

SOP Hyperammonämie

Einführung:

Eine Hyperammonämie ist definiert als pathologisch erhöhte Konzentration des Ammoniak-Gehaltes im Plasma. Je nach Alter gelten unterschiedliche Grenzwerte (Tabelle 1). „Falsch“ hohe Werte sind häufig und können durch präanalytische Probenbehandlung (keine ungestaute Abnahme, lange Liegezeiten im Labor, keine sofortige Kühlung auf Eiswasser) bedingt sein. **Jede Hyperammonämie ist als potentiell lebensbedrohlicher Notfall zu behandeln und muss ohne zeitliche Verzögerung weiter abgeklärt werden.** Ammoniak ist in hohem Maße neurotoxisch. Klinisch können Trinkschwäche, Erbrechen, Krampfanfälle, geminderte Vigilanz, Enzephalopathie, verwaschene Sprache und Gangunsicherheit auf eine Hyperammonämie hinweisen. Je jünger der Patient, desto unspezifischer können die Symptome sein. Nicht selten wird beim Säugling zunächst eine Neugeboreneninfektion vermutet.

Ursächlich kommen neben erhöhter Muskelaktivität, transienten Hyperammonämien (z.B. bei offenem Ductus venosus Arantii/Atemnotsyndrom) sowie akutem Leberversagen insbesondere bei ausgeprägten Hyperammonämien auch angeborene Stoffwechselstörungen (Harnstoffzyklusstörungen, Organoazidopathien, Oxidationsstörungen der langkettigen Fettsäuren und das Hyperinsulinismus-Hyperammonämie Syndrom) in Betracht.

Tabelle 1:

		Ammoniakkonzentration [$\mu\text{mol/l}$]
Neugeborene	gesund	< 110
	andere Krankheiten	bis 180
	V.a. Stoffwechselkrankheit	> 200
Jenseits NG-Periode	gesund	< 50
	V.a. Stoffwechselkrankheit	> 100

Adaptiert nach: Zschocke, Hoffmann, Vademecum metabolicum, 5th Edition, Thieme, 2021

Wichtig: Ammoniakkonzentrationen werden je nach Labor in unterschiedlichen Einheiten angegeben: Umrechnungsfaktor: $\mu\text{mol/l} = \mu\text{g/dl} \times 0,59$

Diagnostik bei Patienten mit Hyperammonämie:

- Blutgasanalyse (mit Glukose und Laktat)
- Differentialblutbild
- Klinische Chemie: CRP, Elektrolyte + Phosphat, Transaminasen, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Ammoniak (möglichst ungestaut, sofort auf Eis!), Ketostix
- Stoffwechseldiagnostik:
 - Acylcarnitine im Trockenblut
 - Aminosäuren im Serum/ Plasma
 - organische Säuren im Urin
 - Orotsäure im Urin

Wichtig: Eine schnellstmögliche Diagnostik ist essentiell, um nach der Notfalltherapie zeitnah eine spezifische Therapie einleiten zu können.

Eine respiratorische Alkalose (zentrale Stimulation des Atemzentrums durch Ammoniak) kann Hinweis auf einen Harnstoffzyklusdefekt sein. Organoazidopathien zeigen häufig eine metabolische Azidose, Laktaterhöhung sowie eine Ketose. Bei Fettsäureoxidationsstörungen kann zusätzlich eine Hepatopathie, Kardiomyopathie und Rhabdomyolyse mit Erhöhung von Transaminasen, ProBNP und CK auftreten.

Therapie:

- Sofortige Etablierung eines i.v. Zugangs
- Abnahme der Diagnostik, Re-evaluation des Ammoniak-Werts
- Sofortiger Stop jeglicher Eiweiß- und Fettzufuhr
- Anabolismus induzieren (altersentsprechend hochdosierte Glukose-Elektrolytinfusion, frühzeitig auch Insulin einsetzen, Tabelle 2)
- Kontakt Stoffwechselforschungszentrum
- Ammoniakentgiftung (siehe Tabelle 3)
 - a) Ammoniak-Scavenger (Natrium-Benzoat, Natrium-Phenylacetat oder Glycerol-Phenylbutyrat),
 - L-Arginin-Hydrochlorid
 - ggf. Carnitin (nicht bei V.a. eine langkettige Fettsäureoxidationsstörung!)
 - b) bei Ammoniak-Werten > 400 µmol/l sofortige extrakorporale Entgiftung (Hämodialyse, Hämodiafiltration)
- Regelmäßige Blutzuckerkontrolle, besonders bei Hinzunahme von Insulin zur Anabolisierung
- Kontrolle Ammoniakwert initial mindestens 2-stündlich
- Regelmäßige Elektrolytkontrollen (Cave: Hyponatriämie und Hypokaliämie)

Tabelle 2: altersabhängiger Glucosebedarf

Alter (Jahre)	< 1	1-3	3-6	6-12	Jugendliche	Erwachsene
Glukosebedarf (mg/kg/min)	7-9	6-8	6-7	5-6	5	3-4

Angepasst nach: Zschocke, Hoffmann, Vademecum metabolicum, 5th Edition, Thieme, 2021

Tabelle 3: Medikamentöse Akuttherapie der Hyperammonämie

Substanz	Dosierung
L-Arginin-Hydrochlorid 21% ¹	2 mmol/kg/d i.v.
Natrium-Benzoat ¹	250 mg/kg/d i.v.
Natrium-Phenylacetat ¹	250 mg/kg/d i.v.
(ggf L-Carnitin) ²	100 mg/kg/d i.v.
(Carbamylglutamat) ³	100 mg/kg p.o., Erhalt 100-250 mg/kg/d p.o.

¹ Initial Bolus über 1,5-2h, dann Dauerinfusion

² Bei V.a. Organoazidopathien, nicht bei V.a. Fettsäureoxidationsstörung, Gefahr schwerer Arrhythmien)

³ Bei bestimmten Harnstoffzyklusdefekten, V.a. Organoazidopathie, nicht schnell verfügbaren biochemischen Ergebnissen/Hämodialyse

Das klinische Outcome der Patienten nach hyperammonämischer Krise ist von Alter, Diagnose und insbesondere auch von zeitlicher Dauer und Höhe der Ammoniakkonzentration abhängig!

Weitere Quellen:

Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Karall D, Lindner M, Mandel H, Martinelli D, Pintos-Morell G, Santer R, Skouma A, Servais A, Tal G, Rubio V, Huemer M, Dionisi-Vici C. [Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision.](#) J Inherit Metab Dis. 2019 Nov;42(6):1192-1230. doi: 10.1002/jimd.12100. Epub 2019 May 15.