**Zeitschrift:** Mitteilungen aus dem Gebiete der Lebensmitteluntersuchung und Hygiene = Travaux de chimie alimentaire et d'hygiène

**Herausgeber:** Bundesamt für Gesundheit

**Band:** 36 (1945)

**Heft:** 1

**Artikel:** Toxicität der Süsstoffe [i.e. Süssstoffe]

**Autor:** Staub, H.

**DOI:** https://doi.org/10.5169/seals-982808

**Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

**Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

**Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

**Download PDF:** 16.07.2025

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch**

# Zur Toxicität der Süsstoffe

Von *H. Staub*

(Aus der medizinischen Universitätsklinik Basel)

Die Diskussion über schädliche Wirkungen der Süsstoffe, insbesondere Dulcin, ist in letzter Zeit wieder lebhafter geworden, weil *Kling, Bovet* und *Ruiz* vor kurzem in der Académie de Médecine[1]) gegen die Verwendung des Dulcins als Süsstoff auftraten. Die Presse hat die Angaben der französischen Autoren aufgenommen und damit eine gewisse Unsicherheit in der Verwendung von Süsstoffen in das Publikum hineingetragen, so dass eine neuerliche Klarstellung der Toxizität der Süsstoffe angezeigt erscheint.

## I.

Dass Saccharin oder Benzoesäuresulfinid eine pharmakologisch recht inerte Substanz ist, die selbst in Dosen von 500 g innerhalb 9 Tagen, oder 100 g auf einmal genommen, keine besondern gesundheitlichen Störungen macht, wurde schon oft bestätigt und braucht nicht mehr belegt zu werden. Als Süssungs- oder Genussmittel braucht man etwa täglich nur höchstens 0,2 g (entsprechend 60 g Zucker), eine Tagesdosis, die etwa 500 mal kleiner ist als die eben erwähnte, noch erträgliche Einzeldosis von 100 g[2]).

Den zwingendsten Beweis für die Unschädlichkeit des Saccharins gibt schliesslich die grosse Zahl von Diabetikern oder Adipösen, die während Jahrzehnten Saccharin täglich zum Süssen verwenden, ohne die geringsten Beschwerden. Ich selbst süsse meinen Kaffee und Tee seit ca. 10 Jahren regelmässig mit Saccharin ohne jede unerwünschte Erscheinung. Die äusserst seltenen Nebenwirkungen in Form von Sodbrennen oder Appetitlosigkeit fallen praktisch gar nicht in Betracht. Der bittere Nachgeschmack auf der Zunge und der Widerwille gegen jede weitere Saccharinaufnahme sind Nebenerscheinungen, welche sich vermeiden lassen, wenn der Süsstoff in genügender Verdünnung verwendet wird.

*Kling, Bovet* und *Ruiz*[3]) teilen mit, dass der unangenehme, bittere Geschmack des Saccharins verschwinde, wenn man den Süsstoff mit Rohrzucker oder mit Glukose mische. Sie schlagen deshalb vor, Rohrzucker und auch Glukose mit 0,1 — 0,2 % Saccharin zu versetzen, um die Süsskraft zu strecken, Glukose zu süssen und den bitteren Geschmack des Saccharins zu verdrängen. Mit dieser saccharinisierten Glukose oder Saccharose soll sich auch sehr gut Konfitüre zubereiten lassen. Von den Autoren wird besonders auf die Verwendung von saccharinisierter Glukose hingewiesen, weil sie in der Rosskastanie eine ev. neue Glukosequelle voraussahen und dann in Frankreich Rohrzucker für Kinder und

Kranke einzusparen hofften. Ob dieses Projekt in Frankreich seit 1941 verwirklicht ist, weiss ich nicht sicher; Zeitungsmeldungen enthielten entsprechende Hinweise.

Wir haben Traubenzuckerwürfel von 2,5 g mit Saccharinlösung versetzt bis 0,1 und 0,2 % Saccharingehalt und im Trockenschrank eingetrocknet. Traubenzucker hat bekanntlich eine geringe Süsskraft; mit Zusatz von 0,2 % wird die Süsskraft eines 2,5 g schweren Traubenzuckerwürfels ungefähr auf die Süsskraft eines gleich grossen Rohrzuckerwürfels gebracht. In einem solchen Würfel sind dann 5 mg Saccharin, und da Saccharin ca. 500 mal süsser ist als Rohrzucker, entspricht diese Saccharinmenge der Süsskraft von 2,5 g Rohrzucker. Ein solches mit Saccharin imprägniertes Traubenzuckerstück lässt sich lutschen, ohne einen bitteren Nachgeschmack auf der Zunge zu hinterlassen. Diese Würfel können natürlich auch zum Süssen von Kaffee und anderen Getränken verwendet werden, wenn für gute Zerfallbarkeit gesorgt wird. Neben der hohen Süsskraft enthält der Würfel den Kalorienwert des Traubenzuckers.

Diese Angaben von *Kling* und Mitarbeitern lassen sich also gut reproduzieren und sind wohl praktisch recht wichtig, sobald die Technik ergiebige Glukosequellen, z. B. mit Holzverzuckerung, erschliesst. Aus einer Diskussionsbemerkung in der Académie de Médecine[4]) ist übrigens ersichtlich, dass *M. L. Lapicque* schon 1916 oder 1917 die Anwendung dieser saccharinisierten Glukose dem Ernährungsministerium vorgeschlagen hat.

## II.

In den Mitteilungen von *Kling* und Mitarbeitern wird hauptsächlich *die Toxicität des Dulcins behandelt und auf Grund eigener Toxicitätsversuche am Tier heftig gegen die Anwendung des Dulcins als Süsstoff aufgetreten. Die Autoren schlagen vor, Dulcin als Süssungsmittel streng zu verbieten.* Bereits in der Diskussion haben *M. M. Villaret*[5]) und *M. Bougault*[6]) die von *Kling* et al. angeführte hohe Toxicität des Dulcins bezweifelt. *M. Villaret* weist darauf hin, dass Dulcin seit 1897, also während 43 Jahren, ausgedehnte klinische Anwendung fand, ohne dass eine ernstere Vergiftung beim Menschen bekannt geworden wäre. *Bougault* hebt den angenehmeren süssen Geschmack des Dulcins im Vergleich zum Saccharin hervor und betont, dass man bisher am Menschen 1,5 g Dulcin im Tag geben konnte ohne nachteilige Effekte. Sowohl *Villaret* wie *Bougault* betonen den Gegensatz zwischen früheren Toxicitätsversuchen und den jetzigen Resultaten von *Kling* und Mitarbeitern und glauben, dass erst mit neueren, grösseren Tierversuchsreihen und vor allem erst mit dem einwandfreien Nachweis der Toxicität am Menschen gegen die Anwendung des Dulcins vorgegangen werden könne.

Im Folgenden sind die Versuchsresultate von *Kling*, *Bovet* und *Ruiz* ausführlich referiert und diskutiert, ob ihre Ergebnisse genügen, um das Dulcin in Zukunft als Süsstoff zu verbieten.

Versuche an Mäusen und Meerschweinchen, die nicht im Detail angeführt sind, führten zum Resultat, dass 1,25 g/kg Dulcin für die Maus und 2 g/kg für das Meerschweinchen bei oraler, einmaliger Zufuhr tödlich sind. Die französischen Autoren kommen damit zum gleichen Resultat wie *Kobert* in Hundeversuchen und bestätigen also damit die relativ geringe Toxicität des Dulcins.

*Kling* und Mitarbeiter haben sich dann eingehender mit Hundeversuchen beschäftigt. An 9 Hunde wurde täglich (6 mal wöchentlich) Dulcin zum Futter oder mit Schlundsonde gegeben. Aus Tabelle 1 der Publikation geht hervor, dass die *minimal letale tägliche Dosis* 0,08 g/kg war, die während 20 Tagen (total 1,6 g/kg) zugeführt wurde. Es sind aber ausserdem 3 Hunde angeführt, welche die gleiche Dosis von 0,08 g/kg 16 Tage (total 1,28 g/kg), 42 Tage (total 3,36 g/kg) und 38 Tage (3,04 g/kg) vertragen haben. Zwei dieser letzterwähnten Tiere magerten ab und erbrachen, ein anderes nahm an Gewicht etwas zu und vertrug Dulcin gut.

Als *minimal toxische Dosis* kann nach diesen 9 Hundeversuchen 0,04 g/kg angesehen werden. Die beiden Hunde, die diese tägliche Dosis erhielten, magerten etwas ab und verweigerten nach 12 Tagen die Dulcineinnahme.

0,01 g/kg täglich während 30 Tagen wurde in einem Hundeversuch gut vertragen.

*Pathologisch-anatomisch* erwähnen *Kling* et al. bei akuten Vergiftungen mit hohen Dosen von 0,3 und 0,6 g/kg Leberverfettung, bei subacuten Vergiftungen mit 0,08 g/kg mehr Schädigungen der Tubuli contorti der Nieren und bei noch geringeren Dosen Hämorrhagien in den Eingeweiden, Stauungen in Lungen, Milz, Niere und Nebenniere. An Meerschweinchen, die auf durchschnittliches Körpergewicht von 500 g während 10 Tagen täglich 0,1 g Dulcin bekamen, war diese Dosis von 0,2 g/kg täglich oder 1,0 g/kg total nicht letal. Wesentliche pathologisch-anatomische Veränderungen wurden offenbar nicht beobachtet, denn «les lésions rénales observées se sont réduites à des irritations glomérulaires et endothéliales» . . .

Als toxikologisch besonders bedeutsam betrachten die französischen Autoren eine *kumulative* Wirkung des Dulcins. Sie schliessen auf Kumulation, weil die gleiche Dosis Dulcin zur Intoxikation führe, ob man sie auf einmal oder fraktioniert gebe.

Die Schlüsse, welche *Kling* und Mitarbeiter aus ihren Versuchen ziehen, gehen m. E. zu weit und sind nicht genügend begründet. Aus den Beschreibungen und Abbildungen der pathologisch-histologischen Befunden geht die tatsächliche krankhafte Veränderung nicht mit der wünschbaren Deutlichkeit hervor, und gerade bei den praktisch bedeutsamen niedrigen Dosen ist es ja sehr zweifelhaft, ob es sich tatsächlich um spezifische Dulcinwirkungen oder sonst kranke und alte Hunde (wie z. B. der alte Fox in 2. Mittlg. S. 70) gehandelt hat. Für die Angabe der Autoren, dass die Toxicität des Dulcins die gleiche sei, ob nun die

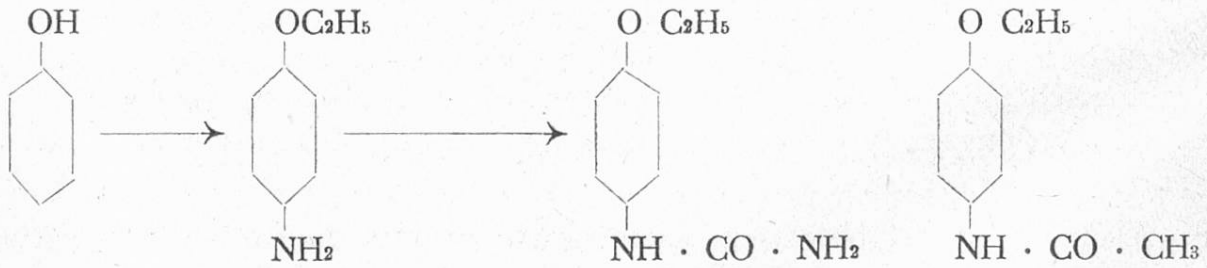
Süsstoffmenge auf einmal oder fraktioniert zugeführt werde, finde ich in ihren Versuchsprotokollen kein passendes Beispiel. Wenn die Autoren als Beleg anführen, dass ein Tier nach 6 mal 0,6 g/kg = total 3,6 g/kg stirbt, ein anderes (offenbar Tier Nr. 6) kachektisch wird nach 38 mal 0,08 g/kg = total 3,04 g/kg, ein drittes nach 20 mal 0,08 g/kg = total 1,6 g/kg eingeht, so sind das doch keineswegs Beweise für die Angabe «quoique les doses quotidiennes utilisées dans nos essais se soient échelonnées entre 10 et 600 milligrammes par kg, les doses totales pour lesquelles apparaissent les signes d'intoxication importants sont assez proches les unes des autres». Im Gegenteil zeigen die erwähnten Beispiele gerade die grossen Unterschiede im toxischen Effekt.

Wäre tatsächlich die Kumulation in der Weise erwiesen, wie es die Autoren angeben, dann wäre Dulcin sicher ein gefährliches Genussmittel; aber dieser Beweis der längeren Kumulation ist nicht erbracht.

## III.

Zur weiteren Klarstellung der Toxicität des Dulcins ist es wohl richtig, nochmals kurz auf die Pharmakologie dieses Süsstoffes einzugehen, so wie sie sich auf Grund früherer Untersuchungen darstellt.

*Dulcin* oder p-Phenetolcarbamid oder p-Aethoxyphenylharnstoff wird aus Phenol über p-Phenetidin dargestellt und ist dem Phenazetin nahe verwandt.




*p-Phenetidin* *Dulcin* *Phenazetin*

Dulcin ist noch weniger in Wasser löslich als Saccharin. Bei Zimmertemperatur wird eine 1:800 Wasserlöslichkeit angegeben, wir finden aber eine Wasserlöslichkeit von etwa 1:1000. Die Süsskraft des Dulcins ist geringer als diejenige des Saccharins; der Süssungsgrad beträgt je nach Verdünnung zwischen 70—350, d. h. 1 g Dulcin schmeckt im gleichen Vol. Wasser gelöst so süss, wie 70—350 g Rohrzucker.

Praktisch wichtig sind die Tatsachen, dass Dulcin

1. angenehmer, reiner süss schmeckt als Saccharin und den bitteren Nachgeschmack nicht zeigt,

2. beim Kochen sich nicht verändert, während Saccharin dadurch teilweise verseift wird und zu bitteren Zersetzungsprodukten führt,

3. dass nach *Paul* und Mitarbeiter[7]) durch Kombination von Saccharin mit Dulcin der Süssungsgrad des Saccharins erhöht werden kann. Um den Süssungsgrad von 10%iger Rohrzuckerlösung zu erreichen, braucht man z. B. von Saccharin allein 535 mg/l und von Dulcin allein 1430 mg/l. Den gleichen Süssungsgrad kann man aber auch erreichen, wenn man 280 mg Saccharin mit 120 mg Dulcin, also im ganzen nur 400 mg Süsstoff in 1 l Wasser löst. Diese stärkere Süsskraft der Kombination ist verständlich, bei der stärkeren Süsskraft jedes einzelnen Paarlings in verdünnteren Lösungen. Die *Rara-Tabletten,* zusammengesetzt aus 0,007 g Saccharin und 0,003 g Dulcin, sind Produkte dieser *Paul*schen Feststellungen.

Die *Toxicität* des Dulcins entspricht ungefähr derjenigen des Phenazetins. Nach *Treipel*[8]) wird Dulcin im Organismus in p-Aminophenol übergeführt, das die eigentliche giftige Substanz ist, die Methämoglobin erzeugt. In vitro ist Dulcin kein Methämoglobinbildner; erst die Abbaustoffe p-Aminophenol und wahrscheinlich auch p-Phenetidin sind direkte Hämiglobinbildner. Durch Kochen mit Säure oder Lauge kann Dulcin in vitro in p-Aminophenol und p-Phenetidin umgewandelt werden. Schädigungen durch Dulcin sind bisher an Mensch und Tier nur mit unverhältnismässig hohen Dosen festgestellt worden. Am Menschen sind dagegen bei normaler chronischer Zufuhr dieses Stoffes bis jetzt keine Vergiftungen bekannt geworden.

*Uglow*[9]) hat die bis 1924 bekannte Literatur über Dulcin zusammengestellt. Aus dieser Zusammenfassung geht hervor, dass Hunde von 20—25 kg Gewicht ca. 3 Wochen lang täglich bis 2,0 g Dulcin ohne schädliche Wirkungen vertrugen und erst bei 4 g täglich nicht mehr frassen (*Kossel* und *Ewald*). In den chronischen Hundeversuchen von *Kossel* und *Rost* u. *Braun* zeigte sich nach täglicher Zufuhr von 0,1 g/kg Fressunlust, nach 0,2 g/kg täglich völlige Anorexie und Bilirubinurie, nach 0,5 g/kg täglich an jungen Hunden Methämoglobinbildung und Ataxie, nach 1 g/kg Tod. Andere Hunde vertrugen aber 0,1 g/kg Dulcin täglich während 30 Tagen ohne Störungen. Auch an Katzen und Affen wurden die gleichen zentral-ataktischen Störungen und Methämoglobinbildung nachgewiesen. 1,5 g/kg sind nach *Houben* am Hund tödlich, der Exitus tritt unter Ataxie, Hypothermie und Krämpfen ein. Im Harn der Versuchstiere ist p-Aminophenol und p-Phenetidin nachgewiesen (vgl. *Uglow* Lit.).

In den schon zitierten Versuchen von *Kling* und Mitarbeitern gingen Hunde nach 6 täglichen Dosen von 0,6 g/kg, nach 15 täglichen Dosen von 0,3 g/kg und nach 20 täglichen Dosen von 0,08 g/kg ein. Tägliche Dosen von 0,04 bis 0,08 g/kg

während 30—40 Tagen führten zu Abmagerung und zu den weiter oben beschriebenen pathologisch-anatomischen Veränderungen in Leber und Niere. 0,01 g/kg wurde während 30 Tagen gut vertragen, das Körpergewicht blieb konstant.

An *Katzen* hat *Uglow* nach wochenlanger Zufuhr von 0,05 g/kg täglich nur in einem Fall Gewichtsabnahme, Fressunlust, Cyanose und Aminophenol im Harn gefunden. Mäuse zeigten nach ca. 0,1 g/kg täglich Methämoglobin nach 2 Wochen.

An der Maus waren nach *Kling* und Mitarbeiter 0,02 g / 20 g Maus von vorübergehender Atmungsverlangsamung und allgemeiner Parese gefolgt; 0,025 bis 0,1 g / 20 g Maus waren in 24 bis 48 Stunden tödlich. Am Meerschwein waren 2 g/kg letal.

*Uglow* hat ferner Hemmungen von proteolytischem und Lipaseferment durch Dulcin bis zu Verdünnungen 1 : 3200 resp. 1 : 7000 gefunden und bei niederen Krustazeen tödliche Wirkung noch mit Konzentrationen 1 : 4800 und Hemmung der Fortpflanzung bis zu 1 : 15 000 gesehen. Aus den letzterwähnten Versuchen ist zu schliessen, dass das Dulcin selbst die beschriebenen Schädigungen hervorruft und nicht ein giftiges Umwandlungsprodukt.

*Wir hätten demnach nach Dulcinzufuhr wohl zwei Gruppen von toxischen Erscheinungen zu unterscheiden; die eine hervorgerufen durch Dulcin selbst* (gastrointestinale, cerebrale ataktische Symptome) *und die andere durch die methämoglobinbildenden Umwandlungsprodukte* (Parenchymschäden in Leber und Niere).

Alle diese Tierversuche treten aber an Wichtigkeit gegenüber dem Versuch von *Rost* am Menschen in den Hintergrund. *Rost* hat mit seiner fünfköpfigen Familie während 286 Tagen im Haushalt Getränke und Speisen ausschliesslich mit Dulcin gesüsst. Täglich wurden 0,54 g Dulcin, im ganzen 154 g Dulcin verbraucht, ohne dass Störungen im Wohlbefinden oder Indophenolreaktion im Harn auftraten. *Rost* und *Braun*[10]) kommen zum Schluss, dass «Mengen von 0,3 g täglich, 0,4 bis 0,5 g gelegentlich täglich — über den Tag verteilt — als unschädlich und völlig unbedenklich für den Menschen bezeichnet werden dürfen».

Wenn wir jetzt auf Grund der kurzen Übersicht die Dosen vergleichen, die beim Tier als toxisch erkannt wurden und diejenigen, welche der Mensch täglich zum Süssen seiner Speisen nötig hat, so ist sofort zu erkennen, dass die Toxicität des Dulcins am Tier meist mit enormen, praktisch am Menschen nicht in Frage kommenden Dosen geprüft wurde. Diese Vergleiche können ad absurdum geführt werden, wenn wir an Tieren geprüfte toxische Dosen mit den üblichen Genussmengen beim Menschen, auf kg Körpergewicht umgeerchnet, vergleichen. Der Tabelle 1 sind folgende Überlegungen zu Grunde gelegt:

Zum Süssen von Speisen und Getränken braucht der erwachsene, 60 kg schwere Mensch täglich 50 g Zucker. Diese 50 g Zucker entsprechen im Süssungsgrad etwa 0,1 g Saccharin oder 0,2 g Dulcin. Die Familie *Rost*[11]) hat, bei der Annahme von Normalgewichten der 5 Personen (davon 2 Kinder von 13 und 15 Jahren), durchschnittlich im Tag pro 60 kg 0,13 g Dulcin, d. h. 0,002 g/kg täglich zum Süssen sämtlicher Speisen und Getränke verbraucht. In der folgenden Tabelle ist nun angegeben, wie grosse Mengen Dulcin ein 60 kg schwerer Mensch einnehmen müsste, wenn er die gleiche kg-Dosis zuführte, wie *King* et al. in ihren Tierversuchen, und wieviel Raratabletten dieser Menge entsprechen. Ferner ist angegeben, wie oft der durchschnittliche Dulcinbedarf von 0,13 g überschritten wurde und wieviel Kochsalz ein 60 kg schwerer Mensch einnehmen müsste, wenn er die durchschnittliche tägliche Menge von 15 g in gleichem Mass überschreiten würde, wie es in den Tierversuchen geschah.

*Tabelle 1*

| Dosierung *King* et al. | Umgerechnet auf 60 kg Mensch | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | g-Dulcin pro 60 kg Körpergew. | Raratabl. à 0,003 g Dulcin | Dulcin Riedel à 0,05 g | durchschnittlicher*) Dulcinbedarf von 0,13 g überschritten | Wenn die tgl. NaCl-Menge von 15 g in gleichem Maß überschritten würde |
| Maus 20 g 20 mg | 6,0 | 2 000 | 120 | 46 x | 690 g |
| 25 mg † | 7,5 | 2 500 | 150 | 58 x | 860 g |
| Meerschweinchen 2 g/kg † | 120 | 40 000 | 2 400 | 920 x | 13 800 g |
| Hund 0,6 g/kg tgl. † am 7. Tag | 36,0 | 12 000 | 720 | 280 x | 4 100 g |
| Hund 0,3 g/kg tgl. † am 16. Tag | 18,0 | 6 000 | 360 | 140 x | 2 100 g |
| Hund 0,08 g/kg tgl. | 4,8 | 1 600 | 96 | 37 x | 600 g |
| 0,01 g/kg tgl. ohne toxische Wirkung | 0,6 | 200 | 12 | 5 x | 75 g |

*) errechnet aus dem Versuch der Familie *Rost*

Aus der Tabelle ist zu ersehen, dass im Experiment zur Toxicitätsprüfung unverhältnismässig viel höhere Dosen Dulcin verabreicht wurden, als sie jemals am Menschen zum täglichen Süssen verbraucht werden. Es ist deshalb nicht zulässig, auf Grund solcher Tierversuche ein Verbot des Dulcins als *Genussmittel* zu fordern, wie das *King* und Mitarbeiter taten. Wir können Dulcin als *Genussmittel* so wenig verbieten, wie viele andere Genussmittel, die geringere «therapeutische Breite» haben als Dulcin. Wenn vom Dulcin nach vorstehenden Menschen- und Tierversuchen sicher das 5fache der zum Süssen nötigen täglichen Menge pro kg, d. h. 0,01 g/kg ohne akut toxische Erscheinungen ist, so kann man z. B. vom Koffein nicht behaupten, dass das 5fache der üblichen Dosis dieses Genussmittels (d. h. 0,5 bis 1,0 statt 0,1 bis 0,2 g) keine toxischen Erscheinungen hervorruft. Wenn statt täglich 15 Cigaretten 75 geraucht werden, treten sicher eher toxische Erscheinungen auf, als wenn statt 0,002 g/kg 0,01 g/kg Dulcin eingenommen werden.

Dass die für Genusszwecke durchschnittlich vom Menschen benötigte Dulcinmenge von 0,002 g/kg täglich keine schädliche Kumulationswirkung zeigt, hat der 286 Tage dauernde Versuch der Familie *Rost* bewiesen.

## IV.

## *Eigene Versuche* *)

Zur weiteren Orientierung über die Toxicität des Dulcins wurde die Wirkung auf Fermentsysteme des menschlichen Serums, auf überlebende menschliche Leukocyten und die Methämoglobinbildung am gesunden Menschen untersucht.

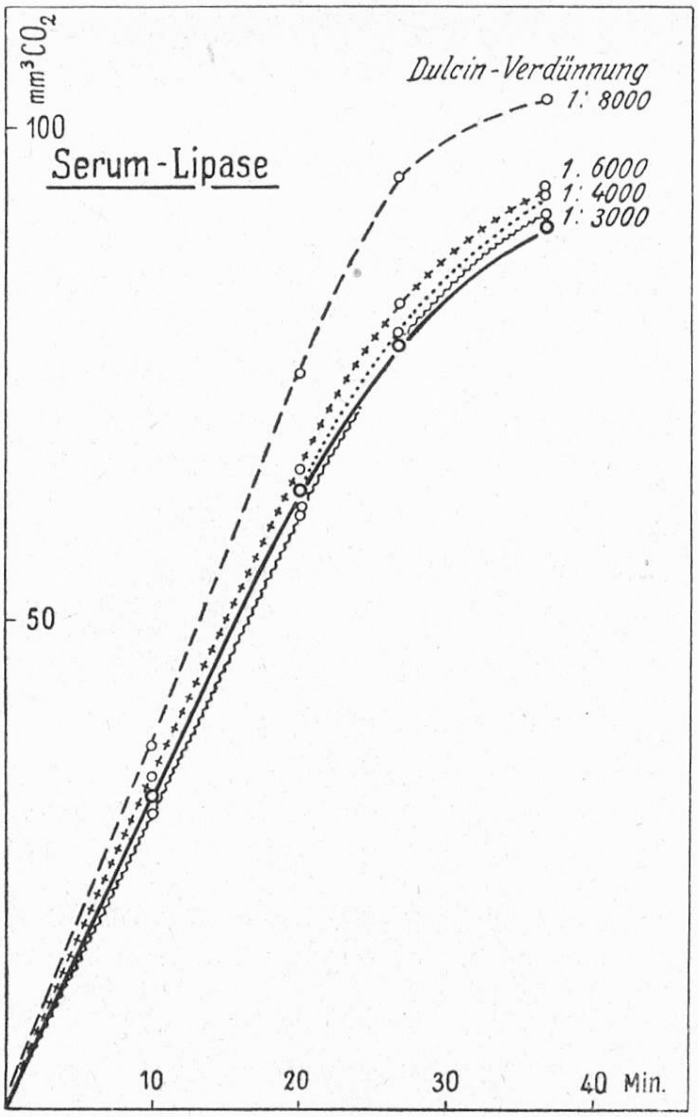
a) Die *Serum-Lipase* wurde nach *Rona* und *Casnitzki*[12]) bestimmt. Die Tributyrinspaltung wurde dabei durch Dulcinverdünnung 1 : 3000, 1 : 4000, 1 : 8000 und 1 : 16 000 nicht gehemmt. Der Verlauf der Spaltung und die nach 40 Minuten erreichten Endwerte unterschieden sich praktisch bei drei Dulcinkonzentrationen nicht vom Kurvenverlauf der Kontrollbestimmung. Der Ansatz mit Dulcin 1 : 8000 fällt etwas aus der Reihe, doch ist in diesem Versuch eher eine Förderung der Fermenttätigkeit vorhanden (vgl. Kurven 1).

*Serum-Cholinesterase* (nach üblicher Methode am *Warburg*-Apparat aus der Acetylcholin-Spaltung bestimmt) wurde durch Dulcin 1 : 4000 und 1 : 8000 nicht gehemmt. Auch wenn Dulcin 2 Stunden am Rückflusskühler in 0,5 % NaOH gekocht wurde und damit nach *Uglow* in p-Aminophenol gespalten wurde, hemmte diese neutralisierte Dulcinlösung 1 : 8000 Cholinesterase nicht (vgl. Kurven 2).

*Serum-Diastase* (bestimmt nach *Wohlgemuth*):

Dulcinverdünnungen 1 : 3000 und 1 : 6000 hemmten den Stärkeabbau nicht; dagegen zeigte Dulcin 1 : 2000 insofern eine geringe Hemmung der Diastase,

*) Die Fermentuntersuchungen und Hämiglobinversuche wurden von meinen Mitarbeitern Frau Dr. *Schär* und Herr Dr. *Klingler* ausgeführt.



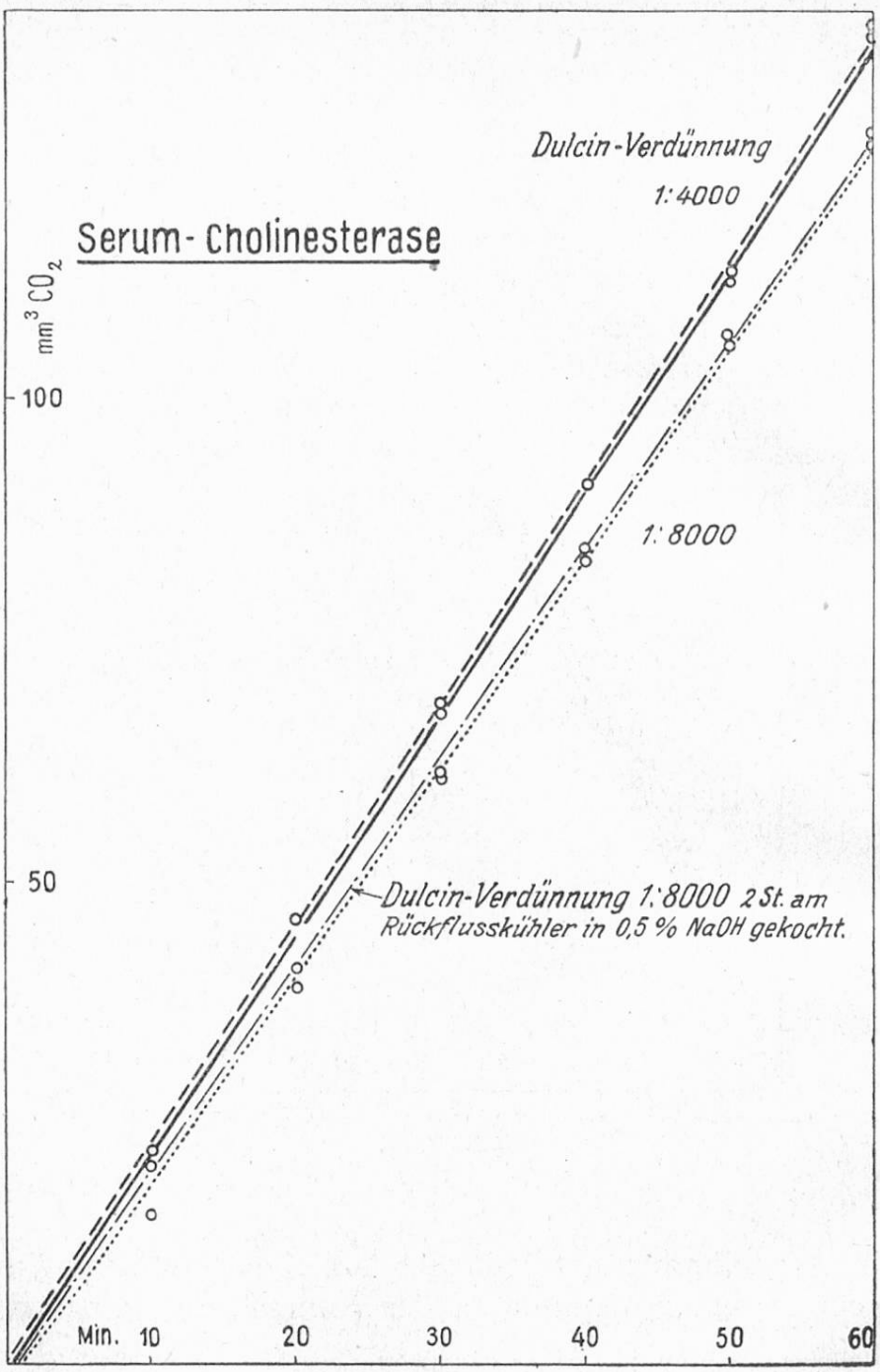

Kurven 1

als ein Verdünnungsröhrchen mit Jodkali schon eine Blaufärbung aufwies, während die gleiche Serumverdünnung in der Kontrollreihe eine rotblaue Farbe ergab.

b) An *überlebenden Leukocyten* aus menschlichem Blut wurden die amöboïden Bewegungen in feuchter Kammer unter dem Mikroskop verfolgt. An solchen Objekten lassen sich Toxicitätsprüfungen vornehmen; sie sind auch bei der Prüfung von Sulfonamiden und Penicillin verwendet worden.

In orientierenden Versuchen konnte bei einer Dulcinverdünnung 1:1000 eine Hemmung der Pseudopodienbildung der Leukocyten angenommen werden.

c) *Coli und Staphylokokken* wurden im Wachstum etwas gehemmt, wenn der Nährboden 1:1000 Dulcin enthielt. Dulcinkonzentrationen 1:2000 bis 1:16 000 waren auf das Bakterienwachstum ohne Effekt.




Kurven 2

d) Mit der Methode von *Evelyn* und *Malloy* wurde am erwachsenen Menschen der *Hämiglobingehalt* nach verschiedenen Dulcindosen bestimmt. Die Resultate sind in der Tab. 2 zusammengestellt.

In 2 *Kaninchenversuchen* stieg in einem Fall nach 0,1 g/kg Dulcin oral der Hämiglobingehalt von 0,5 % über 0,5 % nach 4 Stunden, auf 3 % nach 8 Stunden; nach 0,01 g/kg blieb er mit 0,5 % vor und nach 8 Stunden unverändert.

*Tabelle 2*

*Hämiglobin beim Menschen nach Dulcin in % des Totalhämoglobins*

| Vers. Pers. | Hämiglobin vorher % | Dulcin-einnahme mg | Hämiglobin nach | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 3 Std. | 5 Std. | 7 Std. |
| O | 0,3 | 20 | 1,2 | | |
| R | 0,7 | 20 | | 2,0 | |
| M | 1,5 | 100 | 1,6 | | |
| P | 1,5 | 100 | | 1,5 | |
| K | 0,4 | 500 | 5,8 | | |
| C | 1,3 | 500 | | 1,8 | |
| K | 0,4 | 1000 | — | — | 5,5 |

Wenn berücksichtigt wird, dass Methämoglobinwerte bis 3 % beim Menschen noch in den Bereich der Norm gehören, so kann aus den vorstehenden Versuchen geschlossen werden, dass die einmalige Dosis von 0,5 g am Erwachsenen zu einem geringen Hämiglobinanstieg führen kann, aber nicht zu führen braucht. Das ist aber gerade die Grenzdosis für den Erwachsenen, von der *Rost* angibt, dass sie ohne Schaden *«gelegentlich»* als Gesamttagesdosis eingenommen werden dürfe.

## V.

## *Schlussfolgerungen und praktische Konsequenzen*

Die vorstehenden Ausführungen und Versuchsresultate haben gezeigt, dass dem Dulcin, selbst wenn es als alleiniger Süsstoff verwendet wird, in der täglich benötigten Menge von 0,13 bis 0,2 g, d. h. 0,002 bis 0,003 g/kg für den Erwachsenen keine toxische Wirkung zukommt. Der *Rost*'sche Versuch ist dafür beweiskräftig. Aber auch die Tierversuche lassen sich als Beweis heranziehen, denn vielfach höhere Dosen, als sie für den Menschen praktisch als Süsstoff nötig sind, wurden bei verschiedenen Tieren als gut verträglich befunden. Selbst in den Hundeversuchen von *Kling* et al. ergab sich eine minimal toxische Dosis im chronischen Versuch von 0,04 g/kg täglich, d. h. 15 bis 20 mal mehr als die zum Süssen benötigte Dosis für den erwachsenen Menschen (0,002—0,003 g/kg).

Auch unsere Versuche über *Hämiglobinbildung* ergeben, dass im akuten Versuch erst eine Dosis von 0,5 g auf einmal eingenommen beim Erwachsenen zu einem eben nachweisbaren Hämiglobinanstieg führen kann, aber nicht obligat aufzutreten braucht. 0,5 g ist aber das doppelte oder dreifache Quantum, das der Mensch in refracta dosi innerhalb 24 Stunden als alleinigen Süsstoff braucht.

Schliesslich zeigen auch unsere Versuche in vitro an Fermenten, Bakterien

und überlebenden Leukocyten erst eine Hemmung der Funktionen bei Dulcinverdünnungen von 1 : 1000 — 1 : 2000. Das sind aber Konzentrationen, wie sie in den Körperflüssigkeiten nach Resorption der üblichen Dulcinmenge nie erreicht werden; sie können im Magensaft vorübergehend auftreten, wenn die ganze tägliche Dulcinmenge von 0,1—0,2 g auf einmal eingenommen würde. Im letzteren Fall könnte eine geringe Hemmung von Verdauungsfermenten eintreten, die aber praktisch wohl ohne Belang wäre.

Ganz besonders ist noch hervorzuheben, dass die von *Kling* et al. immer wieder betonte kumulative Wirkung des Dulcins im Tierversuch nicht bewiesen und im chronischen Menschenversuch vermisst worden ist.

Es besteht nach allem deshalb kein Grund, das Dulcin als Süsstoff für den täglichen Gebrauch im Haushalt in den üblichen Mengen zu verbieten.

Das eidgenössische Lebensmittelgesetz schreibt vor, dass auf 1 kg Ware nur unter 0,3 g Dulcin vorhanden sein dürfe; grössenordnungsmässig ist dieses ganze Quantum Dulcin im kg Ware etwa der oben erwähnten verträglichen 24 Stunden-Dosis für den Erwachsenen entsprechend. Die während des Krieges in der Schweiz in den Handel gebrachten Dulcin-haltigen *Einmachpulver für Konfitüre* entsprechen dieser Gesetzesvorschrift, wenn die von den Fabrikanten vorgeschriebene Gebrauchsanweisung eingehalten wird. Ein kg Konfitüre enthält dann weniger als 0,3 g Dulcin, und wenn ein Erwachsener täglich 100 g Konfitüre isst, so führt er sich nur die auf die Dauer sicher ungefährliche tägliche Dosis von 0,03 g Dulcin zu.

In der Schweiz ist übrigens das reine Saccharin grösstenteils nicht durch reines Dulcin ersetzt worden! Bei uns hat man z. B. das schwer beschaffbare Saccharin durch eine Mischung von Saccharin mit Dulcin ersetzt. Die «Rara»-Tabletten mit 0,007 g Saccharin, 0,003 g Dulcin und 0,02 g Na bic. sind ein solches Kombinationsprodukt. In dieser Kombination wird nach den Versuchen von *Paul* und Mitarbeitern[13]) der Süssungsgrad der beiden Komponenten um mehr als das Doppelte erhöht, weil in verdünnteren Lösungen jede einzelne Substanz stärker süss ist. Damit ergibt sich die praktisch wichtige Tatsache, dass in diesen jetzt hauptsächlich in der Schweiz verwendeten Saccharinersatztabletten der grösste Teil der Süsskraft durch das völlig ungiftige Saccharin selbst, der andere Teil der Süsskraft durch eine geringe Dulcinmenge von 0,003 g erzeugt ist. In Form solcher Kombinationstabletten wird für die täglichen Bedürfnisse noch weniger Süsstoff gebraucht, als wenn Saccharin oder Dulcin allein verwendet würden. Der Erwachsene braucht im täglichen Bedarf nicht mehr 0,13 bis 0,2 g Dulcin, ein Quantum, das z. B. erst in 40 — 70 Raratabletten enthalten wäre. In Form dieses jetzt hauptsächlich verwendeten kombinierten Süsstoffes ist die tägliche zum Süssen nötige Dulcinmenge noch beträchtlich geringer als die minimal toxische Dosis und auch als die beim Menschen selbst als unschädlich erkannte *Rost*'sche Dosis geworden. *Bei Anwendung dieser Kombinationspräparate sind dann um so mehr alle Befürchtungen einer toxischen Wirkung bei üblichem Genuss unbegründet.*

Das Dulcin ist immerhin zweifellos toxischer als Saccharin. 8—10 g Dulcin auf einmal genommen, waren bei 2 Kindern letal; das würde schätzungsweise der 80—100 fachen üblichen täglichen Süsstoffdosis entsprechen. Vom Saccharin wird sicher die 500 fache zum Süssen nötige Tagesdosis (100 g) ohne krankhafte Erscheinungen vertragen. Es wird deshalb durchaus vernünftig sein, das Dulcin in dem Moment als Süsstoff wieder aus dem täglichen Verbrauch zurückzuziehen, wenn das praktisch ungiftige Saccharin wieder in genügender Menge zur Verfügung steht.


*Zusammenfassung*

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der physiologischen Wirkung der zwei in der Schweiz zugelassenen künstlichen Süsstoffe Saccharin und Dulcin. Während für Saccharin eine erstaunlich geringe Schädlichkeit als nachgewiesen gelten kann, ist die Frage der toxischen Wirkung bei Dulcin durch neuere Arbeiten wiederum aufgeworfen worden. Eine kritische Betrachtung dieser Arbeiten, verbunden mit eigenen Untersuchungen des Verfassers, führt jedoch zum Schlusse, dass in der heute gemäss Lebensmittelgesetz zugelassenen Dosierung die Befürchtungen auch in bezug auf Dulcin unbegründet sind.



*Résumé*

Le travail ci-dessus traite de l'action physiologique de la saccharine et de la dulcine, les deux édulcorants artificiels dont l'emploi est autorisé en Suisse. Tandis qu'il est reconnu que la saccharine a une action nocive étonnamment faible pour ne pas dire nulle, la question de la toxicité de la dulcine a de nouveau été soulevée par certains travaux plus récents. Toutefois un examen critique de ces travaux de même que des recherches personnelles de l'auteur permettent de conclure que l'emploi de la dulcine, dans les limites admises actuellement par la législation suisse sur les denrées alimentaires, ne peut donner lieu à aucune appréhension fondée.


*Literatur*


1) *Kling, Bovet* und *Ruiz*, Bull. de l'Acad. de Méd. *124*, 99 (1941) und *125*, 69 (1941).
2) Vgl. *H. Staub*, Hdb. der exp. Pharmakologie, Heubner-Schüller 3. Erg.-Bd., S. 48 (1937) und Schweiz. med. Wschr., S. 983 (1942).
3) *Kling, Bovet* und *Ruiz*, Académie de Médecine *124*, 108 (1941).
4) Bull. de l'Acad. de Méd. *124*, S. 116 (1941).
5) *M. M. Villaret*, Bull. de l'Acad. de Méd. *124*, S. 113.
6) *M. Bougault*, ibidem S. 117.
7) *Paul* und Mitarbeiter, Chemikerzeitung 767 (1920) und 38 (1921).
8) *Treipel*, Münch. med. Wschr., S. 12 (1897).
9) *Uglow*, Arch. f. Hygiene *95*, 89 (1925).
10) *Rost* und *Braun*, Arb. a. d. Reichsgesundheitsamt *57*, 212 (1926).
11) *Rost*, a. a. O.
12) *Rona* und *Casnitzki*, Biochem. Z. *152*, 504 (1920); *173*, 207 (1926).
13) *Paul* und Mitarbeiter, Chemikerzeitung 767 (1920) und 38 (1921).