervention mit Saccharin festgestellt • Mikrobielle Alpha-Diversität: Keine Veränderung, als Reaktion auf eine Behandlung (prä-post) oder zwischen den Behandlungsgruppen • Bray-Curtis-Index (prä-post): Zwischen den Behandlungen ähnlich • Keine signifikanten Veränderungen in der relativen Häufigkeit einzelner Taxa.

Suez et al. (2022): Personalized microbiome-driven effects of nonnutritive sweeteners on human glucose tolerance

Problem / Patient	Intervention	Control	Outcome Variable	Result
<p>Die Auswirkungen einer kurzfristigen Supplementierung von vier verschiedenen Süßstoffen: Saccharin, Sucralose, Aspartam und Stevia, auf das Darmmikrobiom.</p> <ul style="list-style-type: none"> • n = 131 → Lost to Follow-Up = 7 → Ausgeschlossen wegen fehlender Daten = 4 • in Analyse eingeschlossen n = 120 • 65 % Frauen • Alter: 18-70 Jahre <p>BMI: 18 – 28 kg / m²</p>	<p>14 Tage Intervention:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aspartam (240 mg / d) • Saccharin (180 mg / d) • Sucralose (102 mg / d) • Stevia (180 mg / d) 	<p>Offene, mehrarmige, randomisierte, placebo-kontrollierte Studie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontrollgruppe 1: Placebo: Glukose (5 g / d) • Kontrollgruppe 2: Kein Placebo 	<p>Während der Baseline-, Expositions- und Follow-up-Phase wurden longitudinale Stuhlproben gesammelt.</p> <p>→ Shotgun-Metagenomsequenzierung</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Saccharin: signifikante Veränderung der intestinalen Mikrobiota → Zunahme der Anzahl von Bakterien der Gattung Bacteroides, Abnahme der Anzahl von Bakterien der Gattung Clostridium. • Sucralose: signifikante Veränderung der intestinalen Mikrobiota → Zunahme der Anzahl von Bakterien der Gattung Proteobacteria, Abnahme der Anzahl von Bakterien der Gattung Firmicutes • Aspartam: keine signifikanten Veränderungen • Stevia: bei verschiedenen Probanden unterschiedliche Auswirkungen.

Eidesstattliche Erklärung

„Ich versichere, dass ich vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommenen Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.“

Maike Kuhn, Hamburg, den 28.02.2023