

# Glut1-Defekt

## Auch bekannt als: Glukosetransporter-Defekt, Glut1-Defizit-Syndrom, G1D, De Vivo-Krankheit

### Überblick

Der Glut1-Defekt ist eine seltene, genetisch bedingte Krankheit, die den Stoffwechsel des Gehirns betrifft. Er wird durch eine Mutation des SCL2A1-Gens verursacht, die entweder de novo oder vererbt sein kann. Die Haploinsuffizienz führt zu einer Beeinträchtigung des Transports von Glukose durch die Blut-Hirn-Schranke und dadurch zu einer reduzierten Verfügbarkeit von Glukose für das Gehirn und in Folge zu einer daraus resultierenden Enzephalopathie.

Derzeit ist bekannt, dass der Glut1-Defekt ein breites Spektrum an Erscheinungsformen hat, die durch unterschiedliche Schweregrade und unterschiedliche Zeitpunkte des Auftretens im Leben der PatientInnen gekennzeichnet sind. Häufige Manifestationen sind Mikrozephalie, kognitive Beeinträchtigungen, Epilepsie und paroxysmale Bewegungsstörungen.

Gegenwärtig ist der Glut1-Defekt nicht heilbar. Als Standardbehandlung werden ketogene Ernährungstherapien (KET) mit hohem Fettanteil, begrenzten Kohlenhydraten und ausreichender Eiweißmenge eingesetzt, da Ketonkörper die Blut-Hirn-Schranke passieren und als alternative Energiequelle für das Gehirn dienen können.

Der Verlauf der Krankheit und die langfristige Entwicklung variieren. Bis heute ist der natürliche Krankheitsverlauf, die Epidemiologie des Glut1-Defekts, sowie das Ansprechen auf KET und deren langfristige Folgen noch nicht vollständig geklärt.

### Inzidenz und Prävalenz

Der Glut1-Defekt ist eine seltene Krankheit. Zuletzt betrug die prognostizierte Inzidenz 1,65–2,22 pro 100 000 Geburten. In retrospektiven Studien wurde für den Glut1-Defekt eine Prävalenz von etwa 1:90 000 geschätzt. Da sich der bekannte Phänotyp des Glut1-Defekts jedoch immer noch erweitert, könnte die tatsächliche Prävalenz der Krankheit unterschätzt werden.

### Diagnose

Die Diagnose kann aufgrund des Auftretens charakteristischer klinischer Merkmale vermutet werden und die Bestätigung erfolgt durch den Nachweis von Hypoglykorrhachie (niedriger Glukosewert im Liquor) bei normalem Blutzuckerspiegel. Derzeit ist das SLC2A1-Gen das einzige Gen, bei dem ein Zusammenhang mit der Krankheit bekannt ist. Die Mutationen sind in der Regel autosomal dominant und entstehen de novo. Es ist jedoch auch eine familiäre Vererbung möglich. Es könnte eine Korrelation zwischen dem Typ der genetischen Mutation und dem phänotypischen Schweregrad bestehen. Bei 10 % der PatientInnen mit Hypoglykorrhachie und klinischen Merkmalen, die die Diagnose eines Glut1-Defekts unterstützen, ist die molekulare Diagnose dennoch nicht möglich. Intronvarianten wurden als Ursache für den Glut1-Defekt vorgeschlagen, doch ein detaillierter Nachweis steht noch aus.

Eine frühe Diagnose des Glut1-Defekts ist entscheidend für eine frühe Behandlung während der Phasen der Gehirnentwicklung, in denen Symptome verhindert werden können. Für eine korrekte Diagnose

müssen die Symptome des Glut1-Defekts bekannt sein, jedoch können diese Symptome sehr ähnlich zu den von anderen Krankheiten sein und sind daher oft nicht spezifisch genug, um eine sofortige Diagnose zu ermöglichen.

### Alter des Auftretens

Der Glut1-Defekt ist eine angeborene Stoffwechselstörung und liegt daher von Geburt an vor. Das Alter, in dem sich die Krankheit entwickelt, ist jedoch sehr unterschiedlich. Die Symptome sind möglicherweise nicht sofort erkennbar und können sich zudem im Laufe des Lebens verändern.

### Anfängliche Symptome

Als erste Symptome treten am häufigsten epileptische Anfälle auf. In den meisten Fällen sind dies früh einsetzende Absenzen (vor dem Alter von 4 Jahren) und myoklonisch-atonische Anfälle. Fokale Anfälle sind dagegen seltener. Das zweithäufigste erste Anzeichen für einen Glut1-Defekt sind paroxysmale Augen-Kopf-Bewegungen, die gewöhnlich durch wiederholte multidirektionale ruckartige und gepaarte Bewegungen von Augen und Kopf charakterisiert sind, bei denen es zu keinem Bewusstseinsverlust kommt. Außerdem können bei Beginn psychomotorische Entwicklungsverzögerungen vorliegen.

Bei den meisten PatientInnen treten zudem Bewegungsstörungen auf (die auch das erste Symptom sein können, wenn die Krankheit sich später im Leben manifestiert). Diese treten typischerweise vor dem Essen auf und können durch Nahrungsaufnahme gelindert werden. Die Bewegungsstörungen können persistierend oder paroxysmal sein. Zu den persistierenden Bewegungsstörungen gehören Ataxie, Spastik und Dystonie mit Gangstörungen; Chorea oder Tremor sind weniger häufig. Paroxysmale Bewegungsstörungen treten vor allem in folgenden Formen auf: paroxysmale, durch Belastung hervorgerufene Bewegungsstörungen, paroxysmale schwere motorische Störungen und paroxysmale Ereignisse mit komplexen neurologischen Symptomen, die oft durch Stress, Fieber, Müdigkeit, Nahrungskarenz oder unzureichende Ketose ausgelöst werden. Die meisten PatientInnen haben ein gewisses Maß von Dysarthrie mit mehr oder weniger ausgeprägten Sprechstörungen.

Im Laufe der Kindheit kann eine erworbene Mikrozephalie erkennbar werden.

Intellektuelle Behinderungen sind häufig, variieren jedoch stark und reichen von mild bis schwer. Manuelle Fähigkeiten sind in der Regel stärker beeinträchtigt als verbale Fähigkeiten. Adaptives Verhalten und soziale Fähigkeiten gelten als Stärken der PatientInnengruppe.

Alternierende Hemiplegie, hemiplegische Migräne, zyklisches Erbrechen, schlaganfallähnliche Episoden, Schreibkrämpfe, intermittierende Ataxie, Parkinsonismus und nächtliche Beinmuskelschmerzen sind selten auftretende Merkmale.

## Wie verändern sich die Anfälle im Lauf der Zeit?

Die klinischen Symptome gehen mit der Zeit von der im Kleinkind- oder Kindesalter beginnenden Epilepsie in Bewegungsstörungen bei Jugendlichen und Erwachsenen über.

Die epileptischen Symptome des Glut1-Defekts verbessern sich meist im Lauf der Zeit, da die Anfälle in der späten Kindheit, in der Adoleszenz oder im Erwachsenenalter abnehmen oder aufhören können. Dafür werden im Jugend- oder Erwachsenenalter oft die Bewegungsstörungen ausgeprägter.

## EEG-Merkmale

Ähnlich wie die klinischen Befunde sind auch die neurophysiologischen Befunde komplex und variabel. Elektroenzephalografische Befunde (EEG) können sich bei einzelnen PatientInnen im Laufe der Zeit verändern und können bei denselben PatientInnen zu unterschiedlichen Zeiten fokale, multifokale, generalisierte oder normale Aktivität umfassen. Bei Säuglingen sind die häufigsten Befunde fokale Verlangsamung und epilepsieartige Ausbrüche, bei Kindern ab zwei Jahren ist dagegen ein generalisiertes Spike-and-Wave-Muster mit 2,5 bis 4 Hz zu beobachten. Zudem wurde in einer Studie zum Vergleich von vor und nach dem Essen aufgezeichneten EEGs eine signifikante Reduzierung der epilepsieartigen Ausbrüche in den nach dem Essen aufgezeichneten EEGs gefunden.

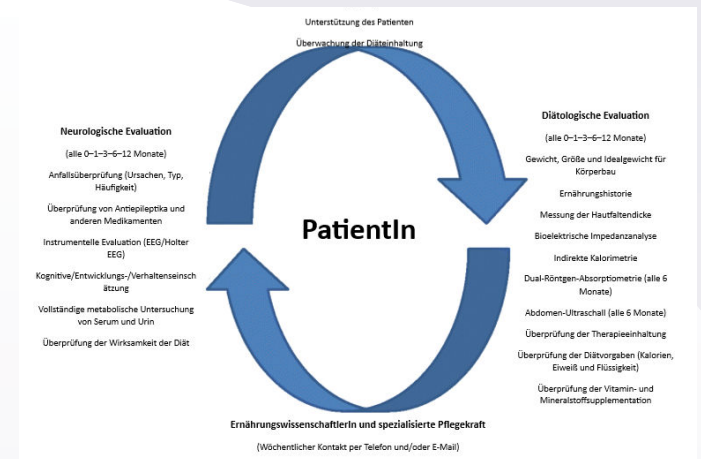
## Behandlung

Gegenwärtig sind ketogene Ernährungstherapien (KET) mit hohem Fettanteil, begrenzten Kohlenhydraten und ausreichender Eiweißmenge der Goldstandard für die Behandlung der Krankheit, da Ketonkörper die Blut-Hirn-Schranke passieren und als alternative Energiequelle für das Gehirn dienen können. Daher sollte mit der KET so früh wie möglich begonnen werden. KET ermöglichen in der Regel eine effektive Anfallskontrolle und manche PatientInnen benötigen damit keine Antiepileptika mehr. Auch kognitive Entwicklungsverzögerungen und Bewegungsstörungen können sich durch KET verbessern. Die klassische KET (mit einem Verhältnis von 3:1 oder 4:1 für Fett zu Kohlenhydraten plus Eiweiß), die eine höhere Ketose ermöglicht, wird bei jüngeren PatientInnen in der Regel bevorzugt. Bei Jugendlichen und Erwachsenen können weniger strenge Formen, wie zum Beispiel die modifizierte Atkins-Diät eine adäquate Alternative sein und die Einhaltung fördern. Die Ernährungstherapie sollte unbegrenzt durchgeführt werden und auch im Erwachsenenalter fortgesetzt werden, da bei einem Absetzen Symptome wieder auftreten können.

Manche PatientInnen werden mit Antiepileptika behandelt und sind vielleicht auch schon zum Zeitpunkt der Diagnose in Behandlung. Diese Medikamente behandeln nicht die Stoffwechselstörung, die dem Glut1-Defekt zugrunde liegt. Sie können jedoch als Ergänzung zur KET eingesetzt werden, um die Anfallskontrolle zu verbessern, obwohl es Bedenken hinsichtlich der Wechselwirkung dieser Medikamente mit der Diät gibt.

## Verlaufskontrollen

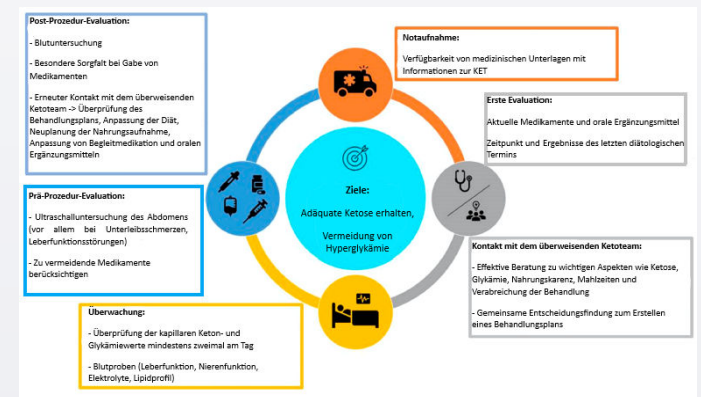
Bezogen auf die Entwicklung der Symptome des Glut1-Defekts und die Wirksamkeit/Verträglichkeit der KET:



Paşa L, De Giorgis V, Macasaet JA, Trentani C, Tagliabue A, Veggiotti P. The changing face of dietary therapy for epilepsy. *Eur J Pediatr.* 2016 Oct;175(10):1267-76. doi: 10.1007/s00431-016-2765-z. Epub 2016 Sep 1.

## Individualisierte Notfallprotokolle

Bei mit KET behandelten PatientInnen ist unbedingt ein individualisiertes Notfallprotokoll erforderlich.



Paşa L, Varesio C, Ferraris C, Guglielmetti M, Trentani C, Tagliabue A, Veggiotti P, De Giorgis V. Families' Perception of Classic Ketogenic Diet Management in Acute Medical Conditions: A Web-Based Survey. *Nutrients.* 2020 Sep 24;12(10):2920.

## PatientInnen/Betreuer benötigen:

- Angemessene Unterstützung für die Umsetzung der ketogenen Ernährungstherapie (multidisziplinäres Ketoteam)
- Indikationen für Rehabilitation und Unterstützung (neuropsychologische Beurteilung, Physiotherapie, Logopädie, Unterstützung für intellektuelle Entwicklung)
- Genetische Beratung



Autoren: Monica Lucente (Associazione Italiana Glut1); Valentina De Giorgis und Costanza Varesio (IRCCS Fondazione Mondino, Pavia; Fachbereich für Gehirn und Entwicklung, Universität Pavia, Italien). Die Unterstützung der Europäischen Kommission für die Herstellung dieser Publikation stellt keine Billigung des Inhalts dar, der ausschließlich die Meinung der Autoren wiedergibt, und die Kommission kann nicht für jegliche Verwendung der darin enthaltenen Informationen verantwortlich gemacht werden.



Co-funded by the European Union



# Glut1-Defekt

## Auch bekannt als: Glukosetransporter-Defekt, Glut1DS, G1D, De Vivo-Krankheit

### Überblick

Der Glut1-Defekt ist eine seltene, genetisch bedingte Krankheit, die den Stoffwechsel des Gehirns betrifft. Glut1 ist das Protein, das Glukose über die Blut-Hirn-Schranke transportiert. Glukose ist die Hauptenergiequelle des Gehirns. Dieses Protein wird durch das SLC2A1-Gen auf Chromosom 1 produziert. Wenn dieses Gen durch eine Mutation beschädigt ist, wird möglicherweise nicht genug Transporterprotein hergestellt oder die produzierten Proteine sind nicht effektiv genug, um einen ausreichenden Glukosetransport zu ermöglichen. Da Glukose die Hauptenergiequelle für das Gehirn ist und eine wichtige Rolle für den Gehirnstoffwechsel und die neuronalen Funktionen spielt, erhält das Gehirn bei PatientInnen mit Glut1-Defekt nicht genügend Energie für eine normale Entwicklung und Funktion: Bei einem Glut1-Defekt ist das Gehirn immer mit Energie unterversorgt und funktioniert nicht einwandfrei. Die vorherrschenden Symptome sind Epilepsie, Entwicklungsverzögerungen, kognitive und sprachliche Beeinträchtigungen, sowie Bewegungsstörungen.

Gegenwärtig ist der Glut1-Defekt nicht heilbar. Es gibt jedoch Behandlungsmöglichkeiten in Form einer speziellen Diät, der ketogenen Ernährungstherapie (KET), die eine alternative Energiequelle für das Gehirn bereitstellen und dadurch Symptome verhindern oder verbessern können. Der Krankheitsverlauf variiert zwischen den Betroffenen und die langfristige Entwicklung, die Häufigkeit der Krankheit und die Wirksamkeit der KET müssen noch weiter untersucht werden.

### Wie häufig ist der Glut1-Defekt?

Der Glut1-Defekt ist eine seltene Krankheit. Dies bedeutet, dass nur ein kleiner Anteil der Bevölkerung davon betroffen ist. (Eine Krankheit gilt als selten, wenn sie weniger als 1 von 2000 Menschen betrifft.) Der Glut1-Defekt betrifft Schätzungen zufolge 1,65–2,22 pro 100 000 Lebendgeburten. Seine Prävalenz (zu einem bestimmten Zeitpunkt betroffener Bevölkerungsanteil) wird auf 1:90 000 geschätzt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Prävalenz insbesondere bei Erwachsenen unterschätzt wird.

### Wann treten die ersten Symptome auf?

Der Glut1-Defekt ist eine angeborene Stoffwechselstörung und ist damit von Geburt an präsent. Unter Umständen sind nicht sofort Symptome erkennbar und diese können sich zudem im Laufe des Lebens ändern. Die Symptome können in der frühen Kindheit in Form von paroxysmalen Augen-Kopf-Bewegungen, früh einsetzender Epilepsie oder einem verzögerten Erreichen von psychomotorischen Meilensteinen beginnen oder sich später in der Kindheit durch kognitive Entwicklungsverzögerungen und motorische Störungen bemerkbar machen.

### Wie wird ein Glut1-Defekt diagnostiziert?

Eine korrekte Diagnose erfordert Wissen über die Symptome des Glut1-

Defekts, aber diese Symptome können anderen Krankheiten sehr ähnlich sein und sind oft nicht spezifisch genug, um eine sofortige Diagnose zu ermöglichen. Wenn die Symptome einen Verdacht auf einen Glut1-Defekt nahelegen, wird nüchtern eine Probe der Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit (Liquor) entnommen, um die Glukosewerte mit denen im Blut zu vergleichen. Bei PatientInnen mit einem Glut1-Defekt sind die Glukosewerte im Liquor abnormal niedrig. Statt oder nach einer Liquoruntersuchung kann auch eine genetische Untersuchung auf krankheitsverursachende Varianten des SLC2A1-Gens durchgeführt werden. Es gibt jedoch PatientInnen mit Glut1-Defekt, die keine erkennbare SLC2A1-Mutation aufweisen. Daher laufen aktuell Untersuchungen, ob auch andere Gene potenziell zu einem Glut1-Defekt führen können.

Eine frühe Diagnose des Glut1-Defekts ist entscheidend für eine frühe Behandlung während der Phasen der Gehirnentwicklung, in denen Symptome verhindert werden können. Die Manifestationen des Glut1-Defekts können jedoch sehr ähnlich sein wie bei anderen Krankheiten und sind oft nicht spezifisch genug, um eine sofortige Diagnose zu ermöglichen.

### Welches sind die ersten Symptome des Glut1-Defekts?

Die ersten Symptome sind in den meisten Fällen medikamentenresistente Epilepsie in Form von Absencen (das Kind wirkt einige Momente abwesend) oder myoklonisch-atonische Anfälle (das Kind hat zunächst starke Muskelzuckungen, danach verliert es die Muskelspannung bis hin zum Sturz). Das zweithäufigste erste Anzeichen für einen Glut1-Defekt sind paroxysmale Augen-Kopf-Bewegungen, die durch unfreiwillige wiederholte multidirektionale Bewegungen von Augen und Kopf charakterisiert sind (ähnlich wie beim Beobachten einer Fliege), ohne dass es zu einem Bewusstseinsverlust kommt. Bei den meisten PatientInnen liegt auch eine motorische Beeinträchtigung vor, die entweder persistierend oder paroxysmal ist. PatientInnen können auch unter Ataxie, Spastik und Dystonie leiden und dadurch einen unsicheren und unkoordinierten Gang haben. Zudem können episodische Bewegungsstörungen auftreten, insbesondere paroxysmale, durch Belastung hervorgerufene Bewegungsstörungen, paroxysmale schwere motorische Störungen und paroxysmale Ereignisse mit komplexen neurologischen Symptomen, die oft durch Stress, Fieber, Müdigkeit, Nahrungskarenz oder unzureichende Ketose ausgelöst werden. Bei den meisten PatientInnen sind auch unterschiedliche Grade von psychomotorischen Verzögerungen sowie kognitiven und sprachlichen Beeinträchtigungen festzustellen. Im Lauf der Kindheit kann eine erworbene Mikrozephalie (zunehmend verlangsamtes Wachstums des Kopfes) erkennbar werden.

### Wie verändern sich die Symptome im Lauf der Zeit?

Die Epilepsien beim Glut1-Defekt verbessern sich meist im Lauf der Zeit, da die Anfälle in der späten Kindheit, in der Adoleszenz oder im Erwachsenenalter abnehmen oder aufhören können. Doch mit dem



Abnehmen der Anfälle gehen im Jugend- oder Erwachsenenalter ausgeprägtere Bewegungsstörungen einher. Die Sprachstörungen verschlechtern sich nicht, können jedoch im Jugend- und Erwachsenenalter stärker auffallen und das Sozialleben beeinträchtigen.

## Warum sollte ein EEG durchgeführt werden?

In regelmäßigen Abständen sollte eine Elektroenzephalografie (EEG) durchgeführt werden, um etwaige epileptische Anfälle festzustellen und ungewöhnliche elektrische Aktivität im Gehirn zu erfassen.

## Wie kann der Glut1-Defekt behandelt werden?

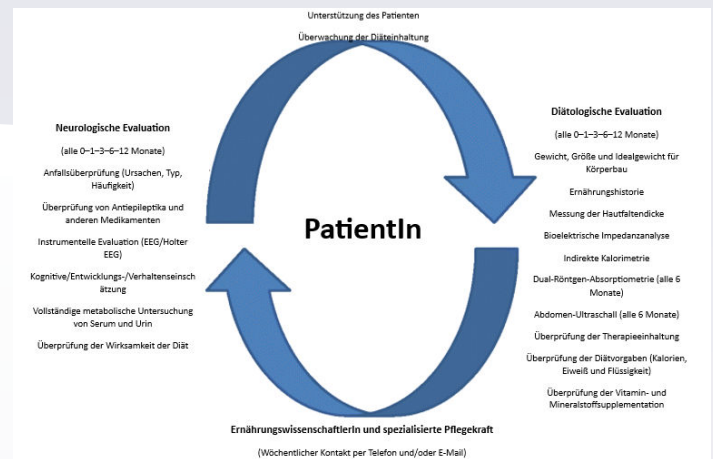
Ketogene Ernährungstherapien (KET) sind die erste Wahl für die Behandlung des Glut1-Defekts und sollten so früh wie möglich begonnen werden, um eine alternative Energiequelle für das Gehirn in der Entwicklung bereitzustellen. Eine KET ist durch einen hohen Fettgehalt mit normaler Eiweißmenge und begrenzten Kohlenhydraten gekennzeichnet und regt die Produktion von Ketonkörpern an, die eine alternative Energiequelle für das Gehirn bieten. Ernährungstherapien ermöglichen in der Regel eine effektive Anfallskontrolle und manche PatientInnen benötigen damit keine antiepileptischen Medikamente mehr. Auch kognitive Entwicklungsverzögerungen und Bewegungsstörungen können sich durch KET verbessern. Es gibt unterschiedliche Formen von KET. Die klassische ketogene Diät, die eine höhere Ketose ermöglicht, wird bei jüngeren PatientInnen in der Regel bevorzugt. Bei Jugendlichen und Erwachsenen kann eine weniger strenge KET – eine modifizierte Atkins-Diät – adäquat sein und die Befolgung und Akzeptanz fördern. Die Ernährungstherapie sollte unbegrenzt durchgeführt werden und auch im Erwachsenenalter fortgesetzt werden, da bei einem Absetzen Symptome wieder auftreten können. Manche PatientInnen werden mit Antiepileptika behandelt und viele sind zum Zeitpunkt der Diagnose bereits in Behandlung. Diese Medikamente behandeln nicht die Stoffwechselstörung, die dem Glut1-Defekt zugrunde liegt. Sie können jedoch als Ergänzung zu KET eingesetzt werden, um die Anfallskontrolle zu verbessern.

## Wonach kann ich unseren Arzt fragen?

- Angemessene Unterstützung für die Umsetzung der ketogenen Ernährungstherapie (multidisziplinäres Ketoteam)
- Indikationen für Rehabilitation und Unterstützung (neuropsychologische Beurteilung, Physiotherapie, Logopädie, Unterstützung für intellektuelle Entwicklung)
- Genetische Beratung

## Welche Verlaufskontrollen finden statt?

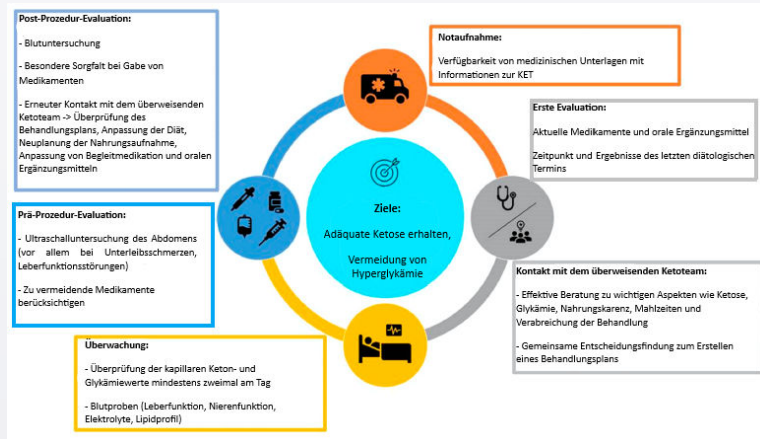
Das Ziel ist die Überwachung der Entwicklung der Symptome des Glut1-Defekts und der Wirksamkeit/Verträglichkeit der KET:



Pasca L, De Giorgis V, Macasaet JA, Trentani C, Tagliabue A, Veggiotti P. The changing face of dietary therapy for epilepsy. Eur J Pediatr. 2016 Oct;175(10):1267-76. doi: 10.1007/s00431-016-2765-z. Epub 2016 Sep 1.

## Was ist bei einem Notfall zu beachten?

Für Glut1-PatientInnen, die mit einer KET behandelt werden, könnte ein individualisiertes Notfallprotokoll nützlich sein.



Pasca L, Varesio C, Ferraris C, Guglielmetti M, Trentani C, Tagliabue A, Veggiotti P, De Giorgis V. Families' Perception of Classic Ketogenic Diet Management in Acute Medical Conditions: A Web-Based Survey. Nutrients. 2020 Sep 24;12(10):2920.

## Patientenorganisationen

Förderverein Glukosetransporter(GLUT1)-Defekt e.V.

[www.glut1.de](http://www.glut1.de) | [info@glut1.de](mailto:info@glut1.de)



Glut1 Austria

[www.glut1.at](http://www.glut1.at) | [info@glut1.at](mailto:info@glut1.at)



Autoren: Monica Lucente (Associazione Italiana Glut1); Valentina De Giorgis und Costanza Varesio (IRCCS Fondazione Mondino, Pavia; Fachbereich für Gehirn und Entwicklung, Universität Pavia, Italien). Die Unterstützung der Europäischen Kommission für die Herstellung dieser Publikation stellt keine Billigung des Inhalts dar, der ausschließlich die Meinung der Autoren wiedergibt, und die Kommission kann nicht für jegliche Verwendung der darin enthaltenen Informationen verantwortlich gemacht werden.



Co-funded by the European Union

