



Online teilnehmen

**3 Punkte sammeln auf
CME.SpringerMedizin.de**

Teilnahmemöglichkeiten

Die Teilnahme an diesem zertifizierten Kurs ist für 12 Monate auf CME.SpringerMedizin.de möglich. Den genauen Teilnahmeschluss erfahren Sie dort.

Teilnehmen können Sie:

- als Abonnent dieser Fachzeitschrift,
- als e.Med-Abonnent.

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist zertifiziert von der Ärztekammer Nordrhein gemäß Kategorie D und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Es werden 3 Punkte vergeben.

Anerkennung in Österreich

Gemäß Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die auf CME.SpringerMedizin.de erworbenen Fortbildungspunkte von der Österreichischen Ärztekammer 1:1 als fachspezifische Fortbildung angerechnet (§26(3) DFP Richtlinie).

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de



CME Zertifizierte Fortbildung

Johannes R. Lemke

Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

Diagnostik genetisch bedingter Epilepsien

Zusammenfassung

Je nach Anfallssemiologie und EEG-Befund werden Epilepsien klinisch zumeist in fokale bzw. generalisierte Formen unterteilt. Tritt bei einem Kind infolge einer Epilepsie zusätzlich eine Entwicklungsstörung auf, kann dies oft auf eine epileptische Enzephalopathie zurückgeführt werden. Das Mutationsspektrum genetischer Epilepsien ist ausgesprochen heterogen und kann am besten mithilfe der Hochdurchsatzsequenzierung erfasst werden. Insbesondere bei den Enzephalopathien besteht eine hohe Aufklärungsrate. Mittlerweile gibt es für diverse genetisch bedingte Epilepsieerkrankungen individualisierte Therapien, die auf den jeweiligen molekularen Pathomechanismus abzielen, und die Zahl solcher personalisierter Therapieoptionen steigt stetig.

Schlüsselwörter

Epilepsiegenetik · Fokale Epilepsie · Generalisierte Epilepsie · Epileptische Enzephalopathie · Präzisionsmedizin

Genetische Ursachen finden sich vor allem bei Epilepsien des frühen Kindesalters

Genetisch zeigen EE und DEE eine ausgeprägte Überlappung

Lernziele

Nach der Lektüre dieses Beitrags

- **kennen Sie die grobe phänotypische Kategorisierung von Epilepsieerkrankungen.**
- **haben Sie einen Eindruck von den jeweiligen Inzidenzen und genetischen Hintergründen.**
- **kennen Sie die diagnostische Ausbeute verschiedener genetischer Untersuchungsmethoden bei Epilepsieerkrankungen.**
- **wissen Sie, für welche genetisch bedingten Epilepsieerkrankungen personalisierte Therapien oder zumindest Therapieansätze bestehen.**

Hintergrund

Mehr als 50 Mio. Menschen weltweit und somit ca. 1 % der Allgemeinbevölkerung entwickeln im Laufe des Lebens eine Epilepsie. Hierbei finden sich zwei **Altersgipfel**: das frühe Kindes- und das hohe Erwachsenenalter [1]. Damit einhergehend finden sich auch sehr unterschiedliche Ursachen, die zur Anfallsentstehung beim jeweiligen Individuum beitragen. Im hohen Erwachsenenalter stellen zerebrovaskuläre Ereignisse und Neoplasien die wichtigsten Auslöser von neu auftretenden epileptischen Anfällen dar, die folglich zumeist zu fokalen Epilepsien führen. Dagegen überwiegen im frühen Kindesalter die angeborenen – und somit genetischen – Ursachen, die neben (multi)fokalen insbesondere auch das Auftreten von generalisierten Epilepsien bewirken. Derartige primär-genetisch bedingte Epilepsien gehen zudem häufig mit weiteren neurologischen und/oder psychiatrischen Komorbiditäten einher.

Im Kindesalter grenzt man phänotypisch zudem die epileptischen Enzephalopathien („epileptic encephalopathies“, EE) ab, bei denen sich nach initial unauffälliger Entwicklung erst nach dem Auftreten erster epileptischer Anfälle eine **Entwicklungsstörung** manifestiert [2]. Es wird vermutet, dass die epileptische Aktivität selbst zur Verlangsamung der psychomotorischen Entwicklung beiträgt. Klinisch unterscheidet man hiervon jene Entwicklungsstörungen, bei denen sich epileptische Anfälle erst später im Verlauf manifestieren („developmental and epileptic encephalopathies“, DEE [2]). Genetisch erscheint die Unterscheidung von EE und DEE jedoch wenig hilfreich, da teils beträchtliche Überlappungen bestehen.

Aufgrund der ausgesprochen hohen **genetischen Heterogenität** von Epilepsien, einschließlich EE und DEE, war die ätiologische genetische Abklärung dieser Patienten lange Zeit sehr schwierig. Die Auswahl der zu verwendenden Antiepileptika beruhte und beruht noch immer größtenteils auf empirischen, teils individuellen Erfahrungen beim jeweiligen Phänotyp.

Diagnostics of genetic epilepsies

Abstract

Depending on the seizure semiology and electroencephalography (EEG) findings, epilepsies are usually clinically divided into focal or generalized forms. If a child also has a developmental delay following the manifestation of epilepsy, this can often be attributed to an epileptic encephalopathy. The mutational spectrum of genetic epilepsies is extremely heterogeneous and can best be captured by high-throughput sequencing. Particularly in encephalopathies, there is a high diagnostic yield. Currently, there are individualized treatment options for several types of genetic epilepsies targeting the respective molecular pathomechanism and the number of such personalized treatment options is steadily increasing.

Keywords

Epilepsy genetics · Focal epilepsy · Generalized epilepsy · Epileptic encephalopathy · Precision medicine

Tab. 1 Auswahl relevanter EIEE sowie zugehöriger Gene

OMIM-Entität	Gen	Anzahl pathogener bzw. wahrscheinlich pathogener Varianten in ClinVar (Stand 28.01.2019)
EIEE1	<i>ARX</i>	57
EIEE2	<i>CDKL5</i>	247
EIEE4	<i>STXBP1</i>	136
EIEE5	<i>SPTAN1</i>	20
EIEE6	<i>SCN1A</i>	734
EIEE7	<i>KCNQ2</i>	327
EIEE9	<i>PCDH19</i>	119
EIEE10	<i>PNKP</i>	39
EIEE11	<i>SCN2A</i>	187
EIEE13	<i>SCN8A</i>	106
EIEE14	<i>KCNT1</i>	36
EIEE16	<i>TBC1D24</i>	50
EIEE17	<i>GNAO1</i>	30
EIEE18	<i>SZT2</i>	21
EIEE19	<i>GABRA1</i>	28
EIEE20	<i>PIGA</i>	23
EIEE26	<i>KCNB1</i>	28
EIEE27	<i>GRIN2B</i>	68
EIEE28	<i>WWOX</i>	32
EIEE31	<i>DNM1</i>	28
EIEE33	<i>EEF1A2</i>	18
EIEE36	<i>ALG13</i>	4
EIEE42	<i>CACNA1A</i>	130
EIEE43	<i>GABRB3</i>	19
EIEE54	<i>HNRNPU</i>	37

EIEE, „early infantile epileptic encephalopathies“, OMIM Online Mendelian Inheritance in Man

Fett ausgezeichnet: signifikante Häufung von De-novo-Varianten

Nur einige EIEE sind relevant häufig und zeigen in ClinVar ≥ 20 verschiedene pathogene bzw. wahrscheinlich pathogene Varianten bzw. weisen eine signifikante Häufung von De-novo-Varianten bei Entwicklungsstörungen mit Epilepsie auf [5]. Phänotypisch gibt es zwischen sehr vielen Entitäten eine ausgeprägte Überlappung. Zudem können Mutationen in einigen dieser Gene zwar eine EIEE bedingen, jedoch stehen vorrangig andere Phänotypen im Vordergrund (wie etwa bei *ARX*, *PIGA*, *CACNA1A*). Bei wiederum anderen Genen ist die Zahl der ClinVar-Varianten zwar niedrig, aber die Assoziation zu EIEE ist dennoch hoch, da wenige sehr rekurrente Varianten eine Rolle spielen (wie etwa bei *ALG13*)

Genetische Architektur der Epilepsien

Schätzungsweise werden 70–80 % aller Epilepsien auf genetische Veränderungen zurückgeführt [3], wobei sowohl monogene als auch oligo- und polygene Faktoren eine Rolle spielen [4]. Vor allem den frühkindlichen Epilepsien, insbesondere den EE und DEE, liegen größtenteils **monogene Veränderungen** zugrunde, die beim betroffenen Individuum zumeist de novo auftreten [4, 5]. Autosomal-rezessive EE/DEE sind mit einem Anteil von lediglich ca. 6 % der genetisch aufgeklärten Fälle vergleichsweise selten [6]. Diese monogen bedingten Epilepsien können zusätzlich von **modifizierenden Faktoren** (exogen oder genetisch) beeinflusst werden, die bei einer familiären Variante unterschiedliche phänotypische Schweregrade der betroffenen Familienmitglieder bewirken können. So kann beispielsweise dieselbe *SCN2A*-Variante innerhalb *derselben* Familie einerseits zu benignen familiären Neugeborenanfällen und andererseits zu EE führen [7].

Verlässliche diagnostische genetische Untersuchungen sind bei Epilepsie derzeit nur für monogene Ursachen verfügbar [4].

Entwicklungsbedingte und/oder epileptische Enzephalopathien

Die EE und DEE umschreiben eine sehr heterogene Gruppe von schweren Epilepsieerkrankungen im Neugeborenen-, Säuglings- und Kindesalter. Diese gehen mit typischerweise therapieschwierigen epileptischen Anfällen, Entwicklungsstörung und geistiger Behinderung einher. Häufige Begleitsymptome sind Bewegungsstörungen, muskuläre Hypotonie sowie Autismus-Spektrum- und andere Verhaltensstörungen. Auch komplexe Hirnfehlbildungen können vorkommen. Ohtahara-Syndrom, Epilepsie mit migrierenden fokalen Anfällen („epilepsy of infancy with migrating focal seizures“, EIMFS), West-, Dravet-, Lennox-Gastaut- und Landau-Kleffner-Syndrom sind Beispiele für klassische EE-/DEE-Formen. Auffällig ist die starke **ätiologische Überlappung**. So kann ein Ohtahara-Syndrom im Laufe der Zeit in ein West-Syndrom und später weiter in ein Lennox-Gastaut-Syndrom übergehen. Die genaue Inzidenz dieses Erkrankungsspektrums ist unklar, Schätzungen reichen jedoch bis 40 % aller sich im Kindesalter manifestierenden Epilepsien. Das West-Syndrom, das sich durch die Trias aus epileptischen Spasmen, Hypsarrhythmie im EEG und Entwicklungsstörung charakterisiert, gehört mit einer Inzidenz von 1:2400 Kindern im ersten Lebensjahr zu den mit Abstand häufigsten EE-/DEE-Formen [8]. Für das Dravet-Syndrom mit seinen typischen prologierten febrilen Anfällen beträgt die Inzidenz bis zum 6. Lebensjahr 1:22.000 [9].

Den frühkindlichen Epilepsien liegen größtenteils monogene Veränderungen zugrunde

Die heterogene Gruppe der EE und DEE geht oft mit therapieschwierigen epileptischen Anfällen einher

Das West-Syndrom gehört zu den mit Abstand häufigsten EE-/DEE-Formen

Tab. 2 Auswahl von Genen, die mit größtenteils familiären fokalen Epilepsieerkrankungen assoziiert sind

Gen	Phänotyp
<i>CHRNA2, CHRNA4, CHRN2</i>	Autosomal-dominante nächtliche Frontallappenepilepsie
<i>DEPDC5</i>	Familiäre fokale Epilepsie mit variablen Foci
<i>GRIN2A</i>	Fokale Epilepsie mit Sprachentwicklungsstörung mit oder ohne geistige Behinderung
<i>GRIN2B</i>	Fokale Epilepsie mit geistiger Behinderung
<i>KCNT1</i>	Autosomal-dominante nächtliche Frontallappenepilepsie
<i>LGI1</i>	Autosomal-dominante Temporallappenepilepsie
<i>NPRL2, NPRL3</i>	Familiäre fokale Epilepsie mit variablen Foci
<i>PCDH19</i>	„Epilepsy restricted to females“
<i>SCN1A</i>	Suszeptibilität zu mesialer Temporallappenepilepsie mit Hippokampussklerose und Fieberkrämpfen

In OMIM werden zahlreiche EE/DEE-Entitäten aufgeführt. Eine Auswahl der häufigsten Formen [5] findet sich in **Tab. 1**.

Mutationen in Ionenkanälen zählen zu den häufigsten genetischen Ursachen von EE/DEE [10]. Weitere epilepsieauslösende Krankheitsmechanismen beruhen auf der Beeinträchtigung von Enzymen oder Enzymmodulatoren, intrazellulären Signalkaskaden, Chromatinmodellierung, Zelladhäsion u.v.m. [3, 10]. Dennoch ist jeder einzelne dieser weiteren Mechanismen in der Gesamtheit der genetischen Epilepsieursachen selten [10].

Aufgrund ihrer ausgeprägten genetischen Heterogenität sind entwicklungsbedingte und/oder epileptische Enzephalopathien diagnostisch am besten durch **Multigenanalysen** zu erfassen, insbesondere durch Panel- bzw. Exomsequenzierung.

Fokale Epilepsien

Fokale Epilepsien stellen mit etwa 60 % den größten Anteil aller Epilepsieformen dar [11]. Trotz dramatischer Fortschritte in der hochauflösenden Bildgebung bleibt die morphologische Ursache einer fokalen Epilepsie in mehr als der Hälfte der Fälle ungeklärt [12, 13]. In einigen dieser MRT-unauffälligen Formen spielen genetische Ursachen bei der Epileptogenese eine wichtige Rolle. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass selbst fokale Epilepsien, für die eine strukturelle Läsion im MRT nachweisbar ist, genetisch bedingt sein können. So weisen beispielsweise Patienten mit fokalen kortikalen Dysplasien gelegentlich Mutationen in Genen des „mechanistic target of rapamycin (mTOR) pathway“ auf [14, 15, 16, 17]. Auch die Analyse großer Stammbäume mit zahlreichen Betroffenen einer familiären fokalen Epilepsieform trug zur Identifikation diverser Gene bei. Neben solchen familiären Formen finden sich in diversen sporadischen Fällen mit unauffälliger Familienanamnese auch De-Novo-Varianten als Ursache von fokaler Epilepsie. Derzeit bekannte fokale Epilepsieformen mitsamt ihren genetischen Ursachen sind in **Tab. 2** aufgelistet (**Abb. 1**).

Obwohl fokale Epilepsien den Großteil aller Epilepsieformen ausmachen, belaufen sich die mit ihnen assoziierten Gene derzeit auf kaum mehr als ein Dutzend (**Tab. 2**). Es ist daher oft von einer **komplex-genetische Vererbung** auszugehen. Nur wenige Studien befassten sich bislang mit der genetischen Heterogenität dieses Krankheitsspektrums. Zwei aktuellen Studien zufolge konnte in lediglich 2 von 251 bzw. 11 von 593 bislang ungelösten sporadischen oder familiären Fällen von fokaler Epilepsie eine ursächliche pathogene bzw. wahrscheinlich pathogene Keimbahnvariante gefunden werden, was einer diagnostischen Ausbeute von 0,8 % bzw. 1,85 % entspricht [19, 20]. Dies wirft die Frage auf, ob diese diagnostische Ausbeute den derzeit hohen Aufwand einer genetischen Abklärung in diesem breiten phänotypischen Spektrum rechtfertigt. Erschwerend kommt hinzu, dass einige genetische fokale Epilepsien auf **somatischen Mosaiken** beruhen und sich vorzugsweise durch eine Analyse betroffenen Gewebes (insbesondere des Hirns) und nicht ohne Weiteres im Blut nachweisen lassen [19].

Mutationen in Ionenkanälen zählen zu den häufigsten genetischen Ursachen von EE/DEE

Fokale kortikale Dysplasien können mit Mutationen im „mTOR pathway“ assoziiert sein

Die Ausbeute genetischer Diagnostik ist bei fokalen Epilepsien gering

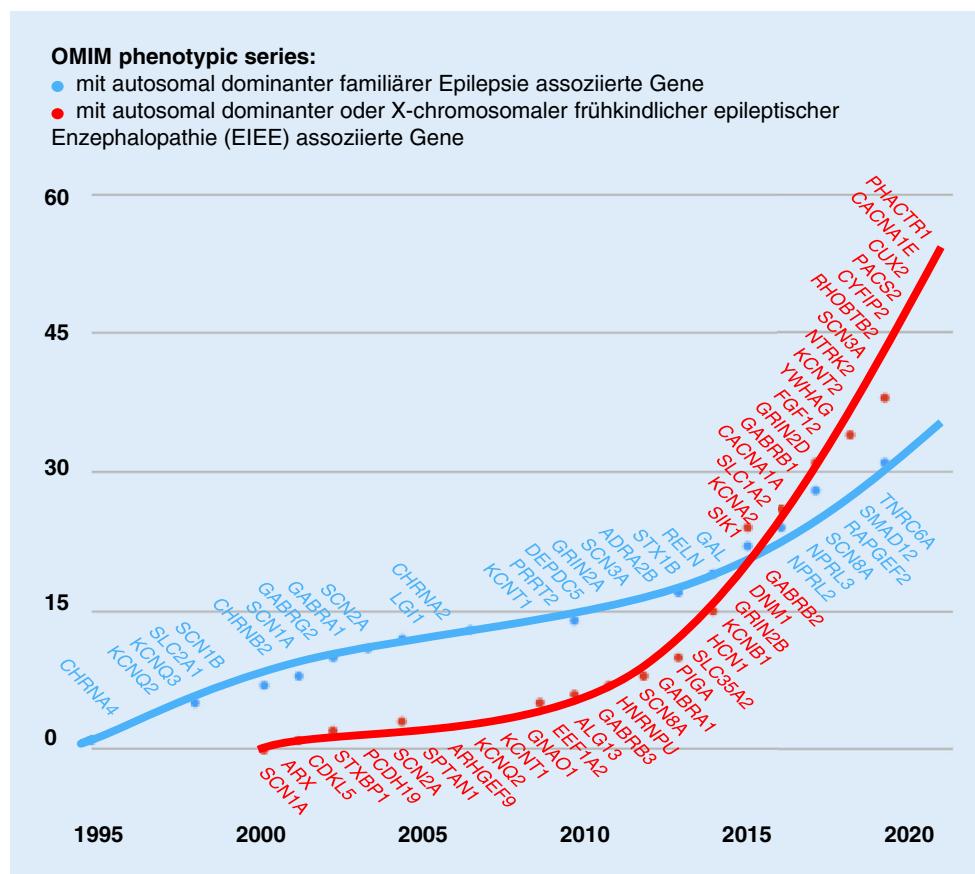


Abb. 1 ▲ Die Zahl der identifizierten und in OMIM gelisteten Epilepsiegene hat v. a. dank der Hochdurchsatzsequenzierung in den letzten wenigen Jahren deutlich zugenommen. (Modifiziert nach Möller et al. 2019 [18]).

Generalisierte Epilepsien

Genetische generalisierte Epilepsien („genetic generalized epilepsies“, GGE) machen etwa 30 % aller Epilepsien aus. Wie auch schon bei den fokalen Epilepsien sind bislang nur wenige Gene mit insbesondere familiären Formen dieses Krankheitsspektrums assoziiert, und für einen Großteil der GGE wird eine **komplex-genetische Vererbung** postuliert [21, 22].

Einige familiäre GGE gehen parallel mit einer Häufung von Fieberkrämpfen einher, die auch noch über die typische Altersspanne vom 6. Lebensmonat bis 5 Jahre hinaus persistieren können („generalized epilepsy with febrile seizures plus“, GEFS+).

Neben diesen seltenen monogenen GGE gibt es Kopienzahlveränderungen, die für GGE prädisponieren und in bis zu 3 % der GGE-Fälle detektiert werden können [22]. Insbesondere im Fall weiterer Komorbiditäten, wie etwa geistiger Behinderung, Verhaltensauffälligkeiten etc., können genetische Ursachen gefunden werden.

Einige Formen von GGE mitsamt ihren derzeit bekannten monogenen Ursachen finden sich in □ Tab. 3 (□ Abb. 1).

Kopienzahlveränderungen können in bis zu 3 % der GGE-Fälle detektiert werden

Diagnostik von Epilepsien

Klinische Maßnahmen

In der Routinediagnostik zur ätiologischen Abklärung einer bestehenden Epilepsie erfahren Patienten in der Regel eine umfangreiche klinische Phänotypisierung, die neben EEG und bildgebender Untersuchung, insbesondere **Magnetresonanztomographie**, verschiedene Laboranalysen beinhaltet. In Bezug auf die Identifikation der ätiologischen Ursache einer Epilepsieerkrankung ist die diagnostische Ausbeute dieser Phänotypisierung jedoch gering. Das EEG kann zwar Aus-

Tab. 3 Auswahl von Genen, die mit größtenteils familiären generalisierten Epilepsieerkrankungen assoziiert sind, und Mikrodeletionsloci, die hierzu prädisponieren

Gen/Locus	Phänotyp
<i>GABRA1</i>	Familiäre generalisierte Epilepsie
<i>GABRG2</i>	Familiäre generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus
<i>SCN1A, SCN1B</i>	Familiäre generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus
<i>SLC2A1</i>	GLUT1-Defizienz
<i>STX1B</i>	Familiäre generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus
15q11.2	Mikrodeletionssyndrom
15q13.3	Mikrodeletionssyndrom
16p13.11	Mikrodeletionssyndrom
22q11.2	Mikrodeletionssyndrom
GLUT1	Glucosetransporter Typ 1

Das EEG lässt kaum Rückschlüsse auf den Genotyp zu

Ein geringer Anteil der Epilepsieerkrankungen ist metabolisch bedingt

Die molekulare Karyotypisierung mithilfe von Microarrays ist mit einer erwähnenswerten diagnostischen Ausbeute verbunden

Beim klassischen Dravet-Syndrom findet sich in >80 % der Fälle eine pathogene Variante des *SCN1A*-Gens

kunft über anhaltende epileptische Aktivität geben; unter Umständen erlaubt es sogar eine grobe Klassifizierung der Epilepsie. Jedoch ermöglicht es kaum Rückschlüsse auf die tatsächliche, ggf. genetische Ätiologie, da der EEG-Phänotyp wiederum kaum Rückschlüsse auf den Genotyp zulässt. Mit der bildgebenden Untersuchung verhält es sich nur wenig anders. In einer aktuellen Studie wurden bei 273 von 725 Kindern (37,7 %) mit neu diagnostizierter Epilepsie morphologische Auffälligkeiten im MRT gefunden [6]. Oft sind diese Befunde, wie etwa erweiterte Ventrikel, Atrophie, Balkenmangel, verzögerte Myelinisierung, Tumor etc., jedoch eher als Symptom denn als Ursache einer Epilepsieerkrankung aufzufassen.

Einzig die Analyse verschiedener Laborparameter erschien in einer gewissen Anzahl von Fällen bei der ätiologischen Diagnosestellung hilfreich. Hierbei verschaffte insbesondere eine umfangreiche **metabolische Diagnostik** gelegentlich Klarheit. Konkret konnten bei zumindest 16 von 384 Kindern (4,2 %) mit neu diagnostizierter Epilepsie ursächliche Stoffwechselstörungen anhand von Laborparametern erkannt werden [6].

Konventionell genetische Diagnostik

Die klassische Karyotypisierung spielt in der genetischen Diagnostik von Epilepsien eine untergeordnete Rolle. Unter den zytogenetischen Epilepsiediagnosen, die nicht mit anderer Methodik einfacher bzw. besser identifiziert werden können, sind allenfalls sehr seltene Formen wie etwa das Ringchromosom 20 zu nennen.

Die molekulare Karyotypisierung mithilfe von **Microarrays** ist hingegen durchaus mit einer erwähnenswerten diagnostischen Ausbeute verbunden. Bei EE findet man in etwa 7,9 % der Fälle pathogene Kopienzahlveränderungen [23], generell bei Epilepsien des Kindesalters mit geistiger Behinderung sind sogar 16,1 % publiziert [24], während dies für GGE nur bei etwa 3 % der Betroffenen zutrifft [22].

Die **gezielte Einzelgendiagnostik** gerät aufgrund der Möglichkeit von Panel- bzw. Exomsequenzierungen immer weiter in den Hintergrund. Bei einigen Erkrankungen mit spezifischer Symptomatik jedoch kann die klinische Treffsicherheit in Bezug auf das ursächliche Gen beträchtlich sein. Beim klassischen Dravet-Syndrom findet man beispielsweise in >80 % der Fälle eine pathogene Variante des *SCN1A*-Gens [25]. Solch spezifische Phänotypen mit vergleichsweise geringer genetischer Heterogenität sind im Alltag jedoch eher eine Ausnahme.

Hochdurchsatzsequenzierung

Die genetische Hochdurchsatzdiagnostik hat in den letzten Jahren zu einem dramatischen Wissenszuwachs geführt. Dieser ging auch in der Epilepsiegenetik mit einem deutlichen Anstieg der Zahl an Genen einher, die mit unterschiedlichsten Epilepsieformen assoziiert werden konnten ([18]; □ Abb. 1).

Insbesondere die **Paneldiagnostik** findet in der Epilepsiegenetik breite Anwendung. Die diagnostische Ausbeute der Epilepsie-Panel-Diagnostik beträgt gemäß Literatur 18–48 %, ist aber

Tab. 4 Gene, die einen signifikanten „de novo burden“ bei Entwicklungsstörungen mit Epilepsie aufweisen (Heyne et al. [5])

ALG13, ANKRD11, ARID1B, ASXL3
CDKL5, CHD2, COL4A3BP
DDX3X, DNM1, DYRK1A
EEF1A2
FOXP1
GABRB2, GABRB3, GNAO1, GRIN2B
HNRNPU
IQSEC2
KCNH1, KCNQ2, KIAA2022
MECP2, MEF2C
PURA
SCN1A, SCN2A, SCN8A, SLC6A1, SMC1A, SNAP25, STXBP1, SYNGAP1
WDR45

Alphabetisch geordnet

nicht frei von „selection bias“ [26, 27, 28, 29, 30]. Jüngere Studien an großen Kohorten mit niedrigem Selection bias zeigen eine zu erwartende Ausbeute von gut 25 % [27, 28, 29]. Je nach Phänotyp kann es jedoch deutliche Abweichungen geben. So ergibt sich bei neonatalen bzw. frühinfantilen EE/DEE mit >60 % eine überdurchschnittlich hohe Aufklärungsrate [28, 31, 32].

Je nach Anbieter variieren Epilepsie-Panels jedoch in Gengehalt und Größe beträchtlich [5]. Trotz der ausgeprägten Heterogenität gibt es wenige Gene, die bei genetisch bedingten Epilepsien rekurrent mutiert sind. Allen voran sind hier SCN1A, SCN2A und KCNQ2 zu nennen [5, 29].

Die **Exomsequenzierung** übertrifft erwartungsgemäß die Ausbeute der Epilepsie-Panel-Diagnostik und detektiert pathogene Varianten in 25–44 % der Fälle [33]. Bislang konnten hiermit in Epilepsiepatienten 33 Gene identifiziert werden, welche gegenüber Kontrollen signifikant häufiger De-novo-Varianten aufwiesen ([5]; □ Tab. 4).

Interessanterweise zeigte sich, dass das Mutationsspektrum von Patienten mit Entwicklungsstörung und unspezifischer Epilepsie sehr ähnlich war zu jenem von Patienten mit spezifischer EE/DEE. Jedoch gab es wiederum einen deutlichen Unterschied zum Mutationsspektrum der Patienten mit Entwicklungsstörung ohne Epilepsie [5]. Je nachdem, ob zusätzlich eine Epilepsie vorliegt oder nicht, scheinen genetisch bedingte Entwicklungsstörungen somit auf unterschiedliche Pathomechanismen zurückzuführen zu sein.

Gegenüber der Exomsequenzierung ermöglicht die **Genomsequenzierung** es, in nur einigen wenigen zusätzlichen Prozent der ungelösten Epilepsiefälle eine Diagnose zu stellen [34].

„Precision-medicine“-Ansätze bei Epilepsien

Neben diagnostischer Sicherheit sowie Aussagen zu Prognose und Wiederholungsrisiko steht bei genetisch bedingten Epilepsien immer mehr die Frage nach **therapeutischen Konsequenzen** im Raum.

Für einige der häufigen genetisch bedingten Epilepsien gibt es eindeutige Nachweise von Wirksamkeit, Wirkungslosigkeit oder gar Kontraindikation verschiedener antiepileptischer Therapien. Diese Evidenz führte zu **klaren Behandlungsempfehlungen**, welche Behandlung indiziert bzw. kontraindiziert ist, ganz gleich, ob es sich dabei um eine EE/DEE oder eine benigne familiäre Epilepsieerkrankung handelt (□ Tab. 5).

Insgesamt lagen bei 1942 Patienten mit Entwicklungsstörung und Epilepsie 5,3 % aller De-novo-Varianten in Genen, für die evidenzbasierte personalisierte therapeutische Konsequenzen bekannt sind. Auf die weiter oben genannten 33 Gene bezogen, die signifikant mit Epilepsie assoziiert sind, ergibt dies sogar 27,8 % [5]. Die Überführung personalisierter Therapieansätze bei genetisch bedingten Epilepsien in die klinische Routine ist somit in greifbarer Nähe.

Fazit für die Praxis

- Unter den Epilepsieerkrankungen haben insbesondere die entwicklungsbedingten und/oder epileptischen Enzephalopathien häufig monogene Ursachen.
- Von allen genetischen und klinischen Untersuchungsmethoden erzielt die Hochdurchsatzsequenzierung (Panel- oder Exomsequenzierung) mit Abstand die höchste diagnostische Ausbeute.
- Einige Ionenkanalerkrankungen lassen sich durch gezielte Modifikation des jeweiligen Ionenflusses individualisiert therapeutisch behandeln.

Jüngere Studien zeigen eine Ausbeute der Epilepsie-Panel-Diagnostik von gut 25 %

Nur wenige Gene bei genetisch bedingten Epilepsien sind rekurrent mutiert

Bislang wurden bei Epilepsiepatienten für 33 Gene eine signifikante Anreicherung von De-Novo-Varianten nachgewiesen

Für einige genetisch bedingte Epilepsien gibt es eine nachgewiesene Wirksamkeiten oder Kontraindikationen bestimmter antiepileptischer Therapien

Tab. 5 Auswahl von Genen, für die individualisierte Therapiekonsequenzen bekannt bzw. für die Therapieansätze aufgrund von Behandlungserfolgen auf niedriger Evidenzbasis belegt sind

Gen	Phänotyp bzw. Spektrum	Pathomechanismus	Therapeutische Maßnahme	Therapeutische Konsequenz
Gene, für die individualisierte Therapiekonsequenzen bekannt sind				
<i>SLC2A1</i> (GLUT1)	EE/DEE/GGE	Gestörter Glucose-transport	Ketogene Diät	Minderung der Anfallsfrequenz und Bewegungsstörungen, ggf. Entwicklungsfortschritte [35]
<i>SCN1A</i>	EE/DEE/GEFS+	Loss of function	Meidung von Natriumkanalblockern	Natriumkanalblocker verschlechtern die Anfallssituation
			Gabe von Fenfluramin	Fenfluramin senkt Anfallsfrequenz [36]
<i>SCN2A</i>	EE/DEE/benigne Neugeborenen-epilepsie/nichtsyndromale geistige Behinderung	Gain of function bei Manifestation <3 Monate	Gabe von Natriumkanalblockern	Minderung der Anfallsfrequenz [37]
		Loss of function bei Manifestation >3 Monate	Meidung von Natriumkanalblockern	Natriumkanalblocker haben keinen Nutzen oder verschlechtern gar die Anfallssituation [37]
<i>SCN8A</i>	EE/DEE/benigne Neugeborenen-epilepsie	(Zumeist) gain of function	Gabe von Natriumkanalblockern, insbes. hochdosiert Oxcarbazepin bzw. Phenytoin	Minderung der Anfallsfrequenz [38]
<i>TSC1</i> , <i>TSC2</i>	Tuberöse Sklerose	Aktivierung des „mTOR pathway“	Gabe von mTOR-Inhibitoren, insbes. Everolimus	Minderung der Anfallsfrequenz [39]
<i>KCNT1</i>	EE/DEE/FE	Gain of function	Gabe des Kaliumkanalblockers Chinidin	Minderung der Anfallsfrequenz [40]
<i>KCNQ2</i>	EE/DEE	(Zumeist) loss of function	Gabe des Kaliumkanalaktivators Retigabrin	Minderung der Anfallsfrequenz und ggf. Entwicklungsfortschritte [41]
Gene, für die Therapieansätze mit bislang noch sehr niedriger Evidenz bestehen				
<i>GRIN2A</i>	EE/DEE/FE	Gain of function	Gabe des NMDA-Rezeptorblockers Memantin	Minderung der Anfallsfrequenz [42]
<i>GRIN2D</i>	EE/DEE	Gain of function	Gabe des NMDA-Rezeptorblockers Memantin, von Ketamin und Mg ²⁺	Minderung der Anfallsfrequenz [43]
<i>KCNT2</i>	EE	Gain of function	Gabe des Kaliumkanalblockers Chinidin	Minderung der Anfallsfrequenz, Verbesserung der Vigilanz [44]

DEE „developmental and epileptic encephalopathies“, **EE** „epileptic encephalopathies“, **FE** fokale Epilepsien, **GEFS+** „generalized epilepsy with febrile seizures plus“, **mTOR** „mechanistic target of rapamycin“, **NMDA** N-Methyl-D-Aspartat

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Johannes R. Lemke

Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Leipzig
Ph.-Rosenthal-Str. 55, 04103 Leipzig, Deutschland
johannes.lemke@medizin.uni-leipzig.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autoren und Wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

Autoren. J.R. Lemke: A. Finanzielle Interessen: Referentenhonorar oder Kostenerstattung als passiver Teilnehmer: Auf verschiedenen nationalen und internationalen wissenschaftlichen Kongressen. – Bezahlter Berater/interner Schulungsreferent/Gehaltsempfänger o. Ä.: MVZ des Universitätsklinikums Leipzig. – B. Nichtfinanzielle Interessen: angestellter Humangenetiker, Institutsleiter des Instituts für Humangenetik, Universitätsklinikum Leipzig AÖR | Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Humangenetik, Mitglied und 2. Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie, Schweizerische Gesellschaft für Epileptologie, Mitglied und Vorstandsmitglied der AG Klinische Genetik in der Pädiatrie.

Wissenschaftliche Leitung. Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der Wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf www.springermedizin.de/cme.

Der Verlag erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorengelder an den Verlag fließen.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT (1993) Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia* 34(3):453–468
2. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G et al (2017) ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia* 58(4):512–521
3. Myers CT, Mefford HC (2015) Advancing epilepsy genetics in the genomic era. *Genome Med* 7:91
4. Moller RS, Dahl HA, Helbig I (2015) The contribution of next generation sequencing to epilepsy genetics. *Expert Rev Mol Diagn* 15(12):1531–1538
5. Heyne HO, Singh T, Stamberger H et al (2018) De novo variants in neurodevelopmental disorders with epilepsy. *Nat Genet* 50(7):1048–1053
6. Berg AT, Coryell J, Saneto RP et al (2017) Early-life epilepsies and the emerging role of genetic testing. *JAMA Pediatr* 171(9):863–871
7. Syrbe S, Zhorov BS, Bertsche A et al (2016) Phenotypic variability from benign infantile epilepsy to Ohtahara syndrome associated with a novel mutation in SCN2A. *Mol Syndromol* 7(4):182–188
8. Gaily E, Lommi M, Lapatto R, Lehesjoki AE (2016) Incidence and outcome of epilepsy syndromes with onset in the first year of life: a retrospective population-based study. *Epilepsia* 57(10):1594–1601
9. Bayat A, Hjalgrim H, Møller RS (2015) The incidence of SCN1A-related Dravet syndrome in Denmark is 1:22,000: a population-based study from 2004 to 2009. *Epilepsia* 56(4):e36–e39
10. Wang J, Lin ZJ, Liu L et al (2017) Epilepsy-associated genes. *Seizure* 44:11–20
11. Hauser WA, Kurland LT (1975) The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia* 16(1):1–66
12. Berg AT, Testa FM, Levy SR, Shinnar S (2000) Neuroimaging in children with newly diagnosed epilepsy: a community-based study. *Pediatrics* 106(3):527–532
13. Von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S et al (2002) Standard magnetic resonance imaging is ina-dequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73(6):643–647
14. Baldassari S, Picard F, Verbeek NE et al (2019) Correction: The landscape of epilepsy-related GATOR1 variants. *Genet Med* 21(2):398–408. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0060-2>
15. Moller RS, Weckhuysen S, Chippaux M et al (2016) Germline and somatic mutations in the MTOR gene in focal cortical dysplasia and epilepsy. *Neurol Genet* 2(6):e118
16. Scheffer IE, Heron SE, Regan BM et al (2014) Mutations in mammalian target of rapamycin regulator DEPDC5 cause focal epilepsy with brain malformations. *Ann Neurol* 75(5):782–787
17. Ishida S, Picard F, Rudolf G et al (2013) Mutations of DEPDC5 cause autosomal dominant focal epilepsies. *Nat Genet* 45(5):552–555
18. Moller RS, Hammer TB, Rubboli G, Lemke JR, Johannesen KM (2019) From next generation sequencing to targeted treatment of non-acquired epilepsies. *Expert Rev Mol Diagn* 19(3):217–228. <https://doi.org/10.1080/14737159.2019.1573144>
19. Hildebrand MS, Myers CT, Carvill GL et al (2016) A targeted resequencing gene panel for focal epilepsy. *Neurology* 86(17):1605–1612
20. Tsai MH, Chan CK, Chang YC et al (2018) Molecular genetic characterization of patients with focal epilepsy using a customized targeted resequencing gene panel. *Front Neurol* 9:515
21. International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies (2014) Electronic address-eaea. Genetic determinants of common epilepsies: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol* 13(9):893–903
22. Mullen SA, Berkovic SF (2018) Genetic generalized epilepsies. *Epilepsia* 59(6):1148–1153
23. Mefford HC, Yendle SC, Hsu C et al (2011) Rare copy number variants are an important cause of epileptic encephalopathies. *Ann Neurol* 70(6):974–985
24. Borlot F, Regan BM, Bassett AS, Stavropoulos DJ, Andrade DM (2017) Prevalence of pathogenic copy number variation in adults with pediatric-onset epilepsy and intellectual disability. *JAMA Neurol* 74(11):1301–1311
25. Depienne C, Trouillard O, Saint-Martin C et al (2009) Spectrum of SCN1A gene mutations associated with Dravet syndrome: analysis of 333 patients. *J Med Genet* 46(3):183–191
26. Lemke JR, Riesch E, Scheurenbrand T et al (2012) Targeted next generation sequencing as a diagnostic tool in epileptic disorders. *Epilepsia* 53(8):1387–1398
27. Moller RS, Larsen LH, Johannesen KM et al (2016) Gene panel testing in epileptic encephalopathies and familial epilepsies. *Mol Syndromol* 7(4):210–219
28. Trump N, McTague A, Brittain H et al (2016) Improving diagnosis and broadening the phenotypes in early-onset seizure and severe developmental delay disorders through gene panel analysis. *J Med Genet* 53(5):310–317
29. Lindy AS, Stosser MB, Butler E et al (2018) Diagnostic outcomes for genetic testing of 70 genes in 8565 patients with epilepsy and neurodevelopmental disorders. *Epilepsia* 59(5):1062–1071
30. Della Mina E, Ciccone R, Brustia F et al (2015) Improving molecular diagnosis in epilepsy by a dedicated high-throughput sequencing platform. *Eur J Hum Genet* 23(3):354–362
31. Parrini E, Marini C, Mei D et al (2017) Diagnostic targeted resequencing in 349 patients with drug-resistant pediatric epilepsies identifies causative mutations in 30 different genes. *Hum Mutat* 38(2):216–225
32. Rim JH, Kim SH, Hwang IS et al (2018) Efficient strategy for the molecular diagnosis of intractable early-onset epilepsy using targeted gene sequencing. *BMC Med Genomics* 11(1):6
33. Helbig KL, Farwell Hagman KD, Shinde DN et al (2016) Diagnostic exome sequencing provides a molecular diagnosis for a significant proportion of patients with epilepsy. *Genet Med* 18(9):898–905
34. Hamdan FF, Myers CT, Cossette P et al (2017) High rate of recurrent de novo mutations in developmental and epileptic encephalopathies. *Am J Hum Genet* 101(5):664–685
35. Wang D, Pascual JM, De Vivo D (1993) Glucose transporter type 1 deficiency syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K et al (Hrsg) *GeneReviews*
36. Schoonjans A, Paelinck BP, Marchau F et al (2017) Low-dose fenfluramine significantly reduces seizure frequency in Dravet syndrome: a prospective study of a new cohort of patients. *Eur J Neurol* 24(2):309–314
37. Wolff M, Johannesen KM, Heidrich UBS et al (2017) Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders. *Brain* 140(5):1316–1336
38. Møller RS, Johannesen KM (2016) Precision medicine: SCN8A encephalopathy treated with sodium channel blockers. *Neurotherapeutics* 13(1):190–191
39. French JA, Lawson JA, Yapici Z et al (2016) Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 388(10056):2153–2163
40. Mikati MA, Jiang YH, Carboni M et al (2015) Quinidine in the treatment of KCNT1-positive epilepsies. *Ann Neurol* 78(6):995–999
41. Millichap JJ, Park KL, Tsuchida T et al (2016) KCNQ2 encephalopathy: features, mutational hot spots, and ezogabine treatment of 11 patients. *Neurol Genet* 2(5):e96
42. Pierson TM, Yuan H, Marsh ED et al (2014) GRIN2A mutation and early-onset epileptic encephalopathy: personalized therapy with memantine. *Ann Clin Transl Neurol* 1(3):190–198
43. Li D, Yuan H, Ortiz-Gonzalez XR et al (2016) GRIN2D recurrent de novo dominant mutation causes a severe epileptic encephalopathy treatable with NMDA receptor channel blockers. *Am J Hum Genet* 99(4):802–816
44. Ambrosino P, Soldovieri MV, Bast T et al (2018) De novo gain-of-function variants in KCNT2 as a novel cause of developmental and epileptic encephalopathy. *Ann Neurol* 83(6):1198–1204

CME-Fragebogen

Teilnahme am zertifizierten Kurs auf CME.SpringerMedizin.de

- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate, den Teilnahmeschluss finden Sie online beim CME-Kurs.
- Fragen und Antworten werden in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.
- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70 % der Fragen richtig beantwortet werden.

? Welche Aussage trifft für epileptische Enzephalopathien in der Regel zu?

- Sie treten zumeist im Erwachsenenalter auf.
- Patienten haben vor Epilepsiebeginn eine unauffällige Entwicklung.
- Sie weisen spezifische EEG-Charakteristika auf.
- Sie sprechen zumeist gut auf gängige Antiepileptika an.
- Neurologische Begleitsymptome sind selten.

? Welche Aussage trifft für die Ursachen epileptischer Enzephalopathien zu?

- Die diagnostische Ausbeute ist bei frühmanifestierenden Formen am niedrigsten.
- Autosomal-rezessive Formen sind häufig.
- Sie sind zumeist auf konkrete MRT-Befunde zurückzuführen.
- Ionenkanalmutationen sind häufige Ursachen.
- De-novo-Varianten finden sich nur bei den spätmanifestierenden Formen.

? Welche Aussage zu fokalen Epilepsien trifft zu?

- Die diagnostische Ausbeute genetischer Abklärungen ist hier besonders hoch.
- Autosomal-rezessive Formen sind häufig.
- In fast allen Fällen findet sich eine morphologische Ursache in der Bildgebung.
- Unbehandelt führen sie zu einer epileptischen Enzephalopathie.
- Sie sind die häufigste Epilepsieform.

? Welche Aussage zu generalisierten Epilepsien trifft zu?

- Für den Großteil wird eine komplex-genetische Vererbung angenommen.

- Autosomal-rezessive Formen sind häufig.
- Sie sind extrem selten.
- Unbehandelt führen sie zu einer epileptischen Enzephalopathie.
- Sie sind zumeist auf konkrete MRT-Befunde zurückzuführen.

? Bezüglich der Ätiologie einer Epilepsie hat folgende Abklärung die höchste diagnostische Ausbeute?

- Das EEG
- Die klinische Phänotypisierung
- Die Karyotypisierung
- Die Array-Diagnostik
- Die Hochdurchsatzsequenzierung

? Bei neonatalen bzw. frühinfantilen entwicklungsbedingten und/oder epileptischen Enzephalopathien kann mittels Hochdurchsatzsequenzierung folgende diagnostische Ausbeute erwartet werden?

- <5%
- Ca. 10%
- Ca. 30%
- >60%
- Nahezu 100%

? Welches ist das bei diversen Epilepsierkrankungen am häufigsten mutierte Gen?

- SCN1A
- SCN1B
- STX1B
- GRIN2A
- GRIN2B

? Welche Formen von Epilepsieerkrankungen haben besonders häufig eine monogene Ursache?

- Enzephalopathien mit neonatalem bzw. frühinfantilem Manifestationsalter

- Formen mit milder geistiger Behinderung
- Formen ohne zusätzliche neurologische Begleitsymptome
- Formen ohne zusätzliche psychiatrische Begleitsymptome
- Formen, die gut auf Standardtherapien ansprechen

? Welche Formen von Epilepsieerkrankungen haben besonders selten eine monogene Ursache?

- Familiäre Glucosetransporter-Typ-1(GLUT1)-Defizienz
- Familiäre Neugeborenenanfälle
- Familiäre generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus
- Familiäre nächtliche Frontallappenepilepsie
- Familiäre fokale Epilepsie

? Welche Aussage zu personalisierten Therapieansätzen bei genetisch bedingten Epilepsien trifft *nicht* zu?

- Es liegen >5% aller exomweiten De-novo-Varianten in Genen, für die evidenzbasierte personalisierte therapeutische Konsequenzen bekannt sind.
- Sie sind ausschließlich für epileptische Enzephalopathien beschrieben.
- SLC2A1-abhängige Epilepsien sprechen oft gut auf eine ketogene Diät an.
- Bei SCN1A-abhängigen Epilepsien sollten Natriumkanalblocker gemieden werden.
- Bei der tuberösen Sklerose können „Mechanistic-target-of-rapamycin“ (mTOR)-Inhibitoren helfen.