

Ernährung bei angeborenen Krankheiten im Aminosäurenstoffwechsel

Es gibt angeborene Stoffwechselkrankheiten, bei denen aufgrund eines Enzymdefektes spezifische Aminosäuren oder deren Abbauprodukte nicht weiter verstoffwechselt werden können oder bei denen die Entgiftung des Ammoniaks nicht funktioniert. Bei dieser heterogenen Gruppe von Krankheiten kommt es oft schon im Neugeborenenalter zu einer lebensbedrohlichen Stoffwechselentgleisung und Vergiftung mit den nicht verstoffwechselbaren Aminosäuren beziehungsweise deren Metaboliten oder mit Ammoniak. Ein zentraler Bestandteil der Therapie dieser Krankheiten ist eine eiweissreduzierte Diät mit dem Ziel, die Aufnahme der nicht abbaubaren Aminosäuren beziehungsweise einen Anstau von Ammoniak zu vermeiden.

Allgemeines über den Stoffwechsel von Eiweissen und Aminosäuren

Mit «Stoffwechsel» werden komplexe chemische Vorgänge beschrieben, welche innerhalb der Körperzellen ablaufen, um zum Beispiel aus der zugeführten Nahrung Energie herzustellen oder um eine Vielzahl weiterer Körperfunktionen aufrechtzuerhalten.

Die polymeren Inhaltsstoffe der Nahrung (Kohlenhydrate, Eiweisse [Synonym: Proteine], Fette) können vom Organismus nicht direkt verwertet werden. Sie müssen zunächst durch die Verdauung in Monomere zerlegt werden. Diese werden dann zum grossen Teil durch katabole Stoffwechselwege zu kleineren Bruchstücken abgebaut. Die so entstandenen Metabolite werden entweder nach weiteren katabolen Umwandlungen zur Energiegewinnung herangezogen oder durch anabole Stoffwechselwege wieder zu komplexeren Molekülen aufgebaut (1, 2).

Eiweisse sind hochmolekulare, in ihrer Struktur sehr komplexe Stoffe, die aus einzelnen Aminosäuren aufgebaut sind. Sie kommen in tierischen und pflanzlichen Lebensmitteln vor und

stellen für den menschlichen Organismus im Vergleich zu den Fetten und Kohlenhydraten keine relevante Energiequelle dar. Vielmehr besteht die Hauptaufgabe der Proteine im Aufbau und der Erneuerung körpereigener Proteine, zum Beispiel der Herstellung von Strukturproteinen der extrazellulären Matrix, Membranproteinen, Transportproteinen, Hormonen oder Enzymen (1, 2).

In *Abbildung 1* wird die chemische Struktur einer Aminosäure gezeigt, welche korrekterweise eigentlich als Aminocarbonsäure bezeichnet werden müsste.

Durch die Aufnahme von Proteinen mit der Nahrung kann der Körper seinen Bedarf an Aminosäuren decken und für die Synthese von körpereigenen Proteinen nutzen. Von den 20 sogenannten proteinogenen Aminosäuren, aus denen körpereigene Proteine und Nahrungsproteine zusammengesetzt sind, sind 9 essenziell, was bedeutet, dass sie nicht im menschlichen Organismus synthetisiert werden können, sondern mit der Nahrung zugefügt werden müssen. Zu den essenziellen Aminosäuren zählen Lysin, Methionin, Threonin, Isoleucin, Valin, Leucin, Phenylalanin, Tryptophan und Histidin. Die restlichen Aminosäuren sind entweder bedingt essenziell wie Tyrosin und Cystein,

was bedeutet, dass der menschliche Körper nur teilweise oder in bestimmten Situationen von einer exogenen Zufuhr abhängig ist, oder nicht essenziell wie Aspartat, Asparagin, Glutamat, Glutamin, Glycin, Alanin, Serin, Prolin und Arginin (3). Jede Aminosäure, ob essenziell oder nicht essenziell, wird im menschlichen Organismus durch spezifische enzymatische Reaktionen verstoffwechselt, ab-, auf- oder umgebaut. Störungen im Aminosäurenstoffwechsel liegen meistens genetisch bedingte biochemische Dysfunktionen spezifischer Enzyme zugrunde. Durch den Enzymdefekt kommt es generell zu einer Anhäufung der spezifischen Aminosäure und/oder ihren Metaboliten, was zu toxischen Effekten in verschiedenen Organen führen kann. Zudem fehlt dem Organismus das Produkt der Enzymreaktion, was

Cornelia Maddalon¹, Alexander Laemmle²

¹Diplomierte Ernährungsberaterin (FH, Bsc),
Universitätskinderhospital Zürich

²Klinischer und wissenschaftlicher Mitarbeiter,
Abteilung für Stoffwechselkrankheiten,
Universitätskinderhospital Zürich

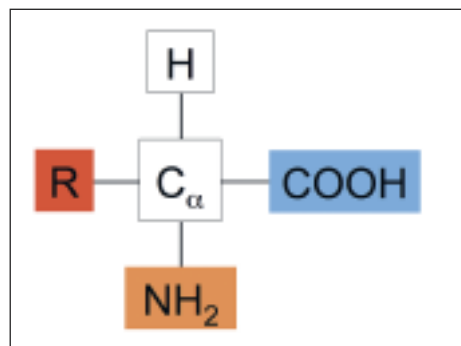


Abbildung 1: Chemischer Aufbau einer Aminosäure: Charakteristisch für alle Aminosäuren ist das Vorhandensein einer Amino-Gruppe (NH₂) und einer Carboxyl-Gruppe (COOH) sowie einer Wasserstoff-Gruppe (H) am α-C-Atom des Moleküls. Der Rest (R) des Moleküls, welcher ebenfalls am α-C-Atom des Moleküls hängt, variiert von Aminosäure zu Aminosäure, definiert ihre biochemischen Eigenschaften und ist namensgebend (3).

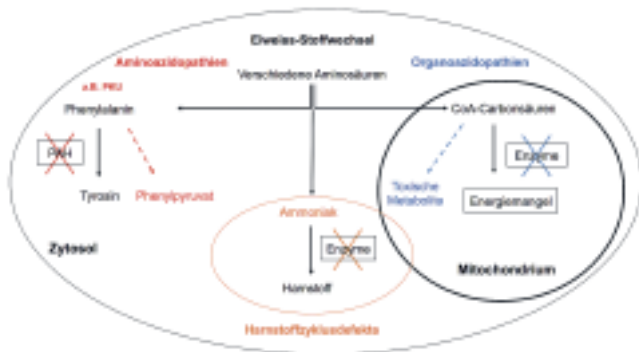


Abbildung 2: Defekte im Abbau von Aminosäuren und in der Entgiftung von Ammoniak: Die Abbildung zeigt verschiedene Gruppen von enzymatischen Defekten im Stoffwechsel von Aminosäuren und deren Metaboliten sowie in der Entgiftung von Ammoniak. Die Aminoazidopathien betreffen meistens zytosolisch gelegene Enzyme, wie im hier aufgeführten Beispiel der Phenylketonurie (PKU) illustriert wird. Bei den Organoazidopathien können aktivierte CoA-Carbonsäuren, die aus dem Abbau von spezifischen Aminosäuren stammen, aufgrund verschiedener mitochondrialer Enzymdefekte nicht weiter abgebaut werden. Bei den Harnstoffzyklusdefekten liegen verschiedene Defekte vor, welche unter anderem die Entgiftung des Ammoniaks zu Harnstoff erschweren.

je nach betroffenem Enzym zu spezifischen Mangelzuständen führen kann.

Defekte im Abbau von Aminosäuren und in der Entgiftung von Ammoniak

Es gibt verschiedene Gruppen von genetisch bedingten Krankheiten, welche eine Störung im Abbau von Aminosäuren oder der Ammoniakentgiftung mit sich bringen. Allen diesen Krankheiten liegt ein spezifischer, meistens autosomal-rezessiv vererbter Enzymdefekt zugrunde. Bei einigen dieser Krankheiten kann es bereits bei Neugeborenen zu einer akuten Vergiftungssymptomatik kommen, bei anderen wiederum zeigt sich eine eher schleichende, progressive neurologische Symptomatik (4) (Abbildung 2).

Aminoazidopathien: Bei den sogenannten Aminoazidopathien sind meistens zytosolisch gelegene Enzyme betroffen beziehungsweise defekt. Zu dieser Gruppe zählt zum Beispiel die Phenylketonurie (PKU), bei der ein Defekt der Phenylalaninhydroxylase (PAH) den Abbau des Phenylalanins (Phe) zu Tyrosin verhindert, wodurch toxische Metabolite wie Phenylpyruvat und Phenyllaktat im Organismus akkumulieren können. Auf die PKU wird nachstehend detailliert eingegangen. Ein weiteres potenzielles Problem bei Aminoazidopathien ist, neben der Akkumulation von toxischen Metaboliten, der Mangel an Enzymprodukten. Dies spielt bei der PKU eine untergeordnete Rolle, da selbst bei einem kompletten Enzymdefekt in der Regel genügend Tyrosin über die Nahrung aufgenommen werden kann.

Organoazidopathien: Den Organoazidopathien liegen verschiedene, intramitochondrial gelegene Enzymdefekte zugrunde, bei denen es zu einer Akkumulation von aktivierten CoA-Carbonsäuren im Organismus kommt. Diese können in den verschiedenen Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden und führen teilweise zu akuten Stoffwechselentgleisungen und teilweise zu chronisch toxischen Effekten. Bei den Organoazidopathien kommt es infolge der eingeschränkten enzymatischen Substratumsetzung oft auch zu einem Energiemangel. Sowohl bei der Propionazidämie als auch bei der Methylmalonazidurie wird beispielsweise weniger Succinyl-CoA hergestellt, was dann wiederum als wichtiges Substrat für den im Energiestoffwechsel zentralen Zitratzyklus fehlt.

Harnstoffzyklusdefekte werden sowohl durch zytosolisch als auch intramitochondrial gelegene Enzymdefekte verursacht, die oft zu einer akuten Stoffwechselentgleisung mit lebensbedrohlicher Hyperammonämie führen.

Sowohl bei Amino- und Organoazidopathien als auch bei Harnstoffzyklusdefekten umfasst die Behandlung meistens eine Eiweißrestriktion, eine Supplementierung der Amino-

Tabelle 1:
Krankheiten des Aminosäurestoffwechsels und der Ammoniakentgiftung

Krankheit	Enzymdefekt	Betroffene Aminosäuren ^a
Aminoazidopathien:		
Phenylketonurie	Phenylalaninhydroxylase	Phe
Tyrosinämie Typ I	Fumarylacetoacetase	Phe, Tyr
Ahornsirupkrankheit	BCKDH ^b -Komplex	Leu, Ile, Val
Organoazidopathien:		
Propionazidämie	Propionyl-CoA-Carboxylase	Ile, Thr, Met, Val
Methylmalonazidämie	Methyl-Malonyl-CoA-Carboxylase	Ile, Thr, Met, Val
Glutarazidurie Typ I	Glutaryl-CoA-Dehydrogenase	Lys, Trp
Isovalerialazidurie	Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase	Leu
Harnstoffzyklusdefekte:		
Ornithin-Transcarbamylase-Mangel	Ornithin-Transcarbamylase	Restriktion natürliches Eiweiss

Allen hier aufgeführten Krankheiten ist gemein, dass die Einnahme des natürlichen Eiweisses (mehr oder weniger strikt) eingeschränkt werden muss und die nicht im Abbau gestörten Aminosäuren in Form von spezifischen, synthetisierten Aminosäuremischungen supplementiert werden. Es handelt sich bei dieser tabellarischen Übersicht lediglich um eine Auswahl von Krankheiten, bei denen eine Proteinrestriktion durchgeführt wird, und nicht um eine vollständige Auflistung. So wird hier zum Beispiel von den sechs Harnstoffzyklusdefekten nur exemplarisch der Ornithin-Transcarbamylase-Mangel aufgeführt. Bei den Harnstoffzyklusdefekten wird allgemein die natürliche Eiweiszufuhr reduziert, und nicht spezifische Aminosäuren werden restringiert. Patienten werden mit hochwertigen Mischungen aus essenziellen Aminosäuren supplementiert.

^a Aufgelistet sind jeweils die Aminosäuren, deren Abbau durch den Enzymdefekt (direkt oder indirekt) gestört ist und die diätetisch eingeschränkt werden müssen. Phe, Phenylalanin; Tyr, Tyrosin; Leu, Leuzin; Ile, Isoleuzin; Val, Valin; Thr, Threonin; Met, Methionin; Lys, Lysin; Trp, Tryptophan.

^b BCKDH, englisch: Branched Chain Keto-Acid Dehydrogenase (deutsch: verzweigte Ketosäuren-Dehydrogenase).

säuren, welche normal verstoffwechselt werden können, sowie spezifische Entgiftungsmassnahmen (4) (Tabelle 1). Nicht minder wichtig ist die Vermeidung von katabolen Zuständen, die insbesondere bei Infekten oder längeren Nüchternzeiten auftreten können. Wenn zum Beispiel aufgrund eines fieberhaften Magen-Darm-Infektes mit erhöhtem Energiebedarf längere Zeit keine Nahrung zugeführt werden kann, beginnt der Organismus, körpereigenes Eiweiss abzubauen, was wiederum eine Akkumulation giftiger Metabolite der nicht zu verstoffwechselnden Aminosäuren nach sich ziehen kann. Deshalb ist neben der konsequenten Eiweissrestriktion die Vermeidung von katabolen Zuständen von zentraler Bedeutung in der Behandlung dieser Krankheiten. Die Diättherapie hat zum Hauptziel, die Eiweisszufuhr auf ein notwendiges Minimum zu reduzieren und gleichzeitig eine adäquate Versorgung mit allen essenziellen Nährstoffen und Mikronährstoffen zu gewährleisten.

Proteinreduzierte Diät und Diätetika am Beispiel der Phenylketonurie

Hier wird am Beispiel der PKU eine proteinreduzierte Diät mit den spezifischen Einschränkungen etwas genauer erläutert (5–7). Wir beziehen uns hierbei weitgehend auf das «Zürcher Konzept für die Diättherapie bei Phenylketonurie», welches von den Autoren J. Peter Jacobs, Daniela Moor und Jasmin Etlin (alle Ernährungsberatung, Kinderspital Zürich) erarbeitet und 2010 in einer Informationsbroschüre festgehalten wurde.

Bei der PKU ist wie oben erwähnt der Abbau der Aminosäure Phe gestört, was zu einer Akkumulation von toxischen Metaboliten führt, welche insbesondere das Gehirn und damit die psychomotorische Entwicklung beeinträchtigen können. Deshalb muss die Zufuhr von Phe durch die Nahrung eingeschränkt werden. Die Menge, die verarbeitet werden kann, hängt unter anderem von der Ausprägung des Enzymdefektes ab und wird zunächst empirisch während des Spitalaufenthaltes kurz nach der Geburt festgelegt. Jedes Kind hat seine individuelle Toleranz, die regelmässig überprüft werden muss. Um eine Unterversorgung mit essenziellen Aminosäuren zu verhindern und ausreichend Protein für ein normales Wachstum und die Regeneration zur Verfügung zu stellen, muss regelmässig eine Phe-freie Aminosäurenmischung eingenommen werden. Eine Vielzahl von Produkten steht zur Verfügung, um den speziellen Bedürfnissen von Säuglingen, Kindern, Erwachsenen und Schwangeren gerecht zu werden. Sie sind in der Regel zusätzlich mit Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen angereichert. Die Wahl der geeigneten Aminosäurenmischung sowie deren Dosierung muss regelmässig an Alter, Gewicht und Laborwerte angepasst werden. Auch individuelle Aspekte wie Geschmack und

Praktikabilität sollten berücksichtigt werden. In Tabelle 2 werden die Zusammensetzungen einer durchschnittlichen, Phe-freien Aminosäurenmischung für Säuglinge im Vergleich zur Muttermilch und zu einer (normalen, Phe-haltigen) Formula-Säuglingsmilch gezeigt.

Säuglingsalter: Im Säuglingsalter gestaltet sich die Diät oft relativ einfach. Sie besteht in der Regel aus einer Mischung von Muttermilch/Formula-Säuglingsmilch und einer Phe-freien Aminosäurenmischung. Ebenfalls kann ein Kind mit PKU gestillt werden, sofern es vor der Brustmahlzeit eine definierte Menge Aminosäurenmischung aus dem Schoppen trinkt. Die tolerierte Menge an Phe beziehungsweise die tolerierte Menge Muttermilch/Formula-Säuglingsmilch wird regelmässig anhand der gemessenen Phe-Blutspiegel eruiert und angepasst (Tabelle 3). Liegt der Phe-Blutspiegel über dem angestrebten altersabhängigen Zielbereich, wird der Anteil der Phe-freien Aminosäurenmischung auf Kosten von Muttermilch/Formula-Säuglingsmilch erhöht. Bei zu niedri-

Tabelle 2:
Zusammensetzung von Phe-freier Aminosäurenmischung

Angaben pro 100 ml ^a	Muttermilch	Säuglingsmilch	Phe-freie Aminosäurenmischung
Phenylalanin in mg ^b	45	53–75	0
Energie in kcal ^c	70	66–67	66–77
Eiweiss in g ^d	1,1	1,2–1,5	1,3–2,0
Kohlenhydrate in g ^d	7	7,4–8,4	7,0–8,1
Fett in g ^d	4	3,2–3,6	2,9–4,0

Die Phe-freie Aminosäurenmischung entspricht bezüglich Energiegehalt und Zusammensetzung der Kohlenhydrate und Fette (sowie der Vitamine und Mineralstoffe, hier nicht aufgeführt) weitestgehend derjenigen der Muttermilch und einer normalen Formula-Säuglingsmilch. Die Phe-freie Aminosäurenmischung enthält kein Phe, jedoch etwas mehr Gesamteiweiss als die Mutter- und Formulamilch.

^aml, Milliliter; ^bmg, Milligramm; ^ckcal, Kilokalorien; ^dg, Gramm

Tabelle 3:
**Altersabhängiger Zielbereich des Phe-Blutspiegels
und Häufigkeit der Kontrollen**

Alter	Zielbereich: Phe-Blutspiegel	Häufigkeit der Kontrollen
0–2 Jahre	100–300 µmol/l	Alle 1–2 Wochen
2–10 Jahre	100–400 µmol/l	Alle 1–4 Wochen
Älter als 10 Jahre	100–600 µmol/l	Mind. 1 x pro Monat
Frauen mit Kinderwunsch oder in der Schwangerschaft	100–300 µmol/l	Wöchentlich

Für die Kontrolle der Diät führen PKU-Patienten regelmässig Selbstkontrollen der Phe-Blutspiegel durch. Hierzu werden mit einer Stechhilfe einige Tropfen Blut auf dafür vorgesehene Trockenblutkarten getropft. Die Karten werden getrocknet und mit der Post ins Speziallabor im Stoffwechsellabor gesendet, wo der Phe-Wert ermittelt wird. Insbesondere bei kleinen Kindern (0–2 Jahre) sowie bei Frauen in/vor der Schwangerschaft sind engmaschigere Kontrollen notwendig.

gem Phe-Blutspiegel verhält es sich umgekehrt. So kann beispielsweise ein Baby bei einer Toleranz von 200 mg Phe pro Tag oft mehr als die Hälfte der am Tag getrunkenen Menge aus Muttermilch aufnehmen. Der Bedarf an Phe ist wegen des starken Wachstums in den ersten Lebensmonaten erheblichen Schwankungen unterworfen, weshalb engmaschige Kontrollen der Phe-Blutspiegel wie auch Anpassungen der Phe-Zufuhr notwendig sind.

Der für das erste Lebensjahr geltende und von der Schweizerischen Gesellschaft für Ernährung und der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie entwickelte Ernährungsplan bezüglich Einführung von Lebensmitteln beim Säugling gilt – mit einigen notwendigen Anpassungen der Lebensmittelauswahl – auch für Kinder mit PKU (<http://sge-ssn.ch>). Der erste Brei kann wie bei gesunden Kindern eine Gemüse- oder Fruchtmahlzeit sein. Die Menge muss kaum limitiert werden, da Säuglinge über eine ausgezeichnete Selbstregulation verfügen und aufhören zu essen, sobald sie satt sind. Bei im Verlauf zunehmender Einnahme von Beikost trinken Säuglinge automatisch weniger Muttermilch/Formula-Säuglingsmilch, und in der Praxis ist es selten nötig, die Mengen ganz genau festzulegen. Ab dem 10. Lebensmonat besteht die Ernährung eines Säuglings zunehmend aus fester Kost. Ab diesem Zeitpunkt beginnen Säuglinge auch zu lernen, dass es bestimmte Lebensmittel gibt, die für sie nicht geeignet sind und dass es für sie spezielle Lebensmittel gibt.

Es wird eine Ernährung ohne tierische Proteine (Fleisch, Fisch, Eier, Milchprodukte), Hülsenfrüchte, Getreide und aus Getreide hergestellten Produkten empfohlen. Deshalb sollte spätestens gegen Ende des ersten Lebensjahres die Ernährung mit eiweissarmen Spezialprodukten wie Brot und Nudeln ergänzt werden. Verschiedene Anbieter vertreiben mittlerweile ein beachtliches Sortiment, wenn auch die

Lieferzeiten lange und die Kosten hoch sind. Definierte Mengen Reis, Kartoffeln und Mais können dank ihres tieferen Proteingehalts täglich in der Diät verwendet werden. Gemüse und Früchte können, abgesehen von wenigen Ausnahmen, in altersgerechten Mengen konsumiert werden. Die Aufnahme von Protein aus Gemüse und Früchten im Dünndarm ist viel geringer als die Aufnahme von Protein aus Getreide und tierischen Proteinquellen wie Fleisch und Milch. Das bedeutet, dass die aufgenommene Menge Phe oft deutlich geringer ist als die in der Nährwerttabelle angegebenen Werte. Butter, Margarine, Öl und Zucker müssen nicht eingeschränkt werden, da sie praktisch kein Phe enthalten.

Kindesalter: In *Tabelle 4* wird exemplarisch die Tagesberechnung der Phe-Zufuhr für ein 10-jähriges Kind mit einer Phe-Toleranz von 300 mg pro Tag aufgeführt. Für Gemüse, Salat und Pilze werden pauschal 50 mg Phe pro Tag berechnet, dasselbe gilt für Obst. Grundsätzlich können zwar hiervon freie Mengen konsumiert werden. Bei Gemüse, Salat und Pilzen werden aber täglich zwei Portionen, beim Obst drei Portionen empfohlen. Eine Portion entspricht der Menge, die in eine Hand passt. Je älter beziehungsweise grösser ein PKU-Patient ist, desto grösser wird somit die tolerierte Portion. Es gibt einzelne Ausnahmen von diesen Regeln, insbe-

sondere einige Gemüsearten mit etwas höherem Phe-Gehalt (z.B. Spinat, Broccoli) sowie Dörrobst sollten nicht mehrmals täglich gegessen werden.

Schwangerschaft: Abschliessend möchten wir noch kurz die Wichtigkeit einer guten Stoffwechseleinstellung von Schwangeren mit PKU erwähnen. Bei Frauen mit PKU gelangt während der Schwangerschaft Phe über die Plazenta in den Kreislauf des Kindes. Die Phe-Konzentration im Blut des Kindes kann dadurch um ein Vielfaches ansteigen, was wiederum einer normalen und gesunden Bildung und Reifung von Zellen und Organen entgegenwirkt und insbesondere für die Entwicklung des Gehirns schädlich ist. Deshalb muss die werdende Mutter während der Schwangerschaft eine besonders strikte Diät befolgen, um toxische Effekte auf den Feten zu vermeiden.

Korrespondenzautor:

Dr. Alexander Laemmle
Universitätskinderhospital Zürich
Steinwiesstrasse 75
8032 Zürich
E-Mail: Alexander.Laemmle@kispi.uzh.ch
Tel. 044-266 73 10

Der Artikel erschien zuerst in «Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin» 2/15. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung der Autoren.

Tabelle 4:

Beispiel einer Tagesberechnung der mit der Nahrung zugeführten Phe-Menge

	Menge	Phe in mg
Gemüse, Salat und Pilze (zwei Portionen)	Frei	50
Obst (drei Portionen)	Frei	50
Reis, Kartoffeln, Mais	150 g	150
Proteinarme Teigwaren, Brot, Gebäck	Nach Appetit	ca. 50
Gesamtmenge Phe		300

Für Gemüse, Salat und Pilze werden pauschal 50 mg Phe pro Tag berechnet, dasselbe gilt für Obst. Grundsätzlich können zwar freie Mengen konsumiert werden. Bei Gemüse, Salat und Pilzen werden aber täglich zwei Portionen, beim Obst drei Portionen empfohlen. Eine Portion entspricht der Menge, die in eine Hand passt. Es gibt gewisse Einschränkungen zu diesen Regeln, insbesondere einige Gemüsearten mit etwas höherem Phe-Gehalt (zum Beispiel Spinat, Broccoli) dürfen nicht beliebig gegessen werden. Es ist nicht nötig, jeden Tag die maximal tolerierte Menge Phe zu essen.

Referenzliste:

1. Shaw V. Clinical Paediatric Dietetics, 4. Auflage. John Wiley & Sons, United Kingdom, 2014.
2. Elmadfa I, Leitzmann C. Ernährung des Menschen. 4. Auflage. Eugen Ulmer, Stuttgart 2004.
3. Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC. Biochemie & Pathobiochemie. 8. Auflage, Springer, Heidelberg 2006.
4. Zschocke J, Hoffmann GF. Vademecum Metabolicum. 4. Auflage. Milupa metabolics, Friedrichsdorf, 2012.
5. MacDonald A, Rylance G, Davies P et al. Free use of fruits and vegetables in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26 (4): 327–338.
6. Weetch E, Mac-Donald A. The determination of phenylalanine content of foods suitable for phenylketonuria. *J Hum Nutr Diet* 2006; 19 (3): 229–236.
7. Empfehlungen für die Behandlung der Phenylketonurie und Hyperphenylalaninämie. Swiss Metabolic Group. *Pediatrics*. 2006, 117 (2): 14.