

Hintergrundinformation

Zahlreiche genetische Faktoren spielen bei der Entstehung von Epilepsien eine Rolle. Häufige Epilepsieformen - wie die idiopathisch generalisierte Epilepsie oder nicht erworbene fokale Epilepsie - sind vorwiegend multifaktoriell bedingt. Seltener sind monogene Epilepsieformen, welche das primäre Ziel einer genetischen Diagnostik sind. Zielführend ist eine genetische Abklärung einer Epilepsie insbesondere bei Erstmanifestation vor dem 3. Geburtstag, bei einer familiären Häufung und im Falle einer assoziierten Entwicklungsstörung, die typischerweise bei epileptischen Enzephalopathien (DEE) auftritt.

Da bei bis zu 15% der Patient:innen mit DEE eine chromosomale Veränderung vorliegt, ist die unauffällige molekulare Karyotypisierung (SNP-Array oder DNA-Array) Voraussetzung für eine weiterführende molekulargenetische Analyse. Vorbefunde bereits erfolgter genetischer Analysen bitte beilegen.

Die genetische Abklärung monogener Ursachen über massiv-parallele Sequenzierverfahren (NGS) kann als **Trio-Exom-Analyse (bevorzugt)** oder als Single-Exom-Analyse durchgeführt werden. Es werden Gene mit hohem Evidenzgrad laut Genomics England PanelApp und PanelApp Australia (quartalsweises Update der Genlisten) berücksichtigt, die von unserer Methode erfasst werden. Es werden nur krankheitsrelevante Mutationen (Klasse 4 und 5) berichtet. Ausgenommen hiervon sind häufige oder als (möglicherweise) therapierrelevant eingeordnete Gene, für welche zusätzlich Varianten unklarer Signifikanz (Klasse 3) berichtet werden (Tab. 1).

Als Zusatzbefunde werden bekannt pathogene Mutationen (Klasse 4 und 5) in Genen genannt, die nach unserer Einschätzung und aufgrund der Empfehlung des American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) als relevant gelten (Miller et al., 2022, PMID: 35802134). Dem kann auf der Einverständniserklärung widersprochen werden.

Bei bestimmten genetischen Verdachtsdiagnosen oder besonderen Familienkonstellationen ist (nach Rücksprache) auch eine individuell angepasste Abklärung möglich.

Technische Daten/Methode: Massiv-parallele Sequenzierung (Twist Comprehensive Exome + Mitochondrial Panel (Twist Bioscience)); kodierende Sequenzen mit einer angestrebten Lesetiefe (Coverage) von mind. 20x; Variantenfrequenz in Reads > 30%; intronische Sequenzen (+5/-15) mit ≥10-facher Coverage (90% 20-fach) erfasst und ggf. mit anderen Verfahren (Sanger, MLPA) ergänzt. Es erfolgt eine Auswertung der Mutationen/Varianten Klasse 3-5 nach Plon et al. (Hum Mutat 2008,29:1282-91).

Bei der durchgeführten Untersuchung werden Imprintingstörungen (z. B. Angelman-Syndrom), Repeatexpansionen (z. B. in Exon 2 des ARX-Gens) oder größere Kopiezahlveränderungen nicht erfasst.

Tab. 1: Gene, für welche Klasse 3-5 Varianten berichtet werden

ALDH7A1 (5q23.2), AR	FRRS1L (9q31.3), AR	MECP2 (Xq28), XL	SLC6A8 (Xq28), XL
ARX (Xp21.3), XL	GABRA1 (5q34), AD	MTHFR (1p36.22), AR	SLC46A1 (17q11.2), AR
ATP1A3 (19q13.2), AD	GABRB3 (15q12), AD	PCDH19 (Xq22.1), XL	STXBP1 (9q34.1), AD
CACNA1A (19p.13.1), AD	GABRG2 (5q34), AD	PIGA (Xp22.2), XL	SYNGAP1 (6p21.3), AD
CAD (2p23.3), AR	GRIN1 (9q34.3), AD/AR	PNPO (17q21.32), AR	TSC1 (9q34.13), AD
CDKL5 (Xp22.1), XL	GRIN2A (16p13.2), AD	PLPBP (8q11.23), AR	TSC2 (16p13.3), AD
CHD2 (15q26.1), AD	GRIN2B (12p13.1), AD	PRRT2 (16p11.2), AD	TPP1 (11p15.4), AR
CHRNA2 (8p21.1), AD	GRIN2D (19q13.33), AD	SCN1A (2q24.3), AD	TRPM6 (9q21.13), AR
CHRNA4 (20q13.33), AD	IQSEC2 (Xp11.22), XL	SCN1B (19q13.11), AD	UBE3A (15q11.2), AD
CHRN2 (1q21.3), AD	KCNA2 (1p13.3), AD	SCN2A (2q24.3), AD	ZEB2 (2q22.3), AD
FOLR1 (11q13.4), AR	KCNQ2 (20q13.3), AD	SCN8A (12q13.1), AD	
FOXP1 (14q12), AD	KCNT1 (9q34.3), AD	SLC2A1 (1p34.2), AD	

Quellen: Lindy et al. Epilepsia 2018,59:1062-1071; Carvill et al. Nature Genet 2013,45:825-831; Helbig et al. Genet Med 2016,18:898-905; Butler et al. Pediatr Neurol 2017,77:61-66; Epi4KConsortium AJHG 2016,99:287-298; Zimmern et al. Front. Neurol. 2022 13:829116; Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Genetik der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie, Stand 03/2023

Bei allen Genen sind chromosomale Lokalisation und Erbgang (AD: autosomal dominant, AR: autosomal rezessiv, XL: X-chromosomal) angegeben.

Voraussetzungen

- ✓ EDTA-Blut von Patient:in (5-8 ml) (und der Eltern bei Trio-Exom-Analyse)
- ✓ Einverständniserklärung nach Gentechnikgesetz
- ✓ vollständig ausgefüllter und unterschriebener Zuweisungsschein mit
 - Angaben zur Kostenübernahme und Versicherungsdaten
 - detaillierten klinischen Informationen und relevanten Vorbefunden

Kontakt

Zentrum Medizinische Genetik Innsbruck, Peter-Mayr-Str. 1, 6020 Innsbruck
Tel. 0512-9003-70531; Fax 0512-9003-73510; humgendiag@i-med.ac.at; i-med.ac.at/humgen/
Direktor: Prof. DDr. med. Johannes Zschocke; Ansprechpartnerin: Prof. Dr. med. Sabine Rudnik