

Zusammenfassung

Metabolische Enzephalopathien können sich als akute oder chronische Erkrankungen manifestieren. Epileptische Anfälle sind dabei ein häufiges, manchmal auch das führende Symptom. Das Alter bei Symptombeginn, Anfallssemiologie und EEG sind Wegweiser für die weitere Stoffwechseldiagnostik. Da einzelne metabolische Enzephalopathien kausal behandelbar sind, ist die rasche Etablierung einer korrekten Diagnose wesentlich. Im Folgenden soll ein Überblick über die klinische Orientierung, diagnostische Pfade und kausale Therapieoptionen metabolischer Enzephalopathien gegeben werden.

Epileptologie 2013; 30: 49 – 60

Schlüsselwörter: Stoffwechsel, Vitamin B₆, Genetik

Epilepsy with Metabolic Encephalopathy

Metabolic encephalopathy can manifest itself as an acute or a chronic illness. In this epileptic seizures are a common symptom, sometimes also the leading symptom. The age of onset, seizure semiology and EEG are indicators for the further metabolic investigations. Because several entities can be treated causally, it is essential to establish the correct diagnosis quickly. An overview of the clinical orientation, diagnostic pathways and causal treatment options of metabolic encephalopathy follows below.

Key words: Inborn errors of metabolism, vitamin B₆, genetics

Barbara Plecko

Abteilung Neuropädiatrie, Kinderspital Zürich, Universität Zürich

L'épilepsie associée aux encéphalopathies métaboliques

Les encéphalopathies métaboliques sont des maladies qui peuvent se manifester sous une forme aiguë ou chronique. Les crises épileptiques en sont un symptôme fréquent, parfois même le symptôme directeur. L'âge au début des symptômes, la sémiologie des crises et l'EEG guident le médecin dans l'établissement du diagnostic métabolique. Étant donné que certaines encéphalopathies métaboliques sont accessibles à un traitement causal, il est essentiel de poser rapidement un diagnostic correct. L'article qui suit donne une présentation générale de l'orientation clinique, des pistes diagnostiques et des options de traitement causal des encéphalopathies métaboliques.

Mots clés : Métabolisme, vitamine B₆, génétique

Einleitung

Bei metabolischen Erkrankungen können epileptische Anfälle als Gelegenheitsanfälle auftreten (zum Beispiel im Rahmen einer Hypoglykämie oder Hyperammoniämie), oder Symptom einer neurodegenerativen Grunderkrankung sein (zum Beispiel Mukopolysaccharidose Typ III, Zellweger-Syndrom) [1, 2]. In der Epileptologie wesentlich ist jedoch jene Gruppe angeborener Stoffwechselerkrankungen, bei welcher die Epilepsie das Leitsymptom der Erkrankung darstellt (**Tabelle 1**) [3 - 6]. Unterschiedliche Pathomechanismen wie ein herabgesetzter Energiepool, Anhäufung toxischer Substanzen, Imbalance von exzitatorischen und inhibitorischen Neurotransmittern oder auch Zellschädigung durch lysosomale Speicherung führen zu akuter oder chronischer neuronaler Hyperexzitabilität.

Das Alter bei Symptombeginn ist variabel. Aminoazidopathien und Kofaktor/Vitamin-abhängige Anfälle manifestieren sich meist neonatal. Störungen des Energiestoffwechsels treten häufig im frühen Säuglings- bis Kleinkindalter auf. Bei der juvenilen Ceroidlipofuscinose sowie der Sialidose liegt der Anfallsbeginn in der zweiten Lebensdekade und wird von einem progredienten Visusverlust begleitet. Bei unklarer Ätiologie, vor allem aber bei Therapieresistenz, sollte unabhängig vom Erkrankungsalter das Vorliegen einer angeborenen Stoffwechselerkrankung erwogen werden.

Tabelle 1: Metabolische Enzephalopathien mit dem Leitsymptom Epilepsie

METABOLISCHE ENZEPHALOPATHIEN MIT DEM LEITSYMPTOM EPILEPSIE	
BEHANDELBAR	UNBEHANDELBAR
AMINO-UND ORGANOAZIDOPATHIEN	
Typische Phenylketonurie *	Non-ketotische Hyperglyzinämie
Serinbiosynthesedefekte	D-2-Hydroxyglutarazidurie
KOFAKTORSTÖRUNGEN	
Biotinidasemangel*	Molybdänkofaktormangel Typ B
Atypische Phenylketonurie*	
Pyridoxin-abhängige Epilepsie (allelisch: folinsäureabhängige Anfälle)	
Pyridoxalphosphat-abhängige Epilepsie	
Molybdänkofaktormangel Typ A (Cobalamin C/D Defekt)	
ENERGIESTOFFWECHSELSTÖRUNGEN	
Glucosetransporterdefekt Typ 1	Mitochondriopathien (Alpers, MERRF, Atmungskettendefekte)
	Pyruvatcarboxylasemangel
Kreatinsynthesedefekte (GAMT, AGAT)	Kreatintransporterdefekt
NEUROTRANSMITTERDEFEKTE	
	GABA-Transaminasemangel
	Succinatsemialdehyd Dehydrogenasemangel
LYSOSOMALE SPEICHERERKRANKUNGEN	
	Neuronale Ceroidlipofuscinose
	Sialidose
	GM2 Gangliosidose
PURINSTOFFWECHSELSTÖRUNGEN	
	Adenylosuccinatlyasemangel
CDG-SYNDROME (CONGENITAL DISORDERS OF GLYCOSYLATION)	
	CDG Ii, Ij, Ik

* im Neugeborenen-Screening erfasst

Nur selten sind metabolische Epilepsien einem umschriebenen Epilepsie-Syndrom zuordenbar [5]. Einzelne Krankheitsentitäten können eine recht konstante Anfallssemiologie und EEG-Muster aufweisen (zum Beispiel Non-ketotische Hyperglycinämie/ infantile Spasmen mit Apnoen/Hypsarrhythmie oder Burst-Suppression-Muster), während bei anderen (zum Beispiel Pyridoxin-abhängige Epilepsie) Anfallsform und EEG-Muster auch intraindividuell variieren (myoklonische fokale und sekundär generalisierte Anfälle, hohe Statusneigung/hochamplitudige Deltaaktivität, fokale oder generalisierte Spike-Wave-Aktivität, Burst-Suppression-Muster). Durch die Seltenheit vieler metabolischer Epilepsien ist das phänotypische Spektrum häufig schlecht charakterisiert.

Im Neugeborenen(NG)-Screening werden von der Gruppe der metabolischen Epilepsien lediglich die (typische und atypische) Phenylketonurie sowie der Biotinidasemangel erfasst. Alle übrigen Störungen müssen am symptomatischen Patienten gezielt gesucht werden [7].

Angeborene Stoffwechselerkrankungen können aufgrund der Messung bestimmter Stoffwechselprodukte in Plasma, Harn oder Liquor (Metaboliten-diagnostik) diagnostiziert und durch enzymatische und molekulargenetische Analyse bestätigt werden (**Tabellen 2, 3 und 4**).

Auf klinische Begleitbefunde, wie eine Mikrozephalie (zum Beispiel Serinbiosynthesedefekte) oder Makrozephalie ist zu achten (zum Beispiel D-2-Hydroxyglutarazidurie und häufig bei Pyridoxin-abhängigen Anfällen). Ophthalmologische Leitbefunde sind die Linsenluxation beim Molybdänkofaktor-Mangel >1. Lj, oder ein „cherry red spot“ bei der Sialidose Typ I. Die kraniale Bildgebung liefert häufig unspezifische Befunde, zum Beispiel Balkenmangel bei NKH oder Pyridoxin-abhängiger Epilepsie; Hypomyelinisierung (zum Beispiel Pyridoxalphosphat-abhängige Epilepsie, Serinbiosynthesedefekte), Hirnatrophie (zum Beispiel Alpers-Syndrom, Ceroidlipofuscinose), Hydrozephalus

(Vitamin B₆/Pyridoxin-abhängige Epilepsie). Nur bei Molybdänkofaktor-/Sulfitoxidase-mangel ist das MRI mit zystischer Leukodystrophie wegweisend. Die zerebrale in vivo-Protonen-Magnetresonanzspektroskopie (MRS) ist bei Mitochondriopathien durch den (allerdings per se unspezifischen) erhöhten Laktatpeak hilfreich, bzw. bei Kreatinmangelsyndromen durch einen fehlenden Kreatinpeak diagnostisch.

Für zahlreiche metabolische Epilepsien steht eine kausale Therapie zur Verfügung. Die Therapieoptionen beruhen auf drei Prinzipien: Verminderung des Substratangebotes (zum Beispiel eiweissarme Diät bei PKU), Substitution (zum Beispiel Vitamine bei Kofaktorstörungen, Kreatingabe bei Kreatinsynthesedefekten) sowie Anbieten alternativer Energiequellen (zum Beispiel Ketogene Diät bei Glucosetransporterdefekt). Um irreversible neuronale Schäden zu vermeiden, sind eine frühe Diagnosestellung sowie frühzeitiger Therapiebeginn wesentlich.

Bei angeborenen Stoffwechselerkrankungen handelt es sich um genetisch vererbte Defekte (**Abbildung 1**). Einzelne Entitäten weisen eine klare geografische Häufung auf. Dies ist abhängig von der Überträgerinzidenz in der regionalen Bevölkerung. Am häufigsten liegt ein autosomal rezessiver Erbgang zugrunde. Hierbei beträgt das Wiederholungsrisiko geschlechtsunabhängig 25 %. Konsanguinität erhöht die Wahrscheinlichkeit einer autosomal rezessiven Erkrankung. Bei einzelnen Erkrankungen (zum Beispiel Kreatintransporterdefekt) liegt ein X-rezessiver Erbgang zugrunde. Hierbei ist das Wiederholungsrisiko geschlechtswendig und beträgt für Knaben 50 %, für Mädchen 50 % bezüglich eines (meist asymptomatischen) Überträgerstatus. Bei Defekten der mitochondrialen DNA (MERRF, MELAS) liegt ein maternaler Erbgang vor, wobei der Heteroplasmiegrad in den unterschiedlichen Geweben Symptombeginn und Krankheitsbild bestimmen. Der zerebrale Glucosetransporterdefekt wird meist durch dominante Neumutationen des Glucosetransportergens (GLUT1) verursacht. Eine genaue Familienanamnese ist daher

Tabelle 2: Erweitertes Routinelabor

Blutzucker, Blutbild und Differenzialblutbild

Blutgasanalyse, Elektrolyte

Transaminasen, CK, LDH

Harnsäure, Kreatinin

Harnsäure, Kreatinin im Harn

Ammoniak, Laktat und Pyruvat (aus ungestauter Vene)

Tabelle 3: Selektives Stoffwechselscreening auf Metabolische Enzephalopathien

Selektives Stoffwechselscreening auf Metabolische Enzephalopathien	
Aminosäuren im Plasma	PKU, NKH, Serinmangelsyndrome
Acylcarnitine im Plasma,	Fettsäureoxidationsdefekte, Organazidopathien
Organische Säuren im Harn	Organazidopathien, Succinat-Semialdehyd Dehydrogenasemangel
Guanidinoacetat im Plasma	GAMT-Defekt
Homozystein im Plasma	Cobalamin C- und D-Mangel Methylentetrahydrofolatreduktasemangel (erniedrigt bei MOCOD)
AASA im Harn	PDE und folinsäureresponsive Anfälle
Pipecolinsäure im Plasma	PDE und folinsäureresponsive Anfälle
Sulfittest/Sulfocystein (AASA) im Harn	Molybdänkofaktormangel, Sulfitoxidase-mangel
Kreatin/Kreatinin Ratio im Harn	Kreatintransporterdefekt
Kupfer im Plasma	Menkes Kinky Hair Disease
Transferrinelektrophorese	CDG-Syndrome
Überlangkettige Fettsäuren im Plasma	Zellweger Spektrum-Erkrankungen
Purine-Pyrimidine im Harn	Adenylosuccinatlyasemangel

Tabelle 4: Metabolische Epilepsien-Diagnose durch Liquoranalyse

Non-ketotische Hyperglycinämie	Ratio Glycin Liquor/Plasma >0,04
Serinbiosynthesedefekte	Serin im Liquor erniedrigt
Glucosetransporterdefekt GLUT 1	Ratio Liquorzucker/Blutzucker < 0,45
GABA/Neurotransmitterstörungen	GABA, HVA, HIAA
Pyridoxalphosphatabhängige Epilepsie	PLP vor Therapie massiv erniedrigt
Mitochondriopathien	Laktat erhöht

Abkürzungen: GABA/Gamma-Aminobuttersäure; HVA/Homovanillinmandelsäure, HIAA/Hydroxyindolessigsäure

ERBGÄNGE

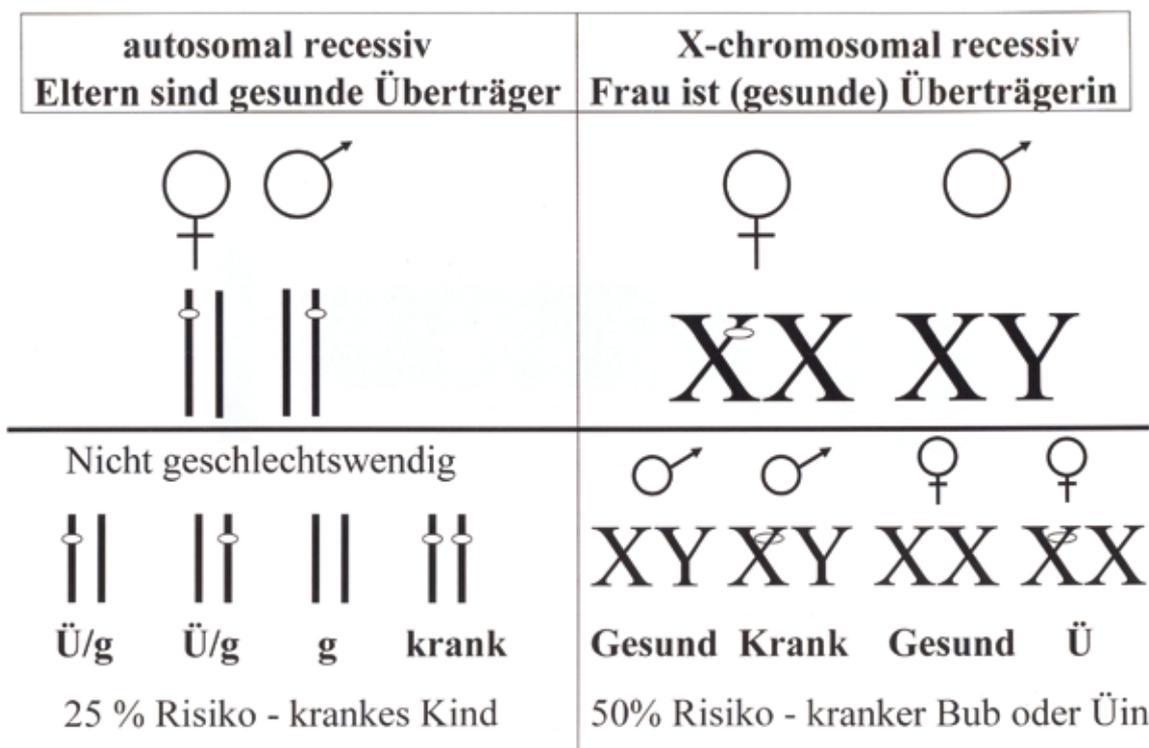


Abbildung 1: Erbgänge

DIAGNOSTISCHES VORGEHEN BEI VERDACHT AUF NEURONALE CEROIDLIPOFUSCINOSE

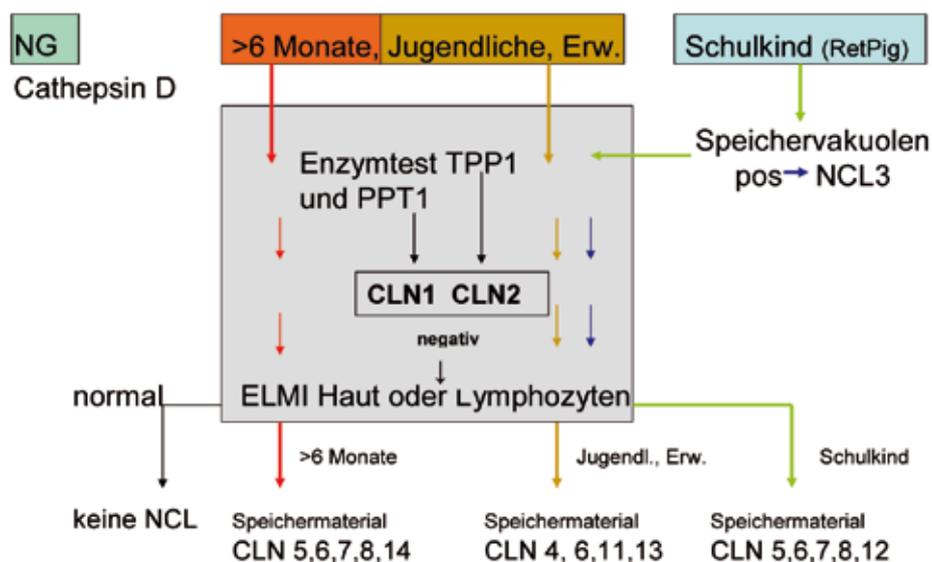


Abbildung 2: Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf neuronale Ceroidlipofuscinose

wesentlich. Für die meisten metabolischen Epilepsien besteht die Möglichkeit der pränatalen Diagnostik. Voraussetzung hierfür sind der enzymatische Nachweis des Stoffwechseldefektes beim Indexpatienten sowie die molekulargenetische Charakterisierung der vorliegenden Mutationen. Betroffene Familien sollten an einem Institut für Humangenetik zur Beratung vorgestellt werden.

Amino- und Organoazidopathien

Die Phenylketonurie ist in den meisten europäischen Ländern durch das NG-Screening erfasst, muss differenzialdiagnostisch aber bei zugewanderten Patienten berücksichtigt werden.

Nonketotische Hyperglycinämie

Patienten mit typischer nonketotischer Hyperglycinämie (NKH) fallen in der NG-Periode mit Muskelhypotonie, Apnoen und therapieresistenten Krampfanfällen auf. Im EEG zeigt sich ein Brust-Suppression-Muster oder eine Hypsarrhythmie.

Zugrunde liegt ein Enzymdefekt im Abbau der nicht essenziellen Aminosäure (As) Glycin, einem Komplex mit vier Untereinheiten. Bislang sind lediglich Enzymdefekte in 3 der 4 Enzym-Untereinheiten bekannt. Akkumulierendes Glycin ist im Hirnstamm als inhibitorischer, im Kortex jedoch als exzitatorischer Neurotransmitter wirksam.

Die Diagnose der NKH wird durch eine Liquor/Plasma-Ratio $> 0,04$ gestellt. 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.

Eine kausale Therapie ist nicht möglich. Die Anfallskontrolle dieser Kinder ist meist unbefriedigend – oft besteht ein relativ gutes Ansprechen auf Dexametorphan, einem NMDA-Rezeptor-Antagonisten, oder auch auf Felbamat. Patienten mit NKH zeigen bei Überleben der Neonatalperiode eine schwerste muskuläre Hypotonie sowie Mehrfachbehinderung. Patienten mit milden Mutationen haben ein deutlich besseres Outcome, sind biochemisch jedoch nicht primär identifizierbar.

Defekte der Serinbiosynthese

Seit 1996 wurden drei autosomal rezessiv vererbte Defekte im Serinsynthesestoffwechsel beschrieben (3-Phosphoglycerat Dehydrogenase, 3-Phospho-Hydroxypyruvat Aminotransferase, 3-Phosphoserin Phosphatase) [8, 9].

Patienten mit Defekten der Serinbiosynthese zeigen meist einen kongenitalen Mikrozephalus sowie mentale Retardierung. Ab dem 2. - 3. Lebensmonat kommt es zu epileptischen Anfällen mit variablem Anfallstyp. Das EEG zeigt in der Regel schwere Veränderungen mit multifokaler SW-Aktivität, evt. auch Hypsarrhythmie. In der Bildgebung ist eine globale Hypoplasie und Myelinisierungsverzögerung beschrieben.

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

Orale Substitution von L-Serin (400-500 mg/kg/d), bei mangelndem Erfolg zusätzlich Glycin (200-300 mg/kg/d), führen zu einer Besserung der Anfallssituation. Die Vermeidung der mentalen Retardierung gelingt lediglich bei intrauterinem Therapiebeginn in nachfolgenden Schwangerschaften.

Bei vielen Organoazidopathien kommt es im Rahmen akuter Entgleisungen (zum Beispiel Ahornsiruperkrankung, Glutarazidurie Typ I) oder auch im Langzeitverlauf (zum Beispiel 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 mit frühem Anfallsbeginn, muskulärer Hypotonie und Zeichen der Rindenblindheit sowie fakultativer Makrozephalie.

Die Diagnose wird durch eine Analyse der organischen Säuren im Harn gestellt und kann molekulargenetisch bestätigt werden. Eine kausale Therapie ist nicht verfügbar.

Das Wiederholungsrisiko beträgt 25 % – eine pränatale Diagnostik ist molekulargenetisch in der 11.-12. SSW aus Chorionzotten, sowie biochemisch durch Nachweis der D-2-OH-GA im Fruchtwasser (16.-17. SSW) möglich.

Kofaktorstörungen

Vitamine und Spurenelemente werden mit der Nahrung aufgenommen (zum Beispiel Vitamin B₆, Folsäure), oder auch im Körper synthetisiert (zum Beispiel Molybdänkofaktor, Tetrahydrobiopterin), und dienen als Kofaktoren zahlreicher Enzyme. Der Biotinidase-mangel – eine Störung im Recycling von Vitamin H (Biotin), sowie die atypische PKU werden durch das Neugeborenen-Screening abgedeckt. Weitere Kofaktor-, bzw. Vitamin-abhängige Epilepsien müssen jedoch selektiv

gesucht werden. Aufgrund der guten Behandelbarkeit der Vitamin B₆-abhängigen Epilepsien sollte bei unklaren Neugeborenen-Krämpfen immer ein frühzeitiger Vitamin B₆-Versuch erfolgen. Zuvor sollen Harn-, Plasma- und, falls möglich, Liquorproben asserviert werden. Das klinische Ansprechen auf unterschiedliche Vitaminformen von B₆ (Pyridoxin- versus Pyridoxal-phosphat) sowie der Nachweis krankheitsspezifischer Stoffwechselprodukte sind wegweisend für die weiterführende Diagnostik.

Vitamin B₆- (Pyridoxin)-abhängige Epilepsie

Die Inzidenz der Vitamin B₆-abhängigen Epilepsie liegt in Europa um 1: 100'000-250'000. Die Erkrankung beruht auf einem Defekt im Abbau der Aminosäure Lysin auf Höhe der Alpha-Aminoadipinsemialdehyd Dehydrogenase (Antiquitin) [10, 11]. Akkumulierende Substanzen führen zu einer Inaktivierung von Vitamin B₆ und hyperphysiologischem Bedarf [12, 11]. 2009 ist die zuvor als „folinsäureresponsive Epilepsie“ als allelische Erkrankung erkannt worden [13, 14]. Vitamin B₆ ist als wichtiger Kofaktor im Aminosäure- und Neurotransmitterstoffwechsel an > 120 Enzymreaktionen beteiligt.

Typisch ist ein neonataler Anfallsbeginn mit Myoklonien und fokalen, motorischen Anfällen mit sekundärer Generalisierung und hoher Statusneigung [15, 11, 16, 17]. Atypische Manifestationen können bis zum 3. Lebensjahr auftreten. Die Anfälle sind therapieresistent, ein partielles Ansprechen auf Phenobarbital ist möglich. Im EEG finden sich häufig eine hochamplitudige, monomorphe Deltaaktivität, fokale SW-Muster mit sekundärer Generalisierung oder auch ein Burst-Suppression-Muster [16]. In einem Drittel der Fälle liegt eine verzögerte Adaptation mit niedrigen APGAR-Scores vor und verleitet zum Trugschluss symptomatischer Anfälle bei peripartaler Asphyxie.

Die Diagnose wird durch das Ansprechen auf Vitamin B₆ (zum Beispiel Pyridoxin Hydrochlorid) gestellt, wobei Dosen von 30 mg/kg langsam i.v. (bis maximal 500 mg) empfohlen werden [18]. Bei Betroffenen kann die erste Vitamin B₆-Gabe zu schweren Apnoen führen. Die Pipecolinsäure sowie der alpha-Aminoadipinsäuresemialdehyd (AASA) sind vor Gabe von Vitamin B₆ im Plasma und Liquor sowie Urin massiv erhöht [12, 19]. AASA dient auch unter Vitamin B₆-Therapie als zuverlässiger diagnostischer Marker [10, 19].

Die Vitamin B₆-abhängige Epilepsie erfordert eine lebenslange Therapie mit Pyridoxinhydrochlorid von 30 mg/kg/d mit max. Tagesdosen von 200 -300 mg/d. Bei Rezidiven unter Fieber ist eine vorübergehende Dosiserhöhung um 100 % (Verdoppelung) zu empfehlen. Dosierungen über 1g/d sollten aufgrund der Gefahr peripherer Neuropathien vermieden werden. Ca. 70 % aller Patienten leiden trotz guter Anfallskontrolle unter einer kognitiven Beeinträchtigung. Ob eine frühzeitige lysin-

reduzierte Diät das Langzeitoutcome verbessern kann, ist Gegenstand aktueller Studien [17]. Bei der Vitamin B₆-abhängigen Epilepsie beträgt das Wiederholungsrisiko bei weiteren Schwangerschaften 25 %. In nachfolgenden Schwangerschaften ist ab dem 2. Lunarmonat die Einnahme von Vitamin B₆ 100 mg/d angeraten, da auch bei unmittelbar postpartaler Behandlung betroffener Geschwister Retardierungen beobachtet wurden [20]. Dies unterstreicht das Verständnis der Vitamin B₆-abhängigen Epilepsie als metabolische Enzephalopathie. Eine Pränataldiagnostik aus Chorionzotten (11., 12. SSW) ist auf molekulargenetischer Basis möglich.

Pyridoxalphosphat-abhängige Anfälle

2005 wurde eine neonatale epileptische Enzephalopathie mit Ansprechen auf Pyridoxalphosphat, jedoch Therapieresistenz gegen Pyridoxin HCl biochemisch aufgeklärt [21]. Alle bisher bekannten Patienten zeigten neonatale Anfälle und sind klinisch nicht von Patienten mit Pyridoxin-abhängigen Anfällen zu unterscheiden [22]. 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 Europa ist Pyridoxalphosphat nicht registriert, kann aber als chemische Reinsubstanz zur oralen Anwendung 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, welches Pyridox(am)in-Phosphat in das aktive Vitamin, Pyridoxal-Phosphat umwandelt. Im Gegensatz zur Pyridoxin-abhängigen Epilepsie existiert kein krankheitsspezifischer Biomarker. Vanillactat kann im Urin erhöht sein. Im Liquor ist die PLP-Konzentration vor Therapiebeginn massiv erniedrigt [23]. Eine Pränataldiagnostik ist durch molekulargenetische Analyse des Pyridox(am)in-Phosphat Oxygenase-Gens möglich.

Molybdänkofaktor-Mangel

Molybdän wird im Körper synthetisiert und ist als Kofaktor der Sulfitoxidase, der Xanthin-Dehydrogenase und der Aldehyd-Oxidase am Abbau der schwefelhaltigen Aminosäure Cystein beteiligt. Durch Akkumulation von Schwefel kommt es zur toxischen Schädigung von Neuronen und Myelinscheiden [24]. Der epileptologische Phänotyp ist lediglich auf den Ausfall der Kofaktorfunktion der Sulfitoxidase zurückzuführen [25]. Es wird ein Subtyp A mit mangelnder Bildung des Precursors Z von einem selteneren Subtyp B mit mangelnder Bildung des Aktivatorproteins unterschieden.

Durch Überschreiten toxischer Sulfidkonzentrationen im letzten Trimenon kommt es zu einem perakuten neonatalen Anfallsbeginn mit therapieresistenten, tonisch-klonischen Anfällen und hoher Statusneigung. Das EEG zeigt multifokale SW-Aktivität oder Burst-Suppression-Muster. Das MRI ist für den erfahrenen Neuroradiologen diagnostisch und zeigt einen stadienhaften Verlauf mit initial diffus-toxischem Hirnödem, später zystischer, subkortikaler Marklagerdegeneration sowie globaler Hirnatrophie.

Eine erste Verdachtsdiagnose kann durch erniedrigte Harnsäurewerte im Plasma und einen positiven Sulfittest im frischen Harn gestellt werden. Zuverlässiger ist jedoch die Bestimmung von Sulfocystein im Urin. Die Diagnose wird enzymatisch in Fibroblasten bestätigt. Für den Subtyp A ist die parenterale Substitution eines biosynthetisch hergestellten Precursors Z in klinischer Erprobung [26]; das therapeutische Fenster ist extrem kurz. Eine pränatale Diagnostik ist durch Enzymdiagnostik in Chorionzotten möglich.

Energiestoffwechselstörungen

Im Bereich der Energiestoffwechselstörungen gehören die Mitochondriopathien mit einer Inzidenz von 1:10'000 zu den häufigsten metabolischen Erkrankungen, welche sich häufig mit einer Epilepsie manifestieren. In die Gruppe des zerebralen Energiemangels zählen auch der 1991 von De Vivo beschriebene Defekt im zerebralen Glucosetransport, (GLUT 1- Mangel) [27] sowie die ab 1994 entdeckten Kreatinmangelsyndrome. 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. Die mitochondrialen Syndrome stellen hierbei die klinisch erkennbaren Krankheitsbilder wie das Alpers-Syndrom (Hepatozerebrale Degeneration), das MERRF- (Myoclonus Epilepsy with Ragged Red Fibers) sowie das MELAS-Syndrom (Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis and Stroke like episodes) [6]. Auch bei Defekten der mitochondrialen Atmungskette können Anfälle das Leitsymptom darstellen.

Während sich das MERRF- und MELAS-Syndrom typisch ab der 2. - 3. Lebensdekade manifestieren, ist das Alpers-Syndrom eine akut einsetzende Epilepsie des Kleinkindalters mit myoklonischen und tonisch-klonischen Anfällen, Therapieresistenz und hoher Statusneigung. Oft findet sich eine vorbestehende, milde, globale Entwicklungsverzögerung. Die Hepatopathie kann

initial oder im Verlauf auftreten. Bei Atmungskettendefekten ist das klinische Bild uneinheitlich und weitere Organbeteiligungen (zum Beispiel Kardiomyopathie, Hepatopathie) sind möglich.

Bei Mitochondriopathien kann das MRI wegweisende Befunde liefern, wie eine progrediente Hirnatrophie beim Alpers-Syndrom oder subkortikale Infarkte beim MELAS-Syndrom. Symmetrische Basalganglienveränderungen sollten stets den Verdacht einer mitochondrialen Erkrankung erwecken. Erhöhte Laktatpeaks in der zerebralen in vivo-MRS (wenn auch per se unspezifische) unterstützen diesen Verdacht. Das Plasmalaktat muss nicht (konstant) erhöht sein. Das Liquorlaktat hat einen wesentlich höheren Stellenwert und ist laut Literatur in ca. 90 % aller Mitochondriopathien mit zerebraler Beteiligung erhöht. Bei mitochondrialen Syndromen (zum Beispiel MERRF, MELAS) erfolgen die Analyse der mitochondrialen DNA und Nachweis entsprechender Deletionen oder Mutationen. Beim Alpers-Syndrom wird die Diagnose durch molekulargenetische Analyse des POLG1-Gens gestellt, einem nukleär kodierten Gen, welches die Polymerase der mitochondrialen DNA reguliert. Bei Verdacht auf Atmungskettendefekte ist die Funktionsdiagnostik sowie Enzymanalyse in Muskelgewebe wegweisend. Der Nachweis von „ragged red fibers“ in Gomori Trichromgefärbtem Muskelgewebe ist spezifisch für Mitochondriopathien, lässt aber keine Zuordnung innerhalb dieser Gruppe zu. Der Erbgang ist bei Defekten der mitochondrialen DNA maternal, bei nukleär kodierten Defekten (zum Beispiel Alpers-Syndrom) autosomal rezessiv. Eine pränatale Diagnostik ist bei Nachweis der Mutationen beim Indexpatienten möglich.

Therapieansätze basieren auf der Rationale der Kofaktorsubstitution (Vitamincocktails), Gabe von Antioxidantien und von L-Carnitin, sowie einer fettmodifizierten Diät – der Therapieerfolg muss individuell evaluiert werden. In dieser Patientengruppe ist besonders auf die potenziell letale Valproattoxizität zu achten.

Glucosetransporterdefekt Typ 1 (GLUT 1-Defekt)

Patienten mit Glucosetransportstörung zeigen ab dem 5. - 6. Lebensmonat anfangs abortive Anfälle mit fokalen Spitzen. In der Kleinkindperiode kommt es zu generalisierten, myoklonischen Anfallsmustern, atypischen Absencen und auch generalisierten, tonisch-klonischen Anfällen [27, 28]. Typisch sind zudem iktal sakkadenartige Augenbewegungen und eine bewegungs- und fastengetriggerte extrapyramidale Bewegungsstörung. Im EEG zeigt sich ab dem Kleinkindalter eine generalisierte, manchmal auch rhythmische 3 c/s SW-Aktivität. Interiktal findet sich häufig eine unauffällige Grundaktivität [29]. Bei gezielter Fragestellung kann ein präprandiales EEG informativ sein. Alle Patienten zeigen eine mehr oder weniger stark ausge-

prägte Entwicklungsretardierung, bei 70 % besteht ab dem 1. Lebensjahr eine erworbene Mikrozephalie. Zusätzlich zur kindlichen Verlaufsform ist eine Spätform mit bewegungsinduzierten paroxysmalen Dystonien mit und ohne Epilepsie bekannt.

Die Diagnose wird durch eine erniedrigte Liquor-/Blutzucker (BZ)-Ratio gestellt ($< 0,45$; normal 0,6). Das Liquorlaktat ist niedrig - normal. Durch spontane de novo-Mutationen im zerebralen Glucosetransporter (GLUT₁)-Gen, ist dessen Kapazität auf ca. 50 % der Norm reduziert. Da derselbe GLUT₁-Transporter auch in Erythrozyten exprimiert ist, kann die Diagnose durch Studien der Glucoseaufnahme in Erythrozyten erhärtet und molekulargenetisch bestätigt werden.

Patienten mit GLUT₁-Mangel zeigen ein sehr gutes Ansprechen auf ketogene Diät oder Atkins-Diät. Ein früher Therapiebeginn ist zur Vermeidung irreversibler Schäden wesentlich. Unbeantwortet ist derzeit die Frage nach der Dauer dieser Diättempfehlung, da der Glucosebedarf des Gehirns jenseits des 10. Lj. deutlich abnimmt und die ketogene Diät mit potenziellen Nebenwirkungen (Hyperlipidämie, Nierensteine etc.) behaftet ist. Phenobarbital soll aufgrund der weiteren Hemmung des zerebralen Glucosetransportes vermieden werden.

Kreatinsynthese- und Transporterdefekt

Seit 1994 wurden Defekte auf den beiden Stufen der Kreatinsynthese (Guanidinoacetat – Methyltransferase (GAMT) und Arginin-Glycin-Amidino-transferase (AGAT)) sowie 2002 der Kreatintransporterdefekt (CRTR) beschrieben [30, 31].

Bei allen drei Defekten kommt es zu einem zerebralen Kreatinmangel und vermindertem ATP-Pool im Gehirn mit Epilepsie, autistischem Verhalten und expressiver Sprachstörung. Lediglich bei der GAMT-Defizienz steht die therapieresistente Epilepsie mit myoklonischen Anfällen und multifokaler SW-Aktivität im Vordergrund. Im EEG zeigen sich mittelschwere Allgemeinveränderungen sowie multifokale SW-Aktivität. Zusätzlich kann eine Muskelhypotonie sowie dystone Bewegungsstörung vorliegen.

In der Spektroskopie fällt bei allen drei Defekten das Fehlen des Kreatinpeaks in der grauen Substanz auf. Im MRI sind bei der GAMT-Defizienz fakultativ symmetrische Basalganglienveränderungen vorhanden, bei AGAT-Defizienz und CRTR-Mangel ist das zerebrale MRI zumeist unauffällig.

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

Der AGAT- und GAMT-Mangel sind durch orale Gabe von 400 mg/kg/d Kreatinmonohydrat deutlich zu bessern. Beim GAMT-Mangel wird zusätzlich eine milde Ei-

weissrestriktion sowie Gabe von Ornithin, 800 mg/kg/d und Natriumbenzoat (eliminiert Glycin), 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 derzeit keine kausale Therapie verfügbar.

Bei AGAT- und GAMT-Defizienz ist der Erbgang autosomal rezessiv; der CRTR-Mangel wird X-rezessiv vererbt.

Lysosomale Störungen

Lysosomen sind Zellorganellen mit der Aufgabe des Abbaus oder des Recyclings verschiedenster Stoffwechselprodukte. Derzeit sind über 40 verschiedene lysosomale Enzyme bekannt. Die kumulative Inzidenz lysosomaler Störungen liegt bei ca. 1:7000. Neben Erkrankungen der weissen Hirnsubstanz (genetische Leukodystrophien) existieren lysosomale Speicherkrankheiten, welche vorwiegend die graue Substanz betreffen (neuronal Ceroidlipofuscinose/NCL, GM₁ und GM₂ Gangliosidose, Sialidose Typ I / „cherry red spot“-Myoklonusepilepsie).

Neuronale Ceroidlipofuscinose

Zumindest ein Teil der neuronalen Ceroidlipofuscinosen ist den lysosomalen Speichererkrankungen zuzurechnen. Anhand des Alters bei Symptombeginn und der klinischen Symptomatik, können vier Formen unterschieden werden: infantil, spätinfantil, juvenil und adult. Derzeit sind 14 NCL-Gene bekannt [32]. Mutationen in einigen dieser Gene (CLN1, CLN2, CLN5, CLN6, CLN8, CLN10) können zu unterschiedlichen Verlaufsformen führen, während zum Beispiel Mutationen im CLN3- und CLN12-Gen streng mit der juvenilen und Mutationen im CLN11- und CLN13-Gen mit der adulten Verlaufsform einhergehen. Die kumulative Inzidenz der NCL liegt um 1:12'000. Während in früheren Zeiten dem ultrastrukturellen Nachweis von Speicherematerial in Hautzellen oder Lymphozyten grosse Bedeutung zukam, wird die Elektronenmikroskopie heute in erster Linie in der Zuordnung varianter Verlaufsformen genutzt (**Abbildung 2**).

Die infantile Manifestation ist eine ausserhalb Finnlands 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 spastischer Zerebralparese. Bei der spätinfantilen Form 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 spätinfantilen Verlaufsform erst im späteren Verlauf, zumeist um das 6. Lebensjahr auf. Der juvenilen Verlaufsform werden ca. 50 % aller NCL-Fälle zugeordnet. Hier kommt es ab dem 5.-10. Lebensjahr zu Visusproblemen mit Nachtblindheit, langsamem intellektuellen Abbau mit autistischen und psychotischen Zügen, verwaschener Sprache und extrapyramidaler Bewegungsstörung. Im Verlauf treten generalisiert tonisch-klonische Anfälle hinzu, welche meist durch konventionelle Antikonvulsiva beherrschbar sind. Bei der juvenilen NCL sind lymphozytäre Speichervakuolen im peripheren Blutausschlag ein einfaches diagnostisches Hilfsmittel. Die adulte NCL beginnt in der 3. - 4. Lebensdekade entweder als rasch progrediente Myoklonusepilepsie oder mit Verhaltensproblemen und gestörter Motorik. Typischerweise fehlen bei der adulten NCL visuelle Symptome. Zusätzlich zu den beschriebenen „klassischen“ Verläufen der NCL gibt es variante Formen, welche geografisch gehäuft, jedoch panethnisch auftreten.

Das EEG zeigt bei allen NCL-Formen parallel zur Hirnatrophie eine progrediente Amplitudendepression. Nur bei der spätinfantilen Form provoziert die niedrigfrequente Fotostimulation mit 1-2 Hz /sec typische, okzipitale, hochamplitudige Spikes. Bei der juvenilen Form 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 Fotosensitivität.

Die ophthalmologische Untersuchung, insbesondere das frühdiagnostische Elektroretinogramm gefolgt von einer Retinitis pigmentosa oder Opticusatrophie sind diagnostisch wegweisend. Bei der adulten Form ist die ophthalmologische Untersuchung inklusive Retinogramm jedoch stets normal.

Das MRT kann bei infantiler und spätinfantiler Form initial unspezifische Veränderungen des periventrikulären Marklagers sowie Hypodensitäten des Thalamus zeigen – im Verlauf kommt es bei allen Formen zu einer ausgeprägten Hirnatrophie.

Die Abklärungsschritte bei Verdacht auf NCL sind abhängig vom Lebensalter bei Symptombeginn (**Abbildung 2**). Bei Beginn im späten Säuglingsalter, Kleinkind-, Jugend- und Erwachsenenalter steht die Bestimmung der beiden lysosomalen Enzyme: PPT1 (Palmitoylproteinthioesterase 1) und der TPP1 (Tripeptidylpeptidase 1) aus Trockenblut an erster Stelle. Beim Schulkind wird dem die Suche nach Lymphozytenvakuolen vorangestellt.

Bei negativen Enzymtests folgt die morphologische Suche nach Speichermaterial in einer Hautbiopsie oder Lymphozyten mittels Elektronenmikroskopie gefolgt von der molekulargenetischen Analyse der altersrelevanten CLN-Gene.

Derzeit existiert für die NCL keine kausale Therapie. Valproinsäure und Lamotrigin zeigen meist eine bessere Wirkung, Carbamazepin kann hingegen den Verlauf

verschlechtern. Wesentlich ist eine gute symptomatische Therapie der Begleitsymptome. Der Erbgang ist bei allen Formen der NCL autosomal rezessiv. Eine pränatale Diagnostik in Chorionzotten ist auf molekular-genetischer Basis möglich.

Sialidose Typ I („cherry red spot“-Myoklonusepsie)

Die meisten Fälle mit Sialidose Typ I wurden bisher in Italien beschrieben. Patienten zeigen ab Anfang der zweiten Lebensdekade einen raschen Visusverlust und Polymyoklonus. Irreguläre emotional oder sensorisch getriggerte Myoklonien führen rasch zu einem schweren motorischen Handicap und mentalem Abbau. Zusätzlich bestehen generalisierte, tonisch-klonische Anfälle. Das MRI zeigt eine progrediente supra- und infratentorielle Hirnatrophie. Der „cherry red spot“ ist ein wegweisendes Zeichen lysosomaler Speichererkrankungen, und bei der Sialidose Typ I in Zusammenschau mit dem klinischen Bild diagnostisch. Biochemisch wird die Diagnose durch erhöhte Ausscheidung sialinsäurehaltiger Oligosaccharide in der Dünnschichtchromatografie untermauert. Zugrunde liegt ein autosomal rezessiv vererbter Defekt der α -Neuraminidase. Eine kausale Therapie ist derzeit nicht verfügbar. Eine Pränataldiagnostik ist sowohl biochemisch als auch molekulargenetisch möglich.

GM₂ Gangliosidose (Tay Sachs)

Die GM₂ Gangliosidose ist weltweit mit einer Inzidenz von ca. 1:112'000 verbreitet und zeigt eine erhöhte Inzidenz unter Ashkenazi-Juden (1:3900).

Die Kinder erlernen zumeist freies Sitzen, danach kommt es zum Entwicklungsstillstand und progressivem Visusverlust mit einem pathognomonischen nicht erschöpfbaren akustischen Myoklonus. Ab dem 2. Lebensjahr entwickeln sich ein progredienter Makrozephalus sowie therapieresistente Epilepsie mit myoklonischen 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 eine Megalenzephalie mit Signalalteration der grauen, aber auch weissen Hirnsubstanz. Die Diagnose beruht auf dem Nachweis einer erniedrigten Aktivität der β -Hexosaminidase A in Leukozyten oder Fibroblasten. Derzeit ist keine kausale Therapie verfügbar. Bei weiteren Schwangerschaften ist eine Pränataldiagnostik aus Chorionzotten enzymatisch sowie molekulargenetisch möglich.

Neurotransmitterdefekte

Neurotransmitterdefekte mit einer Epilepsie als Leitsymptom finden sich im GABA-Abbau, auf Stufe der GABA-Transaminase sowie auf Stufe der Succinat Semialdehyd Dehydrogenase.

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

Für den GABA-Transaminasemangel sind bisher nur Einzelfälle mit Riesenwuchs, neonatalen generalisierten Anfällen und leukodystrophischen Veränderungen beschrieben. Für den SSD-Mangel sind hingegen bereits über 200 Patienten bekannt, wobei lediglich in 30-70 % eine Epilepsie vorliegt. Im Vordergrund stehen hier eine nicht progrediente Ataxie, psychomotorische Retardierung sowie muskuläre Hypotonie.

Die Diagnose wird beim SSD-Mangel durch Analyse der organischen Säuren im Urin gestellt. Im Liquor ist die GABA-Konzentration bei beiden Defekten pathologisch erhöht. Unter Gabe von Vigabatrin (einem Antagonisten der GABA-Transaminase) ist die GABA-Konzentration artifiziell erhöht und daher diagnostisch nicht verwertbar. 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 Einsatz von Vigabatrin zur „Vorverlagerung des Enzymdefektes“ und dadurch erniedrigtem Anstau von toxischem Succinat Semialdehyd. Für beide Erkrankungen ist eine Pränataldiagnostik verfügbar.

CDG-Syndrome (Congenital Disorders of Glycosylation)

Hierbei handelt es sich um eine rasch wachsende Gruppe angeborener Stoffwechseldefekte im komplexen Vorgang der Glykosylierung von Proteinen mit Multisystembeteiligung.

Bei den jüngst beschriebenen CDG-Syndromen Typ II, Ij sowie beim CDG-Syndrom Typ I k steht eine epileptische Enzephalopathie im Vordergrund. Patienten zeigen variable faziale Dysmorphiezeichen sowie ab dem 2. - 4. Lebensmonat ein West-Syndrom mit Hypsarrhythmie und Therapieresistenz.

Für sämtliche CDG-Syndrome gilt die Transferrin-elektrophorese als geeigneter Suchtest, wobei 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.

Fazit

Metabolische Epilepsien können sich von der Neonatalperiode bis in das junge Erwachsenenalter manifestieren. Bei unklarer Ätiologie, vor allem aber bei Progredienz oder Therapieresistenz sollten metabolische Störungen in der Differenzialdiagnose berücksichtigt werden. Dies erfordert eine Eingrenzung anhand klinischer und paraklinischer Befunde, sowie eine möglichst gezielte biochemische Diagnostik mit enzymatischer und/oder molekulargenetischer Bestätigung. In Anbetracht des zumeist autosomal rezessiven Erbganges ist die Familienanamnese häufig leer oder lediglich auf Geschwisterebene informativ. Für eine steigende Anzahl metabolischer Epilepsien ist eine kausale Therapie verfügbar. Für die Vermeidung irreversibler, neuronaler Schäden ist eine frühe Diagnosestellung wesentlich. Da es sich bei metabolischen Epilepsien um genetische Erkrankungen handelt, ist eine exakte enzymatische und/oder molekulargenetisch gesicherte Diagnose für die Einschätzung des Wiederholungsrisikos und Durchführung einer Pränataldiagnostik bei weiteren Schwangerschaften unerlässlich.

Referenzen

1. Rahman S, Footitt EJ, Varadkar S, Clayton PT. Inborn errors of metabolism causing epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55: 23-36
2. Stöckler-Ipsiroglu S, Plecko B. Metabolic epilepsies: approaches to a diagnostic challenge. *Can J Neurol Sci* 2009; 36(Suppl 2): S67-72
3. Plecko B. Treatable metabolic epileptic encephalopathies. In *Brain metabolism revisited – concepts and treatment. Focus on Neuropediatrics, Symposia proceeding. SPS Publications, 2004, ISBN 3-936145-18-0*
4. Surtees R, Wolf NI. Treatable neonatal epilepsy. *Arch Dis Child* 2007; 92: 659-661
5. Vigeveno F, Bartuli A. Infantile epileptic syndromes and metabolic etiologies. *J Child Neurol* 2002; 17(Suppl3): S9-14
6. Wolf NI, Bast T, Surtees R. Epilepsy in inborn errors of metabolism. *Epileptic Disord* 2005; 7: 67-81
7. Plecko B. Metabolische Epilepsien mit spezifischen Therapieoptionen. *Monatsschr Kinderheilkd* 2012; 160: 723-733
8. de Koning TJ, Poll-The BT, Jaeken J. Continuing education in neurometabolic disorders-serine deficiency disorders. *Neuropediatrics* 1999; 30: 1-4
9. Tabatabaie L, Klomp LW, Rubio-Gozalbo ME et al. Expanding the clinical spectrum of 3-phosphoglycerate dehydrogenase deficiency. *J Inher Metab Dis* 2011; 34: 181-184
10. Mills PB, Struys E, Jakobs C et al. Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine-dependent seizures. *Nat Med* 2006; 12: 307-309
11. Plecko B, Stöckler S. Vitamin B₆ dependent seizures. *Can J Neurol Sci* 2009; 36(Suppl 2): S73-77
12. Plecko B, Hikel C, Korenke G et al. Pipecolic acid as a diagnostic marker of pyridoxine-dependent epilepsy. *Neuropediatrics* 2005; 36: 200-205
13. Gallagher RC, Van Hove JL, Scharer G et al. Folinic acid-responsive seizures are identical to pyridoxine-dependent epilepsy. *Ann Neurol* 2009; 65: 550-556
14. Hyland K, Buist NR, Powell BR et al. Folinic acid responsive seizures: a new syndrome? *J Inher Metab Dis* 1995; 18: 177-181

15. Baxter P. Pyridoxine-dependent and pyridoxine-responsive seizures. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 416-420
16. Schmitt B, Baumgartner M, Mills PB et al. Seizures and paroxysmal events: symptoms pointing to the diagnosis of pyridoxine-dependent epilepsy and pyridoxine phosphate oxidase deficiency. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 133-142
17. Stockler S, Plecko B, Gospe SM Jr et al. Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency: clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Mol Genet Metab* 2011; 104: 48-60
18. Bok LA, Maurits NM, Willemsen MA et al. The EEG response to pyridoxine-IV neither identifies nor excludes pyridoxine-dependent epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51: 2406-2411
19. Mills PB, Footitt EJ, Mills KA et al. Genotypic and phenotypic spectrum of pyridoxine-dependent epilepsy (ALDH7A1 deficiency). *Brain* 2010; 133: 2148-2159
20. Bok LA, Been JV, Struys EA et al. Antenatal treatment in two Dutch families with pyridoxine-dependent seizures. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 297-303
21. Clayton PT, Surtees RA, DeVile C et al. Neonatal epileptic encephalopathy. *Lancet* 2003; 361: 1614
22. Hoffmann GF, Schmitt B, Windfuhr M et al. Pyridoxal 5'-phosphate may be curative in early-onset epileptic encephalopathy. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 96-99
23. Footitt EJ, Heales SJ, Mills PB et al. Pyridoxal 5'-phosphate in cerebrospinal fluid; factors affecting concentration. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 529-538
24. Johnson JL, Duran R. Molybdenum cofactor and isolated sulfite oxidase deficiency. In: Scriver v, Beaudet c, Sly x, Valle y (eds): *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. New York, NY: Mc Graw Hill, 2001: 3163-3177
25. van Gennip AH, Abeling NG, Stroomer AE et al. The detection of molybdenum cofactor deficiency: clinical symptomatology and urinary metabolite profile. *J Inherit Metab Dis* 1994; 17: 142-145
26. Veldman A, Santamaria-Araujo JA, Sollazzo S et al. Successful treatment of molybdenum cofactor deficiency type A with cPMP. *Pediatrics* 2010; 125: 1249-1254
27. DeVivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RL et al. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med* 1991; 325: 703-709
28. Mullen SA, Suls A, De Jonghe P, Berkovic SF et al. Absence epilepsies with widely variable onset are a key feature of familial GLUT1 deficiency. *Neurology* 2010; 75: 432-440
29. Leary L, Wang D, Nordli D et al. Seizure characterisation and electroencephalographic features in Glut-1-Deficiency Syndrome. *Epilepsia* 2003; 44: 701-707
30. Hinnell C, Samuel M, Alkufri F et al. Creatine deficiency syndromes: diagnostic pearls and pitfalls. *Can J Neurol Sci* 2011; 38: 765-767
31. Stromberger C, Bodamer OA, Stoeckler-Ipsiroglu S et al. Clinical characteristics and diagnostic clues in inborn errors of creatine metabolism. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26: 299-308
32. Schulz A, Kohlschütter A. Neuronale Zeroidlipofuscinosen (NCL). *Monatsschr Kinderheilkd* 2012; 160: 734-741

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Barbara Plecko
Abteilungsleiterin Neurologie
Kinderspital Zürich
Steinwiesstrasse 75
CH 8032 Zürich
Tel. 0041 44 266 7330
Fax 0041 44 266 7163
Barbara.Plecko@kispi.uzh.ch