

Leitthema

Monatsschr Kinderheilkd 2012 · 160:723–733
 DOI 10.1007/s00112-012-2684-7
 Online publiziert: 4. Juli 2012
 © Springer-Verlag 2012

Redaktion

K. Ullrich, Hamburg
 F. Zepp, Mainz

B. Plecko

Extraordinariat Neurologie, Kinderspital Zürich, Universität Zürich

Metabolische Epilepsien mit spezifischen Therapieoptionen

Diagnostischer Leitfaden

Epileptische Anfälle können Leitsymptom angeborener Stoffwechselerkrankungen sein. Diese metabolischen Epilepsien können sich direkt postnatal, aber auch erst im weiteren Verlauf bis ins junge Erwachsenenalter mit je nach Grunderkrankung unterschiedlichen Begleitsymptomen manifestieren. Die möglichst frühzeitige Diagnosestellung ist zum einen prognostisch entscheidend, denn manche dieser Stoffwechselerkrankungen – und damit auch die mit ihnen einhergehende Epilepsie – sind gut behandelbar, zum anderen ist die Abschätzung des Wiederholungsrisikos für weitere Schwangerschaften von großer Bedeutung.

Epileptische Anfälle können in Form von Gelegenheitsanfällen bei akuten Stoffwechsellentgleisungen oder als Symptom einer neurodegenerativen Erkrankung auftreten. Darüber hinaus jedoch existiert eine Gruppe angeborener Stoffwechselerkrankungen, bei welchen die Epilepsie das Leitsymptom darstellt (■ Tab. 1, [20, 27, 30]). Da ein Teil dieser Erkrankungen durch eine spezifische Therapie gut behandelbar ist, müssen im Alltag diagnostische Algorithmen zur frühzeitigen Diagnosestellung entwickelt werden [24]. Nach einer allgemeinen Orientierung wird sich dieser Beitrag auf die häufigsten behandelbaren Entitäten fokussieren.

Alter bei Symptombeginn

Obwohl es sich um angeborene Stoffwechselerkrankungen handelt, ist das Alter bei Symptombeginn variabel [20, 31]. Aminoazidopathien (z. B. nichtketotische Hyperglyzinämie) und kofaktorabhängige Anfälle (z. B. Vitamin-B₆-abhängige Epilepsie, Molybdänkofaktormangel) 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 frühen Säuglings- bzw. Kleinkindalter manifestieren.

Bei der Sialidose oder auch der juvenilen Zeroidlipofuszinose liegt der Anfallsbeginn in der zweiten Lebensdekade und wird von einem progredienten Visusverlust begleitet. Daher sollte bei unklarer Ätiologie und Therapieresistenz, unabhängig vom Erkrankungsalter, das Vorliegen einer metabolischen Epilepsie erwogen werden.

Symptomatik und Befunde

Epilepsiesyndrome, Anfallsformen und Elektroenzephalogrammveränderungen

Einzelne metabolische Epilepsien manifestieren sich mit einem umschriebenen Epilepsiesyndrom, z. B. die nichtketotische Hyperglyzinämie (NKH) mit neonatalen Apnoen, schwerer muskulärer Hypoto-

nie, Hypsarrhythmie und infantilen Spasmen [31]. Bei pyridoxinabhängiger Epilepsie dominieren myoklonische Anfälle, wobei Anfallsemiologie und EEG-Muster (EEG: Elektroenzephalogramm) selbst innerhalb des individuellen Patienten erheblich variieren können (fokale und sekundär generalisierte Anfälle, hohe Statusneigung/hochamplitudige Deltaaktivität, fokale oder generalisierte Spike-Wave-Aktivität, Burst-Suppression-Muster, [23]). Häufig besteht zudem eine diffuse Verlangsamung der Grundaktivität als Zeichen der metabolischen Enzephalopathie. Atypische Absencen sind bei spätmanifestem Glukosetransporterdefekt bekannt oder bei infantilem Beginn im Verlauf der Erkrankung möglich [19]. Progrediente Myoklonusepilepsien finden sich bei Mitochondriopathien [MERRF („myoclonic epilepsy with ragged red fiber“), Alpers-Syndrom] oder der Sialidose [31].

Klinische Begleitbefunde

Bei einzelnen metabolischen Epilepsien und pyridoxinabhängigen Anfällen können wegweisende klinische Begleitbefunde, wie eine Mikro- (z. B. Serinbiosynthesedefekte, Glukosetransporterdefekt) oder Makrozephalie vorhanden sein (z. B. D-2-Hydroxyglutarazidurie und häufig bei pyridoxinabhängigen Anfällen).

Bei einigen Erkrankungen finden sich ophthalmologische Leitbefunde, wie eine Linsenluxation beim Molybdänkofaktormangel im Alter über 1 Lebensjahr, ein

Tab. 1 Metabolische Epilepsien	
Behandelbar	Nicht behandelbar
Amino- und Organoazidopathien	
Typische Phenylketonurie ^a	Nichtketotische Hyperglyzinämie
Serinbiosynthesedefekte	D-2-Hydroxyglutarazidurie
Kofaktorstörungen	
Biotinidasemangel ^a	
Atypische Phenylketonurie ^a	
Pyridoxinabhängige Epilepsie (folinsäureresponsive Epilepsie)	
Pyridoxalphosphatabhängige Epilepsie	
Molybdänkofaktormangel Typ A	Molybdänkofaktormangel Typ B
Kobalamin-C-/D-Defekt	
Energiestoffwechselstörungen	
Glukosetransporterdefekt Typ 1	Mitochondriopathien (Alpers-Syndrom, MERRF, Atmungskettendefekte)
	Pyruvatcarboxylasemangel
Kreatinsynthesedefekte (GAMT, AGAT)	Kreatintransporterdefekt
Neurotransmitterdefekte	
Atypische Phenylketonurie ^a	GABA-Transaminasemangel
	Sukzinatsemialdehyddehydrogenasemangel
Lysosomale Speichererkrankungen	
	Neuronale Zeroidlipofuszinose
	Sialidose
	GM ₂ -Gangliosidose
Purinstoffwechselstörungen	
	Adenylosukzinatlyasemangel
CDG-Syndrome	
	CDG li, lj, lk
AGAT Arginin-Glyzin-Aminotransferase, CDG „congenital disorders of glycosylation“, GABA γ -Aminobuttersäure, GAMT Guanidinoazetatmethyltransferase, CDG li α -1,3-Mannosyltransferase-Defizienz, CDG lj Defekt der UDP-GlcNac:Dol-P-GlcNac-P-Transferase, CDG lk Mannosyltransferase-I-Defizienz, MERRF „myoclonic epilepsy with ragged red fiber“ ^a Im Neugeborenencreening erfasst	

„cherry red spot“ bei der Sialidose Typ I oder eine Retinitis pigmentosa bei neuronaler Zeroidlipofuszinose (NCL).

Kraniale Bildgebung

Sie liefert manchmal krankheitsspezifische Befunde.

Diagnostisch wegweisend ist der stadienhafte Verlauf vom diffusen Hirn-ödem zur multizystischen Leukenzephalopathie beim Molybdänkofaktormangel (MOCOD) bzw. isolierten Sulfitoxidase-mangel [14]. Multiple subkortikale Infarkte sind typisch für MELAS (mitochondriale Enzephalopathie/Laktatazidose/Schlaganfall-episoden) oder das MERRF-Syndrom [31].

» Bei den meisten metabolischen Epilepsien liefert die kraniale Bildgebung unspezifische Befunde

Bei den meisten metabolischen Epilepsien finden sich jedoch unspezifische Befunde, z. B. eine Hypomyelinisierung (z. B. pyridoxinabhängige Epilepsie, Serinbiosynthesedefekte), Hirnatrophie (z. B. Alpers-Syndrom, Zeroidlipofuszinosen) oder Hydrozephalus (Vitamin-B₆-/pyridoxinabhängige Epilepsie). Ein Balkenmangel ist bei NKH, aber auch bei PDE (pyridoxinabhängige Epilepsie) beschrieben.

Die zerebrale In-vivo-Protonenmagnetresonanzspektroskopie (In-vivo-Protonen-MRS) ist bei der Abklärung von Mitochondriopathien durch den Nach-

weis erhöhter intrazerebraler Laktatpeaks hilfreich bzw. bei Kreatinsynthese- und Transporterdefekten durch einen fehlenden Kreatinpeak diagnosesichernd.

Pathomechanismen

Metabolischen Epilepsien können sehr unterschiedliche Pathomechanismen zugrunde liegen, wie

- Imbalance von Neurotransmittern [NKH, Neurotransmitterdefekte/atypische PKU (Phenylketonurie)],
- Imbalance von Aminosäuren (unbehandelte PKU, Serinsynthesedefekte),
- reduzierte Verfügbarkeit von Energie in Form von ATP (Adenosintriphosphat), Kreatin oder Glukose [GLUT1-Mangel (GLUT1: Glukosetransporter Typ 1), Kreatinmangelsyndrome, Mitochondriopathien],
- neuronale Schädigung durch Speicherung (NCL, Gangliosidosen) oder
- direkte Toxizität durch organische Säuren oder z. B. Sulfit (z. B. Molybdänkofaktormangel; [20]).

Manifestationen im Neugeborenenalter

Kofaktorstörungen

Mit dem Begriff Kofaktoren werden Vitamine oder Spurenelemente, welche für die Funktion bestimmter Enzyme benötigt werden, bezeichnet. Kofaktoren werden mit der Nahrung aufgenommen (z. B. Vitamin B₆, Folsäure usw.) oder im Körper synthetisiert (z. B. Molybdänkofaktor, Tetrahydrobiopterin).

Zwei Kofaktorstörungen, der Biotinidasemangel – eine Störung im Recycling von Vitamin H (Biotin) – sowie die atypische PKU – verursacht durch Störungen im Tetrahydrobiopterinstoffwechsel, werden in den meisten Ländern Europas durch nationale Neugeborenencreeningprogramme abgedeckt und daher präventiv behandelt. Weitere kofaktor- bzw. vitaminabhängige Epilepsien müssen jedoch selektiv erkannt werden. Vitamin-B₆-abhängige Epilepsien müssen auf neonatologischen Abteilungen routinemäßig in die Differenzialdiagnose von Neugeborenenkrämpfen einbezogen werden.

Hier steht eine Anzeige.



Vitamin-B₆-abhängige (pyridoxinabhängige) Epilepsie

Sie wurde erstmals 1954 von Hunt et al. [12] als genetische Erkrankung eines Geschwisterpaares beschrieben. Davon zu unterscheiden sind Anfälle bei alimentärem Vitamin-B₆-Mangel oder Einnahme von Tuberkulostatika (Isoniazid).

Patienten mit Vitamin-B₆-abhängiger Epilepsie zeigen zumeist einen neonatalen Anfallsbeginn, wobei auch atypische Formen mit Anfallsbeginn im Kleinkindalter beschrieben wurden [1, 17, 21, 22, 25]. In etwa 30% der Fälle findet sich eine auffällige Geburtsanamnese mit verzögerter Adaptation, sodass fälschlich von symptomatischen Anfällen ausgegangen wird. Einige Patienten zeigen galliges Erbrechen oder laborchemische Veränderungen im Sinne einer Hypoglykämie oder Laktatazidose. Die Anfälle sind typischerweise therapieresistent, ein partielles Ansprechen auf Phenobarbital ist jedoch möglich. Die Anfallsform variiert von Myoklonien zu fokalen, motorischen Anfällen mit bilateraler Ausdehnung und hoher Statusneigung [23]. Eine Insomnie ist häufig, und die Verkennung als Drogenentzugssyndrom ist möglich. Im EEG finden sich oft eine hochamplitudige, monomorphe Deltaaktivität, fokale Sharp-Wave-Muster (SW-Muster) mit sekundärer Generalisierung oder auch ein Burst-Suppression-Muster.

Die Diagnose wird durch das prompte Ansprechen auf Vitamin B₆ [zumeist als Pyridoxinhydrochlorid (Pyridoxin-HCl)] gestellt, wobei Dosen von 30 mg/kg i.v. empfohlen werden [25]. Da es bei positivem Ansprechen häufig zu Apnoen kommt, sollte die Vitamin-B₆-Gabe unter Intubationsbereitschaft erfolgen. Eine simultane EEG-Ableitung ist nicht erforderlich [3].

In der Dauertherapie sind orale Dosierungen von Pyridoxinhydrochlorid von 30 mg/kg/Tag (meist 200–300 mg als Tagesdosis in 1 bis 2 Einzeldosen) üblich. Jenseits des Säuglingsalters ist daher keine weitere Gewichts Anpassung nötig. Da etwa 15% der Betroffenen ein initial unklares Ansprechen auf Vitamin B₆ zeigen, ist die Gabe von Pyridoxin-HCl mit 30 mg/kgKG/Tag über 3 konsekutive Tage empfohlen. Derzeit besteht keine Möglichkeit zur Evaluierung einer optimalen

individuellen Vitamin-B₆-Dosis. Bei Anfallsrezidiven im Rahmen fieberhafter Infekte ist eine vorübergehende Dosiserhöhung um 50% zu empfehlen. Etwa 2/3 aller PDE-Patienten bleiben unter Vitamin-B₆-Monotherapie anfallsfrei. Lediglich 1/3 zeigt eine kognitiv unauffällige Entwicklung [17]. Ob höhere Dosen (bis maximal 500 mg/Tag) über die Anfallsfreiheit hinaus zu einer Verbesserung der intellektuellen Fähigkeiten führen, ist unklar. Dosierungen über 1000 mg/Tag sollten aufgrund der Gefahr peripherer Neuropathien nicht dauerhaft angewendet werden.

2006 wurde als häufigste zugrunde liegende Ursache der PDE ein genetischer Enzymdefekt auf der Stoffwechselstufe der α -Amino adipinsemialdehyddehydrogenase erkannt (■ **Abb. 1**, [16]). Als diagnostische Marker dienen α -Amino adipinsemialdehyd (AASA) sowie Pipecolinsäure in Urin, Plasma oder Liquor. Ein Absetzversuch nach positiver Vitamin-B₆-Antwort ist daher nicht mehr nötig und setzt den Patienten einem unnötigen Risiko aus [21, 22]. Durch die akkumulierenden Substanzen kommt es zu einer Inaktivierung von Pyridoxalphosphat (PLP) mit sekundärem, zerebralem Vitamin-B₆-Mangel [6]. Vitamin B₆ wirkt als Kofaktor zahlreicher Stoffwechselschritte im Aminosäurestoffwechsel (Transaminasen und Dehydrogenasen) sowie als Kofaktor der Glutamatdecarboxylase, welche den exzitatorischen Neurotransmitter Glutamat in den wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter GABA (γ -Aminobuttersäure) umwandelt. Zudem ist PLP ein Kofaktor der aromatischen Aminosäuredecarboxylase (AADC) zur Bildung von Dopamin und Serotonin. Sekundäre Veränderungen der Neurotransmitter sind häufig, jedoch nicht diagnostisch. 2009 wurde die folinsäureresponsive Epilepsie als allelische Erkrankung erkannt [7, 13]. Der Effekt einer lysinreduzierten Diät zur Verringerung der toxischen Metabolitenkonzentrationen, v. a. der AASA, ist Gegenstand laufender Studien.

Aufgrund des autosomal-rezessiven Erbgangs beträgt das Wiederholungsrisiko bei weiteren Schwangerschaften 25%. Da auch bei unmittelbar postpartalem Behandlungsbeginn milde Retardierungen beobachtet wurden, wäre bei familiä-

Monatsschr Kinderheilkd 2012 · 160:723–733
DOI 10.1007/s00112-012-2684-7
© Springer-Verlag 2012

B. Plecko

Metabolische Epilepsien mit spezifischen Therapieoptionen. Diagnostischer Leitfaden

Zusammenfassung

Bei therapieresistenten Anfällen müssen, unabhängig vom jeweiligen Lebensalter, angeborene Stoffwechselerkrankungen erwogen werden. Nur selten liegen hierbei erkennbare Epilepsiesyndrome mit typischem EEG-Muster (EEG: Elektroenzephalographie) oder wegweisende Begleitbefunde in Klinik oder kranialer Bildgebung vor. Für zahlreiche metabolisch bedingte Epilepsien existiert ein kausaler Therapieansatz, z. B. durch gezielte Substitution von Vitaminen, Aminosäuren oder alternativen Energieträgern. Dabei entscheidet ein früher Therapiebeginn wesentlich über das Langzeit-Outcome. Der vorliegende Beitrag soll durch die Beschreibung des klinischen Phänotyps, der Anfallssemiologie sowie der diagnostischen Biomarker und Enzymdefekte einen Leitfaden für die Früherkennung behandelbarer metabolischer Epilepsien im Klinikalltag bieten.

Schlüsselwörter

Vitamine · Molybdän · Spezifische Therapieoptionen · Serin · Kreatin

Metabolic epilepsies with specific therapy options. Diagnostic guideline

Abstract

In the presence of therapy-resistant seizures of any age, genetic metabolic diseases have to be considered. Rarely they present with recognizable epileptic syndromes, typical EEG features or clinical and radiologic hallmarks. For many metabolic epilepsies, there is causal treatment available, e.g., pharmacologic doses of selected vitamins, amino acid substitution or by providing alternate energy substrates. Early recognition and initiation of specific treatment is crucial to prevent irreversible brain damage. This article aims to provide a detailed description of selected clinical phenotypes, seizure semiology, diagnostic biomarkers, and enzyme defects in order to enable early recognition of treatable metabolic epilepsies in daily clinical practice.

Keywords

Vitamins · Molybdenum · Specific therapeutic options · Serine · Creatine

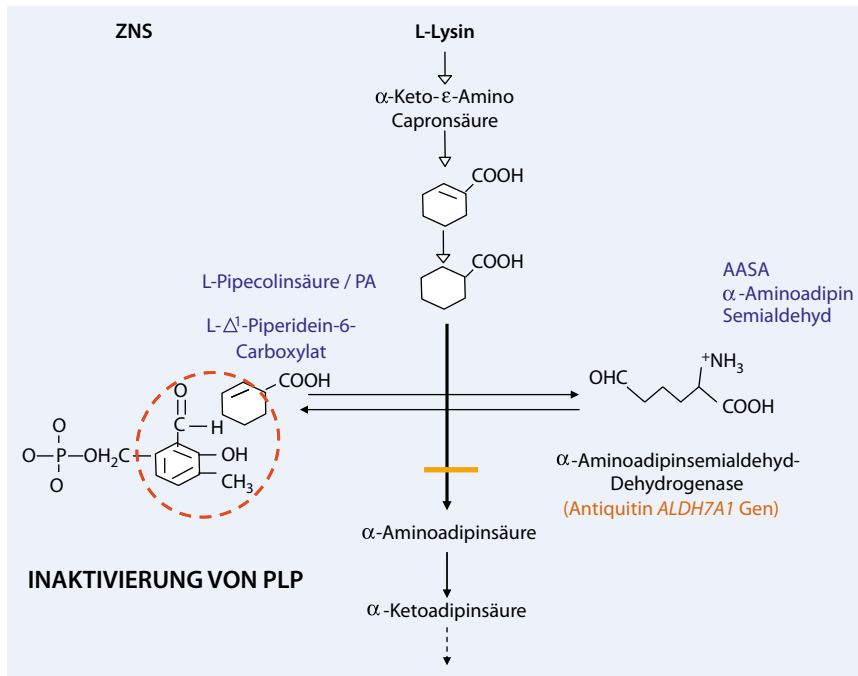


Abb. 1 ▲ Antiquitinmangel, PLP Pyridoxalphosphat, ZNS Zentralnervensystem

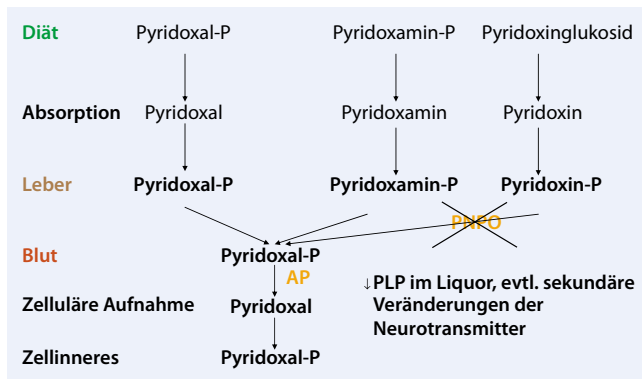


Abb. 2 ◀ Pyridoxal-phosphatabhängige Epilepsie, AP alkalische Phosphatase, P Phosphat, PLP Pyridoxal-5'-Phosphat, PNPO Pyridox(am)inphosphat-oxidase

rem Risiko ab der Frühschwangerschaft die Einnahme von Vitamin B₆, 100 mg/Tag, anzuraten (diese Dosis erwies sich bei der Emesis gravidarum als unbedenklich; [2, 25]). Eine Pränataldiagnostik aus Chorionzotten [11. bis 12. SSW (Schwangerschaftswoche)] ist auf molekulargenetischer Basis möglich, sofern beim Indexpatienten beide Mutationen bekannt sind. Der Stellenwert einer add-on Gabe von Folsäure sowie der zugrunde liegende Wirkmechanismus sind derzeit unklar.

Pyridoxalphosphat-abhängige Anfälle

2002 wurde in Taiwan erstmals ein Ansprechen neonataler Anfälle auf Pyridoxalphosphat, jedoch Therapieresistenz gegen Pyridoxin-HCl beschrieben.

Klinisch besteht eine breite Überlapung mit dem Bild der PDE mit allerdings hoher Tendenz zu Frühgeburtlichkeit [4, 11, 21, 23]. Alle bisher bekannten Patienten zeigten neonatale Anfälle mit hoher Statusneigung und unbehandelt häufig letalem Ausgang. Im EEG sind multifokale Spike-Wave-Aktivitäten sowie Burst-Suppression-Muster beschrieben.

PLP ist die aktive Form von Vitamin B₆ und in Japan als Arzneimittel verfügbar. In Europa ist es nicht registriert, kann aber als chemische Reinsubstanz über Klinikapotheken bezogen werden. Nach Gabe von PLP, 30 mg/kg/Tag, zeigen Betroffene ein promptes Sistieren der Anfälle, ebenfalls, wie bei pyridoxinabhängiger Epilepsie, mit dem Risiko schwerer Apnoen. Patienten mit PNPO-Mangel

[PNPO: Pyridox(am)inphosphat-oxidase] benötigen häufig PLP-Dosen bis 50 mg/kg/Tag, verteilt auf 4 bis 6 Einzelgaben pro Tag. Auf evtl. Transaminasenerhöhungen ist zu achten. Bei den bisher diagnostizierten Patienten mit verzögertem Therapiebeginn bestehen schwere Mehrfachbehinderungen [11].

Der pyridoxalphosphatabhängigen Epilepsie liegt ein autosomal-rezessiv vererbter Defekt der PNPO zugrunde [4]. Dieses in der Leber lokalisierte Enzym wandelt Pyridox(am)inphosphat in das einzig aktive Vitamin-B₆-Vitamin, Pyridoxal-5'-Phosphat, um (Abb. 2). Im Gegensatz zur PDE besteht bei PNPO-Defizienz ein systemischer Vitamin-B₆-Mangel mit unbehandelt schwerer Geistesstörung und häufig auch Anämie.

Derzeit ist für den Nachweis des PLP-Mangels kein spezifischer Biomarker bekannt. Eine erniedrigte PLP-Konzentration im Liquor sowie sekundäre Neurotransmitterstörungen sind jedoch diagnostisch wegweisend [4, 6]. Eine Pränataldiagnostik ist durch molekulargenetische Analyse des PNPO-Gens möglich.

Die Wirksamkeit von PLP bei beiden hier diskutierten Formen der Vitamin-B₆-abhängigen Epilepsie entfachte eine Diskussion über die Abfolge der Kofaktortestung beim Neugeborenen [21, 25]. Da der Antiquitinmangel der bislang wesentlich häufigere Defekt ist und Pyridoxin-HCl in Europa als registriertes Arzneimittel verfügbar ist, scheint aus meiner Sicht ein Versuch mit PLP erst bei Versagen von Pyridoxin sinnvoll. Bei Verfügbarkeit und entsprechender Aufklärung der Eltern ist jedoch auch die orale Gabe von PLP als Erstsubstanz vertretbar. In letzterem Fall würde die Analyse der Biomarker die weitere genetische Diagnostik steuern. In den kommenden Jahren werden Daten zu B₆-Vitaminen im Plasma und Liquor von Patienten Aufschluss zu dieser Frage und evtl. auch der individuellen Therapieoptimierung liefern.

Molybdänkofaktormangel

Betroffene Patienten zeigen einen neonatalen Anfallsbeginn mit therapieresistenten, tonisch-klonischen Anfällen und hoher Statusneigung. Aufgrund der Marklagerschädigung kommt es früh zu einer hypotonen Zerebralparese und, bei Er-

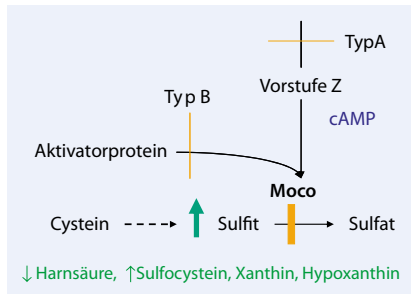


Abb. 3 ▲ Molybdänkofaktormangel, cAMP zyklisches Adenosinmonophosphat, Moco Molybdänkofaktor

leben des 2. Lebensjahres, oft zu Linsluxationen. Das EEG zeigt multifokale SW-Aktivität oder auch Burst-Suppression-Muster [8, 14].

► **Beim Molybdänkofaktormangel ist die MRT (Magnetresonanztomographie) für den erfahrenen Neuroradiologen diagnostisch wegweisend.**

Sie zeigt einen stadienhaften Verlauf mit anfänglich diffus-toxischem Hirnödem, später zystischer, subkortikaler Marklagerdegeneration sowie globaler Hirnatrophie.

Molybdän ist ein Metall, welches im Körper in einen aktiven Proteinmolybdänkomplex eingebaut wird, um im Abbau der schwefelhaltigen Aminosäure Cystein als Kofaktor der Sulfitoxidase, der Xanthindehydrogenase und der Aldehydoxidase zu fungieren. Das klinische Bild der Erkrankung ist, wie aus Beobachtung von Fällen mit isoliertem Sulfitoxidase-mangel abzuleiten, lediglich auf den Ausfall der Kofaktorfunktion in diesem Enzymschritt zurückzuführen. Es wird ein Subtyp A mit mangelnder Bildung der Kofaktorvorstufe 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 (■ **Abb. 3**).

Eine erste Verdachtsdiagnose kann durch erniedrigte Harnsäurewerte im Plasma oder massiv erniedrigte Plasmahomocysteinkonzentrationen gestellt werden. Der Sulfittest im frischen Harn stellt eine einfache Bedside-Methode dar, kann

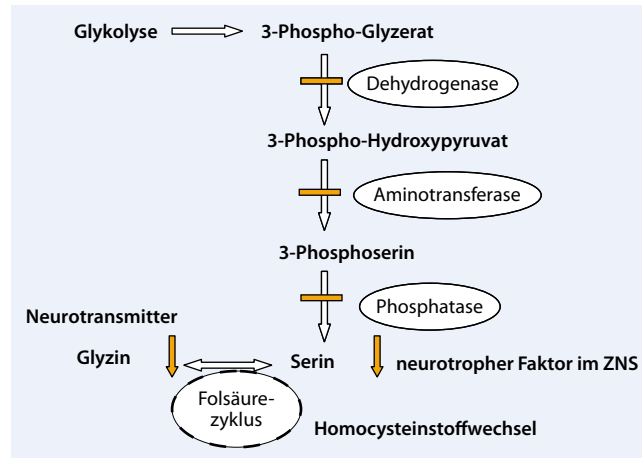


Abb. 4 ◀ Defekte der Serinbiosynthese, ZNS Zentralnervensystem

jedoch falsch-negative sowie falsch-positive Ergebnisse liefern und soll bei konkretem Verdacht durch den Nachweis von Sulfocystein im Harn ergänzt werden [14]. Auch bei MOCOD ist eine AASA-Erhöhung beschrieben, die auf die sekundäre Hemmung der α -Aminoacidipinsemialdehyddehydrogenase zurückzuführen ist [18]. Die Diagnose wird enzymatisch in Fibroblasten bestätigt, eine Pränataldiagnostik in Chorionzotten ist möglich.

Für den häufigeren Molybdänkofaktormangel Typ A ist eine kausale Therapie durch parenterale Gabe von cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat) möglich. Einige betroffene Säuglinge scheinen bereits am Ende der Schwangerschaft einen kritischen Schwellenwert der Sulfitakkumulation mit perakuter Neurotoxizität zu überschreiten, sodass das therapeutische Fenster in einzelnen Fällen sehr eng sein kann [29].

Manifestationen im Säuglingsalter

Defekte der Serinbiosynthese

Betroffene weisen meist einen kongenitalen Mikrozephalus sowie frühe Anfälle mit variablem Anfallstyp auf [9, 24]. Alle bisher beschriebenen Patienten leiden an einer schweren mentalen Retardierung. Fakultativ können Katarakte sowie häufig eine Polyneuropathie vorliegen. Das EEG zeigt in der Regel schwere Veränderungen mit multifokaler SW-Aktivität, evt. auch Hypsarrhythmie. In der Bildgebung ist eine Störung der Hirnreifung mit Hypoplasie und Myelinisierungsverzögerung

beschrieben. Jenseits dieses klassischen Phänotyps sind inzwischen auch Patienten mit unspezifischer mentaler Retardierung und sekundärer Mikrozephalie bekannt [28].

Seit 1996 wurden 3 autosomal-rezessiv vererbte Defekte im Serinsynthesestoffwechsel beschrieben (■ **Abb. 4**). Diese stellen insofern eine neue Gruppe von Aminoazidopathien dar, als es sich hier um einen Synthesedefekt handelt und daher in der Diagnostik auch auf pathologische Erniedrigungen geachtet werden muss.

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

Alle bisher bekannten Patienten profitierten bezüglich ihrer Anfallskontrolle von einer oralen Therapie mit L-Serin (400–500 mg/kg/Tag). Bei mangelndem Erfolg wird zusätzlich Glyzin verabreicht (200–300 mg/kg/Tag), welches bei diesen Störungen konsekutiv erniedrigt ist. Die Substitution mit L-Serin sowie Glyzin hatte jedoch, mit Ausnahme eines Einzelfalles mit intrauterinem Behandlungsbeginn, keinen Einfluss auf die schwere psychomotorische Entwicklungsverzögerung dieser Patienten.

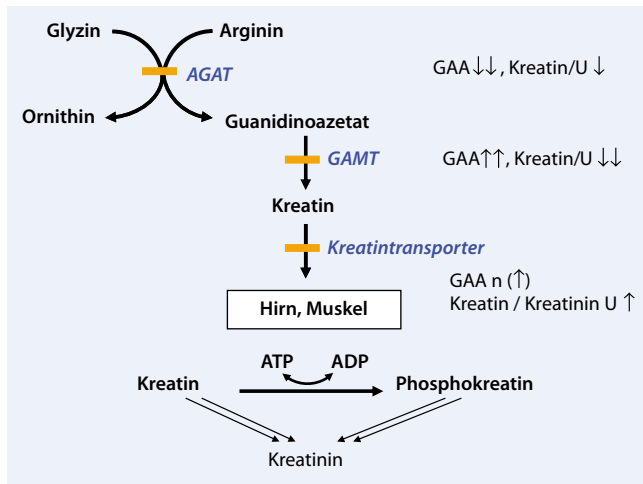


Abb. 5 ◀ Kreatinmangelsyndrome, *AGAT* Arginin-Glyzin-Amidotransferase, *ADP* Adenosindiphosphat, *ATP* Adenosintriphosphat, *GAA* Guanidinoazetat, *GAMT* Guanidinoazetatmethyltransferase, *n* normal, *U* Urin

Kreatinsynthese- und -transporterdefekt

Seit 1994 wurden 2 Defekte der Kreatinsynthese auf Stufe der Guanidinoazetatmethyltransferase (*GAMT*) sowie der Arginin-Glyzin-Amidotransferase (*AGAT*) beschrieben. 2002 folgte der weitaus häufigere zerebrale Kreatintransporterdefekt (*CRTR*, [26]). Während bei *AGAT*- und *CRTR*-Mangel eine mentale Retardierung, expressive Sprachstörung und meist konventionell behandelbare Epilepsie vorliegen, steht bei *GAMT*-Defizienz eine schwere, therapieresistente Epilepsie mit myoklonischen Anfällen und multifokaler SW-Aktivität im Vordergrund. Nach kurzer Symptombefreiheit kommt es ab dem 3. bis 5. Lebensmonat zum Auftreten von meist myoklonischen Anfällen. Im EEG zeigen sich mittelschwere Allgemeinveränderungen sowie eine multifokale SW-Aktivität. Zusätzlich bestehen eine Muskelhypotonie sowie eine dystone Bewegungsstörung.

Im MRT können bei *GAMT*-Defizienz symmetrische Basalganglienveränderungen im Sinne eines Ödems vorhanden sein, bei *AGAT*-Defizienz und *CRTR*-Mangel ist das zerebrale MRT meist unauffällig. In der Spektroskopie ist für alle 3 Defekte das Fehlen des Kreatinpeaks, betont in den Basalganglien und im Kortex, diagnostisch wegweisend. Die Diagnose wird durch Messung von Guanidinoazetat im Harn oder Plasma (bei *AGAT*-Defizienz erniedrigt, bei *GAMT*-Defizienz erhöht) sowie Bestimmung des Kreatin-Kreatinin-Quotienten im Harn (bei *CRTR*-Mangel erhöht) gestellt ([10], **Abb. 5**).

Der *AGAT*- und der *GAMT*-Mangel sind durch orale Gabe von 400 mg/kg/Tag Kreatinmonohydrat deutlich zu bessern. Beim *GAMT*-Mangel werden zur Senkung des neurotoxischen Guanidinoazetats zusätzlich eine milde Eiweißrestriktion sowie zur negativen Rückkoppelung die Gabe von Ornithin, 800 mg/kg/Tag, und zur Elimination von Glyzin Natriumbenzoat, 100 mg/kg/Tag peroral, empfohlen. Mittels Spektroskopie lässt sich, parallel zur klinischen Besserung, über Monate ein deutlicher Anstieg der intrazerebralen Kreatinkonzentration belegen. Für den

Glukosetransporterdefekt Typ 1 (*GLUT1*-Defekt)

Patienten mit Glukosetransportstörung sind in der Neonatalperiode meist unauffällig. Die typische Präsentation ist durch das Auftreten fokaler Anfälle ab dem 3. bis 6. Lebensmonat charakterisiert. In der Kleinkindperiode können generalisierte oder myoklonische Anfallsmuster, atypische Absencen sowie generalisiert tonisch-klonische Anfälle hinzukommen [5, 19]. Alle Patienten weisen eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Entwicklungsretardierung auf, bei 70% besteht ab dem 1. Lebensjahr eine erworbene Mikrozephalie. Typisch sind zudem ikтал sakkadenartige Augenbewegungen. Manche Patienten zeigen eine präprandiale Anfallshäufung sowie zusätzlich episodische Störungen mit Ataxie, verwaschener Sprache und psychomotorischer Verlangsamung. Im EEG ist ab dem Kleinkindalter eine generalisierte, manchmal auch rhythmische 3-c/s-SW-Aktivität auffällig [15]. Interiktal findet sich häufig auch eine unauffällige Grundaktivität ohne Zeichen erhöhter zerebraler Erregbarkeit. Bei gezielter Fragestellung sollte ein präprandiales EEG durchgeführt werden.

In einer großen molekulargenetisch gesicherten Kohorte zeigten 15% der pädiatrischen Patienten einen atypischen kindlichen Phänotyp mit mentaler Retardierung, extrapyramidaler Bewegungsstörung, jedoch Fehlen von Anfällen. Ab der 2. Lebensdekade ist bei *GLUT1*-Mangel auch das Bild isolierter, bewegungsinduzierter Dyskinesien beschrieben.

Die Diagnose des *GLUT1*-Mangels wird durch eine erniedrigte Glukosekonzentration im Liquor (<2,5 mmol/l) bzw. einen erniedrigten Liquorzucker-Blutzucker-Quotienten (<0,5) gestellt.

Das Glukosetransportergen Typ 1 (*SLC2A*) gehört zur Familie der transmembranären Transportproteine. Mutationen des *SLC2A*-Gens führen zu einer reduzierten Glukoseaufnahme in die Astrozyten und verminderter Energieversorgung über den Astrozyten-Neuronen-Laktat-Shuttle. In der Regel handelt es sich um Neumutationen mit Haploinsuffizienz des *GLUT1*-Gens, es sind jedoch einzelne Familien mit dominantem Erbgang milder Missense-Mutationen bekannt.

Die Analyse der Glukoseaufnahme in Erythrozyten, im Sinne einer vorgeschalteten Diagnostik, verlor an Bedeutung.

▶ Patienten mit *GLUT1*-Mangel zeigen ein sehr gutes Ansprechen auf eine ketogene Diät.

Dieses Anbieten von Ketonen als alternative Energiequelle stellt eine kausale Maßnahme dar. Je nach dem Verhältnis von Fett (g) zu Protein (g) plus Kohlenhydrate spricht man von einer 4:1- oder 3:1-Diät. Unbeantwortet ist derzeit die Frage nach der Dauer dieser Diättempfehlung, da der Glukosebedarf des Gehirns jenseits des 10. Lebensjahrs deutlich abnimmt und die ketogene Diät mit potenziellen Nebenwirkungen (Hyperlipidämie, Nierensteine usw.) behaftet ist. Phenobarbital ist bei Patienten mit *GLUT1*-Mangel kontraindiziert, da es den zerebralen Glukosetransport hemmt.

Tab. 2 Erweiterte Routinelaboruntersuchungen	
Blutbild, Differenzialblutbild, Blutzucker	
Säure-Basen-Haushalt, Elektrolyte	
Transaminasen, CK, LDH	
Harnsäure, Kreatinin im Harn	
Ammoniak, Laktat und Pyruvat (aus ungestauter Vene)	
Ketonkörper im Urin	
CK Kreatinkinase, LDH Laktatdehydrogenase	

Tab. 3 Selektives Stoffwechselscreening auf metabolische Epilepsien	
Aminosäuren im Plasma	PKU NKH Serinmangelsyndrome
Acylcarnitine im Plasma	Fettsäureoxidationsdefekte Organazidopathien
Organische Säuren im Harn	Organazidopathien Sukzinatsemialdehyddehydrogenasemangel
Guanidinoazetat im Plasma	GAMT-Defekt
Homozystein im Plasma	Kobalamin-C- und -D-Mangel Methylentetrahydrofolatreduktasemangel (Erniedrigt bei MOCOD)
AASA im Harn	PDE und folinsäure-responsive Anfälle (Sekundär auch bei MOCOD)
Pipecolinsäure im Plasma	PDE und folinsäure-responsive Anfälle
Sulfittest/Sulfo-cystein (AASA) im Harn	Molybdänkofaktormangel Sulfitoxidasemangel
Kreatin-Kreatinin-Quotient im Harn	Kreatintransporterdefekt
Kupfer im Plasma	Menkes-Syndrom
Transferrinelektrophorese	CDG-Syndrome
Überlangkettige Fettsäuren im Plasma	Erkrankungen vom Zellweger-Spektrum
Purine/Pyrimidine im Harn	Adenylosukzinatlyasemangel
AASA Aminoacidipinsemialdehyd, CDG „congenital disorders of glycosylation“, GAMT Guanidinoazetatmethyltransferase, MOCOD Molybdänkofaktormangel, NKH nichtketotische Hyperglyzinämie, PDE pyridoxalphosphatabhängige Epilepsie, PKU Phenylketonurie	

Tab. 4 Spezielle Liquoranalyse bei metabolischen Epilepsien	
Nichketotische Hyperglyzinämie	Liquor-Plasma-Verhältnis von Glyzin >0,04
Serinbiosynthesedefekte	Serin im Liquor deutlich erniedrigt
GLUT1	Liquorzucker-Blutzucker-Verhältnis <0,45
Neurotransmitterstörungen	GABA, HVA, HIAA, sekundär bei Vitamin-B ₆ -abhängigen Epilepsien
Antiquitinmangel/folinsäuresensitive Anfälle	AASA und Pipecolinsäure erhöht Unbekannter Metabolit/biogene Amine
Mitochondriopathien	Laktat erhöht
Antiquitinmangel/PNPO-Mangel/MOCOD	PLP im Liquor erniedrigt
AASA α-Aminoacidipinsemialdehyd, GABA γ-Aminobuttersäure, GLUT1 Glukosetransporterdefekt Typ 1, HIAA Hydroxyindoleessigsäure, HVA Homovanillinmandelsäure, MOCOD Molybdänkofaktormangel, PLP Pyridoxal-5'-Phosphat, PNPO Pyridox(am)inphosphatoxidase	

X-rezessiven Kreatintransporterdefekt ist derzeit keine kausale Therapie verfügbar.

Diagnostik

Spezifische Biomarker sowie die zerebrale In-vivo-Protonen-MRS trugen in der letzten Dekade wesentlich zur verbesserten Diagnostik angeborener Stoffwechselerkrankungen mit dem Leitsymptom Epilepsie bei.

Durch das Früherfassungsprogramm für angeborene Stoffwechselerkrankungen (Neugeborenenenscreening mittels Tandemmassenspektrometrie) werden von der Gruppe der metabolischen Epilepsien lediglich die Phenylketonurie sowie der Biotinidasemangel erfasst. Alle übrigen Störungen müssen selektiv diagnostiziert werden. Angeborene Stoffwechselerkrankungen können aufgrund der Messung spezifischer Stoffwechselprodukte in Plasma, Harn oder Liquor (Metaboliten-diagnostik) sowie der Bestimmung von Enzymaktivitäten in Leukozyten oder Fibroblasten diagnostiziert werden.

Grundsätzlich gilt es, therapierbare Erkrankungen vorrangig abzuklären, da eine verzögerte Diagnose häufig mit irreversiblen Hirnschäden und deutlich verschlechterter Prognose einhergeht.

Tab. 2 sind die Empfehlungen zur Abnahme erweiterter Routineparameter zu entnehmen. Hierdurch können wichtige Hinweise auf symptomatische Anfälle (z. B. Hypoglykämien, Elektrolytentgleisungen) bzw. das Vorliegen einer angeborenen Stoffwechselerkrankung gewonnen werden (z. B. rezidivierende Hypoglykämie, Hyperammonämie mit oder ohne respiratorische Alkalose, metabolische Azidose mit erhöhter Anionenlücke, Lak-

taterhöhung, erhöhtes Laktat-Pyruvat-Verhältnis). Zu achten ist auf erniedrigte Werte der Harnsäure (Molybdänkofaktormangel, evtl. Adenylosukzinatlyasemangel) sowie auf erniedrigte Plasmakreatininkonzentrationen (Kreatinthesedefekte).

Tab. 3 gibt eine Übersicht zu spezifischen Biomarkern in der selektiven Diagnostik.

» Die Analyse der Aminosäuren sollte großzügig indiziert werden

Die Analyse der Aminosäuren [mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) oder Tandemmassenspektrometrie (TMS)] sollte großzügig indiziert werden, da hierdurch therapierbare Aminoazidopathien erkannt werden können. Sie sollte, wenn möglich, nach 4 h Nahrungintervall erfolgen. Die Bestimmung von Homocystein muss in den meisten Labors getrennt angefordert werden und erfordert ein Abzentrifugieren der Probe innerhalb von 30 min. Im Plasma ist Homocystein bei Raumtemperatur stabil. Es ist durch seine zentrale Stellung im Methionin-, Folsäure- und Kobalaminstoffwechsel ein diagnostischer Marker zahlreicher Stoffwechseldefekte.

Die Analyse der Acylcarnitine (mittels TMS) ist eine sensitive Methode zur Diagnostik von Fettsäureoxidationsdefekten und Organoazidopathien (z. B. Methylmalonazidämie, Propionazidämie). Für die Befundinterpretation ist die Angabe bestehender Medikationen hilfreich.

α-Aminoacidipinsemialdehyd ist eine flüchtige Substanz, Proben müssen daher

Hier steht eine Anzeige.



bei -20°C asserviert und gefroren verschickt werden, um falsch-negative Testergebnisse zu vermeiden. Proben für die Bestimmung von Vitamin-B₆-Metaboliten müssen lichtgeschützt und gekühlt gelagert bzw. transportiert werden, um falsch-niedrige Werte zu vermeiden.

Bei therapieresistenten neonatalen Anfällen sollte, wenn möglich, eine diagnostische Lumbalpunktion erfolgen. Aufgrund der tageszeitlichen Schwankung von Neurotransmittern sollte diese möglichst nüchtern und vormittags durchgeführt und zuvor Blut zur parallelen Bestimmung von Blutzucker und Aminosäuren abgenommen werden. Diese Reihenfolge ist wesentlich, da ein stressbedingter Blutzuckeranstieg nach Lumbalpunktion zu falsch-positiven Ergebnissen führen würde. Die Punktion muss sorgfältig geplant werden, da für die Analyse von Neurotransmittern ein sofortiges Einfrieren in Flüssigstickstoff („bedside“ – frierfeste Röhrchen, vorherige frierfeste Beschriftung) erforderlich ist. Im Säuglingsalter wird der erste gewonnene ml Liquor für die Neurotransmitteranalyse verwendet, ab dem 2. Lebensjahr für die Routinediagnostik (Zellzahl, Zucker, Eiweiß, Laktat) und erst die nachfolgende Liquormenge in Portionen zu je 1 ml für die Bestimmung der Neurotransmitter sowie Aminosäuren. **Tab. 4** gibt einen Überblick zur Aussagekraft spezieller Liquoranalysen. Keinesfalls sollte jedoch die Durchführung der Lumbalpunktion den Zeitpunkt eines Therapieversuches mit Kofaktoren unnötig verzögern.

► **Metabolischen Epilepsien liegen genetisch vererbte Defekte zugrunde.**

Ihre Häufigkeit hängt von der Überträgerinzidenz ab und zeigt deutliche regionale Schwankungen. Am häufigsten liegt ein autosomal-rezessiver Erbgang (z. B. nichketotische Hyperglyzinämie, Vitamin-B₆-abhängige Epilepsie, Serinsynthesedefekt) mit 25%igem Wiederholungsrisiko zugrunde. Konsanguinität erhöht die Wahrscheinlichkeit einer autosomal-rezessiven Erkrankung generell um das 3- bis 4-Fache, häufig liegen die Mutationen dann in homozygoter Form vor (identische Mutationen auf beiden Allelen). Einzelne Erkrankungen (z. B. Krea-

tintransporterdefekt) werden X-rezessiv vererbt. Mitochondriopathien mit Defekten der mitochondrialen DNA (MERRE, MELAS) folgen einem maternem Erbgang, wobei der Heteroplasmiegrad (Anteil pathologisch veränderter Mitochondrien) in den unterschiedlichen Geweben Symptombeginn und Krankheitsbild bestimmt. Der zerebrale Glukosetransporterdefekt wird, von wenigen Ausnahmen abgesehen, durch spontane, dominante Neumutationen des Glukosetransporters (*SLC2A*) verursacht. Eine Stammbaumanalyse ist in der Anamnese bezüglich evtl. vorliegender metabolischer Epilepsien daher wesentlich.

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

Fazit für die Praxis

- **Metabolische Epilepsien können sich von der Neonatalperiode bis in das junge Erwachsenenalter manifestieren.**
- **Bei unklarer Ätiologie, Progredienz oder Therapieresistenz sollte eine möglichst gezielte metabolische Abklärung erfolgen. Dies erfordert, sofern möglich, eine Eingrenzung anhand klinischer und paraklinischer Befunde, Bestimmung der jeweils spezifischen Biomarker sowie enzymatische oder molekulargenetische Nachweismethoden.**
- **In Anbetracht des meist autosomal-rezessiven Erbgangs ist die Familienanamnese häufig leer oder lediglich auf Geschwisterebene informativ.**
- **Für zahlreiche metabolische Epilepsien ist eine kausale Therapie verfügbar.**
- **Die Prognose hängt wesentlich von einer frühen Diagnosestellung und Vermeidung irreversibler, neuronaler Schäden ab.**
- **Da es sich um genetische Erkrankungen handelt, ist eine exakte und en-**

zymatisch oder molekulargenetisch gesicherte Diagnose für die Einschätzung des Wiederholungsrisikos und die Durchführung einer Pränataldiagnostik bei weiteren Schwangerschaften unerlässlich.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. B. Plecko

Extraordinariat Neurologie,
Kinderspital Zürich, Universität Zürich
Steinwiesstraße 75, 8032 Zürich
Schweiz
barbara.plecko@kispi.uzh.ch

Interessenkonflikt. Die korrespondierende Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Baxter P (2001) Pyridoxine-dependent and pyridoxine-responsive seizures. *Dev Med Child Neurol* 43:416–420
2. Bok LA, Been JV, Struys EA et al (2010) Antenatal treatment in two Dutch families with pyridoxine-dependent seizures. *Eur J Pediatr* 169:297–303
3. Bok LA, Maurits NM, Willemsen MA et al (2010) The EEG response to pyridoxine-IV neither identifies nor excludes pyridoxine-dependent epilepsy. *Epilepsia* 51:2406–2411
4. Clayton PT, Surtees RA, DeVile C et al (2003) Neonatal epileptic encephalopathy. *Lancet* 361:1614
5. DeVivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RL et al (1991) Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med* 325:703–709
6. Footitt EJ, Heales SJ, Mills PB et al (2011) Pyridoxal 5'-phosphate in cerebrospinal fluid: factors affecting concentration. *J Inher Metab Dis* 34:529–538
7. Gallagher RC, Van Hove JL, Scharer G et al (2009) Folinic acid-responsive seizures are identical to pyridoxine-dependent epilepsy. *Ann Neurol* 65:550–556
8. Gennip AH van, Abeling NG, Stroomer AE et al (1994) The detection of molybdenum cofactor deficiency: clinical symptomatology and urinary metabolite profile. *J Inher Metab Dis* 17:142–145
9. Koning TJ de, Poll-The BT, Jaeken J (1999) Continuing education in neurometabolic disorders – serine deficiency disorders. *Neuropediatrics* 30:1–4
10. Hinnell C, Samuel M, Alkufri F et al (2011) Creatine deficiency syndromes: diagnostic pearls and pitfalls. *Can J Neurol Sci* 38:765–767
11. Hoffmann GF, Schmitt B, Windfuhr M et al (2007) Pyridoxal 5'-phosphate may be curative in early-onset epileptic encephalopathy. *J Inher Metab Dis* 30:96–99
12. Hunt AD Jr, Stokes J Jr, McCrory WW, Stroud HH (1954) Pyridoxine dependency: report of a case of intractable convulsions in an infant controlled by pyridoxine. *Pediatrics* 13(2):140–145
13. Hyland K, Buist NR, Powell BR et al (1995) Folinic acid responsive seizures: a new syndrome? *J Inher Metab Dis* 18:177–181

14. Johnson JL, Duran R (2001) Molybdenum cofactor and isolated sulfite oxidase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (Hrsg) The metabolic and molecular basis of inherited disease. McGraw Hill, New York, S 3163–3177
15. Leary L, Wang D, Nordli D et al (2003) Seizure characterisation and electroencephalographic features in glut-1-deficiency syndrome. *Epilepsia* 44:701–707
16. Mills PB, Struys E, Jakobs C et al (2006) Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine-dependent seizures. *Nat Med* 12:307–309
17. Mills PB, Footitt EJ, Mills KA et al (2010) Genotypic and phenotypic spectrum of pyridoxine-dependent epilepsy (ALDH7A1 deficiency). *Brain* 133:2148–2159
18. Mills PB, Footitt EJ, Ceyhan S et al (2012) Urinary AASA excretion is elevated in patients with molybdenum cofactor deficiency and isolated sulphite oxidase deficiency. *J Inher Metab Dis* Mar 9. [Epub ahead of print]
19. Mullen SA, Suls A, De Jonghe P, Berkovic SF et al (2010) Absence epilepsies with widely variable onset are a key feature of familial GLUT1 deficiency. *Neurology* 75:432–440
20. Plecko B (2004) Treatable metabolic epileptic encephalopathies. In: Engelke UF, Moolenaar SH, Wevers RA (Hrsg) Brain metabolism revisited – concepts and treatment – metabolic epileptic encephalopathies. Int. Symposium, Focus on Neuroepidemiology 2004, Fulda. SPS, Heilbronn
21. Plecko B, Stöckler S (2009) Vitamin B₆ dependent seizures. *Can J Neurol Sci [Suppl 2]* 36:73–77
22. Plecko B, Hikel C, Korenke G et al (2005) Pipecolic acid as a diagnostic marker of pyridoxine-dependent epilepsy. *Neuropediatrics* 36:200–205
23. Schmitt B, Baumgartner M, Mills PB et al (2010) Seizures and paroxysmal events: symptoms pointing to the diagnosis of pyridoxine-dependent epilepsy and pyridoxine phosphate oxidase deficiency. *Dev Med Child Neurol* 52:133–142
24. Stöckler-Ipsiroglu S, Plecko B (2009) Metabolic epilepsies: approaches to a diagnostic challenge. *Can J Neurol Sci [Suppl 2]* 36:67–72
25. Stockler S, Plecko B, Gospe SM Jr et al (2011) Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency: clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Mol Genet Metab* 104:48–60
26. Stromberger C, Bodamer OA, Stöckler-Ipsiroglu S et al (2003) Clinical characteristics and diagnostic clues in inborn errors of creatine metabolism. *J Inher Metab Dis* 26:299–308
27. Surtees R, Wolf NI (2007) Treatable neonatal epilepsy. *Arch Dis Child* 92:659–661
28. Tabatabaie L, Klomp LW, Rubio-Gozalbo ME et al (2011) Expanding the clinical spectrum of 3-phoglycerate dehydrogenase deficiency. *J Inher Metab Dis* 34:181–184
29. Veldman A, Santamaria-Araujo JA, Sollazzo S et al (2010) Successful treatment of molybdenum cofactor deficiency type A with cPMP. *Pediatrics* 125:1249–1254
30. Vigeveno F, Bartuli A (2002) Infantile epileptic syndromes and metabolic etiologies. *J Child Neurol [Suppl 3]* 17:359–14
31. Wolf NI, Bast T, Surtees R (2005) Epilepsy in inborn errors of metabolism. *Epileptic Disord* 7:67–81

**Schimpf, Jörg; Craß, Dietmar;
Sollmann, Verena (Hrsg.)**

Kompedium Kinderanästhesie

Heidelberg: Springer-Verlag GmbH 2012, 354 S., 19 Abb., (ISBN 978-3-642-16846-8), gebunden, 29,95 EUR



Das vorliegende Kitteltaschenbuch „Kompedium Kinderanästhesie“ richtet sich an praktisch tätige Anästhesisten, die jederzeit auf die verschiedensten Informationen

zugreifen müssen, die das enorme Spektrum und die Vielschichtigkeit der Narkose von Kindern unterschiedlichster Altersklassen, vom Frühgeborenen bis zum Jugendlichen verlangen.

Kinder sind eben keine „kleinen Erwachsenen“. Der Leser merkt gleich, dass es sich um ein aus langjähriger Praxis entwickeltes Fachbuch handelt, das nahezu alle wesentlichen Bereiche der Kinderanästhesie umfasst. Dabei liegt der Schwerpunkt nicht im Wissen hochspezialisierter kinderchirurgischer Abteilungen sondern in der Behandlung von Kindern, wie sie in den meisten Kliniken der Regelversorgung durchaus denkbar ist. Besprochen werden die Besonderheiten von Kindern sowie deren übliche Narkosevorbereitung und Durchführung, das Monitoring, Besonderheiten der Medikation wie auch der Schmerztherapie. Spezielle Aspekte umfassen ambulante Eingriffe, die schwierige Narkoseeinleitung, spezielle Eingriffe und häufige Vorerkrankungen, Notfälle und Komplikationen. Die Versorgung von Frühgeborenen, des Neugeborenen und Reanimationsmaßnahmen runden das Buch ab, umfangreiche Tabellenwerke erleichtern eine schnelle altersgerechte Orientierung. Positiv fällt die Fehlerarmut der ersten Auflage, die zur schnellen Orientierung gute Faktenkompression und schöne Gliederung ins Auge. Angesichts der Tatsache, dass die überwiegende Mehrzahl der heutigen Kinderanästhesien im ambulanten Bereich stattfindet, ist dies mit nur 3 Seiten allerdings nicht ausreichend reflektiert. Auch wurde teilweise zu sehr auf klinikinterne Spezifika eingegangen, dafür andere wichtige Themen vergessen: So bin ich bereits 3 Mal mit einer Mivacronabbaustörung konfrontiert

worden, hier hätte ich mir eine Besprechung gewünscht.

Diese geringe Kritik soll aber nicht von meinem insgesamt äußerst positiven Gesamturteil des rasch durchzuarbeitenden Buches ablenken: Lesenswert, informativ und als Begleiter in der Kitteltasche eine sehr gute Investition in die Sicherheit unserer kleinsten Kundschaft.

Dr. Matthias Thöns (Witten)