



Genetische Epilepsien im Kindesalter

Exakte molekulare Diagnose als Basis für eine individuelle Therapie?

C. von Stülpnagel^{1,2} · G. Kluger^{2,3}

¹ Abteilung für Pädiatrische Neurologie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie, Abteilung für Pädiatrie und Epilepsiezentrum, Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland

² Institut für Transition, Rehabilitation und Palliation, Paracelsus Medizinische Universität, Salzburg, Österreich

³ Klinik für Neuropädiatrie, Neurorehabilitation und Epileptologie, Schön Klinik Vogtareuth, Vogtareuth, Deutschland

In diesem Beitrag

- Network for Therapy of Rare Epilepsies
- Monogenetische Epilepsien und personalisierte Therapieansätze
Dravet-Syndrom · *KCNQ2* · *SCN2A* · *KCNA2* · *GRIN2A* · Glucosetransporterdefekt
- Diskussion

Zusammenfassung

Hintergrund: Aktuell werden in der Epileptologie fast ausschließlich Medikamente eingesetzt, die gegen Anfälle wirken („Antikonvulsiva“). Diese beeinflussen die Pathophysiologie der individuell zugrunde liegenden Epilepsie wenig spezifisch im Sinne von „Antiepileptika“. Darauf zielt aber der Begriff „molekulare Pädiatrie“ ab.

Methodik: Ein großes internationales Netzwerk zum einfachen Erfahrungsaustausch von Klinikern über die Therapie von Kindern mit sehr seltenen genetischen Epilepsien ist das Network for Therapy of Rare Epilepsies (NETRE).

Ergebnisse: NETRE besteht seit 15 Jahren und ist in > 320 Gruppen gegliedert, die mit anderen Forschungsgruppen und Selbsthilfvereinigungen kooperieren. Einige Beispiele für klinische Charakteristika neuer Epilepsiegene werden vorgestellt (z. B. Kauanfälle bei *SYNGAP1*). Eine genetische Untersuchung kann helfen, eine diagnostische Odyssee, auch eine Fehl- oder Überbehandlung eines Patienten zu vermeiden. Aus den genetischen Befunden ergeben sich bislang nur in Einzelfällen gezielte Therapiemöglichkeiten, und diese bisher meist nur mit geringer Evidenz: z. B. Natriumkanalblocker bei *SCN2A*-Mutationen mit einer „gain of function“ oder Statine bei *SYNGAP1*-Mutationen. Epigenetische Faktoren wie „early neuroimpaired twin entity“ (ENITE) sind auch bei genetischen Epilepsien bedeutsam.

Diskussion: Der rasante Fortschritt in der genetischen Grundlagenforschung kommt einem Paradigmenwechsel im Verständnis von Pathophysiologie und klinischen Zeichen v. a. bei im frühen Kindesalter beginnenden Epilepsien gleich. Individualisierte Therapieansätze sind aktuell noch selten. Anamnese, klinische Untersuchung und Erfahrung bleiben wichtig. Ethische, psychologische und wirtschaftliche Aspekte einer breiten genetischen Diagnostik sind zu berücksichtigen.

Schlüsselwörter

Seltene Krankheiten · ENITE · NETRE · Präzisionsmedizin · Entwicklungsbedingte epileptische Enzephalopathie



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Historisch wurden Epilepsien v. a. als Veränderungen an Ionenkanälen und Neurotransmittern verstanden. Dementsprechend werden aktuell noch überwiegend „Antikonvulsiva“ (d. h. gegen die Anfälle wirkende Medikamente) eingesetzt, die als Ionenkanalblocker oder durch eine Interaktion an γ -Amino-

buttersäure(GABA)- bzw. Glutamatrezeptoren wirken. Diese Medikamente sind, streng genommen, keine „Antiepileptika“, d. h., sie beeinflussen nicht spezifisch die pathophysiologischen Vorgänge, die die individuelle Epilepsie auslösen. Durch die Kenntnis der zugrunde liegenden genetischen Defekte

mit Präzisierung der molekularen Mechanismen öffnet sich die Möglichkeit, konkrete Therapiekonzepte zu erstellen. Darauf zielt der Begriff „molekulare Pädiatrie“ ab.

Hintergrund

Eine große Zahl von Epilepsien ist ätiologisch ungeklärt und wurde bislang als

„kryptogen“ eingeordnet oder als „idiotypisch“ klassifiziert, wenn ein genetischer Hintergrund vermutet wurde. Neue genetische Diagnostikmöglichkeiten wie die Hochdurchsatzsequenzierung, „next-generation sequencing“ (NGS) oder „whole exome sequencing“ (WES), führten seit Anfang dieses Jahrtausends zu einem rasanten Anstieg neu gefundener Epilepsiegene (Abb. 1). Aktuell sind ca. 30–40 % der Epi-

lepsien mit einer Genmutation assoziiert [1], wobei die diagnostische Ausbeute des NGS bei den epileptischen Enzephalopathien mit frühem Beginn der epileptischen Anfälle höher ist als bei den sich später manifestierenden Epilepsien [2] und 80 % der in Epilepsie-Panels gefundenen Genveränderungen in den 13 häufigsten Genen lokalisiert sind (Infobox 1; [3]).

Lange wurde in dieser Altersgruppe der Begriff der sog. epileptischen Enzephalopathie verwendet, unter der Vorstellung, dass die Epilepsie und die epileptische Aktivität im EEG zu einer Enzephalopathie führen. Dies wird allerdings zunehmend infrage gestellt.

» Die DEE umschreibt Entwicklungsauffälligkeiten + epileptische Enzephalopathie mit gemeinsamer Ätiologie

Bei vielen Epilepsien ist es schwierig, den Einfluss der Epilepsie und den der Grunderkrankung auf die epileptische Enzephalopathie zu unterscheiden [4]. Daher wurde der Begriff der „developmental epileptic encephalopathy (DEE)“ eingeführt. Damit ist das Nebeneinander von Entwicklungsauffälligkeiten und epileptischer Enzephalopathie, basierend auf einer gemeinsamen Ätiologie, gemeint. Beispielsweise hat sich in der multinationalen europäischen EPSTOP-Studie, die den prophylaktischen Einsatz von Vigabatrin zur Vorbeugung eines West-Syndroms bei 94 Kindern mit tuberöser Sklerose (TS) untersuchte, gezeigt, dass sich das kognitive Outcome in der Studiengruppe trotz frühzeitigem

Abkürzungen	
AED	Antiepileptika
AMPA	α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isooxazol-propionat
ASO	„Antisense oligonucleotide“
Br	Brom
CAD-Gen	kodiert für einen multifunktionalen Enzymkomplex (mit Glutamin-Amidotransferase, Carbamoylphosphat-Synthase, Aspartat-Transcarbamylase, Dihydroorotase)
CDKLS	„Cyclin-dependent-kinase-like 5“
CLB	Clobazam
„CSWS syndrome“	„Continuous spikes and slow-waves during slow sleep syndrome“
DEE	„Developmental and epileptic encephalopathy“ (entwicklungsbedingte und epileptische Enzephalopathie)
EEG	Elektroenzephalogramm
ENITE	„Early neuroimpaired twin entity“
EPSTOP Studie	Prospektive Langzeitstudie zur Bewertung klinischer und molekularer Biomarker der Epileptogenese in einem genetischen Modell des Epilepsie-Tuberöse-Sklerose-Komplexes, NCT02098759
FCD	„Focal cortical dysplasia“
FIRES	„Febrile infection-related epilepsy syndrome“ (febriles infektionsbedingtes Epilepsiesyndrom)
FOXP1	„Forkhead box protein G1“
GABA	γ-Aminobuttersäure
GLUT1	Glucosetransporterdefekt
GOF	„Gain of function“ (Funktionszugewinn)
GRIN2A	Gen, das die GluN2A-Untereinheit des N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Rezeptors kodiert
HLA	Humanes Leukozytenantigen
KCN2A	Gen, das den spannungsabhängigen Kaliumkanal Kv1.2 kodiert
KCNQ2/KCNQ3	Gene, die die spannungsabhängigen Kaliumkanaluntereinheiten 2/3 kodieren
LGS	Lennox-Gastaut-Syndrom
LOF	„Loss of function“ (Funktionsverlust)
MCD	„Mild malformation of cortical development“
MTOR	„Mechanistic target of rapamycin“ (mechanistisches Ziel von Rapamycin)
NETRE	Network for Therapy of Rare Epilepsies (Netzwerk zur Therapie seltener Epilepsien)
NGS	„Next-generation sequencing“
OD	„Orphan drug“
PATRE	„Patient based phenotyping and evaluation of therapy for Rare Epilepsies“
PCDH19	Protocadherin 19
POLG	DNA-Polymerase γ
PRRT2	„Prolin rich transmembrane protein 2“
QoL	„Quality of life“ (Lebensqualität)
REDCap	„Research electronic data capture“
SCN1A	Gen, das die α-Untereinheit 1 des spannungsabhängigen Natriumkanals kodiert
SCN2A	Gen, das die α-Untereinheit 2 des spannungsabhängigen Natriumkanals kodiert
SCN8A	Gen, das die α-Untereinheit 8 des spannungsabhängigen Natriumkanals kodiert
SLC2A1	„Solute carrier family 2 member 1“
SYNGAP1	„Synaptic Ras GTPase activating protein 1“
TS	Tuberöse Sklerose
TANGO	„Targeted augmentation of nuclear gene output“
TTTS	„Twin-twin-transfusion syndrome“
VTS	„Vanishing twin syndrome“
WES	„Whole exome sequencing“

Infobox 1

Die 13 häufigsten gefundenen Gene für monogenetische Epilepsien. (Lindy et al. [3])

- SCN1A
- KCNQ2
- CDKLS
- SCN2A
- PCDH19
- STXBP1
- PRRT2
- SLC2A1
- MECP2
- SCN8A
- UBE3A
- TSC2
- GABRG2

Hier steht eine Anzeige.



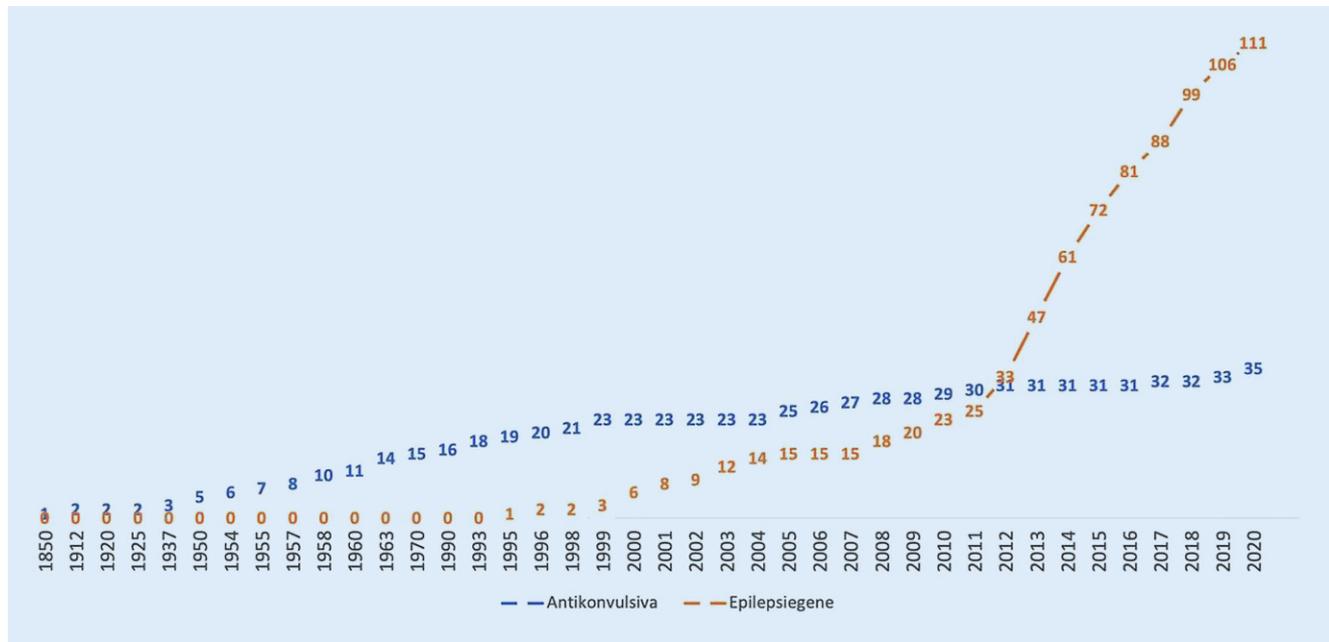


Abb. 1 ▲ Einführung von Antikonvulsiva im Vergleich zu neu entdeckten „Epilepsiegenen“. (Modifiziert nach Syrbe [43] und Bast [44])

Therapiebeginn nach 2 Jahren nicht signifikant zur Kontrollgruppe unterschied [5]. Da die TS eine systemische Erkrankung infolge einer genetisch bedingten Störung des mTOR-Mechanismus ist, stellt die auch zur Epilepsiebehandlung zugelassene Therapie mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus ein gutes Modell für eine „personalisierte“ Therapie im Sinne der „molekularen Pädiatrie“ dar. Die Therapie ist gegen die Anfälle und zur Reduktion von Tuberomen bei TS wirksam, zeigte jedoch in Studien bislang noch keine Verbesserung der Kognition [6]. Auch ist sie teuer und nicht ohne Nebenwirkungen; unklar sind außerdem die Folgen einer Langzeittherapie bis ins Erwachsenenalter. Eine „Heilung“ des zugrunde liegenden Gendefekts kann durch diese Therapie nicht erzielt werden.

Network for Therapy of Rare Epilepsies

Trotz des in den letzten 20 Jahren immens gewachsenen Grundlagenverständnisses für Epilepsien ist weder der Prozentsatz der anfallsfreien Patienten noch der gezielten, also personalisierten Therapien bei den insgesamt sehr vielen neuen, assoziierten Genen signifikant angestiegen. Insbesondere für den behandelnden Neuropädiater ergibt sich oft die Her-

ausforderung, Eltern umfassend über die Bedeutung eines neu gefundenen Gens bezüglich der Prognose und Therapie zu beraten, weil es oft auch in der Literatur an Therapieempfehlungen mangelte. Der Kliniker und auch die Eltern selbst suchen daher auch international den Erfahrungsaustausch. Dies war der Grundgedanke des vom Autor GK 2005 initiierten Network for Therapy of Rare Epilepsies (NETRE). Das NETRE ist rasch gewachsen, mit aktuell 319 Gruppen unterschiedlicher seltener Epilepsien (■ **Abb. 1, 2, 3 und 4**).

» Über 45 Arbeiten wurden bislang aus NETRE in PubMed publiziert

Das NETRE ist in Gruppen mit je einem Koordinator gegliedert. Ausgangspunkt für jede Gruppe ist jeweils ein Patient mit einer seltenen Epilepsieursache. Erfahrungen aus der Gruppe werden jeweils an die Koordinatoren (oder www.netre.de; ■ **Abb. 4**) gemeldet, die diese pseudonymisiert zusammentragen. Vierteljährlich wird ein Newsletter per E-Mail versendet, mit einer Auflistung neuer Gruppen, besonderen Erfahrungen oder geplanten Studienprojekten. Das NETRE ist unabhängig von finanziellen Zuwendungen oder Sponsoren. Über 45 Arbeiten wurden

bislang aus NETRE in PubMed publiziert [7].

Gerade Eltern sind immer wieder dankbar, wenn sie über NETRE internationalen ärztlichen Rat bekommen und sich dadurch nicht „allein“ fühlen, mit einer „ganz seltenen“ Krankheitsursache bei ihrem Kind, „die ihr Arzt noch nie gesehen hat“. Diese positiven Erfahrungen in der Zusammenarbeit mit Eltern sind die Grundlage für das Projekt „Patient based phenotyping and evaluation of therapy for Rare Epilepsies“ (PATRE). Hierbei handelt es sich um eine internetbasierte Plattform (www.patire.info), die Daten zum Phänotyp und zur Therapie von seltenen molekulargenetisch gesicherten Epilepsien erhebt. In enger Zusammenarbeit mit Patienten, Eltern und Selbsthilfegruppen werden Umfragen erarbeitet und durchgeführt. Für den Austausch zwischen Eltern, Wissenschaftlern und Ärzten wurde ein geschützter interaktiver Bereich auf der Plattform eingerichtet; die Datenerhebung erfolgt mithilfe des „Research-electronic-data-capture“(REDCap)-Systems [8, 9]. So können spezifische Eigenschaften und therapeutisches Ansprechen von seltenen molekulargenetisch gesicherten Epilepsien durch Elternangaben erkannt und validiert werden.

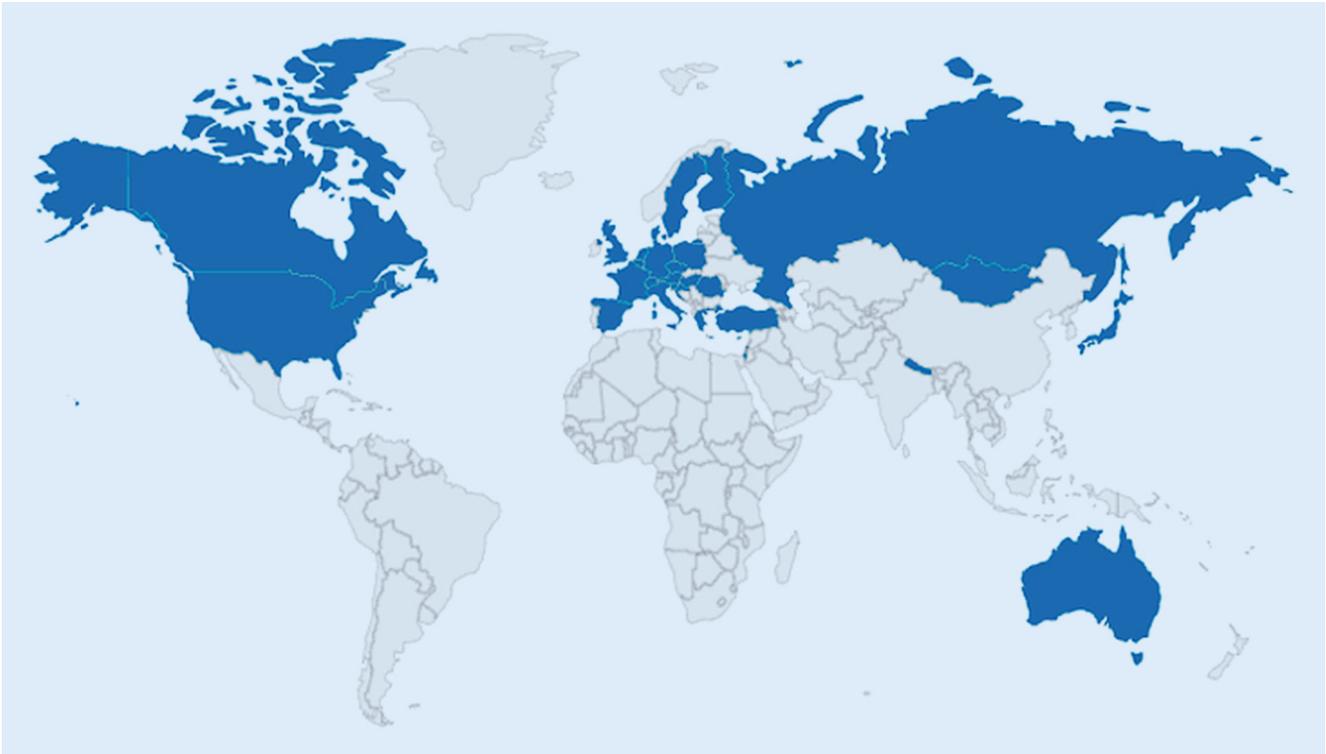


Abb. 2 ▲ Herkunftsländer der am Network for Therapy of Rare Epilepsies teilnehmenden Kollegen, eingezeichnet auf einer Weltkarte. (Aus von Stülpnagel et al. [7], mit freundl. Genehmigung, © von Stülpnagel, van Baalen, Borggraefe, Eschermann, Hartlieb, Kiwull, Pringsheim, Wolff, Kudernatsch, Wiegand, Striano, Kluger and NETRE Consortium, CC BY 4.0, Creative Commons – Attribution 4.0 International – CC BY 4.0)

Einen Überblick über die Erfahrungen der letzten 15 Jahre innerhalb von NETRE gibt eine aktuelle Arbeit [7]. Einige Beispiele werden im Folgenden aufgeführt. Im Jahr 2005 wurden die Daten von 3 Patienten mit über Monate therapierefraktärem Status epilepticus nach einer unspezifischen Infektion in Vogtareuth zusammengetragen [10]. Zusammen mit van Baalen et al. [11] wurde das „febrile infection-related epilepsy syndrome“ (FIRES) erstbeschrieben. Dieses seltene Epilepsiesyndrom tritt mit einer Inzidenz von 1 in 1.000.000 Kindern auf und läuft in folgenden 3 Phasen ab: Auf eine zunächst einfache fieberhafte Infektion bei zuvor gesunden Kindern folgen nach ein paar Tagen gehäuft Anfälle oder ein refraktärer Status epilepticus, häufig ohne Fieber, die/der in eine chronische Phase übergehen/übergeht, mit einer therapierefraktären Epilepsie und neuropsychologischer Beeinträchtigung. Über NETRE konnten initial 22 Kinder mit FIRES beschrieben werden [11]. Trotz intensiver weiterer Untersuchungen wie Analysen auf antineurale

Antikörper, auf die Gene *SCN1A*, *PCDH19* und *POLG* sowie weiterer Epilepsiekandidatengene und einer zusätzlichen HLA-Sequenzierung, konnte bislang die Ätiologie von FIRES nicht geklärt werden [12–14].

» Im Rahmen der NETRE-Kooperation und des PATRE Projekts werden Charakteristika neuer Epilepsiegene herausgearbeitet

Über NETRE wurden retrospektiv Daten für weitere Epilepsiegene zum Therapieansprechen gesammelt und ausgewertet. Lotte et al. untersuchten den Effekt von Antikonvulsiva bei 58 Patienten mit *PCDH19*-Mutationen. Genmutationen von *PCDH19* („protocadherin 19“) führen auch zu epileptischen Anfällen im Patientenalter von 6 bis 36 Monaten, die ähnlich wie beim Dravet-Syndrom von Fieber getriggert werden können, sowie zu intellektuellen Beeinträchtigungen und werden nur bei Mädchen gefunden. In ihrer Studie waren die effektivsten Medikamente Brom (Br) und Clobazam (CLB), sowohl nach 3 als auch

nach 12 Monaten. Natriumkanalblocker lösten seltener als beim Dravet-Patienten eine Verschlechterung der Epilepsie aus und waren bei einigen Patienten sogar wirksam [15]. Mutationen des Gens *CDKL5* („cyclin-dependent-kinase-like 5“) werden aufgrund ihrer Lage auf dem Chromosom Xp22.13 auch überwiegend bei Mädchen gefunden, einige wenige Fälle sind bei Jungen beschrieben, dann mit einem schwereren Verlauf. Da die Kinder auch Handstereotypien sowie eine muskuläre Hypotonie und eine psychomotorische Entwicklungsstörung aufweisen, wird das klinische Bild häufig als *CDKL5*-Variante des Rett-Syndroms bezeichnet. Im Unterschied zu diesen Patienten beginnt die Epilepsie jedoch bereits in den ersten 6 Lebensmonaten, und die Entwicklung der betroffenen Kinder ist von Anfang an auffällig [16]. Eine wichtige Beobachtung war, dass viele Patienten nur ein vorübergehendes Therapieansprechen zeigten [17].

Auch für die weitere Ergänzung des Phänotyps kann das Netzwerk hilfreich sein. Ein Beispiel ist das *FOXP1*-Syndrom.

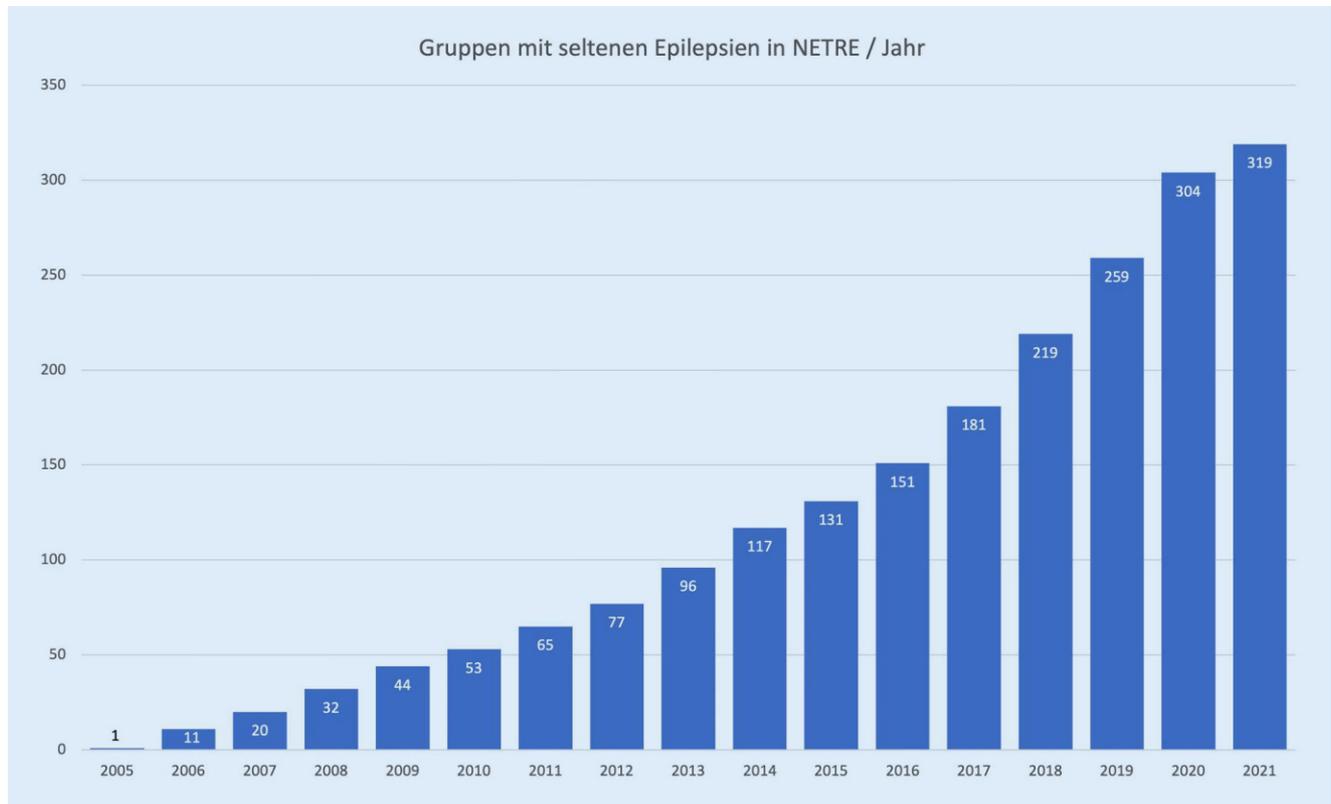


Abb. 3 ▲ Zunahme der verschiedenen Gruppen des Network for Therapy of Rare Epilepsies (NETRE) über die Zeit (für 2021 nur die ersten 4 Monate). (Aus von Stülpnagel [7], mit freundl. Genehmigung, © von Stülpnagel, van Baalen, Borggraeve, Eschermann, Hartlieb, Kiwull, Pringsheim, Wolff, Kudernatsch, Wiegand, Striano, Kluger and NETRE Consortium, CC BY 4.0, Creative Commons – Attribution 4.0 International – CC BY 4.0)

Die Kinder weisen neben einer schweren Entwicklungsstörung eine Mikrozephalie (angeboren oder sekundär) sowie dyskinesische Bewegungsstörungen und Stereotypien, keine Sprachentwicklung, Ernährungs- und Schlafprobleme sowie zusätzlich eine früh beginnende therapieschwierige Epilepsie auf [18]. Bei der genauen Durchsicht der kraniellen MRT-Bilder von insgesamt 34 Patienten mit *FOXG1*-Mutationen fiel folgende charakteristische Trias auf: Anomalien des Corpus callosum (82%), ein vereinfachtes Gyrierungsmuster (56%) sowie eine verdickte Fornix (74%) [18].

Eines der am meisten untersuchten Gene innerhalb von NETRE ist *SYNGAP1* („synaptic Ras GTPase activating protein 1“). Dieses Gen kodiert ein Regulatorprotein der postsynaptischen α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isooxazol-propionat (AMPA)-Rezeptoren-Dichte, das eine wichtige Rolle in der neuronalen Plastizität spielt. Bei Patienten mit nichtsyndromaler Intelligenzminderung, Autismus und bei Patienten

mit epileptischer Enzephalopathie mit generalisierten Anfällen wurden De-novo-Mutationen gefunden. Erstmals wurde bei dieser Genmutation die EEG-Normalisierung durch Augenöffnung beschrieben [19]. Im Jahr 2021 wurde *SYNGAP1*-DEE als fotosensible Epilepsie beschrieben [20]. Das gute Therapieansprechen auf Valproinsäure und die Fotosensibilität wurden erneut in einer größeren Kohorte mit 17 neuen Patienten mit *SYNGAP1*-Mutationen gezeigt [21]. Eine Epilepsie, zumeist mit myoklonisch-astatischen Anfällen oder Augenlidmyoklonien, hatten 16 der 17 Patienten. Interessanterweise gab es häufige Anfallstrigger (7 der 17 Patienten), bei einem Patienten ausgelöst durch Kauen [21]. Im Verlauf konnte bei 8 Patienten mit *SYNGAP1*-Mutationen herausgearbeitet werden, dass eine orale Stimulation als Trigger und Kauanfälle pathognomonisch für die *SYNGAP1*-Mutation sind [22]. Vlaskamp et al. berichteten parallel ebenfalls von Essanfällen bei den betroffenen Patienten [23]. Da *SYNGAP1*

den Ras-Raf-MEK-ERK-Signalweg negativ reguliert, wird angenommen, dass ein *SYNGAP1*-LOF zu weniger *SYNGAP1*-Protein und letztendlich zu einer Zunahme der exzitatorischen Synapsenübertragung führt und damit die Epileptogenizität von *SYNGAP1*-Mutationen erklären könnte [24]. In einem molekular-pädiatrischen Ansatz verabreichten die Autoren 2015 im Rahmen eines individuellen Heilversuchs dem Indexpatienten das Statin Rosuvastatin, da dieses neben seiner cholesterinsenkenden Wirkung durch die Hemmung von Zwischenprodukten des Mevalonatwegs den Ras-Raf-MEK-ERK-Signalweg herunterreguliert. Aufgrund der ersten positiven Erfahrungen über mittlerweile 30 Monate bei diesem Patienten wurde eine Erweiterung des individuellen Heilversuchs auf insgesamt 10 Patienten initiiert, die aktuell noch läuft.

Hier steht eine Anzeige.





NETRE-aktuell aktive Gruppen

Einzelgenmutationen	ADCY5; ADPRHL2; AKT1; AKT3; ALG13; ALDH5A1; AMT; ANKRD11; ARHGGEF9; ARID1A/ARID1B; ARV1; ARX; ASXC1; ATP1A2; ATP1A3; ATP6V1B2; ATRX; AUTS2; BRAT1; CACNA1A; CACNA1B; CACNA1D; CAD; CAMK4; CASK; CDKL5; CHD2; CHD7; CHRNA4; CHNRB2; CLN1-14; CNKSR2; CNTNAP2; COG7 (CDG2E); COL2A1; COL4A1; COL4A2; COO4; CSTB; CLUX2; CYFIP2; DCX; DDX3X; DEPDCC5; DHDDB5; DNMI1; DNMI2; EFTUD2; EHM11; FASTKD2; FBOX11; FLNA; FOLR1; FOXG1; FRRS1; GABRA1; GABRA4; GABRG2/3; GABRB3; GAD2; GCSH / GLDC; GFAP; GLRA1; GNAO1; GNBS; GRIN1; GRIN2A; GRIN2B; HNRNPJ; HUWE1; IDIC15; IKBKG; IQSEC2; KAT5A; KCHN1; KCNA2; KCNB1; KCNC1; KCNC2; KCNI10; KCNMA1; KCNQ1; KCNQ2 / Q3; KCNT1; KCTD7; KIAA2022; KIF5CM; KPTN; KRAS; KRIT1; LIS1; MBDS; MECP2; MEFC 2; MT-ND3; MT-ND6; MTOR; NALCN; NAPB; NBEA; NDUFS2; NEXMIF; NFIX; NIPA2; NPC1/2; NPRL2; 3; NRXN1; PACS1; PARP6; PCDH12; PCDH19; PDH; PDHA1; PIGA; PIGN; PIGT; PIGC; PIGG; PIGH; PIGY; PGAP1; PIGV; PIK3R2; PLP1; PMK1; PNPO; POLG; POMGNT1; PPP2CA; PPP3CA; PROSC; PRRT2; PRUNE; PRUNE1; PURA; QARS; RAI1; RALGAP1A; RANBP2; RHOB2B2; RNASEH2B; RNASEH2C; RNF13; ROGD1; RORB; RPS6KA3; SAMHD1; SCA2; SCA7; SCN1A; SCN2A; SCN5A; SCN8A; SCN9A; SERAC1; SHANK3; SLC12A5; SLC13A5; SLC19A3; SLC1A2; SLC25A12; SLC25A22; SLC2A1; SLC35A2; SLC6A1; SLC7A7; SLC9A6; SMARCA2; SMARCA4; SMARCB1; SMARCE1; SMC1A; SPATA5; SPTAN1; STX18; STXB1; SYN1; SYNGAP1; SYT1; TANGO2; TBC1D24; TBCK; ; TBR1; TCF4; TCTN1; TDCBD24; TREX1; TRIO; TTC19; TUB1A; TUBB2B; TUBB3; TUBB6; UBT1; UNC80; USP9P; WDR45; WWOX; YWHAG; ZBTB18; ZFX1B; ZEB2; ZYMMND11;
Strukturelle Chromosomenanomalien	1 p13.3p13.2 deletion ; 1q21.3 ; 1q36 ; 1q44 deletion ; 2q deletion ; 2q22.3 ; 2q24 duplication ; 4p- ; 4p+ ; 5p duplication ; 5p15.2 deletion ; 5q14.3 deletion ; 5q31.3 deletion ; 7q35 ; 10q deletion ; 12p13.2 deletion ; tetrasomie 12 p(mosaic) ; 14q32 duplication ; 15q11.1 deletion ; 15q11.2 duplication ; 15q13.3 deletion ; Inversion 15, Iso or Markerchromosom 15 ; Monosomie 15q ; 16p12.2 deletion ; 16p12.2 microdeletion ; 16p13.1 deletion ; 18q deletion ; 19p13 duplication ; 21 q deletion ; 22q13.1 duplication ; 22q13.3 deletion ; Del Macro D2 ; Ringchromosome 14; Ringchromosome 20; Trisomie 8.
Syndrome	Aicardi Syndrome; Aicardi- Goutières Syndrome; Alport Syndrome; Alternating hemiplegia ; Angelman Syndrome; Bardet-Biedl Syndrome; Beckwith-Wiedemann-Syndrom; CAPOS Syndrome; CHARGE Syndrome; CHIME Syndrome; Christianson-Syndrom; Coffin-Lowry syndrome; Coffin-Siris syndrome; Cornelia- de-Lange syndrome; Donnai Barrow Syndrome; Epilepsia partialis continua; FIRES; Goldenhar Syndrome; Haberland Syndrome; Hermann Pallister Syndrome; Incontinentia pigmenti (Bloch Sulzberger); Jeavons Syndrome; Joubert Syndrome; Kabuki Syndrome; Kleefstra-Syndrom; Kleine-Levin-Syndrom; Kohlschütter-Syndrom; Lafora Syndrome; Leigh Syndrome; Mabry Syndrome; Malan Syndrome; Mandibulofacial Dysostosis with Microcephaly; Marden-Walker Syndrome; Marfan Syndrome; Marshall-Smith Syndrome; MEGDEL Syndrome; Migrating partial epilepsy of infancy; Monozygotic twins; Morbus Krabbe; Mowat- Wilson-Syndrom; Nicolaidis-Baraitser-Syndrom; Niemann-Pick Typ C; Pallister-Hall Syndrome; Pallister-Killian Syndrome; PEHO Syndrome; Pelizaeus Merzbacher; PHACE Syndrome; Phelan Mc Dermid Syndrome; Pontocerebellar hypoplasia; Prader-Willi Syndrome; PRES; PURA; Schimmelpfennig-Feuerstein-Mims Syndrome; Smith-Kingsmore Syndrome; Sotos Syndrome 2; Stickler syndrome; Tay-Sachs; Twin-Twin Transfusion syndrome, Vanishing Twin syndrome; Unverricht-Lundborg; Walker Warburg Syndrome; Williams-Beuren Syndrome; Wolf-Hirschhorn Syndrome.
Metabolische Erkrankungen	Antiquitin deficieny; CDG Type I; Cerebral Folate Deficiency; Cerebrotendinöse Xanthomatose; Glut1 Deficiency; Glycine Encephalopathy / nonketotic hyperglycinemia; lysinuric protein intolerance; M. Alexander; NCL; Niemann-Pick C; OTD deficiency; PDH deficiency; Pyridoxalphosphat dependent epilepsy; Pyridoxine dependent epilepsy; 5-Hydroxytryptophan deficiency.
Andere	Agnesia corpus callosum; Bilateral perisylvic polymyogria; Medical Cannabis within the NETRE groups; Cobblestone lissencephaly; Double Cortex; Eating Epilepsy; Genetic epilepsy in combination with FCD; Heart failure and pilepsy; Holoprosencephaly; Memantine; Microcephaly with simplified gyral pattern; MDOGHE; Myoclonic absences; Polymyogria; Quinidine; RANBP2 associated acute necrotizing encephalitis; Reading Epilepsy; Schizencephaly; Septo-Optic Dysplasia; Tonic Upgaze.

Abb. 4 ▲ Aktuell aktive Gruppen im Network for Therapy of Rare Epilepsies (NETRE; www.netre.de)

Monogenetische Epilepsien und personalisierte Therapieansätze

Im Folgenden werden exemplarisch einige monogenetische Epilepsien und ihre personalisierten Therapieansätze dargestellt (▣ Tab. 1).

Dravet-Syndrom

Das Dravet-Syndrom wird durch eine Mutation des *SCN1A*-Gens, das eine Untereinheit des spannungsabhängigen Natriumkanals kodiert, verursacht. Die zuvor unauffällig entwickelten Säuglinge zeigen im Alter zwischen 6 und 12 Monaten zu Beginn oft einen Hemi-Grand-Mal-Status. Im weiteren Verlauf kommt es zu therapieschwierigen epileptischen Anfällen, einer kognitiven Verschlechterung und einer Ataxie. Ferner treten Verhaltensprobleme auf. Empirisch bestand der personalisierte Therapieansatz in der Vermeidung von Natriumkanalblockern, da diese, bedingt durch die Hemmung der restlichen noch funktionierenden Natriumkanäle, zu einer Anfallsverschlechterung und schlechteren kognitiven Entwicklung führen können [25]. Die Anfallssituation kann des Weiteren durch

die Antiepileptika Brom oder eine Kombinationstherapie aus Stiripentol, Clobazam und Valproinsäure bei den meisten Patienten verbessert werden. Anfallsfreiheit wird allerdings eher selten erreicht [26, 27].

» Erste klinische Studien testen die Heraufregulierung von *SCN1A*-RNA und Natriumkanalexpression

Erste vielversprechende Therapieerfolge mit Cannabidiol oder Fenfluramin wurden in Studien zum Dravet-Syndrom berichtet [28, 29]. Auch im Hinblick auf Gentherapie bei *SCN1A*-Mutation gibt es erste Therapieansätze. So wird mithilfe der „targeted augmentation of nuclear gene output“ (TANGO) und der „Antisense-oligonucleotide“-Technik die *SCN1A*-RNA heraufreguliert und damit im Verlauf auch die Expression des Natriumkanals [30]. Hierzu werden bereits erste klinische Studien (Phase I/II) bei Patienten mit einem Dravet-Syndrom durchgeführt.

KCNQ2

Als ein Gen für benigne familiäre Neugeborenenanfälle, die im Gegensatz zu den be-

nigen familiären infantilen Anfällen bereits in der ersten Lebenswoche beginnen, wurde 1998 *KCNQ2* beschrieben. Dieses Gen kodiert einen spannungsabhängigen Kaliumkanal [31]. Im weiteren Verlauf zeigte sich, dass am anderen Ende des Spektrums auch Kinder mit einer epileptischen Enzephalopathie De-novo-*KCNQ2*-Mutationen aufweisen können, bei denen empirisch der Einsatz von Natriumkanalblockern erfolgt [32, 33]. Die Antagonisierung des genetischen Defekts als personalisierte Therapie verfolgt der Einsatz des Kaliumkanalöffners Retigabin, das aufgrund von Nebenwirkungen wieder vom Markt genommen wurde [34]. Die *KCNQ2*-bedingten benignen familiären Neugeborenenanfälle am anderen Ende des Spektrums sind gut zu behandeln, und bei ihrer sicheren klinischen Diagnose ist ein rasches Absetzen der antikonvulsiven Therapie möglich [35].

SCN2A

Ein weiterer Vertreter im Zusammenhang mit früh beginnenden epileptischen Enzephalopathien ist das Gen *SCN2A*, das die spannungsabhängige Untereinheit 2

Tab. 1 Beispiele für personalisierte Therapieansätze bei monogenetischen Epilepsien. (Modifiziert nach Syrbe [43])				
Genotyp	Phänotyp (variabel)	Präzisionsansatz	Rationale	Evidenz
<i>ADARB1</i>	Maligne migrierende Säuglingsepilepsie	Perampanel	Gain of function des AMPA-Rezeptors	Explorativ
<i>ALDH7A1</i>	Vitamin-B ₆ -abhängige Epilepsie	Pyridoxin, lysinrestringierte Diät	Gestörter Lysinabbau	Belegte Wirksamkeit
<i>CACNA1A</i>	Absencen mit Ataxie Epileptische Enzephalopathie	Aminopyridine für Loss-of-function-Varianten, Flunarizin für Gain-of-function-Varianten	Kompensation an synaptischer Transmitterfreisetzung, Kalziumkanalblocker	Tiermodell, In-vitro-Daten, Einzelfallberichte
<i>CAD</i>	Epileptische Enzephalopathie	Uridin	Störung im Pyrimidinstoffwechsel	Belegte Wirksamkeit
<i>CHRNA4, CHRN2, CHRNA2</i>	Autosomal-dominante familiäre Frontallappenepilepsie	Nikotin	Desensibilisierung des nikotinischen Acetylcholinrezeptors	Empirie, Einzelfallberichte
<i>GNAO1</i>	Ohtahara-Syndrom, epileptische Enzephalopathie mit Dystonie	Tiefenhirnstimulation	Etablierte Dystonitherapie	Einzelfallberichte
<i>GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, GRIN2D</i>	<i>GRIN2A</i> : u. a. CSWS-Syndrom, Landau-Kleffner-Syndrom, Epileptische Enzephalopathie; <i>GRIN2B</i> : DEE, West-Syndrom; <i>GRIN2D</i> : DEE; <i>GRIN1</i> : Autosomal dominante neurologische Entwicklungsstörung mit oder ohne hyperkinetische Bewegungen und Krampfanfälle	Memantin, Dextrometorphan, Ketamin für Gain-of-function-Varianten, Serin für Loss of-function	Bekannte Modulatoren am NMDA-Rezeptor	Explorativ, bisher Einzelfallbeschreibungen In-vitro-Wirksamkeit
<i>KCNA2</i>	Epileptische Enzephalopathien	Aminopyridine für Gain of function und gemischte Dysfunktion	Gain of function des „Shaker-like“-Kaliumkanals	Explorativ, In-vitro-Wirksamkeit
<i>KCNT1</i>	Maligne migrierende Säuglingsepilepsie	Chinidin	Blocker des Kaliumkanals mit Gain-of-function-Varianten	In-vitro-Kanalblocker, Einzelfallbeschreibung, in größeren Gruppen nicht sicher reproduzierbar
<i>KCNQ2, KCNQ3</i>	Benigne familiäre Neugeborenenanfälle, DEE	Retigabin, Gabapentin, Natriumblocker	Retigabin oder Gabapentin als Kaliumkanalöffner	Empirische Evidenz für Natriumblocker Einzelfallstudien für Retigabin, in-vitro-Daten
<i>LG11</i>	Familiäre Temporallappenepilepsie	Phenylbutyrat	Molekulares Chaperon	Tiermodell
<i>PNPO</i>	Vitamin-B ₆ -abhängige Epilepsie	Pyridoxalphosphat (in einzelnen Fällen Pyridoxin)	–	Belegte Wirksamkeit
<i>PROSC</i>	Vitamin-B ₆ -abhängige Epilepsie	Pyridoxin, Pyridoxalphosphat	–	Belegte Wirksamkeit
<i>PRRT2</i>	Watanabe-Syndrom (benigne infantile Epilepsie)	Natriumblocker (Carbamazepin, Oxcarbazepin)	Transmitter-release-Störung	Empirie
<i>SCN1A</i>	Dravet-Syndrom	Vermeiden von Natriumblockern	Loss of function des NaV1.1-Natriumkanals	Empirische Evidenz, In-vitro-Daten
<i>SCN2A</i>	Ohtahara-Syndrom, DEE	Natriumkanalblocker	Gain of function in NaV1.2	Empirische Evidenz, In-vitro-Daten
<i>SCN8A</i>	DEE; benigne familiäre infantile Anfälle	Natriumkanalblocker	–	Empirische Evidenz
<i>SLC2A1</i>	Glucosetransporterdefekt	Ketogene Diät	Alternatives Energiesubstrat	Belegte Wirksamkeit
<i>STXBP1</i>	Ohtahara-Syndrom, West-Syndrom	Phenylbutyrat für spezifische Missense-Varianten	Molekulares Chaperon	Tiermodell wirksam
<i>SYNGAP1</i>	Idiopathisch generalisierte Epilepsie, Autismus	Statine	Herunterregulation des Ras-Raf-MEK-ERK-Signalwegs des SYNGAP1-Protein	Tiermodell wirksam; Einzelfallbeobachtung
<i>TBC1D24</i>	Epilepsia partialis continua, maligne migrierende Säuglingsanfälle	Acetylcystein	Antioxidans im Tiermodell	Tiermodell
<i>TSC1, TSC2</i>	Tuberöse Sklerose, fokale kortikale Dysplasien	Sirolimus, Everolimus	Hemmung des aktivierten Signalwegs	Belegte Wirksamkeit

Abkürzungserklärungen s. Abkürzungsverzeichnis

des Natriumkanals kodiert. Phänotypisch zeigen die Patienten ein DEE, einschließlich der Syndrome wie West-Syndrom, Epilepsie im Kleinkindalter mit wechselnden fokalen Anfällen und Ohtahara-Syndrom, sowie Autismus oder mentale Beeinträchtigung ohne Anfälle. Wolf et al. stellten in einer Untersuchung mit 201 Patienten fest, dass bei einer Manifestation der Epilepsie in den ersten 3 Lebensmonaten häufig eine Gain-of-function(GoF)-Mutation des *SCN2A*-Gens vorlag, bei der der Einsatz von Natriumkanalblockern zu einer deutlichen Anfallsverbesserung führte. Dagegen liegt bei einem Epilepsiebeginn nach dem 3. Lebensmonat häufig eine Loss-of-function(LoF)-Mutation vor, und in diesem Fall führen Natriumkanalblocker zur Anfallsverschlechterung [36].

KCNA2

Elektrophysiologische Untersuchungen der *KCNA2*-Mutationen von 23 Patienten mit epileptischer Enzephalopathie zeigten eine deutliche Genotyp-Phänotyp-Assoziation. Die De-novo-*KCNA2*-Mutation bewirkt am spannungsabhängigen Kaliumkanal Kv1.2 entweder eine dominante, negative LOF-Mutation oder eine GOF-Mutation. Klinisch äußert sich dies durch einen milderen Verlauf in der Gruppe der LOF-Mutationen mit v.a. fokalen Anfällen und schlafaktivierten epilepsietypischen Potenzialen im EEG. In der Gruppe der GOF-Mutationen fanden sich eher generalisierte Anfälle, und die Hälfte der Patienten war durch eine therapieschwierigere Epilepsie, Entwicklungsprobleme, Ataxie und in der bildgebenden Untersuchung eine Kleinhirnatrophie oder generalisierte Atrophie charakterisiert.

» Bei einer GOF bei *SCN2A* führen Natriumkanalblocker häufig zu einer Anfallsverbesserung

Die Patienten, die sowohl eine GOF als auch eine LOF-Mutation aufwiesen, präsentierten sich mit der schwersten Verlaufsform, bestehend aus einer sich sehr früh manifestierenden Epilepsie, häufig bereits im Neugeborenenalter, einer Entwicklungsbeeinträchtigung sowie generalisierten und fokalen epileptischen Anfällen [37, 38].

Bei Patienten mit *KCNA2*-assoziierten Epilepsien gibt es positive Berichte über den Einsatz des Kaliumkanalblockers Amitriptylin zur Antagonisierung des genetischen Effekts der GOF-Mutationen [38].

GRIN2A

Einige Patienten mit atypischen Verlaufsformen der idiopathisch fokalen Epilepsie im Kindesalter wie dem Landau-Kleffner-Syndrom und dem CSWS-Syndrom („continuous spikes and slow-waves during slow sleep“) weisen häufiger *GRIN2A*-Mutationen auf. Das Gen kodiert eine GluN2A-Untereinheit des NMDA-Rezeptors [39]. Eine Untersuchung von 19 Patienten zeigte in einigen Fällen einen positiven Effekt der auch sonst bei idiopathisch fokalen Epilepsien eingesetzten Antikonvulsiva Valproinsäure, Sultiam, Clobazam und von Steroiden. Dennoch bleiben die Anfälle bei vielen Patienten therapieresistent [40].

Pierson et al. berichteten von einem personalisierten Therapieansatz bei Patienten mit GoF-Mutation. So wurde bei einem Patienten mit nachgewiesener GoF-Mutation durch Memantin, einen NMDA-Rezeptor-Antagonisten, eine deutliche Anfallsreduktion erreicht [41]. Allerdings konnten diese Ergebnisse bislang nicht gut reproduziert werden (Prof. Lemke, persönliche Mitteilung).

Glucosetransporterdefekt

Als Vertreter einer „Stoffwechselepilepsie“ ist der Glucosetransporterdefekt (GLUT1) zu nennen. Kernsymptome sind therapieschwierige epileptische Anfälle, eine frühkindliche Absenzen-Epilepsie, eine Ataxie und eine kognitive Beeinträchtigung. Diagnostiziert wird diese Erkrankung mithilfe der Lumbalpunktion und der Berechnung des Glucosequotienten von Liquor zu Serum (in diesem Fall reduziert) oder mithilfe des Nachweises einer Mutation im *SLC2A1*-Gen. Als individuelle Therapie eignet sich die ketogene Diät, durch die dem Gehirn über einen alternativen Stoffwechselweg mit Ketonkörpern ausreichend Energie zur Verfügung gestellt werden kann [42].

Diskussion

Zweifelsfrei ergeben sich im klinischen Alltag durch die rasanten Erkenntnisse in der genetischen Grundlagenforschung auch für die pädiatrische Epileptologie immense Veränderungen, die in vielen Bereichen einem Paradigmenwechsel gleichkommen. Dies gilt v.a. für das Verständnis der Ursache und Pathophysiologie einer Epilepsie, deren Klassifikation und prognostische Einordnung. Die ätiologische Klärung ist eine wesentliche primäre Aufgabe in der Neuropädiatrie. Eine genetische Labordiagnostik bei einem jungen Kind mit Epilepsie sollte aber immer eine gründliche Anamnese, klinische Untersuchung sowie klinisch-epileptologische Erfahrung voraussetzen und unbedingt auf einer ausführlichen Zielabsprache mit den Eltern basieren, die ausreichend Zeit für psychologische und ethische Reflexionen lässt. Dann kann eine kompetente genetische Labordiagnostik die Zeit bis zur ätiologischen Klärung deutlich verkürzen, Kosten für unnötige weitere diagnostische Maßnahmen und Krankenhausaufenthalte ersparen, den Eltern bei der Familienplanung Hilfestellungen geben und dazu beitragen, unnötigen Schuldgefühlen – v.a. bei den Müttern – entgegenzuwirken. Auf Fehlinterpretationen ist allerdings auch bei genetischen Befunden zu achten.

» Eine genetische Labordiagnostik muss auf der ausführlichen Zielabsprache der Beteiligten basieren

Aus Sicht der Autor*innen ist aber eine weitreichende und teure genetische Labordiagnostik bei einer in den ersten Lebensjahren beginnenden Epilepsie nicht immer zwingend notwendig, um eine Therapie zu beginnen. Zum Beispiel kann eine tuberöse Hirnsklerose, ein Dravet-Syndrom oder eine *SYNGAP1*-Mutation durch eine erfahrene Ärztin/einen erfahrenen Arzt rein klinisch gestellt werden. In den meisten Fällen wird man aber die klinische Diagnose durch eine gezielte genetische Untersuchung bestätigen wollen. Umgekehrt ist es oft die Aufgabe der Neuropädiaterin/des Neuropädiaters zu klären, ob ein genetischer Befund bei

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 2 „Early neuroimpaired twin entity“ (ENITE)	
Befruchtung	Normal oder assistiert (zunehmende Häufigkeit)
1. Trimester der Schwangerschaft	Störungen der Entwicklung des Nervensystems in der Embryonalphase durch Komplikationen infolge von Mehrlingsschwangerschaften (transitorisch, z. B. bei VTS)
2. und 3. Trimester der Schwangerschaft	Intrauterine Hirnblutungen und TTTS möglich
Geburt	Normal oder frühzeitig (mit/ohne Asphyxie)
Variabler Phänotyp	Dysmorphiezeichen (z. B. Mikrozephalie, Klumpfuß)
	Angeborene Herzfehler, kortikale Malformationen (z. B. Polymikrogyrie, FCD Typ IIc/d, MCD)
	Hydrozephalus
	Zerebralparese
	Mentale Retardierung
Mögliche Epilepsieformen	Epilepsie
	Atypische benigne Partialepilepsien
	Strukturelle Epilepsien bei Malformationen oder Blutungen
	Kombinationen von strukturellen und genetischen Epilepsien (ENITE als „epigenetischer“ Faktor)
Abkürzungserklärungen s. Abkürzungsverzeichnis	

einer breiten NGS-Diagnostik mit dem klinischen Befund übereinstimmt.

Aus der genetischen Klärung ergeben sich allerdings bisher nur in wenigen Ausnahmefällen individualisierte, oft auch nur auf geringer Evidenz beruhende Therapieansätze (■ Tab. 2). Einige Ausnahmen sind metabolisch bedingte Epilepsien wie die CAD-Defizienz, der Glucosetransporterdefekt oder die pyridoxinabhängigen Epilepsien. Solche Ätiologien sollten daher aufgrund ihrer guten Behandelbarkeit primär frühzeitig ausgeschlossen werden. Es ist zu diskutieren, ob nicht gut behandelbare metabolische Epilepsien in zukünftige „genetische Neugeborenen-screeningmethoden“ eingeschlossen werden.

Ein großer Diskussionspunkt ist aktuell auch, wann und ob man allgemein bei Kindern mit Entwicklungsauffälligkeiten ohne Anfälle primär gleich eine NGS-Diagnostik durchführt oder – ggf. nach einer EEG-Diagnostik und bildgebenden Untersuchung – erst gezielte genetische Untersuchungen veranlasst. Dabei ist sicher die klinische Erfahrung der behandelnden Ärztin/des behandelnden Arztes wichtig, und ihre/seine Ressourcen für Beratungen der Eltern.

Bei jungen Kindern mit Entwicklungsauffälligkeiten und einer therapieschwierigen Epilepsie sollte immer frühzeitig die Option eines epilepsiechirurgischen Eingriffs in Betracht gezogen werden. Es zeigt sich klar der Trend, dass immer seltener junge Kinder ohne vorherige genetische Diagnostik operiert werden, es sei denn, dass die Ätiologie einer eindeutig strukturellen

fokalen Epilepsie klinisch und aufgrund der Befunde der bildgebenden Untersuchung klar ist. Zeigen Säuglinge das Bild einer DEE ohne eindeutige Ätiologie, sollte eine breite NGS-Diagnostik vor oder parallel zu einer Anmeldung an einem epilepsiechirurgischen Zentrum überlegt werden. In der pädiatrischen Epilepsiechirurgie gilt auch der Grundsatz „je früher desto besser“ („time matters“), wenn man davon ausgeht, durch eine Therapie nicht nur eine entscheidende Verminderung der Anfälle, sondern den epilepsiebedingten Beeinträchtigungen von Kognition und Verhalten entgegenzuwirken.

Findet sich bei einem älteren Kind mit einer genetisch bedingten DEE eine höhergradige Intelligenzminderung (ggf. mit einer Autismus-Spektrum-Erkrankung), kann eine deutliche Reduktion der Anfallshäufigkeit (und -schwere) mit einer Verbesserung der QoL für den Patienten und sein Umfeld einhergehen. Entscheidende Besserungen von Verhalten und Kognition sind allerdings weniger zu erwarten. Dies gilt auch nach Ansicht der Autorin/des Autors für die neuen als „orphan drugs“ (OD) zugelassene AED. Bei der Bewertung der Kosten für diese und zukünftige Medikamente ist dieser Aspekt unbedingt zu beachten. Es ist auch als kritisch anzusehen, dass einige neue Medikamente als sog. OD zur Behandlung des LGS eingeführt wurden. Der alte Begriff LGS beschreibt eine Gruppe von schwer behandelbaren, früh beginnenden Epilepsien mit schwerer Beeinträchtigung der kognitiven Entwicklung. Die Ätiologi-

en für ein LGS sind jedoch sehr heterogen. Per se kann es daher kein OD für ein LGS geben. Diese sollten daher vor dem Hintergrund der hohen Kosten nur mit vorab individuell definierten und nach einigen Monaten überprüften Therapiezielen eingesetzt und ggf. frühzeitig abgesetzt werden.

» In der Anamnese sollten „epigenetische“ Faktoren wie ENITE erfasst werden

Abschließend soll folgender Aspekt hervorgehoben werden, der für die den Autor/die Autorin aufgrund ihrer Spezialisierung auf therapieschwierige Epilepsien in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen hat: Nicht selten liegt nicht nur eine einzige Ursache der Epilepsie vor, sondern eine Kombination von (mehreren) genetischen und exogenen („epigenetischen“) Faktoren. Besonders wichtig sind die verschiedenen Phasen der Hirnentwicklung in der Schwangerschaft sowie Geburtskomplikationen. Nach diesen ist anamnestisch speziell – auch bei Nachweis von genetischen Befunden – zu fragen, insbesondere nach Auffälligkeiten wie Blutungen oder Mehrlingsschwangerschaften im ersten Trimenon. Auch an ein „vanishing twin syndrome“ ist zu denken. Nicht selten können Störungen der frühen Hirnentwicklung zu Hirnanlagestörungen (z. B. Polymikrogyrien und fokalen kortikalen Dysplasien) führen und wiederum mit Komplikationen in der Spätschwangerschaft oder Geburt (z. B. Asphyxie bei

Frühgeburt) kombiniert sein. Kürzlich haben die Autorin/der Autor einen Begriff für Störungen der Hirnentwicklungsstörungen in der Frühschwangerschaft eingeführt: „early neuroimpaired twin entity“ (ENITE; **Tab. 2**; [7]). Zunehmend werden ENITE bei assistierten Befruchtungen festgestellt. Nach Meinung der Autorin/des Autors erklärt ENITE gut, dass sogar eineiige Zwillinge mit einer genetischen Veränderung passend zu einer DEE einen sehr unterschiedlichen Epilepsiephänotyp zeigen können.

Fazit für die Praxis

- Neue krankheitsverursachende Gene werden besonders häufig bei früh beginnenden Epilepsien gefunden. Dies kommt im Verständnis der Pathophysiologie dieser Epilepsien einem Paradigmenwechsel gleich und kann eine diagnostische Odyssee vermeiden helfen.
- Eine „Präzisionstherapie“ für monogenetische Epilepsien stellt allerdings aktuell eine Rarität dar; erste klinische Studien zu gentherapeutischen Ansätzen (z. B. mit Antisense-Oligonukleotiden) sind in Vorbereitung.
- Die Anamnese (z. B. bezüglich „epigenetischer“ Faktoren wie ENITE und klinischer Zeichen) und Zielabspachen vor einer genetischen Diagnostik sind wichtig.
- Das große internationale Network for Therapy of Rare Epilepsies (NETRE) kann zum einfachen Erfahrungsaustausch unter Klinikern und in Kooperation mit Forschungsgruppen und Selbsthilfeorganisationen (z. B. über Patient based phenotyping and evaluation of therapy for Rare Epilepsies, PATRE) hilfreich sein.

Korrespondenzadresse

PD Dr. C. von Stülpnagel, M.D.

Abteilung für Pädiatrische Neurologie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie, Abteilung für Pädiatrie und Epilepsiezentrum, Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Ludwig-Maximilians-Universität
Lindwurmstraße 4, 80337 München, Deutschland
celina.steinbeisvon@med.uni-muenchen.de

Danksagung. Dieser Artikel ist in Dankbarkeit Herrn Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Sperl gewidmet.

Funding. Open access funding provided by Paracelsus Medical University.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. von Stülpnagel: Advisory board Eisai und Neuraxpharma, Reisekostenerstattung Shire. G. Kluger: Referentenhonorar/Advisory board von GW Pharma und Desitin.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Das PATRE-Forschungsvorhaben im Rahmen des PMU-FFF hat die Nummer E-20/31/161-KEK.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Weber Y, Lerche H (2016) Genetische Untersuchungen bei Epilepsien – vom Labor in die Praxis. *Z Epileptol* 29:51–52
2. Stefanski A, Calle-Lopez Y, Leu C, Perez-Palma E, Pestana-Knight E, Lal D (2021) Clinical sequencing yield in epilepsy, autism spectrum disorder and intellectual disability: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 62(1):143–151
3. Lindy AS, Stosser MB, Buler E, Downtain-Pickersgill C, Shanmugham A, Retterer K, Brandt T, Richard G, McKnight DA (2018) Diagnostic outcomes for genetic testing of 70 genes in 8565 patients with epilepsy and neurodevelopmental disorders. *Epilepsia* 59(5):1062–1071
4. Guerrini R (2006) Epilepsy in children. *Lancet* 367:499–524
5. Kotulska K, Kwiatkowski DJ, Curatolo P, Weschke B, Riney K, Jansen F, Feucht M, Krsek P, Nabbout R, Jansen AC, Wojdan K, Sijko K, Glowacka-Walas J, Borkowska J, Sadowski K, Domańska-Pakiela D, Moavero R, Hertzberg C, Hulshof H, Scholl T, Benova B, Aronica E, de Ridder J, Lagae L, Jóźwiak S, EPISTOP Investigators. (2021) Prevention of epilepsy in infants with tuberous sclerosis complex in the EPISTOP trial. *Ann Neurol* 89(2):304–314
6. Overwater IE, Rietman AB, Mous SE, Bindels-de Heus K, Rizopoulos D, Ten Hoopen LW, van der Vaart T, Jansen FE, Elgersma Y, Moll HA, de Wit MY, ENCORE Expertise Centre for Neurodevelopmental Disorders (2019) A randomized controlled trial with everolimus for IQ and autism in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 93(2):e200–e209

7. von Stülpnagel C, van Baalen A, Borggraefe I, Eschermann K, Hartlieb T, Kiwull L, Pringsheim M, Wolff M, Kudernatsch M, Wiegand G, Striano P, Kluger G, NETRE Consortium (2021) Network for therapy in rare epilepsies: lessons from the past 15 years. *Front Neurol* 11:622510
8. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG (2009) Research electronic data capture (REDCap)—a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform* 42(2):377–381
9. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O’Neal L, McLeod L, Delacqua G, Delacqua F, Kirby J, Duda SN, REDCap Consortium (2019) The REDCap consortium: building an international community of software partners. *J Biomed Inform*. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2019.103208>
10. Kluger G, Granel M, Holthausen H (2005) Therapy refractory status epilepticus after unspecific infections—report of three previously healthy children
11. van Baalen A, Häusler M, Boor R, Rohr A, Sperner J, Kurlmann G et al (2010) Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a nonencephalitic encephalopathy in childhood. *Epilepsia* 51(7):1323–1328
12. van Baalen A, Häusler M, Plecko-Startinig B, Strautmanis J, Vlaho S, Gebhardt B et al (2012) Febrile infection-related epilepsy syndrome without detectable autoantibodies and response to immunotherapy: a case series and discussion of epileptogenesis in FIRES. *Neuropediatrics* 43(4):209–216
13. Appenzeller S, Helbig I, Stephani U, Häusler M, Kluger G, Bungeoth M et al (2012) Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) is not caused by SCN1A, POLG, PCDH19 mutations or rare copy number variations. *Dev Med Child Neurol* 54(12):1144–1148
14. Helbig I, Barcia G, Pendziwiat M, Ganesan S, Mueller SH, Helbig KL et al (2020) Whole exome and HLA sequencing in febrile infection-related epilepsy syndrome. *Ann Clin Transl Neurol* 7(8):1429–1435
15. Lotte J, Bast T, Bursiak P, Coppola A, Cross JH, Dimova P et al (2016) Effectiveness of antiepileptic therapy in patients with PCDH19 mutations. *Seizure* 35:106–110
16. Montini E, Andolfi G, Caruso A, Buchner G, Walpole SM, Mariani M et al (1998) Identification and characterization of a novel serine-threonine kinase gene from the Xp22 regio. *Genomics* 51(3):427–433
17. Müller A, Helbig I, Jansen C, Bast T, Guerrini R, Jähn J et al (2016) Retrospective evaluation of low long-term efficacy of antiepileptic drugs and ketogenic diet in 39 patients with CDKL5-related epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 20(1):147–151
18. Pringsheim M, Mitter D, Schröder S, Warthemann R, Plümacher K, Kluger G et al (2019) Structural brain anomalies in patients with FOXG1 syndrome and in Foxg1+/- mice. *Ann Clin Transl Neurol* 6(4):655–668
19. von Stülpnagel C, Funke C, Haberl C, Hörtnagel K, Jüngling J, Weber YG et al (2015) SYNGAP1 mutation in focal and generalized epilepsy: a literature overview and a case report with special aspects of the EEG. *Neuropediatrics* 46(4):287–291
20. Lo Barco T, Kaminska A, Solazzi R, Cancés C, Barcia G, Chemaly N, Fontana E, Desguerre I, Canafoglia L, Hachon Le Camus C, Losito E, Villard L, Eisermann M, Dalla Bernardina B, Villeneuve N,

- Rabbout N (2021) SYNGAP1-EE: a visual sensitive epilepsy. *Clin Neurophysiol* 132(4):841–850
21. Mignot C, von Stülpnagel C, Nava C, Ville D, Sanlaville D, Lesca G et al (2016) Genetic and Neurodevelopmental spectrum of SYNGAP1-associated intellectual disability and epilepsy. *J Med Genet* 53(8):511–522
 22. von Stülpnagel C, Hartlieb T, Borggräfe I, Coppola A, Gennaro E, Eschermann K et al (2019) Chewing induced reflex seizures (“eating epilepsy”) and eye closure sensitivity as a common feature in pediatric patients with SYNGAP1 mutations: review of literature and report of 8 cases. *Seizure* 65:131–137
 23. Vlaskamp DRM, Shaw BJ, Burgess R, Mei D, Montomoli M, Xie H et al (2019) SYNGAP1 encephalopathy: a distinctive generalized developmental and epileptic encephalopathy. *Neurology* 92(2):e96–e107
 24. Kilinc M, Creson T, Rojas C, Aceti M, Ellegood J, Vaissier T et al (2018) Specis-conserved SYNGAP1 phenotype associated with neurodevelopmental disorders. *Mol Cell Neurosci* 91:140–150
 25. 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*. National Center for Biotechnology Information, Bethesda (MD)
 26. Chiron C, Marchand MC, Tran A, Rey E, d’Athys P, Vincent J 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
 27. Lotte J, Haberlandt E, Neubauer B, Staudt M, Kluger GJ (2012) Bromide in patients with SCN1A-mutations manifesting as Dravet syndrome. *Neuropediatrics* 43(1):17–21
 28. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R et al (2017) Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med* 376(21):2011–2020
 29. Lagae L, Sullivan J, Knupp K, Laux L, Polster T, Nikanorova M et al (2020) Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 394(10216):2243–2254
 30. Han Z, Chen C, Christiansen A, Ji S, Qu L, Anumonwo C, Liu C, Leiser SC, Menna, Aznarez I, Liau G, Isom LL (2020) Antisense oligonucleotides increase Scn1a expression and reduce seizures and SUDEP incidence in a mouse model of Dravet syndrome. *Sci Transl Med* 12(558):eaaz6100
 31. Biervert C, Schroeder BC, Kubisch C, Berkovic SF, Propping P, Jentsch TJ, Steinlein OK (1998) A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science* 279(5349):403–406
 32. Weckhuysen S, Ivanovic V, Hendrickx R, Van Coster R, Hjalgrim H, Møller RS, Grønborg S, Schoonjans AS, Ceulemans B, Heavin SB, Eltze C, Horvath R, Casara G, Pisano T, Giordano L, Rostasy K, Haberlandt E, Albrecht B, Bevot A, Benkel I, Syrbe S, Sheidley B, Guerrini R, Poduri A, Lemke JR, Mandelstam S, Scheffer I, Angriman M, Striano P, Marini C, Suls A, De Jonghe P, KCNQ2 Study Group (2013) Extending the KCNQ2 encephalopathy spectrum: clinical and neuroimaging findings in 17 patients. *Neurology* 81(19):1697–1703
 33. Pisano T, Numis AL, Heavin SB, Weckhuysen S, Angriman M, Suls A, Podesta B, Thibert RL, Shapiro KA, Guerrini R, Scheffer IE, Marini C, Cilio MR (2015) Early and effective treatment of KCNQ2 encephalopathy. *Epilepsia* 56(5):685–691
 34. Gunthorpe MJ, Large CH, Sankar R (2012) The mechanism of action of retigabine (ezogabine), a first-in-class K⁺ channel opener for the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 53(3):412–424

Genetic epilepsies in childhood. Exact molecular diagnosis as basis of an individual treatment?

Background: Currently, epileptology almost exclusively uses drugs that act against seizures (anticonvulsants); however, these have little specific influence on the pathophysiology of the individual underlying epilepsy in the sense of antiepileptic drugs. This is the aim of the term molecular pediatrics.

Methods: The network for therapy of rare epilepsies (NETRE) is a large international network for the simple exchange of experience among clinicians on the therapy of children with very rare genetic epilepsies.

Results: NETRE has been in existence for 15 years and is divided into > 320 groups that cooperate with other research groups and self-help associations. Some examples of identifying clinical characteristics of new epilepsy genes are presented (e.g. Masticatory seizures in *SYNGAP1*). Genetic testing can help to avoid a diagnostic odyssey as well as false treatment or overtreatment of a patient. Genetic findings currently only lead to targeted treatment options in individual cases and these have so far only been based on limited evidence: e.g. sodium channel blockers for *SCN2A* mutations with a gain of function or statins for *SYNGAP1* mutations. Epigenetic factors, such as early neuroimpaired twin entity (ENITE) are also significant in genetic epilepsies.

Discussion: The rapid progress in basic genetic research is tantamount to a paradigm shift in the understanding of the pathophysiology and clinical signs, especially in early-onset childhood epilepsies. Individualized treatment approaches are still rare at present. History taking, clinical examination and experience remain important. Ethical, psychological and economic aspects of a broad genetic diagnostics must be taken into account.

Keywords

Orphan diseases · ENITE · NETRE · Precision medicine · Developmental epileptic encephalopathy

35. Miceli F, Soldovieri MV, Joshi N, Weckhuysen S, Cooper E, Tagliatalata M (2010) KCNQ2 related disorders. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A (Hrsg) *GeneReviews*. University of Washington, Seattle, S1993–2021
36. Wolff M, Johannesen KM, Hedrich UBS, Masnada S, Rubboli G, Gardella E et al (2017) Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders. *Brain* 140(5):1316–1336
37. Syrbe S, Hedrich UBS, Riesch E, Djémié T, Müller S, Møller RS, Maher B, Hernandez-Hernandez L, Synofzik M, Caglayan HS, Arslan M, Serratos JM, Nothnagel M, May P, Krause R, Löffler H, Detert K, Dorn T, Vogt H, Krämer G, Schöls L, Mullis PE, Linnankivi T, Lehesjoki AE, Sterbova K, Craiu DC, Hoffman-Zacharska D, Korff CM, Weber YG, Steinlin M, Gallati S, Bertsche A, Bernhard MK, Merkschlagler A, Kiess W, Gonzalez M, Züchner S, Palotie A, Suls A, De Jonghe P, Helbig I, Biskup S, Wolff M, Maljevic S, Schüle R, Sisodiya SM, Weckhuysen S, Lerche H, Lemke JR, EuroEPINOMICS RES Consortium (2015) De-novo loss or gain of function mutations in KCNA2 cause epileptic encephalopathy. *Nat Genet* 47(4):393–399
38. Masnada S, Hedrich UBS, Gardella E, Schubert J, Kaiwar C, Klee EW, Lanpher BC, Gavrilova RH, Synofzik M, Bast T, Gorman K, King MD, Allen NM, Conroy J, Ben Zeev B, Tzadok M, Korff C, Dubois F, Ramsey K, Narayanan V, Serratos JM, Giraldez BG, Helbig I, Marsh E, O’Brien M, Bergqvist CA, Binelli A, Porter B, Zaeyen E, Horovitz DD, Wolff M, Marjanovic D, Caglayan HS, Arslan M, Pena SDJ, Sisodiya SM, Balestrini S, Syrbe S, Veggliotti P, Lemke JR, Møller RS, Lerche H, Rubboli G (2017) Clinical spectrum and genotype-phenotype associations of KCNA2-related encephalopathies. *Brain* 140(9):2337–2354
39. Lemke JR, Lal D, Reinthaler EM, Steiner I, Nothnagel M, Alber M et al (2013) Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. *Nat Genet* 45(9):1067–1072
40. von Stülpnagel C, Ensslen M, Moller RS, Pal DK, Masnada S, Veggliotti P 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
41. Pierson TM, Yuan H, Marsh ED, Fuentes-Fajardo K, Adams DR, Markello T et al (2014) GRIN2A mutation and early-onset epileptic encephalopathy: personalized therapy with memantine. *Ann Clin Transl Neurol* 1(3):190–198
42. Rauchenzauner M, Klepper J, Leiendecker B, Luef G, Rostasy K, Ebenbichler C (2008) The ketogenic diet in children with Glut1 deficiency syndrome and epilepsy. *J Pediatr* 153(5):716–718
43. Syrbe S (2021) Precision medicine in epilepsy—where are we now? *Z Epileptol* 34:161–167
44. Bast T (2017) *Moderne Epilepsiebehandlung bei Kindern*. Monatsschr Kinderheilkd 165:519–537