

Österreichische Gesellschaft für Epileptologie

Mitteilungen



österreichische gesellschaft für epileptologie

Vorstand:

Eugen Trinka
(1. Vorsitzender)
Edda Haberlandt
(2. Vorsitzende)
Christoph Baumgartner
(3. Vorsitzender)
Judith Dobesberger
(1. Sekretärin)
Michael Feichtinger
(2. Sekretär)
Martin Graf
(Kassier)

Sekretariat der Gesellschaft:

Tanja Weinhart
A-1080 Wien, Skodagasse 14–16
Tel.: 01/512 80 91-19
Fax: 01/512 80 91-80
E-Mail: oe_ilae@admicos.com

Redaktion:

M. Graf
Abteilung für Neurologie
SMZ-Ost – Donauspital
A-1220 Wien
Langobardenstraße 122
E-Mail: mcgraf@aon.at

E. Trinka
Universitätsklinik für Neurologie
Paracelsus Medizinische Universität
Christian-Doppler-Klinik
A-5020 Salzburg
Ignaz-Harrer-Straße 79
E-Mail: e.trinka@salk.at

Homepage:

<http://www.ogfe.at/gesellschaft.htm>

Verlag:

Krause & Pachernegg GmbH
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Druck:

Bernsteiner Print Company GmbH
A-1220 Wien, Rautenweg 10

Zimprich F

Haberlandt E; für den Vorstand der ÖGfE: Trinka E
Baumgartner C, Dobesberger J, von Oertzen J, Feichtinger M
Rauscher C, Pataraiia E, Luef G, Unterberger I
Schlachter K, Feucht M, Pirker S

Die genetische Ätiologie von Epilepsien

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Epileptologie
2015; 2 (1), 2-7

Homepage:

www.kup.at/ogfe

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Die genetische Ätiologie von Epilepsien

F. Zimprich¹, E. Haberlandt²

für den Vorstand der ÖGfE: E. Trinka^{3*}, C. Baumgartner^{4*}, J. Dobesberger^{3*}, J. von Oertzen^{5*}, M. Feichtinger^{6*}, C. Rauscher^{3**}, E. Patarai^{1**}, G. Luef^{7**}, I. Unterberger^{7**}, K. Schlachter^{8**}, M. Feucht^{1**}, S. Pirker^{4**}

¹Universitätsklinik für Neurologie, Wien; ²Department für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck; ³Universitätsklinik für Neurologie, Salzburg; ⁴Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, Wien; ⁵Landesnervenklinik Wagner Jauregg, Linz; ⁶LKH Bruck; ⁷Universitätsklinik für Neurologie, Innsbruck; ⁸Landeskrankenhaus Bregenz (*Vorstand; **Beirat)

■ Begriffsbestimmung – Einteilung der Epilepsien aus genetischer Sicht

Den meisten Epilepsieformen liegt eine starke genetische Ätiologie zugrunde, die sich klinisch in der häufig positiven Familienanamnese manifestiert. Nach der Art und dem Ausmaß der genetischen Belastung können dabei mehrere Gruppen unterschieden werden.

Am klarsten zeigt sich die genetische Ätiologie bei den seltenen **monogenen Epilepsien** mit einer Vererbung nach den Mendel'schen Gesetzen. Eine Mendel'sche Familienanamnese kann aber bei Neumutationen fehlen oder unter gewissen Umständen (rezessive Vererbung, niedrige Penetranz) verborgen bleiben [1, 2].

Bei der überwiegenden Mehrzahl von Patienten mit Epilepsien gestaltet sich die zugrunde liegende Genetik aber wesentlich komplexer. In der Literatur wird in diesem Zusammenhang auch von den „**common**“ oder **komplexen Epilepsien** gesprochen, womit weitgehend die traditionell als idiopathisch oder kryptogen bezeichneten Syndrome gemeint sind. In der neuen ILAE-Nomenklatur wird der starken genetischen Ätiologie idiopathischer Epilepsien nunmehr auch durch die Namensgebung Rechnung getragen (z. B. genetisch generalisierte Epilepsien), auch wenn die genauen Details der Genetik noch nicht aufgeschlüsselt sind [3, 4].

Die geringste genetische Belastung zeigt sich vordergründig bei den **symptomatischen Epilepsien**, wie posttraumatische oder Tumor-assoziierte Anfallserkrankungen. Allerdings wird auch hier eine zugrunde liegende genetische Disposition vermutet, die aber noch wenig erforscht ist [5].

■ Wie hoch ist der genetische Beitrag zur Ätiologie von Epilepsien?

Bei einigen, sehr seltenen **monogenen Epilepsien** sind die zugrunde liegenden Mutationen als voll ursächlich für die Erkrankung anzusehen, da deren Vorhandensein immer zur klinischen Manifestation führt (z. B. gewisse trunkierende SCN1A-Mutationen beim Dravet-Syndrom). In den meisten Fällen „monogener“ Epilepsien ist die Penetranz allerdings nicht 100%ig, sodass Mutationsträger auch asymptomatisch bleiben können (z. B. SCN1A-Mutationen beim GEFS+-Syndrom). Dies bedeutet, dass zusätzliche, modulierende genetische Faktoren vorliegen müssen, was sich in rezenten Publikationen auch bestätigen lässt [6, 7]. Mit neuen genetischen Techniken werden nämlich zunehmend weniger schwerwie-

gende Mutationen in klassischen Epilepsiegenen aufgespürt, die nur mehr als Risikofaktoren und nicht mehr als allein verantwortlich für die assoziierte Epilepsie angesehen werden können. Die Übergänge zu den komplexen Epilepsien sind damit fließend.

Bei den idiopathischen **komplexen Epilepsien** sprechen alle Hinweise für eine polygene Ätiologie. Nach jüngsten Erkenntnissen interagieren zumindest mehrere hunderte, möglicherweise auch tausende Gene miteinander und mit Umweltfaktoren, um gemeinsam zur Erkrankung beizutragen (siehe unten) [8]. Angesichts der komplexen multifaktoriellen Ätiologie ist es für theoretische Überlegungen vorteilhaft, weniger die Epilepsie selbst, sondern vielmehr die Neigung zu einer Anfallserkrankung als den eigentlichen Phänotyp zu betrachten. Jede Person hätte somit, aufgrund ihres individuellen genetischen Hintergrundes, eine mehr oder weniger starke Neigung, Anfälle zu entwickeln, mit einer (nicht messbaren) Normalverteilung dieser „liability“ in der Bevölkerung. Der genetische Anteil dieser Anfallsneigung wird als Heritabilität bezeichnet und kann in großen familiären Untersuchungen und Zwillingsstudien sogar errechnet werden [9, 10]. Die Heritabilität spiegelt somit grob das Ausmaß der Genetik an der Gesamtätiologie wider und ist bei allen idiopathischen Anfallssyndromen, egal, ob es sich um Phänotypen mit primär generalisierten Anfällen oder fokalen Anfällen handelt, sehr hoch. Viel beachtete epidemiologische Studien aus Skandinavien beziffern die Heritabilität zwischen 70 % und 90 % [11]. Trotz dieser hohen Werte bedingt die polygene Ätiologie, dass die familiäre Belastung nur gering erhöht ist. So liegt das Risiko für Anfallserkrankung bei Verwandten ersten Grades von Patienten mit idiopathischen Epilepsien zwischen dem 3- bis 11-Fachen über dem der Durchschnittsbevölkerung [5, 12].

■ Die genetische Architektur von Epilepsien

Zum besseren Verständnis der oben skizzierten komplexen Situation ist es hilfreich, sich die möglichen Beziehungen zwischen Pathogenität und Häufigkeit einer Mutation vor Augen zu führen (Abb. 1). Diese Beziehung spiegelt die sogenannte genetische Architektur von Epilepsien wider [13].

Monogene Epilepsien bei schweren, aber seltenen Mutationen

Mutationen mit gravierenden Auswirkungen, z. B. rezessive Protein-zerstörende Varianten in Epilepsie-Schlüsselgenen, führen zur Manifestation einer monogenen Epilepsie mit hoher Penetranz, die den Mendel'schen Vererbungsgesetzen folgt. Aufgrund der Schwere des Phänotyps lastet auf solchen

Mutationen ein starker negativer Selektionsdruck, der sich in einer sehr niedrigen Populationsfrequenz der einzelnen Varianten äußert [13]. Da es aber, wie wir heute wissen, sehr viele Epilepsiegene gibt, sind in Summe unübersichtlich viele unterschiedliche monogene Epilepsiesyndrome bekannt. In der OMIM-Datenbank werden zurzeit > 600 Gene gelistet, die mit epileptischen Anfällen assoziiert wurden, und > 400 unterschiedliche klinische Epilepsiephänotypen mit bekannter oder noch unbekannter genetischer Basis (<http://omim.org/>; vgl. Tab. 1).

In der alltäglichen Praxis einer Epilepsieambulanz für Erwachsene spielen diese monogenen Syndrome, aufgrund ihrer Seltenheit, eine zahlenmäßig untergeordnete Bedeutung. In der pädiatrischen Praxis können sie jedoch durchaus relevant sein.

Komplexe Epilepsien und „common variants“

Am anderen Ende des Spektrums stehen Genvarianten, die nicht zu einer vollständigen Zerstörung des Gens oder der Proteinfunktion führen, sondern nur mit einer milden funktionellen Änderung verbunden sind. Solche Varianten könnten beispielsweise die Proteinexpression verändern oder das Spleißen beeinflussen, womit funktionell unterschiedliche Proteine gebildet werden. Die Auswirkungen sind möglicherweise auch nur unter besonderen Bedingungen relevant (Fieber etc.). Da diese „funktionellen“ Varianten im Normalzustand nicht oder nur wenig pathogen sind, können sie im Genompool der Bevölkerung höhere Frequenzen erreichen. Varianten mit einer Häufigkeit von > 1 % werden als „common variants“ (CV) bezeichnet [13].

Jede einzelne CV vermittelt nur ein geringes Risiko für einen Phänotyp. Da es aber in Summe eine enorm hohe Zahl funktioneller Varianten geben dürfte, sind sie im Zusammenspiel von hoher Bedeutung. Der wichtige Beitrag häufiger, funktioneller Varianten auf häufige Erkrankungen wurde schon vor Langem vermutet und in der „Common disease/common variant“-Hypothese ausformuliert [14]. In einer rezenten Analyse einer genomweiten Assoziationsuntersuchung konnte mithilfe neuer statistischer Methoden erstmals der kumulative Beitrag aller CV zu idiopathischen Epilepsien analysiert werden [8, 15]. Nach diesen Berechnungen sind mindestens 400 (wahrscheinlich aber mehrere tausend) unterschiedliche CV bedeutsam. Zusammen erklären sie etwa 1/3 der gesamten Anfallsneigung bei idiopathischen Epilepsien. Da jede dieser CV aber nur einen minimalen Beitrag liefert, sind einzelne CV statistisch schwer zu fassen [8]. Beispiele aus anderen komplexen Erkrankungen zeigen, dass der Nachweis vieler CV erst ab sehr großen Fallzahlen gelingt. Als Beispiel sei die Schizophrenie genannt, wo der Nachweis von 108 CV erst im Vergleich von 37.000 Patienten mit 113.000 Kontrollen gelang [16]. Für Epilepsien, bei denen die Fallzahlen in den bisherigen Studien aus logistischen Gründen (noch) vergleichsweise gering ausfielen (8700 Fälle in der letzten Meta-Analyse), ist bislang nur ein halbes Dutzend solcher Assoziationen gelungen [17–20].

Als bestes Beispiel für eine funktionelle CV kann eine Spleißvariante im Natriumkanal-Gen-SCN1A-Gen genannt werden, welche die Expression eines funktionell unterschiedlichen

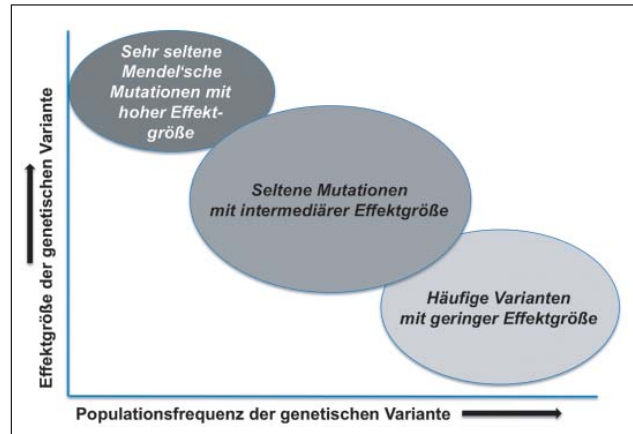


Abbildung 1: Die genetische Architektur komplexer Epilepsien. Mod. nach [13]. Relevante Epilepsie-assoziierte genetische Varianten können durch folgende Kombinationen aus Effektgröße und Populationsfrequenz gekennzeichnet sein: Mendel'sche Mutationen: sehr selten mit hoher Effektstärke; Multiple „rare variants“: selten mit intermediärer Effektstärke; funktionelle Varianten: häufig mit geringer Effektstärke.

Natriumionen-Kanals verursacht [21–23]. In mehreren Untersuchungen inklusive einer Meta-Analyse und genomweiten Assoziationsuntersuchungen konnte konsistent belegt werden, dass diese Variante mit einem gering erhöhten Risiko für Fieberkrämpfe einhergeht (OR 1,5–3) [20, 24, 25].

Ein anderes Epilepsie-relevantes Beispiel für die Bedeutung einer häufigen Variante ist die Assoziation des *HLA-B*1502*-Allels mit dem Stevens-Johnson-Syndrom nach Carbamazepinexposition [26]. Aufgrund des fehlenden Selektionsdrucks bei dieser pharmakogenetischen Variante liegt hier im Gegensatz zu Ätiologie-assoziierten CV eine sehr hohe Effektstärke vor.

Häufige komplexe Epilepsien und „multiple rare variants“

Die dritte wesentliche Kategorie im Diagramm der genetischen Architektur (Abb. 1) wird durch genetische Varianten definiert, die im Vergleich zu den CV und den Mutationen der monogenen Epilepsien mit mittelschweren funktionellen Auswirkungen verbunden sind (intermediäre Effektgrößen). Den Gesetzen der Selektion folgend, ist die Frequenz solcher Varianten in der Bevölkerung kleiner als jene der CV. Die Häufigkeit kann aber höher sein als bei deletären Mutationen. Sehr seltene, also private Varianten mit mittleren bis kleinen Effektgrößen sind darüber hinaus ebenfalls denkbar. Als Gruppe werden diese Varianten mit dem Begriff „multiple rare variants“ (MRV) oder „rare variants“ (RV) belegt [13, 27]. Multipel deshalb, weil man davon ausgehen muss, dass mehrere solcher Varianten zusammenwirken müssen, um die Erkrankung zu verursachen und weil in jedem untersuchten Gen (in der Bevölkerung) viele „rare variants“ identifiziert werden können. Die geringere Effektgröße der RV kann entweder durch eine weniger schwerwiegende Mutation (z. B. „missense“-Mutationen mit Austausch einer Aminosäure) erklärt werden oder durch Kompensationseffekte auf zellulärer oder neuronaler Netzwerkebene. Die zweite Erklärung scheint besonders attraktiv, wonach Epilepsien und verwandte neuropsychiatrische Syndrome pathophysiologisch als Erkrankungen komplexer neuronaler Netzwerke verstanden werden und in diesen Netzwerken offenbar starke funktionelle Redundan-

Tabelle 1: Klinische Epilepsiephänotypen. Nähere Informationen unter <http://omim.org>.

Phänotyp	Gen-Symbol	Protein
AD laterale Temporallappenepilepsie	LGI1	Leucine-rich glioma inactivated-1 protein
AD nächtliche Frontallappenepilepsie	CHRNA4	Acetylcholinrezeptor
Amishches frühkindliches Epilepsie-Syndrom	SIAT9	Sialyltransferase
Anfälle bei AR zerebellärer Ataxia und mentaler Retardierung	VLDLR	Very-Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor
Anfälle bei EA6	SLC1A3	Glutamatttransporter
Anfälle bei EA5	CACNB4	Kalziumkanal, Beta4-Untereinheit
Anfälle bei GLUT1-Defizienz-Syndrom	SLC2A1	GLUT1, Glukosetransporter, Bluthirnschranke
Anfälle bei Myokymie und EA1	KCNA1	Shaker-Typ-Kaliumkanal
Anfälle bei X-Chr. Retardierung	GRIA3	Glutamatrezeptor (AMPA 3)
Angelman-Syndrom	UBE3A	Ubiquitin-Proteinligase
Benigne familiäre infantile Anfälle, frühkindliche epileptische Enzephalopathie	SCN2A	Natriumkanal, Alpha-2-Untereinheit
Benigne familiäre Neugeborenenkrämpfe	KCNQ2	Kaliumkanal
Benigne familiäre Neugeborenenkrämpfe	KCNQ3	Kaliumkanal
CEA	CACNA1H	Kalziumkanal
CEA	GABRA1	GABA-Rezeptor
CEA	GABRG2	GABA-Rezeptor
Epileptische Enzephalopathie, Lennox-Gastaut-Typ	MAPK10	Mitogen-activated-Protein-Kinase 10
Familiäre Fieberkrämpfe 8, GEFS+, Dravet-Syndrom	GABRG2	GABA-Rezeptor
GEFS+	SCN1B	Natriumkanal, Beta-Untereinheit
GEFS+, Dravet-Syndrom	SCN1A	Natriumkanal, Alpha-1-Untereinheit
Generalisierte Anfälle bei paroxysmaler nonkinesigener Dyskinesie	KCNMA1	Kaliumkanal (BK)
IGE	CLCN2	Chloridkanal
IGE, Anfälle bei familiärer hemi-plegischer Migräne, EA 2 oder SCA6	CACNA1A	P/Q-Kalziumkanal
IGE, CEA	CACNA1H	T-Typ-Kalziumkanal
JME	GABRA1	GABA-Rezeptor
JME, CEA	EFHC1	EF-hand domain-containing protein 1
Lissenzephalie	RELN	Reelin
Lissenzephalie	TUBA1A	Tubulin
MELAS	MTND4, MTTL1 und andere	NADH-Dehydrogenase
MERRF	MTTK und andere	Mitochondrial tRNA for Lysin
Miller-Dieker Lissencephalie Syndrom	PAFAH (LIS1)	Platelet-activating factor Acetylhydrolase
Neuronale Ceroid Lipofuszinose 1	PPT1	Palmitoyl-protein thioesterase
Neuronale Ceroid Lipofuszinose 2	TRPP1	Tripeptidyl Peptidase
Neuronale Ceroid Lipofuszinose 7	MFSD8	Major facilitator superfamily domain-containing protein-8
Periventriculäre noduläre Heterotopie (X-Chr.)	FLNA	Filamin A
PME Typ 1B	PRICKLE1	Nukleärer Rezeptor
PME Typ 2B	NHLRC1	Malin, Ubiquitin-Ligase
PME Typ 3	KCTD7	Kaliumkanal-assoziert
PME, Lafora-Typ	EPM2A	Laforin
Pyridoxin-abhängige Epilepsie	ALDH7A1	Antiquitin
Rett-Syndrom	MECP2	Methyl CpG Binding Protein 2
Rett-Syndrom, West-Syndrom	CDKL5	Cyclin-dependent kinase-like 5
Rolando-Epilepsie mit Sprachdyspraxie, bilaterale perisylvische Polymikrogyrie	SRPX2	Sushi-Repeat-Containing Protein, X-linked 2
Subkortikale laminäre Heterotopie, X-Chr. Lissenzephalie	DCX	Doublecortin
Tuberöse Sklerose 1, fokale kortikale Dysplasie	TSC1	Hamartin
Tuberöse Sklerose 2	TSC2	Tuberin
Unverricht-Lundborg-progressive Myoklonusepilepsie	CSTB	Cystatin-B
X-Chr. Epilepsie mit mentaler Retardierung	SYN1	Synapsin I
X-Chr. Lissenzephalie	ARX	Aristaless Related Homeobox
Pyridoxal-5-Phosphat-abhängige Epilepsie	PNPO	Pyridox(am)ine-5-Phosphate-Oxidase
Kongenitales Rett-Syndrom	FOXG1	„Forkhead box G1“
Ohtahara-Syndrom	STXBP1	„Syntaxin-binding protein 1“
Epileptische Enzephalopathie mit Hypomyelinisierung	SPTN1	Spektrin
Hyperekplexie und frühinfantile epileptische Enzephalopathie	ARHGEF9	p-Guanin-Nukleotid-Austauschfaktor
Epilepsie mit mentaler Retardierung bei Mädchen, atypisches Dravet-Syndrom	PCDH19	Protocadherin 10
Epileptische Enzephalopathie mit progredienter Mikrozephalie und globaler Retardierung	PNKP	Polynukleotid-Kinase-3'-Phosphatase
Therapierefraktäre Epilepsie mit Regression und Tetraspastik	PLCB1	Phospholipase Cβ1
Frühinfantile epileptische Enzephalopathie	SCN8A	Natriumkanal, Beta-Untereinheit

CEA: Absenceepilepsie des Schulalters; IGE: idiopathisch generalisierte Epilepsie; AD: autosomal dominant; AR: autosomal rezessiv; PME: Progressive Myoklonusepilepsie; JME: Juvenile Myoklonusepilepsie; GEFS+: generalized epilepsy febrile seizures plus; SCA: spinocerebelläre Ataxie

zen eingebaut sind [28]. Diese Ansicht führte zur Formulierung einer „Multiple-hit“-Hypothese bei komplexen genetischen Erkrankungen, die besagt, dass mehrere Knoten im Netzwerk einen Schaden erleiden müssen, bevor Beeinträchtigungen auf Netzwerkebene und damit klinische Manifestationen sichtbar werden. Für die genetische Analyse bedeutet dies eine zusätzliche Schwierigkeit, da von der Mutation nicht leicht auf die funktionellen Auswirkungen auf Proteinebene geschlossen werden kann und noch weniger auf den Schaden, der im neuronalen Netzwerk entsteht [28–30].

Vermutlich sind MRV neben den CV für einen Hauptteil der Heritabilität verantwortlich. Analysen der zunehmend vorliegenden Exomsequenzen belegen, dass sich bei den meisten Patienten mit Epilepsie Mutationen im Sinne von MRV in Epilepsiegenen finden. Zwar treten MRV auch bei gesunden Probanden auf, in der Tendenz liegen aber schwerere und mehr Mutationen bei Patienten vor [31, 32].

Die Schwierigkeit liegt allerdings darin, dass sich zur Zeit, im Einzelfall, kaum eruieren lässt, ob eine bestimmte Variante tatsächlich zur Genese der Epilepsie beiträgt, da weder statistische Analysen möglich sind noch ein Segregationsbeweis bei idiopathischen Epilepsien erbracht werden kann. Hier liegt also noch viel Arbeit vor uns, die relevanten MRV zu katalogisieren und deren Auswirkungen auf zellulärer und Netzwerkebene zu erforschen.

■ Das molekulare Substrat der genetischen Ätiologie

In den vergangenen Jahren hat sich gezeigt, dass nicht nur die genetische Architektur komplex ist, sondern auch das der Genetik von Epilepsien zugrunde liegende molekulare Substrat. Kurz zusammengefasst finden sich Veränderungen auf mehreren Ebenen, und zwar sowohl einzelne Basen oder kurze Basenabschnitte betreffend als auch auf subchromosomaler bis chromosomaler Ebene.

„Small scale“-Varianten

Die wichtigsten potenziell pathogenen Punktmutationen sind „Nonsense“-Varianten (Einführung eines Stopcodons), nicht-synonyme Missense-Varianten (Austausch einer Aminosäure) und Frameshift-Varianten (Verschiebung des Leserahmens). Synonyme Varianten (ohne Austausch einer Aminosäure) oder intronische Varianten sind meist gutartig, außer sie beeinflussen das Spleißverhalten. Auf der nächsten Vergrößerungsstufe sind sogenannte Tandemrepeats zu nennen, wie die Expansion eines Dodecamers in der 5'UTR des Cystatin-B-Gens bei der Unverricht-Lundborg-progressiven Myoklonusepilepsie oder Mikrodeletionen, die nur Teile eines Gens betreffen können (z. B. im *GRIN2A*-Gen nachgewiesen) [33, 34].

Strukturelle Varianten

Unter strukturellen Varianten (auch Copy-Number-Varianten [CNV] genannt) werden Deletionen, Duplikationen und Inversionen auf subchromosomaler Ebene verstanden, die von wenigen 1000 Basen bis in den Megabasenbereich (10^6 Nukleotide) reichen. Eine wichtige Erkenntnis der vergangenen Jahre ist, dass CNV wesentlich häufiger als gedacht auch bei gesunden Personen vorkommen können und nicht notwendigerwei-

se krankheitsrelevant sein müssen [35]. Manche besonders große CNV oder an gewissen Prädilektionsstellen auftretende CNV können allerdings für Epilepsien und andere neuropsychiatrische Erkrankungen verantwortlich gemacht werden (z. B. CNVs an den Genorten 1q21, 15q11.2, 15q13.3, 16p11.2, 16p13.11 und 22q11.2) [36–39]. So sind 1 % der genetisch generalisierten Epilepsien durch das 15q13.3-Mikrodeletions-syndrom (mit)verursacht und 1,5 % der Rolando-Epilepsien durch eine Duplikation an 16p11.2 [7, 37]. Obwohl von diesen CNV oft viele Gene erfasst werden, im Fall der 16p11.2-Duplikation 29 Gene, ist die Penetranz dieser strukturellen Varianten nicht 100%ig. Zumindest die genannten CNV sind daher eher als intermediäre Risikovarianten mit OR zwischen 10 und 70 anzusehen. Neben den subchromosomalen Varianten können auch eine Reihe von chromosomalen Veränderungen mit Epilepsien verbunden sein, etwa das Ringchromosom-20-Syndrom oder die Trisomie 21 [40].

Andere genetische Ursachen

Darüber hinaus muss mit großer Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass noch weitere genetische Mechanismen zu Epilepsien führen können. So lässt sich zurzeit noch wenig über die Bedeutung von intergenischen oder regulatorische Variationen (an Genpromotoren) sagen. Epigenetische Mechanismen im Rahmen von Epilepsien entziehen sich ebenfalls noch weitgehend unserem Verständnis [41].

■ Genetische Diagnostik 2015

Die Indikationen zur genetischen Diagnostik

Angesichts der komplexen Ätiologie, die nach wie vor unzureichend verstanden wird, eignen sich zurzeit nur wenige Epilepsieformen für eine klinisch nützliche genetische Diagnostik.

Eine eindeutige Indikation für eine genetische Abklärung ergibt sich dann, wenn ein monogenes Epilepsiesyndrom vorliegt und man aufgrund des klinischen Phänotyps eine Eingrenzung auf eine überschaubare Anzahl von Kandidatengenomen treffen kann. Die Diagnostik wird besonders dann wichtig sein, wenn sich therapeutische Konsequenzen ergeben, wie zum Beispiel bei den GLUT1-assoziierten Epilepsien oder bei einer Reihe von kindlichen epileptischen Enzephalopathien. Eine genetische Diagnostik hilft außerdem, unnötige Untersuchungen zu vermeiden und führt zu einer besseren Einschätzung der Prognose und möglichen Vererbung. Eine andere Motivation ist der oft enorme subjektive Nutzen, den Patienten und deren Angehörige aus der Gewissheit einer korrekten Diagnose ziehen [42].

Die Indikation für eine ungezielte genetische Abklärung in der Routine bei komplexen Epilepsien ist hingegen kritischer zu sehen. Dies gilt teilweise auch für nur vermutete monogene Epilepsien ohne nachvollziehbare klinische Zuordnung zu einem bekannten genetischen Epilepsiesyndrom und ohne eine unterstützende Familienanamnese. Der Einzug moderner genetischer Techniken in die Klinik (Panel- oder Exomdiagnostik) ermöglicht zwar die Durchführung solcher Tests, die in der Folge durchaus interessante Mutationen in Epilepsiegenen liefern können, eine klinisch nutzbringende Interpretation gelingt jedoch meist nicht, zumal vergleichbare Mutation auch bei Nicht-Betroffenen erhoben werden können. Da in der

Regel der Beweis für die Pathogenität einzelner Mutationen nicht erbracht werden kann, sind solche Erkenntnisse im Einzelfall als nicht verlässlich zu werten.

Die Entscheidung über die Sinnhaftigkeit einer modernen genetischen Diagnostik muss also im Einzelfall unter Abwägung der Wahrscheinlichkeit eines Erfolges, des potenziellen klinischen Nutzens und natürlich auch des finanziellen und sonstigen Aufwandes getroffen werden.

■ Eingesetzte Techniken und deren Kosten

Analyse einzelner Gene oder Mutationen mittels konventioneller Techniken

Die Methode der klassischen Sanger-Sequenzierung eignet sich vor allem dann, wenn mit sehr hohem Verdacht Mutationen in einem einzelnen Gen vermutet werden können oder das betreffende Gen mit hoher Verlässlichkeit ausgeschlossen werden muss (z. B. SCN1A-Diagnostik bei Verdacht auf Dravet-Syndrom). Ein Vorteil ist die weite Verfügbarkeit in vielen Labors. Je nach Größe des Gens muss mit Kosten von mehreren 100 bis maximal EUR 2000,- gerechnet werden. Will man nur einzelne bereits bekannte Mutationen oder konkrete Expansionen nachweisen, sind Umfang oder Kosten günstiger.

Analyse struktureller Varianten

Zur Identifikation struktureller Varianten (CNVs) eignet sich die weit verbreitete Technik genomweiter Mikro-Array-Untersuchungen (Comparative Genomic Hybridization- [CGH-] Arrays oder SNP-Arrays). Die Kosten dafür belaufen sich auf wenige 100 Euro.

Next Generation Sequencing (NGS)

Die Einführung automatisierter Analysemethoden, die auf der massiven parallelen Sequenzierung kurzer DNA-Abschnitte beruht, bedeutete einen wahren Quantensprung. NGS-Methoden eröffneten die Möglichkeit, viele Gene gleichzeitig und billig zu sequenzieren. Während die Identifizierung abweichender DNA-Basen durch ausgeklügelte Analysemethoden automatisch erfolgt, muss die Interpretation, ob die gefundenen Varianten klinisch relevant sind, noch zeitraubend durch einen genetisch und klinisch erfahrenen Experten beurteilt werden. Je mehr Gene untersucht werden, desto schwieriger wird dieser Schritt.

Eine Möglichkeit ist es deshalb, nur ausgewählte relevante Gene im Rahmen einer **Multi-Gen-Panel-Diagnostik** in die Analyse einzuschließen [43]. Die einzelnen Panels werden spezifisch für die jeweilige Differentialdiagnose zusammengestellt, die Genliste muss dabei regelmäßig erneuert werden, um auch neu publizierte Gene für einen bestimmten Phänotyp zu erfassen. Ein Panel für epileptische Enzephalopathien, als Beispiel, bietet zurzeit 77 unterschiedliche Gene an. Mit mehreren Panels können zurzeit etwa 400 Epilepsiegene getestet werden. Die Kosten für Panels verschiedener Anbieter betragen in der Regel um EUR 3000,-, mit deutlichem Preisnachlass bei Anforderung mehrerer Panels.

Ein zweites klinisches Einsatzgebiet der NGS-Technologie ist die **Exonsequenzierung**. Dabei werden alle proteinkodieren-

den Genabschnitte (23.000 Gene oder ca. 1,5 % des Genoms) erfasst. Im Gegensatz zur Paneldiagnostik könnten mit dieser Methode auch Mutationen in neuen oder unerwarteten Genen aufgespürt werden. Allerdings werden nicht alle Exone qualitativ ausreichend abgedeckt, sodass bei negativen Befunden keine 100%ige Verlässlichkeit besteht. Ein weiteres Problem stellt die mit der Exonsequenzierung generierte Datenflut dar, die erst sinnvoll im medizinischen Kontext interpretiert werden muss und beträchtlichen Zeitaufwand durch einen Experten erfordert. Pro Exon kann mit ca. 17.000 kodierenden Einzelbasenvarianten gerechnet werden und ca. 3000 Varianten mit Annotation in der HGMD-Mutationsdatenbank. Die Qualität und die Kosten steigen mit der sogenannten „Coverage“, die aussagt, wie oft eine einzelne Base sequenziert wurde. Die derzeitigen Kosten für eine Exonsequenzierung betragen zwischen EUR 2000,- und EUR 5000,-.

Literatur:

- Poduri A, Lowenstein D. Epilepsy genetics – past, present, and future. *Curr Opin Genet Dev* 2011; 21: 325–32.
- Hildebrand MS, Dahl H-HM, Damiano JA, Smith RJH, Scheffer IE, Berkovic SF. Recent advances in the molecular genetics of epilepsy. *J Med Genet* 2013; 50: 271–9.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010; 51: 676–85.
- Sisodiya SM, Mefford HC. Genetic contribution to common epilepsies. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 140–5.
- Peljto AL, Barker-Cummings C, Vasoli VM, Leibson CL, Hauser WA, et al. Familial risk of epilepsy: a population-based study. *Brain* 2014; 137: 795–805.
- Guerrini R, Buchhalter JR. Epilepsy phenotypes and genotype determinants: Identical twins teach lessons on complexity. *Neurology* 2014; 83: 1038–9.
- Reinthal EM, Lal D, Lebon S, Hildebrand MS, Dahl H-HM, et al. 16p11.2 600 kb duplications confer risk for typical and atypical Rolandic epilepsy. *Hum Mol Genet* 2014; 23: 6069–80.
- Speed D, O'Brien TJ, Palotie A, Shkura K, Marson AG, et al. Describing the genetic architecture of epilepsy through heritability analysis. *Brain* 2014; 137: 2680–9.
- Miller LL, Pellock JM, DeLorenzo RJ, Meyer JM, Corey LA. Univariate genetic analyses of epilepsy and seizures in a population-based twin study: the Virginia Twin Registry. *Genet Epidemiol* 1998; 15: 33–49.
- Kjeldsen MJ, Corey LA, Solaas MH, Friis ML, Harris JR, et al. Genetic factors in seizures: a population-based study of 47,626 US, Norwegian and Danish twin pairs. *Twin Res Hum Genet* 2005; 8: 138–47.
- Kjeldsen MJ, Kyvik KO, Christensen K, Friis ML. Genetic and environmental factors in epilepsy: a population-based study of 11 900 Danish twin pairs. *Epilepsy Res* 2001; 44: 167–78.
- Zimprich F. Grundlagen und Zahlen zur genetischen Beratung bei komplexen Epilepsien. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2009; 10: 1–6.
- Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorf LA, Hunter DJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009; 461: 747–53.
- Risch N, Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science* 1996; 273: 1516–7.
- Speed D, Hoggart C, Petrovski S, Tachmazidou I, Coffey A, Jorgensen A, et al. A genome-wide association study and biological pathway analysis of epilepsy prognosis in a prospective cohort of newly treated epilepsy. *Hum Mol Genet* 2014; 23: 247–58.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014; 511: 421–7.
- Kasperaviciute D, Catarino CB, Matarin M, Leu C, Novy J, et al. Epilepsy, hippocampal sclerosis and febrile seizures linked by common genetic variation around SCN1A. *Brain* 2013; 136: 3140–50.
- Guo Y, Baum LW, Sham PC, Wong V, Ng PW, et al. Two-stage genome-wide association study identifies variants in CAMSAP1L1 as susceptibility loci for epilepsy in Chinese. *Hum Mol Genet* 2012; 21: 1184–9.
- EPICURE Consortium, EMINet Consortium, Steffens M, Leu C, Ruppert AK, Zara F, et al. Genome-wide association analysis of genetic generalized epilepsies implicates susceptibility loci at 1q43, 2p16.1, 2q22.3 and 17q21.32. *Hum Mol Genet* 2012; 21: 5359–72.
- Genetic determinants of common epilepsies: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol* 2014; 13: 893–903.
- Heinzen EL, Yoon W, Tate SK, Sen A, Wood NW, Sisodiya SM, et al. Nova2 interacts with a cis-acting polymorphism to influence the proportions of drug-responsive splice variants of SCN1A. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 876–83.
- Menzler K, Hermsen A, Balkenhol K, Duddek C, Bugiel H, et al. A common SCN1A splice-site polymorphism modifies the effect of carbamazepine on cortical excitability – A pharmacogenetic transcranial magnetic stimulation study. *Epilepsia* 2014; 55: 362–9.
- Fletcher EV, Kullmann DM, Schorge S. Alternative splicing modulates inactivation of Type 1 voltage-gated sodium

- channels by toggling an amino acid in the first S3–S4 linker. *J Biol Chem* 2011; 286: 36700–8.
24. Schlachter K, Gruber-Sedlmayr U, Stogmann E, Lausecker M, Hotzy C, et al. A splice site variant in the sodium channel gene SCN1A confers risk of febrile seizures. *Neurology* 2009; 72: 974–8.
25. Tang L, Lu X, Tao Y, Zheng J, Zhao P, Li K, et al. SCN1A rs3812718 polymorphism and susceptibility to epilepsy with febrile seizures: A meta-analysis. *Gene* 2014; 533: 26–31.
26. Chung WH, Hung SJ, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004; 428: 486.
27. Kasperaviciute D, Catarino CB, Heinzen EL, Depondt C, Cavalleri GL, et al. Common genetic variation and susceptibility to partial epilepsies: a genome-wide association study. *Brain* 2010; 133: 2136–47.
28. Girirajan S, Eichler EE. Phenotypic variability and genetic susceptibility to genomic disorders. *Hum Mol Genet* 2010; 19: R176–87.
29. Stessman HA, Bernier R, Eichler EE. A genotype-first approach to defining the subtypes of a complex disease. *Cell* 2014; 156: 872–7.
30. Hormozdiari F, Penn O, Borenstein E, Eichler EE. The discovery of integrated gene networks for autism and related disorders. *Genome Res* 2015; 25: 142–54.
31. Klassen T, Davis C, Goldman A, Burgess D, Chen T, et al. Exome sequencing of ion channel genes reveals complex profiles confounding personal risk assessment in epilepsy. *Cell* 2011; 145: 1036–48.
32. Reinthaler EM, Dejanovic B, Lal D, Semtner M, Merkler Y, Reinhold A, et al. Rare variants in GABAA receptor genes in Rolandic epilepsy and related syndromes. *Ann Neurol* 2015; 77: 972–86.
33. Brown TA. *Genomes 3*. Garland Science. Wiley, Oxford, 2007.
34. Lemke JR, Lal D, Reinthaler EM, Steiner I, Nothnagel M, et al. Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. *Nat Genet* 2013; 45: 1067–72.
35. Girirajan S, Rosenfeld JA, Coe BP, Parikh S, Friedman N, et al. Phenotypic heterogeneity of genomic disorders and rare copy-number variants. *N Engl J Med* 2012; 367: 1321–31.
36. Mefford HC, Muhle H, Ostertag P, Spiczak von S, Buysse K, et al. Genome-wide copy number variation in epilepsy: novel susceptibility loci in idiopathic generalized and focal epilepsies. *PLoS Genet* 2010; 6: e1000962–2.
37. Helbig I, Mefford HC, Sharp AJ, Guipponi M, Fichera M, Franke A, et al. 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nature Genetics* 2009; 41: 160–2.
38. de Kovel CGF, Trucks H, Helbig I, Mefford HC, Baker C, et al. Recurrent microdeletions at 15q11.2 and 16p13.11 predispose to idiopathic generalized epilepsies. *Brain* 2010; 133: 23–32.
39. Striano P, Coppola A, Paravidino R, Malacarne M, Gimelli S, Robbiano A, et al. Clinical significance of rare copy number variations in epilepsy: a case-control survey using microarray-based comparative genomic hybridization. *Arch Neurol* 2012; 69: 322–30.
40. Shorvon SD. *Handbook of Epilepsy Treatment*. Wiley, Oxford, 2010.
41. Roopra A, Dingleline R, Hsieh J. Epigenetics and epilepsy. *Epilepsia* 2012; 53: 2–10.
42. Goldman AM, Tuchman R. Commentary: Genetic testing in epilepsy: What do patients and families want to know? *Epilepsia* 2014; 55: 1703–4.
43. Lemke JR, Riesch E, Scheurenbrand T, Schubach M, Wilhelm C, et al. Targeted next generation sequencing as a diagnostic tool in epileptic disorders. *Epilepsia* 2012; 53: 1387–98.

Korrespondenzadresse:

*Univ.-Prof. Dr. med. Fritz Zimprich
Universitätsklinik für Neurologie
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: friedrich.zimprich@meduniwien.ac.at*

NEUES AUS DEM VERLAG

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

➔ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)

Krause & Pachernegg GmbH · Verlag für Medizin und Wirtschaft · A-3003 Gablitz

Wir stellen vor:



Zeitschrift für Gefäßmedizin

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie • Hämostaseologie •
Konservative und endovaskuläre Therapie • Lymphologie • Neurologie • Phlebologie

Offizielles Organ:

- Österreichische Gesellschaft für Internistische Angiologie (ÖGIA)
- Österreichischer Verband für Gefäßmedizin

Herausgeber: Univ.-Prof. Dr. Erich Minar; PD Univ.-Prof. Martin Schillinger

Homepage: <http://www.kup.at/gefaessmedizin>