

# Genetik der Epilepsien des Kindes- und Jugendalters: Was gibt es Neues?

**Verschiedene Faktoren von Hirnläsionen und Stoffwechselstörungen bis zu genetischen Veränderungen können Epilepsien verursachen oder deren Auftreten begünstigen. Dabei scheinen vor allem Epilepsien des Kindes- und Jugendalters einen hohen genetischen Anteil zu haben. Bei mehreren Epilepsien dieser Altersgruppen sind in den letzten Jahren im Bereich der Genetik besondere Fortschritte erzielt worden. Neue Methoden der Hochdurchsatzsequenzierung tragen zur Identifizierung von Epilepsiegenen bei und sind zurzeit im Begriff, das diagnostische Vorgehen bei Epilepsien zu revolutionieren.**



Corinna Hartmann



Florans Madjidyar



Ingo Helbig

von Corinna Hartmann, Florans Madjidyar, Ingo Helbig

## Rolle der Genetik

Die Bedeutung genetischer Faktoren in Epilepsien wurde bereits in der Antike erkannt (1). Gross angelegte wissenschaftliche Studien zur genetischen Ätiologie von Epilepsien wurden allerdings erst Mitte des 20. Jahrhunderts veröffentlicht. 1951 untersuchte William G. Lennox 20 000 Verwandte von 4000 Epilepsiepatienten und zeigte, dass die Häufigkeit von Epilepsieerkrankungen bei den Verwandten deutlich höher lag als in der Bevölkerung (2). Weitere Familienstudien ergaben ein etwa 2,5-fach erhöhtes Risiko, an Epilepsie zu erkranken, wenn ein Geschwisterkind betroffen ist (3, 4).

Zusätzliche Evidenz für eine genetische Ätiologie der Epilepsien liefern zahlreiche Zwillingsstudien. Diese kommen insgesamt zu dem Ergebnis, dass die Konkordanzraten für das Auftreten einer Epilepsie von monozygoten Zwillingen die Konkordanzraten von dizygoten Zwillingen bei vielen Epilepsiesyndromen deutlich übersteigen (2, 5, 6, 7). Die Ergebnisse der Zwillingsstudien zeigen vor allem bei genetisch generalisierten Epilepsien (GGE, ehemals idiopathisch generalisierte Epilepsien) ein eindeutiges Bild. 76 Prozent der monozygoten, aber nur 33 Prozent der dizygoten Zwillingspaare sind konkordant für das Auftreten dieser Epilepsieform (6).

## Genetische Epilepsiesyndrome

Viele Epilepsiesyndrome haben einen genetischen Beitrag. Doch bei Epilepsien des Kindes- und Jugendalters wie zum Beispiel den GGE spielen genetische Faktoren eine besonders bedeutende Rolle. Daher konzentrieren wir uns in dieser Übersichtsarbeit auf Epilepsien dieser Altersgruppen und möchten spezielle Syndrome herausstellen, bei denen die genetische Epilep-

sieforschung zu neuen ätiopathogenetischen Erkenntnissen, Veränderungen in der Diagnostik und zum Teil auch in der Therapie geführt hat. Die hier beschriebenen und weitere Epilepsien mit den jeweils assoziierten genetischen Veränderungen sind in der *Abbildung* dargestellt.

## Benigne Epilepsien des Neugeborenen- und Säuglingsalters

Die verschiedenen benignen Epilepsien des Neugeborenen- und Säuglingsalters werden autosomal-dominant vererbt und manifestieren sich bei zuvor gesunden Kindern. Die Epilepsien gehen unter anderem mit Clustern fokaler Anfälle einher, zeigen aber einen gutartigen Verlauf, da die Anfälle meist spontan innerhalb des ersten Lebensjahres sistieren. Ein wichtiger unterscheidender Faktor ist das Alter bei Anfallsbeginn.

**Benign Familial Neonatal Seizures (BFNS)** beginnen in den ersten Lebenstagen mit fokalen und generalisierten Anfällen, die zu apnoischen Phasen führen können. In der Mehrzahl der Familien liegen Mutationen in den Kaliumkanal-Genen *KCNQ2* und *KCNQ3* vor (8, 9).

Die **Benign Familial Neonatal-Infantile Seizures (BFNIS)** manifestieren sich zwischen der frühen Neonatalperiode und dem Alter von etwa sechs Monaten und sind mit *SCN2A*-Mutationen assoziiert (10). *SCN2A* kodiert für die  $\alpha 2$ -Untereinheit des spannungsabhängigen Natriumkanals. Zusätzlich wurden *SCN2A*-Mutationen auch bei schweren neurologischen Erkrankungen wie Autismus und epileptischen Enzephalopathien (EE) identifiziert (11, 12), was darauf hinweist, dass Erkrankungen im *SCN2A*-Spektrum nicht nur auf benigne Epilepsien beschränkt sind.

**Benign Familial Infantile Seizures (BFIS)** beginnen etwa ab dem 4. Lebensmonat. Das verursachende Gen war lange unbekannt. 2011 wurden *PRRT2*-Mutationen in Patienten mit paroxysmaler kinesiogener Dyskinesie (PKD) gefunden (13), einer Bewegungsstörung, die

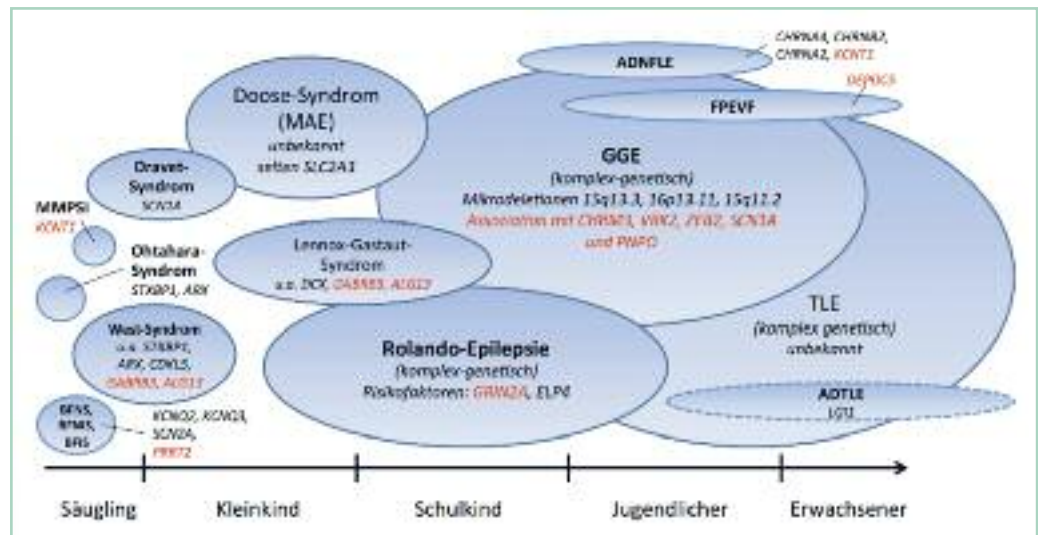


Abbildung: Zeitliches Auftreten, Häufigkeit und assoziierte genetische Veränderungen von Epilepsien des Kindes- und Jugendalters

Fett gedruckte Syndrome werden im Text erläutert. **ADNFLE**: Autosomal-dominante nächtliche Frontallappen-Epilepsie; **ADTLE**: Autosomal-dominante Temporallappen-Epilepsie; **BFIS**: Benign Familial Infantile Seizures; **BFNIS**: Benign Familial Neonatal-Infantile Seizures; **BFNS**: Benign Familial Neonatal Seizures; **FPEVF**: Familiäre Partialepilepsie mit variablen Fokussen; **GGE**: Genetisch generalisierte Epilepsien; **MAE**: Myoklonisch-astatische Epilepsie; **MMPSI**: Malignant migrating partial seizures of infancy; rot: Gene, die 2012/2013 identifiziert wurden.

auch bei einigen Patienten mit BFIS auftritt. Daraufhin wurde *PRRT2* in Patienten mit BFIS untersucht und in über 70 Prozent der Fälle als das verursachende Gen identifiziert (14, 15).

### Epileptische Enzephalopathien (EE)

EE sind schwere, oftmals therapieresistente Epilepsien, bei denen die epileptische Aktivität zu Beeinträchtigungen im Verhalten und zu kognitiver Regression führt (16). Die einzelnen EE-Syndrome sind zwar selten, aber aufgrund der oft schlechten Prognose und erhöhten Sterblichkeit besonders schwerwiegend (17). Ihre Erstmanifestation haben die EE je nach Entität im Neugeborenen- bis zum frühen Kindesalter und stellen daher eine wichtige Differenzialdiagnose zu den oben beschriebenen benignen Epilepsien dar.

In den letzten Jahren konnten verschiedene pathogene Genmutationen identifiziert werden, die zu einem grossen Anteil *de novo* auftreten.

Hier möchten wir eine Auswahl von EE mit aktuell klinisch relevanten Genfindungen darstellen.

Das **Ohtahara-Syndrom** beginnt bereits im ersten Lebensmonat und ist eine der schwersten EE. Therapieresistente, tonisch-spastische Anfälle, eine globale Entwicklungsstörung und das Suppression-Burst-Muster im Elektroenzephalogramm (EEG) charakterisieren die Erkrankung (18). Ein gewisser Anteil der Patienten weist Hirnfehlbildungen oder metabolische Störungen auf. Zusätzlich wurden *De-novo*-Mutationen in *STXBP1* und seltener X-chromosomal vererbte *ARX*-Mutationen beschrieben (19, 20).

*STXBP1* kodiert für das Syntaxin-bindende Protein 1, ein essenzielles Protein für die Regulation der Vesikelfreisetzung in den synaptischen Spalt. Mutationen in *ARX*, einem Homeobox-Gen, führen aufgrund des X-chromosomalen Erbgangs vor allem bei Jungen zur Erkrankung.

Veränderungen in den Genen *ARX* und *STXBP1* treten auch in anderen Epilepsiesyndromen auf und liefern damit ein Beispiel für die phänotypische Heterogenität von Genmutationen.

### Malignant Migrating Partial Seizures of Infancy (MMPSI)

ist eine sehr seltene EE, die sich durch Cluster fokaler polymorpher Anfälle auszeichnet. Sie gehen von fokalen Entladungen aus, die von einer Hemisphäre zur anderen wandern. Die Kinder erkranken in den ersten sechs Lebensmonaten und zeigen eine schwere Retardierung (21).

Als Ursache für MMPSI konnten 2012 Mutationen im Kaliumkanal-kodierenden *KCNT1*-Gen gefunden werden (22). Dasselbe Gen trägt Mutationen in Patienten mit einer schweren Form der autosomal-dominanten nächtlichen Frontallappen-Epilepsie (ADNFLE) (23). ADNFLE (s.u.) zeigt ein völlig anderes Bild als MMPSI. Die beiden unterschiedlichen Syndrome sind nun im noch weitgehend unbekanntem phänotypischen Spektrum der Epilepsien mit *KCNT1*-Mutationen vereint.

Das **West-Syndrom** stellt eine der häufigsten EE dar (24). Infantile Spasmen oder BNS (*Blitz-Nick-Salaam*-Anfälle), psychomotorische Retardierung und das EEG-Muster der Hypsarrhythmie sind charakteristisch für diese schwere Epilepsie. Bekannte Ursachen beinhalten Hirnfehlbildungen (vor allem tuberöse Sklerose) oder erworbene Hirnläsionen wie zum Beispiel bei Zustand nach Asphyxie (25).

Zusätzlich wurden verschiedene vererbte und *De-novo*-Mutationen in Genen wie zum Beispiel *ARX*, *CDKL5* und *STXBP1* (26, 27, 28) sowie seltene Deletionen und Duplikationen identifiziert (29). Mutationen des *CDKL5*-Gens, kodierend für eine Serin-/Threoninkinase, finden sich neben dem West- auch bei einer atypischen Form des Rett-Syndroms und fast ausschliesslich bei weiblichen Betroffenen.

Das West-Syndrom kann im Verlauf in ein Lennox-Gastaut-Syndrom übergehen, sodass hier gemeinsame ätiologische Faktoren vermutet werden. Momentan stehen die beiden Syndrome im Fokus grosser genetischer Studien (s. Neue Technologien). Diese haben bereits *GABRB3* und *ALG13* als neue kausale genetische Veränderungen identifizieren können (30).

Das **Dravet-Syndrom** ist eine zunehmend erkannte EE. Die Epilepsie beginnt im ersten Lebensjahr mit fieberinduzierten Anfällen und febrilen States sowie hemiklonischen Anfällen. Später kommen auch afebrile myoklonische Anfälle und Absenzen hinzu. Vor Einsetzen der Anfälle ist die Entwicklung des Kindes oft unauffällig. Mit Anfallsbeginn kommt es häufig zur kognitiven Regression (31). In zirka 80 Prozent der Patienten finden sich *De-novo*-Mutationen im *SCN1A*-Gen, das für die  $\alpha 1$ -Untereinheit des neuronalen, spannungsgesteuerten Natriumkanals kodiert (32).

Zunächst wurde das Epilepsiesign in Patienten mit dem überwiegend mildereren Krankheitsbild *Genetic Epilepsy with Febrile Seizures plus (GEFS+)* entdeckt (33). Bei diesem Syndrom segregieren *SCN1A*-Missense-Mutationen mit verschiedenen fieberassoziierten Epilepsien innerhalb einer Familie. 1

Das *SCN1A*-Gen wird sequenziert, wenn der klinische Verdacht eines Dravet-Syndroms besteht. Bei Mädchen mit einer früh mit Fieberkrämpfen einsetzenden Epilepsie und mentaler Retardierung wurden Mutationen im *PCDH19*-Gen beschrieben (34). Das Krankheitsbild weist Gemeinsamkeiten mit dem Dravet-Syndrom auf, hat aber meist einen günstigeren Verlauf. Bei Patientinnen mit Dravet-ähnlichem Phänotyp ohne *SCN1A*-Mutation kann daher eine *PCDH19*-Sequenzierung erfolgen.

### Genetisch generalisierte Epilepsien (GGE)

Die GGE sind mit 15 bis 20 Prozent aller Epilepsien eines der häufigsten Epilepsiesyndrome (35). GGE-Syndrome sind charakterisiert durch eine Kombination aus Absenzen, myoklonischen und tonisch-klonischen Anfällen und gehen im EEG mit generalisierter Spike-Wave-Aktivität einher. Subsyndrome sind die kindliche und jugendliche Absence-Epilepsie (CAE und JAE), juvenile myoklonische Epilepsie (JME) und die Epilepsie mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. GGE haben einen hohen genetischen Beitrag, und in der grossen Mehrzahl der Fälle wird eine komplexe Vererbung vermutet (36).

Bei seltenen familiären Formen dieser Epilepsien konnten Mutationen in den Rezeptor- und Ionenkanalgenen *GABRG2*, *GABRA1*, sowie *CLCN2* gefunden werden. Veränderungen in *CACNA1H* und *EFHC1* werden als genetische Risikofaktoren diskutiert (37). Die genetischen Faktoren, die zu der weitaus häufigeren nicht familiären Form der GGE beitragen, sind aber immer noch weitgehend unbekannt. In den letzten Jahren wurden hier allerdings Fortschritte erzielt: Seltene Mikrodeletionen der chromosomalen Regionen 15q13.3, 15q11.2 und 16p13.11 wurden in insgesamt drei Prozent der Patienten mit GGE identifiziert und stellen damit wichtige Risikofaktoren dar (38). Die erste grosse genomweite Assoziationsstudie zu GGE fand signifikante Assoziationen mit den Genen *CHRM3*, *VRK2*, *ZEB2*, *SCN1A* und *PNPO* (39). Diese sind keine intuitiven Kandidatengene für GGE und zeigen daher neue pathogenetische Mechanismen auf.

Die **GLUT1-Defizienz** stellt eine Überlappung zwischen EE und GGE-Syndromen dar. De Vivo beschrieb 1991 das klassische GLUT1-Defizienz-Syndrom als metabolische Enzephalopathie mit im Säuglingsalter beginnenden, therapieresistenten Anfällen (40). Das phänotypische Spektrum ist seitdem stark erweitert worden und reicht von GGE mit Absenzen und Beginn in der Kindheit oder Adoleszenz über die myoklonisch-astatische und frühkindliche Absence-Epilepsie bis hin zu fokalen Epilepsien (41). GLUT1 ist ein in der Blut-Hirn-Schranke lokalisierter Glukosetransporter, der vom *SLC2A1*-Gen kodiert wird. Die GLUT1-Defizienz kann mithilfe des Blut- und Liquorzuckers, aber auch durch genetische Testung diagnostiziert werden. Eine gute Therapiemöglichkeit bietet die ketogene Diät, bei der Ketone als alternative Energiequelle zu Glukose angeboten werden. Zu erwägen ist eine genetische Diagnostik gegebenenfalls bei therapieresistenter GGE.

### Rolando-Epilepsie

Die Rolando-Epilepsie ist die häufigste fokale Epilepsie des Kindesalters. Typischerweise treten aus dem Schlaf heraus periorale sensomotorische Anfälle auf, die meist im Jugendalter sistieren. Als Risikofaktoren wurde unter anderem das *ELP4*-Gen gefunden (42). Bei einigen Familien wurden auch Varianten in den Genen *KCNQ2* und *KCNQ3* beschrieben (43). Bei schwereren Epilepsien aus dem Spektrum der Rolando-Epilepsien konnten neulich Mutationen im *GRIN2A*-Gen identifiziert werden. *GRIN2A* kodiert für eine Untereinheit eines Glutamatrezeptors, und Mutationen finden sich in bis zu 30 Prozent der Patienten mit atypischer Rolando-Epilepsie, Landau-Kleffner-Syndrom oder dem *Continuous Spikes and Waves during slow-Wave Sleep (CSWS)* (44–46).

### Familiäre fokale Epilepsien

Andere fokale Epilepsien, deren genetische Ursache geklärt werden konnte, sind die autosomal-dominante nächtliche Frontallappen-Epilepsie (ADNFLE), die autosomal-dominante Temporallappen-Epilepsie (ADTLE) und die familiäre Partialepilepsie mit variablen Fokusen (FPEVF).

In den meisten Familien mit **ADTLE** finden sich Mutationen im *LG11*-Gen. ADTLE ist eine seltene Epilepsie mit Beginn im Jugend- und frühen Erwachsenenalter, charakterisiert durch fokale Anfälle und akustische Halluzinationen, die eventuell in generalisierte tonisch-klonische Anfälle übergehen (47).

**ADNFLE** manifestiert sich in der späten Kindheit mit nächtlichen Clustern motorischer Anfälle. Betroffene erwachen durch die Anfälle, denen zum Teil auch Auren vorausgehen. Ein Teil der Patienten trägt Mutationen in den Genen *CHRNA4*, *CHRN2* und *CHRNA2*, die für verschiedene Untereinheiten des Azetylcholinrezeptors kodieren (48–50). Zusätzlich wurden *KCNT1*-Mutationen identifiziert (s. MMPSI).

Bei **FPEVF** sind mehrere Familienmitglieder von fokalen Anfällen betroffen, die von jeweils unterschiedlichen Hirnregionen ausgehen. So können zum Beispiel Temporal-, Frontal- und Parietallappenepilepsien innerhalb derselben Familie auftreten (51). *DEPDC5*-Mutationen konnten als häufigste Ursache dieser familiären Epilepsie identifiziert werden (52).

## Neue Technologien

Die verschiedenen Technologien der Hochdurchsatzsequenzierung, vereint unter dem Begriff *Next Generation Sequencing (NGS)*, läuten ein neues Zeitalter der genetischen Forschung und Diagnostik ein (53). Die neuen Techniken ermöglichen die schnelle und kostengünstige Sequenzierung zahlreicher Gene, des Exoms oder sogar des gesamten Genoms. Gen-Panels konzentrieren sich auf die gleichzeitige Sequenzierung einer Liste von bekannten Erkrankungsgenen.

NGS hat bisher vor allem bei familiären und monogenen Epilepsien wie zum Beispiel bei den oben beschriebenen Syndromen MMPSI und ADNFLE zu neuen Genfunden geführt.

Die grossen Forschungskonsortien Epi4K (54) und EuroEPINOMICS ([www.euroepinomics.org](http://www.euroepinomics.org)) führen momentan auf der Suche nach *De-novo*-Mutationen in seltenen Epilepsien Exomsequenzierungen in entsprechenden Patienten-Eltern-Trios durch. Gen-Panel-Untersuchungen bei Verdacht auf genetische Epilepsien werden wahrscheinlich in naher Zukunft die Einzelgensequenzierung ersetzen (55).

Wie bei anderen genetischen Screening-Untersuchungen wird es beim Einsatz der NGS-Techniken in deutlich grösserem Umfang zu Zufallsbefunden und sogenannten *Variants of Unknown Significance* kommen. Dies sind genetische Varianten, die sich mit dem heutigen Wissen nicht eindeutig in Hinblick auf ihre klinische Bedeutung interpretieren lassen. Diese Befunde stellen bei der Beratung von Patienten eine besondere Herausforderung dar.

Korrespondenzadresse:

Corinna Hartmann

Medizinische Doktorandin

Arbeitsgruppe Pädiatrische Epileptogenetik

Klinik für Neuropädiatrie

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Arnold-Heller Str. 3, Haus 9

D-24105 Kiel

E-Mail (Corinna Hartmann):

[corinnahartmann1@gmail.com](mailto:corinnahartmann1@gmail.com)

E-Mail (Ingo Helbig): [i.helbig@pedneuro.uni-kiel.de](mailto:i.helbig@pedneuro.uni-kiel.de)

Literaturangaben auf Anfrage unter: [info@rosenfluh.ch](mailto:info@rosenfluh.ch)

### Merksätze:

- Genetische Faktoren spielen eine grosse Rolle bei Epilepsien des Kindes- und Jugendalters.
- Mit PRRT2 wurde das lange gesuchte Gen für BFIS identifiziert.
- Epileptische Enzephalopathien werden oft durch *De-novo*-Mutationen in verschiedenen Genen verursacht.
- KCNT1-Mutationen finden sich in Patienten mit MMPSI und ADNFLE.
- GRIN2A-Mutationen können Erkrankungen aus dem Spektrum der Rolando-Epilepsien verursachen.
- Die Hochdurchsatzsequenzierung bietet ein wertvolles diagnostisches Mittel für eine genetisch und klinisch heterogene Erkrankung wie Epilepsie.
- Die neuen NGS-Techniken tragen vor allem bei familiären und monogenen Epilepsien zu neuen Genfunden bei und erweitern das phänotypische Spektrum bekannter Epilepsiegene.
- Die steigende Anzahl von Zufallsbefunden und *Variants of Unknown Significance* führt zu neuen Fragestellungen in Hinblick auf die genetische Beratung.