

Hyperaktivität und Zusatzstoffe – gibt es einen Zusammenhang?

Stellungnahme Nr. 040/2007 des BfR vom 13. September 2007

Eine Studie der Universität Southampton, die im Auftrag der britischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (Food Standards Agency – FSA) durchgeführt wurde, beschäftigt sich mit dem möglichen Zusammenhang zwischen der Aufnahme bestimmter Lebensmittelzusatzstoffe (den Farbstoffen E 102, E 104, E 110, E 122, E 124, E 129 und dem Konservierungsstoff Natriumbenzoat E 211) und dem Auftreten des Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndroms (ADHS) bei Kindern.

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat die Ergebnisse dieser aktuellen britischen Studie bewertet und deren Relevanz für die Bewertung des gesundheitlichen Risikos der untersuchten Zusatzstoffe für Kinder geprüft. Aus Sicht des BfR ergeben sich aus der Studie zwar Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Aufnahme der untersuchten Zusatzstoffe und einer negativen Beeinflussung des Verhaltens von Kindern. Allerdings sind die beobachteten Effekte gering. Einen eindeutigen Beweis für einen kausalen Zusammenhang zwischen der Zusatzstoffaufnahme und den beobachteten Effekten liefert die Studie nicht. Aus den Ergebnissen kann für einen solchen kausalen Zusammenhang auch kein biologischer Mechanismus abgeleitet werden. Auch die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) nimmt diese Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang ernst und bezieht die Studienergebnisse in ihre derzeit laufende Neubewertung aller in der EU zugelassenen Lebensmittelfarbstoffe ein. Das BfR ist in diese Bewertung mit einbezogen.

Da Lebensmittelzusatzstoffe in der Zutatenliste aufgeführt werden müssen, können Verbraucher, wenn sie eine Aufnahme der untersuchten Stoffe vorsorglich ausschließen möchten, auf den Verzehr entsprechender Lebensmittel und Getränke verzichten.

1 Gegenstand der Bewertung

Die Universität Southampton hat Studienergebnisse über den möglichen Zusammenhang zwischen der Aufnahme bestimmter Lebensmittelzusatzstoffe und dem Auftreten des Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndroms (ADHS; Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD) bei Kindern publiziert (McCann et al. 2007). Die Studie wurde von der britischen Food Standards Agency (FSA) in Auftrag gegeben, nachdem sich die Ergebnisse einer zuvor durchgeführten ähnlichen Studie („Isle of Wight Study“, Bateman et al. 2004) aufgrund einiger Schwächen des Studiendesigns nicht eindeutig interpretieren ließen.

Das Britische Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment (COT), das bereits die „Isle of Wight Study“ kommentierte (COT June 2001), hat auch die Studie der Universität Southampton bewertet (COT September 2007) und den Studienbericht bereits vor Veröffentlichung der Ergebnisse ausführlich geprüft.

Die Stellungnahme des BfR basiert auf einer Publikation des Studiendesigns und der Untersuchungsergebnisse in The Lancet (McCann et al. 2007) und der Stellungnahme des COT, die im Internet veröffentlicht wurde.

2 Ergebnis

Die Ergebnisse dieser Studie der Universität Southampton liefern zusätzliche Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Aufnahme bestimmter Lebensmittelzusatzstoffe und einer erhöhten Hyperaktivität bei Kindern. Die beobachteten Effekte sind im Ver-

gleich zur normalen inter-individuellen Variation allerdings nur gering. Verhaltensänderungen traten nicht bei allen Kindern einer Gruppe auf und auch nicht durchgängig statistisch signifikant in allen Alters- und Zusatzstoffgruppen.

Einen eindeutigen Beweis für einen möglichen kausalen Zusammenhang zwischen der Zusatzstoffaufnahme und den beobachteten Effekten liefert die Studie nicht. Aus den Ergebnissen kann für einen solchen kausalen Zusammenhang auch kein biologischer Mechanismus abgeleitet werden.

Zusatzstoffe sind kennzeichnungspflichtig. Verbraucher haben somit die Möglichkeit, auf den Verzehr entsprechender Lebensmittel zu verzichten, wenn sie eine Aufnahme der betreffenden Zusatzstoffe sicherheitshalber vermeiden wollen.

3 Begründung

Nach Swanson et al., Eigenmann und Haenggeli gelten etwa 5 bis 10 % der Kinder als hyperaktiv. Dies wird in den meisten Fällen mit dem Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) in Verbindung gebracht (Swanson et al. 1998; Eigenmann and Haenggeli 2004). Zu den Faktoren, die als mögliche Ursache diskutiert werden, zählen genetische Aspekte (wie die Ausprägung von Polymorphismen bezüglich bestimmter Gene, die für Neurotransmitter codieren), aber auch Lebensmittelzusatzstoffe wie Phosphate, Konservierungs- und Farbstoffe. Über einen möglichen ursächlichen Zusammenhang wird seit vielen Jahren spekuliert. In den 1970er Jahren wurde eine zusatzstofffreie Diät zur Therapie vorgeschlagen (Feingold 1975). Seitdem sind einige widersprüchliche bzw. schwer interpretierbare Studien publiziert worden (z.B. Egger et al. 1992, Pollock and Warner 1990, Warner, 1993, Bateman et al. 2004), die kontrovers diskutiert wurden (Eigenmann and Haenggeli 2004, Stevenson et al. 2005). Weitere Studien, die ebenfalls keine eindeutige Schlussfolgerung zulassen, sind in Bateman et al. (2004) zitiert. Eigenmann und Haenggeli (2004) haben diese Studien kritisch kommentiert. Sie halten eine sorgfältige klinische Untersuchung der betroffenen Patienten für notwendig, stellen aber einen ursächlichen Zusammenhang mit Zusatzstoffen in Frage. Ein schlüssiger Beleg für eine auf Zusatzstoffe zurückzuführende Hyperaktivität wurde bislang nicht erbracht. Dies mag auch an methodischen Schwierigkeiten (wie der angemessenen Berücksichtigung einer Vielzahl von möglichen Einflussfaktoren auf das Verhalten sowie an fehlenden objektiven Beurteilungskriterien) und daraus resultierenden Unzulänglichkeiten der Studien liegen.

In der Studie der Universität Southampton (McCann et al. 2007) wurde eine frühere Stellungnahme des COT bezüglich methodischer Schwächen der zuvor durchgeführten Isle-of-Wight-Studie (Bateman et al. 2004) weitgehend berücksichtigt.

Die Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie wurde mit 153 Kindern im Alter von 3 Jahren und 144 Kindern im Alter von 8 bis 9 Jahren durchgeführt. Die Auswahl aus Vorschuleinrichtungen und Schulen wurde so getroffen, dass bereits zu Studienbeginn ein breiter Bereich bezüglich des Verhaltens der Kinder von „normal“ bis hochgradig hyperaktiv repräsentiert war.

Die teilnehmenden Familien waren unterwiesen, Lebensmittel, die die in der Studie untersuchten Zusatzstoffe enthielten, während der Studiendauer zu vermeiden, so dass die Aufnahme dieser Zusatzstoffe nur durch den Verzehr entsprechend hergestellter Fruchtsäfte, denen bestimmte Zusatzstoffe zugesetzt waren, unter definierten Bedingungen (hinsichtlich Menge, Zeitpunkt und Dauer) erfolgte.

Die Kinder erhielten über einen Zeitraum von dreimal sieben Tagen eine von zwei Zusatzstoff-Mischungen (Mix A oder Mix B) bzw. Plazebo. Mix A enthielt die Farbstoffe Tartrazin (E102), Cochenillerot A (E124), Gelborange S (E110) und Azorubin (E122) sowie den Konservierungsstoff Natriumbenzoat (E211). Dieser Mix entsprach der zuvor in der Isle-of-Wight-Studie verwendeten Zusatzstoffmischung. Mix B enthielt die Farbstoffe Chinolingelb (E104), Allurarot (E129), Gelborange S (E110) und Azorubin (E122) sowie den Konservierungsstoff Natriumbenzoat (E211). Er sollte hinsichtlich Zusammensetzung und Dosierung eher die derzeitigen Verzehrsgewohnheiten widerspiegeln.

Die Gesamtmenge an Farbstoff betrug in Mix A für die dreijährigen Kinder 20 mg/Tag, für die älteren Kinder 25 mg/Tag. In Mix B betrug die Gesamtmenge an Farbstoff für die dreijährigen Kinder 30 mg/Tag, für die älteren Kinder 62,5 mg/Tag. Die Dosis an Natriumbenzoat betrug in beiden Mischungen (Mix A und B) für beide Altersgruppen jeweils 45 mg/Tag.

Die Test-Phase der Studie dauerte sechs Wochen. Das Design war wie folgt:

Woche	1	2	3	4	5	6
Inhalt des Getränks	Plazebo	Mix A oder Mix B oder Plazebo	Plazebo	Mix A oder Mix B oder Plazebo	Plazebo	Mix A oder Mix B oder Plazebo

Die Zuteilung der Zusatzstoffmischungen bzw. Plazebos in den Wochen 2, 4 und 6 erfolgte nach dem Zufallsprinzip. Die Kinder erhielten ein Getränk pro Tag, das sie zu Hause trinken sollten, was von den Eltern kontrolliert wurde.

Das Verhalten der Kinder wurde in jeder Woche untersucht, es wurden aber nur die Ergebnisse der Wochen 2, 4 und 6, in denen sie zusatzstoffhaltige Getränke verzehren konnten, in die Auswertung einbezogen. Das Verhalten der Kinder wurde auf dreifache (bzw. für die älteren Kinder auf vierfache) Weise anhand vorgegebener Kriterien beurteilt. Beurteilt wurde das Verhalten von den Eltern zu Hause, von den Lehrern bzw. Erziehern im Klassen- bzw. Vorschulraum und dort auch von speziell geschulten externen Fachleuten. Die Gruppe der acht- bis neunjährigen Kinder wurde zusätzlich einem Computer-gestützten Aufmerksamkeitstest unterzogen.

Die numerischen Ergebnisse der verschiedenen Beurteilungen (Eltern, Lehrer, externe Fachleute, Computertest) wurden zu einem gemeinsamen Parameter kombiniert („Global Hyperactivity Aggregate (GHA)“).

Die Ergebnisse wurden für die jeweils gesamte Kindergruppe ausgewertet und zusätzlich für die jeweiligen Gruppen von Kindern, die mindestens 85 % der Getränke verzehrt hatten. Außerdem wurden die Messparameter jeweils einzeln, also nicht als GHA, ausgewertet.

Bei der statistischen Auswertung wurden mögliche Störfaktoren berücksichtigt (z.B. Geschlecht und Basis-GHA).

Für Mix A zeigte sich bei der Auswertung der gesamten Kohorte ein statistisch signifikanter Effekt nur bei den dreijährigen Kindern, aber nicht bei den älteren. Die Auswertung der Ergebnisse der Kinder, die mindestens 85 % der Getränke konsumiert hatten, ergab statistische Signifikanz bei den dreijährigen Kindern und bei den Älteren.

Für Mix B zeigte sich bei der Auswertung der gesamten Kohorte ein statistisch signifikanter Effekt ebenfalls nur bei einer Altersgruppe, diesmal aber bei den acht- bis neunjährigen Kindern und nicht bei den jüngeren. Die Auswertung der Ergebnisse der Kinder, die mindestens

85 % der Getränke konsumiert hatten, ergab statistische Signifikanz (anders als beim Mix A) nur in der Altersgruppe der acht- bis neunjährigen Kinder.

Wenn die aus der Beurteilung der Eltern, Lehrer und externen Fachleute und aus dem Computertest resultierenden Maßzahlen für die Hyperaktivität jeweils einzeln, also nicht als GHA, ausgewertet wurden, waren nur die Ergebnisse statistisch signifikant, die die Eltern für Mix A bei den dreijährigen Kindern und für Mix B bei den älteren Kindern registriert hatten. Alle anderen Ergebnisse (Auswertungen der Lehrer und der externen Fachleute sowie die Ergebnisse des Computertests) waren nicht statistisch signifikant. Wenngleich die Effekte auch in die gleiche Richtung gingen, so waren sie doch sehr gering.

Bezüglich der Parameter Geschlecht, früherem Hyperaktivitäts-Level, Zusatzstoffgehalt der vor Studienbeginn verzehrten Lebensmittel, Bildung und sozialer Status der Eltern wurde kein statistisch signifikanter Effekt beobachtet.

Zusätzlich wurde der genetische Status bezüglich verschiedener Neurotransmitter-Systeme untersucht und entsprechend ausgewertet. Die Ergebnisse sollen laut McCann et al. (2007) zu einem späteren Zeitpunkt separat veröffentlicht werden. Das COT, dem offenbar der komplette Studienbericht vorlag, führt in seiner Stellungnahme (September 2007) aus, dass zumindest hinsichtlich zweier genetischer Parameter ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten von Hyperaktivität (GHA) bestand: in beiden Altersgruppen bei den Kindern, die mindestens 85 % von Mix A konsumiert hatten, und bei der Gruppe der acht- bis neunjährigen Kinder, die mindestens 85 % von Mix B konsumiert hatten. Insofern können genetische Ursachen nicht ganz ausgeschlossen werden. Das COT hat allerdings angemerkt, dass auch im bislang nicht bewiesenen Fall eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen genetischer Disposition und Hyperaktivität die beobachteten Effekte zu gering sind, als dass auf ihrer Basis Risikogruppen identifiziert werden könnten.

Im Folgenden werden die Anmerkungen und Schlussfolgerungen des COT zusammengefasst:

Das COT würdigt in seiner Stellungnahme das im Vergleich zur Isle-of-Wight-Studie bessere methodische Design der Untersuchungen der Universität Southampton über den möglichen Zusammenhang zwischen der Aufnahme bestimmter Lebensmittelzusatzstoffe und dem Auftreten von ADHS. Dennoch werden auch in dieser Studie gewisse Schwächen bezüglich Studiendesign und Auswertung identifiziert. So war die Tageszeit, zu der die Kinder die Getränke verzehrten, nicht vorgegeben, so dass der zeitliche Abstand zwischen Zusatzstoffaufnahme und Beurteilung des Verhaltens variierte. Bei kurzfristigen Effekten kann sich das auf das Ergebnis auswirken. Außerdem wurde das Körpergewicht der Kinder nicht registriert, so dass die Dosis nicht entsprechend angepasst werden konnte. Eine Einbeziehung der Verhaltensbeurteilung aus den jeweiligen Plazebo-Phasen (Wochen 1, 3 und 5) hätte Aussagen zur intra-individuellen Variabilität ermöglicht.

Die beobachteten Effekte bezüglich der Hyperaktivität der untersuchten Kinder waren nicht durchgängig in beiden Altersgruppen und beiden Zusatzstoffgruppen (Mix A und B) statistisch signifikant. Wenngleich das Verhalten (gemessen als GHA) nur geringfügig verändert und dies auch nur teilweise statistisch signifikant war, so wurde ein geringfügig verändertes Verhalten doch in allen Gruppen, die Zusatzstoffe erhielten, beobachtet. Daraus lässt sich aber nicht zwangsläufig schlussfolgern, dass die Zusatzstoffmischungen zu erhöhter Hyperaktivität führen.

Die Ergebnisse der Studie der Universität Southampton stimmen mit den Ergebnissen der Isle-of-Wight-Studie weitgehend überein, wenngleich die in der Studie der Universität Southampton gemessenen Effekte auch geringer ausfielen.

Die ununterbrochene Expositionsdauer betrug in der Studie der Universität Southampton sieben Tage. Nach Meinung des COT lässt sich nicht vorhersagen, ob eine längere Exposition zu einer Verstärkung oder Verminderung der Effekte führen würde. Unter der Voraussetzung, dass ein kausaler Zusammenhang besteht, könnten die beobachteten Effekte klinisch relevant sein. Von Bedeutung wäre in diesem Zusammenhang auch die Frage, ob die Effekte nur kurzfristig oder anhaltend sind, was sich mit der vorliegenden Studie nicht beantworten lässt. Kurzfristige Effekte hätten geringere gesundheitliche Bedeutung als anhaltende Effekte.

Aus den Ergebnissen der Studie der Universität Southampton lässt sich kein biologischer Mechanismus für einen möglichen kausalen Zusammenhang zwischen der Aufnahme der betreffenden Zusatzstoffe und dem Auftreten von Hyperaktivität ableiten. Nach Auffassung des COT bleiben ohne deutliche Anhaltspunkte für einen zugrundeliegenden biologischen Mechanismus Zweifel an einem kausalen Zusammenhang. Das COT hat in seiner Stellungnahme darauf hingewiesen, dass nicht ganz auszuschließen sei, dass die beobachteten Effekte zufällig zustande kamen, auch wenn sie in einigen Gruppen statistisch signifikant waren.

Das COT wertet die Ergebnisse der Studie der Universität Southampton als zusätzliche Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Aufnahme bestimmter Mischungen von künstlichen Farbstoffen mit dem Konservierungsstoff Natriumbenzoat und einer erhöhten Hyperaktivität bei Kindern. Sofern ein kausaler Zusammenhang gegeben ist, könnte das für einzelne Kinder von Bedeutung sein, insbesondere für solche, die ohnehin schon deutlich hyperaktiv sind. Das COT betont allerdings, dass die mittleren Levels der beobachteten Hyperaktivität nur gering sind im Vergleich zur normalen inter-individuellen Variation und dass Verhaltensänderungen nicht bei allen Kindern einer Gruppe, nicht einheitlich in allen Altersgruppen und nicht gleichmäßig bei der Zufuhr aller Zusatzstoffgruppen auftraten. Deshalb sei es nicht möglich, weitergehende Schlussfolgerungen zu ziehen. Ebenso sei es nicht möglich, die Ergebnisse auf andere Zusatzstoffe zu extrapolieren.

Das COT hatte Gelegenheit, den Studienbericht bereits vor Veröffentlichung der Ergebnisse ausführlich zu prüfen. Das BfR stimmt nach kurzfristiger Prüfung der Publikation von McCann et al. (2007) mit den Schlussfolgerungen der COT-Stellungnahme, die zeitgleich mit der Publikation von McCann et al. (2007) im Internet veröffentlicht wurde, überein.

4 Referenzen

COT June 2001

<http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/tox200707annex1.pdf>

COT September 2007

<http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/committee/colpreschil.pdf>

Bateman B, Warner JO, Hutchinson E, Dean T, Rowlandson P, Gant C, Grundy J, Fitzgerald C, Stevenson J (2004) The effects of a double blind, placebo controlled, artificial food colourings and benzoate preservative challenge on hyperactivity in a general population sample of preschool children. *Archives of Disease in Childhood* 89: 506-511.

Egger J, Stolla A, McEwen L (1992) Controlled trial of hypersensitisation in children with food-induced hyperkinetic syndrome. *Lancet* 339: 1150-1153.

Eigenmann PA, Haenggeli CA (2004) Food colourings and preservatives – allergy and hyperactivity. *Lancet* 364: 823-824.

Feingold BF (1975) Hyperkinesis and learning disabilities linked to artificial food flavors and colors. *American Journal of Nursing* 75 (5): 797-803.

McCann, D., Barrett, A., Cooper, A., Crumpler, D., Dalen, L., Grimshaw, K., Kitchin, E., Lock, K., Porteous, L., Prince, E., Sonuga-Barke, E., Warner, J.O., Stevenson, J. (2007) Food additives and hyperactive behaviour in 3 and 8/9 year old children in the community. *The Lancet*, 6 September 2007, DOI:10.1016/S0140-6736(07)61306-3

Pollock I, Warner JO (1990) Effect of artificial food colours on childhood behaviour. *Archives of Disease in Childhood* 65: 74-77.

Stevenson J, Bateman B, Warner JO (2005) Rejoinder to Eigenmann PA, Haenggeli CA, Food colourings and preservatives – allergy and hyperactivity (*Lancet* 2004; 364:823-4) and an erratum. *Archives of Disease in Childhood* 90 (8): 875.

Swanson, J. M., Sergeant, J., Taylor, E., Sonuga-Barke, E., Jensen, P.S., Cantwell, D. (1998) Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Hyperkinetic Disorder. *The Lancet*, 351, 429-433.

Warner JO (1993) Food and behaviour: allergy, intolerance or aversion. *Pediatric Allergy and Immunology* 4: 112-116.