

Jörg Klepper¹ und Barbara Plecko²

¹ Universitäts-Kinderklinik Essen, Deutschland

² Universitäts-Kinderklinik Graz, Österreich

Zusammenfassung

In den letzten Jahren wurde innerhalb der schweren, meist pharmakorefraktären Epilepsien im Kindesalter eine zunehmende Zahl von angeborenen Stoffwechselerkrankungen charakterisiert, die durch Substitution von Substraten oder Diät effektiv therapierbar sind. Dazu zählen Aminoazidopathien wie die Serinsynthesedefekte, Störungen von Kofaktoren wie die Vitamin-B₆-abhängigen Epilepsien und die folsäureabhängige Epilepsie sowie Störungen des zerebralen Energiestoffwechsels wie Kreatinsynthesedefekte und der GLUT1 (Glukosetransporter Typ 1)-Defekt. Die Kenntnis um diese Erkrankungen ist essentiell, um eine frühe und wirksame Behandlung der betroffenen Kinder einzuleiten. Diagnostik und Therapie werden in diesem Beitrag näher dargestellt.

Epileptologie 2006; 23: 51 – 57

Schlüsselwörter: Epilepsie, Kinder, epileptische Enzephalopathie, angeborene Stoffwechseldefekte, GLUT1-Defekt, Vitamin B₆, Folsäure, Kreatin, Glukose, Blut-Hirn-Schranke, Therapie

Epilepsies métaboliques rares traitables chez l'enfant

Ces dernières années, on a identifié dans le cadre des épilepsies graves généralement pharmacoréfractaires de l'enfance un nombre grandissant de maladies métaboliques congénitales qu'il est possible de traiter efficacement par la substitution de substrats ou un régime alimentaire spécial. En font partie les aminoacidopathies telles que les défauts de la synthèse de la sérine, les perturbations de cofacteurs comme dans les épilepsies vitamine B₆-dépendantes et l'épilepsie dépendante de l'acide folique, ainsi que les perturbations du métabolisme énergétique cérébral telles que les déficits de synthèse de la créatine et le défaut du GLUT1 (transporteur du glucose de type 1). Il est essentiel de repérer ces maladies afin de pouvoir initier très tôt un traitement efficace des enfants concernés. L'article présente le diagnostic et la thérapie avec plus de détail.

Mots-clés : épilepsie, enfants, encéphalopathie épileptique, troubles métaboliques congénitaux, défaut du GLUT1, vitamine B₆, acide folinique, créatine. Glucose, barrière sang-cerveau, thérapie

Rare, Treatable Metabolic Epilepsies in Children

Recent years have seen an increasing number of inborn errors of metabolism, leading to treatable severe epileptic encephalopathies in early childhood. These entities include serine biosynthesis defects, vitamin B₆-dependent epilepsies, folinic acid responsive seizures, GLUT1- and creatine deficiency syndromes. Early diagnosis and specific treatment is warranted to prevent irreversible brain damage in these conditions.

Keywords: Epileptic encephalopathies, serine biosynthesis defects, vitamin B₆-dependent epilepsies, folinic acid responsive seizures, GLUT1 deficiency syndrome, creatine deficiency syndromes, treatment

Einleitung

Epilepsien im Kindesalter sind häufig. Neben den idiopathischen, altersabhängigen Epilepsien wie zum Beispiel der Absence-Epilepsie des Kindesalters treten symptomatische Krampfanfälle häufig bei Zerebralschäden als Folge von Frühgeburtlichkeit, Hypoxie, Hirnblutung, Meningitiden oder Schädel-Hirn-Traumata auf. Weitere Ursachen kindlicher Epilepsien sind zerebrale Fehlbildungen und syndromale Erkrankungen wie Chromosomenstörungen oder komplexe Fehlbildungssyndrome [1]. Während die Mehrzahl der Epilepsien im Kindesalter einer Therapie gut zugänglich ist, stellen die schweren, früh einsetzenden und meist pharmakoresistenten epileptischen Enzephalopathien eine besondere Herausforderung dar. In dieser Gruppe müssen differenzialdiagnostisch angeborene Stoffwechselerkrankungen erwogen werden [2]. Diese so genannten metabolischen Epilepsien werden häufig ausschliesslich mit neurodegenerativen Erkrankungen, zum Beispiel der GM2-Gangliosidose Tay-Sachs, der Mukopolysaccharidose Typ III oder den Ceroidlipofuszinosen assoziiert. Wir wollen im Folgenden jedoch eine Gruppe metabolischer Epilepsien vorstellen, in der eine behandelbare Epilepsie das Leitsymptom der Erkrankung darstellt. Angeborene Stoffwechselerkrankungen beruhen auf Gendefekten und können durch unterschiedliche Schädigungsmechanismen zur Entstehung der Epilepsie führen. Neben der

toxischen Wirkung akkumulierender Metabolite (zum Beispiel Glyzin bei nonketotischer Hyperglyzinämie) kann ein Substratmangel bei Energiestoffwechselstörungen (Glukosetransporter, Kreatintransporter), ein Ungleichgewicht der Neurotransmitter (Kofaktorstörungen) oder Störung der Zellfunktion durch Speichermaterial zur neuronalen Hyperexzitabilität führen.

Epilepsien im Kindesalter zeigen einen eindeutigen Häufigkeitsgipfel im Säuglingsalter [1]. Das erweiterte Neugeborenencreening ist lediglich für die Erfassung der typischen und atypischen Phenylketonurie, des Biotinidasemangels, sowie der D- und L-2-Hydroxyglutarazidurie hilfreich. Alle übrigen metabolischen Epilepsien müssen am erkrankten Patienten selektiv diagnostiziert werden. Innerhalb der Gruppe metabolischer Epilepsien konnte in den letzten Jahren die Pathogenese und der molekulargenetische Hintergrund einiger Erkrankungen definiert werden. In vielen Fällen ist eine spezifische und effektive Therapie durch Substitution fehlender Metabolite oder Kofaktoren sowie durch Elimination toxischer Stoffwechselprodukte und/oder eine spezifische Diät möglich. Dabei handelt es sich um i) Störungen des Aminosäurestoffwechsels; ii) den Mangel spezifischer Kofaktoren sowie iii) um Störungen des zerebralen Energiestoffwechsels. Die vorliegende Übersichtsarbeit stellt im Folgenden diese spezifisch behandelbaren frühkindlichen metabolischen Epilepsien im Kindesalter dar (**Tabelle 1**).

Tabelle 1:

Spezifische Diagnostik und Therapie seltener metabolischer Epilepsien im Kindesalter

Erkrankung	Diagnostik	Therapie
Aminoazidopathien:		
• Serinsynthesedefekte	- Aminosäuren im Liquor: Serin ↓ - Enzymdiagnostik / Fibroblasten	- L-Serin 500 mg/kg/Tag p.o. - (L-Glyzin 300 mg/kg/Tag p.o.)
Störungen von Kofaktoren:		
• Pyridoxin-abhängige Epilepsie	- Pipecolinsäure (Serum, Urin, Liquor) ↑ - Alpha-Aminoacidsäure-Semialdehyd (Serum, Urin, Liquor) ↑ - Mutationen Antiquitin-Gen	Status epilepticus: - Vit. B ₆ 100 mg (bis 500 mg) i.v. ED Dauertherapie: - Vit. B ₆ 30 mg/kg/Tag p.o max 1 g/die
• Pyridoxal-Phosphat-abhängige Epilepsie	- Biogene Amine (Liquor) - Vanillactat (Harn) - Mutationen PNPO-Gen	Pyridoxal-Phosphat 30mg/kg/Tag p.o.
• Folsäure-abhängige Epilepsie	- biogene Amine im Liquor (unbekannter Metabolit ↑)	- Folsäure 2-5 mg/kg/Tag p.o., Versuch über 3-5 Tage
Störungen des zerebralen Energiestoffwechsels:		
• GLUT1-Defekt	- Glukose im Liquor: Liquorzucker ↓ - Glukoseaufnahme in Erythrozyten ↓ - Mutationen im GLUT1-Gen (1p)	Ketogene Diät
• Kreatinsynthesedefekte (GAMT-Defekt)	- Kreatin (Serum und Urin) ↓ - Guanidinoacetat (Serum) ↑ - Magnetresonanzspektroskopie - Mutationen im GAMT-Gen (19p)	- Kreatin-Monohydrat 400mg/kg/Tag p.o. - L-Omithin 100mg/kg/Tag p.o. - Natriumbenzoat 100mg/kg/Tag p.o. - Eiweissrestriktive Diät - Arginin-freies Supplement

I. Störungen des Aminosäurestoffwechsels

Serinbiosynthesedefekte

Die Aminosäure Serin wird bei der Lipid- und Proteinbiosynthese sowie als Vorstufe des Neurotransmitters Glyzin benötigt, die physiologische Rolle des Serins selbst ist jedoch unklar. 1996 wurden zwei Defekte der Serinbiosynthese beschrieben (**Abbildung 1**) [3]:

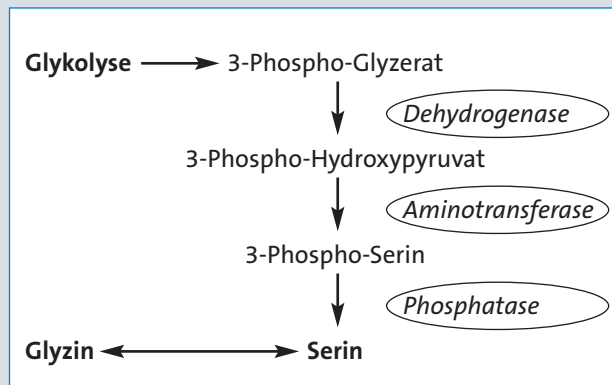


Abbildung 1: Serinbiosynthese und deren Defekte.

Der *3-Phosphoglyzerat-Dehydrogenasedefekt* mit autosomal-rezessivem Erbgang betrifft den ersten Schritt der Serinbiosynthese. Die betroffenen Kinder fallen mit einer angeborenen Mikrozephalie, einer schweren Entwicklungsverzögerung und Polyneuropathien auf. Zusätzlich sind Katarakte, Hypogonadismus und Kontrakturen der Daumen berichtet. Zerebrale Krampfanfälle mit verschiedenen Anfallsmorphen und variablen EEG-Korrelaten treten zwischen dem 2. und 14. Lebensmonat auf. In der zerebralen Bildgebung finden sich eine Hypomyelinisierung mit Veränderungen der weissen Substanz, sowie eine Hirnatrophie [4]. Ein weiterer Serinbiosynthesedefekt mit isolierter Entwicklungsverzögerung ohne Epilepsie, der *3-Phosphoserin-Phosphatasedefekt*, wurde bisher nur bei einem einzigen Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom beschrieben.

Im Gegensatz zu den meisten anderen Aminoazidopathien, bei denen sich durch fehlende Metabolisierung ein Anstieg der entsprechenden Aminosäure in Körperflüssigkeiten findet, zeigen Serinbiosynthesedefekte eine Erniedrigung von Serin in Plasma (mässig) und Liquor (ausgeprägt). Beide Enzymdefekte lassen sich in Fibroblasten nachweisen, eine Pränataldiagnose ist möglich [4].

Die Behandlung erfolgt durch die orale Gabe von L-Serin (400-500 mg/kg/Tag in 4-6 Einzeldosen). Falls erfolglos, sollte man zusätzlich L-Glyzin (200-300 mg/kg/Tag in 4-6 Einzeldosen) verabreichen. Unter dieser Therapie wird in der Regel Anfallsfreiheit erreicht, die Stoffwechselfparameter normalisieren sich, die psychomotorische Entwicklung ist jedoch weiter schwer beeinträchtigt, möglicherweise bedingt durch eine bereits intrauterin eintretende Schädigung [4].

II. Störungen von Kofaktoren

Vitamin B₆-abhängige Epilepsien

Vitamin B₆ (mit seinen 3 Vitameren: Pyridoxin, Pyridoxal, Pyridoxamin) kommt in einer Vielzahl von Nahrungsmitteln vor, alimentäre Mangelzustände sind praktisch unbekannt. Seit über 50 Jahren jedoch kennt man seltene neonatale Epilepsien, die auf die Gabe von Vitamin B₆ ansprechen [5]. Betroffene Säuglinge zeigen in den ersten Lebenswochen schwere, therapieresistente Krampfanfälle, oft bis zum Status epilepticus. Die pyridoxin-abhängige Epilepsie war bereits seit 1954 bekannt. Die Diagnose wurde bisher klinisch durch promptes Ansprechen auf Vitamin B₆ (Pyridoxin)-Gabe sowie Wiederauftreten der Anfälle im Rahmen eines Auslassversuches gestellt. Bisher wurden über 100 Fälle dieser Vitamin B₆-abhängigen Epilepsie mit unterschiedlicher klinischer Manifestation beschrieben [6]. Im Jahr 2000 wurde in Japan eine weitere Form einer Vitamin B₆-abhängigen Epilepsie mit Ansprechen auf Pyridoxalphosphat, jedoch fehlendem Ansprechen auf Pyridoxin beschrieben. Neben diesen beiden definierten metabolischen Epilepsien aufgrund angeborener Stoffwechseldefekte hat Vitamin B₆ durch seine vielfältigen Funktionen als Kofaktor (zum Beispiel der Glutamat-Decarboxylase) auch eine „unspezifische“ antikonvulsive Wirkung bei idiopathischen Epilepsien im Kindesalter.

Die *Pyridoxin-abhängige Epilepsie* wird durch Mutationen im ALDH7A1-Gen verursacht [7]. Dieses kodiert für die alpha-Amino adipin-Semialdehyd-Dehydrogenase im Abbau der Aminosäure Lysin. Durch einen Aktivitätsverlust dieses Enzyms kommt es zur Anhäufung von Picolesinsäure sowie Pyrrolin-6-Carboxylat, welches mit Pyridoxal-Phosphat, einem essentiellen Kofaktor im Neurotransmitter-Stoffwechsel, ein Kondensationsprodukt bildet und es dadurch inaktiviert (**Abbildung 2a**) [8-10]. Die Messung der Picolesinsäure im Plasma oder, spezifischer, des alpha-Amino adipin-Semialdehyds im Urin oder Plasma, ermöglichen eine biochemische Diagnosebestätigung, so dass ein Auslassversuch nicht mehr erforderlich ist. Eine Pränataldiagnose ist auf molekulargenetischer Basis möglich. Patienten mit Pyridoxin-abhängigen Anfällen manifestieren meist ab Geburt fokale Anfälle bis hin zum Status epilepticus. Zusätzlich fallen Zittrigkeit, Schlaflosigkeit und anhaltendes Schreien, sowie nicht selten ein auffälliges Abdomen auf. Eine verzögerte Adaptation und erweiterte Seitenventrikel geben häufig Anlass zu einer Fehleinschätzung in Richtung symptomatischer Anfälle [6]. Das EEG kann sehr variable Muster bis hin zum „Burst-Suppression“-Muster zeigen. Meist findet sich eine diffuse Verlangsamung im Sinne der enzephalopathischen Funktionsstörung. Die Injektion von 100 mg (bis 500 mg) Vitamin B₆ i.v. während des zerebralen Anfalls oder alternativ die Gabe von Vitamin B₆ oral 30 mg/kg/Tag

über eine Woche führen zu einer dramatischen Anfallsbesserung beziehungsweise Anfallsfreiheit. Bei positivem Response können schwere Apnoen auftreten, sodass ein Vitamin B₆-Versuch beim krampfenden Kind unter entsprechenden Vorkehrungen erfolgen sollte. Wichtig ist, dass der Therapieversuch mit Vitamin B₆ unverzüglich nach Abnahme von Plasma und Harn erfolgt (kein Abwarten der Laborergebnisse) [6]. Die Substitution ist lebenslang erforderlich. Jenseits des Säuglingsalters liegen die Dosierungen üblicherweise bei 300- max. 500 mg/Tag. Das neuropsychologische Outcome ist in erster Linie vom Zeitpunkt des Therapiebeginns abhängig. Allerdings zeigen auch ab Geburt behandelte Geschwisterkinder eine milde Entwicklungsverzögerung im Sinne einer bereits intrauterinen Schädigung. Diesbezüglich kann bei Ablehnung einer Pränataldiagnostik eine Substitution der Schwangeren von 100 mg Pyridoxin ab dem 4. Schwangerschaftsmonat erwogen werden. Diese Dosis wurde früher auch bei der Emesis gravidarum verwendet und erscheint in der Anwendung sicher.

Im Gegensatz zur Pyridoxin-abhängigen Epilepsie sprechen Säuglinge mit *Pyridoxal-Phosphat-abhängiger Epilepsie* nicht auf die Gabe von Pyridoxin, sondern lediglich auf Gabe des aktiven Kofaktors Pyridoxal-Phosphat (PLP) an. Dies erklärt sich durch den zugrundeliegenden Stoffwechseldefekt auf Stufe der Pyridoxamin-5-Phosphat-Oxidase. Dieses Enzym ist für die Umwandlung der Vitamin B₆-Vitamere (Pyridoxamin-Phosphat sowie Pyridoxin-Phosphat) in den aktiven Kofaktor Pyridoxal-Phosphat erforderlich (**Abbildung 2b**) [11]. Biochemisch finden sich Zeichen der gestörten Kofak-

torfunktion mit Erhöhungen von Threonin und Glyzin sowie Neurotransmitterveränderungen im Liquor, diese können jedoch auch fehlen! Die Entdeckung dieser Erkrankung erfolgte in Japan, wo Vitamin B₆ primär in Form von Pyridoxal-Phosphat verabreicht wird [5]. Das Wiederauftreten von Anfällen nach Umsetzen auf Pyridoxin liess eine Störung im Vitamin B₆-Stoffwechsel vermuten. Patienten mit PLP-abhängiger Epilepsie manifestieren meist ab dem Neugeborenenalter massive, therapieresistente Anfälle. Bei Nicht-Ansprechen auf Pyridoxin sollte daher ein Therapieversuch mit Pyridoxal-Phosphat, 30 mg/kg/Tag erfolgen. Auch hier sind bei Ansprechen schwere Apnoen beobachtet worden [11]. PLP ist in Europa als orale Reinsubstanz verfügbar und kann über Klinikapotheken bezogen werden. Bisher sind weltweit nur wenige Patienten beschrieben. Auch Patienten unter PLP-Substitution zeigen bisher eine schwere Entwicklungsstörung. Unbehandelt verläuft die Erkrankung letal, das Wiederholungsrisiko beträgt bei autosomal rezessivem Erbgang 25%. Eine Pränataldiagnostik ist auf molekulargenetischer Basis möglich [12].

Folinsäure-abhängige Epilepsie

Bei dieser sehr seltenen Epilepsieform sind die biochemischen Ursachen noch unbekannt. Im Rahmen einer Zufallsbeobachtung wurde das Ansprechen einer therapieresistenten Epilepsie auf einen Multivitamincocktail, der unter anderem Folinsäure enthält, beob-

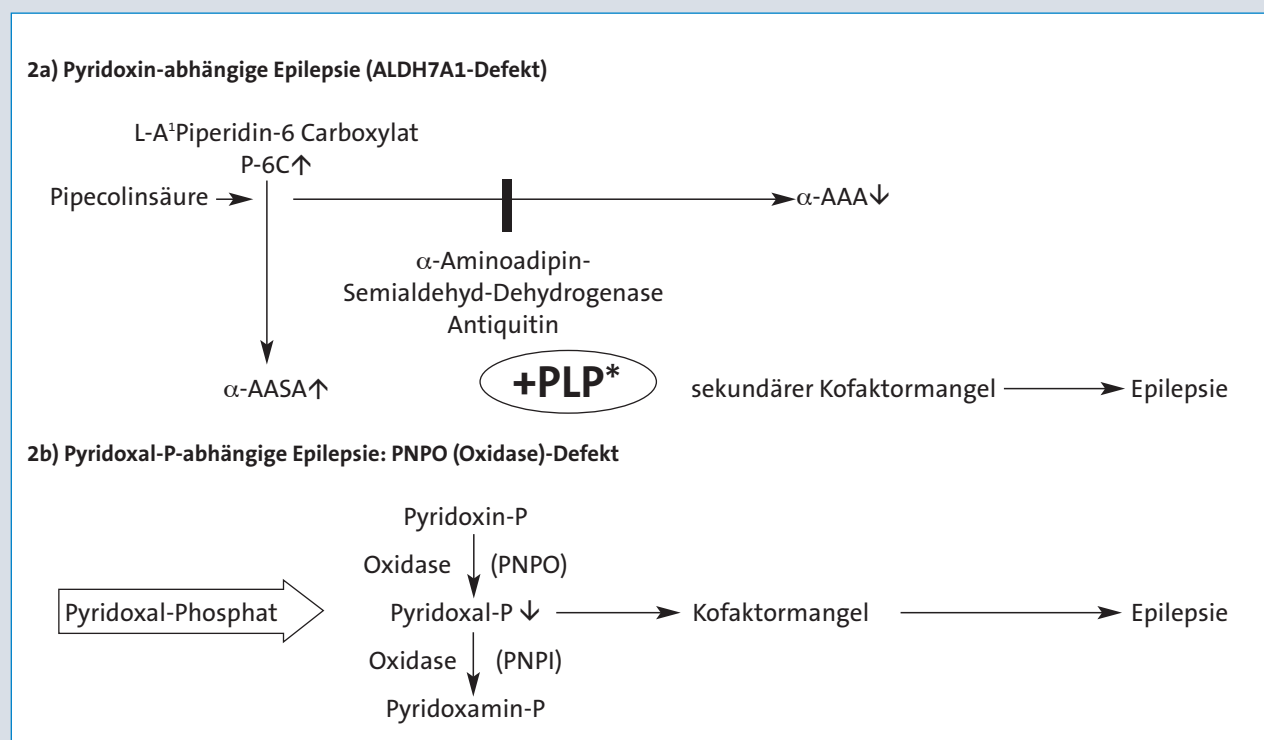


Abbildung 2: Vitamin B₆-abhängige Epilepsien.

2a) Pyridoxin-abhängige Epilepsie (ALDH7A1-Defekt). * Pyridoxal-Phosphat

2b) Pyridoxal-Phosphat-abhängige Epilepsie (PNPO-Defekt)

achtet [13]. Bisher konnten bei neun Patienten mit schwerer mentaler Retardierung und Epilepsie ein dramatisches Ansprechen der zerebralen Anfälle auf die orale Gabe von Folsäure (2-5 mg/kg/Tag p.o.) dokumentiert werden [14]. Im kranialen MRI weisen die Patienten häufig eine temporale Signalalteration in T2 Wichtung auf. Liquoruntersuchungen mittels „high performance liquid chromatography“ (HPLC)-Analyse wiesen eine unspezifische Erhöhung der neutralen Aminosäuren sowie einen unbekanntes, aber spezifischen Metaboliten nach, der unter Folsäuregabe signifikant abnahm [13]. Eine nähere Eingrenzung oder eine Pränataldiagnostik ist zur Zeit nicht möglich.

III. Störungen im zerebralen Energiestoffwechsel

Der GLUT1-Defekt

Der Energiebedarf des menschlichen Gehirns erfordert unter normalen Ernährungsbedingungen praktisch ausschliesslich Glukose [15]. Einziger Transporter der Blut-Hirn-Schranke für dieses essentielle Substrat ist der Glukosetransporter GLUT1, der mittels erleichterter Diffusion die Energieversorgung des Gehirns gewährleistet (**Abbildung 3**). Ein Defekt dieses Transporters (GLUT1-Defekt) verursacht einen zerebralen Energiemangel. Daraus resultiert eine früh einsetzende, oft pharmakorefraktäre epileptische Enzephalopathie [16]. Erstes Symptom im Säuglingsalter sind meist uncharakteristische Anfallsmuster mit Bewusstseinsminderung, abnormen Augenbewegungen sowie Zyanose – im Schulalter überwiegen dann Myoklonien oder Grand Mal-Anfälle. Das zerebrale Energiedefizit führt zudem zu einer globalen Entwicklungsverzögerung mit einer komplexen Bewegungsstörung. Diese besteht aus spastischen Bewegungselementen, muskulärer Hypotonie sowie ataktisch-dystonen Bewegungsmustern variabler Ausprägung. Die motorischen Meilensteine werden

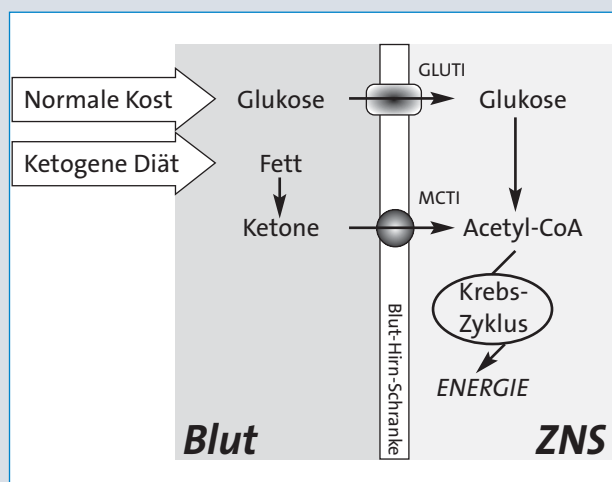


Abbildung 3: Glukose- und Ketontransfer durch die Blut-Hirn-Schranke.

verzögert erreicht, alle Kinder erlernen jedoch freies Stehen und Laufen [17, 16].

Leitbefund des GLUT1-Defektes ist eine isoliert erniedrigte Glukosekonzentration im Liquor (Hypoglykorrhachie). Die Absolutwerte betragen 31 ± 6 mg/dl (Norm > 45 mg/dl), der Liquor-Serumquotient für Glukose $0,33 \pm 0,07$ (Norm $> 0,45$) [16]. Subarachnoidalblutungen, Meningitiden jeglicher Art und vor allem Hypoglykämien müssen ausgeschlossen sein, die Liquorlaktatwerte zeigen sich immer niedrig bis normal. Da der Blutzucker erheblichen postprandialen und stressbedingten Schwankungen unterliegt, sollte eine Lumbalpunktion erst nach vorausgehender Blutglukosebestimmung und nüchtern durchgeführt werden. Der GLUT1-Defekt selbst lässt sich durch Glukoseaufnahmestudien in Erythrozyten der Patienten und durch den Nachweis heterozygoter Mutationen im GLUT1-Gen (1p35-31.3) bestätigen [18]. Monozygote Mutationen sind vermutlich aufgrund der fundamentalen Bedeutung von Glukose für das Gehirn nicht kompensierbar und damit *in utero* letal. Neben einer Vielzahl von *de novo* Mutationen konnten autosomal-dominante Erbgänge nachgewiesen werden. Die Auswirkung individueller Mutationen auf funktionelle Domänen des GLUT1-Transporters bei einigen der weltweit über 100 Patienten sind beschrieben. Der immer komplexere Phänotyp ohne erkennbare Korrelationen zu biochemischen oder genetischen Befunden hat eine Klassifikation der Erkrankung bisher verhindert, aber auch zu einem erheblichen Wissenszuwachs beigetragen [18].

Die Erkrankung ist durch eine so genannte ketogene Diät, die den metabolischen Zustand des Fastens imitiert, effektiv therapierbar. Ketone entstehen aus dem Fettabbau in der Leber und gelangen über einen separaten Transporter, den MCT-Transporter, durch die Blut-Hirn-Schranke in das Gehirn (**Abbildung 3**). In Zeiten des Fastens verwertet das menschliche Gehirn Ketone als alternative Energieträger [15]. Die ketogene Diät, eine äusserst fettreiche, extrem kohlenhydratarmer Ernährung, kann diese Stoffwechsellage ohne Gewichtsverlust über lange Zeit erhalten. Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente müssen substituiert werden. Damit steht eine effektive, nicht-pharmakologische Therapie des GLUT1-Defektes zur Verfügung, die mit wenigen Ausnahmen innerhalb weniger Wochen nach Erreichen der Ketose zur völligen Anfallsfreiheit führt. Auch auf die komplexe Bewegungsstörung sowie die mentale Retardierung hat die ketogene Diät einen positiven Einfluss – Langzeitbeobachtungen zu dieser Frage stehen jedoch noch aus [19]. Neue Therapieansätze und neue Pathomechanismen der Erkrankung verspricht man sich von zwei Tiermodellen, die aktuell für den GLUT1-Defekt beschrieben wurden [20, 21].

Kreatinsynthesedefekte

Kreatin und Kreatinphosphat spielen für zelluläre Energiespeicherung und Energietransfer eine zentrale Rolle. Im Kreatinstoffwechsel sind drei Proteine entscheidend: die Arginin:Glyzin-Amidino-transferase (AGAT), die S-Adenosyl-L-Methionin:N-Guanidinoacetat-Methyltransferase (GAMT), und der Kreatintransporter (CrT) (**Abbildung 4**). Aktuell konnte für jedes dieser Proteine ein spezifischer Defekt identifiziert werden. Allen drei Erkrankungen (AGAT-Defekt, GAMT-Defekt, und Kreatintransporter-Defekt) gemeinsam sind eine psychomotorische Entwicklungsverzögerung sowie der fehlende Nachweis von zerebralem Kreatin/Kreatinphosphat in der Magnetresonanztomographie. Während AGAT- und GAMT-Defekt autosomal-rezessiv vererbt werden und auf orale Kreatingabe ansprechen, steht für den x-chromosomal vererbten Kreatintransporterdefekt bisher keine Therapie zur Verfügung [22].

Kinder mit GAMT-Defekt sind klinisch am schwersten betroffen und zeigen als einzige in dieser Gruppe schwere zerebrale Anfälle [23]. Erste Symptome manifestieren sich in der Regel im späteren Säuglings- bis Kleinkindesalter. Neben einer ausgeprägten Sprach- und Entwicklungsverzögerung entwickelt sich eine meist schwere, therapieresistente Epilepsie mit myoklonischen Anfällen, generalisiert tonisch-klonischen Anfällen, sowie atonischen Sturzanfällen. Im EEG finden sich sowohl bilaterale oder multifokale „spike slow waves“ als auch eine generalisierte Verlangsamung der Grundaktivität. Einige Patienten zeigen eine zusätzlich ausgeprägte extrapyramidale Bewegungsstörung, die im zerebralen MRT mit bilateralen Veränderungen des Globus pallidus assoziiert sein kann. Diagnostiziert wird die Erkrankung durch eine Erniedrigung von Kreatin und den Nachweis des neurotoxischen Metaboliten Guanidinoacetat in Serum und Urin sowie dem Fehlen von Kreatin/Kreatinphosphat in der Magnetresonanztomographie. Bestätigt wird die Diagnose durch den Nachweis von Mutationen im GAMT-Gen auf Chromosom 19p – damit ist auch eine Pränataldiagnostik möglich. Die Therapie besteht aus Kreatinsubstitution (Kreatin-Monohydrat 400mg/kg/Tag p.o. in 3-6ED) sowie der Gabe von Ornithin (100-max.800mg/kg/Tag p.o. in 3-6ED) und Natriumbenzoat (100mg/kg in 3 ED) zur Hemmung der Guanidinoacetatproduktion. Zusätzlich ist eine eiweissrestriktive Diät mit einer Proteinbeschränkung auf 0,4-0,5g/kg und Supplementierung einer Arginin-freien Aminosäurespezialmischung von 0,2-0,7g/kg pro Tag empfohlen. Auch hier hängt der Therapieerfolg wesentlich von einem frühen Therapiebeginn ab, in jedem Fall führt die Therapie jedoch zur Anfallsfreiheit [22].

Kinder mit AGAT-Defekt zeigen meist autistisches Verhalten, expressive Sprachstörung sowie eine Oligoepilepsie. Die mildere Manifestation wird auf das Fehlen des toxischen Metaboliten Guanidinoacetat zurückgeführt. Bei AGAT-Defekt genügt eine orale Substitution von Kreatin-Monohydrat in oben angeführter Dosis.

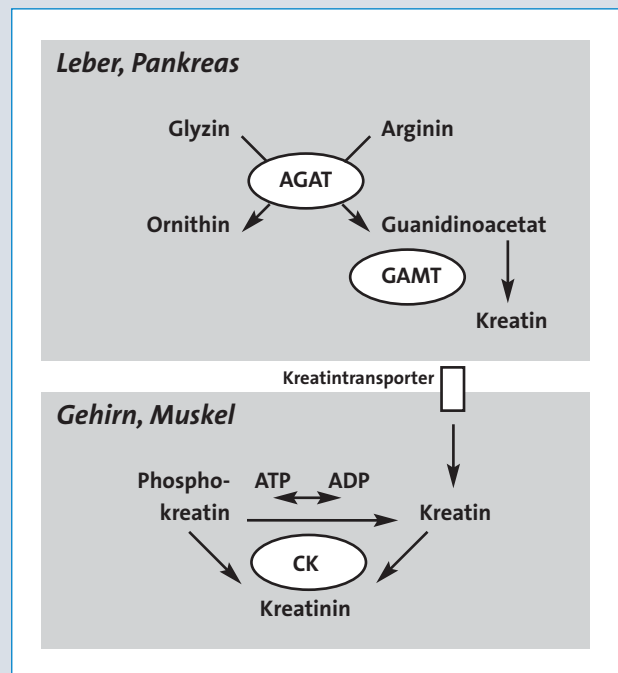


Abbildung 4: Kreatinsynthesedefekte

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Epileptische Enzephalopathien stellen im Säuglingsalter unverändert eine grosse Herausforderung dar. Metabolische Epilepsien müssen aufgrund der kausalen Therapieoptionen sowie des Wiederholungsrisikos früh in die Differenzialdiagnose miteinbezogen werden. Typisch sind ein früher Anfallsbeginn und Therapieresistenz. Das Langzeitergebnis hängt wesentlich vom Zeitpunkt des Therapiebeginnes ab, da Diagnoseverzögerungen meist zu irreversiblen Hirnschäden führen. Für die Praxis haben sich die in **Tabelle 1** aufgeführte Diagnostik und Dosierungen bewährt. Es ist davon auszugehen, dass metabolische Epilepsien deutlich unterdiagnostiziert sind. Dieser Artikel soll motivieren, angeborene Stoffwechselerkrankungen in die Abklärung von Patienten mit therapieresistenten Epilepsien einzubeziehen.

Referenzen

1. Guerrini R. *Epilepsy in children*. *Lancet* 2006; 367: 499-524
2. Buist N, Dulac O, Bottiglieri T et al. *Metabolic evaluation of infantile epilepsy; Summary recommendations of the Amalfi group*. *J Child Neurol* 2002; 17S3: 89-97
3. Jaeken J, Dethoux M, Van Maldergem L et al. *3-Phosphoglycerate dehydrogenase deficiency and 3-phosphoserine phosphatase deficiency: inborn errors of serine biosynthesis*. *J Inherit Metabol Dis* 1996; 19: 223-226
4. de Koning TJ, Klomp LW. *Serine-deficiency syndromes*. *Current Opinion in Neurology* 2004; 17: 197-204
5. Kuo MF, Wang HF. *Pyridoxal phosphate-responsive epilepsy with resistance to pyridoxine*. *Pediatr Neurol* 2002; 26: 146-147
6. Baxter P. *Pyridoxine-dependent and pyridoxine-responsive seizures*. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 416-420
7. Mills PB, Struys E, Jakobs C et al. *Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine-dependent seizures*. *Nat Med* 2006; 12: 307-309
8. Plecko B, Hikel C, Korenke GC et al. *Pipecolic acid as a diagnostic marker of pyridoxine-dependent epilepsy*. *Neuropediatrics* 2005; 36: 200-205
9. Plecko B, Hoeger H, Jakobs C et al. *Pipecolic acid concentrations in brain tissue of nutritionally pyridoxine-deficient rats*. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28: 689-693
10. Plecko B, Stockler-Ipsiroglu S, Paschke E et al. *Pipecolic acid elevation in plasma and cerebrospinal fluid of two patients with pyridoxine-dependent epilepsy*. *Ann Neurol* 2000; 48: 121-125
11. Clayton P, Surtee RA, DeVile C et al. *Neonatal epileptic encephalopathy*. *Lancet* 2003; 361: 1614
12. Gospe SMJ. *Pyridoxine-dependent seizures: new genetic and biochemical clues to help with diagnosis and treatment*. *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 148-153
13. Hyland K, Buist NR, Powell BR et al. *Folinic acid responsive seizures: a new syndrome?* *J Inherit Metab Dis* 1995; 18: 177-181
14. Torres OA, Miller VS, Buist N, Hyland K. *Folinic acid-responsive neonatal seizures*. *J Child Neurol* 1999; 14: 529-532
15. Clarke DD, Sokoloff L. *Circulation and energy metabolism of the brain. Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects*. New York: Raven Press, 1994
16. Klepper J, Voit T. *Facilitated glucose transporter protein type 1 (GLUT1) deficiency syndrome: impaired glucose transport into brain – a review*. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 295-304
17. De Vivo DC, Leary L, Wang D. *Glucose transporter 1 deficiency syndrome and other glycolytic defects*. *J Child Neurol* 2002; 17S3: 15-25
18. Klepper J. *Impaired glucose transport into the brain: the expanding spectrum of glucose transporter type 1 deficiency syndrome*. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 193-196
19. Klepper J, Scheffer H, Leiendecker B. *Seizure control and acceptance of the ketogenic diet in GLUT1 deficiency syndrome: a 2- to 5-year follow-up of 15 children enrolled prospectively*. *Neuropediatrics* 2005; 36: 302-308
20. Heilig CW, Saunders T, Brosius FC et al. *Glucose transporter-1-deficient mice exhibit impaired development and deformities that are similar to diabetic embryopathy*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 15613-15618. *Epub* 12003 Dec 15612
21. Wang D, Pascual JM, Yang H et al. *A mouse model for Glut-1 haploinsufficiency*. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 1169-1179
22. Schulze A. *Creatine deficiency syndromes*. *Mol Cell Biochem* 2003; 244: 143-150
23. Stockler S, Holzbach U, Hanefeld F et al. *Creatine deficiency in the brain: a new, treatable inborn error of metabolism*. *Pediatr Res* 1994; 36: 409-413

Korrespondenzadresse:
PD Dr. med. Jörg Klepper
Univ.-Kinderklinik Essen
Hufelandstrasse 55
D 45122 Essen
Tel. 0049 201 723 2356 oder 2333
Fax 0049 201 723 2333
joerg.klepper@uni-essen.de