

Gesundheitliche Bewertung von 1,3-Dimethylamylamin (DMAA) als Inhaltsstoff von Produkten, die als Lebensmittel in Verkehr gebracht werden

Stellungnahme Nr. 030/2012 des BfR vom 31. Mai 2012, ergänzt am 21. Januar 2013

1,3-Dimethylamylamin (DMAA) wird im Internet als Inhaltsstoff von so genannten "Prä-Workout-Produkten" sowie Produkten zur Gewichtsreduktion angeboten. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat diese Produkte, die offenbar insbesondere von Sportlern eingenommen werden, wissenschaftlich bewertet.

DMAA kann in Abhängigkeit von der verabreichten Menge zu einer akuten vorübergehenden Erhöhung des Blutdrucks beim Menschen führen. Es ergeben sich erste vorläufige Hinweise, wonach andauernde Gaben in Kombination mit Koffein möglicherweise auch zu einer chronischen Erhöhung des Blutdrucks führen könnten. Ein ausgeprägter Blutdruckanstieg kann die Herzarbeit in solcher Weise erhöhen, dass unerwünschte kardiovaskuläre Effekte ausgelöst werden, die von Kurzatmigkeit bis zur Brustenge oder einem möglichen Herzinfarkt reichen. Zudem kann durch eine ausgeprägte akute Blutdruckerhöhung das Risiko für Hirnblutungen steigen. Dies gilt insbesondere für Personen mit erhöhtem individuellem Risiko, wie etwa Hirngefäßaneurysmata (lokale Ausweitung von Blutgefäßen im Gehirn). Das Ausmaß möglicher gesundheitlicher Risiken wird durch die verabreichte DMAA-Menge und den jeweiligen individuellen Blutdruck beeinflusst. Zudem können andere individuelle Faktoren beispielsweise Risikofaktoren für eine koronare Herzkrankheit (KHK) das gesundheitliche Risiko beeinflussen¹.

Die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) hat nach eigenen Angaben 42 Berichte über unerwünschte Wirkungen in Verbindung mit dem Verzehr DMAA-haltiger Produkte erhalten. Einige Berichte schließen Erkrankungen des Herzens, des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen und Todesfälle ein. Einzelheiten zu den Berichten, zum Beispiel über die Höhe der DMAA-Zufuhrmengen, der Art der beobachteten unerwünschten Wirkungen, über nähere Umstände des Auftretens oder die Frage, ob gleichzeitig noch weitere Substanzen eingenommen wurden, sind nicht verfügbar. Die Berichte haben nach Aussage der FDA aber nicht den Nachweis erbracht, dass DMAA Ursache der unerwünschten Wirkungen war. Die FDA hat mit Mitteilung vom 27. April 2012 DMAA-haltige Produkte, die von verschiedenen Herstellern in den USA vermarktet werden, aus formalen Gründen als nicht gesetzeskonform eingestuft. Ob die Produkte weiterhin nach Deutschland ausgeliefert werden, ist dem BfR nicht bekannt.

Der gegenwärtige Kenntnisstand über gesundheitliche Auswirkungen oraler DMAA-Zufuhren beim Menschen ist lückenhaft. Schon nach jetzigem Kenntnisstand sollten Personen mit erhöhtem Blutdruck und Personen mit anderen Erkrankungen des Herzkreislaufsystems DMAA-haltige Produkte nicht verzehren. Einige Anbieter weisen auf diese Risikogruppe hin.

Aus Sicht des BfR wird empfohlen zu prüfen, ob die formalen Voraussetzungen für den Verkauf von DMAA-haltigen Produkten als Lebensmittel in Deutschland gegeben sind, insbesondere zu klären, ob DMAA nicht als neuartiges Lebensmittel bzw. neuartige Lebensmittelzutat einzustufen ist. Auch eine Einstufung als Arzneimittel kommt in Betracht. Wenn DMAA-

¹ Bei einer KHK kommt es zu einer Verengung der Herzkranzgefäße, die der Blutversorgung des Herzmuskels dienen. Typische Risikofaktoren sind Nikotingebrauch und ein erhöhter LDL-Cholesterinspiegel.

haltige Produkte als Lebensmittel verkauft werden dürfen, ist zu prüfen, ob sie als „nicht sichere Lebensmittel“ einzustufen sind.

BfR		BfR-Risikoprofil: DMAA-haltige Produkte, die als Lebensmittel in Verkehr gebracht werden (Stellungnahme Nr. 030/2012)			
A	Betroffen sind	1. Allgemeinbevölkerung 2. Personen mit erhöhtem Blutdruck und anderen Erkrankungen des Herzkreislauf-Systems			
B	Wahrscheinlichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung bei Verzehr	Praktisch ausgeschlossen	Unwahrscheinlich	Möglich	Wahrscheinlich Gesichert
C	Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung bei Verzehr [1]	Keine Beeinträchtigung	Leichte Beeinträchtigung	Mittelschwere Beeinträchtigung	Schwere Beeinträchtigung
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 [2]
E	Kontrollierbarkeit durch Verbraucher [3]	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. 030/2012 des BfR vom 31.05.2012).

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:

[1] – Die Schwere der Beeinträchtigung kann variieren.

Zeile D – Aussagekraft der vorliegenden Daten

[2] – Der gegenwärtige Kenntnisstand über gesundheitliche Auswirkungen oraler DMAA-Zufuhren beim Menschen ist lückenhaft.

Zeile E - Kontrollierbarkeit durch Verbraucher

[3] – Die Angaben in der Zeile „Kontrollierbarkeit durch Verbraucher“ sollen keine Empfehlung des BfR sein, sondern haben beschreibenden Charakter. Das BfR hat in seiner Stellungnahme Handlungsempfehlungen abgegeben. Schon nach jetzigem Kenntnisstand sollten Personen mit erhöhtem Blutdruck und Personen mit anderen Erkrankungen des Herzkreislaufsystems DMAA-haltige Produkte nicht verzehren. Aus Sicht des BfR wird empfohlen zu prüfen, ob die formalen Voraussetzungen für den Verkauf von DMAA-haltigen Produkten als Lebensmittel in Deutschland gegeben sind, insbesondere zu klären, ob DMAA nicht als neuartiges Lebensmittel bzw. neuartige Lebensmittelzutat einzustufen ist. Auch eine Einstufung als Arzneimittel kommt in Betracht. Wenn DMAA-haltige Produkte "als Lebensmittel" verkauft werden sollten, ist zu prüfen, ob sie als „nicht sichere Lebensmittel“ einzustufen sind.

BUNDESINSTITUT FÜR RISIKOBEWERTUNG (BfR)

1 Hintergrund

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat 1,3-Dimethylamylamin (DMAA) als Inhaltsstoff von Produkten, die als Lebensmittel in Verkehr gebracht werden, bewertet. Bei den Produkten handelt es sich um Sportlerprodukte bzw. Nahrungsergänzungsmittel, die als "Prä-Workout-Produkte" bezeichnet und vermarktet werden. Diese Produkte enthalten die Substanz 1,3-Dimethylamylamin (DMAA) meist in Kombination mit mehreren weiteren Substanzen und sehr häufig in Kombination mit Koffein.

Es liegt eine Bewertung von DMAA bzw. DMAA-haltigen Produkten, die als Nahrungsergänzungsmittel vermarktet werden, durch die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) vor, wobei dort bekannt gewordene Verdachtsfallmeldungen unerwünschte Wirkungen mit berücksichtigt wurden (FDA News Release vom 27.04.2012 sowie dazugehörige "Warning Letter" an verschiedene Firmen) (FDA, 2012).

Das BfR nahm dies zum Anlass einer Bewertung von DMAA. Bei einer nur cursorischen Internetsuche in der zweiten Maiwoche waren noch deutschsprachige Internetseiten auffindbar, bei denen DMAA-haltige Produkte im Angebot waren. Ob tatsächlich noch Auslieferungen derartiger Produkte erfolgen, insbesondere solcher Produkte, die aus den USA stammen und namentlich von der FDA als "adulterated" („verfälscht“ im Sinn von „nicht den gesetzlichen Bestimmungen entsprechend“) eingestuft wurden, ist unklar.

2 Ergebnis

Die Substanz 1,3-Dimethylamylamin (DMAA) wurde früher aufgrund ihrer gefäßverengenden Wirkung als Nasenschleimhaut-abschwellendes Mittel per Inhalation angewandt.

Der gegenwärtige Kenntnisstand über gesundheitliche Auswirkungen oraler DMAA-Zufuhren ist sehr lückenhaft. Orale DMAA-Zufuhren können dosisabhängig, akute, vorübergehende Erhöhungen des systolischen Blutdrucks beim Menschen hervorrufen. Aus einer Studie, in der DMAA zusammen mit Koffein und weiteren Substanzen verabreicht wurde, ergeben sich erste vorläufige Hinweise, wonach länger andauernde Gaben (in Kombination mit Koffein) möglicherweise auch eine chronische Erhöhung des systolischen Blutdrucks bewirken könnten. Darüber hinaus liegt die Information vor, dass die amerikanische FDA 42 Berichte über unerwünschte Wirkungen in Verbindung mit dem Verzehr DMAA-haltiger Produkte erhalten hat. Hierzu liegen jedoch keine weiteren Angaben vor, lediglich dass die Berichte nicht belegen, dass DMAA Ursache der unerwünschten Wirkungen war und dass sie Erkrankungen des Herzens, des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen und Todesfälle einschlossen.

Eine Erhöhung des Blutdrucks könnte, wie von Seiten der FDA geäußert, die Herzarbeit in solcher Weise erhöhen, dass dies unerwünschte kardiovaskuläre Effekte auslösen könnte, die von Kurzatmigkeit bis zur Brustenge und/oder einem möglichen Herzinfarkt reichen könnten (FDA, 2012). Eine akute Blutdruckerhöhung kann außerdem das Risiko für Hirnblutungen, insbesondere bei Personen mit erhöhtem Risiko, wie z.B. Hirngefäßaneurysmata (lokale Ausweitung von Blutgefäßen im Gehirn), steigern. Ein DMAA-bedingter Blutdruckanstieg wäre in dieser Hinsicht als ein Risikofaktor für das Auftreten unerwünschter Wirkungen einzustufen, wobei mögliche Risiken neben anderen individuellen Faktoren (z. B. Risiko für das Auftreten von Erkrankungen der Herzkranzgefäße), durch den jeweiligen individuellen Blutdruck und die verabreichte DMAA-Menge mit beeinflusst werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen: Der geringe Kenntnisstand zu gesundheitlichen Auswirkungen oraler DMAA-Zufuhren gibt Anlass zur Vorsicht. Schon nach jetzigem Kenntnisstand sind Personen mit erhöhtem Blutdruck und Personen mit Schädigungen des Herzkreislaufsystems als potenzielle Risikogruppen erkennbar, die sicherheitshalber DMAA-haltige Produkte nicht verzehren sollten. Einige Produkte enthalten solche Hinweise auf den Etiketten. Es ist darauf hinzuweisen, dass generell bei Substanzen, die Lebensmitteln zugesetzt werden, blutdrucksteigernde Wirkungen aus gesundheitlichen Gründen nicht wünschenswert sind. Es ist auch zu bedenken, dass ca. 50 % der deutschen Bevölkerung einen arteriellen Hypertonus (Bluthochdruck) aufweisen, und dass dies betroffenen Personen häufig nicht

bekannt ist, so dass ein möglicher Warnhinweis u. U. die Risikogruppe nicht in vollem Umfang erreicht. Daher bestehen begründete Zweifel hinsichtlich der Sicherheit der DMAA-haltigen Produkte.

Es wird empfohlen, zu prüfen, ob die formalen Voraussetzungen für ein Inverkehrbringen von DMAA-haltigen Produkten als Lebensmittel überhaupt gegeben sind, insbesondere zu klären, ob DMAA nicht als neuartiges Lebensmittel bzw. neuartige Lebensmittelzutat einzustufen ist. (Als neuartige Lebensmittel bzw. Lebensmittelzutaten sind solche einzuordnen, die vor dem 15. Mai 1997 in der Europäischen Union noch nicht in nennenswertem Umfang für den menschlichen Verzehr verwendet wurden. Neuartige Lebensmittel bzw. Lebensmittelzutaten müssen, bevor sie in Verkehr gebracht werden können, ein behördliches Zulassungsverfahren durchlaufen. Im Zuge dieses Verfahrens muss ihre gesundheitliche Unbedenklichkeit nachgewiesen werden.) Auch eine Einstufung als Arzneimittel kommt in Betracht. (Auch Arzneimittel unterliegen vor dem Inverkehrbringen einem Zulassungsverfahren mit behördlicher Prüfung.)

Sofern DMAA-haltige Produkte als Lebensmittel eingestuft werden, ist zu prüfen, ob sie *nicht sichere Lebensmittel* gemäß Artikel 14 der Lebensmittel-RahmenVO (VO (EG) 178/2002) sind.

Die Substanz wird zudem offenbar als Inhaltsstoff von sogenannten Party-Pillen verwendet, wobei dem BfR zu Art und Umfang keine weiteren Informationen vorliegen.

3 Begründung

3.1 Agens

Die Substanz 1,3-Dimethylamylamin (DMAA), (C₇H₁₇N; CAS-Nr.: 105-41-9) wird in chemischen Datenbanken unter der Bezeichnung Methylhexanamin geführt. Weitere Synonyme sind 1,3-Dimethylpentylamin, 2-Amino-4-Methylhexan, 4-Methyl-2-hexylamine, GeranamineTM, "geranium oil" oder "geranium root extract" (ChemIDplus Advanced, 2012; WADA, 2011; Martindale, 2012). DMAA ist ein flüchtiges Sympathomimetikum mit gefäßverengender Wirkung. Es wurde früher in Karbonatform als Nasenschleimhaut-abschwellendes Mittel per Inhalation angewandt (Martindale, 2012). Die Substanz wird von Herstellern von Nahrungsergänzungsmitteln weitläufig, vor allem als Inhaltsstoff von Produkten zur Gewichtsreduktion und "Prä-Workout-Produkten" verwendet (Whitehead et al., 2012). DMAA wird als verbotenes Dopingmittel in "The 2012 Prohibited List" der World Anti-Doping Agency (WADA) unter der Rubrik "Spezifische Stimulanzien" mit der Bezeichnung "Methylhexaneamine (dimethylpentylamine)" aufgeführt (WADA 2012).

DMAA wurde in Neuseeland als Inhaltsstoff sogenannter "Party Pillen" (Party-Pills" bzw. "Benzylpiperazin (BZP)-freie Party Pillen") verwendet und ist dort zwischenzeitlich verboten (siehe 3.2.3).

Nach einem Papier der Europäischen Kommission (Commission Staff Working Paper) wurde DMAA von Irland im Jahr 2010 als neue psychoaktive Substanz notifiziert, wobei dem BfR zu diesem Sachverhalt keine weiteren Informationen vorliegen (European Commission, 2011).

DMAA soll natürlicher Bestandteil der Pflanze *Pelargonium graveolens* sein, wobei als Beleg z. T. die in chinesischer Sprache erschienene Arbeit von Ping et al. (1996) zitiert wird, in der die Substanz in "Geranium oil" nachgewiesen wurde. Das aus *Pelargonium graveolens* (L) gewonnene "Geranium oil" wird bei der Herstellung verschiedener Lebensmittel (z. B. Getränke, Süßwaren, Backwaren, Puddings) in Mengen allgemein unter 0,001 % verwendet

(Leung and Foster, 2003). In einer neueren Arbeit konnte jedoch DMAA in vier untersuchten "Geranium-Ölen" nicht nachgewiesen werden, wobei die wissenschaftliche Qualität der Arbeit von Ping et al. (1996) kritisiert wurde (Lisi et al., 2011). Es besteht daher begründeter Zweifel, ob DMAA Bestandteil von "Geranium Oil" und damit natürlicher Herkunft ist. Auch wird von der FDA angeführt, dass DMAA, das zu Herstellung von Produkten verwendet wird, synthetisch hergestellt worden sein könnte.

3.2 Gefährdungspotenzial

3.2.1 Bewertung von DMAA bzw. DMAA-haltigen Nahrungsergänzungsmitteln durch die US-amerikanische Food and Drug Administration

Die Behörde stellt fest, dass DMAA-haltige Nahrungsergänzungsmittel als "adulterated" („verfälscht“ im Sinne „von nicht den gesetzlichen Bestimmungen entsprechend“) einzustufen sind und somit in Konsequenz nicht verkehrsfähig sind und hat auf dieser Grundlage entsprechende Warnbriefe ("Warning Letter") an die Hersteller solcher Produkte versandt.

Unter anderem wird angeführt, dass Hersteller und Vertreiber vor der Markteinführung DMAA-haltiger Produkte die Verpflichtung haben, Belege für die Sicherheit ihrer Produkte vorzuweisen und dass dies nicht geschehen sei (FDA-News Release, 27.04.2012). Weiterhin wird in dem "Warning Letter" an die Hersteller festgestellt, dass der FDA keine Kenntnisse vorliegen, wonach ein langjähriger Gebrauch („history of use“) von DMAA besteht noch andere Sicherheitsbelege vorliegen, aus denen hervorgeht, dass Dimethylamylamin (Methylhexanamin) als Inhaltsstoff von Nahrungsergänzungsmitteln vernünftigerweise als gesundheitlich unbedenklich anzusehen ist. Weiter wird angeführt, dass Dimethylamylamin die Blutgefäße und Arterien verengt, was den kardiovaskulären Widerstand erhöht und häufig zu erhöhtem Blutdruck führt. Dieser Anstieg des Blutdrucks könnte die Arbeitslast des Herzens solcher Art steigern, dass dies ein kardiovaskuläres Ereignis auslösen könnte, das von Kurzatmigkeit bis zu einem Engegefühl in der Brust und/oder zu einem möglichen Herzinfarkt (Herzanfall) reichen könnte. Es wird festgestellt, dass daher Mangels eines langjährigen Gebrauchs oder anderer Belege zur Sicherheit, aus denen hervorgeht, dass Dimethylamylamin unter den auf dem Produktetikett empfohlen oder vorgeschlagen Anwendungsbedingungen vernünftigerweise als gesundheitlich unbedenklich anzusehen ist, bestimmte, namentlich genannt DMAA-haltige Erzeugnisse gemäß 21 U.S.C. 342(f) als verfälscht gelten². In der Pressemitteilung wird allerdings auch mitgeteilt, dass 42 Berichte über unerwünschte Wirkungen in Verbindung mit dem Verzehr von DMAA-haltigen Produkten eingegangen waren. Die Berichte belegten jedoch nicht, dass DMAA die Ursache der unerwünschten Wirkungen war. Einige Berichte schließen Erkrankungen des Herzens, des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen und Todesfälle ein.

² "To the best of FDA's knowledge, there is no history of use or other evidence of safety establishing that dimethylamylamine will reasonably be expected to be safe as a dietary ingredient. In fact, dimethylamylamine narrows the blood vessels and arteries, which increases cardiovascular resistance and frequently leads to elevated blood pressure. This rise in blood pressure may increase the work of the heart such that it could precipitate a cardiovascular event, which could range from shortness of breath to tightening of the chest and/or a possible myocardial infarction (heart attack). Therefore, in the absence of a history of use or other evidence of safety establishing that dimethylamylamine is reasonably expected to be safe under the conditions recommended or suggested in the labeling of [Produktname], your product is deemed to be adulterated under 21 U.S.C. 342(f)." (FDA, 2012)

Dem BfR liegen zu den genannten Berichten keinerlei Informationen vor, welche unerwünschten Wirkungen konkret auftraten. Es ist weiterhin nicht bekannt, welche näheren Umstände beim Auftreten der Wirkungen vorlagen und welche Produkte involviert waren. Weder liegen Informationen über verabreichte Mengen noch über mögliche weitere Substanzen, die in den involvierten Produkten enthalten waren, vor. Ob noch weitere, nicht DMAA-haltige Produkte verzehrt wurden, ist nicht bekannt. Es ist hier allerdings auch darauf hinzuweisen, dass der Nachweis eines Kausalzusammenhangs zwischen dem Verzehr eines Produktes und dem Auftreten einer unerwünschten Wirkung häufig schwer zu führen ist. Andererseits ist davon auszugehen, dass die involvierten Produkte neben DMAA wahrscheinlich noch weitere Substanzen enthielten bzw. in einigen Fällen möglicherweise noch weitere Produkte verzehrt wurden.

3.2.2 Vorliegende wissenschaftliche Studien zu DMAA

3.2.2.1 Tierstudien

In Studien mit Hunden und Katzen (anästhesiert oder anderweitig vorbehandelt) bewirkten intravenöse DMAA-Gaben eine vorübergehende Steigerung des arteriellen Blutdrucks, die bei Dosen von 0,05 mg/kg Körpergewicht KG langsam begann und bei Dosen von 0,2 mg/kg KG deutlich ausfiel. Die Wirkung war bei Hunden etwa 300-400fach geringer als die von Adrenalin. Die Blutdruckerhöhung war mit einer Tachykardie (erhöhte Herzfrequenz) verbunden. Wiederholte intravenöse DMAA-Gaben innerhalb kürzerer Zeiträume bewirkten eine Abnahme der Blutdrucksteigerung. Vorherige DMAA-Gaben verstärkten die blutdrucksteigernde Wirkung intravenöser Adrenalingaben. Intravenöse DMAA-Gaben bewirkten eine vorübergehend erhöhte Diurese (Chalier, 1950; Swanson and Chen, 1946).

3.2.2.2 Humanstudien

3.2.2.2.1 Gabe von DMAA als Monosubstanz und in Kombination mit Koffein

Gesundheitliche Wirkungen oraler Zufuhren von DMAA alleine oder in Kombination mit Koffein wurden bisher lediglich in Studien mit einmaliger, akuter Gabe untersucht. DMAA wird in verschiedenen Produkten in Kombination mit Koffein verwendet.

Einmalgaben von 50 bzw. 75 mg DMAA bewirkten bei jungen, sportlich trainierten Probanden einen dosisabhängigen Anstieg des systolischen Blutdrucks innerhalb von 60 Minuten, der bis zum Studienende (120 Minuten) anhielt (50 mg: 7 mm Hg; 75 mg: 16 mm Hg). Der Anstieg mit Gabe von 50 mg lag ähnlich hoch wie bei Einnahme von 250 mg Koffein (6 mm Hg). Bei kombinierter Gabe von 50 mg bzw. 75 mg DMAA-Mengen mit 250 mg Koffein wurden deutlichere Erhöhungen (14 mm Hg bzw. 24 mm Hg; systolischer Blutdruck im letzten Fall: 143 mm Hg nach 60 Minuten) registriert. Der diastolische Blutdruck stieg bei Koffeingabe um 6 mm Hg, bei DMAA-Gabe alleine oder in Kombination mit Koffein um 8-10 mm Hg. Die Studie umfasste keine Kontrollgruppe mit Placebogabe. Es wird angegeben, dass die Testsubstanzen im Allgemeinen gut vertragen wurden, wobei jedoch bei Gabe von 50 mg DMAA 2 von 10 Probanden das Auftreten von Benommenheit berichteten. Bei Gabe von 75 mg DMAA + 250 mg Koffein wurde neben anderem von je einem Probanden das Auftreten von Benommenheit und etwas forciertes/erschwerter Atmung bzw. von Brustenge berichtet. Die Autoren empfehlen, dass Personen, die an Bluthochdruck leiden, DMAA nicht verwenden sollten (Bloomer et al., 2011a).

Erhöhungen des systolischen Blutdrucks innerhalb von 60 min nach Einnahme wurden auch in einer weiteren Studie bei Gabe von 1 mg DMAA pro kg Körpergewicht (KG) (113 auf 150 mm Hg) beobachtet. Allerdings wurde hierbei auch unter Gabe von 4 mg Koffein/kg KG ein

deutlicher Anstieg von 113 auf 140 mg Hg registriert, während er bei kombinierter Gabe von 1 mg DMAA/kg KG plus 4 mg Koffein/kg KG vernachlässigbar war (117 auf 120 mm Hg) und geringer ausfiel, als der Anstieg unter Placebogabe (113 auf 121 mm Hg).

60 Minuten nach Einnahme wurde ein Langstreckenlauf absolviert (10 km), wobei sich bei der Blutdruckmessung 5 Minuten nach Laufende ein ähnliches Bild ergab. Der systolische Blutdruck bei kombinierter Gabe von DMAA und Koffein entsprach dem der Placebogruppe (126 mm Hg), während bei alleiniger DMAA-Gabe ein Blutdruck von 147 mm Hg und unter Koffeingabe von 141 mm Hg registriert wurde. Aus welchem Grund der Blutdruck nicht unmittelbar nach Laufende sondern erst 5 und 30 Minuten nach Ende der körperlichen Belastung gemessen wurde, wird in der Publikation nicht angegeben. Die verabreichten Substanzen wurden gut vertragen, wobei viele Probanden unter kombinierter Gabe von DMAA mit Koffein extreme Euphoriegefühle entwickelten (Bloomer et al., 2011b).

Im Vergleich zu den genannten Blutdruckerhöhungen wurde bei Gabe von 500 ml eines üblichen Energydrinks auf nüchternem Magen eine Steigerung des systolischen bzw. diastolischen Blutdrucks von etwa 10 mm Hg bzw. etwa 5 mm Hg innerhalb von 4 Stunden beobachtet (Steinke et al., 2009).

3.2.2.2 Gabe von Produkten, die DMAA neben weitere Inhaltsstoffen enthalten

Dem BfR liegen vier wissenschaftliche Studien mit zwei verschiedenen Produkten vor, die DMAA in Kombination mit verschiedenen weiteren Substanzen enthalten (Farney et al., 2012; Whitehead et al., 2012; McCarthy et al., 2012 a; b). Eines dieser Produkte (Produkt A) enthält laut Etikett (Internet-Angabe) Arginin-Alpha-Ketoglutarat, Kreatinmonohydrat, beta-Alanin, Koffein, 1,3-Dimethylamylamine HCl und Schisandra Chinensis (Berry) Extrakt (standardisiert auf Schizandrol A). Die im Produkt enthaltenen Mengen werden entgegen üblichen wissenschaftlichen Standards in den genannten Studien nicht angegeben und waren auch nicht über Internetangaben eruiert. Eruiert war lediglich, dass eine Portion 5,5 g Pulver umfasst und 1-3 Portionen (mit einschleichender Dosierung) vor der sportlichen Betätigung verzehrt werden sollen. Indirekte Angaben legen nahe, dass der DMAA-Gehalt bei etwa 20 mg/Portion liegen könnte (Internetangabe Bloomer et al., 2012, S. 39). Ein weiteres Produkt (Produkt B) enthält laut Etikett (Internet-Angabe) pro Kapsel 100 mg Koffein sowie 119,5 mg einer mengenmäßig nicht weiter spezifizierten Mischung aus Bauhinia Purpurea (Blatt und Fruchtfleisch)Extrakt, Bacopa Monnieri (Blatt)Extrakt, 1,3-Dimethylamylamin HCl, Cirsium Oligophyllum (Pflanzen)Extrakt und Yohimbe (Rinden)Extrakt (enthält Rauwolschine HCl).

Bei täglicher Gabe von 2 Portionen des Produkts A über 2 Wochen (N=7) wurde zum Studienende keine Erhöhung des morgendlichen (d.h. vor Einnahme des Produktes) systolischen oder diastolischen Blutdrucks gegenüber dem Studienbeginn beobachtet. Die akute Blutdruckwirkung wurde am ersten und am 15. Tag untersucht (Untersuchungszeitraum 120 min). In beiden Fällen stieg der systolische Blutdruck in Analogie zu den unter Punkt 3.2.2.2.1 aufgeführten Befunden (von 109 auf 121 bzw. 122 mm Hg), wobei die Erhöhung am 15. Tag früher auftrat und länger anhielt. Der diastolische Blutdruck stieg um 8-10 mm Hg. Das Blutbild, und die untersuchten Laborparameter (Parameter zur Leber-/Nierenfunktion, Elektrolyte, Gesamtprotein, Albumin, Glucose, Lipide) wiesen bis auf einen erhöhten Nüchternblutglucosespiegel keine signifikanten Änderungen auf, wobei diese Erhöhung in einer weiteren Studie bei 10-wöchiger Gabe des Produktes nicht beobachtet wurde (siehe unten). Neben verschiedenen positiv zu wertenden Effekten (Gefühl erhöhter Konzentration und Energie, erhöhte Trainingsintensität) berichteten die Probanden u. a. auch über Schlaflosigkeit, Ängstlichkeit oder Kältegefühle. Auch Kribbelgefühle wurden berichtet, was auf den beta-Alanin Gehalt zurückzuführen sein könnte. Auch in Hinblick auf Ergebnisse,

die in der gleichen Studie mit Produkt B erzielt wurden, empfehlen die Autoren, dass Personen, die an Bluthochdruck leiden (Ruheblutdruck $\geq 140/90$ mm Hg) oder die als prähypertensiv einzustufen sind (Ruheblutdruck $\geq 120/80$), Produkte, die DMAA alleine oder in Kombination mit anderen Stimulanzien enthalten, meiden sollten (Farney et al., 2012).

Bei Gabe von durchschnittlich 2,4 Portionen des Produkts A pro Tag über 10 Wochen, wobei die Einnahme durchschnittlich an 4 Tagen pro Woche erfolgte, an eine kleine Probandengruppe (N=13), wurde keine statistisch signifikante Änderung des systolischen Ruheblutdrucks registriert, wobei der systolische Blutdruck allerdings um ca. 6 mm Hg von 118 auf 124 mm Hg stieg. Der diastolische Blutdruck sank um ca. 4 mm Hg. Das Blutbild und die untersuchten Laborparameter wiesen bis auf eine (positiv zu wertende) Abnahme des LDL-Cholesterins und eine geringgradige Erhöhung des Kreatininspiegels (wahrscheinlich durch den Kreatinzusatz im Produkt bedingt) keine signifikanten Änderungen auf. Es wird berichtet, dass keine unerwünschten Wirkungen auftraten, die dem Produkt zuzuschreiben waren. Allerdings war den Probanden freigestellt, eine Portion bis drei Portionen pro Tag zu verzehren. Es wird nicht berichtet, aus welchen Gründen sich die meisten Probanden entschieden, weniger als die maximal mögliche Tagesration zu verzehren. Zusammenfassend sind die Autoren der Ansicht, dass zwar die Erhöhung des systolischen Blutdrucks keine statistische Signifikanz erreichte, der Anstieg (ca. 6 mm Hg) es jedoch angeraten erscheinen lässt, dass Personen mit Bluthochdruck DMAA-haltige Produkte meiden (Whitehead et al., 2012).

Es ist nicht auszuschließen, dass die in Produkt A enthaltenen weiteren Inhaltsstoffe Kreatinmonohydrat, beta-Alanin, Schinanzandrol A und Arginin-Alpha-Ketoglutarat auch teilweise zu den beobachteten Effekten beigetragen haben könnten, jedoch stimmen die beobachteten Blutdruckwirkungen gut mit den bei oraler Zufuhr von DMAA alleine oder in Kombination mit Koffein beschriebenen Wirkungen überein.

Es liegen weiterhin Studien mit einmaliger, zwei-wöchiger und acht-wöchiger Gabe eines weiteren DMAA-haltigen Produktes (Produkt B) vor (Farney et al., 2012; McCarthy et al., 2012a; b). Aufgrund der in dem Produkt neben DMAA und Koffein enthaltenen weiteren Inhaltsstoffe pflanzlichen Ursprungs, wie Bauhinia purpurea-Extrakt, Bacopa monniera-Extrakt, Cirsium oligophyllum-Extrakt und Yohimbe-Rindenextrakt, deren Mengen und Zusammensetzungen noch dazu völlig unbekannt sind, ist die Aussagekraft der Studien für die gesundheitliche Bewertung von DMAA nicht abschätzbar. Beispielsweise können nach Angaben der Autoren zwei der Inhaltsstoffe möglicherweise Schilddrüsenhormonspiegel beeinflussen, wobei dies im Rahmen dieser Stellungnahme nicht überprüft wurde (McCarthy et al., 2012a). Auf eine Darstellung dieser Studienergebnisse wird daher verzichtet. Erwähnt sei aber, dass in einer Studie bei Gabe von zwei Kapseln des Produkts/Tag vier von ursprünglich sechs Probanden die Studie aufgrund von Aversionen gegen das Produkt vorzeitig beendeten, wobei Schlaflosigkeit, Konzentrationsschwäche, Übelkeit, Kopfschmerzen, sowie "Nervosität" als Grund genannt wurde. Ferner berichteten Probanden einerseits von Gefühlen erhöhter Konzentration und Leistungsfähigkeit sowie erhöhter Trainingsintensität, andererseits von Schlaflosigkeit, "Wackeligkeit", Angstgefühlen, Kältegefühlen, Schwitzen, Übelkeit, Kribbeln und Müdigkeit (Farney et al., 2012). Auch ein Anstieg des Ruhepulses bei acht-wöchiger Gabe von ein bis zwei Kapseln pro Tag wurde berichtet (McCarthy et al., 2012b).

Es ist in diesem Zusammenhang darauf hinzuweisen, dass Gegenstand dieser Stellungnahme die gesundheitliche Bewertung von Dimethylamylamin ist. Aus diesem Grund wird von einer gesundheitlichen Bewertung des in den zitierten Studie untersuchten Produkts B abgesehen, da dabei auch dessen weitere Inhaltsstoffe, die zugesetzten Pflanzenextrakte, mit zu bewerten wären.

Die zitierten Studien wurden in wissenschaftlichen Fachzeitschriften publiziert, sind jedoch gegenwärtig noch nicht in wissenschaftlichen Datenbanken gelistet. In wieweit zu anderen DMAA-haltigen Produkten ähnliche wissenschaftliche Publikationen vorliegen, die noch nicht in wissenschaftlichen Datenbanken erfasst und damit nur schwer auffindbar sind, ist dem BfR nicht bekannt.

3.2.2.3 Fallberichte

Es liegt ein Fallbericht über das Auftreten einer Hirnblutung in Verbindung mit der Zufuhr hoher DMAA-Mengen als "Party-Pillen" vor. Ein junger Mann erlitt 30 Minuten nach Einnahme von ca. 560 mg DMAA in Kombination mit 150 mg Koffein schwere Kopfschmerzen, war verwirrt, inkontinent, erbrach sich und fiel zwei bis drei Stunden später in den Schlaf. Im weiteren Verlauf wurden zerebrale Ausfälle registriert und eine Hirnblutung nachgewiesen. Nach Ansicht der Autoren deutet der enge zeitliche Zusammenhang auf eine mögliche Beteiligung von DMAA und Koffein beim Auftreten der beobachteten unerwünschten Wirkung hin. DMAA war zu diesem Zeitpunkt in Neuseeland als legale "Benzylpiperazin-freie Party-Pille" erhältlich (Gee et al., 2010).

Das BfR hat für ein Produkt, das mehr als 20 Substanzen bzw. Verbindungen enthält, darunter Koffein, Yohimbin, Synephrin und DMAA, eine Verdachtsfallmeldung einer unerwünschten Wirkung erhalten und diese an das Bundesamt für Verbraucherschutz (BVL) weitergeleitet. Ein Vater berichtete, dass bei seiner Tochter nach Einnahme der Kapseln Bewusstseinsstrübung, Übelkeit und eine Destabilisierung des Kreislaufs eintraten. Dem BfR lagen keine Angaben zur genauen Zusammensetzung des Produktes und der Konzentration der verwendeten Inhaltsstoffe vor.

3.2.3 Verwendung von DMAA als Inhaltsstoff sogenannter "Party Pillen"

DMAA wurde in Neuseeland als Inhaltsstoff sogenannter "Party Pills" bzw. "Benzylpiperazinfreier Party Pillen" verwendet (Gee et al., 2010). Über dabei angewandte Dosierungen liegen dem BfR keine Angaben vor, wobei möglicherweise der im Fallbericht von Gee et al. genannte DMAA-Gehalt einer Kapsel (278 mg) bzw. die eingenommene Menge (556 mg DMAA) gewisse Hinweise gibt. Zur Frage, welche Wirkungen bei der Verwendung von DMAA als "Party-Pill" in der Regel auftreten und bei welchen Dosierungen diese einsetzen, liegen dem BfR keine Informationen vor.

Die Verwendung der Substanz als Inhaltsstoff von "Party-Pillen" und Supplementen zur Gewichtsreduktion oder Sportsupplementen ist in Neuseeland nicht mehr zulässig. Diese Regelung ist derzeit noch zeitlich befristet bis eine permanente gesetzliche Regelung getroffen ist. In der diesbezüglichen Mitteilung des neuseeländischen Gesundheitsministeriums wird darüber informiert, dass DMAA in Verbindung gebracht worden ist mit einer Reihe von gesundheitlichen Besorgnissen, die erhöhten Blutdruck, Kopfschmerzen und Erbrechen umfassen. Jedoch wurden auch von schweren Fällen von Hirnblutungen und Hirnschlägen berichtet³

³ "A common ingredient in 'party pills' and some weight loss and sports performance supplements called DMAA (1,3-dimethylamylamine) is being banned from 9 April 2012. A Temporary Class Drug Notice has been placed on the substance. DMAA has been linked to a range of health concerns, including increased blood pressure, headaches and vomiting. However, severe cases of cerebral haemorrhage or stroke have also been reported. All products that contain DMAA effectively become banned from 9 April 2012." (Ministry of Health (Neuseeland), 2012) (<http://www.health.govt.nz/news-media/news-items/dmaa-banned-9-april-2012>)

(Ministry of Health (Neuseeland), 2012) (<http://www.health.govt.nz/news-media/news-items/dmaa-banned-9-april-2012>)

3.3 Risikocharakterisierung

Es liegen ausgesprochen wenige wissenschaftliche Studien zu Wirkungen oraler DMAA-Zufuhren bei Menschen vor und der gegenwärtige Kenntnisstand über gesundheitliche Auswirkungen oraler DMAA-Zufuhren ist sehr lückenhaft.

Orale DMAA-Zufuhren können dosisabhängig akute, vorübergehende Erhöhungen des systolischen Blutdrucks beim Menschen hervorrufen. Erste geringe Anstiege wurden bei Einzelgaben von 50 mg DMAA registriert (ca. 7 mm Hg) und deutlichere Erhöhungen bei Zufuhren im Bereich von einem mg DMAA pro kg KG bzw. 75 mg pro Tag, wobei diese in zwei Studien stark unterschiedlich ausfielen (37 bzw. 16 mm Hg). Im Vergleich hierzu wurde bei Gabe von 500 ml eines herkömmlichen Energydrinks eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks von etwa 10 mm Hg beobachtet (Steinke et al., 2009). Die Ergebnisse bei kombinierter Gabe mit Koffein sind nicht einheitlich und zeigen im Vergleich zur alleinigen DMAA-Gabe sowohl eine verstärkte als auch eine verminderte Blutdruckwirkung.

Aus einer Studie, in der DMAA zusammen mit Koffein und weiteren Substanzen verabreicht wurde, ergeben sich erste vorläufige Hinweise, wonach länger andauernde Gaben (in Kombination mit Koffein) möglicherweise auch eine chronische Erhöhung des systolischen Blutdrucks bewirken könnten. Die dort angewandten DMAA- und Koffeinzufuhren sind nicht bekannt.

Darüber hinaus liegt die Information vor, wonach die amerikanische FDA 42 Berichte über unerwünschte Wirkungen in Verbindung mit dem Verzehr DMAA-haltiger Produkte erhalten hat. Hierzu liegen jedoch keine weiteren Angaben bezüglich Art der beobachteten unerwünschten Wirkungen, näherer Umstände des Auftretens, Höhe der DMAA-Zufuhrmengen oder bezüglich weiterer eingenommener Substanzen vor. Lediglich die Angaben, dass ein Kausalzusammenhang mit der Zufuhr von DMAA nicht nachgewiesen wurde und die Berichte Erkrankungen des Herzens, des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen und Todesfälle einschlossen, liegen vor.

Eine Erhöhung des Blutdrucks könnte, wie von Seiten der FDA geäußert, die Herzarbeit in solcher Weise erhöhen, dass dies unerwünschte kardiovaskuläre Effekte auslösen könnte, die von Kurzatmigkeit bis zur Brustenge und/oder möglicherweise einem Herzinfarkt reichen könnten (FDA, 2012). Denkbar wäre hier auch eine Hirnblutung mit der Folge eines Hirninfarkts. Ein DMAA-bedingter Blutdruckanstieg wäre in diesem Zusammenhang als ein Risikofaktor für das mögliche Auftreten unerwünschter Wirkungen einzustufen, wobei mögliche Risiken neben anderen individuellen Faktoren, durch den jeweiligen individuellen Blutdruck und die verabreichte DMAA-Menge mit beeinflusst werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen: Der geringe Kenntnisstand zu gesundheitlichen Auswirkungen oraler DMAA-Zufuhren gibt Anlass zur Vorsicht. Schon nach jetzigem Kenntnisstand sind Personen mit erhöhtem Blutdruck und Personen mit Schädigungen des Herzkreislaufsystems als potenzielle Risikogruppen erkennbar, die aus Vorsorgegründen DMAA-haltige Produkte nicht verzehren sollten.

Einige der Produkte enthalten bereits solche Hinweise auf den Etiketten. Es

ist darauf hinzuweisen, dass bei Substanzen, die Lebensmitteln zugesetzt werden, generell blutdrucksteigernde Wirkungen aus gesundheitlichen Gründen nicht wünschenswert sind.

Zur Verwendung von DMAA als Inhaltsstoff von sogenannten Party-Pillen und zur Frage, in wie weit die Substanz als psychoaktive Substanz einzuordnen ist, liegen dem BfR keine weiteren Erkenntnisse vor.

In Anbetracht

- a) der wissenschaftlichen Unsicherheit, die bei der Bewertung von DMAA besteht,
- b) der Schwierigkeit Zufuhrmengen zu identifizieren, die als gesundheitsschädlich einzustufen sind,
- c) der Tatsache, dass häufig der DMAA-Gehalt vermarkteter Produkte nicht angegeben wird,
- d) die Substanz häufig in Kombination mit weiteren Substanzen vermarktet wird, die die Wirkung der Substanz beeinflussen können, so dass dies u. U. jeweils im Einzelfall gesundheitlich zu werten wäre,

wird empfohlen, zu prüfen, ob die formalen Voraussetzungen für ein Inverkehrbringen von DMAA-haltigen Produkten als Lebensmittel überhaupt gegeben sind, insbesondere zu klären, ob DMAA nicht als neuartiges Lebensmittel bzw. neuartige Lebensmittelzutat einzustufen ist. (Als neuartige Lebensmittel bzw. Lebensmittelzutaten sind solche einzuordnen, die vor dem 15. Mai 1997 in der Europäischen Union noch nicht in nennenswertem Umfang für den menschlichen Verzehr verwendet wurden. Neuartige Lebensmittel bzw. Lebensmittelzutaten müssen im Unterschied zu nicht neuartigen Lebensmitteln/-zutaten ein behördliches Zulassungsverfahren durchlaufen, bevor sie in Verkehr gebracht werden können. Im Zuge dieses Verfahrens muss ihre gesundheitliche Unbedenklichkeit nachgewiesen werden.) Auch die Frage einer Abgrenzung gegenüber Arzneimitteln kommt in Betracht. (Auch Arzneimittel unterliegen vor dem Inverkehrbringen einem Zulassungsverfahren.)

Sofern DMAA-haltige Produkte als Lebensmittel eingestuft werden, ist zu prüfen, ob sie *nicht sichere Lebensmittel* gemäß Artikel 14 der Lebensmittel-RahmenVO (VO (EG) 178/2002) sind.

4 Referenzen

Bloomer RJ, Harvey IC, Farney TM, Bell ZW, Canale RE (2011a). Effects of 1,3-dimethylamylamine and caffeine alone or in combination on heart rate and blood pressure in healthy men and women. *Phys Sportsmed.* 39: 111-120.

Boomer RJ, McCarthy CG, Farney TM, Harvey IC (2011b). Effect of caffeine and 1,3-dimethylamylamine on exercise performance and blood markers of lipolysis and oxidative stress in trained men and women. *J Caffeine Res.* 1: 169-177

Bloomer R, McCarthy CG, Canale RE, Alleman Jr. RJ, Reed JP, Farney TM, Harvey IC, Bell ZW (2012). A compilation of clinical safety studies evaluating DMAA. (http://www.fitrx.com/fitrx/images/banner/dmaa_safety.pdf)

Charlier R (1950). Sur la pharmacologie du 2-amino-4-methyl-hexane. *Arch int. pharmacodyn* LXXXIII: 573-582.

ChemIDplus. <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus>

European Commission (2011). Commission staff working paper on the assessment of the functioning of Council Decision 2005/387/JHA on the information exchange, risk assessment and control of new psychoactive substances. Accompanying the document: Report from the Commission on the on the assessment of the functioning of Council Decision 2005/387/JHA on the information exchange, risk assessment and control of new psychoactive substances (COM(2011) 430 Final)

(http://ec.europa.eu/justice/policies/drugs/docs/sec_2011_912_en.pdf)

FDA (2012). FDA News Release. FDA challenges marketing of DMAA products for lack of safety evidence

in Verbindung mit: "Warning Letter" vom 24. April 2012 an verschiedene Hersteller

(http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm302133.htm?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=dmaa&utm_content=1)

Farney TM, McCarthy CG, Canale RE, Allman Jr. CR, Bloomer RJ (2012). Hemodynamic and hematologic profile of healthy adults ingesting dietary supplements containing 1,3-dimethylamylamine and caffeine. *Nutr Metabolic Insights* 5: 1-12.

Gee P, Jackson S, Easton J (2010). Another bitter pill: a case of toxicity from DMAA party pills. *N Z Med J.* 123: 124-127.

Lisi A, Hasick N, Kazlauskas R, Goebel C (2011). Studies of methylhexaneamine in supplements and geranium oil. *Drug Test Anal.* 3: 873-876.

Leung AY, Foster S (2003). *Encyclopedia of common natural ingredients*. John Wiley & Sons, Inc.

Martindale: The complete drug reference [online] (2012). Methylhexaneamine. London: Pharmaceutical Press.

McCarthy CG, Farney TM, Canale RE, Alleman Jr. RJ, Bloomer RJ (2012a). A finished dietary supplement stimulates lipolysis and metabolic rate in young men and women. *Nutr Metabolic Insights* 5: 23-31.

McCarthy CG, Canale RE, Alleman Jr. RJ, Reed JP, Bloomer RJ (2012b). Biochemical and anthropometric effects of a weight loss dietary supplement in healthy men and women. *Nutr Metabolic Insights* 5: 13-22.

Ping Z, Jun Q, Qing L (1996). A Study on the chemical constituents of geranium oil. *J Guizhou Inst Tech.* 25: 82-85.

Swanson EE, Chen KK (1946). Comparison of pressor action of aliphatic amines. *J Pharmacol Exp Ther.* 88: 10-13.

Steinke L, Lanfear DE, Dhanapal V, Kalus S (2009). Effect of "Energy Drink" consumption on hemodynamic and electrocardiographic parameters in healthy young adults. *Ann Pharmacother.* 43: 596-602.

WADA (2011). World Anti-Doping Agency. *2011 Prohibited List*, Explanatory Notes on the 2011 Prohibited List

WADA (2012). World Anti-Doping Agency. The World Anti-Doping Code. The 2012 Prohibited List. International Standard. (http://www.wada-ama.org/Documents/World_Anti-Doping_Program/WADP-Prohibited-list/2012/WADA_Prohibited_List_2012_EN.pdf)

Whitehead PN, Schilling BK, Farney TM, Bloomer RJ (2012). Impact of a dietary supplement containing 1,3 dimethylamylamine on blood pressure and bloodborne markers of health: a 10-week intervention study. *Nutr Metab Insight* 5: 33-39.