

## Effects of sodium lactate infusion in two teenagers with Glucose Transporter 1 Deficiency Syndrome

Loes A van Gemert<sup>1,2</sup> MD, Nens van Alfen<sup>3</sup> MD, PhD, Lizzy van Gaal<sup>3</sup>, Saskia Wortmann<sup>4,5</sup> MD, PhD, Michèl A. Willemsen<sup>1,2</sup> MD, PhD

<sup>1</sup>Department of Pediatric Neurology, Amalia Children's Hospital, Radboud University Medical Center, Geert Grooteplein Zuid 10, 6525 GA, Nijmegen, The Netherlands; <sup>2</sup>Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Montessorilaan 3, 6525 HR Nijmegen, The Netherlands;

<sup>3</sup>Department of Neurology and Clinical Neurophysiology, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud university Medical Center, Geert Grooteplein Zuid 10, 6525 GA, Nijmegen, The Netherlands;

<sup>4</sup>University Childrens Hospital, Paracelsus Medical University Salzburg, Müllner-Hauptstraße 48, 5020 Salzburg, Austria; <sup>5</sup>Department of Metabolic Diseases, Amalia Children's Hospital, Radboud university Medical Center, Geert Grooteplein Zuid 10, 6525 GA, Nijmegen, The Netherlands. Correspondence: [michel.willemsen@radboudumc.nl](mailto:michel.willemsen@radboudumc.nl).

**Objective:** Glucose is the principal fuel for the brain. In Glucose Transporter 1 Deficiency Syndrome (GLUT1DS) the transport of glucose across the blood-brainbarrier is limited. Most individuals with GLUT1DS present with developmental problems, epilepsy, and (paroxysmal) movement disorders, and respond favorably to the ketogenic diet. Similar to ketones, lactate can be an alternative energy source for the brain. The aim of this study is to investigate whether intravenous lactate infusion can therapeutically be applied in children with GLUT1DS.

**Methods:** We performed a proof of principle study with two subjects with GLUT1DS who were not on a ketogenic diet. After an overnight fast, sodium lactate (600 mmol/l) was infused during 120 minutes, under video-EEG recording and monitoring of or serum lactate, glucose, electrolytes and pH. Furthermore, the EEGs were compared with pre-/postprandial EEGs of both subjects, obtained shortly before the study.

**Results:** Fasting EEGs of both subjects showed frequent bilateral, frontocentral poly-spike-and-wave complexes. In one subject no more epileptic discharges were seen postprandially and after the start of lactate infusion. The EEG of the other subject did not change, neither postprandially nor after lactate infusion. Serum pH, lactate and sodium changed temporary during the study, as expected.

**Interpretation:** This study suggests that sodium lactate infusion is safe in individuals with GLUT1DS, and may have potential therapeutic effects. Additional cellular abnormalities, beyond neuronal energy failure, may contribute to the underlying disease mechanisms of GLUT1DS and explain why not all individuals respond to the supplementation of alternative energy sources like ketones or lactate.

## Effekt einer Natrium-Laktatinfusion bei zwei Teenagern mit Glut1-Defekt

Loes A van Gemert<sup>1,2</sup> MD, Nens van Alfen<sup>3</sup> MD, PhD, Lizzy van Gaal<sup>3</sup>, Saskia Wortmann<sup>4,5</sup> MD, PhD, Michèl A. Willemsen<sup>1,2</sup> MD, PhD

<sup>1</sup>Department of Pediatric Neurology, Amalia Children's Hospital, Radboud University Medical Center, Geert Grooteplein Zuid 10, 6525 GA, Nijmegen, Niederlande; <sup>2</sup>Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Montessorilaan 3, 6525 HR Nijmegen, Niederlande; <sup>3</sup>Department of Neurology and Clinical Neurophysiology, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud University Medical Center, Geert Grooteplein Zuid 10, 6525 GA, Nijmegen, Niederlande; <sup>4</sup>Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Paracelsus Medizinische Universität Salzburg, Müllner-Hauptstraße 48, 5020 Salzburg, Österreich; <sup>5</sup>Department of Metabolic Diseases, Amalia Children's Hospital, Radboud University Medical Center, Geert Grooteplein Zuid 10, 6525 GA, Nijmegen, Niederlande. Korrespondenz: [michel.willemsen@radboudumc.nl](mailto:michel.willemsen@radboudumc.nl).

**Ziel:** Glukose ist der Hauptenergielieferant für das Gehirn. Beim Glut1-Defekt (GLUT1DS) ist der Transport von Glukose durch die Blut-Hirn-Schranke eingeschränkt. Bei den meisten Menschen mit Glut1DS treten Entwicklungsprobleme, Epilepsie und (paroxysmale) Bewegungsstörungen auf und die ketogene Diät führt zu einer Verbesserung. Ähnlich wie Ketone können auch Laktate eine alternative Energiequelle für das Gehirn darstellen. Das Ziel dieser Studie ist, zu untersuchen, ob eine intravenöse Laktatinfusion bei Kindern mit Glut1DS als Therapie angewendet werden kann.

**Methoden:** Wir führten eine "Proof-of-Principle"-Studie mit zwei Kindern mit Glut1DS durch, die nicht auf ketogener Diät waren. Nach einer Nacht Fasten wurde über 120 Minuten eine Infusion von Natriumlaktat (600 mmol/l) verabreicht. Dabei wurden ein Video-EEG aufgezeichnet und die Blutwerte für Laktat, Glukose, Elektrolyte und pH-Wert überwacht. Außerdem wurden das Video-EEG mit EEGs beider Teilnehmer aufgezeichnet vor/nach dem Essen kurz vor der Studie, verglichen.

**Ergebnisse:** Die Nüchtern-EEGs beider Teilnehmer zeigten häufige bilaterale, frontozentrale Poly-Spike-und-Wave-Komplexe. Bei einem Teilnehmer waren nach dem Essen und nach dem Beginn der Laktatinfusion keine weiteren epileptischen Entladungen mehr sichtbar. Das EEG des anderen Teilnehmers blieb sowohl nach der Nahrungsaufnahme als auch nach der Laktatinfusion unverändert. pH-Wert, Laktat und Natrium veränderten sich während der Studie vorübergehend wie erwartet.

**Interpretation:** Diese Studie legt nahe, dass Natriumlaktatinfusionen bei Patienten mit Glut1DS unbedenklich sind und potenziell therapeutisch wirksam sein könnten. Neben den Energieausfällen in den Nervenzellen könnten zusätzliche Zellanomalien zu den Krankheitsmechanismen des Glut1DS beitragen. Dies könnte erklären, warum nicht alle Patienten auf die Bereitstellung von alternativen Energiequellen wie Ketonen oder Laktat ansprechen.

## **Effetti dell'infusione di sodio lattato in due adolescenti con sindrome da deficit del trasportatore di glucosio 1**

Loes A van Gemert<sup>1,2</sup> MD, Nens van Alfen<sup>3</sup> MD, PhD, Lizzy van Gaal<sup>3</sup>, Saskia Wortmann<sup>4,5</sup> MD, PhD, Michèl A. Willemsen<sup>1,2</sup> MD, PhD

<sup>1</sup>Dipartimento di Neurologia Pediatrica, Amalia Children's Hospital, Radboud University Medical Center, Geert Grooteplein Zuid 10, 6525 GA, Nijmegen, Paesi Bassi;<sup>2</sup> Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Montessorilaan 3, 6525 HR Nijmegen, Paesi Bassi; <sup>3</sup>Dipartimento di Neurologia e Neurofisiologia Clinica, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud university Medical Center, Geert Grooteplein Zuid 10, 6525 GA, Nijmegen, Paesi Bassi; <sup>4</sup>University Childrens Hospital, Paracelsus Medical University Salzburg, Müllner-Hauptstraße 48, 5020 Salzburg, Austria;<sup>5</sup> Department of Metabolic Diseases, Amalia Children's Hospital, Radboud university Medical Center, Geert Grooteplein Zuid 10, 6525 GA, Nijmegen, The Netherlands. Corrispondenza: [michel.willemsen@radboudumc.nl](mailto:michel.willemsen@radboudumc.nl).

**Obiettivo:** Il glucosio è il principale carburante del cervello. Nella sindrome da deficit del trasportatore di glucosio 1 (GLUT1DS) il trasporto di glucosio attraverso la barriera emato-encefalica è limitato. La maggior parte degli individui con GLUT1DS presenta problemi di sviluppo, epilessia e disturbi del movimento (parossistici) e risponde positivamente alla dieta chetogenica. Come i chetoni, il lattato può essere una fonte di energia alternativa per il cervello. Lo scopo di questo studio è quello di verificare se l'infusione di lattato per via endovenosa possa essere applicata terapeutamente nei bambini con GLUT1DS.

**Metodi:** Abbiamo eseguito uno studio di principio su due soggetti con GLUT1DS che non seguivano una dieta chetogenica. Dopo un digiuno notturno, è stato infuso lattato di sodio (600 mmol/l) per 120 minuti, sotto registrazione video-EEG e monitoraggio del lattato sierico, del glucosio, degli elettroliti e del pH. Inoltre, gli EEG sono stati confrontati con gli EEG pre/postprandiali di entrambi i soggetti, ottenuti poco prima dello studio.

**Risultati:** Gli EEG a digiuno di entrambi i soggetti hanno mostrato frequenti complessi polispirali e ondulatori bilaterali e frontocentrali. In un soggetto non sono state osservate altre scariche epilettiche postprandiali e dopo l'inizio dell'infusione di lattato. L'EEG dell'altro soggetto non è cambiato, né postprandialmente né dopo l'infusione di lattato. Il pH sierico, il lattato e il sodio hanno subito variazioni temporanee durante lo studio, come previsto.

**Interpretazione:** Questo studio suggerisce che l'infusione di sodio lattato è sicura nei soggetti con GLUT1DS e può avere potenziali effetti terapeutici. Altre anomalie cellulari, oltre al deficit energetico neuronale, possono contribuire ai meccanismi patologici alla base del GLUT1DS e spiegare perché non tutti gli individui rispondono all'integrazione di fonti energetiche alternative come chetoni o lattato.