

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, Brunner-Krainz M, Gruber-Sedlmayr U, Kortschak A

Epilepsie als Leitsymptom angeborener Stoffwechselstörungen

Mitteilungen der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga
gegen Epilepsie 2005; 5 (3), 2-11

Homepage:

www.kup.at/ilae

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

Epilepsie als Leitsymptom angeborener Stoffwechselstörungen

B. Plecko, U. Gruber-Sedlmayr, A. Kortschak, M. Brunner-Krainz
(Graz)

Bei angeborenen Stoffwechselerkrankungen können epileptische Anfälle in Form von Gelegenheitsanfällen (z. B. bei Hypoglykämie oder Hyperammoniämie) auftreten, oder Symptom einer neurodegenerativen Grunderkrankung (z. B. Mukopolysaccharidose Typ III, Zellweger-Syndrom) sein. Darüber hinaus existiert eine Gruppe angeborener Stoffwechselerkrankungen, bei welcher die Epilepsie das Leitsymptom der Erkrankung darstellt (Tab. 1). Diesen metabolischen Epilepsien können sehr unterschiedliche Pathomechanismen, wie Imbalance von exzitatorischen und inhibitorischen Neurotransmittern, ein herabgesetzter Energiepool oder auch lysosomale Speicherung zugrunde liegen und zu einer Hyperexzitabilität der Neuronen führen. Verbesserungen der biochemischen Diagnostik sowie auch die zerebrale *In-vivo*-Protonen-Magnetresonanztomographie haben in den letzten Jahren wesentlich zur Entdeckung weiterer, angeborener Stoffwechselerkrankungen mit dem Leitsymptom Epilepsie beigetragen (Tab. 2).

Obwohl es sich um angeborene Stoffwechselerkrankungen handelt, ist das Alter bei Symptombeginn variabel. Aminoazidopathien (z. B. nonketotische Hyperglyzinämie, Serinbiosynthesedefekte), und kofaktorabhängige Anfälle (z. B. Vitamin-B₆-abhängige Epilepsie, Molybdän-Kofaktormangel) manifestieren sich meist neonatal, während sich Störungen des Energiestoffwechsels (Alpers-Syndrom, Glukosetransporterdefekt Typ 1), parallel zum rasch steigenden Energiebedarf des sich entwickelnden Gehirns, meist erst im Säuglingsalter manifestieren. Bei der Sialidose oder auch bei der juvenilen Zeroidlipofuszinose liegt der Anfallsbeginn in der zweiten Lebensdekade und wird von einem progredienten Visusverlust begleitet. Daher sollten eine unklare Ätiologie und Therapieresistenz, unabhängig vom Erkrankungsalter, an eine metabolische Epilepsie denken lassen.

Metabolische Epilepsien manifestieren sich nur selten mit einem umschriebenen Epilepsie-Syndrom. Einzelne Krankheitsentitäten können eine recht konstante Anfallssemiologie und EEG-Muster aufweisen (z. B. nonketotische Hyperglyzinämie/infantile Spasmen mit Apnoen/Hypsarrhythmie oder Burst-Suppression-Muster), während bei anderen (z. B. Pyridoxin-abhängige Epilepsie) selbst innerhalb des einzelnen, betroffenen Patienten Anfallsform und EEG-Muster variieren (fokale und sekundär generalisierte Anfälle, hohe Statusneigung/hochamplitudige Delta-

aktivität, fokale oder generalisierte Spike-wave-Aktivität, Burst-Suppression-Muster). Häufig fehlt in Anbetracht der Seltenheit vieler metabolischer Epilepsien auch eine klare Beschreibung des Phänotyps sowie der Anfallssemiologie.

Generell sind bei metabolischen Epilepsien in der Neonatalperiode häufig infantile Spasmen mit Hypsarrhythmie (HA) oder Burst-Suppression-Muster zu beobachten, während im späteren Lebensalter myoklonische Anfälle mit multifokaler Spike-wave- (SW-)Aktivität dominieren. Häufig besteht zudem eine diffuse Verlangsamung der Grundaktivität als Zeichen der metabolischen Enzephalopathie.

Tabelle 1: Metabolische Epilepsien

Behandelbar	Unbehandelbar
Amino- und Organoazidopathien	
<ul style="list-style-type: none"> • Typische Phenylketonurie* • Serinbiosynthesedefekte 	<ul style="list-style-type: none"> • Nonketotische Hyperglyzinämie • D-2-Hydroxyglutarazidurie
Kofaktorstörungen	
<ul style="list-style-type: none"> • Biotinidasemangel* • Atypische Phenylketonurie* • Pyridoxin-abhängige Epilepsie • Pyridoxalphosphat-abhängige Epilepsie • Folsäureabhängige Anfälle • Cobalamin-C/D-Defekt 	<ul style="list-style-type: none"> • Molybdän-Kofaktormangel
Energiestoffwechselstörungen	
<ul style="list-style-type: none"> • Glukosetransporterdefekt Typ 1 • Kreatinsynthesedefekte (GAMT, AGAT) 	<ul style="list-style-type: none"> • Mitochondriopathien (Alpers, MERRF, Atmungskettendefekte) • Pyruvatcarboxylasemangel <ul style="list-style-type: none"> • Kreatintransporterdefekt
Neurotransmitterdefekte	
	<ul style="list-style-type: none"> • GABA-Transaminasemangel • Sukzinatsemialdehyd-Dehydrogenasemangel
Lysosomale Speichererkrankungen	
	<ul style="list-style-type: none"> • Neuronale Zeroidlipofuszinose • Sialidose • GM₂-Gangliosidose
Purinstoffwechselstörungen	
	<ul style="list-style-type: none"> • Adenylosukzinatylasemangel
CDG-Syndrom (congenital disorders of glycosylation)	
	<ul style="list-style-type: none"> • CDG Ii, Ij, Ik

* im österr. Neugeborenen-Screening erfaßt

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

Tabelle 2: Metabolische Epilepsien – Erstbeschreibung

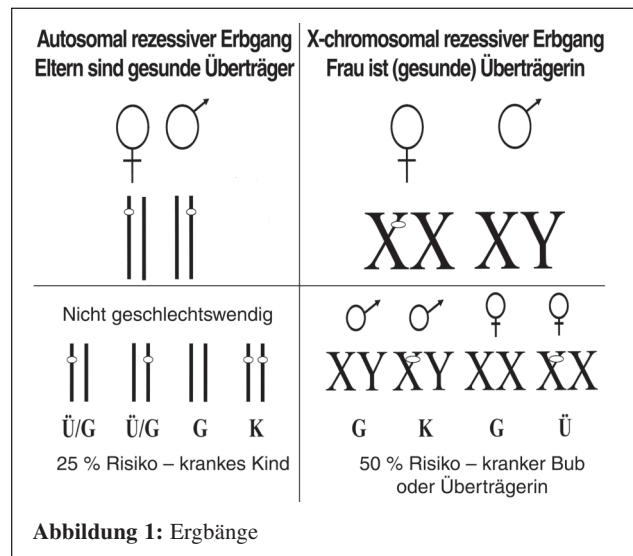
Pyridoxin-abhängige Epilepsie	1954
Nonketotische Hyperglyzinämie	1965
Neuronale Zeroidlipofuszinose	1974–laufend
Molybdän-Kofaktormangel	1978
Glukosetransporterdefekt Typ I	1991
Kreatinsynthesedefekt (GAMT)	1994
Folinsäure-abhängige Anfälle	1995
Serinbiosynthesedefekte	1996–1998
Pyridoxalphosphat-abhängige Epilepsie	2002
CDG-Syndrom Ii, Ij, Ik	2000–2004

Den EEG-Veränderungen bei metabolischen Erkrankungen des Kindesalters ist ein gesonderter Beitrag in diesem Heft gewidmet.

Im österreichischen erweiterten Früherfassungsprogramm für angeborene Stoffwechselerkrankungen (Neugeborenen-Screening mittels Tandem-Massenspektrometrie) werden von der Gruppe der metabolischen Epilepsien lediglich die Phenylketonurie sowie der Biotinidasemangel erfaßt. Alle übrigen Störungen müssen am symptomatischen Patienten selektiv diagnostiziert werden. Angeborene Stoffwechselerkrankungen können aufgrund der Messung spezifischer Stoffwechselprodukte in Plasma, Harn oder Liquor (Metabolitendiagnostik), Messung einzelner Stoffwechselschritte in Leukozyten, Erythrozyten oder Fibroblasten (Enzymatik, Transportkinetik) diagnostiziert und durch molekulargenetische Analyse bestätigt werden. Der selektiven Diagnostik metabolischer Epilepsien ist in diesem Heft ebenfalls ein Beitrag gewidmet.

Nur selten sind bei metabolischen Epilepsien wegweisende, klinische Begleitbefunde wie eine Mikrozephalie (z. B. Serinbiosynthesedefekte) oder Makrozephalie vorhanden (z. B. D-2-Hydroxyglutarazidurie und häufig bei Pyridoxin-abhängigen Anfällen). Bei einigen Erkrankungen finden sich ophthalmologische Leitbefunde, wie eine Linsenluxation beim Molybdän-Kofaktormangel > 1. Lj, oder ein „cherry red spot“ bei der Sialidose Typ I. Die kraniale Bildgebung liefert häufig unspezifische Befunde, z. B. Hypomyelinisierung (z. B. Pyridoxalphosphat-abhängige Epilepsie, Serinbiosynthesedefekte), Hirnatrophie (z. B. Alpers-Syndrom, Zeroidlipofuszinose), Hydrozephalus (Vitamin B₆/Pyridoxin-abhängige Epilepsie). Die zerebrale *In-vivo*-Protonen-Magnetresonanztomographie (MRS) ist bei der Eingrenzung von Mitochondriopathien durch den Nachweis (allerdings *per se* unspezifischer) erhöhter intrazerebraler Laktatpeaks hilfreich bzw. bei Kreatinsynthese- und Transporterdefekten durch einen fehlenden Kreatinpeak diagnostisch.

Für zahlreiche metabolische Epilepsien steht eine kausale Therapie zur Verfügung. Die Therapieoptionen beruhen auf drei Prinzipien und werden bei den einzelnen Erkrankungen im Detail besprochen: Verminderung des Substratangebotes (z. B. eiweißarme Diät bei Phenylketonurie), Substitution fehlender Stoffwechselprodukte (z. B. Vit-



aminsubstitution bei Kofaktorstörungen, Kreatingabe bei Kreatinsynthesedefekten) sowie Anbieten alternativer Energiequellen (z. B. ketogene Diät bei Glukosetransporterdefekt). Um irreversible neuronale Schäden zu vermeiden, sind eine frühe Diagnosestellung sowie ein frühzeitiger Therapiebeginn wesentlich.

Bei angeborenen Stoffwechselerkrankungen handelt es sich um genetische, vererbte Defekte. Während zahlreiche metabolische Epilepsien ubiquitär auftreten (z. B. nonketotische Hyperglyzinämie), weisen einzelne Entitäten (z. B. frühinfantile neuronale Zeroidlipofuszinose/Finnland) eine klare geographische Häufung auf. Dies ist abhängig von der Überträgerinzidenz im regionalen Bevölkerungskollektiv. Am häufigsten liegt ein autosomal rezessiver Erbgang zugrunde (z. B. nonketotische Hyperglyzinämie, Vitamin-B₆ [Pyridoxin]-abhängige Epilepsie, Alpers-Syndrom, neuronale Zeroidlipofuszinose). Hierbei beträgt das Wiederholungsrisiko, geschlechtsunabhängig, bei weiterem Kinderwunsch 25 % (Abb. 1). Konsanguinität erhöht die Wahrscheinlichkeit einer autosomal rezessiven Erkrankung generell um das 3–4fache, häufig liegen dann Mutationen in homozygoter Form vor (identische Mutation auf beiden Allelen). Bei einzelnen Erkrankungen (z. B. Kreatintransporterdefekt) liegt ein X-rezessiver Erbgang zugrunde (Abb. 1). Hierbei ist das Wiederholungsrisiko geschlechtswendig und beträgt für Knaben 50 %, für Mädchen 50 % bzgl. eines (meist asymptomatischen) Überträgerstatus. Bei Mitochondriopathien mit Defekten der mitochondrialen DNA (MERRF, MELAS) liegt ein maternaler Erbgang vor, wobei der Heteroplasmiegrad in den unterschiedlichen Geweben Symptombeginn und Krankheitsbild bestimmen. Der zerebrale Glukosetransporterdefekt wird, von wenigen Ausnahmen abgesehen, durch spontane, dominante Neumutationen des Glukosetransportergens (GLUT-1) verursacht. Eine Stammbaumanalyse ist in der Anamnese bzgl. eventuell vorliegender metabolischer Epilepsien daher wesentlich. Für die meisten metabolischen Epilepsien besteht

die Möglichkeit der pränatalen Diagnostik. Voraussetzung hierfür ist der enzymatische Nachweis des Stoffwechseldefektes beim Indexpatienten bzw., wenn immer möglich, auch die molekulargenetische Charakterisierung der vorliegenden Mutationen. Familien mit metabolischen Epilepsien sollten an einem Institut für Humangenetik zur Beratung vorgestellt werden.

Amino- und Organozidopathien

Die Phenylketonurie ist in den meisten europäischen Ländern, in Österreich seit 1967, durch das NG-Screening und eine prospektive Behandlung abgedeckt, muß differentialdiagnostisch aber bei zugewanderten Patienten berücksichtigt werden.

Nonketotische Hyperglyzinämie

Patienten mit nonketotischer Hyperglyzinämie (NKH) fallen in der Regel bereits in der NG-Periode mit therapieresistenten Krampfanfällen, Muskelhypotonie und Apnoen auf. Im EEG zeigt sich häufig ein Burst-Suppression-Muster oder eine Hypsarrhythmie. Neben dieser typischen Verlaufsform sind auch zahlreiche Fälle mit Manifestation im späteren Säuglingsalter beschrieben.

Zugrunde liegt ein Enzymdefekt im Abbau der nicht essentiellen Aminosäure (As) Glyzin, einem Komplex mit vier Untereinheiten, welcher durch vier unterschiedliche Gene kodiert wird. Bislang sind lediglich Enzymdefekte in 3 der 4 Enzym-Untereinheiten bekannt. Durch den Enzymdefekt kommt es zu einer Akkumulation von Glyzin, welches im Hirnstamm als inhibitorischer, im Kortex jedoch als exzitatorischer Neurotransmitter wirksam ist.

Die Diagnose der NKH wird durch Bestimmung der As im Plasma sowie Liquor gestellt. Eine Ratio $> 0,04$ ist beweisend für die NKH. Die Untereinheiten des Enzymkomplexes sind in Lymphoblasten, nicht jedoch in Fibroblasten, exprimiert. Das Wiederholungsrisiko bei weiteren Schwangerschaften beträgt 25 % – für eine Pränataldiagnostik ist in erster Linie eine molekulargenetische Analyse einsetzbar. Hierzu müssen beim Indexpatienten beide Mutationen molekulargenetisch charakterisiert sein.

Da es sich bei Glyzin um eine nichtessentielle As handelt (diese werden vom Körper selbst gebildet), ist keine kausale Therapie möglich. Die Anfallskontrolle dieser Kinder ist meist unbefriedigend – oft besteht ein relativ gutes Ansprechen auf Dexametorphan, ein NMDA-Rezeptor-Antagonist, oder auch auf Felbammat. Patienten mit NKH zeigen bei Überleben der Neonatalperiode eine schwerste muskuläre Hypotonie sowie Mehrfachbehinderungen.

Defekte der Serinbiosynthese

Seit 1996 wurden drei autosomal rezessiv vererbte Defekte im Serinsynthesestoffwechsel beschrieben (3-Phosphoglycerat-Dehydrogenase, 3-Phospho-Hydroxypyruvat-Aminotransferase, 3-Phosphoserin-Phosphatase). Es stellt dies insofern eine neue Gruppe von Aminoazidopathien dar, als es

sich hier um einen Synthesedefekt handelt – wir also auch in der Diagnostik lernen müssen, auf pathologische Erniedrigungen zu achten.

Patienten mit Defekten der Serinbiosynthese zeigen einen kongenitalen Mikrozephalus sowie frühe Anfälle mit variablem Anfallstyp. Alle bisher beschriebenen Patienten weisen eine schwere mentale Retardierung auf. Fakultativ können Katarakte sowie eine Polyneuropathie vorliegen. Das EEG zeigt in der Regel schwere Veränderungen mit multifokaler SW-Aktivität, evt. auch HA. In der Bildung ist eine Störung der Hirnreifung mit Hypoplasie und Myelinisierungsverzögerung beschrieben.

Die Diagnose wird durch Bestimmung der As im Plasma bzw. Liquor gestellt, wobei gezielt auf erniedrigte Serinwerte zu achten ist (Werte im Nüchtern-Plasma auf ca. 50 % reduziert, im Liquor auf ca. 10–20 % der Norm). Bei allen Defekten der Serinbiosynthese besteht ein Wiederholungsrisiko von 25 % und die Möglichkeit einer pränatalen Diagnostik.

Alle bisher bekannten Patienten haben bezüglich ihrer Anfallskontrolle von einer oralen Therapie mit L-Serin (400–500 mg/kg/d) profitiert. Bei mangelndem Erfolg wird zusätzlich Glyzin verabreicht (200–300 mg/kg/d), welches bei diesen Störungen konsekutiv erniedrigt ist. Dauerlicherweise hatte die Substitution mit L-Serin sowie Glyzin keinen Einfluß auf die schwere psychomentele Entwicklungsverzögerung dieser Patienten.

Bei zahlreichen Organoazidopathien kommt es im Rahmen metabolischer Entgleisungen (z. B. Ahornsiruperkrankung, Glutarazidurie Typ I) oder auch im Langzeitverlauf (z. B. L-2-Hydroxyglutarazidurie, Propionazidämie) zum Auftreten von epileptischen Anfällen. Lediglich bei der D-2-Hydroxyglutarazidurie (D-2-OH-GA) stellt die Epilepsie das Leitsymptom der Erkrankung dar.

D-2-Hydroxyglutarazidurie

Die D-2-OH-GA zählt zu den neurodegenerativen Organoazidopathien. Durch Akkumulation der D-2-OH-Glutarsäure kommt es zu einer progredienten neuronalen Schädigung mit frühem Anfallsbeginn, muskulärer Hypotonie und Zeichen der Rindenblindheit sowie fakultativer Makrozephalie.

Die Diagnose wird durch eine gaschromatographische Analyse der organischen Säuren im Harn gestellt. Die Herkunft des Metaboliten sowie der zugrundeliegende Enzymdefekt sind unbekannt, eine kausale Therapie ist nicht möglich.

Das Wiederholungsrisiko beträgt 25 %, eine pränatale Diagnostik ist biochemisch durch Nachweis der D-2-OH-GA im Fruchtwasser (16.–17. SSW) sowie auch molekulargenetisch möglich.

Kofaktorstörungen

Kofaktoren sind Substanzen (Vitamine oder Spurenelemente), welche mit der Nahrung aufgenommen (z. B. Vit-

amin B₆, Folsäure), oder auch im Körper synthetisiert werden (z. B. Molybdän-Kofaktor, Tetrahydrobiopterin), und für die Funktion bestimmter Enzyme benötigt werden. Zwei Kofaktorstörungen, nämlich der Biotinidasemangel – eine Störung im Recycling von Vitamin H (Biotin) – sowie die atypische PKU – eine Störung im Tetrahydrobiopterinstoffwechsel – werden durch das nationale Neugeborenen-Screening abgedeckt. Weitere Kofaktor- bzw. Vitamin-abhängige Epilepsien müssen jedoch selektiv erkannt werden. Aufgrund der guten Behandelbarkeit der Vitamin-B₆-abhängigen Epilepsie sowie auch Folsäure-abhängiger Anfälle sollten sie auf Neonatologien routinemäßig in die Differentialdiagnose von Neugeborenen-Krämpfen einbezogen werden. Im Vitamin-B₆-Stoffwechsel wurde neben der lange bekannten Vitamin-B₆- (Pyridoxin-)abhängigen Epilepsie nun auch eine Pyridoxalphosphat-abhängige Epilepsie entdeckt. Dabei handelt es sich um die aktive Form von Vitamin-B₆, welche im Körper üblicherweise aus anderen vitameren Formen (Pyridoxin, Pyridoxamin) gebildet wird.

Vitamin-B₆- (Pyridoxin-)abhängige Epilepsie

Die Vitamin-B₆-abhängige Epilepsie wurde erstmals 1954 von Hunt et al. beschrieben. Es handelt sich dabei um eine eigenständige Krankheitsentität. Davon zu unterscheiden sind Anfälle bei alimentärem Vitamin-B₆-Mangel (z. B. bei fehlerhafter Produktion von Säuglingsnahrung, Einnahme von Isoniazid bei Tuberkulose) sowie der unspezifische, antikonvulsive Effekt von Vitamin-B₆ (z. B. bei fokalen Anfällen/Hirntumoren). Die Inzidenz der Vitamin-B₆-abhängigen Epilepsie liegt in Europa um 1:25.000–100.000. Vitamin-B₆ wirkt als Kofaktor zahlreicher Stoffwechselschritte im Aminosäurestoffwechsel (Transaminasen und Dehydrogenasen) und auch als Kofaktor der Glutamat-decarboxylase (GAD), welche den exzitatorischen Neurotransmitter Glutamat in den wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter GABA umwandelt. Ein Defekt auf Stufe der Vitamin-B₆-abhängigen GAD wurde als Ursache der Vitamin-B₆-abhängigen Epilepsie jedoch durch molekulargenetische Analysen definitiv ausgeschlossen. Nach der Beschreibung erhöhter Pipecolinsäure (ein Metabolit im zerebralen Lysinabbau) als diagnostischer Marker der Vitamin-B₆-abhängigen Epilepsie wird dzt. ein neues Kandidatengem im Pipecolinsäureabbau untersucht.

Patienten mit Vitamin-B₆-abhängiger Epilepsie zeigen zumeist einen neonatalen Anfallsbeginn, wobei auch atypische Formen mit Anfallsbeginn im Kleinkindalter beschrieben wurden. Häufig findet sich eine auffällige Peripartalanamnese mit verzögerter Adaptation oder auch Hydrozephalus mit oder ohne intraventrikuläre Hirnblutung, sodaß fälschlich von symptomatischen Anfällen ausgegangen wird. Die Anfälle sind typischerweise therapieresistent, ein partielles Ansprechen auf Phenobarbital ist jedoch möglich. Die Anfallsform variiert von Myoklonien zu fokalen, motorischen Anfällen mit sekundärer Generalisierung und hoher Statusneigung. Im EEG finden sich häufig

eine hochamplitudige, monomorphe Delta-Aktivität, fokale SW-Muster mit sekundärer Generalisierung oder auch ein Burst-Suppression-Muster.

Die Diagnose wird durch das prompte Ansprechen auf Vitamin B₆ (zumeist als Pyridoxin-Hydrochlorid (HCl), aber auch Pyridoxalphosphat wäre wirksam) gestellt, wobei Dosen von 30 mg/kg langsam i. v. empfohlen werden. Da es bei positivem Ansprechen häufig zu Apnoen kommt, sollte die Vitamin-B₆-Gabe unter Intubationsbereitschaft und bei Unterbrechung eines *Status epilepticus* möglichst unter laufender EEG-Ableitung erfolgen. Die Pipecolinsäure ist vor Gabe von Vitamin B₆ im Liquor und Plasma sowie Urin massiv erhöht und bleibt im Liquor und Plasma auch unter Therapie im mild erhöhten Bereich. In der Dauertherapie sind orale Dosierungen von Pyridoxinhydrochlorid von 30 mg/kg/d (max. 300–500 mg/d) üblich. Bei fieberhaften Infekten ist eine vorübergehende Dosiserhöhung um z. B. 50 % zu empfehlen. Inwieweit höhere Dosen (bis max. 1000 mg/d) über die Anfallsfreiheit hinaus zu einer Verbesserung der intellektuellen Fähigkeiten führen, ist in Diskussion. Dosierungen über 1000 mg/d sollten aufgrund der Gefahr peripherer Neuropathien nicht dauerhaft angewendet werden. Bei der Vitamin-B₆-abhängigen Epilepsie beträgt das Wiederholungsrisiko bei weiteren Schwangerschaften 25 %. Daher wäre ab dem 4. LM die Einnahme von Vitamin B₆ 100 mg/d anzuraten (diese Dosis hat sich bei der *Emesis gravidarum* als unbedenklich erwiesen), da auch bei unmittelbar postpartaler Behandlung milde Retardierungen beobachtet wurden. Dies unterstreicht das Verständnis der Vitamin-B₆-abhängigen Epilepsie als metabolische Enzephalopathie. Nach Verifizierung des zugrundeliegenden Gendefekts wird eine Pränataldiagnostik aus Chorionzotten (11., 12. SSW) auf molekulargenetischer Basis möglich sein.

Pyridoxalphosphat-abhängige Anfälle

2002 wurde in Japan erstmals ein Ansprechen neonataler Anfälle auf Pyridoxalphosphat (die dort übliche Vitamerform in der Therapie neonataler, therapieresistenter Anfälle), jedoch Therapieresistenz gegen Pyridoxin-HCl beschrieben. Bisher sind 6 Patienten mit dieser Form einer Vitamin-B₆-abhängigen Epilepsie beschrieben.

Die bisher bekannten Patienten zeigten neonatale Anfälle mit hoher Statusneigung und auch letalem Ausgang. Im EEG waren multifokale SW-Aktivität bzw. bei einem anderen Patienten ein Burst-Suppression-Muster vorhanden.

Auch diese Patienten zeigen nach Gabe von Pyridoxalphosphat (nicht jedoch Pyridoxin-HCl) 30 mg/kg/d ein promptes Sistieren der Anfälle und schwere Apnoen. In Österreich ist Pyridoxalphosphat nicht registriert, kann aber als orale Reinsubstanz bezogen werden. Bei verzögertem Therapiebeginn zeigen die bisher diagnostizierten Patienten schwere Mehrfachbehinderungen.

Die Störung der Pyridoxalphosphat-abhängigen Epilepsie liegt in einem autosomal rezessiv vererbten Defekt der Pyridox(am)in-Phosphat-Oxygenase, jenem Enzym, wel-

ches Pyridox(am)in-Phosphat in das aktive Vitamer Pyridoxalphosphat umwandelt. Dadurch kommt es zur Fehlfunktion zahlreicher Vitamin-B₆-abhängiger Enzyme, unter anderem auch der aromatischen As Decarboxylase (AADC). In der Analyse der Neurotransmitter im Liquor findet sich daher vor Therapiebeginn eine diagnostische Erniedrigung sowohl der Hydroxyindolessigsäure (HIAA/Serotoninabbau) als auch der Homovanillinmandelsäure (HVA/Dopaminabbau) bei gleichzeitig erhöhtem Vanillaktat im Urin (L-Dopa-Akkumulation). Eine Pränataldiagnostik ist durch molekulargenetische Analyse des Pyridox(am)in-Phosphat-Oxygenasegens möglich.

Folinsäure-abhängige Anfälle

Die Folinsäure-abhängige Epilepsie wurde 1995 erstbeschrieben, der zugrundeliegende Defekt ist bis dato unbekannt. Die Kinder zeigen Anfälle innerhalb der ersten Lebensstage (keine genauere Anfallssemiotik beschrieben), einige mit therapieresistentem *Status epilepticus*. Im MRI findet sich eine progrediente Hirnatrophie sowie eine frontale und parietale Signalanhebung der weißen Substanz in T2-Wichtung.

Verschiedenste Stoffwechseluntersuchungen, inklusive Bestimmung von Homozystein im Plasma, sind unauffällig. Im Liquor findet sich bei dieser Störung vor Gabe von Folinsäure eine unspezifische Erhöhung sämtlicher Aminosäuren (Aminorrhachie) sowie in der Analyse der Neurotransmitter ein noch nicht näher identifizierter, jedoch konstant nachweisbarer, diagnostischer Metabolit. Diagnostisch verwertbar ist auch die meist dramatische Besserung durch orale Gabe von Folinsäure 2–5 mg/kg/d. Anfallsrezidive zeigen meist ein gutes Ansprechen auf eine Dosissteigerung. Aufgrund des unbekanntes Stoffwechseldefektes ist eine pränatale Diagnostik dzt. leider noch nicht möglich.

Molybdän-Kofaktormangel

Molybdän ist ein Metall, welches im Körper in einen aktiven Protein-Molybdän-Komplex eingebaut wird, um im Abbau der schwefelhaltigen Aminosäure Zystein als Kofaktor der Sulfitoxidase, der Xanthin-Dehydrogenase und der Aldehyd-Oxidase zu fungieren. Das klinische Bild der Erkrankung ist, wie man aus Beobachtung von Fällen mit isoliertem Sulfitoxidasemangel weiß, lediglich auf den Ausfall der Kofaktorfunktion an diesem Enzymschritt zurückzuführen. Es wird ein Subtyp A mit mangelnder Bildung des Precursors Z von einem selteneren Subtyp B mit mangelnder Bildung des Aktivatorproteins unterschieden. Durch Akkumulation von Schwefel kommt es zur toxischen Schädigung von Neuronen und Myelinscheiden.

Patienten mit Molybdän-Kofaktormangel zeigen einen neonatalen Anfallsbeginn mit therapieresistenten, tonisch-klonischen Anfällen und hoher Statusneigung. Aufgrund der Marklagerschädigung zeigt sich eine früh auftretende hypotone Zerebralparese, bei Erleben des zweiten Lebensjahres kommt es häufig zu Linsenluxationen. Das EEG

zeigt multifokale SW-Aktivität oder auch Burst-Suppression-Muster.

Beim Molybdän-Kofaktormangel ist das MRI für den erfahrenen Neuroradiologen diagnostisch und zeigt einen stadienhaften Verlauf mit anfänglich diffus-toxischem Hirnödem, später zystischer, subkortikaler Marklagerdegeneration sowie globaler Hirnatrophie.

Eine erste Verdachtsdiagnose kann durch erniedrigte Harnsäurewerte im Plasma gestellt werden, der Sulfittest im frischen Harn ist positiv, ebenso der Nachweis von Xanthin und Hypoxanthin. Die Diagnose wird enzymatisch in Fibroblasten bestätigt. Eine kausale Therapie ist derzeit nicht verfügbar, im Tierversuch ist die Substitution eines biosynthetisch hergestellten Precursors Z in Erprobung. Eine pränatale Diagnostik ist durch Enzymdiagnostik in Chorionzotten möglich.

Energiestoffwechselstörungen

Im Säuglingsalter benötigt das Gehirn etwa 70 % der Gesamtenergie, wobei wiederum ein Großteil der damit aufrechterhaltenen Mechanismen und Stoffwechselvorgänge der Erregungskontrolle dienen. Im Bereich der Energiestoffwechselstörungen gehören die Mitochondriopathien zu den bereits länger bekannten Erkrankungen, welche sich mit einer Epilepsie manifestieren können. 1991 wurde von De Vivo ein Defekt im zerebralen Glukosetransport, dem sogenannten GLUT-1-Transporter beschrieben. 1994 folgte durch Frau Stöckler-Ipsiroglu die Erstbeschreibung eines Defektes in der Kreatinsynthese. Der Anfallsbeginn liegt bei angeborenen Energiestoffwechselstörungen üblicherweise in der späteren Säuglingszeit. Die beiden letztgenannten Störungen sind durch kausale Therapie deutlich zu bessern.

Mitochondriopathien

Mitochondriopathien stellen Defekte in der gemeinsamen Endstrecke unseres Energiestoffwechsels, der ATP-Synthese, dar. Von den umschriebenen Krankheitsbildern, den sogenannten mitochondrialen Syndromen, sind mit dem Leitsymptom Epilepsie vor allem das Alpers-Syndrom (Hepatozerebrale Degeneration), das MERRF- (Myoclonus Epilepsy with Ragged Red Fibers) sowie das MELAS- (Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis and Stroke like episodes) Syndrom zu nennen.

Auch bei Defekten der mitochondrialen Atmungskette können Anfälle das Leitsymptom darstellen.

Während sich das MERRF- und MELAS-Syndrom typischerweise erst ab der 2.–3. Lebensdekade manifestieren, ist das Alpers-Syndrom eine akut einsetzende Epilepsie des Kleinkindes mit myoklonischen und tonisch-klonischen Anfällen, Therapieresistenz und hoher Statusneigung. Häufig findet sich eine vorbestehende, milde, globale Entwicklungsverzögerung. Die Hepatopathie kann initial oder erst im Verlauf der Erkrankung auftreten. Bei Atmungskettendefekten ist das klinische Bild uneinheitlich, ebenso Anfallsbeginn sowie Anfallsform, auch weitere Organbe-

teilungen (z. B. Kardiomyopathie, Hepatopathie) sind möglich.

In der Abklärung von Mitochondriopathien kann das MRI wegweisende Befunde liefern. Beim Alpers-Syndrom kommt es typischerweise zu einer progredienten Hirnatrophie, beim MELAS-Syndrom zu rezidivierenden, zumeist subkortikalen Infarkten. Auch symmetrische Basalganglienveränderungen sind häufig Ausdruck mitochondrialer Erkrankungen. Die zerebrale *In-vivo*-MRS kann durch den Nachweis erhöhter Laktatpeaks ebenfalls (wenn auch *per se* unspezifische) Hinweise liefern. Erhöhte Laktatpeaks finden sich auch nach zerebralen Anfällen oder bei neurodegenerativen Leukodystrophien (z. B. M. Krabbe).

Die Abklärung von mitochondrialen Defekten stellt häufig eine diagnostische Herausforderung dar. Das Plasmalaktat muß nicht konstant erhöht sein, umgekehrt kann ein erhöhter Wert auch durch venöse Stauung „produziert“ werden. Das Liquorlaktat hat hier einen wesentlich höheren Stellenwert und ist lt. Literatur in ca. 90 % aller Mitochondriopathien mit zerebraler Beteiligung erhöht. Bei Patienten mit Alpers-Syndrom findet sich zudem häufig ein erhöhtes Liquoreiweiß. Der Nachweis von „ragged red fibers“ in Gomori-Trichrom-gefärbtem Muskelgewebe ist spezifisch für Mitochondriopathien, läßt aber keine weitere Zuordnung innerhalb dieser Gruppe zu. Bei Verdacht auf Atmungskettendefekte sind eine Funktionsdiagnostik sowie eine Enzymanalyse in Muskelgewebe erforderlich. Bei mitochondrialen Syndromen (z. B. MERRF, MELAS) erfolgen die Analyse der mitochondrialen DNA und der Nachweis entsprechender Deletionen oder Mutationen. Beim Alpers-Syndrom wird die Diagnose durch eine molekulargenetische Analyse des POLG1-Gens gestellt, einem nukleär kodierten Gen, welches die Polymerase der mitochondrialen DNA reguliert. Der Erbgang ist bei Defekten der mitochondrialen DNA maternal, bei nukleär kodierten Defekten (z. B. Alpers-Syndrom) autosomal rezessiv. Eine pränatale Diagnostik ist bei Nachweis der Mutationen beim Indexpatienten (bei Atmungskettendefekten nur ausnahmsweise) möglich.

Derzeit ist für keine der genannten Erkrankungen eine kausale Therapie verfügbar. Therapieansätze basieren auf der Rationale der Kofaktorsubstitution (Vitamincocktails), Gabe von Antioxidantien und von L-Karnitin – der Therapieerfolg muß klinisch und individuell evaluiert werden. In dieser Patientengruppe ist besonders auf die hohe Valproattoxizität, einige mit letalem Verlauf, zu achten.

Glukosetransporterdefekt Typ 1 (GLUT-1-Defekt)

Patienten mit Glukosetransportstörung sind in der Neonatalperiode zumeist unauffällig und zeigen ab dem 5.–6. Lebensmonat anfangs abortive Anfälle mit fokalen Spitzen. In der Kleinkindperiode kommt es, parallel zum Fortschreiten der Myelinisierung, zu generalisierten, myoklonischen Anfallsmustern, atypischen Absencen und auch generalisierten, tonisch-klonischen Anfällen. Typisch sind zudem iktal sakkadenartige Augenbewegungen. Im EEG

zeigt sich ab dem Kleinkindalter eine generalisierte, manchmal auch rhythmische 3 c/s SW-Aktivität. Interiktal findet sich häufig auch eine unauffällige Grundaktivität ohne Zeichen erhöhter zerebraler Erregbarkeit. Bei gezielter Fragestellung sollte ein präprandiales EEG in der morgendlichen Nüchternperiode durchgeführt werden. Manche Patienten zeigen eine präprandiale Anfallshäufung (Anamnese!) sowie zusätzlich episodische Störungen mit Ataxie, verwaschener Sprache und psychomotorischer Verlangsamung. Alle Patienten zeigen eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Entwicklungsretardierung, bei 70 % besteht ab dem 1. Lebensjahr eine erworbene Mikrozephalie.

Die Diagnose wird durch eine erniedrigte Liquor-/Blutzucker- (BZ-)Ratio gestellt, ist also an die Durchführung einer Lumbalpunktion gebunden. Die Ratio von Liquorzucker/BZ, im Nüchternzustand abgenommen, liegt bei Patienten mit GLUT-1-Defekt < 0,4 (normal 0,6). Die Ursache liegt in einer angeborenen Störung des zerebralen Glukosetransporters, dessen Kapazität auf ca. 50 % der Norm reduziert ist. Da derselbe GLUT-1-Transporter auch in Erythrozyten exprimiert ist, kann die Diagnose durch Studien der Glukoseaufnahme in Erythrozyten erhärtet und molekulargenetisch bestätigt werden. In der Regel handelt es sich um Neumutationen mit Haploinsuffizienz, in Göttingen ist jedoch eine Familie mit dominantem Erbgang einer milden „missense“-Mutation bekannt.

Patienten mit GLUT-1-Mangel zeigen ein sehr gutes Ansprechen auf eine ketogene Diät, da hier das Angebot einer alternativen Energiequelle eine kausale Maßnahme darstellt. Ein früher Therapiebeginn ist zur Vermeidung irreversibler Schäden wesentlich. Unbeantwortet ist derzeit die Frage nach der Dauer dieser Diät Empfehlung, da der Glukosebedarf des Gehirns jenseits des 10. LJ. deutlich abnimmt und die ketogene Diät mit potentiellen Nebenwirkungen (Hyperlipidämie, Nierensteine etc.) behaftet ist. Phenobarbital ist bei Patienten mit GLUT-1-Mangel kontraindiziert, da es den zerebralen Glukosetransport hemmt.

Kreatinsynthese- und Transporterdefekt

1994 wurde ein erster Defekt in der Kreatinsynthese auf Stufe der Guanidinoazetat-Methyltransferase (GAMT) beschrieben. Es folgte die Beschreibung des Defektes der Arginin-Glyzin-Amidino-transferase (AGAT) sowie, 2002, der zerebrale Kreatintransporterdefekt (CRTR). Bei allen drei Defekten kommt es zu einer zerebralen Kreatindepletion und damit zu einem verminderten ATP-Pool im Gehirn mit Epilepsie, zu autistischem Verhalten und expressiver Sprachstörung. Lediglich bei der GAMT-Defizienz steht eine therapieresistente Epilepsie mit myoklonischen Anfällen und multifokaler SW-Aktivität im Vordergrund. Nach kurzer Symptomfreiheit kommt es ab dem 3.–5. Lebensmonat zum Auftreten von zumeist myoklonischen Anfällen. Im EEG zeigen sich mittelschwere Allgemeinveränderungen sowie eine multifokale SW-Aktivität. Zusätzlich kann eine Muskelhypotonie sowie eine dystone Bewegungsstörung vorliegen.

Im MRI sind bei der GAMT-Defizienz fakultativ symmetrische Basalganglienveränderungen vorhanden, bei AGAT-Defizienz und CRTR-Mangel ist das zerebrale MRI zumeist unauffällig. In der Spektroskopie fällt bei allen drei Defekten das Fehlen des Kreatinpeaks in allen Hirnregionen, betont jedoch in den Basalganglien und im Kortex auf.

Die Diagnose wird durch Messung von Guanidinoazetat in Harn oder Plasma (bei AGAT-Defizienz erniedrigt, bei GAMT-Defizienz erhöht) sowie Bestimmung der Kreatin/Kreatinin-Ratio im Harn (bei CRTR-Mangel erhöht) gestellt.

Der AGAT- und der GAMT-Mangel sind durch orale Gabe von 400 mg/kg/d Kreatinmonohydrat deutlich zu bessern. Beim GAMT-Mangel wird zur Senkung des neurotoxischen Guanidinoazetats zusätzlich eine milde Eiweißrestriktion sowie die Gabe von Ornithin, 800 mg/kg/d, und Natriumbenzoat (eliminiert Glyzin), 100 mg/kg/d, empfohlen. Mittels Spektroskopie läßt sich, parallel zur klinischen Besserung, über Monate ein deutlicher Anstieg der intrazerebralen Kreatinkonzentration belegen.

Für den Kreatintransporterdefekt ist dzt. keine kausale Therapie verfügbar.

Bei AGAT- und GAMT-Defizienz ist der Erbgang autosomal rezessiv, wohingegen der CRTR-Mangel X-rezessiv vererbt wird und bei Überträgerinnen milde Symptome, wie Lernschwächen und Minderbegabung, beschrieben sind.

Lysosomale Störungen

Lysosomen sind Zellorganellen mit der Aufgabe des Recyclings oder des Abbaus verschiedenster Stoffwechselprodukte. Derzeit sind über 40 verschiedene lysosomale Enzyme bekannt. Die kumulative Inzidenz lysosomaler Störungen liegt bei ca. 1:7000. Das klinische Bild lysosomaler Speichererkrankungen wird von der Funktion des defekten Enzyms, vom Substratumsatz und den daraus folgenden Organmanifestationen bestimmen. Neben Erkrankungen der weißen Hirnsubstanz (genetische Leukodystrophien) existieren lysosomale Speicherkrankheiten, welche vorwiegend die graue Substanz betreffen (G_{M1} - und G_{M2} -Gangliosidose, Sialidose Typ I/Cherry-red-spot-Myoklonusepilepsie). Nach den biochemischen und molekular-genetischen Erkenntnissen der letzten Jahre ist auch die neuronale Zeroidlipofuszinose (NCL) zu den lysosomalen Erkrankungen zu zählen, da hier (zumindest bei der spätinfantilen sowie bei der juvenilen NCL) der intralysosomale Abbau mitochondrialer Bausteine gestört ist.

Neuronale Zeroidlipofuszinose

Der Name wurde, lange vor Klärung der biochemischen Mechanismen, durch die Detektion der intralysosomalen Speicherung von autofluoreszierendem Zeroid sowie Lipofuszin geprägt. Anhand des Alters bei Symptombeginn, von klinischer Symptomatik, neurophysiologischen Auffälligkeiten und pathologisch-morphologischen Befunden können vier Formen der NCL unterschieden werden. Die kumulative Inzidenz der NCL liegt um 1:12.000. Während

in früheren Zeiten dem ultrastrukturellen Nachweis von Speichermaterial in Hautzellen oder Lymphozyten große Bedeutung zukam, wird die Elektronenmikroskopie heute in erster Linie in der Zuordnung varianter Verlaufsformen genutzt.

Die frühinfantile Verlaufsform INCL/NCL 1 ist eine außerhalb Finnlands (lokale Inzidenz 1:20.000) seltene Verlaufsform. Patienten zeigen bereits im zweiten Lebenshalbjahr eine Entwicklungsverzögerung und ab dem 12.–18. Lebensmonat myoklonische Anfälle, begleitet von raschem Verlust erworbener Fähigkeiten, Visusverlust und hypotoner Zerebralparese. Bei der spätinfantilen Form LINCL/NCL 2 kommt es ab dem 2.–4. Lebensjahr zum Auftreten tonisch-klonischer, astatischer sowie myoklonischer Anfälle, welche bald von emotional und bewegungsinduzierten Myoklonien, Ataxie sowie mentalem Abbau begleitet werden. Der Visusverlust tritt bei der LINCL erst im späteren Verlauf zumeist um das 6. Lebensjahr auf. Der juvenilen Verlaufsform JNCL/NCL 3 werden ca. 50 % aller NCL zugeordnet. Hier kommt es ab dem 5.–10. Lebensjahr zu Visusproblemen, vor allem Nachtblindheit, langsamem intellektuellem Abbau mit autistischen oder psychotischen Zügen, verwaschener Sprache und extrapyramidalen Bewegungsstörungen. Nur selten stehen generalisiert tonisch-klonische Anfälle am Beginn der Erkrankung, sie treten vielmehr erst Jahre nach Symptombeginn hinzu und sind meist durch konventionelle Antikonvulsiva beherrschbar. Bei der JNCL sind lymphozytäre Speichervakuolen im peripheren Blutausschlag ein einfaches diagnostisches Hilfsmittel. Die adulte ANCL/NCL 4 ist eine noch nicht exakt zugeordnete Entität mit Symptombeginn in der 3.–4. Lebensdekade. Neben epileptischen Anfällen kommt es zur Ausbildung von Demenz, Ataxie sowie extrapyramidalen Bewegungsstörungen. Typischerweise fehlen bei der adulten NCL visuelle Symptome. Zusätzlich zu den beschriebenen „klassischen“ Verläufen der NCL gibt es variante Formen (z. B. Finnish variant LINCL/NCL 5; Indian variant EJNCL/NCL 6; Turkish variant LINCL/NCL 7; Northern epilepsy/NCL 8), welche häufig geographisch oder ethnisch begrenzt auftreten.

Das EEG zeigt bei allen Formen der NCL eine der Geschwindigkeit der Hirnatrophie parallele Amplitudendepression. Nur bei der LINCL liefert die niedrig-frequente Photostimulation mit 1–2 Hz/s wichtige diagnostische Hinweise und provoziert typische, okzipitale, hochamplitudige Spikes. Bei der JNCL können dem Auftreten klinischer, epileptischer Anfälle diffuse Allgemeinveränderungen mit Bursts langsamer Wellen oder auch Spikes vorangehen. Bei der adulten NCL bestehen variable EEG-Auffälligkeiten, häufig mit Photosensitivität.

In der Diagnostik der NCL haben die ophthalmologische Untersuchung und vor allem das Elektoretinogramm besondere Bedeutung. Während die Fundoskopie variable Befunde einer *Retinitis pigmentosa*, Optikusatrophie oder enggestellte Blutgefäße zeigen kann, ist das Elektoretinogramm auch bei unauffälliger Fundoskopie früh patholo-

gisch bis hin zur völligen Auslöschung im fortgeschrittenen Krankheitsstadium. Bei der adulten Form ist die ophthalmologische Untersuchung inklusive Retinogramm jedoch stets normal.

Das MRT kann initial nur unspezifische Veränderungen mit einer Signalalteration des periventrikulären Marklagers zeigen (INCL); später kommt es bei allen Formen, parallel zur Geschwindigkeit der Neurodegeneration, zu einer ausgeprägten Hirnatrophie.

Die Klärung der den verschiedenen Formen der NCL zugrundeliegenden Defekte gelang durch das Phänomen der „reverse genetic“ (Tab. 3). Entgegen der früheren Annahme, daß es sich bei dem Speichermaterial der NCL um Lipopigmente handelt, besteht dieses in erster Linie aus Proteinen. Bei der INCL enthält es Sphingolipidaktivatorprotein, welches durch Abspaltung von Fettsäuren Enzyme (Hydratasen) im Abbau von Sphingolipiden aktiviert. Bei der INCL und JNCL ist es Material der Subunit C des Komplexes IV der Atmungskette. Dieser Erkenntnis folgte die Identifikation der Genloci aufgrund von Linkageanalysen sowie die Identifikation des jeweiligen Genproduktes. Schon lange war bekannt, daß Speichermaterial in Leukozyten von Patienten mit verschiedenen Formen der NCL unterschiedliche Einschlüßkörper bildet – die „granular osmiophilic deposits“ (GRODS) bei der INCL, die „curvilinear bodies“ bei der LINCL und die Fingerprintbodies bei der JNCL. Bei der adulten NCL findet man hingegen keine Einschlüßkörper in Leukozyten. Diese morphologische Diagnostik ist vor allem für die molekulargenetische Zuordnung von varianten Formen der NCL wichtig. So können juvenile Varianten der NCL in Nordschottland mit GRODS in Lymphozyten auf Mutationen im INCL-Gen zurückgeführt werden. Die Lymphozyten-Morphologie ist also eng mit dem Genotyp verknüpft.

Bei Verdacht auf INCL sowie LINCL erfolgt eine enzymatische Diagnostik in Leukozyten, bei der JNCL, in Unkenntnis des zugrundeliegenden Enzymdefektes, primär eine molekulargenetische Analyse. Lediglich bei der adulten Form, sowie bei NCL 6 (Indian variant) und NCL 7 (Turkish variant) ist dzt. keine biochemische oder molekulargenetische Verifizierung möglich.

Dzt. existiert für die NCL keine kausale Therapie. Geplant ist ein kontrollierter Tierversuch mit Flupirtin, einem

Apoptosehemmer, welcher bei rheumatischen Erkrankungen wirksam ist.

Der Erbgang ist bei allen Formen der NCL autosomal rezessiv, für die INCL, LINCL sowie JNCL und ihre molekulargenetisch zugeordneten Varianten (NCL 5, NCL 8) ist eine pränatale Diagnostik in Chorionzotten auf molekulargenetischer Basis möglich.

Sialidose Typ I (Cherry-red-spot-Myoklonusepilepsie)

Die meisten Fälle mit Sialidose Typ I wurden bisher in Italien beschrieben. Patienten zeigen ab Ende der ersten oder Anfang der zweiten Lebensdekade einen raschen Visusverlust und Polymyoklonus. Dabei führen irreguläre Myoklonien, ausgelöst durch Bewegung, sensorische oder emotionale Stimuli rasch zu einem schweren motorischen Handicap. Zusätzlich bestehen generalisierte, tonisch-klonische Anfälle, begleitet von mentalem Abbau.

Das MRI zeigt eine progrediente supra- und infratentorielle Hirnatrophie. Der „cherry red spot“ (er entsteht durch retinale Degeneration und Durchscheinen der Aderhaut) ist ein wegweisendes Zeichen lysosomaler Speichererkrankungen und bei der Sialidose Typ I in Zusammenschau mit dem klinischen Bild diagnostisch. Biochemisch kann die Diagnose durch erhöhte Ausscheidung sialinsäurehaltiger Oligosaccharide in der Dünnschichtchromatographie untermauert werden.

Zugrunde liegt ein autosomal rezessiv vererbter Defekt der α -Neuraminidase. Eine kausale Therapie ist dzt. nicht verfügbar. Eine Pränataldiagnostik ist sowohl biochemisch als auch molekulargenetisch möglich.

G_{M2}-Gangliosidose (Tay-Sachs)

Die G_{M2}-Gangliosidose zeigt eine erhöhte Inzidenz unter Ashkenazi-Juden (1:3900), ist jedoch weltweit mit einer Inzidenz von ca. 1:112.000 verbreitet.

Der Krankheitsbeginn fällt in das erste Lebensjahr und ist von einer uncharakteristischen Entwicklungsverzögerung geprägt. Ein frühes, suggestives Zeichen ist ein nicht erschöpfbarer, akustischer Myoklonus. Die Kinder erlernen zumeist freies Sitzen, danach kommt es zum Entwicklungsstillstand und progressivem Visusverlust. Ab dem 2. Lebensjahr entwickeln sich ein progredienter Makrozephalus sowie eine therapieresistente Epilepsie mit myo-

Tabelle 3: Biochemische, morphologische und molekulargenetische Charakterisierung der NCL

NCL-Typ	Enzymdefekt	Morphologie/Lymphozyten	Chromosom
NCL 1	Palmitoylproteinthioesterase PPT	Granular osmiophilic deposits (GRODS)	1p32
Juvenile NCL-Variante	Palmitoylproteinthioesterase PPT	GRODS	1p32
NCL 2	Pepstatinpeptidase	Curvilinear bodies	11p15
NCL 3	CLN-3-Protein	Fingerprint profiles	16p12
NCL 4	?	keine	?
NCL 5 Finnish variant	CLN-5-Protein	Avakuoläre Fingerprints	13q31-32
NCL 6 Indian variant	?	Avakuoläre Fingerprints	15q21-23
NCL 7 Turkish variant	?	Avakuoläre Fingerprints	?
NCL 8 Northern epilepsy	CLN-8-Protein	keine	8

klonischen oder generalisierten, tonisch-klonischen Anfällen. Im EEG zeigen sich diffuse Allgemeinveränderungen mit paroxysmaler Verlangsamung, multifokaler Spike-Wave-Aktivität oder auch Hypsarrhythmie.

Ein „cherry red spot“ ist bei 50 % der Patienten zu Symptombeginn im 4.–5. Lebensmonat, ab dem 9. Lebensmonat bei 90 % der Patienten vorhanden. Das MRI zeigt aufgrund der Speicherung von Oligosacchariden eine Megalenzephalie mit Signalalteration der grauen, aber auch weißen Hirnsubstanz.

Für die G_{M2} -Gangliosidose existiert kein relevantes Screeningverfahren, die Diagnose beruht auf dem Nachweis einer erniedrigten Aktivität der β -Hexosaminidase A in Leukozyten oder Fibroblasten bei normaler Aktivität der Hexosaminidase B.

Derzeit ist keine kausale Therapie verfügbar. Bei weiteren Schwangerschaften ist eine Pränataldiagnostik aus Chorionzotten enzymatisch sowie molekulargenetisch möglich.

Neurotransmitterdefekte

Defekte in der Synthese oder im Abbau von Neurotransmittern (5-Hydroxytryptophan, L-Dopa) manifestieren sich häufig mit dystonen Bewegungsstörungen oder in Kombination mit okulogyren Krisen. Neurotransmitterdefekte mit einer Epilepsie als Leitsymptom finden sich hingegen im Stoffwechsel der Gamma-Aminobuttersäure (GABA), dem wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter. Beide bisher bekannten Defekte liegen im GABA-Abbau, auf Stufe der GABA-Transaminase sowie auf Stufe der Sukzinat-Semialdehyd-Dehydrogenase.

GABA-Transaminasemangel und Sukzinat-Semialdehyd-Dehydrogenase- (SSD-)Mangel

Für den GABA-Transaminasemangel sind bisher nur einzelne Fälle mit neonatalem Auftreten generalisierter Anfälle, Riesenwuchs und leukodystrophischen Veränderungen beschrieben. Für den SSD-Mangel sind hingegen bereits über 200 Patienten bekannt, wobei lediglich in 30–70 % eine Epilepsie beschrieben wurde. Im Vordergrund stehen hier eine nichtprogrediente Ataxie, psychomotorische Retardierung sowie muskuläre Hypotonie.

Die Diagnose wird beim SSD-Mangel durch Analyse der organischen Säuren im Urin gestellt. Im Liquor findet sich bei beiden Defekten eine pathologisch erhöhte Konzentration der GABA. Unter Gabe von Vigabatrin (einem Antagonisten der GABA-Transaminase) ist die GABA-Konzentration artifiziell erhöht und daher diagnostisch nicht verwertbar. Beim GABA-Transaminasemangel findet sich zusätzlich Homokarnosin, beim SSD-Mangel 4-Hydroxybutyrat als pathologischer Begleitmetabolit im Liquor. Enzymatisch kann der GABA-Transaminasemangel in Lymphoblasten und Leberzellen, der SSD-Mangel in Lymphozyten oder Fibroblasten bestätigt werden.

Ein therapeutischer Ansatz besteht lediglich beim SSD-Mangel durch „metabolischen Einsatz“ von Vigabatrin zur

„Vorverlagerung des Enzymdefektes“ und dadurch erniedrigtem Anstau des toxischen Sukzinat-Semialdehyds.

Für beide Erkrankungen ist eine Pränataldiagnostik verfügbar.

Purinstoffwechselstörungen

Purine sind Bausteine menschlicher DNA-, RNA- und ATP-Synthese. Ihr Abbauprodukt ist die Harnsäure. Aufgrund der Expression des Purinsynthese- sowie -abbauweges in allen Körperzellen kann bei Defekten des Purinstoffwechsels jedes Organsystem betroffen sein. Häufig besteht eine Kombination aus einer Beteiligung des Immunsystems, Nierenproblemen und ZNS-Symptomen. Lediglich beim Adenylosukzinatylasemangel ist die Symptomatik auf das ZNS beschränkt.

Adenylosukzinatylase- (ASA-)Mangel

Höchstwahrscheinlich handelt es sich beim ASA-Mangel um eine stark unterdiagnostizierte Erkrankung.

Neben einer schweren, frühkindlichen epileptischen Enzephalopathie mit fehlender Myelinisierung sind mildere Phänotypen mit Autismus, psychomotorischer Retardierung und Anfällen bekannt. Im MRI findet sich bei milderen Formen eine Hypoplasie des Kleinhirnwurmes.

Durch den autosomal rezessiv vererbten Enzymdefekt der Adenylosukzinatylase kommt es zur Akkumulation von Sukzinyladenosen in Plasma, Urin und Liquor. Der Nachweis dieses Metaboliten mittels Dünnschichtchromatographie scheint aufgrund der Möglichkeit falsch negativer Ergebnisse durch die Messung von Sukzinylpurinen im Liquor abgelöst zu werden.

Eine kausale Therapie ist nicht verfügbar. Eine Pränataldiagnostik ist enzymatisch sowie auch molekulargenetisch möglich.

CDG-Syndrome („congenital disorders of glycosylation“)

Hierbei handelt es sich um eine rasch wachsende Gruppe angeborener Stoffwechseldefekte im komplexen Vorgang der Glykosylierung zahlreicher Proteine. Die zuständigen Enzyme sind teilweise im endoplasmatischen Retikulum, im Zytoplasma, aber auch im Golgi-Apparat der Zelle lokalisiert. Die Glykosylierung umfaßt nach derzeitiger Einschätzung etwa 60 verschiedene Enzyme, welche in den Aufbau bzw. die Reduktion der „Zuckerantennen“ zahlreicher Glykoproteine involviert sind. 2004 waren 20 angeborene Enzymdefekte in diesem Produktionsweg beschrieben. Die Glykosylierung von Proteinen bestimmt deren Transportweg sowie die Bindung an spezifische Rezeptoren. Dementsprechend können bei CDG-Syndromen sehr unterschiedliche Organmanifestationen, häufig in Form einer Multisystemerkrankung mit dysomorphen Stigmata, vorliegen.

Bei den jüngst beschriebenen CDG-Syndromen Typ Ii, Ij und Ik steht eine epileptische Enzephalopathie im Vordergrund der Erkrankung. Patienten zeigen variable faciale Dysmorphiezeichen sowie ab dem 2.–4. Lebensmonat ein

West-Syndrom mit Hypsarrhythmie und Therapieresistenz.

Für sämtliche CDG-Syndrome gilt die Transferrinelektrophorese als geeigneter Suchtest, wobei je nach Präsenz von Asialo-, Monosialo-, Disialo- oder Trisialotransferrin ein pathologisches Typ-I- oder Typ-II-Muster unterschieden werden kann. Die Diagnose für den jeweiligen Defekt wird enzymatisch in Leukozyten oder Fibroblasten bestätigt.

Derzeit existiert für die CDG-Syndrome mit zerebraler Beteiligung keine kausale Therapie, eine Pränataldiagnostik ist bei weiteren Schwangerschaften enzymatisch oder auch molekulargenetisch möglich.

Zusammenfassung

Metabolische Epilepsien können sich von der Neonatalperiode bis in das junge Erwachsenenalter manifestieren. Bei unklarer Ätiologie, bei Progredienz oder Therapieresistenz sollte eine möglichst gezielte metabolische Abklärung erfolgen. Dies erfordert, sofern möglich, eine Eingrenzung anhand klinischer und paraklinischer Befunde, sowie die Wahl geeigneter biochemischer Screeningverfahren bzw. enzymatischer oder molekulargenetischer Nachweismethoden. In Anbetracht des zumeist autosomal rezessiven Erbganges ist die Familienanamnese häufig leer oder lediglich auf Geschwisterebene informativ. Für zahlreiche metabolische Epilepsien (Kofaktorstörungen, Energiestoffwechselstörungen) ist eine kausale Therapie verfügbar. Die Prognose hängt hier wesentlich von einer frühen Diagnosestellung und Vermeidung irreversibler, neuronaler Schäden ab. Da es sich bei metabolischen Epilepsien um genetische Erkrankungen handelt, ist eine exakte und enzymatisch oder molekulargenetisch gesicherte Diagnose für die Einschätzung des Wiederholungsrisikos und die Durchführung einer Pränataldiagnostik bei weiteren Schwangerschaften unerlässlich.

Weiterführende Literatur:

- Baxter P. Pyridoxine-dependent and pyridoxine-responsive seizures. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 416–20.
- Clayton PT, Surtees RA, DeVile C, Hyland K, Heales SJ. Neonatal epileptic encephalopathy. *Lancet* 2003; 361: 1614.
- DeVivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RL, Ronen GM, Behmand RA, Harik SI. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med* 1991; 325: 703–9.
- Goebel HH. The new nosography of the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Ann Pathol* 2000; 20: 479–91.
- Hyland K, Arnold LA. Value of lumbar puncture in the diagnosis of genetic metabolic encephalopathies. *J Child Neurol* 1999; 14 (Suppl 1): S9–S15.
- Hyland K, Buist NR, Powell BR, Hoffman GF, Rateig D, McGrath J, Acworth IN. Folinic acid responsive seizures: a new syndrome? *J Inher Metab Dis* 1995; 18: 177–81.
- Hyland K. Inborn errors of metabolism in infantile epilepsies (Abstract). *Neuropediatrics* 2005; 36: 57–60.
- Jaeken K, Carchon H. Congenital disorders of glycosylation: a booming chapter of pediatrics. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 434–9.
- Johnson JL, Duran R. Molybdenum cofactor and isolated sulfite oxidase deficiency. In: Scriver, Beaudet, Sly, Valle (eds). *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. Mc Graw Hill, New York, NY, 2001; 3163–77.
- De Koning TJ, Poll-The BT, Jaeken J. Continuing education in neurometabolic disorders-serine deficiency disorders. *Neuropediatrics* 1999; 30: 1–4.
- Kohler M, Assmann B, Brautigam C, Storm W, Marie S, Vincent MF, Van den Berghe G, Simmonds HA, Hoffmann GF. Adenylosuccinase deficiency: possibly underdiagnosed encephalopathy with variable clinical features. *Eur J Paediatr Neurol* 1999; 3: 3–6.
- Leary L, Wang D, Nordli D, Engelstad K, De Vivo D. Seizure characterisation and electroencephalographic features in Glut-1-Deficiency Syndrome. *Epilepsia* 2003; 44: 701–7.
- Plecko B, Stöckler-Ipsiroglu S, Erwa W, Paschke E, Struys E, Jakobs C. Elevated pipercolic acid in plasma and CSF of two patients with pyridoxine dependent epilepsy. *Ann Neurol* 2000; 48: 121–5.
- Plecko B. Treatable metabolic epileptic encephalopathies. In: *Brain metabolism revisited-concepts and treatment*. Focus on Neuropediatrics, Symposia proceeding 2004. SPS Publications.
- Plecko B, Hikel C, Korenke G, Schmitt B, Baumgartner M, Baumeister F, Jakobs C, Struys E, Erwa W, Stöckler-Ipsiroglu S. Pipercolic acid as a diagnostic marker of pyridoxine-dependent epilepsy. *Neuropediatrics* 2005; 36: 200–5.
- Stöckler-Ipsiroglu S. Metabolic epilepsies: impact of etiology on treatment options. *Abstr Neuropediatr* 2005; 36: 63–4.
- Stromberger C, Bodamer OA, Stöckler-Ipsiroglu S. Clinical characteristics and diagnostic clues in inborn errors of creatine metabolism. *J Inher Metab Dis* 2003; 26: 299–308.
- Tada K, Hayasaka K. Non-ketotic hyperglycaemia: clinical and biochemical aspects. *Eur J Pediatr* 1987; 146: 221–7.
- Torres OA, Miller VS, Buist NH, Hyland K. Folinic acid-responsive Neonatal Seizures. *J Child Neurol* 1999; 14: 529–32.
- Vigeveno F, Bartuli A. Infantile epileptic syndromes and metabolic etiologies. *J Child Neurol* 2002; 17 (Suppl 3): 3S9–3S14.
- Wolf N. Epilepsy in mitochondrial disorders-phenotypes (Abstract). *Neuropediatrics* 2005; 36: 61.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)