

Hilft uns genetische Diagnostik bei Epilepsien im Kindesalter?

Die Bedeutung der genetischen Diagnostik von Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen hat in den letzten Jahren beträchtlich zugenommen. Der folgende Beitrag informiert über Erscheinungsformen genetisch bedingter Epilepsien und geeignete genetische Untersuchungen sowie über Vorteile, die für die jungen Patienten und ihre Angehörigen mit einer so gestellten Diagnose verbunden sein können.

Von Anja Leiber

Epilepsien zählen im Kindesalter zu den häufigsten chronischen Erkrankungen. Für die Mehrzahl der Epilepsien wird dabei eine genetische Ursache bzw. eine genetische Prädisposition angenommen (1). Dazu zählen monogene, polygene und multifaktorielle Ursachen, wobei multifaktorielle überwiegen. In den letzten 15 bis 20 Jahren zeigte sich eine rasante Entwicklung bei der Entdeckung neuer Epilepsie-assoziiierter Gene. Heute sind mehr als 1000 Gene bekannt, die mit monogenetisch bedingten Epilepsien assoziiert sind. Eine relativ kleine Gruppe von Genen ist dabei für den grössten Teil der monogenetisch bedingten Epilepsien ursächlich, eine der am häufigsten gefundenen Varianten ist eine Variante im *PRRT2*-Gen. Daneben gibt es unzählige Gene, welche ebenfalls zu monogenetischen Epilepsien führen, aber jeweils nur bei einer kleinen Anzahl von Patienten berichtet wurden. Wie häufig durch genetische Untersuchungen bei Kindern mit ätiologisch unklaren Epilepsien eine Diagnose gestellt werden kann, ist abhängig von verschiedenen Faktoren. Höhere Raten an genetischen Diagnosen werden bei Kindern mit Epilepsiebeginn im Neugeborenenalter sowie Kinder mit vorbestehenden Entwicklungsauffälligkeiten beobachtet. Die Ausbeute einer genetischen Diagnostik bei Neugeborenen und Säuglingen mit sogenannter DEE (developmental and epileptic encephalopathy), d. h. mit (meist therapierefraktärer) Epilepsie mit häufigen Anfällen und Entwicklungsstörung, beträgt etwa 50 Prozent. (2).

Höhere Raten an genetischen Diagnosen werden bei Kindern mit Epilepsiebeginn im Neugeborenenalter sowie Kinder mit vorbestehenden Entwicklungsauffälligkeiten beobachtet.

Die molekularen Mechanismen, welche der Entstehung von Epilepsien zugrunde liegen, sind sehr heterogen. Die grösste Gruppe bilden die Ionenkanalerkrankungen. So sind Veränderungen an spannungsabhängigen Natrium-, Kalium-, oder Kalziumkanälen häufige Ursachen einer monogenetisch bedingten Epilepsie. Daneben können Veränderungen der Signalübertragung an Synapsen ebenso zu Epilepsien führen wie Veränderungen mitochondrialer Stoffwechselforgänge, Störungen der Zellproliferation oder des zerebralen Glukosetransports.

Neben den monogen bedingten Epilepsien ist ein grosser Teil, vor allem der generalisierten Epilepsien im Kindes- und Jugendalter, polygen beziehungsweise multifaktoriell bedingt. Bei diesen Patienten lässt sich keine eindeutige genetische Veränderung nachweisen, welche die Epilepsie bedingt, es muss aber von einer genetischen Ursache ausgegangen werden. Neuere Überlegungen führen zur Erstellung sogenannter polygener Risikoscores. Diese beruhen auf der Analyse von in der Population häufig vorkommenden genetischen Varianten, welche für sich genommen klinisch nicht bedeutsam sind, in bestimmten Kombinationen aber das Risiko für das Auftreten einer Epilepsie erhöhen können (1).

Wann sind welche genetischen Untersuchungen angebracht?

Eine genetische Untersuchung wird nach den aktuellen Leitlinien für alle Patienten mit einer Epilepsie unklarer Ätiologie dringend empfohlen, unabhängig vom Alter des Patienten. Die diagnostische Methode der Wahl für die genetische Untersuchung bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie ist die Exom- oder Genomsequenzierung, wenn möglich unter Einbezug der elterlichen Genetik mittels Trio-Exom/Trio-Genomsequenzierung. Im Rahmen der Exomsequenzierung werden alle Gen-tragenden, Protein-codierenden DNA-Abschnitte analysiert, eine Genom-Sequenzierung schliesst auch die nicht-Gen-tragenden Abschnitte mit ein und umfasst somit die gesamte DNA.

Ein grosser Vorteil der bereits im ersten Schritt umfassenden genetischen Diagnostik ist die kürzere Dauer bis zur Diagnosestellung im Vergleich zu Einzel-Gen-Untersuchungen oder Gen-Panel-Analysen. Zudem ist dieser Ansatz kosteneffizienter als ein schrittweises Vorgehen mit Analyse einzelner Gene oder kleinerer Gen-Panels. Die Erweiterung der Exomanalyse zum Trio-Exom hilft bei der Interpretation der genetischen Varianten im Hinblick auf deren klinische Relevanz. Neben klar pathogenen oder benignen Veränderungen finden sich nicht selten Varianten unklarer Signifikanz (VUS). Deren Interpretation bedarf besonderer Vorsicht. Eine Diagnosestellung auf der Grundlage von VUS ist zu vermeiden.

Zusätzlich muss bedacht werden, dass gewisse genetische Veränderungen wie kleine Duplikationen oder Dele-

tionen oder sogenannte Triplet-Repeats mit den oben beschriebenen Methoden der Exom- oder Genomanalyse nicht gefunden werden. Hierfür sind bei klinischem Verdacht gezielte genetische Untersuchungen mittels ArrayCGH oder Analyse der Triplet-Repeats notwendig (3). Bleibt die Diagnose trotz Ausschöpfung der genetischen Diagnostik unklar, ist aufgrund des raschen Wissenszuwachses auf diesem Gebiet eine Reevaluation der Befunde nach zwei bis drei Jahren zu erwägen.

Unabdingbar zu einer genetischen Untersuchung gehört die vorausgehende Beratung und Aufklärung der Familien sowie die ausführliche Besprechung des Befundes durch dafür ausgebildete Fachpersonen, idealerweise durch Fachspezialisten für medizinische Genetik im Rahmen einer genetischen Beratung (3).

Welche Abklärungen sind sonst noch von Bedeutung?

Durch das zunehmende Wissen im Bereich der Epileptogenetik wird deutlich, dass neben der genetischen Diagnose auch eine sorgfältige klinische Beschreibung des Phänotyps der Patienten wichtig ist. Es wurde gezeigt, dass einem bestimmten Epilepsie-Phänotyp unterschiedliche genetische Veränderungen zugrunde liegen können. Umgekehrt kann eine einzelne Genveränderung verschiedene Epilepsieformen und auch nicht epileptische Symptome verursachen. Ein bekanntes Beispiel hierfür sind Veränderungen im *PRRT2*-Gen, welche sowohl eine benigne Epilepsie des Säuglingsalters als auch eine Bewegungsstörung bei Jugendlichen oder Erwachsenen verursachen können. Mutationen im *SCN1A*-Gen äussern sich in einem breiten Spektrum von Schweregraden einer Epilepsie, von einfachen Fieberkrämpfen an einem Ende des Spektrums bis hin zum Vollbild eines Dravet-Syndroms mit therapierefraktärer Epilepsie und schwerer Entwicklungsstörung am anderen Ende des Spektrums. Neu wurden bei Veränderungen im *SCN1A*-Gen auch Bewegungsstörungen und Arthrogryposis beschrieben (4). Umgekehrt liegen dem phänotypisch charakterisierten Syndrom der infantilen Spasmen, welches durch Serien epileptischer Spasmen, einen charakteristischen EEG-Befund und eine unterschiedlich ausgeprägte Entwicklungsstörung definiert ist, verschiedene genetische und nicht genetische Ätiologien zu Grunde (5).

Zur verbesserten Phänotypisierung tragen Registerstudien und sogenannte Natural-History-Studien bei, welche gezielt phänotypische Daten sammeln und diese mit den Ergebnissen der genetischen Diagnostik verknüpfen (1).

Welchen Nutzen haben genetische Untersuchungen für die Patienten und ihre Familien?

Was hilft uns dieses ständig wachsende Wissen auf dem Feld der Epilepsie-Genetik für den einzelnen Patienten im klinischen Alltag ganz konkret? Zu dieser Frage wurden in den letzten Jahren mehrere Studien durchgeführt. Diese zeigen, dass im Mittel bei ungefähr 50 Prozent der Patienten die genetische Diagnosestellung unmittelbar eine positive Auswirkung auf die Behandlung hat (6).

Die am häufigsten berichtete Massnahme, welche aufgrund einer genetischen Diagnose einer Epilepsie ergriffen wird, ist eine Änderung der anfallssuppressiven Therapie. Verschiedene Studien berichten eine Anpassung der an-

fallssuppressiven Medikation aufgrund einer genetischen Diagnose in 70 bis 75 Prozent der Fälle (6, 7). Für einige wenige Genveränderungen stehen spezifische Therapeutika zur Verfügung, welche auf dem molekularen Mechanismus des genetischen Defekts beruhen. Man spricht in einem solchen Fall von personalisierter Medizin (precision medicine). So wird bei einem Defekt im Glukose-Transporter-Gen *SLC2A1* eine ketogene Diät durchgeführt (8). Diese bewirkt, dass das Gehirn seine Energie anstatt aus Glukose aus Ketonkörpern bezieht, welche aufgrund der sehr fettreichen und kohlenhydratarmen Ernährung entstehen. Der defekte Glukosetransporter wird für die Energiegewinnung aus Ketonkörpern nicht mehr benötigt.

Die am häufigsten berichtete Massnahme, welche aufgrund einer genetischen Diagnose einer Epilepsie ergriffen wird, ist eine Änderung der anfallssuppressiven Therapie.

Eine weitere Erkrankung, für die eine spezifische Therapie möglich ist, ist die tuberöse Sklerose. Es handelt sich um eine Multisystemerkrankung aus der Gruppe der neurokutanen Erkrankungen mit Beteiligung von Haut, Nieren, Herz, Augen und zentralem Nervensystem. Mutationen im *TSC1/2*-Gen führen zu einer fehlenden Hemmung des mTOR-Komplexes, was unter anderem zu einer überschüssigen Zellproliferation führt. Dies bewirkt im Gehirn die Entstehung von Tubera und Riesenzellastrozytomen, welche eine therapierefraktäre Epilepsie oder eine Liquorzirkulationsstörung verursachen können. Durch Behandlung mit mTOR-Inhibitoren können verschiedene Manifestationen der Erkrankung, unter anderem auch die Epilepsie, positiv beeinflusst werden (9).

Für die grosse Mehrheit der genetisch bedingten Epilepsien ist eine spezifische Therapie im Sinne der personalisierten Medizin jedoch nicht verfügbar. Dennoch kann auch bei diesen Patienten aufgrund der genetischen Diagnose anhand von Publikationen randomisierter Studien oder von Fallserien abgeschätzt werden, welche Anfallssuppressiva potenziell wirksam sind.

Bei bekannter genetischer Diagnose können Medikamente vermieden werden, welche die Anfallssituation verschlechtern können. So werden bei Patienten mit einer genetischen Mutation in Natriumkanälen, welche mit einem Funktionsverlust (loss of function) dieser Ionenkanäle einhergeht, keine Natriumkanal-blockierenden Medikamente eingesetzt. Dies betrifft konkret Mutationen im *SCN1A*- und *SCN2A*-Gen. In denselben Genen werden aber auch Mutationen gefunden, welche zu einer gesteigerten Funktion des Natriumkanals (gain of function) führen. Die funktionelle Auswirkung der einzelnen Mutation ist daher für die Therapieentscheidung von grosser Bedeutung (4, 10).

Die Zahl an Studien zur Therapie genetischer Epilepsien wächst stetig. Die genetische Diagnose ermöglicht den Einschluss von Patienten in diese Studien und fördert dadurch die Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten. Erste Gentherapien zur Behandlung von Epilepsien sind Gegenstand der aktuellen Forschung, z.B. bei Patienten mit Varianten im *SCN1A*-Gen. Klinische Anwendung finden diese noch nicht.

Neben der Anpassung der medikamentösen Behandlung der Epilepsie bietet eine genetische Diagnose weitere

Fallbeispiel

Ein vierjähriges Mädchen wird in der Epilepsiesprechstunde vorgestellt aufgrund rezidivierender nächtlicher Ereignisse, während derer sie die Beine an den Körper zieht, auffällig atmet und nicht richtig ansprechbar ist. Die Ereignisse treten mehrfach pro Nacht aus dem Schlaf heraus auf. In der EEG-Ableitung zeigen sich zwischen den Ereignissen sowohl im Schlaf als auch im Wachen keine Auffälligkeiten. Während einer Langzeit-EEG-Ableitung mit Videoaufzeichnung können einige der Ereignisse aufgezeichnet werden. Diese sind im Ablauf sehr stereotyp und entsprechen der Beschreibung der Mutter. Im EEG zeigen sich während der Ereignisse gering ausgeprägte Veränderungen, welche als Anfallsmuster interpretiert werden. Der Anfallsursprung kann nicht lokalisiert werden. Eine MRI-Untersuchung des Gehirns ist unauffällig. Die Ursache der Epilepsie bleibt unklar. Unter dem hochgradigen Verdacht einer Epilepsie mit nächtlichen Anfällen wird eine anfallssuppressive Dauermedikation begonnen. Mit einer Kombinationstherapie aus drei Medikamenten kann Symptombfreiheit erreicht werden. Nach mehreren Jahren treten die nächtlichen Ereignisse in gleicher Form trotz der Medikation erneut auf. Eine Dosissteigerung bleibt ohne Effekt. Auch eine Änderung der anfallssuppressiven Dauermedikation zeigt keine Wirkung. Die Aufzeichnung der Episoden im Langzeit-Video-EEG gelingt nicht mehr, da zwischen Episoden mit ausgeprägten Anfällen immer wieder symptomfreie Perioden bestehen. Aufgrund von Nebenwirkungen der Medikation wird diese schliesslich schrittweise beendet, was nicht zu einer Anfallszunahme führt. Im Verlauf nehmen die Anfallsereignisse ohne Medikation ab und die Patientin ist über Monate beschwerdefrei. Der Verlauf lässt Zweifel an der Diagnose einer Epilepsie aufkommen. Eine genetische Untersuchung soll Klarheit bringen. Es wird eine Trio-Exomanalyse durchgeführt. Eine Mutation im *KCNT1*-Gen wird gefunden. Veränderungen in diesem Gen führen zu nächtlichen Frontallappenepilepsien, welche häufig schlecht auf eine antikonvulsive Therapie ansprechen, im natürlichen Verlauf aber auch Phasen mit nur wenigen Anfällen aufweisen können. Durch die genetische Untersuchung konnte die korrekte Diagnose gestellt werden. Bei erneutem Auftreten von nächtlichen Anfällen nach mehreren symptomfreien Monaten wurde gezielt eine Medikation mit Carbamazepin begonnen, welches bei Patienten mit *KCNT1*-Mutationen gemäss Literatur zu den eher wirksamen Medikamenten zählt. Die Patientin erzielte damit temporär Anfallsfreiheit. Die Behandlung der Epilepsie gestaltet sich jedoch weiterhin schwierig.

Möglichkeiten, die Versorgung der Kinder und Jugendlichen mit Epilepsie und ihrer Familien zu verbessern. Die Kenntnis der genetischen Diagnose lässt häufig eine genauere Abschätzung der Prognose zu. Liegen genetische Veränderungen vor, welche in der Regel zu einer selbstlimitierenden Epilepsie führen, z. B. Mutationen im *PRRT2*-Gen, dann können Medikamente grosszügiger und früher beendet werden. Einige Genmutationen, z. B. im *SCN1A*- oder *DEPDC5*-Gen, gehen mit einem erhöhten Risiko für einen plötzlichen Tod bei Epilepsiepatienten (SUDEP, sudden unexplained death in epilepsy) einher (7). Mit den betroffenen Patienten und ihren Familien kann evaluiert werden, ob durch den Einsatz von technischen Überwachungsgeräten zur Erkennung epileptischer Anfälle mehr Sicherheit im Alltag vermittelt werden kann. Einige Genveränderungen führen neben der Epilepsie zu weiteren Organmanifestationen. Bei Kenntnis der genetischen Diagnose können entsprechende Screening-Untersuchungen etabliert werden. So wird bei Patienten mit tuberöser Sklerose regelmässig eine Bildgebung der Nieren durchgeführt, um renale Angiomyolipome frühzeitig erkennen und behandeln zu können.

Nicht zu unterschätzen sind die psychischen Auswirkungen der Diagnosestellung. Eine klare Diagnose kann entlasten. Die nicht selten geäusserte Sorge von Eltern «etwas falsch gemacht zu haben» wird durch die konkrete Diagnose widerlegt. Wird die Veranlagung für eine Epilepsie vererbt, können aber auch neue Schuldgefühle bei betroffenen Elternteilen entstehen. Diese Aspekte müssen bei der Mitteilung des Befundes unbedingt berücksichtigt und adressiert werden.

Von vielen Familien wird die Diagnosestellung als hilfreich erlebt, da sie ihnen ermöglicht, sich mit anderen betroffenen Familien zu vernetzen. Die Zahl der Selbsthilfeorganisationen wächst stetig und führt über den Austausch auch zu einem Empowerment der Familien, welche zu Experten für die Erkrankung ihres Kindes werden. Viele Selbsthilfeorganisationen unterstützen den Aufbau von Registern und die Durchführung von Natural-History-Studien, in denen Daten zum Verlauf der meist seltenen Erkrankungen gesammelt werden und die so einen wichtigen Beitrag zum weiteren Verständnis der Erkrankungen liefern (1).

Ein wichtiges Thema ist für viele Eltern der weitere Kinderwunsch, verbunden mit der Frage nach dem Wiederholungsrisiko der Erkrankung. Diese Frage kann präziser beantwortet werden, wenn die genetische Grundlage der Epilepsie bekannt ist. Bei schweren, monogenetisch bedingten Epilepsieformen kann eine Pränataldiagnostik angeboten werden. Eine genetische Beratung durch Fachärzte für Humangenetik ist für diese Fragen unabdingbar.

Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigt sich eine wachsende Bedeutung genetischer Diagnostik bei Epilepsien im Kindes- und Jugendalter. Die genetische Sicherung der Diagnose führt häufig sowohl zu einer Optimierung der antikonvulsiven Therapie als auch der ganzheitlichen Begleitung der Patienten und ihrer Familien. Eine genetische Diagnostik ist daher bei allen Kindern und Jugendlichen mit Epilepsien unklarer Ätiologie empfohlen. Methode der Wahl ist die Durchführung einer Exom- oder Trio-Exomsequenzierung. Fester Bestandteil einer genetischen Diagnostik ist die Aufklärung und Beratung der Familien durch eine in Humangenetik erfahrene Fachperson.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Anja Leiber
Oberärztin Neuropädiatrie
Zentrum für Kinderneurologie, Entwicklung und Rehabilitation
Ostschweizer Kinderspital
Claudiusstrasse 6
9006 St. Gallen
E-Mail: anja.leiber@kispisg.ch

Interessenlage: Die Autorin erklärt, dass keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Artikel bestehen.

Literatur auf www.ch-paediatric.ch abrufbar.

Literatur:

1. Ruggiero SM, Xian J, Helbig I: The current landscape of epilepsy genetics: where are we, and where are we going? *Curr Opin Neurol.* 2023;36:86-94. DOI: 10.1097/WCO0000000000001141.
2. D'Gama AM et al.: Evaluation of the feasibility, diagnostic yield, and clinical utility of rapid genome sequencing in infantile epilepsy (Gene-STEPS): an international, multicentre, pilot cohort study. *Lancet Neurol.* 2023;22:812-825. DOI: 10.1016/S1474-4422(23)00246-6.
3. Smith L et al.: Genetic testing and counseling for the unexplained epilepsies: An evidence-based practice guideline of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns.* 2023;32:266-280. DOI: 10.1002/jgc4.1646.
4. Brunklaus A et al.: The gain of function SCN1A disorder spectrum: novel epilepsy phenotypes and therapeutic implications. *Brain.* 2022;145:3816-3831. DOI: 10.1093/brain/awac210.
5. Osborne JP et al.: The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): Information from the United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) on contemporary causes and their classification. *Epilepsia.* 2010;51(10):2168–2174. Doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02695.
6. McKnight D et al.: Genetic Testing to Inform Epilepsy Treatment Management from an International Study of Clinical Practice. *JAMA Neurol.* 2022;79(12):1267-1276. DOI: 10.1001/jamaneurol.2022.3651.
7. Haviland I et al.: Genetic Diagnosis Impacts Medical Management for Pediatric Epilepsies. *Pediatr Neurol.* 2023; 138:71-80. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2022.10.006.
8. De Giorgis V, Veggiotti P: GLUT1 deficiency syndrome 2013: Current state of the art. *Seizure.* 2013;22:803-811. DOI: 10.1016/j.seizure.2013.07.003.
9. French JA et al.: 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.* 2016;388:2153-2163. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)31419-2.
10. Wolf M et al.: Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders. *Brain.* 2017;140:1316-1336. Doi: 10.1093/brain/awx054.