



AWMF-Register Nr.	027/018	Klasse:	S3
--------------------------	----------------	----------------	-----------

Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische
Stoffwechselstörungen der Deutschen Gesellschaft für
Kinderheilkunde und Jugendmedizin, APS

- Kurzfassung -

**Diagnostik, Therapie und Management der
Glutarazidurie Typ I**

(Synonym: Glutaryl-CoA-Dehydrogenase-Defizienz)

Diese Leitlinie soll nicht als Standard für die Behandlung und Betreuung betroffener Patienten dienen. Standards werden auf der Grundlage aller für einen individuellen Patienten verfügbaren klinischen Daten ermittelt und unterliegen zudem dem wissenschaftlichen Fortschritt. Das Befolgen der Empfehlungen dieser Leitlinie wird nicht bei jedem Patienten die korrekte Diagnose gewährleisten und das Auftreten neurologischer Schäden verhindern. Die letztendliche Beurteilung und Entscheidung über klinische Entscheidungen liegt in der Hand der jeweiligen Verantwortlichen und sollte erst nach Erörterung und Diskussion der vorhandenen diagnostischen und therapeutischen Optionen auch mit Patienten und Familienangehörigen erfolgen.

Einleitung

Die Glutarazidurie Typ I (Synonyma: Glutarazidämie Typ I, Glutaryl-CoA-Dehydrogenase-Defizienz; MIM # 231670) ist eine 1975 zuerst beschriebene (Goodman et al. 1975), autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselkrankheit, die mit einer geschätzten Prävalenz von 1:100.000 Neugeborenen (Lindner et al 2004; Kölker et al 2007) in Deutschland vorkommt. Das *GCDH*-Gen kodiert für die Glutaryl-CoA-Dehydrogenase (GCDH; 1.3.99.7) (Greenberg et al 1995; Goodman et al 1998; Zschocke et al 2000). GCDH ist ein mitochondriales Matrixprotein, das am Abbau der Aminosäuren L-Lysin, L-Hydroxylysin und L-Tryptophan beteiligt ist (Fu et al 2004). Biochemisch ist die Glutarazidurie Typ I durch die Akkumulation von Glutarsäure (GA), 3-Hydroxyglutarsäure (3-OH-GA), Glutaconsäure (vereinzelt) und Glutarylcarнитin (C5DC) charakterisiert (Baric et al 1999; Chace et al 2003). Zwei biochemisch definierte Untergruppen – sog. *Low excretors* (GA ≤ 100 mmol/mol Kreatinin) und *High excretors* (GA > 100 mmol/mol Kreatinin) werden unterschieden (Baric et al 1999; Busquets et al 2000). Diese Patientengruppe sind klinisch jedoch nicht voneinander verschieden (Christensen et al 2004; Kölker et al 2006). Vier nordamerikanische und europäische Populationen mit einer hohen Überträgerfrequenz (bis zu 1:10) und hoher Prävalenz (bis zu 1:250) sind bekannt (Basinger et al 2006; Haworth et al 1991; Morton et al 1991; Naughten et al 2004).

In der Neonatal- und frühen Säuglingsphase sind die meisten Patienten asymptomatisch oder weisen subtile unspezifische neurologische Symptome auf. Eine Makrozephalie ist häufig (ca. 75%). Unbehandelt entwickeln die meisten Patienten während einer umschriebenen Entwicklungsphase (zumeist 3.-36. Lebensmonat, bis spätestens 72. Lebensmonat) eine akute encephalopathische Krise. Diese Krisen werden zumeist während fiebrhafter Infektionskrankheiten oder nach Impfungen und Operationen ausgelöst (Hoffmann et al 1991; Kölker et al 2006) und hinterlassen zumeist eine irreversible Schädigung des Gehirns (Striatum) und eine dyston-dyskinetische Bewegungsstörung (Hoffmann et al 1991; Kyllerman et al 1994). Die Morbidität und Mortalität symptomatischer Patienten ist hoch (Kyllerman et al 2004; Kölker et al 2006). Zwei alternative Verlaufsformen, die sog. *insidious onset*-Verlaufsform (Busquets et al 2000; Hoffmann et al 1996) und die *late onset*-Verlaufsform (Bähr et al 2003; Külkens et al 2005), bei denen neurologische Auffälligkeiten ohne akute Encephalopathie auftreten, wurden beschrieben.

Die meisten Patienten erhalten eine kombinierte Basisbehandlung bestehend aus lysinreicher Diät, Supplementation mit L-Carnitin und einer intensivierten Notfallbehandlung bei Infektionskrankheiten, fiebrhaften Impfreaktionen und perioperativ. Diese Behandlungsstrategie hat das Auftreten einer dystonen Bewegungsstörung reduziert und die Mortalität früh diagnostizierter Kinder gesenkt (Heringer et al 2010; Kölker et al 2006; Kölker et al 2007; Monavari and Naughten 2000; Strauss et al 2003).

In Deutschland gehört die Glutarazidurie Typ I zu den Zielkrankheiten des Neugeborenen Screenings.

Diagnostik

1. Differentialdiagnosen

Zu den relevanten Differentialdiagnosen gehören u.a. benigne familiäre Makrocephalie, kommunizierender Hydrozephalus, andere mit einer Makrocephalie vergesellschafteten Stoffwechselkrankheiten (z. B. Morbus Canavan), hepatische und urämische Encephalopathien, Reye-Syndrom oder Reye-like Syndrome, Encephalitis und Meningitis, sog. *metabolic stroke* bei Mitochondriopathien, klassische Organoazidopathien (Methylmalon- und Propionazidurie) und Harnstoffzyklusdefekte (z. B. Ornithintranscarbamylase-Mangel), Intoxikationen (z. B. 3-Nitropropionsäure-Intoxikation), Asphyxie, HIV-Encephalopathie, infektiöse oder post-infektiöse striatale Schädigung (z. B. *Mycoplasma pneumoniae*-Infektionen), infantile Zerebralparese, Kindesmisshandlung, multipler Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (Synonym: Glutarazidurie Typ II), Glutarazidurie Typ III, schwere Ketose, kurzkettiger 3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel und Pseudoglutarylcarnitinämie (bei mittelkettigem Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel).

Statement 1. Die Diagnosestellung der Glutarazidurie Typ I sollte durch einen pädiatrischen Stoffwechselexperten erfolgen. Sie ist bedeutsam für die Festlegung von Therapieplänen und für die angemessene Aufklärung und Schulung von Patienten und deren Familien (Good Clinical Practice [GCP]).

2. Neugeborenen Screening

Die Durchführung des Neugeborenen Screenings in Deutschland wird durch eine Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses geregelt. Biochemischer Zielparameter für die Glutarazidurie Typ I ist eine erhöhte C5DC-Konzentration.

Diagnostische Fallstricke. Die Sensitivität des C5DC-Screenings beträgt ca. 95% (Heringer et al 2010). Patienten mit einem *Low excretor*-Phänotyp können ggf. nicht zuverlässig identifiziert werden (Gallagher et al 2005; Heringer et al 2010; Smith et al 2001; Treacy et al 2003; Wilcken et al 2003). Differentialdiagnosen eines erhöhten C5DC sind der multiple Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (dies ist *keine* Zielkrankheit in Deutschland), Niereninsuffizienz (Hennermann et al 2009), maternale Glutarazidurie Typ I (Crombez et al 2008; Garcia et al 2008) sowie Pseudoglutarylcarnitinämie bei mittellangkettigem Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (Napolitano et al 2004).

3. Bestätigung eines positiven Screeningergebnisses

Ein positives Screeningresultat sollte durch eine oder mehrere alternative Analyseverfahren bestätigt werden. Hierzu gehören die quantitative GC/MS-Analyse der organischen Säuren in Urin und Blut (Al-Dirbashi et al 2005; Baric et al 1999; Shigematsu et al. 2005), die Mutationsanalytik des *GCDH*-Gens (Goodman et al 1998; Zschocke et al 2000) und die *GCDH*-Enzymanalyse in Leukozyten oder Fibroblasten (Christensen et al 1983).

Statement 2. Für die Bestätigung eines positiven Screeningbefundes sollte eine spezifische Konfirmationsdiagnostik durchgeführt werden. Hierzu gehört die quantitative Bestimmung der 3-

Hydroxyglutarsäure- und Glutarsäure-Konzentrationen im Urin oder im Blut, die Mutationsanalytik des *GCDH*-Gens und die GCDH-Enzymanalytik (GCP).

4. Selektives Screening

Für das selektive Screening werden dieselben Tests wie für die Bestätigung eines positiven Neugeborenencreeningergebnisses (siehe 3.) verwendet: Aufgrund geringerer Sensitivität bei Patienten mit sekundärem Carnitinmangel und bei *Low excretor*-Patienten ist die Bestimmung der C5DC-Konzentration in Trockenblut (und Plasma) – im Gegensatz zum Neugeborenencreening – hierbei von untergeordneter Bedeutung. Die C5DC-Bestimmung im Urin ist eine alternative Methode (Tortorelli et al 2005), die jedoch keine höhere Sensitivität als die quantitative Bestimmung von 3-OH-GA im Urin aufweist (Al-Dirbashi et al 2010).

Statement 3. Bei klinisch, neuroradiologisch oder biochemisch begründetem Verdacht sollte ein selektives Screening durchgeführt werden. Hierzu gehört die quantitative Bestimmung der 3-Hydroxyglutarsäure- und Glutarsäure-Konzentrationen im Urin oder im Blut, die Mutationsanalytik des *GCDH*-Gens und die GCDH-Enzymanalytik (GCP).

Das diagnostische Procedere ist in **Abb. 1** zusammengefasst.

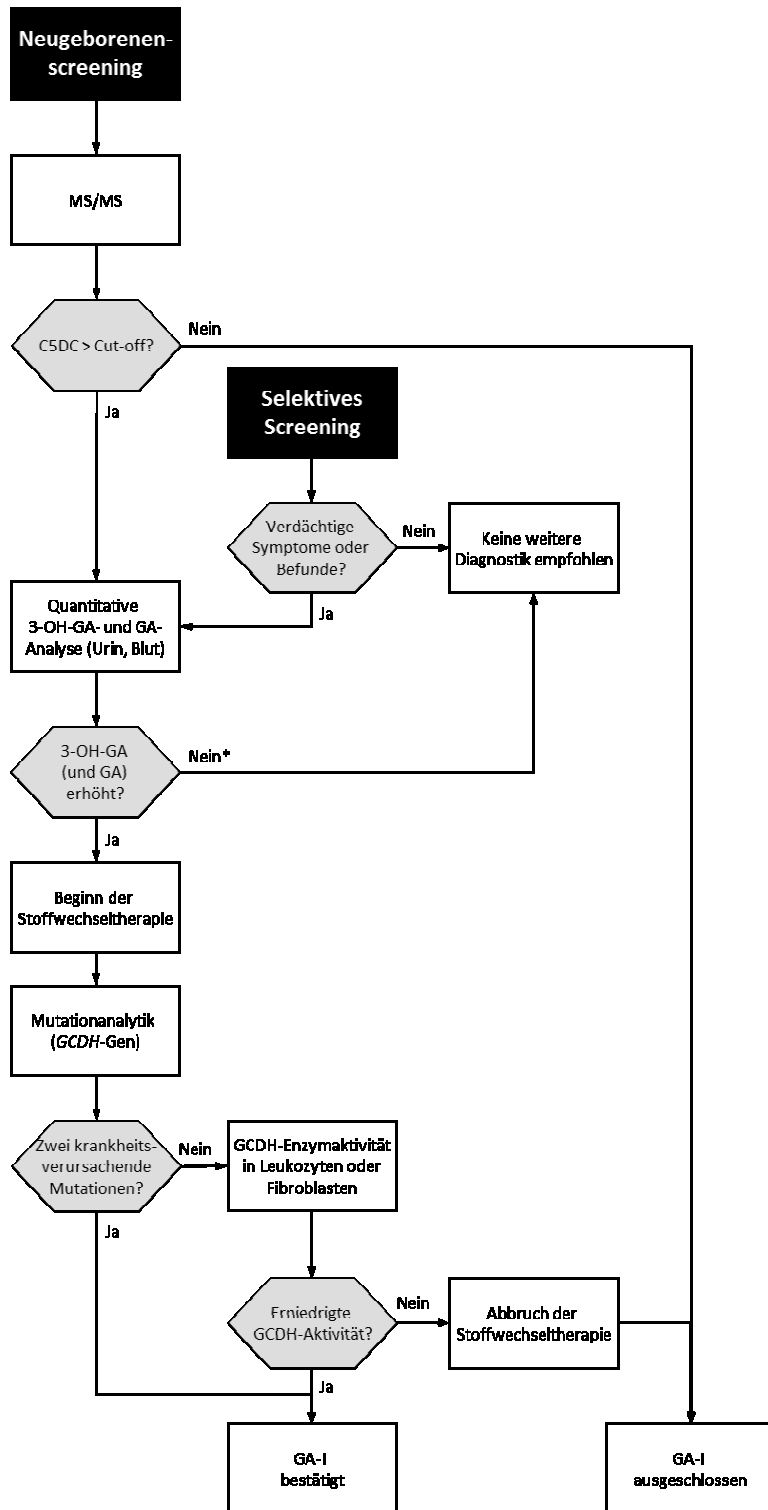


Abb. 1. Diagnostischer Algorithmus

Das **Neugeborenencreening** wird mittels Tandemmassenspektrometrie (MS/MS) durchgeführt. Leitmetabolit hierbei ist C5DC. Für die **Konfirmationsdiagnostik** wird die quantitative Bestimmung von 3-OH-GA und GA im Urin oder Blut, die Mutationsanalytik des *GCDH*-Gens und die GCDH-Enzymanalytik verwendet. Das **selektive Screening** von Patienten mit suggestiver klinischer Präsentation wird durch quantitative Bestimmung der 3-OH-GA- und GA-Konzentrationen im Urin oder Blut gestartet und anschliessend analog zur oben geschilderten Konfirmationsdiagnostik durchgeführt.

*Bei dringendem klinischen Verdacht sollte trotz unauffälliger 3-OH-GA-Konzentration (Urin, Blut) individuell erwogen werden, mit dem diagnostischen Prozess fortzufahren. Begründung: *Low excretor*-Patienten können eine (intermittierend) normwertige 3-OH-GA-Konzentration im (Urin, Blut) aufweisen.

Metabolische Basistherapie (siehe Tabelle 1)

1. Beginn der Basistherapie

Mit der spezifischen Stoffwechseltherapie sollte begonnen werden, sobald sich im diagnostischen Prozess ein ausreichend starker Verdacht für das Vorliegen der Glutarazidurie Typ I ergibt (**Abb. 1**). Um die Therapie erfolgreich zu etablieren und unerwünschte Nebenwirkungen (z.B. Gewichtsverlust, Malnutrition infolge inadäquater Diät) zu vermeiden bzw. frühzeitig zu erkennen, ist die Betreuung durch ein interdisziplinäres Team in einem spezialisierten Stoffwechselzentrum zu empfehlen. Die Langzeitbetreuung in einem Stoffwechselzentrum erhöht die Chance für einen asymptomatischen Verlauf (Heringer et al 2010).

Statement 4. Die spezifische Stoffwechseltherapie sollte durch ein interdisziplinäres Team in einem spezialisierten Stoffwechselzentrum eingeleitet und regelmäßig evaluiert werden (Grad B).

2. Wirksamkeit der Basistherapie

Das Auftreten irreversibler neurologischer Symptome kann bei der Mehrzahl der Patienten verhindert werden, wenn bereits neonatal mit der metabolischen Basistherapie begonnen wird (Heringer et al 2010; Kölker et al 2006, 2007; Naughten et al 2004; Strauss et al 2003, 2007). Für die Stoffwechseltherapie wird eine Kombination aus lysinarmer Diät, Carnitinsupplementation und intermittierender Notfallbehandlung (z.B. bei Infektionskrankheiten) durchgeführt.

3. Diätetische Basistherapie

Prinzip der lysinarmen Diät. Das Hauptziel der Diättherapie ist die Reduktion der täglichen Lysinzufuhr auf ein Minimum bei gleichzeitig adäquater Versorgung mit allen essentiellen Nährstoffen und Mikronährstoffen. Lysin ist quantitativ der hauptsächliche Vorläufer für die potenziell neurotoxischen Abbauprodukte (Glutaryl-CoA, GA, 3-OH-GA). Einige Studien konnten einen positiven Einfluss der lysinarmen Diät auf den Krankheitsverlauf belegen (Heringer et al 2010; Kölker et al 2006, 2007). In diesen Studien erhielten die Patienten zudem spezielle Lysin-freie, Tryptophan-reduzierte Aminosäuremischungen, die mit Mineralien und Mikronährstoffen angereichert waren.

Statement 5. Eine lysinarme Diät, d. h. Reduktion der Lysinzufuhr auf das Niveau des Minimalbedarfs, kann bis zum vollendeten 6. Lebensjahr durchgeführt werden. Für die Nahrungssupplementation stehen Lysin-freie, Tryptophan-reduzierte Aminosäuremischungen zur Verfügung (Grad C).

Säuglingsernährung. Die Ernährung mit Frauenmilch ist physiologisch und hat einen belegbaren Vorteil für Säuglinge. Mit Ausnahme der Phenylketonurie gibt es jedoch nur wenige Erfahrungsberichte für angeborene Stoffwechselkrankheiten (Huner et al 2005; MacDonald et al 2006). Trotz fehlender Studien wird die Ernährung mit Frauenmilch auch für Säuglinge mit Glutarazidurie Typ I weltweit angewendet. Die größte Erfahrung der Leitliniengruppe besteht in der Gabe einer definierten Menge Lysin-freier, Tryptophan-reduzierter Formulanahrung vor dem anschließenden Stillen – in Analogie zur Phenylketonurie (Francis und Smith 1981).

Ernährung nach dem 6. Lebensjahr. Obwohl der Nutzen einer Diätbehandlung jenseits des 6. Lebensjahrs bislang nicht systematisch untersucht wurde, ist aufgrund des noch unklaren Krankheitsverlaufs nach dem 6. Lebensjahr eine Fortsetzung der Diätbehandlung auf der Grundlage eines weniger strikten Protokolls (z. B. einer proteinkontrollierten Ernährung in Anlehnung an Optimix® des Forschungsinstituts für Kinderernährung, Dortmund; URL: www.fke-do.de) zu erwägen.

Kinder mit Fütterungsproblemen. Dystone Kinder weisen ein erhöhtes Risiko für Ernährungs-, Gedeih- und Wachstumsstörungen auf (Kölker et al 2007; Müller und Kölker 2004; Yannicelli et al 1994). Häufig ist der Einsatz von Sondennahrung (via nasogastraler Sonde, perkutane endoskopische Gastrostomie, Jejunostomie) erforderlich. Bei gastroösophagealem Reflux ist die Anlage einer Jejunostomie oder einer Funduplicatio zu erwägen.

4. Medikamentöse Basistherapie

Carnitinsupplementation. Die sekundäre Carnitindepletion im Plasma wurde früher häufig bei Patienten beobachtet, die keine Carnitinsupplementation erhielten (Hoffmann et al 1996; Lipkin et al 1988; Seccombe et al 1986). Die Konjugation von Glutaryl-CoA und Carnitin ist eine physiologische Entgiftungsmaßnahme, bei der das ungiftige, wasserlösliche und renal eliminierbare C5DC gebildet wird (Seccombe et al 1986). Die Carnitinsupplementation senkt nach heutigem Verständnis das Risiko für das Auftreten einer Dystonie bei früh

diagnostizierter Patienten (Heringer et al 2010; Kölker et al 2007; Strauss et al 2003) und senkt die Mortalität bei symptomatischen Patienten (Kölker et al 2006). Allerdings gibt es keine randomisierten, kontrollierten Studien, die die günstige Wirkung der Carnitinsupplementation belegen (Nasser et al 2009; Walter 2003). Als Anfangsdosis wird zumeist 100 mg L-Carnitin/kg/Tag in 3 Einzeldosen eingesetzt und anschliessend so angepasst, dass sich die Konzentration des freien Carnitins im Plasma im Normbereich befindet (Kölker et al 2007; Strauss et al 2003).

Statement 6. L-Carnitin kann lebenslang supplementiert werden. Ziel ist eine Normalisierung des freien Carnitins im Plasma (Grad C).

Riboflavin. Es gibt keine starke Evidenz dafür, dass Riboflavin den Krankheitsverlauf günstig beeinflusst (Kölker et al 2006).

Neuroprotektive Substanzen. Es gibt keinen Beleg dafür, dass in neuroprotektiver Absicht eingesetzte Antiepileptika, Kreatinmonohydrat, Glutamatrezeptorantagonisten und Antioxidanzien den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen (Greenberg et al 2002; Kyllerman et al 1994; Kyllerman et al 2004; Strauss et al 2003).

Tabelle 1. Metabolische Basistherapie

		Lebensalter					
		Bis 6. Monat	7.-12. Monat	1.-3. Jahr	4.-6. Jahr	>6. Jahr	
1. Lysinarme Diät							Proteinzufuhr entsprechend ‚safe levels‘; ^c Verwendung lysinärmer Nahrungsmittel
Lysin (aus natürlichem Protein) ^a	mg/kg/Tag	100	90	80-60	60-50		
Synthetisches Protein aus ASM ^b	g/kg/Tag	1,3-0,8	1,0-0,8	0,8	0,8		
Energie ^c	kcal/kg/Tag	94-90	91-90	91-88	82-78		
Mikronährstoffe ^c	%	≥ 100	≥ 100	≥ 100	≥ 100	> 100	
2. Medikamentöse Therapie							
L-Carnitin	mg/kg/Tag	100	100	100	100-50	50-30	

ASM, Lysin-freie, Tryptophan-reduzierte Aminosäuremischungen (vorzugsweise supplementiert mit Mineralien und Mikronährstoffen).

^a Die Menge des natürlichen Proteins ergibt sich sekundär aus der Lysinberechnung und der Lebensmittelauswahl. Da die Lysin/Protein-Ratio von Lebensmitteln erheblich schwankt (2-9%), variiert je nach Lebensmittelauswahl ebenfalls die tägliche Proteinzufuhr. Aus diesem Grund wurde auf eine Zahlenangabe der natürlichen und der Gesamtproteinzufuhr verzichtet.

^b Vorzugsweise sollten Aminosäuremischungen verwendet werden, die bereits mit Mineralien und Mikronährstoffen supplementiert sind. Die Gesamtmenge der Aminosäuremischungen ist so ausgerichtet, dass die ‚safe levels‘ der Proteinzufuhr erreicht werden (siehe Dewey et al 1996; D-A-CH 2000). Wahrscheinlich sind um etwa 10% geringere Gesamtmengen an Aminosäuremischungen analog den neueren Empfehlungen für den Proteinbedarf gesunder Kinder (WHO/FAO/UNU 2007) ausreichend; es liegen jedoch bisher nur begrenzte Erfahrungen für Patienten mit Glutarazidurie Typ I vor.

^c Gemäss Empfehlung der D-A-CH (2000).

Eine Re-Evaluation der Behandlung sollte vorgenommen werden, wenn ein normales Wachstum und Gedeihen nicht erreicht werden.

Notfalltherapie

Die metabolische Basistherapie (lysinarme Diät, Carnitinsupplementation) allein bietet keinen ausreichenden Schutz vor dem Auftreten einer zerebralen Schädigung, wenn eine potenziell gefährliche Situation (z. B. Infektionskrankheit, Impfreaktion, Operation) auftritt (Heringer et al 2010; Hoffmann et al 1996;

Kölker et al 2007; Monavari und Naughten 2000; Strauss et al 2003, 2007). Bei jedem begründeten Verdacht ist deshalb die Notfalltherapie umgehend einzuleiten und stufenweise zu eskalieren.

1. Prinzipien der Notfalltherapie

Die Notfalltherapie folgt den allgemeinen Therapieprinzipien von Stoffwechselkrankheiten des sog. *Intoxikationstyps* (Dixon und Leonard 1992; Prietsch et al 2002). Hierzu gehören:

- **Anabolismus wiederherstellen oder erhalten:**
hohe Kohlenhydratzufuhr (ggf. plus Insulingabe);
- **Akkumulation neurotoxischer Stoffwechselprodukte reduzieren:**
Reduktion/Stoppen der natürlichen Proteinzufuhr für 24 (-48) h;
- **Verstärkung physiologischer Entgiftungsmechanismen und Prävention eines Carnitinmangels:**
Erhöhung der Carnitinzufuhr;
- **Herstellung eines ausgeglichenen Flüssigkeits- und Säure/Basen-Status:**
Rehydratation, Pufferung

2. Management der Notfallbehandlung

Beginn der Notfallbehandlung. Die Möglichkeit einer akuten encephalopathischen Krise sollte während jeder potenziell gefährdenden Situation (z. B. Infektionskrankheit, Impfreaktion, Operation) bzw. beim Auftreten alarmierender Symptome während der vulnerablen Phase für die Entwicklung einer akuten striatalen Schädigung (d.h. bis einschl. 6. Lebensjahr) in Betracht gezogen werden. Hierzu gehören u. a. Erbrechen und Durchfall (selbst wenn kein Fieber besteht!), und das Auftreten neurologischer Symptome (Vigilanzminderung, Irritabilität, muskuläre Hypotonie, Dystonie).

Statement 7. Die Notfallbehandlung sollte ohne Verzögerung und in gebotener Intensität bei Infektionskrankheiten, Impfreaktionen oder Operationen während der vulnerablen Phase für das Auftreten einer akuten encephalopathischen Krise (bis einschl. 6. Lebensjahr) durchgeführt werden (Grad B).

3. Notfallbehandlung zu Hause (siehe Tabelle 2)

Wenn das Kind trotz Infektionskrankheit oder Impfreaktion in einem guten Allgemeinzustand ist, seine Körpertemperatur unter 38,5 °C liegt, nicht erbricht, seine Nahrung toleriert und keine alarmierenden Symptome zeigt, kann die Notfallbehandlung probatorisch für einen eingeschränkten Zeitraum (bis zu 12 h) zu Hause durchgeführt werden. Während dieses Zeitraums sollten betroffene Kinder alle 2 h bezüglich der Veränderungen von Bewusstseinslage, Fieber und Nahrungstoleranz von ihren Eltern (oder Pflegenden) kritisch beurteilt werden. Bei klinischer Besserung kann die Zufuhr des natürlichen Proteins stufenweise über 48 (-72) h bis zum Erreichen des diätetischen Normalplans gesteigert werden.

Tabelle 2. Notfallbehandlung zu Hause (bis einschl. 6. Lebensjahr)

A. Maltodextrinlösung ^a					
Alter (Jahre)	%	kcal/100 ml	KJ/100 ml	Tägl. Volumen (ml)	
<0.5	10	40	167	min. 150/kg KG	
0.5-1	12	48	202	120/kg KG	
1,1-2	15	60	250	100/kg KG	
2,1-6	20	80	334	1200-1500	
B. Proteinzufuhr					
Natürliches Protein	Gemäss schriftlichem Notfallplan. 50% Reduktion oder vorübergehender Stopp der Proteinzufuhr für max. 24 (-48) h. Anschließend Steigerung der Eiweißzufuhr bis zum Erreichen des Normalplans innerhalb von 48 (-72) h.				
ASM	Bei Nahrungstoleranz erfolgt Fortführung analog zum Normalplan (s. Tabelle 1)				
C. Medikamentöse Therapie					
L-Carnitin	Verdopplung der Carnitinzufuhr (s. Tabelle 1), z. B. 200 mg/kg KG/Tag p.o. bei Säuglingen				
Antipyretika	Körpertemperatur >38.5 °C: z. B. Ibuprofen (10-15 mg/kg KG pro ED p.o., 3-4 ED täglich)				

ASM, Lysin-freie, Tryptophan-reduzierte Aminosäuren-Mischungen (vorzugsweise supplementiert mit Mineralien und Mikronährstoffen); ED, Einzeldosis; KG, Körpergewicht; ^aMaltodextrinlösungen sollen alle 2 h (tagsüber und nachts!) verabreicht werden. Wenn die ASM toleriert wird, kann diese mit Maltodextrin angereichert werden. Kinder sollen im Abstand von je 2 h bezüglich Bewusstseinslage, Nahrungstoleranz, Fieber und dem Auftreten alarmierender Symptome beurteilt werden

4. Notfallbehandlung im Krankenhaus (siehe Tabelle 3)

Wenn das Kind wiederholt erbricht und/oder hohes Fieber und/oder alarmierende neurologische Symptome entwickelt, sollte es umgehend in das zuständige Stoffwechselzentrum oder in die nächstgelegene Kinderklinik (vorzugsweise unter der Supervision des zuständigen Stoffwechselzentrums) eingewiesen werden, um unverzüglich eine stationäre Notfallbehandlung einzuleiten.

Tabelle 3. Notfalltherapie im Krankenhaus (bis einschl. 6. Lebensjahr)

A. Infusionstherapie		
Glukosezufuhr	Alter (Jahre)	Glukose (g/kg KG/Tag) i.v.
	0-1	(12-) 15
	1,1-3	(10-) 12
	3,1-6	(8-) 10
Insulin	Bei persistierender Hyperglykämie >150 mg/dl (>8 mmol/l) und/oder bei Glukosurie: Start mit 0.05 IE Insulin/kg KG/h i.v.; Anpassung der Infusionsrate an den Blutzucker (Ziel: Normoglykämie)	
B. Protein		
Natürliches Protein	Vorübergehender Stopp für max. 24 (-48) h. Anschließend Steigerung der Proteinzufuhr bis zum Erreichen des Normalplans innerhalb von 48 (-72) h.	
ASM	Bei Nahrungstoleranz erfolgt Fortführung analog zum Normalplan (s. Tabelle 1)	
C. Medikamentöse Therapie		
L-Carnitin	Carnitin i.v., Dosis analog der täglichen oralen Carnitindosis (s. Tabelle 1), z. B. 100 mg/kg KG/Tag i.v. beim Säugling.	
Antipyretika	Körpertemperatur >38.5 °C: z. B. Ibuprofen (10-15 mg/kg KG pro ED p.o., 3-4 ED täglich)	
Natriumbicarbonat	Zum Azidoseausgleich. Eine Alkalisierung des Urins fördert zudem die renale Elimination organischer Säuren.	
D. Monitoring		
Vitalzeichen	Puls, Blutdruck, Temperatur, Diurese, Glasgow Coma Scale (bei Vigilanzminderung), Evaluation weiterer neurologischer Symptome (z. B. muskuläre Hypotonie, Irritabilität, Dystonie) im Verlauf.	
Routinelabor	Elektrolyte (ink. Calcium und Phosphat), Blutbild, Kreatinin, Harnstoff-N, C-reaktives Protein, Blutkultur (wenn indiziert), Amylase/Lipase ^a , Kreatinkinase ^a	
Allgemeines und spezielles Stoffwechsellabor	Blut: Glukose, Blutgase, Aminosäuren (Plasma) ^b , Carnitinstatus (Plasma) Urin: Ketonkörper, pH.	

ASM, Lysin-freie, Tryptophan-reduzierte Aminosäuren-Mischungen; ^abei akuter Stoffwechselkrise besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer akuten Pankreatitis und/oder Rhabdomyolyse; ^bWährend der Rekonvaleszenz und nach Wiedereinführung des natürlichen Proteins.

5. Notfallbehandlung nach dem 6. Lebensjahr

Obwohl akute encephalopathische Krisen nach dem 6. Lebensjahr bislang nicht berichtet wurden (Bjugstad et al 2000; Heringer et al 2010; Kölker et al 2006, 2007; Strauss et al 2003), ist nicht sicher auszuschliessen, dass subklinische neurologische Schäden durch Infektionskrankheiten, Impfreaktionen und Operationen nach dem 6. Lebensjahr verursacht werden können.

Statement 8. Die Notfallbehandlung nach dem 6. Lebensjahr sollte während schwerer Erkrankungen erwogen werden und sich am Notfallmanagement der jüngeren Altersgruppe (siehe Tabellen 2 und 3) orientieren (GCP).

Management neurologischer Komplikationen

1. Management von Bewegungsstörungen

Das Auftreten einer striatalen Schädigung resultiert in einer komplexen Bewegungsstörung, die sich zumeist als Dystonie mit überlagernder muskulärer Rumpfhypotonie manifestiert. Mit zunehmendem Alter entwickelt sie sich von einer mobilen zu einer fixierten Dystonie, die von einem akinetisch-rigiden Parkinsonismus oder einer spastischen Komponente begleitet werden (Heringer et al 2010; Hoffmann et al 1996; Kyllerman et al 1994; Kölker et al 2006; Strauss et al 2003).

Statement 9. Art, Lokalisation und Schweregrad der Bewegungsstörung sollten durch einen Neuropädiater oder Neurologen beurteilt werden. Die multi-disziplinäre Betreuung erfolgt zudem durch Diätassistenten, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Orthopäden, Logopäden und Hilfsmittelanbietern (GCP).

1.1. Dystonieskalen

Durch die bei Säuglingen und Kleinkindern stark ausgeprägte Rumpfhypotonie und die erst im Verlauf stärker hervortretende Dystonie unterschätzen Dystonieskala möglicherweise den Schweregrad der Bewegungsstörung (Heringer et al 2010). Adaptierte Skalen sind für Glutarazidurie Typ I nicht verfügbar.

1.2. Medikamentöse Behandlung

Bewegungsstörungen bei symptomatischen Patienten sind schwierig zu behandeln. Für viele Medikamente liegen nur Einzelfallberichte ohne objektive neurologische Verlaufsparemeter vor (Burlina et al 2004; Hoffmann et al 1996; Kyllerman et al 1994; Kyllerman et al 2004).

Statement 10. Baclofen und Benzodiazepine (als Monotherapie oder in Kombination) können in erster Linie für die Behandlung fokaler und generalisierter Dystonien verwendet werden. Eine intrathekale Baclofen-Therapie kann bei schwerer Dystonie und Spastik eingesetzt werden. Trihexiphenidyl kann in zweiter Linie eingesetzt werden, vorrangig bei Jugendlichen und Erwachsenen. Botulinum Toxin A kann als zusätzliche Therapie bei schwerer fokaler Dystonie eingesetzt werden (Grad D).

1.3. Neurochirurgische Behandlung

Stereotaktische Eingriffe (Pallidotomie) wurden für die neurochirurgische Behandlung von drei Kindern mit schwerer Dystonie beschrieben. Bei zwei Kindern war das Ergebnis unbefriedigend (Strauss et al 2003), das dritte Kind zeigte eine kurzfristige Verbesserung der Dystonie (Rakocevic et al 2003). Langfristigen Verläufe nach Pallidotomie sind nicht berichtet. Desweiteren liegen keine Berichte über die Anwendung einer Tiefenhirnstimulation des Globus pallidus internus vor.

2. Antiepileptische Behandlung

Epilepsie ist – mit wenigen Ausnahmen (McClelland et al 2009) – kein Hauptsymptom der Glutarazidurie Typ I, wohingegen einzelne (symptomatische) Krampfanfälle während oder kurze Zeit nach einer akuten encephalopathischen Krise auftreten können (Greenberg et al 2002; Hoffmann et al 1996; Kölker et al 2006; Kyllerman et al 2004; Strauss et al 2003). Dystone Bewegungsmuster können jedoch mit zerebralen Krampfanfällen verwechselt werden (Cerisola et al 2009).

Statement 11. Die Diagnosestellung der Epilepsie und die Einleitung der antiepileptischen Therapie sollten durch einen Neuropädiater oder Neurologen vorgenommen werden. Der Einsatz von Valproat sollte nach Möglichkeit vermieden werden (GCP).

3. Subdurale Blutungen und Arachnoidalzysten

3.1. Diagnosestellung

Subdurale Blutungen und Hygrome zeigen eine Häufung während der maximalen Ausprägung der Makrocephalie im späten Säuglingsalter (Brismar und Ozand 1995; Hartley et al 2000; Köhler und Hoffmann 1998; Twomey et al 2003; Woelfle et al 1996). Verwechslungen mit einem Schütteltrauma wurden beschrieben (Hartley et al 1998; Morris et al 1999). Bitemporale Arachnoidalzysten wurden bei einigen Patienten beschrieben (Hald et al 1991; Jamjoom et al 1995; Martinez-Lage et al 1994; Lütcherath et al 2000).

Statement 12. Bei Kindern mit subduralen Blutungen/Hygromen (inkl. bei Verdacht auf Schütteltrauma) oder bitemporalen Arachnoidalzysten sollte differentialdiagnostisch das Vorliegen einer Glutarazidurie Typ I berücksichtigt werden. Die Abklärung sollte gemäß dem Algorithmus des selektiven Screenings erfolgen (GCP, siehe Abb. 1).

3.2. Neurochirurgische Behandlung

Neurochirurgische Interventionen wurden bei wenigen Kindern mit Arachnoidalzysten oder subduralen Blutungen/Hygromen berichtet (Martinez-Lage et al 1994; Woelfle et al 1996; Lütcherath et al 2000; Hald et al 1991). Die Mehrheit dieser Patienten zeigte ein schlechtes neurologisches Outcome oder keine neurologische Verbesserung. Z.T. wurden postoperativ encephalopathische Krisen beobachtet.

Statement 13. Neurochirurgische Interventionen bei Arachnoidalzysten oder subduralen Blutungen/Hygromen sollten nur zurückhaltend durchgeführt werden (GCP).

Therapiemonitoring

1. Untersuchungsmethoden

1.1. Allgemeine Ziele

Das regelmässige Therapiemonitoring verfolgt das Ziel die Wirksamkeit der Behandlung zu evaluieren und neu aufgetretene Symptome und unerwünschte Wirkungen frühzeitig zu erkennen. Derzeit ist kein spezifischer Verlaufparameter bekannt, der das Outcome bei Patienten mit Glutarazidurie Typ I zuverlässig vorhersagte.

1.2. Klinisches Monitoring

Das klinische Monitoring sollte allgemeinpädiatrische Parameter (Anthropometrie, „Meilensteine“ der Entwicklung), neurologische Untersuchung (Beurteilung von Bewegungsstörungen) und spezifische neuropsychologische Tests beinhalten. Z.T. finden sich subtile Defizite in Einzelbereichen, wie z.B. der Entwicklung der Sprache und der Feinmotorik (Beauchamp et al 2009; Harting et al 2009).

Statement 14. Der Therapieerfolg und das Auftreten unerwünschter Nebenwirkung kann im Rahmen regelmäßiger Verlaufsuntersuchungen evaluiert werden. Beim Auftreten neuer Probleme oder bei Abweichungen von der Therapie kann das Monitoring intensiviert werden (Grad D).

1.3. Laborchemisches Monitoring

Organische Säuren. Derzeit gibt es keinen Beleg dafür, dass die Urin- oder Plasmakonzentrationen von GA und 3-OH-GA mit dem Langzeitverlauf korrelieren (Christensen et al 2004; Kölker et al 2006).

Statement 15. Die Untersuchung der Glutarsäure- und 3-Hydroxyglutarsäure-Konzentrationen im Urin kann für die Verlaufsuntersuchung eingesetzt werden, ist jedoch nicht informativ (Grad D).

Aminosäuren. Die quantitative Aminosäurenanalyse im Plasma ist bei der Durchführung einer lysinarmen Diät und bei Patienten mit Ernährungsstörungen hilfreich, um eine unzureichende Versorgung mit essentiellen Aminosäuren frühzeitig festzustellen (Müller und Kölker 2004; Yannicelli et al 1994).

Statement 16. Plasma-Aminosäuren (möglichst 3-4 h postprandial) können bei Patienten, die eine lysinarme Diät erhalten, regelmäßig gemonitort werden (Grad D).

Carnitinstatus. Die Carnitinsupplementation verhindert eine sekundäre Carnitindepletion und hat vermutlich einen positiven Einfluss auf das Outcome (Bjugstad et al 2000; Heringer et al 2010; Hoffmann et al 1996; Kölker et al 2006; Kölker et al 2007; Seccombe et al 1986). Die Bestimmung des Carnitinstatus im Plasma gibt zudem Informationen über die Zuverlässigkeit der Einnahme.

Statement 17. Der Carnitinstatus im Plasma kann regelmässig untersucht werden, um eine sekundäre Carnitindepletion zu erkennen (Grad D).

Acylcarnitinprofil. Untersuchungen von C5DC und anderen Acylcarnitinen sind von geringer Bedeutung für die Verlaufsuntersuchung. C5DC steigt nach Beginn der Carnitinsupplementation an (Chace et al 2003; Lindner et al 2004; Wilcken et al 2003).

Zusätzliche Laboruntersuchungen. Die Untersuchung anderer Laborparameter (siehe **Tabelle 4**) kann das Monitoring sinnvoll ergänzen und auf eine unzureichende Zufuhr von essentiellen Nährstoffen, Mikronährstoffen und Energiesubstraten hinweisen (Yannicelli et al 1994).

Tabelle 4. Biochemische Verlaufskontrollen

Parameter	Fragestellung	Häufigkeit		
		Bis 1. Jahr	1.-6. Jahr	>6. Jahr
Aminosäuren (Plasma)	Allgemeiner Ernährungszustand	1-2monatlich	Vierteljährlich	Halbjährlich
Tryptophan (Plasma; HPLC)	Tryptophandepletion	Wenn Lysin- <u>und</u> Tryptophan- <u>freie</u> ASM ^a verwendet werden; bei Kindern mit Ernährungsproblemen		
Carnitinstatus (Plasma oder Serum)	Sekundäre Carnitindepletion, Compliance	1-2monatlich	Vierteljährlich	Halbjährlich
Blutbild	Blutbildung, Mangel an Eisen, Folsäure oder Cobalamin	Halbjährlich	Halbjährlich	Halbjährlich
Albumin	Allgemeiner Ernährungszustand	Bei Gedeih- und/oder Ernährungsproblemen		
Calcium, Phosphat	Knochenstoffwechsel ^b , Compliance	Vierteljährlich	Halbjährlich	Jährlich
Transaminasen	Allgemeine Stoffwechsellage	Vierteljährlich	Halbjährlich	Jährlich

--	--	--	--

ASM, Aminosäuremischungen; ^a In Deutschland sind Tryptophan-freie Aminosäuremischungen nicht handelsüblich; ^b Bei Verdacht auf eine Mineralisationsstörung der Knochen sind zusätzliche Tests erforderlich (z. B. alkalische Phosphatase, radiologische Untersuchung von Knochenalter und -dichte).

1.4. Laborchemisches Monitoring im Notfall

Erbrechen, Durchfall und eine verminderte Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr erhöhen das Risiko für Dehydratation, Elektrolytverlust, Azidose und für das Auftreten einer encephalopathischen Krise (Bjugstad et al 2000; Heringer et al 2010; Hoffmann et al 1996; Kölker et al 2006; Kyllerman et al 2004; Strauss et al 2003). Eine derangierte Stoffwechsellage sowie Dehydratation und Elektrolytverschiebungen sollten sofort bei stationärer Aufnahme erkannt und im Rahmen der intensivierten Notfallbehandlung ausgeglichen werden (siehe auch **Tabelle 3**).

1.5. Neuroradiologisches Monitoring

Kraniale MRT-Untersuchungen zeigen häufig ein charakteristisches Muster von Veränderungen der grauen und weißen Substanz und eine Erweiterung der äusseren Liquorräume (Brismar und Ozand 1995; Harting et al. 2009; Strauss et al. 2007). Diese MRT-Veränderungen sind verdächtig auf das Vorliegen einer Glutarazidurie Typ I und erfordern eine weiterführende diagnostische Abklärung (**Abb. 1**). Demgegenüber haben kraniale MRT-Untersuchungen bislang keinen gesicherten Stellenwert in der Verlaufsuntersuchung.

Statement 18. Neuroradiologische Untersuchungen sollten bei neurologischer Verschlechterung durchgeführt werden, sind aber nicht generell für die Verlaufsuntersuchung zu empfehlen (GCP).

Die Evidenzbasierung der Empfehlungen ist im [Leitlinienreport](#) zusammengefasst, die Evidenz der für die Leitlinienentwicklung relevanten Studien ist in der [Evidenztabelle](#) zusammengefasst.

Basierend auf der Leitlinie wurde die Broschüre „[Glutarazidurie Typ I. Ein Leitfaden für Eltern und Patienten](#)“ entwickelt.

Literaturverzeichnis

- Al-Dirbashi OY, Jacob M, Al-Amoudi M, Al-Kahtani, Al-Odaib A, El-Badaoui F, Rashed MS (2005) Quantification of glutaric and 3-hydroxyglutaric acids in urine of glutaric acidemia type I patients by HPLC with intramolecular excimer-forming fluorescence derivatization. *Clin Chim Acta* **359**: 179-188.
- Al-Dirbashi OY, Kölker S, Ng D, et al (2010) Diagnosis of glutaric aciduria type 1 by measuring 3-hydroxyglutaric acid in dried urine spots by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis*, DOI: 10.1007/s10545-010-9223-2
- Bähr O, Mader I, Zschocke J, Dichgans J, Schulz JB (2002) Adult onset glutaric aciduria type I presenting with leukoencephalopathy. *Neurology* **59**: 1802-1804.
- Baric I, Wagner L, Feyh P, Liesert M, Buckel W, Hoffmann GF (1999) Sensitivity of free and total glutaric and 3-hydroxyglutaric acid measurement by stable isotope dilution assays for the diagnosis of glutaric aciduria type I. *J Inherit Metab Dis* **22**: 867-882.
- Basinger AA, Booker JK, Frazier DM, Koeberl DD, Sullivan JA, Muenzer J (2006) Glutaric acidemia type 1 in patients of Lumbee heritage from North Carolina. *Mol Genet Metab* **88**: 90-92.
- Beauchamp MH, Boneh A, Anderson V (2009) Cognitive, behavioural and adaptive profiles of children with glutaric aciduria type I detected through newborn screening. *J Inherit Metab Dis*, DOI: 10.1007/s10545-009-1167-z.
- Bijarnia S, Wiley V, Carpenter K, Christodoulou J, Ellaway CJ, Wilcken B (2008) Glutaric aciduria type I: outcome following detection by newborn screening. *J Inherit Metab Dis* **31**: 503-507.
- Bjugstad KB, Goodman SI, Freed CR (2000) Age at symptom onset predicts severity of motor impairment and clinical onset of glutaric aciduria type I. *J Pediatr* **137**: 681-686.
- Boneh A, Beauchamp M, Humphrey M, Watkins J, Peters H, Yapliito-Lee J (2008) Newborn screening for glutaric aciduria type I in Victoria: treatment and outcome. *Mol Genet Metab* **94**: 287-291.
- Brandt NJ, Gregersen N, Christensen E, Gron ICH, Rasmussen K (1979) Treatment of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria). *J Pediatr* **94**: 669-673.
- Brismar J and Ozand PT (1995) CT and MR of the brain in glutaric acidemia type I: a review of 59 published cases and a report of 5 new patients. *Am J Neuroradiol* **16**: 675-683.
- Burlina AP, Zara G, Hoffmann GF, Zschocke J, Burlina AB (2004) Management of movement disorders in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: Anticholinergic drugs and botulinum toxin as additional therapeutic options. *J Inherit Metab Dis* **27**: 911-915.

- Busquets C, Merinero B, Christensen E, et al (2000) Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency in Spain: evidence of two groups of patients, genetically and biochemically distinct. *Pediatr Res* **48**: 315-322.
- Cerisola A, Campistol J, Pérez-Duenas B, et al (2009) Seizures versus dystonia in encephalopathic crisis of glutaric aciduria type I. *Pediatr Neurol* **40**: 426-431.
- Chace DH, Kalas TA, Naylor EW (2003) Use of tandem mass spectrometry for multianalyte screening of dried blood specimens from newborns. *Clin Chem* **40**: 1797-1817.
- Chalmers RA, Bain MD, Zschocke J (2006) Riboflavin-responsive glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab* **29**: 162-172.
- Christensen E (1983) Improved assay of glutaryl-CoA dehydrogenase in cultured cells and liver: application to glutaric aciduria type I. *Clin Chim Acta* **129**: 91-97.
- Christensen E, Ribes A, Merinero B, Zschocke J (2004) Correlation of genotype and phenotype in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inher Metab Dis* **27**: 861-868.
- Crombez EA, Cederbaum SD, Spector E, Chan E, Salazar D, Neidich J, Goodman S (2008) Maternal glutaric acidemia type I identified by newborn screening. *Mol Genet Metab* **94**: 132-134.
- Desai NK, Runge VM, Crisp DE, Crisp MB, Naul LG (2003) Magnetic resonance imaging of the brain in glutaric aciduria type I. *Invest Radiol* **38**: 489-496.
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr (2000). Frankfurt/Main: Umschau.
- Dewey KG, Beaton G, Fjeld C, Lonnerdal B, Reeds P (1996) Protein requirements of infants and children. *Eur J Clin Nutr* **50**: 119-147.
- Dixon M, Leonard JV (1992) Intercurrent illness in inborn errors of intermediary metabolism. *Arch Dis Child* **67**: 1387-1391.
- Elster AW (2004) Value of diffusion-weighted resonance imaging for diagnosing acute striatal necrosis. *J Comput Assist Tomogr* **28**: 98-100.
- Forstner R, Hoffmann GF, Gassner I, et al (1999) Glutaric aciduria type I: ultrasonographic demonstration of early signs. *Pediatr Radiol* **29**: 138-143.
- Francis DEM, Smith I (1981) Breast-feeding regime for the treatment of infants with phenylketonuria. In: Bateman C, ed. *Applied Nutrition*. London: John Libbey, 82-83.
- Fu Z, Wang M, Paschke R, Rao S, Frerman FE, Kim JJP (2004) Crystal structures of human glutaryl-CoA dehydrogenase with and without an alternate substrate: structural bases of dehydrogenation and decarboxylation reactions. *Biochemistry* **43**: 9674-9684.
- Gallagher RC, Cowan TM, Goodman SI, Enns GM (2005) Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency and newborn screening: Retrospective analysis of a low excretor provides further evidence that some cases may be missed. *Mol Genet Metab* **86**: 417-420.
- García P, Martins E, Diogo L, et al (2008) Outcome of three cases of untreated maternal glutaric aciduria type I. *Eur J Pediatr* **167**: 569-573.
- Gitiaux C, Roze E, Kinugawa K, et al (2008) Spectrum of movement disorders associated with glutaric aciduria type 1: a study of 16 patients. *Mov Disord* **23**: 2392-2397.
- Goodman SI, Markey SP, Moe PG, Miles BS, Teng CC (1975) Glutaric aciduria: a 'new' inborn error of amino acid metabolism. *Biochem Med* **12**: 12-21.
- Goodman SI, Stein DE, Schlesinger S, et al (1998) Glutaryl-CoA dehydrogenase mutations in glutaric acidemia (Type I): Review and report of thirty novel mutations. *Hum Mutat* **12**: 141-144.
- Greenberg CR, Reimer D, Singal R, et al (1995) A G-to-T transversion at the +5 position of intron 1 in the glutaryl-CoA dehydrogenase gene is associated with the Island Lake variant of glutaric acidemia type I. *Hum Mol Genet* **4**: 493-495.
- Greenberg CR, Prasad AN, Dilling LA, et al (2002) Outcome of the three years of a DNA-based neonatal screening program for glutaric aciduria type I in Manitoba and Northwestern Ontario, Canada. *Mol Gen Metab* **75**: 70-78.
- Hald JK, Nakstad PH, Skjeldal OH, Stromme P (1991) Bilateral arachnoid cysts of the temporal fossa in four children with glutaric aciduria type I. *Am J Neuroradiol* **12**: 407-409.
- Harting I, Neumaier-Probst E, Seitz A, et al (2009) Dynamic changes of striatal and extrastriatal abnormalities in glutaric aciduria type I. *Brain* **132**: 1764-1782.
- Hartley LM, Khwaja OS, Verity CM (2000) Glutaric aciduria type 1 and nonaccidental head injury. *Pediatrics* **107**: 174-175.
- Haworth JC, Booth FA, Chudley AE, et al (1991) Phenotypic variability in glutaric aciduria type I: report of fourteen cases in five Canadian Indian kindreds. *J Pediatr* **118**: 52-58.
- Hennermann JB, Roloff S, Gellerman J, et al (2009) False-positive newborn screening mimicking glutaric aciduria type I in infants with renal insufficiency. *J Inher Metab Dis*, DOI: 10.1007/s10545-009-9017-6.
- Heringer J, Boy SPN, Ensenaer R, et al (2010) Use of guidelines improves the neurological outcome in glutaric aciduria type I. *Ann Neurol* **68**: 743-752.
- Hoffmann GF, Trefz FK, Barth PG, et al (1991) Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: A distinct encephalopathy. *Pediatrics* **88**: 1194-1203.
- Hoffmann GF, Athanassopoulos S, Burlina AB, et al (1996) Clinical course, early diagnosis, treatment, and prevention of disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuropediatrics* **27**: 115-123.
- Huner G, Baykal T, Demir F, Demirkol M (2005) Breast-feeding experience in inborn errors of metabolism other than phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* **28**: 457-465.
- Jamjoom ZA, Okamoto E, Jamjoom AH, al-Hajery O, Abu-Melha A (1995) Bilateral arachnoid cysts of the sylvian region in female siblings with glutaric aciduria type I. Report of two cases. *J Neurosurg* **82**: 1078-1081.

- Köhler M, Hoffmann GF (1998) Subdural haematoma in a child with glutaric aciduria type I. *Pediatr Radiol* **28**: 582.
- Kölker S, Garbade S, Greenberg CR, et al (2006) Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res* **59**: 840-847.
- Kölker S, Garbade SF, Boy N, et al (2007) Decline of acute encephalopathic crises in children with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency identified by neonatal screening in Germany. *Pediatr Res* **62**:353-362.
- Kölker S, Christensen E, Leonard JV, et al (2007) Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I). *J Inherit Metab Dis* **30**: 5-22.
- Krstulovic AM, Brown PR, Rosie DM, Champlin PB (1977) High-performance liquid-chromatographic analysis for tryptophan in serum. *Clin Chem* **23**: 1984-1988.
- Külkens S, Harting I, Sauer S, et al (2005) Late-onset neurologic disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neurology* **64**: 2142-2144.
- Kyllerman M, Skjeldal OH, Lundberg M, et al (1994) Dystonia and dyskinesia in glutaric aciduria type I: Clinical heterogeneity and therapeutic considerations. *Mov Disord* **9**: 22-30.
- Kyllerman M, Skjeldal O, Christensen E, et al (2004) Long-term follow-up, neurological outcome and survival rate in 28 Nordic patients with glutaric aciduria type 1. *Eur J Paediatr Neurol* **8**: 121-129.
- Laich A, Neuraüter G, Widner B, Fuchs D (2002) More rapid method for simultaneous measurement of tryptophan and kynurenine by HPLC. *Clin Chem* **48**: 579-581.
- Lin SK, Hsu SG, Ho ES, et al (2002) Novel mutations and prenatal sonographic findings of glutaric aciduria (type I) in two Taiwanese families. *Prenat Diagn* **22**: 725-729.
- Lindner M, Kölker S, Schulze A, Christensen E, Greenberg CR, Hoffmann GF (2004) Neonatal screening for glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* **27**: 851-859.
- Lindner M, Ho S, Fang-Hoffmann J, Hoffmann GF, Kölker (2006) Neonatal screening for glutaric aciduria type I: strategies to proceed. *J Inherit Metab Dis* **29**: 378-382.
- Lipkin PH, Roe CR, Goodman SI, Batshaw ML (1988) A case of glutaric aciduria type I: effect of riboflavin and carnitine. *J Pediatr* **112**: 62-65.
- Lütcherath V, Waaler PE, Jellum E, Wester K (2000) Children with bilateral temporal arachnoid cysts may have glutaric aciduria type 1 (GAT1); operation without knowing that may be harmful. *Acta Neurochir (Wien)* **142**: 1025-1030.
- MacDonald A, Depondt E, Evans S, Daly A, Hendriks C, Chakrapani AA, Saudubray JM (2006) Breast feeding in IMD. *J Inherit Metab Dis* **29**: 299-303.
- Martinez-Lage JF, Casas C, Fernandez MA, Puche A, Rodriguez Costa T, Poza M (1994) Macrocephaly, dystonia, and bilateral temporal arachnoid cysts : glutaric aciduria type 1. *Childs Nerv Syst* **10**: 198-203.
- McClelland VM, Bakalinova DB, Hendriks C, Singh RP (2009) Glutaric aciduria type 1 presenting with epilepsy. *Dev Med Child Neurol* **51**: 235-239.
- Mellerio C, Marignier S, Roth P, et al (2008) Prenatal cerebral ultrasound and MRI findings in glutaric aciduria type 1: a de novo case. *Ultrasound Obstet Gynecol* **31**: 712-714.
- Monavari AA, Naughten ER (2000) Prevention of cerebral palsy in glutaric aciduria type I by dietary management. *Arch Dis Child* **82**: 67-70.
- Monbaliu E, Ortibus E, Roelens F, Desloovere K, Deklerck J, Prinzie P, de Cock P, Feys H (2010) Rating scales for dystonia in cerebral palsy: reliability and validity. *Dev Med Child Neurol* **52**: 570-575.
- Morris AAM, Hoffmann GF, Naughten ER, Monavari AA, Collins JE, Leonard JV (1999) Glutaric aciduria and suspected child abuse. *Arch Dis Child* **80**: 404-405.
- Morton DH, Bennett MJ, Seargeant LE, Nichter CA, Kelley RI (1991) A common cause of episodic encephalopathy an spastic paralysis in the Amish of Lancaster County, Pennsylvania. *Am J Med Genet* **41**:89-95.
- Müller E, Kölker S (2004) Reduction of lysine intake while avoiding malnutrition – major goals and major problems in dietary treatment of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* **27**: 903-910.
- Napolitano N, Wiley V, Pitt JJ (2004) Pseudo-glutaryl-carnitinaemia in medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency detected by tandem mass spectrometry newborn screening. *J Inherit Metab Dis* **27**: 465-471.
- Nasser M, Javaheri H, Fedorowicz Z, Noorani Z (2009) Carnitine supplementation for inborn errors of metabolism. *Cochrane Database Syst Rev* **2**: CD006659.
- Naughten ER, Mayne PD, Monavari AA, Goodman SI, Sulaiman G, Croke DT (2004) Glutaric aciduria type I, outcome in the Republic of Ireland. *J Inherit Metab Dis* **27**: 917-920.
- Neumaier-Probst E, Harting I, Seitz A, Ding C, Kölker S (2004) Neuroradiological findings in glutaric aciduria type I (glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency). *J Inherit Metab Dis* **27**: 869-876.
- Oguz KK, Ozturk A, Cila A (2005) Diffusion-weighted MR imaging and MR spectroscopy in glutaric aciduria type I. *Neuroradiology* **47**:229-234.
- Prietsch V, Lindner M, Zschocke J, Nyhan WL, Hoffmann GF (2002) Emergency management of inherited metabolic diseases. *J Inherit Metab Dis* **25**: 531-546.
- Rakocevic G, Lyons KE, Wilkinson SB, Overman JW, Pahwa R (2004) Bilateral pallidotomy for severe dystonia in an 18-month-old child with glutaric aciduria. *Stereotact Funct Neurosurg* **82**: 80-83.
- Rice J, Waugh MC (2009) Pilot study on trihexiphenidyl in the treatment of dystonia in children with cerebral palsy. *J Child Neurol* **24**: 176-182.
- Sanger TD, Bastian A, Brunstrom J, et al. (2007) Prospective open-label clinical trial of trihexiphenidyl in children with secondary dystonia due to cerebral palsy. *J Child Neurol* **22**: 530-537.
- Sauer SW, Opp S, Hoffmann GF, Koeller DM, Okun JG, Kölker S (2011) Therapeutic modulation of cerebral L-lysine metabolism in a mouse model for glutaric aciduria type I. *Brain* **134**: 157-170.

- Seccombe DW, James L, Booth F (1986) L-Carnitine treatment in glutaric aciduria type I. *Neurology* **36**: 264-267.
- Shigematsu Y, Hata I, Tanaka Y, Tajima G, Sakura N, Naito e, Yorifuri T (2005) Stable-isotope dilution gas chromatography-mass spectrometric measurement of 3-hydroxyglutaric acid, glutaric acid and related metabolites in body fluids of patients with glutaric aciduria type 1 found in newborn screening. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* **823**: 7-12.
- Smith WE, Millington DS, Koeberl DD, Lesser PS (2001) Glutaric academia, type I, missed by newborn screening in an infant with dystonia following promethazine administration. *Pediatrics* **107**: 1184-1187.
- Strauss KA, Puffenberger EG, Robinson DL, Morton DH (2003) Type I glutaric aciduria, part 1: Natural history of 77 patients. *Am J Med Genet* **121C**:38-52.
- Strauss KA, Lazovic J, Wintermark M, Morton DH (2007) Multimodal imaging of striatal degeneration in Amish patients with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Brain* **130**: 1905-1920.
- Thomason MJ, Lord J, Bain MD, Chalmers RA, Littlejohns P, Addison GM, Wilcox AH, Seymour CA (1998) A systematic review of evidence for the appropriateness of neonatal screening programmes for inborn errors of metabolism. *J Public Health Med* **20**: 331-343.
- Tortorelli S, Hahn SH, Cowan TM, Brewster TG, Rinaldo P, Matern D (2005) The urinary excretion of glutarylcarnitine is an informative tool in the biochemical diagnosis of glutaric aciduria type I. *Mol Genet Metab* **84**: 137-143.
- Treacy EP, Lee-Chong A, Roche G, Lynch B, Ryan S, Goodman SI (2003) Profound neurological presentation resulting from homozygosity for a mild glutaryl-CoA dehydrogenase mutation with a minimal biochemical phenotype. *J Inherit Metab Dis* **26**: 72-74.
- Twomey EL, Naughten ER, Donoghue VB, Ryan S (2003) Neuroimaging findings in glutaric aciduria type I. *Pediatr Radiol* **33**: 823-830.
- Van Rijn M, Bekhof J, Dijkstra T, Smit PG, Moddermam P, van Spronsen FJ (2003) A different approach to breast-feeding of the infant with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* **162**: 323-326.
- Walter JH (2003) L-Carnitine in inborn errors of metabolism: What is the evidence? *J Inherit Metab Dis* **26**: 181-188.
- Watson MS, Mann MY, Lloyd-Puryear MA, et al (2006) Newborn screening: toward a uniform screening panel and system – executive summary. *Pediatrics*; **117**: S315-S319.
- Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter KI (2003) Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med* **348**: 2304-2312.
- Woelfle J, Kreft B, Emons D, Haverkamp F (1996) Subdural hematoma and glutaric aciduria type I. *Pediatr Radiol* **26**: 779-781.
- World Health Organization (2004) *Human energy requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation*. FAO Food and Nutritional Technical Report Series 1.
- World Health Organization (2007) *Protein and amino acid requirements in human nutrition. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation*. WHO Technical Report Series 935. Geneva: World Health Organization.
- Yannicelli S, Rohr F, Warman FL (1994) Nutrition support for glutaric acidemia type I. *J Am Diet Assoc* **94**: 183-191.
- Zinnanti WJ, Lazovic J, Housman C, LaNoue K, O'Callaghan JP, Simpson I, Woontner M, Goodman SI, Connor JR, Jacobs RE, Cheng KC (2007) Mechanism of age-dependent susceptibility and novel treatment strategy in glutaric acidemia type I. *J Clin Invest* **117**: 3258-3270.
- Zschocke J, Quak E, Guldborg P, Hoffmann GF (2000) Mutation analysis in glutaric aciduria type I. *J Med Genet* **37**: 177-181.

Verfahren zur Konsensbildung

Ergebnisse von 6 Expertenkonferenzen

Siehe auch „[Leitlinienreport](#)“

Erarbeitet durch die Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen e.V. (APS) in der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)

Beteiligung weiterer Fachgesellschaften/Organisationen:

Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V.

Deutsche Gesellschaft für Psychologie e.V.

Selbsthilfegruppe Glutarazidurie Typ I

Leitung des Arbeitskreises und Endredaktion der Leitlinie:

PD Dr. Stefan Kölker

Leiter der Sektion für Angeborene Stoffwechselerkrankungen

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik I

Im Neuenheimer Feld 430

D-69120 Heidelberg

E-mail: Stefan.Koelker@med.uni-heidelberg.de

Methodische Leitlinienberatung

PD Dr. Peter Burgard

Redaktionskomitee (alphabetisch)

PD Dr. Peter Burgard (Heidelberg), Prof. Dr. Georg F. Hoffmann (Heidelberg), PD Dr. Stefan Kölker (Heidelberg), PD Dr. Chris Mühlhausen (Hamburg), Edith Müller (Heidelberg), PD Dr. Jürgen G. Okun (Sekretär, Heidelberg)).

Mitglieder der Arbeitsgruppe und der beratenden Expertengruppe (alphabetisch)

Stoffwechselmedizin: Dr. Avihu Boneh (Melbourne, Australia), Prof. Dr. Alberto B. Burlina (Padua, Italien), Prof. Dr. Stephen I. Goodman (Denver, USA), Prof. Dr. Cheryl R. Greenberg (Winnipeg, Kanada), Prof. Dr. Georg F. Hoffmann (Heidelberg), Prof. Dr. David M. Koeller (Portland, USA), PD Dr. Stefan Kölker (Heidelberg), Prof. Dr. Mårten Kyllerman (Göteborg, Schweden), Prof. Dr. James V. Leonard (London, UK), PD Dr. Chris Mühlhausen (Hamburg), Prof. Dr. Bridget Wilcken (Sydney, Australien)

Diätetik: Marjorie Dixon (London, UK), Edith Müller (Heidelberg), Prof. Dr. Berthold V. Koletzko (München)

Neuropädiatrie und Neurologie: Dr. Alessandro P. Burlina (Bassano del Grappa, Italien), Dr. Angels García Cazorla (Barcelona, Spanien), Prof. Dr. Georg F. Hoffmann (Heidelberg), Prof. Dr. Mårten Kyllerman (Göteborg, Schweden)

Neugeborenencreening: Prof. Dr. Ernst Christensen (Kopenhagen, Dänemark), Dr. Marinus Duran (Amsterdam, Niederlande), Prof. Dr. Stephen I. Goodman (Denver, USA), PD Dr. Jürgen G. Okun (Heidelberg), Prof. Dr. Bridget Wilcken (Sydney, Australien)

Selektives Screening und Konfirmationsdiagnostik: Dr. Marinus Duran (Amsterdam, Niederlande), Prof. Dr. Cheryl R. Greenberg (Winnipeg, Kanada), Prof. Dr. David M. Koeller (Portland, USA), PD Dr. Jürgen G. Okun (Heidelberg)

Molekulargenetik: Prof. Dr. Stephen I. Goodman (Denver, USA)

Neuroradiologie: PD Dr. Inga Harting (Heidelberg)

Psychologische Testung: PD Dr. Peter Burgard

Patientenvertretung: Frau Mirjam Kallmes (Selbsthilfegruppe „Glutarazidurie e.V.“)

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. Insbesondere für Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!

Erstellungsdatum: 10/2007

Letzte Überarbeitung: 03/2011

Nächste Überprüfung geplant: 02/2016