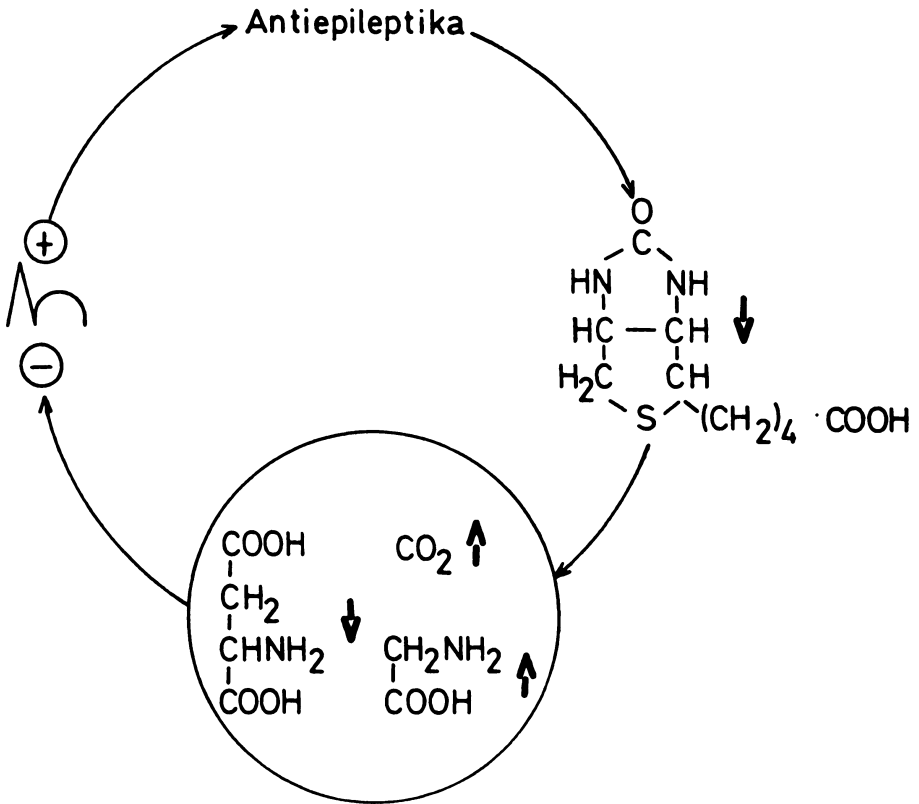


**Klaus-Henning Krause:
Biotin-Erniedrigung unter antiepileptischer
Behandlung**

Ein Beitrag zur möglichen Wirkungsweise von Antikonvulsiva



HochschulSammlung Medizin
Neurologie und Psychiatrie Band 1



HochschulSammlung Medizin
Neurologie und Psychiatrie Band 1

**Klaus-Henning Krause:
Biotin-Erniedrigung unter antiepileptischer
Behandlung**

Ein Beitrag zur möglichen Wirkungsweise von Antikonvulsiva

CIP-Kurztitelaufnahme der Deutschen Bibliothek

Krause, Klaus-Henning:

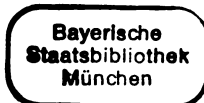
Biotin-Erniedrigung unter antiepileptischer Behandlung:
e. Beitr. zur möglichen Wirkungsweise von Antikonvulsiva/
Klaus-Henning Krause. - Freiburg (Breisgau) :
Hochschulverlag, 1983.

(Hochschulsammlung Medizin:
Neurologie u. Psychiatrie; Bd. 1)
ISSN 0174-6057
ISBN 3-8107-2186-7

Habil. Heidelberg 1983

NE: Hochschulsammlung Medizin
Neurologie und Psychiatrie

© 1983 by Klaus-Henning Krause and HochschulVerlag
Alle Rechte vorbehalten - All rights reserved
Gedruckt nach dem Typoskript des Autors
Printed in Germany by Boscolo & Mohr, Karlsruhe



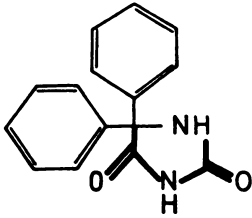
Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einführung	1
2. Biotin im Plasma unter Langzeitbehandlung mit Antiepileptika	6
2.1. Krankengut und Methodik	6
2.2. Ergebnisse	9
3. Biotin-Konzentrationen im Plasma vor und nach Ein- leitung einer antiepileptischen Therapie	20
3.1. Patienten und Methodik	21
3.2. Ergebnis	22
4. Organische Säuren im Urin langzeitbehandelter Epileptiker	24
4.1. Patienten und Methodik	29
4.2. Ergebnisse	29
5. Laktat im Plasma langzeitbehandelter Epileptiker	34
5.1. Krankengut und Methodik	34
5.2. Ergebnis	35
6. Diskussion	37
6.1. Erniedrigung der Plasma-Biotin-Konzentrationen und Erhöhung biotin-abhängiger organischer Säuren in Plasma und Urin unter Langzeitbehandlung mit Anti- epileptika	37
6.2. Zur Ursache der Biotin-Erniedrigung bei Epileptikern.	41
6.3. Die "Biotin-Hypothese" - Theorien zur möglichen antiepileptischen Wirksamkeit der Biotin-Erniedrigung	45
6.4. Biotin-Erniedrigung und Nebenwirkungen von Anti- epileptika	50
6.4.1. Klinische Symptome bei Mangel an Biotin und biotin-abhängigen Enzymen	50

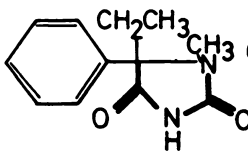
6.4.2. Biotin-Erniedrigung als mögliche Ursache von Antiepileptika-Nebenwirkungen	57
6.5. Ausblick	62
7. Zusammenfassung	68
8. Literaturverzeichnis	75
9. Danksagungen	103

1. Einführung

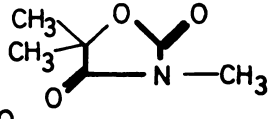
Über die biochemischen Vorgänge, die der Wirkung von Antiepileptika beim Menschen zugrundeliegen, ist wenig bekannt (Löscher 1981, Roberts 1980). Klarere, wenn auch noch keineswegs gesicherte Vorstellungen bestehen bislang nur für Valproat, das die Gamma-Aminobuttersäure-Konzentration - möglicherweise durch Hemmung der GABA-Transaminase - erhöht (Ciesielski et al. 1975, Horton 1977, Johnston und Slater 1982, Kupferberg 1980, Simler et al. 1973). Mit Ausnahme des Sulthiams unterscheiden sich die übrigen klinisch gebräuchlichen Antikonvulsiva chemisch vom Dipropylacetat dadurch, daß sie übereinstimmend eine Carbamid-Gruppe aufweisen; außer beim Carbamazepin und beim Acetazolamid handelt es sich dabei um eine zyklische Carbamid-Gruppe (Abb. 1). Bei der Suche nach einem diesen Antiepileptika gemeinsamen biochemischen Wirkprinzip wurde eine Möglichkeit in der durch Antikonvulsiva induzierten Erniedrigung des Folats, das in seiner Struktur ebenfalls eine zyklische Carbamid-Gruppe aufweist, gesehen (Reynolds 1976). Während klinische Studien zu diesem Problemkreis sich zum Teil widersprachen (Reynolds 1972, Smith und Carl 1981), ergaben sich tierexperimentell Befunde, die diese Hypothese stützen könnten: so haben sich Folat und seine Derivate im Tierversuch als epileptogen erwiesen (Arends et al. 1981, Hommes 1981, Hommes und Obbens 1972); Folatkoenzyme sind am Metabolismus des inhibitorischen Neurotransmitters Glycin sowie biogener Amine beteiligt (Hommes 1981, Turner 1981). Mögliche Zusammenhänge zwischen anderen Vitaminen und Anti-



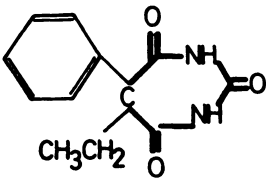
Phenytoin



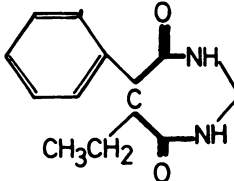
Mephenytoin



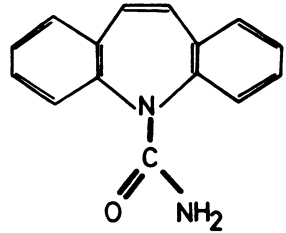
Trimethadion



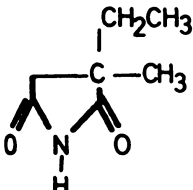
Phenobarbital



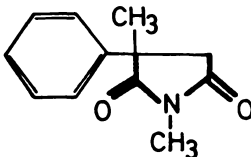
Primidon



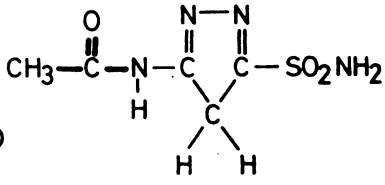
Carbamazepin



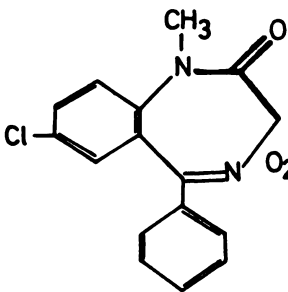
Ethosuximid



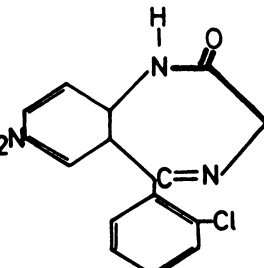
Methsuximid



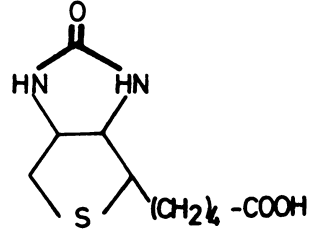
Acetazolamid



Diazepam



Clonazepam



Biotin

Abb. 1: Strukturformeln des Biotins und einiger gebräuchlicher Antiepileptika; die Carbamid-Gruppen sind jeweils durch dickere Linien hervorgehoben

epileptika sind mehrfach untersucht worden. Dabei fand sich für 25-Hydroxycholecalciferol generell eine Erniedrigung unter Antiepileptika (Bell et al. 1979, Dent et al. 1970, Hahn et al. 1972, Krause et al. 1977, Kruse 1975, Offermann et al. 1979, Stamp et al. 1972), die als eine mögliche Ursache der Osteopathia antiepileptica angesehen wird. Ob Vitamin D eine konvulsive Potenz hat, ist offen; eine zunächst angenommene entsprechende Wirksamkeit (Christiansen et al. 1974) bestätigte sich bislang nicht (Krause et al. 1978). Einen Einfluß haben Antiepileptika auch auf das Vitamin B₆ (Botez et al. 1981, Davis et al. 1975, Reinken et al. 1972, Reynolds 1975); die Ausprägung dieser medikamentenbedingten Erniedrigung scheint aber nur gering zu sein, so daß ein Zusammenhang mit dem Wirkungsmechanismus von Antiepileptika nicht wahrscheinlich ist. Eigene Untersuchungen, bei denen der Erythrozytenglutamat-oxalacetat-Transaminase-Aktivierungstest verwendet wurde, ergaben lediglich bei männlichen Epileptikern höhere Risikorateen hinsichtlich einer Vitamin B₆-Defizienz unter Langzeiteinnahme von Antikonvulsiva (Krause et al., in press). Für Vitamin E wurde zwar bei antiepileptisch behandelten Kindern (Higashi et al. 1980, Ogunmekan 1979), aber nicht bei erwachsenen Anfallskranken (Krause et al., in press) eine Erniedrigung beschrieben; Beziehungen zum Wirkungsmechanismus der Antiepileptika sind somit nicht anzunehmen. Neben Folat weisen drei weitere Vitamine eine Carbamid-Gruppe auf: Vitamin B₂, Vitamin B₁₂ und Biotin. Für Vitamin B₁₂ sind keine Auffälligkeiten bei Epileptikern beschrieben

(Davis et al. 1975, Reynolds 1975, Schmidt 1981). Beim Vitamin B₂ fanden wir eine Tendenz zur Erniedrigung bei antiepileptisch behandelten weiblichen Anfallskranken, bei Männern ließen sich jedoch keine entsprechenden Befunde nachweisen (Krause et al., in press). Nicht untersucht wurde bisher bei Epileptikern das Biotin, ein Vitamin, das aus mehreren Gründen in diesem Zusammenhang als besonders interessant erscheint. Als prosthetische Gruppe der Pyruvat-, der Propionyl-CoA-, der 3-Methylcrotonyl-CoA- sowie der Acetyl-CoA-Carboxylase nimmt Biotin eine zentrale Rolle im Stoffwechsel des Kohlendioxyds ein, dessen Einfluß auf die Krampfschwelle bekannt ist (Caspers und Speckmann 1969). Die biotinabhängigen Carboxylasen sind darüber hinaus am Metabolismus einiger Neurotransmitter beteiligt. Bei einem Biotinmangel ist mit einem Absinken der Carboxylase-Konzentrationen im Gehirn zu rechnen, wie in Tierversuchen gezeigt werden konnte (Achuta Murthy und Mistry 1977, Sander et al. 1982); es erschien somit sinnvoll, zur Feststellung eines möglichen Zusammenhanges zwischen Antiepileptika-Einnahme und Biotin-Stoffwechsel beim Menschen zunächst die Biotin-Konzentrationen im Plasma von behandelten Epileptikern zu bestimmen. Erste eigene Untersuchungen ergaben deutliche Erniedrigungen der Plasma-Biotin-Konzentrationen bei therapierten Anfallskranken. Hiervon ausgehend sollen in der vorliegenden Arbeit folgende Fragen beantwortet werden:

1. Findet sich die Tendenz zu niedrigen Biotin-Konzentrationen bei einem großen Epileptikerkollektiv bestätigt? Bestehen Beziehungen zu Art, Menge und Serumspiegel der eingenommenen Medikamente, zur Behandlungsdauer oder zum Typ der Epilepsie bzw. der Anfälle?

2. Finden sich aufgrund der Konzentrationen bestimmter organischer Säuren in Blut und Urin Hinweise auf eine biochemische Wirksamkeit der Biotin-Erniedrigung?
3. Lassen die Resultate unter Berücksichtigung der bekannten Stoffwechselfunktionen des Biotins bzw. der biotin-abhängigen Carboxylasen Hypothesen darüber zu, ob die Biotin-Erniedrigung ein Faktor im Wirkmechanismus von Antiepileptika sein könnte?
4. Ergeben sich Parallelen zwischen bekannten Nebenwirkungen von Antiepileptika und bisher beschriebenen klinischen Symptomen bei Mangel an Biotin oder biotin-abhängigen Carboxylasen?

2. Biotin im Plasma unter Langzeitbehandlung mit Antiepileptika

Zunächst sollen die erwähnten ersten Befunde einer deutlichen Abnahme der Biotin-Plasma-Konzentrationen unter chronischer antiepileptischer Therapie an einem in der Zwischenzeit stark vergrößerten Kollektiv erwachsener langzeitbehandelter Anfalls-kranker überprüft und mögliche Verknüpfungen mit Anfallsart und Medikation sowie mit bestimmten Nebenwirkungen der Antiepileptika festgestellt werden.

2.1. Krankengut und Methodik

Untersucht wurden 404 Patienten der Heidelberger Anfallambulanz im Alter von 20 bis 40 Jahren (235 Männer, 169 Frauen), die 1 bis 38 Jahre lang unter Dauermedikation mit verschiedenen Antiepileptika gestanden hatten. 194 Patienten wiesen eine partielle, 210 eine generalisierte Epilepsie auf. 56 Patienten zeigten partielle Anfälle mit elementarer Symptomatologie, die zum Teil kombiniert waren mit tonisch-klonischen Anfällen und/oder partiellen Anfällen mit komplexer Symptomatologie, 68 Patienten wiesen Absencen ohne bekannte organische Ursache und/oder Impulsiv-Petit mal-Anfälle auf, die meist zusammen mit tonisch-klonischen Anfällen vom Typ des Aufwach-Grand mal auftraten. 62 Patienten wurden zum Zeitpunkt der Untersuchung mit Primidon in Monotherapie, 40 mit Carbamazepin, 39 mit Phenytoin, 21 mit Valproat und 14 mit Phenobarbital behandelt. Die übrigen Anfallskranken erhielten eine Kombinationstherapie

mit diesen oder weiteren Antiepileptika. Mit Hilfe von Äquivalenzeinheiten wurde für jeden dieser Patienten die durchschnittlich pro Tag eingenommene Medikamentendosis errechnet. Dabei entsprechen 1 Äquivalenzeinheit 50 mg Phenytoin, 30 mg Phenobarbital (= 50 mg Barbexaclon), 125 mg Primidon, 200 mg Carbamazepin, 250 mg Ethosuximid, 300 mg Valproat, 50 mg Mesantoin, 2 mg Clonazepam, 300 mg Mesuximid, 100 mg Sulthiam und 250 mg Oxazolindin. Die Plasmaspiegel von Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Carbamazepin und Valproat wurden teils gaschromatographisch, teils mit Hilfe eines Enzym-Immuno-Assays bestimmt. Die Patienten wurden klinisch speziell hinsichtlich des möglichen Vorliegens zerebellärer Störungen oder dermatologischer Auffälligkeiten untersucht. Als Kontrollkollektiv dienen 112 Personen (24 Freiwillige des Klinikpersonals, 40 Blutspender und 48 Patienten mit dermatologischen Erkrankungen, bei denen sich keine Unterschiede der Biotin-Werte im Vergleich zu einer Normalpopulation ergeben hatten (Bonjour 1977), mit einem Durchschnittsalter von $42,3 \pm 14,5$ Jahren, 67 männlich, 45 weiblich).

Methodik der mikrobiologischen Biotin-Bestimmung im Plasma:

2 ml Plasma wurden mit 8 ml einer Papain-Lösung, hergestellt aus 500 mg Papain in 50 ml Zitratpuffer (pH 5,5), vermischt. Es folgte eine 18-stündige Inkubation dieser Mischung bei 37°C , darauf eine 10-minütige Erhitzung bei 118°C und 1 atm im Autoklaven. Dann wurde die Assay-Lösung durch Zentrifugieren (3000-4000 g) während 10 Minuten und anschließender Filtration getrennt. Für den Assay wurde *Lactobacillus plantarum* (ATCC 8014) als Testorganismus entsprechend dem Manual der Difco-Laboratorien (Difco Laboratories:

Media for the Microbiological Assay of Vitamins and Amino Acids, Detroit 1964) benutzt. Der Mikroorganismus wurde kultiviert in Bacto-Micro Inoculum Broth (Difco Code O320-02. 37 g Puder pro Liter Wasser). Vom Plasmafiltrat wurden je dreimal 0,25, 0,5 und 1 ml pipettiert und mit destilliertem Wasser auf 5 ml aufgefüllt. Dazu gab man 5 ml Nährlösung (Bacto-Biotin Assay Medium, Difco Code O419-15; 75 g pro Liter). Die Ansätze wurden 10 Minuten autoklaviert, unter sterilen Kautelen angeimpft und während 19 Stunden bei 37 ° C bebrütet. Das biotin-abhängige Wachstum der Mikroorganismen wurde durch Trübungsmessungen bestimmt und die Biotin-Konzentrationen mit Hilfe einer Eichkurve berechnet.

Der statistische Vergleich der Biotin-Werte von Epileptikern und Kontrollpersonen erfolgte mit dem t-Test, ebenso die Vergleiche zwischen Patienten mit generalisierter und partieller Epilepsie bzw. mit Absencen und fokalen Anfällen. Beziehungen zwischen Biotin-Konzentrationen im Plasma und durchschnittlicher Tagesdosis in Äquivalenzeinheiten wurden mit dem Verfahren der linearen Regression überprüft. Ein Vergleich der Biotin-Werte von Patienten mit niedriger und hoher durchschnittlicher Tagesdosis erfolgte mit Hilfe des t-Testes. Bei den monotherapierten Patienten wurde eine mögliche Beziehung zwischen Biotin-Spiegel im Plasma und Serumspiegel des entsprechenden Antiepileptikums mit der linearen Regression überprüft. Der Gruppenvergleich zwischen den Biotin-Konzentrationen der mit Phenytoin, Carbamazepin ,

Primidon, Phenobarbital und Valproat monotherapierten Patienten erfolgte mit der Varianzanalyse. Die Biotin-Werte der Epileptiker mit zerebellären Störungen wurden mit denen der übrigen Anfallskranken mit dem t-Test verglichen. Für den Vergleich der Patientengruppen mit dermatologischen Auffälligkeiten mit dem restlichen Kollektiv wurde die Varianzanalyse angewandt.

2.2. Ergebnisse

Die Biotin-Konzentrationen im Plasma der 404 langzeitbehandelten Epileptiker betragen durchschnittlich $220,0 \pm 69,8$ ng/l ($\bar{x} \pm$ s.d.) und waren damit gegenüber dem Kontrollkollektiv, das einen Wert von $397,6 \pm 120,5$ ng/l aufwies, sehr deutlich vermindert ($p < 0,0005$) (siehe Abb.2).

76,4 % der Anfallskranken hatten erniedrigte Biotin-Werte ≤ 250 ng/l. Die 210 Patienten mit generalisierter Epilepsie zeigten höhere Biotin-Werte ($\bar{x} \pm$ s.d.: $230,2 \pm 65,4$ ng/l) als die 194 Kranken mit partieller Epilepsie ($209,0 \pm 72,8$ ng/l) ($p < 0,005$) (siehe Abb. 3). Die letzteren wiesen eine höhere durchschnittliche Medikamenteneinnahme ($\bar{x} \pm$ s.d.: $7,54 \pm 3,25$ Äquivalenzeinheiten/d) als die erste Gruppe ($6,92 \pm 3,07$ Äquivalenzeinheiten/d) auf ($p < 0,05$) (siehe Abb. 4).

Die Biotin-Konzentrationen im Plasma der Patienten mit partiellen Anfällen mit elementarer Symptomatologie ($\bar{x} \pm$ s.d.: $218,6 \pm 69,1$ ng/l, $n = 56$) lagen zwar niedriger als diejenigen der Patienten mit Absencen ohne bekannte

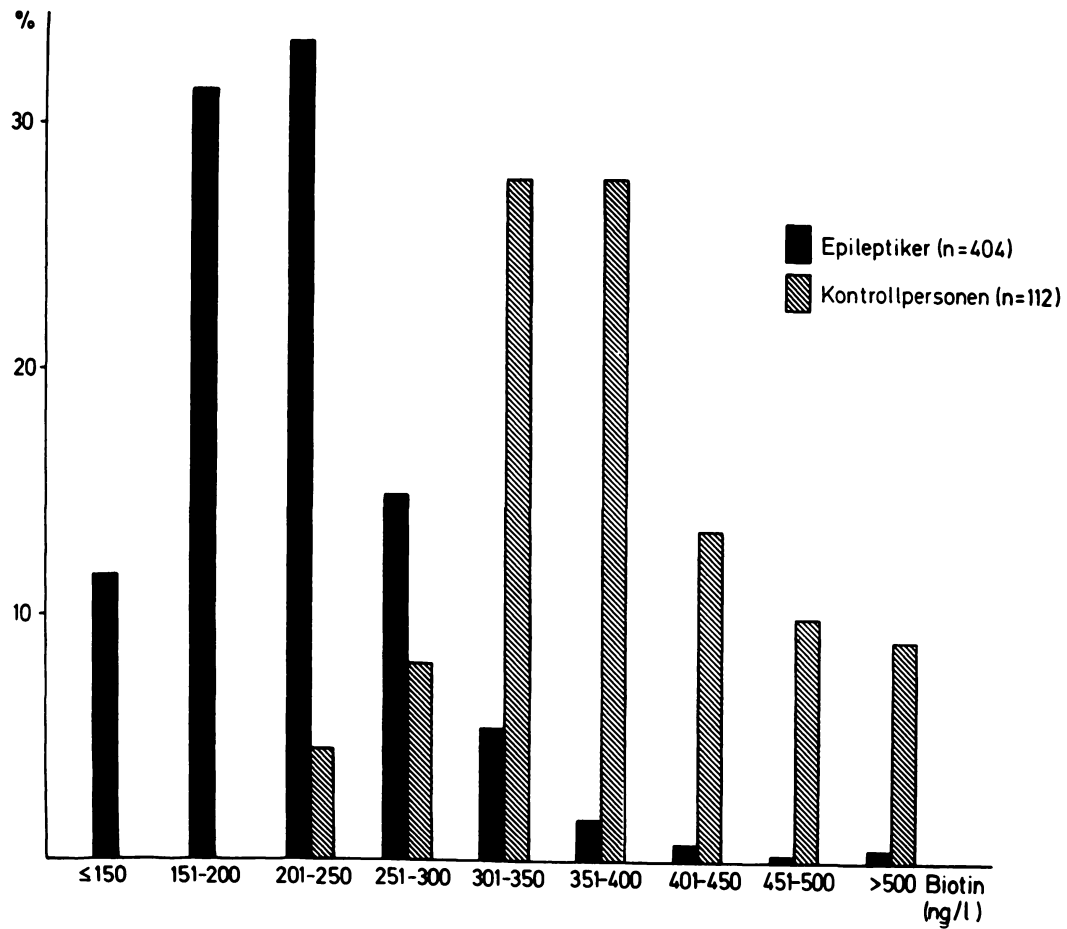


Abb. 2: Verteilung der Biotin-Plasmakonzentrationen bei Epileptikern und Kontrollpersonen

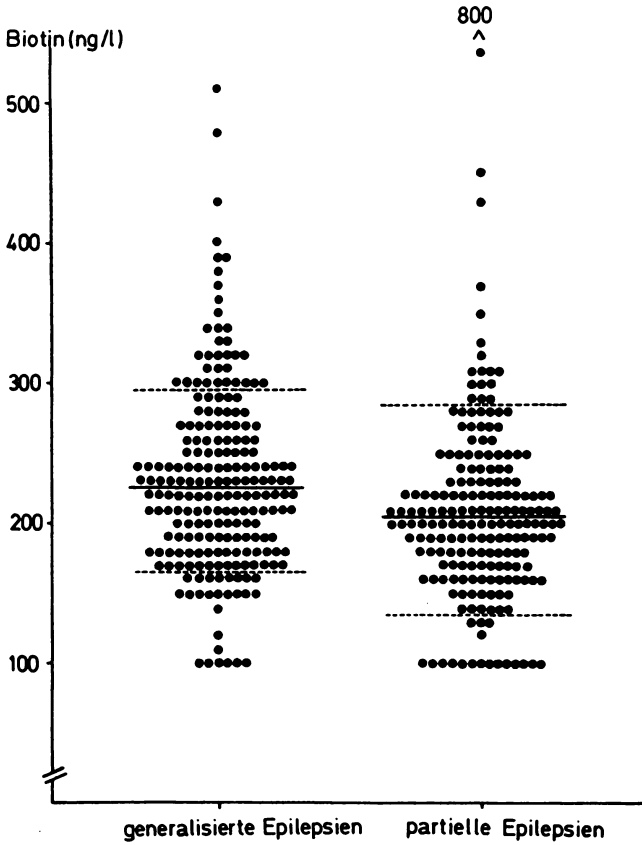


Abb. 3: Biotin-Konzentrationen im Plasma von Patienten mit generalisierten und partiellen Epilepsien (durchgezogene Linien = Mittelwert, gestrichelte Linien = Standardabweichung)

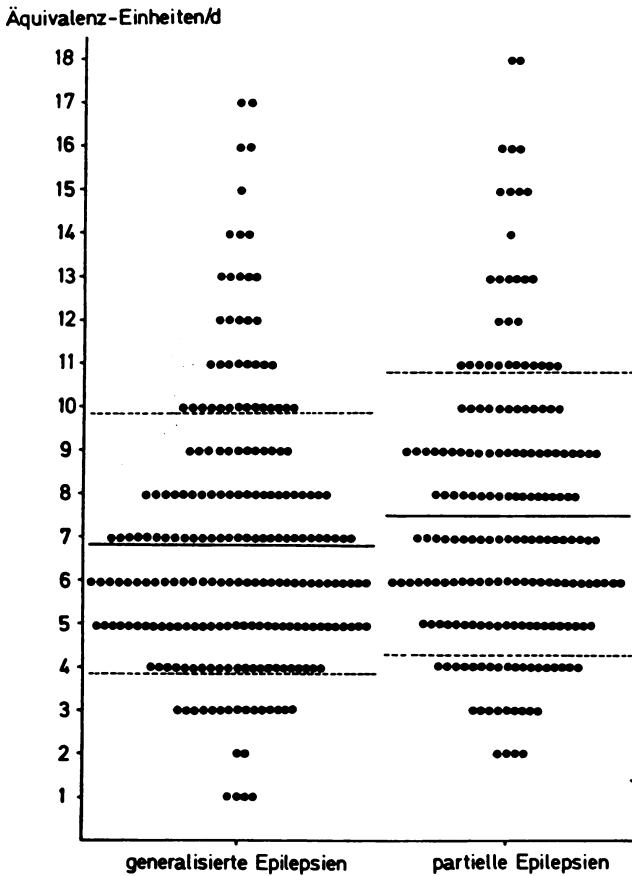


Abb. 4: Durchschnittliche tägliche Medikamenteneinnahme bei Patienten mit generalisierten und partiellen Epilepsien (durchgezogene Linien = Mittelwert, gestrichelte Linien = Standardabweichung)

organische Ursache bzw. Impulsiv-Petit mal-Anfällen (238,3 \pm 73,0 , n = 68) (Abb. 5), unterschieden sich aber nicht signifikant von diesen.

Die Biotin-Werte bei den monotherapierten Patienten sind Tabelle 1 zu entnehmen. Während sich die Werte bei den mit Primidon, Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital monotherapierten Patienten nicht wesentlich unterschieden, erwiesen sich die Werte unter Valproat-Behandlung bei der statistischen Untersuchung als signifikant höher. Eine wahrscheinlich negative Korrelation zwischen Biotin-Spiegel im Plasma und dem Serumspiegel der Antiepileptika bei den monotherapierten Patienten ergab sich nur für die mit Diphenylhydantoin behandelten Anfallskranken (Korrelationskoeffizient $r = - 0,2952$, $0,1 > p > 0,05$); die 6 Patienten in unserem Kollektiv mit den höchsten Phenytoin-Serumspiegeln (15,0 - 22,8 $\mu\text{g/l}$) hatten ausnahmslos deutlich erniedrigte Biotin-Konzentrationen ≤ 200 ng/l.

Die Überprüfung der Beziehung zwischen durchschnittlich pro Tag eingenommener Medikamentenmenge in Äquivalenzeinheiten und der Biotin-Konzentration im Plasma bei allen 404 Epileptikern ergab eine wahrscheinliche negative Korrelation ($r = - 0,0754$, $0,1 > p > 0,05$). Die Gruppe der Epileptiker mit hoher durchschnittlicher Tagesdosis (≥ 10 Äquivalenzeinheiten/d, n = 84) wies signifikant niedrigere Plasmakonzentrationen von Biotin auf als die Gruppe mit niedriger Dosis

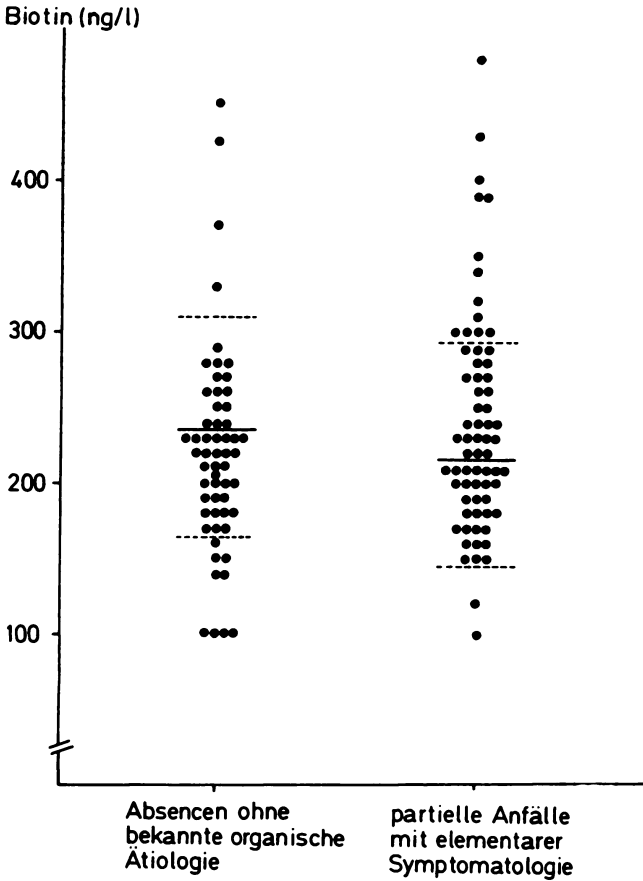


Abb. 5 : Biotin-Konzentrationen im Plasma von Patienten mit Absencen und Impulsiv-Petit mal-Anfällen ohne bekannte Ätiologie im Vergleich zu den Biotin-Werten von Patienten mit partiellen Anfällen mit elementarer Symptomatologie (durchgezogene Linien = Mittelwert, gestrichelte Linien = Standardabweichung)

	n	Biotin
Primidon	62	208,6 \pm 58,1 ng/l
Carbamazepin	40	211,3 \pm 59,2 ng/l
Phenytoin	39	217,8 \pm 64,6 ng/l
Valproat	21	297,8 \pm 144,8 ng/l
Phenobarbital	14	219,1 \pm 58,8 ng/l

Tab. 1: Biotin-Konzentrationen ($\bar{x} \pm$ s.d.) im Plasma
monotherapierter Patienten

(<5 Äquivalenzeinheiten/d, n = 71): $215,2 \pm 60,6$ ng/l im Vergleich zu $236,3 \pm 68,5$ ng/l, $p < 0,025$) (Abb. 6).

80 Patienten boten mindestens ein Symptom einer zerebellären Störung (Blickrichtungsnyctismus, nicht spastisch bedingte Dysdiadochokinese, Gang- und Standataxie, zerebelläre Dysarthrie oder Gliedmaßenataxie mit ataktischen Zeigerversuchen); der Biotin-Spiegel ($\bar{x} \pm$ s.d.) im Plasma dieser Epileptiker betrug $202,4 \pm 57,2$ ng/l und unterschied sich signifikant von den Biotin-Werten der übrigen 324 Anfallskranken ($224,4 \pm 72,0$ ng/l, $p < 0,01$) (Abb. 7). Erniedrigte Plasma-Biotin-Spiegel (≤ 250 ng/l) wiesen von den 80 Epileptikern mit zerebellären Störungen 85 % (n = 68), vom restlichen Kollektiv 73,8 % (n = 239) auf. Hautveränderungen im Sinne einer Dermatitis desquamativa fanden sich bei unseren Patienten nicht. 63 Patienten litten unter einer Akne, 26 unter leichteren ekzematösen Dermatitis. Die durchschnittlichen Biotin-Konzentrationen dieser Patienten sowie des restlichen Epileptiker-Kollektivs sind in Tabelle 2 aufgeführt; die Werte unterschieden sich nicht signifikant.

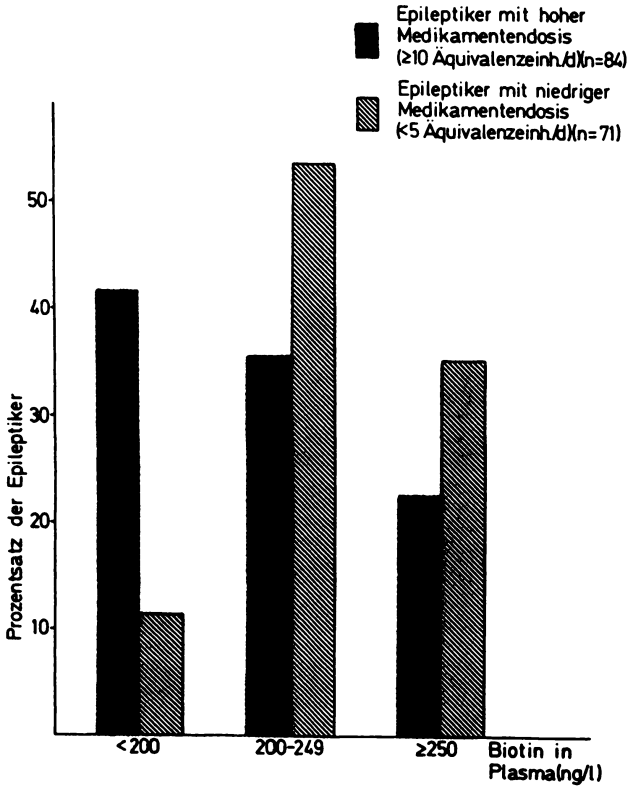


Abb. 6 : Verteilung der Biotin-Konzentrationen im Plasma bei Epileptikern mit hoher und niedriger durchschnittlicher Medikamenten-Tagesdosis

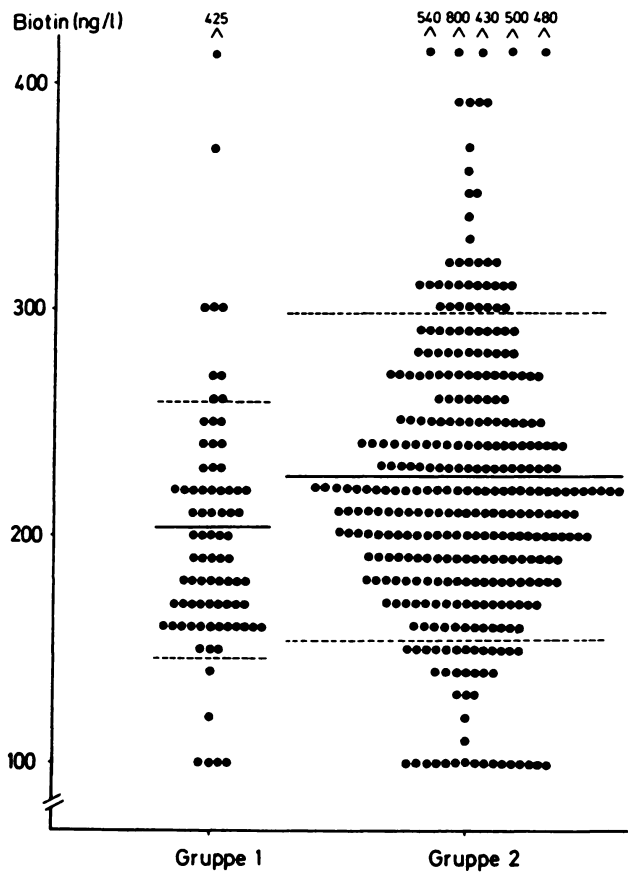


Abb. 7: Biotin-Konzentrationen im Plasma von langzeitbehandelten Epileptikern mit zerebellären Zeichen (Gruppe 1) und ohne zerebelläre Symptomatik (Gruppe 2) (durchgezogene Linien = Mittelwert , gestrichelte Linien = Standardabweichung)

	n	Biotin
Akne	63	211,5 \pm 92,6 ng/l
ekzematöse Dermatitis	26	223,0 \pm 61,3 ng/l
restliches Patientenkollektiv	315	221,5 \pm 65,1 ng/l

Tab. 2: Biotin-Konzentrationen ($\bar{x} \pm$ s.d.) im Plasma von Patienten mit Akne oder ekzematöser Dermatitis im Vergleich zum restlichen Patientenkollektiv

3. Biotin-Konzentrationen im Plasma vor und nach Einleitung einer antiepileptischen Therapie

Zur genaueren Erfassung des Verhaltens der Plasma-Biotin-Spiegel unter Antiepileptika erschien es angezeigt, die Konzentrationen bei bisher unbehandelten Patienten vor der Gabe von Antikonvulsiva und dann im weiteren Verlauf nach Einleitung der medikamentösen Therapie zu bestimmen. Im Erwachsenenalter erfolgt eine Einstellung auf Antiepileptika in der Regel erst dann, wenn es zum Auftreten wenigstens eines epileptischen Anfalles gekommen ist; eine rein prophylaktische Gabe ohne Anfallsanamnese ist nur ausnahmsweise - etwa bei schweren Encephalitiden oder nach Hirntraumen - und dann auch nur für einen begrenzten Zeitraum vertretbar. Im ersten Falle wird oft bereits während des Anfalles ein Antiepileptikum verabreicht, so daß die Patienten aus diesem Grunde für eine entsprechende prospektive Studie ungeeignet sind; bei der zweiten Gruppe geht häufig eine Narkose voraus oder es wird eine umfangreiche Begleitmedikation gegeben, so daß eine Aufnahme dieser Patienten in eine solche Studie meist nicht vertretbar ist. Die Zahl erwachsener Patienten, die für eine entsprechende Untersuchung in Frage kommen, ist somit von vornherein sehr begrenzt. Wir hatten bisher Gelegenheit, bei 3 neu auf Antiepileptika eingestellten Patienten die Plasma-Biotin-Konzentrationen über einen längeren Zeitraum zu verfolgen.

3.1. Patienten und Methodik

Beim ersten Patienten (P_1) handelt es sich um einen 61jährigen Mann, der am 27.11.80 einen computertomographisch nachgewiesenen Posterior-Infarkt links erlitten hatte, der durch den angiographischen Befund auf erhebliche Stenosierungen der A. cerebri posterior links zurückgeführt werden konnte. Als Risikofaktor bestand ein diätetisch behandelbarer Diabetes mellitus. Am 17.1.82 ereignete sich ein rechts fokal eingeleiteter großer generalisierter Krampfanfall, der nach Fehlen eines über das bekannte Bild des Posteriorinfarktes hinausgehenden computertomographischen Befundes als vaskulär bedingt angesehen wurde. Es erfolgte eine einschleichende antiepileptische Einstellung auf 3 x 100 mg Phenytoin/d.

Patient 2 (P_2) ist eine 42jährige Frau, bei der 1976 eine Ablatio mammae rechts wegen eines Carcinoma solidum simplex erfolgt war. 1979 wurden Lungenmetastasen nachgewiesen. Am 6.1.82 traten 2 links fokale eingeleitete große generalisierte Anfälle auf, als deren Ursache sich computertomographisch eine rechts praezentral gelegene Hirnmetastase fand. Es erfolgte eine Einstellung auf 3 x 100 mg Phenytoin/d.

Patient 3 (P_3), ein 25jähriger Mann, erlitt am 11.7.81 nach Schlafmangel einen großen generalisierten Krampfanfall, ein erneuter Anfall trat am 12.8.81 auf. Elektroencephalographisch waren unter Hyperventilation bilateral synchrone Spike-wave-Komplexe nachzuweisen, so daß bei unauffälligem computertomo-

graphischen Befund die Diagnose einer genuine Epilepsie gestellt wurde. Es erfolgte eine antiepileptische Einstellung auf 3 x 250 mg Primidon/d.

In Blutproben, die vor Therapiebeginn und in Abständen bis zu 6 Monaten nach Einleitung der Behandlung entnommen wurden, erfolgte die Bestimmung der Plasma-Biotin-Konzentrationen mit dem auf den Seiten 7 und 8 beschriebenen mikrobiologischen Verfahren.

3.2. Ergebnis

Die Plasma-Biotin-Konzentrationen der drei bisher untersuchten Patienten sind in ihrem zeitlichen Ablauf in Abbildung 8 wiedergegeben. Initial bestand in keinem Fall eine Erniedrigung der Plasmaspiegel. Übereinstimmend fand sich nach einer Woche Therapiedauer ein Anstieg der Plasmakonzentrationen, dem im weiteren Verlauf ein deutlicher Abfall der Spiegel unter den Ausgangswert folgte. Ein subnormaler Wert, 225 ng/l, wurde bislang nur von Patient 3, der über den längsten Zeitraum verfolgt wurde, nach einem halben Jahr erreicht.

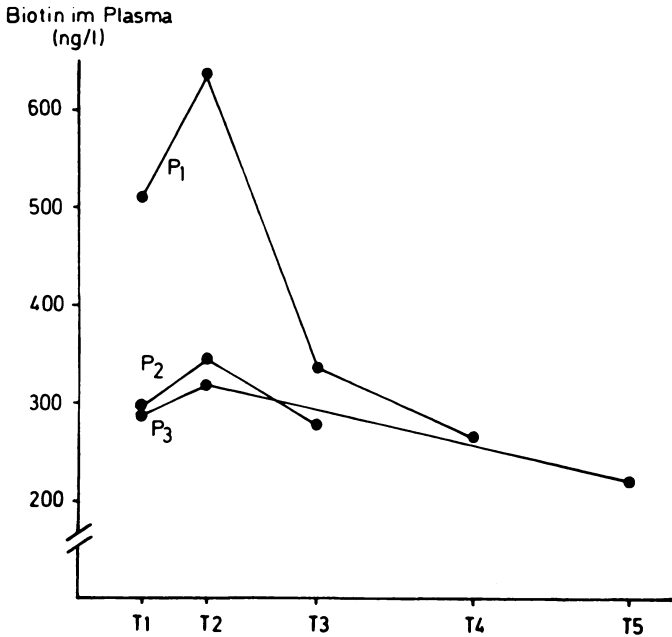


Abb. 8: Biotin-Konzentrationen im Plasma von drei Anfallspatienten (P₁, P₂ und P₃) vor (T₁) und nach (T₂: 1 Woche, T₃: 8 Wochen, T₄: 16 Wochen, T₅: 26 Wochen) erstmaliger Einstellung auf Antiepileptika

4. Organische Säuren im Urin langzeitbehandelter Epileptiker

Der Nachweis einer Erhöhung von organischen Säuren in Blut und Urin, die bei Mangel an biotin-abhängigen Carboxylasen vermehrt auftreten bzw. überhaupt erst nachweisbar sind, ist eines der entscheidenden Kriterien für die Diagnosestellung bei jenen Patienten, deren Krankheit in den letzten Jahren als genetisch bedingte Carboxylasen-Defizienz identifiziert wurde (Bonjour 1981). Als typisch für solche kongenitalen Störungen im Bereich der biotin-abhängigen Carboxylasen gelten nach Sweetman (1981) folgende Veränderungen: Bei Aktivitätsabnahme der 3-Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase wird die angestaute 3-Methylcrotonsäure teilweise durch Hydratisierung (3-Hydroxyisovaleriansäure) und Glycinkonjugatbildung (3-Methylcrotonylglycin) ausgeschleust (s. Abb. 9); vermehrte Ausscheidungen von Propionsäure, 3-Hydroxypropionsäure und Methylzitronensäure wurden gefunden bei Defizienz von Propionyl-CoA-Carboxylase; dieses Enzym katalysiert die Bildung von Methylmalonyl-CoA aus Propionyl-CoA (s. Abb. 10), das im menschlichen Gewebe aus der Oxydation von ungeraden Fettsäuren, dem Abbau von Methionin, Isoleucin, Valin und Cholesterol sowie aus der Produktion durch gastrointestinale Mikroflora resultiert. Weitere Metaboliten, die bei Propionyl-CoA-Carboxylase-Mangel vermehrt ausgeschieden wurden, sind Tiglinsäure, Tiglylglycin, 2-Methyl-3-hydroxybuttersäure und Propionylglycin (Bonjour 1981). Als typisch für einen Mangel an Pyruvatcarboxylase ist eine Laktazidose anzusehen. Die Pyruvatcarboxylase ist ein mitochondriales Enzym, das Pyruvat in Oxalacetat überführt, welches im Gleichgewicht mit Laktat steht. Bei einer kongenitalen Pyruvat-

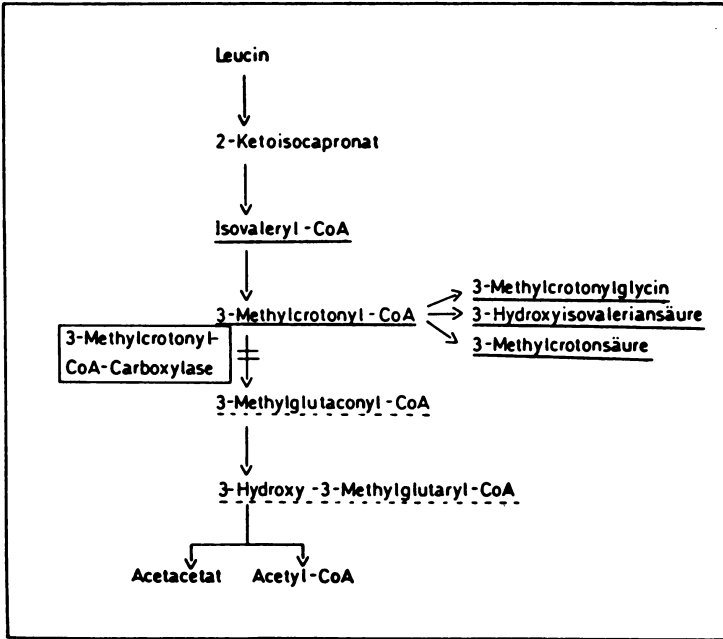


Abb. 9 : Mögliche metabolische Veränderungen bei 3-Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase-Mangel (_____ Vermehrung, - - - - - Verminderung)

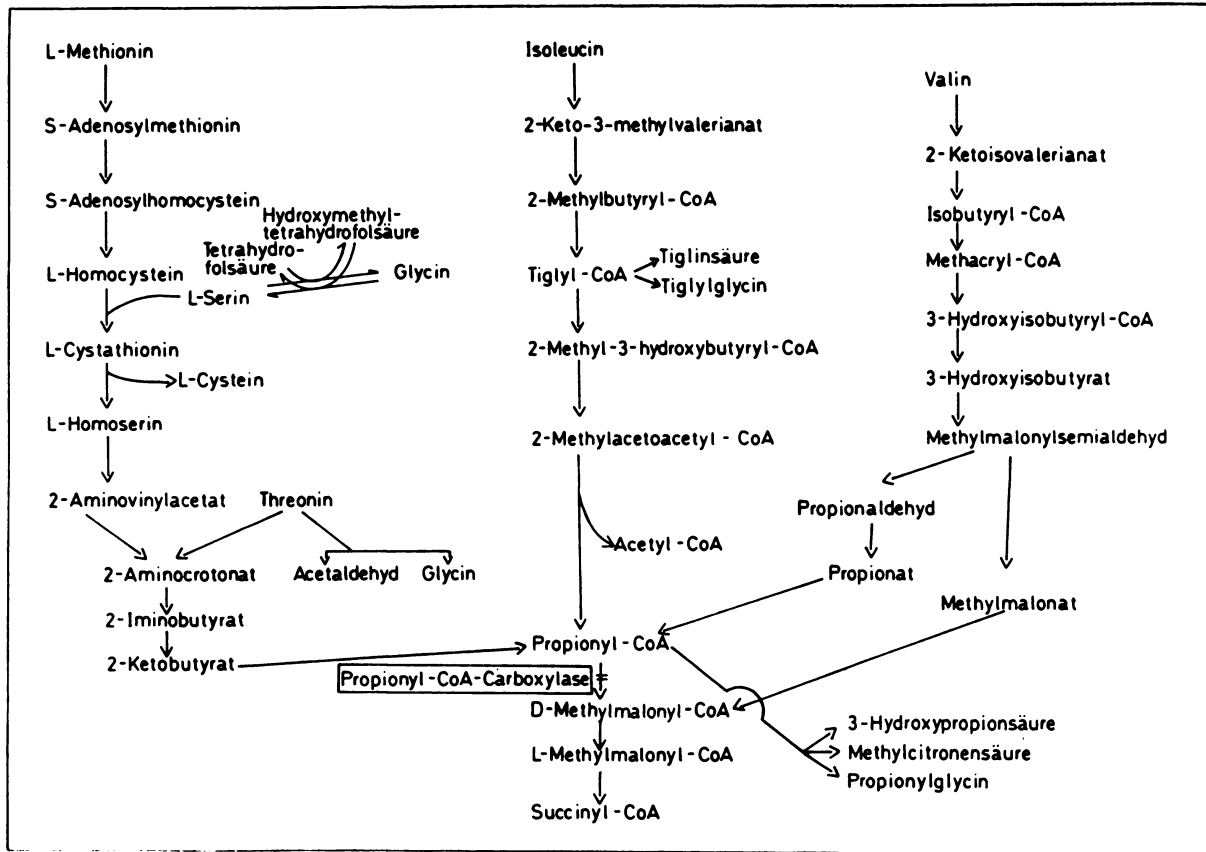


Abb.10: Funktion der Propionyl-CoA-Carboxylase im Stoffwechsel der Aminosäuren Methionin, Isoleucin und Valin

carboxylase-Defizienz resultiert somit neben erhöhten Pyruvat-
spiegeln eine Zunahme der Laktatkonzentrationen in Blut und
Urin. Weitere bei Pyruvatcarboxylase-Mangel beschriebene bio-
chemische Störungen sind Erhöhungen des Alanins, der 2-Keto-
glutarsäure und der 3-Hydroxybuttersäure im Urin, wobei das
exakte Muster sowie die biochemischen Mechanismen der metaboli-
schen Auffälligkeiten bei diesem Krankheitsbild noch unklar sind
(Bonjour 1981). In Abbildung 11 wird versucht, einen schemati-
schen Überblick über prinzipiell bei Pyruvatcarboxylase-Mangel
möglich erscheinende Veränderungen zu geben.

Erhöhungen der Ausscheidung organischer Säuren wurden aber
nicht nur bei genetischem Carboxylasen-Mangel gefunden, sondern
auch bei zwei Patienten mit diätetisch bedingtem Biotin-Mangel.
Sweetman et al. (1981) beschrieben bei ihrem Patienten, der
einen Biotin-Mangel aufgrund einer Diät mit rohem Eiklar ent-
wickelt hatte, neben erniedrigten Biotin-Werten im Plasma er-
höhte Konzentrationen für 3-Methylcrotonylglycin, 3-Hydroxy-
isovaleriansäure, Laktat, 3-Hydroxypropionsäure, Methylzitat
und 3-Hydroxybuttersäure im Urin. Mock et al. (1981) fanden bei
einem Säugling, der infolge parenteraler Ernährung bei Zustand
nach ausgedehnten Darmresektionen einen in Blut und Urin nach-
gewiesenen Biotin-Mangel entwickelt hatte, erhöhte Konzentra-
tionen von Methylzitat, 3-Methylcrotonylglycin und 3-Hydroxy-
isovaleriansäure im Urin.

Wenn wir annehmen, daß mit der Biotin-Erniedrigung bei unseren
langzeitbehandelten Anfallskranken eine Aktivitätsabnahme der

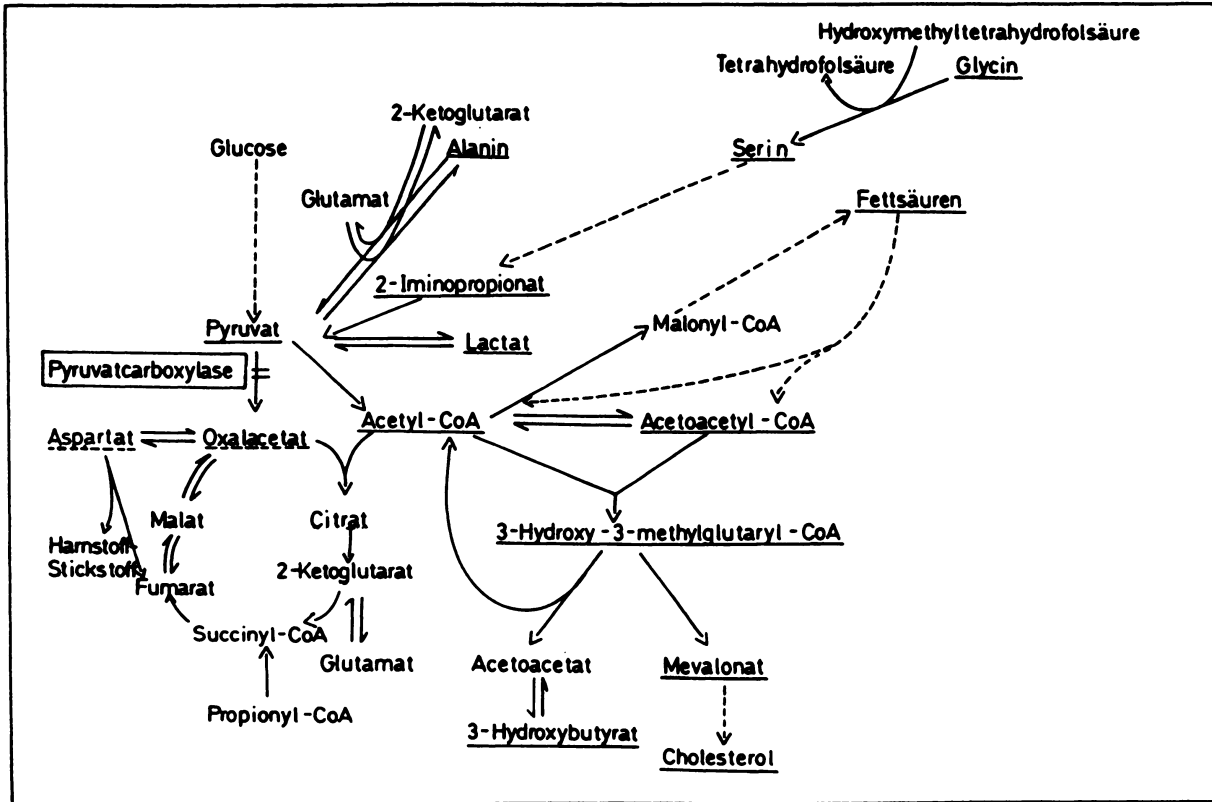


Abb.11: Mögliche metabolische Veränderungen bei Pyruvatcarboxylase-Mangel
 (_____ Vermehrung, - - - - - Verminderung) (modifiziert nach De Vivo et al.1977)

biotin-abhängigen Carboxylasen einhergeht, sollten somit bei diesen Patienten entsprechende Metaboliten im Urin nachweisbar sein.

4.1. Patienten und Methodik

Untersucht wurden die Urine von 7 Anfallskranken, die mindestens ein Jahr lang unter antiepileptischer Medikation gestanden hatten. Angaben zu Geschlecht, Alter, Anfallsart und Medikation einschließlich der gaschromatographisch bestimmten Serumspiegel der Antiepileptika bei den einzelnen Patienten sind Tabelle 3 zu entnehmen.

Am Morgen nach der Sammlung des 24-h-Urins wurde Blut zur Bestimmung des Biotins im Plasma entsprechend dem im Kapitel 2 beschriebenen Verfahren abgenommen.

Als Vergleich für die Urinanalysen der Epileptiker dienten drei 24-h-Urine gesunder Probanden (zwei Männer, 30 und 34 Jahre alt, eine Frau, 27jährig). Die organischen Säuren wurden mit Essigsäureäthylester extrahiert bei P_H 2 und dann als Trimethylsilyl-Derivate massenspektroskopisch untersucht (GC/MS Massenspektrometrie).

4.2. Ergebnisse

Die Resultate sind in den Tabellen 4 und 5 dargestellt. Während bei den beiden Patienten mit Valproat-Monotherapie (Pat. F und

Patient	Alter (in Jahren)	Geschlecht	Anfallsart	Antiepileptika	Behandlungsdauer (in Jahren)	Einnahme zum Untersuchungszeitpunkt? Wenn ja, Tagesdosis in mg/kg Körpergewicht	Serumspiegel der Antiepileptika (µg/ml)
A	29	♂	Residualepilepsie mit Grand mal und psychomotorischen Anfällen	Phenytoin Phenobarbital	24 24	4,2 1,0	6,1 9,9
B	37	♂	Epilepsie unklarer Ätiologie mit psychomotorischen Anfällen	Primidon Carbamazepin	12 2	10,1 13,5	8,1 (Primidon) 30,0 (Phenobarbital) 7,6
C	28	♂	Epilepsie unklarer Ätiologie mit Grand mal-Anfällen	Phenytoin	1	4,8	12,6
D	30	♂	postencephalitische Epilepsie mit psychomotorischen und Grand mal-Anfällen	Phenytoin Carbamazepin	0,1 5	5,4 nein	46,2
E	24	♀	Residualepilepsie mit Grand mal- und psychomotorischen Anfällen sowie Absencen	Valproat Phenytoin	10 7	34,6 5,8	53,6 15,6
F	25	♂	Epilepsie unklarer Ätiologie mit Grand mal-Anfällen	Valproat	3	15,6	75,4
G	22	♂	Epilepsie unklarer Ätiologie mit Grand mal-Anfällen	Valproat	3	9,8	50,7

Tab. 3: Daten zur Klinik und antiepileptischen Therapie von 7 Patienten, deren Urin auf organische Säuren untersucht wurde

	Biotin im Plasma	Isovaleriansäure	3-Methylcrotonsäure	3-Hydroxyisovaleriansäure	3-Methylcrotonylglycin	Tiglinsäure	Tiglylglycin	3-Hydroxy-2-methylbuttersäure	3-Hydroxypropionsäure	Methylcitrat	Propionylglycin	Laktat
Patient A	100	0,8 ↑	0,6	Spur	∅	0,3	∅	0,5	>2,0 ↑ ^x	deutlich nachweisbar	-0,5 ↑	35
B	240	-1,0 ↑	4,7 ↑	50 ↑↑	sicher nachweisbar	0,3	Spur	5,0 ↑	0,1	Spur	∅	25
C	197	0,3	1,5	26 ↑	Spur(?)	∅	∅	3,0 ↑	-0,2 ↑	Spur	Spur	22
D	198	0,1	3,7 ↑	17,5 ↑	Spur	∅	∅	0,5	Spur	Spur	∅	17
E	280	0,3	∅	20 ↑	∅	-0,1	∅	0,5	Spur	∅	∅	18
F	343	0,1	0,4	7,2	∅	∅	∅	0,6	∅	∅	∅	35
G	325	∅	∅	7,1	∅	∅	∅	0,9	∅	∅	∅	16
Kontrolle 1	327	∅	∅	4,1	∅	∅	∅	Spur	∅	∅	∅	12
2	305	∅	Spur	1,5	∅	Spur	∅	0,4	0,1	∅	∅	21
3	413	∅	∅	12,1	∅	∅	∅	0,9	∅	∅	∅	20

^xC₇- und C₉-Dicarbonsäure ↑

Tab. 4: Biotin im Plasma (ng/l) und organische Säuren im Urin (µg/mg Kreatinin) bei 7 langzeitbehandelten Epileptikern und bei 3 Kontrollpersonen

	3-Methylglutaconsäure	3-Hydroxy-3-methylglutarsäure
Patient A	Spur	2,0
B	Ø	Spur
C	Ø	Ø
D	Spur (?)	0,3
E	0,7	5,5
F	1,5	5,0
G	0,9	3,0-4,0
Kontrolle 1	Spur	2,4
2	Spur	5,5
3	Spur	3,4

Tab. 5: Konzentrationen der 3-Methylglutaconsäure und der 3-Hydroxy-3-methylglutarsäure im Urin von 7 Langzeitbehandelten Epileptikern und 3 Normalpersonen (ug/mg Kreatinin)

G) ebenso wie bei den Kontrollpersonen die Biotin-Spiegel normal waren und keine der bei Mangel an biotin-abhängigen Carboxylasen möglicherweise erhöhten organischen Säuren pathologische Werte aufwies, fand sich bei den übrigen langzeitbehandelten Epileptikern jeweils für mindestens eine der entsprechenden Säuren eine Erhöhung (Tab. 4). Die Werte für die 3-Methylglutaconsäure und die 3-Hydroxy-3-methylglutarsäure, die im Abbau von Leucin nach der Carboxylierung von 3-Methylcrotonyl-CoA auftreten, sind in Tabelle 5 wiedergegeben; die Konzentrationen lagen bei den drei mit Valproat behandelten Patienten (Pat. E, F und G) höher als bei den übrigen vier Epileptikern, die auch im Vergleich zu den Kontrollpersonen niedrigere oder ganz fehlende Konzentrationen dieser Säuren aufwiesen.

5. Laktat im Plasma langzeitbehandelter Epileptiker

Wie im vorigen Kapitel ausgeführt, ist bei einer Defizienz der Pyruvatcarboxylase ein Anstieg des Laktats im Blut zu erwarten. Es wurden daher bei einer Reihe von langzeitbehandelten Anfalls-kranken die Laktatspiegel im Plasma bestimmt und mit denen eines Kontrollkollektivs verglichen.

5.1. Krankengut und Methodik

Untersucht wurden 37 Epileptiker der Heidelberger Anfallsambulanz im Alter von 20-42 Jahren (24 männlich, 13 weiblich), die mindestens 1 Jahr lang mit Antiepileptika, meist in Kombination, behandelt worden waren. Als Kontrollkollektiv dienten 16 Gesunde (9 männlich, 7 weiblich) im Alter von 20-46 Jahren, die keine Medikamente einnahmen. Den nüchternen Probanden wurden nach kurzzeitiger, maximal 30 Sekunden dauernder Stauung 2 ml venöses Blut entnommen, das sofort mit 2 Tropfen Fluorid/EDTA gemischt wurde. Innerhalb 2 Stunden erfolgte dann nach 5minütiger Zentrifugierung bei 3 000 U/min im überstehenden Plasma mit Hilfe eines enzymatischen UV-Testes (Boehringer Mannheim, Diagnostika, Nr. 149 993) in einer Modifikation der von Noll (1974) angegebenen Methode die Bestimmung des Laktats. ¹⁾

Die Laktat-Werte der beiden Gruppen wurden mit Hilfe des t-Testes nach Student verglichen.

¹⁾ Die Untersuchungen erfolgten im Labor der Medizinischen
Universitäts-Poliklinik Heidelberg

5.2. Ergebnis

Die langzeitbehandelten Epileptiker wiesen einen durchschnittlich höheren Laktat Spiegel auf als die Kontrollpersonen ($\bar{x} \pm \text{s.d.} = 1,37 \pm 0,44$ im Vergleich zu $1,05 \pm 0,32$ mmol/l); der Unterschied war signifikant ($p < 0,05$). Die einzelnen Werte sind aus Abbildung 12 ersichtlich.

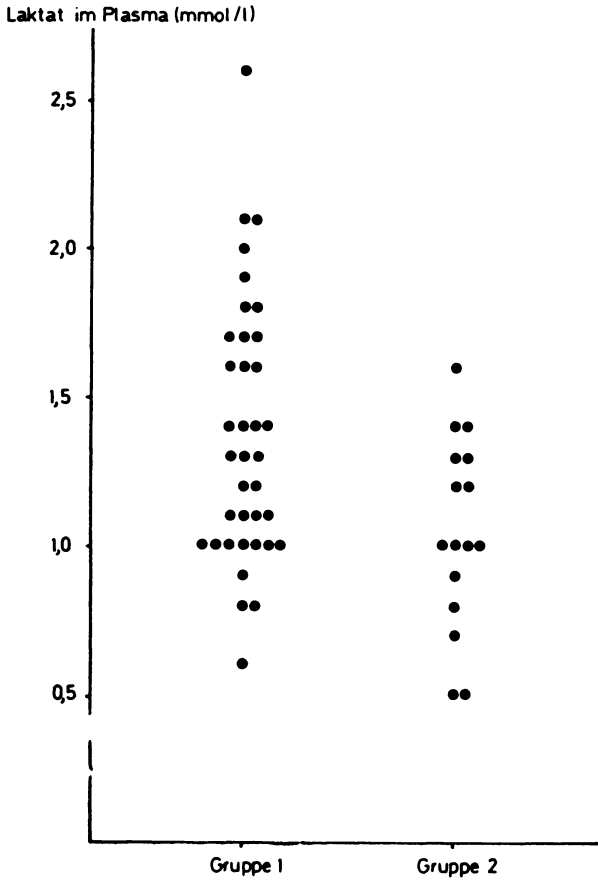


Abb. 12: Laktat-Werte im Plasma von langzeitbehandelten Anfallskranken (Gruppe 1) und Normalpersonen (Gruppe 2)

6. Diskussion

Die Ergebnisse der Biotin-Bestimmungen im Plasma sowie die ersten Befunde hinsichtlich der Beeinflussung organischer Säuren in Blut und Urin bei unter Langzeitmedikation mit Antiepileptika stehenden Anfallskranken sollen im folgenden diskutiert werden; darüber hinaus sollen Hypothesen zu Verknüpfungen zwischen dem Stoffwechsel von Biotin und Antiepileptika entwickelt und Möglichkeiten für künftige Untersuchungen zu diesem Problemkreis aufgezeigt werden.

6.1. Erniedrigung der Plasma-Biotin-Konzentrationen und Erhöhung biotin-abhängiger organischer Säuren in Plasma und Urin unter Langzeitbehandlung mit Antiepileptika

Bei den von uns untersuchten Epileptikern fand sich im Vergleich zum Kontrollkollektiv eine deutliche Erniedrigung der Plasmakonzentration des Biotins. Dieser Befund war sehr ausgeprägt - betrug doch bei mehr als 75 % der Anfallskranken die Biotinwerte ≤ 250 ng/l; somit wurden unsere ersten Erfahrungen an kleineren Patientenzahlen (Krause et al. 1982 a, Krause et al. 1982 b) eindrucksvoll bestätigt. Das Ausmaß der Biotin-Erniedrigung übertrifft deutlich das der bisher unter chronischer Antiepileptikaeinnahme beobachteten Defizienzen anderer Vitamine (Krause et al., in press). Dies mag als erster Hinweis darauf angesehen werden, daß der Biotin-Erniedrigung im Rahmen der antiepileptischen Langzeitmedikation eine wichtige Rolle zukommen könnte. Bemerkenswert war der deutliche Unterschied der Biotinkonzentrationen zwischen den mit Valproat monotherapierten

Patienten einerseits und den mit Phenytoin, Carbamazepin, Primidon oder Phenobarbital monotherapierten Anfallskranken andererseits. Inwieweit sich hieraus Schlüsse auf Unterschiede der Wirkmechanismen dieser Medikamente ableiten lassen, soll später diskutiert werden.

Im Rahmen der von uns gefundenen Erniedrigung des Biotins werden einige früher beschriebene Auffälligkeiten des Stoffwechsels der Aminosäuren bei behandelten Epileptikern verständlich: Millichap (1969) fand bei einem 14jährigen neu auf Acetazolamid eingestellten epileptischen Kind, in dessen Serum Histidin, Lysin und Leucin bestimmt wurden, nur für die letztgenannte Aminosäure einen Anstieg der Serumkonzentration, was über eine Verminderung der 3-Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase im Rahmen einer Biotin-Erniedrigung erklärt werden könnte (s. Abb. 9). Im Tierversuch wurde dementsprechend von Jones und Woodbury (1976) eine Erhöhung der Konzentration an freiem Leucin in der Hirnrinde unter Phenytoin-Gabe beobachtet. Der Anstieg der Glycin-Konzentrationen in Serum und Urin unter Valproat-Gabe (Bartlett 1977, Jaeken et al. 1977, Kamoun et al. 1977, Mortensen et al. 1980) könnte ebenfalls auf einer Biotin-Erniedrigung beruhen, wie später gezeigt werden soll.

Daß die Biotin-Abnahme bei unseren langzeittherapierten Epileptikern tatsächlich biochemisch wirksam wird, zeigen die Ergebnisse der zusätzlich durchgeführten Untersuchungen von organischen Säuren in Plasma und Urin. Im Plasma fanden wir signifikant höhere Laktatspiegel bei langzeitbehandelten Anfallskranken im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv, was für eine Abnahme der

Aktivität der Pyruvatcarboxylase sprechen könnte. Einen biochemischen Effekt der Biotin-Defizienz bestätigen auch die Ergebnisse der Urinuntersuchung einiger Anfallskranker, bei denen die Ausscheidung der Isovaleriansäure, der 3-Methylcrotonsäure, der 3-Hydroxyisovaleriansäure, des 3-Methylcrotonylglycins, der Tiglinsäure, des Tiglylglycins, der 3-Hydroxy-2-methylbuttersäure, der 3-Hydroxypropionsäure, des Methylcitrats, des Propionylglycins, des Laktats, der 3-Hydroxy-3-methylglutarsäure sowie der 3-Methylglutaconsäure gemessen wurde. Typischerweise sind bei Mangel an 3-Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase die 3-Methylcrotonsäure, die 3-Hydroxyisovaleriansäure und das 3-Methylcrotonylglycin erhöht; theoretisch wäre bei einem Block der Carboxylierung von 3-Methylcrotonyl-CoA auch eine vermehrte Ausscheidung der Isovaleriansäure zu erwarten (s. Abb. 9). Tatsächlich fanden wir in 2 Fällen hohe Konzentrationen dieser Säure im Urin. Insgesamt zeigten sämtliche langzeitbehandelten Epileptiker mit Ausnahme der beiden mit Valproat monotherapierten Anfallskranken für mindestens eine der erwähnten vier Säuren einen erhöhten Wert. Daß diese fünf Patienten gleichzeitig niedrigere Biotin-Werte im Plasma als die mit Valproat behandelten und die Kontrollpersonen aufwiesen, spricht für eine biochemische Wirksamkeit der Biotin-Erniedrigung bei unseren Epileptikern im Sinne einer Abnahme der 3-Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase-Aktivität. Eine weitere Bestätigung hierfür ist darin zu sehen, daß die 3-Methylglutaconsäure sowie die 3-Hydroxy-3-methylglutarsäure, zwei Säuren, die im Abbauweg des Leucins nach der Carboxylierung des 3-Methylcrotonyl-CoA entstehen, bei allen Anfallskranken, die nicht mit Valproat behandelt waren, im Vergleich zu den Kontrollpersonen zu niedrigen Werten tendierten. Auffällige Befunde zeigten - wiederum mit Ausnahme der mit Valproat monotherapierten

Patienten - alle langzeitbehandelten Epileptiker bei der Bestimmung derjenigen organischen Säuren, die bei einem Mangel an Propionyl-CoA-Carboxylase vermehrt auftreten. In unterschiedlicher Häufigkeit und Ausprägung fanden wir erhöhte Urinausscheidungen von Tiglinsäure, Tiglylglycin, 3-Hydroxy-2-methylbuttersäure, 3-Hydroxypropionsäure, Methylcitrat und Propionylglycin. Anzumerken hierbei ist, daß in der bislang wohl aufwendigsten Untersuchung der entsprechenden Urinmetaboliten bei einem Patienten mit genetisch bedingter Propionyl-CoA-Carboxylase-Defizienz (Sweetman et al. 1978) Erhöhungen des Propionylglycins erst nach Belastung mit Isoleucin nachweisbar waren, sodaß es nicht überrascht, wenn von unseren Epileptikern nur einer eine Vermehrung dieses Metaboliten aufweist. Besonders bemerkenswert ist das Auftreten erhöhter Konzentrationen der C₇- und C₉-Dicarbonsäure bei einem Patienten; da Propionsäure im menschlichen Stoffwechsel auch aus dem Abbau ungradzahliger Fettsäuren resultiert, wäre eine Erhöhung dieser Säuren über einen Block bei der Carboxylierung von Propionyl-CoA durchaus erklärbar. Die Laktatwerte im Urin, deren Erhöhung bei Pyruvatcarboxylase-Mangel zu erwarten wäre, lagen zwar im Vergleich zu den Kontrollpersonen bei den Epileptikern durchschnittlich höher, bei der diskreten Ausprägung und der geringen Zahl der untersuchten Patienten können hieraus aber keine sicheren Schlüsse gezogen werden.

Zusammenfassend ist zunächst festzuhalten, daß in einem sehr hohen Prozentsatz der von uns untersuchten langzeitbehandelten Anfallskranken eine deutliche Erniedrigung der Biotin-Konzentration im Plasma vorliegt und daß aufgrund des Nachweises

charakteristischer metabolischer Veränderungen in Plasma und Urin eine biochemische Wirksamkeit dieser Biotin-Erniedrigung wahrscheinlich ist.

6.2. Zur Ursache der Biotin-Erniedrigung bei Epileptikern

Prinzipiell gibt es für die beschriebene Erniedrigung des Biotins im Plasma der Epileptiker drei Erklärungsmöglichkeiten:

1. Die diätetische Biotin-Zufuhr bei Epileptikern war geringer als bei den Kontrollpersonen.
2. Die Biotin-Erniedrigung ist Symptom der Grunderkrankung, also der Epilepsie selbst.
3. Der Abfall der Biotin-Konzentrationen ist bedingt durch die Einnahme von Antiepileptika.

Die erste Möglichkeit scheidet bei unserem Epileptikerkollektiv weitgehend aus, da es sich um ambulante meist berufstätige Patienten handelt, die sich normal ernähren. Im übrigen wurden diätetisch bedingte Biotin-Mangelzustände bisher nur bei Patienten beschrieben, die eine spezielle Nahrung mit hohem Anteil an rohem Eiklar und somit an Avidin erhielten (Baugh et al. 1968, Scott 1958, Sweetman et al. 1979 und 1981, Williams 1943) bzw. parenteral bei Zustand nach ausgedehnten Darmresektionen ernährt wurden (Mock et al. 1981). Da eine derartige spezielle Diät mit rohen Eiern bei unseren Patienten nicht erfolgte, ist eine alimentär bedingte Biotin-Erniedrigung von vornherein auszuschließen. Die ersten von uns durchgeführten

Untersuchungen der Biotin-Spiegel bei einigen bisher unbehandelten Epileptikern vor der Einstellung auf Antikonvulsiva ergaben keine erniedrigten Werte, was sowohl gegen einen diätetischen Biotin-Mangel spricht als auch gegen die zweite Möglichkeit, wonach die erniedrigten Biotin-Konzentrationen Ausdruck der Grunderkrankung sein könnten. Um diesen Punkt weiter zu klären, erfolgte ein Vergleich der Biotin-Werte bei generalisierten und partiellen Epilepsien. Wäre die Biotin-Erniedrigung durch die Epilepsie selbst bedingt, sollte der Biotin-Spiegel bei generalisierten Epilepsien, die einen hohen Anteil an primären Formen, also "genuinen" oder "idiopathischen" Epilepsien, aufweisen, niedriger sein als bei den partiellen, die in der Regel eine bekannte Ursache - Trauma, Entzündung, Hypoxie, Tumor - haben und somit auch bei solchen Patienten vorliegen, die nicht von vornherein regelmäßig eine spezielle Disposition hinsichtlich der Manifestation epileptischer Anfälle aufweisen müssen. Noch eindeutiger sind diese Verhältnisse, wenn man die sicher genuinen pyknoleptischen Absencen sowie Impulsiv-Petit mal-Anfälle mit den eindeutig als Ausdruck einer symptomatischen Epilepsie anzusehenden fokalen Anfällen elementarer Symptomatologie vergleicht. Sowohl für die generalisierten Epilepsien als auch für die Absencen und Impulsiv-Petit mal-Anfälle fanden sich aber durchschnittlich höhere Biotin-Werte als bei den erwähnten Vergleichsgruppen; dieser Befund spricht dagegen, daß die niedrigen Biotin-Spiegel als primäres Symptom von Epilepsien anzusehen sind. Somit ist die dritte Möglichkeit, wonach die Erniedrigung der Biotin-Spiegel Folge der Antiepileptika-Einnahme ist, am wahrscheinlichsten. Daß die Biotin-Werte bei den Patienten

mit partiellen Epilepsien sogar eindeutig niedriger lagen als bei denen mit generalisierten, wäre in Übereinstimmung mit dieser Theorie dadurch zu erklären, daß die durchschnittliche tägliche Antiepileptika-Dosis bei den ersteren höher lag. Für das Gesamtkollektiv der Epileptiker fand sich entsprechend, daß die Patienten mit niedriger durchschnittlicher Medikamenteneinnahme signifikant höhere Biotin-Spiegel aufwiesen als diejenigen mit hoher Tagesdosis. Eine negative Korrelation zum aktuellen Medikamentenspiegel wurde bei den monotherapierten Patienten nur für Phenytoin wahrscheinlich. Ob hieraus zu folgern ist, daß für die pharmakologischen Eigenschaften dieser Substanz die Biotin-Erniedrigung besonders wichtig ist, muß zunächst offen bleiben.

Der eigentliche Mechanismus der Erniedrigung der Biotin-Spiegel unter Langzeitbehandlung mit Antiepileptika ist unklar; ähnlich wie beim Folat (Jensen und Olesen 1969, Reynolds 1968, Reynolds 1976) sind eine Absorptionsstörung des Biotins, kompetitive Interaktionen zwischen Antiepileptika und Biotin, eine medikamentenbedingte Induktion hepatischer Enzyme, die am Biotin-Metabolismus beteiligt sind, oder ein erhöhter Verbrauch von Biotin für den Stoffwechsel der Antiepileptika oder für den Metabolismus von durch die Antiepileptika induzierten hepatischen Enzymen zu diskutieren. Während nach eigenen Untersuchungen für das Folat eine Absorptionsstörung sehr unwahrscheinlich sein dürfte (Krause et al. 1980), fehlen beim Biotin bislang Befunde, die den Mechanismus weiter klären könnten. Für das Biotin liegt im Vergleich zum Folat insofern noch eine besondere Situation vor, als beim Menschen die tägliche Ausscheidung in Urin und

Faeces die mit der Nahrung zugeführte Menge des Vitamins übersteigt; dies ist darauf zurückzuführen, daß im Colon biotinproduzierende Mikroorganismen vorhanden sind. Ausmaß der enteralen Biotin-Synthese und ihr Anteil am Biotin-Stoffwechsel sind nicht näher bekannt (Bonjour, in press). In der Einflußnahme auf den Stoffwechsel dieser Mikroorganismen ist eine weitere Möglichkeit des Eingreifens von Antiepileptika in den Biotin-Metabolismus zu sehen. Das von uns beobachtete anfängliche Ansteigen der Biotin-Konzentrationen im Plasma unter Antiepileptika-Einnahme könnte dafür sprechen, daß durch die Medikamente zunächst die Aufnahme von Biotin ins Gewebe gehemmt wird. Ob das im weiteren Verlauf der Therapie auftretende Absinken des Biotins auf eine Blockierung der Produktion durch die Darmbakterien zurückzuführen ist, könnte möglicherweise durch Bestimmungen des Biotin-Gehaltes in den Faeces von langzeitbehandelten Epileptikern geklärt werden. Fänden sich hierbei deutlich niedrigere Biotin-Werte als bei Normalpersonen, wäre ein solcher Mechanismus wahrscheinlich.

Geht man davon aus, daß zwischen der chronischen Einnahme von Antiepileptika und den erniedrigten Biotin-Konzentrationen im Plasma ein Zusammenhang besteht, ergeben sich zwei Möglichkeiten:

1. Es handelt sich lediglich um eine unter Medikamenteneinnahme auftretende Verarmung eines einzelnen Vitamins ohne pharmakologische Relevanz oder klinische Folgen.
2. Die Biotin-Verarmung steht in Zusammenhang mit Wirkungsweise oder Nebenwirkungen von Antiepileptika.

Im folgenden sollen die Argumente, die für die letzte Möglichkeit sprechen könnten, dargestellt werden.

6.3. Die "Biotin-Hypothese" - Theorien zur möglichen antiepileptischen Wirksamkeit der Biotin-Erniedrigung

Wie eingangs ausgeführt, spielt Biotin als Cofaktor von vier carboxylierenden Enzymen des menschlichen Organismus eine wesentliche Rolle im Stoffwechsel des Kohlendioxyds. Der Einfluß der Kohlendioxyd-Konzentration auf die Unterdrückung bzw. Auslösung von epileptischen Anfällen ist bekannt (Caspers und Speckmann 1969, Woodbury und Karler 1960, Woodbury et al. 1958). Die Provokation paroxysmaler Entladungen im EEG infolge Senkung des CO_2 -Spiegels durch Hyperventilation ist klinische Routine. Für Acetazolamid wird als antiepileptisches Wirkprinzip eine Erhöhung des Kohlendioxyds im Hirngewebe angenommen (Woodbury 1980 b). Bei einer durch Biotin-Mangel bedingten Abnahme der Carboxylasen würde weniger Kohlendioxyd in den Stoffwechsel eingeführt. Geht man davon aus, daß die ausgeprägte Biotin-Erniedrigung im Plasma ein Hinweis auf eine Carboxylasen-Defizienz im Gehirn ist, erscheint es durchaus denkbar, daß unter diesen Bedingungen höhere Spiegel an freiem Kohlendioxyd im Hirngewebe resultieren; insbesondere die Pyruvatcarboxylase gilt als das wesentliche Enzym für die Fixierung von CO_2 im Gehirn (Patel 1974). Dies wäre als ein mögliches antiepileptisches Wirkprinzip anzusehen (Abb. 13). Daß tatsächlich bei Mangel an Biotin ein Absinken der Carboxylasen erfolgt, belegen die Arbeiten von Sweetman et al. (1981) und Sander et al. (1982); die ersteren

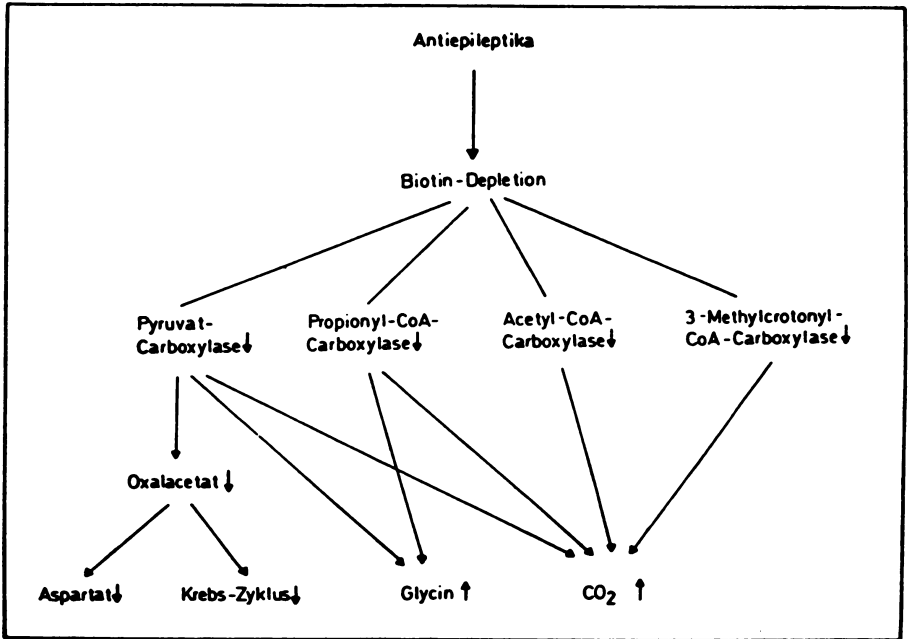


Abb. 13: Schematische Übersicht hypothetischer Mechanismen einer antiepileptischen Wirksamkeit der Biotin-Erniedrigung

fanden bei einem Kind mit diätetischem Biotin-Mangel deutlich erniedrigte Spiegel an Propionyl-CoA- und 3-Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase in Leukozytenextrakten, die letzteren beschrieben bei biotin-depletierten Ratten eine Reduktion der Pyruvatcarboxylase-Aktivität im Gehirn um 50 %.

Neben der Erhöhung der CO_2 -Spiegel durch Verminderung der biotin-abhängigen Carboxylasen ist als weiteres mögliches anti-epileptisches Wirkprinzip eine Erniedrigung des Aspartat-Spiegels durch die Abnahme speziell der Pyruvatcarboxylase denkbar (Abb.13). Wie bereits erwähnt, katalysiert die Pyruvatcarboxylase die Überführung von Pyruvat in Oxalacetat (s.Abb.11), das wiederum für die de novo-Synthese von Aspartat erforderlich ist (Achuta Murthy und Mistry 1977). Diese organische Säure ist als exzitatorischer Neurotransmitter bekannt (Davidson 1976, Straughan 1976, Weitz et al. 1981). Im Tierversuch fanden Patsalos und Lascelles (1978) unter Phenytoin entsprechend eine Verminderung des Aspartat-Spiegels in bestimmten Hirnarealen.

Offenbleiben muß zunächst, inwieweit eine Erniedrigung der Pyruvatcarboxylase, der durch die Bereitstellung von Oxalacetat, der Schlüsselsubstanz für den Krebszyklus (Blass 1979), eine ganz wesentliche anaplerotische Rolle im Gehirn beigemessen wird (Sander et al. 1982), über eine Bremsung der Energieproduktion im Zitratzyklus generell die Anfallsbereitschaft vermindern könnte (Krause et al. 1982 a). Darüber hinaus ist durch eine Reduktion der Pyruvatcarboxylase eine Beeinflussung des Metabolismus der γ -Aminobuttersäure denkbar, die im Zusammenhang mit den Epilepsien und der Wirksamkeit einiger Antiepileptika

(Barbiturate, Diazepam, Phenytoin, Valproat) als besonders wichtiger inhibitorischer Neurotransmitter gilt (Lloyd und Morselli 1982, Schmidt 1980, Woodbury 1982). Bei genetisch bedingtem Pyruvatcarboxylase-Mangel wurden erhöhte Konzentrationen der 2-Ketoglutarensäure gemessen (s.S.27), die im Gleichgewicht mit der Glutaminsäure steht, aus der im menschlichen Organismus durch Decarboxylierung γ -Aminobuttersäure resultiert. Eine Zunahme der γ -Aminobuttersäure-Konzentration bei Biotin-Mangel wäre somit denkbar. Auf der anderen Seite ist die erwähnte Glutaminsäure als exzitatorischer Neurotransmitter bekannt (Woodbury 1980 a), so daß die Bedeutung dieser metabolischen Zusammenhänge hinsichtlich eines möglichen antiepileptischen Wirkmechanismus zunächst unklar bleibt.

Eine weitere Möglichkeit, wie über eine Biotin-Erniedrigung in den Neurotransmitterstoffwechsel im Sinne einer Anhebung der Krampfschwelle eingegriffen werden könnte, stellt eine Akkumulation der als inhibitorischer Überträgersubstanz bekannten Aminosäure Glycin dar. Eine Erhöhung des Glycins im Rahmen der Biotin-Defizienz könnte einmal auf einer Erniedrigung der Pyruvatcarboxylase (s.Abb. 11) beruhen, da der Abbau des Glycins im wesentlichen über Serin als Zwischenstufe erfolgt (Perry et al. 1975), das über 2-Aminoacrylsäure und 2-Iminopropionsäure in Pyruvat überführt wird. Zum anderen könnte eine Erhöhung des Glycins aus der bei Biotin-Defizienz zu erwartenden Erniedrigung der Propionyl-CoA-Carboxylase-Konzentrationen resultieren. Es gilt bislang als unklar, warum bei Patienten mit Propionacidämie fast immer zusätzlich eine Hyperglycinämie besteht (Bonjour 1981, Petrides 1979, Wolf et al.

1981 b). Es erscheint uns möglich, daß es bei einer Verminderung der Propionyl-CoA-Carboxylase über die daraus folgenden Störungen im Metabolismus der Aminosäuren Methionin und Threonin zu einer Zunahme des Glycins kommt: zum einen könnte im Abbau des Methionins aus einer geringeren Umwandlungsrate von L-Homocystein über L-Cystathionin in L-Homoserin eine Anhäufung von Serin und dem über diese Aminosäure abgebauten Glycin resultieren; zum anderen könnte bei einem Block im Abbauweg des Threonins verstärkt der alternative Abbaumechanismus benutzt werden, bei dem es zur Bildung von Acetaldehyd und Glycin kommt (vergleiche hierzu Abb. 10). Ein Einfluß auf den Glycin-Metabolismus wurde für ein Antiepileptikum - das Valproat - bereits gefunden. Bei Kindern beobachteten mehrere Autoren einen deutlichen Anstieg der Glycin-Konzentrationen in Serum und Urin unter Valproatgabe (Jaeken et al. 1977, Kamoun et al. 1977, Mortensen et al. 1980, Schmid 1977). Schmid (1977) fand nach Valproatgabe zusätzlich erhöhte Konzentrationen der Propionsäure im Urin. Es wurde daher vermutet, daß den beobachteten metabolischen Auffälligkeiten unter Valproat-Einnahme eine Hemmung der Propionyl-CoA-Carboxylase zugrunde liegen könnte (Kamoun et al. 1977, Schmid 1977). Eine direkte Beeinflussung der Propionyl-CoA-Carboxylase in Fibroblastenkulturen durch die Zugabe von Valproat fand sich jedoch nicht (Wolf 1978). Dagegen wurde eine Hemmung des Glycin-spaltenden Enzymkomplexes durch Valproat nachgewiesen (Mortensen et al. 1980). Auch die Ergebnisse der Tierversuche von Cherruau et al. (1981) sprechen zunächst dagegen, daß die Hyperglycinurie unter Valproat über

eine Verminderung biotin-abhängiger Carboxylasen zustandekommt. Diese Autoren fanden keine Erniedrigung der hepatischen Propionyl-CoA-Carboxylase-Aktivitäten unter Valproatgabe bei gleicher Ausprägung der Hyperglycinurie unabhängig davon, ob die Ratten biotin-depletiert waren oder nicht; andererseits zeigten die nicht mit Valproat behandelten biotin-defizienten Tiere nach 5 Wochen noch keine Hyperglycinurie. Inwieweit Antiepileptika über eine Biotin-Erniedrigung indirekt zusätzliche metabolische Veränderungen verursachen können, die zu einer Anhäufung von Glycin im Nervensystem führen, muß somit zunächst offen bleiben.

6.4. Biotin-Erniedrigung und Nebenwirkungen von Antiepileptika

Um überprüfen zu können, ob bestimmte Nebenwirkungen von Antiepileptika möglicherweise aus der Beeinflussung des Biotin-Stoffwechsels resultieren, sollen zunächst kurz die bisher bekannten klinischen Auffälligkeiten bei Mangel an Biotin bzw. biotin-abhängigen Carboxylasen dargestellt werden.

6.4.1. Klinische Symptome bei Mangel an Biotin und biotin-abhängigen Enzymen

Über klinisch manifeste Störungen bei diätetisch bedingtem Biotin-Mangel liegen nur wenige Fallberichte vor. Bei den vier Probanden von Sydenstricker et al. (1942), die sich über Wochen einer experimentellen Diät mit hohem Anteil an biotin-bindendem Avidin unterwarfen, kam es zu exfoliativer Dermatitis, allgemeiner Schwäche, Muskelschmerz, Hyperästhesien, Parästhesien, Anorexie,

Nausea, Depression und Somnolenz, zusätzlich bei einem Patienten zu Halluzinationen und bei zwei weiteren zu Erregungszuständen. Ein Anstieg der Cholesterol-Werte wurde konstatiert, ohne daß quantitative Angaben gemacht wurden. Es sind fünf weitere Fälle mit alimentär bedingtem Biotin-Mangel bekannt; zwei Erwachsene (Baugh et al. 1968, Williams 1943) und zwei Kinder (Scott 1958, Sweetman et al. 1979 und 1981), dazu noch ein Kind unter parenteraler Ernährung (Mock et al. 1981). Alle hatten eine Dermatitis, die drei Kinder zusätzlich noch eine Alopezie. Im Fall von Scott (1958) fiel eine schwere, unter Biotin-Gabe reversible Hypercholesterinämie auf. Die Erythrodermia desquamativa Leiner des Säuglings wird auf einen Biotin-Mangel zurückgeführt und kann durch entsprechende Substitution behandelt werden (Bonjour 1977). Es wurde postuliert, daß Zusammenhänge zwischen Biotin-Mangel bei flaschenernährten Säuglingen und dem sudden infant death-Syndrom bestehen (Bonjour 1977); diese Vermutung wurde gestützt durch Befunde, wonach die Lebern von Säuglingen, die an diesem Syndrom verstarben, einen signifikant niedrigeren Biotin-Gehalt aufwiesen als diejenigen von Säuglingen, die aus bekannter Ursache ad exitum kamen (Johnson et al. 1980).

In neuerer Zeit wurden Stoffwechselstörungen bei Kindern bekannt, die bedingt sind durch einen isolierten oder kombinierten Defekt der biotin-abhängigen Enzyme und die teilweise mit Biotin erfolgreich behandelt wurden. Bis Ende 1980 wurden in der Literatur 67 Kinder beschrieben, bei denen entsprechende Enzymmängel nachgewiesen wurden (Bonjour 1981). Inzwischen wurden weitere Fälle bekannt (Del Valle et al. 1982, Fischer et al. 1982, Munnich et al. 1981 b, Narisawa et al. 1982, Sweetman et al. 1982, Thoene

et al. 1981, Wolf et al. 1981 a, Wolf et al. 1981 b).

Im einzelnen fand man bei 6 Kindern mit einem Mangel an 3-Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase (Eldjarn et al. 1970, Finnie et al. 1976, Gompertz et al. 1973, Keeton und Moosa 1976, Lehnert et al. 1979, Lehnert et al. 1980, Leonard et al. 1981, Stokke et al. 1972), der in einer 3-Methylcrotonyl-Glycinurie resultierte, viermal eine Muskelhypotonie (Eldjarn et al. 1970, Keeton und Moosa 1976, Lehnert et al. 1979, Lehnert et al. 1980, Leonard et al. 1981, Stokke et al. 1972) und zweimal generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle (Lehnert et al. 1979, Lehnert et al. 1980, Leonard et al. 1981).

Ein Therapieversuch der epileptischen Anfälle mit Phenobarbital und Clonazepam, wie er in einem Fall durchgeführt wurde (Lehnert et al. 1979, Lehnert et al. 1980), scheiterte.

Bei 12 Neugeborenen mit einer Propionacidämie als Ausdruck eines Mangels an Propionyl-CoA-Carboxylase (Branski et al. 1977, Cockburn et al. 1972, Costil et al. 1980, Del Valle et al. 1982, Gompertz et al. 1973, Gompertz et al. 1975, Gompertz et al. 1970, Hommes et al. 1968 a, Koepp et al. 1977, Lehnert et al. 1978, Sanz et al. 1978, Shafai et al. 1978) wurde achtmal eine Hypotonie bzw. Ataxie beschrieben (Branski et al. 1977, Cockburn et al. 1972, Costil et al. 1980, Gompertz et al. 1975, Hommes et al. 1968 a, Koepp et al. 1977, Lehnert et al. 1978, Sanz et al. 1978), in keinem Fall Krampfanfälle. Hier-

bei ist jedoch anzumerken, daß die betroffenen Kinder rasch ad exitum kamen. Bei Säuglingen mit einem entsprechenden Stoffwechseldefekt wurde in 9 von 24 Fällen (Ando et al. 1968, Brandt et al. 1974, Childs und Nyhan 1964, Childs et al. 1961, Costil et al. 1980, De Cespedes et al. 1978, Divry et al. 1978, Gompertz und Draffan 1972, Guibaud et al. 1975, Harris et al. 1980, Hillman et al. 1978, Landes et al. 1972, Mahoney et al. 1971, Nishimura et al. 1974, Paulsen und Hsia 1974, Przyrembel et al. 1979, Sweetman et al. 1979, Wadlington et al. 1975, Wolf und Hsia 1978, Wolf et al. 1978, Wolf et al. 1981 b) eine Ataxie sowie Entwicklungsstörungen mit geistiger Retardierung gefunden (Ando et al. 1968, Childs und Nyhan 1964, Childs et al. 1961, Divry et al. 1978, Gompertz und Draffan 1972, Guibaud et al. 1975, Harris et al. 1980, Mahoney et al. 1971, Paulsen und Hsia 1974, Wolf und Hsia 1978, Wolf et al. 1978 Fall K.K.), bei 4 Patienten wurde über Anfälle berichtet (Landes et al. 1972, Mahoney et al. 1971, Paulsen und Hsia 1974, Wolf et al. 1981 b). In einem Fall betonen die Autoren, daß die Anfälle auf Antiepileptika nur sehr schlecht ansprachen (Paulsen und Hsia 1974). Wolf et al. (1981 b) fanden bei ihrem Patienten einen guten Therapieerfolg mit Valproat in Übereinstimmung mit Erfahrungen an zwei klinisch nicht näher beschriebenen Kindern mit Hyperglycinämie, die Mac Dermot et al. (1980) gleichfalls mit Valproat behandelt hatten. Bei den beiden anderen Patienten (Landes et al. 1972, Mahoney 1971) mit Anfällen im Rahmen eines Mangels an Propionyl-CoA-

Carboxylase erfolgte keine Angabe über einen Behandlungsversuch mit Antiepileptika.

Bisher beschriebene Fälle mit Laktazidose und Verdacht auf isolierten Pyruvat-Carboxylase-Mangel zeigten interessanterweise kein Ansprechen auf eine Therapie mit Biotin (Bonjour 1981). Die 14 Fälle (Atkin et al. 1979 a, Atkin et al. 1979 b, Brunette et al. 1972, Delvin et al. 1974, De Vivo et al. 1977, Groebe et al. 1975, Grover et al. 1972, Gruskin et al. 1973, Hommes et al. 1968 b, Maesaka et al. 1976, Saudubray et al. 1976, Tada et al. 1973, Tada et al. 1978, Tang et al. 1972, Terheggen et al. 1977, van Biervliet 1977, Yoshida et al. 1969) wiesen meist eine Muskelhypotonie und Ataxie auf, relativ viele Patienten dieser Gruppe litten unter Anfällen (Atkin et al. 1969 b, Brunette et al. 1972, De Vivo et al. 1977, Grover et al. 1972, Tada et al. 1978). Über Therapieversuche mit Antiepileptika wurde kaum berichtet. In einem Fall (De Vivo et al. 1977) wurden Phenobarbital, Diphenylhydantoin und Diazepam offenbar mit einigem Erfolg eingesetzt. Umstritten ist die Rolle der beim Reye-Syndrom gefundenen Erniedrigung der Pyruvat-Carboxylase in der Leber (Robinson et al. 1976 und 1978) für die Ätiologie dieser Erkrankung. Da die entsprechenden Befunde post mortem erhoben wurden, ist noch offen, ob die Reduktion der Pyruvat-Carboxylase eine primäre Ursache oder ein sekundäres Phänomen beim Reye-Syndrom darstellt (Bonjour 1981).

Für unsere Fragestellung besonders interessant sind jene Fälle, bei denen biochemisch ein kombinierter Mangel aller biotin-abhängigen Carboxylasen nachgewiesen werden konnte. Ob als Ursache dieser genetisch bedingten Stoffwechselstörung ein Defekt der Holocarboxylase-Synthetase oder eine Störung in der Biotin-Absorption bzw. dem weiteren Metabolismus des Biotins vorliegt und ob entsprechend ätiologisch unterschiedliche Typen dieses Krankheitsbildes existieren, ist offen (Bonjour 1981). Sweetman (1981) postulierte aufgrund der von ihm gefundenen Biotin-Plasma-Werte bei 4 Patienten, daß möglicherweise eine frühe akut auftretende Form mit Holocarboxylase-Synthetase-Defekt und eine späte chronisch verlaufende Form mit gestörter intestinaler Biotin-Absorption zu unterscheiden sind.

Als klinische Symptome sind bei 16 Patienten mit kombiniertem Mangel biotin-abhängiger Carboxylasen in der Reihenfolge der Häufigkeit Dermatitis, Ataxie bzw. Muskelhypotonie, Alopezie, Konjunktivitis, Anfälle und Störungen der Immunregulation beschrieben worden. Eine genaue Übersicht über das klinische Bild der einzelnen Fälle gibt Tabelle 6.

Die Störungen der Immunregulation erklären Fischer et al. (1982) in ihrem Fall speziell durch die Verminderung der Acetyl-CoA-Carboxylase mit sekundärer Abnahme des Prostaglandins E_2 . Über einen Therapieversuch der zerebralen Anfälle mit Antiepileptika berichten lediglich Thoene et al. (1981), deren Patient auf Phenobarbital nicht ansprach, sowie Sweetman et al. (1982, Fall 1), die unter Phenobarbital eine Zunahme der Anfälle sahen.

Autoren (in chronologischer Reihenfolge)	Dermatitis	Ataxie/Muskelhypotonie	Keratokonjunktivitis	Alopezie	Anfälle	Störungen der Immunregulation	Sonstiges
Gompertz et al. 1971 Sweetman et al. 1977	+	∅	∅	∅	∅	∅	Erbrechen, Tachypnoe
Roth et al. 1976 Saunders et al. 1979							multiple Fehlbildungen, rascher Exitus
Charles et al. 1979	+	+	+	+	∅	∅	Lethargie
Cowan et al. 1979 (Fall 3) Sander et al. 1980	+	+	+	+	∅	∅	
Bartlett et al. 1980 Leonard et al. 1981 (Fall 3)	∅	∅	∅	∅	∅	∅	Atemstörungen, Koma interkurrente Infektionen mit metabolischer Acidose
Roth et al. 1980	+	∅	∅	∅	∅	∅	Lethargie, vermehrte Irritabilität, Tachypnoe
Leonard et al. 1981 (Fall 1)	∅	+	∅	∅	∅	∅	Hypothermie, Tachypnoe
Leonard et al. 1981 (Fall 4)	+	+	∅	+	∅	∅	Opticusatrophie, retardierte Entwicklung, Tachypnoe, Zyanose
Munnich et al. 1981a (Fall 1)	+	+	+	+	∅	∅	psychomotorische Retardierung, Hepatomegalie, Tachypnoe
Munnich et al. 1981a (Fall 2)	+	+	+	+	+	∅	Koma, Dyspnoe Hepatomegalie
Munnich et al. 1981b Fischer et al. 1982	+	+	+	+	+	+	motorische Retardierung
Thoene et al. 1981	+	+	+	+	+	∅	Somnolenz, vermehrte Irritabilität
Wolf et al. 1981	+	+	∅	∅	+	∅	psychomotorische Retardierung mehrere aseptische Meningitiden
Narisawa et al. 1982	∅	∅	∅	∅	+	∅	Tachypnoe
Sweetman et al. 1982 (Fall 1)	+	∅	∅	+	+	∅	schwere Acidose, Exitus (keine Biotin-Gabe)
Sweetman et al. 1982 (Fall 2)	+	+	∅	∅	∅	∅	Lethargie, Atemstörungen Acidose, Exitus (keine Biotin-Gabe)

Tab. 6: Klinische Symptome bei Patienten mit kombiniertem Defekt biotin-abhängiger Carboxylasen

Zusammenfassend ist somit festzustellen, daß Muskelhypotonie bzw. Ataxie, psychomotorische Retardierung sowie bei einigen Patienten zerebrale Anfälle sowohl bei isolierten als auch bei kombinierten Defekten biotin-abhängiger Carboxylasen anzutreffen sind. Erscheinungen an der Haut im Sinne von Dermatitis und Alopezie sind ausschließlich bei kombiniertem Mangel aller biotin-abhängigen Enzyme beschrieben, ebenso findet man Hautveränderungen bei Patienten mit alimentär bedingtem Biotin-Mangel. Diese Befunde sprechen dafür, daß das Auftreten dermatologischer Auffälligkeiten an einen Mangel aller vier biotin-abhängigen Carboxylasen gebunden ist. Bis auf einen Patienten mit Propionacidämie, der auf Valproat gut ansprach, zeigten die übrigen Patienten mit Anfällen, bei denen über Therapieversuche berichtet wurde, keine Besserung, teilweise sogar eine Zunahme der Anfallsfrequenz unter Gabe von Antiepileptika.

6.4.2. Biotin-Erniedrigung als mögliche Ursache von Antiepileptika-Nebenwirkungen

Erste mögliche Beziehungen zwischen Biotin-Mangel und bekannten Nebenwirkungen von Antiepileptika sind in zerebellären Störungen sowie Dermatitis zu sehen. Beide Symptome sind zum einen als Zeichen einer Medikamentenintoxikation - die Ataxie vor allem unter Phenytoin, aber auch unter Carbamazepin, seltener unter Primidon bzw. Phenobarbital (Meinardi und Stoel 1974) - zum anderen als Symptome eines Biotin-Mangels beschrieben, wie oben dargestellt wurde. In unserem Kollektiv wiesen die Epileptiker mit Zeichen einer zerebellären Störung niedrigere Biotin-Werte

als die übrigen Patienten auf. Dies mag als Hinweis auf einen möglichen kausalen Zusammenhang angesehen werden; aus dem gleichen Grund wurde von anderen Autoren eine Verbindung zwischen der medikamenten-induzierten Folat-Erniedrigung und der unter Antiepileptika auftretenden Ataxie postuliert (Meyer-Wahl 1980, Munoz-Garcia et al. 1982). Es ist bekannt, daß die Phenytoin-Konzentration im Serum mit dem Vorhandensein bzw. der Ausprägung zerebellärer Symptomatik eng verknüpft ist (Blank et al. 1982, Iivanainen et al. 1977); nur für dieses Antiepileptikum wurde eine negative Korrelation der Serumspiegel zur Biotin-Konzentration im Plasma wahrscheinlich. Dies könnte als weiteres Argument für die mögliche Richtigkeit obiger Hypothese gelten.

Erwähnt werden sollten in diesem Zusammenhang noch die Ergebnisse der Tierversuche an biotin-depletierten Ratten von Sander et al. (1982), die im Kleinhirn ebenso wie in den übrigen Hirnregionen einen Abfall der Pyruvatcarboxylase-Konzentrationen fanden und als möglichen Mechanismus der intermittierenden Ataxie bei biotin-abhängiger Carboxylase-Defizienz eine mangelhafte Energieproduktion durch den Krebszyklus diskutieren.

Die zerebelläre Störung ist eines der führenden Symptome bei akuter Alkoholintoxikation; als Folge eines chronischen Alkoholabusus sind Kleinhirnatrophien bekannt. Da unter Alkohol Erniedrigungen der Biotin-Spiegel beschrieben wurden (Bonjour 1980, Leevy et al. 1965), könnte für diese alkoholisch bedingten Ataxien ein entsprechender Mechanismus wie bei der Überdosierung von Antiepileptika diskutiert werden.

Während sich zerebelläre Symptome als Ausdruck einer Überdosierung in jeder Phase einer antiepileptischen Langzeitbehandlung manifestieren können - und wahrscheinlich in manchen Fällen persistieren (Ghatak et al. 1976, Mc Lain et al. 1980, Selhorst et al. 1972), tritt eine exfoliative Dermatitis als gefährliche allergische Reaktion innerhalb der ersten Wochen einer Antiepileptika-Einnahme auf und zwingt zum Absetzen des Präparates (Schmidt 1981). Es überrascht somit nicht, daß sich in unserem Krankengut chronisch behandelte Epileptiker keine Patienten mit exfoliativer Dermatitis fanden, so daß eine entsprechende Untersuchung der Biotin-Spiegel nicht möglich war. Daß die Biotin-Konzentrationen bei den Patienten mit anderen Hauterscheinungen wie Akne oder ekzematöser Dermatitis sich nicht von denen der übrigen Anfallskranken unterschieden, deckt sich mit früheren Untersuchungen der Biotin-Konzentrationen bei nicht epileptischen dermatologisch Erkrankten, die gleichfalls keine Erniedrigung des Biotins aufwiesen (Bonjour 1977).

Es ist denkbar, daß die bei Epileptikern beobachtete pathogenetisch unklare Cholesterin-Erhöhung (Berlit et al. 1982) ebenfalls Ausdruck der Biotin-Erniedrigung ist; verwiesen sei in diesem Zusammenhang auf die Fälle von Sydenstricker et al. (1942) und Scott (1958) mit ihren unter diätetischem Biotin-Mangel erhöhten Cholesterin-Werten. Die Beeinflussung des Lipid-Metabolismus wäre in diesem Fall vor allem über die Abnahme der Pyruvat-Carboxylase erklärbar (s. Abb. 11). Weitere Untersuchungen in dieser Richtung erscheinen von Interesse.

Hinsichtlich einer möglichen Verknüpfung zwischen Biotin-Erniedrigung und den bekannten Störungen des immunregulatorischen Systems unter Einnahme von Antiepileptika sind die Befunde von Cowan et al. (1979) und Sander et al. (1980) sowie von Munnich et al. (1981) und Fischer et al. (1982) interessant, die bei kombiniertem Mangel an biotin-abhängigen Carboxylasen Störungen der Immunregulation fanden (s.Tab. 6), die in einem Fall (Munnich et al. 1981, Fischer et al. 1982) auf Biotin ansprachen und die speziell auf die Defizienz der Acetyl-CoA-Carboxylase zurückgeführt werden (s.S. 55). Die Acetyl-CoA-Carboxylase katalysiert die ATP-abhängige Carboxylierung von Acetyl-CoA unter Bildung von Malonyl-CoA. Malonyl-CoA wird für die Verlängerung langkettiger ungesättigter Fettsäuren benötigt, die Vorläufer von Prostaglandinen sind (Pitas et al. 1978), die wiederum eine wesentliche Rolle bei der Aktivierung immunregulatorischer Prozesse, speziell der Aktivierung unspezifischer suppressorischer T-Zellen, spielen (Goodwin et al. 1977).

Auf den ersten Blick scheint es unserer Hypothese von einer möglichen antiepileptischen Wirksamkeit der Biotin-Erniedrigung zu widersprechen, daß bei Patienten mit Mangel an Biotin bzw. biotin-abhängigen Carboxylasen zerebrale Anfälle beobachtet wurden. Als ein mögliches antiepileptisches Wirkprinzip der Biotin-Erniedrigung haben wir einen CO_2 -Anstieg im Gehirn postuliert. Nach den tierexperimentellen Untersuchungen von Woodbury und Karler (1960) und Woodbury et al. (1958) wird die Krampfschwelle bei steigender CO_2 -Konzentration aber nur bis zu einem bestimmten Maximum erhöht; bei weiter steigenden

Konzentrationen erniedrigt sie sich wieder, bis schließlich sogar eine vermehrte Anfallsbereitschaft resultiert. Legt man einen entsprechenden Mechanismus bei der Wirkung von Phenytoin zugrunde, so wäre dies eine Erklärungsmöglichkeit für die bei Phenytoin-Überdosierung beobachtete, nach Medikamentenreduktion reversible Anfallshäufung (Glaser 1972, Woodbury 1982). Dieser Mechanismus könnte zudem erklären, warum es bei Patienten mit schwerem genetisch bedingtem Mangel an biotin-abhängigen Carboxylasen zu Anfällen kommt und warum - vor allem bei den Kranken mit kombinierter Defizienz aller biotin-abhängigen Carboxylasen - ein mangelhaftes Ansprechen oder sogar eine Verschlechterung der Anfallssituation bei Gabe von Antiepileptika gefunden wurde (Sweetman et al. 1982, Thoene et al. 1981).

Besonders diskutiert werden muß die Beziehung zwischen Valproat und Biotin-Stoffwechsel; wir fanden unter Valproat-Monotherapie zwar niedrigere Biotin-Spiegel als bei den Kontrollpersonen, aber eindeutig höhere als unter Monotherapie mit Primidon, Phenobarbital, Carbamazepin und Phenytoin. Dies spricht einerseits dafür, daß eine gewisse Beeinflussung des Biotin-Stoffwechsels durch Valproat vorliegt. Auf der anderen Seite kann die Biotin-Erniedrigung nach unseren Befunden wohl nicht als ein entscheidender Faktor im Wirkmechanismus von Valproat angesehen werden; für diese Substanz, die sich ja auch chemisch von den anderen Antiepileptika sowie vom Biotin deutlich unterscheidet, wird die Erhöhung der Gammaaminobuttersäure-Konzentration im Gehirn als wesentlich angesehen (Johnston und Slater 1982). Der spezielle Wirkmechanismus des Valproats könnte er-

klären, warum Mac Dermot et al. (1980) und Wolf et al. (1981 b) bei ihren Patienten mit Hyperglycinämie mit diesem Präparat einen guten therapeutischen Effekt erzielten. Auf die beim Reye-Syndrom post mortem gefundene Reduktion der Aktivität der Pyruvat-Carboxylase in der Leber wurde bereits hingewiesen (s.S. 54). Es erscheint möglich, daß die durch die Biotin-Abnahme bedingte Verminderung der Pyruvat-Carboxylase ein Faktor bei der Entstehung der unter Einnahme von Valproat beobachteten Fälle mit Reye-Syndrom ist. Diese Hypothese müßte durch entsprechende Untersuchungen bei betroffenen Patienten mit Messungen der Biotin-Konzentrationen im Plasma sowie nach Möglichkeit in der Leber, der biotin-abhängigen Carboxylasen in Zellkulturen sowie der organischen Säuren im Urin erhärtet werden, zumal sich hier eventuell wertvolle therapeutische Konsequenzen ergeben könnten.

6.5. Ausblick

Aufgrund unserer Untersuchungsergebnisse zum Biotin-Stoffwechsel unter Antiepileptika-Einnahme wurden im vorhergehenden Kapitel Hypothesen zur möglichen pharmakologischen und klinischen Bedeutung der gefundenen Biotin-Erniedrigung entwickelt. Solange es nicht gelingt, die den epileptischen Anfällen letztlich zugrunde liegenden Mechanismen aufzuklären, ist es nahezu unmöglich, Vorstellungen über antiepileptische Wirkungsmechanismen von Antiepileptika zu beweisen. Diese Schwierigkeiten zeigen sich am Beispiel der "Folat-Hypothese": Die erste Mitteilung einer Folat-Erniedrigung unter Antiepileptika erfolgte vor 30 Jahren (Mannheimer 1952); seit den Arbeiten von Reynolds Mitte der 60er Jahre, in denen er seine Modellvorstellungen zur möglichen Bedeutung des

Folats für Wirkung und Nebenwirkungen von Antiepileptika publizierte (Reynolds 1968, Reynolds et al. 1966) sind diese Überlegungen Anlaß zu intensiven klinischen und biochemischen Studien gewesen. Diese erbrachten zwar weitere Hinweise auf eine mögliche Richtigkeit der erwähnten Hypothesen - verwiesen sei in diesem Zusammenhang auf die Arbeiten von Hommes (Hommes 1981, Hommes und Obbens 1972 und 1973, Hommes et al. 1973, 1977 a und b, 1979) -, eine endgültige Klärung der Relevanz der Veränderungen im Folatmetabolismus unter Antiepileptika ist aber auch nach über 15 Jahren intensiven Forschens noch immer nicht abzusehen (Hommes 1980). Trotz dieser Schwierigkeiten erscheint uns eine Überprüfung unserer Vorstellungen zur Rolle des Biotins möglich und lohnend. Im folgenden soll daher versucht werden, einen Überblick über weitere Untersuchungen beim Menschen und im Tierexperiment zu geben, die im Zusammenhang mit den beobachteten Auffälligkeiten im Biotin-Stoffwechsel als wertvoll erscheinen.

Geht man davon aus, daß der Biotin-Erniedrigung möglicherweise eine Bedeutung im Wirkungsmechanismus von Antiepileptika zukommen könnte, so sollte überprüft werden, ob Biotin-Antagonisten im Tierversuch eine antikonvulsive Potenz haben; als am meisten potent gelten Biotinsulfon, Norbiotin, Homobiotin und α -Dehydrobiotin (Bonjour, in press). Aufgrund der postulierten Modellvorstellungen, wonach es bei einer zu starken Abnahme der biotin-abhängigen Carboxylasen zu einer Senkung der Krampfschwelle kommen könnte (s.S.61), wäre hierbei darauf zu achten, ob sich tatsächlich ein dosisabhängiger biphasischer Verlauf mit Nachweis einer antikonvulsiven Potenz bei kleineren Dosen und einer Zunahme der Anfallbereitschaft bei höheren Konzen-

trationen zeigt. Auf der anderen Seite sollte eine mögliche konvulsive Wirksamkeit des Biotins in ähnlichen Untersuchungen, wie sie beim Folat erfolgten (Hommes 1981, Hommes und Obbens 1972), überprüft werden.

Eine Therapie mit Biotin könnte bei bestimmten Antiepileptika-Nebenwirkungen versucht werden, die nach den bislang bekannt gewordenen klinischen Symptomen bei Mangel an Biotin oder biotin-abhängigen Carboxylasen möglicherweise im Zusammenhang mit der Biotin-Erniedrigung stehen. Aus der Literatur sind gute therapeutische Erfolge mit der Substitution von Biotin bei hereditären Ataxien, die auf einem kombinierten Mangel an biotin-abhängigen Carboxylasen beruhen, bekannt (Sander et al. 1980); in erster Linie erscheint es daher lohnend, bei Patienten mit zerebellärer Symptomatik, die sich nicht nach Absetzen des Phenytoins bzw. Medikamentenwechsel spontan zurückbildete, einen Behandlungsversuch mit Biotin zu machen. Weitere Nebenwirkungen, die auf Biotin-Gabe ansprechen könnten, sind exfoliative Dermatitis, Reye-Syndrom und immunologische Störungen.

Die Untersuchungen des Verhaltens der Biotin-Spiegel beim Menschen vor und nach Einleitung einer Therapie mit Antiepileptika sollten fortgeführt und auf anfallsranke Kinder ausgedehnt werden; zusätzliche Analysen von organischen Säuren in Blut und Urin, die in Zusammenhang mit dem Biotin-Stoffwechsel stehen, scheinen von Interesse. Wie wir in Kapitel 3 zeigen konnten, ist eine Erniedrigung des Biotins - zumindest im Plasma - erst nach längerer Einnahme zu erwarten, so daß solche Studien entsprechend langfristig anzulegen wären. Ergänzt werden könnten

diese Untersuchungen durch Bestimmungen der Konzentrationen der biotin-abhängigen Carboxylasen in Fibroblasten oder Lymphozyten von Epileptikern. Hierbei sind jedoch bestimmte Maßregeln einzuhalten: bei 4 von 10 entsprechend untersuchten Patienten mit genetisch bedingtem kombinierten Mangel biotin-abhängiger Carboxylasen (Bartlett et al. 1980, Charles et al. 1979, Cowan et al. 1979 (Fall 3), Leonard et al. 1981 (Fall 1, 3, 4), Munnich et al. 1981 a (Fall 2), Narisawa et al. 1982, Saunders et al. 1979, Wolf et al. 1981 a) fanden sich überraschend normale Enzymaktivitäten (Bartlett et al. 1980, Charles et al. 1979, Leonard et al. 1981 (Fall 4), Munnich et al. 1981 a (Fall 2), Saunders et al. 1979); da das Kulturmedium 10-20 % fetales Kälberserum enthielt, das eine hohe Biotin-Konzentration aufweist (Bartlett et al. 1981), ist es durchaus möglich, daß die Enzymaktivitäten in diesen 4 Fällen durch das auf solche Art zugeführte Biotin normalisiert wurden (Bonjour 1981); eine Bestätigung dieser Hypothese ist darin zu sehen, daß im Fall von Saunders et al. (1979) nach Kultivierung der Fibroblasten in einem biotin-freien Medium keine Carboxylase-Aktivitäten mehr gefunden wurden. Bei Untersuchungen der Carboxylase-Konzentrationen langzeitbehandelter Epileptiker sollte also ein Medium benutzt werden, das kein Biotin enthält. Nach den Befunden von Bhagavan und Coursin (1970) und Sander et al. (1982) sinken allerdings die Pyruvat-Carboxylase-Konzentrationen im Gehirn bei Biotin-Defizienz nicht in gleichem Maße wie die in der Leber, so daß Carboxylase-Aktivitäten in Fibroblasten und Lymphozyten von Epileptikern wohl nicht ohne weiteres auf die Konzentrationen im Gehirn rück-schließen lassen.

Bestimmungen des Biotin-Gehaltes in Tiergehirnen vor und nach Gabe von Antiepileptika im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv wären daher trotz aller Vorbehalte bei der Übertragung von Befunden im Tierversuch auf den Menschen von hohem Interesse. Zusätzlich sollten im Tierversuch unter Langzeitgabe von Antiepileptika die Konzentrationen der biotin-abhängigen Carboxylasen in verschiedenen Hirnregionen gemessen und mit denen in Leber, Fibroblasten und Lymphozyten verglichen werden. Anzustreben sind postmortale Untersuchungen der Carboxylase-Aktivitäten in Hirnen von langzeitbehandelten Epileptikern im Vergleich zu denen von Kontrollpersonen, die keine Antiepileptika erhalten hatten.

Auf die Möglichkeit, mittels der Untersuchung der Biotin-Ausscheidung in den Faeces Aufschluß über einen möglichen Angriffspunkt der Antiepileptika bei der Erniedrigung des Biotin-Spiegels zu erlangen, wurde bereits hingewiesen (s.S.44).

Durch Tracer-Studien mit radioaktiv markierten organischen Säuren könnte sehr gezielt überprüft werden, in welchem Ausmaß bestimmte durch biotin-abhängige Carboxylasen abgebaute Säuren unter Antiepileptika kumulieren.

Art und Umfang der Untersuchungen, die zur weiteren Klärung der Störungen im Biotin-Metabolismus unter Antiepileptika nützlich erscheinen, machen deutlich, daß dazu eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Epileptologen und Neurochemikern sowie Pharmakologen notwendig ist. Sollte eine solche Kooperation gelingen, dürfen wir nach den bisher vorliegenden Daten hoffen,

daß für die medikamentöse Behandlung der Epilepsien wertvolle Ergebnisse resultieren.

7. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Studie war es, Zusammenhänge zwischen der Einnahme von Antiepileptika und dem Stoffwechsel des Biotins aufzudecken. Dieses Vitamin hat in seiner chemischen Struktur gewisse Ähnlichkeiten mit den meisten antikonvulsiv wirksamen Medikamenten und beeinflusst als Cofaktor von 4 Carboxylasen des menschlichen Organismus den Stoffwechsel des Kohlendioxyds sowie einiger für neuronale Erregungs- und Hemmungsvorgänge wesentlicher Transmittersubstanzen.

Zunächst wurden bei einer größeren Zahl langzeitbehandelter erwachsener Anfallskranker mit einem mikrobiologischen Assay die Biotin-Konzentrationen im Plasma bestimmt und mit denen eines Kontrollkollektivs verglichen; mögliche Beziehungen der Biotinkonzentrationen zu Art, Menge und Serumspiegel der Antikonvulsiva, zum Typ der Epilepsien bzw. der Anfälle sowie zu bestimmten Nebenwirkungen wurden überprüft.

Zur genaueren Erfassung des Verhaltens der Biotin-Spiegel unter antikonvulsiver Medikation wurden bei einigen neu auf Antiepileptika eingestellten erwachsenen Anfallskranken Biotin-Konzentrationen vor Einleitung der medikamentösen Therapie und während der Einnahme der Medikamente in Abständen bis zu einem halben Jahr gemessen.

Zur Feststellung der möglichen biochemischen Wirksamkeit einer Biotin-Verarmung unter Antiepileptika wurden in Urinen von langzeitbehandelten Epileptikern und Normalpersonen gaschromatographisch-massenspektroskopisch organische Säuren gemessen, die bei Mangel

an Biotin bzw. biotin-abhängigen Carboxylasen vermehrt ausgeschieden werden. Mit einem enzymatischen Test wurden im Plasma von Epileptikern und Gesunden die Spiegel des Laktats, dessen Erhöhung bei Pyruvat-Carboxylase-Mangel zu erwarten ist, bestimmt und verglichen.

Die durchschnittliche Biotin-Konzentration im Plasma war bei 404 langzeitbehandelten Epileptikern im Vergleich zum Kontrollkollektiv (n = 112) sehr deutlich erniedrigt ($\bar{x} \pm$ s.d.: 220 ± 70 ng/l im Vergleich zu 398 ± 121 ng/l, $p < 0,0005$). Über drei Viertel der Anfallskranken hatten erniedrigte Biotin-Spiegel ≤ 250 ng/l. Die Patienten mit generalisierten Epilepsien (n = 210) hatten bei niedrigerer durchschnittlicher Medikamenteneinnahme im Mittel höhere Biotin-Spiegel als die Kranken mit partiellen Epilepsien (n = 194); die Biotin-Konzentrationen der Patienten mit Absencen ohne bekannte organische Ursache bzw. Impulsiv-Petit mal-Anfällen unterschieden sich nicht sicher von denen der Kranken mit partiellen Anfällen mit elementarer Symptomatologie. Die nur mit Valproat behandelten Epileptiker wiesen deutlich höhere Biotin-Konzentrationen auf als die mit Primidon, Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital monotherapierten. Eine wahrscheinliche negative Korrelation zwischen Biotin-Spiegel im Plasma und Serumspiegel der Antiepileptika bei den monotherapierten Patienten ergab sich nur für Phenytoin. Für die durchschnittlich pro Tag zugeführte Antiepileptikamenge und die Biotin-Konzentration wurde eine negative Korrelation wahrscheinlich; entsprechend zeigte die Gruppe

der Epileptiker mit hoher durchschnittlicher Tagesdosis tiefere Biotin-Spiegel als die mit niedriger täglicher Dosis. 80 Anfalls- kranke, die mindestens ein Symptom einer zerebellären Störung boten, wiesen durchschnittlich niedrigere Biotin-Werte auf als das restliche Patientenkollektiv. Die Biotin-Konzentrationen im Plasma von Epileptikern mit Akne oder ekzematöser Dermatitis unterschieden sich nicht nennenswert von denen der übrigen Anfallspatienten.

Bei 3 neu auf Antiepileptika eingestellten Anfallskranken stiegen die vor Therapiebeginn im Normbereich liegenden Biotin-Spiegel unter Medikamenteneinnahme in der ersten Woche noch leicht an und fielen dann in den folgenden Wochen unter den Ausgangswert. Ein subnormaler Wert unter 250 ng/l wurde nur von dem am längsten untersuchten Patienten nach einem halben Jahr Behandlungsdauer erreicht.

Die Untersuchungen des Urins auf organische Säuren erfolgten bei 7 Anfallskranken und 3 Gesunden. 5 Epileptiker wurden mit Phenytoin, Phenobarbital, Primidon und Carbamazepin, entweder in Monotherapie oder kombiniert, behandelt, einer dieser Patienten erhielt zusätzlich Valproat; die beiden übrigen Epileptiker wurden mit Valproat monotherapiert. Mit Ausnahme dieser beiden Patienten war bei allen Anfallskranken . mindestens einer der bei Mangel an 3-Methylcrotonyl-CoA- oder Propionyl-CoA-Carboxylase vermehrt zu erwartenden Metaboliten im Urin erhöht, während die Konzentrationen der beiden Säuren, die im Abbaueg von Leucin nach der Carboxylierung von 3-Methylcrotonyl-CoA auftreten, bei den nicht mit Valproat behandelten Patienten

niedriger lagen als bei den übrigen sowie den Kontrollpersonen. Die Laktatkonzentrationen im Plasma von 37 langzeitbehandelten Epileptikern waren durchschnittlich höher als die von 16 gesunden Kontrollpersonen ($1,37 \pm 0,44$ im Vergleich zu $1,05 \pm 0,32$ mmol/l, $p < 0,05$).

Aus den vorliegenden Untersuchungsergebnissen lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

1. Bei langzeitbehandelten Epileptikern tritt eine deutliche Erniedrigung der Biotin-Konzentrationen im Plasma auf. Hierbei liegen die Biotin-Spiegel unter Monotherapie mit Valproat wesentlich höher als bei Behandlung mit anderen Antiepileptika.
2. Mehrere Befunde sprechen dafür, daß es sich bei der beobachteten Biotin-Erniedrigung um einen Medikamenteneffekt und nicht um den Ausdruck der Grunderkrankung handelt. Zum einen waren die Biotin-Konzentrationen im Plasma einiger unbehandelter Epileptiker unauffällig; zum anderen zeigten Anfallsranke mit generalisierten Epilepsien, bei denen von vornherein eine höhere genetische Belastung anzunehmen ist als bei denen mit partiellen Epilepsien, durchschnittlich sogar höhere Biotin-Spiegel als diese, Daß gleichzeitig bei den partiellen Epilepsien eine höhere durchschnittliche Medikamenteneinnahme vorlag, spricht ebenso dafür, daß die Biotin-Erniedrigung ein Medikamenteneffekt ist, wie die Befunde, wonach eine negative Korrelation zwischen durchschnittlicher Tagesdosis und Biotin-Konzentration wahrscheinlich wurde und wonach die Patientengruppe mit niedriger durchschnittlicher täglicher

Medikamentendosis signifikant höhere Biotin-Spiegel aufwies als die mit hoher Dosis.

3. Über den Mechanismus der Erniedrigung der Biotin-Spiegel sind zum jetzigen Zeitpunkt nur Spekulationen möglich. Der bei neu auf Antiepileptika eingestellten Patienten beobachtete anfängliche Anstieg der Plasma-Konzentrationen könnte dafür sprechen, daß durch die Antikonvulsiva die Aufnahme von Biotin ins Gewebe gehemmt wird. Inwieweit die Antiepileptika dann außer durch kompetitive Interaktionen, Störungen der Absorption oder hepatische Induktion biotin-abbauender oder -verbrauchender Enzyme auch durch Einflußnahme auf die Biotin-Produktion enteraler Mikroorganismen zur Biotin-Defizienz führen können, muß weiteren Untersuchungen überlassen bleiben.
4. Die im Plasma gefundene Biotin-Erniedrigung scheint biochemisch wirksam zu sein: hierfür sprechen die sonst bei alimentär bedingter Biotin-Defizienz bzw. bei genetischem Mangel an biotin-abhängigen Carboxylasen gefundene Vermehrung bestimmter organischer Säuren im Urin sowie die durchschnittlich höheren Laktatwerte im Plasma von langzeitbehandelten Epileptikern.
5. Aufgrund der biochemischen Funktionen des Biotins im menschlichen Organismus erscheint es denkbar, daß die Erniedrigung dieses Vitamins einen Faktor im Wirkmechanismus von Antiepileptika darstellt:
 - a) Bei Verminderung der Carboxylasen könnte ein höherer CO_2 -Spiegel im Hirngewebe resultieren, was als antiepileptisches

Wirkprinzip anzusehen wäre. Bei zu starker Erhöhung der CO_2 -Konzentrationen wird die Krampfschwelle wieder erniedrigt und schließlich sogar gesenkt; über einen entsprechenden Mechanismus könnten die bei Phenytoin-Intoxikation beobachteten Anfälle ebenso erklärt werden wie die Anfälle bei genetischem Carboxylasen-Mangel; entsprechend wurden bei diesen Anfällen ein mangelhaftes Ansprechen oder sogar Verschlechterungen bei Gabe von Antiepileptika mit Ausnahme des Valproats beschrieben.

- b) Bei einer Abnahme der Pyruvat-Carboxylase resultiert eine Verminderung des für die de novo- Synthese von Aspartat notwendigen Oxalacetats; da Aspartat ein exzitatorischer Neurotransmitter ist, für den im Tierversuch unter Phenytoin eine Abnahme in bestimmten Hirnarealen gefunden wurde, wäre hier ein weiteres antiepileptisches Wirkprinzip möglich. Weiterhin wäre zu diskutieren, ob eine Erniedrigung des Oxalacetats auch über eine hieraus resultierende Abnahme der Energieproduktion im Krebszyklus antiepileptisch wirken könnte. Eine Beeinflussung des Metabolismus der Gamma-Aminobuttersäure ist ausgehend von der bei Pyruvat-Carboxylase-Mangel beschriebenen Vermehrung der 2-Ketoglutarensäure denkbar, da diese Säure sich im Gleichgewicht mit Glutaminsäure befindet, aus der durch Decarboxylierung GABA entsteht.
- c) Weiterhin kann eine Erhöhung des inhibitorisch wirkenden Neurotransmitters Glycin als mögliche Folge einer Biotin-

abnahme postuliert werden. Neben einer Verminderung der für den Abbau von Serin, über das Glycin im wesentlichen katabolisiert wird, wichtigen Pyruvatcarboxylase sind als hypothetische Mechanismen sekundäre Folgen eines Propionyl-CoA-Carboxylase-Mangels im Metabolismus der Aminosäuren Methionin und Threonin zu diskutieren. Diese Mechanismen wären auch eine Erklärungsmöglichkeit für die pathogenetisch unklare Hyperglycinämie bei Patienten mit angeborener Propionacidämie aufgrund eines Propionyl-CoA-Carboxylase-Mangels.

6. Einige bekannte Nebenwirkungen von Antiepileptika könnten aus der Biotin-Erniedrigung resultieren. Dies gilt besonders für die Ataxie, die als häufiges Symptom bei Mangel an Biotin oder biotin-abhängigen Carboxylasen beschrieben wurde; entsprechend fanden wir bei Patienten mit zerebellären Störungen durchschnittlich niedrigere Biotin-Spiegel als bei den übrigen. Exfoliative Dermatitis, Störungen der Immunregulation, Reye-Syndrom und Beeinflussungen des Lipidmetabolismus sind weitere Antiepileptika-Nebenwirkungen, die möglicherweise mit der Beeinflussung des Biotin-Stoffwechsels in Zusammenhang stehen.

8. Literaturverzeichnis

Achuta Murthy, P.N., S.P. Mistry (1977): Biotin. Prog. Food Nutr. Sci. 2, 405-455

Ando, T., W.L. Nyhan, T. Gerritsen, D.C. Heiner, P.F. Bray (1968): Metabolism of glycine in the nonketonic form of hyperglycinemia. Pediat. Res. 2, 254-263

Ando, T., K. Rasmussen, W.L. Nyhan, G.N. Donnell, N.D. Barnes (1971): Propionic acidemia in patients with ketotic hyperglycinemia. J. Pediat. 78, 827-832

Arends, J., O.R. Hommes, W. Doesburg, T. de Boo, J. Kap, M. Schoofs, T. van der Velden, M. Jansen (1981): Folate activated partial epilepsy: a model for drug study. In: Dam, M., L. Gram, J.K. Penry (eds) Advances in epileptology: XII th Epilepsy International Symposium. Raven Press, New York, pp. 653-669

Atkin, B.M., N.R.M. Buist, M.F. Utter, A.B. Leiter, B.Q. Banker (1979a): Pyruvate carboxylase deficiency and lactic acidosis in a retarded child without Leigh's disease. Pediat. Res. 13, 109-116

Atkin, B.M., M.F. Utter, M.B. Weinberg (1979b): Pyruvate carboxylase and phosphoenolpyruvate carboxykinase activity in leukocytes and fibroblasts from a patient with pyruvate carboxylase deficiency. Pediat. Res. 13, 28-43

Bartlett, K. (1977): Sodium valproate and hyperglycinemia.
Lancet ii, 716

Bartlett, K., H. Ng, G. Dale, A. Green, J.V. Leonard
(1981): Studies on cultured fibroblasts from patients
with defects of biotin-dependent carboxylation.
J. Inher. Metab. Dis. 4, 183-189

Bartlett, K., H. Ng., J.V. Leonard (1980):
A combined defect of three mitochondrial carboxylases
presenting as biotin-responsive 3-methylcrotonyl glycinuria
and 3-hydroxyisovaleric aciduria. Clin. chim. Acta
100, 183-186

Baugh, C.M., J.H. Malone, C.E. Butterworth (1968):
Human biotin deficiency. A case history of biotin deficiency
induced by raw egg consumption in a cirrhotic patient.
Am. J. Clin. Nutr. 21, 173-182

Bell, R.D., C.Y.C. Pak, J. Zerwekh, D.E. Barilla,
M.Vasko (1979): Effect of phenytoin on bone and vitamin D
metabolism. Ann. neurol. 5, 374-378

Berlit, P., K.-H. Krause, C.C. Heuck, B. Schellenberg
(1982): Serum lipids and anticonvulsants. Acta neurol.
scandinav. 66, 328-334

Bhagavan, H., D. Coursin (1970): Depletion of biotin
from brain and liver in biotin deficiency. J. Neuro-
chem. 17, 289-290

Blank, N.K., R.N. Nishimura, F.J. Seil(1982): Phenytoin neurotoxicity in developing mouse cerebellum in tissue culture. J. neurol. Sci. 55, 91-97

Blass, J.P. (1979): Disorders of pyruvate metabolism. Neurology 29, 280-286

Bonjour, J.P. (1977): Biotin in man's nutrition and therapy - a review. Int. J. Vit. Nutr. Rés. 47, 107-118

Bonjour, J.P. (1980): Vitamins and alcoholism. V. Riboflavin, VI. Niacin. VII. Pantothenic acid, and VIII. Biotin. Int. J. Vit. Nutr. Res. 50, 425-440

Bonjour, J.P. (1981): Biotin-dependent enzymes in inborn errors of metabolism in humans. Wld. Rev. Nutr. Diet. 38, 1-88

Bonjour, J.P.: Biotin. In: Machlin, L.J. (ed.) Handbook on vitamins. Marcel Dekker Inc., New York, in press

Botez, M.I., C. Joyal, U. Maag (1981): Low blood thiamine levels in phenytoin-treated epileptics. A preliminary comparative study. Nutr. Rep. Internat. 24, 415-423

Brandt, I.K., Y.E. Hsia, D.H. Clement, S.A. Provence (1974): Propionicacidemia (ketotic hyperglycinemia): dietary treatment resulting in normal growth and development. Pediatrics, Springfield 53, 391-395

Branski, D., R. Gale, E. Gross-Kieselstein, A. Abrahamov (1977): Propionic acidemia and anorectal anomalies in three siblings. *Am. J. Dis. Child.* 131, 1379-1981

Brunette, M.G., E. Delvin, B. Hazel, C.R. Scriver (1972): Thiamine-responsive lactic acidosis in a patient with deficient low- K_m pyruvate carboxylase activity in liver. *Pediatrics*, Springfield 50, 702-711

Caspers, H., E.J. Speckmann (1969): DC potential shifts in paroxysmal states. In: Jasper, H.H., A.A. Ward, A. Pope (eds). *Basic mechanisms of the epilepsies*. Little, Brown and Co, Boston, pp 375-388

Charles, B.M., G. Hosking, A. Green, R. Pollitt, K. Bartlett, L.S. Taitz (1979): Biotin-responsive alopecia and developmental regression. *Lancet* ii , 118-120

Cherruau, B., M. Mangeot, J.F. Demelier, C. Charpentier, C. Pelletier, A. Lemonnier (1981): Metabolic abnormalities observed in the rat after administration of sodium dipropylacetate. *Toxicol. Lett.* 8, 39-42

Childs, B., W.L. Nyhan (1964): Further observations of a patient with hyperglycinemia. *Pediatrics*, Springfield 33, 403-412

Childs, B., W.L. Nyhan, M. Borden, L. Bard, R.E. Cooke (1961): Idiopathic hyperglycinemia and hyperglycinuria: a new disorder of amino acid metabolism. *Pediatrics*, Springfield 27, 522-538

Christiansen, C., P. Rodbro, O. Sjö (1974): "Anticonvulsant action" of vitamin D in epileptic patients? A controlled pilot study. *Brit. med. J.* 2, 258-259

Ciesielski, L., M. Maitre, C. Cash, P. Mandel (1975): Regional distribution in brain and effect on cerebral mitochondrial respiration of the anticonvulsive drug n-dipropylacetate. *Biochem. Pharmacol.* 24, 1055-1058

Cockburn, F., M.D. Cohen, J.A.B. Darling, M. Giles, R.A. Harkness, A.D. Nicol (1972): Propionicacidaemia in twins. *Archs. Dis. Childh.* 47, 671

Costil, C., A. Debard, A. Guilhaume, C. Charpentier, J.L. Pousset, H.E. Brissaud (1980): Acidémie propionique. A propos de deux observations. *Sem. Hôp. Paris* 56, 22-27

Cowan, M.J., D.W. Wara, S. Packman, A.J. Ammann, M. Yoshino, L. Sweetman, W.L. Nyhan (1979): Multiple biotin-dependent carboxylase deficiencies associated with defects in T-cell and B-cell immunity. *Lancet* ii, 115-118

Davidson, N. (1976): Neurotransmitter amino acids. Academic Press, London, New York, San Francisco

Davis, R.E., P.A. Reed, B.K. Smith (1975): Serum pyridoxal, folate, and vitamin B₁₂ levels in institutionalized epileptics. *Epilepsia* 16, 463-468

De Cespedes, C., A.R. Loria, Y. Estrada, L. Sweetman, W.L. Nyhan (1978): The diagnosis and management of propionic acidemia. *Monogr. hum. Genet.*, vol. 9, Karger, Basel, pp. 80-83

De Groot, C.F., F.A. Hommes (1973): Further speculation on the pathogenesis of Leigh's encephalomyelopathy. *J. Pediat.* 82, 541-542

Del Valle, J.A., B. Merinero, A. Jiménez, M.J. Garcia, M. Ugarte, F. Omenaca, G. Neustadt, J. Quero (1982): Dietary treatment and biochemical studies on a neonatal case of propionyl-CoA carboxylase deficiency. *J. Inher. Metab. Dis.* 5, 121-124

Delvin, E., C.R. Scriver, J.L. Neal (1974): Pyruvate carboxylase in human liver. Apparent loss of a component of catalytic activity in a form of lactic acidosis with hypoglycemia. *Biochem. Med.* 10, 97-106

Dent, C.E., A. Richens, D.J.F. Rowe, T.C.B. Stamp (1970): Osteomalacia with long-term anticonvulsant therapy in epilepsy. *Brit. med. J.* 4, 69-72

De Vivo, D.C., M.W. Haymond, M.P. Leckie, Y.L. Bussmann, D.B. McDougal, A.S. Pagliara (1977): The clinical and biochemical implications of pyruvate carboxylase deficiency. *J. clin. Endocr. Metab.* 45, 1281-1296

Divry, P., M.O. Rolland, N. Dingeon, M. Mathieu, J. Cotte (1978): Propionyl-CoA-carboxylase determination: study of enzyme parameters in cultured skin fibroblasts from enzyme-deficient and normal subjects. *J. Inher. Metab. Dis.* 1, 3-7

Eldjarn, L., E. Jellum, O. Stokke, H. Pande, P.E. Waaler (1970): β -Hydroxyisovaleric aciduria and β -methylcrotonyl-glycinuria: a new inborn error of metabolism. *Lancet* ii, 521-522

Finnie, M.D.A., K. Cottrall, J.W.T. Seakins, W. Snedden (1976): Massive excretion of 2-oxoglutaric acid and 3-hydroxyisovaleric acid in a patient with a deficiency of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase. *Clin. chim. Acta* 73, 513-519

Fischer, A., A. Munnich, J.M. Saudubray, S. Mamas, F.-X. Coude, C. Charpentier, F. Dray, J. Frézal, C. Griscelli (1982): Biotin-responsive immunoregulatory dysfunction in multiple carboxylase deficiency. *J. Clin. Immunology* 2, 35-39

Ghatak, N.R., R.A. Santoso, W.M. Mc Kinney (1976): Cerebellar degeneration following long-term phenytoin therapy. *Neurology* 26, 818-820

Glaser, G.H. (1972): Diphenylhydantoin toxicity. In: Woodbury, D.M., J.K. Penry, R.P. Schmidt (eds). *Antiepileptic drugs*. Raven, New York, pp 219-226

Gompertz, D., K. Bartlett, D. Blair, C.M.M. Stern (1973):
Child with a defect in leucine metabolism associated with
 β -hydroxyisovaleric aciduria and β -methylcrotonylglycinuria.
Archs. Dis. Childh. 48, 975-977

Gompertz, D., G.H. Draffan (1972): The gas-chromatographic
diagnosis of intermittent maple syrup urine disease (branch
chain ketoaciduria). Clin. chim. Acta 40, 5-11

Gompertz, D., G.H. Draffan, J.L. Watts, D. Hull (1971):
Biotin-responsive β -methylcrotonylglycinuria. Lancet ii,
22-24

Gompertz, D., P.A. Goodey, H. Thom, G. Russell, M.W. Maclean,
M.E. Fergusson-Smith, M.A. Fergusson-Smith (1973):
Antenatal diagnosis of propionicacidaemia. Lancet i,
1009-1010

Gompertz, D., P.A. Goodey, H. Thom, G. Russell, A.W. Johnston,
D.H. Mellor, M.W. Maclean, M.E. Fergusson-Smith, M.A. Fergusson
Smith (1975): Prenatal diagnosis and family studies in a case
of propionicacidaemia. Clin. Genet. 8, 244-250

Gompertz, D., C.N. Storrs, D.C.K. Bau, T.J. Peters,
E.A. Hughes (1970): Localisation of enzymic defect in
propionicacidaemia. Lancet i, 1140-1143

Goodwin, J.S., A.D. Bankhurst, R.P. Messner (1977): Suppression of human T-cell mitogenesis by prostaglandin. Existence of prostaglandin producing suppressor cell. *J. Exp. Med.* 146, 1719-1734

Groebe, H., D.B. V. Bassewith, H.C. Dominick, R.A. Pfeiffer (1975): Subacute necrotizing encephalomyelopathy. *Acta paediat. scand.* 64, 755-762

Grover, W.D., V.A. Auberbach, M.S. Patel (1972): Biochemical studies and therapy in subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh's syndrome). *J. Pediat.* 81, 39-44

Gruskin, A.B., M.S. Patel, M. Linshaw, R. Ettenger, D. Huff, W. Grover (1973): Renal function studies and kidney pyruvate carboxylase in subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh's syndrome). *Pediat. Res.* 7, 832-841

Guibaud, P., P. Divry, G. Marcon, J.B. Cotton, C. Collombel, F. Larbre (1975): Une forme à révélation tardive de l'acidémie propionique. *Archs. fr. Pédiat.* 32, 259-274

Hahn, T.J., B.A. Hendin, C.R. Scharp, J.G. Haddad (1972): Effect of chronic anticonvulsant therapy on serum 25-hydroxy-cholecalciferol levels in adults. *New Engl. J. Med.* 287, 900-904

Harris, D.J., B.I.Y. Yang, B. Wolf, P.J. Snodgrass (1980):
Dysautonomia in an infant with secondary hyperammonemia
due to propionyl coenzyme A carboxylase deficiency.
Pediatrics, Springfield 65, 107-110

Higashi, A., H. Tamari, T. Ikeda, Y. Ohtani, M. Matsukura,
S. Miyoshino, I. Matsuda (1980): Serum vitamin E concentration
in patients with severe multiple handicaps treated with
anticonvulsants. Ped. Pharmacol. 1, 129-134

Hillman, R.E., J.P. Keating, J.C. Williams (1978):
Biotin-responsive propionic acidemia presenting as the
rumination syndrome. J. Pediat. 92, 439-441

Hommes, F.A., J.R.G. Kuipers, J.D. Elema, J.F. Jansen,
J.H.P. Jonxis (1968 a): Propionicacidemia, a new inborn
error of metabolism. Pediat. Res. 2, 519-524

Hommes, F.A., H.A. Polman, J.D. Reerink (1968 b):
Leigh's encephalomyelopathy: an inborn error of gluconeogenesis.
Archs. Dis. Childh. 43, 423-426

Hommes, O.R. (1980): Folate and epilepsy. Res. Clin. Forums 2,
91-101

Hommes, O.R. (1981): Excitatory properties of folate derivatives.
In: Dam, M., L. Gram, J.K. Penry (eds) Advances in epileptology:
XII th Epilepsy International Symposium. Raven Press, New York,
pp. 641-651

Hommel, O.R., E.A.M.T. Obbens (1972): The epileptogenic action of Na-folate in the rat. *J. Neurol. Sci.* 16, 271-281

Hommel, O.R., E.A.M.T. Obbens (1973): Liver function and folate epilepsy in the rat. *J. Neurol. Sci.* 20, 269-272

Hommel, O.R., J.L. Hollinger, M.J.T. Jansen, M. Schoofs, T.v.d. Wiel, J.C.N. Kok (1979): Convulsant properties of folate compounds: some considerations and speculations. In: Botez, M.I., E.H. Reynolds (eds) *Folic acid in neurology, psychiatry, and internal medicine*. Raven Press, New York, pp. 285-316

Hommel, O.R., E.A.M.T. Obbens, C.C.B. Wijfels (1973): Epileptogenic activity of sodium folate and the blood-brain barrier in the rat. *J. Neurol. Sci.* 19, 63-71

Hommel, O.R., E.J.F.M. ten Berge, M.J.T. Jansen, J.C.N. Kok (1977 a): Reduction of duration and severity of megimide seizures in rats on a folic acid deficient diet. *Epilepsia* 18, 425-430

Hommel, O.R., E.J.F.M. ten Berge, M.J.T. Jansen, J.C.N. Kok (1977 b): Effects of change in dietary folic acid content on pentylenetetrazol seizure threshold in the rat. *Epilepsia* 18, 431-436

Horton, R.W., G.M. Anlezark, M.C.B. Sawaya, B.S. Meldrum (1977): Monamine and GABA metabolism and the anticonvulsant action of di-n-propylacetate and ethanolamine-O-sulphate. *Eur. J. Pharmacol.* 41, 387-397

Iivanainen, M., M. Viukari, E.-P. Helle (1977): Cerebellar atrophy in phenytoin-treated mentally retarded epileptics. *Epilepsia* 18, 375-386

Jaeken, J., L. Corbeel, P. Casaer, H. Carchon, E. Eggermont, R. Eeckels (1977): Dipropylacetate (valproate) and glycine metabolism. *Lancet* ii, 617

Jensen, O.N., O.N. Olesen (1969): Folic acid and anticonvulsive drugs. *Arch. Neurol.* 21, 208-214

Johnson, A.R., R.L. Hood, J.L. Emery (1980): Biotin and the sudden infant death syndrome. *Nature* 285, 159-160

Johnston, D., G.E. Slater (1982): Valproate. Mechanisms of action. In: Woodbury, D.M., J.K. Penry, C.E. Pippenger (eds) *Antiepileptic drugs*. Raven Press, New York, pp 611-616

Jones, G.L., D.M. Woodbury (1976): Effects of diphenylhydantoin and phenobarbital on protein metabolism in the rat cerebral cortex. *Biochem. Pharmacol.* 25, 53-61

Kamoun, P., P.H. Parvy, P. Debray-Ritzen (1977): Hyperglycinurie induite par le n-dipropylacetat. *Nouv. Presse Med.* 6 2162

Keeton, B.R., A. Moosa (1976): Organic aciduria. Treatable cause of floppy infant syndrome. *Archs. Dis. Childh.* 51, 636-638

Koepp, P., F. Hommes, F.K. Roerdink, A.J. Nienhaus (1977):
Propionacidämie bei einem Neugeborenen. Autoradiologische
enzymatische und gaschromatographische Untersuchungen.
Mschr. Kinderheilk. 125, 464-466

Krause, K.-H., P. Berlit, J.-P. Bonjour (1982 a): Erniedrigung
des Biotins als möglicher Faktor im Wirkmechanismus von Anti-
epileptika. Arch. Psychiat. Nervenkr. 231, 141-148

Krause, K.-H., P. Berlit, J.-P. Bonjour (1982 b): Impaired
biotin status in anticonvulsant therapy. Ann. Neurol.
12, 485-486

Krause, K.-H., P. Berlit, J.-P. Bonjour, H. Schmidt-Gayk,
B. Schellenberg, J. Gillen: Vitamin status in patients on
chronic anticonvulsant therapy. Int. J. Vit. Nutr. Res.:
in press

Krause, K.-H., T. Bohn, H. Schmidt-Gayk, P. Prager, E. Ritz
(1978): Zur prophylaktischen Gabe von Vitamin D₂ und D₃ bei
Anfallskranken. Nervenarzt 49, 174-180

Krause, K.-H., P. Prager, H. Schmidt-Gayk, E. Ritz (1977):
Diagnostik der Osteopathia antiepileptica im Erwachsenenalter.
Dtsch. med. Wschr. 102: 1872-1877

Krause, K.-H., H. Schmidt-Gayk, D. Gutscher, G. Gutscher (1980):
Serumfolsäurespiegel unter antiepileptischer Langzeittherapie.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 228, 91-94

Kruse, R. (1975): Osteopathien, Kalzium- und Vitamin-D-Stoffwechselstörungen unter antiepileptischer Langzeittherapie. In: Helmchen, H., L. Diehl (eds) Antiepileptische Langzeitmedikation: Pharmakokinetik - klinische Begleitwirkungen. S. Karger, Basel, München, Paris, London, New York, Sidney, pp. 114-140

Kupferberg, H.J. (1980): Sodium valproate. In: Glaser, G.H., J.K. Penry, D.M. Woodbury (eds) Antiepileptic drugs: mechanisms of action. Raven Press, New York, pp 643-654

Landes, R.D., G.B. Avery, F.A. Walker, E.Y. Hsia (1972): Propionyl-CoA carboxylase deficiency (propionicacidemia): another cause of hyperammonemia. *Pediat. Res.* 6, 394

Levy, C.M., H. Baker, W. ten Hove, O. Frank, G.R. Cherrick (1965): B-complex vitamins in liver disease of the alcoholic. *Am. J. Clin. Nutr.* 16, 339-346

Lehnert, W., H. Niederhoff, A. Junker, H. Saule, W. Frasch (1979): A case of biotinresponsive 3-methylcrotonylglycin- and 3-hydroxyisovaleric aciduria. *Eur. J. Pediat.* 132, 107-114

Lehnert, W., H. Niederhoff, H. Saule (1980): Krampfanfälle bei einem Säugling mit einer Biotin-abhängigen 3-Methylcrotonylglycinurie. *M Schr. Kinderheilk.* 128, 380-381

Lehnert, W., L. Schuchmann, R. Urbanek, H. Niederhoff,
N. Böhm (1978): Excretion of 2-methyl-3-oxovaleric acid in
propionic acidemia. Eur. J. Pediat. 128, 197-205

Leonhard, J.V., J.W.T. Seakins, K. Bartlett, J. Hyde, J. Wilson,
B. Clayton (1981): Inherited disorders of 3-methylcrotonyl CoA
carboxylation. Archs. Dis. Childh. 56, 53-59

Lloyd, K.G., P.L. Morselli (1982): Potential
anticonvulsants. GABA receptor antagonists. In: Woodbury, D.M.,
J.K. Penry, C.E. Pippenger (eds.) Antiepileptic drugs.
Raven Press, New York, pp. 839-859

Löscher, W. (1981): Zum Wirkungsmechanismus der
Antiepileptika. Tierexperimentelle Befunde zur Be-
deutung von Neurotransmittern. Nervenarzt 52, 61-67

Lynen, F. (1966): Die Stoffwechselfunktion des Biotins.
In: von Kress, H., K.-U. Blum (Hrsg) B-Vitamine. Klinische
und physiologisch-chemische Probleme. Schattauer,
Stuttgart, S. 3-21

Mac Dermot, K., W. Nelson, J. A. Weinberg, J. D. Schulmann
(1980): Valproate in nonketotic hyperglycinemia.
Pediatrics 65, 624

Maesaka, H., K. Komiya, K. Misugi, K. Tada (1976):
Hyperalaninemia, hyperpyruvicemia and lactic acidosis
due to pyruvate carboxylase deficiency of the liver,
treatment with thiamine and lipoic acid. Eur. J. Pediat. 122,
159-168

Mahoney, M.J., Y.E. Hsia, L.E. Rosenberg (1971):
Propionyl-CoA carboxylase deficiency (propionicacidemia):
a cause of non-ketotic hyperglycinemia. *Pediat. Res.* 5, 395

Mannheimer, E., F. Pakesch, E. E. Reimer, H. Vetter
(1952): Die hämatologischen Komplikationen der Epilepsie-
behandlung mit Hydantoinkörpern. *Med. Klin.* 47, 1397 -1401

Mc Lain, L. W., J. T. Martin, J. H. Allen (1980):
Cerebellar degeneration due to chronic phenytoin therapy.
Ann. Neurol. 7, 18 - 23

Meinardi, H., L.M.K. Stoel (1974): Side-effects of anti-
epileptic drugs. In: Vinken, P.J., G.W. Bruyn (eds.)
Handbook of clinical neurology, Vol. 15. North-Holland
Publishing Comp., Amsterdam, pp. 705-738

Meyer-Wahl, L. (1980): Folsäurenmangel als Mitursache für
Kleinhirnatrophien bei antiepileptischer Langzeitmedikation.
Nervenarzt 51, 619-622

Millichap, J.G. (1969): Systemic electrolyte and neuro-
endocrine mechanisms. In: Jasper, H.H., A.A. Ward,
A. Pope (eds.) *Basic mechanisms of the epilepsies*. Little
Brown and Co., Boston, pp. 709-726

Mock, D.M., A.A. de Lorimer, W.M. Liebmann, L. Sweetman,
H. Baker (1981): Biotin deficiency: an Unusual complication
of parenteral alimentation. *N. Engl. J. Med.* 304, 820-823

Mortensen, P.B., S. Klvraa, E. Christensen (1980):

Inhibition of the glycine cleavage system: hyperglycinemia and hyperglycinuria caused by valproic acid.

Epilepsia 21, 563-569

Munnich, A., A. Fischer, J.M. Saudubray, C. Griscelli,

F.X. Coude, H. Ogier, C. Charpentier, J. Frezal (1981 b):

Biotin-responsive immunoregulatory dysfunction in multiple carboxylase deficiency. J. Inher. Metab. Dis. 4, 113-114

Munnich, A., J.M. Saudubray, H. Ogier, F.X. Coude,

C. Marsac, F. Roccichioli, J.C. Labarthe, C. Cazenave,

J. Laugier, C. Charpentier, J. Frezal (1981 a):

Déficit multiple des carboxylases. Une maladie métabolique vitamino-dépendante curable par la biotine. Arch. Fr.

Pediatr. 38, 83-90

Munoz-Garcia, D., T. del Ser, F. Bermejo, A. Portera

(1982): Truncal ataxia in chronic anticonvulsant

treatment. Association with drug-induced folate deficiency.

J. neurol. Sci. 55, 305-311

Narisawa, K., N. Arai, Y. Igarashi, T. Satoh, K. Tada,

Y. Hirooka (1982): Clinical and biochemical findings on

a child with multiple biotin-responsive carboxylase

deficiencies. J. Inher. Metab. Dis. 5, 67-68

Nishimura, Y., K. Tada, T. Arakawa (1974): Coexistence

of defective activity in glycinecleavage reaction and

propionyl-CoA carboxylase in the liver of a hyperglycinemic

child. Tohoku J. exp. Med. 113, 267-271

Noll, F. (1974): L-Lactat. Bestimmung mit LDH, GPT und NAD.
In: Bergmeyer, H.U. (Hrsgb.) Methoden der enzymatischen
Analyse. 3. Aufl. Band 2, Verlag Chemie, Weinheim,
pp 1521-1526

Offermann, G., V. Pinto, R. Kruse (1979): Antiepileptic
drugs and vitamin D supplementation. *Epilepsia* 20, 3-15

Ogunmekan, A.O. (1979): Predicting serum vitamin E
concentrations from the age of normal and anticonvulsant
drug-treated epileptic children using regression equations.
Epilepsia 20, 295-301

Patel, M.S. (1974): The relative significance of CO₂-
fixing enzymes in the metabolism of rat brain.
J. Neurochem. 22, 717-724

Patel, M.S., S.M. Tilghman (1973): Regulation of pyruvate
metabolism via pyruvate carboxylase in rat brain mitochondria.
Biochem. J. 132, 185-192

Patsalos, P.N., P.T. Lascelles (1981): Changes in regional
brain levels of amino acid putative neurotransmitters
after prolonged treatment with the anticonvulsant drugs
diphenylhydantoin, phenobarbitone, sodium valproate,
ethosuximide, and sulthiame in the rat. *J. Neurochem.*
36, 688-695

Paulsen, E.P., Y.E. Hsia (1974): Asymptomatic propionic
acidemia: variability of clinical expression in a mennonite
kindred. *Am J. hum. Genet.* 26, 66A

Perry, T.L., N. Urquhart, J. Mac Lean, M.A. Evans, S. Hansen, A.G.F. Davidson, D.A. Applegarth, P.J. MacLeod, J.E. Lock, (1975): Nonketotic hyperglycinemia. *New Engl. J. Med.* 292, 1269-1273

Petrides, P.E. (1979): Aminosäuren. In: Löffler, G., P.E. Petrides, L. Weiss, H.A. Harper (eds.) *Physiologische Chemie*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, pp. 407-468

Pitas, R.E., G.J. Nelson, R.M. Jaffe, R.W. Mahley (1978): ▲ 15,18 Tetracosadienoic acid content of 5 sphingolipids from platelets and erythrocytes of animal fat diets high in saturated and polyunsaturated fats. *Lipids* 13, 551-556

Przyrembel, H., H.J. Bremer, M. Duran, L. Bruinvis, D. Ketting, S.K. Wadman, R. Baumgartner, U. Irle, C. Bachmann (1979): Propionyl-CoA carboxylase deficiency with overflow of metabolites of isoleucine catabolism at all levels. *Eur. J. Pediat.* 130, 1-14

Reinken, L., L. Hohenauer, E.E. Ziegler (1972): Activity of red cell glutamic oxalacetic transaminase in epileptic children under antiepileptic treatment. *Clin. chim. Acta* 36, 270

Reynolds, E.H. (1968): Mental effects of anticonvulsants, and folic acid metabolism. *Brain* 91, 197-214

Reynolds, E.H. (1972): Diphenylhydantion: Hematologic aspects of toxicity. In: Woodbury, D.M., J.K. Penry, R.P. Schmidt (eds.) Antiepileptic Drugs. Raven Press, New York, pp 247-262

Reynolds, E.H. (1975): Chronic antiepileptic toxicity: a review. *Epilepsia* 16, 319-352

Reynolds, E.H. (1976): Folate and epilepsy. In: Bradford, H.F., C.D. Marsden (eds.) Biochemistry and neurology. Academic Press, London, New York, San Francisco, pp 247-252

Reynolds, E.H., I. Chanarin, G. Milner, D.M. Matthews (1966): Anticonvulsant therapy, folic acid and vitamin B12 metabolism and mental symptoms *Epilepsia* 7, 261-270

Roberts, E. (1980): Epilepsy and antiepileptic drugs : a speculative synthesis. In: Glaser, G.H., J.K. Penry, D.M. Woodbury (eds.) Antiepileptic drugs: mechanisms of action. Raven Press, Now York, pp 667-713

Robinson, B.H., G.D. Gall, R. Cutz (1977): Deficient activity of hepatic pyruvate dehydrogenase and pyruvate carboxylase in Reye's syndrome. *Pediat. Res.* 11, 279-281

Robinson, B.H., J. Taylor, E. Cutz, G. Gall (1978): Reye's syndrome: preservation of mitochondrial enzymes in brain and muscle compared with liver. *Pediat. Res.* 12, 1045-1047

Roth, K., R. Cohn, J. Yandrasitz, G. Preti, P. Dodd, S. Segal (1976): Beta-methylcrotonic aciduria associated with lactic acidosis. *J. Pediat.* 88, 229-235

Roth, K.S., W. Yang, J.W. Foreman, R. Rothman, S. Segal (1980): Holocarboxylase synthetase deficiency: a biotin-responsive organic acidemia. *J. Pediat.* 96, 845-849

Sander, J.E., N. Malamud, M.J. Cowan, S. Packmann, A.J. Amman, D.W. Wera (1980): Intermittent ataxia and immunodeficiency with multiple carboxylase deficiencies: a biotin-responsive disorder. *Ann.Neurol.* 8, 544-547

Sander, J.E., S. Packmann, J.J. Townsend (1982): Brain pyruvate carboxylase and the pathophysiology of biotin-dependent diseases. *Neurology (Ny)* 32, 878-880

Sanz, S., R. Laplana, P. Sanjurjo, A. Vallo, J.R. Soriano (1978): A propósito de un caso de hyperglicinemia cetósica (probable acidemia propiónica). *An. Esp. Pediat.* 11, 73-80

Saudubray, J.M., C. Marsac, C. Charpentier, L. Cathelineau, M. Besson Leaud, J.P. Leroux (1976): Neonatal congenital lactic acidosis with pyruvate carboxylase deficiency in two siblings. *Acta Paediat. Scand.* 65, 717-724

Saunders, M., L. Sweetman, B. Robinson, K. Roth, R. Cohn, A.R. Gravel (1979): Biotin-responsive organicaciduria. Multiple carboxylase defects and complementation studies with propionicacidemia in cultured fibroblasts. *J. clin. Invest.* 64, 1695-1702

Schmid, R.D. (1977): Propionic acid and dipropylacetic acid in the urine of patients treated with dipropylacetic acid. Clin. chim. Acta 74, 39-42

Schmidt, D. (1981): Behandlung der Epilepsien.
Thieme Verlag, Stuttgart, New York

Schmidt, D. (1980): Neurotransmitter und Epilepsien.
Klinische Gesichtspunkte zur Rolle der biogenen Amine, der γ -Aminobuttersäure und Taurin für die Anfallsregulation von Patienten mit Epilepsie. Nervenarzt 51, 582-590

Scott, D. (1958): Clinical biotin deficiency ("egg white injury"). Report of a case with some remarks on serum cholesterol. Acta Med. Scand. 162, 69-70

Selhorst, J.B., B. Kaufmann, S.J. Horwitz (1972):
Diphenylhydantion-induced cerebral degeneration.
Arch. Neurol. 27, 453-455

Simler, S., L. Ciesielski, M. Maitre, H. Randrianarisoa,
P. Mandel (1973): Effect of sodium n-dipropylacetate on audiogenic seizures and brain γ -aminobutyric acid level.
Biochem. Pharmacol. 22, 1701-1708

Smith, D.B., G.F. Carl (1981): Anticonvulsant-folate interactions.
In: Dam, M., L. Gram, J.K. Penry (eds.) Advances in epileptology:
XII th Epilepsy International Symposium. Raven Press,
New York, pp. 641-651

- Shafai, T., L. Sweetman, W. Weyler, S.I. Goodman, P.V. Fenessey, W.L. Nyhan (1978): Propionic acidemia with severe hyperammonemia and defective glycine metabolism. J. Pediat. 92, 84-86
- Stamp, T.C.B., J.M. Round, D.J.F. Rowe, J.G. Haddad (1972): Plasma levels and therapeutic effect of 25-hydroxycholecalciferol in epileptic patients taking anticonvulsant drugs. Brit. med. J. 4, 9-12
- Stokke, O., L. Eldjarn, E. Jellum, H. Pande, P.E. Waaler (1972): Beta-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: a new metabolic error in leucine degradation. Pediatrics, Springfield 49, 726-735
- Straughan, D.W. (1976): Amino acid transmitters: Pharmacological and electrophysiological aspects. In: Bradford, H.F., C.D. Marsden (eds.) Biochemistry and neurology. Academic Press, London, New York, San Francisco, pp 213-231
- Sweetman, L. (1981): Two forms of biotin-responsive multiple carboxylase deficiency. J. Inher. Metab. Dis. 4, 53-54
- Sweetman, L., S.P. Bates, D. Hull, W.L. Nyhan (1977): Propionyl-CoA carboxylase deficiency in a patient with biotin-responsive 3-methylcrotonylglycinuria. Pediat. Res. 11, 1144-1147

Sweetman, L., W.L. Nyhan, J. Cravens, Y. Zomer, D.C. Plunket (1979): Propionic acidaemia presenting with pancytopenia in infancy. *J. Inher. Metab. Dis.* 2, 65-69

Sweetman, L., W.L. Nyhan, N.A. Sakati, A. Ohlsson, M.S. Mange, R.B. Boychuk, R. Kaye (1982): Organic aciduria in neonatal multiple carboxylase deficiency. *J. Inher. Metab. Dis.* 5, 49-53

Sweetman, L., L. Suhr, H. Baker, R.M. Peterson, W.L. Nyhan (1981): Clinical and metabolic abnormalities in a boy with dietary deficiency of biotin. *Pediatrics* 68, 553-558

Sweetman, L., L. Suhr, W.L. Nyhan (1979): Deficiencies of propionyl-CoA and 3-methylcrotonyl-CoA carboxylases in a patient with a dietary deficiency of biotin. *Clin. Res.* 27, 118 A

Sweetman, L., W. Weyler, W.L. Nyhan, C. de Céspedes, A.R. Loria, Y. Estrada (1978): Abnormal metabolites of isoleucine in a patient with propionyl-CoA carboxylase deficiency. *Biomed. Mass Spectrom.* 5, 198-207

Sydenstricker, V.P., S.A. Singal, A.P. Briggs, N.M. de Vaughn, H. Isbell (1942): Observations on the "egg with injury" in man. *JAMA* 118, 1199-1200

Tada, K., K. Sugita, K. Fujitani, T. Uesakai, G. Takada, K. Omura (1973): Hyperalaninemia with pyruvicemia in a patient suggestive of Leigh's encephalomyelopathy. *Tohoku J. exp. Med.* 109, 13-18

Tada, K., G. Takada, K. Omura, Y. Itokawa (1978):

Congenital lactic acidosis due to pyruvate carboxylase deficiency: absence of an inhibitor of TPP-ATP phosphoryl transferase. Eur. J. Pediat. 127, 141-147

Tang, T.T., T.A. Good, S.D. Dyken, S.R. McCreadie,

S.T. Sy, H.A. Lardy, F.B. Rudolph (1972):

Pathogenesis of Leigh's encephalomyelopathy. J. Pediat. 81, 189-190

Terheggen, H.G., P. Walter, A. Lowenthal (1977):

Kongenitale Lactacidose bei Mangel an Pyruvatcarboxylase. Klin. Wschr. 55, 86

Thoene, J., H. Baker, M. Yoshino, L. Sweetmann (1981):

Biotin-responsive carboxylase deficiency associated with subnormal plasma and urinary biotin. N. Engl. J. Med. 304, 817-820

Turner (1981): The neurochemistry of folate: an overview.

In: Dam, M., L. Gram, J.K. Penry (eds.) Advances in epileptology: XII th Epilepsy International Symposium. Raven Press, New York, pp 627-633

Van Biervliet, J.P.G.M., L. Bruinvis, C. Van der Heiden,

D. Ketting, S.K. Wadman, J.L. Willemse, L.A.H. Monnens

(1977): Report of a patient with severe, chronic lactic acidemia and pyruvate carboxylase deficiency. Devl. Med. Child Neur. 19. 392-401

Wadlington, W.B., A. Kolroy, T. Ando, L. Sweetman, W.L. Nyhan (1975): Hyperglycemia and propionyl CoA carboxylase deficiency and episodic severe illness without consistent ketosis. J. Pediat. 86, 707-712

Weitz, R., P. Merlob, J. Amir, S.H. Reisner (1981): A possible role for aspartic acid in neonatal seizures. Arch. Neurol. 38, 258-259

Williams R.H. (1943): Clinical biotin deficiency. N.Engl. J. Med. 228, 247-252

Wolf, B. (1978): Dipropylacetate and propionyl CoA carboxylase. Lancet ii, 369

Wolf, B., Y.E. Hsia (1978): Biotin responsiveness in propionicacidæmia. Lancet ii, 901

Wolf, B., Y.E. Hsia, L. Sweetman, G. Feldman, R.B. Boychuk, R.D. Bart, D.H. Crowell, R.M. Di Mauro, W.L. Nyhan (1981 a): Multiple carboxylase deficiency: clinical and biochemical improvement following neonatal biotin treatment. Pediatrics 68, 113-118

Wolf, B., Y.E. Hsia, K. Tanaka, L.E. Rosenberg (1978): Correlation between serum propionate and blood ammonia concentrations in propionic acidemia. J. Pediat. 93, 471-473

Wolf, B., E.P. Paulsen, F.E. Dreifuss (1981 b): Valproate in the treatment of seizures associated with propionic acidemia. *Pediatrics* 67, 162-163

Woodbury, D.M. (1978): Metabolites and the mechanisms of antiepileptic drugs. In: Meinardi, H., A.J. Rowan (eds.) *Advances in epileptology 1977*. Swets and Zeitlinger B.V., Amsterdam, Lisse, pp 134-150

Woodbury, D.M. (1980a): Convulsants. Convulsant drugs: mechanisms of action. In: Glaser, G.H., J.K. Penry, D.M. Woodbury (eds.) *Antiepileptic drugs: mechanisms of action*. Raven Press, New York, pp. 249-303

Woodbury, D.M. (1980b): Carbonic anhydrase inhibitors. In: Glaser, G.H., J.K. Penry, D.M. Woodbury (eds.) *Antiepileptic drugs: mechanisms of action*. Raven, New York, pp 617-633

Woodbury, D.M. (1982): Phenytoin. Mechanisms of action. In: Woodbury, D.M., J.K. Penry, C.E. Pippenger (eds.) *Antiepileptic drugs*. Raven Press, New York, pp 269-281

Woodbury, D.M., R. Karler (1960): The role of carbon dioxide in the nervous system. *Anesthesiology* 21, 686-703

Woodbury, D.M., L.T. Rollins, M.D. Gardner, W.L. Hirschi, J.R. Hogan, M.L. Rallison, G.S. Tanner, D.A. Brodie (1958): Effects of carbon dioxide on brain excitability and electrolytes. *Am. J. Physiol.* 192, 79-90

Yoshida, T., K. Tada, T. Konno, T. Arakawa (1969):
Hyperalaninemia with pyruvicemia due to pyruvate
carboxylase deficiency of the liver. *Tohoku J. exp. Med.*
99, 121-128

9. Danksagungen

Für wertvolle Diskussionen und viele sachkundige Hinweise danke ich Herrn Dr. J.P. Bonjour, Abteilung Vitaminforschung der Fa. Hoffmann-LaRoche, Basel, wo die Biotin-Analysen durchgeführt wurden. Herrn Prof. Dr. W. Kochen, Universitäts-Kinderklinik Heidelberg, sei für die Messungen der organischen Säuren im Urin und seine konstruktive Kritik gedankt. Ganz besonders möchte ich Herrn Dr. P. Berlit, Neurologische Univ.-Klinik Heidelberg, für die tatkräftige Mithilfe bei der Untersuchung der Patienten danken. Herrn Prof. Dr. W. Christian sei für die Möglichkeit gedankt, die Studie am Kollektiv der Heidelberger Anfallambulanz durchführen zu können. Für entscheidende Unterstützung bei der Planung, stete großzügige Förderung und Interesse am Fortgang der Studie danke ich Herrn Prof. Dr. H. Gänshirt herzlich.

Die Untersuchungen wurden teilweise aus Mitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Kr 659/1) unterstützt.

Die Arbeit deckt Zusammenhänge zwischen der Einnahme von Antiepileptika und dem Biotin-Status beim Menschen auf.

Die biochemische Wirksamkeit der hierbei gefundenen hochgradigen Biotin-Erniedrigung unter Langzeiteinnahme von Antikonvulsiva wird durch den Nachweis einer vermehrten Ausscheidung von Säuren im Urin belegt, die bei Mangel an biotin-abhängigen Carboxylasen auftreten.

Theorien zur möglichen Funktion der Biotin-Erniedrigung im Rahmen des Wirkmechanismus von Antiepileptika werden entwickelt.

ISSN 0174-6057
ISBN 3-8107-2186-7