

Yvonne G. Weber und Holger Lerche
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie,
Hertie Institut für Klinische Hirnforschung, Universitäts-
klinikum Tübingen, Deutschland

Zusammenfassung

Der Glukosetransporter Typ 1 (Glut1) versorgt das Gehirn über die Blut-Hirn-Schranke mit seinem wichtigsten Energieträger. Anfang der 90er Jahre wurde erstmals das Glukosetransporter Typ 1-Defektsyndrom (Glut1-DS) beschrieben. Glut1-DS ist durch frühkindliche epileptische Anfälle, psychomotorische Entwicklungsverzögerung, Mikrozephalie und Ataxie gekennzeichnet. Auch weniger schwer verlaufende Varianten wurden in der Folge beschrieben. In den letzten Jahren wurden das bekannte klinische Bild und die Erkenntnisse über die zugrunde liegende Pathophysiologie deutlich erweitert. Eine besondere Form der attackenförmigen Bewegungsstörungen, die paroxysmale belastungsinduzierte Dyskinesie (PED), als auch die Absencenepilepsien, insbesondere die frühkindliche Form (EOAE), können durch Defekte in Glut1 bedingt sein. Trotz der Seltenheit der Erkrankungen sind sie klinisch von grossem Interesse, da den Betroffenen bei Nachweis eines solchen Defektes mit der ketogenen Diät eine aussichtsreiche Therapiemöglichkeit eröffnet wird. Der Artikel fasst die bekannten Glut1-Syndrome klinisch und genetisch zusammen und diskutiert pathophysiologische Erkenntnisse hinsichtlich möglicher Genotyp-Phänotyp-Korrelationen.

Schlüsselwörter: Glut1-Defizienz-Syndrom, paroxysmale belastungsinduzierte Dyskinesie, „early-onset absence seizures“, Spastik, *SLC2A1*

Epileptologie 2010; 27: 198 – 202

La variabilité clinique des syndromes du transporteur de glucose du type 1 (Glut-1)

Le transporteur de glucose du type 1 (Glut-1) apporte au cerveau son plus important vecteur énergétique par le biais de la barrière sang-cerveau. La première description du syndrome de déficit en transporteur de glucose du type 1 (SD Glut-1) remonte aux années 90. Le SD Glut-1 se manifeste par des crises épileptiques dans la petite enfance, un développement psychomoteur retardé, la microcéphalie et l'ataxie. Des variantes moins lourdes ont également été décrites par la suite. Ces dernières années, de nombreux nouveaux

enseignements sont venus compléter le bilan clinique connu et les enseignements au sujet de la pathophysiologie sous-jacente. Une forme particulière de troubles moteurs sous forme de crises, la dyskinésie paroxysmale induite par l'effort (PED), mais aussi les épilepsies-absences, notamment celles de la petite enfance (EOAE), peuvent être dues à un déficit en Glut-1. Malgré la rareté de ces maladies, elles présentent un grand intérêt clinique, puisque le régime cétogène ouvre une voie thérapeutique prometteuse aux intéressés une fois le diagnostic d'un tel déficit établi. L'article fait le résumé clinique et génétique des syndromes Glut-1 connus et discute des enseignements pathophysiologiques suggérant une possible corrélation génotype-phénotype.

Mots clés : syndrome du déficit de Glut-1, dyskinésie paroxysmale induite par l'effort, „early-onset absence seizures“, spastique, *SLC2A1*

The Clinical Variability of Glucose Transporter Type 1 (Glut 1) Syndrome

The glucose transporter type 1 (Glut1) delivers the most important energy carrier of the brain across the blood-brain-barrier. In the early nineties, the first genetic defect of Glut1 has been described, known as Glut1-Deficiency Syndrome (Glut1-DS). It is characterized by early infantile seizures, developmental delay, microcephaly and ataxia. Milder variants have been described later on. Recently, the clinical picture of Glut1-defects and the pathophysiological knowledge about the disease has been significantly enlarged. A special form of transient movement disorders, paroxysmal exercise-induced dyskinesia (PED) and absence epilepsy, particularly with an early-onset (EOAE), can be based on a Glut1 defect. Despite the rarity of these diseases, the Glut1-syndromes are of high clinical interest since a very effective therapy, the ketogenic diet, can improve or reverse symptoms, in particular if it can be started as early as possible. The present article summarizes the Glut1-syndromes clinically and genetically, and discusses the available functional results and genotype-phenotype correlations.

Key words: Glut1-deficiency syndrome, paroxysmal,

exercise-induced dyskinesia, early-onset absence seizures, spastic, SLC2A1

Einleitung

Glukose ist der wichtigste Energieträger des Gehirns und wird durch den Glukosetransporter Typ 1 (Glut1, Symbol für das Protein) über die Blut-Hirn-Schranke dem Gehirn zur Verfügung gestellt. Glut1 gehört zu einer Gruppe von Energie-unabhängigen („facilitative“)

es ist nur eines der beiden vorhandenen Allele betroffen. Bei den meisten Betroffenen handelt es sich um Einzelfälle, bei denen Neumutationen aufgetreten sind und die aufgrund des schweren Krankheitsbildes keine Nachkommen haben, denen sie den Defekt weitervererben könnten. In allen anderen Fällen wird der Defekt autosomal dominant vererbt. Meist wurden Austausche von Aminosäuren in Glut1 beschrieben, aber es fanden sich auch Deletionen und Insertionen, das heisst ein Verlust oder Gewinn an Nukleotiden, die zu einer veränderten Leseabfolge führen können. Dadurch

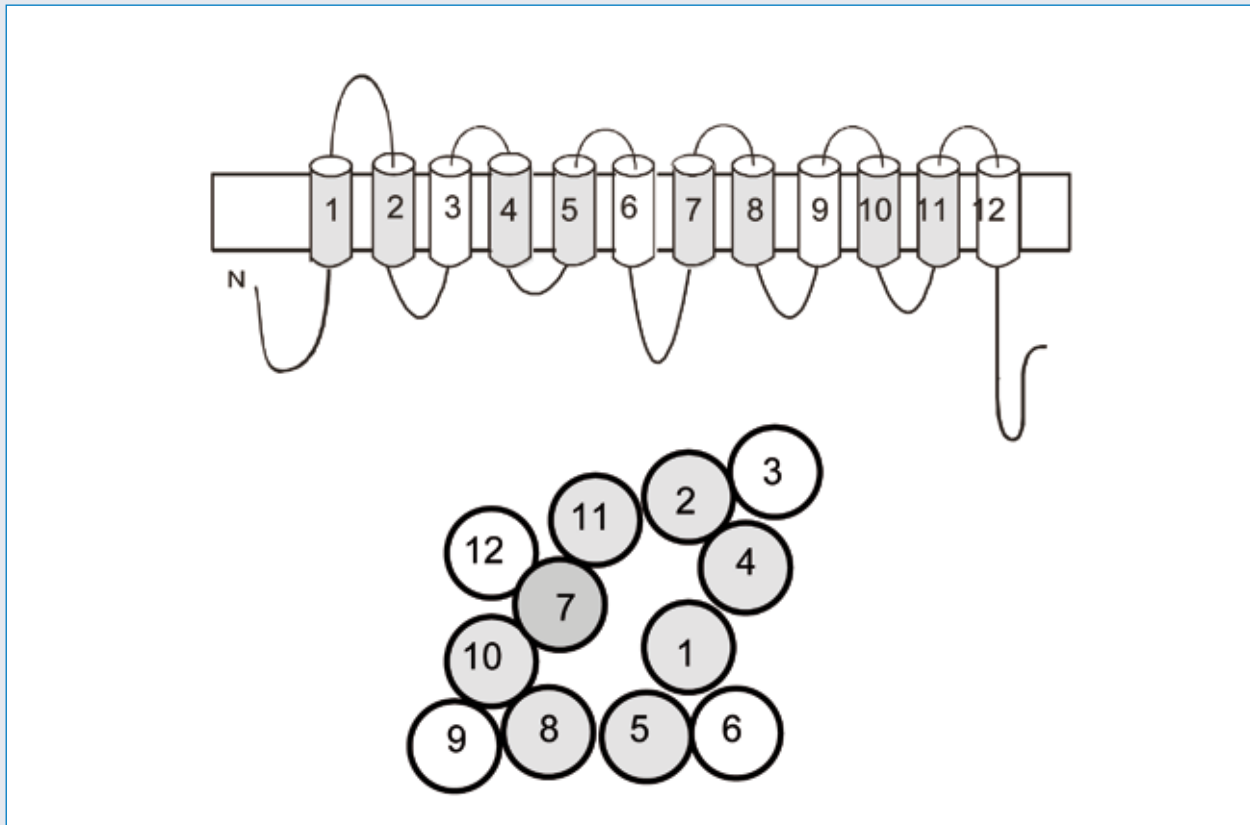


Abbildung: Darstellung des transmembran sitzenden Glukosetransporters Typ 1 mit (A) zwölf transmembranen Segmenten und einem jeweils intrazellulären N- und C-Terminus. (B) Die Abbildung zeigt eine Aufsicht auf die Pore des Transporters, die durch die grau markierten transmembranen Segmente gebildet wird.

Glukosetransportern, die mittlerweile 14 Transporter umfasst [1]. Es handelt sich um ein Protein mit zwölf transmembranen Segmenten, die eine Pore bilden, und jeweils einem intrazellulären N- und C-Terminus (**Abbildung**) [2]. Glut1 wurde ursprünglich als HepG2/Erythrozyten/Gehirn-Transporter bezeichnet, da er nicht nur an der Blut-Hirn-Schranke exprimiert ist, sondern auch in Erythrozyten [3]. Glut1 wird durch das Gen *SLC2A1* (Symbol für das Gen) kodiert, das auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 (1p35-p31.3) liegt und sich aus 10 Exons und den nicht translatierten Bereichen zusammensetzt. Der grösste Teil der Mutationen, die in *SLC2A1* gefunden wurden, sind heterozygot, das heisst,

werden Proteine mit veränderter Aminosäureabfolge und/oder Kettenabbruch produziert. Nur selten kam es zur Deletion des kompletten Gens [4]. Es wurden bisher vier wesentliche klinische Syndrome bei Patienten mit *SLC2A1*-Mutationen beschrieben, die im Folgenden dargestellt werden sollen.

Das Glut1-Defizienz-Syndrom (Glut1-DS)

Die ersten Mutationen in *SLC2A1* wurden bei Patienten mit dem klassischen Glukosetransporter Typ 1-Defizienz-Syndrom (Glut1-DS) nachgewiesen [5].

Es handelt sich meist um sporadische Fälle. Die Kinder entwickeln bereits in den ersten Lebensmonaten epileptische Anfälle, die semiologisch am ehesten atypischen Absencen mit negativen Myoklonien ähneln, da es klassischerweise zu „Nickanfällen“ des Kopfes kommt. Aber auch generalisiert tonisch-klonische und hemiklonische Anfälle werden beobachtet. Die Anfälle treten in Nüchternphasen auf, wobei es dann auch zum Status epilepticus kommen kann. Die Kinder entwickeln eine progrediente mentale Retardierung, eine Ataxie sowie ein verzögertes Kopfwachstum, so dass im Verlauf der ersten Lebensmonate eine erworbene Mikrozephalie beobachtet wird. Es wurden darüber hinaus Varianten des klassischen Phänotyps beschrieben wie Patienten mit mentaler Retardierung, Dysarthrie und intermittierender Ataxie ohne das Auftreten von epileptischen Anfällen oder Patienten mit persistierender Choreoathetose und Dystonie [zur Übersicht 6 und 7]. Es lässt sich ein reduzierter Liquor/Serum-Glukose-Quotient nachweisen (Hypoglycorrhachie), meist $< 0,4$ bei Kindern mit Glut1-DS (Normwerte: 0,62 - 0,68) [8]. Interiktuelle EEG-Ableitungen können fokale und generalisierte epilepsietypische Potenziale neben generalisierten Verlangsamungen zeigen, können aber auch völlig normal sein. Gängige antikonvulsive Medikamente beeinflussen die Anfälle als auch die psychomotorische Entwicklungsverzögerung bzw. die Ataxie nur unbefriedigend, wohingegen eine ketogene Diät einen deutlichen Effekt auf alle Symptome zeigt, wenn sie frühzeitig begonnen wird. Die ketogene Diät simuliert den Hungerzustand. Das Gehirn stellt sich in der Energieversorgung auf Ketonkörper um und umgeht somit den defekten Glukosestoffwechsel. Die ketogene Diät ist eine fettreiche Diät, die auch bei anderen Formen von pharmakoresistenten Epilepsien, meist in der Pädiatrie, eingesetzt wird. Sie setzt eine Umstellung des kompletten Speiseplanes voraus, so dass Erwachsene, die meist eine zuckerreiche Kost gewohnt sind, die wenig schmeckende Diät oft nicht konsequent umsetzen können.

Paroxysmale belastungsinduzierte Dyskinesie (PED)

Ein weiteres klinisches Syndrom, das durch *SLC2A1*-Mutation bedingt ist, ist die paroxysmale belastungsinduzierte Dyskinesie („paroxysmal exercise-induced dyskinesia“, PED), die zu den idiopathischen paroxysmalen Dyskinesien zählt. Sie sind durch plötzliche unwillkürliche Bewegungen charakterisiert, die spontan auftreten können oder durch verschiedene Stimuli getriggert werden. Die Dyskinesien enthalten sowohl dystone als auch choreatiforme, ballistische oder athetotische Komponenten. Sie können symptomatisch oder idiopathisch sein. Bei den symptomatischen Formen handelt es sich um Einzelfälle, bei denen Läsionen im Bereich der Basalganglien gefunden wurden wie zum Beispiel

bei zerebralen Ischämien oder Läsionen bei Multipler Sklerose [9]. Idiopathische, nicht-läsionelle Dyskinesien werden heute in kinesiogene (PKD/PKC/DYT10), non-kinesiogene (PNKD/PDC/DYT8) und belastungsinduzierte (exercise-induced, PED/DYT18) Formen klassifiziert. Die Attacken bei PKD werden durch schnelle Willkürbewegungen ausgelöst, bei PNKD treten sie spontan auf und können durch Stress oder Koffein getriggert werden, wohingegen sie bei PED durch kontinuierliche motorische Aktivität in den belasteten Extremitäten entstehen [zur Übersicht 10]. Bei den paroxysmalen Dyskinesien sind bisher nur zwei zugrunde liegende Gene bekannt: *SLC2A1* bei PED und *MR1* (Myofibrillogenese-Regulator-1) bei PNKD [11, 12], wobei die Funktion des MR-1 Proteins bis heute unklar ist.

Die meisten Fälle von PKD treten sporadisch auf. Die Attacken halten nur wenige Sekunden bis Minuten an, beginnen im 1. bis 40. Lebensjahr und treten bis zu über 100 mal pro Tag auf. PKD-Patienten sprechen sehr gut auf antikonvulsive Medikamente an. Die für PKD identifizierte genetische Region auf Chromosom 16 (16p12-q12) überlappt mit einem Bereich, der für eine kindliche Epilepsie gefunden wurde (BFIS2, siehe unten) [zur Übersicht 13 und 14], aber bisher konnte keine Mutation nachgewiesen werden, wobei mehr als 150 Kandidatengene bereits mit konventionellen Methoden sequenziert wurden [15].

PNKD ist durch spontan auftretende Dyskinesien gekennzeichnet, die Minuten bis Stunden anhalten können. Die Attacken treten mehrfach pro Tag auf und können durch den Konsum von Alkohol oder Koffein und auch durch Stress getriggert werden. Der Beginn der Erkrankung kann vom 3. Lebensmonat bis zum 33. Lebensjahr liegen [zur Übersicht 16]. Die meisten Betroffenen zeigen eine positive Familienanamnese mit einem autosomal dominanten Erbgang. PNKD ist schwer zu behandeln, da bisher nur für Benzodiazepine ein gewisser Behandlungseffekt gezeigt werden konnte [17].

Mutationen in *SLC2A1* bei PED-Patienten wurden erstmals 2008 beschrieben [18, 19]. PED ist charakterisiert durch Dyskinesien, die nach kontinuierlicher Muskelarbeit auftreten, Minuten bis Stunden anhalten können und nur unbefriedigend auf antiepileptische Medikamente ansprechen. Einige Mitglieder der beschriebenen Familien zeigten neben einer PED auch generalisierte, seltener fokale Epilepsien. Ausführliche klinische, bildgebende und funktionelle Untersuchungen konnten zeigen, dass die Dyskinesien am ehesten aus einem Energiedefizit der Basalganglien unter Belastung resultieren. Wenige Patienten wiesen in der zerebralen Magnetresonanztomographie (cMRT) eine Hypointensität im Bereich der Basalganglien auf, und viele zeigten in der F18-D-Glukose-Positronen-Emissionstomographie (FDG-PET) Auffälligkeiten des Glukosestoffwechsels in den Basalganglien. Funktionelle Untersuchungen wiesen einen verminderten Glukosetransport durch den mutierten Transporter nach, wobei die Proteinkonzent-

ration auf der Zelloberfläche unverändert war. Der Liquor-/Blut-Glukosespiegel erschien im Vergleich zu den Glut1-DS-Patienten weniger stark verändert und ist zum Teil nur leicht reduziert im Vergleich zu Kontrollpersonen (0,39 bis 0,55). Eine der beschriebenen Familien zeigte bei allen Betroffenen neben der PED eine hämolytische Anämie [18]. Die in *SLC2A1* nachgewiesene Mutation in dieser Familie war ein besonders schwerwiegender Defekt, der zu einem Verlust von vier Aminosäuren im transmembranen Segment 7 von Glut1 führt. Es konnte gezeigt werden, dass es durch die Mutation zu einem Leck der Glut1-Pore kommt, da das transmembrane Segment 7 ein wichtiger Bestandteil der Pore ist. Dieser führt zum Einstrom von Kalzium in die Zelle, was bei roten Blutkörperchen zum Zelltod, der Apoptose (Eryptose), führen kann [20]. Da Glut1 auch auf der Oberfläche der Erythrozyten exprimiert ist, ist der Ca^{2+} -Einstrom in die roten Blutkörperchen als naheliegender Grund für die hämolytische Anämie bei der beschriebenen Familie anzusehen. Es handelt sich bisher um die einzige Familie mit einer hämolytischen Anämie bei *SLC2A1*-Mutation.

Früh beginnende Absence-Epilepsie (EOAE)

Die pathophysiologische Nähe der paroxysmalen Dyskinesien zur Epilepsie konnte bereits bei einigen Syndromen gezeigt werden. So leiden Patienten mit einer PKD in 42 % der Fälle auch an afebrilen Anfällen der Kindheit („infantile convulsions and paroxysmal choreoathetosis“, ICCA) [zur Übersicht 13]. Die detektierte chromosomale Region für PKD und ICCA auf Chromosom 16 (16p12-q12) überlappt mit der zu dem Syndrom der benignen familiären infantilen Anfälle gekoppelten Region („benign familial infantile seizures“, BFIS). Auch wurden Mutationen in einem Ca^{2+} -aktivierten Kaliumkanal bei Patienten mit paroxysmaler Dyskinesie und generalisierter Epilepsie nachgewiesen [21].

Die kindliche Absencenepilepsie („childhood absence epilepsy“, CAE) gehört zu den idiopathischen generalisierten Epilepsien (IGE). Die Kinder entwickeln Absencen, aber auch generalisierte tonisch-klonische Anfälle mit Beginn im 4. bis ca. 10. Lebensjahr. Die klassische CAE zeigt ein typisches EEG-Muster mit 3Hz Spike-wave-Komplexen, meist sind die Patienten medikamentös gut behandelbar und durchlaufen eine normale psychomotorische Entwicklung. Oft besteht im Erwachsenenalter Anfallsfreiheit, auch ohne antiepileptische Therapie [zur Übersicht 22]. Eine besondere Form der Absencenepilepsie mit früh beginnenden Absencen ist die EOAE („early onset absence epilepsy“), bei der Kinder vor dem 4. Lebensjahr Absencen entwickeln [23]. Oft sind diese Patienten schlechter mit Antikonvulsiva zu behandeln als bei der CAE und zeigen eine verlangsamte psychomotorische Entwicklung bis hin zu einer mentalen Retardierung. Erst kürzlich wurden Mutationen in *SLC2A1* bei 4 von 34 (12 %) Pati-

enten mit EOAE nachgewiesen [24]. Diese Patienten zeigten keine oder nur eine leichtgradige mentale Retardierung. Funktionelle Untersuchungen konnten ebenfalls einen reduzierten Glukosetransport im Falle des mutierten Transporters nachweisen, allerdings weniger ausgeprägt als bei den Glut-DS-Patienten oder bei Patienten mit PED. Die Kinder sprachen ebenfalls sehr gut auf eine ketogene Diät an.

Genotyp-Phänotyp-Korrelationen

Die Gründe für das breite klinische Spektrum der Glut1-Syndrome sind bisher nicht geklärt. Alle bisher funktionell getesteten Mutationen führten zu einer reduzierten Glukoseaufnahme, aber es fand sich keine konsistente Korrelation zu dem Schweregrad der Phänotypen [8]. Dennoch beschrieben Leen und Mitarbeiter kürzlich positive Korrelationen zwischen den Genotypen und dem Liquor/Serum-Glukose-Quotienten [25]. Eigene funktionelle Untersuchungen deuten darauf hin, dass gegebenenfalls Patienten mit reiner Absencenepilepsie Mutationen tragen, die zu einem geringeren funktionellen Defekt führen als diese mit einer paroxysmalen Bewegungsstörung [18, 19, 24].

Schlussfolgerung

Die Glut1-assoziierten Syndrome weisen eine hohe Variabilität neurologischer Symptome auf, die epileptische Anfälle, mentale Retardierung, Ataxie und andere permanente und paroxysmale Bewegungsstörungen umfasst. Pathophysiologisch liegt ein unzureichender Transport von Glukose über die Blut-Hirn-Schranke zugrunde. Die Erkrankungen können durch eine ketogene Diät wirksam behandelt werden. Eine genetische Untersuchung ist aus diesem Grund neben der klinischen Untersuchung und der Liquordiagnostik in jedem Falle sinnvoll, da sie relevante therapeutische Konsequenzen nach sich zieht und für eine genetische Beratung relevant ist.

Referenzen

1. Thorens B, Mueckler M. Glucose transporters in the 21st Century. *Am J Physiol Endocrinol Meta* 2010; 298: E141-145
2. Mueckler M, Makepeace C. Analysis of transmembrane segment 8 of the GLUT1 glucose transporter by cysteine-scanning mutagenesis and substituted cysteine accessibility. *J Biol Chem* 2004; 279: 10494-10499
3. Fukumoto H, Seino S, Imura H et al. Characterization and expression of human HepG2/erythrocyte glucose-transporter gene. *Diabetes* 1988; 37: 657-661
4. Wang D, Kranz-Eble P, De Vivo DC. Mutational analysis of GLUT1 (*SLC2A1*) in Glut-1 deficiency syndrome. *Hum Mut* 2000; 16: 224-231
5. De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI et al. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrha-

- chia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med* 1991; 325: 703-709
6. Pons R, Collins A, Rotstein M et al. The spectrum of movement disorders in *Glut-1* deficiency. *Mov Disord* 2010; 25: 275-281
 7. Brockmann K. The expanding phenotype of *GLUT1*-deficiency syndrome. *Brain Dev* 2009; 31: 545-552
 8. Wang D, Pascual JM, Yang H et al. *Glut-1* deficiency syndrome: clinical, genetic, and therapeutic aspects. *Ann Neurol* 2005; 57: 111-118
 9. Zenzola A, De Mari M, De Blasi R et al. Paroxysmal dystonia with thalamic lesion in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2001; 22: 391-394
 10. Weber YG, Lerche H. Genetics of paroxysmal dyskinesias. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009; 9: 206-211
 11. Lee HY, Xu Y, Huang Y et al. The gene for paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia encodes an enzyme in a stress response pathway. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 3161-3170
 12. Rainier S, Thomas D, Tokarz D et al. Myofibrillogenesis regulator 1 gene mutations cause paroxysmal dystonic choreoathetosis. *Arch Neurol* 2004; 61: 1025-1029
 13. Weber YG, Berger A, Bebek N et al. Benign familial infantile convulsions: linkage to chromosome 16p12-q12 in 14 families. *Epilepsia* 2004; 45: 601-609
 14. Weber YG, Jacob M, Weber G, Lerche H. A BFIS-like syndrome with late onset and febrile seizures: Suggestive linkage to chromosome 16p11.2-16q12.1. *Epilepsia* 2008; 11: 1959-1964
 15. Kikuchi T, Nomura M, Tomita H et al. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis (PKC): confirmation of linkage to 16p11-q21, but unsuccessful detection of mutations among 157 genes at the PKC-critical region in seven PKC families. *J Hum Genet* 2007; 52: 334-341
 16. Demirkiran M, Jankovic J. Paroxysmal dyskinesias: clinical features and classification. *Ann Neurol* 1995; 38: 571-579
 17. Bruno MK, Lee HY, Auburger GW et al. Genotype-phenotype correlation of paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia. *Neurology* 2007; 68: 1782-1789
 18. Weber YG, Storch A, Wuttke TV et al. *GLUT1* mutations are a cause of paroxysmal exertion-induced dyskinesias and induce hemolytic anemia by a cation leak. *J Clin Invest* 2008; 118: 2157-2168
 19. Suls A, Dedeken P, Goffin K et al. Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in *SLC2A1*, encoding the glucose transporter *GLUT1*. *Brain* 2008; 131: 1831-1844
 20. Lang KS, Lang PA, Bauer C et al. Mechanisms of suicidal erythrocyte death. *Cell Physiol Biochem* 2005; 15: 195-202
 21. Du W, Bautista JF, Yang H et al. Calcium-sensitive potassium channelopathy in human epilepsy and paroxysmal movement disorder. *Nat Genet* 2005; 37: 733-738
 22. Weber YG, Lerche H. Genetic mechanism in epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2008; 50: 648-654
 23. Guerrini R, Sanchez-Carpintero R, Deonna T et al. Early-onset absence epilepsy and paroxysmal dyskinesia. *Epilepsia* 2002; 43: 1224-1229
 24. Suls A, Mullen SA, Weber YG et al. Early-onset absence epilepsy caused by mutations in the glucose transporter *GLUT1*. *Ann Neurol* 2009; 66: 415-419
 25. Leen WG, Klepper J, Verbeek MM et al. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain* 2010; 133: 655-670

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Yvonne Weber

Abt. Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie

Hertie Institut für Klinische Hirnforschung

Universitätsklinikum Tübingen

Hoppe-Seyler-Str. 3

D 72076 Tübingen

Tel. 0049 7071 29 86525

Fax 0049 7071 29 5260

yvonne.weber@uni-tuebingen.de