



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

Diagnostik, Therapie und Management der Glutarazidurie Typ I

(Synonym: Glutaryl-CoA-Dehydrogenase-Defizienz)

Revision 2016

Inhaltsverzeichnis

Historie und Ziele der revidierten Leitlinie	1
Abkürzungsverzeichnis	2
Einleitung	3
Diagnostik	5
Metabolische Basistherapie	11
Notfalltherapie	17
Management neurologischer Komplikationen	21
Therapiemonitoring	24
Literaturverzeichnis	31
Anhang	39
Verfahren zur Konsensbildung	44

Juni 2016

Historie und Ziele der revidierten Leitlinie

Vor der erstmaligen Veröffentlichung der Leitlinie im Jahr 2007 existierten bedeutsame Unterschiede in der Diagnostik, der Therapie und dem Management der Glutarazidurie Typ I (GA-I) in Deutschland und anderen Ländern, woraus insbesondere bei bereits neonatal diagnostizierten Patienten eine erhebliche Variation des Behandlungsergebnisses 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 basierend auf der besten verfügbaren Evidenz Empfehlungen zu formulieren.

Nachdem seit der erstmaligen Veröffentlichung der Leitlinie im Jahr 2007 die diagnostischen und therapeutischen Erfahrungen weltweit zugenommen haben und die GA-I 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), wurde die Leitlinie erstmals im Jahre 2011 aktualisiert und revidiert.

Die erste Revision basierte vor allem auf den Ergebnissen einer Untersuchung an einer Kohorte von 52 Patienten, die im Neugeborenen Screening in Deutschland identifiziert worden waren. In dieser Arbeit wurde erstmals der positive Effekt einer leitliniengerechten Behandlung auf den klinischen Verlauf nachgewiesen (Heringer et al. 2010).

In den letzten Jahren wurde in verschiedenen Ländern bestätigt, dass die Diagnosestellung durch das Neugeborenen Screening in Kombination mit einem frühzeitigen Therapiebeginn den Krankheitsverlauf entscheidend verbessert (Boy et al. 2013; Couce et al. 2013; Kölker et al. 2012; Lee et al. 2013; Strauss et al. 2011; Viau et al. 2012). Zudem wurde nachgewiesen, dass das Neugeborenen Screening in Deutschland und anderen Ländern mit analogen Gesundheitssystemen eine kosteneffektive diagnostische Methode ist (Pfeil et al. 2013). Der klinische Phänotyp im Jugendlichen- und Erwachsenenalter wurde weiterführend untersucht (Kölker et al. 2015b). Eine Fortsetzung dieser Langzeitbeobachtungsstudien ist sowohl von klinischem als auch wissenschaftlichem Interesse.

Die hier vorgelegte *zweite* Revision der Leitlinie ist nicht als Standard für die Behandlung und Betreuung betroffener Patienten zu verstehen. Standards werden auf der Grundlage aller für einen individuellen Patienten verfügbaren klinischen Daten ermittelt und unterliegen 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 Maßnahmen liegt in der Hand der jeweiligen Verantwortlichen und sollte nach Erörterung und Diskussion der vorhandenen diagnostischen und therapeutischen Optionen mit Patienten und Familienangehörigen erfolgen. Dennoch soll diese Leitlinie helfen, Entscheidungen in der medizinischen Versorgung von Patienten mit Glutarazidurie Typ I auf eine rationalere Basis zu stellen, die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität der Versorgung zu verbessern und die Stellung der Patienten zu stärken.

Abkürzungsverzeichnis

ASM, Aminosäurenmischung
C5DC, Glutarylcaritin
GA, Glutarsäure
3-OH-GA, 3-Hydroxyglutarsäure
GCDH, Glutaryl-CoA-Dehydrogenase
GC/MS, Gaschromatographie-Massenspektrometrie
MRS, Magnetresonanzspektroskopie
MRT, Magnetresonanztomographie
MS/MS, Tandem-Massenspektrometrie
SDH, Subdurales Hämatom

Einleitung

Die Glutarazidurie Typ I (Synonyme: Glutarazidämie Typ I, Glutaryl-CoA-Dehydrogenase-Defizienz; OMIM # 231670) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Störung des Lysinstoffwechsels, die mit einer mittleren Inzidenz von 1:156.000 (Standardabweichung 57.000) Neugeborenen in Deutschland vorkommt (Kölker et al. 2007; Lindner et al. 2004; Screeningreport der *Deutschen Gesellschaft für Neugeborenen-Screening* 2004-2013). Aufgrund der primär neurologischen Manifestation wird sie zu 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; 1.3.8.6). 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). Bislang wurden 187 wahrscheinlich oder sicher krankheitsrelevante Mutationen im *GCDH*-Gen publiziert und sind in der HGMD-Datenbank (*Human Gene Mutation Database*) aufgeführt (Georgiou et al. 2014; 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 Glutaryl-carnitin (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 im Urin mmol/mol Kreatinin) und *High Excretors* (GA $>$ 100 im Urin mmol/mol Kreatinin) werden unterschieden (Baric et al. 1999; Busquets et al. 2000). *Low Excretors* tragen auf mindestens einem der beiden Exemplare des *GCDH*-Gens eine Mutation (meist Missense-Mutation), die zu einer relevanten enzymatischen Restaktivität von bis zu 30% führt (Goodmann et al. 1998; Busquets et al. 2000; Christensen et al. 2004). Klinische Präsentation und Verlauf dieser beiden biochemischen Untergruppen unterscheiden sich nicht (Christensen et al. 2004; Kölker et al. 2006). Eine kürzlich veröffentlichte neuroradiologische Studie zeigte, dass T2-Signaländerungen in der weißen Substanz bei *High Excretors* im Vergleich zu *Low Excretors* mit fortschreitendem Alter zunehmen. Mittels ^1H -MRS wurde zudem nachgewiesen, dass analog hierzu bei *High Excretors* eine höhere Konzentration von GA und 3-OH-GA in der weißen Substanz vorlag (Harting et al. 2015). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung für den Langzeitverlauf ist noch unklar.

Seit der Beschreibung der beiden Indexpatienten im Jahr 1975 (Goodman et al. 1975) wurden weltweit mehr als 500 Patienten beschrieben. Fünf Ethnien mit einer hohen Überträgerfrequenz (bis zu 1:10) und hoher Inzidenzrate (bis zu 1:250) sind bekannt: 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), die *Irish Travellers* in Irland und Grossbritannien (Naughten et al. 2004) sowie die *Xhosa* (und weitere Gruppen der schwarzafrikanischen Population) in Südafrika (van der Watt et al. 2010).

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 Bedeutung. Unbehandelt entwickeln die meisten Patienten (sog. *klassische* Verlaufsform) während einer umschriebenen Entwicklungsphase (zumeist 3.-36. Lebensmonat, bis spätestens 72. Lebensmonat) eine komplexe, meist dystone Bewegungsstörung, die sich im Rahmen akuter encephalopathischer Krisen manifestiert und durch fieberhafte Infektionskrankheiten, Impfreaktionen und Operationen ausgelöst werden kann (Hoffmann et al. 1991; Kyllerman et al. 1994; Kölker et al. 2006). Die Morbidität und Mortalität symptomatischer Patienten ist hoch (Kyllerman et al. 2004; Kölker et al. 2006). In einer internationalen Kohorte von 219 Patienten betrug die Mortalität symptomatischer Patienten bis zum 25. Lebensjahr 50% (Kölker et al. 2006). Für Patienten, die im Neugeborenen-Screening diagnostiziert wurden und aufgrund frühzeitiger Therapieeinleitung asymptomatisch geblieben sind, ist die Langzeitprognose nach heutiger Kenntnis als günstig anzusehen. Präzise Mortalitätsdaten für den Langzeitverlauf gescreener Patienten liegen für das Erwachsenenalter jedoch noch nicht vor, da erst Ende der 1990er Jahre mit dem Neugeborenen-Screening auf die Erkrankung begonnen wurde.

Zwei weitere, 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 häufiger beobachtet. Auch hierbei liegt eine striatale Schädigung vor, jedoch ohne identifizierbaren Auslöser. Als mögliche Ursache wird eine bereits intrauterin oder perinatal erworbene zerebrale Schädigung postuliert (Harting et al. 2009; Heringer et al. 2010; Strauss et al. 2007).

Es liegen zudem mehrere Einzelfallberichte zu Patienten mit der *late onset*-Verlaufsform vor, die sich mit Polyneuropathie, Inkontinenz und Demenz präsentierten (Külkens et al. 2005; Pierson et al. 2015). Allerdings ist bislang unklar, ob es sich hierbei um eine eigenständige klinische Verlaufsform handelt.

In Einzelfällen sind bei erwachsenen Patienten neoplastische ZNS-Erkrankungen beschrieben worden, wobei ein kausaler Zusammenhang mit der Glutarazidurie Typ I bislang nicht belegt ist und keine systematische neuropathologische Beschreibung dieser Neoplasien veröffentlicht wurde (Herskovitz et al. 2013; Pierson et al. 2015).

Die Häufigkeit einer Epilepsie ist gegenüber der Gesamtbevölkerung leicht erhöht. Darüberhinaus kann eine Epilepsie auch als isoliertes Erstsymptom auftreten, insbesondere bei Patienten mit *late onset*-Verlaufsform (Kölker et al. 2015a; McClelland et al. 2009; Young-Lin et al. 2013; Zaki et al. 2014).

Bisher bestand die Annahme, dass bei Patienten mit Glutarazidurie Typ I ausschließlich neurologische Symptome auftreten. Allerdings berichten jüngste Untersuchungen über ein gehäuftes Auftreten von chronischen Nierenfunktionsstörungen bei erwachsenen Patienten als neue klinische Manifestation (Kölker et al. 2015b), die sich auch im Tiermodell der Erkrankung wiederfindet (Thies et al. 2013).

Während der letzten drei Jahrzehnte wurde erfolgreich eine Behandlung etabliert und kontinuierlich optimiert. In Analogie zu anderen Organoazidurien wird eine kombinierte Basisbehandlung bestehend aus einer lysinarmen Diät, einer Supplementation mit L-Carnitin und einer intensivierten Notfalltherapie bei Infektionskrankheiten, fieberhaften Impfreaktionen und im Rahmen des perioperativen Managements durchgeführt. Diese Behandlungsstrategie hat das Auftreten der dystonen Bewegungsstörung reduziert und die Morbidität und Mortalität früh diagnostizierter und behandelter Kinder gesenkt (Boy et al. 2013; Couce et al. 2013; Gokmen-Ozel et al. 2012; Heringer et al. 2010; Kölker et al. 2006,2007,2012; Lee et al. 2013; Monavari and Naughten 2000; Mushimoto et al. 2011; Radha Rama Devi et al. 2016; Strauss et al. 2003,2011; Viau et al. 2012).

Eine frühzeitige klinische 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 vielen Ländern, u. a. Deutschland, Österreich, Schweiz, Dänemark, Großbritannien, Portugal, Spanien, Australien, Kanada, Katar, Japan, Taiwan, USA, zu den Zielkrankheiten des Neugeborenen Screenings (Loeber et al. 2012).

Diagnostik

1. Differentialdiagnosen

Die Glutarazidurie Typ I ist eine angeborene, autosomal-rezessiv vererbte Defizienz des mitochondrialen Enzyms Glutaryl-CoA-Dehydrogenase und wird durch krankheitsauslösende Mutationen auf beiden Exemplaren des *GCDH*-Gens auf Chromosom 19p13.2 verursacht. Die Krankheit wird durch den Nachweis einer signifikant verminderten Enzymaktivität der Glutaryl-CoA-Dehydrogenase und/oder den Nachweis eines krankheitsrelevanten Genotyps bestätigt. Alle anderen Zeichen, Symptome oder laborchemischen Veränderungen, die bei Patienten nachgewiesen werden können, sind lediglich hin- und nicht beweisend. Diese unspezifischen, differentialdiagnostisch relevanten Auffälligkeiten umfassen u.a. Makrocephalie, Encephalopathie, Basalganglienläsion, Dystonie und Chorea, subdurale und retinale Blutungen, erhöhte Konzentrationen von GA und 3-OH-GA in Urin (**Anhang 1**), Blut und Liquor sowie von Glutarylcarnitin in Plasma und Trockenblut.

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 Schädigungen (z. B. *Mycoplasma pneumoniae*-Infektionen), infantile Zerebralparese, Schütteltrauma, multipler Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (MAD; Synonym: Glutarazidurie Typ II), Glutarazidurie Typ III, schwere Ketose, kurzkettiger 3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase (SCHAD)-Mangel und Pseudoglutarylcarnitinämie (bei mittelkettigem Acyl-CoA-Dehydrogenase (MCAD)-Mangel).

	Empfehlung 1
Empfehlungsgrad A (starke Empfehlung)	Bei Verdacht auf Glutarazidurie Typ I sollen Diagnosestellung bzw. differenzialdiagnostische Abklärung, Festlegung von Therapieplänen sowie die Aufklärung und Schulung von Patienten und deren Familien primär in einem Zentrum für angeborene Stoffwechselerkrankungen erfolgen. Erfolgt die Diagnosestellung außerhalb eines Zentrums für angeborene Stoffwechselerkrankungen, soll der Patient für alle weiteren Maßnahmen umgehend an ein solches überwiesen werden
Evidenzgrad	Nur eine verfügbare Studie (Heringer et al. 2010) des SIGN-Levels 2++, die den eindeutigen positiven Effekt der Betreuung der Patienten in einem Stoffwechszentrum nachweisen konnte. Darüberhinaus ist der Inhalt der Empfehlung bislang nicht systematisch untersucht worden, entspricht aber einheitlich der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe.
Klinische Relevanz	Hoch.
	Für die ausführliche Darstellung der Literatur sowie tabellarische Darstellung der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie Vergabe des Empfehlungsgrades siehe <i>Leitlinienreport</i> (S.9).

2. Neugeborenencreening

Die Durchführung des Neugeborenencreenings in Deutschland wird durch eine Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses geregelt (siehe <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/anlage/32>) und ist deshalb nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

Zielkrankheit des Neugeborenencreenings. Expertengremien kamen unter der Berücksichtigung von Screening-relevanten Kriterien zu dem Ergebnis, dass die Glutarazidurie Typ I als Zielkrankheit für das erweiterte Neugeborenencreenings, welches spätestens seit 2005 flächendeckend in Deutschland durchgeführt wird, zu empfehlen sei (Thomason et al. 1998; Watson et al. 2006).

Ziel. Diagnosestellung und Behandlungsbeginn während der Neonatalzeit erhöhen die Wahrscheinlichkeit für asymptomatische Verläufe (Couce et al. 2013; Heringer et al. 2010; Hoffmann et al. 1996; Kölker et al 2006, 2007; Lee et al. 2013; Naughten et al. 2004; Strauss et al. 2003,2007,2011; Viau et al. 2012). Das Hauptziel des

Neugeborenen Screenings ist somit die Risikoreduktion für das Auftreten neurologischer Symptome infolge irreversibler Schädigungen des ZNS, insbesondere des Striatums.

MS/MS. Der diagnostische Test ist der Nachweis von C5DC im Trockenblut. Einige Labore verwenden zur Verbesserung der Trennschärfe zudem C5DC/C_x-Ratios als sekundäre Parameter (Lindner et al. 2006). Die Messung von C5DC mittels Tandem-Massenspektrometrie (MS/MS) wurde in der Vergangenheit als einfacher Massenscan durchgeführt. Mit der Einrichtung eines sog. *Multiple Reaction Monitoring* (MRM) Experiments im Messmodus der Tandem-MS konnte die Sensitivität erhöht und die Rate falsch-positiver Resultate gesenkt werden (Screeningreport der *Deutschen Gesellschaft für Neugeborenen Screening*, 2004-2013).

Cut-off. Ein C5DC-Messwert oberhalb eines definierten Cut-offs gilt als positives Screeningergebnis. Der Cut-off wird von jedem Labor eigenständig ermittelt.

Diagnostische Fallstricke. Nicht alle Patienten können derzeit mit dieser Methode zuverlässig identifiziert werden, insbesondere nicht 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), d.h. ein negatives Screeningergebnis schließt die Erkrankung nicht zwingend aus. Mittlerweile wurden neue Messmethoden zur verbesserten Detektion von *Low Excretors* beschrieben (Estrella et al. 2014; Moore et al. 2012).

Differentialdiagnosen einer erhöhten C5DC-Konzentration 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 (s.u.) sowie Pseudoglutarilcarnitinämie bei mittellangkettigem Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (Napolitano et al. 2004).

Maternale Glutarazidurie Typ I. Es liegen mehrere Fallberichte vor, bei denen die Diagnosestellung einer maternalen Glutarazidurie Typ I über eine erniedrigte Konzentration von freiem Carnitin (C0) bzw. ein erhöhtes C5DC im Neugeborenen Screening eines Kindes dieser Mütter erfolgte. Die biochemischen Parameter normalisierten sich bei diesen Kindern im Verlauf einiger Wochen wieder und die initiale Verdachtsdiagnose konnte nicht bestätigt werden (Crombez et al. 2008; Garcia et al. 2008; Vilarinho et al. 2010).

Statement 1: Eine maternale Glutarazidurie Typ I sollte differentialdiagnostisch sowohl bei erniedrigtem C0 als auch erhöhtem C5DC im Neugeborenen Screening in Betracht gezogen werden, wenn die Konfirmationsdiagnostik beim Kind negativ ist und keine plausible Erklärung für das initial positive Screeningergebnis gefunden werden kann.

3. Bestätigung eines positiven Screeningergebnisses

Ein positives Screeningergebnis sollte neben der Kontrolle im gleichen Probenmaterial (und vorzugsweise im gleichen Labor) 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 in Urin und Blut ist die Diagnose einer Glutarazidurie Typ I unwahrscheinlich, aber nicht ausgeschlossen (Cave! Patienten mit *Low Excretor*-Phänotyp können in ausgeglichener Stoffwechsellaage eine Konzentration von 3-OH-GA im Referenzbereich aufweisen). Der Nachweis einer erhöhten 3-OH-GA-Konzentration (häufig zusammen mit einer erhöhten GA-Konzentration) erhärtet hingegen den Verdacht.

Die spezifische Therapie sollte bei begründetem biochemischem Verdacht sofort eingeleitet werden, d.h. noch bevor das Ergebnis der anschließenden, molekulargenetischen Untersuchung des *GCDH*-Gens oder der Enzymaktivität die Diagnose sichert (**Abb. 1**).

Der Nachweis eines gesichert oder wahrscheinlich krankheitsrelevanten Genotyps bestätigt die Diagnose. Für verschiedene Mutationen wurde eine Assoziation zwischen Genotyp, enzymatischer Restaktivität und biochemischem Phänotyp nachgewiesen, jedoch korreliert keiner dieser Parameter mit dem klinischen Phänotyp (Christensen et al. 2004; Goodman et al. 1998; Kölker et al. 2006). Folglich sollen alle Patienten dieselbe Therapie erhalten.

Bei einem Fallbericht wurde ein auffälliger Befund im Neugeborenen Screening auf eine spezielle *GCDH*-Variante mit dominant-negativem Effekt zurückgeführt. Die drei Träger dieser Variante in der Familie zeigten jeweils eine enzymatische Restaktivität von 10-20% (deutlich niedriger als andere heterozygote Anlageträger)

und keine klinischen oder neuroradiologischen Auffälligkeiten (Bross et al. 2012). Es ist derzeit unklar, ob bei Trägern dieser *GCDH*-Variante eine Therapie indiziert ist. Grundsätzlich gilt weiterhin, dass ein heterozygoter Überträgerstatus keine Krankheitsrelevanz hat.

Bei Nachweis nur einer (oder keiner) bekannten Mutation ist bei ansonsten typischen Befunden anzunehmen, dass eine durch die üblichen Analyseverfahren nicht erfasste Mutation vorliegt. In diesem Fall sollte zusätzlich eine *GCDH*-Enzymanalyse in Leukozyten oder Fibroblasten durchgeführt werden. Eine signifikant erniedrigte Enzymaktivität bestätigt die Diagnose, wohingegen eine normale (bzw. im Bereich der Heterozygotie liegende) *GCDH*-Aktivität die 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 krankheitsauslösenden Mutationen innerhalb einer Familie ist zudem bedeutsam für die Pränataldiagnostik bei zukünftigen Schwangerschaften und für die genetische Beratung der Eltern. In Abhängigkeit von lokalen diagnostischen Erfahrungen und Verfügbarkeiten kann auch zuerst die *GCDH*-Enzymanalytik durchgeführt werden.

Empfehlung 2	
Empfehlungsgrad A (starke Empfehlung)	Für die Bestätigung eines positiven Screeningbefundes soll eine spezifische Konfirmationsdiagnostik durchgeführt werden. Hierzu gehören die quantitative Bestimmung Konzentrationen von 3-Hydroxyglutarsäure und Glutarsäure im Urin oder im Blut, die Mutationsanalytik des <i>GCDH</i> -Gens und/oder die <i>GCDH</i> -Enzymanalytik.
Evidenzgrad	Mäßig (SIGN Level 2+ bis 3). Die Konsistenz der Evidenz ist hoch.
Klinische Relevanz	Hoch.
	Für die ausführliche Darstellung der Literatur sowie tabellarische Darstellung der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie Vergabe des Empfehlungsgrades siehe <i>Leitlinienreport</i> (S.9/10).

Siehe auch AWMF-Leitlinie „**Konfirmationsdiagnostik bei Verdacht auf angeborene Stoffwechselerkrankungen aus dem Neugeborenencreening**“, AWMF-Register-Nr. 027/021 (*Gültigkeitsdauer abgelaufen, aktuell Revision geplant*) sowie AWMF-Leitlinie **Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien**, AWMF-Register-Nr. 024/012.

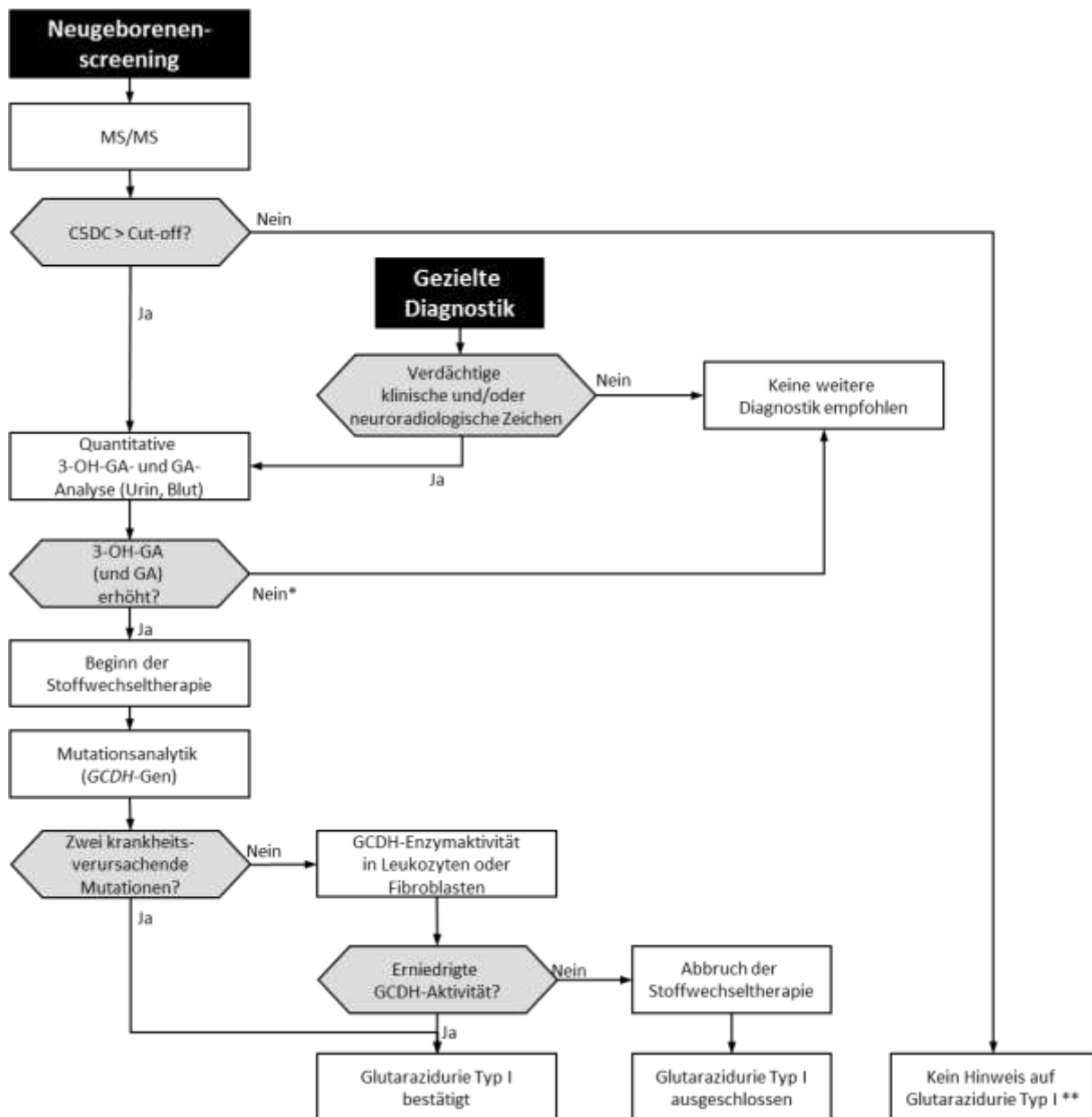


Abb. 1. Diagnostischer Algorithmus

Das **Neugeborenen-screening** wird mittels MS/MS-Analytik im Trockenblut durchgeführt. Leitmetabolit ist hierbei C5DC. Für die **Konfirmationsdiagnostik** wird die quantitative Bestimmung von 3-OH-GA und GA im Urin verwendet; die Diagnosesicherung erfolgt mittels Mutationsanalytik des *GCDH*-Gens und/oder GCDH-Enzymanalytik. Die gezielte Diagnostik bei Patienten mit suggestiver klinischer Präsentation beginnt mit der quantitativen Bestimmung der Konzentrationen von GA und 3-OH-GA im Urin oder Blut und wird anschließend analog zur geschilderten Konfirmationsdiagnostik durchgeführt.

* *Low Excretor*-Patienten können eine (intermittierend) normwertige 3-OH-GA-Konzentration im Urin oder Blut aufweisen. Bei dringendem klinischem Verdacht sollte daher auch bei unauffälliger 3-OH-GA-Konzentration (Urin, Blut) individuell erwogen werden, mit dem diagnostischen Prozess fortzufahren.

** Falls Patienten aus dieser Gruppe suggestive klinische Symptome entwickeln sollten, erfolgt eine weiterführende Abklärung analog zur gezielten Diagnostik.

4. Gezielte Diagnostik bei klinischem Verdacht auf Glutarazidurie Typ I

Die gezielte Diagnostik bei klinischem Verdacht sollte dann durchgeführt werden, wenn bei Kindern und Erwachsenen suggestive neurologische Symptome und/oder neuroradiologische Befunde, vorliegen oder das α

priori-Risiko für eine Glutarazidurie Typ I erhöht ist (z.B. aufgrund eines Indexpatienten in der Familie oder einer bestimmten ethnische Zugehörigkeit).

Mit der Einführung des erweiterten Neugeborenencreenings hat die gezielte Diagnostik an Bedeutung verloren. Relevant ist sie jedoch weiterhin für Patienten, die vor der Einführung des erweiterten Neugeborenencreening oder in Ländern ohne (erweitertes) Neugeborenencreening geboren wurden oder die vom Neugeborenencreening nicht identifiziert wurden. Auch ein unauffälliges Neugeborenencreening schließt eine Glutarazidurie Typ I nicht aus (*Low excretor*-Verlaufsform). Die gezielte Diagnostik sollte bei begründetem klinischem Verdacht auf Glutarazidurie Typ I daher auch bei diesen Patienten durchgeführt werden.

Suggestive neurologische Zeichen, die stets eine gezielte Diagnostik nach sich ziehen sollten, umfassen insbesondere neu auftretende neurologische Symptome (im Rahmen von fieberhaften Infektionen oder anderen katabolen Stoffwechselsituationen), wie z.B. akut auftretende oder sich über Wochen oder wenige Monate hinweg entwickelnde Bewegungsstörungen (Dystonie, Chorea etc.), eine (rumpfbetonte) Muskelhypotonie oder eine Dysarthrie (Badve et al. 2015; Fraidakis et al. 2015; Gupta et al. 2015; Kamate et al. 2012; Kölker et al. 2015a,b; Ma et al. 2013; Wang et al. 2014; Zaki et al. 2014). Patienten mit *late onset*-Verlaufsform, zu denen bisher nur Einzelfallberichte vorliegen, können sich primär mit Demenz, Gangataxie, Epilepsie, Ruhetremor (Hand), Kopfschmerzen, Inkontinenz oder Polyneuropathie präsentieren (Herskovitz et al. 2013; Kulkens et al. 2005; Pierson et al. 2015).

Neuroradiologische Veränderungen zeigen sich in der Regel bei allen Patienten (Brismar and Ozand 1995; Doraiswamy et al. 2015; Garbade et al. 2014; Harting et al. 2009; Mohammad et al. 2015; Strauss et al. 2007; Singh et al. 2011; Vester et al. 2015). Typische neuroradiologische Zeichen sind in **Anhang 2** zusammengefasst.

Methoden. Für die gezielte Diagnostik werden dieselben Tests wie für die Bestätigung eines positiven Neugeborenencreeningergebnisses (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 Neugeborenencreening – für die gezielte Diagnostik von untergeordneter Bedeutung. Die C5DC-Bestimmung im Urin ist eine alternative, allerdings wenig verfügbare Methode (Tortorelli et al. 2005) mit geringerer Sensitivität als die quantitative GC/MS-Analytik von 3-OH-GA im Urin (Al-Dirbashi et al. 2010). *In vivo*-Belastungstests mit Lysin oder prolongiertes Fasten sind potenziell gefährdend und obsolet. Die zusätzliche Verwendung von *in vitro*-Belastungstests erhöht nicht die diagnostische Sensitivität (Schulze-Bergkamen et al. 2005).

Empfehlung 3	
Empfehlungsgrad A (starke Empfehlung)	Bei klinisch, neuroradiologisch oder biochemisch begründetem Verdacht soll eine gezielte Diagnostik durchgeführt werden. Hierzu gehören die quantitative Bestimmung der Konzentrationen von 3-Hydroxyglutarsäure und Glutarsäure im Urin oder im Blut, die Mutationsanalytik des <i>GCDH</i> -Gens und/oder die <i>GCDH</i> -Enzymanalytik.
Evidenzgrad	Mäßig (SIGN Level 2+ bis 4). Die Konsistenz der Evidenz ist hoch.
Klinische Relevanz	Hoch.
	Für die ausführliche Darstellung der Literatur sowie tabellarische Darstellung der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie Vergabe des Empfehlungsgrades siehe <i>Leitlinienreport</i> (S.11/12).

Die Diagnose kann in Einzelfällen auch primär über eine molekulargenetische Untersuchung *ohne* vorherige biochemische Analyse erfolgen (Marti-Masso et al. 2012). Es ist anzunehmen, dass dieser Ansatz durch die zunehmende Verwendung genomweiter massiv-paralleler Sequenzierverfahren eine wachsende Bedeutung erhalten wird.

Subdurale Blutungen. Subdurale Blutungen/-hämatome (SDH) und Hygrome können bei Patienten mit Glutarazidurie Typ I in jedem Alter auftreten, zeigen aber eine Häufung im späten Säuglingsalter zeitlich parallel zur maximalen Ausprägung der Makrozephalie (Brismar und Ozand 1995; Carman et al. 2012; Hartley et al. 2000; Köhler und Hoffmann 1998; Twomey et al. 2003; Vester et al. 2015; Woelfle et al. 1996). Die genaue Häufigkeit subduraler Blutungen/Hygrome ist unbekannt, da betroffene Patienten klinisch unauffällig bleiben. Verwechslungen mit einem Schütteltrauma wurden beschrieben (Hartley et al. 1998; Morris et al. 1999; Vester

et al. 2015). Bitemporale – nicht jedoch unilaterale – Arachnoidalzysten wurden bei einigen Patienten beschrieben und können auf eine Glutarazidurie Typ I hinweisen (Hald et al. 1991; Jamjoom et al. 1995; Martinez-Lage et al. 1994; Lüchterath et al. 2000). In einer kürzlich veröffentlichten Übersichtsarbeit erfolgte bei 16 von 20 Patienten die Diagnosestellung im Rahmen der gezielten Diagnostik nach Auftreten eines subduralen Hämatoms. In fast allen Fällen lagen allerdings zusätzlich weitere typische neuroradiologische Veränderungen vor, die den Verdacht auf die Glutarazidurie Typ I lenkten (Vester et al. 2015).

Empfehlung 4	
Empfehlungsgrad A (starke Empfehlung)	Bei Kindern mit subduralen Blutungen/Hygromen (inkl. bei Verdacht auf Schütteltrauma) oder V.a. bitemporale Arachnoidalzysten soll differentialdiagnostisch eine Glutarazidurie Typ I gemäß dem Algorithmus der gezielten Diagnostik (siehe Abb. 1) abgeklärt werden.
Evidenzgrad	Mäßig (SIGN Level 2+ bis 4). Die Konsistenz der Evidenz ist mäßig.
Klinische Relevanz	Hoch.
	Für die ausführliche Darstellung der Literatur sowie tabellarische Darstellung der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie Vergabe des Empfehlungsgrades siehe <i>Leitlinienreport</i> (S.12/13).

Statement 2: Subdurale Blutungen/Hygrome treten meist in Verbindung mit weiteren typischen neuroradiologischen Veränderungen (z.B. temporale Hypoplasie, erweiterte äußere Liquorräume; siehe **Anhang 2**) auf. *Isoliert* vorliegende subdurale Blutungen/Hygrome sind *per se* nicht hochverdächtig auf eine Glutarazidurie Typ I, so dass eine Abklärung gemäß dem Algorithmus der gezielten Diagnostik in diesem Fall nicht indiziert ist.

Metabolische Basistherapie

1. Beginn der Basistherapie

Mit der Basistherapie sollte begonnen werden, sobald sich im diagnostischen Prozess ein ausreichend starker Verdacht auf Glutarazidurie Typ I ergibt (**Abb. 1**). Dies ist durch den Nachweis einer erhöhten 3-OH-GA-Konzentration im Urin gegeben. Die Einleitung und Verlaufsevaluation der Therapie sowie die Schulung der Patienten bzw. deren Eltern erfordern 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 Stoffwechszentrum – u.a. bestehend aus Experten für angeborene Stoffwechselerkrankungen, Diätassistentinnen, geschulten Pflegekräften, Physio- und Ergotherapeuten sowie PsychologInnen – zu empfehlen. Eine frühzeitige sozialrechtliche Beratung ist von besonderer Bedeutung bei der interdisziplinären Schulung und Aufklärung der Familien.

Die Langzeitbetreuung der Patienten in einem Stoffwechszentrum erhöht signifikant die Wahrscheinlichkeit für einen asymptomatischen Verlauf (Heringer et al. 2010).

Empfehlung 5	
Empfehlungsgrad A (starke Empfehlung)	Die spezifische Therapie soll durch ein interdisziplinäres Team in einem spezialisierten Stoffwechszentrum eingeleitet und regelmäßig evaluiert werden.
Evidenzgrad	Hoch bis mäßig (SIGN Level 2++ bis 4). Die Konsistenz der Evidenz ist mäßig.
Klinische Relevanz	Hoch.
	Für die ausführliche Darstellung der Literatur sowie tabellarische Darstellung der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie Vergabe des Empfehlungsgrades siehe <i>Leitlinienreport</i> (S.13/14).

2. Wirksamkeit der Basistherapie

Der Krankheitsverlauf bei Patienten, die erst nach dem Auftreten irreversibler neurologischer Symptome diagnostiziert wurden, ist zumeist ungünstig und durch die Therapie kaum mehr zu beeinflussen (Busquets et al. 2000; Bjugstad et al. 2000; Hoffmann et al. 1996; Kamate et al. 2012; Kyllerman et al. 2004; Kölker et al. 2006; Wang et al. 2014), auch wenn in Einzelfällen über ein partielles Ansprechen berichtet wurde (Badve et al. 2015; Fridakis et al. 2015; Ma et al. 2013).

Dagegen kann das Auftreten dieser Symptome bei der Mehrzahl der Patienten verhindert werden, wenn bereits in der Neonatalzeit die Diagnose gestellt und die Basistherapie eingeleitet wird (Afroze and Yunus 2014; Boy et al. 2013; Couce et al. 2013; Gokmen-Ozel et al. 2012; Heringer et al. 2010; Kölker et al. 2006,2007,2012; Lee et al. 2013; Naughten et al. 2004; Radha Rama Devi et al. 2016; Strauss et al. 2003,2007,2011; Viau et al. 2012). Die Therapie besteht aus einer Kombination aus lysinarter Diät, Carnitinsupplementation und intensivierter Notfalltherapie (insbesondere bei Infektionskrankheiten). Die lysinarme Diät ist sicher und gewährleistet eine altersgerechte anthropometrische Entwicklung während der ersten sechs Lebensjahre (Boy et al. 2013). Patienten, die sowohl eine Leitlinien-konforme Basis- als auch Notfalltherapie erhielten, entwickeln am seltensten von allen Patienten (5%) eine Dystonie. Abweichungen von der Basistherapie führen dagegen 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 auf dem geschätzten altersabhängigen Mindestbedarf eines heranwachsenden Kinds basieren, wurden durch nationale und internationale Fachgesellschaften entwickelt. 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 zugrundeliegenden Referenzproteinen

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 (2015). Diese werden deshalb als Grundlage der Leitlinienempfehlungen verwendet. Sie wurden zudem in mehreren klinischen Studien angewendet, die zu einem positiven Behandlungsergebnis führten (Boy et al. 2013; Heringer et al. 2010; Kölker et al. 2007,2012).

Die altersabhängigen Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr gesunder Kinder der D-A-CH (2015) sowie der WHO/FAO/UNU (2007) sind für die Protein- und Energiezufuhr bis auf minimale Unterschiede in den ersten Lebensmonaten identisch. Dystone Patienten haben ggf. einen von den Ernährungsempfehlungen abweichenden (höheren) Bedarf an Nährstoffen und Energiesubstraten (Boy et al. 2013; Müller und Kölker 2004; Yannicelli et al. 1994). Deshalb sollte die Diät an den individuellen Bedarf des Patienten angepasst werden (siehe Abschnitt **Patienten mit dystoner Bewegungsstörung**).

Prinzip der lysinarmen Diät (bis zum 6. Lebensjahr). Das Hauptziel der Diät ist die Reduktion der täglichen Lysin Zufuhr bei gleichzeitig adäquater Versorgung mit allen essentiellen Nährstoffen und Mikronährstoffen. Lysin ist quantitativ der hauptsächliche Vorläufer für die potenziell neurotoxischen Abbauprodukte Glutaryl-CoA, GA und 3-OH-GA. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass die zerebralen Konzentrationen von GA und 3-OH-GA proportional zum Lysingehalt der Nahrung moduliert werden können (Sauer et al. 2011; Zinannti et al. 2006). Für Menschen liegen keine vergleichbaren Daten vor, da diese Metaboliten bislang ausschließlich mittels invasiver Methoden im Gehirngewebe nachgewiesen werden konnten. Kürzlich wurde jedoch eine ¹H-MRS-Methode etabliert, die eine nicht-invasive Quantifizierung von GA und 3-OH-GA im Hirngewebe erlaubt (Harting et al. 2015). Die Bedeutung dieser neuen Methode für die Therapieadjustierung ist jedoch aktuell noch unklar.

Durch Einschränkung der täglichen Proteinzufuhr wird auch die tägliche Lysin Zufuhr reduziert. Dieser Ansatz ist zwar pragmatisch aber nicht wirklich präzise, da meist zwar aktuelle Analysen des Proteingehalts, in manchen Ländern aber keine Angaben zum Lysingehalt in Nahrungsmitteln vorliegen. Eine *direkte* Berechnung des Lysingehalts (anstelle des Proteingehalts) in der Nahrung ist nach Möglichkeit vorzuziehen, da sich hierdurch die Lysin Zufuhr präziser und im langfristigen Verlauf mit einer geringeren Variabilität steuern lässt (Müller und Kölker 2004; Yannicelli et al. 1998). Es ist hierbei zu beachten, dass sich der Lysingehalt natürlicher Nahrungsmittel erheblich unterscheidet, z.B. 2-4% in Getreide und 9% in Fisch (**Anhang 4**). Die direkte Berechnung der Lysin Zufuhr als Grundlage der lysinarmen Diät wurde in zahlreichen klinischen Studien angewendet. Die untersuchten Patienten erhielten zudem spezielle lysinfreie, tryptophanreduzierte Aminosäuremischungen, die mit Mineralien und Mikronährstoffen angereichert waren. Diese Ernährungstherapie (lysinarme Diät mit Supplementierung einer Aminosäuremischung) zeigte einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf (Boy et al. 2013; Heringer et al. 2010; Kölker et al. 2006; 2007,2012; Lee et al. 2013; Strauss et al. 2011; Viau et al. 2012). Demgegenüber konnte ein positiver Effekt der Diät bei Patientengruppen, die eine Berechnung der Proteinzufuhr anstelle der Lysin Zufuhr durchführten und keine lysinfreie, tryptophanreduzierte Aminosäuremischung erhielten, nicht belegt werden (Boneh et al. 2008; Kölker et al. 2006; Strauss et al. 2007).

Ernährung nach dem 6. Lebensjahr. Der Langzeitverlauf der Patienten ist ungewiß. Neben der akuten encephalopathischen Krise gibt es zunehmend Hinweise auf variante Verlaufsformen (*insidious onset*- und *late onset*), 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; Pierson et al. 2015; Strauss et al. 2007). Während sich die Veränderungen in der *insidious onset*-Gruppe auf dasselbe Zeitfenster wie bei Patienten mit akuter encephalopathischer Krise beschränken, treten in der *late onset*-Gruppe erste Symptome erst bei Jugendlichen oder Erwachsenen auf. Obwohl der Nutzen einer lysinarmen 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: <http://www.fke-do.de/index.php> zu empfehlen.

Zur Vorbeugung von Wachstumsstörungen bzw. einer Malnutrition sollte der Übergang zwischen lysinarmen Diät und proteinkontrollierter Ernährung ab dem 7. Lebensjahr und in der darauffolgenden Zeit von einer engmaschigen Ernährungsberatung begleitet werden. Auch langfristig ist eine begleitende Ernährungsberatung notwendig.

Empfehlung 6	
Empfehlungsgrad A (starke Empfehlung)	Eine lysinarme Diät soll bis zum 6. Lebensjahr durchgeführt werden. Für die Aminosäuresupplementation sollen lysinfreie, tryptophanreduzierte Aminosäuremischungen eingesetzt werden.
Evidenzgrad	Hoch bis mäßig (SIGN Level 2++ bis 4). Die Konsistenz der Evidenz ist hoch.
Klinische Relevanz	Hoch.
	Für die ausführliche Darstellung der Literatur sowie tabellarische Darstellung der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie Vergabe des Empfehlungsgrades siehe <i>Leitlinienreport</i> (S.14/15).

Empfehlung 7	
Empfehlungsgrad B (Empfehlung)	Nach dem 6. Lebensjahr sollte eine altersadaptierte, proteinkontrollierte Ernährung, die sich an den Mindestzufuhrempfehlungen orientiert, durchgeführt werden. Die Übergangsphase sollte durch eine spezifische Diätberatung begleitet und unterstützt werden
Evidenzgrad	Mäßig (SIGN Level 2+ bis 4). Die Konsistenz der Evidenz ist hoch.
Klinische Relevanz	Hoch.
	Für die ausführliche Darstellung der Literatur sowie tabellarische Darstellung der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie Vergabe des Empfehlungsgrades siehe <i>Leitlinienreport</i> (S.15/16).

Säuglingsernährung. Die Ernährung mit Frauenmilch ist physiologisch und hat einen belegbaren Vorteil für Säuglinge (Dewey et al. 1995). 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 lysinfreier, tryptophanreduzierter Formulanahrung vor dem anschließenden Stillen – in Analogie zur Phenylketonurie (Francis und Smith 1981). Dieses Verfahren führt zu einem guten Behandlungsergebnis (Boy et al. 2013; Heringer et al. 2010; Kölker et al. 2007,2012). Für alternative Verfahren wie der Gabe der Formulanahrung nach dem Stillen (van Rijn et al. 2003) bestehen noch keine ausreichenden Erfahrungen. Da der Lysingehalt der Frauenmilch bekannt ist (86 mg/100 ml, Souci et al. 2008), 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, deren Lysingehalt ebenfalls bekannt ist, berechnet werden.

Kinder mit Fütterungsproblemen. Diese Kinder benötigen eine engmaschige diätetische Betreuung. Auch der Einsatz von Sondennahrung (via nasogastraler Sonde oder perkutaner Gastro- oder Jejunostomie) kann erforderlich sein. Bei gastroösophagealem Reflux ist die Anlage einer Jejunostomie oder einer Funduplicatio zu erwägen.

Patienten mit dystoner Bewegungsstörung. Dystone Patienten haben üblicherweise einen deutlich höheren Energiebedarf, auch dann, wenn sie sich überwiegend im Bett oder im Rollstuhl befinden. Bei ausgeprägter Bewegungsstörung oder im Status dystonicus kann auch unter tonusreduzierender Medikation mit mehreren Medikamenten der Kalorienbedarf erheblich gesteigert sein (*persönliche Mitteilung*, B. Assmann, ZKJM Heidelberg). Da die Entstehung kataboler Stoffwechselsituationen unbedingt vermieden werden sollte, ist insbesondere bei dystonen Patienten eine engmaschige diätetische Supervision notwendig, damit die Energiezufuhr angepasst und eine kontinuierliche anabole Stoffwechselsituation gewährleistet wird. Kinder mit dystoner Bewegungsstörung weisen zudem aufgrund der häufig ebenfalls bestehenden Schluckstörung (orofaziale Dyskinesie) ein erhöhtes Risiko für Ernährungs-, Gedeih- und Wachstumsstörungen sowie Aspirationen auf (Boy et al. 2013; Kölker et al. 2007; Müller und Kölker 2004; Yannicelli et al. 1994).

Schulung. Der Erfolg der Diätbehandlung (und der gesamten Therapie, siehe Heringer et al. 2010 und Empfehlung #5) hängt ganz wesentlich von der ausreichenden Information und Schulung von Eltern und Patienten ab. Die Schulung sollte in regelmäßigen Abständen wiederholt und ergänzt werden.

Arginin. Arginin ist eine bedingt essentielle Aminosäure, die im Gegensatz zu Lysin im Körper selbst gebildet wird. Arginin wird aus Citrullin durch die zytosolischen Enzyme Argininosuccinatsynthetase und -lyase synthetisiert. Neben der endogenen Synthese ist auch die exogene Zufuhr von Bedeutung, wobei nur ca. 40% des über die Nahrung zugeführten Arginins über den Darm aufgenommen werden (Castillo et al. 1993). Der Arginingehalt in natürlichem Protein unterliegt ähnlich wie Lysin starken Schwankungen. Die Argininzufuhr bei Patienten mit Glutarazidurie Typ I wird v.a. durch den Arginingehalt in den verwendeten Aminosäuremischungen determiniert. Empfehlungen für eine optimale Argininzufuhr existieren allerdings weder für gesunde Kinder noch für Patienten mit Glutarazidurie Typ I.

Theoretisch kann der kompetitive Mechanismus von Arginin und Lysin am CAT1-Transporter der Blut-Hirn-Schranke für die Diätbehandlung ausgenutzt werden. Diese Form der Diät wird auch als *komplementäre* Diät bezeichnet (Kölker et al. 2012; Strauss et al. 2011). Im Mausmodell führte jedoch erst eine hochdosierte orale Supplementierung von Arginin zusätzlich zur lysinarmen Diät zu einem additiven Konzentrationsabfall neurotoxischer Substanzen (Sauer et al. 2011). Kontrollierte klinische Studien zu dieser Fragestellung liegen nicht vor.

Der Arginingehalt der in Deutschland kommerziell erhältlichen lysinfreien, tryptophanreduzierten Aminosäuremischungen weist bei den im ersten Lebensjahr verwendeten Präparaten Unterschiede auf. Jenseits des ersten Lebensjahres ist der Arginingehalt der dann verwendeten Aminosäuremischungen weitgehend identisch. Bei 34 Patienten, die während des ersten Lebensjahres unterschiedliche Aminosäuremischungen und damit eine unterschiedlich hohe Argininzufuhr erhielten, wurden keine Unterschiede in der motorischen Entwicklung und dem Auftreten einer Bewegungsstörung nachgewiesen (Kölker et al. 2012). Hingegen zeigten mehrere Studien, bei denen Patienten im Rahmen einer lysinarmen Therapie eine Supplementation mit lysinfreien, tryptophanreduzierten und argininangereicherten Aminosäuremischungen erhielten, einen positiven Effekt der Ernährungstherapie auf die neurologische Entwicklung (Boy et al. 2013; Heringer et al. 2010; Kölker et al. 2006,2007,2012). Somit könnte die Argininzufuhr partiell zur Gesamtwirkung der Ernährungstherapie beitragen. Für eine hochdosierte Argininsupplementierung, die über die Gabe mittels Aminosäuremischungen hinausgeht, besteht keine Evidenz.

Statement 3: Es gibt derzeit keine Evidenz für den Nutzen einer zusätzlichen, hochdosierten Supplementation von Arginin. Arginin sollte deshalb ausschließlich über natürliche Nahrungsmittel und Aminosäuremischungen zugeführt 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; Wang et al. 2014). Die Konjugation von Glutaryl-CoA mit 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 diagnostizierten Patienten (Couce et al. 2013; Heringer et al. 2010; Kölker et al. 2007; Lee et al. 2013; Strauss et al. 2003,2011; Viau et al. 2012) 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), obwohl es keine randomisierten, kontrollierten Studien gibt, die die günstige, selektive 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 Referenzbereich 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.

Eine experimentelle Studie berichtete von einer erhöhten Produktion des pro-atherogenen Trimethylamin-N-Oxid (TMAO) nach Zufuhr von Carnitin (in Form von rotem Fleisch sowie in synthetischer Form). Die TMAO-Produktion war hierbei umso höher, je höher der Fleischkonsum vor der Carnitinsupplementation war (und umgekehrt bei vegetarischer Ernährungsweise). Dieser Effekt wurde über eine unterschiedliche Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms erklärt (Koeth et al. 2013). Ob die Carnitinsupplementation bei Patienten mit Glutarazidurie Typ I zu einem erhöhten Atheroskleroserisiko führt, ist unbekannt. Eine vegetarische Ernährungsweise, wie bei Patienten mit Glutarazidurie Typ I üblich, stellt demgegenüber einen Schutzfaktor dar. Um die Relevanz eines möglicherweise erhöhten Risikos für Patienten beurteilen zu können, sind weitere Untersuchungen erforderlich. Nach aktueller Datenlage überwiegt der Nutzen einer Carnitinsupplementation eindeutig die möglichen unerwünschten Wirkungen dieser Intervention.

Empfehlung 8	
Empfehlungsgrad B (Empfehlung)	L-Carnitin sollte lebenslang supplementiert werden. Ziel ist eine Normalisierung des freien Carnitins im Plasma.
Evidenzgrad	Hoch bis mäßig (SIGN Level 2++ bis 4). Die Konsistenz der Evidenz ist mäßig.
Klinische Relevanz	Hoch.
	Für die ausführliche Darstellung der Literatur sowie tabellarische Darstellung der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie Vergabe des Empfehlungsgrades siehe <i>Leitlinienreport</i> (S.16/17).

Riboflavin. Obwohl eine Verbesserung einiger biochemischer Parameter unter Riboflavingabe beobachtet wurde (Brandt et al. 1979; Lipkin et al. 1988), gibt es keine 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, falls überhaupt vorhanden, 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 kann gastrointestinale Nebenwirkungen, insbesondere Übelkeit und Bauchschmerzen, induzieren.

Neuroprotektive Substanzen. Es gibt keinen Beleg dafür, dass in neuroprotektiver Absicht eingesetzte Medikamente – Antiepileptika (z. B. Phenobarbital, Topiramate, 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).

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

Tabelle 1. 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/kgKG/Tag	100	90	80-60	60-50	Kontrollierte Proteinzufuhr entsprechend Optimix-Empfehlungen ^d , Verwendung lysinarmer Nahrungsmittel bzw. Beachtung lysinreicher Nahrungsmittel
Synthetisches Protein aus ASM ^b	g/kgKG/Tag	1,3-0,8	1,0-0,8	0,8	0,8	
Energie ^c	kcal/kgKG/Tag	100-80	80	94-81	86-63	
Mikronährstoffe ^c	% Zufuhr-empfehlung /Tag	≥ 100	≥ 100	≥ 100	≥ 100	≥ 100
2. Medikamentöse Therapie						
L-Carnitin	mg/kgKG/Tag	100	100	100	100-50	50-30

ASM: Lysinfreie, tryptophanreduzierte Aminosäuremischungen (vorzugsweise supplementiert mit Mineralien und Mikronährstoffen).

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

^b Vorzugsweise sollten Aminosäuremischungen verwendet werden, die bereits mit Mineralien und Mikronährstoffen supplementiert sind. Die Gesamtmenge der Aminosäuremischung ist so ausgerichtet, dass die ‚safe levels‘ der Proteinzufuhr erreicht werden (siehe Dewey et al. 1996; D-A-CH 2015). Wahrscheinlich sind um etwa 10% geringere Gesamtmengen an Aminosäuremischung analog den neueren Empfehlungen zur Proteinzufuhr gesunder Kinder (WHO/FAO/UNU 2007) ausreichend; es liegen jedoch bisher nur begrenzte Erfahrungen für Patienten mit Glutarazidurie Typ I vor.

^c gemäß Empfehlungen der D-A-CH (2015).

^d Optimix®, Forschungsinstitut für Kinderernährung, Dortmund; URL: <http://www.fke-do.de/index.php>.

Die Behandlung sollte regelmäßig evaluiert und eine Anpassung der Behandlung vorgenommen werden, wenn ein normales Wachstum und Gedeihen nicht erreicht werden.

Notfalltherapie

Die Basistherapie (lysinarmer Diät, Carnitinsupplementation) allein bietet keinen ausreichenden Schutz vor dem Auftreten einer zerebralen Schädigung, wenn eine potenziell gefährliche Situation (z.B. Infektionskrankheiten, Impfreaktionen, perioperative Nüchternphasen) 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. Die Notfalltherapie hat sich in den letzten Jahren als fester Bestandteil der Kombinationstherapie etabliert (Couce et al. 2013; Heringer et al. 2010; Marigliano et al. 2013; Mushimoto et al. 2011; Lee et al. 2013; Pusti et al. 2014; Strauss et al. 2011; Viau et al. 2012).

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); ggf. i.v.-Fetzzufuhr
- **Akkumulation neurotoxischer Stoffwechselprodukte reduzieren:**
Reduktion/Stopp der natürlichen Proteinzufuhr für max. 24 (-48) h;
- **Verstärkung physiologischer Entgiftungsmechanismen und Prävention eines Carnitinmangels:**
Erhöhung der Carnitinzufuhr;
- **Herstellung eines ausgeglichenen Flüssigkeits- und Säure/Basen-Status:**
Rehydratation, ggf. Pufferung.

2. Management der Notfalltherapie

Vorbeugende Maßnahmen. Ein verzögerter Beginn der Notfalltherapie kann schwerwiegende gesundheitliche Konsequenzen haben. Mögliche Ursachen für eine Verzögerung sollten systematisch identifiziert und präventive Strategien entwickelt werden (**Anhang 5**).

Beginn der Notfalltherapie. 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. von Geburt bis einschl. 6. Lebensjahr) in Betracht gezogen werden. Alarmierende Symptome sind 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 für den Beginn einer intensivierten Notfalltherapie sollte aus präventiver Sicht großzügig gestellt werden (Heringer et al. 2010; Strauss et al. 2007).

	Empfehlung 9
Empfehlungsgrad A (starke Empfehlung)	Die Notfalltherapie soll ohne Verzögerung und in gebotener Intensität bei Infektionskrankheiten, Impfreaktionen oder im Rahmen des perioperativen Managements während der vulnerablen Phase für das Auftreten einer akuten encephalopathischen Krise (bis zum vollendeten 6. Lebensjahr) durchgeführt werden.
Evidenzgrad	Hoch bis mäßig (SIGN Level 2++ bis 3). Die Konsistenz der Evidenz ist hoch.
Klinische Relevanz	Sehr hoch.
	Für die ausführliche Darstellung der Literatur sowie tabellarische Darstellung der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie Vergabe des Empfehlungsgrades siehe <i>Leitlinienreport</i> (S.18/19).

3. Ambulante Notfalltherapie

Wenn das Kind trotz Infektionskrankheit oder fieberhafter Impfreaktion in einem guten Allgemeinzustand ist, seine Körpertemperatur unter 38,5 °C liegt, seine Nahrung toleriert und keine alarmierenden Symptome (z. B. Erbrechen, Durchfall, Vigilanzminderung, Irritabilität, muskuläre Hypotonie, Dystonie) zeigt, kann die Notfalltherapie probatorisch für einen eingeschränkten Zeitraum (bis zu 12 h) zu Hause durchgeführt werden. Während dieses Zeitraums sind betroffene Kinder alle 2 h bezüglich der Veränderungen von Bewusstseinslage, Fieber und Nahrungstoleranz von ihren Eltern (oder Pflegenden) kritisch zu beurteilen. Dies setzt geschulte Eltern und eine zuverlässige telefonische Notfallberatung durch das betreuende Stoffwechselzentrum voraus. Falls erforderlich, können geschulte Eltern 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 Notfalltherapie erfolgreich ist und keine alarmierenden Symptome auftreten, soll im Anschluss hieran die Zufuhr des natürlichen Proteins wieder stufenweise über 48 (-72) h bis zum Erreichen des diätetischen Normalplans gesteigert werden.

Tab. 2 fasst die Empfehlungen zur ambulanten Notfalltherapie zusammen.

Tabelle 2. Ambulante Notfalltherapie (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 h. Anschließend Steigerung der Eiweißzufuhr bis zum Erreichen des Normalplans innerhalb von 48 (-72) h.			
ASM	Bei Nahrungstoleranz erfolgt Fortführung entsprechend dem Normalplan (s. Tab. 1)			
C. Medikamentöse Therapie				
L-Carnitin	Verdopplung der Carnitinzufuhr (s. Tab. 1), z. B. 200 mg/kg KG/Tag p.o. bei Säuglingen			
Antipyretika	Wenn Körpertemperatur >38.5 °C: z. B. Ibuprofen (10-15 mg/kg KG pro ED p.o., 3-4 ED täglich)			

ASM: Lysinfreie, tryptophanreduzierte Aminosäuremischungen (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. *Die Angabe bezieht sich auf Volumenprozent, z.B. 100 g Maltodextrin in 1000 ml Wasser entsprechen einer 10%-igen Lösung.

4. Stationäre Notfalltherapie

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 und unverzüglich eine stationäre Notfalltherapie begonnen werden.

Tab. 3 fasst die Empfehlungen für das Vorgehen bei der stationären Notfalltherapie zusammen.

Tabelle 3. Stationäre Notfalltherapie (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 0,025-0,05 IE Insulin/kg KG/h i.v.; Anpassung der Infusionsrate an den Blutzucker (Ziel: Normoglykämie)	
B. Protein		
Natürliches Protein	Vorübergehender Stopp für max. 24 h. Anschließend Steigerung der Proteinzufuhr bis zum Erreichen des Normalplans innerhalb von 48 (-72) h.	
ASM	Bei Nahrungstoleranz erfolgt Fortführung entsprechend dem Normalplan (s. Tab. 1)	
C. Medikamentöse Therapie		
L-Carnitin	Carnitin i.v., Dosis analog der täglichen oralen Carnitindosis (s. Tab. 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.	
Klinisch-chemische Parameter	Elektrolyte, Blutbild, Kreatinin, C-reaktives Protein, Blutkultur (wenn indiziert)	
Allgemeines und spezielles Stoffwechsellabor	Blut: Glukose, Blutgase, Aminosäuren (Plasma) ^a , Carnitinstatus (Plasma) Urin: Ketonkörper, pH.	

ASM: Lysinfreie, tryptophanreduzierte Aminosäuremischungen; ^aWährend der Rekonvaleszenz und nach Wiedereinführung des natürlichen Proteins.

5. Notfalltherapie 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 auch nach dem 6. Lebensjahr verursacht werden können. Daher sollte die Indikation zur Notfalltherapie nach dem 6. Lebensjahr großzügig gestellt werden. Zu beachten ist in diesem Fall eine altersadaptierte Glukosezufuhr. Bislang sind einige Fallberichte zur Durchführung einer Notfalltherapie bei älteren Kindern sowie erwachsenen Patienten veröffentlicht worden (Ituk et al. 2013; Jamuar et al. 2012).

Empfehlung 10	
Empfehlungsgrad	Die Notfalltherapie nach dem 6. Lebensjahr kann während schwerer Erkrankungen oder operativen Eingriffen in Analogie zum Notfallmanagement der jüngeren Altersgruppe durchgeführt werden.
0 (offene Empfehlung)	
Evidenzgrad	Niedrig (SIGN Level 3). Die Konsistenz der Evidenz ist niedrig.
Klinische Relevanz	Mäßig bis hoch.
	Für die ausführliche Darstellung der Literatur sowie tabellarische Darstellung der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie Vergabe des Empfehlungsgrades siehe <i>Leitlinienreport</i> (S.19).

6. Peripartales Management

Peripartales Management. Bisher liegen keine systematischen Untersuchungen zur Wirksamkeit bzw. Notwendigkeit einer peripartalen metabolischen Notfalltherapie bei erwachsenen Patientinnen vor. Ein Fallbericht schildert die Durchführung einer peripartalen Notfalltherapie bei einer 23-jährigen Patientin während und nach der Geburt mit unauffälligem klinischen Verlauf bei Mutter und Kind (Ituk et al. 2013). Es wurde jedoch auch von unauffälligen Geburtsverläufen ohne spezifische peripartale Therapie berichtet (Garcia et al. 2008). Die Betreuung der Schwangeren gehört zu den wichtigen Aufgaben des interdisziplinären Behandlungsteams. Letztlich ist die aktuelle Datenlage allerdings nicht ausreichend, um eine abschließende Empfehlung (oder ein Statement) zu formulieren.

Management neurologischer Komplikationen

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

1. Management von Bewegungsstörungen

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

Empfehlung 11	
Empfehlungsgrad A (starke Empfehlung)	Diagnose und Therapie neurologischer (z.B. Epilepsie, Bewegungsstörungen) und neurochirurgischer Komplikationen (z.B. bitemporale Arachnoidalzysten, subdurale Hygrome) sollen durch einen Neuropädiater bzw. Neurochirurgen in Zusammenarbeit mit den Stoffwechselspezialisten erfolgen
Evidenzgrad	Mäßig (SIGN Level 2- bis 3).
Klinische Relevanz	Hoch.
	Für die ausführliche Darstellung der Literatur sowie tabellarische Darstellung der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie Vergabe des Empfehlungsgrades siehe <i>Leitlinienreport</i> (S.20/21).

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). Bisher haben einzelne Studien die Barry-Albright Dystonieskala verwendet (Barry et al. 1999; Boy et al. 2015; Heringer et al. 2010). 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 Verlaufsparmeter vor (Burlina et al. 2004).

Baclofen. Zusammen mit Benzodiazepinen ist Baclofen (als Monotherapie oder in Kombination) das am häufigsten für die Langzeitbehandlung komplexer Bewegungsstörungen eingesetzte Medikament bei der Glutarazidurie Typ I (Hoffmann et al. 1996; Kyllerman et al. 1994). Die orale Baclofendosierung sollte gemäß den üblichen Empfehlungen erfolgen. Eine intrathekale Baclofen-Therapie wurde bei wenigen Kindern mit schweren Dystonien erfolgreich eingesetzt (Kyllerman et al. 2004). Bei jüngeren Kindern, bei denen zusätzlich eine muskuläre Hypotonie vorliegt, ist der Einsatz einer Baclofen-Therapie aufgrund der hierdurch möglicherweise bedingten Verschlechterung der muskulären Rumpfhypotonie eingeschränkt.

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 schwerbetroffenen Patienten wird häufig ein festes Dosierungsschema verwendet. Eine intermittierende Applikationsweise kann notwendig werden, um das Auftreten einer Tachyphylaxie zu verhindern.

Als individueller Heilversuch hat sich zudem Zopiclon in Einzelfällen bewährt, um die hyperkinetischen Anteile der Bewegungsstörung und den allgemeinen Muskeltonus zu reduzieren (*persönliche Mitteilung*, PD B. Assmann, ZKJM Heidelberg). Bisher wurde das Medikament primär für nicht-metabolische Dystoniepatienten eingesetzt. Zopiclon ist ein Hypnotikum aus der Gruppe der Cyclopyrrolone mit sedierenden, hypnotischen und anxiolytischen Eigenschaften. Darüber hinaus wirkt es muskelrelaxierend und antikonvulsiv. Im Gegensatz zu anderen Benzodiazepinen entfaltet es seine Wirkung über den GABA- Ω -(BZ1 und BZ2)-Rezeptor-Komplex und

Modulation des Chlorid-Ionen-Kanals und weist vergleichsweise ein geringeres Potential für Toleranzeffekte (= Erfordernis einer Dosissteigerung für den gleichen Effekt) oder Suchtentwicklung auf. Behandelte Patienten zeigen keine vermehrte Tagesmüdigkeit, sondern sind im Gegenteil entspannter, wacher und zufriedener, da sie nachts weniger durch ihre Bewegungsstörung beeinträchtigt sind. Eine vorsichtige Eindosierung (ggf. unter stationären Bedingungen) und ggf. eine schrittweise Reduktion sind empfehlenswert.

Wenn bei symptomatischen Patienten die Therapie mit Baclofen und Benzodiazepinen nicht erfolgreich ist bzw. unerwünschte Wirkungen auftreten, sollten in zweiter Linie anticholinerge Medikamente verwendet 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 bei Patienten mit drohender Hüftluxation oder schwerer fokaler Dystonie erfolgreich eingesetzt (Burlina et al. 2004). Einige Patienten entwickeln Antikörper gegen das Toxin, wodurch die Therapie möglicherweise ineffizient wird. 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. 1994,2004): 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 verursachen können, sollten sie nicht mehr für die Therapie der Bewegungsstörung eingesetzt werden. *Carbamazepin*, *L-DOPA* und *Amantadin* waren wirkungslos.

Siehe auch AWMF-Leitlinie „Dystonie“, AWMF-Register-Nr. 030-039.

1.3 Antikonvulsive Behandlung

Das Auftreten einer Epilepsie bei Patienten ist gegenüber der Gesamtbevölkerung leicht erhöht. Krampfanfälle können in Einzelfällen das erste Symptom der Krankheit sein (McClelland et al. 2009), insbesondere bei Patienten mit einer *late onset*-Verlaufsform (Kölker et al. 2015a). Zudem können einzelne (symptomatische) Krampfanfälle während oder kurze Zeit nach einer akuten encephalopathischen Krise auftreten (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 antiepileptischer Therapien bei Glutarazidurie Typ I untersucht. In Analogie zur Dystoniebehandlung besteht bei Verwendung von Valproat im Rahmen der antiepileptischen Therapie die theoretische Möglichkeit, die Entwicklung einer mitochondrialen Dysfunktion zu begünstigen.

1.4 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). Langfristige Verläufe nach Pallidotomie wurden bisher nicht berichtet. Bei einem Kind zeigte sich nach bilateraler Anwendung einer Tiefenhirnstimulation des Globus pallidus internus eine Reduktion der Dystonie und eine leichte Verbesserung der motorischen Funktion (Air et al. 2011).

2 Subdurale Blutungen und Arachnoidalzysten

2.1 Diagnosestellung

Siehe Teil 1 Diagnostik, **Kapitel 4. Gezielte Diagnostik bei klinischem Verdacht auf Glutarazidurie Typ I (S.8).**

2.2 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 keine neurologische Verbesserung bis hin zu akuten neurologischen Verschlechterungen. Bei einzelnen, zuvor nicht diagnostizierten Patienten wurde durch die Intervention eine encephalopathische Krise ausgelöst.

Zur Behandlung neurochirurgischer Komplikationen siehe Empfehlung #11.

Das perioperative metabolische Management sollte in Analogie zu o.g. 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 sowie unerwünschte Wirkungen und neu aufgetretene Symptome frühzeitig zu erkennen. Generell sollte klinisches Monitoring diejenigen Endpunkte erfassen, die (1) reliable und frühe Prädiktoren für den klinisch relevanten Verlauf sind, (2) therapeutische Entscheidungen erlauben, (3) eine geringe Messvariabilität aufweisen, (4) ökonomisch sinnvoll und (5) praktikabel sind (Glasziou et al. 2005). Bei betroffenen Patienten beinhaltet dies anthropometrische, neurologische, laborchemische, kognitive sowie therapeutische Parameter, die in **Tab. 4** zusammengefasst sind. Derzeit ist jedoch kein *spezifischer* Verlaufsparemeter bekannt, der das Outcome zuverlässig vorhersagt.

1.2. Klinisches Monitoring

Das klinische Monitoring sollte regelmäßig erfolgen und hierbei Parameter der Anthropometrie, „Meilensteine“ der Entwicklung, der neurologischen Untersuchung, spezifischer neuropsychologischer Funktionen sowie therapeutischer Diätparameter erfassen. Es ist 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, Stoffwechselspezialisten und Diätassistenten sowie Vertretern anderer Disziplinen (z. B. Neuropädiatern, Psychologen, Physio- und Ergotherapeuten, Sozialarbeitern) sollte in die Verlaufsbeurteilung eines Patienten einfließen.

Klinisches Monitoring im Rahmen regelmäßiger Verlaufsuntersuchungen ist aus mehreren Gründen angebracht. Zum einen stellt die Stoffwechselstörung selbst ein Entwicklungsrisiko dar, zum anderen muss die lysinarme Diät an das Wachstum und den Bedarf des Patienten individuell angepasst werden. Schließlich wird die generelle Notwendigkeit zur Einhaltung der Behandlungsempfehlungen gegenüber Eltern und Patienten mit der damit verbundenen Vermeidung schwerwiegender Gesundheitsbeeinträchtigungen begründet, was aus Sicht der Betroffenen verständlicherweise zur Beunruhigung, zumindest zu begründeter Sorge Anlass gibt. Daher ist zum Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit, zur Qualitätssicherung sowie zur Beruhigung der Betroffenen die Sicherstellung einer altersgerechten Entwicklung durch objektive Messungen jener Funktionsbereiche zu überprüfen, die durch die Glutarazidurie Typ I sowie deren Behandlung beeinträchtigt werden können.

Empfehlung 12	
Empfehlungsgrad A (starke Empfehlung)	Der Therapieerfolg und das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen sollen im Rahmen regelmäßiger Verlaufsuntersuchungen evaluiert werden. Beim Auftreten neuer Probleme oder bei Abweichungen von der Therapie soll das Monitoring intensiviert werden. Die Endpunkte regelmäßiger Verlaufsuntersuchungen sind in den Empfehlungen #14 bis #18 sowie Tab. 4 dargelegt.
Evidenzgrad	Hoch bis mäßig (SIGN Level 2++ bis 3).
Klinische Relevanz	Jeweils abhängig vom Endpunkt.
	Für die ausführliche Darstellung der Literatur sowie tabellarische Darstellung der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie Vergabe des Empfehlungsgrades siehe <i>Leitlinienreport</i> (S.21/22).

Tab. 4 fasst die Empfehlungen für das klinische Monitoring zusammen.

Tabelle 4. Klinisches Monitoring bei Glutarazidurie Typ I

Bereich	Klinische Endpunkte	Häufigkeit			
		Bis 1. Jahr	1.-6. Jahr	>6. Jahr	> 18 Jahre
Anamnese	Allgemeine Anamnese, Entwicklung, interkurrente Infektionen, Umsetzung der Diät, Einnahme von L-Carnitin, Durchführung der Vorsorgeuntersuchungen, Impfungen	Vierteljährlich	Halbjährlich	1x/Jahr	1x/Jahr
Anthropometrie	Körpergröße, Körpergewicht, Kopfumfang	Vierteljährlich	Halbjährlich	1x/Jahr	1x/Jahr
Klinischer Status	- Allgemeinpädiatrischer Status - Meilensteine der Entwicklung - Klinisch-neurologischer Status - Motorische Bewegungsstörungen wie Dystonie unter Verwendung der Barry-Albright-Dystonie Skala (BADs), Dyskinesie, Chorea etc., (Ruhe-)Tremor, Muskelschwäche, Anfälle, Störungen von Sprache u. Sprechen, Verhalten, Konzentration, Feinmotorik, verzögerte Entwicklung etc.	Vierteljährlich	Halbjährlich	1x/Jahr	1x/Jahr
Diätparameter	Tägliche Lysinmenge (mg/kgKG/Tag), Zufuhr an natürlichem Protein sowie Protein aus Aminosäuremischung (g/kgKG/Tag), Kalorienzufuhr (kcal/kgKG/Tag), Fettzufuhr (g/kgKG/Tag)	Vierteljährlich	Halbjährlich	1x/Jahr	1x/Jahr
Biochemische Parameter	Siehe 1.3 und Tab. 5	Vierteljährlich	Halbjährlich	1x/Jahr	1x/Jahr
Neuroradiologie	cMRT	Bei jeder neurologischer Verschlechterung (siehe Empfehlung #17)			
Entwicklungsdiagnostik motorischer und psychologischer Funktionen	Regelmäßige Evaluation von Intelligenz, Motorik und Sprache/Sprechen (siehe Empfehlung #18)		12 und 24 Monate: <i>BSID III/Denver-Entwicklungstest</i> 3 Jahre: <i>WPPSI I-III</i> 5 Jahre: <i>WPPSI I-III</i>	8 Jahre: WISC IV	18 Jahre: WISC IV
Lebensqualität	Separate Erfassung der Lebensqualität von Patienten und ihren Eltern		Ab dem 1. Lebensjahr jährlich		
Sozialrechtliche Beratung	Kostenerstattung, Behindertenausweis etc.	Bei Erstvorstellung	Bei Bedarf		

cMRT: craniale Magnetresonanztomographie; BSID III: *Bayley Scales of Infant and Toddler Development - Third Edition 2006*; WPPSI: *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence - Third Edition 2006*; WISC IV: *Wechsler Intelligence Scale for Children - Fourth Edition, 2007*.

Klinisches Monitoring bei Schädel-Hirn-Trauma. Bei Patienten kann nach Schädel-Hirn-Trauma auch ohne Makrozephalie und bei bestehender Behandlung im Einzelfall ein erhöhtes Risiko für subdurale Blutungen bestehen (Zielonka et al. 2015).

Empfehlung 13	
Empfehlungsgrad	Patienten mit Schädeltrauma sollten stationär überwacht werden.
B (Empfehlung)	
Evidenzgrad	Niedrig (SIGN Level 3 bis 4).
Klinische Relevanz	Hoch.
	Für die ausführliche Darstellung der Literatur sowie tabellarische Darstellung der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie Vergabe des Empfehlungsgrades siehe <i>Leitlinienreport (S.22/23)</i> .

1.3. Laborchemisches Monitoring

Organische Säuren. Eine Reduktion der Urin- oder Plasmakonzentrationen von GA (und 3-OH-GA) wurde bei *High Excretor*-Patienten nach Beginn der Diätbehandlung berichtet (Hoffmann et al. 1991,1996; Strauss et al. 2003,2011), 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 klinischen Langzeitverlauf korrelieren (Boy et al. 2013; Christensen et al. 2004; Couce et al. 2013; Kölker et al. 2006; Viau et al. 2012).

Empfehlung 14	
Empfehlungsgrad B (Empfehlung)	Die Untersuchung der Glutarsäure- und 3-Hydroxyglutarsäure-Konzentrationen im Urin sollte für die Verlaufsuntersuchung nicht eingesetzt werden.
Evidenzgrad	Mäßig (SIGN Level 2+ bis 3). Die Konsistenz der Evidenz ist hoch.
Klinische Relevanz	Niedrig.
	Für die ausführliche Darstellung der Literatur sowie tabellarische Darstellung der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie Vergabe des Empfehlungsgrades siehe <i>Leitlinienreport</i> (S.23/24).

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). Eine eindeutige Korrelation von Plasmakonzentrationen und Lysinzufuhr besteht nicht (Boy et al. 2013; Kölker et al. 2012). Seit Einführung von lysinfreien, tryptophanreduzierten Aminosäuremischungen wurden keine Patienten mit Tryptophan-Mangel berichtet. Bei klinischem Verdacht auf Tryptophanmangel ist eine Messung mittels spezifischer HPLC-Analytik (oder MS/MS-Analyse) durchzuführen, da die konventionelle Aminosäureanalytik keine korrekte Quantifizierung erlaubt (Krstulovic et al. 1977; Laich et al. 2002).

Empfehlung 15	
Empfehlungsgrad A (starke Empfehlung)	Plasma-Aminosäuren (möglichst 3-4 h postprandial) sollen bei Patienten, die eine lysinarme Diät erhalten, regelmäßig quantifiziert werden. Ziel sind altersentsprechend normale Konzentrationen der essentiellen Aminosäuren im Plasma.
Evidenzgrad	Mäßig (SIGN Level 2+ bis 4). Die Konsistenz der Evidenz ist hoch.
Klinische Relevanz	Hoch.
	Für die ausführliche Darstellung der Literatur sowie tabellarische Darstellung der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie Vergabe des Empfehlungsgrades siehe <i>Leitlinienreport</i> (S.24/25).

Carnitinstatus. Die Carnitinsupplementation verhindert eine sekundäre Carnitindepletion und hat einen positiven Einfluss auf das Outcome (Bjugstad et al. 2000; Heringer et al. 2010; Hoffmann et al. 1996; Kölker et al. 2006, 2007; Seccombe et al. 1986). Der Carnitingehalt 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. Unter regelmäßiger Supplementierung der in **Tab. 1** empfohlenen Carnitindosis liegen die Konzentration von freiem- und Gesamtcarnitin zumeist im (hoch-)normalen Bereich (Boy et al. 2013; Couce et al. 2013).

Empfehlung 16	
Empfehlungsgrad B (Empfehlung)	Der Carnitingehalt im Plasma sollte regelmäßig untersucht werden.
Evidenzgrad	Mäßig (SIGN Level 2+ bis 4). Die Konsistenz der Evidenz ist niedrig bis mäßig.
Klinische Relevanz	Hoch.
	Für die ausführliche Darstellung der Literatur sowie tabellarische Darstellung der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie Vergabe des Empfehlungsgrades siehe <i>Leitlinienreport</i> (S.25/26).

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-Stoffwechsel, Ferritin, GOT und GPT, kann das Monitoring ergänzen und auf eine unzureichende Zufuhr von essentiellen Nährstoffen, Mikronährstoffen und Energiesubstraten hinweisen (Ma et al. 2013; Yannicelli et al. 1994). Eine Studie fand allerdings bei 30 Patienten unter leitliniengerechter Behandlung keine Auffälligkeiten der Konzentrationen von Albumin, Ferritin, Calcium, Phosphat sowie Transaminasen während der ersten sechs Lebensjahre (Boy et al. 2013). Daher erscheint es ausreichend, diese Untersuchungen nur bei klinischer Indikation durchzuführen.

Nierenfunktion. Eine kürzlich publizierte Studie berichtete erstmals über das gehäufte Auftreten chronischer Nierenfunktionsstörungen bei erwachsenen Patienten als eine neue, bisher nicht beschriebene klinische Organmanifestation (Kölker et al. 2015b). Der Entstehungsmechanismus der nephrologischen Problematik ist derzeit noch weitgehend unbekannt. Im Mausmodell wurde eine Schädigung von Tubuluszellen durch GA und 3-OH-GA während einer induzierten metabolischen Krise nachgewiesen (Thies et al. 2013).

Tab. 5 fasst die Empfehlungen für die Minimalanforderung biochemischer Verlaufskontrollen zusammen.

Tabelle 5. Minimalanforderung biochemischer Verlaufskontrollen

Parameter	Fragestellung	Häufigkeit			
		Bis 1. Jahr	1.-6. Jahr	>6. Jahr	> 18 Jahre
Aminosäuren (Plasma)	Allgemeiner Ernährungszustand	Vierteljährlich	Halbjährlich	Jährlich	Jährlich
Carnitinstatus (Plasma oder Serum)	Sekundäre Carnitindepletion, Compliance	Vierteljährlich	Halbjährlich	Jährlich	Jährlich
Kreatinin, Cystatin C, GFR	Nierenfunktion	-	-	Jährlich	Jährlich
BB, Calcium, Phosphat, Albumin, GOT/GPT, Parathormon, Alkalische Phosphatase	Allgemeiner Ernährungszustand und Stoffwechsellage, Knochenstoffwechsel ^a	Nur bei klinischen Auffälligkeiten, z.B. Gedeih- und/oder Ernährungsproblemen			

^a Bei Verdacht auf eine Mineralisationsstörung der Knochen sind zusätzliche Tests erforderlich (z. B. 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 damit 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 Notfalltherapie ausgeglichen werden (Details siehe **Tab. 3**).

1.5. Neuroradiologisches Monitoring

Kraniale MRT-Untersuchungen zeigen häufig ein charakteristisches Muster mit Veränderungen der grauen und weißen Substanz und eine Erweiterung der äußeren Liquorräume (**Anhang 2**). Diese MRT-Veränderungen legen den Verdacht auf eine Glutarazidurie Typ I nahe und erfordern eine weiterführende Abklärung mittels gezielter Diagnostik (**Abb. 1**). Die striatalen und extrastriatalen Veränderungen können jedoch inter-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; Garbade et al. 2014; Lee et al. 2013; Kurtcan et al. 2015; Neumaier-Probst et al. 2004; Oguz et al. 2005; Strauss et al. 2007; Twomey et al. 2003; Viau et al. 2012). 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.

In den letzten Jahren wurden Fallberichte zu neoplastischen ZNS-Veränderungen bei Patienten mit *late onset*-Verlaufsform veröffentlicht (Herskovitz et al. 2013; Pierson et al. 2015), wobei jedoch nicht bekannt ist, ob ein kausaler Zusammenhang zur Glutarazidurie Typ I besteht.

Empfehlung 17	
Empfehlungsgrad B (Empfehlung)	Neuroradiologische Untersuchungen sollten bei klinisch-neurologischer Verschlechterung durchgeführt werden.
Evidenzgrad	Mäßig (SIGN Level 2+ bis 4). Die Konsistenz der Evidenz ist mäßig.
Klinische Relevanz	Moderat bis hoch.
	Für die ausführliche Darstellung der Literatur sowie tabellarische Darstellung der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie Vergabe des Empfehlungsgrades siehe <i>Leitlinienreport</i> (S.26/27).

Harting et al. (2015) zeigten kürzlich, dass die toxischen Metaboliten GA und 3-OH-GA mittels ¹H-MRS in vivo detektiert werden können. Inwiefern sich diese Methode für das Langzeitmonitoring und zur Therapiesteuerung eignet, ist derzeit Gegenstand weiterführender Untersuchungen.

1.6. Entwicklungsdiagnostik motorischer und psychologischer Funktionen

Es liegen bislang nur wenige systematische Untersuchungen zu kognitiven Funktionen bei betroffenen Patienten vor. Vor dem Hintergrund der häufig auftretenden neuroradiologischen Veränderungen (**siehe 1.5**) und deren möglicher Auswirkung auf kognitive Funktionen hat die neuropsychologische Diagnostik einen besonderen Stellenwert. Die generelle Annahme, dass kognitive Funktionen „ausgespart“ sind (Morton et al. 1991), wurde bisher in kleinen Fallserien ohne Kontrollgruppe und unter Verwendung unterschiedlicher Methoden bestätigt (Brown et al. 2015; Couce et al. 2013; Lee et al. 2013). Allerdings liegen auch Berichte über kognitive Defizite und Entwicklungsauffälligkeiten bei behandelten Kindern und Jugendlichen (Beauchamp et al. 2009; Boneh et al. 2008; Gupta et al. 2015; Lee et al. 2013; Yang et al. 2011) sowie ein Fallbericht eines bis dato unbehandelten *late-onset*-Patienten mit im Verlauf zunehmender kognitiver Dysfunktion vor (Külkens et al. 2005). Eine kürzlich veröffentlichte Arbeit konnte zudem zeigen, dass auch Informationsverarbeitungsmodelle für die Beurteilung neuropsychologischer Funktionen verwendet werden können (Boy et al. 2015). Dieser Ansatz ist noch Gegenstand aktueller Forschung.

Das Monitoring psychologischer Funktionen sollte einheitlich erfolgen und die Bereiche Intelligenz (zur Einschätzung des allgemeinen Entwicklungsniveaus), Motorik und Sprache erfassen (siehe **Tab. 4**). Nur bei frühzeitiger Detektion von Defiziten können entsprechende Interventionsmaßnahmen ergriffen werden. Die Evaluation motorischer Funktionen sollte insbesondere auch feinmotorische Defizite beinhalten.

Siehe auch AWMF-Leitlinie „**Umschriebene Entwicklungsstörungen motorischer Funktionen (UEMF)**“, AWMF-Registernummer 022-017.

Empfehlung 18	
Empfehlungsgrad B (Empfehlung)	Intelligenz, Motorik und Sprache sollten zur Früherkennung von Defiziten und frühzeitiger Einleitung von Fördermaßnahmen regelmäßig überprüft werden (siehe auch Tab. 4).
Evidenzgrad	Mäßig (SIGN Level 2+ bis 3). Die Konsistenz der Evidenz ist mäßig.
Klinische Relevanz	Hoch.
	Für die ausführliche Darstellung der Literatur sowie tabellarische Darstellung der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie Vergabe des Empfehlungsgrades siehe <i>Leitlinienreport</i> (S.27/28).

1.7. Messung der Lebensqualität

Die Untersuchung psychosozialer Faktoren und der Lebensqualität von Stoffwechselfpatienten und ihren Familien hat große Bedeutung für das langfristige Betreuungskonzept. Es ist bekannt, dass eine Stoffwechselstörung großen Einfluss auf den familiären Alltag hat (de Ridder et al. 2008; Gramer et al. 2014; Zeltner et al. 2016). Jüngste Untersuchungen zeigen zudem, dass Patienten mit Organoazidurien vermehrt Verhaltensauffälligkeiten und emotionale Belastung aufweisen. Einflüsse auf die Lebensqualität der Kinder werden möglicherweise durch die Eltern kompensiert. Die Krankheit beeinflusst vor allem die Lebensqualität der Familien und zumindest im Kindesalter weniger die des Patienten selbst (Jamiolkowski et al. 2016).

Statement 5. Die Anamnese sollte explizit die Perspektive der Familie sowie des Patienten erfassen. Die Auswirkungen der Diagnose und Behandlung auf den Patienten bzw. seine Betreuungspersonen sollten getrennt erfasst werden. Eine sozialrechtliche Beratung sollte betroffenen Familien frühzeitig angeboten werden.

1.8 Versorgungsablauf

Hierzu liegen bisher noch keine systematischen Untersuchungen oder generelle Empfehlungen für die Glutarazidurie Typ I vor. Als ideal wird folgender Ablauf angesehen:

Nach Diagnosestellung (siehe **Abb. 1**) erfolgt eine zeitnahe Vorstellung in einem interdisziplinären Stoffwechselzentrum im Rahmen eines stationären Kurzaufenthaltes. Hier erfolgt zunächst ein *ausführliches Aufklärungsgespräch* mit der Familie (inkl. Aushändigen von Informationsbroschüren) mit dem Ziel einer *gemeinsamen* Perspektive auf die Erkrankung. Die metabolische Basistherapie (siehe **Tab. 1**) wird begonnen und die Eltern in der Umsetzung der Diät *ausführlich* geschult (z.B. in Grundlagen der Ernährungslehre, Lysinberechnung, Durchführung der lysinarmen Diät in verschiedenen Altersstufen). Zudem erfolgen eine sozialrechtliche Beratung sowie die Erstellung eines Notfallausweises. Das Erkennen von Notfallsituationen sowie die erforderlichen Maßnahmen werden gemeinsam mit der Familie eingehend besprochen. Zudem wird auch auf die Notwendigkeit, Umfang und Inhalt regelmäßiger Verlaufsuntersuchungen hingewiesen. Der Einsatz von Dolmetschern kann hierfür erforderlich sein. Die langfristige Betreuung erfolgt durch das interdisziplinäre Stoffwechselzentrum in enger Kooperation mit externen Kinderkliniken (z.B. zur Durchführung der Notfalltherapie), dem niedergelassenen Kinderarzt (z.B. Vorsorgeuntersuchungen und Impfungen), ggf. weiteren Spezialambulanzen, der Selbsthilfegruppe „Glutarazidurie e.V.“ (Erfahrungsaustausch) sowie ggf. auch verschiedenen Einrichtungen aus dem familiären Umfeld (z.B. Kindergarten oder Schule).

Darüberhinaus ist auch die Translation neuer Forschungsergebnisse in die klinische Behandlung von großer Bedeutung.

1.9 Transition

Die Transition von Patienten mit Stoffwechselerkrankungen von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin ist ein wichtiger Bestandteil des Behandlungskonzeptes und sollte als ein möglichst gut geplanter, kontinuierlicher, interdisziplinärer Prozess mit Beteiligung aller relevanten Akteure verstanden werden. Derzeit sind in Deutschland, Österreich und der Schweiz noch keine einheitlichen Strukturen für eine geregelte Transition von Stoffwechselfpatienten vorhanden. Insbesondere fehlt es an entsprechenden interdisziplinären Sprechstunden. Es bestehen vereinzelt Transitionskonzepte, bei denen Erwachsenenmediziner (z.B. aus dem Bereich der Inneren Medizin) mit pädiatrischen Stoffwechselmediziner, Diätassistenten, Psychologen und Sozialarbeitern die Patienten im Übergang zunächst gemeinsam und dann im weiteren Verlauf alleine betreuen (vom Dahl et al. 2014).

Es ist bekannt, dass es bei chronischen Erkrankungen während der Pubertät sowie im jungen Erwachsenenalter z.B. aufgrund unzureichender Compliance, aber auch bisher unbekannter Faktoren zu Behandlungsdefiziten mit konsekutiv negativem Einfluss auf das Langzeitbehandlungsergebnis kommen kann. Da der Langzeitverlauf pädiatrischer Stoffwechselerkrankungen im Jugend- und Erwachsenenalter unzureichend verstanden ist, ist eine kontinuierliche Betreuung der Patienten an einem personell und apparativ adäquat ausgestatteten Stoffwechsellzentrum unbedingt notwendig.

Die Etablierung der Speziellen Stoffwechselmedizin als Teilgebietsbezeichnung bzw. Zusatzweiterbildung innerhalb der Gebietsbezeichnungen „Kinder- und Jugendmedizin“ als auch „Innere Medizin“ und ihre Anerkennung durch die Bundesärztekammer ist anzustreben. Die zuständigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften APS (*Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen*, <http://www.aps-med.de>) sowie ASIM (*Arbeitsgemeinschaft für angeborene Stoffwechselstörungen in der Inneren Medizin*, <http://www.asim-med.de>) treiben seit Jahren entsprechende Bemühungen voran.

Die Evidenzbasierung der Empfehlungen sowie die tabellarische Darstellung der Kriterien für die Formulierung der Empfehlung sowie Vergabe des Empfehlungsgrades sind im **Leitlinienreport** zusammengefasst, die Evidenz der für die Leitlinienentwicklung relevanten Studien ist in der **Evidenztafel** zusammengefasst.

Basierend auf der Leitlinie wurde die Broschüre **„Glutarazidurie Typ I. Ein Leitfaden für Eltern und Patienten“** entwickelt.

Literaturverzeichnis

- Afroze B, Yunus ZM (2014) Glutaric aciduria type 1--importance of early diagnosis and treatment. *J Pak Med Assoc.* **64**: 593-595.
- Air EL, Ostrem JL, Sanger TD, et al (2011) Deep brain stimulation in children: experience and technical pearls. *J Neurosurg Pediatr* **8**: 566-574.
- Al-Dirbashi OY, Jacob M, Al-Amoudi M, et al (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* **34**: 173-180.
- Badve MS, Bhuta S, McGill J (2015) Rare presentation of a treatable disorder: Glutaric aciduria type 1. *N Z Med J* **128**: 61-64.
- Bähr O, Mader I, Zschocke J, et al (2002) Adult onset glutaric aciduria type I presenting with leukoencephalopathy. *Neurology* **59**: 1802-1804.
- Baric I, Wagner L, Feyh P, et al (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.
- Barry MJ, VanSwearingen JM, Albright AL (1999) Reliability and responsiveness of the Barry-Albright Dystonia Scale. *Dev Med Child Neurol* **41**: 404-411.
- Basinger AA, Booker JK, Frazier DM, et al (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* **32**: S207-213.
- Bijarnia S, Wiley V, Carpenter K, et al (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, et al (2008) Newborn screening for glutaric aciduria type I in Victoria: treatment and outcome. *Mol Genet Metab* **94**: 287-291.
- Boy N, Haeghe G, Heringer J, et al (2013) Low lysine diet in glutaric aciduria type I-effect on anthropometric and biochemical follow-up parameters. *J Inherit Metab Dis* **36**: 525-533.
- Boy N, Heringer J, Haeghe G, et al (2015) A cross-sectional controlled developmental study of neuropsychological functions in patients with glutaric aciduria type I. *Orphanet J Rare Dis* **10**:163.
- Brandt NJ, Gregersen N, Christensen E, et al (1979) Treatment of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria). *J Pediatr* **94**: 669-673.
- Brismar J and Ozand PT (1995) CT and MR of the brain in glutaric acidemia type I: a review of 59 published cases and a report of 5 new patients. *Am J Neuroradiol* **16**: 675-683.
- Bross P, Frederiksen JB, Bie AS, et al (2012) Heterozygosity for an in-frame deletion causes glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency in a patient detected by newborn screening: Investigation of the effect of the mutant allele. *J Inherit Metab Dis* **35**: 787-796.
- Brown A, Crowe L, Beauchamp MH, et al (2015) Neurodevelopmental profiles of children with glutaric aciduria type I diagnosed by newborn screening: A follow-up case series. *JIMD Rep* **18**: 125-134.
- Burlina AP, Zara G, Hoffmann GF, et al (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.
- Carman KB, Aydogdu SD, Yakut A, et al (2012) Glutaric aciduria type 1 presenting as subdural haematoma. *J Paediatr Child Health* **48**: 712.
- Castillo L, Chapman TE, Yu YM, et al (1993) Dietary arginine uptake by the splanchnic region in adult humans. *Am J Physiol* **265**: E532-539.
- 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, et al (2004) Correlation of genotype and phenotype in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* **27**: 861-868.
- Couce ML, López-Suárez O, Bóveda MD, et al (2013) A Glutaric aciduria type I: Outcome of patients with early-versus late-diagnosis. *Eur J Paediatr Neurol* **17**: 383-389.
- Crombez EA, Cederbaum SD, Spector E, et al (2008) Maternal glutaric acidemia type I identified by newborn screening. *Mol Genet Metab* **94**: 132-134.
- Desai NK, Runge VM, Crisp DE, et al (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 (Hrsg.): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr (2015). Bonn, 2. Auflage.
- Dewey KG, Heinig MJ, Nommsen-Rivers LA (1995) Differences in morbidity between breast-fed and formula-fed infants. *J Pediatr* **126**: 696-702.
- Dewey KG, Beaton G, Fjeld C, et al (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.
- Doraiswamy A, Kesavamurthy B, Ranganatha L (2015) Batwing appearance e A neuroradiologic clue to glutaric aciduria-type 1. *Internat J Epil* **2**: 44-48.
- Elster AW (2004) Value of diffusion-weighted resonance imaging for diagnosing acute striatal necrosis. *J Comput Assist Tomogr* **28**: 98-100.
- Estrella J, Wilcken B, Carpenter K, et al (2014) Expanded newborn screening in New South Wales: missed cases. *J Inherit Metab Dis* **37**: 881-887.
- Forstner R, Hoffmann GF, Gassner I, et al (1999) Glutaric aciduria type I: ultrasonographic demonstration of early signs. *Pediatr Radiol* **29**: 138-143.
- Fraidakis MJ, Liadinioti C, Stefanis L, et al (2015) Rare late-onset presentation of glutaric aciduria type i in a 16-year-old woman with a novel gcdh mutation. *JIMD Rep* **1**: 85-92.
- 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, et al (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, et al (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.
- Garbade SF, Greenberg CR, Demirkol M, et al (2014) Unravelling the complex mri pattern in glutaric aciduria type I using statistical models-a cohort study in 180 patients. *J Inherit Metab Dis* **37**: 763-773.
- 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.
- Gemeinsamer Bundesausschuss; Richtlinien, Erweitertes Neugeborenencreening, Anlage 2, URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/anlage/32/>; zuletzt zugegriffen am 04. März 2016.
- Georgiou T, Nicolaidou P, Hadjichristou A, et al (2014) Molecular analysis of Cypriot patients with glutaric aciduria type I: Identification of two novel mutations. *Clin Biochem* **47**: 1300-1305.
- 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.
- Glasziou P, Irwig L, Mant D (2005) Monitoring in chronic disease: a rational approach. *BMJ* **330**: 644-648.
- Gokmen-Ozel H, MacDonald A, Daly A, et al (2012) Dietary practices in glutaric aciduria type 1 over 16 years. *J Hum Nutr Diet* **25**: 514-519.
- Goodman SI, Markey SP, Moe PG, et al (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.
- Gramer G, Haege G, Glahn EM, Hoffmann GF, Lindner M, Burgard P (2014) Living with an inborn error of metabolism detected by newborn screening-parents' perspectives on child development and impact on family life. *J Inherit Metab Dis* **37**: 189-95.
- 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.
- 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.
- Gupta N, Singh PK, Kumar M, et al (2015) Glutaric acidemia type 1-clinico-molecular profile and novel mutations in GCDH gene in Indian patients. *JIMD Rep* **21**: 45-55.
- Hald JK, Nakstad PH, Skjeldal OH, et al (1991) Bilateral arachnoid cysts of the temporal fossa in four children with glutaric aciduria type I. *Am J Neuroradiol* **12**: 407-409.
- Harting I, Boy N, Heringer J, et al (2015) (1)H-MRS in glutaric aciduria type 1: Impact of biochemical phenotype and age on the cerebral accumulation of neurotoxic metabolites. *J Inherit Metab Dis* **38**: 829-838.
- 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* **32**: S355-359.
- Heringer J, Boy SPN, Ensenaer R, et al (2010) Use of guidelines improves the neurological outcome in glutaric aciduria type I. *Ann Neurol* **68**: 743-752.
- Herskovitz M, Goldsher D, Sela BA, et al (2013) Subependymal mass lesions and peripheral polyneuropathy in adult-onset glutaric aciduria type I. *Neurology* **81**: 849-850.

- HGMD® Professional 2016.1, Human Gene Mutation Database, URL: <https://portal.biobase-international.com/hgmd/pro/gene.php?gene=GCDH>; zuletzt zugegriffen am 18.4.2016.
- 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.
- Hoffmann GF, Trefz FK, Barth PG, et al (1991) Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: A distinct encephalopathy. *Pediatrics* **88**: 1194-1203.
- Huner G, Baykal T, Demir F, et al (2005) Breast-feeding experience in inborn errors of metabolism other than phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* **28**: 457-465.
- Ituk US, Allen TK, Habib AS (2013) The peripartum management of a patient with glutaric aciduria type 1. *J Clin Anesth* **25**: 141-145.
- Jamiolkowski D, Kölker S, Glahn EM, Barić I, Zeman J, Baumgartner MR, Mühlhausen C, Garcia-Cazorla A, Gleich F, Haege G, Burgard P; E-IMD consortium (2016) Behavioural and emotional problems, intellectual impairment and health-related quality of life in patients with organic acidurias and urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* **39**: 231-41.
- Jamjoom ZA, Okamoto E, Jamjoom AH, et al (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.
- Jamuar SS, Newton SA, Prabhu SP, et al (2012) Rhabdomyolysis, acute renal failure, and cardiac arrest secondary to status dystonicus in a child with glutaric aciduria type I. *Mol Genet Metab* **106**: 488-490.
- Kamate M, Patil V, Chetal V, et al (2012) Glutaric aciduria type I: A treatable neurometabolic disorder. *Ann Indian Acad Neurol* **15**: 31-34.
- Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al (2013) Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* **19**: 576-85.
- Köhler M, Hoffmann GF (1998) Subdural haematoma in a child with glutaric aciduria type I. *Pediatr Radiol* **28**: 582.
- Kölker S, Boy SP, Heringer J, et al (2012) Complementary dietary treatment using lysine-free, arginine-fortified amino acid supplements in glutaric aciduria type I - a decade of experience. *Mol Genet Metab* **107**: 72-80.
- Kölker S, Cazorla AG, Valayannopoulos V, et al (2015a) The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inherit Metab Dis* **38**: 1041-1057.
- 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.
- 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, Valayannopoulos V, Burlina AB et al (2015b) The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. *J Inherit Metab Dis* **38**: 1059-1074.
- Krstulovic AM, Brown PR, Rosie DM, et al (1977) High-performance liquid-chromatographic analysis for tryptophan in serum. *Clin Chem* **23**: 1984-1988.
- Kurtcan S, Aksu B, Alkan A, et al (2015) MRS features during encephalopathic crisis period in 11 years old case with GA-1. *Brain Dev* **37**: 546-551.
- 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 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.
- 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.

- Laich A, Neurauter G, Widner B, et al (2002) More rapid method for simultaneous measurement of tryptophan and kynurenine by HPLC. *Clin Chem* **48**: 579-581.
- Lee CS, Chien YH, Peng SF, et al (2013) Promising outcomes in glutaric aciduria type I patients detected by newborn screening. *Metab Brain Dis* **28**: 61-67.
- 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, Ho S, Fang-Hoffmann J, et al (2006) Neonatal screening for glutaric aciduria type I: strategies to proceed. *J Inherit Metab Dis* **29**: 378-382.
- Lindner M, Kölker S, Schulze A, et al (2004) Neonatal screening for glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* **27**: 851-859.
- Lipkin PH, Roe CR, Goodman SI, et al (1988) A case of glutaric aciduria type I: effect of riboflavin and carnitine. *J Pediatr* **112**: 62-65.
- Loeber JG, Burgard P, Cornel MC, et al (2012) Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1. From blood spot to screening result. *J Inherit Metab Dis* **35**: 603-611.
- Lütcherath V, Waaler PE, Jellum E, et al (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.
- Ma J, Tan L, Chen S (2013) A case of choreoathetosis due to glutaric aciduria type 1. *Mov Disord* **28**: 1808.
- Ma L, Savory S, Agim NG (2013) Acquired protein energy malnutrition in glutaric acidemia. *Pediatr Dermatol* **30**: 502-504.
- MacDonald A, Depondt E, Evans S, et al (2006) Breast feeding in IMD. *J Inherit Metab Dis* **29**: 299-303.
- Marigliano M, Anton G, Sabbion A, et al (2013) Difficult management of glucose homeostasis in a 21-month-old child with type 1 diabetes and unknown glutaric aciduria type I: a case report. *Diabetes Care* **36**: e135-136.
- Marti-Masso JF, Ruiz-Martínez J, Makarov V, et al (2012) Exome sequencing identifies GCDH (glutaryl-CoA dehydrogenase) mutations as a cause of a progressive form of early-onset generalized dystonia. *Hum Genet* **131**: 435-442.
- Martinez-Lage JF, Casas C, Fernandez MA, et al (1994) Macrocephaly, dystonia, and bilateral temporal arachnoid cysts: glutaric aciduria type 1. *Childs Nerv Syst* **10**: 198-203.
- McClelland VM, Bakalinova DB, Hendriksz C, et al (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.
- Mohammad SA, Abdelkhalik HS, Ahmed KA, et al (2015) Glutaric aciduria type 1: Neuroimaging features with clinical correlation. *Pediatr Radiol* **45**: 1696-1705.
- 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, et al (2010) Rating scales for dystonia in cerebral palsy: reliability and validity. *Dev Med Child Neurol* **52**: 570-575.
- Moore T, Le A, Cowan TM (2012) An improved LC-MS/MS method for the detection of classic and low excretor glutaric acidemia type 1. *J Inherit Metab Dis* **35**: 431-435.
- Morris AAM, Hoffmann GF, Naughten ER, et al (1999) Glutaric aciduria and suspected child abuse. *Arch Dis Child* **80**: 404-405.
- Morton DH, Bennett MJ, Seargeant LE, et al (1991) A common cause of episodic encephalopathy and 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.

- Mushimoto Y, Fukuda S, Hasegawa Y, et al (2011) Clinical and molecular investigation of 19 Japanese cases of glutaric acidemia type 1. *Mol Genet Metab* **102**: 343-348.
- 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, et al (2009) Carnitine supplementation for inborn errors of metabolism. *Cochrane Database Syst Rev* **2**: CD006659.
- Naughten ER, Mayne PD, Monavari AA, et al (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, et al (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.
- Optimix®, Empfehlungen für die Ernährung von Kindern und Jugendlichen, Forschungsinstitut für Kinderernährung, Dortmund; URL <http://www.fke-do.de/index.php>; zuletzt zugegriffen am 08. März 2016.
- Pfeil J, Listl S, Hoffmann GF, et al (2013) Newborn screening by tandem mass spectrometry for glutaric aciduria type 1: A cost-effectiveness analysis. *Orphanet J Rare Dis* **8**: 167.
- Pierson TM, Nezhad M, Tremblay MA, et al (2015) Adult-onset glutaric aciduria type I presenting with white matter abnormalities and subependymal nodules. *Neurogenetics* **16**: 325-328.
- Prietsch V, Lindner M, Zschocke J, et al (2002) Emergency management of inherited metabolic diseases. *J Inherit Metab Dis* **25**: 531-546.
- Pusti S, Das N, Nayek K, et al (2014) A treatable neurometabolic disorder: glutaric aciduria type 1. *Case Rep Pediatr* **2014**: 256356.
- Radha Rama Devi A, Ramesh VA, Nagarajaram HA, et al (2016) Spectrum of mutations in glutaryl-coa dehydrogenase gene in glutaric aciduria type I - study from South India. *Brain Dev* **38**: 54-60.
- Rakocevic G, Lyons KE, Wilkinson SB, et al (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, et al (2011) Therapeutic modulation of cerebral L-lysine metabolism in a mouse model for glutaric aciduria type I. *Brain* **134**: 157-170.
- Seccombe DW, James L, Booth F (1986) L-Carnitine treatment in glutaric aciduria type I. *Neurology* **36**: 264-267.
- Shigematsu Y, Hata I, Tanaka Y, et al (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.
- Singh P, Goraya JS, Ahluwalia A, Saggar K (2011) Teaching NeuroImages: Glutaric aciduria type 1 (glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency). *Neurology* **77**: e6.
- Smith WE, Millington DS, Koeberl DD, et al (2001) Glutaric acidemia, type I, missed by newborn screening in an infant with dystonia following promethazine administration. *Pediatrics* **107**: 1184-1187.
- Souci WS, Fachmann W, Kraut H (2008) Die Zusammensetzung der Lebensmittel, Nährwert-Tabellen. *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft*, 7. Auflage, ISBN-13: 978-3804750388.
- Strauss KA, Brumbaugh J, Duffy A, et al (2011) Safety, efficacy and physiological actions of a lysine-free, arginine-rich formula to treat glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: Focus on cerebral amino acid influx. *Mol Genet Metab* **104**: 93-106.

- Strauss KA, Lazovic J, Wintermark M, et al (2007) Multimodal imaging of striatal degeneration in Amish patients with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Brain* **130**: 1905-1920.
- Strauss KA, Puffenberger EG, Robinson DL, et al (2003) Type I glutaric aciduria, part 1: Natural history of 77 patients. *Am J Med Genet* **121C**: 38-52.
- Thies B, Meyer-Schwesinger C, Lamp J, et al (2013) Acute renal proximal tubule alterations during induced metabolic crises in a mouse model of glutaric aciduria type 1. *Biochim Biophys Acta* **1832**: 1463-1472.
- Thomason MJ, Lord J, Bain MD, et al (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, et al (2005) The urinary excretion of glutarylcarnitine is an informative tool in the biochemical diagnosis of glutaric aciduria type I. *Mol Genet Metab* **84**: 137-143.
- Treacy EP, Lee-Chong A, Roche G, et al (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, et al (2003) Neuroimaging findings in glutaric aciduria type I. *Pediatr Radiol* **33**: 823-830.
- Van der Watt G, Owen EP, Berman P, et al (2010) Glutaric aciduria type 1 in South Africa-high incidence of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency in black South Africans. *Mol Genet Metab* **101**: 178-182.
- Van Rijn M, Bekhof J, Dijkstra T, et al (2003) A different approach to breast-feeding of the infant with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* **162**: 323-326.
- Vester ME, Bilo RA, Karst WA, et al (2015) Subdural hematomas: Glutaric aciduria type 1 or abusive head trauma? A systematic review. *Forensic Sci Med Pathol* **11**: 405-415.
- Viau K, Ernst SL, Vanzo RJ, et al (2012) Glutaric acidemia type 1: Outcomes before and after expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* **106**: 430-438.
- Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, et al (2010) Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* **33**: S133-138.
- Vom Dahl, S, Lammert, F, Ullrich, K, et al (Hrsg.). Angeborene Stoffwechselkrankheiten bei Erwachsenen. *Springer-Verlag*; ISBN 978-3-642-45188-1.
- Walter JH (2003) L-Carnitine in inborn errors of metabolism: What is the evidence? *J Inherit Metab Dis* **26**: 181-188.
- Wang Q, Li X, Ding Y, et al (2014) Clinical and mutational spectra of 23 Chinese patients with glutaric aciduria type 1. *Brain Dev* **36**: 813-822.
- 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, et al (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, et al (1996) Subdural hematoma and glutaric aciduria type I. *Pediatr Radiol* **26**: 779-781.
- 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.
- Yang L, Yin H, Yang R, et al (2011) Diagnosis, treatment and outcome of glutaric aciduria type I in Zhejiang Province, China. *Med Sci Monit* **17**: PH55-59.
- Yannicelli S, Rohr F, Warman FL (1994) Nutrition support for glutaric acidemia type I. *J Am Diet Assoc* **94**: 183-191.
- Young-Lin N, Shalev S, Glenn OA, et al (2013) Teaching neuroimages: infant with glutaric aciduria type 1 presenting with infantile spasms and hypsarrhythmia. *Neurology* **81**: e182-3.

- Zaki OK, Elabd HS, Ragheb SG, et al (2014) Demographic and clinical features of glutaric acidemia type 1; a high frequency among isolates in Upper Egypt. *Egypt J Med Hum Gen* **15**: 187–192.
- Zeltner NA, Landolt MA, Baumgartner MR, et al (2016) Living with Intoxication-Type Inborn Errors of Metabolism: A Qualitative Analysis of Interviews with Paediatric Patients and Their Parents. *JIMD Rep* [Epub ahead of print].
- Zielonka M, Braun K, Bengel A, et al (2015) Severe acute subdural hemorrhage in a patient with glutaric aciduria type I after minor head trauma: A case report. *J Child Neurol* **30**: 1065-1069.
- Zinnanti WJ, Lazovic J, Housman C, et al (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, et al (2000) Mutation analysis in glutaric aciduria type I. *J Med Genet* **37**: 177-181.

Anhang

Anhang 1. Alternative Ursachen für erhöhte Konzentrationen von 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"> • T2/FLAIR-Hyperintensität +/- Atrophie des Striatums, teilweise dorsolateral betont und teilweise mit Beteiligung des Pallidums. • Isolierte Signalveränderungen des Pallidums können bereits neonatal vorhanden sein, können mit einer Myelinisierungsverzögerung und Veränderungen der weißen Substanz kombiniert sein und bilden sich zumindest bei einem Teil der Patienten mit zunehmendem Alter zurück. • Mitunter weisen auch extrastriatale Kerngebiete (z.B. Thalamus, Nucleus dentatus, Substantia nigra) Signalveränderungen auf.
Cerebellum <ul style="list-style-type: none"> • mit Ausnahme des Nucleus dentatus ohne Signalalteration.
Äussere Liquorräume <ul style="list-style-type: none"> • Charakteristische frontotemporale Hypoplasie mit Erweiterung der anterior temporalen und sylvischen Liquorräume, die bereits bei Neugeborenen vorhanden ist und sich unter Therapie normalisieren kann. • Seltener bitemporale/in der Sylvischen Fissur lokalisierte Arachnoidalzysten, selten unilateral, mitunter schwer von einer frontotemporalen Hypoplasie zu differenzieren. • Variable Erweiterung v.a. supratentorieller äußerer Liquorräume. • Subdurale Blutungen oder Hygrome, meist in Assoziation mit frontotemporaler Hypoplasie als differentialdiagnostische Hinweise. • Ventrikelerweiterung, v.a. supratentoriell.
Ventrikel <ul style="list-style-type: none"> • Ventrikelerweiterung
Weisse Substanz <ul style="list-style-type: none"> • Verzögerte Myelinisierung. • Signalveränderungen der weißen Substanz, periventrikulär betont und mit zunehmendem Alter an Ausdehnung zunehmend. • Volumenminderung der Corpus callosum. • Subependymale Pseudozysten (transient).

Anhang 3. 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 Eiweißes). 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.

3a. Durchschnittlicher Lysingehalt in unterschiedlichen Lebensmitteln pro Gramm Protein

Grundnahrungsmittel	Lysingehalt	Lysin/Protein-Ratio
	(% Lysin)	(mg Lysin/g Protein)
Fisch	10	100
Fleisch (roh) und Fleischprodukte	9	90
Frauenmilch*	8,6	86
Kuhmilch, Milchprodukte	8	80
Vollei	6	60
Kartoffeln (geschält, roh)	7	70
Sojabohnen (roh)	6	60
Nüsse	2,5-5,5	25-55
Gemüse	3-6,5	30-65
Früchte	3-7,5	30-75
Getreide und Getreideprodukte	3	30

Referenz

Bundesinstitut für Gesundheit, Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BGVV). Berlin: Bundeslebensschlüssel (BLS) Version 3.2 [URL: <http://www.bls.nvs2.de>]. Die Angaben wurden jeweils auf- bzw. abgerundet. *Souci et al. 2008.

3b. Lysingehalt in unterschiedlichen Nahrungsmitteln (bezogen auf 5 g natürliches Protein)

Grundnahrungsmittel	Gesamtmenge	Proteinmenge	Lysingehalt
	(g)	(g)	(mg)
Teigwaren (mit Ei)	40	5	160
Weißbrot	60	5	120
Kartoffeln	260	5	330
Kohlrabi	260	5	170
Spinat	180	5	330
Kuhmilch	150	5	420
Salami	25	5	425

Referenz

Bundesinstitut für Gesundheit, Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BGVV). Berlin: Bundeslebensschlüssel (BLS) Version 3.2. [URL: <http://www.bls.nvs2.de>]. Die Angaben wurden jeweils auf- bzw. abgerundet.

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.

3c. Schätzung des Lysingehalts von Fertigprodukten (BLS 3.02)

Fertigprodukte	Lysingehalt	Lysin/Protein-Ratio
	<i>(% Lysin)</i>	<i>(mg Lysin/g Protein) Mittelwert</i>
Brot, Nudeln, Flocken, Grieß Kuchen, Kekse (ohne Ei oder Milch) <i>Weizen, Mais, Hirse</i>	3	30
Brot, Nudeln, Flocken, Grieß Kuchen, Kekse (ohne Ei oder Milch) <i>Roggen, Hafer, Reis, Gerste</i>	4	40
Fruchtspeisen, z. B. Sorbet und Saft <i>Früchte</i>	5,5	55
Getreideprodukte, Kuchen und Kekse (mit Ei und/oder Milch) <i>Weizen, Mais, Hirse, Roggen, Hafer, Gerste, Reis, Milch, Ei</i>	4,5	45
Ketchup, Suppenwürze, Soßen (ohne Fleisch, Ei oder Milch) <i>Gemüse</i>	4	40
Soja- und Kartoffelprodukte, Suppen und Soßen (mit Fleisch, Ei oder Milch) <i>Kartoffeln, Soja, Gemüse, Ei</i>	6	60
Milch, Käse, Joghurt und andere Molkereiprodukte	8	80
Fleischprodukte	9	90

Referenz

Bundesinstitut für Gesundheit, Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BGVV). Berlin: Bundeslebensschlüssel (BLS) Version 3.2. [URL: <http://www.bls.nvs2.de>]. Die Angaben wurden jeweils auf- bzw. abgerundet.

Anhang 4. Optimierungsstrategien für die Durchführung der Notfalltherapie

Zielaspekte	Maßnahmen
Intensive Elternschulung	Eltern werden detailliert über den Krankheitsverlauf und besondere Risiken informiert. Sie erhalten präzise Anweisungen für die Durchführung der Therapie. Schulungen werden in regelmäßigen Abständen vom zuständigen Stoffwechselzentrum durchgeführt. Die kontinuierlichen Schulungen sollen zudem das Krankheitsverständnis verbessern.
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, 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 für Urlaubsreisen etc., siehe unten).
Enge Kooperation mit lokalen Kinderkliniken und niedergelassenen Kinderärzten	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.
Verhalten bei 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-Adresse des zuständigen Kollegen/Stoffwechselzentrums.
Rücksprache bei Infektionskrankheiten	Eltern werden instruiert, das zuständige Stoffwechselzentrum zu kontaktieren, sobald die Körpertemperatur 38,5 °C übersteigt, klinische Zeichen einer Infektionskrankheit oder neurologische Symptome auftreten. Die Notfalltherapie und ggf. die stationäre Aufnahme in der lokalen Kinderklinik wird vom Stoffwechselzentrum koordiniert.
Management bei 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 einer Expertenkonferenz

Siehe auch „[Leitlinienreport](#)“

Diese Leitlinie wurde durch die Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen e.V. (APS) in der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ) erarbeitet. Zusätzlich waren offiziell folgende weiteren Fachgesellschaften sowie Selbsthilfegruppen bei der Erstellung der Leitlinie vertreten.

Beteiligte Fachgesellschaften (alphabetisch)	Offizielle Vertretung durch
Arbeitsgemeinschaft für angeborene Stoffwechselstörungen in der Inneren Medizin (ASIM)	<i>Prof. Dr. Stephan vom Dahl, Chefarzt der Klinik für Innere Medizin, Interdisziplinäres Stoffwechselzentrum, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf</i>
Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE)	<i>Prof. Dr. Michael Krawinkel, Professor für Ernährung des Menschen, Institut für Ernährungswissenschaft, Justus-Liebig-Universität, Giessen</i>
Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. (DGEM)	<i>Prof. Dr. Berthold Koletzko, Leiter der Abteilung Stoffwechsel und Ernährung, Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der Universität München</i>
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)	<i>Prof. Dr. Johannes Zschocke, Direktor der Division für Klinische Genetik, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich</i>
Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie e.V. (DGNR)	<i>PD Dr. Inga Harting, Funktionsoberärztin, Neuroradiologie, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg</i>
Deutsche Gesellschaft für Psychologie e.V. (DGP)	<i>PD Dr. Peter Burgard, Leitender Diplom-Psychologe, Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik I, Heidelberg</i>
Österreichische AG Angeborene Stoffwechselstörungen	<i>Prof. Dr. Daniela Karall, Oberärztin, Spezialbereich Stoffwechselstörungen, Universitätsklinik für Kinder-/Jugendheilkunde, Universitätsklinikum Innsbruck, Österreich</i>
Österreichische Gesellschaft für Humangenetik (ÖGH)	<i>Prof. Dr. Johannes Zschocke, Direktor der Division für Klinische Genetik, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich</i>
Selbsthilfegruppe „Glutarazidurie e.V.“	<i>Fr. Mirjam Kallmes</i>
Swiss Group for Inborn Errors of Metabolism (SGIEM)	<i>PD Dr. Diana Ballhausen, Cheffe de clinique, Centre des maladies moléculaires, CHUV-Clinique Infantile 02-32, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Schweiz</i>
Verband der Diätassistenten – Deutscher Bundesverband e.V. (VDD)	<i>Fr. Katja Sahn, Diätassistentin, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik I, Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, Klinik I, Heidelberg</i>

Leitlinienkoordinator und Endredaktion der Leitlinie:

Dr. med. Nikolas Boy
Sektion Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik I
Im Neuenheimer Feld 430
D-69120 Heidelberg
Email: Nikolas.Boy@med.uni-heidelberg.de

Leitung des Arbeitskreises Glutarazidurie Typ I

Prof. Dr. med. Stefan Kölker
Leiter der Sektion Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik I
Im Neuenheimer Feld 430
D-69120 Heidelberg
E-mail: Stefan.Koelker@med.uni-heidelberg.de

Methodische Leitlinienberatung

Dr. med. Monika Nothacker (AWMF)
PD Dr. Peter Burgard

Redaktionskomitee (alphabetisch)

Dr. Nikolas Boy (Heidelberg), PD Dr. Peter Burgard (Heidelberg), Dr. Jana Heringer (Leitliniensekretariat, Heidelberg), Prof. Dr. Stefan Kölker (Heidelberg), PD Dr. Chris Mühlhausen (Hamburg)

Mitglieder der Arbeitsgruppe und der beratenden Expertengruppe (alphabetisch)

Stoffwechselmedizin: PD Dr. Diana Ballhausen (Lausanne), Dr. Nikolas Boy (Heidelberg), Dr. Jana Heringer (Heidelberg), Prof. Dr. Georg F. Hoffmann (Heidelberg), Prof. Dr. Daniela Karall (Innsbruck), Prof. Dr. Stefan Kölker (Heidelberg), PD Dr. Martin Lindner (Frankfurt), PD Dr. Esther Maier (München), PD Dr. Chris Mühlhausen (Hamburg), Dr. Roland Posset (Heidelberg), PD Dr. Sabine Scholl-Bürgi (Innsbruck)

Diätetik und Ernährung: Fr. Sandra Fleissner (München), Prof. Dr. Berthold V. Koletzko (München), Prof. Dr. Michael Krawinkel (Gießen), Fr. Katja Sahn (Heidelberg)

Molekulargenetik: Prof. Dr. Johannes Zschocke (Innsbruck)

Neuropädiatrie und Neurologie: Prof. Dr. Georg F. Hoffmann (Heidelberg), PD Dr. Birgit Assmann (Heidelberg)

Neuroradiologie: PD Dr. Inga Harting (Heidelberg)

Neugeborenencreening: PD Dr. Jürgen G. Okun (Heidelberg), PD Dr. Ralph Fingerhut (Zürich)

Selektives Screening und Konfirmationsdiagnostik: PD Dr. Jürgen G. Okun (Heidelberg)

Transitionsmedizin: Prof. Dr. Stephan vom Dahl (Düsseldorf)

Psychologie: PD Dr. Peter Burgard (Heidelberg)

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

Erste Revision

03/2011

Letzte Überarbeitung (zweite Revision)

06/2016

Erstellungsdatum: 10/2007

Überarbeitung von: 06/2016

Nächste Überprüfung geplant: 05/2021

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 bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

© Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online