



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

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

Diagnostik, Therapie und Management der Glutarazidurie Typ I

(Synonym: Glutaryl-CoA-Dehydrogenase-Defizienz)

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	2
Diagnostik	3
Metabolische Basistherapie	6
Notfalltherapie	9
Management neurologischer Komplikationen	12
Therapiemonitoring	14
Literaturverzeichnis	17
Anhang	22

März 2011

Ziele der Leitlinie und deren Revision

Vor der Veröffentlichung der Leitlinie im Jahr 2007 existierten bedeutsame Unterschiede in der Diagnostik, der Therapie und dem Management der Glutarazidurie Typ I in Deutschland und anderen Ländern, woraus eine erhebliche Variation des Outcomes, insbesondere bei bereits neonatal diagnostizierten Patienten, resultierte (Kölker et al 2006). Da die Glutarazidurie Typ I eine der Zielkrankheiten des Neugeborenen Screenings in Deutschland ist, ist es das hauptsächliche Ziel dieser Leitlinie, die bestehende Praxis bezüglich Diagnostik, Therapie und Therapiemonitoring dieser seltenen Krankheit zu evaluieren und Empfehlungen basierend auf der besten verfügbaren Evidenz zu formulieren. Da seit der Veröffentlichung dieser Leitlinie im Jahr 2007 die diagnostischen und therapeutischen Erfahrungen für die Glutarazidurie Typ I weltweit zugenommen haben und da die Glutarazidurie Typ I nun in mehreren Ländern als Zielkrankheit des Neugeborenen Screenings etabliert wurde (Boneh et al 2008; Bijarnia et al 2008; Kölker et al 2007; Strauss et al 2007), bedurfte es einer Revision der vorliegenden Leitlinie zum Zwecke der Aktualisierung. Die Leitlinienrevision basiert zudem auf den Ergebnissen einer systematischen Untersuchung der bisherigen Leitlinienempfehlungen an einer Kohorte von 52 Patienten, die im Neugeborenen Screening in Deutschland identifiziert worden sind (Heringer et al 2010).

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 autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung, die mit einer geschätzten Prävalenz von 1:100.000 Neugeborenen (Lindner et al 2004; Kölker et al 2007) in Deutschland vorkommt. Aufgrund der primär neurologischen Manifestation wird sie den sog. „zerebralen“ Organoazidopathien gezählt. Das *GCDH*-Gen, welches auf Genlokus 19p13.2 lokalisiert ist (Greenberg et al 1995), kodiert für die Glutaryl-CoA-Dehydrogenase (GCDH; 1.3.99.7). GCDH ist ein homotetrameres FAD-abhängiges mitochondriales Matrixprotein, das in der gemeinsamen Endstrecke des Abbauwegs von L-Lysin, L-Hydroxylysin und L-Tryptophan die oxidative Decarboxylierung von Glutaryl-CoA zu Crotonyl-CoA katalysiert (Fu et al 2004). Mehr als 200 krankheitspezifische Mutationen sind derzeit bekannt (Goodman et al 1998; Zschocke et al 2000). Biochemisch ist die Glutarazidurie Typ I durch die Akkumulation von Glutarsäure (GA), 3-Hydroxyglutarsäure (3-OH-GA), Glutaconsäure (vereinzelt) und Glutarylcarnitin (C5DC) charakterisiert. Diese Metaboliten können in Körperflüssigkeiten (Urin, Plasma, Liquor) und Geweben mittels Gaschromatographie/Massenspektrometrie (GC/MS; Baric et al 1999) und Tandem-Massenspektrometrie (MS/MS; Chace et al 2003) von Acylcarnitinen detektiert werden. Zwei biochemisch definierte Untergruppen – sog. *Low excretors* (GA \leq 100 mmol/mol Kreatinin) und *High excretors* (GA $>$ 100 mmol/mol Kreatinin) werden unterschieden (Baric et al 1999; Busquets et al 2000), wobei die klinische Präsentation dieser biochemischen Untergruppen nicht voneinander verschieden ist (Christensen et al 2004; Kölker et al 2006). Seit der Beschreibung der beiden Indexpatienten im Jahr 1975 (Goodman et al 1975) sind mehr als 500 Patienten weltweit beschrieben worden. Vier Populationen mit einer hohen Überträgerfrequenz (bis zu 1:10) und hoher Prävalenz (bis zu 1:250) sind bekannt, und zwar die Amish Community in Pennsylvania, USA (Morton et al 1991), die Lumbee in North Carolina, USA (Basinger et al 2006), die Oji-Cree First Nations in Kanada (Haworth et al 1991) und die Irish Travellers in Irland und Grossbritannien (Naughten et al 2004).

In der Neonatal- und frühen Säuglingsphase weisen die meisten Patienten ausser einer ggf. vorliegenden, (transienten) Rumpfhypotonie und einer leichtgradigen motorischen Entwicklungsverzögerung zumeist keine Symptome auf. Eine Makrozephalie ist häufig (ca. 75%), jedoch unspezifisch und von geringer diagnostischer Prädiktion. 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 fieberhafter Infektionskrankheiten oder nach Impfungen und Operationen ausgelöst (Hoffmann et al 1991; Kölker et al 2006). Die encephalopathische Krise hinterlässt zumeist eine

irreversible Schädigung des Gehirns, insbesondere im Bereich des Striatums, und infolgedessen 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 auch ohne akute Encephalopathie auftreten, wurden beschrieben. Die *insidious onset*-Verlaufsform wird seit Einführung des Neugeborenen Screenings zunehmend beobachtet. Als mögliche Ursache wird eine bereits intrauterin oder perinatal erworbene zerebrale Schädigung postuliert (Strauss et al 2007; Harting et al 2009; Heringer et al 2010).

Während der letzten drei Jahrzehnte wurden Versuche unternommen, eine Behandlung zu etablieren. In Analogie zu anderen Organoazidurien wurde eine kombinierte Basisbehandlung bestehend aus einer lysinarmen Diät, einer Supplementation mit L-Carnitin und einer intensivierten Notfallbehandlung bei Infektionskrankheiten, fieberhaften Impfreaktionen und für das perioperative Management durchgeführt. Diese Behandlungsstrategie hat das Auftreten der dystonen Bewegungsstörung reduziert und die Morbidität und Mortalität früh diagnostizierter und behandelter Kinder gesenkt (Heringer et al 2010; Kölker et al 2006; Kölker et al 2007; Monavari and Naughten 2000; Strauss et al 2003).

Eine frühzeitige Diagnosestellung vor dem Auftreten irreversibler neurologischer Symptome ist anhand des bis dahin uncharakteristischen bzw. asymptomatischen Verlaufs nicht zuverlässig möglich. Durch die Detektierbarkeit des Leitparameters C5DC im MS/MS-basierten Neugeborenen Screening und den vielversprechenden Behandlungserfolgen gehört die Glutarazidurie Typ I mittlerweile in einigen Staaten (u. a. Deutschland, Australien, USA) zu den Zielkrankheiten des Neugeborenen Screenings.

Diagnostik

1. Differentialdiagnosen

Die Glutarazidurie Typ I ist definiert als angeborene, autosomal-rezessive vererbte Defizienz des mitochondrialen Enzyms Glutaryl-CoA-Dehydrogenase und wird durch zwei krankheitsauslösende Mutationen im *GCDH*-Gen verursacht. Das Vorliegen der Krankheit wird durch den positiven Nachweis einer signifikant verminderten Enzymaktivität der Glutaryl-CoA-Dehydrogenase und/oder den Nachweis zweier bekannter, krankheitsauslösender Mutationen im *GCDH*-Gen (Genlokus 19p13.2) bestätigt. Alle anderen Zeichen, Symptome oder laborchemische Veränderungen, die bei betroffenen Patienten nachgewiesen werden können, sind lediglich hinweisend, nicht beweisend. Diese differentialdiagnostisch relevanten Auffälligkeiten umfassen u.a. Makrocephalie, Encephalopathie, Schädigung der Basalganglien, Dystonie und Chorea, subdurale und retinale Blutungen sowie eine erhöhte Konzentrationen von Glutarsäure und 3-Hydroxyglutarsäure in Urin (**Anhang 1**), Blut und Liquor. Zu den relevanten Differentialdiagnosen gehören u.a. benigne familiäre Makrocephalie, kommunizierender Hydrocephalus, 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 Pseudoglutarylarnitinämie (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 entsprechende Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses geregelt und ist deshalb nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

Zielkrankheit des Neugeborenen Screenings. Expertengremien kamen unter der Berücksichtigung von screening-relevanten Kriterien zu dem Ergebnis, dass die Glutarazidurie Typ I als Zielkrankheit für das erweiterte Neugeborenen Screenings zu empfehlen sei (Thomason et al 1998; Watson et al 2006).

Ziel. Diagnosestellung und Behandlungsbeginn während der Neonatalzeit erhöhen die Wahrscheinlichkeit für asymptomatische Verläufe bei betroffenen Patienten (Heringer et al 2010; Hoffmann et al 1996; Kölker et al 2006, 2007; Naughten et al 2004; Strauss et al 2003, 2007). Das Hauptziel des Neugeborenen Screenings ist somit die Risikoreduktion für das Auftreten neurologischer Symptome als Folge einer irreversiblen Schädigung des Striatums.

MS/MS. Der diagnostische Test ist der Nachweis von C5DC im Trockenblut. Einige Labors verwenden zudem C5DC/C_x-Ratios als sekundäre Parameter (Lindner et al 2006).

Cut-off. Ein C5DC-Messwert oberhalb eines definierten Cut-offs gilt als positiver Fall. Der Cut-off-Wert wird von jedem Labor eigenständig ermittelt und optimiert.

Diagnostische Fallstricke. Nicht alle Patienten können derzeit mit dieser Methode zuverlässig identifiziert werden, insbesondere diejenigen mit einem *Low excretor*-Phänotyp, bei denen ggf. nur leicht erhöhte oder hochnormale C5DC-Konzentrationen vorliegen (Gallagher et al 2005; Heringer et al 2010; Smith et al 2001; Treacy et al 2003; Wilcken et al 2003). Die Sensitivität des C5DC-Screenings beträgt laut aktueller Schätzung ca. 95% (Heringer et al 2010).

Differentialdiagnosen eines erhöhten C5DC des Neugeborenen sind der multiple Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (dies ist *keine* Zielkrankheit des Neugeborenen Screenings 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-Aktivitätsbestimmung in Leukozyten oder Fibroblasten (Christensen et al 1983). Bei unauffälliger 3-OH-GA-Konzentration im Urin und im Blut ist die Diagnose einer Glutarazidurie Typ I unwahrscheinlich, aber nicht ausgeschlossen (Cave! Patienten mit *Low excretor*-Phänotyp können in ausgeglichener Stoffwechsellage eine unauffällige Konzentration von 3-OH-GA aufweisen). Der Nachweis einer erhöhten 3-OH-GA-Konzentration (häufig zusammen mit einer erhöhten GA-Konzentration) erhärtet hingegen den vorliegenden Verdacht. Die Stoffwechseltherapie sollte sofort eingeleitet werden, noch bevor das Ergebnis der anschließenden, molekulargenetischen Untersuchung des *GCDH*-Gens die Diagnose bestätigt oder ausschließt (**Abb. 1**). Der Nachweis von zwei bekannten, krankheitsauslösenden Mutationen bestätigt die Diagnose. Wenn nur eine oder keine bekannte Mutation nachgewiesen wird, sollte zusätzlich eine GCDH-Enzymanalyse durchgeführt werden. Eine signifikant erniedrigte Enzymaktivität bestätigt die Diagnose einer Glutarazidurie Typ I, wohingegen eine normale GCDH-Aktivität diese Krankheit ausschließt. Bei symptomatischen Patienten wurden Residualaktivitäten bis zu 30% nachgewiesen (Christensen et al 2004; Kölker et al 2006).

Die Mutationsanalytik des *GCDH*-Gens ist weiter verbreitet als die GCDH-Enzymanalytik. Der Nachweis von zwei krankheitsauslösenden Mutationen ist zudem bedeutsam für die Pränataldiagnostik in zukünftigen Schwangerschaften und für die genetische Beratung der Eltern. In Abhängigkeit von lokalen diagnostischen Erfahrungen und Verfügbarkeiten kann jedoch alternativ zuerst die GCDH-Enzymanalytik durchgeführt werden.

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).

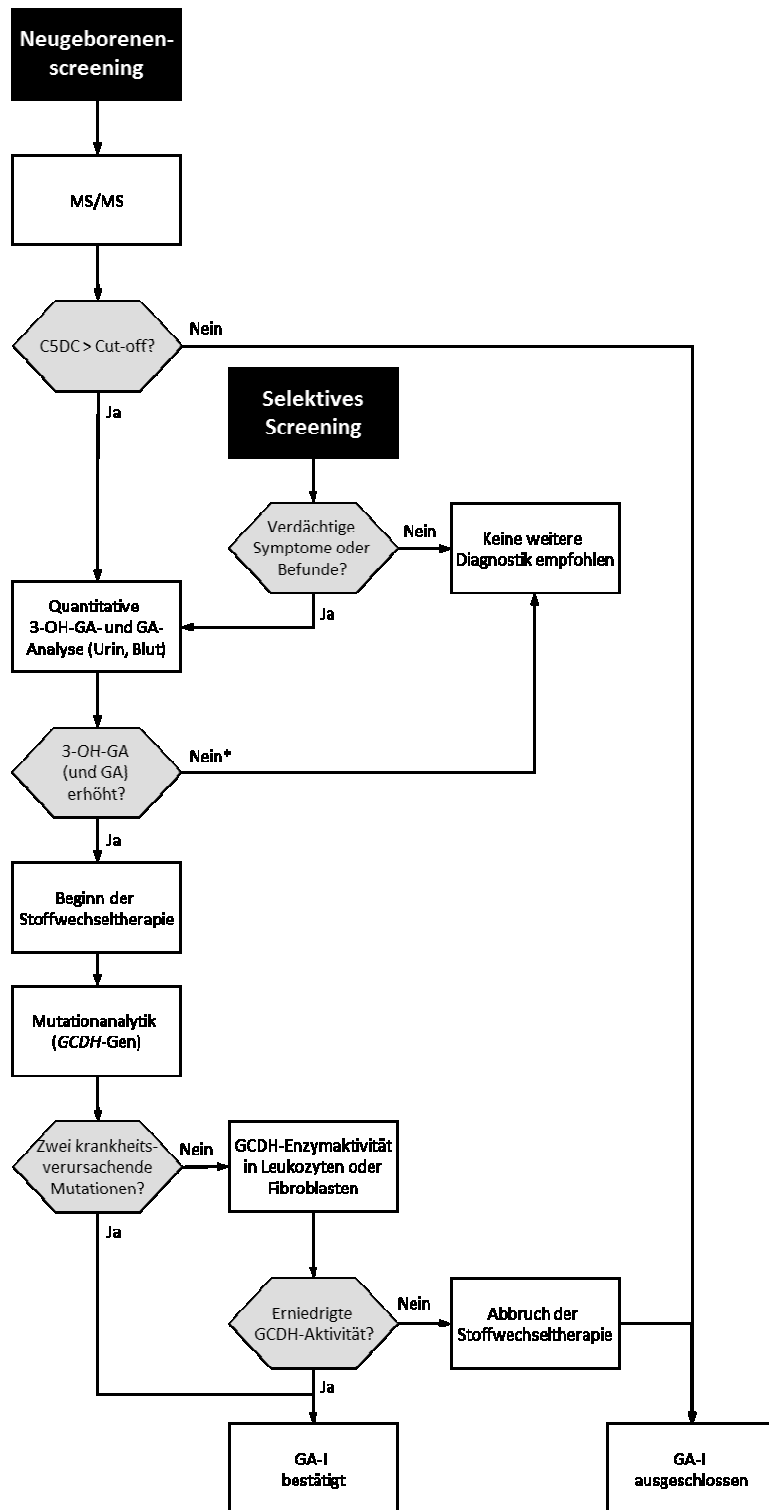


Abb. 1. Diagnostischer Algorithmus

Das **Neugeborenencreening** wird mittels MS/MS-Analytik im Trockenblut 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 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.

4. Selektives Screening

Das selektive Screening umfasst die spezifische Stoffwechselfdiagnostik bei Kindern und Erwachsenen, bei denen durch das Vorliegen suggestiver neurologischer Symptome oder neuroradiologischer Befunde (Brismar and Ozand 1995; Harting et al. 2009; Strauss et al. 2007; **Anhang 2**) das *a priori*-Risiko für die Glutarazidurie Typ I erhöht ist. Durch die Einführung des erweiterten Neugeborenen Screenings hat das selektive Screening für die Diagnosestellung der Glutarazidurie Typ I an Bedeutung verloren. Relevant ist es jedoch weiterhin für Patienten, die vor Einführung des erweiterten Neugeborenen Screenings oder in Ländern ohne Neugeborenen Screening geboren wurden oder die vom Neugeborenen Screening nicht identifiziert wurden. Der wesentliche Nachteil des selektiven Screenings ist das Fehlen eines pathognomonischen Symptoms oder Zeichens, das die Diagnosestellung betroffener Patienten vor dem Auftreten der irreversiblen neurologischer Symptome zuverlässig erlaubt.

Methoden. Für das selektive Screening werden dieselben Tests wie für die Bestätigung eines positiven Neugeborenen Screeningergebnisses (siehe 3.) verwendet: quantitative GC/MS-Bestimmung der 3-OH-GA-Konzentration (und GA-Konzentration) im Urin oder im Blut, Mutationsanalytik des *GCDH*-Gens und *GCDH*-Enzymanalytik in Leukozyten oder Fibroblasten (**Abb. 1**). Aufgrund geringerer Sensitivität bei Patienten mit sekundärem Carnitinmangel und bei *Low excretor*-Patienten ist die MS/MS-Bestimmung der C5DC-Konzentration in Trockenblut (und Plasma) – im Gegensatz zum Neugeborenen Screening – von untergeordneter Bedeutung für das selektive Screening. Die C5DC-Bestimmung im Urin ist eine alternative, aber wenig verfügbare Methode (Tortorelli et al 2005). In einer aktuellen Studie wies diese Methode jedoch eine geringere Sensitivität als die quantitative GC/MS-Analytik von 3-OH-GA im Urin auf (Al-Dirbashi et al 2010). *In vivo*-Belastungstests mit Lysin oder prolongiertes Fasten sind potenziell gefährdend und obsolet, die zusätzliche Verwendung von *in vitro*-Loadingtests erhöht nicht die diagnostische Sensitivität (Schulze-Bergkamen et al 2005).

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).

Metabolische Basistherapie

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**). Dieses ist durch den Nachweis einer erhöhten 3-OH-GA-Konzentration gegeben. Die Einleitung und Verlaufsevaluation der Therapie sowie die Schulung der Patienten bzw. deren Eltern erfordern eine ausreichende Erfahrung. 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 – u.a. bestehend aus pädiatrischen Stoffwechselexperten, Diätassistentinnen, geschulten Pflegekräften, Physio- und Ergotherapeuten – zu empfehlen. Es wurde kürzlich nachgewiesen, dass durch die Langzeitbetreuung der Patienten in einem Stoffwechselzentrum die Chance für einen asymptomatischen Verlauf signifikant steigt (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

Während der Krankheitsverlauf bei Patienten, die erst nach dem Auftreten irreversibler neurologischer Symptome diagnostiziert wurden, zumeist ungünstig ist und durch die dann begonnene Stoffwechseltherapie kaum mehr zu beeinflussen ist (Busquets et al 2000; Bjugstad et al 2000; Hoffmann et al 1996; Kyllerman et al 2004; Kölker et al 2006), kann das Auftreten dieser Symptome bei der Mehrzahl der Patienten verhindert werden, wenn bereits in der Neonatalzeit die Diagnose gestellt und die Basistherapie eingeleitet wurde (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 Notfallbehandlung (insbesondere bei Infektionskrankheiten) durchgeführt. Es wurde kürzlich nachgewiesen, dass Patienten, die sowohl eine leitlinien-konforme Basis- als auch Notfalltherapie erhielten, am seltensten von allen Patienten (5%) eine Dystonie entwickelten. Abweichungen von der Basistherapie führten hingegen bei 44% und Abweichungen von der Notfalltherapie bei 100% der betroffenen Patienten zu einer Dystonie (Heringer et al 2010).

3. Diätetische Basistherapie

Internationale Empfehlungen und Individualisierung der Therapie. Ernährungsempfehlungen, die den altersabhängigen Mindestbedarf eines heranwachsenden Kinds umreissen, wurden durch nationale und internationale Fachgesellschaften entwickelt (Protein- und Aminosäurezufuhr siehe **Anhang 3, 4**). Sie orientieren sich üblicherweise am sog. „safe level“ (Mittelwert + 2 Standardabweichungen der täglich erforderlichen Zufuhr). Bei den Empfehlungen für die Proteinzufuhr kommt es durch unterschiedliche, diesen Empfehlungen zugrundeliegende Referenzproteine jedoch z. T. zu erheblichen Unterschieden. Die größte Erfahrung der Leitliniengruppe liegt in der Verwendung der revidierten „safe levels“ (Dewey et al 1996) und den Empfehlungen der D-A-CH (2000). Diese werden deshalb als Grundlage der Leitlinienempfehlungen verwendet; sie wurden zudem in zwei klinischen Studien angewendet (Heringer et al 2010; Kölker et al 2007). Im Vergleich zu bisher üblichen Referenzwerten geben neuere Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr gesunder Kinder den Energiebedarf je nach Alter um 10-25% geringer (WHO/FAO/UNU 2004) und den Proteinbedarf je nach Alter um 9-18% geringer an (WHO/FAO/UNU 2007). Bisher liegen für Patienten mit Glutarazidurie Typ I nur begrenzte Erfahrungen mit einer hieran analog angepassten, geringeren Stickstoffzufuhr vor. Dystone Patienten weisen ggf. einen von den Ernährungsempfehlungen abweichenden Bedarf an Nährstoffen und Energiesubstraten auf (Müller und Kölker 2004; Yannicelli et al 1994). Deshalb sollte jede Diätbehandlung an den individuellen Bedarf des Patienten angepasst werden.

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). Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass die zerebrale Konzentration von GA (und 3-OH-GA) proportional zum Lysingehalt der Nahrung moduliert werden kann (Sauer et al 2011; Zinanni et al 2006). Für Menschen liegen vergleichbare Daten nicht vor, da diese Metaboliten derzeit nur ausschliesslich mittels invasiver Methoden im Gehirngewebe bestimmt werden könnten.

Durch eine Einschränkung der täglichen Proteinzufuhr kann die tägliche Lysinzufuhr reduziert werden. Dieser Ansatz ist leicht umzusetzen, da aktuelle Analysen des Proteingehalts (in manchen Ländern nicht aber Analysen des Lysingehalts) in Nahrungsmitteln vorliegen. Eine direkte Berechnung des Lysingehalts (anstelle des Proteingehalts) in der Nahrung ist jedoch nach Möglichkeit vorzuziehen, da sich hierdurch die Lysinzufuhr mit einer geringeren Variabilität steuern lässt (Müller und Kölker 2004; Yannicelli et al 1998). Es ist hierbei zu beachten, dass der Lysingehalt in natürlichen Nahrungsmitteln erheblich schwankt, z.B. 2-4% (Lysin/Protein) in Getreideprodukten und 9% (Lysin/Protein) in Fischen (**Anhang 5**). Die Berechnung der Lysinzufuhr als Grundlage der lysinarmen Diät wurde zudem in Studien an mittelgroßen Patientenkohorten durchgeführt. Diese Studien zeigten einen positiven Einfluss der lysinarmen Diät auf den Krankheitsverlauf (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. Demgegenüber konnte ein positiver Effekt der Diättherapie in kleineren Kohorten, die eine Berechnung der Proteinzufuhr anstelle der Lysinzufuhr durchführten und keine Lysin-freie, Tryptophan-reduzierte Aminosäuremischung erhielten, nicht nachgewiesen werden (Strauss et al 2007; Boneh et al 2008).

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 andere 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). Für alternative Verfahren (van Rijn et al 2003) bestehen noch keine ausreichenden Erfahrungen.

Da der Lysingehalt der Frauenmilch bekannt ist (86 mg/100 ml, siehe „Bundeslebensmittelschlüssel II.3“, www.bls.nvs2.de), kann die tägliche Lysinzufuhr einfach ermittelt werden, solange Frauenmilch die einzige Proteinquelle in der Nahrung ist. Analog hierzu kann die Lysinzufuhr auch bei Verwendung von adaptierter Säuglingsnahrung einfach ermittelt werden, da der Lysingehalt ebenfalls bekannt ist.

Ernährung nach dem 6. Lebensjahr. Der Langzeitverlauf der Glutarazidurie Typ I ist ungewiß. Neben der akuten encephalopathischen Krise gibt es zunehmend Hinweise auf variante Verlaufsformen (*insidious-onset*- und *late-onset*-Verlauf), bei denen es ohne zuvor aufgetretene Krisen zum Auftreten neurologischer Symptome und zur Neumanifestation striataler und extrastriataler MRT-Veränderungen kommen kann (Bähr et al 2002; Busquets et al 2000; Harting et al 2009; Heringer et al 2010; Hoffmann et al 1996; Külkens et al 2005; Strauss et al 2007). Diese Symptome und MRT-Veränderungen treten z.T. erst bei Jugendlichen oder Erwachsenen auf. 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 aufgrund der hierbei häufig ebenfalls bestehenden Schluckstörung (orofaziale Dyskinesie) und dem durch die Dystonie gegebenenfalls veränderten Energiebedarf ein erhöhtes Risiko für Ernährungs-, Gedeih- und Wachstumsstörungen auf (Kölker et al 2007; Müller und Kölker 2004; Yannicelli et al 1994). Diese Kinder benötigen deshalb eine engmaschige diätetische Supervision. Häufig ist der Einsatz von Sondennahrung (via nasogastraler Sonde oder perkutane endoskopische Gastrostomie, Jejunostomie) erforderlich. Bei gastroösophagealem Reflux ist die Anlage einer Jejunostomie oder einer Funduplicatio zu erwägen.

Schulung. Der Erfolg der Diätbehandlung (und der gesamten Therapie, siehe Heringer et al. 2010 und Statement #4) hängt ganz wesentlich von der ausreichenden Information und Schulung von Eltern und Patienten ab. Die Schulung sollte in regelmässigen Abständen wiederholt und ergänzt werden.

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). Hierdurch kommt es zu einem erhöhten Carnitinverlust, der durch die Supplementation mit L-Carnitin kompensiert wird. Der biochemische Effekt der Carnitinsupplementation wurde im Mausmodell bestätigt (Sauer et al 2011). 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). Die Carnitinsupplementation wird deshalb bei der Mehrzahl der Patienten lebenslang durchgeführt (Bjugstad et al 2000; Hoffmann et al 1996; Kölker et al 2006; Strauss et al 2003). Allerdings gibt es keine randomisierten, kontrollierten Studien, die die günstige Wirkung der Carnitinsupplementation auf den Krankheitsverlauf untersucht haben (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). Es sind keine schwerwiegenden Nebenwirkungen bekannt, Durchfall und fischartiger Körpergeruch können jedoch auftreten und eine Dosisreduktion erforderlich machen.

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

Riboflavin. Obwohl eine Verbesserung einiger biochemischer Parameter unter Riboflavingabe beobachtet wurde (Brandt et al 1979; Lipkin et al 1988), gibt es keine starke Evidenz dafür, dass Riboflavin den Krankheitsverlauf günstig beeinflusst (Kölker et al 2006). Im Gegensatz zu anderen Cofaktor-sensitiven Stoffwechselerkrankungen ist die Riboflavinsensitivität bei der Glutarazidurie Typ I sehr selten (Chalmers et al 2006). Es gibt keine standardisierten Protokolle, um die Riboflavinsensitivität eines Patienten zu testen oder sie auf der Grundlage molekulargenetischer Untersuchungen des *GCDH*-Gens vorherzusagen. Riboflavin induziert häufig gastrointestinale Nebenwirkungen, insbesondere Übelkeit und Bauchschmerzen.

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

Tabelle 1 fasst die Empfehlungen und Erfahrungen der Leitliniengruppe für die Basistherapie zusammen.

Tabelle 1. Metabolische Basistherapie

		Lebensalter				
		Bis 6. Monat	7.-12. Monat	1.-3. Jahr	4.-6. Jahr	>6. Jahr
1. Lysinarme Diät						
Lysin (aus natürlichem Protein) ^a	mg/kg/Tag	100	90	80-60	60-50	Proteinzufuhr entsprechend ‚safe levels‘; ^c Verwendung lysinarmer Nahrungsmittel
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	
2. Medikamentöse Therapie						
L-Carnitin	mg/kg/Tag	100	100	100	100-50	50-30

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

^a Die Menge des natürlichem 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 Aminosäurenmischungen verwendet werden, die bereits mit Mineralien und Mikronährstoffen supplementiert sind. Die Gesamtmenge der Aminosäurenmischungen 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 Aminosäurenmischungen 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). Eine inadäquat oder verspätet durchgeführte Notfalltherapie beinhaltet ein sehr hohes Risiko für das Auftreten einer schweren dystonen Bewegungsstörung (Heringer et al 2010). 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

Vorbeugende Massnahmen. Ein verzögerter Beginn der Notfallbehandlung kann schwerwiegende gesundheitliche Konsequenzen haben. Mögliche Ursachen für eine Verzögerung sollten systematisch identifiziert und präventive Strategien entwickelt werden (**Anhang 6**).

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). Mit zunehmendem Alter, besonders nach dem 6. Lebensjahr, ist das Risiko für das Auftreten einer akuten striatalen Schädigung deutlich herabgesetzt (Bjugstad et al 2000; Hoffmann et al 1996; Kölker et al 2006; Strauss et al 2003). Es ist gegenwärtig jedoch nicht auszuschliessen, dass es in höherem Lebensalter zum Auftreten subklinischer zerebraler Veränderungen kommen kann. Die Indikation, eine intensivierete Notfallbehandlung zu beginnen, sollte aus präventiver Sicht großzügig gestellt werden (Heringer et al 2010; Strauss et al 2007).

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

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 (z. B. Erbrechen, Durchfall, Vigilanzminderung, Irritabilität, muskuläre Hypotonie, Dystonie) 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. Geschulte Eltern können zudem Maltodextrinlösung über eine nasogastrale Sonde applizieren, um eine optimale Energiezufuhr (inkl. nachts) zu gewährleisten. Antipyretika (Paracetamol, Ibuprofen) sollten ab einer Temperatur von 38,5 °C eingesetzt werden, da die Fiebersenkung energiesparend wirkt und das Allgemeinbefinden und die Nahrungstoleranz positiv beeinflusst. Wenn die Notfallbehandlung erfolgreich ist und keine alarmierenden Symptome auftreten, soll im Anschluss hieran die Zufuhr des natürlichen Proteins stufenweise über 48 (-72) h bis zum Erreichen des diätetischen Normalplans gesteigert werden.

Tabelle 2 fasst die Erfahrung der Leitliniengruppe im Umgang mit dem ambulanten Notfallmanagement zusammen.

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

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 fasst die Erfahrung der Leitliniengruppe für das Vorgehen bei der stationären Notfallbehandlung zusammen.

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

Die häufigsten neurologischen Komplikationen sind die Manifestation einer komplexen, dyston-dyskinetischen Bewegungsstörung und das Auftreten subduraler Blutungen/Hydroneurone. Epileptische Anfälle und bitemporale Arachnoidalzysten können ebenfalls auftreten.

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

Um Lokalisation und Schweregrad der Bewegungsstörung im Verlauf und die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie objektiv beurteilen zu können, ist die Verwendung von Dystonieskalen hilfreich (Monbaliu et al 2010). Bislang wurde nur in einer einzigen Studie die Barry-Albright Dystonieskala verwendet (Barry et al 1999). Durch die bei Säuglingen und jungen Kleinkindern noch stark ausgeprägte Rumpfhypotonie und die erst im Verlauf stärker hervortretende Dystonie unterschätzt diese Dystonieskala jedoch vermutlich den Schweregrad der gesamten komplexen Bewegungsstörung in dieser Altersgruppe (Heringer et al 2010). Speziell auf die Glutarazidurie Typ I adaptierte Skalen sind derzeit nicht verfügbar.

1.2. Medikamentöse Behandlung

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

Baclofen. Zusammen mit Benzodiazepinen ist Baclofen das am häufigsten für die Langzeitbehandlung komplexer Bewegungsstörungen eingesetzte Medikament bei der Glutarazidurie Typ I; es ist bei ca. 85% aller Patienten wirksam (Hoffmann et al 1996; Kyllerman et al 1994). Die orale Baclofendosierung sollte gemäß der üblichen Empfehlungen erfolgen. Eine intrathekale Baclofen-Therapie wurde bei wenigen Kindern mit schweren Dystonien erfolgreich eingesetzt (Kyllerman et al 2004).

Benzodiazepine. Diazepam und Clonazepam werden häufig in Kombination mit Baclofen eingesetzt; bei mehr als 90% der Patienten wurde eine Besserung der Bewegungsstörung festgestellt (Hoffmann et al 1996; Kyllerman et al 1994, 2004). Die Dosierung richtet sich nach allgemeinen Empfehlungen. Bei schwer betroffenen Patienten wird häufig ein festes Dosierungsschema verwendet werden. Eine intermittierende Applikationsweise kann notwendig werden, um das Auftreten einer Tachyphylaxie zu verhindern.

Wenn bei symptomatischen Patienten die Therapie mit Baclofen und Benzodiazepinen nicht erfolgreich ist bzw. unerwünschte Wirkungen auftreten, sollten anticholinerge Medikamente in zweiter Linie berücksichtigt werden.

Anticholinerge Medikamente. Trihexiphenidyl wurde im Einzelfall erfolgreich bei der Behandlung dystoner Patienten mit Glutarazidurie Typ I eingesetzt (Burlina et al 2004). Obwohl die Wirksamkeit bei Jugendlichen und Erwachsenen besser ist als bei Kindern, wurde Trihexiphenidyl nach langsamer Dosissteigerung auch bei Kindern mit sekundärer Dystonie bereits erfolgreich eingesetzt (Rice et al 2009; Sanger et al 2007). Hyperkinetische Formen der Dystonie – wie bei der Glutarazidurie Typ I – können sich ggf. unter Trihexiphenidyl verschlechtern. Einige unerwünschte Wirkungen, z. B. Verschwommensehen und Mundtrockenheit, sind üblicherweise transient, wohingegen Gedächtnisstörungen und Verwirrung zumeist persistieren und dann eine Dosisreduktion erforderlich machen. Eine regelmässige Augendruckmessung wird für Erwachsene empfohlen.

Botulinumtoxin. Botulinumtoxin A wurde Patienten mit drohender Hüftluxation oder schwerer fokaler Dystonie erfolgreich eingesetzt (Burlina et al 2004). Einige Patienten entwickeln Antikörper gegen das Toxin, was eine Weiterbehandlung ausschliesst. Botulinumtoxin A wird üblicherweise alle 3-6 Monate appliziert.

Medikamente ohne gesicherte Wirksamkeit oder mit gefährlichen, unerwünschten Wirkungen. Einige Antiepileptika wurden in der Vergangenheit für die Behandlung der Bewegungsstörungen bei der Glutarazidurie Typ I eingesetzt (Hoffmann et al 1996; Kyllerman et al 1994; Kyllerman et al 2004): Unter *Vigabatrin* and *Valproat* zeigten 10-25% der symptomatischen Patienten eine Verbesserung. Da *Vigabatrin* (irreversible Gesichtsfeldausfälle) und *Valproat* (Störung der mitochondrialen Acetyl-CoA/CoA-Ratio) schwerwiegende unerwünschte Wirkungen entwickeln können, sollten sie nicht mehr für die Therapie der Bewegungsstörung eingesetzt werden. *Carbamazepin*, *L-DOPA* und *Amantadin* waren wirkungslos.

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). Keine Studie hat bislang die Wirksamkeit der antiepileptischen Therapie bei Glutarazidurie Typ I untersucht. In Analogie zur Dystoniebehandlung besteht bei Valproat auch bei der antiepileptischen Therapie die theoretische Möglichkeit, die Entwicklung einer mitochondrialen Dysfunktion zu begünstigen.

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 können in jedem Alter auftreten, zeigen aber 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). Die genaue Häufigkeit subduraler Blutungen/Hygrome ist unbekannt, da betroffene Patienten zumeist klinisch unauffällig bleiben können.

Verwechslungen mit einem Schütteltrauma wurden beschrieben (Hartley et al 1998; Morris et al 1999). Bitemporale – nicht jedoch unilaterale – Arachnoidalzysten wurden bei einigen Patienten beschrieben und sind verdächtig auf das Vorliegen einer Glutarazidurie Typ I (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. Bei einzelnen, zuvor nicht diagnostizierten Patienten wurde durch die Intervention eine encephalopathische Krise ausgelöst.

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

Das perioperative metabolische Management sollte in Analogie zu o.g. metabolischen Therapieempfehlungen durchgeführt und von einem Stoffwechselfachmann überwacht werden.

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. Bei Kindern beinhaltet es auch die Untersuchung der neurologischen und körperlichen Entwicklung. Generell sollte das Monitoring diejenigen Tests enthalten, die therapeutische Entscheidungen beeinflussen, und präventiv ausgerichtet sein. Derzeit ist jedoch kein spezifischer Verlaufsparameter bekannt, der das Outcome zuverlässig vorhersagt.

1.2. Klinisches Monitoring

Das klinische Monitoring sollte regelmässig erfolgen und Untersuchungen von allgemeinpädiatrischen Parametern (Anthropometrie, „Meilensteine“ der Entwicklung), neurologischen Untersuchungen (Beurteilung von Bewegungsstörungen) bis hin zu spezifischen neuropsychologischen Tests beinhalten. Es ist hierbei zu berücksichtigen, dass globale Messwerte bestimmter Tests normal ausfallen können, obwohl subtile Defizite in Einzelbereichen, wie z.B. der Entwicklung der Sprache und der Feinmotorik, bestehen können (Beauchamp et al 2009; Harting et al 2009). Die Expertise von Allgemeinpädiatern, Stoffwechselfachmannen und Diätassistentinnen – und ggf. von Vertretern anderer Disziplinen (z. B. Neuropädiater, Psychologen, Physio- und Ergotherapeuten) sollte in die Verlaufsbeurteilung eines Patienten einfließen.

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. Eine Abnahme der Urin- oder Plasmakonzentration von GA (und 3-OH-GA) wurde bei *High excretor*-Patienten nach Beginn der Diätbehandlung berichtet (Hoffmann et al 1991; Hoffmann et al 1996; Strauss et al 2003), wohingegen bei *Low excretor*-Patienten zumeist keine signifikanten Änderungen nachweisbar sind (Greenberg et al 2002). 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 festzustellen (Müller und Kölker 2004; Yannicelli et al 1994). Tryptophan sollte nur mittels spezifischer HPLC-Analytik (oder MS/MS-Analyse) untersucht werden, da die konventionelle Aminosäurenanalytik keine korrekte Quantifizierung erlaubt (Krstulovic et al 1977; Laich et al 2002).

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). Der Carnitinstatus im Plasma kann mittels HPLC- oder MS/MS-Analytik exakt quantifiziert werden und gibt zudem wertvolle Informationen über die Compliance des Patienten. Eine MS/MS-Analyse aus Trockenblut ist ebenfalls geeignet, allerdings im Vergleich zum Plasma weniger exakt.

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 im Trockenblut sind im Gegensatz zum Neugeborenencreening 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, z. B. Blutbild, Albumin, Calcium, Phosphat, Vitamin D-Status, Ferritin, GOT und GPT, kann das Monitoring ergänzen und auf eine unzureichende Zufuhr von essentiellen Nährstoffen, Mikronährstoffen und Energiesubstraten hinweisen (Yannicelli et al 1994).

Tabelle 4 fasst die Erfahrung der Leitliniengruppe für das biochemische Monitoring bei der Glutarazidurie Typ I zusammen.

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-freie 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, Aminosäurenmischungen; ^a In Deutschland sind Tryptophan-freie Aminosäurenmischungen 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 (**Anhang 2**). Dies MRT-Veränderungen sind verdächtig auf das Vorliegen einer Glutarazidurie Typ I und erfordern eine weiterführende Abklärung mittels selektivem Stoffwechselscreening (**Abb. 1**). Die striatale und extrastriatalen Veränderungen können jedoch intra-individuell sehr variabel sein und sich altersabhängig in unterschiedlicher Weise entwickeln (Harting et al 2009). MRT-Untersuchungen, insbesondere bei Verwendung von EPI-SE (*echo-planar imaging spin-echo*) oder ADC (*apparent diffusion coefficient*), detektieren striatale Läsionen früher und zuverlässiger als CT-Untersuchungen (Brismar and Ozand 1995; Desai et al 2003; Elster 2004; Neumaier-Probst et al 2004; Oguz et al 2005; Strauss et al 2007; Twomey et al 2003). Einige dieser neuroradiologischen Veränderungen können auch mittels sonographischer Verfahren nachgewiesen werden (Forstner et al 1999), z. T. bereits im letzten Trimester der Schwangerschaft (Lin et al 2002). Obwohl der Nachweis charakteristischer neuroradiologischer Veränderungen für die Entdeckung noch nicht diagnostizierter Patienten von Bedeutung ist, haben kraniale MRT-Untersuchungen bislang keinen gesicherten Stellenwert in der regulären 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, Yapfite-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.
- Brisman 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 Inherit 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 Metabol* **86**: 417-420.
- Garcia 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 Inherit Metab Dis*, DOI: 10.1007/s10545-009-9017-6.
- Heringer J, Boy SPN, Ensenauer 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 Inherit 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, Neurauder 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, Hendriksz 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, Bakalnova DB, Hendriksz 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.
- Secombe 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 glutaryl-carnitine 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 Inher 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, Guldberg P, Hoffmann GF (2000) Mutation analysis in glutaric aciduria type I. *J Med Genet* **37**: 177-181.

Anhang

Anhang 1. Alternative Ursachen für eine erhöhte Konzentration der Glutarsäure und 3-Hydroxyglutarsäure im Urin

Glutarsäure ↑	3-Hydroxyglutarsäure ↑
Darmerkrankung	Schwere Ketose
Schwere Ketose	Kurzkettiger 3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase (SCHAD)-Mangel
3-Hydroxy-3-Methylglutaryl (HMG)-CoA-Lyase-Mangel	
Methylmalon- und Propionazidurie	
Multipler Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (Synonym: Glutarazidurie Typ II)	
Glutarazidurie Typ III	
2-Oxoadipinazidurie	
Mitochondriopathien	
Niereninsuffizienz	

Anhang 2. Neuroradiologische Auffälligkeiten bei der Glutarazidurie Typ I

Diese Tabelle fasst häufige neuroradiologische Auffälligkeiten zusammen, die mittels kranialer MRT und – mit Einschränkung – CT oder Sonographie nachgewiesen werden können.

Cortex Temporale Hypoplasie, (fronto-)temporale Atrophie
Basalganglien und andere Kerngebiete <ul style="list-style-type: none"> • Signalveränderung/Atrophie des Striatums. MRT-Veränderungen breiten sich ausgehend von den dorsolateralen Aspekten des Putamens in ventromedialer Richtung aus. Neben Putamen und Nucleus caudatus ist z.T. auch der Globus pallidus betroffen. Diese MRT-Veränderung bilden sich nicht zurück. • Isolierte Signalveränderungen des Globus pallidus werden bei manchen Säuglingen beobachtet, die zudem eine verzögerte Myelinisierung aufweisen. Diese Signaländerungen bilden sich häufig mit zunehmendem Alter zurück. • Ggf. weisen auch extrastriatale Kerngebiete (z.B. Thalamus, Nucleus dentatus, Substantia nigra) Signalveränderungen auf.
Cerebellum <ul style="list-style-type: none"> • Nicht betroffen
Äussere Liquorräume <ul style="list-style-type: none"> • Erweiterung der Sylvischen Furche, der Subarachnoidalräume und der interhemisphärischen Fissur • Subdurale Blutungen oder Hygrome • Bitemporale Arachnoidalzysten (selten unilateral)
Ventrikel <ul style="list-style-type: none"> • Ventrikelerweiterung
Weisse Substanz <ul style="list-style-type: none"> • Verzögerte Myelinisierung • Signalveränderungen in der periventrikulären weissen Substanz (z. T. bis zu den subkortikalen U-Fasen; diese Veränderungen sind beim <i>late-onset</i> prominent) • Hypoplasie des Corpus callosum • Subependymale Pseudozysten (transient)

Anhang 3. Empfehlungen für die tägliche Eiweisszufuhr

Angaben der täglichen Eiweißzufuhr in g/kg Körpergewicht (Ausnahme: *g/Tag). AI, adequate intake.

	Basierend auf Referenzprotein mit hoher biologischer Wertigkeit						Basierend auf Mischkost	
	FAO/WHO/UNU (1985) ¹	FAO/WHO/UNU (2007) ²	Dewey et al (1996) ³	DRI (2002) ⁴	D-A-CH (2000) ⁵	DRV (1991) ⁶	DGE (1985) ⁷	RDA (1980) ⁸
Monate								
0-1	-	1,77	2,69	1,52 (AI)	2,7	2,1	2,3	2,2
1-2	-	1,50	2,04	1,52 (AI)	2,0	2,1	2,3–2,1	2,2
2-3	-	1,36	1,53	1,52 (AI)	1,5	2,1	2,3–2,1	2,2
3-4	1,86	1,24	1,37	1,52 (AI)	1,5	2,1	2,3–2,1	2,2
4-5	1,86	1,14	1,25	1,52 (AI)	1,3	1,6	2,1–2,0	2,0
5-6	1,86	1,31	1,19	1,52 (AI)	1,3	1,6	2,1–2,0	2,0
6-9	1,65	1,31	1,09	1,5	1,1	1,5	2,1–2,0	2,0
9-12	1,48	1,31	1,02	1,5	1,1	1,5	2,1–2,0	2,0
Jahre								
1-1,5	1,26	1,14	1,0	1,1	1,0	1,1	1,7	1,8
1,5-2	1,17	1,03	0,94	1,1	1,0	1,1	1,7	1,8
2-3	1,13	0,97	0,92	1,1	1,0	1,1	1,7	1,8
3-4	1,09	0,9	0,9	1,1	1,0	1,1	1,7	1,8
4-5	1,06	0,86	0,88	0,95	0,9	1,1	1,6	1,5
5-6	1,02	0,85	0,86	0,95	0,9	1,1	1,6	1,5
6-7	1,01	0,89	0,86	0,95	0,9	1,1	1,6	1,5
7-8	1,01	0,91	0,86	0,95	0,9	28,3*	1,4	1,5
8-9	1,01	0,92	0,86	0,95	0,9	28,3*	1,4	1,2
9-10	0,99	0,92	0,86	0,95	0,9	28,3*	1,4	1,2
10-11	1,0	0,91	0,87	0,95	0,9	28,3*	1,1	1,0
11-12	0,98	0,90-0,91	0,86	0,95	0,9	42,1*	1,1	1,0
12-13	0,96–1,0	0,89-0,9	0,85	0,95	0,9	42,1*	1,1	1,0
13-14	0,94-0,97	0,88-0,9	0,84	0,95	0,9	42,1*	1,0	1,0
14-15	0,90–0,96	0,87-0,89	0,81	0,85	0,9	42,1*	1,0	1,0
15-16	0,87–0,92	0,85-0,88	0,81	0,85	0,8	45,4-55,2*	0,8–0,9	0,9
16-17	0,83–0,90	0,84-0,87	0,78	0,85	0,8	45,4-55,2*	0,8–0,9	0,9
17-18	0,80–0,86	0,83-0,86	0,77	0,85	0,8	45,4-55,2*	0,8–0,9	0,9
>18	-	0,82-0,85	-	0,8	0,8	-	0,8–0,9	0,9

Bemerkung: Bei der Verwendung dieser Ernährungsempfehlungen für die Diätbehandlung sollte berücksichtigt werden, dass sich diese Empfehlungen auf unterschiedliche Referenzproteine beziehen. Die neueren Empfehlungen beziehen sich auf ein biologisch hochwertiges Eiweiß, wohingegen sich in den älteren Empfehlungen in der Altersgruppe >6. Monat die Angaben auf eine Mischkost beziehen. Das in der Mischkost enthaltene Eiweiß hat eine niedrigere biologische Wertigkeit, wodurch sich z.T. deutliche Unterschiede zwischen den neueren und älteren Empfehlungen ergeben. Diese Unterschiede sollten bei der Berechnung unbedingt berücksichtigt werden. Die bei der Diätbehandlung für die Glutarazidurie Typ I verwendeten lysinarmen Nahrungsmittel enthalten natürliches Eiweiß, das eine niedrigere biologische Wertigkeit aufweist als das Referenzprotein der neueren Ernährungsempfehlungen. Die Diätbehandlung sollte eine balancierte und ausreichende Zufuhr mit essentiellen Aminosäuren, Mineralien und Mikronährstoffen umfassen.

Referenzen

1. World Health Organization (1985) *Energy and protein requirements: Report of an FAO/WHO/UNU Expert Consultation*. WHO Technical Report Series 724. Geneva: World Health Organization.
2. 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
3. Dewey KG, Beaton G, Fjeld C, Lonnerdal B, Reeds P (1996) Protein requirements of infants and children. *Eur J Clin Nutr* 50: 119-147.
4. Institute of Medicine of the National Academies (2002) *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids*. Washington DC: The National Academies Press.
5. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung (2000) *Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr*. Frankfurt/Main: Umschau.
6. Department of Health (1991) Report on Health and Social subjects No. 41. *Dietary Reference Values for Food, Energy and Nutrients for the United Kingdom*. London: The Stationary Office.
7. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (1985) *Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr*, 4th edition. Frankfurt/Main: Umschau.
8. National Research Council (1980) *Recommended Dietary Allowances*, 9th edition. Washington DC: National Academy Press.

Anhang 4 Essentielle Aminosäuren**4a.** Empfohlene tägliche Zufuhr (RDA) für essentielle Aminosäuren

Angaben in mg/kg Körpergewicht pro Tag.

Aminosäure	Bis. 6. Monat	7.-12. Monat	2.-3. Jahr	4.-8. Jahr	9.-13. Jahr	14.-18. Jahr
Histidin	36	32	21	16	17-15	15-14
Isoleucin	88	43	28	22	22-21	21-19
Leucin	156	93	63	49	49-47	47-44
Lysin	107	89	58	46	46-43	43-40
Methionin+Cystin	59	43	28	22	22-21	21-19
Phenylalanin+Tyrosin	135	84	54	41	41-38	38-35
Threonin	73	49	32	24	24-22	22-21
Tryptophan	28	13	8	6	6	6-5
Valin	87	58	37	28	28-27	27-24

4b. Schätzwerte für den täglichen Bedarf an essentiellen Aminosäuren

Angaben in mg/kg Körpergewicht pro Tag. ? = nicht spezifiziert.

Aminosäure	Säuglinge (3.-4. Monat)	Kleinkinder (2. Jahr)	Schulkinder (10.-12. Jahr)	Erwachsene
Histidin	28	?	?	12-8
Isoleucin	70	31	30-28	10
Leucin	161	73	45-42	14
Lysin	103	64	60-44	12
Methionin+Cystin	58	27	27-22	13
Phenylalanin+Tyrosin	125	69	27-22	14
Threonin	87	37	35-28	7
Tryptophan	17	12,5	4-3,3	3,5
Valin	93	38	33-25	10
Gesamte essentielle Aminosäuren (ohne Histidin)	714	352	261-214	84

4c. Mindestzufuhr essentieller Aminosäuren von ausschliesslich gestillter Säuglinge

Angaben in mg/kg Körpergewicht pro Tag.

Aminosäure	1. Monat	2. Monat	3. Monat	4. Monat	6. Monat
Histidin	36	26	23	21	20
Isoleucin	95	69	60	54	52
Leucin	165	121	105	95	90
Lysin	119	87	75	68	65
Methionin+Cystin	57	42	36	33	31
Phenylalanin+Tyrosin	162	118	102	93	88
Threonin	76	55	48	44	41
Tryptophan	29	21	19	17	16
Valin	95	69	60	54	52

4d. Aminosäurenbedarf von Säuglingen, Kleinkindern, Kindern und Erwachsenen

Angaben in mg/kg Körpergewicht pro Tag.

Aminosäure	7.-12. Monat	1.-2. Jahr	3.-10. Jahr	11.-14. Jahr	15.-18. Jahr	>18. Jahr
Histidin	22	15	12	12	11	10
Isoleucin	36	27	23	22	21	20
Leucin	73	54	44	44	42	39
Lysin	64	45	35	35	33	30
Methionin+Cystin	31	22	18	17	16	15
Phenylalanin+Tyrosin	59	40	30	30	28	25
Threonin	34	23	18	18	17	15
Tryptophan	9.5	6.4	4.8	4.8	4.5	4
Valin	49	36	29	29	28	26

Referenzen

Institute of Medicine of the National Academies (2002) *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids*. Washington DC: The National Academies Press.

FAO/WHO/UNU (1985) *Energy and protein requirements: Report of an FAO/WHO/UNU Expert Consultation*. Technical Report Series 724. Geneva: World Health Organization.

National Research Council (1989) *Recommended Dietary Allowances, 10th edition*. Washington DC: National Academy Press.

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

Anhang 5. Schätzung der Lysinzufuhr**Lysingehalt in Grundnahrungsmitteln**

Um eine optimale Reduktion der Lysinzufuhr zu erreichen, muss bei der Berechnung berücksichtigt werden, dass der Lysingehalt der Grundnahrungsmittel erheblich variiert (d. h. 2-9% des natürlichen Eiweißgehalts). Deshalb kann der Lysingehalt nicht zuverlässig aus der Gesamtmenge des zugeführten natürlichen Proteins ermittelt werden. Aufgrund des hohen Lysingehalts sollten Produkte tierischen Ursprungs stark eingeschränkt werden, wohingegen Getreide, Gemüse und Früchte die Basis der Diät bilden.

5a. Durchschnittlicher Lysingehalt in unterschiedlichen Lebensmitteln

Grundnahrungsmittel	Lysingehalt	Lysin/Protein-Ratio
	(% Lysin)	(mg Lysin/g Protein)
Fisch	9	90
Fleisch und Fleischprodukte	8	80
Frauenmilch	8	80
Kuhmilch, Milchprodukte	7	70
Vollei	6	60
Kartoffeln	6	60
Soja und Sojaprodukte	6	60
Nüsse	2-8,5	20-85
Gemüse	4-6,5	40-65
Früchte	2-6,5	20-65
Getreide und Getreideprodukte	2-4	20-40

Referenz

Bundesinstitut für Gesundheit, Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BGVV). Berlin: Bundeslebensschlüssel (BLS) Version 2.3.

5b. Lysingehalt in unterschiedlichen Nahrungsmitteln (bezogen auf 5 g natürliches Protein)

Gesamtmenge	Grundnahrungsmittel	Protein	Lysin
(g)		(g)	(mg)
40	Teigwaren (mit Ei)	5	95
65	Weißbrot	5	100
240	Kartoffeln	5	290
250	Kohlrabi	5	210
165	Spinat	5	320
150	Kuhmilch	5	355
17	Salami	5	420

Referenz

Bundesinstitut für Gesundheit, Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BGVV). Berlin: Bundeslebensschlüssel (BLS) Version 2.3.

Lysingehalt in Fertigprodukten

Der Lysingehalt von Fertigprodukten ist nicht auf der Nährstoffliste der Produktverpackung genannt oder ist z.T. sogar unbekannt. Dennoch kann der Lysingehalt anhand des Gesamtproteingehalts des Produkts und des relativen Anteils der Inhaltsstoffe, die auf der Verpackung angegeben sind, abgeschätzt werden. Die Liste ist nach absteigendem Gehalt der Inhaltsstoffe (d.h. von den hauptsächlichsten zu geringfügig enthaltenen Inhaltsstoffen) geordnet. Manche Produkte enthalten sogar Zahlenangaben des relativen Gehalts der Inhaltsstoffe. Die Schätzung des Lysingehalts orientiert sich an der quantitativ stärksten Proteinquelle des Fertignahrungsmittels. Für die jeweilige Hauptproteinquelle des Fertigprodukts ist anhand der unten stehenden Liste der durchschnittliche Lysingehalt zu ermitteln und für die Lysinberechnung einzusetzen.

5c. Schätzung des Lysingehalts von Fertigprodukten

Fertigprodukte	Hauptsächliche Proteinquelle	Lysingehalt	Lysin/Protein-Ratio
		(% Lysin)	(mg Lysin/g Protein)
Brot, Nudeln, Flocken, Grieß Kuchen, Kekse (ohne Ei oder Milch)	Weizen, Mais, Hirse	3	30
Brot, Nudeln, Flocken, Grieß Kuchen, Kekse (ohne Ei oder Milch)	Roggen, Hafer, Reis, Gerste	4	40
Fruchtspeisen, z. B. Sorbet und Saft	Früchte	4	40
Getreideprodukte, Kuchen und Kekse (mit Ei und/oder Milch)	Weizen, Mais, Hirse, Roggen, Hafer, Gerste, Reis, Milch, Ei	5	50
Ketchup, Suppenwürze, Soßen (ohne Fleisch, Ei oder Milch)	Gemüse	5	50
Soja- und Kartoffelprodukte, Suppen und Soßen (mit Fleisch, Ei oder Milch)	Kartoffeln, Soja, Gemüse, Ei	6	60
Milch, Käse, Joghurt und andere Molkereiprodukte	Milch	7	70
Fleischprodukte	Fleisch	8	80

Anhang 6. Strategien zur Vermeidung eines verzögerten Beginns der Notfalltherapie

Mögliche Ursachen	Vorbeugende Maßnahmen
Elternschulung	Eltern werden detailliert über den Krankheitsverlauf und besondere Risiken informiert. Sie erhalten präzise Anweisungen über die Durchführung der Therapie erhalten. Schulungen werden in regelmässigen Abständen vom zuständigen Stoffwechselzentrum durchgeführt.
Behandlungspläne / Notfallausweis	Schriftliche Therapiepläne sind an alle Beteiligten (Eltern, Stoffwechselzentren, lokale Kliniken, niedergelassene Kinderärzte) auszuhändigen und werden in regelmässigen Abständen erneuert und an etwaige Änderungen angepasst. Eltern erhalten zudem einen Notfallausweis erhalten, der die wichtigsten Informationen kurz zusammenfasst und die Telefonnummer des zuständigen Stoffwechselzentrums enthält.
Vorratshaltung	Eltern werden angewiesen, für eine ausreichende Vorratshaltung von erforderlichen Sondernahrungsmitteln und Medikamenten zu sorgen (dies gilt auch vor Urlaubsreisen etc., siehe unten).
Lokale Kinderkliniken, niedergelassene Kinderärzte	Die lokale Kinderklinik bzw. der niedergelassene Kinderarzt wird vom zuständigen Stoffwechselzentrum kontaktiert und informiert. Relevante Unterlagen und Informationen (einschl. schriftlicher Behandlungspläne) werden vom Stoffwechselzentrum zeitnah in schriftlicher Form ausgehändigt. Eine stationäre Notfalltherapie kann in der lokalen Kinderklinik begonnen werden, falls das zuständige Stoffwechselzentrum weit entfernt ist. Das Stoffwechselzentrum wird unverzüglich nach der stationären Aufnahme informiert.
Urlaubsreisen	Stoffwechselspezialisten/-zentren am Urlaubsort werden nach Zustimmung der Eltern vor der Urlaubsreise schriftlich über die Krankheit und die aktuellen Therapiepläne informiert. Die Eltern erhalten Kontaktadresse, Telefonnummer und E-mail des zuständigen Kollegen.
Infektionskrankheiten	Eltern werden instruiert, das zuständige Stoffwechselzentrum zu kontaktieren, sobald die Körpertemperatur 38,5 °C übersteigt, klinische Zeichen einer Infektionskrankheit auftreten oder bereits neurologische Symptome auftreten. Die Notfalltherapie und ggf. die stationäre Aufnahme in der lokalen Kinderklinik wird vom Stoffwechselzentrum koordiniert.
Operationen	Bei elektiven Operationen wird das zuständige Stoffwechselzentrum mit angemessener Vorlaufzeit von den zuständigen Chirurgen und Anästhesisten vorab informiert, um das perioperative metabolische Management festzulegen. Wenn möglich, sollte die prä- und postoperative Überwachung in einem Stoffwechselzentrum erfolgen. Bei Notfalloperationen wird das Stoffwechselzentrum unverzüglich informiert, um das perioperative metabolische Management zu begleiten.

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