

Entwicklung der Hirnatrophie, Therapie und Therapieüberwachung bei Glutarazidurie Typ I (Glutaryl-CoA-Dehydrogenase-Mangel)

B. Lawrenz-Wolf¹, K.-P. Herberg², G. F. Hoffmann³, D. H. Hunneman⁴,
W. Lehnert⁵, F. Hanefeld⁶

¹Kinderklinik und

²Abt. f. Neuropädiatrie, Städt. Kliniken Kassel

³Universitäts-Kinderklinik Heidelberg

⁴Zentrum Physiologie u. Pathopsiologie, Universität Göttingen

⁵Universitäts-Kinderklinik Freiburg

⁶Abteilung Kinderheilkunde, Schwerpunkt Neuropädiatrie, Universität Göttingen

Die Arbeit beinhaltet wesentliche Bestandteile der Dissertation des Erstautors an der Universität Göttingen.

Zusammenfassung

Anhand echoenzephalographischer Verlaufsbeobachtung einer Patientin mit Glutarazidurie Typ I wird gezeigt, daß sich die typische fronto-temporale Hirnatrophie erst postnatal entwickelt. Die Ursache der häufig zu beobachtenden Makrozephalie bleibt unklar und kann zu Fehldiagnosen Anlaß geben. Der mangelhafte therapeutische Effekt einer Lysin- und Tryptophan-armen Diät wird durch die unbeeinflussbaren Glutarsäure-Spiegel in Plasma und Liquor infolge variabler renal-tubulärer Sekretion und Rückresorption sowie durch die vorwiegend intrazelluläre Akkumulation von Glutarsäure erklärt. Messungen der Glutarsäure-Ausscheidung erweisen sich daher als unzureichend für die Therapieüberwachung. Ein protektiver Effekt von Carnitin gegenüber bedrohlichen metabolischen Krisen wird auch am Verlauf unserer Patientin deutlich. Die pathogenetische Relevanz einer Hemmung der GABA-Synthese durch Glutarsäure und ihre Metaboliten wird durch den fehlenden klinischen Effekt einer nachgewiesenen Steigerung der Liquor-GABA-Konzentration unter Valproat in Frage gestellt. Trotz ausgeprägter Fluktuation in der Schwere der Dystonie blieb Levodopa ohne therapeutischen Effekt. Die bislang unerklärte Variabilität des Krankheitsbildes bei metabolisch nicht unterscheidbar Betroffenen führt zur Aufstellung einer „Two-Hit“-Hypothese.

Development of Cerebral Atrophy, Therapy and Monitoring of Therapy in Glutaric Aciduria Type I (Glutaryl-CoA Dehydrogenase Deficiency)

Serial transfontanellar sonographic examination in a patient with glutaric aciduria type I (GA I) demonstrated that the typical frontotemporal cerebral atrophy developed postnatally within three months paralleling the onset of dystonic symptoms. Pathogenesis of the accompanying macrocephaly remains unclear and can form a diagnostic pitfall. Diet low in lysine and tryptophan led to a dramatic fall in urinary glutaric acid (GA) excretion but as in other patients with GA I did not substantially influence clinical symptoms and course. We determined unchanged levels of GA in plasma and cerebrospinal fluid resulting from variable renal tubular secretion and reabsorption of GA. Monitoring urinary excretion of GA appears inappropriate to control dietary treatment in GA I. Substitutive correction of secondary carnitine depletion seems to protect from deleterious metabolic crises. Treatment with valproic acid resulted in a rise of GABA-concentration in cerebrospinal fluid but did not ameliorate clinical symptoms. This finding is in contrast with the hypothesis that inhibition of cerebral GABA-synthesis by GA is responsible for the development of dystonia in GA I. Although we observed impressing fluctuation of dystonic symptoms, levodopa did not show therapeutic effects. The extreme variability in the severity of neurologic disease in metabolically identical individuals leads to a "two-hit"-hypothesis.

Einleitung

Bei Glutarazidurie Typ I (GA I) verursacht der autosomal rezessiv erbliche Defekt der Glutaryl-CoA-

Dehydrogenase (GDH) im Lysin- und Tryptophan-Metabolismus eine Akkumulation und massive Ausscheidung von Glutarsäure (GA) und Metaboliten im Urin (14, 15). Hingegen wird die Glutarazidurie Typ II (34) inzwischen als „Multipler Acyl-CoA-Dehydrogenasen-Defekt“ bezeichnet (36), da hier Defekte im Elektronentransfer-Flavoprotein-System zum Aktivitätsverlust mehrerer Enzyme

der Fettsäureoxydation führen. Bei GA I entwickelt sich nach einem symptomfreien Intervall ein krisenhaft oder kontinuierlich progredientes, charakteristisches dystondyskinetisches Syndrom (D/D-Syndrom, 20) mit frontotemporaler Hirnatrophie, Stammganglienläsionen und Makrocephalie (1-3, 10, 18, 22-25, 27, 28, 35, 38, 40, 42, 44, 45). Die körperliche Entwicklung ist meist schwerer beeinträchtigt als die intellektuelle (2, 5, 7, 11, 15, 18, 35, 42, 45). Sehr auffällig ist die hohe Variabilität in der Schwere der Verläufe unabhängig von der Enzym-Restaktivität (3, 22, 23). Auch läßt sich der Verlauf durch Lysin- und Tryptophan-arme Diät kaum beeinflussen, obwohl die GA-Ausscheidung stark zurückgeht (4, 7, 11, 15, 25, 27, 28, 38, 42, 45). Riboflavin, das Coenzym der GDH, steigert die Enzym-Restaktivität *in vitro* nicht (8), schien aber bei manchen Patienten das D/D-Syndrom zu bessern (7, 29). Pathogenetische Hypothesen begründen sich auf die nachweisbare Hemmung der GABA-Synthese durch GA und ihre Metaboliten (37). Baclofen, ein synthetisches, enteral resorbierbares GABA-Analogon, führt meist zur Besserung des D/D-Syndroms (2, 5, 7, 11, 45). Über Therapieversuche mit Beeinflussung des cerebralen GABA-Stoffwechsel wurde bisher nur vereinzelt berichtet (7, 13, 38, 42, 45). Anhand einer von uns bereits publizierten Patientin (D in 23) zeigen wir neue Daten zur Entwicklung der Hirnatrophie, zur GA-Ausscheidung unter Diät, zum protektiven Effekt von Carnitin und zur Neurotransmitter-Therapie.

Kasuistik

Unsere Patientin ist das erste Kind gesunder konsanguiner türkischer Eltern; nach unauffälliger Schwangerschaft und Geburt wurde wegen weiter Schädelnähte bei Kopfumfang an der 3. Perzentile im Alter von 6 Tagen eine Echoenzephalographie durchgeführt, die außer prominenten und gering hypodensen Nuclei caudati keine Auffälligkeiten, insbesondere keine Hirnatrophie zeigte (Abb. 1a). Im Alter von 3 Monaten hatte sich ein mäßiges D/D-Syndrom sowie eine deutliche Hirnatrophie (Abb. 1b) entwickelt; das EEG war noch normal. Die durch Gaschromatographie-Massenspektrometrie im Urin nachgewiesene massive GA-Ausscheidung (2,8-6,6 mol/mol Kreatinin, Norm <0,0026 mol/mol Kreatinin, 23) führte zur Diagnose einer GA I, die sich durch Enzymanalyse in Fibroblasten bestätigen ließ (GDH-Aktivität <1% der Norm; Dr. E. Christensen, Kopenhagen). Die GA war im Plasma mit 20 µmol/l (Norm <7,5 µmol/l, 42) und im Liquor cerebrospinalis mit 30 µmol/l (Norm: nicht nachweisbar, 15) weniger deutlich erhöht als im Urin (Abb. 3). Lysin lag im Plasma mit 150 µmol/l etwas oberhalb der Norm, im Liquor mit 30 µmol/l im oberen Normbereich (39). Tryptophan war in Plasma und Liquor normal. Während des gesamten Verlaufes bestanden ausgeprägte therapieunabhängige Schwankungen im Ausmaß des D/D-Syndroms. Nach überproportionalem Kopfwachstum blieb die Umfangskurve ab dem 9. Lebensmonat konstant etwas oberhalb der 97. Perzentile; nach Korrektur durch die elterlichen Kopfumfänge (41) lag der Kopfumfang der Patientin immer noch fast 2 Standardabweichungen über dem Erwartungswert. Das Ausmaß der Hirnatrophie nahm nicht mehr zu; computertomographisch fand sich ein Substanzverlust im Bereich der Nuclei caudati (Abb. 2). Bis zum Alter von 4½ Jahren hat unsere Patientin praktisch keine motorischen Fähigkeiten erworben, ist aber fähig zu sozialer Interaktion.

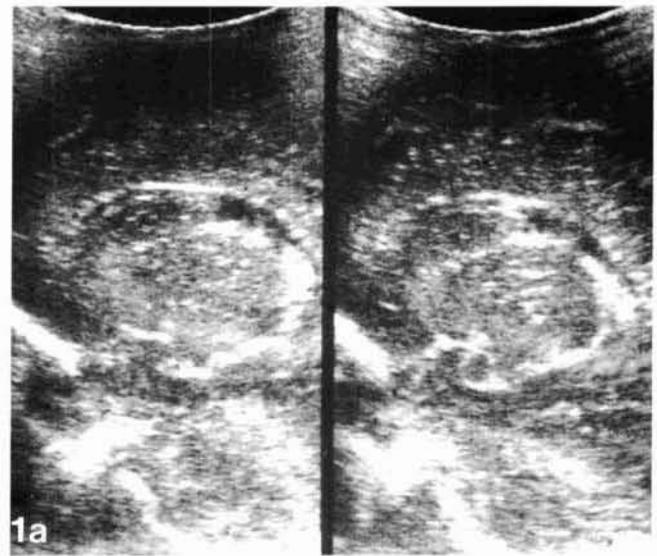


Abb. 1a Echoenzephalographie im Alter von 6 Tagen, parasagittal beidseits. Prominente Nuclei caudati mit gering verminderter Echogenität. Keine Ventrikulomegalie.



Abb. 1b Echoenzephalographie im Alter von 3 Monaten, mittlere Koronarebene. Erweiterte Seitenventrikel und deutlich verbreiteter Interhemisphärenspalt als Zeichen der Hirnatrophie.

Therapie mit Diät und Riboflavin

Die Reduktion der Zufuhr von Lysin auf etwa 35-65 und von Tryptophan auf etwa 8-13 mg/kg Körpergewicht und Tag, entsprechend etwa $\frac{1}{3}$ - $\frac{2}{3}$ des Bedarfs eines stoffwechselgesunden Säuglings (26), ergab eine Zufuhr von etwa 0,6-1 g natürlichem Protein pro kg Körpergewicht und Tag und machte eine Supplementierung durch eine Lysin- und Tryptophan-arme Aminosäuremischung (Fa. Milupa) erforderlich. Es kam zur drastischen Reduktion der GA-Ausscheidung etwa um den Faktor 30, gefolgt von ausgeprägten Schwankungen (Abb. 3). Dabei änderten sich die aus Spontanurinproben gemessenen und durch Quotientenbildung mit der Kreatininausscheidung um den Diuresefaktor korrigierten GA-Konzentrationen parallel zu den aus Sammelurinproben bestimmten quantitativen Ausscheidungswerten (Abb. 4). Die GA-



Abb. 2 Cerebrale Computertomographie im Alter von 2 Jahren. Deutliche frontotemporale Hirnatrophie, Substanzverlust im Bereich der Nuclei caudati.

Konzentration in Plasma und Liquor blieb weitgehend unbeeinflusst. Aus 13 Urin- und Plasma-Probenpaaren wurde die fraktionelle GA-Ekretion als Quotient aus GA- und Kreatinin-Clearance bestimmt; diese schwankte zwischen 0,6 und 10,1 und korrelierte nicht mit der Plasma-GA ($r = -0,37$), jedoch gut mit der GA-Ausscheidung ($r = 0,87$, s. Abb. 5). Limitiert wurde die Restriktion von natürlichem Eiweiß durch drohenden Lysin- und Tryptophan-Mangel (Abb. 3). Die Serumalbuminwerte lagen konstant über 4 g/dl, Längen- und Gewichtswachstum waren ausreichend. Riboflavin (100–200 mg täglich) brachte keinen erkennbaren klinischen oder metabolischen Effekt (Abb. 3). Trotz strenger diätetischer Therapie über mehr als 1½ Jahren blieb das ausgeprägte D/D-Syndrom unbeeinflusst. Später war unter mäßiger Eiweißrestriktion (1,5 g/kg) ohne Riboflavin und Aminosäuren-Supplementierung nur eine geringe Zunahme des D/D-Syndroms ohne Zeichen einer Organtoxizität zu beobachten.

Metabolische Krisen und Carnitin-Therapie

Im Verlauf traten zwei metabolische enzephalopathische Krisen auf, beide ausgelöst durch Infekte. Die erste Krise beobachteten wir 2 Wochen nach Beginn der Lysin- und Tryptophan-armen Ernährung, jedoch vor Beginn der Carnitinsubstitution, bei mäßig ausgeprägtem Carnitinmangel (freies Carnitin 20,9, Acylcarnitin 9,8 $\mu\text{mol/l}$). Unter Substitution mit 30–50 mg/kg lagen die Carnitinwerte dann bei regelmäßigen Kontrollen stets im oder etwas oberhalb des Normbereiches. Zur

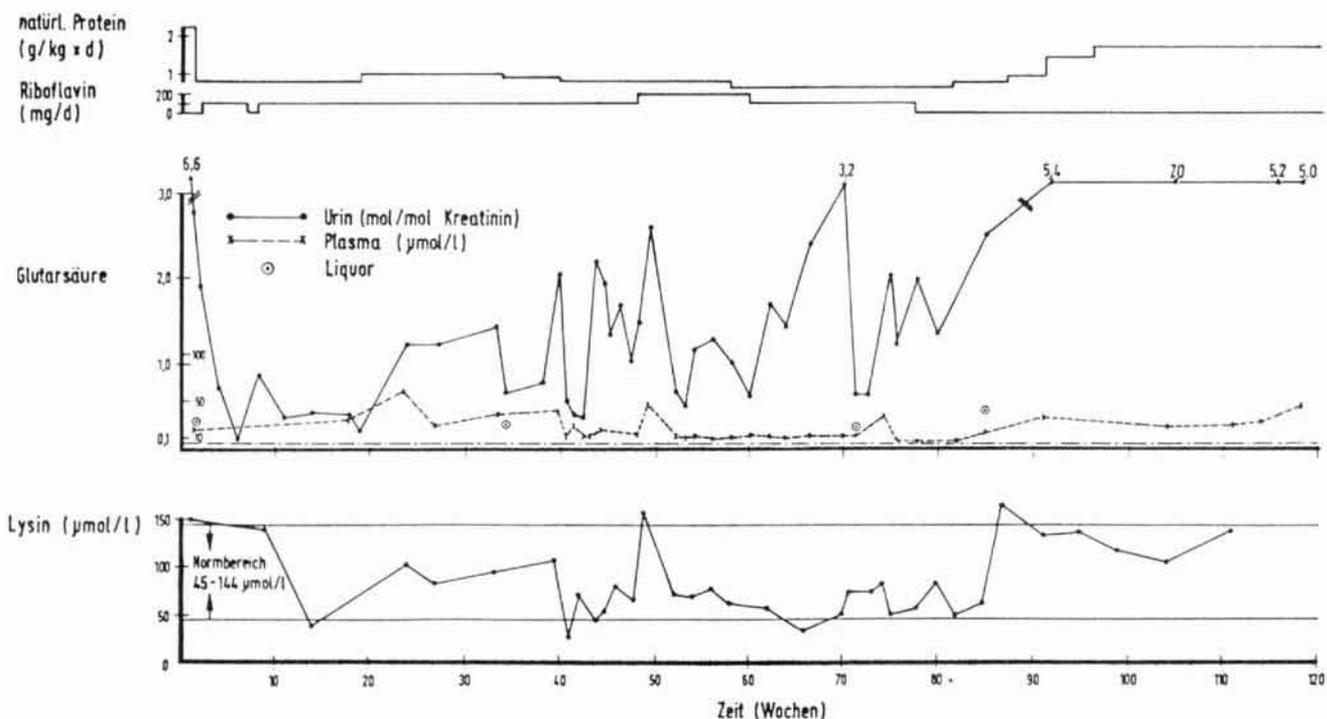


Abb. 3 Verlauf von Plasma- und Urin-GA sowie Plasma-Lysin unter Therapie mit Diät und Riboflavin. Die obere Normgrenze für Plasma-GA (42) und der Normbereich für Plasma-Lysin (39) sind durch horizontale Linien dargestellt. Tryptophan-Werte nicht dargestellt, Verlauf parallel zu Lysin. Die beiden letzten GA-Liquor-Werte zeigen Beginn und Ende des VPA-Therapieversuches an.

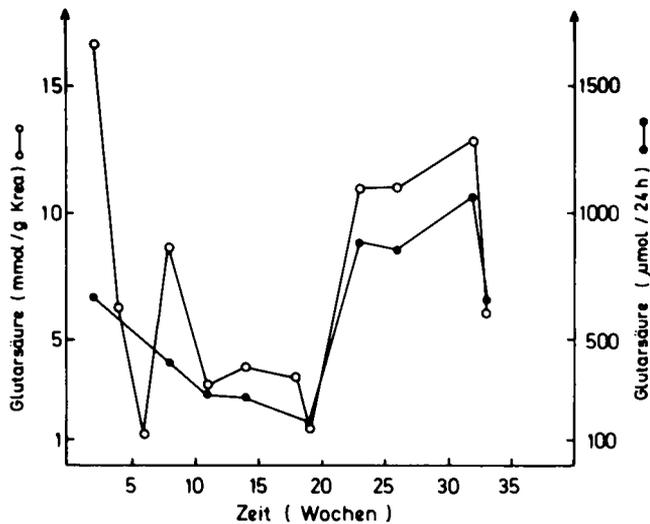


Abb. 4 Übereinstimmung der Kreatinin-korrigierten GA-Ausscheidung im Spontanurin mit der quantitativen GA-Ausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin.

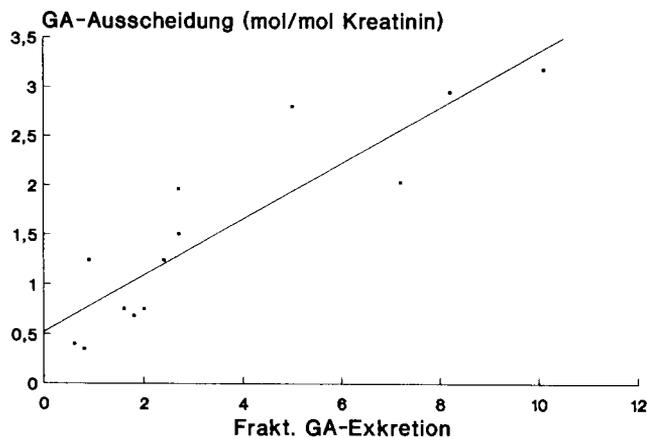


Abb. 5 Abhängigkeit der Kreatinin-korrigierten GA-Ausscheidung im Spontanurin von tubulärer Sekretion und Rückresorption, ausgedrückt durch die fraktionelle GA-Exkretion (Quotient aus GA- und Kreatinin-Clearance). Korrelationskoeffizient $r=0,87$.

zweiten Krise kam es, nachdem infolge unregelmäßiger Substitution erneut ein Carnitinmangel aufgetreten war (freies Carnitin 18,4, Acylcarnitin 12,1 $\mu\text{mol/l}$). Während der Krisen imponierten bei erhöhtem Muskeltonus eindrucksvolle Bewegungstürme; Säure-Basen-Status, Blutzucker, Ammoniak und Transaminasen waren normal. Das bei Diagnose normale EEG zeigte eine occipital betonte hochamplitudige Verlangsamung. Nach Sedierung kam es unter Eiweißkarenz, ausreichender Glukoseinfusion und Carnitinsubstitution zur metabolischen Stabilisierung ohne erkennbare Rückschritte.

Therapie mit Baclofen, Valproinsäure und Levodopa

Baclofen (1 mg/kg) besserte das D/D-Syndrom reproduzierbar, führte aber zu einer dosislimitieren-

den Rumpf-Hals-Hypotonie. Valproinsäure wurde zur Steigerung des cerebralen GABA-Gehaltes über drei Monate in Dosen von 30–50 mg/kg mit Serumspiegeln im oberen therapeutischen Bereich (80–100 mg/l) unter Erhöhung der Carnitindosis auf 100 mg/kg eingesetzt. Die Liquor-GABA stieg von 160 auf 332 nmol/l (Normbereich 30–200 nmol/l, HPLC, Prof. K. Ullrich, Münster). Parallel gemessene GA-Plasmaspiegel blieben mit 14 bzw. 15 $\mu\text{mol/l}$ unverändert, während die Liquor-GA ohne erkennbare Ursache von 22 auf 40 $\mu\text{mol/l}$ anstieg. Nebenwirkungen der Valproinsäure traten nicht auf, jedoch war auch kein positiver klinisch-neurologischer Effekt zu beobachten. Schließlich wurde Levodopa einschleichend bis 30 mg/kg unter Zugabe von Carbidopa bis 3 mg/kg zur Hemmung der extrazerebralen Dopa-Decarboxylase eingesetzt und mit einem vierzehntägigen Auslaßversuch insgesamt vier Monate gegeben. Das D/D-Syndrom wurde wiederum nicht wesentlich beeinflusst.

Diskussion

Bei GA I findet sich typischerweise eine ausgeprägte frontotemporale Hirnatrophie mit Verlust der Insel-Operkularisierung, die als „einzigartig“ bezeichnet wurde (45), jedoch auch bei anderen Enzephalopathien vorkommt (3, 10). Erstaunlich ist, daß eine so ausgeprägte Hirnatrophie auch ohne neurologische Auffälligkeiten bestehen kann, wie zwei klinisch gesunde 6 und 37 Jahre alte Träger des Enzymdefektes mit dem metabolischen und computertomographischen Vollbild der Erkrankung zeigen (3). Wie bei unserer Patientin bestand die Atrophie meist bereits bei Auftreten von Symptomen (1, 2, 5, 29, 45) und war später nicht mehr progredient (1, 45). Neben der Atrophie eines zunächst normalen Gehirns wurde eine primäre Entwicklungsstörung angenommen (10). Obwohl der Enzymdefekt bereits intrauterin zu stark erhöhten GA-Konzentrationen im Fruchtwasser und im Gehirngewebe in derselben Größenordnung wie postnatal führt (17), zeigen unsere sonographischen Befunde (Abb. 1) in Übereinstimmung mit einer computertomographischen Beobachtung (3), daß die Atrophie sich erst postnatal entwickelt. Die initiale Hypodensität und Prominenz der Nuclei caudati im Echoenzephalogramm (Abb. 1a) könnte als erstes Zeichen der später gefundenen (Abb. 2) und bei GA I im Verlauf (3, 5, 29) oder bei Obduktion (4, 16, 28) häufig beobachteten Stammganglien-Läsionen gedeutet werden.

Trotz der Hirnatrophie findet sich bei GA I häufig eine Makrozephalie (2, 5, 11, 22–24, 27, 28, 31, 40, 45), so daß die ausgedehnten frontotemporalen Flüssigkeitsräume auch als raumfordernde Hygrome fehlgedeutet werden können (11, 28, 31). Die Makrozephalie entwickelte sich bei unserer Patientin unter Therapie, kann aber wie beim M. *Canavan* auch vor Beginn der neurologischen Symptome auftreten (24, 25, 40, 44). Daher sollte eine unklare Makrozephalie immer durch Urinscreening auf angeborene Stoffwechselstörungen abgeklärt werden (24, 40).

Unter Restriktion der Zufuhr von Lysin auf 25–200 mg und Tryptophan auf 5–28 mg pro kg Körpergewicht und Tag sank die GA-Ausscheidung bei den meisten behandelten Patienten deutlich ab, ohne daß eine

eindeutige klinisch-neurologische Besserung eintrat (4, 11, 25, 28, 38, 42, 45). In Übereinstimmung mit Goodman u. Mitarb. (15) konnten wir zeigen, daß die meist verwendeten GA-Messungen in Spontanurinproben mit Korrektur des Diuresefaktors durch die Kreatininkonzentration recht zuverlässig die quantitative GA-Ausscheidung widerspiegeln. Angaben zu GA-Plasmaspiegeln unter Diät sind nur ganz vereinzelt zu finden (4, 42). Trotz ungewöhnlich frühzeitiger Diagnose und sofortigem Therapiebeginn entwickelte auch unsere Patientin ein schweres D/D-Syndrom mit Entwicklungsstillstand. Die Reduktion der GA-Ausscheidung unter Diät hatte trotz anaboler Stoffwechsellage kaum Einfluß auf Plasma- und Liquor-GA. Dies war bedingt durch ausgeprägte Schwankungen der fraktionellen GA-Exkretion (Abb. 5): bei hohem Fluß durch den pathologischen Stoffwechsel wurde GA tubulär sezerniert, bei niedriger Produktionsrate rückresorbiert und damit „gespart“. Daher erscheinen Messungen der GA-Ausscheidung zur Therapiekontrolle ungeeignet. Die bei Obduktionen (4, 16, 28) gefundenen GA-Gewebekonzentrationen lagen mit 0,1–10 µmol/g Feuchtgewicht erheblich höher als die Plasma- und Liquorkonzentrationen von 0,8–255 µmol/l (4, 15, 17, 28, 29, 35, 42, 45). So macht offensichtlich der intrazelluläre Pool den Hauptbestand an GA aus und wird infolge der Schwankungen der GA-Exkretion diätetisch kaum beeinflusst.

Ein Carnitinmangel wurde bei GA I erstmals 1985 erwähnt (38), seither bei fast allen Patienten gefunden und mit Dosen von 30–200 mg/kg ausgeglichen (2, 3, 5, 22, 23, 25, 29, 35, 45). Freies Carnitin wird mit GA zu Glutarylcarнитin verestert und im Urin ausgeschieden (33), was in Ausnahmefällen mit fehlender oder intermittierender Ausscheidung von freier GA diagnostisch verwertbar sein kann (5). Der entstehende Mangel an freiem Carnitin führt wie bei anderen Organoazidopathien zur Störung der β -Oxidation langkettiger Fettsäuren, da diese die Mitochondrienmembran nur als Carnitinester passieren können, und kann unabhängig von seiner Ursache *Reye-Syndrom*-ähnliche metabolische Krisen auslösen (6). Bei allen fünf obduzierten Patienten mit GA I war wie beim *Reye-Syndrom* eine fettige Degeneration verschiedener Gewebe gefunden worden; vier waren in einer metabolischen Krise (4, 12, 16, 28), einer unerwartet im Schlaf SIDS-ähnlich verstorben (5). Keiner war mit Carnitin behandelt worden. Sechs Patienten, die eine zur Diagnose der GA I führende Krise überlebt hatten, machten unter Carnitin-Therapie keine weiteren Krisen durch; von diesen sechs standen fünf zusätzlich unter eiweißarmer Diät, bei einem war die Carnitinsubstitution die einzige Therapiemaßnahme (2, 5, 29). Ein klinisch gesundes Mädchen, das durch Familienuntersuchung als betroffen erkannt worden war, blieb unter normaler Ernährung solange symptomfrei, bis nach Absetzen der Carnitin-Therapie eine Krise ein schweres D/D-Syndrom hinterließ (3). Auch bei anderen GA I-Patienten waren Krisen verlaufsbestimmend (2, 4, 5, 18, 27–29). Bei unserer Patientin waren beide Krisen mit den niedrigsten im Verlauf gemessenen Carnitin-Plasmaspiegeln assoziiert. Der Ausgleich des Carnitinmangels scheint somit über die Verhinderung metabolischer Krisen einen größeren Einfluß auf die Schwere des Verlaufs zu haben als die diätetische Therapie. Andererseits wurden auch schwere Krankheitsverläufe ohne Krisen beobachtet (7, 15, 16, 22, 23, 45).

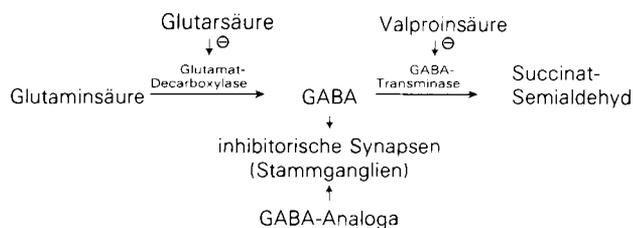


Abb. 6 Hemmung der GABA-Synthese durch GA und entsprechende Therapieansätze

In den postmortal im Gehirngewebe von Patienten mit GA I gefundenen Konzentrationen (4, 16, 28) hemmen GA und ihre Metaboliten die cerebrale Glutamatdecarboxylase und somit die GABA-Synthese (37). Für die Pathogenese des D/D-Syndroms bei GA I wurde der daraus abzuleitende GABA-Mangel an inhibitorischen Synapsen der Stammganglien angeschuldigt (4, 7, 13, 16, 18, 27–29, 37, 42, 45, Abb. 6). Erniedrigte Glutamatdecarboxylaseaktivitäten und erniedrigte GABA-Konzentrationen wurden bei einem Patienten mit GA I postmortal im Gehirngewebe nachgewiesen, wobei der GABA-Mangel in den Stammganglien ausgeprägter war als im Cortex (28), während GABA normalerweise in den Stammganglien in höherer Konzentration vorkommt als im übrigen Gehirn (7). Erniedrigte GABA-Liquor-Spiegel können bei intakter Blut-Liquor-Schranke als Maß für die GABA-Konzentration im Gehirngewebe angesehen werden (21) und wurden bei zwei Patienten mit GA I gefunden (13, 29). Gamma-Vinyl-GABA hemmt irreversibel die GABA-Transaminase und normalisierte bei einem Patienten mit GA I die stark erniedrigte Liquor-GABA-Konzentration; die Dyskinesien wurden gebessert, jedoch kam es ähnlich wie bei unserer Patientin unter Baclofen zu nicht tolerabler Rumpf-Hals-Hypotonie (13). Valproinsäure steigert den cerebralen GABA-Gehalt unter anderem durch Hemmung des katabolen Enzyms, der GABA-Transaminase (30), und wurde vereinzelt bei GA I mit wenig Erfolg eingesetzt (7, 38, 45). Es sei darauf hingewiesen, daß Valproinsäure bei Organoazidopathien nur unter zusätzlicher Carnitinsubstitution gegeben werden darf, da die Bildung und Ausscheidung von Valproylcarnitin (32) zu einem zusätzlichen Verbrauch von freiem Carnitin mit der Gefahr der Auslösung eines *Reye-Syndroms* führt (6). Bei unserer Patientin war die Liquor-GABA-Konzentration nicht erniedrigt; dennoch stieg sie unter Valproinsäure deutlich an. Die fehlende Wirkung dieses Anstiegs auf die neurologische Symptomatik zeigt wie die Nebenwirkungen unter Gamma-Vinyl-GABA, daß die Pathogenese des D/D-Syndroms bei GA I nicht allein durch eine Hemmung der GABA-Synthese erklärt werden kann.

Levodopa wurde bei GA I bisher nicht eingesetzt. Es ist zur symptomatischen Therapie von Dystonien in der Pädiatrie insbesondere dann geeignet, wenn wie beim *Segawa-Syndrom* ausgeprägte tageszeitliche Schwankungen in der Schwere der Symptomatik vorliegen (9), oder wenn die Homovanillinsäurekonzentration im Liquor vor Therapie erniedrigt ist (43). Letzteres ist bei GA I wohl nicht der Fall (29), während ausgeprägte Schwankungen in der Schwere der Dystonie bei GA I häufig wie auch bei unserer Patientin beobachtet wurden. Dennoch sahen wir unter Levodopa nur einen marginalen

Effekt, der eine längerfristige Therapie nicht rechtfertigte.

Die mangelhafte Beeinflussbarkeit des Krankheitsverlaufes trotz metabolischer Besserung weist ebenso wie die Beobachtung klinisch symptomfreier Träger des kompletten Enzymdefektes mit dem metabolischen Vollbild der Erkrankung einschließlich der Hirnatrophie (3) darauf hin, daß zusätzliche pathologische Mechanismen unabhängig von den bisher bekannten existieren müssen. Drei Hypothesen bieten sich an:

1. Einerseits könnte die GA I bis auf die klinisch nicht erkennbare GA-Ausscheidung und Hirnatrophie grundsätzlich asymptomatisch verlaufen und nur zufällig mit einem davon unabhängigen D/D-Syndrom unbekannter Ätiologie verknüpft sein (15). Dies würde eine relativ große Häufigkeit des GDH-Defektes in der gesunden Bevölkerung voraussetzen; hier liegen nur spärliche Daten bei symptomfreien Familienangehörigen von GA I-Patienten vor.
2. Gegen diese Hypothese spricht die Verknüpfung sehr charakteristischer Symptome nur quantitativ unterschiedlicher Ausprägung mit der GA-Ausscheidung, die nie bei anderen neurologischen Erkrankungen gefunden wurde. Wahrscheinlicher ist, daß zur Manifestation der Symptomatik eine zusätzliche, noch unbekannte Störung im Sinne einer „Two-hit“-Hypothese analog zum Retinoblastom (19) erforderlich ist.
3. Alternativ wäre ein unbekannter Faktor denkbar, der einzelne Träger des Enzymdefektes vor den negativen Auswirkungen des pathologischen Metabolismus schützt.

Literatur

- 1 Aicardi, J., F. Goutieres, J. M. Saudubray, H. Ogier: CT Scans of Infants with Glutaric Aciduria. *Dev. Med. Child Neurol.* 27 (1985) 401-408
- 2 Amir, N., O. El-Peleg, R. S. Shalev, E. Christensen: Glutaric aciduria type I: Clinical heterogeneity and neuroradiologic features. *Neurology* 37 (1987) 1654-1657
- 3 Amir, N., O. N. Elpeleg, R. S. Shalev, E. Christensen: Glutaric aciduria type I. Enzymatic and neuroradiologic investigation of two kindreds. *J. Pediatr.* 114 (1989) 983-989
- 4 Bennett, M. J., N. Marlow, R. J. Pollitt, J. K. H. Wales: Glutaric aciduria type I: biochemical investigations and postmortem findings. *Eur. J. Pediatr.* 145 (1986) 403-405
- 5 Bergman, C., D. Finegold, J. D. Gartner, B. J. Zitelli, D. Claasen, J. Scarano, C. R. Roe, C. Stanley, S. I. Goodman: Acute Profound Dystonia in Infants With Glutaric Acidemia. *Pediatrics* 83 (1989) 228-234
- 6 Böhles, H. J.: Primäre und sekundäre Carnitinmangelzustände. In: Stehr, K., H. J. Böhles (Hrsg.): Stoffwechselerkrankungen im Kindesalter. Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Bd. 3. Perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft, Erlangen 1987
- 7 Brandt, N. J., N. Gregersen, E. Christensen, I. H. Groen, K. Rasmussen: Treatment of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria). *J. Pediatr.* 94 (1979) 669-673
- 8 Christensen, E.: Improved assay of glutaryl-CoA dehydrogenase in cultured cells and liver: application to glutaric aciduria type I. *Clin. Chim. Acta* 129 (1983) 91-97
- 9 Deonna, T., E. Fernandez, D. Gardner-Medwin, N. Gordon, F. Goutieres, G. Jacobi, J. W. Martinus, D. Mellor, S. Rolando, W. Shutt, L. Smit: DOPA-Sensitive Progressive Dystonia of Childhood with Fluctuations of Symptoms - Segawa's Syndrome and Possible Variants. Results of a Collaborative Study of the European Federation of Child Neurology Societies (ECFNS). *Neuropediatrics* 17 (1986) 81-85
- 10 Doring, E., E. Christensen, J. P. Colombo, E. Wenger, E. Plöchl: Ultraschall, Computertomographie und Magnetresonanztomographie bei einem Kind mit Makrozephalie und Glutarazidurie Typ I. *Fortschr. Röntgenstr.* 153 (1990) 683-687
- 11 Dunger, D. B., G. J. A. I. Snodgrass: Glutaric Aciduria Type I Presenting With Hypoglycemia. *J. Inher. Metab. Dis.* 7 (1984) 122-124
- 12 Floret, D., P. Divry, N. Digeon, P. Monnet: Acidurie Glutarique: Une Nouvelle Observation. *Arch. Fr. Pediatr.* 36 (1979) 462-470
- 13 Francois, B., J. Jaeken, P. Gillis: Vigabatrin in the Treatment of Glutaric Aciduria Type I. *J. Inher. Metab. Dis.* 13 (1990) 352-354
- 14 Goodman, S. I., J. G. Kohlhoff: Glutaric Aciduria: Inherited Deficiency of Glutaryl-CoA Dehydrogenase Activity. *Biochem. Med.* 13 (1985) 138-140
- 15 Goodman, S. I., S. P. Markey, P. G. Moe, B. S. Miles, C. C. Teng: Glutaric Aciduria: A "New" Disorder of Amino Acid Metabolism. *Biochem. Med.* 12 (1975) 12-21
- 16 Goodman, S. I., M. D. Norenberg, R. H. Shikes, D. J. Breslich, P. G. Moe: Glutaric aciduria: Biochemical and morphological considerations. *J. Pediatr.* 90 (1977) 746-750
- 17 Goodman, S. I., D. A. Gallegos, C. J. Pullin, B. Halpern, R. J. W. Truscott, G. Wise, B. Wilcken, E. D. Ryan, D. T. Whelan: Antenatal Diagnosis of Glutaric Acidemia. *Am. J. Hum. Genet.* 32 (1980) 695-699
- 18 Gregersen, N., N. J. Brandt, E. Christensen, J. Gron, K. Rasmussen, S. Brandt: Glutaric aciduria: Clinical and laboratory findings in two brothers. *J. Pediatrics* 90 (1977) 740-745
- 19 Gutjahr, P.: Krebs bei Kindern und Jugendlichen. 2. Aufl. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 1987
- 20 Hagberg, B., M. Kyllerman, G. Steen: Dyskinesia und Dystonia in Neurometabolic Disorders. *Neuropädiatrie* 10 (1979) 305-320
- 21 Hare, T. A., J. H. Wood, B. V. Manyam, R. H. Gerner, J. C. Ballenger, R. M. Post: Central Nervous System Gamma-Aminobutyric Acid Activity in Man. Relationship to Age and Sex as Reflected in CSF. *Arch. Neurol.* 39 (1982) 247-249
- 22 Haworth, J. C., F. A. Booth, A. E. Chudley, G. W. de Groot, L. A. Dilling, S. I. Goodman, C. R. Greenberg, C. J. Mallory, B. M. Mc Clarty, S. S. Seshia, L. E. Seargeant: Phenotypic variability in glutaric aciduria type I: Report of fourteen cases in five Canadian Indian kindreds. *J. Pediatr.* 118 (1991) 52-58
- 23 Hoffmann, G. F., F. K. Trefz, P. G. Barth, H. J. Böhles, B. Biggemann, H. J. Bremer, E. Christensen, M. Frosch, F. Hanefeld, D. H. Hunneman, H. Jacobi, G. Kurlemann, B. Lawrenz-Wolf, D. Rating, C. R. Roe, R. B. H. Schutgens, K. Ullrich, J. Weisser, U. Wendel, W. Lehnert: Glutaryl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency: A Distinct Encephalopathy. *Pediatrics* 88 (1991) 1194-1203
- 24 Hoffmann, G. F., F. K. Trefz, P. G. Barth, H.-J. Böhles, W. Lehnert, E. Christensen, J. Valk, D. Rating, H. J. Bremer: Macrocephaly: an Important Indication for Organic Acid Analysis. *J. Inher. Metab. Dis.* 14 (1991) 329-332
- 25 Iafolla, A. K., S. G. Kahler: Megalencephaly in the neonatal period as the initial manifestation of glutaric aciduria type I. *J. Pediatr.* 114 (1989) 1004-1006
- 26 Kraus, H.: Energetische und allgemeine Gesichtspunkte. In: Bachmann, K. D., H. Ewerbeck, E. Kleihauer, E. Rossi, G. Stalder (Hrsg.): Pädiatrie in Praxis und Klinik. Bd. I, Kap. 4: Ernährung. 2. Aufl. Fischer, Stuttgart 1989
- 27 Kyllerman, M., G. Steen: Intermittently Progressive Dyskinetic Syndrome in Glutaric Aciduria. *Neuropädiatrie* 8 (1977) 397-404
- 28 Leibel, R. L., V. E. Shih, S. I. Goodman, L. Baumann, E. R. B. McCabe, R. G. Zwerdling, I. Bergman, C. Costello: Glutaric acidemia: A metabolic disorder causing progressive choreoathetosis. *Neurology* 30 (1980) 1163-1168
- 29 Lipkin, P. H., C. R. Roe, S. I. Goodman, M. L. Batshaw: A case of glutaric acidemia type I: Effect of riboflavin and carnitine. *J. Pediatr.* 112 (1988) 62-65
- 30 Löscher, W.: Wirkungsmechanismen klinisch gebräuchlicher Antiepileptika. In: Fichsel, H. (Hrsg.): Aktuelle Neuropädiatrie 1986. Springer, Berlin Heidelberg 1987
- 31 Mandel, H., J. Braun, O. El-Peleg, E. Christensen, M. Berant: Glutaric aciduria type I. Brain CT features and a diagnostic pitfall. *Neuroradiology* 33 (1991) 75-78
- 32 Millington, D. S., T. P. Bohan, C. R. Roe, A. L. Yergey, D. J. Liberato: Valproylcarnitine: a novel drug metabolite identified by fast atom bombardment and thermospray liquid chromatography-mass spectrometry. *Clin. Chim. Acta.* 145 (1985) 69-76
- 33 Millington, D. S., C. R. Roe, D. A. Maltby: Characterization of New Diagnostic Acylcarnitines in Patients with β -Ketothiolase Deficiency and Glutaric Aciduria Type I Using Mass Spectrometry. *Biomed. Environ. Mass Spectrom.* 14 (1987) 711-716
- 34 Przyrembel, H., U. Wendel, K. Becker, H. J. Bremer, L. Bruinvis, D. Ketting, S. K. Wadman: Glutaric Aciduria Type II: Report on a Previously Undescribed Metabolic Disorder. *Clin. Chim. Acta.* 66 (1976) 227-239
- 35 Seccombe, D. W., L. James, F. Booth: L-Carnitine treatment in glutaric aciduria type I. *Neurology* 36 (1986) 264-267

- ³⁶ Stanley, C. A.: Disorders of Fatty Acid Oxidation. In: Fernandes, J., J. M. Saudubray, K. Tada (Hrsg.): Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment. Springer, Berlin Heidelberg 1990
- ³⁷ Stokke, O., S. I. Goodman, P. G. Moe: Inhibition of Brain Glutamate Decarboxylase by Glutarate, Glutaconate, and β -Hydroxyglutarate: Explanation of the Symptoms in Glutaric Aciduria? Clin. Chim. Acta. 66 (1976) 411-415
- ³⁸ Stutchfield, P., M. A. Edwards, R. G. F. Gray, P. Crawley, A. Green: Glutaric Aciduria Type I Misdiagnosed as Leigh's Encephalopathy and Cerebral Palsy. Dev. Med. Child Neurol. 27 (1985) 514-521
- ³⁹ Tietz, N. W., P. R. Finley (Hrsg.): Clinical Guide to Laboratory Tests. Saunders, Philadelphia 1983
- ⁴⁰ Trefz, F. K., G. F. Hoffmann, E. Mayatapek, U. Lichter-Konecki, J. Weisser, A. Otten, U. Wendel, D. Rating, H. J. Bremer: Makrozephalie als Initialmanifestation des Glutaryl-CoA-Dehydrogenase-Mangels (Glutarazidurie Typ I). Monatsschr. Kinderheilkd. 139 (1991) 754-758
- ⁴¹ Weaver, D. D., J. C. Christian: Familial variation of head size and adjustment for parental head circumference. J. Pediatr. 96 (1980) 990-994
- ⁴² Whelan, D. T., R. Hill, E. D. Ryan, M. Spate: L-Glutaric Acidemia: Investigation of a Patient and His Family. Pediatrics 63 (1979) 88-93
- ⁴³ Willemse, J., O. van Nieuwenhuizen, R. H. Gooskens, H. G. M. Westenberg: Treatment of Non-Fluctuating Progressive Dystonia: A Neuropharmacological Approach. Neuropediatrics 15 (1984) 208-210
- ⁴⁴ Yager, J. Y., B. M. McClarty, S. S. Seshia: CT-scan Findings in an Infant with Glutaric Aciduria Type I. Dev. Med. Child. Neurol. (1988) 808-811
- ⁴⁵ Yamaguchi, S., T. Orii, K. Yasuda, Y. Kohno: A Case of Glutaric Aciduria Type I with Unique Abnormalities in the Cerebral CT Findings. Tohoku J. Exp. Med. 151 (1987) 293-299

Dr. med. B. Lawrenz-Wolf

Kinderklinik der Städt. Kliniken
Mönchebergstr. 41/43
W-3550 Kassel