

# 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

Haberlandt E  
Zimprich F; 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

### Genetische Abklärung von Epilepsien mit Intelligenzminderung – Stellenwert der Mikroarray-Untersuchung mit Nachweis von Copy Number Variants (CNVs) in der Epileptologie

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Epileptologie  
2015; 2 (1), 8-9

**Homepage:**

**[www.kup.at/ogfe](http://www.kup.at/ogfe)**

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

# Genetische Abklärung von Epilepsien mit Intelligenzminderung – Stellenwert der Mikroarray-Untersuchung mit Nachweis von Copy Number Variants (CNVs) in der Epileptologie

E. Haberlandt<sup>1</sup>, F. Zimprich<sup>2</sup>

für den Vorstand der ÖGfE: E. Trinka<sup>3\*</sup>, C. Baumgartner<sup>4\*</sup>, J. Dobesberger<sup>3\*</sup>, J. von Oertzen<sup>5\*</sup>, M. Feichtinger<sup>6\*</sup>, C. Rauscher<sup>3\*\*</sup>, E. Pataria<sup>2\*\*</sup>, G. Luef<sup>7\*\*</sup>, I. Unterberger<sup>7\*\*</sup>, K. Schlachter<sup>8\*\*</sup>, M. Feucht<sup>2\*\*</sup>, S. Pirker<sup>4\*\*</sup>

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

## ■ Einleitung

Bei Patienten mit Epilepsie und einer Intelligenzminderung unklarer Ursache muss das Vorliegen einer Chromosomenaberration in Betracht gezogen werden. Sowohl strukturelle Chromosomenveränderungen (Duplikation, Deletion und Inversion) als auch Mutationen einzelner Gene (Missense- und Nonsense-Mutationen, Spleißmutationen, kleinere Deletionen und Insertionen) können zu dem klinischen Bild einer Epilepsie führen. Zusätzlich gewann zuletzt der Bereich der chromosomalen Mikro-Rearrangements und Copy-Number-Varianten (CNVs) durch neue Untersuchungsmethoden an Bedeutung, deren Stellenwert für die Epileptologie hier diskutiert werden soll.

Das Wissen um die Variabilität des menschlichen Genoms stellt eine der wichtigsten Erkenntnisse der Humangenetik der vergangenen Jahre dar. Während das Genom früher als relativ stabil betrachtet wurde, weiß man heute, dass selbst große Abschnitte auch bei gesunden Personen in variabler Anzahl vorkommen können. Man spricht von CNVs oder im weiteren Sinne von chromosomalen Mikrorearrangements. Erstere sind *per definitionem* mindestens 1 KB groß und haben oft identische Bruchpunkte. Die meisten Menschen (65–85 %) tragen mindestens einen 100 KB großen CNV. Größere CNVs (> 500 KB) finden sich bei 5–10 % der Menschen. Mindestens 1 % der Bevölkerung trägt eine > 1 MB große CNV. Manche dieser CNVs sind eindeutig pathogen, während andere möglicherweise Modifikatoren für multifaktorielle Krankheiten darstellen oder völlig harmlos sind [1]. Ca. 12 % des menschlichen Genoms sind in CNVs inkludiert [2, 3]. *De novo*-Mutationsraten für CNVs werden wesentlich höher eingestuft als für einzelne Nukleotide [1].

Zum Nachweis derartiger chromosomaler Mikro-Rearrangements bzw. CNVs benötigt man hochauflösende Methoden, die über das Auflösungsvermögen der konventionellen Zytogenetik (5–10 MB) hinausgehen und seit Kurzem mit CGH- (Comparative Genomic Hybridisation-) oder SNP- (Single Nucleotid Polymorphism-) Microarrays zur Verfügung stehen. Mit deren Hilfe kann man Aberrationen im Sinne eines Zugewinns oder Verlustes von genetischem Material von bis zu wenigen KB detektieren [4]. Dadurch werden im Prinzip alle zahlenmäßigen und unbalancierten strukturellen Chromoso-

menaberrationen erfassbar, sodass diese Methode inzwischen als erste Abklärungsmaßnahme für Patienten mit einer Intelligenzminderung und/oder Dysmorphien unklarer Ursache empfohlen wird [5]. Während mittels konventioneller Karyotypisierung relevante chromosomale Veränderungen etwa bei 5 % der Patienten mit Intelligenzminderung nachgewiesen werden können, steigt die Detektionsrate mittels Array-Technik bei Patienten mit Intelligenzminderung, Autismus und/oder multiplen kongenitalen Anomalien (insbesondere bei deutlichem Phänotyp) auf 10–20 % [4].

Da CNVs für verschiedenste neurologische Erkrankungen verantwortlich gemacht werden konnten, liegt es nahe, dass auch Epilepsien dadurch erklärt werden können [6]. Bisher konnten bei Patienten mit Epilepsie alleine oder mit Epilepsie und weiteren Komorbiditäten submikroskopische chromosomale Veränderungen in 5–15 % der Fälle nachgewiesen werden [6–14]. Wenige Studien berichten über Detektionsraten von bis zu 30 % [15, 16]. Dies ist durch methodische Unterschiede zu erklären. Mefford et al. [12] konnten pathologische CNVs bei fokalen und generalisierten Epilepsien nachweisen. Bartnik et al. [17] fanden darüber hinaus auch bei Patienten mit Epilepsie ohne Komorbiditäten pathologische CNVs.

Einige dieser CNVs enthalten bekannte, epilepsieverursachende Gene wie z. B. *SCN1A*, *MECP2*, *FOXG1*, *CDKL5*, *MAGI2*, *MEF2C*, *STXBPI* und *ARX* [17]. Mit jeweils etwa 1 % der von Epilepsie betroffenen Patienten gehören Deletionen in 15q11-2.15q13.3 und 16p13.11 zu den häufigeren CNVs [6, 18, 19]. Die meisten Studien konnten mindestens eine dieser CNVs innerhalb ihrer jeweiligen Kohorte nachweisen [6–8, 10, 11, 14]. Welche der in diesen CNVs lokalisierten Gene für die Entstehung einer Epilepsie als Ganzes bzw. des jeweiligen Epilepsietyps im Einzelfall verantwortlich sind, konnte bislang nicht geklärt werden. Da diese CNVs – wenn auch seltener – auch bei gesunden Personen nachgewiesen werden, spricht man von herabgesetzter Penetranz. Im Einzelfall bzw. im familiären Kontext bereitet die Interpretation deshalb oft große Probleme. Insgesamt scheint es, als ob diese CNVs eher mit milden Verlaufsformen einer Epilepsie einhergehen [12].

Aus ätiologischer Sicht bleiben viele der betreuten Fälle von Epilepsien im Kindesalter mit Komorbiditäten unklar. Eine substanziale Untergruppe von Kindern mit Epilepsie weisen



**Abbildung 1:** Patient 1: 4 Jahre und 8 Monate mit *De-novo*-Deletion in 19p13.2

eine Intelligenzminderung mit oder ohne milde kongenitale Anomalien auf, die genetische Ursache kann mit unbalancierten chromosomalen Makro- und Mikro-Rearrangements der Chromosomen erklärt werden [7, 20, 21].

Die Methode einer Mikro-Array-Untersuchung wurde von Spreiz und Haberlandt et al. zur Feststellung von kleinen chromosomalen Veränderungen an 43 pädiatrischen Patienten mit Epilepsien, Intelligenzminderung und minimalen Dysmorphien angewendet. Bei drei der Patienten (7 %) fanden wir *De-novo*-CNVs: Deletion 1q41q42.12 (3,4 MB), Deletion 19p13.2 (834 KB) und Mosaik für zwei Duplikationen 17p13.2 (218 KB) und 17p13.1 (422 KB). Bei sechs weiteren Kindern (14 %) konnten Aberrationen mit unklarer klinischer Bedeutung nachgewiesen werden. Damit lag die Detektionsrate von 21 % CNVs in unserer Kohorte im Rahmen der bisherigen in der Literatur beschriebenen Frequenz von 5–30 %. Es zeigt sich somit, dass insbesondere bei zusätzlichen Symptomen einer Intelligenzminderung die Durchführung einer Microarray-Untersuchung sinnvoll ist. Die Bedeutung einer DNA-Array-Untersuchung für die Abklärung von Epilepsien bei Patienten mit Intelligenzminderung konnte damit bestätigt werden [22, 23].

## ■ Fallbericht

**Patient 1** (Abb. 1): 4 Jahre und 8 Monate mit *De-novo*-Deletion in 19p13.2 [22]

- generalisierte Epilepsie mit tonisch-klonischen Anfällen
- diskrete Dysmorphien und leicht Entwicklungsverzögerung

**Patient 2** (Abb. 2): 28 Monate (links) und 8½ Jahre (rechts) mit *De-novo*-Mikrodeletion 1q41q42 [23]

- generalisierte Epilepsie mit tonisch-klonischen Anfällen
- globaler Entwicklungsrückstand mit Dysmorphien und freundlichem Verhalten
- ataktisches Gangbild

## Literatur:

1. Zhang F, Gu W, Hurler ME, Lupski JR. Copy number variation in human health, disease, and evolution. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2009; 10: 451–81.

2. Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, Feuk L, Perry GH, et al. Global variation in copy number in the human genome. *Nature* 2006; 444: 444–54.

3. Gijsbers ACJ, Schoumans J, Ruivenkamp CAL. Interpretation of array com-



**Abbildung 2:** Patient 2: 28 Monate (links) und 8½ Jahre (rechts) mit *De-novo*-Mikrodeletion 1q41q42

parative genome hybridization data: A Major challenge. *Cytogenetic and Genome Res* 2011; 135: 222–7.

4. Schaaf CP, Zoghbi HY. Solving the autism puzzle a few pieces at a time. *Neuron* 2011; 70: 806–8.

5. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 2010; 86: 749–64.

6. Mefford HC, Muhle H, Ostertag Ph, von Spiczak 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.

7. Bartnik M, Szczepanik E, Derwińska K, Wiśniowiecka-Kowalik B, Gambin T, et al. Application of array comparative genomic hybridization in 102 patients with epilepsy and additional neurodevelopmental disorders. *Am J Med Genet* 2012; 159B: 760–71.

8. Galizia EC, Srikantha M, Palmer R, Waters JJ, Lench N, et al. Array comparative genomic hybridization: Results from an adult population with drug-resistant epilepsy and co-morbidities. *Eur J Med Genet* 2012; 55: 342–48.

9. Lund C, Brodtkorb E, Rosby O, Rodning OK, Selmer KK. Copy number variants in adult patients with Lennox-Gastaut syndrome features. *Epilepsy Res* 2013; 105: 110–7.

10. Kevelam SHG, Jansen FE, van Binsbergen E, Braun KPJ, Verbeek NE, et al. Copy number variations in patients with electrical status epilepticus in sleep. *J Child Neurol* 2010; 27: 178–82.

11. McMahon JM, Scheffer IE, Nicholl JK, Waters W, Eyre H, et al. Detection of microchromosomal aberrations in refractory epilepsy: A Pilot Study. *Epileptic Discord* 2010; 12: 192–8.

12. Mefford HC, Yendle SC, Hsu C, Cook J, Geraghty E, et al. Rare copy number variants are an important cause of epileptic encephalopathies. *Ann Neurol* 2011; 70: 974–85.

13. Mulley JC, Mefford HC. Epilepsy and the new cytogenetics. *Epilepsia* 2011; 52: 423–32.

14. Nicholl J, Waters W, Suwalski S, Brown S, Hull Y, et al. Epilepsy with cognitive deficit and autism spectrum disorders: Prospective diagnosis by array CGH. *Am J Med Genet* 2012; Part B 162B: 24–35.

15. Lesca G, Rudolf G, Labalme A, Hirsch E, Arzimanoglou A, et al. Epileptic encephalopathies of the Landau-Kleffner and continuous spike and waves during slow-wave sleep types: Genomic dissection makes the link with autism. *Epilepsia* 2012; 53: 1526–38.

16. Iourov IY, Vorsanova SG, Kurinnaia OS, Zelenova MA, Silvanovich AP, Yurov YB. Molecular karyotyping by array CGH in a Russian cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy and congenital anomalies. *Molecular Cytogenetics* 2012; 5: 46.

17. Bartnik M, Nowakowska B, Derwińska K, Wiśniowiecka-Kowalik B, Kędzior M, et al. Application of array comparative genomic hybridization in 256 patients with developmental delay or intellectual disability. *J Appl Genet* 2014; 55: 125–44.

18. Heinzen EL, Radtke RA, Urban TJ, Cavalleri GL, Depondt Ch, et al. Rare deletions at 16p13.11 predispose to a diverse spectrum of sporadic epilepsy syndromes. *Am J Hum Genet* 2010; 86: 707–18.

19. Helbig I, Mefford HC, Sharp AJ, Guipponi M, Fichera M, et al. 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nature Genetics* 2009; 41: 160–2.

20. Schinzel A. Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man. 2<sup>nd</sup> ed. De Gruyter Verlag, Berlin, New York, 2001.

21. Schinzel A, Niedrist D. Chromosome imbalances associated with epilepsy. *Am J Med Genet* 2001; 106: 119–24.

22. Haberlandt E, Spreiz A, Sigl SB, Janetschek C, Röthlisberger B, et al. Microdeletion 19p13.2 in an almost 5-year-old boy. *Am J Med Genet A* 2012; 158A(5): 1190–4.

23. Spreiz A, Haberlandt E, Baumann M, Baumgartner Sigl S, Fauth C, et al. Chromosomal microaberrations in patients with epilepsy, intellectual disability, and congenital anomalies. *Clin Genet* 2014; 86: 361–6.

## Korrespondenzadresse:

OÄ Dr. med. Edda Haberlandt  
Department für Kinder- und Jugendheilkunde  
Univ.-Klinik f. Pädiatrie I, Medizinische Universität Innsbruck  
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35  
E-Mail: edda.haberlandt@uki.at

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung 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](#)