

DIFFERENTIALDIAGNOSTIK FRÜHKINDLICHER EPILEPSIEN

Bei frühkindlichen Epilepsien sind differentialdiagnostisch insbesondere die folgenden Epilepsieformen zu berücksichtigen:

Diagnostik über cerebrale Bildgebung

Epilepsien, die ätiologisch primär über eine **cerebrale Bildgebung** eingeordnet werden können. Hiermit werden z. B. **hypoxisch-ischämische Schädigungen** oder **strukturelle Hirnfehlbildungen** erkannt. Die bildgebenden Befunde eröffnen potentiell Möglichkeiten einer neurochirurgischen Intervention oder auch einer gezielten genetischen Diagnostik.

Diagnostik über Stoffwechselanalyse

Epilepsien, die primär über eine **Stoffwechseldiagnostik** erkannt werden. Hierzu gehören eine Vielzahl von Formen, darunter z. B. auch epileptische Enzephalopathien auf dem Boden einer mitochondrialen Funktionsstörung. **Besondere Berücksichtigung in der selektiven Stoffwechseldiagnostik sollten die seltenen Formen stoffwechselbedingter Epilepsien finden, die potentiell effektiv behandelbar sind.**

Hierzu gehören insbesondere:

- **Pyridoxin- (und Folsäure) abhängige Epilepsie**
 - diagnostischer Therapieversuch
 - biochemisch: A-AASA und Pipecolinsäure erhöht
 - molekulargenetisch: Mutationen im ALDH7A1-Gen
- **Pyridoxalphosphat-abhängige Epilepsie**
 - diagnostischer Therapieversuch
 - biochemisch: PNPO erniedrigt, evtl. Neurotransmitterveränderungen i.L., Vanillactat i.U.
 - molekulargenetisch: Mutationen im PNPO-Gen
- **Glukosetransporter-Defekt**
 - biochemisch: Quotient Liquorglukose /Blutglukose < 0,45
 - Ansprechen auf ketogene Diät
 - molekulargenetisch: Mutationen im SLC2A1-Gen
- **Kreatinsynthese-Defekt** (insb. Guanidinoazetat-Methyltransferase (GAMT)-Defizienz)
 - biochemisch: Guanidinoazetat i.U.
 - molekulargenetisch: Mutation im GAMT-Gen
- **Serinsynthese-Defekt** (insb. 3-Phosphoglyzerat-Dehydrogenase-Defizienz)
 - biochemisch: AS i.L oder Plasma: Serin erniedrigt
 - Enzymdiagnostik an Fibroblasten
 - molekulargenetisch: Mutationen im PHGDH-Gen

Diagnostik über Molekulargenetik

Um die **Auswahl molekulargenetischer Untersuchungen** bei Patienten mit einer frühkindlichen Epilepsie zu erleichtern, möchten wir Ihnen eine tabellarische Aufstellung einiger wichtiger Epilepsie-assoziiierter Gene anbieten, die sich an klinischen Kriterien – insbesondere dem Alter bei Anfallsmanifestation – orientiert (siehe tabellarische Übersicht auf der Rückseite).

Frühkindliche schwere Epilepsien, epileptische Enzephalopathien (Manifestation im ersten Lebensjahr)

Gen	Manifestation	Geschlecht	PMR	Familienanamnese	Leitsymptome/Syndrom
<i>SCN1A</i>	2–12 Monate	M/W	+/-	meist sporadisch	Dravet-Syndrom: wiederholte Anfälle, häufig fiebergebunden oder andere Provokationsfaktoren, häufig prolongiert. Semiotik bunt und im Verlauf variabel. Initial normale Entwicklung, später psychomotorische Verlangsamung, evtl. weitere neurolog. Defizite
<i>PCDH19</i>	6–36 Monate	W	+/-	sporadisch oder fast ausschließlich weibliche Betroffene!	DD zu Dravet bei Mädchen, evtl. autistisches oder aggressives Verhalten. Prognose insgesamt besser als bei <i>SCN1A</i> -Mutationen. Besonderer Erbgang! Stufendiagnostik bei v.a. Dravet-Syndrom: 1. <i>SCN1A</i> 2. bei Mädchen: <i>PCDH19</i>
<i>STXBP1</i>	≤ 4 Monate	M/W	++	meist sporadisch	Therapieresistente infantile Spasmen, tonische oder myoklonische Anfälle. Nur teilweise „suppression-burst“ im EEG, nur teilweise klinische Kriterien des Ohtahara-Syndroms erfüllt, häufig Evolution zum West-Syndrom. Immer mentale Retardierung/Verhaltensauffälligkeiten. Neurologische Defizite (Ataxie/evtl. Gehunfähigkeit)
<i>ARX</i>	1–12 Monate	M	++	sporadisch oder nur männliche Betroffene!	Therapieschwierige Epilepsie, psychomotorische Retardierung, evtl. Hypsarrhythmie im EEG, evtl. Dystonie
<i>CDKL5</i>	≤ 3 Monate	W(M)	++	meist sporadisch, meist weibliche Betroffene	Schwere Hypotonie als Säugling, sehr frühe, sehr häufige und therapieresistente Anfälle, unterschiedliche Anfallsformen, evtl. Hypsarrhythmie im EEG, evtl. atypisches Rett-Syndrom (Schlafstörungen, später Handstereotypien, neurologische Defizite)
<i>FOXP1</i>	unterschiedlich	W(M)	++	meist sporadisch	„Kongenitales Rett-Syndrom“: primäre psychomotorische Retardierung, kein Augenkontakt, Hypotonie und Irritabilität im Neugeborenenalter, im Verlauf Mikrozephalie
<i>SLC2A1</i> (GLUT1)	meist 1–4 Monate	M/W	+/-	meist sporadisch, evtl. autos. dom. Familienanamnese	Unterschiedliche Anfallsformen, evtl. den Anfällen um Monate vorausgehende Augenbewegungsstörungen und episodische Apnoen; evtl. neurologische Begleitsymptomatik insb. i.S. von dystonen Bewegungsstörungen
ARRAY-CGH	Genomweite Screening-Diagnostik bei epileptischer Enzephalopathie, Nachweis größerer genomischer Deletionen oder Duplikationen, die ursächlich für das Krankheitsbild sein können (z.B. Nachweis einer MECP2-Duplikation als Ursache einer schweren epileptischen Enzephalopathie bei Jungen)				

PMR = psychomotorische Retardierung; M = männlich; W = weiblich

Frühkindliche Epilepsien mit Syndromverdacht (Manifestation meist nach dem 1. Lebensjahr)

Gen	Manifestation	Geschlecht	PMR	Familienanamnese	Leitsymptome/Syndrom
<i>MECP2</i>	1–3 Jahre	W	+ /R	meist sporadisch	Rett-Syndrom, autonome Mitbeteiligung, z.B. Obstipation
<i>SLC9A6</i>	≤ 2 Jahre	M	+	X-chromosomal: sporadisch oder nur männliche Betroffene	Initial ähnlich Angelman-Syndrom, kein Spracherwerb, fröhliches Wesen, im Verlauf Entwicklungsrückschritte, Hypotonie, Ataxie, Skoliose, im Jugendalter marfanoider Habitus
Angelman-Syndrom (Methylierungstest/ <i>UBE3A</i>)	1–3 Jahre	M/W	+	meist sporadisch	Symptomatik des Angelman-Syndroms. Unterschiedliche Anfallsformen, generalisierte „spezifische“ (?) EEG-Veränderungen

PMR = psychomotorische Retardierung; R = Regression; M = männlich; W = weiblich

Weitere frühkindliche Epilepsiesyndrome (Manifestation im ersten Lebensjahr, meist positive Familienanamnese)

Gen	Syndrom	Manifestation	Geschlecht	PMR	Familienanamnese	Besonderheiten
<i>SCN1A</i> <i>SCN1B</i> (seltener) <i>GABRG2</i> (seltener)	GEFS+	> 6 Monate	M/W	–	oft positiv	Multiple Fieberkrämpfe (auch nach 6. Lebensjahr oder assoziierte afebrile Anfälle), normales interiktales EEG medikamentös gut kontrollierbar
<i>KCNQ2</i> <i>KCNQ3</i> (seltener) <i>SCN2A</i> (seltener)	Benigne familiäre Neugeborenenkrämpfe	< 1, evtl. – 12 Monate	M/W	–	oft positiv	Afebrile fokale Anfälle oft mit sekundärer Generalisierung, normales interiktales EEG, medikamentös gut kontrollierbar

PMR = psychomotorische Retardierung; R = Regression; M = männlich; W = weiblich