



Die Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen

Stellungnahme der APS zum Einsatz von PreKUnil

Stellungnahme zum Einsatz von “PreKUnil” in der Behandlung erwachsener Patienten mit Phenylketonurie

P.Burgard, P.Clemens, J.Pietz, U.Wendel im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS)

Einleitung

Obwohl die molekularen Grundlagen der Phenylketonurie mittlerweile gut aufgeklärt sind, sind die biochemischen und pathophysiologischen Mechanismen, die zur Störung und Schädigung der Hirnfunktion führen, nur unvollständig bekannt. Dies betrifft a) die strukturell-morphologische Schädigung des Gehirns bei unbehandelten oder ungenügend behandelten Patienten, b) Effekte erhöhter Phenylalaninspiegel nach Diätlockerung oder Diätbeendigung auf das bei frühbehandelten Patienten weitgehend normal entwickelte Gehirn, und c) den aktuell ‘toxischen’ bzw. biochemischen Einfluß erhöhter Phenylalaninspiegel auf die Hirnfunktion.

Bei normaler Lebenserwartung ergibt sich für Deutschland eine erwartete Prävalenz von ca. 10.000 Patienten. Die Langzeitprognose dieser großen Patientengruppe ist, da derzeit die erste Generation frühbehandelter Patienten im dritten Lebensjahrzehnt steht, letztlich im Hinblick auf die gesamte Lebensspanne noch nicht bekannt. Obwohl sich die gesamte Gruppe ehemals frühbehandelter Patienten heute bester Gesundheit erfreut, hat die Beobachtung neurologischer Störungen verbunden mit Signalveränderungen in der weißen Substanz (MRT) bei einzelnen erwachsenen Patienten (Pietz, 1998) eine gewisse Verunsicherung der Patienten und der Experten verursacht.

Unter Wertung der zahlreichen wissenschaftlichen Befunde der letzten Jahre hat eine Arbeitsgruppe der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) Behandlungsempfehlungen für Deutschland entwickelt (Burgard et al., 1999). Für erwachsene Patienten ab dem 16. Lebensjahr gilt als empfohlene Obergrenze ein Blutspiegel von 20 mg/dl Phenylalanin (Phe). Britische PKU-Experten (Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria, 1993) empfehlen dagegen eine lebenslang strenge Diät. Die gerade publizierten amerikanischen Empfehlungen liegen bei 15 mg/dl Phenylalanin (Phe) (Phenylketonuria: Screening and Management, 2000).

Alle publizierten Behandlungsrichtlinien bedeuten für Patienten mit klassischer PKU, daß die diätetische Einschränkung der Eiweißzufuhr wie auch der Gebrauch von Aminosäuremischungen und Spezialprodukten lebenslang fortgesetzt werden müssen. Patienten mit milder PKU können nach den deutschen Richtlinien die Diätbehandlung in der Regel weitgehend beenden, sollen aber ‘Proteinexzesse’ vermeiden.

Die lebenslange Fortführung einer semi-synthetischen Ernährung birgt auch Risiken. Auf eine ausbalancierte Zufuhr aller notwendigen Inhaltsstoffe natürlicher Ernährung, wie z.B. aller essentiellen Aminosäuren,



Die Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen

Vitamine, Spurenelemente, Fettsäuren, Balaststoffe usw. ist deshalb zu achten. Die Zusammensetzung der industriell hergestellten Aminosäurenmischungen wird heute in der Regel als weitgehend optimal angesehen.

Seit einiger Zeit wird in Deutschland für das Präparat ‚PreKUnil‘ in Verbindung mit einem neuen Konzept zur Behandlung erwachsener PKU-Patienten geworben (Eine neuartige PKU-Behandlung. o.J.).

Was ist ‚PreKUnil‘ ?

Die Behandlung der PKU mit PreKUnil wurde von der dänischen Firma Nilab in Zusammenarbeit mit dem John F. Kennedy Institut in Dänemark entwickelt. ‚PreKUnil‘ wird in Tablettenform angeboten und enthält ausschließlich die Aminosäuren Tyrosin (Tyr), Tryptophan (Trp), Arginin (Arg), Histidin (His), Methionin (Met), Threonin (Thr), Leucin (Leu), Isoleucin (Ile) und Valin (Val). Jede Tablette wiegt 500mg und enthält wahrscheinlich (genaue Angaben zu den einzelnen Aminosäuren werden nicht gemacht) je 128mg Tyr und Trp, sowie je 35 mg Arg, His, Met, Thr, Leu, Ile und Val. 100 g PreKUnil enthalten somit 25,6 g Tyr, 25,6 g Trp, 7,0 g Arg, 7,0 g His, 7,0 g Met, 7,0 g Thr, 7,0 g Leu, 7,0 g Ile, 7,0g Val. Spurenelemente und Vitamine sind in PreKUnil nicht enthalten.

Für PreKUnil gibt der Hersteller/Vertreiber folgende Dosierungsempfehlungen an:

Ein 70 kg schwerer Patient soll 27 Tabletten pro Tag in 3 Dosen erhalten, also 3 x 9 Tabletten. Als Obergrenze gelten 3 x 10 Tabletten. Für die einzelnen in PreKUnil enthaltenen Aminosäuren werden folgende auf kg Körpergewicht zu beziehende tägliche Mengen empfohlen: 50 mg Tyr, 50 mg Trp, 13,5 mg Arg, sowie je 13,5 mg der sog. großen neutralen Aminosäuren (Large Neutral Amino Acids, LNAAs) Leu, His, Met, Ile, Val, Thr. Hiernach erhält ein 70 kg schwerer Patient insgesamt je 3,3 g Try und Trp, 0,9 g Arg und 0,9 g jeder der sechs LNAAs.

Vergleich mit herkömmlichen Aminosäurenmischungen zur Behandlung der PKU

Aminosäure	Herkömmliche Aminosäurenmischungen (z.B. PAM 3, Phenylidon 3, PKU 3) pro 100 g	PreKUnil Pro 100 g
Tyr	7,6-11,0 g	25,6 g
Trp	1,3-2,3 g	25,6 g
Arg	3,8-5,5 g	7,0 g
His	1,9-3,0 g	7,0 g
Met	1,8-3,0 g	7,0 g
Thr	4,3-4,8 g	7,0 g
Ile	5,0-5,7 g	7,0 g
Leu	7,4-9,1 g	7,0 g
Val	6,0 g	7,0 g
Alanin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Glycin, Lysin, Prolin, Serin,	Enthalten	nicht enthalten



Die Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen

Spurenelemente, Vitamine		
--------------------------	--	--

Das Behandlungskonzept mit PreKUnil

Von den Herstellern/Vertreibern von ‚PreKUnil‘ wird empfohlen, bei Erwachsenen mit PKU die derzeit in Deutschland empfohlene Diät etwas weniger restriktiv als bei der herkömmlichen Diät zu gestalten. Diese, im Proteingehalt weniger eingeschränkte Diät, ist im wesentlichen noch immer vegetarisch, läßt jedoch etwas Milch und Hartkäse, Ei und sehr fettes Fleisch sowie konventionelle Getreideprodukte zu. Auf spezielle proteinarme Nahrungsmittel kann verzichtet werden. Unter Behandlung mit ‚PreKUnil‘ werden Phenylalanin-Konzentrationen im Blut bis zu $1500\mu\text{mol/l} = 24,8\text{ mg/dl}$ toleriert. An die Stelle herkömmlicher Aminosäuremischungen tritt PreKUnil.

Evidenz für die Behandlung mit PreKUnil

In einer Abbildung (Abb.2) der Produkt-Broschüre wird gezeigt, daß 20 PKU-Patienten mit einer mittleren Phe-Konzentration im Plasma von $1000\mu\text{mol/l}$ unter herkömmlicher Diätbehandlung eine ähnlich hohe Phe-Konzentration im Liquor cerebrospinalis (CSF) haben wie 20 mit PreKUnil behandelte PKU-Patienten mit einer mittleren Phe-Konzentration im Plasma von $1400\mu\text{mol/l}$. PreKUnil wurde dabei in der empfohlenen Dosierung von 3 verteilten Einzeldosen eingenommen. In der Legende zur Abb.3 dieser Broschüre wird berichtet, daß nach einem Jahr PreKUnil-Behandlung bei beiden Patienten-Gruppen trotz unterschiedlicher Phe-Konzentrationen im Plasma (1000 versus $1400\mu\text{mol/l}$) neuropsychologische Parameter (Aufmerksamkeit, visuomotorische Funktionen, Lernfähigkeit) praktisch gleich gewesen seien. Genaue Angaben zu den Untersuchungen, aber auch über den Verlauf der Blutkonzentrationen der verschiedenen in PreKUnil enthaltenen großen neutralen Aminosäuren (LNAAAs) werden nicht gemacht und sind auch aus einem die Untersuchung betreffenden Abstract von K. Ahring und Mitarbeitern (1999) nicht zu ersehen.

Für die Behandlung mit ‚PreKUnil‘ werden in der Werbebroschüre drei wesentliche Ziele genannt:

1. Durch die Zufuhr von essentiellen Aminosäuren soll das Proteindefizit der Nahrung analog der Funktion herkömmlicher Aminosäuremischungen für die PKU-Diät ausgeglichen werden.
2. Durch die Zufuhr verzweigtkettiger Aminosäuren (VIL = Valin, Isoleucin, Leucin) und der anderen großen neutralen Aminosäuren (LNAAAs) soll die kompetitive Konkurrenz der großen neutralen Aminosäuren um den Transport durch die Bluthirnschranke die Phenylalaninkonzentration im Gehirn senken.
3. Durch die Zufuhr größerer Mengen von Tyrosin (Tyr) und Tryptophan (Trp), den Vorstufen der Neurotransmitter Dopamin und Serotonin, soll die Produktion dieser wichtigen Neurotransmitter im Gehirn stimuliert werden.

Stellungnahme zu PreKUnil und zum Behandlungskonzept

Evidenz für die Behandlung mit PreKUnil



Die Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen

Aus der in der Broschüre dargestellten neuropsychologischen Untersuchung kann nicht gefolgert werden, dass der fehlende Effekt der höheren Phe-Konzentrationen im Plasma (1400 µmol/l) auf die PreKUnil-Behandlung zurückzuführen ist. Dazu wäre es notwendig zu zeigen, daß unter herkömmlicher Diät Phe-Konzentrationen von 1000 bzw. 1400 µmol/l im Liquor sowie in neuropsychologischen Testergebnissen nachweisbare Unterschiede zur Folge haben. Der in der Produktbroschüre dargestellte Untersuchungsansatz ist ungeeignet, die besondere Wirkung von PreKUnil zu belegen. Zudem sind die im Abstract von K. Ahring und Mitarbeitern (1999) berichteten Liquoruntersuchungen an ansonsten unbeeinträchtigten Patienten mit Phenylketonurie unter ethischen Gesichtspunkten abzulehnen.

Zu 1. Durch die Zufuhr von essentiellen Aminosäuren wird das Proteindefizit der Nahrung entsprechend der Funktion herkömmlicher Aminosäuremischungen für die PKU-Diät ausgeglichen.

Die Zusammensetzung von ‚PreKUnil‘ läßt dieses Produkt für das genannte Ziel ungeeignet erscheinen. Erstens enthält ‚PreKUnil‘ nur die sogenannten großen neutralen Aminosäuren. Die ebenfalls essentielle und für Wachstum, Hirnstruktur und –funktion bedeutsame Aminosäure Lysin (Huether et al. 1985, Tews & Harper 1987) fehlt in ‚PreKUnil‘. Ebenso fehlen Alanin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Glycin, Prolin, Serin sowie Spurenelemente und Vitamine, so daß bei der auch unter Verwendung von ‚PreKUnil‘ eingeschränkten Proteinzufuhr und ggf. vegetarischen Ernährung mit schleichend eintretenden schwerwiegenden Mangelzuständen gerechnet werden muß.

Zu 2. Durch die Zufuhr verzweigtkettiger Aminosäuren (VIL = Valin, Isoleucin, Leucin) und der anderen großen neutralen Aminosäuren wird durch Nutzung der kompetitiven Konkurrenz der großen neutralen Aminosäuren (LNAAs) um den Transport durch die Bluthirnschranke die Phenylalaninkonzentration im Gehirn gesenkt.

Als eine wichtige Ursache der gestörten Gehirnentwicklung bei der unbehandelten PKU wird eine durch erhöhte Phenylalaninspiegel verursachte Störung der Proteinbiosynthese angenommen. Grundlage der Reduktion essentieller Aminosäuren im Gehirn ist eine Beeinträchtigung des Influx durch die Bluthirnschranke. Der Influx der großen neutralen Aminosäuren (LNAAs) vom Blut in das Interstitium des Gehirngewebes erfolgt durch das im Kapillarendothel lokalisierte Na-unabhängige L-Aminosäuren-Carriersystem. Die LNAAs konkurrieren kompetitiv um diesen Carrier. Da Phe die höchste Affinität aufweist, führen Änderungen der Plasmakonzentration von Phe zu erheblichen Änderungen im Muster der Aminosäuren im Gehirngewebe. Die Fluxraten einiger LNAAs gehen bereits bei Plasma-Phe-Konzentrationen >500 µmol/L dramatisch zurück (Smith & Stoll 1999, Pardridge, 1998, Knudsen et al. 1995, Shulkin et al. 1995). Die Störung der Proteinsynthese selbst wurde tierexperimentell und in vitro belegt (Hughes & Johnson 1978). Binek-Singer & Johnson (1982) konnten zeigen, daß Hyperphenylalaninämie zu einer Akkumulation inaktiver Monoribosomen bei Verlust der Polyribosomen führte. Diese Effekte bildeten sich unter gleichbleibend hohen Konzentrationen von Phe bei zusätzlicher Gabe der LNAAs fast vollständig zurück.

Untersuchungen von Andersen & Avins (1976) sowie Berry et al. (1982; 1990) zeigten, daß bei oraler Zufuhr großer Mengen von VIL unter freier Ernährung eine Absenkung der Phenylalaninkonzentration im Liquor um 10-20% nachzuweisen war. Die publizierten Ergebnisse über eine dabei eintretende neuropsychologische



Die Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen

Verbesserungen von Aufmerksamkeitsfunktionen (Berry et al., 1982; 1990) waren uneinheitlich und blieben deshalb wenig überzeugend. Letztlich wurde dieser Behandlungsansatz wieder verlassen.

In einer Untersuchung von Pietz et al. (1999) konnte die kompetitive Blockade des L-Aminosäuren-Carriers in vivo an Patienten mit PKU belegt werden. Insgesamt sechs männliche erwachsene Patienten mit PKU wurden in einem Crossover-Design jeweils zweimal mit einer Einzeldosis von 100 mg/kg KG Phe belastet. Es konnte gezeigt werden, daß während einer durch orale Supplementierung erreichten Anhebung der LNAAs (Einnahme von fünf oralen Gaben zu je 30 mg/kg Körpergewicht Tyr, Trp, Met, Leu, Ile, His im Verlauf von 12 Stunden) im Plasma trotz Verdopplung der Phe-Blutspiegel die Konzentration von Phe im Gehirn stabil blieb. Die dabei registrierte EEG-Aktivität blieb unverändert. Damit wurde gezeigt, daß durch die Anhebung der Plasmaspiegel der LNAAs ein Phe-Influx tatsächlich gehemmt werden kann. Es muß darauf hingewiesen werden, daß es sich hier um ein Kurzzeit-Belastungsexperiment handelt. Die Dosierungen der LNAAs waren wesentlich höher als bei Verwendung von PreKUnil. Die Effekte und Nebenwirkungen einer so extrem hochdosierten Gabe von LNAAs im Langzeitversuch sind noch nicht bekannt. Ebenso ist unklar, ob LNAAs auch im Steady-State, d.h. ohne Phe-Belastung in gleicher Weise zu einer Absenkung der Gehirnkonzentration führen; der Einfluß der Nachtzeit, während der ja eine Einnahme nicht möglich ist, ist unbekannt.

Diese Fragen treffen in gleicher Weise natürlich auf auch ‚PreKUnil‘ zu, das fast ausschließlich aus großen neutralen Aminosäuren besteht. Die im Vergleich zu der Studie von Pietz et al. (1999) durch die PreKUnil-Therapie wesentlich geringere Zufuhr an LNAAs – zumal verteilt in drei Einzeldosen – läßt an den in der Werbebroschüre versprochenen Effekten zweifeln. Schließlich weichen die mit ‚PreKUnil‘ zugeführten Mengen an LNAAs nicht sehr von den Mengen ab, die ein Erwachsener auch bei Einnahme der konventionellen Aminosäurenmischung zu sich nimmt. Ein darüber hinausgehender Effekt von ‚PreKUnil‘ auf die Konzentration von Phenylalanin im Gehirn und damit auf die ‚Gehirnfunktion‘ ist daher nicht zu erwarten

Zu 3. Durch die Zufuhr größerer Mengen von Tyrosin (Tyr) und Tryptophan (Trp), den Vorstufen der Neurotransmitter Dopamin und Serotonin, wird die Produktion dieser wichtigen Neurotransmitter im Gehirn stimuliert.

Tyrosin und Tryptophan sind Vorstufen von Dopamin und Serotonin und konkurrieren mit Phe um den Influx ins ZNS (siehe oben). Eine neuronale Depletion von Dopamin - weniger häufig genannt auch die von Serotonin - wird als pathogenetische Ursache der bei PKU-Patienten beobachteten neuropsychologischen Defizite diskutiert. Evidenz gewinnt diese Annahme aus neurochemischen Untersuchungen von Gehirngewebe bei Autopsien sowie Liquoruntersuchungen (teilweise bei unterschiedlichen Phe-Blutspiegeln), die eine Erniedrigung der Konzentrationen von Vorläufersubstanzen von Neurotransmittern sowie den Neurotransmittern selbst zeigen. Supplementierungsstudien mit hochdosierter Zufuhr von Tyrosin und/oder Tryptophan mit der Nahrung zeigten teilweise positive Effekte auf die Konzentration der Neurotransmitter-Metabolite im Liquor (Lou & Güttler, 1988; Lou et al., 1987; Lykkelund et al. 1988). Es lag deshalb nahe, die hochdosierte Supplementierung der Aminosäuren Tyr und Trp als ‚alternative Behandlungsansätze‘ zu erproben. Das Ergebnis der bislang vorliegenden wissenschaftlich aussagekräftigen Studien ist eindeutig negativ. Trotz gegenüber der PreKUnil-Dosierung sehr viel höheren Tyrosingaben konnte in diesen Studien keinerlei Effekt auf die Hirnfunktion von Patienten mit Phenylketonurie (vgl Pietz et al., 1995; Smith et al., 1998; Poustie & Rutherford, 2000) nachgewiesen werden.



Die Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen

Mit PreKUnil werden im Vergleich zu den genannten Studien vergleichsweise geringe Mengen an Tyr zugeführt. Effekte auf die Konzentration von Phenylalanin im Gehirn und damit auf die ‚Gehirnfunktion‘ können aus diesem Grund nicht erwartet werden.

Zusammenfassung

Aus der in der PreKUnil-Broschüre berichteten Untersuchung läßt sich lediglich ableiten, daß sich die Phenylalaninspiegel im Liquor sowie neuropsychologische Parameter bei Patienten mit Phenylalaninspiegeln im Plasma von 1400 µmol/l unter PreKUnil-Behandlung und von Patienten mit herkömmlicher Diätbehandlung und Phenylalaninspiegeln im Plasma von 1000 µmol/l nicht unterscheiden. Es besteht keine Evidenz dafür, dass sich durch die Einnahme von PreKUnil bei hohen Phenylalaninspiegeln im Plasma das Geschehen an der Blut-Hirnschranke beeinflussen und damit in der Folge ein schädigender Effekt für das Gehirn verhindern läßt. Hierzu bedürfte es der Untersuchung einer Patientengruppe mit hohen Phenylalaninspiegeln unter Auslassung von PreKUnil. Auch wurde nicht belegt, dass die mit PreKUnil zugeführten Mengen an LNAAs klinisch bedeutsam von den Mengen abweichen, die ein Erwachsener bei Einnahme konventioneller Aminosäuremischung zu sich nimmt.

Bei PKU-Patienten ist für eine Behandlung mit einem VIL- und / oder Tyr- und / oder Trp-Supplement keine günstige Wirkung auf die durch hohe Phenylalanin-Konzentrationen beeinträchtigte Hirnfunktionen nachgewiesen.

Das in der Produktbroschüre dargestellte Behandlungskonzept für erwachsenen PKU-Patienten unter Verwendung von PreKUnil ist wissenschaftlich unzureichend begründet. Unter Berücksichtigung der genannten Ergebnisse wissenschaftlicher Untersuchungen kann ‚PreKUnil‘ als alternative Therapie für erwachsene Patienten mit PKU deshalb nicht empfohlen werden.

Literatur

Ahring KK, Andresen J, Mikkelsen J et al: Benefits of using PreKUnil tablets as treatment for adults with phenylketonuria (PKU) in Denmark. Abstract from the 4th meeting of the International Society of Neonatal Screening (Stockholm, Schweden).

Andersen AE, Avins L: Lowering brain phenylalanine levels by giving other large neutral amino acids. Arch Neurol 33 (1976) 684-686.

Berry HK, Bofinger MK, Hunt M, et al. Reduction of cerebrospinal fluid phenylalanine after oral administration of valine, isoleucine, and leucine. Pediatr Res (1982) 15:751-755.

Berry HK, Brunner RL, Hunt M, White PP. Valine, isoleucine, and leucine. A new treatment for phenylketonuria. AJDC (1990) 144: 539-543.

Binek-Singer P, Johnson TC. The effects of chronic hyperphenylalaninaemia on mouse brain protein synthesis can be prevented by other amino acids. Biochem J (1982) 206:407-14.



Die Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen

Burgard, P., Bremer, H.J., Bührdel, P., Clemens, P. C., Mönch, E., Przyrembel, H., Trefz, F. K., Ullrich, K. Rationale for the German Recommendations for Phenylalanine Level Control in Phenylketonuria 1997. Eur JPediatr (1999) 158, 46-54.

Eine neuartige PKU-Behandlung. BioGaia Biologics AB, Schweden, o.J.

Huether G, Kaus R, Neuhoff V. Amino acid depletion in the blood and brain tissue of hyperphenylalaninemic rats is abolished by the administration of additional lysine: a contribution to the understanding of the metabolic defects in phenylketonuria. Biochem Med (1985) 33:334-341.

Hughes JV, Johnson TC. Abnormal amino acid metabolism and brain protein synthesis during neural development. Neurochem Res (1977) 3:381-399

Knudsen, G. M., Hasselbalch, S., Toft, P. B., Christensen, E., Paulson, O. B. & Lou, H. Blood-brain barrier transport of amino acids in healthy controls and in patients with phenylketonuria. J Inherit Metab Dis (1995)18:653-664

Lou HC, Güttler F. Effects of diet discontinuation and dietary tryptophan supplementation on neurotransmitter metabolism in phenylketonuria. Brain Dysfunction (1988) 1:51-56.

Lou HC, Lykkelund C, Gerdes A-M, Udesen H, Bruhn P. Increased vigilance and dopamine synthesis by large doses of tyrosine or phenylalanine restriction in phenylketonuria. Acta Paediatr Scand (1987) 76: 560-565

Lykkelund C, Nielsen JB, Lou HC et al. Increased neurotransmitter biosynthesis in phenylketonuria induced by phenylalanine restriction or by supplementation of unrestricted diet with large amounts of tyrosine. Eur J Pediatr (1988) 148:238-245

Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria. Recommendations on the dietary management of phenylketonuria. Arch Dis Child (1993), 68, 426-427.

Pardridge WM Blood-brain barrier carrier-mediated transport and brain metabolism of amino acids. Neurochem Res (1998);23:635-44.

Phenylketonuria: Screening and Management. NIH Consensus Statement Online 2000 October 16-18; [2000, 12, 4]; 17(3): 1-28. <http://consensus.nih.gov>

Pietz, J.. Neurological aspects of adult phenylketonuria. Curr Opin Neurol (1998)11, 679-688.

Pietz J, Kreis R, Rupp A, Mayatepek E et al. Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. J Clin Invest (1999) 103:1169-1178.

Pietz J, Landwehr R, Kutscha A, Schmidt H, et al. Effect of high-dose tyrosine supplementation on brain function in adults with phenylketonuria. J Pediatr 1995 127:936-943.



Die Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen

Poustie, V.J., Rutherford, P. . Tyrosine supplementation for phenylketonuria. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2000. Oxford: Update Software

Shulkin BL, Betz AL, Koeppe RA, Agranoff BW. Inhibition of neutral amino acid transport across the human blood-brain barrier by phenylalanine. *J Neurochem* (1995) 64:1252-1257

Smith ML, Hanley WB, Clarke TR, Klim P et al. Randomised controlled trial tyrosine supplementation on neuropsychological performance in phenylketonuria. *Arch Dis Child* (1998) 78:116-122

Smith QR, Stoll J. Blood brain barrier amino acid transport. In: Introduction to the blood brain barrier (Pardridge WM, ed.). Cambridge UK, Cambridge University Press, (1998), pp. 188-197

Tews JK, Harper AE. Associations among diet, competition between lysine transport into brain, brain and plasma amino acids, and feeding behaviour. In: Kaufman S (Hrsg). *Amino acids in health and disease: new perspectives*. Alan R. Lyss, Inc., New York, 1987