

Nervenarzt 2017 · 88:1385–1394
<https://doi.org/10.1007/s00115-017-0427-7>
 Online publiziert: 20. September 2017
 © Springer Medizin Verlag GmbH 2017



M. Tacke¹ · B. A. Neubauer² · L. Gerstl¹ · T. Roser¹ · J. Rémi^{3,4} · I. Borggraefe^{1,4}

¹ Abteilung für Pädiatrische Neurologie und Entwicklungsneurologie, LMU Zentrum – iSPZ Hauner, Sektion für Pädiatrische Epileptologie, Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Universität München, München, Deutschland

² Abteilung für Neuropädiatrie, Sozialpädiatrie und Epileptologie, Universitätskinderklinik, Universität Gießen-Marburg, Gießen, Deutschland

³ Neurologische Klinik und Poliklinik & Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum (DSGZ), Campus Großhadern, Klinikum der Universität München, München, Deutschland

⁴ Interdisziplinäres Epilepsiezentrum am Campus Großhadern und im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Klinikum der Universität München, München, Deutschland

Epilepsie – neue Diagnostik, alte Medikamente?

Die Konsequenzen der Epilepsiegenetik

Die Fortschritte in der Epilepsiegenetik führen zu einer zunehmenden Zahl als pathogen identifizierter Mutationen. Das therapeutische Arsenal hat im Vergleich hierzu stagniert. Häufig hat die Klärung der Ätiologie daher keine therapeutische Relevanz. Der tatsächliche Wert der Epilepsiegenetik scheint dadurch deutlich eingeschränkt zu sein. Dennoch überwiegt auch heute schon der Nutzen einer breiten genetischen Diagnostik.

Die Medizin erlebt einen Boom in der genetischen Diagnostik. Vierzehn Jahre nach Abschluss des Human Genome Projects sind molekulargenetische Untersuchungen Teil des klinischen Alltags. Dies gilt insbesondere für die Pädiatrie, da sich viele monogenetisch vererbte Erkrankungen in der frühen Kindheit manifestieren. Eine familiäre Häufung von Epilepsiesyndromen wurde schon früh erkannt. Infolgedessen begann früh die Suche nach pathogenen Mutationen. Nachdem zunächst die genetischen Ursachen verschiedener syndromaler Erkrankungen entdeckt wurden, konnte 1995, also vor mehr als zwanzig Jahren, erstmals die Ursache einer idiopathischen Epilepsie (*CHRNA4*) identifiziert werden [31].

Die Anzahl nachgewiesener pathogener Mutationen nimmt seither kontinu-

ierlich zu. Eine Auswahl relevanter Störungen ist in **Tab. 1** dargestellt. Allein für die epileptischen Enzephalopathien sind über 30 molekulargenetische Ursachen bekannt [19]. Eine entsprechend sprunghafte Erweiterung der antiepileptischen Therapiemöglichkeiten hat allerdings nicht stattgefunden, auch die Prognosen haben sich bislang nicht relevant verbessert [3]. Trotzdem können relevante Therapieadaptationen bei einigen genetischen Epilepsien angewendet werden. Gerade bei den monogenetischen metabolischen Erkrankungen kann eine frühzeitige Diagnose das neurologische und entwicklungsneurologische Outcome nachhaltig verbessern. Die vorliegende Arbeit befasst sich daher mit dem Nutzen einer breiten genetischen Diagnostik in der pädiatrischen Epileptologie.

Methoden zur Diagnostik genetischer Epilepsien

Die technologischen Fortschritte der letzten Jahrzehnte betrafen vor allem die Sequenzierung des Genoms, das heißt das Auslesen der Reihenfolge codierender und nichtcodierender Basenpaare in der Erbsubstanz [20]. Man unterscheidet, je nachdem wie viele Gene ausgelesen werden sollen, zwischen

- der Einzelgensequenzierung,

- der Panel-Sequenzierung einer Gruppe von vorher spezifizierten Genen,
- dem sogenannten klinischen Exom, das alle Gene umfasst, bei denen eine klinische Bedeutung bekannt ist,
- dem vollen Exom, also der Sequenzierung der codierenden Bereiche aller Gene, und
- der Sequenzierung des gesamten Genoms, als umfassendste molekulargenetische Methode.

Je mehr Erbmaterial sequenziert wird, desto größer ist auch die Wahrscheinlichkeit, dass Sequenzvarianten einer unbekannt klinischen Relevanz festgestellt werden. Die Trioanalyse, das heißt die Untersuchung sowohl des betroffenen Kindes als auch der – im Normalfall gesunden – Eltern, kann helfen, harmlose Sequenzvarianten und pathogene De-novo-Mutationen zu unterscheiden. Für die Abschätzung, ob ein bislang nicht beschriebener Polymorphismus von klinischer Relevanz ist, existieren heuristische bioinformatische Verfahren. Mittlerweile wurden Leitlinien erarbeitet, die zur Einschätzung der Relevanz von Sequenzvarianten verwendet werden können [25].

Umfangreiche Studien mit mehreren Tausend Patienten haben das Ziel, die Anzahl bekannter Mutationen und als harmlos erkannter Varianten zu erhö-

Tab. 1 Beispiele für genetische Ursachen von Epilepsien im Kindesalter

| Ursache | Beispiele für genetische Veränderungen |
|--------------------------------------|--|
| Ionenkanäle | SCN1A, SCN2A, SCN8A, GRIN2A |
| Strukturell | TSC1&2, DEPDC5, LIS1, DCX, TUBA1A |
| Neurodegenerativ | CLN2, eF2B, POLG1 |
| Metabolisch | SLC2A1, PNPO, ALDH7A1, FOLR1, GAMT, AGAT, CrT |
| Strukturelle Chromosomenaberrationen | Ringchromosom-20-Syndrom, Mikrodeletion 4p16.3 |

Tab. 2 Auswahl genetischer Defekte mit Manifestation einer Epilepsie und mögliche therapeutische Konsequenzen

| Gen | Therapie | Referenz |
|--------------------|---|------------|
| SCN1A | Bromide, Clobazam + Valproat + Stiripentol, keine Natriumkanalblocker, keine Epilepsiechirurgie | [5, 9, 18] |
| SCN2A | Natriumkanalblocker bei Gain-of-function-Mutationen Verschlechterung durch Natriumkanalblocker bei Loss-of-function-Mutationen | [14, 37] |
| GRIN2A | Sultiam, Valproat, Steroide Memantin (nur bei Gain-of-function-Mutationen) | [22, 35] |
| TSC1/2 | Vigabatrin bei West-Syndrom, mTOR-Inhibitoren | [12, 15] |
| PRRT2 | Carbamazepin, Oxcarbazepin | [30] |
| SLC2A1 | Ketogene Diät | [24] |
| ALDH7A1/PNPO/FOLR1 | Vitamin B ₆ /Pyridoxalphosphat/Folinsäure | [23] |

hen [8]. Insgesamt ist damit zu rechnen, dass die Ausbeute von Sequenzierungsverfahren noch weiter zunimmt.

» Neben der Sequenzierung sollten auch traditionelle genetische Verfahren berücksichtigt werden

Es gibt Veränderungen der Erbsubstanz, die eventuell nicht mit einer Sequenzierung erkannt werden können. Hierzu gehören größere Deletionen, Duplikationen, weitere strukturelle und numerische Chromosomenaberrationen und z. B. pathologische Methylierungen. Daher sollten bei entsprechendem klinischem Verdacht auch die traditionellen genetischen Verfahren berücksichtigt werden. Karyogramme (inklusive der Auszählung von mindestens 50 Metaphasen bei Verdacht auf Ringchromosom-20-Syndrom), zielgerichtete Methylierungsanalysen und Array-CGH-Untersuchungen (CGH: „comparative genomic hybridization“) sind daher im Einzelfall indiziert. Die Bedeutung dieser Untersuchungen

zeigt sich darin, dass beispielsweise beim Ringchromosom 20 in der klinischen Praxis eine Latenz von bis zu zehn Jahren zwischen Erkrankungsmanifestation und Diagnosestellung liegt und dass das Angelman-Syndrom in etwa 70 % der Fälle durch die abweichende Methylierung einer intakten DNA-Sequenz verursacht wird.

Bei der Auswahl der diagnostischen Methoden muss auch die Kostenübernahme durch die Krankenkassen in die Überlegungen einfließen: In Deutschland werden derzeit Sequenzierungen von bis zu 25 Kilobasen (je nach Länge etwa 3–10 Gene) von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen. Die Kostenübernahme aller erweiterten Sequenzierungen, und aller Sequenzierungen bei privat versicherten Patienten, muss einzeln beantragt werden. Es ist davon auszugehen, dass sich diese Situation angesichts der immer günstiger werdenden Diagnostik verbessern wird.

Indikationsstellung, Untersuchung und Weitergabe der Untersuchungsergebnisse sind gesetzlich streng reguliert. In Deutschland werden die Rahmenbe-

dingungen durch das Gendiagnostikgesetz festgelegt.

Therapie bei genetischen Epilepsiesyndromen

In diesem Abschnitt werden monogenetische Epilepsiesyndrome dargestellt, deren Diagnose zu einer unmittelbaren Konsequenz in der Behandlung der betroffenen Patienten führen kann. Das kann zum einen bedeuten, dass für bestimmte Medikamente Fallserien – und selten auch kontrollierte Studien – vorliegen, die eine Wirksamkeit belegen. Andererseits werden bei einigen genetischen Konstellationen bestimmte Interventionen als kontraindiziert eingestuft (einige Antiepileptika, resektive epilepsiechirurgische Verfahren).

SCN1A – Dravet-Syndrom

Das Dravet-Syndrom ist eine schwere epileptische Enzephalopathie, die im frühen Kindesalter [7] beginnt. Der Kernphänotyp des Syndroms zeigt epileptische Anfälle, kognitive Einschränkungen, Verhaltensauffälligkeiten und eine Ataxie. In einem hohen Prozentsatz wird die Krankheit durch eine Mutation im SCN1A-Gen verursacht, was zu einer Haploinsuffizienz der α -Untereinheit des spannungsgesteuerten Natriumkanals Nav1.1 führt [1]. Dieser Kanal ist insbesondere am Axonhügel von inhibierenden GABAergen Zwischenneuronen exprimiert (Abb. 1).

Die Kenntnis einer vorliegenden Mutation im SCN1A-Gen hat eine Reihe von konkreten klinischen Implikationen:

- Vermeidung von Natriumkanalblockern wie Phenytoin und Oxcarbazepin, da diese zu einer Anfallshäufung führen können [4].
- Vermeidung epilepsiechirurgischer Verfahren: In der Vergangenheit sind meist in Unkenntnis einer vorliegenden SCN1A-Mutation Patienten mit putativen Auffälligkeiten in der Magnetresonanztomographie (MRT) und fokalen Anfallsmustern in der Elektroenzephalographie (EEG) unter kurativer Absicht einem resektiven epilepsiechirurgischen Eingriff unterzogen worden. Das Outcome

Hier steht eine Anzeige.



M. Tacke · B. A. Neubauer · L. Gerstl · T. Roser · J. Rémi · I. Borggraefe

Epilepsie – neue Diagnostik, alte Medikamente? Die Konsequenzen der Epilepsiegenetik**Zusammenfassung**

Hintergrund. Die Epilepsiegenetik hat in den letzten Jahren Fortschritte gemacht, sodass vor allem bei schwereren Epilepsiesyndromen oft die Ätiologie der Erkrankung geklärt werden kann. Dennoch wird ihr Nutzen teilweise infrage gestellt, da viele der molekulargenetischen Befunde nicht zu einer Therapieanpassung und damit zu einer Verbesserung der Prognose führen. Zusätzlich wird die Interpretation der Untersuchungsergebnisse durch den Anteil von Befunden unklarer Signifikanz erschwert. **Ziel der Arbeit.** In der vorliegenden Arbeit werden die Argumente für eine breite genetische Diagnostik bei Kindern mit Epilepsien vorgestellt. Verschiedene genetische

Erkrankungen werden skizziert, bei denen eine molekulargenetische Diagnose direkte therapeutische Konsequenzen hat. Der indirekte Nutzen einer Diagnosesicherung, ob durch Vermeidung unnötiger Untersuchungen, Abschätzung des Wiederholungsrisikos oder psychische Entlastung der betreuenden Personen, ist ebenfalls zu nennen. **Schlussfolgerung.** Trotz noch weniger relevanter therapeutischer Neuerungen überwiegen die Vorteile einer breiten epilepsiegenetischen Diagnostik

Schlüsselwörter

Epilepsie · Genetik · Medikamente · Epilepsiechirurgie · Prognose

hinsichtlich der Anfallsreduktion dieser Patientenpopulation war sehr unbefriedigend. Patienten mit einem Dravet-Syndrom und einer nachgewiesenen *SCN1A*-Mutation sollten daher keinem resektiven epilepsiechirurgischen Eingriff unterzogen werden. (Fallbeispiel 1 in **Abb. 2**; [29]). Diese Empfehlung gilt prinzipiell auch für andere Kanalopathien, wohingegen Patienten mit genetischer Störung im mTOR-Signalweg durchaus Kandidaten für einen epilepsiechirurgischen Eingriff sein können [9].

- Anfallsfreiheit kann durch eine antiepileptische Therapie bei Patienten mit Dravet-Syndrom selten erreicht werden. Trotzdem stützen Daten unter anderem den Einsatz von Brom und die Kombinationstherapie mit Valproat, Clobazam und Stiripentol [5, 18].
- Aktuelle Studien zeigen ferner eine Wirksamkeit von Fenfluramin und Cannabinoiden bei Patienten mit Dravet-Syndrom [6, 27].

SCN2A

Mutationen im *SCN2A*-Gen führen häufig zu frühkindlichen epileptischen Enzephalopathien. In einer kürzlich erschienenen Übersicht der bisher größten Kohorte von Patienten mit einer *SCN2A*-Mutation konnten folgende behandlungsrelevante Aspekte herausgearbeitet werden [37]:

- Patienten mit einer *SCN2A*-Mutation und Erkrankungsbeginn in den ersten 3 Lebensmonaten sind oft Träger einer Gain-of-function-Mutation. Diese führt zu einer vermehrten Leitfähigkeit des codierten Nav1.2-Kanals. Klinisch wurde bestätigt, dass bei diesen Patienten Natriumkanalblocker oft die einzigen wirksamen Medikamente sind (Fallbeispiel 2 in **Abb. 3**).
- Patienten mit einer *SCN2A*-Mutation und Erkrankungsbeginn nach den ersten 3 Lebensmonaten sind oft Träger einer Loss-of-function-Mutation. Diese führt zu einer Haploinsuffizienz des Nav1.2-Kanals und damit netto für das Neuron zu einer ver-

Epilepsy—new diagnostic tools, old drugs? Therapeutic consequences of epilepsy genetics**Abstract**

Background. Recent advances in the field of epilepsy genetics have led to an increased fraction of patients with epilepsies where the etiology of the disease could be identified. Nevertheless, there is some criticism regarding the use of epilepsy genetics because in many cases the identification of a pathogenetic mutation does not lead to an adaptation of therapy or to an improved prognosis. In addition, the interpretation of genetic results might be complicated due to the considerable numbers of variants of unclear significance.

Objective. This publication presents the arguments in favour of a broad use of genetic investigations for children with epilepsies. Several diseases where a genetic

diagnosis does in fact have direct therapeutic consequences are mentioned. In addition, the indirect impact of an established etiology, encompassing the avoidance of unnecessary diagnostic measures, possibility of genetic counselling, and the easing of the psychological burden for the caregivers, should not be underestimated.

Conclusion. The arguments in favour of broad genetic diagnostics prevail notwithstanding the lack of relevant new developments regarding the therapy.

Keywords

Epilepsy · Genetics · Drugs · Epilepsy surgery · Prognosis

minderten Leitfähigkeit. Klinisch können diese Patienten unter Natriumkanalblocker eine Anfallshäufung zeigen.

SCN8A

Mutationen im *SCN8A*-Gen, das ebenfalls für einen Natriumkanal codiert, können ein ähnliches Bild einer epileptischen Enzephalopathie mit Bewegungsstörungen und neuropsychologischen Sympto-

men bedingen. Auch hier scheint die Therapie mit Natriumkanalblockern anderen Therapieformen gegenüber Vorteile zu haben [13].

GRIN2A

GRIN2A codiert für die funktionell relevante GluN2A-Untereinheit des N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Rezeptors. Mutationen werden gehäuft bei Patienten mit Landau-Kleffner-Syndrom,

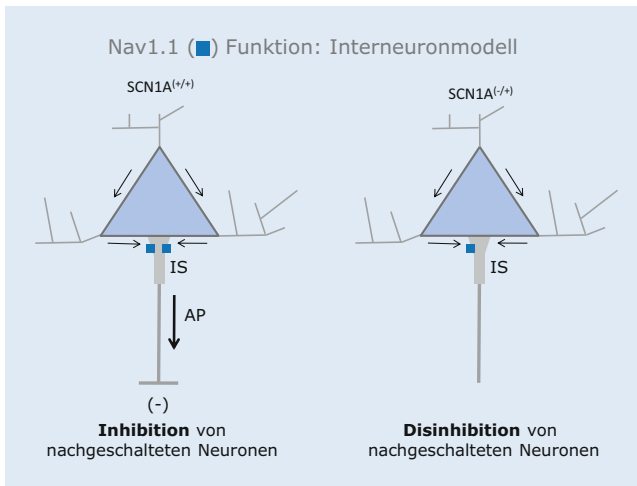


Abb. 1 ▲ Die Haploinsuffizienz des Nav1.1-Kanals (vor allem am Axonhügel GABAerger Interneurone lokalisiert) führt zu einer Disinhibition nachgeschalteter Neurone. Natriumkanalblocker wie Phenytoin oder Carbamazepin können durch Inhibition noch funktionierender Kanäle eine Anfallshäufung bedingen. AP Aktionspotential, IS Initialsegment. (Mit freundl. Genehmigung © I. Borggräfe, alle Rechte vorbehalten)

„continuous spike waves during slow wave sleep syndrome“, atypischer benigner Partialepilepsie und Rolando-Epilepsie beobachtet [17]. Wirksamkeitsdaten zeigen neben schwierigen Therapieverläufen unter anderem ein Ansprechen auf Valproat, Sultiam, Clonazepam oder Steroide [35]. Bei einem Patienten mit einer Gain-of-function-Mutation konnte die Wirksamkeit des Glutamatrezeptorinhibitors Memantin sowohl klinisch als auch in vitro nachgewiesen werden [22].

PRRT2

PRRT2 codiert für ein Protein der postsynaptischen Membran, das in die Fusion des synaptischen Vesikels mit der postsynaptischen Membran und damit in die Neurotransmitterfreisetzung involviert ist [33]. Mutationen im *PRRT2*-Gen manifestieren sich klinisch vor allem als benigne familiäre, seltener auch als sporadische Epilepsie des Säuglingsalters oder später als paroxysmale kinesiogene Dyskinesie. Beide klinischen Syndrome sprechen sehr gut auf Carbamazepin an [30].

TSC1 und TSC2 – Tuberöse-Sklerose-Komplex

Mutationen im Tumorsuppressorgen *TSC1* oder *TSC2* führen zu einer Überaktivierung des mTOR-Signalwegs. Im zentralen Nervensystem (ZNS) bilden sich hierdurch subependymale Knötchen, die bei Wachstum als subependymale Riesenzellastrozytome (SEGA) zu einem lebensbedrohlichen Hydrocephalus occlusus führen können. Daneben treten kortikale Dysplasien auf, die Ursache der bei >80 % der Patienten auftretenden Epilepsien sind.

Säuglinge mit Tuberöse-Sklerose-Komplex (TSC) profitieren signifikant, wenn bereits beim Auftreten epileptiformer Aktivität in der EEG eine Therapie mit Vigabatrin begonnen und nicht das Auftreten epileptischer Anfälle abgewartet wird. Die prophylaktisch behandelten Patienten entwickelten in einer Studie seltener eine Epilepsie als diejenigen, bei denen das Auftreten von Anfällen abgewartet wurde (43 % vs. 71 %), und zeigten eine bessere psychomotorische Entwicklung (durchschnittlicher Intelligenzquotient 92 vs. 69; [15]).

In multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten Studien konnte nachgewiesen werden, dass der mTOR-Inhibitor Everolimus zuverlässig zu einer Verkleinerung der SEGA und zu einer

nachhaltigen Reduktion der Anfälle bei TSC-assoziierten therapierefraktären Epilepsien führt (Studien EXIST-1 [11] und EXIST-3 [12]). Daher ist er für diese Indikationen bei Kindern zugelassen. Aus epileptologischer Sicht ergeben sich aus dem Nachweis einer *TSC1*- oder *TSC2*-Mutation folgende klinische Konsequenzen:

- Erwägung einer Therapie mit Vigabatrin bei Vorliegen von epileptischen Potenzialen im frühen Säuglingsalter, auch wenn noch keine epileptischen Anfälle aufgetreten sind (Notabene: Die Fallzahl der Patienten der vorliegenden Studie, die dieses Vorgehen unterstützt, ist gering, daher existiert noch keine offizielle Empfehlung).
- Mittel der Wahl bei einem West-Syndrom aufgrund einer tuberösen Sklerose ist Vigabatrin [26].
- Bei Patienten mit tuberöser Sklerose und therapierefraktärer Epilepsie sollte neben der Möglichkeit eines resektiven epilepsiechirurgischen Eingriffs eine Therapie mit Everolimus erwogen werden (Fallbeispiel 3 in ■ Abb. 4; [9]).

SLC2A1 – Glukosetransporterdefekt

Mutationen im *SLC2A1*-Gen führen zu einer Störung des zerebralen Glukosetransporters Typ 1 (GLUT1). Glukose gelangt bei betroffenen Patienten nur unzureichend als Energielieferant in das ZNS. Neben dem klassischen Phänotyp mit Ataxie, mentaler Retardierung und Epilepsie [2] kommen andere klinische Varianten wie frühkindliche Absence-Epilepsien [32] und anstrengungsinduzierte Dystonien mit Nachweis von Akanthozyten im Blutbild [36] vor. Die Diagnose wird vor allem anhand eines erniedrigten Glukosespiegels und eines niedrigen Laktatwerts im Liquor (altersabhängige Werte müssen beachtet werden) sowie anhand eines erniedrigten Quotienten der Liquor/Serum-Glukose (meist <0,4) gestellt [16]. Neben dieser diagnostischen Möglichkeit ist *SLC2A1* bei den meisten Gen-Panel-Untersuchungen für epileptische Enzephalopathien integriert. Der Nachweis eines Glukosetrans-

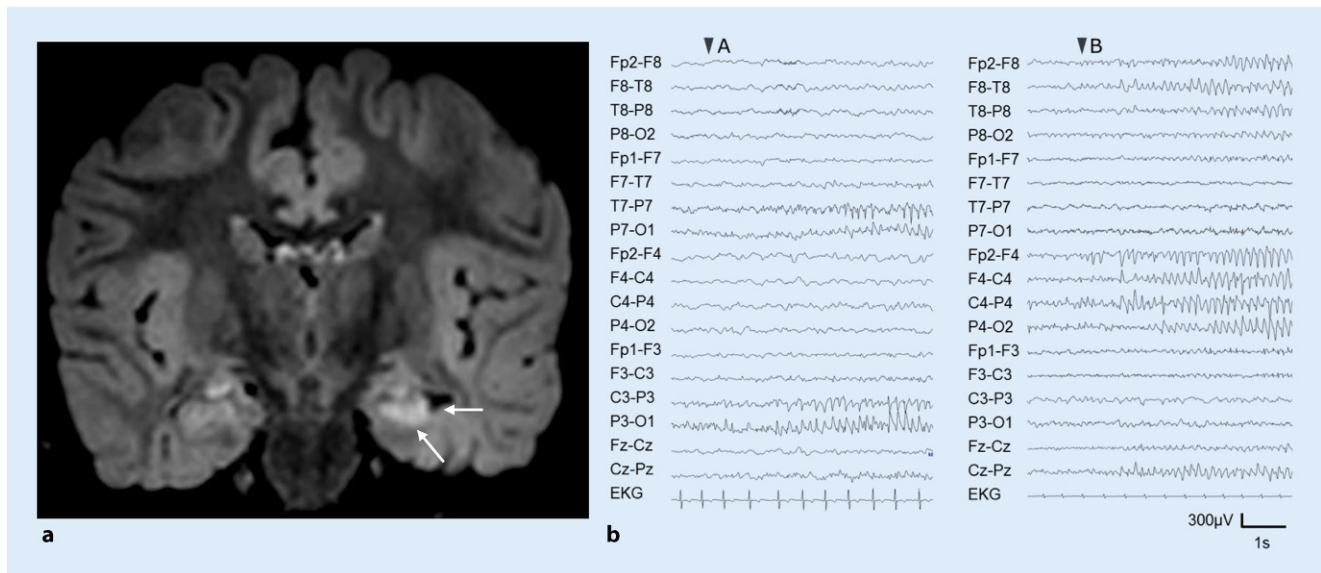


Abb. 2 ▲ Ein 4,5-jähriger Patient mit einer therapierefraktären Epilepsie seit dem Säuglingsalter wurde wegen einer mesialen temporalen Sklerose links (Pfeile) zur prächirurgischen Evaluation vorgestellt. Im Langzeit-EEG-Videomonitoring konnten Anfallsmuster parietal links (A), frontal rechts (B) sowie generalisiert (nicht gezeigt) abgeleitet werden. Aufgrund des klinischen Verlaufs und der nicht kongruenten Befunde des EEG-Videomonitorings wurde eine Epilepsie-Panel-Diagnostik veranlasst, die eine pathogene Mutation im Gen *SCN1A* zeigte. Resektive epilepsiechirurgische Optionen wurden aufgrund dieses Befunds nicht weiter verfolgt. EEG Elektroenzephalographie. (Mit freundl. Genehmigung © I. Borggräfe, alle Rechte vorbehalten)

porterdefekts impliziert die Initiierung einer ketogenen Diät [24]. Das Energie-defizit wird durch die gut liquorgängigen Ketone ausgeglichen, die als Hauptenergie-lieferant des ZNS dienen.

PNPO, ALDH7A1 und FOLR1

Mutationen in diesen Genen führen zu Epilepsien aufgrund eines metabolischen Substratmangels. Der Phänotyp zeigt meist neonatal beginnende epileptische Enzephalopathien. Oft wird die Diagnose anhand einer pathologischen Veränderung entsprechender biogener Amine und Aminosäuren im Liquor gestellt. Allerdings finden sich die oben genannten Gene mittlerweile bei vielen Laboranbietern von Panels für frühkindliche epileptische Enzephalopathien. Die Therapie besteht in der Supplementation entsprechender Substrate [23]:

- ALDH7A1: Pyridoxin
- PNPO-Mangel: Pyridoxalphosphat
- FOLR1: Folsäure

Weitere metabolische bzw. neurodegenerative epileptische Enzephalopathien

Auch Kreatinmangelsyndrome können sich neben anderen neurologischen Symptomen mit epileptischen Anfällen manifestieren. Entsprechende enzymatische Defekte (Guanidinoacetat-Methyltransferase[*GAMT*]- und Arginin-Glycin-Amidinotransferase[*AGAT*]-Mangel) lassen sich durch eine spezialisierte Diät positiv beeinflussen [28]. Kreatinmangelsyndrome können zum einen biochemisch und zum anderen genetisch bestätigt werden und sind je nach Labor Bestandteil von Gen-Panels frühkindlicher Epilepsien.

Für alle genannten metabolischen Erkrankungen bestehen therapeutische Möglichkeiten, die bei frühzeitiger Initiierung die neurologische Prognose nachhaltig verbessern.

In **Tab. 2** findet sich eine Auswahl genetischer Defekte mit Manifestation einer Epilepsie. Mögliche therapeutische Konsequenzen sind ebenfalls aufgeführt.

Empfehlungen zur genetischen Diagnostik bei Epilepsien

Von der Arbeitsgemeinschaft Genetik der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) existiert mittlerweile eine übersichtliche Zusammenfassung mit allgemeinen Informationen und Empfehlungen zur genetischen Diagnostik bei Patienten mit Epilepsie [34].

Resümee

Aus neuropädiatrischer Sicht ist die Epilepsiegenetik bereits heute eine wichtige Untersuchungsmethode. Dies wird vor allem deutlich, wenn man das gesamte Spektrum biopsychosozialer Auswirkungen pädiatrischer Epilepsien berücksichtigt. Es ist unwidersprochen, dass mit der momentan zur Verfügung stehenden Therapie eine genetische Diagnose häufig keine therapeutische Konsequenz hat. Aber auch in diesem Fall wünscht eine Mehrzahl der betroffenen Familien eine genetische Klärung der Diagnose [21]. Ohne klare Gegenargumente und bei einer praktisch risikolosen und absehbar immer günstiger werdenden Untersuchung ist dies allein ein wichtiges Argument, in den entsprechenden Fällen

Hier steht eine Anzeige.



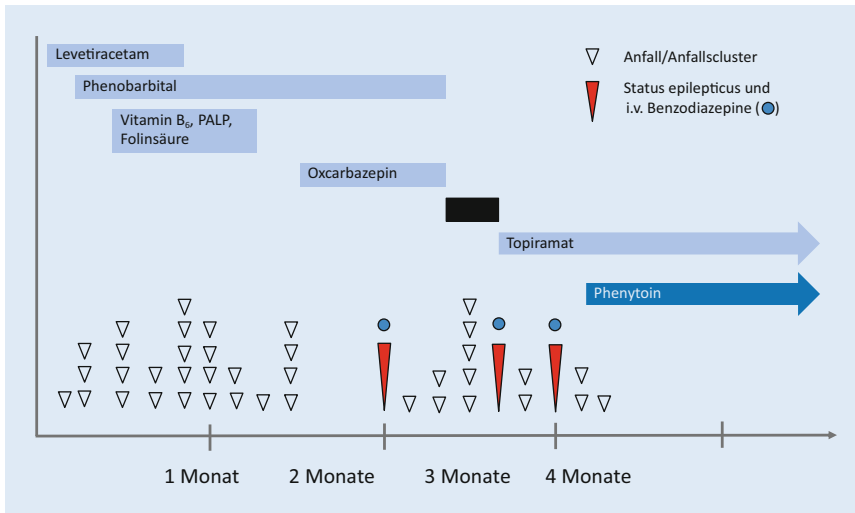


Abb. 3 Ein Neonat erlitt nach unauffälliger Schwangerschaft und Geburt in den ersten Lebenstagen therapierefraktäre epileptische Anfälle. Klinisch-neurologisch zeigte sich eine generalisierte muskuläre Hypotonie. Die Anfälle waren therapierefraktär auf eine Reihe von Antikonvulsiva und Vitamine (Levetiracetam, Phenobarbital, Vitamin B₆, PALP, Folsäure, Oxcarbazepin und Topiramate). Erst nach Eindosierung von Phenytoin sistierten die Anfälle. In der genetischen Epilepsie-Panel-Diagnostik zeigte sich eine pathogene Mutation im Gen *SCN2A*. PALP Pyridoxalphosphat. (Mit freundl. Genehmigung © I. Borggräfe, alle Rechte vorbehalten)

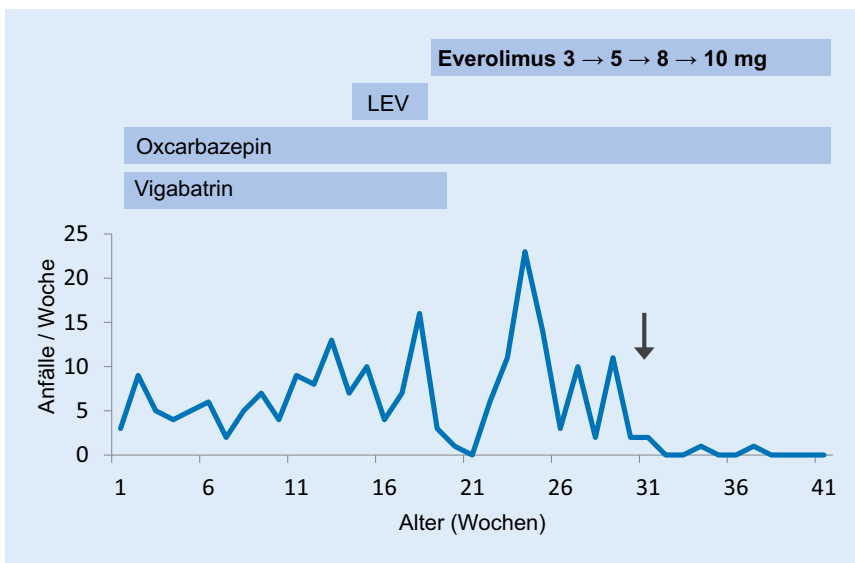


Abb. 4 Ein Neonat mit einer tuberösen Sklerose und epileptischen Anfällen hatte unter Therapie mit Vigabatrin, Oxcarbazepin und Levetiracetam (LEV) im Verlauf weiterhin epileptische Anfälle. Nach Eindosierung von Everolimus (Enddosis 10 mg) kam es zu einer deutlichen Anfallsreduktion (Pfeil). (Mit freundl. Genehmigung © I. Borggräfe, alle Rechte vorbehalten)

eine genetische Diagnostik durchzuführen.

Ein klarer Vorteil für den Patienten selbst ist, dass die Identifikation einer genetischen Ursache die Notwendigkeit anderer Untersuchungen vermindert. Viele der entsprechenden Untersuchungen sind invasiv (Lumbalpunktion) oder im Kindesalter sowie bei Verhaltensauf-

fälligkeiten nur unter Allgemeinanästhesie durchführbar (Magnetresonanztomographie). Das Ziel einer möglichst schonenden Diagnostik kann also mithilfe genetischer Untersuchungen erreicht werden. Epilepsiechirurgische Eingriffe können möglicherweise vermieden werden, da sie bei den meisten genetisch determinierten Erkrankungen in der Re-

gel nicht erfolgreich sind; Ausnahmen sind unter anderem *TSC1*- und *TSC2*-assoziierte Epilepsien.

Schlussendlich gibt es mehrere Epilepsiesyndrome, bei denen eine genetische Diagnose Einfluss auf Therapie und Prognose hat. Beispiele hierfür sind

- die *SCN1A*-determinierten Epilepsien, die gut auf Brom ansprechen und bei denen Natriumkanalblocker kontraindiziert sind,
- Epilepsien mit *SCN2A*-Mutationen (Gain-of-function-Mutationen), die mit Natriumkanalblockern erfolgreich therapierbar sind,
- der TSC (Therapie mit Vigabatrin und Everolimus) und
- Glukosetransporterdefekte (ketogene Diät).

Hinsichtlich der Wirksamkeit von Antikonvulsiva bei genetischen Epilepsiesyndromen besteht allerdings in gewissem Maße – im Vergleich zur rasanten Erweiterung der genetischen Diagnostik – eine stagnierende Entwicklung: So ist erstaunlich, dass bei einer der paradigmatischen genetisch determinierten epileptischen Enzephalopathien, dem Dravet-Syndrom, mit Brom das älteste Antikonvulsivum überhaupt mit Erfolg eingesetzt wird.

» Die Identifikation genetischer Ursachen vermindert die Notwendigkeit anderer Untersuchungen

Obwohl Panel-Untersuchungen unter Abwägung von Kosten und Nutzen momentan sicherlich die geeignetste Methode zur Diagnostik insbesondere frühkindlicher Epilepsien darstellen, sollten bei negativen Ergebnissen und klinisch passender Konstellation auch klassische Methoden Berücksichtigung finden, um Syndrome wie das Ringchromosom-20-Syndrom diagnostizieren zu können.

Insgesamt haben pädiatrische Epileptologen bereits heute eine deutliche Präferenz für genetische Untersuchungen [10]. Es besteht die Hoffnung, in Zukunft mit personalisierten Methoden,

wie dem Einsatz von Oligonukleotiden gegen „long non-coding RNAs“ betroffener Gene, tatsächlich kausale Therapieansätze zu erhalten. Gleichzeitig wird die Verfügbarkeit molekulargenetischer Methoden sicher weiter zunehmen. Daher ist mit einer weiteren Zunahme dieser Untersuchungen zu rechnen. Die Patienten und ihre Familien werden hiervon profitieren.

Fazit für die Praxis

- In der Epilepsiegenetik gibt es einen rasanten Wissenszuwachs.
- Diese Entwicklung hat in zunehmendem Maße therapeutische Konsequenzen.
- Besonders zu erwähnen sind Stoffwechselerkrankungen sowie Erkrankungen von Natrium- und Glukosekanälen.
- Auch in Fällen ohne direkte therapeutische Konsequenz profitieren betroffene Kinder und Familien durch Verzicht auf unnötige Eingriffe und durch eine psychische Entlastung nach Diagnosestellung.

Korrespondenzadresse



PD Dr. I. Borggraefe
Abteilung für Pädiatrische Neurologie und Entwicklungsneurologie, LMU Zentrum – iSPZ Hauner, Sektion für Pädiatrische Epileptologie, Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Universität München
Lindwurmstr. 4, 80337 München, Deutschland
ingo.borggraefe@med.uni-muenchen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. I. Borggraefe hat Honorarvorträge für die Firmen Desitin und Novartis gehalten und war als Berater („advisory boards“) für Desitin, UCB und Bial tätig. T. Roser hat Honorarvorträge für die Firma Novartis gehalten. M. Tacke hat Honorarvorträge für Desitin gehalten. L. Gerstl hat Honorarvorträge für Desitin gehalten. B.A. Neubauer war als Berater („advisory boards“) für UCB, Eisai und Zogenix tätig. J. Rémi hat Vorträge für UCB, Desitin, Eisai und VANDA

gehalten und war als Berater („advisory boards“) für UCB und VANDA tätig.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Bechi G, Scalmani P, Schiavone E et al (2012) Pure haploinsufficiency for Dravet syndrome Na(V)1.1 (SCN1A) sodium channel truncating mutations. *Epilepsia* 53(1):87–100. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03346.x>
2. Brockmann K (2009) The expanding phenotype of GLUT1-deficiency syndrome. *Brain Dev* 31(7):545–552. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2009.02.008>
3. Brodie MJ, Sills GJ (2011) Combining antiepileptic drugs—rational polytherapy? *Seizure* 20(5):369–375. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.01.004>
4. Catterall WA (2012) Sodium channel mutations and epilepsy. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV (Hrsg.) *Jasper's basic mechanisms of the epilepsies*. Oxford University Press, Bethesda
5. Chiron C, Marchand MC, Tran A et al (2000) Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet* 356(9242):1638–1642. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03157-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03157-3)
6. Devinsky O, Cross JH, Laux L et al (2017) Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med* 376(21):2011–2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611618>
7. Dravet C (2011) The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia* 52(Suppl 2):3–9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.02994.x>
8. Epi KC (2012) Epi4K: gene discovery in 4,000 genomes. *Epilepsia* 53(8):1457–1467. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03511.x>
9. Fallah A, Rodgers SD, Weil AG et al (2015) Resective epilepsy surgery for tuberous sclerosis in children: determining predictors of seizure outcomes in a multicenter retrospective cohort study. *Neurosurgery* 77(4):517–524. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000875> (discussion 524)
10. Ferraro L, Pollard JR, Helbig I (2016) Attitudes toward epilepsy genetics testing among adult and pediatric epileptologists—results of a Q-PULSE survey. *Epilepsy Curr* 16(1):46–47. <https://doi.org/10.5698/1535-7597-16.1.46>
11. Franz DN, Belousova E, Sparagana S et al (2013) Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 381(9861):125–132. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61134-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61134-9)
12. French JA, Lawson JA, Yipici 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31419-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31419-2)
13. Hammer MF, Wagnon JL, Mefford HC et al (2016) SCN8A-related epilepsy with encephalopathy. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJM, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K (Hrsg.) *GeneReviews*(R). University of Washington, Seattle
14. Howell KB, McMahon JM, Carvill GL et al (2015) SCN2A encephalopathy: a major cause of epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Neurology* 85:958–966. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001926>
15. Jozwiak S, Kotulska K, Domanska-Pakiela D et al (2011) Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol* 15(5):424–431. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2011.03.010>
16. Leen WG, Wevers RA, Kamsteeg EJ et al (2013) Cerebrospinal fluid analysis in the workup of GLUT1 deficiency syndrome: a systematic review. *JAMA Neurol* 70(11):1440–1444. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.3090>
17. Lemke JR, Lal D, Reinthaler EM et al (2013) Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. *Nat Genet* 45(9):1067–1072. <https://doi.org/10.1038/ng.2728>
18. Lotte J, Haberlandt E, Neubauer B et al (2012) Bromide in patients with SCN1A-mutations manifesting as Dravet syndrome. *Neuropediatrics* 43(01):17–21. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1307454>
19. Mctague A, Howell KB, Cross JH et al (2016) The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol* 15(3):304–316. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00250-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00250-1)
20. Moller RS, Dahl HA, Helbig I (2015) The contribution of next generation sequencing to epilepsy genetics. *Expert Rev Mol Diagn* 15(12):1531–1538. <https://doi.org/10.1586/14737159.2015.1113132>
21. Okeke JO, Tangel VE, Sorge ST et al (2014) Genetic testing preferences in families containing multiple individuals with epilepsy. *Epilepsia* 55(11):1705–1713. <https://doi.org/10.1111/epi.12810>
22. 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. <https://doi.org/10.1002/acn3.39>
23. Rahman S, Footitt EJ, Varadkar S et al (2013) Inborn errors of metabolism causing epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 55(1):23–36. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04406.x>
24. Rauchenzauner M, Klepper J, Leidencker B et al (2008) The ketogenic diet in children with Glut1 deficiency syndrome and epilepsy. *J Pediatr* 153(5):716–718. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.05.012>
25. Richards S, Aziz N, Bale S et al (2015) Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 17(5):405–424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
26. Schmitt BK (2014) AWMF Leitlinie: Therapie der Blitz-Nick-Salaam Epilepsie (West-Syndrom). AWMF. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/022-022k_S3_Blitz_Nick_Salaam_Epilepsie_2014-10.pdf. Zugegriffen: 15.07.2017
27. 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. <https://doi.org/10.1111/ene.13195>

28. Schulze A (2013) Creatine deficiency syndromes. *Handb Clin Neurol* 113:1837–1843. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59565-2.00053-8>
29. Skjei KL, Church EW, Harding BN et al (2015) Clinical and histopathological outcomes in patients with SCN1A mutations undergoing surgery for epilepsy. *J Neurosurg Pediatr* 16(6):668–674. <https://doi.org/10.3171/2015.5.PEDS14551>
30. Specchio N, Terracciano A, Trivisano M et al (2013) PRRT2 is mutated in familial and non-familial benign infantile seizures. *Eur J Paediatr Neurol* 17(1):77–81. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2012.07.006>
31. Steinlein OK, Mulley JC, Propping P et al (1995) A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet* 11(2):201–203. <https://doi.org/10.1038/ng1095-201>
32. Suls A, Mullen SA, Weber YG et al (2009) Early-onset absence epilepsy caused by mutations in the glucose transporter GLUT1. *Ann Neurol* 66(3):415–419. <https://doi.org/10.1002/ana.21724>
33. Valente P, Castroflorio E, Rossi P et al (2016) PRRT2 is a key component of the Ca²⁺-dependent neurotransmitter release machinery. *Cell Rep* 15(1):117–131. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.03.005>
34. Von Spiczak S, Weber Y (2017) Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Genetik der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)
35. Von Stulpnagel C, Ensslen M, Moller RS et al (2017) Epilepsy in patients with GRIN2A alterations: genetics, neurodevelopment, epileptic phenotype and response to anticonvulsive drugs. *Eur J Paediatr Neurol* 21(3):530–541. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2017.01.001>
36. Weber YG, Storch A, Wuttke TV et al (2008) GLUT1 mutations are a cause of paroxysmal exertion-induced dyskinesias and induce hemolytic anemia by a cation leak. *J Clin Invest* 118(6):2157–2168. <https://doi.org/10.1172/JCI34438>
37. Wolff M, Johannesen KM, Hedrich UB et al (2017) Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders. *Brain* 140(5):1316–1366. <https://doi.org/10.1093/brain/awx054>

Nocebo-Effekt: Verursacht teures Scheinmedikament stärkere Nebenwirkungen als ein günstiges?

Sagt man Patienten, dass ein bestimmtes Medikament Nebenwirkungen hervorrufen kann, setzen diese häufig auch ein – selbst wenn es sich um ein wirkstoffreies Scheinmedikament handelt. Dieser sogenannte Nocebo-Effekt wird noch verstärkt, wenn die Patienten Wertinformationen über das vermeintliche Medikament erhalten. Ein teures Scheinmedikament verursacht im Test stärkere Nebenwirkungen als ein günstiges. Wissenschaftler des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) haben diese Zusammenhänge jetzt in einer Studie untersucht; ihre Ergebnisse erscheinen am Freitag im renommierten Fachmagazin *Science*. Zurückzuführen ist dieses Phänomen auf die Erwartungshaltung der Patienten, die sich mit bildgebenden Verfahren sogar darstellen lässt. „Bei Erwartungseffekten ist das modulierende Schmerzsystem von großer Bedeutung. Erwartungen, die im Frontalhirn entstehen, können über das modulierende Schmerzsystem die Verarbeitung von schmerzhaften Reizen in tieferen Regionen des Nervensystems wie dem Hirnstamm oder dem Rückenmark beeinflussen“, erläutert Alexandra Tinnermann, Wissenschaftlerin im Institut für Systemische Neurowissenschaften des UKE. Um das modulierende Schmerzsystem unter negativen Erwartungen untersuchen zu können, haben sie eine neue Methode der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) angewandt. „Wir konnten in unserer Untersuchung zeigen, dass negative Erwartungen Auswirkungen auf drei wichtige Areale des modulierenden Schmerzsystems – auf Frontalhirn, Hirnstamm und Rückenmark – haben.“

Placebo- und Nocebo-Effekt

In klinischen Studien berichten Patienten, die in der Placebo-Gruppe sind und dementsprechend ein Medikament ohne Wirkstoff erhalten haben, häufig von Nebenwirkungen. Diese passen oft genau zu den möglichen Nebenwirkungen des eigentlichen Medikamentes. Ein Scheinmedikament kann also nicht nur zur Besserung der Symptome beitragen (Placebo-Effekt), sondern auch die Nebenwirkungen des eigentlichen Me-

dikaments hervorrufen (Nocebo-Effekt). „In unserer Studie haben wir untersucht, wie sich Wertinformationen über ein Medikament auf den Nocebo-Effekt auswirken“, sagt Wissenschaftlerin Tinnermann. Dazu erhielten die Probanden ein Scheinmedikament ohne medizinischen Wirkstoff. Um eine negative Erwartung zu wecken, wurde den Probanden mitgeteilt, dass das Medikament Nebenwirkungen hervorrufen kann, die zu einem erhöhten Schmerzempfinden führen. Zusätzlich zu dieser negativen Erwartung wurde eine Hälfte der Probanden darüber informiert, dass das Medikament günstig ist, die andere Hälfte, dass es teuer ist. Die Gruppe, die das teure Scheinmedikament erhalten hat, zeigte einen größeren Nocebo-Effekt – also ein höheres Schmerzempfinden – als die Gruppe, die das günstige Präparat erhalten hatte. Tinnermann: „Die Ergebnisse zeigen, dass der Wert eines Medikaments zusätzlich zu den negativen Erwartungen das Schmerzempfinden beeinflussen kann; auch die Verarbeitung von Schmerzreizen im Rückenmark wird durch diese Faktoren verändert.“

Die Studie wurde unter Leitung von Prof. Dr. Christian Büchel am Institut für Systemische Neurowissenschaften des UKE durchgeführt; sie wurde vom Europäischen Forschungsrat (ERC) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) unterstützt.

Literatur

Tinnermann, A., Geuter, S., Sprenger, C., Finsterbusch, J., Büchel, C. Interactions between brain and spinal cord mediate value effects in nocebo hyperalgesia. *Science* (2017). 357. DOI: 10.1126/science.aan1221

Kontakt:

Alexandra Tinnermann
Institut für Systemische
Neurowissenschaften
Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf (UKE)
Martinistr. 52
20246 Hamburg
a.tinnermann@uke.de