

Diagnostik, Therapie und Management der Glutarazidurie Typ 1

(Synonym: Glutaryl-CoA-Dehydrogenase-Defizienz)

Dritte Revision, 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Historie und Ziele der revidierten Leitlinie	2
Einleitung	3
Diagnostik	6
Metabolische Basistherapie	12
Notfalltherapie	20
Management neurologischer Komplikationen	24
Klinisches Monitoring	29
Literaturverzeichnis	40
Anhang	52
Verfahren zur Konsensbildung	56

Abkürzungsverzeichnis

ASM	Aminosäurenmischung
C5DC	Glutarylcaritin
GA	Glutarsäure
GA1	Glutarazidurie Typ 1
3-OH-GA	3-Hydroxyglutarsäure
GCDH	Glutaryl-CoA-Dehydrogenase
GC/MS	Gaschromatographie-Massenspektrometrie
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
MS/MS	Tandem-Massenspektrometrie
NGS	Neugeborenencreening
SDH	Subdurales Hämatom
SHT	Schädel-Hirn-Trauma

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 1 (GA1) in Deutschland und in anderen Ländern, woraus insbesondere bei bereits neonatal über das Neugeborenencreening (NGS) diagnostizierten Patienten eine erhebliche Variation des Behandlungsergebnisses resultierte (Kolker et al. 2006). Die GA1 ist seit 2005 eine der Zielkrankheiten des NGS in Deutschland, zudem seit 2002 in Österreich und seit 2014 in der Schweiz. Es ist daher das hauptsächliche Ziel dieser Leitlinie, die bestehende Praxis bezüglich Diagnostik, Therapie und klinischem Monitoring dieser seltenen Krankheit zu evaluieren und basierend auf der besten verfügbaren Evidenz Empfehlungen zu formulieren bzw. bestehende Empfehlungen weiter zu entwickeln und zu präzisieren. Nachdem seit der erstmaligen Veröffentlichung der Leitlinie im Jahr 2007 die diagnostischen und therapeutischen Erfahrungen weltweit zugenommen haben und die GA1 in mehreren Ländern als Zielkrankheit des NGS etabliert wurde (Bijarnia et al. 2008; Boneh et al. 2008; Kolker et al. 2007; Strauss et al. 2007; Strauss et al. 2011), wurde die Leitlinie erstmals im Jahre 2011 aktualisiert und revidiert.

Diese **erste Revision** basierte vor allem auf den Ergebnissen der Untersuchung einer Kohorte von 52 Patienten, die im NGS 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 folgenden Jahren wurde in Studien in verschiedenen Ländern bestätigt, dass die Diagnosestellung durch das NGS in Kombination mit einem frühzeitigen Therapiebeginn den Krankheitsverlauf entscheidend verbessert (Boy et al. 2013; Couce et al. 2013; Kolker et al. 2012; Lee et al. 2013; Strauss et al. 2011; Viau et al. 2012). Zudem wurde nachgewiesen, dass das NGS in Deutschland und anderen Ländern mit analogen Gesundheitssystemen eine kosteneffektive diagnostische Methode ist (Pfeil et al. 2013). Der klinische, insbesondere extra-neurologische Phänotyp im Jugendlichen- und Erwachsenenalter wurde weiterführend untersucht (Kolker et al. 2015b). Hierauf basierend erfolgte schließlich im Jahr 2016 die **zweite Revision**.

In den darauf folgenden Jahren hat die Evidenz für den positiven Effekt einer frühzeitigen Diagnosestellung und Start einer leitliniengerechten Behandlung nochmals zugenommen (Boy et al. 2018; Mhanni et al. 2020; Strauss et al. 2020) und wurde kürzlich um eine Meta-Analyse von 647 Patienten weltweit erweitert (Boy et al. 2021a). Basierend auf den positiven Effekten des NGS wurde die GA1 bislang in 24 europäischen Ländern in das nationale Screeningprogramm implementiert (Loeber et al. 2021). Die Bedeutung von L-Arginin für die lysinarme Diät und das neurologische Outcome wurde weiter evaluiert. Unterschiede zwischen den biochemischen Subtypen sowie das Spektrum extrastriärer Veränderungen wurden weiter untersucht. Der klinische Langzeitverlauf und der neurologische Phänotyp wurden weiter beobachtet und differenzierter verstanden. Die Sicherheit der lysinarmen Diät wurde bis ins Erwachsenenalter analysiert (Martner et al. 2021a). Darüber hinaus stehen auch erstmals Daten zum kognitiven Langzeit-Outcome zur Verfügung (Martner et al. 2021b).

Die hier vorgelegte **dritte 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 dem Gesundheitssystem sowie Patienten und deren Familien helfen, fundierte Entscheidungen zu Diagnose, Therapie und Monitoring von Patienten mit GA1 durch Versorgung mit evidenzbasierten Empfehlungen auf eine rationalere Basis zu stellen, die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität der Versorgung zu verbessern und die Stellung der Patienten zu stärken.

Diese Leitlinie hat aufgrund der bereits langjährigen Entwicklungs- und Revisionshistorie sowie dem nachweislich deutlichen positiven klinischen Einfluss einen besonderen Stellenwert und wird als Beispiel für einen erfolgreichen Leitlinienprozess für die Leitlinienentwicklung im Allgemeinen angesehen (Huemer 2020).

Einleitung

Die Glutarazidurie Typ 1 (GA1; Synonyme: Glutarazidämie Typ 1, Glutaryl-CoA-Dehydrogenase-[GCDH]Defizienz; OMIM #231670) ist eine seltene autosomal-rezessiv vererbte Störung des Lysinstoffwechsels, die unbehandelt in den meisten Fällen zu einer schweren dystonen Bewegungsstörung führt.

Seit der Beschreibung der beiden Indexpatienten im Jahr 1975 (Goodman et al. 1975) wurden bislang weltweit mehr als 600 Patienten beschrieben (Boy et al. 2021a). Die Inzidenz der GA1 in Deutschland liegt bei 1:124.000 Neugeborenen für den Zeitraum 2005-2015 (Boy et al. 2018), in der Schweiz liegt sie für den Zeitraum 2014-2020 bei 1:137.000 (Jahresbericht *Neugeborenencreening Schweiz* 2020) und in Österreich für den Zeitraum 2013-2020 bei 1:75.539 (*Bericht aus dem Neugeborenencreening 2018*, Medizinische Universität Wien 2020; sowie *persönliche Mitteilung*, Fr. OÄ Dr. Konstantopoulou, Wien, Österreich).

Mindestens fünf Ethnien mit einer deutlich höheren Überträgerfrequenz (bis zu 1:10) und Inzidenzrate (bis zu 1:250) sind weltweit bekannt: die *Amish Community* in Pennsylvania, USA (Morton et al. 1991; Strauss et al. 2020), die *Oji-Cree First Nations* in Kanada (Greenberg et al. 2002), die *Irish Travellers* in Irland (Naughten et al. 2004), die *Lumbee* in North Carolina, USA (Basinger et al. 2006), sowie die *Xhosa* in Südafrika (van der Watt et al. 2010).

Die Erkrankung wird durch pathogene Varianten auf beiden Allelen des *GCDH*-Gen verursacht, welches auf dem Genlokus 19p13.13 lokalisiert ist und für das gleichnamige Enzym (EC 1.3.8.6) kodiert (Greenberg et al. 1995). Bisher wurden 290 wahrscheinlich oder sicher pathogene Varianten im *GCDH*-Gen publiziert; sie sind in der HGM-Datenbank (*Human Gene Mutation Database; HGMD Professional 2021.2, Abruf 01.12.2021*) aufgeführt (Georgiou et al. 2014; Goodman et al. 1998; Zschocke et al. 2000). Zumeist handelt es sich um Punktmutationen, die zu Missense- oder Nonsense-Mutationen führen und homozygot oder compound-heterozygot vorliegen (Zschocke et al. 2000). Der Genotyp korreliert mit der enzymatischen Restaktivität bzw. dem biochemischen Phänotyp (Christensen et al. 2004). GCDH ist ein homotetrameres, Flavin-Adenin-Dinukleotid (FAD)-abhängiges mitochondriales Matrixprotein, das die oxidative Decarboxylierung von Glutaryl-CoA zu Crotonyl-CoA in der gemeinsamen Endstrecke des Abbaus von L-Lysin, L-Hydroxylysin und L-Tryptophan katalysiert (Fu et al. 2004). Durch die verminderte enzymatische Aktivität akkumulieren die neurotoxischen Metabolite Glutarsäure (GA), 3-Hydroxyglutarsäure (3-OH-GA) sowie das nicht-toxische Glutarylcarnitin (C5DC) in Körperflüssigkeiten und Geweben.

Anhand der Höhe der GA-Konzentration im Urin werden die zwei biochemische Subtypen *High* und *Low Excretor*-Patienten (Hoch- bzw. Niedrigausscheider) arbiträr unterschieden (Baric et al. 1999; Busquets et al. 2000). *Low Excretor*-Patienten (GA-Konzentration ≤ 100 mmol/mol Kreatinin; 25% der Patienten) verfügen über eine relevante enzymatische Restaktivität von bis zu 30% (Busquets et al. 2000; Christensen et al. 2004; Goodman et al. 1998), wohingegen *High Excretor*-Patienten (GA-Konzentration >100 mmol/mol Kreatinin; 75% der Patienten) eine Enzymaktivität von 0-2% aufweisen. Der *High Excretor*-Status ist häufig mit homozygot vorliegenden Varianten im *GCDH*-Gen assoziiert (häufigste Varianten in der NGS-Kohorte in Deutschland in absteigender Reihenfolge: p.Glu365Lys, p.Arg402Trp, p.Ala421Val, p.ProL48Leu), während *Low Excretor*-Patienten häufig compound-heterozygot sind, d.h. eine schwere und eine milde Variante im *GCDH*-Gen tragen (Boy et al. 2018). Der klinische Verlauf der beiden biochemischen Subgruppen bzgl. der Häufigkeit der Entwicklung einer dystonen Bewegungsstörung unterscheidet sich *nicht*, d.h. es besteht keine Korrelation des Genotyps oder biochemischen Phänotyps mit dem klinischen Phänotyp (Christensen et al. 2004; Kolker et al. 2006).

Die meisten Patienten sind in der Neonatal- und frühen Säuglingsphase asymptomatisch. Manche Patienten zeigen eine (transiente) Rumpfhypotonie oder eine Makrozephalie. Unbehandelt entwickeln die meisten Patienten (sog. *acute onset*-Verlaufsform) im Alter von drei bis 36 Lebensmonaten, spätestens jedoch bis zum 72. Lebensmonat, eine komplexe, meist schwere dystone Bewegungsstörung, die sich im Rahmen einer sog. akuten enzephalopathischen Krise manifestiert (Hoffmann et al. 1991; Kolker et al. 2006; Kyllerman et al. 1994; Strauss et al. 2003; Strauss et al. 2020). Diese Krisen werden durch fieberhafte Infektionskrankheiten (meist Gastroenteritis oder Atemwegsinfektionen) oder perioperative Nüchternphasen ausgelöst. Symptomatische Patienten zeigen eine hohe Morbidität und Mortalität, abhängig vom Schweregrad der Bewegungsstörung (Boy et al. 2018; Kolker et al. 2006; Kyllerman et al. 2004).

Die Detektierbarkeit und Quantifizierung des Leitparameters C5DC in der Tandem-Massenspektrometrie (MS/MS) (Chace et al. 2003) bildet die Grundlage des NGS für die GA1, das seit 2005 in ganz Deutschland sowie mittlerweile in vielen weiteren Ländern durchgeführt wird (Horster et al. 2017; Loeber et al. 2012; Loeber et al.

2021). Dies erlaubt eine frühzeitige Identifizierung der Patienten und Diagnosestellung vor dem Auftreten irreversibler neurologischer Symptome, was anhand der klinischen Präsentation aufgrund des bis dahin uncharakteristischen bzw. asymptomatischen Verlaufs in der Regel nicht möglich ist.

Die Behandlungsstrategie umfasst eine metabolische Basistherapie bestehend aus einer lysinarmen Diät und oraler Supplementation von Carnitin sowie eine intermittierende intensivisierte Notfalltherapie, die insbesondere in den ersten sechs Lebensjahren in allen potentiell katabolen Situationen (fiebrhafte Infektionen, Nahrungsverweigerung etc.) durchgeführt werden soll. Der frühzeitige Behandlungsbeginn nach präsymptomatischer Identifizierung durch das NGS und die kontinuierliche, leitlinienkonforme Durchführung der metabolischen Therapie haben das Auftreten der dystonen Bewegungsstörung stark reduziert und das neurologische (Langzeit-)Outcome betroffener Individuen deutlich verbessert (Boy et al. 2018; Couce et al. 2013; Heringer et al. 2010; Hsieh et al. 2008; Kolker et al. 2007; Strauss et al. 2020; Tsai et al. 2017; Viau et al. 2012). Diese positiven Effekte wurden kürzlich auch im Rahmen einer weltweiten Meta-Analyse von 647 Patienten bestätigt (Boy et al. 2021a). Im Gegensatz dazu entwickeln Patienten, die in der Kindheit keine oder erst verspätet eine Notfalltherapie erhielten, fast immer eine Bewegungsstörung, welche zumeist schwer ausgeprägt ist (Boy et al. 2018; Boy et al. 2021a; Strauss et al. 2020). Es wurde außerdem gezeigt, dass die Durchführung der Basistherapie eine normale anthropometrische Entwicklung bis ins junge Erwachsenenalter ermöglicht, wohingegen Patienten mit schwerer Dystonie ein erhöhtes Risiko für Beeinträchtigungen des Wachstums aufweisen (Boy et al. 2013; Martner et al. 2021a; Strauss et al. 2020).

Seit Einführung des NGS wird die sog. *insidious onset*-Verlaufsform der Dystonie zusätzlich zur *acute onset*-Verlaufsform zunehmend beobachtet (Boy et al. 2018; Harting et al. 2015; Hoffmann et al. 1996). Betroffene Patienten zeigen als Korrelat der dystonen Bewegungsstörung ebenfalls eine (dorsolateral betonte) striatale Schädigung, die sich jedoch schleichend und ohne erkennbaren Auslöser entwickelt. Die *insidious onset*-Dystonie ist zumeist mild bis moderat ausgeprägt, und manifestiert sich später innerhalb der ersten Lebensjahre (Median 630 Tage) als bei *acute onset* (Median 270 Tage), auch wenn in Einzelfällen von einer neonatalen Manifestation berichtet wurde (Boy et al. 2018; Strauss et al. 2007). Die *insidious onset*-Verlaufsform wird insbesondere bei abweichender oder ausbleibender Durchführung der metabolischen Basistherapie beobachtet (Boy et al. 2018; Boy et al. 2019).

Einzelfallberichte beschreiben darüber hinaus spät diagnostizierte Patienten (sog. *late onset*-Verlaufsform), die im Jugendlichen- oder Erwachsenenalter diffuse neurologischer Symptome wie Kopfschmerzen, Polyneuropathie, Inkontinenz und Demenz entwickeln (Bahr et al. 2002; Kulkens et al. 2005; Zhang et al. 2016), ohne dass sie in der Kindheit eine Bewegungsstörung entwickelt hatten. Neuroradiologisch finden sich charakteristische extrastriatale, nicht aber striatale Veränderungen, was als Ausdruck chronischer Neurotoxizität verstanden wird (Boy et al. 2017a). Bislang ist allerdings unklar, ob diese Verlaufsform tatsächlich eine eigene klinische Entität, oder möglicherweise eine Variante der anderen bekannten Verlaufsformen darstellt. Zudem wurden auch mehrere erwachsene, asymptomatische Patientinnen im Rahmen der Geburt ihrer nicht betroffenen Kinder über das NGS identifiziert, sog. „maternale GA1“. (Crombez et al. 2008; Garcia et al. 2008; Vilarinho et al. 2010).

Das Spektrum der charakteristischen extrastriatalen ZNS-Veränderungen ist in seiner klinischen Bedeutung noch nicht ausreichend verstanden. Darüber hinaus wurde in Einzelfallberichten über neoplastische ZNS-Erkrankungen bei Patienten ohne leitliniengerechte Behandlung berichtet, wobei bisher kein kausaler Zusammenhang mit der GA1 belegt wurde (Herskovitz et al. 2013; Pierson et al. 2015; Serrano Russi et al. 2018).

Während das Risiko für das Auftreten einer dystonen Bewegungsstörung bei *High* und *Low Excretor*-Patienten gleich hoch ist, häuften sich in den letzten Jahren Hinweise auf Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen, deren klinische Relevanz für den Langzeitverlauf noch nicht vollständig verstanden ist. So zeigte eine neuroradiologische Studie bei *High Excretor*-Patienten mit dem Alter zunehmende Signalveränderungen sowie höhere Metabolitenkonzentrationen in der weißen Substanz im Vergleich zu *Low Excretor*-Patienten (Harting et al. 2015). Außerdem zeigen *High Excretor*-Patienten häufiger eine Makrozephalie (Martner et al. 2021a), (Goodman et al. 1975), ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung subduraler Hämatome innerhalb der ersten drei Lebensjahre (Boy et al. 2021b), sowie eine schlechtere kognitive Leitung im Langzeitverlauf (Martner et al. 2021b).

Initial bestand die Annahme, dass bei Patienten mit GA1 ausschließlich neurologische Symptome auftreten, weshalb sie auch zu den sog. „zerebralen“ Organoazidopathien gezählt wird. In den letzten Jahren wurde ein

gehäuftes Auftreten von chronischen Nierenfunktionsstörungen bei jugendlichen und erwachsenen Patienten als neue klinische Manifestation berichtet (Boy et al. 2018; Kolker et al. 2015b), die sich auch im Tiermodell der Erkrankung wiederfindet (Gonzalez Melo et al. 2021a; Thies et al. 2013).

Mortalität und Morbidität insbesondere schwer dystoner Patienten mit Z. n. akuter enzephalopathischer Krise entspricht dem Outcome der Ära vor Einführung des NGS (Boy et al. 2021a; Kolker et al. 2006). Die Langzeitprognose früh diagnostizierter Individuen mit leitliniengerechter Behandlung ist dagegen nach heutiger Kenntnis als sehr günstig anzusehen. Über 90% dieser Patienten bleiben ohne motorische Symptomatik (Boy et al. 2018; Strauss et al. 2020).

Diagnostik

1. Differentialdiagnosen

Die GA1 ist eine angeborene, autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselstörung. Das biallelische Vorliegen von zwei pathogenen Varianten im *GCDH*-Gen auf Chromosom 19p13.13 verursacht eine Defizienz des gleichnamigen mitochondrialen Enzyms. Die Diagnosestellung erfolgt entsprechend durch den Nachweis eines krankheitsrelevanten Genotyps und/oder einer signifikant verminderten GCDH-Enzymaktivität.

Alle anderen klinischen 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. Makrozephalie, akute Enzephalopathie, bilaterale Basalganglienläsionen, Dystonie und Chorea, subdurale und retinale Blutungen, erhöhte Konzentrationen von GA und 3-OH-GA in Urin (siehe **Anhang 1**), Blut und Liquor sowie von C5DC in Plasma und Trockenblut.

Zu den relevanten Differentialdiagnosen gehören u.a.:

Benigne familiäre Makrozephalie, kommunizierender Hydrozephalus, andere mit einer Makrozephalie assoziierte Stoffwechselstörungen (z. B. Morbus Canavan), hepatische und urämische Enzephalopathien, Reye-Syndrom oder Reye-like Syndrome, Enzephalitis 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-Enzephalopathie, infektiöse oder post-infektiöse striatale Schädigungen (z. B. *Mycoplasma pneumoniae*-Infektionen), infantile Zerebralparese, Schütteltrauma, multipler Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (MAD; Synonym: Glutarazidurie Typ 2), Glutarazidurie Typ 3, schwere Ketose, Niereninsuffizienz, kurzkettiger 3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase (SCHAD)-Mangel und Pseudoglutarylcaritinämie (bei mittelkettigem Acyl-CoA-Dehydrogenase [MCAD]-Mangel).

	Empfehlung 1, modifiziert [2022]
Empfehlungsgrad A (starke Empfehlung)	Bei Verdacht auf Glutarazidurie Typ 1 sollen Diagnosestellung bzw. differentialdiagnostische Abklärung, Festlegung von Therapieplänen sowie die Aufklärung und Schulung von Patienten und deren Familien primär in einem Zentrum mit Erfahrung in der Behandlung angeborener Stoffwechselstörungen erfolgen. Bei Diagnosestellung außerhalb eines solchen Zentrums soll der Patient für alle weiteren Maßnahmen umgehend dorthin überwiesen werden.
Evidenzgrad	Es gibt eine Studie des SIGN-Levels 2++, die den eindeutigen positiven Effekt der Betreuung der Patienten in einem Stoffwechselzentrum nachweisen konnte (Heringer et al. 2010). Darüber hinaus ist der Inhalt der Empfehlung bislang nicht systematisch untersucht worden, entspricht aber einheitlich der Expertenmeinung 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. 13).

2. Neugeborenencreening

Die Durchführung des NGS wird in Deutschland durch die *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses* (siehe <https://www.g-ba.de/richtlinien/15/>), in der Schweiz durch das *Gesetz für genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG)*, (siehe auch <https://www.neoscreening.ch>), und in Österreich durch das Bundesministerium für Gesundheit (<https://www.neugeborenencreening.at>) geregelt und ist daher nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

Zielkrankheit des Neugeborenencreenings. Das Screening auf GA1 ist seit 1999 im Rahmen von Pilotstudien sowie seit 2005 flächendeckend in Deutschland Bestandteil des erweiterten NGS. In Österreich ist die GA1 seit 2002 und in der Schweiz seit 2014 Teil des NGS.

Ziel. Diagnosestellung und leitliniengerechter Behandlungsbeginn während der Neonatalzeit erhöhen die Wahrscheinlichkeit für asymptomatische Verläufe deutlich (Bijarnia et al. 2008; Boy et al. 2018; Boy et al. 2021a;

Couce et al. 2013; Heringer et al. 2010; Heringer et al. 2016; Hoffmann et al. 1996; Kolker et al. 2006; Kolker et al. 2007; Lee et al. 2013; Naughten et al. 2004; Strauss et al. 2003; Strauss et al. 2007; Strauss et al. 2011; Strauss et al. 2020; Tsai et al. 2017; Viau et al. 2012). Das Hauptziel des NGS 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 MS/MS wurde in der Vergangenheit als einfacher Massenscan durchgeführt. Mit der Einrichtung eines sog. *Multiple Reaction Monitoring* (MRM) Experiments im Messmodus der MS/MS konnte die Sensitivität erhöht und die Rate falsch-positiver Resultate gesenkt werden (Screeningreports der *Deutschen Gesellschaft für Neugeborenen-Screening/DGNS*, 2004-2019).

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

Diagnostische Fallstricke. Nicht alle Patienten können derzeit mit dieser Methode zuverlässig identifiziert werden, insbesondere nicht diejenigen *Low Excretor*-Patienten, bei denen ggf. nur leicht erhöhte oder sogar normale C5DC-Konzentrationen mit konsekutiv falsch-negativem Screeningergebnis vorliegen, so dass diese Patienten nicht vom NGS profitieren (Boy et al. 2018; Foran et al. 2021; Gallagher et al. 2005; Heringer et al. 2010; Smith et al. 2001; Spenger et al. 2021; Treacy et al. 2003; Wilcken et al. 2003). Die Sensitivität des C5DC-Screenings in Deutschland beträgt laut aktuellen Studien ca. 95%, und zeigt dabei eine Diskrepanz zwischen *High* (100%) und *Low Excretor*-Patienten (75-84%, je nach Studie) (Boy et al. 2018; Heringer et al. 2010; Martner et al. 2021b), d.h. ein negatives (unauffälliges) 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; Peng et al. 2020).

Differentialdiagnosen einer erhöhten C5DC-Konzentration des Neugeborenen im NGS sind der multiple Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (dieser ist *keine* Zielkrankheit des NGS in Deutschland), Niereninsuffizienz (Hennermann et al. 2009), maternale GA1 (siehe **Empfehlung 5**) sowie Pseudoglutarylcarnitinämie bei mittellangkettigem Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (Napolitano et al. 2004).

3. Bestätigung eines positiven (auffälligen) Screeningergebnisses

Ein positives (auffälliges) Screeningergebnis soll 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; Simon und Wierenga 2018), die Mutationsanalytik des *GCDH*-Gens (Goodman et al. 1998; Zschocke et al. 2000) und die *GCDH*-Aktivitätsbestimmung in Leukozyten oder Fibroblasten (Christensen 1983). Bei unauffälliger 3-OH-GA-Konzentration in Urin und Blut ist die Diagnose einer GA1 unwahrscheinlich, aber nicht ausgeschlossen (Cave! *Low Excretor*-Patienten können in ausgeglichener Stoffwechsellage 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 auf eine GA1. Die spezifische Therapie sollte bei begründetem biochemischem Verdacht stets *sofort* eingeleitet werden, d.h. noch bevor das Ergebnis der anschließenden, molekulargenetischen Untersuchung des *GCDH*-Gens oder der Enzymaktivität die Diagnose abschließend sichert (**Abb. 1**).

Grenzwertig bzw. nur leicht erhöhte 3-OH-GA Konzentrationen können zwar sowohl bei *Low Excretor*-Patienten, als auch bei einer heterozygoten Anlageträgerschaft (ohne Krankheitswert, siehe unten) auftreten. Da aber zu diesem Zeitpunkt keine weitere Differenzierung möglich ist, erfolgt *keine* Therapiestratifizierung abhängig von der Ausprägung der biochemischen Veränderungen, d.h. bei pathologisch erhöhter 3-OH-GA Konzentration sollte stets die metabolische Basistherapie begonnen werden (**Abb. 1**). Zwar traten *acute onset* (Median 270 Tage, Range 147-570) und *insidious onset* (Median 630 Tage, Range 180-1680) Manifestation der Dystonie in der prospektiven Verlaufsstudie der NGS-Patienten in Deutschland erst im Laufe des ersten Lebensjahres bzw. Lebensjahre auf (Boy et al. 2018), in einer US-amerikanischen Studie wurde aber von zwei Patienten mit neonatalem *insidious onset* berichtet (Strauss et al. 2007).

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 hinsichtlich des Risikos für die Entwicklung einer Bewegungsstörung (Boy et al. 2018; Christensen et al. 2004; Goodman et al. 1998; Kolker et al. 2006). Folglich erhalten alle Patienten dieselbe Therapie.

In einem Fallbericht wurde ein auffälliger Befund im NGS 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, die eine Enzymaktivität von über 30% aufweisen) 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 Variante ist bei ansonsten typischen Befunden anzunehmen, dass eine durch die üblichen Analyseverfahren nicht erfasste Variante 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 *Low Excretor*-Patienten wurden Residualaktivitäten bis zu 30% nachgewiesen (Christensen et al. 2004; Kolker et al. 2006).

Molekulargenetische Analysen können an mehreren Instituten/Laboratorien in Deutschland durchgeführt werden. Der Nachweis von krankheitsauslösenden Varianten innerhalb einer Familie ist neben der Konfirmation der Diagnose zudem bedeutsam für die Pränataldiagnostik bei zukünftigen Schwangerschaften und für die genetische Beratung der Eltern sowie auch im weiteren Verlauf des Patienten selbst. Die *GCDH*-Enzymanalytik ist aktuell nur in einem Labor in Kopenhagen (Leitung: Prof. Wibrand) in Dänemark möglich. In Abhängigkeit von lokalen diagnostischen Erfahrungen und Verfügbarkeiten kann auch zuerst die *GCDH*-Enzymanalytik durchgeführt werden.

	Empfehlung 2, modifiziert [2022]
Empfehlungsgrad A (starke Empfehlung)	Bei positivem (auffälligem) Screeningbefund soll die Konfirmationsdiagnostik durchgeführt werden. Hierzu gehören die quantitative Bestimmung der Konzentrationen von 3-Hydroxyglutarsäure und Glutarsäure im Urin oder im Blut, sowie bei auffälligem Befund die molekulargenetische Analyse des <i>GCDH</i> -Gens und/oder die <i>GCDH</i> -Enzymanalytik (diagnostischer Algorithmus gemäß Abb. 1).
Evidenzgrad	Hoch (SIGN Level 1+ 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. 14-15).

Siehe auch AWMF-S1-Leitlinie „**Konfirmationsdiagnostik bei Verdacht auf angeborene Stoffwechselerkrankungen aus dem Neugeborenen-Screening**“, AWMF-Register-Nr. 027/021 sowie AWMF-Leitlinie **Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien**, AWMF-Register-Nr. 024/012.

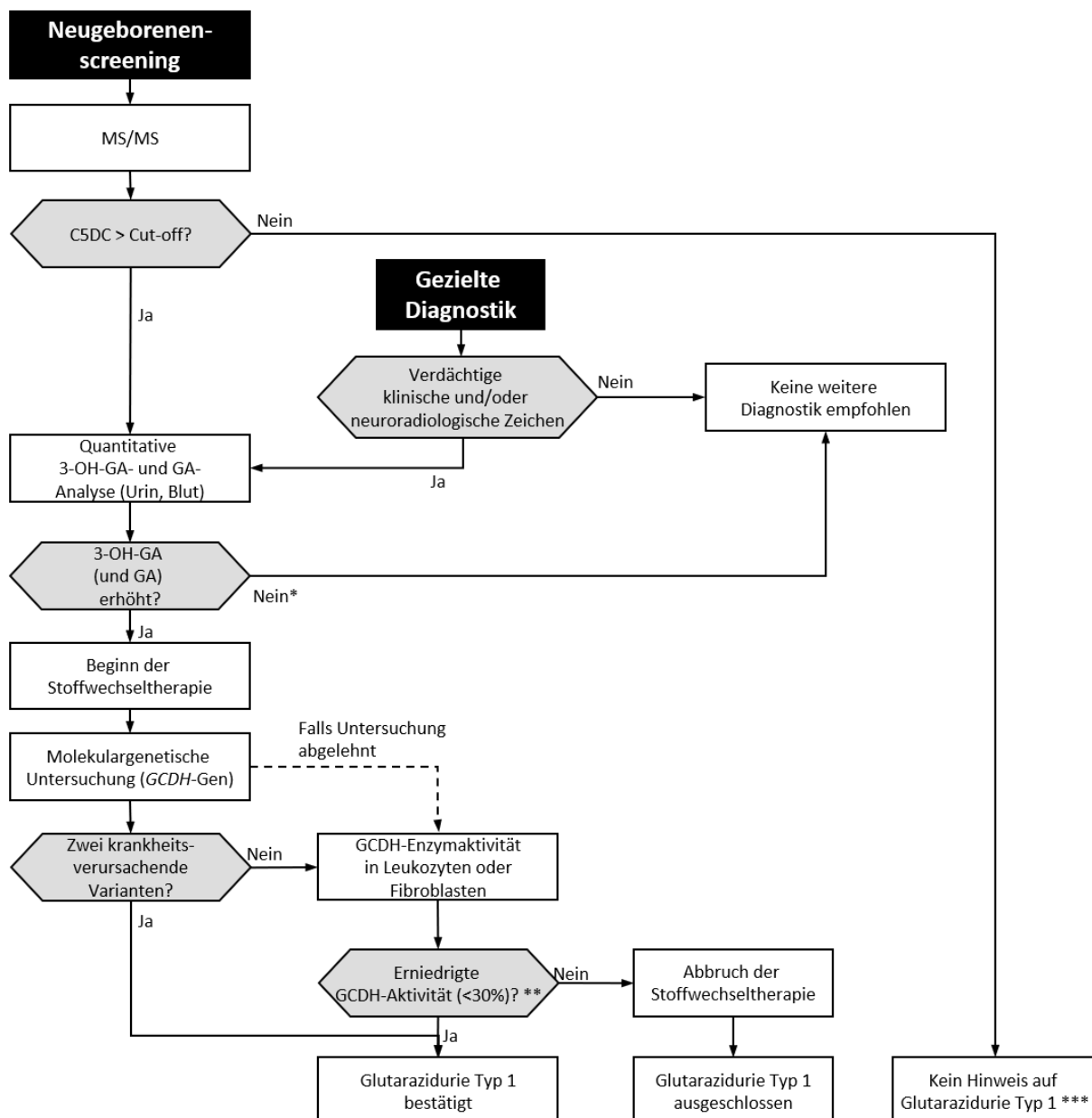


Abb. 1. Diagnostischer Algorithmus

Das **Neugeborenenscreening** 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 molekulargenetischer Untersuchung des *GCDH*-Gens und/oder der GCDH-Enzymanalytik. Die gezielte Diagnostik bei Patienten mit suggestiver klinischer Präsentation oder neuroradiologischen Veränderungen 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.

Es erfolgt *keine* Therapiestratifizierung abhängig von der Ausprägung der biochemischen Auffälligkeiten, d.h. bei erhöhter 3-OH-GA-Konzentration sollte stets eine Therapie begonnen werden.

** *Low Excretor*-Patienten zeigen eine relevante enzymatische Restaktivität von 3 bis zu 30%, wohingegen *High Excretor*-Patienten eine Enzymaktivität von 0-2% aufweisen.

*** 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 1

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 *a priori*-Risiko für eine GA1 erhöht ist (z.B. aufgrund eines Indexpatienten in der Familie oder einer bestimmten ethnischen Zugehörigkeit).

Mit der Einführung des erweiterten NGS hat die gezielte Diagnostik an Bedeutung verloren. Relevant ist sie jedoch weiterhin für Patienten, die vor der Einführung des erweiterten NGS oder in Ländern ohne (erweitertes) NGS geboren wurden oder die vom NGS nicht identifiziert wurden. Auch ein unauffälliges NGS schließt eine GA1 nicht aus (*Low Excretor*-Patienten). Die gezielte Diagnostik sollte bei begründetem klinischem Verdacht auf GA1 daher auch bei diesen Patienten durchgeführt werden.

Suggestive neurologische Zeichen, die stets eine gezielte Diagnostik nach sich ziehen sollten, umfassen insbesondere neu aufgetretene 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.) im Säuglings- und Kleinkindalter, Gangauffälligkeiten, eine (rumpfbetonte) Muskelhypotonie oder eine Dysarthrie (Badve et al. 2015; Boy et al. 2021a; Fridakis et al. 2015; Gupta et al. 2015; Kamate et al. 2012; Kolker et al. 2015a; Kolker et al. 2015b; Ma et al. 2013a; Ulmanova et al. 2020; Wang et al. 2014; Zaki et al. 2014; Zhang und Luo 2017). Spät diagnostizierte Patienten mit sog. *late onset*-Verlaufsform können sich primär mit unspezifischen neurologischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Demenz, Gangataxie, Epilepsie, Ruhetremor (Hand), Inkontinenz oder Polyneuropathie präsentieren (Boy et al. 2017a; Herskovitz et al. 2013; Kulkens et al. 2005; Pierson et al. 2015).

Neuroradiologische Veränderungen zeigen sich in der Regel bei allen Patienten (Boy et al. 2017a; Brismar und Ozand 1995; Doraiswamy et al. 2015; Garbade et al. 2014; Harting et al. 2009; Mohammad et al. 2015; Singh et al. 2011; Strauss et al. 2007; Vester et al. 2016). Charakteristische neuroradiologische Zeichen sind in **Anhang 2** zusammengefasst.

Methoden. Für die gezielte Diagnostik werden dieselben Tests wie für die Bestätigung eines positiven (auffälligen) NGS-Ergebnisses verwendet: quantitative GC/MS-Bestimmung der 3-OH-GA-Konzentration (und GA-Konzentration) im Urin oder im Blut, die molekulargenetische Untersuchung des *GCDH*-Gens und die *GCDH*-Enzymanalytik in Leukozyten oder Fibroblasten (**Abb. 1**). Für die Analyse von GA bzw. 3-OH-GA im Liquor liegen keine systematischen Daten oder klinische Erfahrungen vor. 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 NGS – 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. 2005). *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, modifiziert [2022]
Empfehlungsgrad A (starke Empfehlung)	Bei klinisch, neuroradiologisch oder biochemisch begründetem Verdacht soll die gezielte Diagnostik durchgeführt werden. Hierzu gehören die quantitative Bestimmung der Konzentrationen von 3-Hydroxyglutarsäure und Glutarsäure im Urin oder im Blut, sowie bei auffälligem Befund die molekulargenetische Analyse des <i>GCDH</i> -Gens und/oder die <i>GCDH</i> -Enzymanalytik, siehe Abb. 1 .
Evidenzgrad	Hoch (SIGN Level 1+ 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. 16-18).

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 Sequenzierungsverfahren eine wachsende Bedeutung erhalten wird.

Subdurale Blutungen. Bei der GA1 besteht ein grundsätzlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung von subduralen Blutungen/Hämatomen (SDH) und Hygromen (sog. Flüssigkeitskollektionen), sowohl traumatischer als auch inzidenteller Genese. Diese SDH treten bei Patienten mit GA1 insbesondere innerhalb der ersten drei Lebensjahre auf, mit einer Häufung im späten Säuglingsalter zeitlich parallel zur maximalen Ausprägung der Makrozephalie (Boy et al. 2021b; Brismar und Ozand 1995; Carman et al. 2012; Hartley et al. 2001; Kohler und Hoffmann 1998; Twomey et al. 2003; Vester et al. 2016; Woelfle et al. 1996). Die genaue Häufigkeit von SDH bei GA1 ist unbekannt, da betroffene Patienten klinisch oftmals unauffällig bleiben. Mögliche Verwechslungen mit einem Schütteltrauma wurden beschrieben (Hartley et al. 2001; Morris et al. 1999; Vester et al. 2016). Die bislang beschriebenen GA1-Patienten mit einem SDH zeigen zusätzliche, charakteristische neuroradiologische krankheitsspezifische Veränderungen, insbesondere eine frontotemporale Hypoplasie mit Erweiterung der Liquorräume anterior temporal und in der Fissura Sylvii (Boy et al. 2021b; Vester et al. 2016). Bitemporale – nicht jedoch unilaterale – Arachnoidalzysten wurden bei einigen Patienten beschrieben und können auf eine GA1 hinweisen (Hald et al. 1991; Jamjoom et al. 1995; Lütcherath et al. 2000; Martinez-Lage et al. 1994).

	Empfehlung 4, modifiziert [2022]
Empfehlungsgrad	Bei Kindern mit subduralen Blutungen/Hygromen (sog. Flüssigkeitskollektionen) in Kombination mit weiteren charakteristischen neuroradiologischen Veränderungen (insbesondere frontotemporaler Hypoplasie mit Erweiterung der Liquorräume anterior temporal und in der Fissura Sylvii, siehe Auflistung in Anhang 2) soll die gezielte Diagnostik entsprechend dem Algorithmus in Abb. 1 durchgeführt werden.
A	
(starke Empfehlung)	
Evidenzgrad	
Klinische Relevanz	Mäßig (SIGN Level 2+ bis 4). Die Konsistenz der Evidenz ist mäßig.
	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. 19-20).

Statement 1: Zum Vorliegen einer Glutarazidurie Typ 1 bei Individuen mit *isoliert* vorliegenden subduralen Blutungen/Hygromen existieren weder systematische Untersuchungen noch Einzelfallberichte.

5. Maternale Glutarazidurie Typ 1

Es liegen mehrere Fallberichte vor, bei denen die Diagnosestellung einer maternalen GA1 über eine erniedrigte Konzentration von freiem Carnitin (C0) bzw. ein erhöhtes C5DC im NGS eines Kindes der Mutter erfolgte. Die meisten dieser betroffenen Mütter zeigen keine bzw. unspezifische neurologische Symptome (z.B. Kopfschmerzen). Die initiale Verdachtsdiagnose beim Kind konnte nicht bestätigt werden und die biochemischen Parameter normalisierten sich bei den Kindern im Verlauf einiger Wochen wieder (Boy et al. 2017a; Crombez et al. 2008; Garcia et al. 2008; Lin et al. 2021; Vilarinho et al. 2010).

	Empfehlung 5, neu [2022]
Empfehlungsgrad	Bei positivem (auffälligem) Befund im Neugeborenencreening, jedoch negativer (unauffälliger) Konfirmationsdiagnostik des Kindes, kann dessen Mutter darüber aufgeklärt werden, dass der auffällige Screeningbefund möglicherweise durch eine bei der Mutter selbst vorliegenden Glutarazidurie Typ 1 bedingt ist und durch eine gezielte Diagnostik weiterführend untersucht werden kann (siehe Abb. 1).
0	
(offene Empfehlung)	
Evidenzgrad	
Klinische Relevanz	Mäßig (SIGN Level 2++ bis 3). Die Konsistenz der Evidenz ist niedrig.
	Unklar.
	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).

Metabolische Basistherapie

1. Beginn der Basistherapie

Mit der metabolischen Basistherapie (d.h. lysinarmer Diät und oraler Carnitinsupplementation) sollte begonnen werden, sobald sich im diagnostischen Prozess ein ausreichend starker Verdacht auf GA1 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. Daher sollte die Betreuung betroffener Patienten und Familien in einem interdisziplinären, multiprofessionellen Team in einem spezialisierten Zentrum mit Erfahrung in der Behandlung angeborener Stoffwechselstörungen erfolgen. Dieses Team sollte aus Experten¹ in den Bereichen angeborene Stoffwechselstörungen, Neuropädiatrie, (Neuro-)Radiologie, Ernährungsmedizin und Ernährungstherapie, Krankenpflege, Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie, Sozialarbeit und Psychologie. Die Behandlung in einem solchen Zentrum ist erforderlich, um die metabolische Basistherapie erfolgreich zu etablieren, spezifische, altersadaptierte Therapiepläne zu erstellen, Eltern und Patienten regelmäßig zu beraten und zu schulen, komplexe Verlaufsuntersuchungen durchzuführen, unerwünschte Nebenwirkungen (z.B. Gewichtsverlust, Malnutrition infolge inadäquater Diät) zu vermeiden bzw. frühzeitig zu erkennen sowie eine 24 h-Versorgung für Notfallsituationen zu gewährleisten.

Eine frühzeitige sozialrechtliche Beratung ist von besonderer Bedeutung bei der interdisziplinären Schulung und Aufklärung der Familien.

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

¹Unter Experten für Ernährungstherapie werden in diesem Zusammenhang Ernährungsfachkräfte (Dietassistenten, qualifizierte Oecotrophologen, und Ernährungswissenschaftler) verstanden.

	Empfehlung 6, modifiziert [2022]
Empfehlungsgrad A (starke Empfehlung)	Die metabolische Basistherapie soll durch ein interdisziplinäres Team in einem spezialisierten Zentrum mit Erfahrung in der Behandlung angeborener Stoffwechselstörungen eingeleitet und regelmäßig evaluiert werden.
Evidenzgrad	Hoch bis mäßig (SIGN Level 1- bis 2-). 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. 23-24).

2. Wirksamkeit der Basistherapie

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

Dagegen kann das Auftreten dieser Symptome bei der großen Mehrzahl der Patienten verhindert werden, wenn bereits in der Neonatalzeit die Diagnose gestellt und die Basistherapie entsprechend der Leitlinienempfehlungen eingeleitet und kontinuierlich durchgeführt wird (Afroze und Yunus 2014; Boy et al. 2013; Boy et al. 2018; Couce et al. 2013; Gokmen-Ozel et al. 2012; Heringer et al. 2010; Kolker et al. 2006; Kolker et al. 2007; Kolker et al. 2012; Lee et al. 2013; Naughten et al. 2004; Radha Rama Devi et al. 2016; Strauss et al. 2003; Strauss et al. 2007; Strauss et al. 2011; Strauss et al. 2020; Tsai et al. 2017; Viau et al. 2012). Dieser positive Effekt wurde kürzlich auch in einer Meta-Analyse von 647 Patienten weltweit bestätigt (Boy et al. 2021a). Die metabolische, „komplementäre“ Therapie besteht aus der Kombination aus lysinarmer Diät, oraler Carnitinsupplementation und intensivierter, vorübergehender Notfalltherapie (insbesondere bei fieberhaften Infektionskrankheiten oder

perioperativen Nüchternphasen). Die lysinarne Diät ist sicher und gewährleistet eine altersgerechte anthropometrische Entwicklung bis ins Erwachsenenalter, sofern keine schwere Dystonie vorliegt (Boy et al. 2013; Martner et al. 2021a; Strauss et al. 2020). Die Therapiequalität stellt dabei den stärksten Einflussfaktor auf das neurologische Outcome dar und die konsequente Einhaltung der Therapie-Empfehlungen ist mit dem besten neurologischen Behandlungsergebnis assoziiert: Patienten, die kontinuierlich sowohl eine leitlinienkonforme Basis- als auch Notfalltherapie erhielten, bleiben in über 90% der Fälle asymptomatisch und entwickeln nur selten (7%) eine Dystonie. Abweichungen von der Basistherapie führen dagegen bei 47-50% und Abweichungen von der Notfalltherapie bei 100% der betroffenen Patienten zu einer Dystonie (Boy et al. 2018; Heringer et al. 2010; Strauss et al. 2020).

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 + zwei Standardabweichungen der täglich erforderlichen Zufuhr). Bei den Empfehlungen für die Proteinzufuhr kommt es durch die diesen Empfehlungen zugrundeliegenden unterschiedlichen Referenzproteine jedoch zu z. T. 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, 2019) vor. Diese werden deshalb als Grundlage für die Leitlinienempfehlungen verwendet. Sie wurden zudem in mehreren klinischen Studien angewendet, die zu einem positiven Behandlungsergebnis führten (Boy et al. 2013; Boy et al. 2018; Heringer et al. 2010; Kolker et al. 2007; Kolker et al. 2012; Martner et al. 2021a).

Die altersabhängigen Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr gesunder Kinder der D-A-CH (2015, 2019) 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; Muller und Kolker 2004; Yannicelli et al. 1994). Deshalb sollte die Diät in diesem Fall an den individuellen Bedarf des Patienten angepasst werden (siehe Abschnitt **Patienten mit dystoner Bewegungsstörung, S.15**).

Prinzip der lysinarmen Diät (bis zum vollendeten 6. Lebensjahr). Lysin muss als eine von insgesamt acht essentiellen Aminosäuren dem Körper mit der Nahrung zugeführt werden, um Wachstum und Gedeihen zu ermöglichen. Der Begriff der „Diät“ beschreibt die *„gerichtete orale Zufuhr von Lebensmitteln mit dem Ziel der Beeinflussung des Leistungs- oder Gesundheitszustandes“*; die „Ernährungstherapie“ *verfolgt den Zweck, das identifizierte Ernährungsproblem unter Berücksichtigung der Bedürfnisse und der Lebenswelt des Nutzers zu lösen oder zu verbessern und umfasst dabei alle ernährungsbezogenen Maßnahmen zur Wiedererlangung von Gesundheit bzw. Handlungsvermögen des Patienten. Dazu gehören die Diät als eine Ernährungsintervention, aber auch kommunikative Interventionsstrategien* (VDD 2015). Das Hauptziel der lysinarmen Diät ist die *Reduktion* der täglichen Lysinzufuhr 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 (Gonzalez Melo et al. 2021b; Sauer et al. 2011; Zinnanti et al. 2006). Für Menschen liegen keine vergleichbaren Daten vor, da diese Metaboliten bislang ausschließlich mittels invasiver Methoden im Gehirngewebe nachgewiesen werden konnten. Mittlerweile wurde eine ¹H-Magnetresonanzspektroskopie (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 Lysinzufuhr reduziert. Dieser Ansatz (sog. *„low protein diet“*) ist zwar pragmatisch aber nicht 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 stets vorzuziehen, da sich hierdurch die Lysinzufuhr präziser und im langfristigen Verlauf mit einer geringeren Variabilität steuern lässt (Muller und Kolker 2004; Yannicelli et al. 1994). 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 Lysinzufuhr als Grundlage der lysinarmen Diät wurde in zahlreichen klinischen Studien angewendet. Die untersuchten Patienten erhielten zudem spezielle lysinfreie, tryptophanreduzierte Aminosäuremischungen (ASM), die mit Mineralien und Mikronährstoffen angereichert waren. Die lysinarne Diät mit Supplementierung einer ASM zeigte einen eindeutig positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf, und war im Vergleich zu Patienten mit einer proteinarmen Diät mit einem günstigeren neurologischen

Behandlungsergebnis, d.h. einer geringeren Rate an *insidious onset*-Verlaufsform einer Dystonie, assoziiert (Boy et al. 2013; Boy et al. 2018; Heringer et al. 2010; Kolker et al. 2006; Kolker et al. 2007; Kolker et al. 2012; Lee et al. 2013; Strauss et al. 2011; Viau et al. 2012), was kürzlich auch in einer Meta-Analyse bestätigt werden konnte (Boy et al. 2021a). Der positive Effekt der Diät bei Patientengruppen, die eine Berechnung der natürlichen Proteinzufuhr anstelle der direkten Lysinberechnung durchführten, ist geringer ausgeprägt (Boneh et al. 2008; Kolker et al. 2006; Strauss et al. 2007). In einer kürzlich veröffentlichten Verlaufsanalyse der weltweit größten NGS-Kohorte in den USA zeigten 47% der Patienten mit proteinarmer Diät eine dystone Bewegungsstörung, während nur 7% der leitliniengerecht behandelten Patienten mit direkter Lysinberechnung eine Dystonie aufwiesen (Strauss et al. 2020).

Bedeutung des biochemischen Subtyps für die Basistherapie. Einige Studien haben zwar neuroradiologische (z.B. subependymale Noduli, Veränderungen der weißen Substanz) und klinische (kognitives Leistungsniveau) Unterschiede zwischen *High Excretor*- und *Low Excretor*-Patienten gezeigt (Boy et al. 2017a; Harting et al. 2009; Martner et al. 2021b). Keine dieser Studien konnte jedoch bislang eine Therapieabhängigkeit dieser Veränderungen belegen. Daher sollten weiterhin alle Patienten die gleiche Form der lysinarmen Diät erhalten und keine Therapiestratifizierung auf Grundlage des biochemischen Subtyps erfolgen.

	Empfehlung 7, modifiziert [2022]
Empfehlungsgrad A (starke Empfehlung)	Eine lysinarme Diät soll bis zum vollendeten 6. Lebensjahr durchgeführt werden. Für die Gewährleistung einer ausreichenden Proteinversorgung sollen Aminosäuremischungen eingesetzt werden, die Lysin-frei, Tryptophan-reduziert, und Arginin-angereichert sind.
Evidenzgrad	Hoch bis mäßig (SIGN Level 1+ bis 2+). 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. 25-26).

Ernährung ab dem 7. Lebensjahr. Der klinische Langzeitverlauf der GA1 ist noch nicht vollständig verstanden. Neben der *acute onset*-Verlaufsform gibt es auch variante Verlaufsformen (*insidious onset*, sowie spät diagnostizierte Patienten/*sog. late onset*), bei denen es *ohne* zuvor aufgetretene Krisen zum Auftreten neurologischer Symptome und zur Neumanifestation striataler und extrastriataler Veränderungen in der zerebralen Magnetresonanztomographie (MRT) kommen kann (Bahr et al. 2002; Boy et al. 2018; Boy et al. 2019; Boy et al. 2021a; Busquets et al. 2000; Harting et al. 2009; Heringer et al. 2010; Hoffmann et al. 1996; Kulkens et al. 2005; Pierson et al. 2015; Strauss et al. 2007; Strauss et al. 2020). Hierbei manifestiert sich innerhalb der ersten sechs Lebensjahre (*sog. „window of striatal vulnerability“*) die *insidious onset*-Verlaufsform (Median 630 Tage) signifikant später als die *acute onset*-Verlaufsform, welche sich zumeist innerhalb der ersten zwei Lebensjahre präsentiert (Median 270 Tage) (Boy et al. 2018). Dagegen treten in der Gruppe der spät diagnostizierten Patienten erste (nicht-striatale, d.h. neurologisch v.a. unspezifische) Symptome erst im Jugendlichen- oder Erwachsenenalter auf.

Die lysinberechnete Diät kann nach heutigem Kenntnisstand ab dem 7. Lebensjahr liberalisiert werden, da (1) ab diesem Zeitpunkt keine neuen striatalen Veränderungen mehr beschrieben wurden, (2) die klinische Relevanz der progredienten extrastriatalen ZNS-Veränderungen unklar ist, und diese zudem auch bei früh behandelten Patienten aus dem NGS regelmäßig sichtbar sind, und (3) die renale Manifestation unabhängig von der Behandlung entsteht.

Der klinische und neuroradiologische Effekt sowie auch die erforderliche Intensität der Lysinreduktion im Rahmen der Diät ab dem 7. Lebensjahr sind weiterhin nicht eindeutig verstanden. Eine Studie (Martner et al. 2021a) früh diagnostizierter und behandelter Patienten aus dem NGS in Deutschland zeigte, dass der anthropometrische Verlauf unter proteinkontrollierter Ernährung bis ins Erwachsenenalter altersentsprechend verläuft, sofern keine schwere dystone Bewegungsstörung vorliegt. Zudem entwickeln die Patienten nach dem 7. Lebensjahr keine neuen motorischen Symptome, was auch in einer weiteren Studie der *Amish Community* in den USA bestätigt wurde (Strauss et al. 2020). Die Liberalisierung der Diät in diesem Alter stellt somit kein Gesundheitsrisiko für die Patienten dar.

Auch wenn der Therapieeffekt nach dem 7. Lebensjahr im Vergleich zum Effekt bei jüngeren Kindern vor dem 6. Geburtstag weniger eindeutig verstanden ist bzw. systematisch untersucht wurde, ist weiterhin ab dem 7. Lebensjahr eine Fortsetzung der lysinarmen Diät auf der Grundlage eines weniger strikten Protokolls (sog. proteinkontrollierte Ernährung nach „optimaler Mischkost“ in Anlehnung an die Optimix®-Empfehlungen des *Forschungsdepartments für Kinderernährung, Bochum*; URL: <https://www.fke-shop.de/das-neue-fke>) zu empfehlen, da (1) der klinische Langzeitverlauf ungewiss ist, (2) extra-neurologische (renale) Manifestationen mit Beginn im Schulalter beschrieben sind, (3) extrastriale Veränderungen im ZNS als Ausdruck chronischer Neurotoxizität progredient verlaufen und in Einzelfällen maligne ZNS-Tumoren beschrieben wurden (allerdings unklarer Kausalität) (Serrano Russi et al. 2018), und (4) bei einzelnen erwachsenen (spät diagnostizierten) Patienten progrediente neurologische Symptome wie Polyneuropathie und Demenz beschrieben wurden (Boy et al. 2017a).

Eine Studie zeigte, dass die Umsetzung der Diätlockerung ab dem 7. Lebensjahr variabel umgesetzt wird, wobei der verwendete Fragebogen nur an außer-europäische Zentren (v.a. USA und Südamerika) verschickt wurde (Bernstein et al. 2020). Eine Ernährungstherapie und begleitende Beratung durch eine Ernährungsfachkraft in der Übergangsphase und der Zeit danach ist von großer Bedeutung, da dies generell eine schwierige Phase mit dem Risiko der Fehlernährung darstellt. Auch langfristig sollte den Patienten eine begleitende Ernährungstherapie mit Beratungen durch eine Ernährungsfachkraft regelmäßig angeboten werden.

	Empfehlung 8, modifiziert [2022]
Empfehlungsgrad B (Empfehlung)	Nach dem vollendeten 6. Lebensjahr sollte eine altersadaptierte, proteinkontrollierte Ernährung nach „optimaler Mischkost“ durchgeführt und ein exzessiver Konsum von Lebensmitteln mit hohem Lysingehalt vermieden werden. Die Proteinzufuhr sollte sich an den Empfehlungen für die altersabhängige Mindestzufuhr orientieren. Die Übergangsphase sollte durch eine spezifische Diätberatung durch eine Ernährungsfachkraft begleitet und unterstützt werden.
Evidenzgrad	Hoch bis 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).

Säuglingsernährung. Die Ernährung mit Frauenmilch ist physiologisch und hat einen belegbaren Vorteil für Säuglinge (Dewey et al. 1995). Zunächst gab es im Bereich der angeborenen Stoffwechselkrankheiten nur Erfahrungsberichte für die Phenylketonurie (Huner et al. 2005; MacDonald et al. 2006), jüngst aber auch zunehmend für andere metabolische Intoxikationserkrankungen (Pichler et al. 2017). Trotz fehlender Studien wird die Ernährung mit Frauenmilch auch für Säuglinge mit GA1 weltweit angewendet. Die größte Erfahrung der Leitliniengruppe besteht in der Gabe einer definierten Menge lysinfreier, tryptophanreduzierter, argininangereicherter Formulanahrung vor dem anschließenden Stillen – in Analogie zur Phenylketonurie (Francis und Smith 1981). Dieses Verfahren führt zu einem guten Behandlungsergebnis (Boy et al. 2013; Boy et al. 2018; Heringer et al. 2010; Kolker et al. 2007; Kolker et al. 2012). Für alternative Verfahren wie der Gabe der Formulanahrung nach dem Stillen (van Rijn et al. 2003) bestehen keine ausreichenden Erfahrungen. Da der Lysingehalt der Frauenmilch bekannt ist [86 mg/100 ml, (Souci WS 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 ernährungstherapeutische 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 Fundoplicatio 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*, PD Dr. B. Assmann, ZKJM Heidelberg). Da die Entstehung kataboler Stoffwechselsituationen unbedingt vermieden werden sollte, ist

insbesondere bei dystonen Patienten ein engmaschiges ernährungstherapeutisches Monitoring im Rahmen der Ernährungstherapie 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; Kolker et al. 2007; Martner et al. 2021a; Muller und Kolker 2004; Yannicelli et al. 1994). Zudem ist die Mortalität bei schwer betroffenen Patienten im Vergleich zu leicht oder moderat dystonen Patienten erhöht (Boy et al. 2018).

Schulung. Der Erfolg der lysinarmen Diät (und der gesamten metabolischen Therapie, siehe (Boy et al. 2021a) und **Empfehlung 6**) hängt ganz wesentlich von der ausreichenden Information und Schulung von Eltern und Patienten ab. Diese Schulung sollte in regelmäßigen Abständen wiederholt und ergänzt werden.

Praxisorientierter Leitfaden für Eltern und Patienten. Auf Grundlage der revidierten AWMF-Leitlinienempfehlungen wurde der 2010 erstmals publizierte, praxisorientierte Eltern- und Patientenleitfaden im Jahre 2018 erstmals überarbeitet und mittlerweile in sechs Fremdsprachen übersetzt (Englisch, Spanisch, Portugiesisch, Französisch, Russisch, Arabisch). Der Elternleitfaden ist über den AWMF-Server kostenlos abrufbar (URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/027-018.html>).

Arginin. Arginin ist eine bedingt essentielle Aminosäure, die im Gegensatz zu Lysin im Körper selbst gebildet wird. Arginin wird hierbei aus Citrullin durch die zytosolischen Enzyme Argininosuccinatsynthetase und -lyase synthetisiert. Neben dieser 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 GA1 wird v.a. durch den Arginingehalt in den verwendeten ASM, sowie im zugeführten natürlichen Protein determiniert. Empfehlungen für eine optimale Argininzufuhr existieren allerdings weder für gesunde Kinder noch für Patienten mit GA1.

Theoretisch kann der kompetitive Mechanismus von Arginin und Lysin am CAT1-Transporter der Blut-Hirn-Schranke für die lysinarme Diät ausgenutzt werden. Diese Form der Diät wird auch als *komplementäre* Diät bezeichnet (Strauss et al. 2011). Im Mausmodell führte jedoch erst eine extrem hochdosierte orale Supplementierung von Arginin zusätzlich zur lysinarmen Diät zu einem additiven Konzentrationsabfall neurotoxischer Substanzen, d.h. zu einer zusätzlichen Absenkung der Glutarsäurebildung (Sauer et al. 2011). In einer aktuellen klinischen Studie konnte eine hochdosierte intravenöse Gabe von L-Arginin (300-600 mg/kg/d, d.h. jenseits der therapeutischen Dosierung z.B. bei Patienten mit Harnstoffzyklusdefekten) zusätzlich zur Lysinrestriktion die Lysinoxidation gesunder erwachsener Probanden senken (Schmidt et al. 2020). Potentiell sind bei einer L-Argininsupplementation Nebenwirkungen wie metabolische Azidose oder arterielle Hypotension zu erwarten.

Der Arginingehalt der in Deutschland kommerziell erhältlichen lysinfreien, tryptophanreduzierten ASM unterscheidet sich bei einigen Präparaten. Bei 34 Patienten, die während des ersten Lebensjahres unterschiedliche ASM und damit eine unterschiedlich hohe Argininzufuhr, im weiteren Verlauf jedoch eine ähnliche Argininmenge über die ASM erhielten, wurden keine Unterschiede in der motorischen Entwicklung bzw. der Häufigkeit von Bewegungsstörungen beobachtet (Kolker et al. 2012). Hingegen zeigten mehrere Studien, bei denen Patienten im Rahmen einer lysinarmen Diät eine Supplementierung mit einer lysinfreien, tryptophanreduzierten und argininangereicherten ASM erhielten, einen positiven Effekt der Diät auf die neurologische Entwicklung (Boy et al. 2013; Heringer et al. 2010; Kolker et al. 2006; Kolker et al. 2007; Kolker et al. 2012). Somit könnte die Argininzufuhr partiell zur Gesamtwirkung der Diät beitragen. In den aktuellen Studien der großen Kohorten von früh behandelten GA1-Patienten aus dem NGS (Boy et al. 2018; Strauss et al. 2020) sowie einer aktuellen Meta-Analyse (Boy et al. 2021a) war eine Diät mit Lysinrestriktion und Gabe einer Lysin-freien, Arginin-angereicherten ASM (plus Carnitin-Supplementation und Notfallmanagement) einer Proteinrestriktion ohne ASM-Supplement (plus Carnitin-Supplementation plus Notfallmanagement) hinsichtlich Vermeidung von Bewegungsstörungen, Morbidität und Mortalität signifikant überlegen.

Aktuell gibt es keine eindeutige Evidenz für einen zusätzlichen klinischen Nutzen einer zusätzlich zur lysinarmen Diät durchgeführten Argininsupplementation als Einzelaminosäure.

	Empfehlung 9, neu [2022]
Empfehlungsgrad 0 (offene Empfehlung)	Für die Gabe von L-Arginin als Einzelaminosäure im Rahmen der Basis- und der Notfalltherapie <i>zusätzlich</i> zur Zufuhr über natürliche Nahrungsmittel und Aminosäuremischungen gibt es keinen nachgewiesenen Nutzen. Daher kann auf die zusätzliche Gabe von L-Arginin verzichtet werden.
Evidenzgrad	Mäßig (SIGN Level 2+ bis 2-). Die Konsistenz der Evidenz ist mäßig, der Effekt von Arginin ist nicht getrennt von Aminosäuremischungen zu bewerten.
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. 29-30).

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). Kürzlich wurde ein zerebraler Mangel an freiem Carnitin auch in einem Rattenmodell für GA1 nachgewiesen (Gonzalez Melo et al. 2021b). Die Konjugation von Glutaryl-CoA mit Carnitin ist eine physiologische Entgiftungsreaktion, 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 orale Supplementation mit Carnitin kompensiert wird. Der biochemische Effekt der Carnitinsupplementation wurde im Mausmodell bestätigt (Sauer et al. 2011). In zwei jüngeren Studien wurde der positive Effekt der Gabe von Carnitin auf oxidative Stressparameter demonstriert (Guerreiro et al. 2018; Guerreiro et al. 2019). Die Carnitinsupplementation senkt nach heutigem Verständnis das Risiko für das Auftreten einer Dystonie bei früh diagnostizierten Patienten (Boy et al. 2018; Couce et al. 2013; Heringer et al. 2010; Kolker et al. 2007; Lee et al. 2013; Strauss et al. 2003; Strauss et al. 2011; Viau et al. 2012) und senkt die Mortalität bei symptomatischen Patienten (Kolker et al. 2006). Die Carnitinsupplementation wird deshalb lebenslang empfohlen (Boy et al. 2017b).

Die Compliance bzgl. der Carnitin-Supplementation ist generell gut (Bjugstad et al. 2000; Hoffmann et al. 1996; Kolker et al. 2006; Strauss et al. 2003) und lag in der nationalen NGS-Kohorte in Deutschland in einer aktuellen Studie sogar bei 100% bis zum 6. Lebensjahr (Boy et al. 2018). Auch im weiteren Verlauf wird die Supplementation von der Mehrheit der Patienten durchgeführt (Martner et al. 2021a). Es liegen derzeit keine randomisierten, kontrollierten Studien vor, welche die *selektive* Wirkung von Carnitin auf den Krankheitsverlauf untersucht haben (Nasser et al. 2009; Walter 2003).

Als Anfangsdosis wird zumeist 100 mg L-Carnitin/kg/Tag in drei Einzeldosen eingesetzt und anschließend so angepasst, dass sich die Konzentration des freien Carnitin im Plasma oder Trockenblut im Referenzbereich befindet (Kolker et al. 2007; Strauss et al. 2003). Es sind keine schwerwiegenden Nebenwirkungen bekannt, Durchfall und fischartiger Körpergeruch können jedoch in seltenen Fällen auftreten und ggf. 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 GA1 zu einem erhöhten Atheroskleroserisiko führt, ist nicht bekannt. Eine (primär) vegetarische Ernährungsweise, wie bei Patienten mit GA1 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 10, modifiziert [2022]
Empfehlungsgrad B (Empfehlung)	L-Carnitin sollte lebenslang supplementiert werden. Die Konzentration des freien Carnitins im Plasma oder Trockenblut sollte im Referenzbereich liegen.
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. 31-32).

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 (Kolker et al. 2006). Im Gegensatz zu anderen Cofaktor-sensitiven Stoffwechselerkrankungen ist die Riboflavinsensitivität bei der GA1, 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 bislang keinen Beleg dafür, dass in neuroprotektiver Absicht eingesetzte Medikamente – Antiepileptika (z. B. Phenobarbital, Topiramat, Carbamazepin), Kreatinmonohydrat, Glutamatrezeptorantagonisten (z. B. Dextrometorphan) und Antioxidanzien – den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen (Greenberg et al. 2002; Kyllerman et al. 1994; Kyllerman et al. 2004; Strauss et al. 2003).

Tab. 1 fasst die Empfehlungen für die Basistherapie zusammen.

Tabelle 1. Metabolische Basistherapie

		Lebensalter				
		Bis 6. Monat	7.-12. Monat	1.-3. Jahr	4.-6. Jahr	>6. Jahr
1. Lysinarme Diät						
Lysin (aus natürlichem Protein) ^a	mg/kgKG/Tag	100	90	80-60	60-50	Kontrollierte Proteinzufuhr entsprechend Optimix-Empfehlungen ^e , 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 ^d	mg/kgKG/Tag	100	100	100	100-50	50-30

ASM: Lysinfreie, tryptophanreduzierte Aminosäurenmischungen (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 Aminosäurenmischungen verwendet werden, die bereits mit Mineralien und Mikronährstoffen supplementiert sind. Die Gesamtmenge der Aminosäurenmischung 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 Aminosäurenmischung 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 1 vor.

^c gemäß Empfehlungen der D-A-CH (2015). Die aktuellen D-A-CH Empfehlungen (2019) beziehen sich bei der Energiezufuhr nicht mehr auf das Körpergewicht.

^d Carnitindosis ggf. im Verlauf reduzieren (Ziel: Konzentration des freien Carnitin im Referenzbereich)

^e Optimix®, Forschungsdepartment für Kinderernährung, Bochum; URL: <https://www.fke-shop.de/das-neue-fke/>

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

Notfalltherapie

Die metabolische Basistherapie (lysinarmer Diät, Carnitinsupplementation) allein bietet keinen ausreichenden Schutz vor dem Auftreten einer zerebralen Schädigung, wenn eine potenziell gefährliche/katabole Situation (z.B. im Rahmen fieberhafter Infektionskrankheiten, Impfreaktionen, perioperative Nüchternphasen) auftritt (Heringer et al. 2010; Hoffmann et al. 1996; Kolker et al. 2007; Monavari und Naughten 2000; Strauss et al. 2003; Strauss et al. 2007). Eine inadäquat oder verspätet durchgeführte Notfalltherapie beinhaltet ein sehr hohes Risiko für das Auftreten einer schweren dystonen Bewegungsstörung (Heringer et al. 2010; Mhanni et al. 2020). Die Qualität der Notfalltherapie stellt damit den *stärksten* Prädiktor für das neurologische Outcome bei der GA1 dar und hat damit eine besondere Bedeutung für den Patienten (Boy et al. 2018; Boy et al. 2021a; Strauss et al. 2011; Strauss et al. 2020). Bei jedem begründeten Verdacht ist deshalb die Notfalltherapie umgehend einzuleiten und stufenweise zu eskalieren. Die Notfalltherapie hat sich in den letzten Jahrzehnten als fester und essentieller Bestandteil der Kombinationstherapie sowie der Leitlinienempfehlungen etabliert (Boy et al. 2017b; Boy et al. 2018; Boy et al. 2021a; Couce et al. 2013; Heringer et al. 2010; Lee et al. 2013; Marigliano et al. 2013; Mhanni et al. 2020; Mushimoto et al. 2011; Pusti et al. 2014; Strauss et al. 2011; Strauss et al. 2020; 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 enzephalopathischen Krise sollte während jeder potenziell gefährdenden (katabolen) Situation (z.B. fieberhafte Infektionskrankheit, Impfreaktion, Verlustsymptomatik wie Erbrechen und/oder Durchfall, Trinkschwäche, perioperative Nüchternphasen) bzw. beim Auftreten alarmierender Symptome während der vulnerablen Phase für die Entwicklung einer akuten striatalen Schädigung (d.h. von Geburt bis zum vollendeten 6. Lebensjahr, insbesondere innerhalb der ersten 36 Lebensmonate) immer in Betracht gezogen werden. Alarmierende Symptome sind u. a. Trinkschwäche, Erbrechen und Durchfall (selbst, wenn kein Fieber besteht!), und das Auftreten neurologischer Symptome (Vigilanzminderung, Irritabilität, muskuläre Hypotonie, Dystonie). Nach dem 7. Lebensjahr wurde bislang nicht mehr über ein Auftreten einer neu aufgetretenen akuten striatalen Schädigung berichtet (Bjugstad et al. 2000; Boy et al. 2021a; Hoffmann et al. 1996; Kolker et al. 2006; Strauss et al. 2003). Es ist gegenwärtig jedoch nicht auszuschließen, dass es auch in höherem Lebensalter zum Auftreten (subklinischer) zerebraler Veränderungen und damit verbundenen neurologischen Schäden im Rahmen kataboler Krisen kommen kann. Die Indikation für den Beginn einer Notfalltherapie sollte in diesem Alter aus präventiver Sicht daher großzügig gestellt werden (Boy et al. 2017b; Heringer et al. 2010; Strauss et al. 2007).

	Empfehlung 11, geprüft [2022]
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 enzephalopathischen Krise (bis zum vollendeten 6. Lebensjahr) durchgeführt werden.
Evidenzgrad	Hoch (SIGN Level 1+ bis 4). 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. 33-34).

3. Ambulante Notfalltherapie

Wenn das Kind trotz Infektionskrankheit oder fieberhafter Impfreaktion in einem guten Allgemeinzustand ist, die Körpertemperatur unter 38,5 °C liegt, die Nahrung toleriert wird und keine Alarmsymptome (z. B. Erbrechen, Durchfall, Vigilanzminderung, Irritabilität, muskuläre Hypotonie, Dystonie) vorliegen, 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 ausreichend geschulte Eltern und eine zuverlässige telefonische Notfallberatung durch das betreuende Behandlungszentrum 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 zum vollendeten 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 24 (max. 48) 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, argininangereicherte Aminosäurenmischungen (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 zum vollendeten 6. Lebensjahr)

A. Infusionstherapie			
Glucosezufuhr	Alter (Jahre; Monate)	Glucose (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 24 (max. 48) 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)		
Ggf. 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: Glucose, Blutgase, Aminosäuren (Plasma) ^a , Carnitinstatus (Plasma oder Trockenblut) Urin: Ketonkörper, pH.		

ASM: Lysinfreie, tryptophanreduzierte, argininangereicherte Aminosäurenmischungen; ^awährend der Rekonvaleszenz und nach Wiedereinführung des natürlichen Proteins.

5. Notfalltherapie ab dem 7. Lebensjahr

Obwohl akute enzephalopathische Krisen ab dem 7. Lebensjahr bislang nicht berichtet wurden (Bjugstad et al. 2000; Boy et al. 2021a; Heringer et al. 2010; Kolker et al. 2006; Kolker et al. 2007; Strauss et al. 2003), ist nicht sicher auszuschließen, dass subklinische neurologische Schäden durch Infektionskrankheiten, Impfreaktionen und Operationen auch nach dem 7. Lebensjahr verursacht werden können. Daher kann auch in dieser Altersgruppe die Notfalltherapie während schwerer Erkrankungen oder operativer Eingriffe in Analogie zum Notfallmanagement der jüngeren Altersgruppe mit altersadaptierter Flüssigkeits- und Glucosezufuhr durchgeführt werden. Bzgl. der altersadaptierten Glucosezufuhr bei jugendlichen und erwachsenen Patienten wird auf den aktuellen Elternleitfaden, 2. Auflage 2018, verwiesen, siehe Modell-Notfallausweis auf Seite 9 (https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-018lf_S3_Glutarazidurie_Typ_I_2019-1.pdf). 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 12, modifiziert [2022]
Empfehlungsgrad 0 (offene Empfehlung)	Die Notfalltherapie nach dem vollendeten 6. Lebensjahr kann während schwerer Erkrankungen oder operativer Eingriffe in Analogie zum Notfallmanagement der jüngeren Altersgruppe mit altersadaptierter Flüssigkeits- und Glucosezufuhr durchgeführt werden.
Evidenzgrad	Mäßig (SIGN Level 3). Die Konsistenz der Evidenz ist niedrig, es gibt keine neue (höhere) Evidenz.
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. 35).

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 klinischem Verlauf bei Mutter und Kind (Ituk et al. 2013). Bei einer weiteren Mutter verliefen zwei Schwangerschaften und Geburten komplikationslos, jeweils mit peripartaler Infusionsbehandlung (Stepien et al. 2018). Es wurde aber auch von unauffälligen Geburtsverläufen ohne spezifische peripartale Therapie berichtet (Garcia et al. 2008).

Die aktuelle Datenlage ist allerdings nicht ausreichend, um eine abschließende Empfehlung (oder ein Statement) zu formulieren.

Management neurologischer Komplikationen

Die häufigsten neurologischen Komplikationen bei der GA1 im Säuglings- und Kleinkindalter sind die (*acute* bzw. *insidious onset*-) Manifestation einer komplexen, dyston-dyskinetischen Bewegungsstörung (insbesondere innerhalb der ersten drei Lebensjahre) und das Auftreten von subduralen Blutungen/Hygromen.

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 (Gitiaux et al. 2008; Heringer et al. 2010; Hoffmann et al. 1996; Kolker et al. 2006; Kyllerman et al. 1994; Strauss et al. 2003). Die Dystonie vermindert die Lebensqualität, führt zu Schmerzen und evtl. dystonen, lebensbedrohlichen Krisen. Eine schwere Dystonie ist bei GA1 mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Boy et al. 2018).

	Empfehlung 13, modifiziert [2022]
Empfehlungsgrad A (starke Empfehlung)	Diagnose und Therapie neurologischer (z.B. Bewegungsstörungen, symptomatische epileptische Anfälle) und neurochirurgisch behandelbarer Manifestationen (z.B. subdurale Blutungen/Hygrome) sollen durch einen Neuropädiater/Neurologen bzw. Neurochirurgen in Zusammenarbeit mit Stoffwechselspezialisten erfolgen.
Evidenzgrad	Hoch bis 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. 36-38).

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 GA1 adaptierte Skalen sind nicht verfügbar.

1.2. Medikamentöse Behandlung

Dystone Bewegungsstörungen bei symptomatischen GA1-Patienten sind generell schwierig zu behandeln. Für viele Medikamente liegen zudem nur Einzelfallberichte ohne objektive neurologische Verlaufsparmeter vor (Burlina et al. 2004). Anhand der vorliegenden Datenlage kann derzeit keine generelle, einheitliche Empfehlung zur Dystonie-Behandlung gegeben werden. Im Folgenden findet sich eine Übersicht über die am häufigsten verwendeten Substanzen.

Orales Baclofen. Baclofen ist ein Derivat der Gamma-Aminobuttersäure (GABA) und ein zentral wirksames Muskelrelaxans, dessen myotonolytische Wirkung auf einer vorwiegend im Rückenmark ansetzenden Verstärkung der präsynaptischen Hemmung mit konsekutiver Abnahme des erhöhten Muskeltonus beruht. Zusammen mit Benzodiazepinen ist Baclofen (als Monotherapie oder in Kombination) das am häufigsten für die Langzeitbehandlung komplexer Bewegungsstörungen eingesetzte Medikament bei der GA1 (Hoffmann et al. 1996; Kyllerman et al. 1994). Die orale Baclofendosierung sollte gemäß den üblichen Empfehlungen erfolgen. 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.

Intrathekales Baclofen. Bei nicht ausreichender Wirkung der oralen medikamentösen Behandlung hat in mehreren Studien auch die intrathekale Gabe von Baclofen positive Effekte auf die Dystonie gezeigt (Fehlings et al. 2018; Frenkel et al. 2020; Ghatan et al. 2016; Kyllerman et al. 2004).

Benzodiazepine. Diazepam und Clonazepam werden häufig in Kombination mit Baclofen eingesetzt; bei mehr als 90% der Patienten wurde eine Besserung der Bewegungsstörung festgestellt (Hoffmann et al. 1996; Kyllerman et al. 1994; Kyllerman et al. 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.

Zopiclon und Zolpidem. Beide Substanzen gehören zur Gruppe der Hypnotika. Zopiclon hat sich als individueller Heilversuch sowie in Fallberichten bewährt, um die hyperkinetischen Anteile der Bewegungsstörung und den erhöhten Muskeltonus zu reduzieren [*persönliche Mitteilung*, PD Dr. B. Assmann, ZKJM Heidelberg sowie (Bogdanova-Mihaylova und Walsh 2017)]. Bisher wurde das Medikament primär bei nicht-metabolischen 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 eine nicht-selektive Wirkung am GABA_A- sowie GABA- Ω -(BZ1 und BZ2)-Rezeptor-Komplex und Modulation des Chlorid-Ionen-Kanals und weist ein vergleichsweise 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.

Zolpidem, ein Imidazopyridin, ist ein Benzodiazepin-ähnlicher Wirkstoff mit hypnotischen Eigenschaften und ein Agonist mit hoher Affinität zur Omega-(BZ1)-Rezeptor-Untereinheit des GABA_A-Rezeptors. Es hat in einer Studie mit 34 erwachsenen dystonen Patienten positive Effekte gezeigt, insbesondere bei generalisierter und handbetonter Dystonie. Die Wirkung wurde als vergleichbar mit Trihexiphenidyl eingestuft (Miyazaki et al. 2012).

Anticholinerge Medikamente. Wenn die Therapie mit Baclofen und Benzodiazepinen nicht erfolgreich ist bzw. unerwünschte Wirkungen auftreten, sollten in zweiter Linie anticholinerge Medikamente verwendet werden. Die aktuelle Datenlage zu Trihexiphenidyl ist heterogen. Trihexiphenidyl wurde im Einzelfall erfolgreich bei der Behandlung dystoner Patienten mit GA1 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 erfolgreich eingesetzt (Rice und Waugh 2009; Sanger et al. 2007). Hyperkinetische Formen der Dystonie – wie bei der GA1 – 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. Ein kürzlich veröffentlichter Review stuft Trihexiphenidyl als möglicherweise ineffektiv bei dystoner Cerebralparese ein (Fehlings et al. 2018).

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.

Gabapentin. Gabapentin bindet mit hoher Affinität an die $\alpha 2\delta$ -Untereinheit von spannungsabhängigen Calciumkanälen und wirkt vermutlich über eine Verringerung der Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter in Bereichen des Zentralnervensystems. Es besitzt eine tonusreduzierende, analgetische und antikonvulsive Wirkung und zeigte in einer retrospektiven Studie bei 69 Kindern mit dystoner Bewegungsstörung eine positive Wirkung auf Dystonie, Schmerzen, sowie Lebens- und Schlafqualität (Liow et al. 2016).

Medikamente ohne gesicherte Wirksamkeit oder mit gefährlichen, unerwünschten Wirkungen. Einige Antiepileptika wurden in der Vergangenheit für die Behandlung der Bewegungsstörungen bei GA1 eingesetzt (Hoffmann et al. 1996; Kyllerman et al. 1994; Kyllerman et al. 2004): Unter Vigabatrin und Valproat zeigten 10-25% der dystonen Patienten eine Verbesserung. Da Vigabatrin (irreversible Gesichtsfeldausfälle) und Valproat (Störung der mitochondrialen Acetyl-CoA/CoA-Ratio) allerdings 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 aktuelle, revidierte AWMF-Leitlinie „**Dystonie**“, AWMF-Register-Nr. 030-039, erschienen 02/2021 (https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-039l_S1_Dystonie_2021-05.pdf).

1.3 Antikonvulsive Behandlung

Epileptische Anfälle können in Einzelfällen das erste Symptom der GA1 sein (McClelland et al. 2009), insbesondere während oder kurze Zeit nach einer akuten enzephalopathischen Krise (Greenberg et al. 2002; Hoffmann et al. 1996; Kolker et al. 2006; Kyllerman et al. 2004; Strauss et al. 2003). Dystone Bewegungsmuster können jedoch auch mit zerebralen Krampfanfällen verwechselt werden (Cerisola et al. 2009). Auch bei spät diagnostizierten Patienten wurde vereinzelt von einer Epilepsie berichtet (Kolker et al. 2015a). Keine Studie hat bislang die Wirksamkeit antiepileptischer Therapien bei GA1 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.

In der prospektiven Verlaufsstudie in Deutschland zeigte sich bei 87 früh behandelte Patienten aus dem NGS kein gehäuftes Auftreten einer Epilepsie (Boy et al. 2018).

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. 2004). 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). In einem kürzlich veröffentlichten Review (ohne Einschluss von GA1-Patienten) zeigte sich ein positiver Effekt der Tiefenhirnstimulation bei dystonen Kindern, wobei das motorische Ansprechen bei 52 Kindern mit primärer Dystonie (genetisch, z.B. *DYT1*-assoziiert) besser war als bei einer heterogenen Gruppe von 24 Individuen mit sekundärer Dystonie (Hale et al. 2020).

1.5 Orthopädische Behandlung

Eine kürzlich veröffentlichte retrospektive Studie aus der Türkei berichtete, dass bei 30% von 114 symptomatischen Patienten eine operative Behandlung aufgrund orthopädischer Komplikationen (u.a. Skoliose, Hüftluxation) erforderlich war (Imerci et al. 2020).

2. Subdurale Blutungen und Arachnoidalzysten

2.1 Diagnosestellung

Siehe Teil 1 Diagnostik, **Kapitel 4. Gezielte Diagnostik bei klinischem Verdacht auf Glutarazidurie Typ 1 (S. 10).**

2.2 Neurochirurgische Behandlung

Neurochirurgische Interventionen wurden bei wenigen Kindern mit Arachnoidalzysten oder subduralen Blutungen/Hygromen berichtet (Hald et al. 1991; Lütcherath et al. 2000; Martinez-Lage et al. 1994; Woelfle et al. 1996). 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 enzephalopathische Krise ausgelöst.

Zur Behandlung neurochirurgischer Komplikationen siehe **Empfehlung 13.**

Das perioperative metabolische Management sollte in Analogie zu o.g. Therapieempfehlungen durchgeführt und von einem spezialisierten Zentrum mit Erfahrung in der Behandlung angeborener Stoffwechselkrankheiten überwacht werden.

3. Impfungen

Systematische Studien zu Impfungen bei GA1-Patienten liegen nicht vor. Eine Studie berichtete, dass Gastroenteritis, Pneumonie und Meningitis neben interkurrenten Infektionen weltweit zu den häufigsten Auslösern einer akuten enzephalopathischen Krise bei GA1-Patienten gehören (Kolker et al. 2006). Vor diesem Hintergrund des stark erhöhten Risikos für akute enzephalopathische Krisen im Rahmen fieberhafter Infektionserkrankungen sowie dem enormen Stellenwert der adäquat durchgeführten Notfallbehandlung für das neurologische Behandlungsergebnis kommt der Infektionsprävention bei der GA1 *per se* ein sehr hoher Stellenwert zu. Daher ist die Immunisierung aller GA1-Patienten gemäß den nationalen Empfehlungen ohne Einschränkungen ausdrücklich zu empfehlen. Die Behandlung von febrilen Impfreaktionen richtet sich nach den Empfehlungen zur Notfalltherapie (siehe S. 19 ff.).

	Empfehlung 14, neu [2022]
Empfehlungsgrad B (Empfehlung)	Alle Patienten mit Glutarazidurie Typ 1 sollten gemäß den nationalen Empfehlungen geimpft werden.
Evidenzgrad	Insgesamt niedrig, da keine systematischen Studien zu Impfungen und GA1 vorliegen (SIGN Level 2- bis 3). Die Konsistenz der Evidenz ist niedrig, allerdings entspricht die Empfehlung der klinischen Erfahrung der Expertengruppe.
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. 39).

4. Therapiebegleitende Schulungen und Beratungen

Die „prozessgeleitete Ernährungstherapie“ umfasst gemäß Empfehlungen des German-Nutrition Care Process (G-NCP) die Bereiche Ernährungsassessment, Ernährungsdiagnose, Planung der Ernährungsintervention, Durchführung der Ernährungsintervention, Monitoring und Evaluation sowie regelmäßigen Austausch mit dem Behandlungsteam (VDD 2015). Schulungen, Beratungen und Evaluationen haben allgemein das Ziel, die Behandlung und das neurologische Outcome zu optimieren. Es gibt mittlerweile für die GA1 eine hohe Evidenz für den starken Einfluss der Behandlungsqualität von Basis- und Notfalltherapie auf das neurologische Behandlungsergebnis und die Prognose im Allgemeinen (Boy et al. 2018; Boy et al. 2021a). Insbesondere die für das neurologische Outcome entscheidende Bedeutung der leitlinienkonformen Diät sowie der Notfallbehandlung sollte daher ausführlich und regelmäßig mit Patienten und ihren Familien besprochen werden, um ein ausreichendes Verständnis und Therapieadhärenz/Compliance zu gewährleisten.

Im Rahmen der systematischen Diagnoseeröffnung ist über Ursache, Verlauf, Behandlungsnotwendigkeit, Behandlungsform und das zu erwartende Behandlungsergebnis zu informieren. Die mündliche Beratung soll durch schriftliche Informationen (aktuelle Elternbroschüre, Notfallausweis, individuelle Diätpläne) sowie den Hinweis auf Selbsthilfegruppen ergänzt werden. Die Schulungen sollten unter Beteiligung aller Disziplinen des Stoffwechselteams (Pädiater mit Spezialisierung auf angeborene Stoffwechselstörungen, Neuropädiatrie, Ernährungsfachkräfte, Fachkräfte aus den Bereichen Psychologie und Sozialarbeit) umfangreich erfolgen.

Die regelmäßigen Schulungen und Beratungen tragen zudem bei, das Behandlungsergebnis und die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Das Bedürfnis einer interdisziplinären Schulung, Behandlung und regelmäßigen Beratung seitens der Patienten und ihrer Familien in den Bereichen Medizin, Ernährungstherapie, Sozialarbeit, sowie Psychologie wird von der Patientenvertreterin im Rahmen des Leitlinienprozesses ausdrücklich betont, sowie auch in einer kürzlich veröffentlichten britischen Studie demonstriert (Piercy et al. 2019).

Bereits im Rahmen des Erstgesprächs sollen die Patienten und ihre Eltern auf die Möglichkeit einer sozialrechtlichen Beratung hingewiesen werden. Die Beratung soll durch eine mit der Rechtslage chronisch kranker Menschen vertrauten Fachkraft für Sozialarbeit bzw. Sozialpädagogik erfolgen. Bei Bedarf sollen Patienten und ihre Familien auch bei Antragstellungen auf Leistungen der verschiedenen Sozialgesetzbücher (z.B. SGB V, SGB IX oder SGB XI) unterstützt werden.

	Empfehlung 15, neu [2022]
Empfehlungsgrad B (Empfehlung)	Begleitend zur Behandlung sollten regelmäßig altersspezifische Schulungen zu Krankheitsbild und Behandlung, sozialrechtliche Beratungen sowie Evaluationen der Lebensqualität mit getrennter Erfassung der Perspektiven des Patienten und seiner Familie bzw. Betreuungspersonen durch ein interdisziplinäres Team (Medizin, Ernährungstherapie, Physiotherapie, Sozialarbeit, Psychologie) erfolgen.
Evidenzgrad	Mäßig (SIGN Level 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. 40-41).

Klinisches Monitoring

1. Untersuchungsmethoden

1.1. Allgemeine Ziele

Das regelmäßige klinische Monitoring 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) verlässliche 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 mit GA1 beinhaltet dies anthropometrische, neurologische, laborchemische, kognitive, therapeutische sowie ggf. neuroradiologische Parameter, die in **Tab. 4** zusammengefasst sind.

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 ernährungstherapeutische Parameter 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, Ernährungsfachkräften 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 müssen die lysinarme Diät bzw. Diätpläne 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 GA1 sowie deren Behandlung beeinträchtigt werden können.

	Empfehlung 16, modifiziert [2022]
Empfehlungsgrad A (starke Empfehlung)	Der Therapieerfolg und das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen sollen im Rahmen regelmäßiger Verlaufsuntersuchungen evaluiert werden. Beim Auftreten von Problemen oder bei Abweichungen von den Therapieempfehlungen soll das Monitoring intensiviert werden. Die Endpunkte regelmäßiger Verlaufsuntersuchungen sind in den Empfehlungen #17 bis #20, #23, #24 sowie in Tab. 4 dargelegt.
Evidenzgrad	Hoch bis mäßig (SIGN Level 1+ bis 4).
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. 43-44).

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

Tabelle 4. Klinisches Monitoring bei Glutarazidurie Typ 1

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 - 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
Ernährungs-therapeutische Parameter	- Tägliche Lysinmenge (mg/kgKG/Tag) - Natürliches Protein (g/kgKG/Tag) - Protein aus Aminosäurenmischung (g/kgKG/Tag) - Kalorienzufuhr (kcal/kgKG/Tag) - Fettzufuhr (g/kgKG/Tag)	Vierteljährlich	Halbjährlich	1x/Jahr	1x/Jahr
Biochemische Parameter	Siehe Tab. 5	Vierteljährlich	Halbjährlich	1x/Jahr	1x/Jahr
Neuroradiologie	cMRT (siehe Empfehlung 22)	Bei jeder neurologischen Verschlechterung			
	Detektion/Verlaufskontrolle von extrastriatalen Veränderungen (siehe Empfehlung 23)				Ggf. ab Alter 10 Jahre, alle 2-5 Jahre
Entwicklungsdiagnostik motorischer und psychologischer Funktionen	Regelmäßige Evaluation von Intelligenz, Motorik und Sprache/Sprechen (siehe Empfehlung 24)		12 und 24 Monate: <i>BSID III/Denver-Entwicklungs-screening</i> 3 Jahre: <i>WPPSI III-IV</i> 5 Jahre: <i>WPPSI III-IV</i>	8 Jahre: <i>WISC V</i>	18 Jahre: <i>WAIS IV</i>
			Patienten mit (schwerer) Dystonie: <i>Raven's Progressive Matrices 2, 2019</i> (falls kognitiv Testteilnahme möglich) <i>Vineland Adaptive Behavior Scales - Third Edition, 2021</i> (falls kognitiv keine Testteilnahme möglich)		
Lebensqualität	Separate Erfassung der Lebensqualität von Patienten und ihren Eltern		Ab dem 1. Lebensjahr jährlich		
Sozialrechtliche Beratung	Kostenerstattung, Behindertenausweis etc.	Bei Erstvorstellung	Bei Bedarf		
Humangenetische Beratung	Grundlagen der Vererbung, Untersuchungen weiterer Familienangehöriger, Familienplanung, Pränataldiagnostik, etc.	Nach Diagnosestellung sowie b. B. im Verlauf (z.B. im Rahmen der Transition)			

cMRT: craniale Magnetresonanztomographie; BSID III: *Bayley Scales of Infant and Toddler Development - Third Edition 2006*; WPPSI III: *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence - Third Edition 2006*; WPPSI III: *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence - Fourth Edition 2018*; WISC V: *Wechsler Intelligence Scale for Children - Fifth Edition, 2017*; WAIS IV: *Wechsler Adult Intelligence Scale - Fourth Edition, 2012*.

1.3. Laborchemisches Monitoring

Organische Säuren. Die biochemische Quantifizierung von GA und 3-OH-GA dient initial der Bestätigung der GA1 im Rahmen der Konfirmationsdiagnostik sowie der Einteilung in die biochemischen Subtypen (*High Excretor* und *Low Excretor*). Eine Reduktion der Urin- oder Plasmakonzentrationen von GA (und 3-OH-GA) wurde bei *High Excretor*-Patienten nach Beginn der lysinarmen Diät berichtet (Hoffmann et al. 1991; Hoffmann et al. 1996; Strauss et al. 2003; Strauss et al. 2011), wohingegen bei *Low Excretor*-Patienten zumeist keine signifikanten Änderungen nachweisbar sind (Greenberg et al. 2002). Darüber hinaus wurde kürzlich von einer Subgruppe von *High Excretor*-Patienten (sog. „*Intermediate*“ Gruppe) berichtet. Diese zeigt initial eine moderat erhöhte GA-Konzentration (100-1000 mmol/mol Kreatinin) und eine Reduktion unter Behandlung bis in den Bereich der *Low Excretor*-Patienten (Martner et al. 2021b).

Mehrere Studien sowie eine aktuelle Meta-Analyse zeigen, dass die Urin- oder Plasmakonzentrationen von GA und 3-OH-GA *nicht* mit dem neurologischen Langzeitverlauf bzgl. des Risikos für die Entwicklung einer Bewegungsstörung oder einer akuten enzephalopathischen Krise korrelieren, und sich daher diesbezüglich nicht als Biomarker eignen (Boy et al. 2013; Boy et al. 2021a; Christensen et al. 2004; Couce et al. 2013; Kolker et al. 2006; Viau et al. 2012). Ebenso zeigen *High* und *Low Excretor*-Patienten einen ähnlichen Verlauf der Nierenfunktion (Boy et al. 2018). *High Excretor*-Patienten zeigen allerdings im Vergleich zu *Low Excretor*-Patienten vermehrt extrastriale Veränderungen und auch eine erhöhte *in vivo* gemessene intrazerebrale GA-Konzentration. Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist derzeit aber unklar (Boy et al. 2017a; Harting et al. 2015). Eine weitere Studie berichtete über ein signifikant niedrigeres kognitives Leistungsniveau bei *High Excretor*-Patienten im Vergleich zu *Low-Excretor*-Patienten, während *Low Excretor*-Patienten und Patienten der *Intermediate*-Gruppe ein ähnliche kognitives Outcome zeigten (Martner et al. 2021b).

Die in diesen Studien beobachteten Unterschiede zwischen den biochemischen Gruppen zeigen aber keine Therapieabhängigkeit. Es soll daher keine Therapiestratifizierung anhand des biochemischen Subtyps erfolgen, d.h. alle Patienten erhalten die gleiche Behandlung (siehe **Bedeutung des biochemischen Subtyps für die Basisbehandlung**, S.13).

	Empfehlung 17, modifiziert [2022]
Empfehlungsgrad B (Empfehlung)	Die Konzentrationen von Glutar- und 3-Hydroxyglutarsäure im Urin sollten nicht als Verlaufsuntersuchung oder zur Therapieanpassung bestimmt werden.
Evidenzgrad	Mäßig bis hoch (SIGN Level 1+ 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. 45-46).

Aminosäuren. Die quantitative Analyse der Aminosäuren im Plasma ist bei der Durchführung einer lysinarmen Diät und bei Patienten mit Ernährungsproblemen hilfreich, um eine unzureichende Versorgung mit essentiellen Aminosäuren festzustellen (Muller und Kolker 2004; Yannicelli et al. 1994). Eine eindeutige Korrelation von Lysinkonzentration im Plasma und Lysinzufuhr besteht nicht (Boy et al. 2013; Kolker et al. 2012). Unter lysinarmer Diät zeigen Patienten i.d.R. normale Konzentrationen der essentiellen Aminosäuren im Plasma (Boy et al. 2013; Strauss et al. 2020). Die Erkennung von Abweichungen von den Basisdiättempfehlungen (z.B. bedingt durch eine zu geringe/hohe Lysin- bzw. Proteinzufuhr oder Ernährungsprobleme) hat eine hohe klinische Relevanz, da diese mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer *insidious onset*-Verlaufsform der Dystonie assoziiert sind (Boy et al. 2018; Boy et al. 2021a). Für diese Einschätzung kann das Plasmaprofil der Aminosäuren hilfreich sein.

Seit Einführung von lysinfreien, tryptophanreduzierten ASM 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 Aminosäurenanalytik keine korrekte Quantifizierung erlaubt (Krstulovic et al. 1977; Laich et al. 2002).

	Empfehlung 18, modifiziert [2022]
Empfehlungsgrad A (starke Empfehlung)	Die Aminosäuren im Plasma sollen bei Patienten unter lysinarmer Diät regelmäßig quantifiziert werden (Abnahme mind. 3-4 h postprandial). Ziel sind Konzentrationen im altersentsprechenden Referenzbereich (siehe Tab. 5).
Evidenzgrad	Mäßig bis hoch (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. 47-48).

Carnitinstatus. Die Carnitinsupplementation verhindert eine sekundäre Carnitindepletion und hat in Kombination mit der lysinarmen Diät einen positiven Einfluss auf das neurologische Outcome (Bjugstad et al. 2000; Boy et al. 2021a; Heringer et al. 2010; Hoffmann et al. 1996; Kolker et al. 2006; Kolker et al. 2007; Seccombe et al. 1986; Strauss et al. 2020). Der selektive klinische Carnitineffekt ist allerdings nicht bekannt. Der Carnitinstatus gibt zudem wertvolle Informationen über die therapeutische Compliance des Patienten.

Systematische Untersuchungen zu möglichen Messunterschieden des freien Carnitin zwischen Plasma und Trockenblut liegen für die GA1 nicht vor. Laborinterne Analysen von 99 Proben (Stoffwechsellabor Heidelberg) zeigten jedoch, dass die Messwerte von freiem Carnitin im Trockenblut (unbutylierte Messung mit MS/MS) und im Plasma (photometrische Messung mittels AU 480) gut und linear miteinander korrelieren. Somit können für die Carnitin-Bestimmung beide Medien verwendet werden. Dagegen kann die Verwendung einer butylierten Messmethode im Trockenblut zu falsch-hohen Messwerten des freien Carnitin führen (persönliche Mitteilung Prof. Dr. Okun, Stoffwechsellabor Heidelberg, September 2021). Eine Studie zeigte, dass 2-4 h nach Einnahme die maximale Plasmakonzentration von Carnitin erreicht wird (Rebouche 1991). Daher sollte die Untersuchung möglichst als Talspiegel, d.h. mindestens 12h nach der letzten Einnahme, durchgeführt werden und die morgendliche Einnahme am Kontrolltag erst nach der Blutentnahme erfolgen.

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 19, modifiziert [2022]
Empfehlungsgrad B (Empfehlung)	Die Konzentration des freien Carnitin im Plasma oder Trockenblut sollte regelmäßig untersucht werden. Ziel ist ein Talspiegel (mind. 12h nach letzter Einnahme) im Referenzbereich.
Evidenzgrad	Mäßig bis hoch (SIGN Level 1+ 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. 49-50).

Acylcarnitinprofil. Untersuchungen von C5DC und anderen Acylcarnitinen im Trockenblut sind im Gegensatz zum NGS 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).

Nierenfunktion. Eine internationale multizentrische Register-Studie berichtete 2015 erstmals über das gehäufte Auftreten chronischer Nierenfunktionsstörungen bei jugendlichen und erwachsenen GA1-Patienten als eine neue, bisher nicht beschriebene klinische Organmanifestation, die unabhängig vom neurologischen Phänotyp auftritt (Kolker et al. 2015b). Es liegen auch Einzelfallberichte von GA1-Patienten mit akutem Nierenversagen (Pode-Shakked et al. 2014) oder nephrotischem Syndrom vor (Poge et al. 1997). Ebenso ist ein Fall eines letal verlaufenen atypischen hämolytisch-urämischen Syndroms bekannt (du Moulin et al. 2018). Eine prospektive deutschlandweite Studie bei 54 früh behandelten NGS-Patienten zeigte beginnend ab dem Schulalter bis zum Erwachsenenalter einen langsamen, leichtgradigen Abfall der Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate, GFR),

unabhängig vom biochemischen Subtyp und der Behandlungsqualität. Drei dieser Patienten zeigten einen GFR-Abfall unter 90ml/min per 1.73 m², entsprechend einem Stadium 2 der chronischen Niereninsuffizienz (CKD), und zehn Patienten zeigten intermittierende GFR-Veränderungen, entsprechend CKD Stadium 2 bzw. 3a (Boy et al. 2018). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist allerdings unklar. Eine Indikation zur Dialysetherapie bestand bislang bei keinem der beschriebenen Patienten.

Der Entstehungsmechanismus der nephrologischen Manifestation bei der GA1 ist derzeit noch nicht eindeutig geklärt. Die Charakterisierung der GCDH-Expression in Ratten zeigte eine sehr starke Expression in einer spezifischen Zone der Niere, die vermutlich proximalen Tubuluszellen entspricht (Braissant et al. 2017). Eine Studie berichtete über eine Interferenz von GA und 3-OH-GA mit organischen Anionen-Transportern im Epithel proximaler Tubuluszellen (Hagos et al. 2008). In einem GA1-Rattenmodell wurden kürzlich akute (unter durch hohe Lysinzufuhr induzierter metabolischer Krise) und chronische nephrotoxische Effekte demonstriert (Gonzalez Melo et al. 2021a). Ebenso wurde in einem GA1-Mausmodell eine Schädigung von Tubuluszellen durch GA und 3-OH-GA während einer induzierten metabolischen Krise nachgewiesen (Thies et al. 2013).

	Empfehlung 20, neu [2022]
Empfehlungsgrad B (Empfehlung)	Ab dem 7. Lebensjahr sollten jährliche Untersuchungen der Nierenfunktion erfolgen (siehe Tab. 5).
Evidenzgrad	Mäßig bis hoch (SIGN Level 2++ bis 4). Die Konsistenz der Evidenz ist mäßig bis hoch.
Klinische Relevanz	Mäßig.
	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. 51-52).

Zusätzliche Laboruntersuchungen. Die Untersuchung weiterer Laborparameter, z. B. Blutbild, Albumin, Calcium, Phosphat, Vitamin D-Stoffwechsel, Ferritin, GOT und GPT, kann das laborchemische Monitoring ergänzen und unter lysinarmer Diät auf eine mögliche unzureichende Zufuhr von essentiellen Nährstoffen, Mikronährstoffen und Energiesubstraten hinweisen (Ma et al. 2013b; Yannicelli et al. 1994). Eine prospektive Studie fand bei 30 Patienten unter leitliniengerechter Behandlung innerhalb der ersten sechs Lebensjahre keine Auffälligkeiten der Konzentrationen von Albumin, Ferritin, Calcium, Phosphat sowie Transaminasen (Boy et al. 2013). Daher erscheint es ausreichend, diese Untersuchungen nur bei klinischer Indikation bzw. bei Hinweisen auf Abweichungen von den Leitlinien-Empfehlungen zur metabolischen Basisbehandlung durchzuführen.

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, Serum oder Trockenblut)	Sekundäre Carnitindepletion, Compliance	Vierteljährlich	Halbjährlich	Jährlich	Jährlich
Kreatinin, Cystatin C, GFR Ggf. Urin-Untersuchung	Nierenfunktion ^b	-	-	Jährlich	Jährlich
BB, Calcium, Phosphat, Albumin, GOT/GPT, Parathormon, Alkalische Phosphatase, CK	Allgemeiner Ernährungszustand und Stoffwechsellaage, Knochenstoffwechsel ^a	Bei guter Compliance und regelmäßiger Einnahme der Aminosäuren-Mischung: nur bei klinischen Auffälligkeiten, z.B. Gedeih- und/oder Ernährungsproblemen CK nur bei schwerer Dystonie/dystoner Krise und klinischer/neu aufgetretener Symptomatik (Muskelschmerzen, muskuläre Schwäche) bzw. krisenhafter Verschlechterung (Rhabdomyolyse)			

^a Bei Verdacht auf eine Mineralisationsstörung der Knochen sind zusätzliche Tests erforderlich (z. B. radiologische Untersuchung von Knochenalter und -dichte).

^b Die Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate; GFR) kann im Blut mittels Bestimmung von Kreatinin oder Cystatin C bestimmt werden (GFR-Berechnung nach Schwartz-Formel; einfache/kombinierte Formel). Bei dystrophen Patienten kann das Kreatinin vermindert sein. Screening-Untersuchungen im Spot-Urin ermöglichen ggf. eine Differenzierung von tubulärer vs. glomerulärer Nephropathie (Eiweiß-Kreatinin Quotienten, $\alpha 1/\beta 2$ -Mikroglobulin). Die im Gegensatz hierzu aufwendige Messung im 24-h- Sammelurin muss für eine valide Interpretation methodisch korrekt und zuverlässig durchgeführt werden, und ist *per se* im Aufwand nicht gerechtfertigt.

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 enzephalopathischen Krise (Bjugstad et al. 2000; Heringer et al. 2016; Hoffmann et al. 1996; Kolker et al. 2006; Kyllerman et al. 2004; Strauss et al. 2003). Eine derangierte Stoffwechsellaage sowie Dehydratation und Elektrolytverschiebungen sollten daher sofort bei stationärer Aufnahme erkannt und im Rahmen der intensivierten Notfalltherapie ausgeglichen werden (Details siehe **Tab. 3**).

1.5. Neuroradiologisches Monitoring

Klinisches Monitoring bei Schädel-Hirn-Trauma (SHT). Bei der GA1 besteht grundsätzlich ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von SDH, sowohl traumatischer (bereits nach leichtgradigem SHT/‘mild head trauma’ bzw. nach Schädelprellung oder ‚minimal head trauma‘), als auch inzidenteller Genese (siehe **Kapitel 1, Abschnitt 4, S. 10**). SDH können sich auch ohne bestehende Makrozephalie und unter leitliniengerechter metabolischer Behandlung entwickeln (Zielonka et al. 2015). Die genaue Häufigkeit der Entwicklung von SDH nach einem SHT bei GA1-Patienten wurde bislang nicht systematisch untersucht. Eine aktuelle Studie mit acht SDH-Patienten zeigte, dass SDH bislang nur bei *High Excretor*-Patienten beschrieben wurden, die SDH einen Peak zwischen dem 10. und 14. Lebensmonat zeigen und bislang nach dem 36. Lebensmonat nicht mehr beobachtet wurden (Boy et al. 2021b). Diese Studie zeigte auch, dass Patienten nach inzidentellem SDH i.d.R. asymptomatisch bleiben und bei den betroffenen Patienten nur selten eine klinisch evidente, „absolute“, jedoch zumeist eine „relative“ Makrozephalie mit erweiterten äußeren Liquorräumen besteht, d.h. eine Disproportion der intrakraniellen Verhältnisse (Schädelhöhle vs. Hirn) mit konsekutiv erweiterten Arachnoidalräumen, was sich mit zunehmendem Alter wieder verbessert.

Bei GA1-Patienten sollte daher auch nach leichtgradigem SHT ein engmaschiges klinisches Monitoring erfolgen. Eine engmaschige klinische Überwachung nach leichtgradigem SHT kann die Häufigkeit zerebraler Bildgebungen reduzieren (Singh et al. 2020).

	Empfehlung 21, modifiziert [2022]
Empfehlungsgrad B (Empfehlung)	Patienten sollten in den ersten 3 Lebensjahren aufgrund des erhöhten Risikos für die Entwicklung subduraler Blutungen bereits nach Schädelprellung („minimal head trauma“) oder leichtgradigem Schädel-Hirn-Trauma („mild head trauma“) für mindestens 24h stationär überwacht werden.
Evidenzgrad	Mäßig bis hoch (SIGN Level 1- bis 4). Die Konsistenz der Evidenz ist mäßig, systematische Studien liegen nur in begrenztem Maße vor.
Klinische Relevanz	Mäßig bis hoch, der Outcome-Effekt der Maßnahme der stationären Überwachung wurde nicht systematisch untersucht, aber wird durch die klinische Erfahrung der Leitliniengruppe gestützt.
	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. 53-54).

Detektion/Monitoring striataler und extrastriataler ZNS-Veränderungen. Kraniale MRT-Untersuchungen zeigen bei GA1 häufig ein charakteristisches Muster mit Veränderungen der grauen und weißen Substanz bzw. striatalen und extrastriatalen Veränderungen, wie z.B. frontotemporale Hypoplasie (**Anhang 2**). Diese MRT-Veränderungen legen den Verdacht auf eine GA1 nahe und erfordern eine weiterführende Abklärung mittels gezielter Diagnostik (siehe **Abb. 1** bzw. **Empfehlung 3**).

Striatale Veränderungen. Striatale Veränderungen, insbesondere im Putamen, zeigen eine hohe klinische Relevanz und starke Assoziation zu einer dystonen Bewegungsstörung (Garbade et al. 2014; Mohammad et al. 2015). Anhand des striatalen Schädigungsmusters kann zwischen *acute onset*-, *insidious onset*- sowie *acute-on-insidious onset*-Verlaufsformen der dystonen Bewegungsstörung differenziert werden (Boy et al. 2019). *Insidious onset*-Veränderungen im dorsolateralen Putamen können in einzelnen Fällen eine langjährige Latenz bis zur klinischen Manifestation einer Dystonie zeigen (Boy et al. 2019). Es gibt allerdings keine Daten zur Effektivität einer möglichen präventiven Fördertherapie, die Zeitpunkt und Ausmaß der Dystonie positiv beeinflussen würde. Eine eindeutige Indikation für serielle MRT-Untersuchungen ohne klinischen Anlass, insbesondere während der Phase der striatalen Vulnerabilität, d.h. in den ersten sechs Lebensjahren, besteht daher nicht.

Bei Auftreten einer (neuen) dystonen Bewegungsstörung, klinischen Hinweisen auf ein SDH, oder weiteren neuen oder signifikant verschlechterten neurologischen Symptomen sollte aber in allen Altersstufen stets eine zerebrale Bildgebung mittels MRT erfolgen.

MRT-Untersuchungen, insbesondere bei Anfertigen diffusionsgewichteter Aufnahmen (*diffusion-weighted imaging, DWI*), detektieren striatale Läsionen früher und zuverlässiger als CT-Untersuchungen (Brismar und Ozand 1995; Desai et al. 2003; Elster 2004; Garbade et al. 2014; Kurtcan et al. 2015; Laich et al. 2002; Lee et al. 2013; Neumaier-Probst et al. 2004; Oguz et al. 2005; Strauss et al. 2007; Twomey et al. 2003; Viau et al. 2012). Insbesondere die frontotemporale Hypoplasie kann auch mittels sonographischer Verfahren nachgewiesen werden, sowohl post- (Forstner et al. 1999), als auch pränatal im letzten Trimester der Schwangerschaft (Lin et al. 2002).

	Empfehlung 22, modifiziert [2022]
Empfehlungsgrad B (Empfehlung)	Bei Auftreten klinisch-neurologischer Symptome oder deren signifikanter Verschlechterung sollte in allen Altersstufen eine MRT-Untersuchung des Schädels durchgeführt 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. 55-57).

In einem ergänzenden Statement sind die Mindestkriterien für die MRT-Untersuchung, sowie auch die Fragestellung an die Neuroradiologie zusammengefasst:

Statement 2: Die Mindestkriterien für die MRT-Technik umfassen: altersangepasste Sequenzen, axiale T2-, FLAIR und T1-gewichtete Sequenzen, eine diffusionsgewichtete Sequenz mit Nachberechnung der Karten des scheinbaren Diffusionskoeffizienten („ADC maps“), sowie, falls technisch möglich, eine 3D-Sequenz für die Detektion kleiner, subependymaler Noduli.

Fragestellung an Neuroradiologie: Veränderungen des Striatum? Extrastriale Veränderungen der tiefen grauen und/oder der weißen Substanz? Frontotemporale Hypoplasie? Subependymale Noduli am Rand der Seitenventrikel? Andersartige raumfordernde Veränderungen? Subdurale Hämatome/Hydrone?

Extrastriale Veränderungen. Extrastriale Veränderungen werden bei der GA1 regelmäßig beobachtet, können jedoch inter-individuell sehr variabel sein und sich altersabhängig in unterschiedlicher Weise entwickeln (Harting et al. 2009). Sie werden als Ausdruck chronischer Neurotoxizität eingeordnet, deren klinische Relevanz allerdings bislang unklar ist (Boy et al. 2017a). Eine Studie zeigte bei *High Excretor*-Patienten zunehmende extrastriale Signalveränderungen sowie höhere Metabolitenkonzentrationen von GA und 3-OH-GA in der weißen Substanz (*in vivo* Detektion mittels ^1H -MRS) mit dem Alter im Vergleich zu *Low Excretor*-Patienten (Harting et al. 2015). Spät diagnostizierte („*late-onset*“) Patienten zeigen charakteristischerweise eine frontotemporale Hypoplasie, sowie auch sog. subependymale Noduli am Dach der Seitenventrikel, welche ab dem 12. Lebensjahr beobachtet werden und eine langsame Progredienz des Wachstums zeigen (Boy et al. 2017a; Herskovitz et al. 2013; Pierson et al. 2015). Eine histopathologische Untersuchung dieser Läsionen wurde aber bislang noch nicht berichtet. In Einzelfällen wurden die Noduli auch bei früh behandelten Patienten aus dem NGS nachgewiesen (Boy et al. 2017a; Patel et al. 2018).

In den letzten Jahren wurden zudem drei Fallberichte von malignen ZNS-Tumoren bei Patienten, die keine leitliniengerechte Behandlung erhielten, veröffentlicht (Serrano Russi et al. 2018). Es bleibt jedoch derzeit unklar, ob ein kausaler Zusammenhang zur GA1 besteht bzw. ob die subependymalen Noduli Vorstufen maligner Tumoren darstellen.

In einer kürzlich publizierten retrospektiven französischen Studie wurde bei 6/10 Patienten zudem von einer Verdickung des Chiasma opticum berichtet (Ntorkou et al. 2021).

Serielle MRT-Untersuchungen können zwar auch MR-morphologisch eine Therapie-Effektivität nachweisen, z.B. die Rückbildung extrastrialer Manifestationen wie der frontotemporalen Hypoplasie als Korrelat einer effektiven Reduktion der Neurotoxizität in der Frühphase (Harting et al. 2009; Numata-Uematsu et al. 2017), haben aber keine unmittelbare klinische bzw. therapeutische Relevanz. Dennoch besteht mit zunehmendem Alter insbesondere bei den subependymalen Noduli eine wenngleich nicht konkret spezifizierbare, jedoch im weiteren Verlauf möglicherweise zunehmende klinische Relevanz (z.B. mögliche Entwicklung einer Liquorzirkulationsstörung, sowie theoretisches Malignitätsrisiko).

	Empfehlung 23, neu [2022]
Empfehlungsgrad 0 (offene Empfehlung)	Zur Detektion bzw. Verlaufskontrolle von extrastrialen Veränderungen (v.a. subependymaler Noduli und Veränderungen der weißen Substanz) können ab dem Alter von 10 Jahren zusätzliche MRT-Untersuchungen (Frequenz abhängig von den Befunden, z.B. alle 2-5 Jahre) durchgeführt werden.
Evidenzgrad	Mäßig (SIGN Level 2+ bis 3). Die Konsistenz der Evidenz ist hoch.
Klinische Relevanz	Mäßig.
	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. 58-59).

Monitoring spezifischer neurologischer Funktionen

Polyneuropathie. Bislang ist eine Polyneuropathie nur bei zwei erwachsenen spät diagnostizierten Patienten nachgewiesen worden (Boy et al. 2017a; Herskovitz et al. 2013). Eine therapeutische Konsequenz hatte sich aus der Diagnose jeweils nicht ergeben. Systematische Untersuchungen, die eine erhöhte Prävalenz einer Polyneuropathie bei früh oder spät behandelten GA1-Patienten belegen, liegen derzeit nicht vor.

Hörstörungen. In einer kürzlich veröffentlichten taiwanesischen Studie mit 13 Patienten, allerdings mit methodischen Mängeln, wurde über leichtgradige Hörstörungen, vermehrt nach einer intensivmedizinischen Behandlung, berichtet (Chen et al. 2020). Ob prinzipiell ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Hörstörungen bei früh (oder spät) behandelten GA1-Patienten besteht, wurde bislang nicht systematisch untersucht.

1.6. Entwicklungsdiagnostik motorischer und psychologischer Funktionen

Es liegen bislang zwar nur wenige, aber eine wachsende Anzahl systematischer Untersuchungen zu kognitiven Funktionen bei GA1-Patienten vor. Vor dem Hintergrund der bei allen Patienten häufig auftretenden neuroradiologischen Veränderungen (siehe **Anhang 2**) auf Grundlage chronischer Neurotoxizität und deren möglicher Auswirkung auf kognitive Funktionen hat die neuropsychologische Diagnostik bei GA1 einen besonderen Stellenwert.

Vor 30 Jahren bestand zunächst die generelle Annahme, dass kognitive Funktionen bei der GA1 „ausgespart“ sind (Morton et al. 1991). Diese Hypothese wurde in kleinen Fallserien ohne Kontrollgruppe und unter Verwendung unterschiedlicher Methoden bestätigt (Brown et al. 2015; Couce et al. 2013; Lee et al. 2013). Eine taiwanesischen Studie berichtete von neun Kindern aus dem NGS mit normalen kognitiven Funktionen (Tsai et al. 2017). Eine Studie mit 30 Patienten unter Verwendung computerbasierter Informationsverarbeitungsmodelle zeigte, dass neuropsychologische Funktionen in verschiedenen Altersgruppen bei asymptomatischen Patienten ähnlich einer gesunden Kontrollgruppe verlaufen, während die Dystonie sich auf motorische, aber nicht auf Leistungen mit höherer kognitiver Anforderung auswirkt (Boy et al. 2015). Eine kürzlich publizierte Studie aus den USA mit 60 früh behandelten Kindern aus dem NGS berichtete über normale psychomotorische Entwicklung, sowie bei zehn dieser Kinder im Alter von fünf bis zwölf Jahren von normalen kognitiven Funktionstests (Strauss et al. 2020).

Allerdings liegen auch seit mehreren Jahren Berichte über kognitive Defizite und Entwicklungsauffälligkeiten bei früh und spät behandelten Kindern und Jugendlichen vor (Bekiesinska-Figatowska et al. 2021; Yang et al. 2011; Zayed et al. 2019). Eine aktuelle prospektive Studie kognitiver Leistungen von 72 früh behandelten NGS-Patienten in Deutschland zeigte, dass der mittlere IQ aller Patienten mit 87 Punkten im unteren Normbereich lag und einen stabilen Verlauf über die Zeit zeigte. Zudem wurde in dieser Studie gezeigt, dass sich die kognitiven Leistungen abhängig vom biochemischen Subtyp unterscheiden: *Low Excretor*-Patienten zeigten eine normale kognitive Leistung (mittlerer IQ 98), während *High Excretor*-Patienten eine signifikant schlechtere Leistung zeigten (mittlerer IQ 84), unabhängig von der Behandlungsqualität oder dem motorischen Phänotyp (Martner et al. 2021b). Siebzehn der in dieser Studie getesteten Kinder hatten Bedarf an speziellen Fördertherapien.

Es liegen zudem auch Fallberichte spät diagnostizierter *late onset*-Patienten mit im Verlauf zunehmender kognitiver Dysfunktion und Demenz vor (Boy et al. 2017a; Kulkens et al. 2005).

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.

Eine Limitierung der Aussagekraft der vorhandenen Studien ist die geringe Anzahl getesteter schwer dystoner Patienten. Daher werden für schwer dystone Patienten spezielle Testverfahren empfohlen (siehe **Tab. 4**).

	Empfehlung 24, modifiziert [2022]
Empfehlungsgrad B (Empfehlung)	Intelligenz, Motorik und Sprache sollten zur Früherkennung von Defiziten und zur frühzeitigen Einleitung von Fördermaßnahmen regelmäßig überprüft werden. Für die Untersuchung motorisch oder kognitiv schwer beeinträchtigter Patienten sollten adaptierte Testverfahren verwendet werden (siehe Tab. 4).
Evidenzgrad	Mäßig bis hoch (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. 60-61).

Siehe auch revidierte AWMF-Leitlinie „**Definition, Diagnostik, Behandlung und psychosoziale Aspekte bei Umschriebenen Entwicklungsstörungen motorischer Funktionen (UEMF)**“, AWMF-Registernummer 022-017, Stand 2020.

1.7. Messung der Lebensqualität

Die Untersuchung psychosozialer Faktoren und der Lebensqualität von Stoffwechselpatienten 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. 2017). Eine Studie zeigte 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 (Jamiołkowski et al. 2016).

1.8 Versorgungsablauf

Hierzu liegen bisher noch keine systematischen Untersuchungen oder generelle Empfehlungen für die GA1 vor.

Als optimal wird von der Leitliniengruppe folgender Ablauf angesehen:

Nach Identifizierung des Patienten im NGS und Bestätigung der Diagnose (siehe **Abb. 1**) erfolgt eine zeitnahe Vorstellung in einem interdisziplinären Zentrum mit Erfahrung in der Behandlung angeborener Stoffwechselstörungen 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 lysinarmen Diät im Rahmen der Ernährungstherapie *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 Zentrum mit Erfahrung in der Behandlung von angeborenen Stoffwechselstörungen, 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).

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

1.9 Transition

Die Transition von Patienten mit Stoffwechselerkrankungen von der Kinder- und Jugendmedizin in die (internistische bzw. neurologische) Erwachsenenmedizin ist ein wichtiger Bestandteil des Behandlungskonzeptes und sollte als ein möglichst gut geplanter, kontinuierlicher, interdisziplinärer Prozess mit Beteiligung aller relevanten Akteure verstanden werden. Für eine Einhaltung der Therapie auch über das Jugendalter hinaus, zum Erkennen von möglichen krankheitsspezifischen Langzeitkomplikationen und zur Betreuung von Erwachsenenspezifischen Themenbereichen (z.B. metabolisches Syndrom, Erkrankungen des Bewegungsapparates, Fertilität und Familienplanung), ist es sinnvoll und notwendig, dass die Patienten analog zu anderen angeborenen Stoffwechselkrankheiten (z.B. Phenylketonurie, Glykogenosen, Diabetes mellitus Typ 1, Cystische Fibrose) von metabolisch spezialisierten Erwachsenenmedizinerinnen betreut werden.

Derzeit sind in Deutschland, Österreich und der Schweiz noch keine einheitlichen Strukturen für eine geregelte Transition von Stoffwechselpatienten vorhanden. Dennoch wurden an mehreren Standorten bereits interdisziplinäre Sprechstunden entwickelt. Es bestehen zudem bereits vereinzelt Transitionskonzepte, bei denen Erwachsenenmediziner (z.B. aus dem Bereich der Inneren Medizin) mit pädiatrischen Stoffwechselmedizinerinnen, Ernährungsfachkräften, Psychologen und Sozialarbeitern die Patienten im Übergang zunächst gemeinsam und dann im weiteren Verlauf alleine betreuen. Kürzlich wurde hierfür ein standardisiertes Konzept eines strukturierten Versorgungsablaufes mit Übergang von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin für Patienten mit seltenen Erkrankungen veröffentlicht (Grasemann et al. 2020).

Die Transition sollte hierbei bereits frühzeitig (z.B. ab dem 14. Lebensjahr) in der Sprechstunde thematisiert werden. Eine Kontaktaufnahme mit der Erwachsenenambulanz sollte frühzeitig erfolgen und zum vorgesehenen Zeitpunkt eine gemeinsame Vorstellung im Rahmen einer *interdisziplinären Sprechstunde* organisiert werden. Nur wenn die Möglichkeit einer Betreuung durch einen Erwachsenenmediziner bzw. einer Erwachsenenambulanz nicht gegeben ist, sollen die Patienten im bisherigen Behandlungszentrum weiterbetreut werden.

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 (Watson 2000). 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 Stoffwechselzentrum unbedingt notwendig.

	Empfehlung 25, neu [2022]
Empfehlungsgrad B (Empfehlung)	Mit Erreichen des Jugendalters sollte abhängig von den lokal verfügbaren Versorgungsstrukturen eine Transition (interdisziplinäre pädiatrisch-internistische Sprechstunde) mit anschließendem Transfer in die Erwachsenenmedizin thematisiert und strukturiert umgesetzt werden.
Evidenzgrad	Niedrig (SIGN Level 3). Die Konsistenz der Evidenz ist mäßig.
Klinische Relevanz	Hoch. Der klinische Langzeitverlauf ist ungewiss, das Risiko eines sog. loss to follow-up ist vorhanden.
	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. 62).

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 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 **Evidenztabelle** zusammengefasst.

Basierend auf der Leitlinie wurde die Broschüre „**Glutarazidurie Typ I. Ein Leitfaden für Eltern und Patienten**“ entwickelt, einmalig revidiert (2018), sowie in sechs Sprachen übersetzt.

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, Starr PA (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.
- Badve MS, Bhuta S, McGill J (2015) Rare presentation of a treatable disorder: glutaric aciduria type 1. *N Z Med J* **128**: 61-64.
- Bahr O, Mader I, Zschocke J, Dichgans J, Schulz JB (2002) Adult onset glutaric aciduria type I presenting with a leukoencephalopathy. *Neurology* **59**: 1802-1804.
- Baric I, Wagner L, Feyh P, Liesert M, Buckel W, Hoffmann GF (1999) Sensitivity and specificity of free and total glutaric acid and 3-hydroxyglutaric acid measurements by stable-isotope dilution assays for the diagnosis of glutaric aciduria type I. *J Inherit Metab Dis* **22**: 867-881.
- 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, Koeberl DD, Sullivan JA, Muenzer J (2006) Glutaric acidemia type 1 in patients of Lumbee heritage from North Carolina. *Mol Genet Metab* **88**: 90-92.
- Beauchamp MH, Boneh A, Anderson V (2009) Cognitive, behavioural and adaptive profiles of children with glutaric aciduria type I detected through newborn screening. *J Inherit Metab Dis* **32 Suppl 1**: S207-213.
- Bekiesinska-Figatowska M, Duczkowski M, Duczkowska A, Taybert J, Krzywdzinska A, Sykut-Cegielska J (2021) Increasing the spectrum of white matter diseases with tigroid pattern on MRI: glutaric aciduria type 1 - case report. *BMC Pediatr* **21**: 146.
- Bernstein LE, Coughlin CR, Drumm M, Yannicelli S, Rohr F (2020) Inconsistencies in the Nutrition Management of Glutaric Aciduria Type 1: An International Survey. *Nutrients* **12**: 3162.
- Bijarnia S, Wiley V, Carpenter K, Christodoulou J, Ellaway CJ, Wilcken B (2008) Glutaric aciduria type I: outcome following detection by newborn screening. *J Inherit Metab Dis* **31**: 503-507.
- Bjugstad KB, Goodman SI, Freed CR (2000) Age at symptom onset predicts severity of motor impairment and clinical outcome of glutaric acidemia type 1. *J Pediatr* **137**: 681-686.
- Bogdanova-Mihaylova P, Walsh RA (2017) Poststroke Choreodystonia Responsive to Zopiclone: Further Evidence of a Role for the "Z-Drugs" in Hyperkinetic Movement Disorders. *Mov Disord Clin Pract* **4**: 616-618.
- Boneh A, Beauchamp M, Humphrey M, Watkins J, Peters H, Yapfite-Lee J (2008) Newborn screening for glutaric aciduria type I in Victoria: treatment and outcome. *Mol Genet Metab* **94**: 287-291.
- Boy N, Garbade SF, Heringer J, Seitz A, Kolker S, Harting I (2019) Patterns, evolution, and severity of striatal injury in insidious- vs acute-onset glutaric aciduria type 1. *J Inherit Metab Dis* **42**: 117-127.
- Boy N, Haegi 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, Brackmann R, et al (2017a) Extrastriatal changes in patients with late-onset glutaric aciduria type I highlight the risk of long-term neurotoxicity. *Orphanet J Rare Dis* **12**: 77.
- Boy N, Heringer J, Haege 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.
- Boy N, Mengler K, Heringer-Seifert J, Hoffmann GF, Garbade SF, Kolker S (2021a) Impact of newborn screening and quality of therapy on the neurological outcome in glutaric aciduria type 1: a meta-analysis. *Genet Med* **23**: 13-21.
- Boy N, Mengler K, Thimm E, et al (2018) Newborn screening: A disease-changing intervention for glutaric aciduria type 1. *Ann Neurol* **83**: 970-979.
- Boy N, Mohr A, Garbade SF, et al (2021b) Subdural hematoma in glutaric aciduria type 1: High excretors are prone to incidental SDH despite newborn screening. *J Inherit Metab Dis* **44**: 1343-1352.
- Boy N, Muhlhausen C, Maier EM, et al (2017b) Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. *J Inherit Metab Dis* **40**: 75-101.
- Braissant O, Jafari P, Remacle N, Cudre-Cung HP, Do Vale Pereira S, Ballhausen D (2017) Immunolocalization of glutaryl-CoA dehydrogenase (GCDH) in adult and embryonic rat brain and peripheral tissues. *Neuroscience* **343**: 355-363.
- Brandt NJ, Gregersen N, Christensen E, Gron IH, Rasmussen K (1979) Treatment of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria). Experience with diet, riboflavin, and GABA analogue. *J Pediatr* **94**: 669-673.
- Brismar J, 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. *AJNR 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, Anderson V, Boneh A (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, Zschocke J, Burlina AB (2004) Management of movement disorders in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: anticholinergic drugs and botulinum toxin as additional therapeutic options. *J Inherit Metab Dis* **27**: 911-915.
- Busquets C, Merinero B, Christensen E, et al (2000) Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency in Spain: evidence of two groups of patients, genetically, and biochemically distinct. *Pediatr Res* **48**: 315-322.
- Carman KB, Aydogdu SD, Yakut A, Yazar C (2012) Glutaric aciduria type 1 presenting as subdural haematoma. *J Paediatr Child Health* **48**: 712.
- Castillo L, Chapman TE, Yu YM, Ajami A, Burke JF, Young VR (1993) Dietary arginine uptake by the splanchnic region in adult humans. *Am J Physiol* **265**: E532-539.
- Cerisola A, Campistol J, Perez-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* **49**: 1797-1817.
- Chalmers RA, Bain MD, Zschocke J (2006) Riboflavin-responsive glutaryl CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab* **88**: 29-37.

- Chen YC, Huang CY, Lee YT, et al (2020) Audiological and otologic manifestations of glutaric aciduria type I. *Orphanet J Rare Dis* **15**: 337.
- Christensen E (1983) Improved assay of glutaryl-CoA dehydrogenase in cultured cells and liver: application to glutaric aciduria type I. *Clin Chim Acta* **129**: 91-97.
- Christensen E, Ribes A, Merinero B, Zschocke J (2004) Correlation of genotype and phenotype in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* **27**: 861-868.
- Couce ML, Lopez-Suarez O, Boveda MD, et al (2013) 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.
- de Ridder D, Geenen R, Kuijter R, van Middendorp H (2008) Psychological adjustment to chronic disease. *Lancet* **372**: 246-255.
- Desai NK, Runge VM, Crisp DE, Crisp MB, Naul LG (2003) Magnetic resonance imaging of the brain in glutaric acidemia type I: a review of the literature and a report of four new cases with attention to the basal ganglia and imaging technique. *Invest Radiol* **38**: 489-496.
- Dewey KG, Beaton G, Fjeld C, Lonnerdal B, Reeds P (1996) Protein requirements of infants and children. *Eur J Clin Nutr* **50 Suppl 1**: S119-147; discussion S147-150.
- Dewey KG, Heinig MJ, Nommsen-Rivers LA (1995) Differences in morbidity between breast-fed and formula-fed infants. *J Pediatr* **126**: 696-702.
- Dixon M, Leonard JV (1992) Intercurrent illness in inborn errors of intermediary metabolism. *Arch Dis Child* **67**: 1387-1391.
- Doraiswamy A, Bhanu K, Ranganathan L (2015) Batwing appearance – A neuroradiologic clue to glutaric aciduria-type 1. *Int J Epilepsy* **2**: 44-48.
- du Moulin M, Thies B, Blohm M, et al (2018) Glutaric Aciduria Type 1 and Acute Renal Failure: Case Report and Suggested Pathomechanisms. *JIMD Rep* **39**: 25-30.
- Elster AW (2004) Glutaric aciduria type I: value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging for diagnosing acute striatal necrosis. *J Comput Assist Tomogr* **28**: 98-100.
- Estrella J, Wilcken B, Carpenter K, Bhattacharya K, Tchan M, Wiley V (2014) Expanded newborn screening in New South Wales: missed cases. *J Inherit Metab Dis* **37**: 881-887.
- Fehlings D, Brown L, Harvey A, et al (2018) Pharmacological and neurosurgical interventions for managing dystonia in cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* **60**: 356-366.
- Foran J, Moore M, Crushell E, Knerr I, McSweeney N (2021) Low excretor glutaric aciduria type 1 of insidious onset with dystonia and atypical clinical features, a diagnostic dilemma. *JIMD Rep* **58**: 12-20.
- 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* **18**: 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.

- Frenkel M, Meyer EJ, Stadler JA, 3rd (2020) Intrathecal Baclofen for Hypertonia Secondary to Glutaric Aciduria Type I. *Cureus* **12**: e8818.
- Fu Z, Wang M, Paschke R, Rao KS, Frerman FE, Kim JJ (2004) Crystal structures of human glutaryl-CoA dehydrogenase with and without an alternate substrate: structural bases of dehydrogenation and decarboxylation reactions. *Biochemistry* **43**: 9674-9684.
- Gallagher RC, Cowan TM, Goodman SI, Enns GM (2005) Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency and newborn screening: retrospective analysis of a low excretor provides further evidence that some cases may be missed. *Mol Genet Metab* **86**: 417-420.
- 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.
- 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.
- Ghatan S, Kokoszka MA, Ranney AM, Strauss KA (2016) Intraventricular Baclofen for Treatment of Severe Dystonia Associated with Glutaryl-CoA Dehydrogenase Deficiency (GA1): Report of Two Cases. *Mov Disord Clin Pract* **3**: 296-299.
- 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.
- Gonzalez Melo M, Fontana AO, Viertl D, et al (2021a) A knock-in rat model unravels acute and chronic renal toxicity in glutaric aciduria type I. *Mol Genet Metab* **134**: 287-300.
- Gonzalez Melo M, Remacle N, Cudre-Cung HP, et al (2021b) The first knock-in rat model for glutaric aciduria type I allows further insights into pathophysiology in brain and periphery. *Mol Genet Metab* **133**: 157-181.
- Goodman SI, Markey SP, Moe PG, Miles BS, Teng CC (1975) Glutaric aciduria; a "new" disorder 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, Haegi 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**: 189-195.
- Grasemann C, Matar N, Bauer J, et al (2020) Ein strukturierter Versorgungspfad von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin für Jugendliche und junge Erwachsene mit einer seltenen Erkrankung. *Monatsschrift Kinderheilkunde*
- Greenberg CR, Prasad AN, Dilling LA, et al (2002) Outcome of the first 3-years of a DNA-based neonatal screening program for glutaric acidemia type 1 in Manitoba and northwestern Ontario, Canada. *Mol Genet 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.
- Guerreiro G, Amaral AU, Ribeiro RT, et al (2019) L-Carnitine prevents oxidative stress in striatum of glutaryl-CoA dehydrogenase deficient mice submitted to lysine overload. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* **1865**: 2420-2427.
- Guerreiro G, Faverzani J, Jacques CED, et al (2018) Oxidative damage in glutaric aciduria type I patients and the protective effects of L-carnitine treatment. *J Cell Biochem* **119**: 10021-10032.
- 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.
- Hagos Y, Krick W, Bräulke T, Mühlhausen C, Burckhardt G, Burckhardt BC (2008) Organic anion transporters OAT1 and OAT4 mediate the high affinity transport of glutarate derivatives accumulating in patients with glutaric acidurias. *Pflugers Arch* **457**: 223-231.
- Hald JK, Nakstad PH, Skjeldal OH, Stromme P (1991) Bilateral arachnoid cysts of the temporal fossa in four children with glutaric aciduria type I. *AJNR Am J Neuroradiol* **12**: 407-409.
- Hale AT, Monsour MA, Rolston JD, Naftel RP, Englot DJ (2020) Deep brain stimulation in pediatric dystonia: a systematic review. *Neurosurg Rev* **43**: 873-880.
- 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 (2001) Glutaric aciduria type 1 and nonaccidental head injury. *Pediatrics* **107**: 174-175.
- Hennermann JB, Roloff S, Gellermann J, Gruters A, Klein J (2009) False-positive newborn screening mimicking glutaric aciduria type I in infants with renal insufficiency. *J Inherit Metab Dis* **32 Suppl 1**: S355-S359.
- Heringer J, Boy SP, Ensenaer R, et al (2010) Use of guidelines improves the neurological outcome in glutaric aciduria type I. *Ann Neurol* **68**: 743-752.
- Heringer J, Valayannopoulos V, Lund AM, et al (2016) Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias. *J Inherit Metab Dis* **39**: 341-353.
- Herskovitz M, Goldsher D, Sela BA, Mandel H (2013) Subependymal mass lesions and peripheral polyneuropathy in adult-onset glutaric aciduria type I. *Neurology* **81**: 849-850.
- 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-coenzyme A dehydrogenase deficiency: a distinct encephalopathy. *Pediatrics* **88**: 1194-1203.
- Horster F, Kolker S, Loeber JG, Cornel MC, Hoffmann GF, Burgard P (2017) Newborn Screening Programmes in Europe, Arguments and Efforts Regarding Harmonisation: Focus on Organic Acidurias. *JIMD Rep* **32**: 105-115.
- Hsieh CT, Hwu WL, Huang YT, et al (2008) Early detection of glutaric aciduria type I by newborn screening in Taiwan. *J Formos Med Assoc* **107**: 139-144.

- Huemer M (2020) Beitrag von Leitlinien zur Standardisierung in der Medizin. *Monatsschr Kinderheilkd* **168**: 786-794.
- Huner G, Baykal T, Demir F, Demirkol M (2005) Breastfeeding experience in inborn errors of metabolism other than phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* **28**: 457-465.
- Imerci A, Strauss KA, Oleas-Santillan GF, Miller F (2020) Orthopaedic manifestations of glutaric acidemia Type 1. *J Child Orthop* **14**:
- 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, Kolker S, Glahn EM, et al (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**: 231-241.
- Jamjoom ZA, Okamoto E, Jamjoom AH, al-Hajery O, Abu-Melha A (1995) Bilateral arachnoid cysts of the sylvian region in female siblings with glutaric aciduria type I. Report of two cases. *J Neurosurg* **82**: 1078-1081.
- 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, Darak P, Hattiholi V (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**: 576-585.
- Kohler M, Hoffmann GF (1998) Subdural haematoma in a child with glutaric aciduria type I. *Pediatr Radiol* **28**: 582.
- Kolker 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.
- Kolker S, Garbade SF, Boy N, et al (2007) Decline of acute encephalopathic crises in children with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency identified by newborn screening in Germany. *Pediatr Res* **62**: 357-363.
- Kolker S, Garbade SF, 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.
- Kolker S, Garcia-Cazorla A, 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.
- Kolker 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, Champlin PB (1977) High-performance liquid-chromatographic analysis for tryptophan in serum. *Clin Chem* **23**: 1984-1988.
- Kulkens S, Harting I, Sauer S, et al (2005) Late-onset neurologic disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neurology* **64**: 2142-2144.
- Kurtcan S, Aksu B, Alkan A, Guler S, Iscan A (2015) MRS features during encephalopathic crisis period in 11 years old case with GA-1. *Brain Dev* **37**: 546-551.
- 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, Neurauder G, Widner B, Fuchs D (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 mutation and prenatal sonographic findings of glutaric aciduria (type I) in two Taiwanese families. *Prenat Diagn* **22**: 725-729.
- Lin Y, Wang W, Lin C, et al (2021) Biochemical and molecular features of Chinese patients with glutaric acidemia type 1 detected through newborn screening. *Orphanet J Rare Dis* **16**: 339.
- Lindner M, Ho S, Fang-Hoffmann J, Hoffmann GF, Kolker S (2006) Neonatal screening for glutaric aciduria type I: strategies to proceed. *J Inherit Metab Dis* **29**: 378-382.
- Lindner M, Kolker S, Schulze A, Christensen E, Greenberg CR, Hoffmann GF (2004) Neonatal screening for glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* **27**: 851-859.
- Liow NY, Gimeno H, Lumsden DE, et al (2016) Gabapentin can significantly improve dystonia severity and quality of life in children. *Eur J Paediatr Neurol* **20**: 100-107.
- Lipkin PH, Roe CR, Goodman SI, Batshaw ML (1988) A case of glutaric acidemia 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.
- Loeber JG, Platis D, Zetterstrom RH, et al (2021) Neonatal Screening in Europe Revisited: An ISNS Perspective on the Current State and Developments Since 2010. *Int J Neonatal Screen* **7**:
- Lütcherath V, Waaler PE, Jellum E, Wester K (2000) Children with bilateral temporal arachnoid cysts may have glutaric aciduria type 1 (GAT1); operation without knowing that may be harmful. *Acta Neurochir (Wien)* **142**: 1025-1030.
- Ma J, Tan L, Chen S (2013a) A case of choreoathetosis due to glutaric aciduria type 1. *Mov Disord* **28**: 1808.
- Ma L, Savory S, Agim NG (2013b) 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-Martinez 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, Puche A, Rodriguez Costa T, Poza M (1994) Macrocephaly, dystonia, and bilateral temporal arachnoid cysts: glutaric aciduria type 1. *Childs Nerv Syst* **10**: 198-203.

- Martner EMC, Maier EM, Mengler K, et al (2021a) Impact of interventional and non-interventional variables on anthropometric long-term development in glutaric aciduria type 1: A national prospective multi-centre study. *J Inherit Metab Dis* **44**: 629-638.
- Martner EMC, Thimm E, Guder P, et al (2021b) The biochemical subtype is a predictor for cognitive function in glutaric aciduria type 1: a national prospective follow-up study. *Sci Rep* **11**: 19300.
- McClelland VM, Bakalinova DB, Hendriks C, Singh RP (2009) Glutaric aciduria type 1 presenting with epilepsy. *Dev Med Child Neurol* **51**: 235-239.
- Mhanni A, Aylward N, Boy N, Martin B, Sharma A, Rockman-Greenberg C (2020) Outcome of the glutaric aciduria type 1 (GA1) newborn screening program in Manitoba: 1980-2020. *Mol Genet Metab Rep* **25**: 100666.
- Miyazaki Y, Sako W, Asanuma K, Izumi Y, Miki T, Kaji R (2012) Efficacy of zolpidem for dystonia: a study among different subtypes. *Front Neurol* **3**: 58.
- Mohammad SA, Abdelkhalek HS, Ahmed KA, Zaki OK (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 1 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 AA, Hoffmann GF, Naughten ER, Monavari AA, Collins JE, Leonard JV (1999) Glutaric aciduria and suspected child abuse. *Arch Dis Child* **80**: 404-405.
- Morton DH, Bennett MJ, Seargeant LE, Nichter CA, Kelley RI (1991) Glutaric aciduria type I: a common cause of episodic encephalopathy and spastic paralysis in the Amish of Lancaster County, Pennsylvania. *Am J Med Genet* **41**: 89-95.
- Muller E, Kolker 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, Noorani Z (2009) Carnitine supplementation for inborn errors of metabolism. *Cochrane Database Syst Rev* CD006659.
- Naughten ER, Mayne PD, Monavari AA, Goodman SI, Sulaiman G, Croke DT (2004) Glutaric aciduria type I: outcome in the Republic of Ireland. *J Inherit Metab Dis* **27**: 917-920.
- Neumaier-Probst E, Harting I, Seitz A, Ding C, Kolker S (2004) Neuroradiological findings in glutaric aciduria type I (glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency). *J Inherit Metab Dis* **27**: 869-876.
- Ntorkou AA, Daire J, Renaldo F, et al (2021) Enlargement of the Optic Chiasm: A Novel Imaging Finding in Glutaric Aciduria Type 1. *AJNR Am J Neuroradiol* **42**: 1722-1726.
- Numata-Uematsu Y, Sakamoto O, Kakisaka Y, et al (2017) Reversible brain atrophy in glutaric aciduria type 1. *Brain Dev* **39**: 532-535.

- Oguz KK, Ozturk A, Cila A (2005) Diffusion-weighted MR imaging and MR spectroscopy in glutaric aciduria type 1. *Neuroradiology* **47**: 229-234.
- Patel B, Pendyal S, Kishnani PS, McDonald M, Bailey L (2018) Early Diagnosed and Treated Glutaric Acidemia Type 1 Female Presenting with Subependymal Nodules in Adulthood. *JIMD Rep* **40**: 85-90.
- Peng G, Tang Y, Cowan TM, Enns GM, Zhao H, Scharfe C (2020) Reducing False-Positive Results in Newborn Screening Using Machine Learning. *Int J Neonatal Screen* **6**:
- Pfeil J, Listl S, Hoffmann GF, Kolker S, Lindner M, Burgard P (2013) Newborn screening by tandem mass spectrometry for glutaric aciduria type 1: a cost-effectiveness analysis. *Orphanet J Rare Dis* **8**: 167.
- Pichler K, Michel M, Zlamy M, et al (2017) Breast milk feeding in infants with inherited metabolic disorders other than phenylketonuria - a 10-year single-center experience. *J Perinat Med* **45**: 375-382.
- Piercy H, Yeo M, Yap S, Hart AR (2019) What are the information needs of parents caring for a child with Glutaric aciduria type 1? *BMC Pediatr* **19**: 349.
- 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.
- Pode-Shakked B, Marek-Yagel D, Rubinshtein M, et al (2014) Glutaric Aciduria type I and acute renal failure - Coincidence or causality? *Mol Genet Metab Rep* **1**: 170-175.
- Poge AP, Autschbach F, Korall H, Trefz FK, Mayatepek E (1997) Early clinical manifestation of glutaric aciduria type I and nephrotic syndrome during the first months of life. *Acta Paediatr* **86**: 1144-1147.
- Prietsch V, Lindner M, Zschocke J, Nyhan WL, Hoffmann GF (2002) Emergency management of inherited metabolic diseases. *J Inherit Metab Dis* **25**: 531-546.
- Pusti S, Das N, Nayek K, Biswas S (2014) A treatable neurometabolic disorder: glutaric aciduria type 1. *Case Rep Pediatr* **2014**: 256356.
- Radha Rama Devi A, Ramesh VA, Nagarajaram HA, Satish SP, Jayanthi U, Lingappa L (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, Overman JW, Pahwa R (2004) Bilateral pallidotomy for severe dystonia in an 18-month-old child with glutaric aciduria. *Stereotact Funct Neurosurg* **82**: 80-83.
- Rebouche CJ (1991) Quantitative estimation of absorption and degradation of a carnitine supplement by human adults. *Metabolism* **40**: 1305-1310.
- Rice J, Waugh MC (2009) Pilot study on trihexyphenidyl 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 trihexyphenidyl in children with secondary dystonia due to cerebral palsy. *J Child Neurol* **22**: 530-537.
- Sauer SW, Opp S, Hoffmann GF, Koeller DM, Okun JG, Kolker S (2011) Therapeutic modulation of cerebral L-lysine metabolism in a mouse model for glutaric aciduria type I. *Brain* **134**: 157-170.
- Schmidt Z, Murthy G, Ennis M, Stockler-Ipsiroglu S, Elango R (2020) Impact of enteral arginine supplementation on lysine metabolism in humans: A proof-of-concept for lysine-related inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis* **43**: 952-959.

- Schulze-Bergkamen A, Okun JG, Spiekerkotter U, et al (2005) Quantitative acylcarnitine profiling in peripheral blood mononuclear cells using in vitro loading with palmitic and 2-oxoadipic acids: biochemical confirmation of fatty acid oxidation and organic acid disorders. *Pediatr Res* **58**: 873-880.
- Seccombe DW, James L, Booth F (1986) L-carnitine treatment in glutaric aciduria type I. *Neurology* **36**: 264-267.
- Serrano Russi A, Donoghue S, Boneh A, Manara R, Burlina AB, Burlina AP (2018) Malignant brain tumors in patients with glutaric aciduria type I. *Mol Genet Metab*
- 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.
- Simon GA, Wierenga A (2018) Quantitation of plasma and urine 3-hydroxyglutaric acid, after separation from 2-hydroxyglutaric acid and other compounds of similar ion transition, by liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the confirmation of glutaric aciduria type 1. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* **1097-1098**: 101-110.
- Singh P, Goraya JS, Ahluwalia A, Saggar K (2011) Teaching Neurolmages: Glutaric aciduria type 1 (glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency). *Neurology* **77**: e6.
- Singh S, Hearps SJC, Borland ML, et al (2020) The Effect of Patient Observation on Cranial Computed Tomography Rates in Children With Minor Head Trauma. *Acad Emerg Med* **27**: 832-843.
- Smith WE, Millington DS, Koeberl DD, Lesser PS (2001) Glutaric acidemia, type I, missed by newborn screening in an infant with dystonia following promethazine administration. *Pediatrics* **107**: 1184-1187.
- Souci WS FW, Kraut H (2008) Die Zusammensetzung der Lebensmittel, Nährwert-Tabellen. In, ed.: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Spenger J, Maier EM, Wechselberger K, et al (2021) Glutaric Aciduria Type I Missed by Newborn Screening: Report of Four Cases from Three Families. *Int J Neonatal Screen* **7**:
- Stepien KM, Pastores GM, Hendroff U, et al (2018) Two Uneventful Pregnancies in a Woman with Glutaric Aciduria Type 1. *JIMD Rep* **41**: 29-36.
- 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, Morton DH (2007) Multimodal imaging of striatal degeneration in Amish patients with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Brain* **130**: 1905-1920.
- Strauss KA, Puffenberger EG, Robinson DL, Morton DH (2003) Type I glutaric aciduria, part 1: natural history of 77 patients. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* **121C**: 38-52.
- Strauss KA, Williams KB, Carson VJ, et al (2020) Glutaric acidemia type 1: Treatment and outcome of 168 patients over three decades. *Molecular Genetics and Metabolism* **131**: 325-340.
- 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.
- Tortorelli S, Hahn SH, Cowan TM, Brewster TG, Rinaldo P, Matern D (2005) The urinary excretion of glutarylcarnitine is an informative tool in the biochemical diagnosis of glutaric acidemia type I. *Mol Genet Metab* **84**: 137-143.

- Treacy EP, Lee-Chong A, Roche G, Lynch B, Ryan S, Goodman S (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.
- Tsai FC, Lee HJ, Wang AG, et al (2017) Experiences during newborn screening for glutaric aciduria type 1: Diagnosis, treatment, genotype, phenotype, and outcomes. *J Chin Med Assoc* **80**: 253-261.
- Twomey EL, Naughten ER, Donoghue VB, Ryan S (2003) Neuroimaging findings in glutaric aciduria type 1. *Pediatr Radiol* **33**: 823-830.
- Ulmanova O, Koens LH, Jahnova H, et al (2020) Inborn Errors of Metabolism in Adults: Two Patients with Movement Disorders Caused by Glutaric Aciduria Type 1. *Mov Disord Clin Pract* **7**: S85-S88.
- 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, Smit PG, Moddermam P, van Spronsen FJ (2003) A different approach to breast-feeding of the infant with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* **162**: 323-326.
- VDD e.V. (2015). Manual für den German-Nutrition-Care-Process (G-NCP) - Leitlinie für die Ernährungstherapie und das prozessgeleitete Handeln in der Diätetik **Bd. 1**, Pabst Science Publishers
- Vester ME, Visser G, Wijburg FA, van Spronsen FJ, Williams M, van Rijn RR (2016) Occurrence of subdural hematomas in Dutch glutaric aciduria type 1 patients. *Eur J Pediatr* **175**: 1001-1006.
- Viau K, Ernst SL, Vanzo RJ, Botto LD, Pasquali M, Longo N (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 Suppl 3**: S133-138.
- 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, Liu Y, Song J, Yang Y (2014) Clinical and mutational spectra of 23 Chinese patients with glutaric aciduria type 1. *Brain Dev* **36**: 813-822.
- Watson AR (2000) Non-compliance and transfer from paediatric to adult transplant unit. *Pediatr Nephrol* **14**: 469-472.
- Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K (2003) Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med* **348**: 2304-2312.
- Woelfle J, Kreft B, Emons D, Haverkamp F (1996) Subdural hemorrhage as an initial sign of glutaric aciduria type 1: a diagnostic pitfall. *Pediatr Radiol* **26**: 779-781.
- Yang L, Yin H, Yang R, Huang X (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 ML (1994) Nutrition support for glutaric acidemia type I. *J Am Diet Assoc* **94**: 183-188,191; quiz 189-190.
- Zaki OK, Elabd HS, Ragheb SG, Ghoraba DA, Elghawaby AE (2014) Demographic and clinical features of glutaric acidemia type 1; a high frequency among isolates in Upper Egypt. *Egypt J Med Hum Genet* **15**: 187-192.
- Zayed H, El Khayat H, Tomoum H, et al (2019) Clinical, biochemical, neuroradiological and molecular characterization of Egyptian patients with glutaric acidemia type 1. *Metab Brain Dis* **34**: 1231-1241.

- Zeltner NA, Landolt MA, Baumgartner MR, et al (2017) Living with Intoxication-Type Inborn Errors of Metabolism: A Qualitative Analysis of Interviews with Paediatric Patients and Their Parents. *JIMD Rep* **31**: 1-9.
- Zhang X, Luo Q (2017) Clinical and laboratory analysis of late-onset glutaric aciduria type I (GA-I) in Uighur: A report of two cases. *Exp Ther Med* **13**: 560-566.
- Zhang Y, Li H, Ma R, et al (2016) Clinical and molecular investigation in Chinese patients with glutaric aciduria type I. *Clin Chim Acta* **453**: 75-79.
- Zielonka M, Braun K, Bengel A, Seitz A, Kolker S, Boy N (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, Wolpert EB, et al (2006) A diet-induced mouse model for glutaric aciduria type I. *Brain* **129**: 899-910.
- Zschocke J, Quak E, Guldberg P, Hoffmann GF (2000) Mutation analysis in glutaric aciduria type I. *J Med Genet* **37**: 177-181.

Anhang

Anhang 1. Alternative Ursachen für 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 Glutarazidurie Typ 1

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

Cortex
<ul style="list-style-type: none"> • Temporale Hypoplasie, (fronto-)temporale Atrophie
Basalganglien und andere Kerngebiete
<ul style="list-style-type: none"> • T2/FLAIR-Hyperintensität +/- Atrophie des Striatum, teilweise dorsolateral betont und teilweise mit Beteiligung des Pallidum. • Isolierte Signalveränderungen des Pallidum 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, i.d.R. in Kombination mit frontotemporaler Hypoplasie als differentialdiagnostische Hinweise. • Ventrikelerweiterung, v.a. supratentoriell.
Ventrikel
<ul style="list-style-type: none"> • Ventrikelerweiterung, v.a. supratentoriell und bei Striatumatrophy. • Subependymale Noduli (meist am Dach der Seitenventrikel, Erstbeobachtung bislang ab 12 Jahren).
Weisse Substanz
<ul style="list-style-type: none"> • Verzögerte Myelinisierung. • Signalveränderungen der weißen Substanz, periventrikulär betont und mit zunehmendem Alter an Ausdehnung zunehmend. • Verdickung des Chiasma opticum.

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 Fertigernahrungsmittels. Für die jeweilige Hauptproteinquelle des Fertigprodukts ist anhand der untenstehenden 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
	(% Lysin)	(mg Lysin/g Protein) Mittelwert
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 geschult, für eine ausreichende Vorratshaltung von erforderlichen Säuglings-/Spezialnahrungen, Lebensmitteln, Aminosäuremischungen 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.