

Unklare Bewusstseinsstörung? Ammoniak messen!

Interview mit Prof. Dr. med. Johannes Häberle, Kinderspital Zürich

Die Bestimmung des Ammoniakspiegels im Blut sollte notfallmässig bei allen Patienten mit unklarer Bewusstseinsstörung erfolgen, denn Hyperammonämie geht mit einer ganzen Reihe von Stoffwechselkrankheiten einher. Diese müssen möglichst frühzeitig erkannt werden, um irreversible Schädigungen des Gehirns zu vermeiden. Wir sprachen mit Prof. Dr. med. Johannes Häberle, Kinderspital Zürich, über den OTC-Mangel, den häufigsten angeborenen Harnstoffzyklusdefekt.

ARS MEDICI: Herr Prof. Häberle, was versteht man unter OTC-Mangel?

Prof. Dr. med. Johannes Häberle: Der Ornithin-Transcarbamylase-Mangel ist der häufigste Harnstoffzyklusdefekt. Harnstoffzyklusdefekte sind eine Gruppe von angeborenen Krankheiten, bei denen die Entgiftung von Ammoniak nicht richtig funktioniert. Ammoniak entsteht im Körper immer dann, wenn Eiweiss abgebaut wird – und zwar sowohl Proteine, die wir mit der Nahrung zu uns nehmen, als auch Eiweiss, das im Organismus abgebaut wird, zum Beispiel wenn wir einen Infekt haben oder erbrechen, also in irgendeiner Form katabol sind. Ammoniak ist giftig. Darum ist der Körper bestrebt, die Konzentration von Ammoniak möglichst tief zu halten. Konkret hält er den Ammoniakspiegel in Bereichen um 50 µmol/l und noch tiefer. Das sind wirklich sehr geringe Konzentrationen im Vergleich zu Elektrolyten wie beispielsweise Natrium mit 140 mmol/l. Die Entgiftung des Ammoniaks findet in der Leber statt. An diesem Abbau, dem Harnstoffzyklus, sind verschiedene Transporter und Enzyme beteiligt, darunter die Ornithin-Transcarbamylase. Der häufigste Defekt bei diesem Abbauzyklus ist der OTC-Mangel.

ARS MEDICI: Sie sagten gerade, Ammoniak sei giftig. Inwiefern?

Häberle: Ammoniak ist giftig für ein einziges Organ, nämlich das Gehirn. Das Gehirn wird geschädigt, wenn die Ammoniakkonzentrationen erhöht sind, und ab einem bestimmten Punkt ist das leider eine irreversible Schädigung. Deshalb ist es unbedingt notwendig, dass der Ammoniakspiegel gewisse Bereiche nicht überschreitet. Liegt der Ammoniakspiegel im Bereich von 200 bis 300 µmol/l, würde das vielleicht zu Kopfschmerzen oder Schläfrigkeit führen. Wenn der Ammoniakspiegel aber auf über 500 µmol/l oder noch höher ansteigt, ist es wahrscheinlich, dass der Patient ins Koma fällt. Wenn dies

über längere Zeit andauert, entsteht ein Hirnödem, das sich nach einigen Stunden nicht mehr zurückbildet – ein irreversibler Schaden, der zum Tod führt, und das geschieht innerhalb weniger Stunden!

ARS MEDICI: Was tut man im Notfall bei einer akuten Bewusstseinsstörung mit Verdacht auf OTC-Mangel?

Häberle: Bei Hyperammonämie und damit verbundenen Symptomen müssen die Patienten ins Krankenhaus, und zwar am besten gleich in ein Stoffwechselzentrum mit Dialysemöglichkeit, gebracht werden. Dort erfolgt, je nachdem, wie hoch der Ammoniakwert ist, entweder direkt eine Dialyse oder eine konservative Therapie mit Infusionsbehandlung und Medikamenten. In Universitätskliniken und grösseren Krankenhäusern kann man den Ammoniakwert rund um die Uhr bestimmen. Egal, wie alt ein Patient ist: Bei einer akuten Bewusstseinsstörung unklarer Ursache sollte immer der Ammoniakwert im Blut gemessen werden. Leider denken selbst die Kollegen im Spital nicht immer daran. Bei vielen Patienten erfolgt eher ein Drogenscreening, bevor man auf die Idee kommt, den Ammoniakwert zu messen.

«Bei einer akuten Bewusstseinsstörung unklarer Ursache sollte immer der Ammoniakwert im Blut gemessen werden.»

Bei Neugeborenen ist eine Hyperammonämie nicht sicher von einer bakteriellen Sepsis zu unterscheiden, sodass es auch bei ihnen zu einer erheblichen Verzögerung der Behandlung und irreversiblen Gehirnschäden kommen kann, wenn man zu spät daran denkt.

ARS MEDICI: OTC-Mangel wird X-chromosomal vererbt. Überleben eher die Mädchen, die noch ein zweites, gesundes X-Chromosom haben?

Häberle: Das trifft mit gewissen Einschränkungen zu. Es stimmt, dass Knaben und Männer in der Regel stärker betroffen sind als Mädchen und Frauen. Bei den Knaben ist es in der Tat so, dass sich der OTC-Mangel bei 90 Prozent der Betroffenen schon bei den Neugeborenen manifestiert; ein schwerer Verlauf ist bei ihnen die Regel. Etwa ein Drittel dieser Knaben stirbt noch im Neugeborenenalter. Diejenigen, die überleben, sind häufig schwer zu therapieren. Oft haben sie auch Einschränkungen, weil sie immer wiederkehrende Stoffwechselentgleisungen mit Hyperammonämie erleiden und dadurch immer wieder ihr Gehirn geschädigt wird. Bei etwa jedem zehnten der betroffenen Knaben manifestiert sich der OTC-Mangel nicht bereits im Neugeborenenalter. Das kann jederzeit im Verlauf des Lebens sein, bei einem



Zur Person

Prof. Dr. med. Johannes Häberle ist Leitender Arzt an der Abteilung für Stoffwechselkrankheiten, Kinderspital Zürich.

Säugling, bei kleinen Kindern, Jugendlichen oder erst im Erwachsenenalter. Es gab einen Fallbericht in den USA von einem Knaben, der mit 6 Jahren erstmalig entgleiste; bei der Familienanamnese stellte man fest, dass der noch lebende 94-jährige Grossvater auch einen OTC-Mangel hatte, mit milden Symptomen. Es gibt also auch bei den Knaben Spätmanifestationen, und es gibt milde Verlaufsformen, die nicht so gefährlich sind – je nachdem, wie stark der genetische Defekt die OTC beeinträchtigt.

«Man kann den Gendefekt pränatal feststellen, aber es ist nicht möglich, bei einem Mädchen zu prognostizieren, wie schwer der Verlauf sein wird.»

Bei den Mädchen kommen wiederum alle möglichen Verläufe vor. Sie können genauso schwer krank sein wie ein Knabe, also bereits im Neugeborenenalter entgleisen, sie können in jedem Lebensalter akut und sehr schwer entgleisen oder auch nur ganz milde, wiederkehrende episodische Symptome aufweisen. Zum Teil sind dies sehr unterschiedliche, unspezifische Symptome. Das hängt bei den Mädchen vom Grad der Inaktivierung des defekten X-Chromosoms ab, das heisst davon, wie stark das defekte Gen überhaupt benutzt wird. Das kann man überhaupt nicht vorhersagen. Man kann den Gendefekt pränatal feststellen, aber es ist nicht möglich, bei einem Mädchen zu prognostizieren, wie schwer der Verlauf sein wird. Selbst wenn ein Mädchen in der Familie bereits schwer davon betroffen ist, heisst das nicht, dass ein zweites Mädchen ebenso schwer betroffen sein muss. Das wissen wir vor allem durch den Vergleich unter Geschwistern. Wenn wir ein Mädchen mit schwerem OTC-Defekt behandeln, kann es sein, dass seine Schwester nur ganz milde Symptome hat.

ARS MEDICI: Wie kann einem Hausarzt bei einem derartig breiten Symptomspektrum der Verdacht kommen, dass ein OTC-Mangel die Ursache sein könnte?

Häberle: Bei jeder unklaren Bewusstseinsstörung sollte man an so eine seltene Krankheit denken. «Unklar» ist hierbei das Schlüsselwort. Bewusstseinsstörungen können sehr vielfältig sein: Das können migräneartige Kopfschmerzen sein, die die Wahrnehmung beeinträchtigen. Das können Sehstörungen oder Beeinträchtigungen der Vigilanz sein. Es können auch episodische Bewusstseinsstörungen sein, etwa im Zusammenhang mit Medikamenteneinnahme oder Menstruationsblutungen. Wir kennen erwachsene Frauen, die rückblickend berichten, dass sie immer wieder, zum Beispiel im Kontext mit der Periodenblutung, ungewöhnliche neurologische Symptome hatten – nicht nur die Bauchschmerzen, sondern auch zusätzlich noch Schwindel und Konzentrationsstörungen, sie konnten nicht arbeiten. Es geht um neurologische Symptome, die über das normale Mass hinausgehen. Diese können auch bei langem Fasten auftreten oder beim Konsum von sehr viel Protein, zum Beispiel bei Grillfesten. Neben Ataxie, Schwindel oder Tremor können es aber auch psychiatrische Symptome sein. Immer wenn so ein Symptom unerklärlich ist, sollte in die Differenzialdiagnose auch eine angeborene Stoffwechselstörung mit einbezogen werden.

ARS MEDICI: Wie könnte man in diesem Zusammenhang nach OTC-Mangel fahnden?

Häberle: Wir empfehlen die Messung von Ammoniak im Blut. Diese ist zwar nicht sehr teuer, aber dennoch aufwendig. Man muss nämlich eine frische Blutprobe direkt analysieren. Die Probe kann nicht tiefgefroren werden, und man kann sie nicht wie üblich in ein Labor schicken. Sie müssen den Patienten also zu einem Labor transportieren, das Ammoniak messen kann, und zwar idealerweise während einer solchen Episode. Die Messung von Ammoniak ist quasi der Suchtest.

Bei einem erhöhten Ammoniakwert geht es in die nächste Abklärungsrunde, nämlich zur Messung des Aminosäurenprofils – eine teurere Abklärung, die 205 Taxpunkte kostet. Und man würde

für die Abklärung eines OTC-Mangels während so einer Episode auch noch die Orotsäure im Urin messen. Eine erhöhte Orotsäurekonzentration im Urin ist nämlich charakteristisch und spezifisch für den OTC-Mangel. Diese Messung ist aber nur während der symptomatischen Episode sinnvoll und nicht im Intervall.

ARS MEDICI: Das heisst, man hat kaum eine Chance, den OTC-Mangel im Intervall nachzuweisen?

Häberle: So ist es. Bei den milden und den Late-onset-Fällen hat man schlechte Chancen, das im Intervall herauszufinden. Natürlich wäre es immer genetisch nachweisbar, aber ein Gentest auf OTC-Mangel ist eher ein Bestätigungstest, den sollte man nicht als Suchtest verwenden.

ARS MEDICI: Könnte man nicht zuerst einmal empirisch therapieren?

Häberle: Die Vermeidung eiweissreicher Speisen ist aus meiner Sicht eine sinnvollere Ergänzung des Ammoniaktests, als gleich auch noch das Plasma-Aminosäuren-Profil zu bestimmen. Es ist im Übrigen sehr wichtig, bereits in der Anamnese nach dem Zusammenhang der Symptome mit Eiweisskonsum zu fragen. Häufig berichten Betroffene, dass sie schon als kleine

Steckbrief OTC-Mangel

Name:	Ornithin-Transcarbamylase-Mangel OTC deficiency
Ursache:	OTC-Gen-Mutation; mehr als 300 Mutationsvarianten bekannt OTC-Gen befindet sich auf dem X-Chromosom. Harnstoffzyklusdefekt führt zu mangelndem Ammoniakabbau.
Prävalenz:	ca. 1:14 000 Die Prävalenzangaben schwanken in der Literatur jedoch beträchtlich; manche Quellen nennen 1:56 000.
Symptome:	Manifestation in ca. 50 Prozent der Fälle im Neugeborenenalter. Spätere Manifestation in jedem Alter möglich. Neugeborene: unspezifisch, ähnelt bakterieller Sepsis. Ältere Säuglinge: Bewusstseinsstörungen, Gedeihstörung, Nahrungsverweigerung und häufiges Erbrechen. Kindes- und Erwachsenenalter (Late-onset-Patienten): Bewusstseinsstörungen, neurologische Symptome (migräneartige Kopfschmerzen, Tremor, Ataxie, Verhaltensauffälligkeiten ...) im Zusammenhang mit metabolischen Stresssituationen, langen Fastenperioden und/oder eiweissreichen Mahlzeiten (Grillfest!).
Diagnostik:	1. Schritt: Ammoniak im Plasma (normal < 50 µmol/l; Neugeborene normal < 120 µmol/l) Orotsäure im Urin. 2. Schritt: Aminosäureprofil im Plasma (Glutamin und Alanin erhöht, Citrullin und Arginin niedrig). 3. Schritt: genetische Untersuchung.
Therapie:	Eiweissarme Diät, bei Bedarf plus essenzielle Aminosäuren, Spurenelemente, Vitamine. Spezifische Medikamente: Arginin, Natrium-Benzoesäure, Natrium-Phenylbutyrat. Unspezifische Therapie: forcierte Diurese, Laktulose. Cave: Valproat kontraindiziert! Lebertransplantation in schweren Fällen (eher bei Neugeborenen). Notfalltherapie: Dialyse.
Prognose:	Sehr variabel, abhängig von Mutation, Anzahl und Schwere der Hyperammonämien.

Kontaktadressen Schweiz

Kinderspital Zürich

Abteilung für Stoffwechselkrankheiten

Prof. Dr. med. Johannes Häberle, E-Mail: johannes.haerberle@kispi.uzh.ch

Universitätsspital Inselspital Bern

Pädiatrische Endokrinologie/Diabetologie und Stoffwechsel

PD Dr. med. Jean-Marc Nuoffer, E-Mail: jean-marc.nuoffer@insel.ch

Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)

Consultation des maladies métaboliques et moléculaires de l'enfant et de l'adulte

Prof. Dr. med. Luisa Bonafé, Dr. med. Diana Ballhausen, Dr. med. Christel Tran

E-Mail: cmm.secretariat@chuv.ch

Patientenorganisation

Die SWISS PKU ist in der Schweiz eine Interessengemeinschaft für Menschen mit Phenylketonurie (PKU) und anderen angeborenen Eiweissstoffwechselstörungen, darunter Harnstoffzyklusdefekte.

Internet: <http://swisspku.ch/>

Kinder angefangen haben, eiweissreiche Speisen zu meiden. Ganz typisch ist die Verweigerung des Frühstückes sowie eine konsequente Verweigerung sehr eiweissreicher Speisen wie Fisch, Milchprodukte, Fleisch oder Wurst. Viele der Patienten meiden solche Produkte komplett und haben von sich aus eine rein vegetarische Ernährung gewählt. Sie haben mit der Zeit eine Abscheu gegen eiweissreiche Nahrungsmittel entwickelt, weil es ihnen danach schlecht ging und sie mitunter sogar erbrechen mussten.

«Es gibt auch milde Verlaufsformen, je nachdem, wie stark der genetische Defekt die OTC beeinträchtigt.»

ARS MEDICI: Wie erhält man eine zuverlässige Bestätigung der Diagnose?

Häberle: Es gibt grundsätzlich zwei Möglichkeiten. Man könnte die Enzymaktivität in den Hepatozyten messen, dafür bräuchte man eine Leberbiopsie. Heutzutage ist eine genetische Untersuchung die Methode der Wahl. Man benötigt nur eine Blutprobe und erhält eine sichere Diagnose, die es zusätzlich erlaubt, die Familie zu beraten. Die genetische Untersuchung ist darum die bessere und auch die empfohlene Bestätigungsdagnostik.

ARS MEDICI: Wie nehmen es die Patienten auf, wenn sie mit der Diagnose OTC-Mangel konfrontiert werden?

Häberle: Die Mehrzahl der Patienten ist eher erleichtert, weil viele von ihnen Symptome haben. Sie haben immer wieder darunter gelitten, dass sie aus bis dahin unklarer Ursache nicht so leistungsfähig waren, Kopfschmerzen oder andere Symptome hatten, die weit über das hinausgehen, was andere erdulden müssen. Sie sind dann froh, wenn sie eine Erklärung dafür erhalten und man ihnen auch Hilfe bieten kann. Es gibt sogar einzelne Patienten, die sagen, dass das ihr Leben komplett verändert habe und sie viel leistungsfähiger als zuvor seien – nur mithilfe von Massnahmen wie einer Diät und einem Medikament.

ARS MEDICI: Wie sieht die Therapie nach der definitiven Diagnose «OTC-Mangel» aus?

Häberle: Man versucht zu definieren, wie viel Eiweiss diese Person verträgt, und empfiehlt eine entsprechend eiweissreduzierte Diät, bei der man essenzielle Aminosäuren gegebenenfalls ergänzen sowie eventuell Medikamente addieren muss. Dabei handelt es sich um Medikamente, die Eiweiss, Ammoniak oder einige Aminosäuren auf alternativen Wegen eliminieren, um die Gefahr einer Hyperammonämie zu reduzieren. Wir kennen etliche Patienten, bei denen das gut funktioniert. Ein klassisches Beispiel sind Mütter von Knaben, die als Neugeborene mit OTC-Mangel auffallen, und wo man erst dann feststellt, dass die Mutter auch betroffen ist. Wenn diese auf Nachfrage auch von milden neurologischen Symptomen berichtet, empfehlen wir eine bilanzierte Diät mit nur einem Medikament zusätzlich, und es geht ihr deutlich besser.

Guidelines zur Behandlung von Patienten mit Störungen des Harnstoffzyklus:

Häberle J et al.: Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012; 7: 32.

<http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-7-32>

Die Leitlinien finden sich in ausführlicher Form (in Deutsch und in Englisch) auch auf:

<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/027-006.html>

ARS MEDICI: Wie aufwendig ist die Therapie im Alltag?

Häberle: Wie bereits gesagt, handelt es sich zum einen um eine eiweissreduzierte Diät mit der zusätzlichen Gabe von Aminosäuren, Spurenelementen und Vitaminen, je nach Bedarf. Man muss dazu sagen, dass die Diät für die klassischen, eher schwerer betroffenen OTC-Patienten wegen der sehr ausgeprägten Eiweisseinschränkung eher unangenehm ist. Sie müssen nicht nur ein bisschen auf Eiweiss verzichten, sondern es ist eine sehr einschneidende, strikte, fordernde und einschränkende Diät. Der zweite Teil der Therapie sind die Medikamente, die häufig unangenehm einzunehmen sind – sei es, weil sie einen unangenehmen Geschmack haben oder weil eine grosse Anzahl von Tabletten beziehungsweise ein grosses Flüssigkeitsvolumen nötig ist. Mein Wunsch an die pharmazeutische Industrie ist, dass man geschmacksfreie Produkte in höherer Konzentration und besserer Galenik produziert. Hier tut sich in letzter Zeit glücklicherweise etwas, wenn auch eher langsam.

Die einzige Möglichkeit, die Krankheit zu heilen, ist eine Lebertransplantation. Sie wird für die schwer betroffenen

gibt auch sekundäre Komplikationen. Zum Beispiel haben mehrere unserer Patienten infolge der notwendigen Diät eine Essstörung entwickelt. Sie dürfen nie essen, was sie wollen und auch nicht wann sie wollen, sondern sie müssen bestimmte Dinge essen zu dem Zeitpunkt, den der Diätplan vorsieht. Es ist darum nicht erstaunlich, dass solche Patienten Essstörungen entwickeln können.

ARS MEDICI: Was ist aus Ihrer Sicht bei OTC-Mangel der wichtigste Aspekt für die Hausärzte?

Häberle: Dass sie frühzeitig daran denken. Die Literatur ist voll von traurigen Beispielen junger Erwachsener, die eine Erstmanifestation der Krankheit mit schlechter Prognose hatten – einige sind daran gestorben, andere wurden auf Dauer geschädigt. Rückblickend muss man bei diesen Fällen leider häufig sagen: Wenn man daran gedacht hätte, hätten viele überlebt beziehungsweise ihre Prognose wäre deutlich besser gewesen. Deshalb ist es das Wichtigste für die Hausärzte, daran zu denken. Eine unklare Einschränkung der Bewusstseinslage sollte immer Anlass sein, Ammoniak zu messen. Auch wenn Patienten von derartigen Symptomen in der Vergangenheit berichten, sollte man die Anamnese mit Fragen zu einem möglichen Zusammenhang mit dem Eiweisskonsum ergänzen. Wir wissen aus eigenen Untersuchungen, dass bei Late-onset-Patienten mitunter mehr als zehn Jahre zwischen den ersten Symptomen und der Diagnose liegen können. ❖

ARS MEDICI: Herr Prof. Häberle, wir danken Ihnen für das Gespräch.

Das Interview führte Renate Bonifer.

Wir danken Frau Dr. Saskia Karg, radiz – Rare Disease Initiative Zürich, klinischer Forschungsschwerpunkt für seltene Krankheiten Universität Zürich (www.radiz.uzh.ch), für ihre Unterstützung.

«Es ist sehr wichtig, bereits in der Anamnese nach dem Zusammenhang der Symptome mit Eiweisskonsum zu fragen, auch in der Vergangenheit.»

Patienten empfohlen. Allerdings tauscht man damit eine Krankheit gegen eine andere ein, weil auch der Zustand nach einer Lebertransplantation kein normales Leben erlaubt, sondern ebenfalls mit ständiger Medikamenteneinnahme und potenziellen Komplikationen einhergeht. Bei den Neugeborenen wird die Lebertransplantation aber doch häufiger gemacht, bei den erwachsenen Late-onset-Patienten nur sehr selten.

ARS MEDICI: Was können Sie uns zur Prognose bei OTC-Mangel sagen?

Häberle: Ohne Behandlung hätten die meisten Patienten eine schlechte Prognose. Wenn es gelingt, die Patienten vor weiteren Hyperammonämien zu bewahren, haben sie eine deutlich bessere Prognose – aber die Therapie ist wie bereits gesagt sehr fordernd. Die Prognose hängt davon ab, wie viele Hyperammonämien bereits vorgefallen sind. Wie gross ist die Schädigung des Gehirns? Falls bereits eine Schädigung des Gehirns durch eine Hyperammonämie aufgetreten ist, kann das in der Regel nicht mehr rückgängig gemacht werden. Es

Seltene Krankheit? – Häufiges Problem!

Sind weniger als 1 von 2000 Personen betroffen, spricht man von einer seltenen Krankheit. Circa 5 bis 6 Prozent der Bevölkerung sind von einer der rund 7000 bekannten seltenen Krankheiten betroffen – was den Begriff «selten» relativiert und uns veranlasst hat, auch über seltene Krankheiten in ARS MEDICI zu berichten. Sie finden alle bisher publizierten Artikel unter: www.arsmedici.ch