

Österreichische Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie

Mitteilungen

**Vorstand:**

Martha Feucht
(1. Vorsitzende)
Christoph Baumgartner
(2. Vorsitzender)
Bruno Mamoli
(3. Vorsitzender)
Eugen Trinka
(1. Sekretär)
Barbara Plecko
(2. Sekretärin)
Martin Graf
(Kassier)

Sekretariat der Gesellschaft:

p.A. Univ.-Klinik für Neurologie
Währinger Gürtel 18–20
A-1090 Wien
Sekretärin:
Frau Ch. Adler
Tel.: 01/40 400–37 28
Fax: 01/40 400–31 41
E-Mail:
oe.sektion-ILAE@meduniwien.ac.at

Redaktion:

M. Graf
Abteilung für Neurologie
SMZ-Ost – Donauspital
A-1220 Wien
Langobardenstraße 122
E-Mail: mcgraf@aon.at
E. Trinka
Univ.-Klinik f. Neurologie
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35

Homepage:

www.medicalnet.at/oe.sektion-ILAE

Verlag:
Krause & Pachernegg GmbH,
A-3003 Gablitz,
Mozartgasse 10
Druck: Floramedia Austria,
Missindorfstraße 21,
A-1140 Wien

Plecko B, Erwa W, Paschke E

Abklärung angeborener Stoffwechselerkrankungen mit dem Leitsymptom Epilepsie

Mitteilungen der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga
gegen Epilepsie 2005; 5 (3), 12-15

Homepage:

www.kup.at/ilae

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Abklärung angeborener Stoffwechselerkrankungen mit dem Leitsymptom Epilepsie

B. Plecko, E. Paschke, W. Erwa
(Graz)

Angeborene Stoffwechselerkrankungen, die mit epileptischen Anfällen einhergehen, sind eine sehr heterogene Gruppe. Ihre Diagnose erfordert daher sehr unterschiedliche diagnostische Methoden, die zumeist spezialisierten Stoffwechsellabors vorbehalten sind. Grundsätzlich kann man Gelegenheitsanfälle im Rahmen metabolischer Entgleisungen (z. B. Harnstoffzyklusdefekte, Methylmalonazidämie) oder neurodegenerativer Erkrankungen (z. B. Mukopolysaccharidose Typ III, Menkes-Disease, Zellweger-Syndrom) von Erkrankungen unterscheiden, bei welchen die Epilepsie als Leitsymptom auftritt (z. B. Glukose-transporter-Defekt Typ 1, Pyridoxin-abhängige Epilepsie).

Nur ein kleiner Teil angeborener Stoffwechselerkrankungen wird im österreichischen Neugeborenen-Screening erkannt, welches in erster Linie auf die Erfassung behandelbarer Erkrankungen mit relativ großer Häufigkeit abgestimmt ist. Die meisten angeborenen Stoffwechselerkrankungen mit dem Leitsymptom Epilepsie müssen jedoch am symptomatischen Patienten, selektiv (auf konkreten Verdacht hin), diagnostiziert werden. Um möglichst gezielt vorgehen zu können, gilt es daher, die Differentialdiagnosen anhand des Manifestationsalters, des Krankheitsverlaufes und evt. vorliegender paraklinischer Befunde einzuengen.

Den unterschiedlichen Krankheitsbildern ist ein ausführlicher Beitrag in diesem Heft gewidmet. Im Gegensatz zum vorangehenden Artikel ist das Gebiet angeborener Stoffwechselerkrankungen hier bewußt etwas weiter gefaßt, um auch die zahlreichen Stoffwechselstörungen, bei welchen die Epilepsie im Krankheitsverlauf (aber nicht unbedingt als Leitsymptom) auftritt, einzuschließen.

Screeninguntersuchungen (z. B. Analyse der Aminosäuren im Plasma) erfassen mittels einer Methode unterschiedliche Erkrankungen, während bei anderen Erkrankungen ein einzelner, spezifischer Metabolit (z. B. Kupferkonzentration im Plasma bei Menkes-Disease) bestimmt werden muß. Neben Erkrankungen, die durch Messung von Metaboliten im Plasma oder Harn diagnostizierbar sind, gibt es eine wachsende Gruppe von metabolischen Epilepsien, die die Messung der Konzentrationen spezifischer Metaboliten im Liquor oder die Bestimmung einer Liquor/Plasma-

Ratio erfordert. Bereits bei Probenentnahme ist hier auf besondere Abnahmebedingungen und Besonderheiten der Probenasservierung zu achten. Die Diagnosebestätigung erfolgt bei vielen Stoffwechselerkrankungen durch Messung der Enzymaktivität oder der Transportkinetik in Körperzellen (z. B. Leukozyten, Lymphoblasten, Fibroblasten, Erythrozyten) und molekulargenetische Charakterisierung der zugrundeliegenden Mutation(en).

Grundsätzlich gilt es, therapierbare Erkrankungen vorrangig abzuklären, da eine verzögerte Diagnose zumeist mit irreversiblen neuronalen Schäden und deutlich verschlechterter Prognose einhergeht. Die im folgenden getroffene Aufteilung in Untersuchungen erster und zweiter Stufe gibt einen Leitfaden für die metabolische Abklärung therapieresistenter Epilepsien und richtet sich einerseits nach der Therapierbarkeit, andererseits nach der Häufigkeit der jeweiligen Erkrankung. Besteht eine konkrete Verdachtsdiagnose, so sollte die Diagnostik möglichst gezielt und damit unter minimaler Belastung des Patienten erfolgen. Im vorangehenden Artikel sind hierzu die erforderlichen diagnostischen Verfahren bei den jeweiligen Krankheitsentitäten gesondert aufgeführt.

Erweiterte Routineparameter

An erster Stelle steht bei jedem Patienten mit ätiologisch unklaren, therapieresistenten Anfällen die Abnahme erweiterter Routineparameter (Tab. 1). Hierdurch können wichtige Hinweise auf symptomatische Anfälle (z. B. Hypoglykämien, Elektrolytentgleisungen) bzw. erste Hinweise auf das Vorliegen einer angeborenen Stoffwechselerkrankung gewonnen werden (z. B. rez. Hypoglykämie, Hyperammoniämie, metabolische Azidose mit erhöhter Anionenlücke, Laktaterhöhung, erhöhte Laktat-Pyruvat-Ratio). Ausdrücklich zu achten ist auf erniedrigte Werte der Harnsäure (Molybdän-Kofaktormangel, evt. Adenylosukzinatlyase-Mangel) sowie auf erniedrigtes Plasmakreatinin (Kreatinsynthese-Defekte).

Tabelle 1: Erweitertes Routinelabor

Blutbild, Differentialblutbild, Blutzucker
Säure-Basen-Haushalt, Elektrolyte
Transaminasen, CK, LDH
Harnsäure, Kreatinin
Harnsäure, Kreatinin im Harn
Ammoniak, Laktat und Pyruvat (aus ungestauter Vene)

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. Barbara Plecko, Ambulanz für Neuropädiatrie und angeborene Stoffwechselerkrankungen, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 30; E-Mail: barbara.plecko@meduni-graz.at

Analysen im Nüchternplasma oder Serum

1. Stufe

Üblicherweise genügen für die im folgenden angeführten Untersuchungen jeweils 1 ml zentrifugierte Probe. Ob für die jeweiligen Analysen zentrifugiertes Serum oder EDTA-Plasma benötigt wird, ist auf dem jeweiligen Laboranforderungsschein ausgeführt.

- Die Analyse der Aminosäuren (mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) oder Tandem-Massenspektrometrie (TMS) sollte großzügig erfolgen, da hierdurch zahlreiche therapierbare Aminoazidopathien (z. B. Phenylketonurie, Serinbiosynthesedefekte) und auch die relativ häufige nonketotische Hyperglyzinämie erkannt werden können. Weiters kann sie durch den Nachweis erhöhter Alanin-Konzentrationen Hinweise auf das Vorliegen einer Mitochondriopathie liefern.
- Bei der Bestimmung von Homozystein im EDTA-Plasma ist zu beachten, daß das Blut innerhalb von 30 Minuten zentrifugiert und das Plasma abgehoben wird. Im Plasma ist Homozystein bei Raumtemperatur stabil. Homozystein ist durch seine zentrale Stellung im Methionin-, Folsäure- und Cobalaminstoffwechsel ein diagnostischer Marker zahlreicher Stoffwechseldefekte (z. B. Methylentetrahydrofolatreduktase- [MTHFR-] Mangel, Cobalamin-C- und -D-Mangel).
- Die Analyse der Azykarnitine (mittels TMS) ist eine sehr sensitive Methode zur Diagnostik von Organoazidopathien (z. B. Methylmalonazidämie, Propionazidämie) und Fettsäureoxidationsdefekten. Da hierbei Kopplungsprodukte der Azykarnitinfraktion analysiert werden, können zahlreiche Medikamente interferieren, die auf der Anforderung unbedingt angeführt werden sollten.
- Die Bestimmung der Pipecolinsäure sollte bei neonatalen Anfällen bzw. bei Verdacht auf Pyridoxin-abhängige Epilepsie erfolgen (Bestimmung mittels Gaschromatographie/Massenspektrometrie [GC/MS], ist vor Therapiebeginn massiv erhöht und bleibt auch unter Therapie im niedrig pathologischen Bereich).
- Die Bestimmung von Guanidinoazetat (mittels GC oder TMS) ergibt wichtige Hinweise auf Störungen der Kreatinsynthese (erhöht bei Mangel an Guanidinoazetatmethyltransferase [GAMT], erniedrigt bei Mangel an Arginin-Glyzin-Amidino-transferase [AGAT]).

2. Stufe

Die Diagnostik dieser Stufe erfaßt ausschließlich nichttherapierbare Erkrankungen.

- Die isoelektrische Fokussierung des Transferrins dient als Suchtest für angeborene Störungen der Glykosylierung (Congenital Disorders of Glycosylation [CDG] Syndrome).
- Die Bestimmung der überlangkettigen Fettsäuren (ÜLFS) ist ein wichtiger Suchtest für peroxisomale Störungen (z. B. Zellweger-Syndrom).

- Die Bestimmung von Kupfer und Coeruloplasmin ist bei Verdacht auf das Vorliegen von Menkes-Disease die einzig zielführende Diagnostik.

Analysen im Harn

1. Stufe

Wenn nicht ausdrücklich angeführt, ist für die folgenden Analysen eine Spontanharnportion (bevorzugt Morgenharn) von 5–10 ml ausreichend.

- Die Analyse der organischen Säuren (mittels Gaschromatographie) sollte immer in Kombination mit der Analyse der As im Plasma erfolgen. Die Analyse ist diagnostisch bei der D-2-Hydroxyglutarazidurie und zahlreichen weiteren Organoazidopathien (z. B. M. Canavan, L-2-Hydroxyglutarazidurie, Propionazidämie etc.).
- Der Sulfitest kann als Streifchentest zum Nachweis eines Molybdän-Kofaktormangels durchgeführt werden, benötigt jedoch unbedingt frischen Harn. Da auch falsch negative Ergebnisse bekannt sind, handelt es sich hier nicht um eine definitive Ausschlußuntersuchung, welche bei konkretem Verdacht durch die Bestimmung von Xanthin und Hypoxanthin im Harn ergänzt werden sollte.
- Die Kreatin/Kreatinin-Ratio ist bei Kreatinsynthesedefekten normal, beim Kreatintransporterdefekt hingegen pathologisch erhöht.
- Parallel zur Bestimmung der Pipecolinsäure im Serum kann, bei Verdacht auf pyridoxinabhängige Anfälle, die Bestimmung der Pipecolinsäure im Harn erfolgen (diese ist im Harn allerdings nur vor Therapie mit Vitamin B₆ erhöht).

2. Stufe

- Bestimmung von Xanthin und Hypoxanthin im Urin bei negativem Sulfitest und Verdacht auf Molybdän-Kofaktormangel.
- Die Analyse der Oligosaccharide und Sialinsäure (mittels Dünnschichtchromatographie) bei Verdacht auf G_{M1}-Gangliosidose, M. Sandhoff, α -Mannosidose, Fucosidose, Sialidose (z. B. Typ I, „cherry red spot“ – Myoklonusepilepsie) erfordert ca. 25 ml Harn. M. Tay-Sachs kann durch Oligosaccharid-Ausscheidung nicht erkannt werden und erfordert eine direkte Enzymbestimmung in Leukozyten.
- Die Analyse der Mukopolysaccharide (ca. 25 ml Harnmenge, Elektrophorese) ist bei Vorliegen einer Epilepsie nur bei zusätzlichen klinischen Zeichen (vergrößerte Gesichtszüge, neurodegenerativer Verlauf, Dysostosis multiplex) indiziert.

Analyse im Liquor

Für zahlreiche metabolische Epilepsien ist die Messung der Konzentration von Metaboliten im Liquor bzw. die Bestimmung ihrer Liquor/Plasma-Ratio erforderlich (Tab. 2). Dabei sollte der Liquor möglichst vor einem kausalen Therapiebeginn bzw. Therapieversuch mit Kofaktoren gewonnen werden. Da es sich um eine invasive Diagnostik han-

Tabelle 2: Metabolische Epilepsien – Diagnose durch Liquoranalyse

Nonketotische Hyperglyzinämie	Ratio Glyzin Liquor/Plasma > 0,04
Serinbiosynthesedefekte	Serin im Liquor erniedrigt
Glukosetransporterdefekt GLUT-1	Ratio Liquorzucker/Blutzucker < 0,45
GABA/Neurotransmitterstörungen	GABA, HVA, HIAA
Folinsäureresponsive Anfälle	typischer, aber unbekannter Metabolit
Pyridoxin-abhängige Epilepsie	Pipecolinsäure erhöht
Pyridoxalphosphat-abhängige Epilepsie	HVA und HIAA erniedrigt
Mitochondriopathien	Laktat erhöht

GABA = Gamma-Aminobuttersäure; HVA = Homovanillinmandelsäure; HIAA = Hydroxyindolessigsäure

delt, sollte im Rahmen einer einzigen Punktion genügend Material für die jeweiligen Untersuchungen asserviert werden. Aufgrund deutlicherer Veränderungen relevanter Parameter und der tageszeitlichen Schwankung von Neurotransmittern sollte die Lumbalpunktion vormittags und nüchtern durchgeführt werden und zuvor eine Blutabnahme zur parallelen Bestimmung von Blutzucker und Aminosäuren erfolgen. Die Lumbalpunktion (LP) muß dabei sorgfältig geplant werden, da für die Analyse von Neurotransmittern ein sofortiges Einfrieren in Flüssigstickstoff (bedside – frierfeste Röhrchen, vorherige frierfeste Beschriftung) erforderlich ist. Im Säuglingsalter wird der erste gewonnene ml Liquor für die Neurotransmitteranalyse, ab dem 2. Lebensjahr zuerst für die Routinediagnostik (Zellzahl, Zucker, Eiweiß, Laktat) und die nachfolgende Liquormenge in Portionen zu je 1 ml für die Bestimmung der Neurotransmitter sowie Aminosäuren verwendet. In Europa stehen derzeit vier Speziallabors (Amsterdam, Nijmegen, Zürich, Heidelberg) für die Bestimmung der oben angeführten Parameter zur Verfügung. Der Probentransport muß in Trockeneis mit einem Expressservice erfolgen.

Therapieversuch mit Kofaktoren

Da es bei mehreren metabolischen Epilepsien mit Störungen im Kofaktor- (Vitamin-)Stoffwechsel durch die Substitution des jeweiligen Kofaktors zu einem prompten Sistieren der Anfälle kommt, ist nach Asservierung der relevanten Serum-, Harn- und Liquorproben ein gezielter und gut dokumentierter, „diagnostischer Therapieversuch“ erforderlich. Dieser ist vor allem bei neonatalen Anfällen wesentlich und sollte ohne großen Zeitverlust erfolgen (Ergebnisse der Pipecolinsäurebestimmung oder Neurotransmitteranalyse nicht abwarten!). Wegen der relativen Häufigkeit der Pyridoxin-abhängigen Epilepsie (Inzidenz ca. 1:25.000–1:100.000) steht ein Therapieversuch mit Vitamin B₆ (Pyridoxin) an erster Stelle. Üblicherweise erfolgt die Gabe von Pyridoxin-Hydrochlorid (HCl) am Neugeborenen mit therapieresistenten Anfällen parenteral, optimal unter laufender EEG-Ableitung oder laufendem amplitudenintegriertem EEG (functional monitoring). Obwohl in

der Literatur individuell große Schwankungen in der erforderlichen Dosis beschrieben werden (minimal können 5 mg/kg erfolgreich sein), wird derzeit für Neugeborene eine Dosis von 30 mg/kg Pyridoxin-HCl empfohlen, bei Nichtansprechen erfolgt eine wiederholte Gabe bis zu einer Gesamtdosis von 500 mg über 20–30 Minuten. Patienten mit Pyridoxin-abhängiger Epilepsie zeigen ein promptes Sistieren der Anfälle, begleitet von einer protrahierten Amplitudendepression im EEG. Bei positivem Response kommt es häufig zum Auftreten schwerer Apnoen, sodaß ein parenteraler Vitamin-B₆-Versuch nur unter Intubationsbereitschaft erfolgen sollte. Die Gabe von Pyridoxin-HCl sollte jedenfalls in einer Dosis von 30 mg/kg/d in 1–2 ED über 3 Tage fortgesetzt werden, da auch atypische Verläufe mit verzögertem Ansprechen beschrieben sind.

Patienten mit Pyridoxalphosphat-abhängiger Epilepsie (seit 2002 sind 6 Patienten bekannt) können aus Pyridoxin-HCl kein aktives Vitamin B₆ bilden und zeigen daher kein Ansprechen auf Gabe von Pyridoxin-HCl, jedoch promptes Sistieren der Anfälle auf Gabe von Pyridoxalphosphat, 30 mg/kg/d. Auch hier sind schwere Apnoen bis zur Notwendigkeit der Intubation beschrieben. Pyridoxalphosphat ist in Österreich nicht als Medikament registriert, kann jedoch über Anstaltsapotheken als Reinsubstanz bezogen werden. Da Patienten mit Pyridoxin-abhängigen Anfällen auf Gabe von Pyridoxalphosphat ebenso anfallsfrei werden, kann diskutiert werden, inwieweit die Gabe dieser Form von Vitamin B₆ die Gabe von Pyridoxin-HCl ablösen könnte.

Nach erfolglosem Einsatz von Vitamin B₆ sollte beim Säugling mit therapieresistenten Anfällen zum Ausschluß Folinsäure-abhängiger Anfälle (seit 1995 sind 8 Patienten bekannt) auch ein Therapieversuch mit Folinsäure, 3–5 mg/kg/die in 3 ED über 3 Tage erfolgen.

Enzymassays

Enzymassays werden üblicherweise in Körperzellen (Leukozyten, Lymphoblasten, Fibroblasten, Muskelzellen, selten auch Leberzellen) oder Serum durchgeführt. Sie ermöglichen die Identifizierung des betroffenen Stoffwechselschrittes, sind also genspezifisch und daher verlässliche Verfahren zur definitiven Bestätigung oder zum Ausschluß von Verdachtsdiagnosen. Im Gegensatz zu Screeninguntersuchungen ist für eine erfolgreiche Anwendung hier die Erstellung einer konkreten Verdachtsdiagnose anhand klinischer oder biochemischer Kriterien essentiell. Anforderungen sollten deshalb für das Laborpersonal nachvollziehbar sein.

Eine primäre Enzymdiagnostik ist bei Verdacht auf G_{M2}-Gangliosidose in Leukozyten oder Fibroblasten sowie, in Ermangelung eines relevanten Metaboliten, bei Verdacht auf frühinfantile sowie spätinfantile neuronale Zeroidlipofuszinose (NCL) indiziert. Bei Verdacht auf Defekte der mitochondrialen Atmungskette erfolgt, parallel zur Histologie und Enzymhistochemie, die Aktivitätsmessung der Atmungskettenkomplexe in Muskelbiopsiegewebe und kann

durch funktionelle Messungen der aktiven Phosphorylierung in intaktem Muskelgewebe (spezielles Versandmedium/Kühlung) ergänzt werden.

Die enzymatische Bestätigung einer Diagnose ist auch bei eindeutigem Metabolitenmuster (z. B. nonketotische Hyperglyzinämie/Lymphoblasten) erforderlich, da sie die Basis für eine Pränataldiagnostik bei weiterem Kinderwunsch darstellt.

Molekulare Diagnostik

Da es sich bei metabolischen Epilepsien um angeborene Stoffwechselstörungen, und damit genetische Erkrankungen, handelt, sollte die molekulargenetische Charakterisierung stets den Endpunkt einer vollständigen Diagnostik bilden. Für die Analyse genügen 5–10 ml EDTA-Blut, zusätzlich ist die Unterschrift des Patienten bzw. dessen rechtlichen Vertreters erforderlich. Die molekulargenetische Charakterisierung ermöglicht in größeren Krankheitsgruppen durch den Nachweis Phänotyp-Genotyp-spezifischer Veränderungen eine bessere prognostische Einschätzung sowie Abwägung etwaiger Therapieeffekte. Bei den meisten Erkrankungen handelt es sich um nukleär kodierte Defekte, lediglich bei Verdacht auf mitochondriale Syndrome (MERRF, MELAS) erfolgt die molekulargenetische Analyse der mitochondrialen DNA.

Ganz wesentlichen Stellenwert hat die molekulargenetische Analyse für die Pränataldiagnostik bei weiteren Schwangerschaften, da sie neben der Metaboliten- oder Enzymdiagnostik ein zweites Standbein für diese schwerwiegende Analyse liefert.

Pränataldiagnostik

Bei metabolischen Epilepsien handelt es sich um genetische Erkrankungen mit definierten Erbgängen. Betroffene Familien sollen zur genetischen Beratung an ein Institut für Humangenetik zugewiesen und über das jeweilige Wiederholungsrisiko aufgeklärt werden. Bei autosomal rezessivem Erbgang (z. B. Amino- und Organoazidopathien, Kofaktorstörungen, lysosomale Defekte) ist das Wiederholungsrisiko nicht geschlechtswendig und beträgt 25 %. Bei dominantem Erbgang (z. B. Missense-Mutationen bei Glukosetransporterdefekt Typ 1) ist das Wiederholungsrisiko, ebenfalls nicht geschlechtswendig, 50 %. Bei X-rezessivem Erbgang ist das Wiederholungsrisiko geschlechtswendig und beträgt für Knaben 50 %. Mädchen haben ein 50%-Risiko, (gesunde) Überträgerinnen zu sein.

Für die meisten metabolischen Epilepsien ist auf Wunsch bei weiteren Schwangerschaften (SS) eine Pränataldiagnostik verfügbar. Hier gilt es, die Therapierbarkeit der Erkrankung sowie zu erwartendes Leiden den betroffenen Familien genau zu erläutern. Eine Pränataldiagnostik ist dann

sinnvoll, wenn Eltern im Falle eines positiven Ergebnisses die Konsequenz eines SS-Abbruchs erwägen. In jedem Abschnitt der Pränataldiagnostik obliegt die Entscheidung den Eltern. Voraussetzung ist eine gesicherte Diagnose beim Indexpatienten. Es sollte die gleiche Methode wie für die definitive Diagnose beim Indexpatienten angewendet werden.

Dabei kann die Pränataldiagnostik durch Metabolitenachweis im Fruchtwasser oder in Chorionzellen (z. B. Organoazidopathien, Menkes-Disease), enzymatisch durch Messung der Enzymaktivität in Chorionzellen oder angezüchteten Amnionzellen (z. B. Serinsynthesedefekte, Molybdän-Kofaktormangel, lysosomale Defekte) und/oder molekulargenetisch erfolgen (z. B. nonketotische Hyperglyzinämie, NCL Typ 3).

Die Entnahme von Chorionzotten ist in der 11.–12. SSW, die Entnahme von Fruchtwasser in der 16.–17. SSW möglich. Die Ergebnisse von Metabolitendiagnostik sowie direkten enzymatischen Untersuchungen an nativem Probematerial nehmen ca. 14 Tage in Anspruch. Ein Einsatz von Verfahren der Zellkultur (Chorion- oder Amnionzellen) kann diese Frist auf bis zu 4 Wochen verlängern. Molekulargenetische Analysen sind bereits nach 3–4 Tagen verfügbar.

Zusammenfassung

Metabolische Epilepsien manifestieren sich mit therapieresistenten Anfällen von der Neonatalperiode bis hin zur Adoleszenz. Obwohl die einzelnen Entitäten selten sind, liegt ihre kumulative Inzidenz bei etwa 1:10.000. Da für viele metabolische Epilepsien eine kausale Therapie verfügbar ist, ist eine frühe Diagnosestellung zur Vermeidung irreversibler neuronaler Schäden wesentlich. Über die Bestimmung von Metaboliten im Plasma und Harn hinaus ist für zahlreiche metabolische Epilepsien eine gut geplante Liquordiagnostik erforderlich. Die Messung und Interpretation relevanter Parameter ist Speziallabors für die Diagnostik angeborener Stoffwechselerkrankungen vorbehalten. Zusätzlich sollten, vor allem bei neonatalen Anfällen, gezielte Therapieversuche mit Kofaktoren (Vitamin B₆, Folsäure) erfolgen. Für die meisten metabolischen Epilepsien ist eine Pränataldiagnostik verfügbar.

Weiterführende Literatur:

- Buist N et al. Metabolic evaluation of infantile epilepsy: summary of the Amalfi Group. *J Child Neurol* 1999; 14 (Suppl 3): S98–S102.
- Hyland K et al. Value of lumbar puncture in the diagnosis of infantile epilepsy and folinic acid responsive seizures. *J Child Neurol* 2002; 17 (Suppl 3): S48–S56.
- Hyland K. Inborn errors of metabolism in infantile epilepsies. *Neuropediatrics* 2005; 36: 57–60 (Abstract).
- Zschocke J, Hoffmann GF. *Vademecum metabolicum*. Schattauer Verlag, Stuttgart, 2004.