

# 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](http://www.medicalnet.at/oe.sektion-ILAE)

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

Haberlandt E, Scholl-Bürgi S, Haffner B, Baumgartner S  
Foerster S, Karall D

### **EEG-Veränderungen bei metabolischen Erkrankungen im Kindesalter**

Mitteilungen der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga  
gegen Epilepsie 2005; 5 (3), 16-22

**Homepage:**

**[www.kup.at/ilae](http://www.kup.at/ilae)**

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

## EEG-Veränderungen bei metabolischen Erkrankungen im Kindesalter

E. Haberlandt, S. Scholl-Bürgi, B. Haffner†, S. Baumgartner, S. Foerster, D. Karall  
(Innsbruck)

### Einleitung

Es gibt 11.000 gut bekannte und beschriebene angeborene Stoffwechselerkrankungen des Menschen, ungefähr 200 verlaufen mit Anfällen und Epilepsie [1]. Metabolische Erkrankungen sind nicht so selten wie angenommen (mindestens 1 auf 2500 Geburten) [2]. Bislang sind ca. 500 enzymatische Defekte bekannt, welche den Metabolismus der intrazellulären Organellen (Lysosomen, Peroxisomen und Golgi-Apparat), den Energiestoffwechsel und die Synthese sowie den Abbau von Proteinen und Lipiden betreffen. Es handelt sich also um eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen und in der Folge Patienten. Sogar innerhalb einer Gruppe mit bekanntem enzymatischem Defekt sind unterschiedlichste klinische Verläufe – abhängig von Manifestationszeitpunkt und Ausprägung – bekannt [2].

Nur ungefähr 25 % dieser genetischen Erkrankungen manifestieren sich perinatal, in 90 % muß mit einer Manifestation bis zum Beginn der Pubertät gerechnet werden [3].

Eine metabolische Erkrankung kann irreführend verschiedene kryptogene Epilepsiesyndrome nachahmen (z. B. eine Hypsarrhythmie u. a.). Die Herausforderung an den Epileptologen ist es, an das mögliche Vorliegen einer metabolischen Erkrankung zu denken, wenn im Kindesalter eine Epilepsie ohne eine erklärbare Ursache und ohne Hinweis auf einen idiopathischen Ursprung neu auftritt. Nur so kann der Patient der erforderlichen Therapie (antikonvulsiver und metabolischer Natur) zugeführt und eine Aussage über die Prognose getroffen werden.

Das zentrale Nervensystem mit seiner Entwicklung bis zur Adoleszenz ist besonders anfällig für die Entwicklung einer metabolischen Enzephalopathie, weil durch den enzymatisch bedingten Defekt erforderliche Stoffwechselbausteine fehlen und/oder toxische Metabolite bzw. pathologische Abbauprodukte akkumulieren. EEG-Veränderungen werden häufig beobachtet, eine symptomatische Epilepsie ist oftmals eine Sekundärercheinung. Stoffwechselerkrankungen können zu ausgeprägten akuten und subakuten Veränderungen des EEGs führen. Diese sind üblicherweise reversibel, wobei das Ausmaß der EEG-Veränderungen vom Typus der betroffenen neuronalen Strukturen abzuhängen scheint. Bestimmte metabolische Störungen weisen einen charakteristischen EEG-Befund auf, der auf die

zugrundeliegende Ätiologie hinweisen kann. Von EEG-Charakteristika bei metabolischen Erkrankungen unter Berücksichtigung des Manifestationsalters möchten wir, ohne den Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben, im folgenden berichten.

### A. Metabolische Erkrankungen mit Manifestation in der neonatalen Phase

In den ersten Lebensmonaten treten metabolische Erkrankungen meist verbunden mit ausgeprägter neurologischer Dysfunktion auf. Es werden für folgende Erkrankungen EEG-Veränderungen beschrieben:

#### 1. Aminosäuren- und Proteinstoffwechsel

- nichtketotische Hyperglyzinämie (NKH)
  - neonatale Manifestation: fast regelmäßig Burst-Suppression-Muster [1, 3]
  - spätere Manifestation: Hypsarrhythmie möglich [1]
  - prädominante frontale langsame Wellen [2]
  - Verbesserungen des EEG-Befundes bei Normalisierung der Stoffwechsel möglich [4]
- Phenylketonurie
  - häufig Burst-Suppression-Muster [1]
- Propionazidämie
  - im Rahmen der Entgleisung: generalisierte Enzephalopathie mit diffuser Delta-Aktivität und generalisierten oder fokalen temporalen Spitzen [3]
  - je nach Schweregrad der Entgleisungen: Störungen der Grundaktivität im Sinne von auffälliger frontotemporaler Verlangsamung und okzipitaler Slow-wave-Aktivität [1]
  - regelmäßig unspezifische Veränderungen des EEGs, wie unzureichende Ausbildung der Schlafelemente oder nicht altersentsprechende Hirnreifung [1, 3]
- Ornithin-Transkarbamylyase-Mangel (Harnstoffzyklusdefekt)
  - niedrigamplitudige asymmetrische Delta- und Theta-Aktivität [3]
  - Burst-Suppression-Muster bei anhaltender Ammoniakerrhöhung, Dauer der generalisierten Abflachungen korrelierend zu Hyperammonämie [3]
- Neonatale Citrullinämie (Harnstoffzyklusdefekt)
  - immer schwer abnorme EEG-Veränderungen mit multifokalen Spikes, Spike-waves, Sharp-waves und Verlangsamungen [4]
  - im Rahmen von Anfällen: niedrigamplitudige langsame Aktivität mit überlagerter schneller Aktivität [4]
  - im Extremfall Burst-Suppression-Muster [1]

*Korrespondenzadresse:* OA Dr. Edda Haberlandt, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: edda.haberlandt@uibk.ac.at

- unter proteinarmer Ernährung Normalisierung der EEG-Veränderungen möglich [4]
- Ahornsiruperkrankung
  - diffuse Verlangsamung und Verlust der Reaktivität auf auditorische Stimuli [1]
  - im Extremfall: Burst-Suppression-Muster [3]
  - Sägezahnmuster („comblike rhythm“, Bursts einer zentralen mu-artigen Rhythmisierung [5])
  - auffälliges Muster mit Bursts von primär monophasischer negativer 5–7-Hz-Aktivität in der zentralen und parasagittalen Region [3, 6]

## 2. Kofaktorabhängige Epilepsien (Neurotransmission)

- Pyridoxin-abhängige Epilepsie
  - sehr häufig Burst-Suppression-Muster [1–3]
  - hochamplitudige rhythmische Delta-Aktivität bei Fehlen der Schlafelemente [2]
  - fokale oder multifokale Spitzen und paroxysmale Sharp-slow-wave-Komplexe [3]
  - fokale Entladungen mit einem temporalen und frontozentralen Maximum [2]
  - intravenöse Gabe von Pyridoxin normalisiert das EEG nach wenigen Stunden und bestätigt die Diagnose [1–3]
- Molybdän-Kofaktormangel (Sulfitoxidase-mangel)
  - häufig Burst-Suppression-Muster [1, 3]
  - multifokale Paroxysmen [1, 3]

## 3. Peroxisomale Erkrankungen

- Zellweger-Syndrom
  - multifokale Spitzen [3] mit möglicher frontaler Betonung [1]
  - selten Hypsarrhythmie [1, 3]
- neonatale Adrenoleukodystrophie
  - kein charakteristisches Bild; mögliche hochamplitudige Verlangsamungen, polymorphe Delta-Aktivität oder multifokale Entladungen [1]
  - selten Burst-Suppression-Muster oder Hypsarrhythmie [1, 3]

## 4. Energiestoffwechsel

- Pyruvatdehydrogenasemangel
  - schwere Abnormalitäten inklusive multifokale Slow-spike- und -wave-Entladungen [1, 3, 7]
- Pyruvatcarboxylasemangel
  - im Extremfall: Hypsarrhythmie [1, 7, 8]
  - milderer Verlauf: diffuse 1,5–3-Hz-Verlangsamung [1]
- Leigh-Syndrom
  - Hypsarrhythmie oder *Epilepsia partialis continua* möglich [1, 7–9]

## B. Metabolische Erkrankungen mit Manifestation in der frühen Kleinkinderphase

Die klinischen Symptome manifestieren sich langsam in den ersten Lebensmonaten, in diesem Fall sind folgende Veränderungen nachweisbar:

## 1. Lysosomale Erkrankungen

- G<sub>M1</sub>-Gangliosidose Typ I und Typ II
  - mit Fortschreiten der Erkrankung zunehmende Verlangsamung der Grundaktivität mit irregulärer langsamer Aktivität [1]
- G<sub>M2</sub>-Gangliosidose (Tay-Sachs, Sandhoff)
  - üblicherweise diffuse Verlangsamung der Grundaktivität mit auffälliger 4–5-Hz-Aktivität bei temporalem Maximum [4]
  - bei progressiver Enzephalopathie 3 Stadien der EEG-Veränderungen [1, 4]:
    - frühe Phase: EEG kann normal sein
    - fortgeschrittene Phase: Verlangsamung und Abflachung der Grundaktivität mit hochamplitudiger burstartiger Delta-Aktivität mit zentralen Spitzenpotentialen. Diffuse Spikes und Sharp-waves können bei akustisch ausgelösten myoklonischen Anfällen beobachtet werden.
    - finales Stadium: fortschreitende Amplituden-Depression
- M. Krabbe (Globoidzell-Leukodystrophie)
  - Hypsarrhythmie mit irregulärer langsamer Aktivität und multifokaler Entladung von niedriger Amplitude, untypisch für das klassische West-Syndrom [1]
  - stadiumabhängige prominente Beta-Aktivität in der posterioren temporalen Region in langen Abläufen ohne klinische Auffälligkeiten [10]
  - zunehmend schwere bilaterale symmetrische Delta-Aktivität und asynchrone Spike- oder Polyspike-Entladungen [3]
  - Endstadium: Abnahme von Aktivität und Amplitude [1, 10]

## 2. Aminosäuren- und Proteinstoffwechsel

- Biotinidasemangel/Multipler Carboxylasemangel
  - Burst-Suppression-Muster [1, 3]
  - unspezifische Veränderungen, wie Fehlen der physiologischen Schlafelemente, unzureichende bilaterale Synchronisation bei diffuser Verlangsamung der Grundaktivität, häufig Spikes und Spike-and-slow-wave oder Entladungen oder paroxysmale Aktivität [1, 3]
- Methylentetrahydrofolat-Reduktasemangel
  - sehr variabel, von diffuser Verlangsamung der Grundaktivität bis zu kontinuierlichen Spike-and-wave-Komplexen oder multifokalen Spitzen [1, 3]
- infantile Phenylketonurie
  - trotz ausreichender Therapie mit zunehmendem Alter der Kinder in 80–95 % unspezifische Veränderungen im Sinne von fokaler oder generalisierter Verlangsamung, fokaler und generalisierter epileptiformer Entladungen [1, 3]
  - Vermehrung der Delta-Aktivität bei erhöhten Phenylalaninspiegeln [11]

### 3. Kohlenhydratstoffwechsel

- GLUT-1-Mangel  
Vergleich von prä- mit postprandialem EEG ergibt einen charakteristischen Befund. Prä- und postprandiale EEG-Aufzeichnung stellt eine einfache Screening-Methode für GLUT-1-Defekte dar [1–3, 12]
  - präprandial: milde bis moderate Verlangsamungen beschrieben, zusätzlich bestehen fokale Zeichen (mit hochamplitudigen irregulären Spikes und Spike-wave-Entladungen bis zum 2. LJ. Ab dem 2. LJ. können generalisierte 2,5–3-Hz-Spike-wave-Entladungen bei atypischen Absencen gesehen werden [1, 12–15])
  - postprandial: eine signifikante Reduktion bis Normalisierung der epileptiformen Entladungen [1, 12–15]
  - Anfälle und EEG-Veränderungen sprechen gut auf ketogene Diät an [1, 12–15]

### 4. Andere Stoffwechselwege

- Menkes-Disease
  - selten früher Beginn: Burst-Suppression-Muster [1–3]
  - häufig später Beginn: hypersarrhythmische Entladungen mit multifokalen Spikes und Slow-wave-Aktivität [1–3]

### C. Metabolische Erkrankungen mit Manifestation in der späten Kleinkinderphase

In diese Gruppe gehören Krankheiten, die ihre Manifestation überwiegend jenseits des 2. Lebensjahres haben. Diese Störungen betreffen v. a. die strukturellen Komponenten des ZNS und beinhalten Erkrankungen mit ausgeprägter Progressivität.

#### 1. Lysosomaler Stoffwechsel

- metachromatische Leukodystrophie
  - entsprechend der fortschreitenden Enzephalopathie diffuse z. T. asymmetrische hochamplitudige Verlangsamung und vereinzelte Bursts von Spitzen [1, 3]
- M. Schindler mit Myoklonusepilepsie
  - multifokale Spitzen und Spike-und-wave-Komplexe [1, 3]
- M. Sanfilippo (Mukopolysaccharidose Typ III)
  - Fehlen der normalen Schlafelemente (Vertexpotentiale und Schlafspindeln), generalisierte Verlangsamung der Grundaktivität von einer ungewöhnlich schnellen Aktivität überlagert (12–15 Hz) [1]
- Neuronale Zeroidlipofuszinose (NCL)
 

EEG-Veränderungen je nach klinischem Stadium [2]

  - erstes Zeichen: Verlust des Blockierungseffektes bei gleichzeitigem Verlust der Spindelaktivität im Schlafstadium II [2]
  - klinisch manifeste Erkrankung: multifokale Spitzen, zunehmende Verlangsamung der Grundaktivität und hochcharakteristische Antwort auf photische Stimulation: bei Flickerfrequenz unter 4/s hochamplitudige

Spitzen-Entladungen über der posterioren Region synchron zur photischen Stimulation [3, 16]

- Santavuori-Haltia-Hagberg-Erkrankung (infantile NCL)
  - frühe progressive Verlangsamung und Amplitudenverlust und seltener Entwicklung eines Lennox-Gastaut-Syndroms [1, 3]
  - finales Stadium: deutlicher Amplitudenverlust bis gesamte Abflachungen („Vanishing“-EEG) [17]
- Jansky-Bielschowsky-Erkrankung (spätinfantile NCL) mit Epilepsie
  - kontinuierliche hochamplitudige frontale 1–3/s Spike-wave-artige Aktivität
  - finales Stadium: progressive Verlangsamung der Grundaktivität [1, 16]

#### 2. Energiestoffwechsel

- M. Alpers (progressive infantile Poliodystrophie)
  - in 25 % explosiver Beginn mit unbehandelbarer Epilepsie inklusive rezidivierendem Status epilepticus [18]
  - kontinuierliche hochamplitudige 1–3/s Spike-wave-artige Aktivität mit aufgelagerten Polyspikes überwiegend in den okzipitalen Regionen [1, 2, 19]
  - progressive Verlangsamung der Grundaktivität mit Fortschreiten der Erkrankung [1]

### D. Metabolische Erkrankungen mit Manifestation in der Kindheit und Jugend

Späte Manifestationen von Stoffwechselerkrankungen sind selten und stellen häufig Varianten der vorher beschriebenen Erkrankungen dar.

#### 1. Aminosäuren- und Proteinstoffwechsel

- Homozystinurie
  - ausgeprägte Verlangsamungen und fokale epileptiforme Entladungen entsprechend der fokalen Läsionen einer Thromboembolie [1, 3]

#### 2. Peroxisomaler Stoffwechsel

- X-chromosale Adrenoleukodystrophie
  - EEG ist charakteristisch: hochamplitudige polymorphe Delta-Aktivität und Verlust der schnellen Frequenzen über der posterioren Region [1, 3]

#### 3. Energiestoffwechsel

- Mitochondriopathien im allgemeinen
  - abnorme Grundaktivität, Spike-and-wave- und Polyspike-wave-Entladungen und häufig Photosensibilität [18]
- MERRF (Myoklonus-Epilepsie mit „ragged red fibers“)
  - diffuse Verlangsamung der Grundaktivität mit rhythmischem Charakter [1, 4, 19, 20]
  - fokale Entladungen und atypische Spike- oder Sharp-slow-wave-Entladungen, die nur manchmal von den beobachteten myoklonischen Zuckungen begleitet werden [1, 4, 19, 20]



- MELAS (Mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like-episodes)
  - fokale Verlangsamungen und Spikes oder Spike-wave-Aktivität mit okzipitaler, häufig unilateraler Betonung [19]
  - akute Phase einer „Stroke-like“-Episode: PLEDs (periodic lateralising epileptiform discharges) [1, 4, 19–25].

Eine Übersicht geben Tabelle 1 und 2.

**Tabelle 1:** Metabolische Erkrankungen mit charakteristischen EEG-Veränderungen

#### Pyridoxin-abhängige Epilepsie

- Intravenöse Verabreichung von Pyridoxin normalisiert das EEG nach wenigen Stunden und bestätigt damit die Diagnose [1–3]

#### GLUT-1-Mangel

- Vergleich von prä- mit postprandialem EEG ergibt einen charakteristischen Befund. Prä- und postprandiale EEG-Aufzeichnung stellt eine einfache Screeningmethode für GLUT-1-Defekte dar [1–3, 12–15].

#### Neuronale Zeroidlipofuszinose (NCL)

- Hochcharakteristische Antwort auf photische Stimulation! Bei Flickerfrequenz unter 4/s werden hochamplitudige Spitzen-Entladungen über der posterioren Region synchronisiert zur photischen Stimulation ausgelöst [3, 16].
- „Vanishing“-EEG

#### M. Alpers (progressive infantile Poliodystrophie)

- Kontinuierliche hochamplitudigen 1–3/s Spikes-wave-artige Aktivität mit aufgelagerten Polyspikes überwiegend in den okzipitalen Regionen [1, 2, 19]

#### X-chromosomale Adrenoleukodystrophie

- Charakteristische hochamplitudige polymorphe Delta-Aktivität und Verlust der schnellen Frequenzen über der posterioren Region [1, 3]

#### MELAS

- Akute Phase einer „Stroke-like“-Episode: PLEDs (periodic lateralising epileptiform discharges) [1, 4, 19–25]

#### Ahornsiruperkrankung

Sägezahnmuster („comblike rhythm“)

**Tabelle 2:** EEG-Muster und mögliche metabolische Erkrankung [1]

#### Burst-Suppression-Muster

- neonatale Citrullinämie, nichtketotische Hyperglyzinämie, Propionazidämie, Leigh-Syndrom, Molybdän-Kofaktormangel, Menke-Krankheit, neonatale Adrenoleukodystrophie, Holocarboxylase-Synthetase-Mangel

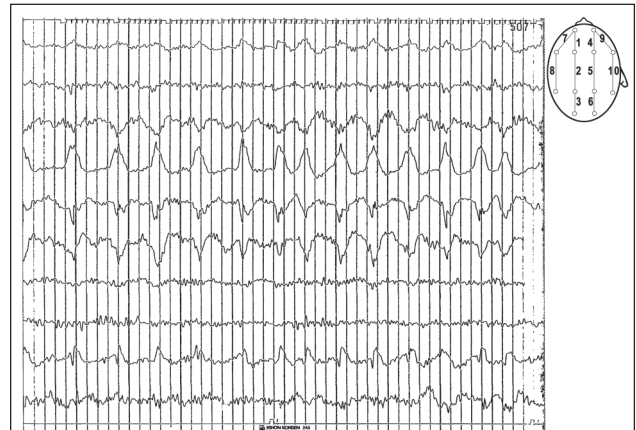
#### Hypsarrhythmie

- Zellweger-Syndrom, neonatale Adrenoleukodystrophie, neuroaxonale Dystrophie, nichtketotische Hyperglyzinämie, Phenylketonurie, CDG I i,j,k (congenital disorder of carboxylation)

#### Fallbeispiele

##### 1. Alpers-Syndrom/Alpers-Huttenlocher-Syndrom, Early infantile hepatic encephalopathy (Abb. 1)

J. ist das erste Kind gesunder österreichischer Eltern, sein Vater leidet seit dem 7. LJ. unter einer idiopathischen Epilepsie, sein Cousin ebenfalls (idiopathische Epilepsie mit



**Abbildung 1:** Morbus Alpers – *Status epilepticus* mit kontinuierlichen fokalen Entladungen der rechten Hemisphäre bei Patient 1 im Alter von 12 Monaten

zerebralen Anfällen bei Fieber mit Therapieresistenz). Schwangerschaftsverlauf unauffällig, Geburt mit 41. SSW bei protrahiertem Geburtsverlauf und mißfärbigem Fruchtwasser, Geburtsgewicht 3420 g, Länge 52 cm und Kopfumfang 36 cm. Die Entwicklung war bis zum 10. Lebensmonat unauffällig, zu diesem Zeitpunkt kam es nach Auftreten eines ersten, einfach fokalen motorischen Anfalls zu einem mit Diazepam unterbrechbaren ersten *Status epilepticus* der rechten Hemisphäre. Die Frequenz der fokalen Anfälle steigerte sich anschließend trotz weiterer Diazepamgaben erneut bis zu einer *Epilepsia partialis continua* des linken Armes und/oder Beines bis hin zu einem 2. *Status epilepticus* am 6. Tag nach Beginn der Anfälle. Im EEG konnten eine linkshemisphärisch kontinuierliche, dann eine rechtshemisphärische Entladung nachgewiesen werden. Therapeutische Versuche mit parenteraler Verabreichung von Phenytoin und Phenobarbital waren erfolglos, auch eine Thiopental-Narkose über 3 Tage zeigte keinen Effekt. J. bot klinisch erratische Myoklonien aller Extremitäten bei allgemeiner Unruhe, Verhaltensauffälligkeit mit anhaltendem schrillen Schreien und einer Toddschen Hemiparese rechts sowie eine choreo-athetoide Bewegungsstörung. Valproat wurde in einer Dosierung bis zu 100 mg/kg KG bei Spiegeln bis zu 80 mg/l verabreicht und nach 10 Tagen aufgrund einer schweren Thrombozytopenie reduziert. Neurologisch zeigte J. eine Hemiparese der rechten Seite und Fehlen der Kopfkontrolle. Im zerebralen MRI zeigten sich beidseits (re > li) verschollene, ödematöse Hippocampi, die Entstehung einer hippocampalen Sklerose wurde vermutet. 14 Tage nach der Thiopental-Narkose wurde das therapeutische Regime mit K-Bromid und Clonazepam ohne Erfolg erweitert. Es zeigten sich weiterhin generalisierte und fokale motorische Anfälle der oberen und unteren Extremitäten wechselseitig betont und eine diffuse Verlangsamung der Grundaktivität sowie zahlreiche bilaterale frontale Sharp waves. Die Myoklonien der Extremitäten zeigten keine korrespondierenden Entladungen. Im zerebralen MRI 8 Tage danach sah man eine rasch

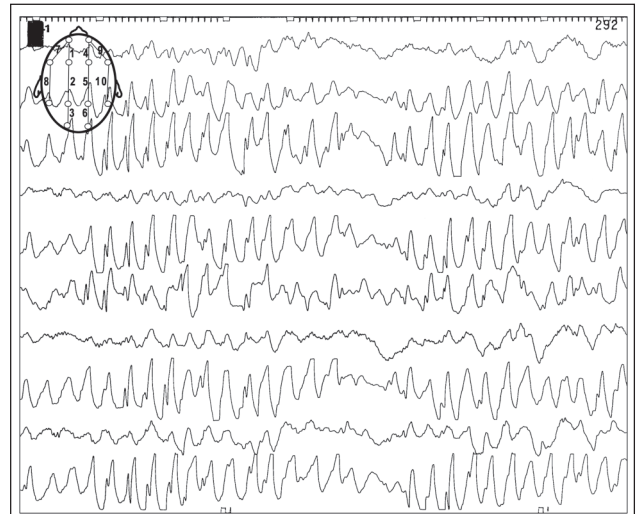
progrediente diffuse zerebrale und hippocampale Atrophie. Klinisch verbesserte sich die Hemiparese kaum, der Übergang in eine periphere spastische Tetraparese bei ausgeprägtem Ophistotonus wurde vermutet. J. war durch die Kombinationstherapie sediert, mit fehlender Kopfkontrolle und rumpfbetonter Hypotonie. Valproat, K-Bromid und Clonazepam wurden im Verlauf der nächsten 4 Wochen abgesetzt. Die Kopfkontrolle verbesserte sich, aber die Frequenz der fokalen Anfälle nahm bis zu einem zweiten *Status epilepticus* mit rechtshemisphärischen Entladungen im Alter von 12 Lebensmonaten zu. J. verlor die Fähigkeit des optischen Fixierens, zuletzt mit fehlender Reaktion auf optische Reize und vermutlich zerebraler Erblindung. Eine neuerliche Thiopental-Narkose unterbrach die klinische Anfallstätigkeit innerhalb von 8 Stunden, persistierende fokale Entladungen im EEG wurden mit Lidocain eliminiert. Nach dem Absetzen beider Medikamente entstand unter Phenytoin rasch eine schwere Hepatopathie mit Anstieg der Leberenzyme (GOT 336 U/l, GPT 146 U/l,  $\gamma$ -GT 123 U/l), Laktaterhöhung bis maximal 163 mg/dl und normalem Ammoniakspiegel (39  $\mu$ mol/l). Phenytoin wurde abgesetzt, jedoch zeigte sich keine Besserung der klinischen Symptomatik. J. verstarb nach mehrmaliger kardiorespiratorischer Insuffizienz mit Reanimation im Multiorganversagen.

Das Screening auf lysosomale Speicherkrankheiten, Amino- und Organazidopathien und Fettsäureoxidationsstörungen erwies sich als unauffällig. Die elektronenmikroskopische Untersuchung der Haut ergab keinen Hinweis auf Einschlüsse (Neuronale Zeroidlipofuszinose) oder Demyelinisierung. Die Aktivitäten der Atmungskettenenzyme und des Pyruvatdehydrogenasekomplexes im Muskel waren normal.

Die Autopsie zeigte eine akute Leberzellnekrose, eine diffuse zerebrale und bilaterale hippocampale Atrophie. *Post mortem* konnte eine genetische Mutation im Polymerase-gamma- (POLG1-)Gen, einem Teil des mitochondrialen Replikationsapparates, nachgewiesen und die Diagnose eines Morbus Alpers-Huttenlocher bestätigt werden.

## 2. Citrullinämie (Abb. 2)

E. wird nach unauffälliger Schwangerschaft mit 38 5/7 SSW aus Hinterhauptslage ohne Komplikationen entbunden, Geburtsgewicht 3750 g, Länge 49 cm, Kopfumfang 34,5 cm, APGAR 8/9/10, NapH 7.16. Sie ist das 2. Kind gesunder türkischer Eltern, die Cousins I. Grades sind. Das erste Kind, ein Bub, war am Ende der ersten Lebenswoche in der Türkei an einer Sepsis verstorben, er hatte immer nur wenig getrunken und war somnolent gewesen. Am 3. Lebenstag erbrach E. mehrmals. Klinisch zeigten sich ein geblähtes Abdomen und gepreßte Atmung. In den ersten Befunden zeigten sich eine Hyperammonämie, Hyperlaktämie und im Plasmaaminogramm die typische Konstellation für eine Citrullinämie. Es wurden eine Eiweißkarenz für mehrere Stunden indiziert sowie eine hochkalorische Infusion mit einem Energiequotienten von 100 kcal/kg und eine forcierte Diurese mit einer Flüssigkeitszufuhr von



**Abbildung 2:** Patientin 2: Citrullinämie – nonkonvulsiver Status mit kontinuierlichen biokzipitalen Entladungen und diffuser Verlangsamung der Grundaktivität im Alter von 4 1/2 Jahren

150 ml/kg begonnen. Zur Förderung der Anabolie wurde kurzzeitig Insulin gegeben sowie mit der Gabe von Arginin-Hydrochlorid und Natrium-Benzoat begonnen. Die Ammoniakkonzentration stieg unter diesem Regime nicht weiter an, sank jedoch auch nicht unter 200  $\mu$ mol/l, weswegen eine Peritonealdialyse begonnen wurde. Das EEG zeigte zu diesem Zeitpunkt eine mittelschwere bis schwere Veränderung im Sinne von ungenügender Differenzierung der Vigilanzphasen mit zum Teil abnorm flachen langen Strecken und mäßig reichlich multifokaler epileptogener Aktivität. Bei dann doch ansteigenden Ammoniakwerten wurde eine Hämofiltration begonnen. Daraufhin stabilisierte sich der Zustand des Kindes zunehmend und der orale Aufbau der Ernährungszufuhr mit kontrollierter Eiweißzufuhr wurde begonnen. Eine EEG-Verlaufskontrolle zeigte nur noch eine mäßig abnorme Grundaktivität bei relativer Niedervoltage und mäßig reichlich multifokaler epileptogener Aktivität beidseits.

Nach Entlassung kam es durch einen Diätfehler nach 5 Tagen erneut zu einer metabolischen Entgleisung mit einem Ammoniakspiegel von 800  $\mu$ mol/l und zerebralen Anfällen. Das EEG war erneut mäßig bis mittelschwer abnorm mit abnorm schneller Grundaktivität, ungenügender bilateraler Synchronisation und ungenügender Differenzierung der unterschiedlichen Schlafphasen, jedoch ohne Seiten- oder Herdhinweis. Wiederum konnte reichlich, im Schlaf über lange Strecken kontinuierliche multifokale paroxysmale und epileptogene Aktivität nachgewiesen werden. Erneut war eine Therapie mit hochkalorischer Infusion, Insulin und forcierte Diurese erforderlich. Die EEG-Verlaufskontrolle zeigte anschließend eine völlige Normalisierung der Hirnstromkurve.

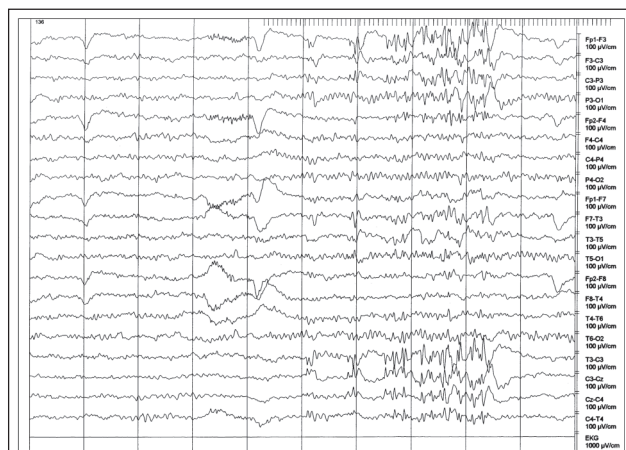
Seither wurden keine weiteren metabolischen Entgleisungen mehr beobachtet. Eine Mutationsanalyse für das Argininosukzinat synthetase-Gen ergab einen homozygo-

ten Status für die G390R-Mutation. Nach einigen Monaten zeigte sich immer deutlicher die Entwicklung eines überwiegend motorischen Entwicklungsrückstandes mit einer Bewegungsstörung, die besonders die Koordination und Feinmotorik betrifft. Mit 2 Jahren kann E. nicht selbständig sitzen, nicht greifen und hat Schluckkoordinationsstörungen. Die zerebrale MRI-Untersuchung zeigt eine subkortikale Volumenminderung bei deutlich erweitertem Ventrikelsystem und nur gering erweiterten Subarachnoidalräumen, im Marklager diffuse Signalanhebung, vor allem in der *Corona radiata* sowie im Bereich der Basalganglienstrukturen. Die Verlaufskontrolle 2 Jahre später zeigte eine diffuse zerebrale Atrophie. Die vorher beschriebenen Signalanhebungen waren nicht mehr nachweisbar.

Im Alter von 4 Jahren zeigte die EEG-Untersuchung eine deutliche Enzephalopathie bei abnormem Grundrhythmus, fehlende Schläfelemente und im Tiefschlaf auftretende Theta-Rhythmisierung mit eingelagerten Spikes wechselseitig über frontal betont. Zerebrale Anfälle werden nicht beschrieben. Im 5. Lebensjahr kommt es im Rahmen eines Infektes zu einem klinisch somnolenten Zustandsbild bei im EEG nachweisbaren kontinuierlich biokzipitaler Entladung. Durch rasche Aufsättigung von Phenobarbital – neben der metabolischen Therapie – zeigt sich rasch eine Besserung der klinischen Symptomatik.

### 3. Propionazidämie (Abb. 3)

In einem Kollektiv von 9 Patienten mit Propionazidämie [26] fallen verschiedene unspezifische und epileptiforme Veränderungen auf: bei 7 der 9 Patienten konnte eine epileptiforme Aktivität nachgewiesen werden. Bei 3 Patienten war eine Photosensibilität auffällig. 4 Patienten erleiden rezidivierende zerebrale Anfälle, 3 davon müssen mit anti-epileptischer Therapie behandelt werden. Beobachtet wurden Myoklonien, atypische Absencen und tonisch/klonische Anfälle. Zusätzlich kann bei allen Patienten eine unspezifische Störung der Grundaktivität (s. letzter Satz:



**Abbildung 3:** Propionazidämie – Photosensibilität mit Spike-wave-Aktivität unter photischer Stimulation linkshemisphärisch betont bei einer/einem Pat. im Alter von 14 Jahren

2 keine = Widerspruch) nachgewiesen werden. Nachgewiesene Veränderungen im zerebralen MRI korrelierten nicht mit den EEG-Veränderungen. In instabilen metabolischen Phasen sind sowohl die unspezifische als auch die epileptiforme Aktivität ausgeprägter nachweisbar. Nur 2 Patienten zeigten bisher keine EEG-Auffälligkeiten.

Bei 4/9 Patienten mit einer symptomatischen Epilepsie liegt der Prozentsatz im internationalen Vergleich von 25–30 % [27, 28]. Es gibt keine studienmäßig belegten Berichte über die optimale Behandlung einer Epilepsie bei Propionazidämie. Alle 3 Patienten des Kollektivs konnten mit Valproat behandelt werden, bei 2 davon war eine vorübergehende Add-on-Therapie mit Clonazepam erforderlich. Die Wirksamkeit von Valproat bei Patienten mit Propionazidämie wurde anekdotisch bereits 1981 von Wolf [29] beschrieben.

### Zusammenfassung

Das Ausmaß der zerebralen Schädigung durch eine metabolische Erkrankung hängt von der Art der Toxizität und vom Reifungsgrad des kindlichen Gehirns zum Zeitpunkt des Einwirkens des schädigenden Agens ab. Mit einer elektroenzephalographischen Aufzeichnung kann man den Schweregrad der Beeinträchtigung der Hirnfunktion beurteilen und damit die Risikoabschätzung erleichtern. Es besteht eine gute Korrelation zwischen dem Grad der Veränderung des EEGs, der Schwere der Enzephalopathie und des klinischen Status des Patienten. Die EEG-Untersuchung sollte zur Abklärung jeglicher unklarer neurologischer Veränderungen unbedingt herangezogen werden. Veränderungen der Hirnstromkurve im Rahmen einer akuten metabolischen Entgleisung können von vorübergehender Natur sein und sich normalisieren (Fallbeispiel Citrullinämie). Insbesondere subklinische Entladungen oder ein nichtkonvulsiver *Status epilepticus* können bei den durch die Grunderkrankung häufig psychomotorisch beeinträchtigten Patienten ohne EEG nicht erkannt werden. Prolongierte epileptiforme Aktivität im EEG mit und ohne klinisches Korrelat sollten in jedem Fall einem medikamentösen Behandlungsversuch zugeführt werden, um eine weitere Schädigung der Zellen zu vermeiden.

Niedrige Fallzahlen und unterschiedliche Verläufe innerhalb eines metabolischen Patientenkollektivs machen es schwierig, charakteristische diagnoseweisende EEG-Muster zusammenzustellen, um das Erkennen eines metabolischen Defektes zu erreichen. Absolute Aussagen können meist nicht getroffen werden. Bei progredienten Erkrankungen kann das EEG in der frühen Phase noch normal sein, daher sollten bei Verdacht unbedingt Verlaufskontrollen durchgeführt werden.

Metabolische Erkrankungen sind nicht so selten wie angenommen und zeigen eine weitreichende Überlappung der Muster von EEG-Veränderungen. Die Elektroenzephalographie kann nur als Hilfestellung in der Diagnosefindung dienen, dennoch ist das Bewußtsein, daß Veränderungen auf einem Stoffwechseldefekt beruhen können, essen-



tiell. Die Zusammenarbeit mit einem Zentrum für angeborene Stoffwechselerkrankungen ist erforderlich und wünschenswert, damit durch sorgfältige Untersuchung jedes in Frage kommenden Kindes die Entdeckung neuer angeborener Stoffwechselerkrankungen das Verständnis und die Kenntnis der Auswirkungen von metabolischen Störungen auf die Hirnstromkurve gefördert und effektive Behandlungen gefunden werden.

### Literatur:

1. Leary LD, Nordli DR, De Vivo Jr, De Vivo DC. Epilepsy in the setting of inherited metabolic and mitochondrial disorders. In: Wyllie E (ed). *The treatment of epilepsy. Principles and practice*. 3<sup>rd</sup> ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001; 637–56.
2. Livet MO, Aicardi J, Plouin P, Mancinic J, Chabrol B. Epilepsies in inborn errors of metabolism. In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P (eds). *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 3<sup>rd</sup> ed. John Libbey & Co Ltd, Eastleigh, UK, 2002; 389–405.
3. Garcia-Alvarez M, Nordli DR, De Vivo DC. Inherited metabolic disorders. In: Engel J, Pedley Jr, Pedley TA (eds). *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1999; 2547–62.
4. Naidu S, Niedermeyer E. Degenerative disorders of the central nervous system. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva F (eds). *Electroencephalography basic principles, clinical applications, and related fields*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 1999; 360–82.
5. Trottier A, Metrakos K, Geoffroy G, et al. A characteristic EEG finding in newborns with maple syrup urine disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1975; 38: 108.
6. Tharp BR. Unique EEG pattern (comb-like rhythm) in neonatal maple syrup urine disease. *Pediatr Neurol* 1992; 8: 65–8.
7. Sadleir LG, Connolly MB, Applegarth D, Henderson G, Clarke L, Rakshi C, Farell K. Spasms in children with definite and probable mitochondrial disease. *Eur J Neurol* 2004; 11: 103–10.
8. Shah NS, Mitchell WG, Boles RG. Mitochondrial disorders: a potentially under-recognized etiology of infantile spasms. *J Child Neurol* 2002; 17: 369–72.
9. Desguerre I, Pinton F, Nabbout R, Moutard ML, N'Guyen S, Marsac C, Ponsot G, Dulac O. Infantile spasms with basal ganglia MRI hypersignal may reveal mitochondrial disorder due to T8993G mtDNA mutation. *Neuropediatrics* 2003; 34: 265–9.
10. Kliemann FAD, Harden A, Pampiglione G. Some EEG observations in patients with Krabbe's disease. *Dev Med Child Neurol* 1969; 11: 475–84.
11. Donker DNJ, Reits D, Van Sprang FJ, Van Leeuwen WS, Wadman SK. Computer analysis of the EEG as an aid in the evaluation of dietetic treatment in phenylketonuria. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1979; 46: 205–13.
12. Von Moers A, Brockmann K, Wang D, Korenke CG, Huppke P, De Vivo DC, Hanefeld F. EEG-features of Glut-1 deficiency syndrome. *Epilepsia* 2002; 43: 941–5.
13. Boles RG, Seashore MR, Mitchell WG, Kollros PR, Mofidi S, Novotny EJ. Glucose transporter type 1 deficiency: a study of two cases with video-EEG. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 978–83.
14. Ito Y, Gersten E, Oguni H, Nakayama T, Matsuo M, Funatsuka M, Voit T, Klepper J, Osawa M. Clinical presentation, EEG studies, and novel mutations in two cases of GLUT1 deficiency syndrome in Japan. *Brain Dev* 2005; 27: 311–7.
15. Leary L, Wang D, Nordli D, Engelstad K, De Vivo D. Seizures characterization and electroencephalographic features in Glut-1 deficiency syndrome. *Epilepsia* 2003; 44: 701–7.
16. Binelli S, Canafoglia L, Panzica F, Pozzi A, Franceschetti S. Electroencephalographic features in a series of patients with neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neurol Sci* 2000; 21 (Suppl 3): S83–S87.
17. Pampiglione G, Harden A. So called neuronal ceroid lipofuscinosis. Neurophysiological studies in 60 children. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977; 40: 323–30.
18. Nashef L. The definitions, aetiologies and diagnosis of epilepsy. In: Shorvon S, Dreifuss F, Fish D, Thomas D (eds). *The treatment of epilepsy*. 1<sup>st</sup> ed. Blackwell Science, London, 1996; 66–96.
19. Boyd SG, Harden A, Egger J, Pampiglione G. Progressive neuronal degeneration of childhood with liver disease ("Alpers' disease"): characteristic neurophysiological features. *Neuropediatrics* 1986; 17: 75–80.
20. Hirano M, DiMauro S. Primary Mitochondrial Diseases. In: Engel J, Pedley Jr, Pedley TA (eds). *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997; 2562–70.
21. Canafoglia L, Franceschetti S, Antozzi C, Carrara F, Farina L, Granata T, Lamantea E, Savoiardo M, Uziel G, Villani F, Zeviani M, Avanzino G. Epileptic phenotypes associated with mitochondrial disorders. *Neurology* 2001; 56: 1340–6.
22. Funakawa I, Yasuda T, Terao A. Periodic lateralized epileptiform discharges in mitochondrial encephalomyopathy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 103: 307–5.
23. Iizuka T, Sakai F, Kan S, Suzuki N. Slowly progressive spread of the stroke-like lesions in MELAS. *Neurology* 2003; 61: 1238–44.
24. Iizuka T, Sakai F, Suzuki N, Hata T, Tsukahara S, Fukuda M, Takiyama Y. Neuronal hyperexcitability in stroke-like episodes of MELAS syndrome. *Neurology* 2002; 59: 816–24.
25. Leff AP, McNabb AW, Hanna MG, Clarke CR, Lerner AJ. Complex partial status epilepticus in late-onset MELAS. *Epilepsia* 1998; 39: 438–41.
26. Haberlandt E, Trinkla E, Zimmerhackl LB, Baumgartner S, Konstantopoulou V, Scholl-Bürgi S, Felber S, Skladal D. EEG-alterations in patients with propionic acidemia. *J Inher Metab Dis* 2004; 27: 65 and/or *Neuropediatrics* 2004; 35: 84.
27. Aicardi J. Neurological Diseases in the perinatal period. In: Aicardi J (ed). *Diseases of the nervous system in childhood*. Mc Keith Press, London, 1992; 47–105.
28. Rezvani I, Rosenblatt DS. An approach to inborn errors of metabolism. In: Behrman RE, Klugman RM, Arvin AM (eds). *Nelson textbook of pediatrics*. 15<sup>th</sup> ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1996; 328–430.
29. Wolf B. Valproate in the treatment of seizures associated with propionic acidemia. *Pediatrics* 1981; 67: 162–3.



# 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](#)