

*Gastroenterology and Nutrition Unit (Abteilung für Gastroenterologie und Ernährung) des Montefiore Hospital, University of Pittsburgh, School of Medicine*

## **Die Rolle der verzweigtkettigen Aminosäuren bei der Stoffwechselregulation**

*S. A. Adibi*

(Eingegangen am 14. Juli 1980)

Ein Großteil unseres täglichen Bedarfes an essentiellen Aminosäuren bezieht sich auf die drei verzweigtkettigen Aminosäuren (Leuzin, Isoleucin und Valin). Die ernährungsphysiologische Bedeutung dieser Aminosäuren wurde bisher hauptsächlich in ihrer Rolle als notwendige Substrate für die Eiweißsynthese gesehen. Diese Vorstellung beruhte auf klinischen Beobachtungen, aus denen hervorging, daß ohne eine ausreichende Zufuhr dieser drei Aminosäuren weder ein Wachstum noch eine positive Stickstoffbilanz erzielt werden kann. Studien, die in den letzten Jahren durchgeführt wurden, haben jedoch gezeigt, daß die verzweigtkettigen Aminosäuren noch weitere Funktionen besitzen, entweder als Regulatoren oder als Präkursoren für eine Vielzahl von metabolischen Reaktionen. Die Erkennung dieser Funktionen eröffnete neue Dimensionen bei der Behandlung einiger alltäglicher klinischer Probleme, wie z. B. hepatische Enzephalopathie, Muskelproteinschwund, Trauma und Sepsis, durch die Verwendung von verzweigtkettigen Aminosäuren oder ihren Ketoanaloge als Therapeutika (1–8). Das Interesse am Stoffwechsel der verzweigtkettigen Aminosäuren wurde durch Beobachtungen gefördert, die ergaben, daß vorherrschende Zustände wie Nahrungskarenz, Eiweißmangel, Eiweiß-Kalorien-Mangelernährung, Diabetes mellitus, Alkoholismus, Trauma und Lebererkrankungen signifikante Veränderungen in den Plasmakonzentrationen dieser Aminosäuren bewirken (9–20). Die Ausweitung der Forschungsinteressen auf diesem Gebiet wird deutlich durch eine Reihe von Berichten, die auf einer kürzlich abgehaltenen internationalen Veranstaltung von einer großen Gruppe klinischer Forscher zum Thema der metabolischen Effekte der verzweigtkettigen Aminosäuren vorgetragen wurden (21). Die Absicht dieses Berichtes ist es, einen knappen Überblick zu geben über die physiologischen und biochemischen Grundlagen für die metabolische und ernährungsphysiologische Rolle der verzweigtkettigen Aminosäuren.

### **Eiweißsynthese und Eiweißabbau**

Es gibt ausreichende Beweise dafür, daß die verzweigtkettigen Aminosäuren und ihre Ketoanaloge anabole Effekte auf den Muskeleiweißstoff-

---

Unterstützt durch einen Zuschuß (AM-15855) des National Institute of Arthritis, Metabolism and Digestive Diseases

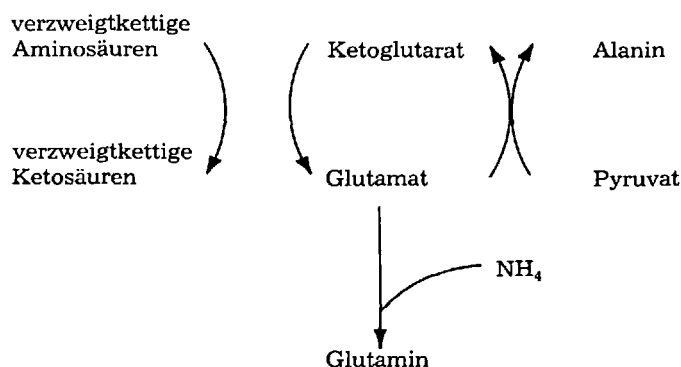
wechsel ausüben. Versuche mit isolierten Muskelpräparaten von Ratten haben gezeigt, daß die Eiweißsynthese angeregt und der Proteinabbau inhibiert wird, wenn dem Inkubationsmedium verzweigtkettige Aminosäuren oder deren Ketoanaloga zugefügt werden (22–26). Die spezifische Bedeutung dieser Effekte wurde durch die Beobachtung belegt, daß andere Aminosäuren unter vergleichbaren Bedingungen diese Effekte nicht bewirken (22, 23). Es steht noch nicht eindeutig fest, ob die Ketoanaloga der verzweigtkettigen Aminosäuren den Eiweißstoffwechsel direkt oder erst nach ihrer Umwandlung in die entsprechenden verzweigtkettigen Aminosäuren beeinflussen (26). Ebenso ist es unklar, ob alle drei verzweigtkettigen Aminosäuren die gleiche Wirksamkeit aufweisen. Einigen Studien zufolge (23, 24, 26) besitzt von den drei verzweigtkettigen Aminosäuren allein das Leuzin die Fähigkeit, den Eiweißumsatz im Muskel zu steuern. Eine andere Studie (22) hingegen hat gezeigt, daß eine Kombination aus Isoleuzin und Valin diesen Effekt ebenso wirksam herbeiführt wie das Leuzin. Nach dem oben erwähnten In-vitro-Beweis gibt es In-vivo-Beweise für eine Beziehung zwischen den verzweigtkettigen Aminosäuren und dem Muskeleiweißstoffwechsel. Eine Verringerung der Konzentrationen aller drei verzweigtkettigen Aminosäuren im Muskel ist verbunden mit einem verstärkten Muskeleiweißabbau und einem Rückgang des Eiweißgehaltes in diesem Gewebe (27). Selektive Abnahmen in den Konzentrationen von Leuzin, Isoleuzin und Valin ergaben sich als Folge einer erhöhten Oxidation der verzweigtkettigen Aminosäuren durch Clofibrat, ein allgemein verwendetes hyperlipidämisches Medikament (28). Obwohl noch keine ausführlichen Studien darüber vorliegen, gibt es Anzeichen dafür, daß die verzweigtkettigen Aminosäuren und ihre Ketoanaloga möglicherweise auch auf den Lebereiweißstoffwechsel eine anabole Wirkung ausüben (8, 29).

Die klinische Relevanz der obigen Beobachtungen wurde schließlich durch den Befund nahegelegt, daß die intravenöse Infusion von Leuzin oder von Ketoanaloga der verzweigtkettigen Aminosäuren den Stickstoffverlust im Harn beim Menschen während Nahrungskarenz signifikant reduziert (3, 4). Es ist möglich, daß die Stickstoffverringerung im Urin nicht ausschließlich mit den anabolen Effekten auf den Eiweißstoffwechsel, sondern mit anderen Effekten auf den Stickstoffstoffwechsel in Zusammenhang steht; so wird zum Beispiel in vitro die Harnstoffsynthese durch die Rattenleber durch Leuzin inhibiert. Dieser Effekt wurde auf eine intensive Stimulierung der Glutamat-Dehydrogenase-Aktivität durch das Leuzin zurückgeführt, was eine verstärkte Glutamatsynthese zur Folge hat (30, 31). Allerdings deutet die Einsparung von Gewebestickstoff bei hungernden, septischen und traumatisierten Ratten, denen verzweigtkettige Aminosäuren verabreicht wurden (8), darauf hin, daß der Effekt auf den Harnstickstoff beim Menschen wohl eher das Ergebnis anaboler Effekte auf den Eiweißstoffwechsel als auf die Harnstoffsynthese ist.

### Glukoneogenese

Angesichts der essentiellen Bedeutung der Glukose für das zentrale Nervensystem stellt die endogene Glukosebildung einen entscheidenden Überlebensfaktor dar, wenn die Nahrung keinen ausreichenden Kohlen-

hydratgehalt aufweist. Aus diesem Grunde überrascht es nicht, daß die Aminosäurenaufnahme durch die Leber und die Umwandlung der Aminosäuren in Glukose während Nahrungskarenz signifikant verstärkt sind (32, 33). Während einer solchen Ernährungssituation wird der Skelettmuskel weitgehend für die Bereitstellung von Substrat für diese Stoffwechselreaktion verantwortlich, indem er die Freisetzung von Aminosäuren erhöht (34). Unter den vom Muskel freigesetzten Aminosäuren stehen Alanin und Glutamin bei weitem an erster Stelle (34). Alanin und Glutamin sind auch die wichtigsten Aminosäurenpräkursoren für die Glukoneogenese in der Leber bzw. den Nieren (35, 36). Aus diesem Grunde nehmen die Faktoren, welche die Freisetzung dieser Aminosäuren aus dem Skelettmuskel regulieren, eine physiologisch und klinisch bedeutende Stellung bei der Stoffwechseladaptation im Hungerzustand ein. Unter diesen Faktoren wurde den verzweigtkettigen Aminosäuren durch Forschungsarbeiten in verschiedenen voneinander unabhängigen Laboratorien große Beachtung zuteil (37–44). Wenn Rattenmuskelpräparaten *in vitro* Leuzin zugesetzt wird, so erhöht sich die Freisetzung von Alanin und Glutamin signifikant. In Konzentrationen, die annähernd dem physiologischen Wert entsprechen, scheinen nur die verzweigtkettigen Aminosäuren in der Lage zu sein, diesen Effekt hervorzurufen. Fügt man den Muskelpräparaten jedoch andere Aminosäuren in unphysiologischen Konzentrationen zu, so stimuliert dies gleichfalls die Freisetzung von Alanin und Glutamin. Da die freigesetzte Menge an Alanin und Glutamin wesentlich größer ist als jene Menge an Alanin und Glutamin, die durch den Abbau von Muskeleiweiß produziert werden kann, schloß man daraus, daß in diesem Gewebe eine beträchtliche Synthese von Alanin und Glutamin stattfinden muß. Die für diese Synthesevorgänge verantwortlichen biochemischen Reaktionen werden nachstehend aufgezeigt:



Die Beteiligung von  $\alpha$ -Ketoglutarat an der Alaninsynthese durch den Muskel ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß das Pyruvat ein schlechter Akzeptor der Aminogruppe von verzweigtkettigen Aminosäuren ist, während das  $\alpha$ -Ketoglutarat sich ausgezeichnet dazu eignet (37). Es steht allgemein fest, daß Glutamin aus anderen Aminosäuren synthetisiert wird, jedoch bestehen unterschiedliche Auffassungen, was die Pyruvatquelle für die Alaninsynthese im Muskel anbelangt. Während einige For-

scher (37, 43) die Behauptung aufstellen, daß unter physiologischen Bedingungen Glukose die Hauptquelle darstellt, haben anderen (39, 41) die Aminosäuren als hauptsächliche Präkursoren für Pyruvat im Muskel angeführt. Was auch immer die Quelle des Pyruvats sein mag, es scheint jedenfalls eine Beziehung zwischen der Veränderung der Alaninfreisetzung und der Oxidation der verzweigtkettigen Aminosäuren durch den Muskel zu geben.

Die vermehrte Freisetzung von Alanin durch den isolierten Muskel bei nüchternen Ratten gegenüber gefütterten Ratten, wenn dem Medium verzweigtkettige Aminosäuren zugesetzt werden, scheint mit der durch die Nahrungskarenz bedingten verstärkten Oxidation der verzweigtkettigen Aminosäuren im Muskel in Zusammenhang zu stehen (37). Patienten mit hereditären enzymatischen Störungen bei der oxidativen Dekarboxylierung der verzweigtkettigen Aminosäuren (Ahorn-Sirup-Krankheit) weisen niedrige Serumalaninspiegel auf (45, 46). Untersuchungen der Alaninwerte bei diesen Patienten haben ergeben, daß der Abbau der verzweigtkettigen Aminosäuren einen wichtigen limitierenden Faktor für die Alaninproduktionsrate in vivo darstellt (46).

### Energiestoffwechsel

Ein erheblicher Teil unseres Energiebedarfs ist auf einen großen Brennstoffverbrauch durch den Skelettmuskel zurückzuführen. Normalerweise werden von diesem Gewebe Glukose und Fettsäuren als Brennstoff bevorzugt. Unter bestimmten Ernährungs- und Stoffwechselbedingungen kann es vorkommen, daß die Oxidation von Glukose, Fettsäuren oder auch beidem im Muskel gestört ist. So verringern zum Beispiel Nahrungskarenz und Diabetes die Glukoseoxidation, während eine Behandlung mit Clofibrat sowohl die Glukose- als auch die Fettsäurenoxidation bei Ratten herabsetzt (28, 47, 48). In diesen Fällen können die verzweigtkettigen Aminosäuren zu einer Brennstoffquelle für den Muskel werden, da sich ihre Muskelloxidation beständig erhöht (27, 47, 49-52). Die Bedeutung dieser Oxidation wird durch die Tatsache unterstrichen, daß, im Gegensatz zu anderen Aminosäuren, die Oxidation der verzweigtkettigen Aminosäuren hauptsächlich in den Skelettmuskeln stattfindet (53). Die quantitative Bedeutung dieser Oxidation ist aus der Beobachtung ersichtlich, daß die In-vivo-Oxidationsrate von Leuzin (% der innerhalb von 3 Stunden in Form von  $\text{CO}_2$  ausgeschiedenen verabfolgten Dosis) von 19 auf 35% ansteigt, wenn die Ratten vier Tage lang kein Futter erhielten (54). Schließlich wurde die klinische Relevanz dieser Beobachtungen durch jüngste Untersuchungen bei Probanden bestätigt, die eine Gewichtsabnahme durch Fasten erfuhren (*Adibi, Stanko und Morse*: unveröffentlichte Beobachtungen). Bei diesen Versuchspersonen war kurz nach Beginn der Karenzzeit ein deutlicher Anstieg in der Leuzinoxidationsrate in vivo festzustellen, der für die Dauer des Kalorienentzuges beibehalten wurde.

Ohne Abschwächung der Glukoneogenese bei Nahrungskarenz würden sich eine starke Verarmung an Körpereiwweiß sowie eine geringere Fähigkeit, eine längere Nahrungskarenz zu überleben, ergeben (55). Tatsächlich kann nach einer längeren Hungerperiode eine starke Verminde-

rung der Stickstoffausscheidung im Urin beobachtet werden (56, 57). Diese Einsparung an Körpereiß scheint durch adaptive Veränderungen im Energiestoffwechsel einschließlich einer Verringerung der Glukoseutilisation bewirkt zu werden (58, 59). Unter den vielen Faktoren, die zu einer verminderten Glukoseutilisation beitragen, ist der Effekt von Leuzin auf die Glukoseoxidation möglicherweise von einiger Bedeutung. In physiologischen Konzentrationen hemmt Leuzin die Glukoseoxidation in Muskelpräparationen von nüchternen Ratten, ist jedoch diesbezüglich wirkungslos, wenn die gleiche Leuzinkonzentration dem Muskel von Ratten in gutem Ernährungszustand zugesetzt wird (60). Neben seiner Wirkung auf den Muskel wurde festgestellt, daß Leuzin die Glukoseoxidation in Gehirnschnitten *in vitro* hemmt (61). Die Stelle für diese Hemmung scheint im Bereich der Pyruvatoxidation zu liegen (60). In der Tat wird angenommen, daß die durch die verzweigtkettigen Ketosäuren bewirkte Hemmung der Pyruvataufnahme und -oxidation durch die Gehirnmitochondrien als biochemische Basis für die geistige Minderentwicklung von Patienten mit Ahorn-Sirup-Krankheit anzusehen ist (62). Die oben erwähnten *In-vitro*-Beobachtungen können die paradoxen Effekte von intravenös verabreichtem Leuzin vor und nach vier Wochen Nahrungskarenz beim Menschen erklären helfen (4). Zu Beginn verringerte die Infusion von Leuzin die Plasmaglukosekonzentration, wohingegen sie die Plasmaglukosekonzentration nach der Nahrungskarenz erhöhte (4). Untersuchungen der Raten der endogenen Glukoseproduktion und -utilisation bei diesen Versuchspersonen ergaben, daß die Steigerungen größtenteils auf einer Verringerung der Glukoseutilisation während der Infusion von Leuzin beruhen (4). Offensichtlich spielt die Hemmung der Glukoneogenese durch Leuzin, wie dies *in vitro* aufgezeigt wurde (63), bei dem Effekt des Leuzins auf die Plasmaglukosekonzentration *in vivo* beim Menschen während Nahrungskarenz keine Rolle.

### Fettsynthese

Durch die unvollständige Oxidation von Leuzin entsteht  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -Methylglutary-CoA (HMG-CoA), ein direkter Präkursor des Cholesterins. Obwohl man bereits seit mehreren Jahrzehnten weiß, daß Leuzin als Präkursor von Serumcholesterin bei Ratten dienen kann (64), wurde die klinische Bedeutung dieser Beobachtung erst in jüngster Zeit deutlich (65). Mehrere Studien, die sowohl am Menschen als auch bei Ratten durchgeführt wurden, haben gezeigt, daß die Cholesterinsynthese aus Leuzin, im Gegensatz zur Cholesterinsynthese aus anderen Quellen, hauptsächlich in extrahepatischen Geweben stattfindet (65–67). Die metabolische Bedeutung dieser Beobachtungen ergibt sich aus der Erkenntnis, daß Adipositas beim Menschen mit einer erhöhten Cholesterinproduktion einhergeht (68). Das vermehrte Fettgewebe bei Adipositas kann möglicherweise der Ort für diese gesteigerte Produktion sein.

Die Endprodukte der Leuzinoxidation sind Azetoazetat und Azetyl-CoA, das Endprodukt der Isoleuzinoxidation ist das Azetyl-CoA. Diese Produkte können als Ausgangsstoffe für die Synthese von Fettsäuren dienen, und tatsächlich wurde eine derartige Synthese bereits nachgewiesen (66, 69–71). Die Höhe der Fettsäuresynthese aus Valin ist relativ

gering, da durch dessen Oxidation keine dieser Fettvorstufen entsteht (66). Die Bedeutung von Leuzin und Isoleuzin als Substrate für die Fettsynthese im Gehirn wurde erst vor kurzem bewiesen (72, 73).

### **Insulinsekretion**

Leuzin gilt als eine der wirksamsten Aminosäuren bei der Stimulation der Insulinsekretion (74). Tatsächlich ist sie von den untersuchten Aminosäuren die einzige, die in Abwesenheit von Glukose die Freisetzung von Insulin aus Pankreaspräparaten *in vitro* stimulieren kann (74, 75). Angesichts der Tatsache, daß das Insulin eine Vielzahl von Wirkungen auf die biochemischen Reaktionen in den Geweben ausübt, kann die Stimulierung der Insulinfreisetzung durch das Leuzin bei dem Zusammenspiel der Stoffwechselregulation von Bedeutung sein.

### **Intestinale Proteinassimilation**

Unter den 18 üblichen Nahrungsamino-säuren verfügen die verzweigtkettigen Aminosäuren und das Methionin über die höchsten Resorptionsraten, wenn sie als äquimolares Aminosäurengemisch in das menschliche Intestinum infundiert werden (76, 77). Ihre höheren Resorptionsraten scheinen mit der Tatsache zusammenzuhängen, daß diese Aminosäuren die größte Affinität gegenüber den Bindungsstellen auf den Aminosäureenträgersystemen aufweisen, die sich auf dem Mukosa-Bürstensaum des Intestinalepithels befinden (78). Als Folge davon sind die verzweigtkettigen Aminosäuren wirksame, kompetitive Inhibitoren der Resorption anderer neutraler Aminosäuren. Darüber hinaus haben in jüngster Zeit durchgeführte Untersuchungen gezeigt, daß Leuzin, im Gegensatz zu anderen Aminosäuren, wie zum Beispiel Glyzin, ein starker Inhibitor der Aktivität der Peptidhydrolase im Bürstensaum ist (79). Diese Eigenschaften der verzweigtkettigen Aminosäuren können Auswirkungen auf die Regulation der intestinalen Assimilation der Nahrungsproteine beim Menschen haben.

### **Neurotransmittersynthese**

Die kompetitive Hemmung der Aufnahme neutraler Aminosäuren durch die verzweigtkettigen Aminosäuren beschränkt sich nicht allein auf das Intestinum, sondern scheint auch andere Gewebe, wie z. B. das Gehirn, zu betreffen. Tatsächlich wird angenommen, daß ein Zusammenhang besteht zwischen der Tryptophanaufnahme des Gehirns und den Plasmakonzentrationen von Leuzin, Isoleuzin, Valin, Tyrosin und Phenylalanin (80). Diese Konzentrationen, insbesondere jene der verzweigtkettigen Aminosäuren, hängen von der Eiweiß- und Kohlenhydratzusammensetzung der Diät ab (16, 81). Diese und andere ähnliche Beobachtungen, zusammengefaßt, bildeten die Basis für die Hypothese der Regulation des Tryptophanspiegels im Gehirn durch die Nahrung (82). Eine ähnliche Hypothese wurde auch in bezug auf den Tyrosinspiegel des Gehirns aufgestellt (82). Offensichtlich wird der Transport von Tyrosin durch die Blut-Hirn-Schranke ebenfalls durch die verzweigtkettigen Aminosäuren

inhibiert (82). Die Relevanz dieser Hypothesen für die Gehirnfunktion wird durch die Tatsache unterstrichen, daß Tryptophan und Tyrosin Präkursoren der Neurotransmitter Serotonin bzw. Katecholamin sind.

Die Hypothese der Regulation der Neurotransmitter des zentralen Nervensystems durch verzweigtkettige Aminosäuren wurde bereits bei der Interpretation experimenteller und klinischer Befunde erwähnt. So zeigen zum Beispiel Ratten, denen eine valinararme Diät verabfolgt wurde, eine verzögerte sexuelle Reifeentwicklung (84). Man vermutet, daß der niedrige Serumgonadotropinspiegel bei diesen Ratten mit einer durch eine valinararme Diät hervorgerufenen Veränderung des Neurotransmitterstoffwechsels in Beziehung stehen könnte (84). Patienten mit hepatischer Enzephalopathie weisen im allgemeinen verringerte Konzentrationen der verzweigtkettigen Aminosäuren im Plasma auf (20). Man nimmt an, daß a) diese Patienten möglicherweise an einer Störung des Neurotransmitterstoffwechsels im Gehirn leiden, und b) diese Störung mit der Veränderung der Konzentrationen der verzweigtkettigen Aminosäuren im Plasma in Verbindung stehen könnte (85). Aufgrund dieser Vermutungen wurde postuliert, daß die Normalisierung der Plasmaamino-säurenkonzentrationen, besonders jene der verzweigtkettigen Aminosäuren, durch Infusionslösungen, die mit diesen Aminosäuren angereichert sind, bei der Therapie der hepatischen Enzephalopathie nützlich sein könnte (86). Obwohl die Gültigkeit dieser Hypothesen von anderen Forschern in Frage gestellt wurde (87–89), besteht Grund zur Annahme, daß die verzweigtkettigen Aminosäuren und insbesondere ihre Ketoanaloge bei der Behandlung dieser Patienten hilfreich sind (1).

Obwohl der Mechanismus der Gehirnschädigung bei der Phenylketonurie noch nicht vollständig geklärt ist, nimmt man an, daß die hohe Plasmaphenylalaninkonzentration dabei eine wichtige Rolle spielt. Die Induktion einer Phenylketonurie bei schwangeren Ratten hat eine geringere Gehirngröße und eine Lernbehinderung des Wurfes zur Folge (90). Vor kurzem wurde darüber berichtet, daß die Supplementierung der Nahrung dieser schwangeren Ratten mit verzweigtkettigen Aminosäuren, insbesondere Isoleuzin, zu einer Verringerung der Phenylalaninkonzentration im Gehirn führt und sich vorteilhaft auf die Gehirnentwicklung beim Fötus auswirkt (90, 91).

### Glyzinstoffwechsel

Bei Patienten mit einem Enzymmangel an Propionyl-CoA-Karboxylase,  $\beta$ -Ketothiolase, Methylmalonyl-CoA-Mutase und Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase ist der Glyzinstoffwechsel verändert (92–95). Diese Beobachtungen deuten auf eine Beziehung zwischen dem Stoffwechsel des Glyzins und jenem der verzweigtkettigen Aminosäuren hin. Tatsächlich wurde festgestellt, daß die verzweigtkettigen  $\alpha$ -Ketosäuren ( $\alpha$ -Ketoisovaleriansäure,  $\alpha$ -Ketoisokaproonsäure und  $\alpha$ -Keto- $\beta$ -Methylvaleriansäure) die Glyzinoxidation in Rattenleberhomogenaten um bis zu 60% einschränken (96). Die Umkehrung dieser Reaktion, die Glyzinsynthese, wurde durch diese  $\alpha$ -Ketosäuren um das Vierfache gesteigert (96). Die spezifische Bedeutung dieser Effekte wurde deutlich gemacht, indem man aufzeigte, daß die Ausgangsaminosäuren (Leuzin, Isoleuzin und Valin), Pyruvat und

$\alpha$ -Ketoglutarat keinen Einfluß auf diese Reaktionen hatten (96). Diese Beobachtungen haben einen Einblick in die biochemische Grundlage der Hyperglyzinämie vermittelt, die gewöhnlich bei Patienten mit dem oben erwähnten Enzymmangel zu beobachten ist.

### Schlußfolgerung

Jüngste Studien haben auf eine Vielzahl von wichtigen Funktionen der verzweigtkettigen Aminosäuren bei der Stoffwechselregulation hingewiesen. Zu diesen zählen die Eiweißsynthese und der Proteinabbau im Skelettmuskel, die Freisetzung von Alanin und Glutamin durch den Muskel, die Glukoneogenese, die Fettsynthese in peripheren Geweben, der Energiestoffwechsel im Skelettmuskel, die Insulinsekretion, die Neurotransmittersynthese im Gehirn und der Glyzinstoffwechsel. Obwohl die meisten dieser Studien an Versuchstieren durchgeführt wurden, gibt es Anzeichen, die auf ähnliche Funktionen beim Menschen hindeuten. So hat zum Beispiel die intravenöse Verabfolgung von Leuzin oder seinem Ketoanalogon einen Stickstoffspareffekt während Nahrungskarenz. Patienten, die an Ahorn-Sirup-Krankheit leiden (reduzierte Oxidation der verzweigtkettigen Aminosäuren), weisen niedrigere Plasmaalaninspiegel auf, die auf eine verminderte Alaninfreisetzung durch den Muskel zurückzuführen sind. Bei Patienten mit hepatischer Enzephalopathie (verringerte Konzentrationen der verzweigtkettigen Aminosäuren im Plasma) scheint sich durch die intravenöse Verabreichung von verzweigtkettigen Aminosäuren oder ihrer Ketoanaloge eine Besserung einzustellen. Trotz dieser vielversprechenden Resultate wäre es noch verfrüht, für eine großangelegte Verwendung der verzweigtkettigen Aminosäuren bei der Behandlung von Patienten einzutreten. Weitere physiologische und klinische Studien sind erforderlich, um die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit einer langfristigen Verabreichung von verzweigtkettigen Aminosäuren beim Menschen sicherzustellen. Wie bei anderen essentiellen Nährstoffen müssen die Vorteile, die durch die Zufuhr physiologischer Mengen erzielt werden, gegen mögliche schädliche Wirkungen durch pharmakologische Mengen abgewogen werden. Die verzweigtkettigen Aminosäuren bilden hierbei keine Ausnahme. Die Verabfolgung überhöhter Mengen an verzweigtkettigen Aminosäuren kann zu unerwünschten Folgen führen wie z. B. zur Entstehung eines Niazinmangels und Pellagra (97, 98), zu Aminosäurenimbilanzen (99) und gestörter Immunkompetenz (100). Diese unerwünschten Nebenwirkungen, die bisher nur an Versuchstieren nachgewiesen wurden, sollten keine Entmutigung darstellen für die klinische Erforschung der metabolischen und ernährungsphysiologischen Vorteile, welche die Therapie mit verzweigtkettigen Aminosäuren beim Menschen haben kann. Es gibt bereits zahlreiche biochemische und physiologische Beweise dafür, daß Versuche dieser Art nützlich sein könnten.

### Anschrift des Verfassers:

S. A. Adibi, M. D., Ph. D., Montefiore Hospital, 3459 Fifth Avenue, Pittsburgh, Pa. 15213