



## Das ist Kreatin

Kreatin wird in der **Leber** und den **Nieren** gebildet. Es findet sich auch in manchen Nahrungsmitteln wie Fisch, Fleisch und Milchprodukten. Kreatin liefert die notwendige Energie für alle Körperzellen und es ist essentiell für die Gehirnentwicklung.

## Unsere Körper benötigen Kreatin

Produktion und Transport von Kreatin sind essentiell für den Körper. Zwei Enzyme werden zur Kreatinherstellung benötigt: AGAT (L-Arginine: Glycin Amidinotransferase) und GAMT (Guanidinoacetat Methyltransferase).



## Es wird ein Transporter benötigt

CrT Transporter bringen Kreatin in die Zellen des Körpers. Ohne diesen Transporter kann Kreatin weder ins Gehirn noch in die Muskeln transportiert werden.



## Die Diagnose

Eine richtige Diagnose und die frühzeitige Intervention sind unbedingt notwendig, um Behandlungen einzuleiten, die zu einer Erhöhung der Lebensqualität und Lebenszeit von CCDS-Patienten beitragen.

### STOFFWECHSEL-SCREENING

- Testung von Urin und Plasma ist für ein Screening aller 3 Erkrankungen notwendig.
- Die Konzentrationen von Kreatin (CR), Guanidinoacetat (GAA), und Kreatinin (CM) werden gemessen.
- Gensequenzierung sollte in Betracht gezogen werden, wenn es einen Verdacht auf CTD bei Frauen mit normalen Stoffwechselscreening gibt.

### PROTON-MAGNETISCHE RESONANZ SPECTROSKOPIE (1H-MRS) DES GEHIRNS

- Kann zur selben Zeit durchgeführt werden wie das MRI des Gehirns - Nützlich, um das Kreatinlevel im Gehirn festzustellen.
- Reduzierte oder abwesende Kreatinspitzen im Gehirn sind Kennzeichen für alle 3 Erkrankungen. Der Kreatinlevel ist niedrig bei in Bezug auf CTD heterozygoten Frauen, kann sich aber mit nicht betroffenen Individuen überschneiden.
- Ein MRI des Gehirns kann unspezifische Ergebnisse wie verzögerte Myelinisierung, Hyperintensität des globalen Pallidus und zerebrale Atropie zeigen.

### GENSEQUENZIERUNG

Sequenzierung der Gene GATM, GAMT und SLC6A8

### ENZYMTESTS

Kulturen von Hautfibroblasten sind normalerweise zur Diagnose nicht erforderlich, können aber hilfreich sein, wenn die Resultate von Stoffwechsel- und Gensequenzierung unklar sind. Dieses beinhaltet die Messung von AGAT und GAMT Aktivität und Kreatinaufnahmestudien bei CTD.

### TESTUNG IM LABOR

Informationen zu CCDS Testung gibt es bei:

**Association for Creatine Deficiencies:** [creatineinfo.org/screening/](http://creatineinfo.org/screening/)

**ScreenCreatine:** [screencreatine.org/labs/](http://screencreatine.org/labs/)

**Genetic Testing Registry (GTR):** [www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/)

### Stoffwechsel-Screening Ergebnisse:

#### AGAT

##### Plasma

GAA: Niedrig  
Kreatin: Niedrig/Normal

##### Urin<sup>a</sup>

GAA: Niedrig  
Kreatin: Niedrig/Normal

#### GAMT

##### Plasma

GAA: Erhöht  
Kreatin: Niedrig

##### Urin<sup>a</sup>

GAA: Erhöht  
Kreatin: Niedrig/Normal

#### CTD

##### Plasma

GAA: Normal  
Kreatin: Normal<sup>b</sup>

##### Urin<sup>a</sup>

GAA: Normal  
Kreatin: erhöht bei Männern, kann bei Frauen<sup>c</sup> normal sein

<sup>a</sup>Urin-Metabolite werden in Bezug auf Kreatinin gemessen.

<sup>b</sup>Urin wird benötigt, um einen Kreatin-Transporter-Mangel (CTD) bei Männern zu diagnostizieren, CTD wird bei Männern vermisst, wenn nur Plasma gescreent wird.

<sup>c</sup>Urinkreatin kann bei Frauen, die für CTD heterozygot sind, normal sein. Die Sequenzierung des SLC6A8-Gens ist für die Beurteilung von Frauen für CTD erforderlich.

# Ein Leitfaden zum Verständnis von

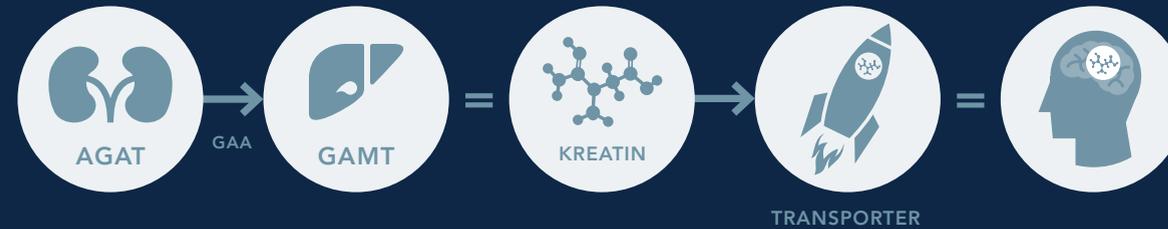
# CCDS

## Zerebralen Kreatinmangelsyndromen



**ZELEBRALE KREATINMANGELSYNDROME (CCDS)** sind seltene, angeborene Störungen des Kreatinstoffwechsels, bei dem entweder die Produktion im Körper oder der Transport des Kreatins nicht funktionieren.

## NORMALE KREATINPRODUKTION



### AGAT DEFEKT

**Arginin Glycin Aminotransferase Defekt** ist eine Beeinträchtigung des 1. Enzyms, das notwendig zur Kreatinproduktion ist. Eine kombinierte Glycin- und Argininhaltige Diät führt nicht zu einer Bildung von Guanidinoacetat (GAA). Es wird kein Kreatin produziert.

MUTIERTES GEN: GATM

VERERBUNG: Autosomal rezessiv (Zwei Kopien eines abnormalen Gens sind präsent. Typischerweise eins von jedem Elternteil.)



### GAMT DEFEKT

**Guanidinoacetat Methyltransferase Defekt** ist eine Beeinträchtigung auf dem 2. Enzym, das zur Verstoffwechslung von Guanidinoacetat in Kreatin notwendig ist, resultierend in einer Anreicherung von ungenutzter Guanidinoacetat (GAA). Es wird kein Kreatin produziert.

MUTIERTES GEN: GAMT

VERERBUNG: Autosomal rezessiv (Zwei Kopien eines abnormalen Gens sind präsent. Typischerweise eins von jedem Elternteil.)



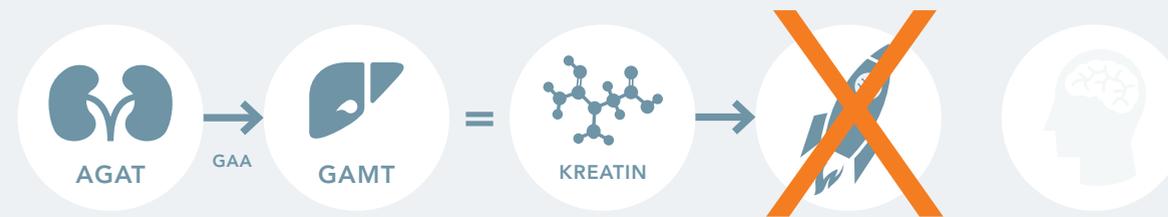
### CTD

**Kreatintransporterdefekt (Creatine Transport Deficiency)** ist eine Mutation des Kreatintransportergens. Dadurch entsteht eine Blockade beim Transport des Kreatins ins Gehirn. Kein Kreatin wird verwendet.

MUTIERTES GEN: SLC6A8

VERERBUNG: X-chromosomal (Mutiertes Gen ist auf dem X-Chromosom. Typischerweise wird es von der Mutter vererbt oder durch nicht vererbte Spontanmutation bei erstem Auftreten in der Familie.)

WEIBLICHE CTD PATIENTEN: Ca. die Hälfte der weiblichen Patienten mit einer mutierten Kopie des SLC6A8-Gens (heterozygot) haben intellektuelle Beeinträchtigungen, Lernschwierigkeiten oder Verhaltensauffälligkeiten. Die andere Hälfte sind lediglich Überträgerinnen.



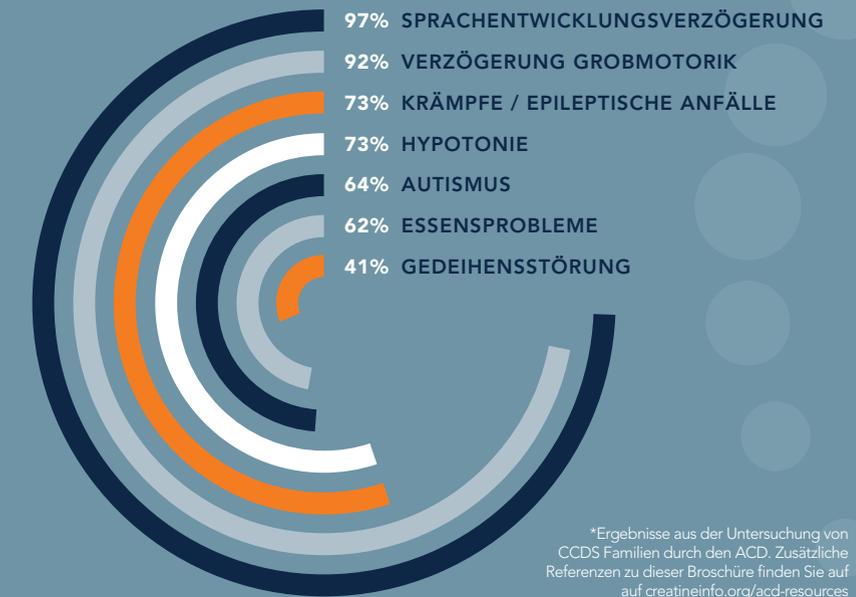
## FRÜHE DIAGNOSE

Es ist erstrebenswert, dass alle Individuen mit Globaler Entwicklungsverzögerung, Sprachentwicklungsverzögerung, Hypertonie, Autismus oder Epilepsie so früh auf CCDS getestet werden.

**Sprachentwicklungsverzögerung** kann teilweise sehr schwer ausfallen und ist bei allen betroffenen Kindern präsent. Manche Individuen entwickeln keine Sprache oder sprechen nur in einzelnen Wörtern.

**Geistige Behinderung** mit unterschiedlichem Schweregrad ist typisch bei allen älteren Kindern und Erwachsenen.

## KLINISCHE SYMPTOME VON CCDS



## BEHANDLUNG:

Die Behandlung mit oralen Nahrungsergänzungsmitteln ist bei frühem Behandlungsbeginn bei AGAT und GAMT wirksam. Aktuell gibt es keine Beweise für die Wirksamkeit bei CTD.

- Durch die orale Gabe von Kreatinmonohydrat werden die Kreatinlevel in Gehirn und anderem Gewebe von AGAT- und GAMT-Patienten aufgefüllt.
- Eine Arginin-/Proteinarme Diät, L-ornithin-Supplementation und Natrium Benzoat werden genutzt, um toxische Werte von Guanidinoacetat bei Patienten mit GAMT zu reduzieren.
- Es mag vereinzelt klinischen Nutzen bei der Behandlung von CTD-Patienten mit Kreatin Monohydrat, L-Arginin und Glycin geben. Zusätzliche Behandlungsmöglichkeiten werden momentan erforscht.