

# Der Glukosetransporter (GLUT1)-Defekt: Definition einer neuen Erkrankung

J. KLEPPER

Abteilung für Kinderheilkunde mit Schwerpunkt Neuropädiatrie,  
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Essen

PD Dr. med. Jörg Klepper wurde im November 2003 an der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen für das Fach Kinderheilkunde habilitiert. Als Stipendiat der Studienstiftung des deutschen Volkes während des Medizinstudiums in Frankfurt/Main und Würzburg begann er 1993 an der Universitäts-Kinderklinik Würzburg als Arzt im Praktikum.

1994 absolvierte er seine Promotion zum Thema „Untersuchungen zur Beurteilung neuer extrakorporaler Blutreinigungsverfahren – biochemische und klinische Wertung der selektiven Bilirubinadsorption“.

Nach vierjähriger Ausbildung begann seine Forschungstätigkeit mit einem Ausbildungsstipendium der DFG an der Columbia University New York im Labor von Prof. D.C. De Vivo. Im Februar 1999 nahm er seine pädiatrische Weiterbildung an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Essen auf. Im Juni 2000 folgte die Anerkennung als Facharzt für Kinderheilkunde.

Für seine Forschungstätigkeit am GLUT1-Defekt erhielt Dr. Klepper den erstmals verliehenen Wissenschaftspreis 2001 der Gesellschaft für Neuropädiatrie.

Dr. Klepper ist z. Zt. Oberarzt der Allgemeinpädiatrie mit Schwerpunkt Neuropädiatrie sowie Ärztlicher Leiter des Sozialpädiatrischen Zentrums an der Universitäts-Kinderklinik Essen.

## Zusammenfassung

Der Energiebedarf des menschlichen Gehirns wird durch Glukose gedeckt. Ein Defekt des einzigen Glukosetransporters der Blut-Hirn-Schranke, GLUT1, ist Ursache einer neuen Erkrankung, dem GLUT1-Defekt. Der zerebrale Energiemangel resultiert in einer früh einsetzenden epileptischen Enzephalopathie mit Entwicklungsverzögerung und komplexer Bewegungsstörung. Leitbefund ist eine unklar erniedrigte Glukosekonzentration im Liquor (Hypoglykorrhachie). Der GLUT1-Defekt selbst lässt sich durch Glukoseaufnahmeuntersuchungen und den Nachweis heterozygoter Mutationen als autosomal-domi-

nanter Erbgang bestätigen. Die Zahl der Patienten ist seit 1991 auf annähernd 100 weltweit angestiegen und hat wesentlich zur Definition dieser neuen Erkrankung beigetragen. Die letzten Jahre haben daher einen enormen Wissenszuwachs, aber auch eine zunehmend komplexe Pathophysiologie und Heterogenität des GLUT1-Defektes gezeigt, so dass die Definition dieser Erkrankung weiterhin eine große Herausforderung darstellt. Da eine effektive Therapie in Form einer ketogenen Diät zur Verfügung steht, sollte der GLUT1-Defekt bei allen Kindern mit unklarer Epilepsie durch eine entsprechende Lumbalpunktion ausgeschlossen werden.

## Schlüsselwörter

GLUT1-Defekt, GLUT1, Epilepsie, ketogene Diät, Blut-Hirn-Schranke, Glukosetransport, ZNS

## GLUT1 deficiency syndrome - definition of a novel entity

### Summary

GLUT-1 deficiency syndrome (GLUT1-DS) results from defective, GLUT1-mediated Glukose transport across the blood-brain barrier and into brain cells. Clinical features are early-onset seizures, variable global developmental delay, and a complex motor disorder. The biochemical hallmark of the disease is unexplained low CSF Glukose (hypoglycorrhachia) in the presence of normoglycemia and the absence of CNS infection. The diagnosis is confirmed by quantitative and functional studies of GLUT1 in erythrocytes. Several heterozygous mutations in the GLUT1 gene (1p345-31.3) indicate autosomal dominant transmission. Effective treatment is available by means of a ketogenic diet as ketones serve as an alternative fuel for the brain.

Since 1991 close to 100 patients have been identified worldwide. This novel clinical entity represents a novel epileptic encephalopathy that should be excluded

in any child with unexplained epilepsy. The increasing complexity of this only currently known transport defect at the site of the blood-brain barrier offers new challenges in understanding pathophysiologic mechanisms and providing new treatment strategies.

## Keywords

Epilepsy, GLUT1, GLUT1 DS, ketogenic diet, Glukose transport, blood-brain barrier, CNS

## Einleitung

Das menschliche Gehirn ist unter normaler Ernährung nahezu ausschließlich auf Glukose als Energiequelle angewiesen. Bei einem Ausfall von Glukose sind intrazerebrale Glykogenspeicher in weniger als fünf Minuten aufgebraucht, Fett und Eiweiß können im Gehirn ebenfalls nicht in nennenswertem Maße zur Energiegewinnung verstoffwechselt werden. Lediglich im Fasten können Ketone aus dem Fettabbau Glukose als Energieträger im Gehirn weitgehend ersetzen (1). Da das Gehirn durch die Blut-Hirn-Schranke effektiv vor Schwankungen des Körpermilieus geschützt ist, erfolgt diese wichtige Glukoseaufnahme mittels erleichterter Diffusion ausschließlich über ein spezifisches Transportsystem, den Glukosetransporter GLUT1 (Abb. 1). Ein Defekt dieses Transporters führt daher zu einer „Energiekrise“ im Gehirn, dem GLUT1-Defekt.

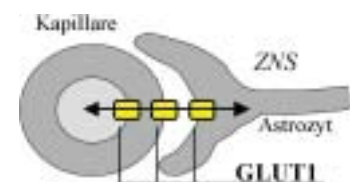


Abb. 1: Der Glukosetransport durch die Blut-Hirn-Schranke, vermittelt durch den GLUT1-Transporter. Dieser erleichtert a) die Glukosediffusion aus dem Blut durch die luminalen Zellmembran in die Endothelzelle der Blutkapillare, b) den Glukoseaustritt durch die abluminale Zellmembran und c) die weitere Glukosediffusion in Nerven- und Gliazellen.

1991 beschrieben De Vivo und Mitarbeiter erstmals zwei Kinder mit zerebralem Anfallsleiden, globaler Entwicklungsverzögerung und erworbener Mikrozephalie (2). Ein unerklärt erniedrigter Liquorzucker (Hypoglykorrhachie) bei Normoglykämie ergab den Verdacht auf eine GLUT1-vermittelte Glukosetransportstörung. Diese wurde durch Glukoseaufnahmestudien in Erythrozyten, Immunoblot, CytochalasinB-Bindungsstudien und zuletzt durch den Nachweis pathogener Mutationen im GLUT1-Gen bestätigt (17). Seitdem sind weltweit nahezu 100 Patienten mit GLUT1-Defekt identifiziert worden. Die neu gewonnenen Erkenntnisse zeichnen ein zunehmend komplexes Bild dieses bisher einzigen bekannten Transportdefektes der Blut-Hirn-Schranke. Im Folgenden werden die aktuellen klinischen, diagnostischen und therapeutischen Aspekte dieser Erkrankung dargestellt.

## GLUT1

GLUT1 gehört zur GLUT-Familie der passiven Glukosetransporter. Es ist ein membranständiges Glykoprotein mit 492 Aminosäuren, einem intrazellulären Amino- und Carboxyterminus sowie einer extrazellulären N-Glykosylierungsstelle bei Asn45 (Abb. 2) (12). GLUT1 wird ubiquitär exprimiert, vermittelt jedoch als einzige Isoform den Glukosetransport durch die Blut-Hirn-Schranke und – zusammen mit weiteren GLUT-Isoformen – die Glukoseaufnahme in Neurone und Gliazellen. Das codierende Gen, bestehend aus 10 Exonen und regulatorischen Sequenzen, ist auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 lokalisiert (1p35-31.3). Anhand konservierter Aminosäuresequenzen innerhalb der GLUT-Familie, mittels spezifischer Transportinhibitoren und aus Analogieschlüssen mit anderen integralen Membranproteinen gelang es, bestimmte funktionelle Domänen zuzuordnen. Durch gerichtete Mutagenese wurden einzelne Aminosäuren verändert und in heterologen Zellsystemen auf ihre Bedeutung für die Struktur und die katalytische Aktivität des Transporters analysiert. So wird die Substratspezifität durch den Carboxy-Terminus und das Targeting zur Zellmembran durch den Amino-Terminus determiniert. Änderungen von Aminosäure-Seitenketten führen häufig zu Beeinträchtigungen der Transportaktivität. Funktionell bedeutsame Glukose-, Phosphorylierungs- und ATP-Bindungsstellen wurden charakterisiert und eine hydrophile, intramolekulare „Glukosepore“ durch die räumliche Anordnung der Membransegmente 2, 5, 7 und 11 definiert (Abb. 2). Durch wechseln-

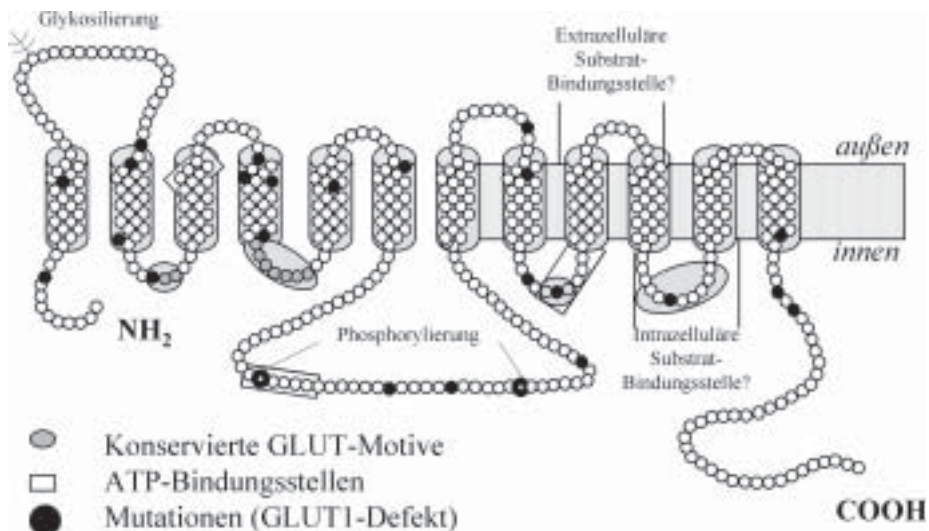


Abb. 2: Membranmodell des GLUT1-Transporters nach (12). Dargestellt sind die 12 transmembranösen Helices, die intrazellulären Amino- und Carboxytermini, sowie die extrazelluläre Glykosylierungsstelle und große zytoplasmatische Schleife. Konservierte Motive der GLUT-Transporterfamilie sowie Bindungsstellen sind gesondert gekennzeichnet, ebenso die bisher nachgewiesenen Mutationen im GLUT1-Gen.

de Konformation ist immer nur entweder die extrazelluläre oder die zytoplasmatische Bindungsstelle für das Glukosemolekül zugänglich. Dennoch sind große Abschnitte des Proteins bezüglich Struktur und Funktion noch nicht hinreichend erklärt. Tertiär- und Quartärstruktur sowie die funktionelle Anordnung der GLUT1-Moleküle auf der Zellmembran als Di- und Tetramere sind noch weitgehend unbekannt (13).

## Der GLUT1-Defekt

(GLUT1-DS, McKusick 606 777)

(Synonyme: GLUT1 Deficiency Syndrome, GTPS, De Vivo Disease)

### Klinik

Der GLUT1-Defekt ist eine behandelbare epileptische Enzephalopathie, die sich im Regelfall bereits im Säuglingsalter manifestiert. Der zerebrale Energiemangel führt zu früh einsetzenden zerebralen Krampfanfällen, einer globalen psychomotorischen Entwicklungsverzögerung und einer sehr komplexen Bewegungsstörung – schwer betroffene Patienten entwickeln eine sekundäre Mikrozephalie. Insgesamt ist das klinische Erscheinungsbild jedoch äußerst heterogen.

**Anfälle:** In der Mehrzahl aller Patienten manifestiert sich die Erkrankung durch zerebrale Krampfanfälle innerhalb der ersten acht Lebensmonate. Im Säuglingsalter dominieren uncharakteristische Anfallsmuster mit oft kurzer Bewusstseinsminderung, Myoklonien oder atonischen Stürzen, oft begleitet von unkontrollierten Augenbewegungen oder Zyanose. Im Kindes- und Jugendalter überwiegen my-

oklonische und Grand-Mal Anfälle. Charakteristisch, aber nicht in allen Fällen anzutreffen, ist eine Verstärkung der Symptome in Nüchternphasen sowie Besserung nach Energiezufuhr.

Die *Entwicklungsverzögerung* ist individuell sehr variabel, die Spanne reicht von nur leichter bis schwerer mentaler Beeinträchtigung. Dabei sind jedoch stets Entwicklungsfortschritte zu verzeichnen. Im Vergleich zu den kognitiven Defiziten ist die soziale/interaktive Kompetenz auffallend wenig beeinträchtigt – alle diese Kinder zeigen im Umgang eine freundliche, offene und positive Art. Dysmorphien wurden bei GLUT1-Defekt nicht beobachtet.

Die *komplexe Bewegungsstörung* äußert sich bereits im Säuglingsalter mit muskulärer Hypotonie. Hinzu kommen individuell in variabler Ausprägung ataktische und dystone Bewegungsmuster. Die Mehrzahl der Patienten zeigt positive Pyramidenbahnzeichen und klinische Zeichen der Spastik. Die motorischen Meilensteine werden verzögert erreicht, alle Kinder erlernen jedoch freies Stehen und Laufen. Das Gangbild ist breitbasig-ataktisch, oft mit spastischer Komponente. Die Rumpfhypotonie führt zu Knieverriegelung, Lordose und Sturzneigung.

### Diagnostik

**Lumbalpunktion:** der entscheidende diagnostische Hinweis des GLUT1-Defektes ist ein isoliert erniedrigter Glukosewert im Liquor (Hypoglykorrhachie). Subarachnoidalblutungen, Meningitiden jeglicher Art und vor allem Hypoglykämien müssen ausgeschlossen sein. Da der Blutzucker erheblichen postprandialen und stressbe-

dingten Schwankungen unterliegt, sollte die Hypoglykorrhachie als Quotient von Liquor- zu Blutglukose ausgedrückt und eine Lumbalpunktion wie folgt durchgeführt werden:

- 4-6 Stunden nüchtern (Vermeidung von postprandialer Hyperglykämie)
- Blutglukosebestimmung (Vermeidung von stressbedingter Hyperglykämie)
- Lumbalpunktion (Zellzahl, Protein, Glukose, Laktat im Liquor)

Laktat im Liquor sollte immer mitbestimmt werden und ist als Zeichen einer unbeeinträchtigten Glukoseverwertung niedrig-normal, nie erhöht. Eine postiktale oder blutige Punktion ist aus oben gesagten Gründen diagnostisch nicht verwertbar. Die bisher veröffentlichten Patienten mit GLUT1-Defekt zeigten eine Liquorglukose von  $31 \pm 6$  mg/dl (Schwankungsbreite 16-48 mg/dl) bei einem Liquor-/Blutglukosequotienten von  $0,33 \pm 0,07$  (Schwankungsbreite 0,19-0,46) (9).

Die Differentialdiagnose der Hypoglykorrhachie umfasst alle Formen der Hypoglykämie, Meningitiden jeglicher Art, Subarachnoidalblutung, ventrikuloperitoneale Shunts und seltene Ursachen wie die Lupus-Myelopathie oder meningeale Parasitosen.

EEG: das interiktale EEG zeigt meist einen Normalbefund. Dieses sollte jedoch immer in der Nüchternphase abgeleitet werden – zeigt sich hier eine auffällige Hirnstromkurve, so lässt sich in einigen Patienten in einer postprandialen Ableitung eine deutliche Besserung dokumentieren, was den V.a. GLUT1-Defekt erhärtet. Aktuell konnte in einer Untersuchung an 20 Patienten gezeigt werden, dass in 40 % der Fälle das Langzeit-EEG mit Video-Monitoring ein charakteristisches EEG-Muster von 2,5-4/sec Spike-wave Paroxysmen mit langsamer Nachschwankung zeigt. Weitere 30 % wiesen eine generalisierte Verlangsamung auf, weitere 30 % keine auffällige Hirnstromkurve (11).

Zerebrale Bildgebung und Laborparameter ergeben bei GLUT1-Defekt keine wegweisenden Befunde. Erste Untersuchungen mittels eines dynamischen FDG-PET konnten den Glukosetransporterdefekt im Patienten selbst bestätigen. Eine aktuelle Studie fand in FDG-PET-Untersuchungen an 14 Patienten (Alter 1,6-31 Jahre) einen charakteristischen Hypometabolismus im Thalamus und der Mesiotemporalregion bei global verminderter Glukoseutilisation (16). Die Interpretation dieser Daten ist jedoch durch die fehlenden altersspezifischen Kontrollen und die Auswertung behandelter und nicht-behandelter Patienten deutlich eingeschränkt.

Weitere Labordiagnostik

Glukoseaufnahmestudien in Erythrozyten: GLUT1 wird auf der Zellmembran der Erythrozyten in hoher Dichte exprimiert und besitzt die gleichen biochemischen und funktionellen Eigenschaften wie GLUT1 in der Blut-Hirn-Schranke. Da der Glukosetransport durch beide Blut-Gewebe-Schranken ausschließlich GLUT1-vermittelt ist, dienen Erythrozyten als Modell für den Glukosetransport in das ZNS. Patienten mit funktionellem GLUT1-Defekt zeigen aufgrund der Haploinsuffizienz des Transporters eine auf die Hälfte der mitgeführten Kontrollen reduzierte Transportkapazität für Glukose (7). Quantitative GLUT1-Defekte auf der Zellmembran können im GLUT1-spezifischen Immunoblot als verminderte Immunoreaktivität nachgewiesen werden.

Genetik: Der GLUT1-Defekt ist eine autosomal-dominante Erkrankung. Aktuell sind verschiedene meist De novo-Mutationen an den verschiedensten Positionen des GLUT1-Genes sowie drei Fälle von Hemizygotie identifiziert (9, 18). Einige Mutationen betreffen konservierte Sequenzen oder funktionelle Domänen, so dass dadurch ihre Pathogenität gut erklärbar ist. Alle bisher nachgewiesenen Mutatio-

nen sind heterozygot; ein homozygoter GLUT1-Defekt ist vermutlich aufgrund der Bedeutung von Glukose für den zerebralen Energiestoffwechsel nicht mit dem Leben vereinbar.

Abb. 3 fasst das diagnostische Vorgehen bei V.a. GLUT1-Defekt zusammen.

Therapie

Die derzeit einzig gesicherte Therapie des GLUT1-Defektes ist die ketogene Diät. Diese extrem fettreiche, kohlenhydratarme Diät erhält den durch initiales Hungern eingeleiteten metabolischen Zustand des Fastens, in dem der Körper auf Fettverbrennung zur Energiegewinnung ‚umschaltet‘. Unter ketogener Diät werden jedoch Nahrungsfette anstelle von Körperfett zur Energiegewinnung verbrannt. Die entstehende Ketose stellt dem Gehirn eine alternative Energiequelle in Form von Ketonen zur Verfügung (Abb. 4) (14). Dadurch lassen sich bei nahezu allen Patienten Anfallsfreiheit unter ketogener Diät als Monotherapie erreichen. Sollte eine antikonvulsive Komedikation erforderlich sein, sollten Carbamazepin oder Phenytoin eingesetzt werden, da diese Substanzen im Gegensatz zu Benzodiazepinen oder Chloralhydrat keinen inhibitorischen Ef-

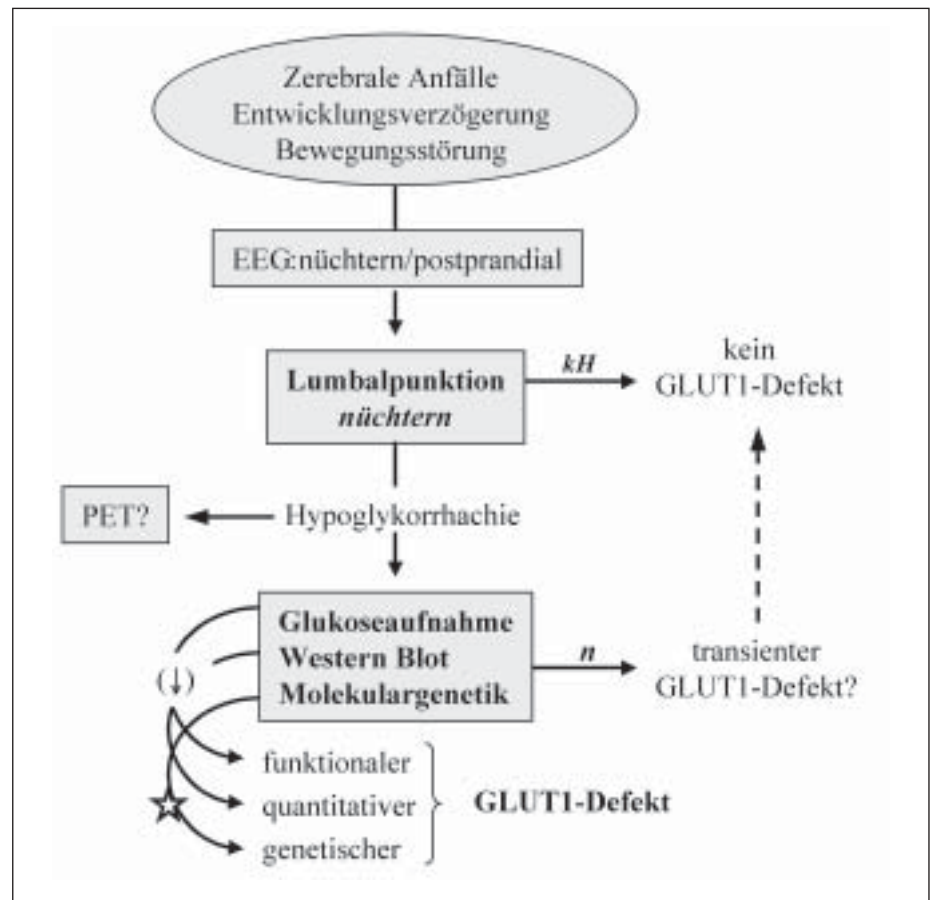


Abb. 3: Flussdiagramm zur Diagnostik des GLUT1-Defektes. Eine unauffällige Nüchtern-Lumbalpunktion (KH = Hypoglykorrhachie); schließt die Erkrankung aus. Die Diagnose ist dagegen gesichert, wenn die Glukoseaufnahme in Erythrozyten und/oder die Expression im GLUT1-spezifischen Western-Blot vermindert (↓) oder Mutationen im GLUT1-Gen (☆) nachgewiesen wurden. (n = normal).

fekt auf den GLUT1-Transporter zeigen (6). Valproat hemmt die Fettsäureoxidation und damit die Ketoneogenese und ist daher nach Möglichkeit ebenfalls zu vermeiden.

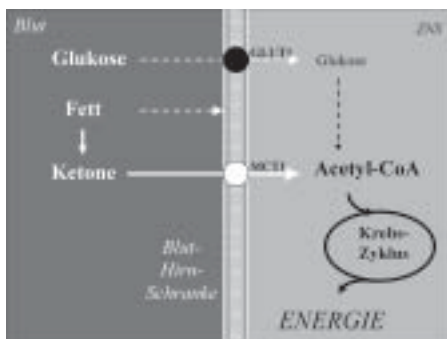


Abb. 4: Prinzip der ketogenen Diät bei GLUT1-Defekt: Glukose erreicht aufgrund des defekten GLUT1-Transporters (●) nur eingeschränkt das Gehirn und führt zur Hypoglykorrhachie. Durch Fasten und die ketogene Diät entstehen jedoch Ketone, die über den MCT1-Transporter (○) als Acetyl-CoA eine alternative Energiequelle bereitstellen. Ketone kompensieren so den intrazerebralen Energiemangel bei GLUT1-Defekt (14).

Die ketogene Diät wird stationär durch Fasten eingeleitet und im Regelfall aufgrund ihres prompten Erfolges sehr gut angenommen, die praktische Durchführung bereitet nach gründlicher Schulung und engmaschiger ambulanter Weiterbetreuung in der Regel wenig Probleme. Mittlerweile sind Leitlinien zur Durchführung und Therapiekontrolle der ketogenen Diät im Kindesalter verfügbar ([www.neuropaediatric.com](http://www.neuropaediatric.com)). Der positive Effekt der ketogenen Diät auf die Entwicklungsverzögerung und die komplexe Bewegungsstörung ist weniger deutlich und individuell hochvariabel. Die Gründe dafür sind, so wie die Ursache der erheblichen Varianz des Phänotyps, weiterhin unklar.

Bekannte Nebenwirkungen der ketogenen Diät wie Obstipation und Nierensteine lassen sich unter regelmäßigen ambulanten Verlaufskontrollen früh erfassen und gut behandeln. Langzeiteffekte der ketogenen Diät, insbesondere erhöhte Blutfette und das Arteriosklerosierisiko werden diskutiert, sind jedoch derzeit noch nicht beurteilbar (10). Aufgrund des hohen Energiebedarfes des wachsenden Gehirns gilt jedoch derzeit die Empfehlung, auch unter Berücksichtigung möglicher Nebenwirkungen, die ketogene Diät bis in die Adoleszenz fortzuführen.

## Aktuelle Entwicklungen

Gerade die letzten Jahre haben einen beachtlichen Wissenszuwachs über diese Erkrankung erbracht (4). Entscheidende



# schwarzer

## Digitales EEG- und Polygraphie-Aufnahme-System

# epas 24/32

effektiv  
bedienerfreundlich  
flexibel

**Weitere Produkte für die Neurologie und Somnologie**

- High-End Epilepsiediagnostik **epas 64/128**
- Laptop-EEG **epas 24/32 Laptop**
- Encephaloscrypt **ED 14 digital**
- Digitale Schlafmessplatz **comlab 32**
- EEG für Magnetresonanztomographen **EMR 10/16/21/32 digital**
- EMG- / EP-Messplatz **myos 2/4 plus**
- Magnetstimulator **mags 1/2**
- Funktionelle Diagnostik des autonomen Nervensystems **fan**
- Verbrauchsmaterial und Zubehör

Besuchen Sie uns im Internet:

# www.schwarzer.net

**Unsere Freunde, Ihre Partner**

Werkvertretungen:

**Diamedic GmbH**  
Massener Hellweg 2  
59427 Unna  
Tel.: 02303/95140-0  
Fax: 02303/95140-40

**Neurokard GmbH**  
Werner-von-Siemensstraße 1  
35510 Butzbach  
Tel.: 06033/9636-0  
Fax: 06033/9636-20

**Böhm GmbH**  
Thyssenstraße 7-17  
13407 Berlin  
Tel.: 030/414797-0  
Fax: 030/414797-10

**Schwarzer GmbH**  
Messgeräte für die Medizin  
Bärmannstraße 38  
81245 München  
Tel.: 089/83942-0  
Fax: 089/83942-186  
Email: [info@schwarzer.net](mailto:info@schwarzer.net)

Unterstützung hat die Arbeit am GLUT1-Defekt durch die Gründung des „Fördervereins GLUT1-Defekt“ erhalten, der über die Homepage [www.glut1.de](http://www.glut1.de) zu erreichen ist.

Nachdem die klassische Verlaufsform des GLUT1-Defektes definiert ist, finden sich nun rechts und links des Weges Varianten der Erkrankung. So sind mittlerweile Patienten ohne zerebrale Krampfanfälle bekannt (15). Ebenso eine gutartige Variante des GLUT1-Defektes mit zerebralen Anfällen und unklarer Hypoglykorrhachie im Säuglingsalter (5). Diese Kinder zeigen – vermutlich aufgrund eines transienten GLUT1-Defektes, eine unauffällige Entwicklung sowie eine Normalisierung des Liquorzuckers im Verlauf. Eine einheitliche Klassifikation der Erkrankung unter Berücksichtigung dieser atypischen Verlaufsformen ist dringend erforderlich. *Weitere offene Fragestellungen* seien hier nur kurz erwähnt:

*GLUT1 ist ein multifunktionaler Transporter*, d.h. GLUT1 transportiert neben D-Glukose auch D-Galaktose, D-Mannose, Dehydroascorbinsäure, Wasser und Glykopeptide (3). Wir konnten zeigen, dass in Patienten mit GLUT1-Defekt der Transport von Dehydroascorbinsäure *in vitro* erniedrigt ist (8). Damit liegt vermutlich ein multifunktionaler Transportdefekt vor – ob dadurch mögliche weitere Substratdefizite entstehen können, ist jedoch derzeit unklar.

*Weitere Organe* mit hoher GLUT1-Dichte wie Retina, peripherer Nerv, Placenta, Ovarien und Testes sind möglicherweise auch vom GLUT1-Defekt betroffen. Bisher wurde eine entsprechende Organbeteiligung nicht dokumentiert, möglicherweise existieren hier Kompensationsmechanismen über weitere Glukosetransporter.

*Korrelationen* zwischen Phänotyp und Genotyp, Hypoglykorrhachie, oder Glukoseaufnahme in Erythrozyten sind bei noch kleiner Fallzahl bisher nicht sicher zuzuordnen.

*Nicht-genetische GLUT1-Defekte* durch irreversible Schädigung des GLUT1-Transporters im Rahmen von Infektionen, Medikamenten oder Toxinen sind ebenfalls denkbar, aber bisher noch nicht nachgewiesen worden.

*Neue Therapieansätze* zielen u. a. auf die orale Zufuhr von Ketonen in Form von Ketonen. Damit könnte der Fettanteil der ketogenen Diät verringert werden, um eine bessere Akzeptanz zu erreichen. Aufgrund des hohen Natriumanteiles und der erforderlichen großen Menge an benötigten Ketonen ist diese Therapie aber allenfalls als Ergänzung zu sehen. Weiter wird überlegt, mittels der Alpha-Lipon-

säure, einem Antioxidanz, einen verbesserten Glukosetransport durch Aktivierung/Rekrutierung weiterer GLUT1-Moleküle zu erzielen. Kontrollierte Studien sind hier jedoch bisher nicht verfügbar, eine Anwendung kann daher zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden. Es bleibt zu hoffen, dass sich diese Fragen mit weiter zunehmender Patientenzahl beantworten lassen.

## Schlussfolgerung

Der GLUT1-Defekt ist eine „Energiekrise“ des wachsenden Gehirns im Kindesalter, die durch eine Glukosetransportstörung an der Blut-Hirn-Schranke hervorgerufen wird. Der deutliche Wissenszuwachs über Klinik und Pathomechanismen zeigt die Grundzüge dieser Erkrankung, aber auch ein heterogenes, komplexes Krankheitsbild, dessen exakte Klassifikation noch aussteht. Der GLUT1-Defekt stellt jedoch eine gut behandelbare epileptische Enzephalopathie dar, so dass bei jeder unklaren Epilepsie im Kindesalter eine Lumbalpunktion zum Ausschluss dieser behandelbaren Erkrankung erfolgen sollte.

## Literatur

1. Clarke DD, Sokoloff L (1994) Circulation and energy metabolism of the brain. Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects. Raven Press, New York
2. De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI et al. (1991) Defective Glukose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med* 325: 703-709
3. Fischbarg J, Vera JC (1995) Multifunctional transporter models: lessons from the transport of water, sugars, and ring compounds by GLUTs. *Am J Physiol* 268: C1077-1089
4. Klepper J (2004) Impaired Glukose transport into the brain: the expanding spectrum of Glukose transporter type 1 deficiency syndrome. *Curr Opin Neurol* 17: 193-196
5. Klepper J, De Vivo DC, Webb DW et al. (2003) Reversible infantile hypoglycorrhachia: possible transient disturbance in Glukose transport? *Pediatr Neurol* 29: 321-325
6. Klepper J, Florcken A, Fischbarg J et al. (2003) Effects of anticonvulsants on GLUT1-mediated Glukose transport in GLUT1 deficiency syndrome *in vitro*. *Eur J Pediatr* 162: 84-89
7. Klepper J, Garcia-Alvarez M, O'Driscoll KR et al. (1999) Erythrocyte 3-O-methyl-D-Glukose uptake assay for diagnosis of Glukose-transporter-protein syndrome. *J Clin Lab Anal* 13: 116-121
8. Klepper J, Vera JC, De Vivo DC (1998) Deficient transport of dehydroascorbic acid in the Glukose transporter protein syndrome. *Ann Neurol* 44: 286-287
9. Klepper J, Voit T (2002) Facilitated Glukose transporter protein type 1 (GLUT1) deficiency syndrome: impaired Glukose transport into brain – a review. *Eur J Pediatr* 161: 295-304

10. Kwiterovich PO, Jr., Vining EP, Pyzik P, et al. (2003) Effect of a high-fat ketogenic diet on plasma levels of lipids, lipoproteins and apolipoproteins in children. *JAMA* 290: 912-920
11. Leary LD, Wang D, Nordli DR et al. (2003) Seizure characterization and electroencephalographic features in glut-1 deficiency syndrome. *Epilepsia* 44: 701-707
12. Mueckler M, Caruso C, Baldwin SA, et al. (1985) Sequence and structure of a human Glukose transporter. *Science* 229: 941-945
13. Mueckler M, Hresko RC, Sato M (1997) Structure, function and biosynthesis of GLUT1. *Biochem Soc Trans* 25: 951-954
14. Nordli DR, Jr., De Vivo DC (1997) The ketogenic diet revisited: back to the future. *Epilepsia* 38: 743-749
15. Overweg-Plandsoen WC, Groener JE, Wang D et al. (2003) GLUT-1 deficiency without epilepsy – an exceptional case. 559-563
16. Pascual JM, Van Heertum RL, Wang D, et al. (2002) Imaging the metabolic footprint of Glut1 deficiency on the brain. *Ann Neurol* 52: 458-464
17. Seidner G, Alvarez MG, Yeh JI et al. (1998) GLUT-1 deficiency syndrome caused by haploinsufficiency of the blood-brain barrier hexose carrier. *Nat Genet* 18: 188-191
18. Wang D, Kranz-Eble P, De Vivo DC (2000) Mutational analysis of GLUT1 (SLC2A1) in Glut-1 deficiency syndrome. *Hum Mutat* 16: 224-231

Zitierweise dieses Beitrags:

Neuropaediatric 3: 82-86 (2004)

## Abkürzungen

GLUT1	Glukosetransporter Typ 1
GLUT1-DS	Glukosetransporter(GLUT1)-Defekt
FDG-PET	<sup>18</sup> F-Desoxy-Glukose Positronenemissionstomographie
ZNS	Zentrales Nervensystem

## Danksagungen

Ich danke meinen klinischen Lehrern für Ausbildung und Unterstützung und dem GLUT1-Förderverein für alle seine wertvolle Hilfe, Motivation und Zusammenarbeit. Weiter danke ich Bärbel Leienecker für die kompetente, vorbildliche diätische Betreuung unserer Patienten und für das hervorragende, freundschaftliche Teamwork. Insbesondere danke ich aber meiner Frau Stephanie für all den Rückhalt und Motivation in den letzten Jahren sowie meinen Kindern Simon und Tabea für Ihre Geduld und Ihr Verständnis.

PD Dr. med. Jörg Klepper  
Univ.-Kinderklinik Essen  
Hufelandstraße 55  
D-45122 Essen  
[joerg.klepper@uni-essen.de](mailto:joerg.klepper@uni-essen.de)