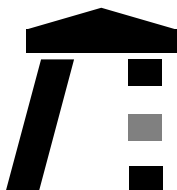


**Stellungnahme zur potentiellen Beteiligung
einer oralen Glutamat-Aufnahme
an chronischen neurodegenerativen
Erkrankungen**

Endfassung vom

8. April 2005



*Technische Universität Kaiserslautern, FB Chemie
Lebensmittelchemie und Umwelttoxikologie
Erwin-Schrödinger Straße 52
67663 Kaiserslautern*

Die DFG-Senatskommission zur Beurteilung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Lebensmitteln (SKLM) hat die potentielle Beteiligung einer oralen Glutamat-Aufnahme an chronischen neurodegenerativen Erkrankungen unter Hinzuziehung externer Sachverständiger beraten und dabei Daten zu Gehalten in Lebensmitteln, Exposition, Kinetik und Neurotoxizität ausgewertet. Die SKLM hat am 8. April 2005 folgenden Beschluss gefasst:

Stellungnahme zur potentiellen Beteiligung einer oralen Glutamat-Aufnahme an chronischen neurodegenerativen Erkrankungen

1. Einleitung

Glutaminsäure und ihre Salze, die Glutamate, kommen sowohl natürlich als auch als Zusatzstoffe zur Geschmacksverstärkung in Lebensmitteln vor. In Öffentlichkeit und Wissenschaft wurde gelegentlich ein möglicher Zusammenhang zwischen einem erhöhten Glutamat-Verzehr und chronischen neurodegenerativen Erkrankungen u.a. Morbus Alzheimer und Parkinson sowie Multiple Sklerose diskutiert. Die SKLM wurde gebeten, die Sicherheit von Glutamat, insbesondere des als Geschmacksverstärker verwendeten Mono-Natrium-Glutamat (MSG), hinsichtlich einer möglichen Neurotoxizität, erneut zu bewerten.¹

2. Vorkommen und natürliche Gehalte in Lebensmitteln

Glutaminsäure ist natürlicherweise in praktisch allen Lebensmitteln enthalten (Tabelle 1). Als Aminosäure ist sie Bestandteil der meisten Proteine und kommt in tierischen Proteinen mit bis zu etwa 20% sowie in pflanzlichen Proteinen mit bis zu etwa 40% vor. Proteinreiche Lebensmittel wie Fleisch und Fisch enthalten im Allgemeinen große Mengen gebundenes und relativ geringe Mengen freies Glutamat. In verschiedenen Gemüsesorten dagegen sind vergleichsweise hohe Gehalte an freiem Glutamat enthalten. Der Gehalt an freiem Glutamat in Frauenmilch liegt mit ca. 15-30 mg/100 ml etwa 10-fach über dem in Kuhmilch (Carratu et al., 2003; Sarwar et al., 1998).

¹ Die in der Öffentlichkeit viel diskutierte Auslösung von Überempfindlichkeitsreaktionen durch Verzehr Glutamat-haltiger Speisen (China-Restaurant Syndrom) ist nicht Gegenstand dieser Stellungnahme.

Tabelle 1: Typische Gehalte an natürlich vorkommendem Glutamat in Lebensmitteln
(FSANZ, 2003)

Lebensmittel	Peptid-gebundenes Glutamat (mg/100 g)	Freies Glutamat (mg/100 g)
Kuhmilch	819	2
Frauenmilch	229	22
Eier	1583	23
Rindfleisch	2846	33
Lachs	2216	20
Erbsen	5583	200
Möhren	218	33
Spinat	289	39
Kartoffeln	280	180
Tomaten	238	140

3. Verwendung und Gehalte in verarbeiteten Lebensmitteln

Freies, d.h. nicht in Protein gebundenes Glutamat wird wegen seiner geschmacksverstärkenden Eigenschaften („umami“) als Salz, z.B. Mono-Natrium-Glutamat (MSG), oder in hydrolysiertem Pflanzenprotein Lebensmitteln zugesetzt.

In der EU sind Glutaminsäure und Glutamate gemäß RL Nr. 95/2/EG als Lebensmittelzusatzstoffe zugelassen (E 620 - 625), und zwar für Lebensmittel im Allgemeinen bis zu 10 g/kg in der Summe bzw. für Würzmittel gemäß dem Prinzip „quantum satis“. Verschiedene verarbeitete Lebensmittel wie Würzen und Saucen sowie mit Glutamat zubereitete Restaurant-Gerichte können beachtliche Gehalte (siehe Tabelle 2) an freiem Glutamat aufweisen, sowohl aus natürlichen Quellen als auch durch Zusatz von Glutamaten.

Tabelle 2: Angaben zu Gehalten an freiem Glutamat in Würzmitteln, Saucen und Restaurant-Gerichten

Lebensmittel	Gehalt (g/100 g)	Literatur
Hydrolysiertes Pflanzenprotein (USA)	ca. 8	
Typische damit gewürzte Mahlzeit	ca. 0,05	FASEB, 1995
Würzen und Saucen	0,02-1,9	FSANZ, 2003
Sojasauce	0,4-1,3	FSANZ, 2003
Parmesankäse	1,2	FSANZ, 2003
Essen im Restaurant	<0,01-0,71	FSANZ, 2003
Chinesisches Essen	<0,01-1,5	FSANZ, 2003

4. Exposition

Die Exposition des Menschen resultiert im Wesentlichen aus dem Verzehr proteinhaltiger Lebensmittel sowie von Lebensmitteln mit hohen Gehalten an freiem Glutamat, welches in diesen natürlicherweise oder als Zusatzstoff in Form von Glutamaten bzw. hydrolysiertem Protein vorhanden ist. Gebundenes Glutamat wird während des Verdauungsprozesses freigesetzt und ist dann nicht mehr von freiem Glutamat unterscheidbar.

In europäischen Ländern wird die aus zugesetztem Glutamat stammende durchschnittliche tägliche Aufnahme auf 0,3-0,6 g/Tag, d.h. 5-10 mg/kg KG/Tag bei 60 kg Körpergewicht geschätzt (Biesalski et al, 1997). Abschätzungen für das Vereinigte Königreich zufolge beläuft sich der Durchschnittsverzehr auf 0,6 g MSG/Tag bzw. der Extremverzehr (97.5th Percentile) auf bis zu 2,3 g MSG/Tag (Rhodes et al., 1991). Der Durchschnittsverzehr an MSG in den USA wurde auf 0,55 g/Tag geschätzt (National Academy of Sciences, 1979). Mit einer stark gewürzten Restaurant-Mahlzeit können 5 g MSG entsprechend ca. 83 mg/kg KG (60 kg KG) aufgenommen werden (Yang et al., 1997).

In asiatischen Ländern wird die Exposition auf durchschnittlich 1,2-1,7 g zugesetztes Glutamat/Tag, mit einem 97,5ten Perzentil von ca. 4 g/Tag geschätzt (Biesalski et al., 1997).

Im Vergleich dazu wird die Glutamat-Gesamtaufnahme bei normaler Mischkost mit 10-20 g /Tag, davon ca. 1 g freies Glutamat angenommen (Biesalski, 1998). In den USA wurde die mittlere Gesamtaufnahme aus Lebensmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln auf 15-16 g/Tag und die höchste Aufnahme (Männer 31-50 Jahre; 99th Perzentile) auf 33-34 g/Tag geschätzt (National Academy of Sciences, 2002).

Für gestillte Säuglinge resultiert mit ca. 36 mg freiem Glutamat/kg KG/Tag und ca. 360 mg Protein-gebundenem Glutamat/kg KG/Tag die höchste Glutamat-Gesamtaufnahme bezogen auf das Körpergewicht (WHO, 1988).

Weitere Angaben zu Gehalten an freiem Glutamat in verarbeiteten Lebensmitteln sowie zum Umfang der Verwendung von Glutamat als Zusatzstoff und der sich hieraus ergebenden Exposition liegen der Kommission derzeit nicht vor.

5. Metabolismus und Kinetik

5.1. Die Rolle von Glutamat im Intermediär-Stoffwechsel

Glutamat nimmt eine zentrale Position im menschlichen Intermediär-Stoffwechsel ein. Es dient als Substrat für die Protein- und Glutathion-Synthese, ist Aminogruppen-Donator bei der Synthese anderer Aminosäuren durch Transaminierung und ist an der Regulation des Harnstoffzyklus beteiligt. Ferner ist Glutamat ein Vorläufer von Glutamin. Diese durch Glutamin-Synthetase katalysierte Reaktion hat eine zentrale Funktion im Aminosäurenstoffwechsel. Sie dient der Umwandlung von freiem Ammonium in Glutamin zum Transport im Blut. Glutamat fungiert als exzitatorischer Neurotransmitter im Zentralnervensystem (ZNS) und ist Vorläufer des Neurotransmitters γ -Aminobuttersäure (GABA). Glutamat hat eine wesentliche Rolle für die Entwicklung des Nervensystems. Für bestimmte Gewebe, insbesondere den Darm (Mucosa) stellt Glutamat eine wesentliche Energiequelle dar.

5. 2. Faktoren, die Kinetik und Plasmaspiegel beeinflussen

Die Kinetik der Glutamat-Aufnahme hängt stark davon ab, ob die Verbindung frei oder in Protein gebunden verzehrt wird, sowie auch von der Anwesenheit anderer Lebensmittel-Komponenten. In Protein gebundene Glutaminsäure wird erst nach enzymatischer Hydrolyse und daher langsamer resorbiert. Verabreichung von MSG in Wasser führte bei verschiedenen Tierarten zu höheren Plasma-Spiegeln und einer kürzeren Zeitspanne bis zum Erreichen des Maximalwertes als die Verabreichung im Futter. Bei simultaner Verabreichung verdaulicher Kohlenhydrate erfolgt aufgrund der Steigerung des Glutamat-Katabolismus ein geringerer Anstieg des Plasma-Spiegels. Die Verabreichung von MSG im Futter (ad libitum) führt im Vergleich zur Schlundsondierung nur zu geringen Anstiegen der Plasma-Spiegel.

Darüber hinaus gibt es Alters- und Spezies-Unterschiede. Nach Verabreichung einer Standard-Dosis war der Anstieg der Plasmaspiegel am niedrigsten bei adulten Affen und am höchsten bei Mäusen. Bei jungen Mäusen und Ratten wurden höhere Werte erreicht als bei adulten Tieren, bei Meerschweinchen waren die Verhältnisse umgekehrt. Kleinkinder, einschließlich Frühgeborene, können oral zugeführtes Glutamat ebenso effizient metabolisieren wie Erwachsene, so dass kein erhöhtes Risiko durch einen stärkeren Anstieg des Glutamat-Plasmaspiegels abgeleitet werden kann (WHO, 1988).

Die Plazenta gilt als eine effektive metabolische Barriere für Glutamat. Nach Verabreichung sehr hoher Glutamat-Dosen an trächtige Ratten (8 g/kg KG oral) und Affen (Infusion von 1 g MSG/Stunde) wurde trotz eines 10-20fachen Anstiegs der Plasmaspiegel bei den Muttertieren kein Anstieg bei den Feten festgestellt (Walker und Lupien, 2000). An trächtigen Schafen wurde gezeigt, dass die fetale Leber Glutamat produziert und in den fetalen Kreislauf entlässt, aus welchem ein Großteil durch die Plazenta entfernt wird (Battaglia, 2000). Auch die menschliche Plazenta eliminiert Glutamat aus dem fetalen Kreislauf, während sie Glutamin in großen Mengen zur Verfügung stellt (FSANZ, 2003).

Der normale Plasmaspiegel an freiem Glutamat beim Menschen wird im Bereich zwischen 30 und 60 $\mu\text{mol/L}$ bzw. 4,4-8,8 mg/L (FSANZ, 2003) angegeben.

In einer Untersuchung wurde ein mittlerer freier Glutamat-Plasmaspiegel nach mehrstündigem Fasten von ca. 40 $\mu\text{mol/L}$ gemessen. Nach Verzehr einer protein-reichen

Mahlzeit (1 g Protein/kg KG/Tag) war ein transienter Anstieg des mittleren maximalen Plasmaspiegels auf etwa 90 $\mu\text{mol/L}$ zu verzeichnen. Wurde der Mahlzeit zusätzlich MSG in einer Menge zugesetzt, die einer Dosis von 34 mg/kg KG , d.h. etwa der dreifachen Dosis der durchschnittlichen täglichen Aufnahme aus zugesetztem Glutamat in Europa und den USA, entspricht, trat kein weiterer Anstieg auf (Stegink et al., 1982).

Bei einer Dosis von 150 mg MSG/kg KG, annähernd der doppelten Menge einer stark gewürzten Restaurant-Mahlzeit entsprechend, trat ein höherer Anstieg auf als bei proteinreicher Kontrollmahlzeit (siehe oben) ohne Glutamatzusatz. Die Plasmaspiegel stiegen von etwa 50 auf etwa 120 $\mu\text{mol/L}$ bei proteinreicher Kontrollmahlzeit ohne Glutamat-Zusatz und erreichten etwa 200 $\mu\text{mol/L}$ mit zugesetztem Glutamat (Stegink et al., 1983a). Nach Verabreichung von 150 mg MSG/kg KG in einer typischen chinesischen Mahlzeit an taiwanesischen Erwachsene zeigte sich ein transienter Anstieg des mittleren Plasma-Spiegels auf etwa das 1,3fache des Basiswertes von 95 auf 125 $\mu\text{mol/L}$ (Tung u. Tung, 1980). Nach Verabreichung von 150 mg MSG/kg KG in einer flüssigen Formula-Mahlzeit, entsprechend einer Kohlenhydrat-Gabe von 1,1 g/kg KG, stieg der Glutamat-Plasmaspiegel von ca. 35 $\mu\text{mol/L}$ auf ca. 70 $\mu\text{mol/L}$ (Stegink et al., 1983b).

Im Vergleich dazu war jedoch nach Aufnahme von 150 mg MSG/kg KG in Wasser ein schnellerer und stärkerer Anstieg der Plasma-Konzentration, nämlich von ca. 40 auf 600 $\mu\text{mol/L}$ zu beobachten (Stegink et al., 1983b). Eine weitere Untersuchung bei der gleichen Dosis von 150 mg/kg KG in Wasser zeigte einen ähnlichen Anstieg des mittleren Plasmaspiegels von ca. 60 $\mu\text{mol/L}$ auf 440 $\mu\text{mol/L}$ (Graham et al., 2000).

Eine Zusammenfassung dieser Daten zu MSG-Plasmaspiegeln des Menschen findet sich im Anhang.

Das Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) gelangte zu der Einschätzung, dass die Verabreichung in Lebensmitteln, die metabolisierbare Kohlenhydrate enthalten, den Anstieg der Plasma-Spiegel bei Dosen bis zu 150 mg MSG/kg KG (9 g/60 kg Person) im Vergleich zur Aufnahme ohne metabolisierbare Kohlenhydrate bedeutend abmildert (WHO, 1988).

Beim Menschen wurde bei Plasma-Konzentrationen von 0,8-1,0 mmol/L (12-15 mg/100 ml) bei 50% der Testpersonen Übelkeit und Erbrechen ausgelöst. Diese

Plasma-Spiegel wurden nach intravenöser Verabreichung einer Dosis von 100 mg/kg KG erreicht.

6. Neurotoxizität

6.1. Endogenes Glutamat

Glutamat ist im zentralen Nervensystem (ZNS) der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter. Glutamat ist in Lern- und Gedächtnisprozesse involviert, was sich darin widerspiegelt, dass Glutamatrezeptoren im Hippocampus in der höchsten Dichte vorliegen. Nach der Freisetzung diffundiert Glutamat in weniger als einer Millisekunde über den 15-30 nm breiten synaptischen Spalt, bindet an spezifische Glutamatrezeptoren (GluR) und aktiviert das postsynaptische Neuron. Die Beendigung der glutamatergen Transmission erfolgt vor allem über neuronale und gliale Glutamattransporter, die exzitatorischen Aminosäuretransporter (EAAT) 1-5. Diese Transporter sind entscheidend für den Abtransport von Glutamat zurück in das neuronale oder gliale Zytoplasma. In beiden Zelltypen gelangt Glutamat in den Aminosäurepool, der frei im Zytoplasma vorliegt. Wird in der Gliazelle die physiologische Konzentration überschritten, wird Glutamat in Glutamin überführt bzw. bei Unterschreiten daraus regeneriert. Im Neuron pumpt der vesikuläre Transporter Glutamat aus dem Cytosol in die Vesikel. Bei Überschreiten der physiologischen Konzentration im Aminosäurepool kann auch im Neuron Glutamin gebildet werden.

In bestimmten Fällen kann der Glutamatgehalt im neuronalen Zytosol ansteigen und eine Umkehrung der Transportrichtung der EAATs bewirken. Dies ist z.B. bei einem Schlaganfall möglich. Aufgrund des Sauerstoffmangels durch Gefäßverschluss fallen innerhalb kurzer Zeit sämtliche ATP-abhängigen Prozesse aus und es kommt zu einem Anstieg der Glutamatkonzentration. In erster Linie versucht die Zelle dies durch einen Abtransport über die EAATs auszugleichen. Übersteigt dann das extrazelluläre Glutamat einen eng definierten Konzentrationsbereich, kommt es zur exzitotoxischen Schädigung. Als Exzitotoxizität wird die Schädigung von Neuronen durch toxische Konzentrationen von exzitatorischen Neurotransmittern wie Glutaminsäure oder Asparaginsäure bezeichnet. Sie beruht auf einer exzessiven Stimulation von NMDA-Rezeptoren (N-Methyl-D-aspartat) und der damit ausgelösten Öffnung von Ca^{2+} Kanälen. Der erhöhte cytosolische Ca^{2+} Gehalt führt zum Zelltod. Beim Schlaganfall

erfolgt zudem aufgrund der gestörten Na/K-ATPasen ein massiver Wassereinstrom, der letztendlich zur Zerstörung der Zelle und zur Freisetzung des gesamten Glutamareservoirs führt. Aufgrund der hohen Rezeptordichte ist der Hippocampus bei endogener Glutamatfreisetzung empfindlicher als andere Hirnregionen.

Erhöhte **endogene** Glutamatkonzentrationen werden mit langsam fortschreitenden neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer-Demenz, Multipler Sklerose (MS), Morbus Parkinson, Chorea Huntington und amyotrophischer Lateralsklerose (ALS) in Verbindung gebracht.

6.2. Exogenes Glutamat

Die bisher geschilderten Zusammenhänge betreffen Glutamat **endogenen** Ursprungs.

Mit der Nahrung aufgenommenes Glutamat wird durch ein spezifisches aktives Transport-System praktisch vollständig aus dem Darm resorbiert. Während der Resorption wird ein großer Teil des Glutamats unter Bildung von α -Ketoglutarat transaminiert und in andere Verbindungen des Intermediärstoffwechsels umgewandelt. Bei Verzehr großer Glutamat-Mengen steigt die Konzentration in der Pfortader an, was zu einem gesteigerten Stoffwechsel von Glutamat in der Leber und der Freisetzung von Glucose, Lactat, Glutamin und anderen Aminosäuren in den systemischen Kreislauf führt. Aufgrund des umfangreichen Stoffwechsels des mit der Nahrung aufgenommenen Glutamats in den Darm-Mucosazellen und der Leber resultiert ein relativ stabiler Glutamat-Spiegel im Plasma.

Bei gesunden Erwachsenen verhindert die Blut-Hirn-Schranke sehr effektiv den passiven Einstrom von Glutamat aus dem Plasma. Plasmaspiegeländerungen, z.B. als Folge der Aufnahme **exogenen** Glutamats, verursachen kaum Konzentrationsänderungen im Gehirn (Smith, 2000). Dies gilt selbst unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die endotheliale Blut-Hirn-Schrankenfunktion im Bereich der zirkumventrikulären Organe (Subfornikalorgan, Subkommissuralorgan, Area postrema und Organum vasculosum laminae terminalis), des Plexus chorioideus und des Hypothalamus-Hypophysen-Systems aufgehoben ist. In diesen Organen muss ein reger Stoffaustausch mit dem Blut erfolgen, was sich in hoher Permeabilität der Endothelzellen (Fenestrierung) äußert. Daher ist hier die Blut-Hirn-Schranke als Blut-Liquor-Schranke in die Plexusepithelzellen bzw. in spezialisierte Ependymzellen (Tanyzyten)

verlagert. Sowohl die endotheliale Blut-Hirn-Schranke als auch die epitheliale (gliale) Blut-Liquor-Schranke wird durch impermeable Zell-Zellkontakte (tight-junctions) repräsentiert.

Für Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer ist eine kausale Beteiligung von oral aufgenommenem MSG wenig wahrscheinlich. Bei Morbus Parkinson handelt es sich um einen Zelluntergang der Substantia Nigra, der zu einer verminderten dopaminergen Innervation des Striatums führt. Die zuerst betroffenen Regionen bei Morbus Alzheimer sind der Hippocampus sowie cholinerge Neuronen im Nucleus basalis Meynert. Die zirkumventrikulären Organe, in denen nach Aufnahme hoher Mengen exogenen Glutamats eigentlich eine Schädigung zu erwarten wäre, sind aber bei beiden Krankheiten nicht betroffen.

Bei bereits vorliegenden schweren Erkrankungen des ZNS können Störungen der Barrierefunktion der Blut-Hirn-Schranke mit Verlust der Schrankenselektivität auftreten (Wahl et al., 1988). Ob bei solchen Erkrankungen oral aufgenommenes MSG das Risiko einer ZNS-Schädigung zusätzlich erhöht, ist nicht bekannt.

7. Zusammenfassende Bewertung

Frühere Bewertungen (WHO, 1988; SCF, 1991; FASEB, 1995, FSANZ, 2003; NAS, 2002) haben ergeben, dass bei Verwendung der üblichen Mengen an Glutamat in Lebensmitteln neurotoxische Wirkungen nicht zu befürchten sind. Die Senatskommission schließt sich dieser Auffassung aus folgenden Gründen an: Schäden in bestimmten Regionen des ZNS, insbesondere in den zirkumventrikulären Organen, konnten in Tierversuchen nur nach parenteraler Gabe oder bei Verabreichung sehr hoher Dosen mittels Schlundsondierung (ED_{50} an der empfindlichsten Spezies, neugeborenen Mäusen: 500 mg/kg KG), nicht aber nach Verabreichung im Futter oder Trinkwasser reproduzierbar induziert werden. Eine Ausnahme waren neugeborene Mäuse, die nach Futter- und Wasserentzug Trinkwasser mit 5 oder 10% MSG erhielten. Es existieren spezies-, stamm- und alters-abhängige Unterschiede bezüglich der Sensitivität gegen neuronale Schäden. Neugeborene Mäuse sind am empfindlichsten, Ratten, Meerschweinchen und Primaten hingegen weniger sensitiv. Neuronale Schäden wurden bei neugeborenen Mäusen ab Plasmaspiegeln von 1-1,3

mmol/L, bei entwöhnten bzw. adulten Tieren ab 3,8 bzw. > 6,3 mmol/L beobachtet (WHO, 1988).

Alle Daten weisen darauf hin, dass die Plasmaspiegel beim Menschen auch unter extremen Verzehrbedingungen nicht die Werte erreichen, ab denen bei der empfindlichsten Spezies (neugeborene Mäuse) neuronale Schäden beobachtet wurden. Selbst nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 150 mg/kg KG in Wasser (9g / 60 kg KG) wurden nur maximale Werte bis etwa 600 µmol/l im Plasma gefunden. Der Spitzenwert war nach 30 Minuten erreicht und fiel danach schnell wieder ab. Wurde dieselbe Dosis in einer Mahlzeit verabreicht, fiel der Anstieg deutlich geringer aus (200 µmol/L gegenüber 120 µmol/L bei Verabreichung einer Mahlzeit ohne Glutamat-Zusatz). Aufgrund des sehr effektiven Metabolismus von Glutamat in Darm und Leber bleibt der Plasmaspiegel unter normalen Umständen relativ stabil.

In Studien zur Reproduktionstoxizität und Teratogenität zeigten sich nach oraler Gabe, auch bei Gabe hoher Dosen an MSG an die Elterngeneration, keine schädlichen Effekte. Dies deutet darauf hin, dass der Fetus durch den mütterlichen Stoffwechsel und die Plazenta gegenüber hohen Dosen geschützt ist. Beim Säugling konnte gezeigt werden, dass Glutamat in der postnatalen Entwicklung wichtig für die Ausbildung der plastischen Verknüpfung von Neuronen im Gehirn ist. Untersuchungen zu Gehalten in Humanmilch zeigen eine relativ hohe Konzentration an freiem Glutamat, nämlich etwa 15-30 mg/100 ml. Die tägliche Gesamtaufnahme für gestillte Säuglinge, bezogen auf das Körpergewicht, wurde auf etwa 36 mg freies Glutamat / kg KG geschätzt, d.h. mit der Muttermilch werden relativ hohe Glutamatmengen aufgenommen.

Es gibt zwar Hinweise dafür, dass Störungen des **endogenen** Glutamat-Stoffwechsels mit chronischen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, Chorea Huntington und amyotrophischer Lateralsklerose (ALS) assoziiert sind. Im Gegensatz hierzu liegen aber keine Hinweise darauf vor, dass **exogen** mit der Nahrung aufgenommenes Glutamat bei der Ätiologie oder beim klinischen Verlauf solcher chronischer Erkrankungen eine Rolle spielt (FASEB, 1995). Insbesondere ist eine kausale Beteiligung von exogen aufgenommenem MSG für Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer auch aus folgenden Gründen wenig wahrscheinlich. Bei Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer handelt es sich um Zelluntergänge, im ersteren Fall in der Substantia Nigra, im zweiten Fall im Hippocampus sowie im Nucleus basalis Meynert. In beiden Fällen sind die zirkumventrikulären Organe, in denen nach

Aufnahme hoher Mengen exogenen Glutamats eigentlich eine Schädigung zu erwarten wäre, nicht betroffen.

8. Forschungsbedarf

Die SKLM sieht Forschungsbedarf bei der Charakterisierung möglicher Risikogruppen. So ist es untersuchenswert, ob bei Personen mit eingeschränkter Darm-Funktion, z.B. bei entzündlichen Darmerkrankungen, oder bei Lebererkrankungen wie Hepatitis nach Glutamat-Verzehr höhere Plasmaspiegel auftreten als bei Gesunden. Darüber hinaus sind vertiefende Untersuchungen am Menschen zur detaillierten Verfolgung der Plasmaspiegelverläufe nach Aufnahme unterschiedlich hoher Glutamat-Mengen in unterschiedlichen Lebensmitteln wünschenswert.

Die hohen Glutamat Gehalte der Muttermilch werfen Fragen nach der Resorption, Verteilung, Metabolisierung und Exkretion bei Säuglingen auf, deren Abklärung auch Aufschlüsse in Bezug auf mögliche protektive Mechanismen beim Säugling geben könnten. Vergleichende Untersuchungen bei gestillten und nicht-gestillten Säuglingen könnten Hinweise auf mögliche biologische Effekte ergeben, wobei sowohl nach förderlichen als auch nach nachteiligen Wirkungen gefahndet werden sollte.

Die Datenlage, auf der die Annahmen zur gegenwärtigen Abschätzung der Exposition des Verbrauchers beruhen, ist zu aktualisieren. Insbesondere werden Daten zu den Einsatzmengen von Glutamat in Lebensmitteln und der daraus resultierenden Exposition benötigt. Diese Aktualisierung der Datenlage muss auch die tatsächliche Verwendung von Glutamat als Würzmittel im Haushalt einschliessen, um eine möglichst zeitnahe und zuverlässige Erhebung von Verzehrdaten sicherzustellen.

9. Schlussfolgerung

Die Senatskommission ist der Ansicht, dass sich seit den früheren Bewertungen durch nationale und internationale Expertengremien (WHO, 1988, SCF, 1991, FASEB, 1995; FSANZ, 2003, NAS, 2002) keine neuen Erkenntnisse ergeben haben, die eine Neubewertung von Glutamat hinsichtlich einer möglichen Neurotoxizität erforderlich machen. Die wesentlichen Aussagen dieser Bewertungen haben nach Ansicht der SKLM auch weiterhin Gültigkeit.

10. Literatur

Battaglia FC (2000) Glutamine and Glutamate Exchange between the Fetal Liver and the Placenta. *J. Nutr.* **130**, 974S-977S

Biesalski HK, Bässler KH, Diehl JF, Erbersdobler HF, Fürst P, Hammes W, Kempfski O, Müller W, Steinhart H (1997) Na-Glutamat, Eine Standortbestimmung. *Akt. Ernähr.-Med.* **22**, 169-178

Biesalski HK (1998) Zur Bedeutung von Glutamat in der Ernährung. *Ernährungs-Umschau* **45**, 244-246

Carratu B, Boniglia C, Scalise F, Ambruzzi AM, Sanzini E (2003) Nitrogenous components of human milk: non-protein nitrogen, true protein and free amino acids. *Food Chemistry* **81**, 357-362

Food Standards Australia New Zealand (FSANZ) (2003) Monosodium Glutamate, a Safety Assessment. Technical Report Series No.20

Graham TE, Sgro V, Friars D, Gibala MJ (2000) Glutamate ingestion: the plasma and muscle free amino acid pools of resting humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **278**, E83-E89

FASEB (1995). Analysis of adverse reactions to monosodium glutamate (MSG). Life Sciences Research Office, Federation of American Societies for Experimental Biology, Washington DC

National Academy of Sciences, National Research Council (1979) The 1977 Survey of the Industry on the Use of Food Additives: Estimates of Daily Intake. Vol. **3**, Washington, D.C.: National Academy Press

National Academy of Sciences (2002) Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrates, Fiber, Fat, Protein and Amino Acids (Macronutrients)

Rhodes J, Titherley AC, Norman JA, Wood R, Lord DW (1991) A survey of the monosodium glutamate content of foods and an estimation of the dietary intake of monosodium glutamate. *Food Addit. Contam.* **8**, 265-274

Sarwar G, Botting HG, Davis TA, Darling P, Pencharz PB (1998) Free amino acids in milk of human subjects, other primates and non-primates. *British Journal of Nutrition* **79**, 129-131

SCF (1991) Reports of the Scientific Committee on Food. 25th Series, Brussels, Belgium

Smith QR (2000) Transport of glutamate and other amino acids at the blood-brain barrier. *J Nutr.* 130 (4S Suppl), 1016S-22S.

Stegink LD, Filer LJ, Baker GL (1982) Plasma and Erythrocyte Amino Acid Levels in Normal Adult Subjects Fed a High Protein Meal with and without Added Monosodium Glutamate. *J. Nutr.* **112**, 1953-1960

Stegink LD, Filer LJ, Baker GL (1983b) Effect of carbohydrate on plasma and erythrocyte glutamate levels in humans ingesting large doses of monosodium L-glutamate in water. *American Journal of Clinical Nutrition* **37**, 961-968

Stegink LD, Filer LJ, Baker GL (1983a) Plasma Amino Acid Concentrations in Normal Adults Fed Meals with Added Monosodium L-Glutamate and Aspartame. *J. Nutr.* **113**, 1851-1860

Tung TC, Tung KS (1980) Serum free amino acid levels after oral glutamate intake in infant and adult humans. *Nutrition Reports International* **22**, 431-443

Wahl M, Unterberg A, Baethmann A (1988) Mediators of Blood-Brain Barrier Dysfunction and Formation of Vasogenic Brain Edema. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* **8**, 621-634.

Walker R, Lupin JR (2000) The Safety Evaluation of Monosodium Glutamate. *J. Nutr.* **130**, 1049S-1052S

WHO (1988) L-glutamic acid and its ammonium, calcium, monosodium and potassium salts. In: Toxicological evaluation of certain food additives, 31st Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series **22**, Cambridge University Press, 97-161

Yang WH, Drouin MA, Herbert M, Mao Y, Karsh J (1997) The monosodium glutamate symptom complex: assessment in a double-blind placebo-controlled, randomised study. *J. Allergy Clin. Immunol.* **99**, 757-762

ANHANG

Plasmaspiegel an freiem Glutamat (C_{max}) bei unterschiedlichen Verzehrsbedingungen des Menschen *

Verzehrbedingung	Zusätzliche orale Aufnahme an MSG	Plasmaspiegel	Literatur
normaler Plasmaspiegel	-	etwa 30-60 $\mu\text{mol/L}$	FSANZ, 2003
Verzehr proteinreicher Mahlzeit (1 g Protein/kg KG/Tag)	-	90 $\mu\text{mol/L}$ (Anstieg von 40 $\mu\text{mol/L}$ basal)	Stegink et al, 1982
Verzehr proteinreicher Mahlzeit (1 g Protein/kg KG/Tag)	Zusätzlich 34 mg/kg KG (dreifache durchschnittliche tägliche zusätzliche Aufnahmemenge)	90 $\mu\text{mol/L}$ (Anstieg von 40 $\mu\text{mol/L}$ basal)	
Proteinreiche Kontrollmahlzeit	-	120 $\mu\text{mol/L}$ (Anstieg von 50 $\mu\text{mol/L}$ basal)	Stegink et al, 1983a
Proteinreiche Kontrollmahlzeit	150 mg/kg KG (etwa das Doppelte der Aufnahme aus stark gewürzter Restaurantmahlzeit)	200 $\mu\text{mol/L}$ (Anstieg von 50 $\mu\text{mol/L}$ basal)	
Typische chinesische Mahlzeit	150 mg/kg KG	125 $\mu\text{mol/L}$ (Anstieg von 95 $\mu\text{mol/L}$ basal)	Tung & Tung, 1980
Flüssige Formula Mahlzeit, entsprechend einer Kohlenhydratgabe von 1,1 g/kg KG	150 mg/kg KG	70 $\mu\text{mol/L}$ (Anstieg von 35 $\mu\text{mol/L}$ basal)	Stegink et al, 1983b
Gabe in Wasser	150 mg/kg KG	600 $\mu\text{mol/L}$ (Anstieg von 40 $\mu\text{mol/L}$ basal)	Stegink et al, 1983b
Gabe in Wasser	150 mg/kg KG	440 $\mu\text{mol/L}$ (Anstieg von 60 $\mu\text{mol/L}$ basal)	Graham et al, 2000

* WHO (1988): Induktion von neuronalen Schäden bei neugeborenen Mäusen ab Plasmaspiegeln von 1000 – 1300 μM