

DOI 10.17590/20191220-112658

Nahrungsergänzungsmittel - Isolierte verzweigtkettige Aminosäuren können bei hoher Aufnahme die Gesundheit beeinträchtigen

Stellungnahme Nr. 052/2019 des BfR vom 20. Dezember 2019¹

Leucin, Isoleucin und Valin bilden die Gruppe der verzweigtkettigen Aminosäuren (Branched Chain Amino Acids, kurz BCAA). Sie sind als Proteinbausteine natürliche Bestandteile proteinhaltiger Lebensmittel wie zum Beispiel von Fleisch, Fisch oder Hülsenfrüchten. BCAA werden bei einer üblichen Ernährung immer in Verbindung mit weiteren Aminosäuren aufgenommen. BCAA können aus diesem natürlichen Verbund herausgelöst und isoliert, einzeln oder miteinander kombiniert aufgenommen werden, zum Beispiel in Form bestimmter Nahrungsergänzungsmittel. Bei höheren Aufnahmemengen der BCAA in isolierter Form ergeben sich Hinweise auf mögliche gesundheitliche Risiken. Diese betreffen insbesondere unerwünschte Veränderungen von Laborparametern, zum Beispiel erhöhte Blutammoniakspiegel. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) nahm dies zum Anlass, für die isolierte Aufnahme von Leucin, Isoleucin und Valin, einzeln und kombiniert, eine Ableitung von Orientierungswerten für tolerierbare zusätzliche Tageszufuhren vorzunehmen.

Für die Ableitung dieser Orientierungswerte liegen derzeit nicht genügend wissenschaftliche Humandaten vor. Daher wurde auf Daten aus Tierstudien zurückgegriffen, die im Rahmen toxikologischer Untersuchungen der Aminosäuren gewonnen wurden. Auf Basis der dort ermittelten höchsten Tageszufuhrmengen, bei denen kein toxischer Effekt beobachtet wurde (No Observed Adverse Effect Level, kurz NOAEL), und unter Berücksichtigung von Unsicherheitsfaktoren zur Übertragung dieser im Tierversuch ermittelten toxikologischen Kenngrößen auf den Menschen, hat das BfR folgende Orientierungswerte für Erwachsene abgeleitet. Sie gelten für die isolierte Zufuhr der verzweigtkettigen Aminosäuren (einzeln oder kombiniert), die täglich zusätzlich zur Nahrung aufgenommen werden können:

Leucin:	4,0 Gramm pro Tag
Isoleucin:	2,2 Gramm pro Tag
Valin:	2,0 Gramm pro Tag
BCAA (gesamt) :	8,2 Gramm pro Tag (entsprechend der Summe der einzelnen BCAA)

Die vorliegenden Befunde sprechen auch dafür, verzweigtkettige Aminosäuren nicht einzeln, sondern in Kombination einzunehmen. Aufgrund der unzureichenden Datenlage ist es derzeit nicht möglich, Orientierungswerte für tolerierbare zusätzliche Tageszufuhren der BCAA in isolierter Form für Kinder, Jugendliche, Schwangere und Stillende abzuleiten. Das BfR empfiehlt diesen Personengruppen daher, auf relevante isolierte Zufuhren verzweigtkettiger Aminosäuren aus beispielsweise Nahrungsergänzungsmitteln oder Sportlernahrung zu verzichten. Auch Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion und solche, die eine Diät mit geringer Proteinzufuhr befolgen, sind von den abgeleiteten Orientierungswerten ausgenommen. Sie sollten vor dem Verzehr relevanter isolierter Zufuhrmengen dieser Aminosäuren Rücksprache mit ihrem Arzt halten.

¹ Hinweis: Eine Vorabversion dieser Stellungnahme wurde im Dezember 2017 an das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) übersandt und gibt den Stand der Wissenschaft zu diesem Zeitpunkt wieder.

 BfR-Risikoprofil: Zusatz verzweigtkettiger Aminosäuren (BCAA) in isolierter Form zu Lebensmitteln (Stellungnahme Nr. 052/2019)	
A Betroffen sind	Allgemeinbevölkerung 
B Wahrscheinlichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung bei hohen zusätzlichen Aufnahmemengen isolierter verzweigtkettiger Aminosäuren, einzeln oder kombiniert	Praktisch ausgeschlossen Unwahrscheinlich Möglich Wahrscheinlich Gesichert
C Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung bei hohen zusätzlichen Aufnahmemengen isolierter verzweigtkettiger Aminosäuren, einzeln oder kombiniert	Keine Angaben möglich
D Aussagekraft der vorliegenden Daten	Hoch: Die wichtigsten Daten liegen vor und sind widerspruchsfrei Mittel: Einige wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich Gering: Zahlreiche wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich
E Kontrollierbarkeit durch Verbraucher	Kontrolle nicht notwendig Kontrollierbar durch Vorsichtsmaßnahmen Kontrollierbar durch Verzicht Nicht kontrollierbar

Dunkelblau hinterlegte Felder kennzeichnen die Eigenschaften des in dieser Stellungnahme bewerteten Risikos (nähere Angaben dazu im Text der Stellungnahme Nr. 052/2019 des BfR vom 20. Dezember 2019).

Erläuterungen

Das Risikoprofil soll das in der BfR-Stellungnahme beschriebene Risiko visualisieren. Es ist nicht dazu gedacht, Risikovergleiche anzustellen. Das Risikoprofil sollte nur im Zusammenhang mit der Stellungnahme gelesen werden.

Zeile C - Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung:

[3] - Aufgrund der vorliegenden Daten kann die Schwere des potenziellen Risikos derzeit nicht quantifiziert werden.

Zeile E - Kontrollierbarkeit durch Verbraucher

[2] - Das BfR hat in seiner Stellungnahme Handlungsempfehlungen abgegeben: Für isolierte Leucin-, Isoleucin-, Valin- und BCAA-Zufuhren wurden Orientierungswerte für tolerierbare zusätzliche Tagesaufnahmen für Erwachsene abgeleitet. Kindern, Jugendlichen, Schwangeren und Stillenden empfiehlt das BfR, auf relevante isolierte Zufuhren verzweigtkettiger Aminosäuren aus beispielsweise Nahrungsergänzungsmitteln oder Sportlernahrung zu verzichten. Auch Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion und solche, die eine Diät mit geringer Proteinzufuhr befolgen, sind von den abgeleiteten Orientierungswerten ausgenommen. Sie sollten vor dem Verzehr relevanter isolierter Zufuhrmengen verzweigtkettiger Aminosäuren Rücksprache mit ihrem Arzt halten.

BUNDESINSTITUT FÜR RISIKOBEWERTUNG (BfR)

1 Gegenstand der Bewertung

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat die isolierte Zufuhr bzw. den isolierten Zusatz der drei verzweigtkettigen Aminosäuren L-Leucin, L-Isoleucin und L-Valin, einzeln oder in Kombination, d. h. ohne gleichzeitige Zufuhr bzw. Zusatz weiterer essenzieller und nicht-essenzieller Aminosäuren, gesundheitlich bewertet. Die Bewertung betrifft den Zusatz der verzweigtkettigen Aminosäuren zu Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs und ausschließlich den Zusatz der L-Formen der Aminosäuren (im Folgenden steht daher die Angabe der Aminosäure für deren L-Form).

Die drei verzweigtkettigen Aminosäuren werden häufig in Kombination verwendet. Im Folgenden wird die kombinierte Verwendung von Leucin, Isoleucin und Valin als BCAA-Gabe

oder -Zufuhr bezeichnet (BCAA = **B**ranch**e**d-**C**hain **A**mino **A**cids), wobei in vorliegenden Humanstudien die Mengenverhältnisse der drei Aminosäuren häufig variieren, jedoch liegen in der Regel die jeweiligen Mengenanteile von Leucin höher als die von Isoleucin oder Valin.

2 Ergebnis

Bei der gesundheitlichen Bewertung isolierter Leucin-, Isoleucin- und Valinzufuhren, einzeln oder bei deren kombinierter Gabe (= BCAA-Gabe), bestehen aufgrund ungenügender Daten erhebliche wissenschaftliche Unsicherheiten. Aus den vorliegenden wissenschaftlichen Studien ergeben sich jedoch Hinweise auf mögliche gesundheitliche Risiken höherer Zufuhren verzweigtkettiger Aminosäuren, einzeln oder in Kombination, die gegenwärtig in erster Linie unerwünschte Veränderungen von Laborparametern betreffen (z. B. Ammoniakblutspiegel). Aufgrund der ungenügenden wissenschaftlichen Daten ergeben sich zudem Fragen, ob und inwieweit bisher unentdeckte gesundheitliche Risiken hoher isolierter Leucin-, Isoleucin-, Valin- und BCAA-Zufuhren bestehen.

Die gegenwärtig verfügbaren Daten sind für keine der zu bewertenden Aminosäuren (Leucin, Isoleucin, Valin bzw. die kombinierte Gabe der verzweigtkettigen Aminosäuren) ausreichend, um die niedrigste Tagesverzehrmenge abzuleiten, bei deren Überschreitung mit schädlichen gesundheitlichen Wirkungen zu rechnen ist.

Angesichts der vorliegenden Hinweise auf mögliche gesundheitliche Risiken höherer isolierter Leucin-, Isoleucin- und Valin- oder BCAA-Zufuhren und der bestehenden wissenschaftlichen Unsicherheiten bei der gesundheitlichen Bewertung verzweigtkettiger Aminosäuren erscheint es angebracht, gesundheitliche Orientierungswerte abzuleiten. Das BfR hat daher für isolierte Leucin-, Isoleucin-, Valin- und BCAA-Zufuhren Orientierungswerte für tolerierbare zusätzliche Tageszufuhren abgeleitet, d. h. Tageszufuhren, die zusätzlich zur Zufuhr über die übliche Ernährung aufgenommen werden können und die nach gegenwärtigem Kenntnisstand wahrscheinlich kein oder nur ein geringes Risiko für das Auftreten unerwünschter Wirkungen bergen.

Die vorliegenden Humanstudien sind wegen ungenügender wissenschaftlicher Daten für die Ableitung von Orientierungswerten für tolerierbare zusätzliche Tageszufuhren für isolierte Leucin-, Isoleucin-, Valin- oder BCAA-Gaben nicht geeignet. Für die Ableitung der Orientierungswerte wurde daher auf Tierstudien zur Untersuchung der subchronischen oder chronischen Toxizität dieser Aminosäuren zurückgegriffen. Auf Basis dort identifizierter No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) und unter Berücksichtigung von Unsicherheitsfaktoren und „Default values“², die sich an Empfehlungen der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) (2012) orientieren, wurden folgende Orientierungswerte für tolerierbare zusätzliche isolierte Tageszufuhren für erwachsene Personen abgeleitet:

² a) Unsicherheitsfaktor von 2 für die Extrapolation von subchronischer auf chronische Exposition (ein Unsicherheitsfaktor bei nur subchronischer Exposition erscheint gerechtfertigt, angesichts der Befunde bei Isoleucin, wo bei chronischer Exposition adverse Effekte beobachtet wurden, die bei subchronischer Exposition nicht zutage traten),
b) ein Unsicherheitsfaktor von 10 zur Berücksichtigung der Interspezies-Variabilität,
c) ein Unsicherheitsfaktor von 3,16, gerundet von 3, zur Berücksichtigung der humanen interindividuellen Variabilität (angesichts dessen, dass es sich bei diesen Aminosäuren um essenzielle Nährstoffe handelt, erscheint ein solcher verminderter Unsicherheitsfaktor gerechtfertigt),
d) Körpergewicht (KG) erwachsener Personen: 70 Kilogramm (kg)

- Leucin: 4,0 g pro Tag³,
- Isoleucin: 2,2 g pro Tag⁴,
- Valin: 2,0 g pro Tag⁵,
- BCAA-Gaben: 8,2 g pro Tag (entsprechend der Summe der für die einzelnen Aminosäuren abgeleiteten Orientierungswerte).

Die vorliegenden Befunde sprechen auch dafür, verzweigt-kettige Aminosäuren nicht einzeln, sondern in Kombination einzunehmen⁶.

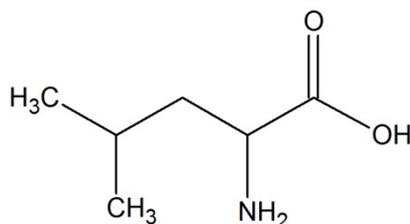
Die gegenwärtig vorliegenden Daten sind für eine gesundheitliche Bewertung isolierter Leucin-, Isoleucin-, Valin- oder BCAA-Zufuhren bei Kindern, Jugendlichen, Schwangeren und Stillenden unzureichend. Es wird daher empfohlen, diese Personengruppen vom Verzehr relevanter isolierter Zufuhren der verzweigt-kettigen Aminosäuren, einzeln oder in Kombination, auszuzunehmen.

Aufgrund von allgemeinen theoretischen Überlegungen wird empfohlen, dass Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion und Personen, die eine Diät mit geringer Proteinzufuhr befolgen, vor dem Verzehr von Lebensmitteln mit relevanten Zusätzen an isolierten verzweigt-kettigen Aminosäuren (Leucin, Isoleucin, Valin, BCAA) ihren Arzt befragen sollten.

3 Begründung

3.1 Agens

Die Aminosäuren Leucin, Isoleucin und Valin bilden die Gruppe der verzweigt-kettigen Aminosäuren. Sie sind für den Menschen essenziell und müssen über die Nahrung zugeführt werden. Als Proteinbausteine sind sie ubiquitär in proteinhaltigen Lebensmitteln enthalten.



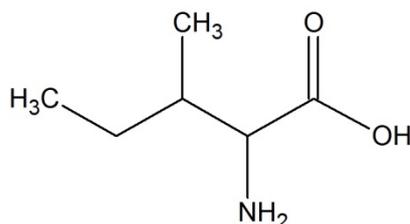
L-Leucin, ((S)-2-Amino-4-methylpentansäure), CAS-Nr.: 61-90-5, Summenformel: C₆H₁₃NO₂, relative Molekülmasse: 131, 17.

³ Orientierungswert für die tolerierbare zusätzliche Tageszufuhr von isoliertem Leucin =
 NOAEL (subchronisch) = 3330 mg pro kg KG
 Berechnung: (3330 mg pro kg KG und Tag : (2 x 10 x 3)) x 70 kg = 3885 mg pro Tag (bei 70 kg KG)

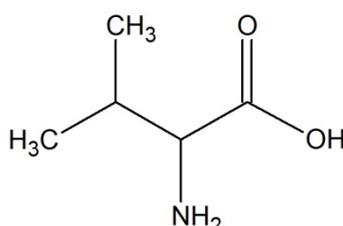
⁴ Orientierungswert für die tolerierbare zusätzliche Tageszufuhr von isoliertem Isoleucin =
 NOAEL (chronisch) = 925 mg pro kg KG
 Berechnung: (925 mg pro kg KG und Tag : (10 x 3)) x 70 kg = 2158 mg pro Tag (bei 70 kg KG)

⁵ Orientierungswert für die tolerierbare zusätzliche Tageszufuhr von isoliertem Valin =
 NOAEL (subchronisch) = 1600 mg pro kg KG
 Berechnung: (1600 mg pro kg KG und Tag : (2 x 10 x 3)) x 70 kg = 1866 mg pro Tag (bei 70 kg KG)

⁶ Die Mengenverhältnisse der drei verzweigt-kettigen Aminosäuren können sich hierbei an den Verhältnissen der drei Aminosäuren orientieren, die sich aus den für Leucin, Isoleucin und Valin abgeleiteten Orientierungswerten ergeben, oder aus den Zufuhrempfehlungen für Leucin, Isoleucin und Valin der WHO (2007) oder des amerikanischen FNB (2002/2005).



L-Isoleucin, (2S,3S)-2-Amino-3-methylpentansäure, (2S,3S)-2-Amino-3-methylvaleriansäure, CAS-Nr.: 73-32-5, Summenformel: $C_6H_{13}NO_2$, relative Molekülmasse: 131,17.



L-Valin, (S)-2-Amino-3-methylbuttersäure, (S)- α -Aminoisovaleriansäure, CAS-Nr.: 61-90-5, Summenformel: $C_5H_{11}NO_2$, relative Molekülmasse: 117,15.

3.2 Zufuhrempfehlungen für Leucin, Isoleucin und Valin als essenzielle Aminosäuren

Empfehlungen für die Zufuhr von Leucin, Isoleucin und Valin zur Deckung des täglichen Bedarfs wurden vom amerikanischen Food and Nutrition Board (FNB) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) abgeleitet. Die täglichen Zufuhrempfehlungen des amerikanischen Gremiums betragen für Erwachsene 42 Milligramm (mg) Leucin pro Kilogramm (kg) Körpergewicht (KG), 19 mg Isoleucin pro kg KG und 24 mg Valin pro kg KG⁷ (= 2940 mg Leucin, 1330 mg Isoleucin und 1680 mg Valin pro Tag bei 70 kg KG) (FNB, 2002/2005). Seitens der WHO wurden ähnliche Empfehlungen abgeleitet (39 mg Leucin, 20 mg Isoleucin und 26 mg Valin pro kg KG und Tag (= 2740 mg Leucin, 1400 mg Isoleucin und 1820 mg Valin pro Tag bei 70 kg KG) (WHO, 2007).

3.3 Absorption, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung

Beim Abbau der drei verzweigt-kettigen Aminosäuren Leucin, Isoleucin und Valin bestehen metabolische Gemeinsamkeiten. Die ersten beiden initialen Schritte ihres Abbaus erfolgen über die gleichen Enzyme. Diese sind beim Menschen in erster Linie im extrahepatischen Gewebe (vor allem Skelettmuskulatur) lokalisiert. Durch beide Punkte unterscheiden sich die verzweigt-kettigen Aminosäuren von anderen essenziellen Aminosäuren.

Als erster Abbauschritt erfolgt eine reversible Transaminierung, der im zweiten Schritt eine irreversible oxidative Decarboxylierung folgt. Bei allen drei verzweigt-kettigen Aminosäuren werden diese Schritte durch die gleichen Aminotransferase-Isoenzyme (Branched-Chain Amino Acid Aminotransferase) bzw. die gleiche Dehydrogenase (Branched-Chain α -Keto Acid Dehydrogenase) katalysiert. Dadurch kann die alimentäre Zufuhr einer verzweigt-kettigen

⁷ Falsche Zahlenangabe für Valin in FNB, 2002/2005, Seite 680.

Aminosäure den Stoffwechsel der anderen beiden Aminosäuren beeinflussen. Im weiteren Verlauf des Abbaus entstehen je nach Aminosäure Acetyl-Coenzym A, Propionyl-Coenzym A, Acetoacetat und Succinyl-Coenzym A. Hierbei wirkt Leucin als ketogene, Valin als glukogene und Isoleucin als gluk- und ketogene Aminosäure. Bei der initialen Transaminierung entsteht durch Übertragung der Stickstoffgruppe auf α -Ketoglutarat Glutaminsäure. Neben der Proteinsynthese und als Energiesubstrat dienen BCAA im Gehirn und im peripheren Gewebe als Stickstoffdonatoren. So sind BCAA, vor allem Leucin, wichtige Stickstoffquellen für die Synthese der Neurotransmitter Glutamat und γ -Aminobuttersäure im Gehirn. Leucin dient möglicherweise auch als Signalgeber für eine Senkung des Proteinabbaus (FNB, 2002/2005; Brosnan and Brosnan, 2005; Hutson et al., 2005; Matthews, 2005; Cole, 2015). Leucin ist ein potenter Stimulator des Schlüsselenzyms mTOR⁸ und der von dieser Proteinkinase vermittelten Signalkaskaden (Li et al., 2011).

Unter den drei verzweigtkettigen Aminosäuren scheint Leucin die größte Bedeutung für den menschlichen Metabolismus zu haben, jedoch trägt zu diesem Bild möglicherweise auch die Tatsache bei, dass zu Leucin wesentlich mehr wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen als zu Isoleucin und Valin.

3.4 Exposition

Als Proteinbausteine sind BCAA ubiquitäre Bestandteile proteinhaltiger Lebensmittel. Ihre Zufuhr im Rahmen der üblichen Ernährung erfolgt jedoch in Verbindung mit der gleichzeitigen Zufuhr aller proteinogenen Aminosäuren. Davon ist die hier zur Bewertung anstehende isolierte Zufuhr der BCAA zu unterscheiden.

In den USA wurden über alle untersuchten Altersgruppen hinweg mittlere Tageszufuhren von 6,1 Gramm (g) Leucin, 3,6 g Isoleucin und 4 g Valin entsprechend 13,7 g BCAA beobachtet. Die 95. Perzentile der Zufuhr war bei 19-30-jährigen Männern am höchsten und betrug 11,9 g Leucin, 6,9 g Isoleucin und 7,7 g Valin pro Tag bzw. 26,5 g BCAA pro Tag (FNB, 2002/2005). Die Leucinzufuhr Erwachsener in Großbritannien wurde auf Basis von Verzehrerhebungen und Modelrechnungen im Median auf 108 mg pro kg KG und in der 90. Perzentile auf 138 mg pro kg KG (ca. 7,6 g pro Tag bzw. 9,6 g pro Tag bei 70 kg KG) geschätzt; für körperlich aktive junge Männer wurden tägliche Zufuhren von 200 mg Leucin pro kg KG (14 g pro Tag bei 70 kg KG) kalkuliert und für 90 kg schwere Bodybuilder, die eine hohe Proteinzufuhr aufwiesen, tägliche Leucinzufuhren von 262 mg pro kg KG, entsprechend 23,6 g pro Tag bei 90 kg KG (Millward, 2012).

3.5 Bewertung durch wissenschaftliche Gremien oder Behörden

Das amerikanische Food and Nutrition Board (FNB) des Institute of Medicine konnte, wie bei anderen Aminosäuren auch, wegen mangelnder Daten kein Tolerable Upper Intake Level (UL) für die isolierte Zufuhr von verzweigtkettigen Aminosäuren bzw. für die Zufuhr von Leucin, Isoleucin oder Valin ableiten (FNB 2002/2005).

Das *Health Council of the Netherlands* pflichtete bei seiner aus dem Jahr 1999 stammenden gesundheitlichen Bewertung der Verwendung isolierter Aminosäuren in Supplementen und fortifizierten Lebensmitteln einer früheren Stellungnahme der *Federation of American Socie-*

⁸ mTOR = mammalian Target of Rapamycine.

ties for Experimental Biology (FASEB) (Anderson and Raiten, 1992) bei, wonach keine ausreichenden Daten für die Bewertung der Sicherheit von Aminosäuren als Nahrungsergänzungsmittel vorlagen und keine Safe Upper Levels of Intake (für die zusätzliche Zufuhr über Supplemente) abgeleitet werden konnten. Das Gremium entschied sich jedoch, maximale akzeptable Mengen für den Zusatz der einzelnen Aminosäuren zu Lebensmitteln einschließlich Nahrungsergänzungsmitteln anzugeben. Diese Mengen beruhen nicht auf toxikologischen Ableitungen sondern, mangels Daten, auf einem allgemeinen Ansatz. Dieser basiert auf der Zufuhr der einzelnen Aminosäuren, die sich aus den (niederländischen) Empfehlungen zur Proteinzufuhr für Frauen (0,8 g pro kg KG und einem Körpergewicht von 65 kg) unter Zugrundelegung eines Referenzproteins ergeben⁹. Die so ermittelten maximalen täglichen Zufuhrmengen betragen für isoliertes Leucin 5 g, für isoliertes Valin 3,1 g und für isoliertes Isoleucin 2,9 g, entsprechend 11 g isolierte BCAA. Das Council empfiehlt, verzweigt-kettige Aminosäuren nicht einzeln, sondern als Kombination aller drei BCAA und in den angegebenen Verhältnissen zu gebrauchen. Das Gremium macht in seiner Bewertung einschränkend darauf aufmerksam, dass Schwangeren, Stillenden, Kindern unter 13 Jahren, Patienten, die an metabolischen Störungen leiden, Personen, die bestimmte Medikamente einnehmen und Personen, die eine Diät mit niedriger Proteinzufuhr durchführen, von einer zusätzlichen Zufuhr von Aminosäuren abgeraten werden sollte (Health Council of the Netherlands, 1999).

Das *Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition* stellte in seiner Bewertung aus dem Jahr 2013 u. a. fest: „Moreover, there is no maximum tolerable intake level, as no toxicity studies on humans are available to provide these bases“. Das Gremium stuft jedoch eine bei Nahrungsergänzungsmitteln vorgeschlagene tägliche Höchstmenge (Maximum Daily Quantity) für die Summe der drei verzweigt-kettigen Aminosäuren von 5,45 g BCAA pro Tag als akzeptabel ein. (Diese Menge soll der Summe der für diese drei Aminosäuren akzeptierten Einzelmengen von 3 g Leucin pro Tag, 1,5 g Isoleucin pro Tag und 1,95 g Valin pro Tag entsprechen, wobei die Summe dieser drei Einzelmengen jedoch 6,45 g pro Tag ergibt). Das Gremium erachtet bei dieser Höchstmenge Warnhinweise für notwendig, dass die Aminosäuren nicht von schwangeren Frauen und von Kindern oder über längere Zeiträume ohne ärztliche Überwachung eingenommen werden sollen (AESAN, 2013). In der betreffenden Bewertung werden neben anderem die Ergebnisse der Studie von Zhang et al. (2011) referiert (siehe 3.7.3.4).

In einer neueren Stellungnahme befasste sich das *Norwegian Scientific Committee of Food Safety (VKM)* mit der Risikobewertung von BCAA-Zufuhren über Nahrungsergänzungsmittel und legte hierbei Zufuhrmengen in Höhe von 2,5-5,25 g Leucin, 1,5-2,5 g Isoleucin und 1,5-2,5 g Valin pro Tag zu Grunde. Das Gremium gelangte zu der Schlussfolgerung, dass wegen fehlender Studien, die sich mit dem Auftreten unerwünschter Wirkungen bei diesen Zufuhrmengen befassen, keine Schlussfolgerungen getroffen werden können über gesundheitliche Risiken solcher Tageszufuhren für Erwachsene, Jugendliche oder Kinder (VKM, 2016).

In Kanada ist der Zusatz der verzweigt-kettigen Aminosäuren zu sogenannten „Workout Supplements“ auf 1824 mg Leucin, 1065 mg Isoleucin und 1194 mg Valin (= 4083 mg BCAA) pro Tagesverzehrmenge begrenzt (Health Canada, 2019).

⁹ Protein-Zufuhrempfehlungen für Frauen: 0,8 g Protein pro kg Körpergewicht, angenommenes Körpergewicht für Frauen: 65 kg, Leucin-, Isoleucin bzw. Valingehalt des Referenzproteins (1/3 Sojaweiß und 2/3 Casein): 9,4; 5,5 bzw. 6,0 g pro 100 g Protein,

Berechnung (Leucin):
$$\frac{0,8 \text{ g} \times 65 \text{ kg} \times 9,4 \text{ g}}{\text{kg} \times 100 \text{ g}} = 4,88 \text{ g}$$

Zur Verwendung von isoliertem Leucin in Lebensmitteln liegt die Information vor, dass die amerikanische *Food and Drug Administration* (FDA) keine Einwände gegen zwei „GRAS¹⁰ Notices“ erhob, die den Zusatz von aus *Escherichia coli* K-12 gewonnenem L-Leucin bzw. von mikroverkapseltem Leucin zu verschiedenen Lebensmitteln¹¹ in Höhe von 0,5-3 g L-Leucin pro Verzehrseinheit zum Gegenstand hatten. Die aus dem Verzehr der angegebenen angereicherten Lebensmittel resultierenden Tageszufuhren wurden in beiden Fällen im Mittel auf 1,9 g L-Leucin und für das 90. Perzentil auf 4,1 g geschätzt. Für o. g. Anwendung war L-Leucin von den notifizierenden Firmen als "Generally Recognized as Safe" eingestuft worden (FDA, 2010a; b; 2014a; b).

3.6 Erkenntnisse aus dem Arzneimittelbereich

Im Arzneimittelbereich wird die Kombination der drei verzweigtkettigen Aminosäuren zur Behandlung und Vorbeugung von Hirnfunktionsstörungen bei chronischer Lebererkrankung (latente/manifeste hepatische Enzephalopathie) angewandt. Die übliche tägliche Dosierung für ein zugelassenes Arzneimittel beträgt im Mittel 0,3 g BCAA pro kg Körpergewicht; d. h. für eine Person mit 70 kg KG wird eine tägliche Dosierung von 10,86 g Leucin, 4,35 g Isoleucin und 5,82 g Valin bzw. von 21 g BCAA angegeben. Nach Angaben der Fachinformation für dieses Arzneimittel sind bei bestimmungsgemäßem Gebrauch keine Nebenwirkungen zu erwarten. Während der Schwangerschaft und Stillzeit sollte das Produkt nur unter strenger Indikationsstellung angewandt werden, da keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen. Wegen unzureichender Erfahrung sollte das Arzneimittel bei Kindern unter 2 Jahren nicht angewandt werden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion darf das Arzneimittel nicht angewandt werden (Gegenanzeige) (PharmNet.Bund, 2008).

3.7 Gefährdungspotenzial

Es liegen bisher keine Belege vor, wonach die aus dem Proteingehalt von Lebensmitteln herührende und im Verband mit allen anderen proteinogenen Aminosäuren erfolgende Zufuhr von Aminosäuren, einschließlich von Valin, Leucin und Isoleucin, ein gesundheitliches Risiko darstellt. Dies gilt jedoch nicht für die aus diesem Verband herausgelöste, isolierte Zufuhr einzelner Aminosäuren, z. B. über deren Zusatz als isolierte Aminosäuren zu Nahrungsergänzungsmitteln oder fortifizierten Lebensmitteln. Dabei können potenziell Aminosäuren-Imbalancen auftreten.

¹⁰ GRAS = **G**enerally **R**ecognized **A**s **S**afe.

¹¹ Milch- und nicht milchbasierter Mahlzeiterersatz, Sport- und isotonische Getränke, Vitamin-angereicherte Wässer, Riegel als Mahlzeiterersatz.

3.7.1 Tierstudien

Insgesamt ist bei der Übertragung der an Ratten gewonnenen Ergebnisse auf den Menschen zu berücksichtigen, dass Ratten wesentlich höhere Enzymaktivitäten der beiden Schlüsselenzyme des BCAA-abbauenden Stoffwechselweges (Branched-Chain Amino Acid Aminotransferase, Branched-Chain α -Keto Acid Dehydrogenase) aufweisen als der Mensch und zudem auch Unterschiede in der Gewebsverteilung beider Enzyme bestehen (Suryawan et al., 1998; Hutson et al., 2005). Dies schränkt die Übertragbarkeit von an Ratten gewonnenen Daten auf den Menschen ein (FNB, 2002/2005).

3.7.1.1 Studien zur subchronischen und chronischen Toxizität

Leucin

Tsubuku et al. (2004) untersuchten die subchronische Toxizität der verzweigtkettigen Aminosäuren und verabreichten Ratten Futter mit Zusätzen von je 0, 1,25, 2,5 und 5 % Leucin oder Isoleucin bzw. Valin über 13 Wochen. Für Leucin leiteten die Autoren auf Basis der durchgeführten Untersuchungen (Allgemeinzustand der Tiere, ophthalmologische Untersuchungen, Harnanalyse, hämatologische und klinisch-chemische Untersuchungen, Bestimmungen der Gewichte ausgewählter Organe und Gewebe sowie pathologische und histopathologische Untersuchungen) für beide Geschlechter ein No-Observed-Adverse-Effect-Level (NOAEL) von 5 % Leucin im Futter ab, entsprechend einer Leucinzufuhr von 3,33 g pro kg KG und Tag für männliche und von 3,84 g pro kg KG und Tag für weibliche Tiere.

Isoleucin

Bei Untersuchungen zur subchronischen Toxizität von Isoleucin (0; 1,25; 2,5; 5 oder 8 % Zusatz zum Futter) an Ratten (Dauer: 13 Wochen) wurden verschiedene Effekte bei 5 und 8 % Isoleucin beobachtet (z. B. bei 8 % Isoleucin leicht, aber statistisch signifikant, erhöhte relative Nierengewichte bei beiden Geschlechtern und statistisch signifikant erhöhtes Harnvolumen bei männlichen Tieren; erhöhter pH-Wert des Urins bei männlichen Tieren ab 2,5 % Isoleucin; geringfügige, jedoch statistisch signifikante Änderungen einiger blutbiochemischer Parameter bei 5 und 8 % Isoleucin). Die Autoren leiteten ein No-Observed-Effect-Level (NOEL) von 2,5 % Isoleucin ab (Kawabe et al., 1996).

Tsubuku et al. (2004) leiteten in der o. g. Studie an Ratten mit Gaben von 0, 1,25, 2,5 und 5 % Isoleucin im Futter aufgrund verminderter renaler Elektrolytausscheidung, vermehrter positiver Glucose- und Urobilinogenbefunde im Urin bei männlichen und weiblichen Tieren der 5 %-Gruppe (wobei die meisten der Abweichungen noch im Schwankungsbereich der Kontrollen lagen) und statistisch signifikanter, leicht erhöhter Aspartat- und Alaninaminotransferase-Plasmaspiegel bei weiblichen Tieren der 5 %-Gruppe (in der Studie von Kawabe bei 5 % und 8 % Leucin nicht erhöht sondern eher vermindert) für beide Geschlechter ein No-Observed-Adverse-Effect-Level (NOAEL) von 2,5 % Isoleucin im Futter ab, entsprechend einer täglichen Dosis von 1,57 g pro kg KG bei männlichen Tieren und 1,65 g pro kg KG für weibliche Tiere. Die Hoden betreffende Einzelbefunde wurden bei je einem Tier der 2,5 %- (Atrophie der Tubuli seminiferi) und 5 %-Gruppe (zelluläre interstitielle Infiltration) registriert

Die EFSA leitete im Rahmen der Bewertung von Isoleucin als Tierfuttermittel aus einer dort vorliegenden 90-Tage-Studie an Ratten (dem BfR nicht verfügbar), die Futter mit 0, 0,2, 1 oder 5 % Isoleucin erhielten, ein NOAEL von 1 % im Futter, entsprechend einer

Zufuhr von 600 mg pro kg KG und Tag¹² ab. Dies gründete auf leicht erhöhte Erythrozytenzahlen und Hämoglobingehalte bei männlichen Tieren der 5 %-Gruppe sowie verminderte Thrombozytenzahlen und signifikant verlängerte Östruszyklen bei weiblichen Tieren der 5 %-Gruppe, wobei das Panel zugestand, dass die toxikologische Relevanz dieser Befunde fraglich ist (EFSA, 2010).

Bei Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Isoleucin mit Gaben von 0, 2,5 oder 5 % Isoleucin im Futter über 104 Wochen lag die Überlebensrate männlicher Tiere bei 86 %, 82 % und 74 % und weiblicher Tiere bei 84 %, 86 % und 76 %. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Bei männlichen Tieren der 5 %-Gruppe wurden erhöhte relative Nierengewichte registriert (wobei nach Angaben der Autoren keine histopathologischen Veränderungen beobachtet wurden, die für eine Nierentoxizität der Substanz sprachen). Bei männlichen Tieren der 2,5 %- und 5 %- Gruppe wurden dosisabhängig verminderte relative Hodengewichte und bei Tieren der 5 %-Gruppe damit einhergehend vermehrte Hodenatrophien beobachtet. Die Alaninaminotransferasespiegel männlicher Tiere waren leicht, jedoch statistisch signifikant erhöht. Die EFSA leitete aus dieser Studie ein NOAEL von 924,7 mg Isoleucin pro kg KG und Tag ab, entsprechend der Isoleucinzufuhr männlicher Tiere bei 2,5 % Isoleucin im Futter (EFSA, 2010; Kawabe et al., 2006).

Valin

Für Valin wurde in der o. g. Studie von Tsubuku et al. (2004) mit Gaben von 0, 1,25, 2,5 oder 5 % Valin im Futter ein NOAEL von 2,5 % für weibliche Tiere (verminderte Gewichtszunahme in der 5 %-Gruppe, wobei allerdings auch die Futteraufnahme geringer war), entsprechend 1,85 g pro kg KG und Tag und von 5 % für männliche Tiere abgeleitet, entsprechend 3,23 g pro kg KG und Tag.

Eine von EFSA-Panels referierte Studie (dem BfR nicht verfügbar) zur subchronischen Toxizität (Dauer 13 Wochen) von Valin lieferte allerdings zumindest bei männlichen Tieren etwas andere Ergebnisse. In der Studie wurden Zufuhren von 0, 0,2, 1 oder 5 % Valin über das Futter an Ratten verabreicht. Bei männlichen Tieren wurde eine signifikante Reduktion des Körpergewichts bei der höchsten Zufuhr beobachtet, die mit einer geringeren Futteraufnahme korrelierte. Bei der höchsten Dosierung wurden bei beiden Geschlechtern erhöhte Natriumspiegel im Plasma und bei weiblichen Tieren signifikant erhöhte Aktivität der Alaninaminotransferase registriert. Das Panel leitete aus den Ergebnissen für beide Geschlechter ein No-Observed-Adverse-Effect-Level (NOAEL) von 1 % Valin im Futter ab, entsprechend 666 mg pro kg KG und Tag für weibliche Tiere und 628 mg pro kg KG und Tag für männliche Tiere (EFSA, 2008a).

Zusammenfassend wurde aus Tierstudien zur subchronischen Toxizität (13-Wochen-Studien) an Ratten für Leucin ein NOAEL von 5 % im Futter, entsprechend 3,33 g pro kg KG und Tag für männliche bzw. von 3,84 g pro kg KG und Tag für weibliche Tiere abgeleitet.

Bei Isoleucin wurden in Studien zur subchronischen und einer Studie zur chronischen Toxizität bei Zufuhren von ≥ 5 % Leucin im Futter adverse Effekte beobachtet. Die Effekte waren nicht einheitlich (Effekte auf Hoden, Nieren/Nierenfunktion, Leberenzyme). Aus den Studien von Tsubuku et al. (2004) und Kawabe et al. (1996; 2006) ist ein NOAEL von 2,5 % Isoleucin

¹² keine differenzierten Angaben nach Geschlecht

im Futter zu identifizieren. Aus der Studie zur subchronischen Toxizität (13 Wochen; Tsubuku et al., 2004) ergibt sich hieraus eine Isoleucinzufuhr 1,57 g pro kg KG (m) bzw. 1,65 g pro kg KG (w) und aus der zur chronischen Toxizität (104 Wochen; Kawabe et al., 2006) von 925 mg pro kg KG und Tag.

Bei Valin wurden in zwei Studien zur subchronischen Toxizität bei Gaben von 5 % im Futter uneinheitliche adverse Effekte (Effekte auf Körpergewicht/Gewichtszunahme, Leberenzyme, Natriumplasmaspiegel) beobachtet. Auch wenn die klinische Relevanz der beobachteten Effekte zum Teil fraglich ist (z. B. verminderte Gewichtszunahme bei verminderter Futteraufnahme, wobei genaue Angaben dazu z. T. nicht vorliegen), wurden diese in beiden Studien zum Anlass genommen, z. T. geschlechtsspezifisch, die darunterliegende verabreichte Zufuhrmenge als NOAEL zu identifizieren. Da in der EFSA-referierten Studie lediglich Zufuhrmengen von 1 und 5 % untersucht wurden und in der Studie von Tsubuku et al. (2004) bei Zufuhren von 2,5 % Leucin im Futter keine relevanten adversen Effekte beobachtet wurden, könnte diese Zufuhrmenge hilfsweise für die Identifizierung eines NOAEL für Valin herangezogen werden, entsprechend einer Zufuhr von 1,85 g pro kg KG für weibliche und 1,60 g pro kg KG für männliche Tiere.

3.7.1.2 Tierstudien zur Reproduktionstoxizität

Leucin

Bei Injektion von Leucin (0,2 ml; 1 %ige Lösung) in den Amnionsack 9 Tage alter Hühnerembryonen und bei intraperitonealer Gabe an trächtige Ratten (15 mg pro kg Körpergewicht) wurden teratogene Wirkungen der Aminosäure beobachtet (Bergström et al., 1967; Persaud, 1969). 86 % der geschlüpften Küken zeigten morphologische Anomalien gegenüber 13 % der Kontrolltiere (Bergström et al., 1967). Bei Ratten, die intraperitoneale Gaben vom 1.-6. Trächtigkeitstag erhielten, zeigten 50,6 % der Föten Anomalien. Bei Tieren, die Leucin vom 6.-9. Trächtigkeitstag erhielten, lag die Rate der Fötalresorption bei 70,5 % (4,4 % bei Kontrolle) und die Anomalierate ausgebildeter Föten bei 46,2 % (Persaud, 1969). Die Relevanz dieser Befunde für orale Leucinzufuhren ist jedoch fraglich.

Bei oralen täglichen Gaben von 300 oder 1000 mg Leucin pro kg KG vom 7.-17. Trächtigkeitstag (Organogenese) an Ratten wurden Skelettvariationen in der Kontrollgruppe bei 11 Föten von 6 Muttertieren, in der 300 mg-Gruppe bei 13 Föten von 7 Muttertieren und in der 1000 mg-Gruppe bei 15 Föten von 12 Muttertieren registriert. Insgesamt schlussfolgerten die Autoren aus den Studienergebnissen, dass bei beiden Dosierungen keine negative Wirkung auf die Parameter Wurfgröße, Gewichte der lebenden Föten, Anzahl der Gelbkörper, Implantationsindex, Zustand der Plazenta, das Geschlechtsverhältnis der Föten und auf das Auftreten äußerlich sichtbarer Abnormitäten oder relevanter substanzbedingter viszeraler oder skelettaler Anomalien beobachtet wurden (Mawatari et al., 2004).

Bei Gaben von 2 % Leucin in Kombination mit 4 % Sucrose im Trinkwasser an trächtige Ratten vom 13. bis 20. Trächtigkeitstag (grob geschätzt ca. 2400 mg Leucin pro kg KG und Tag) wiesen die Feten im Vergleich zur Kontrollgruppe, die nur 4 % Sucrose im Trinkwasser erhalten hatte, erhöhte Körpergewichte und erhöhte absolute Pankreasgewichte auf, die mit einer reduzierten relativen β -Zellmasse und deutlich erhöhten fetalen Blutglukose- und deutlich verminderten Insulin-Plasmaspiegeln verbunden waren. Zu-

sätzlich durchgeführte in-vitro-Untersuchungen deuten auf eine Hemmung der Differenzierung von endokrinen Pankreasvorläuferzellen hin. Nach Ansicht der Autoren weisen die Befunde darauf hin, dass eine Leucinsupplementierung während der Schwangerschaft möglicherweise das Risiko für das Auftreten von Typ 2 Diabetes mellitus bei den Nachkommen erhöhen könnte (Rachdi et al., 2012).

Isoleucin

In einer von der EFSA (2010) referierten Studie (dem BfR nicht verfügbar) wurde Ratten beiderlei Geschlechts Futter mit 0, 1, 2, 4 oder 5 % Isoleucin 14 Tage lang vor der Paarung verabreicht. Es zeigten sich keine substanzbedingten Effekte auf die Fertilität, Reproduktionsleistung oder Wurfgröße. Allerdings wurden in der höchsten Dosisgruppe (entsprach 2720 bzw. 4280 mg pro kg KG bei männlichen bzw. weiblichen Tieren) signifikant mehr Jungtiere als im Wuchs zurückgeblieben eingestuft. Die EFSA gelangte daher im Unterschied zu den Studienautoren zu der Schlussfolgerung, dass die höchste Dosis nicht unumschränkt gesundheitlich toleriert wurde.

In einer weiteren von der EFSA (2010) referierten Studie (dem BfR nicht verfügbar) wurden bei Gaben von 0, 0,2, 1 oder 5 % Isoleucin im Futter an Ratten von der Verpaarung bis zum 21. Trächtigkeitstag, abgesehen von einer vorübergehenden vermindert Fut-
teraufnahme in der höchsten Dosisgruppe, keine substanzbedingten Auswirkungen auf die untersuchten Parameter beobachtet. Die Dosierungen entsprachen Zufuhren von 0, 90-150, 480-750 und 2320-3640 mg Isoleucin pro kg KG. Detaillierte Angaben zu beiden Studien liegen nicht vor (EFSA, 2010).

Valin

In einer von EFSA-Panels referierten reproduktionstoxikologischen Studie (dem BfR nicht verfügbar) wurden bei Gaben von 0, 0,2, 1,0 oder 5 % Valin im Futter an weibliche Ratten von der Konzeption bis zum 20. Trächtigkeitstag in der höchsten Zufuhrgruppe geringere Gewichtszunahmen der Muttertiere an zwei Messtagen beobachtet und die Gewichte der Föten waren gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt. Unter Verweis auf die an den Muttertieren bei der höchsten Dosierung (5 % Valin) beobachteten Effekte schlussfolgerte das Panel, dass die Zufuhr von 1 % Valin, entsprechend 610 mg pro kg Körpergewicht und Tag, keine unerwünschten Wirkungen hervorrief (EFSA, 2008a).

BCAA (Kombinierte Gabe der drei verzweigtkettigen Aminosäuren)

Bei Gabe von Futter, das pro Kilogramm 10 g Leucin plus 10 g Isoleucin und 10 g Valin enthielt, an Ratten beginnend 14 Tage vor der Verpaarung über 3 Generationen hinweg, wurden im Plasma der gesäugten 5 Tage alten Nachkommen der F1-F3-Generation keine statistisch signifikanten Abweichungen der BCAA-Plasmaspiegel im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet. Die Muttertiere wiesen allerdings nach 14 tägiger BCAA-Gabe erhöhte BCAA-Spiegel und verminderte Tryptophan- und Tyrosin-Spiegel auf (keine weiteren Angaben zu späteren Zeitpunkten). Die Konzentrationen verschiedener mutmaßlicher Neurotransmitter im Stammhirn wichen bei gesäugten 5-20 Tage alten Jungtieren aller Generationen von denen der Kontrollgruppe ab, am deutlichsten bei Aspartat am 5. Tag (Daten jüngerer Tiere nicht verfügbar). Das Gehirnwachstum in der F1-Generation blieb am 5. und 10. Tag hinter dem der Kontrolltiere zurück (ca. 90 % der Kontrollwerte), war jedoch am 20. Tag leicht erhöht. In der F2- und F3-Generation waren Gehirngewichte vom 5. bis zum 20. Tag gegenüber denen der Kontrolltiere signifikant,

wenn auch zum Teil geringgradig, reduziert; am ausgeprägtesten in der F2-Generation am 10. Tag (ca. 85 % des Kontrollwertes) (Thoemke and Huether, 1984). Es bleibt allerdings unklar, ob sich diese Angaben auf die absoluten oder relativen Gehirngewichte beziehen. Hierdurch wird die Aussagesagekraft der Publikation eingeschränkt. Die beobachteten Unterschiede deuten darauf hin, dass hohe maternale BCAA-Gaben während der Trächtigkeit und Stillzeit Adaptationsprozesse und Änderungen im Gleichgewicht metabolischer Prozesse beim Hirnreifungsprozess der Nachkommen hervorrufen könnten. Die funktionelle Relevanz der beobachteten Unterschiede und Änderungen ist jedoch unklar. Die in der Studie verabreichte Dosis wurde auf etwa 2250 mg BCAA pro kg KG und Tag geschätzt, entsprechend je 750 mg pro kg KG und Tag pro verzweigtkettiger Aminosäure (FNB 2002/2005).

3.7.2 Studien zu Mutagenität und Kanzerogenität

Leucin

L-Leucin wurde zusammen mit einer Reihe weiterer Aminosäuren im Jahre 2008 von der EFSA bewertet (EFSA, 2008b). Dabei wurden für L-Leucin zwei *in vitro*-Studien zur Genotoxizität berücksichtigt. Ein bakterieller Mutagenitätstest mit *E. coli uvrB*- und *uvrB umuC*-Stämmen zeigte ein negatives Ergebnis (Sargentini and Smith, 1986). Allerdings wurde nur eine Dosis (2 mM) ohne die Verwendung eines metabolisierenden Systems (S9-Mix) getestet und es fehlen Positivkontrollen. Ein Test mit humanen Lymphozyten (Sister Chromatid Exchange Assay) zeigte hingegen ohne die Verwendung eines metabolisierenden Systems (S9-Mix) schwache genotoxische Effekte (Xing and Na, 1996). Das Ergebnis wurde von der EFSA als uneindeutig eingestuft, da die Zytotoxizität nicht geprüft wurde und der beobachtete Effekt keine Dosisabhängigkeit zeigte. Die EFSA gelangte insgesamt zu dem Schluss, dass die verfügbaren Daten keinen Anlass für Sicherheitsbedenken bezüglich der Genotoxizität der Gruppe von 19 durch JECFA¹³ bewerteten Aminosäuren (einschließlich Leucin) und verwandten Substanzen geben ("For the substances in this group of 19 JECFA evaluated amino acids and related substances the available data do not give rise to safety concern with respect to genotoxicity.") (EFSA, 2008b).

Isoleucin

In-vitro-Untersuchungen zur Mutagenität (OECD Guideline 471) in vier Salmonella Typhimurium-Stämmen oder *Escherichia coli WP2uvrA* mit und ohne metabolischer Aktivierung (62-5000 Mikrogramm (µg) pro Platte) und Untersuchungen zur Genmutation in Mäuselymphomzellen (0,076-1,25 mg pro Milliliter (ml)) erbrachten keine Belege für die Mutagenität von Isoleucin. Ebenso erwies sich die Substanz im Chromosomenaberrationstest (chinesische Hamsterovarzellen (CHO-Zellen), Dosis bis 1,31 mg pro ml) als nicht klastogen (EFSA, 2010).

Bei Tierstudien zur chronischen Toxizität und Karzinogenität von Isoleucin wurden bei Gaben von 0, 2,5 oder 5 % Isoleucin im Futter über 104 Wochen keine signifikanten Auswirkungen auf die Tumorzinzidenz beobachtet (es wurden jedoch andere adverse Effekte bei der höchsten Zufuhrmenge beobachtet; siehe oben) (Kawabe et al., 2006; EFSA, 2010).

¹³ JECFA = Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives.

Valin

Valin erwies sich im Ames-Test bei Untersuchungen in vier *Salmonella Typhimurium*-Stämmen sowie *Escherichia coli* WP2uvrA mit und ohne metabolischer Aktivierung (62-5000 µg pro Platte) als nicht mutagen. Im Chromosomenaberrationstest (CHO-Zellen, 25-1172 µg pro ml) mit und ohne metabolischer Aktivierung wurden bei der höchsten Dosierung leichte Effekte auf den Mitoseindex beobachtet, die allerdings noch keinen Ausschluss dieser Testdosis begründeten. Bei den drei höchsten Dosierungen ergaben sich keine Belege für eine erhöhte Aberrationsrate. Valin wurde daher als nicht klastogen unter den angewandten Testbedingungen eingestuft (EFSA, 2008a).

Tumorpromovierende Wirkungen (Leucin und Isoleucin)

In Tierversuchen können lang andauernde hohe Isoleucin- und Leucinzufuhren bei Ratten als Promotoren bei der Entstehung von Harnblasentumoren wirken. Bei Gaben von 2 % Leucin oder 2 % Isoleucin im Futter an Ratten, die zuvor einer zeitlich begrenzten Gabe eines bekannten Auslösers von Harnblasenkrebs (N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamin; BHBN) in niedriger Dosis ausgesetzt waren, wurden nach 40- bzw. 60-wöchiger Zufuhr eine gegenüber der alleinigen Gabe des Initiators erhöhte Häufigkeit des Auftretens sowie der Zahl von Harnblasenkarzinomen beobachtet¹⁴. Die alleinigen Gaben von Isoleucin oder Leucin ohne vorherige BHBN-Exposition führte nicht zum Auftreten von Harnblasenkarzinomen (Kakizoe et al., 1983; Nishio et al., 1986).

Aus einer weiteren Tierstudie geht hervor, dass die tumorpromovierende Wirkung von zweiprozentigen Leucin- oder Isoleucingaben nach BHBN-Gaben durch das jeweils verabreichte Grundfutter der Ratten stark beeinflusst wird (Xie et al., 2012).

Nach Ansicht des amerikanischen *Food and Nutrition Boards* (FNB) können die in diesem Zusammenhang an Ratten gewonnenen Daten zur Tumorpromotion nicht verlässlich genutzt werden, um Risiken für den Menschen zu bewerten (FNB, 2002/ 2005).

In Tiermodellen mit implantierten Tumoren zeigten Gaben der verzweigt-kettigen Aminosäuren unterschiedliche Wirkungen. Bei Mäusen mit implantierten Pankreastumoren wurde bei Gaben von 5 % Leucin im Futter vermehrtes Tumorwachstum bei hoch- oder niederkalorischem Futterregimen beobachtet (Liu et al., 2014). Im Gegensatz dazu wurde bei Mäusen bei Implantation eines Kachexie-induzierenden Tumors und Gabe von 1 g Leucin oder 1 g Valin pro kg KG und Tag eine signifikante Reduktion des Tumorwachstums registriert (Eley et al., 2007). Möglicherweise sind die Auswirkungen hoher Gaben verzweigt-kettiger Aminosäuren auf bereits bestehende Tumore abhängig von der Art des Tumors und vom angewandten Tiermodell. Die Relevanz solcher Befunde für den Menschen ist unklar.

¹⁴ Nach 40 Wochen (Studie 1): statistisch signifikant erhöhte Inzidenz bei 2 % Isoleucingabe, die Erhöhung bei Leucingabe erreichte nicht das statistische Signifikanzniveau ($p < 0,05$),
Nach 60 Woche (Studie 2): statistisch signifikant erhöhte Inzidenz bei 4 % Isoleucin, die Erhöhung bei 2 % Isoleucin erreichte nicht das statistische Signifikanzniveau; bei 2 % und 4 % Leucin statistisch signifikant erhöhte Inzidenz.

3.7.3 Humanstudien

Untersuchungen über gesundheitliche Auswirkungen isolierter Zufuhren von Leucin, Isoleucin und Valin am Menschen wurden mit gesunden Personen (meist Sportler) und Personen, die an verschiedenen Krankheiten leiden (z. B. amyotrophe Lateralsklerose, Duchenne-Muskeldystrophie, tardive Dyskinesie, Phenylketonurie oder schweren Lebererkrankungen) durchgeführt. Hierbei wurden die Aminosäuren meist als Kombination der drei verzweigtkettigen Aminosäuren angewandt, aber auch einzeln, wobei dann meist Leucin verwendet wurde.

Es ist festzustellen, dass zu gesundheitlichen Wirkungen länger dauernder Zufuhren verzweigtkettiger Aminosäuren, die einzeln oder in Kombination verabreicht wurden, bei gesunden Personen nur wenige Untersuchungen vorliegen. In vorliegenden Humaninterventionsstudien wurden meist sicherheitsrelevante Aspekte, wie die Erfassung unerwünschter Wirkungen oder gezielte Untersuchungen zum Auftreten unerwünschter Wirkungen (z. B. Laboruntersuchungen) und deren Auswertung im Studiendesign oder bei der Publikation von Studienergebnissen nicht oder nur ungenügend berücksichtigt.

3.7.3.1 Leucin

Leucin: Auswirkungen auf Plasmaspiegel verzweigtkettiger und anderer Aminosäuren

Orale Einmalgaben von 2 g Leucin waren in der Lage, Valin- und Isoleucinplasmaspiegel vorübergehend zu reduzieren (Messungen nach 2 u. 4 Stunden). Allerdings wurden bei diesen Untersuchungen keine Placebokontrollen durchgeführt. Hierdurch wird die Aussagekraft der Studie eingeschränkt. Bei Zufuhr von 10 g Leucin war der genannte Effekt verstärkt. Bei Einmalgaben von 2 oder 10 g Leucin zeigten die Spiegel anderer essenzieller Aminosäuren eine Tendenz zur Abnahme, wobei bei Gaben von 10 g Leucin die Methionin-, Threonin- sowie die gemeinsam erfassten Phenylalanin- und Tyrosinplasmaspiegel nach zwei Stunden signifikant erniedrigt waren (Swendseid et al., 1965).

In zwei weiteren Studien wurden bei Leucin-Einzelgaben¹⁵ von 150-750 mg pro kg KG bzw. von 150-1250 mg Leucin pro kg KG (entsprechend 10,5-52,5 bzw. 10,5-87,5 g Leucin bei 70 kg KG) am Ende des Studientags signifikante Abnahmen der Isoleucin- und Valinspiegel im Vergleich zu einer Zufuhr von 50 mg Leucin pro kg KG (= 3,5 g Leucin bei 70 kg KG; entspricht etwa der Zufuhrempfehlung für Leucin; siehe Kapitel 3.2) beobachtet (Elango et al., 2012; Rasmussen et al., 2016).

Bei Patienten, die an einer Form der Multisystematrophie litten (Glutamatdehydrogenase-defiziente olivopontocerebellare Atrophie) wurden bei oraler Einmalgabe von 100-150 mg Leucin pro kg KG (entsprechend 7-10,5 g Leucin bei 70 kg KG) nicht nur Auswirkungen auf Plasmaspiegel von Isoleucin (Verminderung um 45 %) und Valin (Verminderung um 36 %) sondern auch auf deren Spiegel im Liquor cerebrospinalis (Verminderung um 53 % bei Isoleucin, um 61 % bei Valin) 2 Stunden nach Gabe registriert (Plaitakis et al., 1983).

Bei länger dauernden täglichen Gaben von 45 mg Leucin pro kg KG (entsprechend 3,15 g pro Tag bei 70 kg KG) an gesunde Personen über 6 Wochen wurden keine Auswirkungen auf Isoleucin- und Valinspiegel beobachtet (Crowe et al., 2006). Bei Gaben von 7,5

¹⁵ Die Leucinmengen wurde jeweils nur an einem Tag verabreicht, wobei die jeweiligen Tagesmengen in Form mehrerer Einzeldosen über den Tag verteilt verabreicht wurden.

g Leucin pro Tag (3 tägliche Dosen à 2,5 g) über 3 Monate wurde eine statistisch signifikante Reduktion des (Nüchtern)Valinspiegels um ca. 25 % registriert. Auswirkungen auf Nüchternspiegel der aromatischen Aminosäuren Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan oder von Methionin wurden nicht registriert (Verhoeven et al., 2009). Bei Gabe der gleichen Menge über 6 Monate an ältere Typ II-Diabetiker wurden statistisch signifikante Reduktionen der Valin- (18 %) und der Isoleucinspiegel (13 %) beobachtet. Die Summen der Plasmaspiegel an essenziellen bzw. nicht-essenziellen Aminosäuren wiesen keine relevanten Änderungen auf (Leenders, 2011).

Bei gesunden Personen ist die klinische Relevanz des beobachteten Antagonismus von Leucin zu den beiden anderen verzweigtkettigen Aminosäuren oder von Leucin (und möglicherweise auch von Valin und Isoleucin) zu den weiteren genannten Aminosäuren (in erster Linie aromatische Aminosäuren) unklar. Dies gilt auch bezüglich der Relevanz möglicher Aminosäurenimbilanzen. Die Befunde sprechen allerdings dafür, die drei verzweigtkettigen Aminosäuren nicht einzeln, sondern in Kombination anzuwenden. Im Hinblick auf mögliche Interaktionen mit aromatischen Aminosäuren (Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan) wird diskutiert, dass BCAA-Gaben¹⁶ über eine Änderung des Plasmaverhältnisses der BCAAs zu den aromatischen Aminosäuren eine kompetitive Hemmung des Transports der aromatischen Aminosäuren an der Blut-Hirnschranke¹⁷ bewirken und so die auf diese Aminosäuren fußende Serotonin- oder Katecholaminsynthese im Gehirn beeinflussen könnten (Fernstrom, 2005; Blomstrand, 2006). Hierdurch könnten möglicherweise psychische oder mentale (positive oder negative) Effekte hervorgerufen werden.

Leucin: Erhöhung des Blutammoniakspiegels und Auswirkung auf den Blutharnstoffspiegel

Bei Gaben von 50, 150, 250, 500, 750, 1000 oder 1250 mg Leucin pro kg KG (entsprechend 3,5-87,5 g Leucin bei 70 kg KG), die jeweils an einem Tag, verteilt auf mehrere Teilmengen über 8 Stunden an junge Erwachsene (n = 5; 20-35 Jahre) verabreicht wurden, lagen die Ammoniakblutspiegel am Ende des Studientages bei Zufuhrmengen ab 150 mg Leucin pro kg KG signifikant höher als die Nüchternblutspiegel zu Beginn des Studientags. Bei Zufuhren ab 500 mg pro kg KG (entspricht 35 g bei 70 kg KG) wurden am Ende des Studientags Überschreitungen des von den Autoren genannten Normalbereichs für den Ammoniakspiegel von ≤ 35 Mikromol (μmol) pro Liter (L) beobachtet. Bei Zufuhr von 500 mg pro kg KG wurde hierbei ein mittlerer Spiegel von etwa $43 \mu\text{mol/L}$ ¹⁸ registriert. Bei Zufuhr von 250 mg pro kg KG (nächst darunter liegende Zufuhrmenge) wurde der Normbereich nicht überschritten. Die Ammoniakspiegel waren am nächsten Tag wieder normalisiert. Der Harnstoffspiegel stieg bei dieser Personengruppe bei Zufuhren von ≥ 250 mg pro kg KG etwas an, lag aber bei allen Zufuhrmengen innerhalb des Normbereichs (Elango et al., 2012). Bei älteren Personen (n = 6; $72,2 \pm 3,5$ Jahre), denen Mengen von 50, 150, 250, 350, 450, 550, 650 und 750 mg Leucin pro kg KG verabreicht wurden, wurden bei Zufuhren von ≥ 550 mg pro kg KG Überschreitungen des genannten Ammoniak-Normalbereichs ($\leq 35 \mu\text{mol/L}$) beobachtet. Weiterhin lagen bei Zufuhren ab 450 mg Leucin pro kg KG die Blut-Harnstoffspiegel oberhalb des angegebenen Normbereichs (2,9-7,5 mmol/L). Es ist anzumerken, dass

¹⁶ Zu kombinierten BCAA-Gaben siehe auch unten; Leucin hat bei kombinierten BCAA-Gaben in der Regel die größten Mengenteile.

¹⁷ An der Blut-Hirnschranke erfolgt der Transport der verzweigtkettigen Aminosäuren und der aromatischen Aminosäuren Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan über einen gemeinsamen Transporter.

¹⁸ Angabe aus Grafik geschätzt, konkrete Zahlenangaben liegen aus der Publikation nicht vor.

bei diesen älteren Personen der Blutharnstoffspiegel bereits bei Zufuhr von 50 mg Leucin pro kg KG (entspricht etwa der Zufuhrempfehlung für Leucin) der Obergrenze des Normbereichs nahe war ($6,9 \pm 1,1$ mmol/L). Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand nur bei Zufuhr von 650 mg pro kg KG (Rasmussen et al., 2016).

In beiden Studien stieg die Oxidation von L-[1-¹³C]-Leucin zu ¹³CO₂ mit zunehmenden Leucingaben an und erreichte ab bestimmten Zufuhrmengen ein Plateau. Mittels Regressionsanalyse wurde bei jungen Erwachsenen eine Plateaubildung bei Zufuhr von 550 mg pro kg KG und Tag (95. Konfidenzintervall 454-647 mg pro kg KG und Tag) ermittelt und bei alten Personen von 431 mg pro kg KG und Tag (95. Konfidenzintervall 351-511 mg pro kg KG und Tag). Diese Zufuhren wurden von den Autoren dahingehend interpretiert, dass sie die Obergrenze für die körpereigene Leucin-Oxidation markieren (Elango et al., 2012; Rasmussen et al., 2016).

Bei den angegebenen Leucinzufuhren beider Studien handelt es sich um die Tagesgesamtaufuhr an Leucin.

In beiden Studien erfolgte die Leucingabe nur an einem Tag. Über Auswirkungen längerfristiger Leucingaben auf den Blutammoniakspiegel liegen gegenwärtig keine wissenschaftlichen Daten vor. Es ist auch anzumerken, dass unterschiedliche Angaben über die Obergrenze des Normbereichs des Ammoniakspiegels vorliegen¹⁹ (d. h. auch höhere Angaben) und hierdurch die Bewertung der von Elango et al. und Rasmussen et al. beobachteten Blutspiegel zusätzlich erschwert wird. Jedoch sind bei der gesundheitlichen Wertung von Messwerten üblicherweise die jeweiligen laborspezifischen Normbereiche zugrunde zu legen.

Im Organismus wird Ammoniak (NH₃) in erster Linie durch endogenen Abbau von Aminosäuren sowie durch bakteriellen Eiweißabbau im Darm gebildet (zur Bildung bei intensiver sportlicher Anstrengung siehe unten). Erhöhte Ammoniakblutspiegel könnten aus einer erhöhten NH₃-Anflutung infolge des Abbaus von Leucin bzw. der BCAAs resultieren, was hier der Fall sein dürfte und/oder aus einer nicht ausreichenden NH₃-Eliminierung im Harnstoffzyklus, z. B. bei Einschränkung der Leberfunktion. Stark erhöhte Blutammoniakspiegel werden bei angeborenen Stoffwechselstörungen des Harnstoffzyklus oder bei Lebererkrankungen als eine wesentliche Ursache von Hirnschädigungen angesehen, die bei diesen Erkrankungen auftreten können (wobei u. a. bei Leberschädigungen auch andere, endogen gebildete Substanzen toxische Wirkungen entfalten können) (Häberle and Koch, 2004; Filipo and Butterworth, 2002). Abgesehen von Normbereichen für den Ammoniakspiegel (die zwischen einzelnen Laboren variieren können), sind kaum allgemein akzeptierte Ammoniakspiegel zu identifizieren, die längerfristig zum Schutze der Gesundheit nicht überschritten werden sollten (nur zur groben Orientierung ist anzuführen, dass bei angeborenen Störungen des Harnstoffzyklus eine medikamentösen Behandlung bei Ammoniakspiegeln über 100 µmol/L empfohlen wird; bei derartigen Patienten wird empfohlen, die Spiegel innerhalb des Normbereichs, zumindest aber unter 80 µmol/L zu halten (DGKJ Leitlinie; 2018).

Die von Elango et al. und Rasmussen et al. bei eintägiger Gabe beobachteten Überschreitungen des dortigen Normbereichs (≤ 35 µmol/L) des Blutammoniakspiegels bei Zufuhren ab 500 mg bzw. 550 mg Leucin pro kg KG sind als Veränderungen eines biochemischen Laborparameters einzustufen. Adäquate Informationen über Auswirkungen

¹⁹ Z. B. wird von „Psychembel Klinisches Wörterbuch online“ für Ammoniak im Blut(plasma) ein Normbereich von 16-53 µmol/L genannt; jedoch sind bei der gesundheitlichen Wertung von Messwerten üblicherweise die jeweiligen laborspezifischen Normwerte zugrunde zu legen.

länger andauernder Leucin- oder BCAA-Gaben auf Blutammoniakspiegel liegen gegenwärtig nicht vor (siehe auch Kapitel 3.7.3.4). Die klinische Relevanz der o. g. Befunde im Hinblick auf mögliche adverse Effekte bei lang andauernden Leucin- bzw. BCAA²⁰-Zufuhren ist gegenwärtig aufgrund fehlender entsprechender Langzeituntersuchungen (Ammoniakspiegel, neurologische Untersuchungen) am Menschen nicht klar beurteilbar. Daher sollten höhere Leucin- bzw. BCAA-Zufuhren vermieden werden.

Die bei älteren Personen beobachteten erhöhten Harnstoffspiegel deuten auf eine erhöhte Harnstoffbildung in Folge einer erhöhten Ammoniakbildung hin. Die Überschreitungen des Normbereichs bei älteren Personen ab Zufuhren von 450 mg pro kg KG und Tag sind als Veränderungen eines Laborparameters zu interpretieren.

Leucin: Gastrointestinale Störungen, andere beobachtete adverse Effekte

Bei jungen Erwachsenen (20-35 Jahre) wurden bei Einzelgaben von 50 bis 500 mg Leucin pro kg KG und Tag keine auf die Behandlung zurückzuführenden Beschwerden oder unerwünschte Effekte beobachtet, wobei einige Probanden am Ende eines Versuchstages über Müdigkeit klagten. Bei höheren Leucinzufuhren (750-1000 mg pro kg KG und Tag, entsprechend 52,5-70 g bei 70 kg KG und Tag) klagte ein Proband über gastrointestinale Beschwerden, die nach dem Versuchstag wieder abklungen (Elango et al., 2012). Bei Einzelgaben an älteren Personen ($72,2 \pm 3,5$ Jahre) klagte eine von 6 Personen über gastrointestinale Beschwerden bei Zufuhr von 550 mg pro kg KG und Tag (38,5 g bei 70 kg KG) und eine Person über allgemeine Müdigkeit bei der gleichen Zufuhrmenge (Rasmussen et al., 2016).

In einer Studie mit längerdauernden Leucingaben von 10 g pro Tag über 12 Wochen an alte Menschen (85 ± 8 Jahre) wird berichtet, dass 7 von 15 Personen die Leucingabe nicht vertrugen, ohne Angabe weiterer Details („...seven subjects did not tolerate the supplement...“ (Trabal et al., 2015).

Leucin: Weitere Informationen aus klinischen Studien mit gesunden Personen

Vorliegende Untersuchungen über länger dauernde alleinige Zufuhren von isoliertem Leucin bei gesunden Personen umfassen Zufuhrdauern von 5-12 Wochen und Zufuhrmengen von etwa 3 bis 10 g pro Tag, die an nur kleine Studienkollektive ($n = 6-20$) verabreicht wurden (Mero et al., 1997; Crowe et al., 2006; Verhoeven, 2009; Ispoglou, 2011; Trabal et al., 2015). Lediglich aus den Studien von Crowe et al. (2006) und Trabal et al. (2015) liegen Informationen über das Auftreten unerwünschter Wirkungen vor. (Nach Auffassung des BfR kann aus der Tatsache, dass Publikationen keine Informationen zum Auftreten unerwünschter Wirkungen enthalten, nicht geschlossen werden, dass keine unerwünschten Wirkungen während der Studie aufgetreten sind). Aus der Studie von Crowe et al. mit Leucingaben von etwa 3 g pro Tag (45 mg Leucin pro kg KG) über 6 Wochen liegt die Information vor, dass keine unerwünschten Wirkungen beobachtet wurden. In der Studie von Trabal et al. (2015) mit Gaben von 10 g pro Tag über 12 Wochen an alte Menschen (84 ± 4 Jahre) wurden Unverträglichkeiten bei 7 von 15 Personen berichtet (siehe oben). Angaben über Art und Schwere der

²⁰ BCAA-Zufuhren werden in diesem Zusammenhang angeführt, da diese zum einen auch Leucinzufuhren beinhalten, zum anderen erfolgt die Desaminierung der drei verweigtkettigen Aminosäuren über die gleichen Aminotransferase-Isoenzyme (wobei anerkannt wird, dass möglicherweise unterschiedliche Affinitäten vorliegen).

Unverträglichkeiten liegen nicht vor. Aus einer der oben zitierten Studien liegt die Information vor, dass bei Gabe von 4 g Leucin pro Tag über 12 Wochen alle untersuchten Laborparametern innerhalb der Normalbereiche lagen, wobei dazu keine Detailangaben vorliegen (Ispoglou, 2011).

Aus einer Studie mit nur kürzer Studiendauer von 14 Tagen und mittelalten Probanden (52 ± 1 Jahre) liegt die pauschale Information vor, dass bei Gabe von 180 mg Leucin pro kg KG und Tag (= 12,6 g pro Tag bei 70 kg KG) keine unerwünschten Wirkungen auftraten, die mit der Studienteilnahme verbunden waren (English et al., 2016).

Leucin: Weitere Informationen aus klinischen Studien mit kranken Personen

Bei Gabe von 7,5 g Leucin über 6 Monate an Diabetiker ($n = 30$) liegt die Angabe vor, dass die Aminosäure gut vertragen und keine gastrointestinalen Beschwerden berichtet wurden. Änderungen bei der Glukosekontrolle waren in der Verum- und Placebogruppe ähnlich. Parameter zur Kontrolle der Nierenfunktion waren unverändert (Serumkreatininspiegel, 24-Stunden-Kreatinin-Clearance). Relevante Änderungen der Nüchtern-Leucinspiegel wurden nicht beobachtet; Isoleucin- und Valin-Nüchternplasmaspiegel waren vermindert (siehe oben) (Leenders et al., 2011).

Leucin: Zusammenfassung Humanstudien

Insgesamt liegen nur sehr wenige Humanstudien vor, die relevante Informationen für die Risikobewertung isolierter Leucinzufuhren enthalten.

Wechselwirkungen von Leucingaben mit den Plasmaspiegeln (d. h. statistisch signifikante Spiegelsenkungen) der beiden verzweigtkettigen Aminosäuren Isoleucin und Valin wurden bei Einzelgaben in einer Studie bei 2 g Leucin und in mehreren Studien bei etwa 10 g pro Tag beobachtet (Swendseid et al., 1965, Elango et al., 2012; Rasmussen et al., 2016). Bei wiederholten Gaben wurden Senkungen des Valin- bzw. des Valin- und Isoleucinspiegels bei Zufuhr von 7,5 g Leucin pro Tag beobachtet (Verhoeven et al., 2009; Leenders et al., 2011). Bei wiederholten täglichen Gaben von 45 mg Leucin pro kg KG (3,15 g bei 70 kg KG) wurden keine signifikanten Änderungen beobachtet (Crowe et al., 2006).

Bei Einmalgaben von Leucin wurden unerwünschte Erhöhungen des Ammoniakspiegels, die den Normbereich ($\leq 35 \mu\text{mol pro L}$) überschritten, bei jungen Erwachsenen ab Zufuhren von 500 mg pro kg KG und bei älteren Personen ab Zufuhren von 550 mg pro kg KG (entsprechend 37,0 bzw. 38,5 g bei 70 kg KG) beobachtet (Elango et al., 2012; Rasmussen et al., 2016). Aus diesen beiden Studien ist, bedingt durch die unterschiedlichen Leucinmengen, die in beiden Studien stufenweise steigend verabreicht wurden (siehe oben), ein auf diesen Endpunkt bezogener NOAEL von 250 mg pro kg KG (Elango et al., 2012; junge Personen) und von 450 mg pro kg KG (Rasmussen et al., 2016, alte Personen) zu identifizieren. Bei älteren Personen lag der Blutharnstoffspiegel ab Zufuhren von 450 mg pro kg KG oberhalb des angegebenen Normbereichs (2,9-7,5 mmol pro L). Bezüglich dieses Endpunkts ist ein NOAEL von 350 mg pro kg KG zu identifizieren (Rasmussen et al., 2016). Relevante Informationen zu Auswirkungen längerfristiger höherer isolierter Leucingaben auf den Blutammoniakspiegel oder -harnstoffspiegel liegen nicht vor (die Publikation von Ispoglou et al. (2011) enthält nur die pauschale Angabe, dass bei Gaben von 4 g Leucin pro Tag alle untersuchten Laborparameter innerhalb der Normalbereiche lagen).

Unerwünschte gastrointestinale Effekte wurden bei Einzelgaben von 550 mg pro kg KG bzw. von 750-1000 mg pro kg KG berichtet (38,5 bzw. 52,5-70 g bei 70 kg KG) (Elango et al., 2012; Rasmussen et al., 2016). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Gaben nur an einem Tag und zudem nur an kleine Kollektive (n = 5 bzw. 6) verabreicht wurden. Die Relevanz und Validität der Befunde von Trabal et al. (2015) (Angabe, dass 7 von 15 alten Menschen (85 ± 8 Jahre) Zufuhren von 10 g Leucin nicht vertrugen) sind wegen fehlender Detailangaben, dem fortgeschrittenen Alter der untersuchten Personengruppe und der Singularität der Befunde fraglich.

3.7.3.2 Isoleucin

Isoleucin: Auswirkungen auf Plasmaspiegel verzweigtkettiger und anderer Aminosäuren

Zufuhren von 2 g Isoleucin zeigten keine statistisch signifikanten Auswirkungen auf Spiegel der beiden anderen verzweigtkettigen Aminosäuren oder auf die Methionin-, Phenylalanin-/Tyrosin- und Threoninspiegel (Swendseid et al., 1965).

Isoleucin: Gastrointestinale Störungen und andere beobachtete adverse Effekte

Guttuso et al. (2008) verabreichten postmenopausalen Frauen, die an Hitzewallungen litten, in einer ersten Studienphase 5 g Isoleucin pro Tag (n = 50) oder Placebo (n = 50) über 12 Wochen. In einer zweiten Studienphase wurden beide Kollektive in je 2 Gruppen aufgeteilt, die entweder 5 g Valin (n = 46) oder 2,5 g Valin plus 2,5 g Isoleucin pro Tag über 10 Wochen (n = 40) erhielten. Weiterhin erhielten alle Patienten ein Präparat mit verschiedenen wasserlöslichen Vitaminen.

In Phase 1, bei der Gabe von 5 g Isoleucin pro Tag, beendeten 5 Frauen der Verumgruppe die Studie wegen unerwünschter Wirkungen (Herpes Zoster und Ödem, Arthralgien, Schlaganfall, Infektion, Übelkeit) vorzeitig, gegenüber einer in der Placebogruppe (Bluthochdruck). Die Autoren weisen darauf hin, dass die Person, die den Schlaganfall erlitt, zuvor schon an Bluthochdruck litt. Als häufigste unerwünschte Wirkung wurde Übelkeit (4 Personen unter Isoleucin versus 2 unter Placebo) registriert, neben dem Auftreten von Ödemen (bei dieser Personengruppe nicht seltene Erscheinung; 3 Personen unter Isoleucin versus 2 unter Placebo).

Die Relevanz der etwas erhöhten Inzidenz von Übelkeit für die Ableitung von Höchstmengen ist aufgrund des hohen „Hintergrundrauschens“ dieser unerwünschten Wirkung, des geringen Unterschieds zwischen Verum und Placebogruppe und des Vorliegens eines solchen Befundes aus bisher nur einer Studie fraglich. Der Befund ist allerdings als erster Hinweis für ein mögliches Auftreten solcher unerwünschten Wirkungen zu interpretieren, der noch weiterer Bestätigungen bedarf.

In Phase 2, bei Gabe von 5 g Valin oder von 2,5 g Valin + 2,5 g Isoleucin pro Tag, beendeten 2 Frauen die Studie wegen Muskelschmerzen und Ödemen (je eine pro Studienphase) vorzeitig. Da diese Studienphase keine Placebogruppe einschließt und lediglich die Studienabbrüche angegeben werden, jedoch keine Angaben zum Auftreten unerwünschter Wirkungen vorliegen, sind die Daten in Hinblick auf das Auftreten unerwünschter Wirkungen nicht interpretierbar.

Isoleucin: Weitere Informationen aus Humanstudien

Zu Isoleucin liegt aus einer Studie mit per Magensonde verabreichten Einmalgaben die Information vor, dass Gaben von 5 oder 10 g ohne Auftreten unerwünschter Wirkungen vertragen wurden (Ullrich et al., 2016).

Insgesamt liegen kaum Humanstudien mit isolierten Isoleucingaben vor, die für eine Risikobewertung dieser Aminosäure herangezogen werden können.

3.7.3.3 Valin

Valin: Auswirkungen auf Plasmaspiegel verzweigtkettiger und anderer Aminosäuren

Bei Zufuhren von 2 g Valin wurden keine statistisch signifikanten Auswirkungen auf die Leucin- und Isoleucinspiegel beobachtet oder auf die Methionin-, Phenylalanin/Tyrosin- und Threoninspiegel (Swendseid et al., 1965). Bei Einmalgaben von 62,5 mg Valin pro kg KG (ca. 4,4 g bei 70 kg KG) wurden verminderte Leucin- und Isoleucinspiegel 3 Stunden nach Einnahme registriert (Schauder et al., 1984). Informationen über Auswirkungen längerdauernder isolierter Valingaben auf die Spiegel der beiden anderen Aminosäuren oder auf die Spiegel der anderen genannten Aminosäuren liegen nicht vor.

Valin: Weitere Informationen aus Humanstudien

Aus einer Studie liegt die Information vor, dass Einmalgaben von 30 g Valin nicht zu vermehrter Übelkeit führten (keine weiteren Angaben zu anderen unerwünschten Wirkungen). Bei depressiven Personen, die unter medikamentöser Behandlung symptomfrei waren, wurden bei Einmalgaben von 30 g Valin in einigen Fällen meist leichte Verschlechterungen der Stimmungslage beobachtet (Williamson, 1995). Inwieweit hier möglicherweise Wechselwirkungen mit dem Tryptophan- bzw. Serotoninstoffwechsel eine Rolle spielen (z.B. über einen Antagonismus an der Bluthirnschranke), ist gegenwärtig unklar.

Die oben zitierten Befunde der Studie von Guttuso et al. (2008) bei Gaben von 5 g Valin oder von 2,5 g Valin + 2,5 g Isoleucin pro Tag sind hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Wirkungen nicht interpretierbar.

Insgesamt liegen kaum Humanstudien mit isolierten Valingaben vor, die für eine Risikobewertung diese Aminosäure herangezogen werden können.

3.7.3.4 BCAA (kombinierte Gabe von Leucin, Isoleucin und Valin)

BCAA: Auswirkungen auf Plasmaspiegel anderer Aminosäuren

Bei kombinierten Einmalgaben der drei verzweigtkettigen Aminosäuren in einer Gesamtmenge von 5 g waren bei Messungen nach 3 Stunden die Plasmaspiegel der aromatischen Aminosäuren (Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan) und von Methionin signifikant erniedrigt (Zhang et al., 2011). In einer weiteren Studie wurden bei Einmalgaben von 10, 30 oder 60 g BCAA (4 Teile Leucin, 3 Teile Isoleucin, 3 Teile Valin) deutliche dosisabhängige Senkungen der Tryptophan-, Phenylalanin- und Tyrosinplasmaspiegel 5 Stunden nach Einnahme beobachtet (um 45-63 % bei Gabe von 10 g BCAA; 60-85 % bei

Gabe von 60 g BCAA) (Gijsman et al., 2002). Aufgrund der sechsständigen Nahrungskarenz und weil keine Placebokontrollen durchgeführt wurden, bleibt allerdings unklar, in welchem Umfang die beobachteten Senkungen allein den BCAA-Zufuhren oder möglicherweise auch der Nahrungskarenz zuzuschreiben sind. Die dosisabhängigen Senkungen sprechen allerdings für Effekte der BCAA-Gaben. In welchem Umfang dies schon für die niedrigste Zufuhrmenge (10 g BCAA) zutrifft, ist wegen fehlender Placebokontrolle nicht abschätzbar. Es ist gegenwärtig auch nicht zu klären, inwieweit die beobachteten Spiegelsenkungen auf die Leucingabe oder auf die kombinierte Gabe der drei verzweigt-kettigen Aminosäuren zurückzuführen sind.

Die o. g. Sachverhalte betreffen BCAA-Einmalgaben. Die gesundheitliche Relevanz der beobachteten Interaktion mit Plasmaspiegeln aromatischer Aminosäuren ist gegenwärtig unklar. Relevante Untersuchungen zu Auswirkungen länger dauernder BCAA-Zufuhren auf Plasmaspiegel der aromatischen Aminosäuren und zur Frage, ob diese mit klinisch fassbaren unerwünschten Effekten verbunden sind, liegen gegenwärtig nicht vor. Es wird diskutiert, dass BCAA-Gaben über eine Änderung des Plasmaverhältnisses der BCAAs zu den aromatischen Aminosäuren (Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan) eine kompetitive Hemmung des Transports der aromatischen Aminosäuren an der Blut-Hirnschranke bewirken und so die auf diese Aminosäuren fußende Serotonin- oder Katecholaminsynthese im Gehirn beeinflussen könnten (Fernstrom, 2005; Blomstrand, 2006). Inwieweit dies, möglicherweise dosisabhängig, mit positiven oder negativen Effekten verbunden ist, ist z. Z. unklar.

BCAA: Erhöhung des Blutammoniakspiegels

Für kombinierte Gaben der drei verzweigt-kettigen Aminosäuren liegen uneinheitliche Angaben über deren Auswirkungen auf den Ammoniakspiegel vor. Zudem sind diesbezügliche Angaben gegenwärtig nur aus Studien verfügbar, in denen höhere BCAA-Zufuhrmengen angewandt wurden. Tandan et al. (1996) beobachteten bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose (ALS) bei Gaben von 26,4 g BCAA pro Tag über 6 Monate bei 2 von 29 BCAA-Patienten eine Erhöhung des Serumammoniakspiegels um das Doppelte oder darüber hinaus (in Placebo-Gruppe keine Erhöhung angeführt; in Parallelgruppe, die 4 g Threonin + 160 mg Vitamin B₆ pro Tag erhielt, Erhöhung bei einer von 30 Personen). Allerdings wiesen zu Studienbeginn 6 von 32 Personen der Placebo-, 10 von 31 der BCAA- und 8 von 32 der Threonin/Vitamin B₆-Gruppe erhöhte Ammoniakspiegel auf. Hierdurch und aufgrund fehlender Detailangaben zur Höhe der einzelnen Ammoniakspiegel wird die Aussagekraft dieser Studie eingeschränkt. In einer anderen Studie mit ALS-Patienten (n = 11) und bei gleicher Zufuhrmenge (26,4 g BCAA bzw. 12 g Leucin, 8 g Isoleucin, 6,4 g Valin pro Tag, aufgeteilt in 4 gleich große Dosen) über 12 Monate wurden keine signifikanten Unterschiede der Plasmaammoniakspiegel zwischen Placebo- und der kleinen Interventionsgruppe (n = 11) beobachtet. Die Aussagekraft dieser Befunde ist eingeschränkt, da die einzelnen Probennahmen ohne Beachtung des zeitlichen Abstands zwischen BCAA-Einnahme und Probennahme erfolgten und/oder durch den Gruppenvergleich Befunde einzelner Personen verwischt werden könnten und zudem keine entsprechenden Detailangaben vorliegen. Die Autoren gaben allerdings an, dass bei Untersuchungen zu Studienbeginn bei Analysen eine und zwei Stunden nach oraler BCAA-Gabe vorübergehende leicht erhöhte Ammoniakspiegel registriert wurden (Plaitakis et al., 1988). In einer Publikation von Scarna et al. (2003) wurden Ergebnisse einer anderen Studie des gleichen Autors zitiert, wonach bei Gabe von 60 g BCAA erhöhte Plasmaammoniakspiegel über einen Zeitraum von 6 Stunden beobachtet wurden (durchschnittliche maximale Erhöhung: 52 µmol/L; die Autoren sehen Plasmaammoniakspiegel von ≥ 80 µmol/L als gesundheitlich kritisch an).

Insgesamt ergeben sich erste Hinweise, wonach bei mehrtägigen Zufuhren von 26 g BCAA pro Tag vereinzelt, deutliche Ammoniakspiegelerhöhungen auftreten könnten. Allerdings bestehen diesbezüglich aufgrund der nur spärlich vorliegenden Informationen sowie uneinheitlichen und in ihrer wissenschaftlichen Aussagekraft eingeschränkten Befunden erhebliche wissenschaftliche Unsicherheiten. Auch liegen Informationen über Ammoniakspiegelerhöhungen nach BCAA-Gaben bisher nur aus Studien mit Personen vor, die an amyotropher Lateralsklerose litten, jedoch stehen die dort beobachteten Erhöhungen in Einklang mit den Befunden nach höheren Leucingaben bei sonst gesunden Personen (Elango et al., 2012; Rasmussen et al., 2016). Aufgrund fehlender Daten ist gegenwärtig unklar, ob und inwieweit bei darunterliegenden BCAA-Zufuhren relevante Erhöhungen des Ammoniakspiegels auftreten können.

Intensive sportliche körperliche Anstrengungen sind mit (vorübergehenden) Erhöhungen des Blutammoniakspiegels verbunden. Hierbei wird Ammoniak zusätzlich zu den o. g. Stoffwechselprozessen (Kapitel 3.7.3.1) durch Desaminierung von Adenosinmonophosphat gebildet (Yuan and Chan, 2000). In verschiedenen Studien wurden synergistische Auswirkungen bei Einmalgaben von etwa 5-23 g BCAA und intensiven sportlichen Anstrengungen auf den Ammoniakblutspiegel beobachtet, d. h. die durch sportliche Tätigkeiten bedingten vorübergehenden Erhöhungen der Plasma-Ammoniakspiegel wurden durch BCAA-Gaben verstärkt (z. B. bei Gabe von 7,8 g BCAA und etwa 2 Stunden intensivem Radfahren auf 157 µmol/L gegenüber 105 µmol/L bei Radfahren und Placebogabe; van Hall et al., 1995) (van Hall et al., 1995; MacLean and Graham, 1993; Madsen et al., 1996). Die gesundheitliche Relevanz dieser sportspezifischen Befunde ist gegenwärtig allerdings unklar.

BCAA: Gastrointestinale Störungen, andere beobachtete adverse Effekte

Gaben von 10, 30 und 60 g BCAA (4 Teile Leucin, 3 Teile Isoleucin, 3 Teile Valin) an gesunde Personen (n = 12) wurden nach Angaben der Autoren gut vertragen. Bei Gabe von 30 g BCAA traten bei einer Probandin milde Magen-Darm-Beschwerden 12-36 Stunden nach der Einnahme auf, die nach Ansicht der Autoren wahrscheinlich nicht auf die Aminosäurezufuhr zurückzuführen sind (Gijsman et al., 2002). Bei hohen Gaben von 60 g BCAA pro Tag (24 g Leucin, 18 g Isoleucin, 18 g Valin) über 7 Tage an Patienten, die an Manie litten (n = 13), brach je ein Patient die Studie wegen Übelkeit bzw. Müdigkeit vorzeitig ab (Scarna et al., 2003). Bei alten Personen, die dialysepflichtig waren und einen schlechten Ernährungszustand aufwiesen, wurden bei Zufuhr von 12 g BCAA über 6 Monate bei einer von 28 Personen vorübergehende Durchfälle an 2 Tagen beobachtet (Hiroshige et al., 2001).

BCAA: Weitere Informationen aus klinischen Studien mit gesunden Personen

Bei der kombinierten Gabe der drei verzweigtkettigen Aminosäuren an gesunde erwachsene Personen umfassen Studien mit längerer Dauer lediglich Studiendauern von 14 bis 63 Tagen. Hierbei lagen die Zufuhrmengen meist zwischen 10-15 g BCAA pro Tag und reichten von 6 g pro Tag bis hin zu 20 g pro Tag (Gabe über 42 Tage) bzw. ca. 63 g pro Tag²¹ (Gabe über 19 Tage) in je einer Studie. Die Studiengruppen waren klein mit Gruppengrößen von ≤ 12, wobei eine Studie mit Gaben von 6 g BCAA pro Tag 24 Probanden umfasste (Sчена et al., 1992; Freyssenet et al., 1996; Mourier et al., 1997; Bassit et al., 2000; 2002; Coombes and McNaughton, 2000²²; De Palo et al., 2001; De Lorenzo et al.,

²¹ 0,9 g BCAA pro kg KG, entsprechend 63 g BCAA bei 70 kg KG.

²² In dieser Studie erfolgten tägliche Gaben von 12 g BCAA, jedoch am 7. Studientag zusätzliche BCAA-Gaben mit insgesamt 52 g BCAA pro Tag.

2003; Tang, 2006; Trappe et al., 2007; Ra et al., 2013; Dudgeon et al., 2016). Insgesamt liegen aus keiner dieser Studien relevante Informationen über das Auftreten unerwünschter Wirkungen oder zu sicherheitsrelevanten Laboruntersuchungen vor²³.

BCAA: Weitere Informationen aus klinischen Studien mit kranken Personen

Aus einer Studie mit Gabe von 10 g BCAA pro Tag über 3 Monate an Personen, die an Herzinsuffizienz litten, liegen keine Informationen über das Auftreten unerwünschter Wirkungen vor (Pineda-Juarez et al., 2016).

Bei Gabe der verzweigtkettigen Aminosäuren in Höhe von 26,4 g BCAA pro Tag (12 g Leucin, 8 g Isoleucin, 6,4 g Valin) über 6 Monate an Patienten mit amyotropher Lateralsklerose (ALS) wurde angegeben, dass die Aminosäuren gut vertragen wurden. Die Häufigkeit unspezifischer unerwünschter Wirkungen (Kopfschmerzen, Magendarmverstimmung, Anorexie, Bauchschmerzen, Konstipation, Schlaflosigkeit, usw.) waren in der Placebogruppe (5 Patienten von 32) höher als unter BCAA-Gabe (2 Patienten von 31). Ein Patient der BCAA-Gruppe beendete die Studie aufgrund des Auftretens von Gicht vorzeitig. Beobachtete Auswirkungen auf den Ammoniakblutspiegel wurden bereits oben dargestellt. Es wird mitgeteilt, dass andere adverse Effekte auf hämatologische oder biochemische Parameter nicht beobachtet wurden, wobei jedoch keine detaillierten Angaben dazu vorgelegt werden. Die Studie warf allerdings Fragen hinsichtlich einer möglichen funktionellen Verschlechterung des Krankheitszustandes dieser Patientengruppe unter BCAA-Gabe auf (Tandan et al., 1996). Eine weitere Studie mit ALS-Patienten ($n_{\text{BCAA}} = 61$) mit ähnlicher Dosierung (24 g BCAA pro Tag bzw., 12 g Leucin, 6 g Isoleucin, 6 g Valin pro Tag) und geplanter Dauer von einem Jahr wurde wegen erhöhter Mortalitätsrate in der BCAA-Gruppe und keinem erkennbaren Nutzen vorzeitig abgebrochen. In fast allen Fällen war eine Verschlechterung der Atemfunktion Todesursache. Eine solche Verschlechterung ist eine bekannte Ursache der Sterblichkeit von ALS-Patienten (*The Italian ALS Study Group*, 1993). Diese Studienergebnisse sind daher nicht auf gesunde Personen übertragbar.

Es liegen verschiedene klinische Studien vor, in denen kombinierte Gaben der verzweigtkettigen Aminosäuren bei Personen mit Leberzirrhose oder anderen schweren Lebererkrankungen untersucht wurden, u. a. auch Studien, in denen BCAA-Gaben über längere Zeiträume von 1-4 Jahren verabreicht wurden (z. B. Marchesini et al., 2003; Muto et al., 2005; Kobayashi et al., 2008; Habu et al., 2009; Yoshiji et al., 2012; Kawaguchi et al., 2014).

Beispielsweise berichteten Muto et al. (2005), dass bei Gabe von 12 g BCAA pro Tag (5,71 g Leucin, 2,85 g Isoleucin, 3,43 g Valin) an Patienten mit Leberzirrhose über eine mediane Behandlungsdauer von 445 Tagen bei 38 von 317 Patienten unerwünschte Wirkungen beobachtet wurden, die hauptsächlich gastrointestinale Beschwerden wie abdominales Völlegefühl, Durchfall oder Konstipation umfassten. Angaben zum Auftreten unerwünschter Wirkungen in der Kontrollgruppe, die keine zusätzlich BCAA-Gaben erhielt, liegen jedoch nicht vor. Die Inzidenz schwerwiegender Folgeerscheinungen der Leberkrankung (Todesfälle, Ösophagusvarizenrupturen, Leberkarzinom, Leberversagen) war in der BCAA-Gruppe insgesamt niedriger als in der Placebogruppe. In einer anderen Studie wird berichtet, dass bei Gabe von 14,4 g BCAA pro Tag (7,2 g Leucin, 3,6 g Isoleucin, 3,6 g Valin) an Leberzirrhosepatienten über 12 Monate Übelkeit, Magendarmbeschwerden und Durchfall die häufigsten Gründe für „Non-Compliance“ waren, wobei kein

²³ Die Informationen der Studie von Schena et al. (1992) zu BCAA-Zuführen während einer Anden-Trekingtour sind auf Grund der nur beschränkten Angaben (nur zu unerwünschten gastrointestinalen Wirkungen) und dem relativ häufigen Auftreten von akuter Höhenkrankheit mit Übelkeit und Erbrechen kaum interpretierbar.

(statistisch signifikanter) Unterschied zwischen der Verum- (4 von 59 Patienten) und den beiden Kontrollgruppen (2 von 56 bzw. 2 von 59 Patienten) bestand (Marchesini et al., 2003). Aufgrund der mit der Grunderkrankung einhergehenden schweren Stoffwechselstörungen ist die Relevanz der bei dieser Patientengruppe beobachteten unerwünschten Wirkungen für die Allgemeinbevölkerung fraglich.

BCAA: Zusammenfassung Humanstudien

Es liegen nur sehr wenige Humanstudien vor, die relevante Informationen für die Risikobewertung einer gemeinsamen Zufuhr der drei verzweigt-kettigen Aminosäuren enthalten.

Bei Einmalgaben von 5-60 g BCAA wurden Auswirkungen auf die Plasmaspiegel aromatischer Aminosäuren (Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan) beobachtet (Zhang et al., 2011; Gijssman et al., 2002). Die gesundheitliche Relevanz der nach BCAA-Einmalgaben beobachteten Interaktion mit Plasmaspiegeln aromatischer Aminosäuren ist gegenwärtig unklar. Relevante Informationen zu Auswirkungen längerfristiger isolierter BCAA-Gaben auf Plasmaspiegel aromatischer Aminosäuren oder anderer Aminosäuren und zur Frage, ob damit unerwünschte klinische Effekte verbunden sind, liegen gegenwärtig nicht vor.

Erhöhungen des Serumammoniakspiegels um das Doppelte oder mehr wurden in einer Studie mit ALS-Patienten bei einzelnen Studienteilnehmern bei längerdauernden Gaben von 26,4 g BCAA pro Tag registriert (Tandan et al., 1996). Informationen über Auswirkungen geringerer BCAA-Zufuhren auf den Blutammoniakspiegel liegen gegenwärtig nicht vor. Zwar bestehen bei BCAA-Gaben bezüglich dieses unerwünschten Effekts (Erhöhungen des Serumammoniakspiegels) erhebliche wissenschaftliche Unsicherheiten wegen der nur spärlich vorliegenden Informationen und uneinheitlichen und in ihrer wissenschaftlichen Aussagekraft eingeschränkten Befunde. Die vorliegenden Befunde geben jedoch Hinweise auf mögliche gesundheitliche Risiken bei höheren isolierten BCAA-Zufuhren.

Bei Gaben von 60 g BCAA pro Tag wurde in einer Studie das Auftreten von Übelkeit bzw. von Müdigkeit bei je einer von 13 Personen berichtet (Scarna et al., 2003). Ausreichende Untersuchungen über das Auftreten von Übelkeit auch bei darunter liegenden BCAA-Zufuhrmengen liegen gegenwärtig nicht vor.

3.7.4 Kinder und Jugendliche

Bei Gabe von 200 mg Leucin pro kg KG über 12 Monate an Kinder (Median: 9,8 Jahre), die an Duchenne-Muskeldystrophie litten, waren die häufigsten unerwünschten Wirkungen gastrointestinaler Art, wie verminderter Appetit, Anorexie, Übelkeit und Magenbeschwerden, die in der Verum- und Placebogruppe gleich häufig auftraten. Laboranalysen (Blutbild, BUN, Creatinin, Harnsäure, Aspartataminotransferase, Alaninaminotransferase, Lactatdehydrogenase, alkalische Phosphatase, Gesamtprotein, Blutzucker) zeigten nach Angaben der Autoren keine anderen Abweichungen als solche, die der Dystrophie zugeschrieben werden können. Detaillierte Angaben hierzu liegen nicht vor (Mendell et al., 1984).

Hohe BCAA-Dosen wurden bei Kindern und Jugendlichen angewandt, die an Phenylketonurie (500 mg BCAA pro kg KG und Tag) oder an tardiver Dyskinesie (222 mg BCAA pro kg KG und Tag) litten (Berry et al., 1990; Richardson et al., 2004). Aufgrund der vorliegenden

schwerwiegenden Grunderkrankungen sind diese Publikationen jedoch für die Risikobewertungen isolierter BCAA-Zufuhren bei Kindern und Jugendlichen nicht geeignet.

Insgesamt liegen keine adäquaten Studien zur Bewertung gesundheitlicher Risiken isolierter Zufuhren der verzweigtkettigen Aminosäuren, einzeln oder in Kombination, bei Kindern und Jugendlichen vor.

3.7.5 Schwangere und Stillende

Adäquate Studien zur Bewertung gesundheitlicher Risiken isolierter Zufuhren der verzweigtkettigen Aminosäuren, einzeln oder in Kombination, bei Schwangeren und Stillenden konnten nicht identifiziert werden.

3.7.6 Angeborene Stoffwechselerkrankungen

Die Ahornsirupkrankheit ist eine mit sehr hohen BCAA-Plasmaspiegeln, vor allem Leucinplasmaspiegeln, verbundene, erblich bedingte Stoffwechselstörung im Abbau der verzweigtkettigen Aminosäuren Valin-, Leucin- und Isoleucin. Sie ist mit einer mentalen Retardierung assoziiert und kann sogar zum frühen Tod führen. Informationen zu dieser Erkrankung liefern jedoch keine hilfreichen Daten für die Bewertung gesundheitlicher Risiken oraler BCAA-Zufuhren bei gesunden Personen (FNB, 2002/2005). Das Gleiche gilt für die in Einzelfällen beschriebene idiopathische Leucin-induzierte Hypoglykämie, ein Krankheitsbild, das ebenfalls mit mentaler Retardierung und neurologischen Störungen verbunden ist (Snyder and Robinson, 1967; Bicknell and Crome, 1969).

3.8 Risikocharakterisierung

Bei der gesundheitlichen Bewertung isolierter Leucin-, Isoleucin- und Valinzufuhren, einzeln oder in Kombination, bestehen aufgrund ungenügender Daten erhebliche wissenschaftliche Unsicherheiten. Ausreichende Untersuchungen über Auswirkungen länger andauernder, isolierter Zufuhren bei gesunden Personen liegen nicht vor. Vorliegende Studien mit gesunden Personen umfassen nur geringe Probandenzahlen, meist nur einen Zeitraum von wenigen Wochen und enthalten vielfach keine aussagekräftigen Angaben zum Auftreten unerwünschter Wirkungen. Aus den vorliegenden wissenschaftlichen Studien ergeben sich jedoch Hinweise auf mögliche gesundheitliche Risiken höherer Zufuhren verzweigtkettiger Aminosäuren, einzeln oder in Kombination, die gegenwärtig in erster Linie unerwünschte Veränderungen von Laborparametern betreffen (siehe unten). Aufgrund der ungenügenden wissenschaftlichen Daten ergeben sich zudem Fragen, ob und inwieweit bisher unentdeckte gesundheitliche Risiken hoher Leucin-, Isoleucin- und Valinzufuhren, einzeln oder in Kombination, bestehen.

Für die gesundheitliche Bewertung der verzweigtkettigen Aminosäuren sind im Einzelnen folgende Punkte von Bedeutung:

3.8.1 Leucin

- In einer Tierstudie zur subchronischen Toxizität (13 Wochen) wurde als NOAEL die höchste über das Futter verabreichte Zufuhrmenge, d. h. 5 % Leucin, identifiziert, entsprechend einer Zufuhr von 3,33 g pro kg KG und Tag für männliche und 3,84 g pro kg KG und Tag für weibliche Tiere.
- Bei Einmalgaben von 2 g Leucin wurden Reduktionen der Valin- und Isoleucinspiegel beobachtet. Bei mehrtägigen Gaben wurden Reduktionen der Valin- und in geringem Umfang der Isoleucin-Nüchternplasmaspiegel bei Zufuhr von 7,5 g Leucin pro Tag registriert, während dies bei Gaben von etwa 3,2 g Leucin pro Tag nicht der Fall war (Swendseid et al., 1965; Verhoeven et al., 2009; Leenders et al., 2011, Crowe et al., 2006). Die klinische Relevanz der beobachteten Wechselwirkungen ist gegenwärtig nicht abschließend beurteilbar, die Wechselwirkungen (wie auch die bei Valingaben beobachteten Wechselwirkungen) sprechen dafür, verzweigtkettige Aminosäuren nicht einzeln sondern in Kombination²⁴ anzuwenden.
- In zwei Humanstudien wurden über den Normbereich hinausgehende Erhöhungen des Blutammoniakspiegels bei Gaben ab 500 mg pro kg KG (junge Erwachsene) und 550 mg pro kg KG (ältere Personen) beobachtet. Für diesen Endpunkt ist aus diesen Studien, bedingt durch unterschiedliche stufenweise verabreichte Leucin-Gesamtagesmengen, ein NOAEL von 250 bzw. 450 mg pro kg KG (17,5 bzw. 31,5 g bei 70 kg KG) zu identifizieren.
Bei alten Personen wurde zudem bei Zufuhren ab 450 mg Leucin pro kg KG eine Normbereichsüberschreitung des Blutharnstoffspiegels beobachtet. Für diesen Endpunkt ist ein NOAEL von 350 mg pro kg KG (24,5 g bei 70 kg KG) zu identifizieren. Es ist hierbei zuzugestehen, dass die Harnstoffspiegel der Probanden bereits vor Studienbeginn der Obergrenze des Normbereichs nahe waren. Gleichwohl verdeutlicht diese Spiegelerhöhung und insbesondere die Erhöhung des Ammoniakspiegels eine erhöhte NH₃-Anflutung infolge der Metabolisierung von Leucin.

Die klinische Relevanz dieser Befunde, in erster Line die Erhöhung der Ammoniakspiegel über den Normbereich hinaus, ist schwer beurteilbar, vor allem weil die Leucingaben in beiden Studien nur über einen Tag erfolgten und entsprechende Untersuchungen bei sonst gesunden Probanden über Auswirkungen länger dauernder höhere Leucingaben auf den Ammoniakspiegel nicht vorliegen, ebenso wenig wie Untersuchungen zu Auswirkungen auf klinische Effekte, die mit erhöhten Ammoniakspiegeln einhergehen können (z. B. neurologischer Art). Zudem wurden die Befunde an nur kleinen Kollektiven (n = 5 bzw. 6) erhoben. Stark erhöhte Blutammoniakspiegel werden bei angeborenen Stoffwechselstörungen des Harnstoffzyklus oder bei Lebererkrankungen als eine wesentliche Ursache von Hirnschädigungen angesehen, die bei diesen Erkrankungen auftreten können (wobei u. a. bei Leberschädigungen auch andere endogen gebildete Substanzen toxische Wirkungen entfalten können) (Häberle and Koch, 2004; Filipo and Butterworth, 2002). Abgesehen von Normbereichen für den Blutammoniakspiegel (die zwischen einzelnen Laboren variieren können) sind kaum allgemein akzeptierte Ammoniakspiegel zu identifizieren, die längerfristig zum Schutze der Gesundheit nicht überschritten werden sollten. Insgesamt sind Normbereichsüberschreitungen des Blutammoniakspiegels als unerwünschte gesundheitliche Effekte zu werten. Daher sollten höhere Leucinzufuhren vermieden werden.

²⁴ Die Mengenverhältnisse der drei verzweigtkettigen Aminosäuren können sich hierbei an den Verhältnissen der drei Aminosäuren orientieren, die sich aus den für Leucin, Isoleucin und Valin abgeleiteten Orientierungswerten ergeben (siehe unten) oder aus den Zufuhrempfehlungen für Leucin, Isoleucin und Valin der WHO (2007) oder des amerikanischen FNB (2002/2005).

- Unerwünschte gastrointestinale Effekte wurden bei einer von 6 Personen bei Leucin-Einzelgaben von 550 mg pro kg KG bzw. bei einer von 5 Personen bei Einzelgaben von 750 -1000 mg pro kg KG berichtet (38,5 bzw. 52,5-70 g bei 70 kg KG) (Elango et al., 2012; Rasmussen et al., 2016). Für diesen Endpunkt ist aus beiden Studien ein NOAEL von 450 mg pro kg KG (31,5 g bei 70 kg KG) zu identifizieren. Hierbei sind jedoch die wissenschaftlichen Unsicherheiten zu berücksichtigen, die daraus resultieren, dass die Leucingaben lediglich an einem und nicht über mehrere Tage erfolgten und zudem nur kleine Kollektive (n = 5 bzw. 6) umfassten.

Insgesamt ergeben sich aus den dargelegten Fakten folgende Schlussfolgerungen:

- Bei der gesundheitlichen Bewertung isolierter Leucinzufuhren bestehen aufgrund unzureichender wissenschaftlicher Daten und großer Kenntnislücken erhebliche wissenschaftliche Unsicherheiten. Aus den vorliegenden lückenhaften wissenschaftlichen Daten ergeben sich Hinweise auf mögliche gesundheitliche Risiken von isolierten Leucinzufuhren. Daher sollten höhere Leucinzufuhren vermieden werden. Die gegenwärtig verfügbaren Daten sind jedoch nicht ausreichend für die Ableitung der niedrigsten Zusatzmenge zu Lebensmitteln (angegeben als Tagesverzehrmenge), bei deren Überschreitung mit schädlichen gesundheitlichen Wirkungen zu rechnen ist. Der beobachteten Normbereichsüberschreitung des Ammoniakblutspiegels nach Leucineinmalgaben kann noch nicht die Qualität einer klinisch relevanten schädlichen gesundheitlichen Wirkung zugesprochen werden. Andererseits fehlen entsprechende Langzeituntersuchungen zu Auswirkungen höherer Leucinzufuhren auf den Ammoniakspiegel und zu klinischen (neurologischen) Effekten, die mit erhöhten Ammoniakspiegeln einhergehen könnten. Und insgesamt fehlen Interventionsstudien mit länger dauernden Leucingaben, in denen dem Auftreten unerwünschter Wirkungen adäquat nachgegangen und diesbezügliche Ergebnisse adäquat berichtet wurden.
- Angesichts der vorliegenden Hinweise zu möglichen gesundheitlichen Risiken höherer Leucinzufuhren in isolierter Form erscheint es jedoch angeraten, gesundheitliche Orientierungswerte abzuleiten. Das BfR hat daher Orientierungswerte für tolerierbare zusätzliche Tageszufuhren an isoliertem Leucin abgeleitet, d. h. Tageszufuhren an isoliertem Leucin, die zusätzlich zur Leucinzufuhr über die üblicher Ernährung aufgenommen werden können und die nach gegenwärtigem Kenntnisstand wahrscheinlich kein oder nur ein geringes Risiko für das Auftreten unerwünschter Wirkungen bergen.

Die oben angeführten, in Humanstudien beobachteten unerwünschten Effekte (Normbereichsüberschreitung des Blutammoniakspiegels, unerwünschte gastrointestinale Effekte, Wechselwirkungen mit anderen verzweigt-kettigen Aminosäuren) wie auch weitere vorliegende Humanstudien mit Leucingaben sind hierfür nicht geeignet (u. a. wegen fehlender Langzeituntersuchungen bezüglich der o. g. unerwünschten Wirkungen, kleinen Studienkollektiven, offener Fragen zur biologischen Relevanz beobachteter Effekte nach Einmalgaben, fehlender Angaben zum Auftreten unerwünschter Wirkungen und fehlender detaillierter Angaben zu Laborbefunden in vorliegenden klinischen Studien). In Anbetracht dessen - wobei dieser Sachverhalt auch für Isoleucin und Valin zutrifft - bieten die vorliegenden Tierstudien zur subchronischen und chronischen Toxizität der verzweigt-kettigen Aminosäuren unter Berücksichtigung adäquater Sicherheitsfaktoren gegenwärtig noch die beste wissenschaftliche Basis für die Ableitung eines Orientierungswerts für tolerierbare zusätzliche Tageszufuhrmengen an isoliertem Leucin.

In Tierstudien zur subchronischen Toxizität (13 Wochen) wurde für Leucin ein NOAEL von 3,33 g pro kg KG und Tag für männliche Tiere identifiziert. Bei der Ableitung eines Orientierungswerts für die tolerierbare zusätzliche Tageszufuhr für erwachsene Personen aus dem in dieser Studie identifizierten NOAEL werden weitgehend von der EFSA (2012) empfohlene „Default values“ zugrunde gelegt, d. h.

- i) ein Unsicherheitsfaktor von 2 für die Extrapolation von subchronischer auf chronische Exposition (ein zusätzlicher Unsicherheitsfaktor bei nur subchronischer Exposition erscheint gerechtfertigt, angesichts der Befunde bei Isoleucin, wo bei chronischer Exposition adverse Effekte beobachtet wurden, die bei subchronischer Exposition nicht zutage traten),
- ii) ein Unsicherheitsfaktor von 10 zur Berücksichtigung der Interspezies-Variabilität,
- iii) ein Unsicherheitsfaktor von 3,16, gerundet von 3, zur Berücksichtigung der interindividuellen Variabilität (angesichts dessen, dass es sich bei diesen Aminosäuren um essenzielle Nährstoffe handelt, erscheint ein solcher verminderter Unsicherheitsfaktor gerechtfertigt; sonst üblicher Default value =10),
- iv) Körpergewicht Erwachsener: 70 kg.

Unter Berücksichtigung dieser „Default values“ ist aus dem o. g. NOAEL (3330 mg pro kg KG) ein Orientierungswert für eine tolerierbare zusätzliche Tageszufuhr an isoliertem Leucin von 3885 mg Leucin²⁵, gerundet 4 g Leucin pro Tag, für erwachsene Personen abzuleiten.

3.8.2 Isoleucin

- In Tierstudien zur chronischen Toxizität (104 Wochen) wurde ein NOAEL von 925 mg pro kg KG abgeleitet.
- Es liegen kaum Humanstudien vor, die für die Risikobewertung isolierter Isoleucingaben herangezogen werden können. In einer Studie wurde bei Gabe von 5 g Isoleucin pro Tag ein gegenüber der Placebogruppe etwas erhöhtes Auftreten von Übelkeit beobachtet. Die Relevanz dieses Befunds ist allerdings fraglich.
In Tierstudien zur chronischen Toxizität wurden bei hohen Isoleucinzufuhren (1788 mg pro kg KG) Hodenschädigungen beobachtet. Aus Humanstudien mit isolierten Isoleucingaben liegen zu diesem toxikologischen Endpunkt keine entsprechenden Untersuchungen oder Informationen vor.
Insgesamt bestehen aufgrund mangelnder Daten erhebliche wissenschaftliche Unsicherheiten bei der gesundheitlichen Bewertung isolierter Isoleucingaben.
- Die gegenwärtig vorliegenden wissenschaftlichen Daten sind nicht ausreichend für die Ableitung der niedrigsten Zusatzmenge an isoliertem Isoleucin zu Lebensmitteln (angegeben als Tagesverzehrmenge), bei deren Überschreitung mit schädlichen gesundheitlichen Wirkungen zu rechnen ist
Aus den vorliegenden wissenschaftlichen Daten ergeben sich jedoch Hinweise auf potenzielle gesundheitliche Risiken. Aufgrund der bestehenden Unsicherheiten bei der gesundheitlichen Bewertung isolierter Isoleucinzufuhren erscheint es angebracht, gesundheitliche Orientierungswerte für tolerierbare zusätzliche Tageszufuhren an isoliertem Isoleucin abzuleiten und in sinnvoller Weise wie bei Leucin zu verfahren.

²⁵ Orientierungswert für die tolerierbare zusätzliche Tageszufuhr an isoliertem Leucin = (3330 mg/kg KG und Tag : (2 x 10 x 3)) x 70 kg = 3885 mg/Tag (bei 70 kg KG).

Aus dem o. g. in Tierstudien identifizierten NOAEL ist ein Orientierungswert für die tolerierbare zusätzliche Tageszufuhr an isoliertem Isoleucin²⁶ von 2158 mg, gerundet 2,2 g Isoleucin/Tag, abzuleiten (Unsicherheitsfaktor von 10 zur Berücksichtigung der Interspezies-Variabilität; Unsicherheitsfaktor von 3 zur Berücksichtigung der interindividuellen Variabilität; ein Unsicherheitsfaktor für die Extrapolation zur chronischen Exposition entfällt, da der NOAEL aus einer Tierstudie zur chronischen Toxizität identifiziert wurde).

3.8.3 Valin

- In Tierstudien zur subchronischen Toxizität (13 Wochen) wurde ein NOAEL von 1,85 g pro kg KG für weibliche und 1,60 g pro kg KG für männliche Tiere abgeleitet.
- Es liegen kaum Humanstudien vor, die für die Risikobewertung isolierter Valingaben herangezogen werden können. Wechselwirkungen mit Plasmaspiegel von Leucin und Isoleucin wurden bei Zufuhren von 62,5 mg Valin pro kg KG (ca. 4,4 g bei 70 kg KG) beobachtet. Die Relevanz dieser Befunde ist nicht abschließend zu bewerten, sie sprechen aber dafür, verzweigt-kettige Aminosäuren nicht allein sondern in Kombination zu verwenden.

Insgesamt bestehen wegen in weiten Bereichen ungenügender wissenschaftlicher Daten erhebliche Unsicherheiten bei der Risikobewertung isolierter Valinzufuhren.

- Die gegenwärtig vorliegenden wissenschaftlichen Daten sind nicht ausreichend für die Ableitung der niedrigsten Zusatzmenge an isoliertem Valin zu Lebensmitteln (angabe als Tagesverzehrmenge), bei deren Überschreitung mit schädlichen gesundheitlichen Wirkungen zu rechnen ist. Aufgrund der bestehenden erheblichen wissenschaftlichen Unsicherheiten bei der gesundheitlichen Bewertung isolierter Valinzufuhren erscheint es angebracht, gesundheitliche Orientierungswerte für tolerierbare zusätzliche Tageszufuhren an isoliertem Valin abzuleiten und in gleicher Weise wie bei Leucin zu verfahren.

Aus dem o. g. in Tierstudien identifizierten NOAEL ist ein Orientierungswert für die tolerierbare zusätzliche Tageszufuhr von isoliertem Valin²⁷ von 1,866 mg, gerundet 2,0 g Valin pro Tag für Erwachsene abzuleiten.

3.8.4 BCAA (kombinierte Gabe von Leucin, Isoleucin und Valin)

- Adäquate Tierstudien zur subchronischen oder chronischen Toxizität kombinierter Gaben der drei verzweigt-kettigen Aminosäuren konnten nicht identifiziert werden.
- In Humanstudien wurden bei Einmalgaben von 5-60 g BCAA Auswirkungen auf die Plasmaspiegel aromatischer Aminosäuren (Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan) beobachtet (Zhang et al., 2011; Gijsman et al., 2002). Die gesundheitliche Relevanz der nach BCAA-Einmalgaben beobachteten Interaktion mit Plasmaspiegeln aromatischer

²⁶ Orientierungswert für die tolerierbare zusätzliche Tageszufuhr von isoliertem Isoleucin = $(925 \text{ mg/kg KG und Tag} : (10 \times 3)) \times 70 \text{ kg} = 2158 \text{ mg/Tag}$ (bei 70 kg KG).

²⁷ Orientierungswert für die tolerierbare zusätzliche Tageszufuhr von isoliertem Valin = $(1600 \text{ mg/kg KG und Tag} : (2 \times 10 \times 3)) \times 70 \text{ kg} = 1866 \text{ mg/Tag}$ (bei 70 kg KG).

Aminosäuren ist gegenwärtig unklar. Relevante Informationen zu Auswirkungen längerfristiger isolierter BCAA-Gaben auf Plasmaspiegel aromatischer Aminosäuren oder anderer Aminosäuren und zur Frage, ob damit unerwünschte klinische Effekte verbunden sind, liegen gegenwärtig nicht vor.

Erhöhungen des Serumammoniakspiegels um das Doppelte oder mehr wurden in einer Studie mit ALS-Patienten bei längerdauernden Gaben von 26,4 g BCAA pro Tag bei einzelnen Studienteilnehmern registriert (Tandan et al., 1996). Wegen fehlender Daten ist gegenwärtig unklar, ob und inwieweit bei darunterliegenden BCAA-Zufuhren relevante Ammoniakspiegelerhöhungen auftreten können. Zwar bestehen bei BCAA-Gaben bezüglich des Auftretens dieses unerwünschten Effekts erhebliche wissenschaftlichen Unsicherheiten wegen nur spärlich vorliegender Informationen bzw. fehlender Detailangaben, uneinheitlicher und in ihrer wissenschaftlichen Aussagekraft eingeschränkter Befunde und des Vorliegens entsprechender Informationen nur für ALS-Patienten (wobei jedoch auch NH_3 -Erhöhungen nach hohen Leucingaben bei gesunden Personen beobachtet wurden). Es ist auch zuzugestehen, dass die klinische Relevanz solcher Erhöhungen gegenwärtig nicht abschließend beurteilbar ist. Aufgrund der vorliegenden Befunde sollten höhere isolierte BCAA-Zufuhren trotzdem vermieden werden, solange keine adäquaten Humanstudien vorliegen, in denen sicherheitsrelevanten Fragestellungen bezüglich Ammoniakspiegelerhöhungen in Folge höherer BCAA-Zufuhren nachgegangen wurde.

Bei Gaben von 60 g BCAA pro Tag wurde in einer Studie das Auftreten von Übelkeit bzw. von Müdigkeit bei je einer von 13 Personen berichtet (Scarna et al., 2003). Ausreichende Untersuchungen zur Frage inwieweit das Auftreten von Übelkeit auch bei darunter liegenden BCAA-Zufuhrmengen zu verzeichnen ist, liegen gegenwärtig nicht vor.

Insgesamt bestehen aufgrund unzureichender wissenschaftlicher Daten erhebliche Unsicherheiten bei der gesundheitlichen Bewertung isolierter BCAA-Zufuhren.

- In Bezug auf den isolierten, gemeinsamen Zusatz der verzweigtkettigen Aminosäuren Leucin, Isoleucin und Valin zu Lebensmitteln sind die gegenwärtig vorliegenden wissenschaftlichen Daten nicht ausreichend um die niedrigste Zusatzmenge der drei Aminosäuren abzuleiten (angegeben als Tageszufuhrmenge), bei deren Überschreitung mit schädlichen gesundheitlichen Wirkungen zu rechnen ist. Aus vorliegenden Befunden aus Humanstudien ergeben sich jedoch Hinweise auf mögliche gesundheitliche Risiken. Aufgrund der bestehenden wissenschaftlichen Unsicherheiten erscheint es angebracht, gesundheitliche Orientierungswerte für die tolerierbare zusätzliche Tageszufuhren der kombinierten Gabe der verzweigtkettigen Aminosäuren abzuleiten. Die vorliegenden Humanstudien mit BCAA-Gaben sind für die Ableitung eines solchen Orientierungswerts nicht ausreichend und entsprechende Tierstudien zur subchronischen oder chronischen Toxizität von BCAA-Zufuhren liegen nicht vor. Daher wird für die Ableitung des Orientierungswerts für tolerierbare zusätzliche isolierte BCAA-Tageszufuhren auf die Summe der für die einzelnen Aminosäuren abgeleiteten Orientierungswerte zurückgegriffen, entsprechend 8,2 g BCAA pro Tag (4,0 g Leucin, 2,2 g Isoleucin und 2,0 g Valin).

3.8.5 Besondere Personengruppen

- Kinder, Jugendliche, Schwangere und Stillende

Ausreichende Untersuchungen zur gesundheitlichen Bewertung isolierter Leucin-, Isoleucin-, Valin- oder BCAA-Zufuhren bei Schwangeren und stillenden Frauen sowie bei Kindern und Jugendlichen liegen gegenwärtig nicht vor. Diese Personengruppen sollten daher auf isolierte Leucin-, Isoleucin-, Valin- oder BCAA-Zufuhren verzichten. Nach Ansicht des *Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition* sollten Nahrungsergänzungsmittel mit isolierten BCAA-Zusätzen nicht von Schwangeren und Kindern verzehrt werden. Das *Health Council of the Netherlands* (1999) rät Schwangeren, Stillenden sowie Kindern unter 13 Jahren von einer Zufuhr isolierter Aminosäuren ab.

- Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion

Aufgrund allgemeiner theoretischer Überlegungen und in Anbetracht der Bedeutung, die die Nieren bei der Ausscheidung von Aminosäurenstoffwechselprodukten einnehmen, sollte eine Zufuhr relevanter Mengen an isolierten Aminosäuren bei Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion nur nach Rücksprache mit dem Arzt erfolgen.

- Personen, die eine Diät mit geringer Proteinzufuhr befolgen

Basierend in erster Linie auf allgemeinen theoretischen Überlegungen besteht bei Personen, die eine Diät mit geringer Proteinzufuhr befolgen, aufgrund der verminderten Proteinzufuhr eher als bei der Allgemeinbevölkerung die Möglichkeit des Auftretens von Aminosäurenimbilanzen infolge der Zufuhr hoher Mengen einzelner isolierter Aminosäuren. Es wird daher empfohlen, dass diese Personengruppe vor dem Verzehr von Produkten, die relevante Mengen an isolierten Leucin-, Isoleucin-, Valin- oder BCAA-Zusätzen enthalten, ihren Arzt befragen sollte.

Weitere Informationen auf der BfR-Website zum Thema Aminosäuren und Nahrungsergänzungsmitteln

Gesundheitliche Bewertung von Aminosäuren:

https://www.bfr.bund.de/de/gesundheitsliche_bewertung_von_aminosaeuern-54420.html

Fragen und Antworten zu Nahrungsergänzungsmitteln:

https://www.bfr.bund.de/de/fragen_und_antworten_zu_nahrungsergaenzungsmitteln-10885.html

Lebensmittelsicherheit: Nahrungsergänzungsmittel im Sport

<https://www.bfr.bund.de/cm/350/nahrungsergaenzungsmittel-im-sport.pdf>



„Stellungnahmen-App“ des BfR

4 Referenzen

AESAN (2013). Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN). Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) on the use conditions for certain substances other than vitamins, minerals and plants in food supplements - 2; Reference number: AESAN-2013-004, translated from the original published in the journal: Revista del Comité Científico de la AESAN, 18, pp. 71-92 (http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad_alimentaria/evaluacion_riesgos/informes_cc_ingles/FOOD_SUPPLEMENTS_2.pdf).

Anderson SA, Raiten DJ (eds) (1992). Safety of amino acids used as dietary supplements. FDA Contract 223-88-2124, Task Order No. 8, Life Sciences Research Office. Federation of American Societies for Experimental Biology (FASEB), Bethesda.

Bassit RA, Sawada LA, Bacurau RFP, Navarro F, Costa Rosa LFBP (2000). The effect of BCAA supplementation upon the immune response of triathletes. *Med Sci Sports Exerc.* 32: 1214-1219.

Bassit RA, Sawada LA, Bacurau RF, Navarro F, Martins E, Jr., Santos RV, Caperuto EC, Rogeri P, Costa Rosa LF (2002). Branched-chain amino acid supplementation and the immune response of long-distance athletes. *Nutrition.* 18: 376-379.

Bergström RM, Eirilä T, Pirskanen R (1967). Teratogenic effects of the amino acid leucine in the chicken. *Experientia.* 23: 767-768.

Berry HK, Bofinger MK, Hunt MM, Phillips PJ, Guilfoile MB (1982). Reduction of cerebrospinal fluid phenylalanine after oral administration of valine, isoleucine, and leucine. *Pediatr Res.* 16: 751-755.

Bicknell J, Crome L (1969). A cause of leucine-induced hypoglycaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 32: 399-403.

Blomstrand E (2006). A Role for branched-chain amino acids in reducing central fatigue. *J Nutr.* 136: 544S-547S.

Brosnan JT, Brosnan ME (2006). Branched-chain amino acids: enzyme and substrate regulation. *J Nutr.* 136: 207s-211s.

Cole JT (2015). Metabolism of BCAAs. In *Branched Chain Amino Acids in Clinical Nutrition, Volume 1 (Nutrition and Health)*, Rajendram R, Preedy VR, Patel VB, eds. (New York: Springer), pp. 13-24.

Coombes JS, McNaughton LR (2000). Effects of branched-chain amino acid supplementation on serum creatine kinase and lactate dehydrogenase after prolonged exercise. *J Sports Med Phys Fitness.* 40: 240-246.

Crowe MJ, Weatherson JN, Bowden BF (2006). Effects of dietary leucine supplementation on exercise performance. *Eur J Appl Physiol.* 97: 664-672.

De Lorenzo A, Petroni ML, Masala S, Melchiorri G, Pietrantuono M, Perriello G, Andreoli A (2003). Effect of acute and chronic branched-chain amino acids on energy metabolism and muscle performance. *Diabetes Nutr Metab.* 16: 291-297.

De Palo EF, Gatti R, Cappellin E, Schiraldi C, De Palo CB, Spinella P (2001). Plasma lactate, GH and GH-binding protein levels in exercise following BCAA supplementation in athletes. *Amino Acids.* 20: 1-11.

DGKJ-Leitlinie (2018). Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde e. V.: Harnstoffzyklusstörungen, Diagnostik und Therapie, Registrier-Nr. 027-006, Stand 31.05.2018, AWMF online.

Dudgeon WD, Kelley EP, Scheett TP (2016). In a single-blind, matched group design: branched-chain amino acid supplementation and resistance training maintains lean body mass during a caloric restricted diet. *J Int Soc Sports Nutr.* 13: 1.

EFSA (2008a). Scientific Opinion of the Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP) and of the Panel on Genetically Modified Organisms (GMO) on a request from the European Commission on the efficacy and safety of L-valine for all animal species. *EFSA J.* 695: 1-21.

EFSA (2008b). Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from Commission on Flavouring Group Evaluation 79, (FGE.79) Consideration of amino acids and related substances evaluated by JECFA (63rd meeting). *EFSA J.* 870: 1-46. (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/870.htm>).

EFSA (2010). EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP) and EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO); Scientific opinion on the safety and efficacy of L-isoleucine for all animal species. *EFSA Journal* 2010; 8(1):1425. [19 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2010.1425. Available online: www.efsa.europa.eu.

EFSA (2012). EFSA Scientific Committee; Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data. *EFSA Journal* 2012;10(3):2579. [32 pp.] doi:10.2903/j.efsa.2012.2579. Available online: www.efsa.europa.eu

Elango R, Chapman K, Rafii M, Ball RO, Pencharz PB (2012). Determination of the tolerable upper intake level of leucine in acute dietary studies in young men. *Am J Clin Nutr.* 96: 759-767.

Eley HL, Russell ST, Tisdale MJ (2007). Effect of branched-chain amino acids on muscle atrophy in cancer cachexia. *Biochem J.* 407: 113-120.

English KL, Mettler JA, Ellison JB, Mamerow MM, Arentson-Lantz E, Pattarini JM, Ploutz-Snyder R, Sheffield-Moore M, Paddon-Jones D (2016). Leucine partially protects muscle mass and function during bed rest in middle-aged adults. *Am J Clin Nutr.* 103: 465-473.

FDA (Food and Drug Administration) (2010a). Agency Response Letter GRAS Notice No. GRN 000308. CFSAN/Office of Food Additive Safety. April 30, 2010 (<https://wayback.archive-it.org/7993/20171031030237/https://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/NoticeInventory/ucm213309.htm>).

FDA (Food and Drug Administration) (2010b). GRAS Notices. GRN No.308. Gras Notice (releasable information) GRN 308 (in PDF). (<http://wayback.archive-it.org/7993/20171031054512/https://www.fda.gov/downloads/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/NoticeInventory/UCM265858.pdf>).

FDA (Food and Drug Administration) (2014a). Agency Response Letter GRAS Notice No. GRN 000523. CFSAN/Office of Food Additive Safety. December 11, 2014 (<https://wayback.archive-it.org/7993/20171031001645/https://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/NoticeInventory/ucm469233.htm>).

FDA (Food and Drug Administration) (2014b). Gras Notices. GRN No 523. Gras Notice (releasable information) GRN 523 (in PDF). (<http://wayback.archive-it.org/7993/20171031042013/https://www.fda.gov/downloads/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/NoticeInventory/UCM407679.pdf>).

Felipo V, Butterworth RF (2002). Neurobiology of ammonia. *Prog Neurobiol.* 67: 259-79.

Fernstrom JD (2005). Branched-chain amino acids and brain function. *J Nutr.* 135: 1539S-1546S.

FNB (2002/2005). Food and Nutrition Board, Institute of Medicine: Panel on Macronutrients, Panel on the Definition of Dietary Fiber, Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients, Subcommittee on the Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes: Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrates, Fiber, Fat, Protein and Amino Acids. The National Academies Press (2002/2005).

Freyssenet D, Berthon P, Denis C, Barthelemy J-C, Guezennec C-Y, Chatard J-C (1996). Effect of a 6-week endurance training programme and branched-chain amino acid supplementation on histomorphometric characteristics of aged human muscle. *Arch Physiol Biochem.* 104: 157-162.

Gijssman HJ, Scarna A, Harmer CJ, McTavish SFB, Odontiadis J, Cowen PJ, Goodwin GM (2002). A dose-finding study on the effects of branch chain amino acids on surrogate markers of brain dopamine function. *Psychopharmacology.* 160: 192-197.

Guttuso T, McDermott MP, Su H, Kiebertz K (2008). Effects of L-isoleucine and L-valine on hot flushes and serum homocysteine. *Obstet Gynecol.* 112: 109-115.

Häberle J, Koch HG (2004). Hyperammonämie: Ursachen, Diagnostik, Therapie. Teil 1: Diagnostik, Biochemie und Pathophysiologie. Dtsch med Wschr. 129: 1381-1384.

Habu D, Nishiguchi S, Nakatani S, Lee C, Enomoto M, Tamori A, Takeda T, Ohfuji S, Fukushima W, Tanaka T, Kawamura E, Shiomi S (2009). Comparison of the effect of BCAA granules on between decompensated and compensated cirrhosis. Hepatogastroenterology. 56: 1719-1723.

Health Council of the Netherlands (1999). Health Council of the Netherlands, Committee on Amino Acid Supplementation. Safety of amino acid supplementation. The Hague: Health Council of the Netherlands. Publication No. 1999/06.

Health Canada (2019). Workout Supplements.(Stand: 5. August 2019) (<http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhp/nd-bdipsn/atReq.do?atid=workout.supplements.entertainment&lang=eng>).

Hiroshige K, Sonta T, Suda T, Kanegae K, Ohtani A (2001). Oral supplementation of branched-chain amino acid improves nutritional status in elderly patients on chronic haemodialysis. Nephrol Dial Transplant. 16:1856-1862.

Hutson SM, Sweatt AE, LaNoue KF (2005). Branched-chain amino acid metabolism: implications for establishing safe intakes. J Nutr. 135:1557S-1564S.

Ispoglou T, King RFGJ, Polman RCJ, Zanker C (2011). Daily L-leucine supplementation in novice trainees during a 12-week weight training program. Int J Sports Physiol Perform. 6: 38-50.

Kakizoe T, Nishio Y, Honma Y, Nijima Ta, Sugimura T (1983). L-Isoleucine and L-leucine are promoters of bladder cancer in rats. Princess Takamatsu Symp. 1983, 14: 373-380.

Kawabe M, Sano M, Hagiwara A, Tamano S, Suzuki S, Shirai T (2006). Lack of carcinogenicity of L-isoleucine in F344/DuCrj rats. Food Chem Toxicol. 44: 278-285.

Kawabe M, Takesada Y, Tamano S, Hagiwara A, Ito N, Shirai T (1996). Subchronic toxicity study of L-isoleucine in F344 rats. J Toxicol Environ Health. 47: 499-508.

Kawaguchi T, Shiraishi K, Ito T, Suzuki K, Koreeda C, Ohtake T, Iwasa M, Tokumoto Y, Endo R, Kawamura NH, Shiraki M, Habu D, Tsuruta S, Miwa Y, Kawaguchi A, Kakuma T, Sakai H, Kawada N, Hanai T, Takahashi S, Kato A, Onji M, Takei Y, Kohgo Y, Seki T, Tamano M, Katayama K, Mine T, Sata M, Moriwaki H, Suzuki K (2014). Branched-chain amino acids prevent hepatocarcinogenesis and prolong survival of patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 12: 1012-1018.e1011.

Kobayashi M, Ikeda K, Arase Y, Suzuki Y, Suzuki F, Akuta N, Hosaka T, Murashima N, Saitoh S, Someya T, Tsubota A, Kumada H (2008). Inhibitory effect of branched-chain amino acid granules on progression of compensated liver cirrhosis due to hepatitis C virus. J Gastroenterol. 43: 63-70.

Leenders M, Verdijk LB, van der Hoeven L, van Kranenberg J, Hartgens F, Wodzig WKWH, Saris WHM, van Loon LJC (2011). Prolonged leucine supplementation does not augment muscle mass or affect glycemic control in elderly type 2 diabetic men. J Nutr. 141: 1070-1076.

Liu KA, Lashinger LM, Rasmussen AJ, Hursting SD (2014). Leucine supplementation differentially enhances pancreatic cancer growth in lean and overweight mice. Cancer Metab. 2: 6.

Li F, Yin Y, Tan B, Kong X (2011). Leucine nutrition in animals and humans: mTOR signaling and beyond. *Amino Acids* 41: 1185-1193.

MacLean DA, Graham TE (1993). Branched-chain amino acid supplementation augments plasma ammonia responses during exercise in humans. *J Appl Physiol.* 74: 2711-2717.

Madsen K, MacLean DA, Kiens B, Christensen D (1996). Effects of glucose, glucose plus branched-chain amino acids, or placebo on bike performance over 100 km. *J Appl Physiol.* 81: 2644-2650.

Marchesini G, Bianchi G, Merli M, Amodio P, Panella C, Loguercio C, Fanelli FR, Abbiati R (2003). Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology.* 124: 1792-1801.

Matthews DE (2005). Observations of branched-chain amino acid administration in humans. *J Nutr.* 135: 1580S-1584S.

Mawatari K, Katsumata T, Uematsu M, Katsumata T, Yoshida J, Smriga M, Kimura T (2004). Prolonged oral treatment with an essential amino acid L-leucine does not affect female reproductive function and embryo-fetal development in rats. *Food Chem Toxicol.* 42: 1505-1511.

Mendell JR, Griggs RC, Moxley RT, Fenichel GM, Brooke MH, Miller JP, Province MA, Dodson WE (1984). Clinical investigation in Duchenne muscular dystrophy: IV. Double-blind controlled trial of leucine. *Muscle Nerve.* 7: 535-541.

Mero A, Pitkänen H, Oja SS, Komi PV, Pöntinen P, Takala T (1997). Leucine supplementation and serum amino acids, testosterone, cortisol and growth hormone in male power athletes during training. *J Sports Med Phys Fitness.* 37: 137-145.

Millward DJ (2012). Knowledge gained from studies of leucine consumption in animals and humans. *J Nutr.* 142: 2212s-2219s.

Mourier A, Bigard AX, De Kerviler E, Roger B, Legrand H, Guezennec CY (1997). Combined effects of caloric restriction and branched-chain amino acid supplementation on body composition and exercise performance in elite wrestlers. *Int J Sports Med.* 18: 47-55.

Muto Y, Sato S, Watanabe A, Moriwaki H, Suzuki K, Kato A, Kato M, Nakamura T, Higuchi K, Nishiguchi S, Kumada H (2005). Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 3: 705-713.

Nishio Y, Kakizoe T, Ohtani M, Sato S, Sugimura T, Fukushima S (1986). L-Isoleucine and L-leucine: Tumor promoters of bladder cancer in rats. *Science.* 231:843-845. Erratum in: *Science.* 232:307.

Persaud TVN (1969). The foetal toxicity of leucine in the rat. *West Indian Med J.* 18: 34-39.

PharmNet.Bund (2008). PharmNet.Bund. Das Portal für Arzneimittelinformationen des Bundes und der Länder, Stand der Information: Juli 2008

Pineda-Juarez JA, Sanchez-Ortiz NA, Castillo-Martinez L, Orea-Tejeda A, Cervantes-Gaytan R, Keirns-Davis C, Perez-Ocampo C, Quiroz-Bautista K, Tenorio-Dupont M, Ronquillo-Martinez A (2016). Changes in body composition in heart failure patients after a resistance exercise program and branched chain amino acid supplementation. *Clin Nutr.* 35: 41-47.

Plaitakis, A.; Berl, S.; Yahr, M.D. (1983). The treatment of GDH-deficient olivopontocerebellar atrophy with branched chain amino acids. *Neurology* 33 (Suppl 2): 78.

Plaitakis A, Mandeli J, Smith J, Yahr MD (1988). Pilot trial of branched-chain amino acids in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 1: 1015-1018.

Ra S-G, Miyazaki T, Ishikura K, Nagayama H, Komine S, Nakata Y, Maeda S, Matsuzaki Y, Ohmori H (2013). Combined effect of branched-chain amino acids and taurine supplementation on delayed onset muscle soreness and muscle damage in high-intensity eccentric exercise. *J Int Soc Sports Nutr*. 10: 51.

Rachdi L, Aiello V, Duvillie B, Scharfmann R (2012). L-leucine alters pancreatic beta-cell differentiation and function via the mTor signaling pathway. *Diabetes*. 61: 409-417.

Rasmussen B, Gilbert E, Turki A, Madden K, Elango R (2016). Determination of the safety of leucine supplementation in healthy elderly men. *Amino Acids*. 48: 1707-1716.

Richardson MA, Small AM, Read LL, Chao HM, Clelland JD (2004). Branched chain amino acid treatment of tardive dyskinesia in children and adolescents. *J Clin Psychiatry*. 65: 92-96.

Sargentini NJ, Smith KC (1986). Mutagenesis by normal metabolites in *Escherichia coli*: phenylalanine mutagenesis is dependent on error-prone DNA repair. *Mutat Res*. 161: 113-118.

Scarna A, Gijman HJ, McTavish SFB, Harmer CJ, Cowen PJ, Goodwin GM (2003). Effects of a branched-chain amino acid drink in mania. *Br J Psychiatry*. 182: 210-213.

Schauder P, Schroder K, Herbertz L, Henning HV, Langenbeck U (1984). Oral administration of alpha-ketoisovaleric acid or valine in humans: blood kinetics and biochemical effects. *J Lab Clin Med*. 103: 597-605.

Schena F, Guerrini F, Tregnaghi P, Kayser B (1992). Branched-chain amino acid supplementation during trekking at high altitude. The effects on loss of body mass, body composition, and muscle power. *Eur J Appl Physiol*. 65: 394-398.

Snyder RD, Robinson A (1967). Leucine-induced hypoglycemia. *Am J Dis Child*. 113: 566-570.

Suryawan A, Hawes JW, Harris RA, Shimomura Y, Jenkins AE, Hutson M (1998). A molecular model of human branched-chain amino acid metabolism. *Am J Clin Nutr*. 68: 72-81.

Swendseid ME, Villalobos JA, Figueroa WS, Drenick EJ (1965). The effect of test doses of leucine, isoleucine or valine on plasma amino acid levels. *Am J Clin Nutr*. 17: 317-321.

Tandan R, Bromberg MB, Forshew D, Fries TJ, Badger GJ, Carpenter J, Krusinski PB, Betts EF, Arciefo K, Nau K (1996). A controlled trial of amino acid therapy in amyotrophic lateral sclerosis: I. Clinical, functional, and maximum isometric torque data. *Neurology*. 47: 1220-1226.

Tang F-C (2006). Influence of branched-chain amino acid supplementation on urinary metabolite concentrations after swimming. *J Am Coll Nutr*. 25: 188-194.

The Italian ALS Study Group (1993). Branched-chain amino acids and amyotrophic lateral sclerosis: A treatment failure? *Neurology*. 43: 2466-2470.

Thoemke F, Huether G (1984). Breeding rats on amino acid imbalanced diets for three consecutive generations affects the concentrations of putative amino acid transmitters in the developing brain. *Int J Dev Neurosci*. 2: 567-574.

- Trabal J, Forga M, Leyes P, Torres F, Rubio J, Prieto E, Farran-Codina A (2015). Effects of free leucine supplementation and resistance training on muscle strength and functional status in older adults: a randomized controlled trial. *Clin Interv Aging*. 10: 713-723.
- Trappe TA, Burd NA, Louis ES, Lee GA, Trappe SW (2007). Influence of concurrent exercise or nutrition countermeasures on thigh and calf muscle size and function during 60 days of bed rest in women. *Acta Physiol (Oxf)*. 191: 147-159.
- Tsubuku S, Hatayama K, Katsumata T, Nishimura N, Mawatari K, Smriga M, Kimura T (2004). Thirteen-week oral toxicity study of branched-chain amino acids in rats. *Int J Toxicol*. 23: 119-126.
- Ullrich SS, Fitzgerald PC, Schober G, Steinert RE, Horowitz M, Feinle-Bisset C (2016). Intra-gastric administration of leucine or isoleucine lowers the blood glucose response to a mixed-nutrient drink by different mechanisms in healthy, lean volunteers. *Am J Clin Nutr*. 104: 1274-1284.
- van Hall G, Raaymakers JSH, Saris WHM, Wagenmakers AJM (1995). Ingestion of branched-chain amino acids and tryptophan during sustained exercise in man: failure to affect performance. *J Physiol*. 486: 789-794.
- Verhoeven S, Vanschoonbeek K, Verkijk LB, Koopman R, Wodzig WKWH, Dendale P, van Loon LJC (2009). Long-term leucine supplementation does not increase muscle mass or strength in healthy elderly men. *Am J Clin Nutr*. 89: 1468-1475.
- VKM (2016). Norwegian Scientific Committee for Food Safety (VKM). Risk Assessment of "other substances" - L- leucine, L-Isoleucine and L-valine, the branched chain amino acids (BCAA). Opinion of the Panel on Nutrition, dietetic products, Novel Food and Allergy of the Norwegian Scientific Committee for Food Safety. ISBN 978-82-8259-223-9, Oslo, Norway.
- WHO (2007). World Health Organization. Protein and amino acid requirements in human nutrition. Report of the Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 935.
- Williamson DJ, McTavish SF, Park SB, Cowen PJ (1995). Effect of valine on 5-HT-mediated prolactin release in healthy volunteers, and on mood in remitted depressed patients. *Br J Psychiatry*. 167: 238-242.
- Xie X-L, Wei M, Yunoki T, Kakehashi A, Yamano S, Kato M, Wanibuchi H (2012). Long-term treatment with L-isoleucine and L-Leucine in AIN-93G diet has promoting effects on rat bladder carcinogenesis. *Food and Chemical Toxicology* 50: 3934-40
- Xing W, Na R (1996). Amino acids excess increase SCEs in human lymphocytes. *Mutat Res*. 372: 75-78.
- Yoshiji H, Noguchi R, Ikenaka Y, Kaji K, Aihara Y, Douhara A, Yamao J, Toyohara M, Mitoro A, Sawai M, Yoshida M, Morioka C, Fujimoto M, Uemura M, Fukui H (2012). Combination of branched-chain amino acid and angiotensin-converting enzyme inhibitor improves liver fibrosis progression in patients with cirrhosis. *Mol Med Rep*. 5: 539-544.

Yuan J, Chan K-M (2000). A review of the literature on the application of blood ammonia measurement in sports science. *Research Quarterly for Exercise and Sport*. 71: 145-151.

Zhang Y, Kobayashi H, Mawatari K, Sato J, Bajotto G, Kitauro Y, Shimomura Y (2011). Effects of branched-chain amino acid supplementation on plasma concentrations of free amino acids, insulin, and energy substrates in young men. *J Nutr Sci Vitaminol*. 57: 114-117.

Über das BfR

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist eine wissenschaftlich unabhängige Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL). Es berät die Bundesregierung und die Bundesländer zu Fragen der Lebensmittel-, Chemikalien- und Produktsicherheit. Das BfR betreibt eigene Forschung zu Themen, die in engem Zusammenhang mit seinen Bewertungsaufgaben stehen.