

Revolution in der Neurologie? Genanalysen ermöglichen Epilepsie-Therapie nach „Elektrotyp“ der Patienten

Michael Simm | 06. Oktober 2016

Mannheim – Gerade 5 Jahre sind vergangen, seit **Dr. Rebecca Schüle** die ersten Anträge zur Förderung genomischer Analysen geschrieben hat. Dennoch hat sich die Technik bereits bei Diagnosen auf ihrem Spezialgebiet etabliert, den Hereditären Spastischen Spinalparalysen (HSP). Darüber berichtete die leitende Oberärztin am Universitätsklinikum Tübingen auf dem Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, während **Prof. Dr. Johannes Lemke**, Universitätsklinikum Ulm, über den Einzug der Genomik in die Diagnostik und Therapie der Epilepsie informierte [1].

Wenn bekannt ist, welcher genetische Defekt bei einem Patienten jeweils die Störung in der Signalübertragung verursacht, können Ärzte gezielt nach Therapien suchen. In einigen Fällen war dieses Konzept auch schon erfolgreich. Derartige Erfolge mit kleinen Patientenzahlen müssten natürlich reproduziert werden. Dennoch legten die Beispiele nahe, dass es sinnvoller wäre, die Therapie am „Elektrotyp“ auszurichten, so Lemke.

Gesucht wurde bis vor wenigen Jahren entweder nach Mutationen in einzelnen, spezifischen Genen oder in einer ausgewählten Gruppe von Genen (Panel) mit mutmaßlicher Relevanz für die jeweilige Krankheit. Automatisierung und sinkende Kosten erlauben aber mittlerweile die Sequenzierung sämtlicher in Eiweiße übersetzter Erbinformationen (Exom). Dieses umfasst ca. 23.000 Gene mit zusammen 50 Millionen Bausteinen. Hier finden sich etwa 85% aller bekannten, krankheitsverursachenden Mutationen. Schließlich ist es auch möglich, die komplette Erbinformation einschließlich der etwa 98% nicht-kodierenden Abschnitte zu sequenzieren (Whole-Genome-Sequencing).

Bisher schon 150 Mutationen bei den HPS bekannt

Der Glaube, dass HSP immer hereditär ist, wird nicht mehr lange aufrecht zu halten sein. Dr. Rebecca Schüle

Getrieben wird die Entwicklung auch durch eine ständig wachsende Zahl von Assoziationsstudien, bei denen man teilweise hunderte von Mutationen und Kandidatengenen gefunden hat, die mit dem Auftreten spezifischer Krankheitsbilder korrelieren. Bei den Hereditären Spastischen Spinalparalysen sind derzeit etwa 150 solcher Mutationen bekannt, aus denen sich mindestens 58 genetisch definierte Subtypen der HSP ableiten lassen.

Informationen darüber, welche Symptome und welcher Verlauf bei diesen teilweise extrem seltenen Mutationen zu erwarten sind, finden sich immer öfter in anonymisierten Gendatenbanken, die deshalb für die Diagnose ständig an Bedeutung gewinnen. Daten zum natürlichen Verlauf unter einer spezifischen Mutation seien eine unverzichtbare Voraussetzung für die Planung von Therapiestudien, erläuterte Schüle. Und weil Stoffwechselstörungen, Entzündungen des Rückenmarks oder Tumoren ebenfalls zu dem Bild einer Spastischen Spinalparalyse führen können, hilft die Genanalyse auch noch bei der Ausschlussdiagnose.

Die Auswahl des besten Testverfahrens erfordere indes sowohl klinische Erfahrung als auch genetisches Fachwissen, wie Schüle erklärte. Bei manchen Patienten kämen aufgrund von Anamnese, neurologischer Diagnostik und Laborwerten nur einige wenige Gene in Frage, verdeutlichte sie an einem Fallbeispiel. „Da in diesem Beispiel Mutationen in einem einzigen Gen (SPG4) etwa die Hälfte aller Fälle in diesem genetischen Subtyp verursachen, wäre dies wohl der einzige Fall, bei dem ich zunächst nur auf dieses eine Gen testen würde.“

Eine wesentlich größere Abdeckung erreicht man mit Gen-Panelen, die jedoch große Unterschiede zwischen einzelnen Anbietern aufweisen. „Was man rausfischt, hängt vom Angelhaken ab“, erläuterte Schüle. So fischt man z.B. mit einem Kit der Firma Athena nach 24 verschiedenen Genen. Der Anbieter Centogene bringt es auf 68, die hauseigene Sammlung der Genetik Tübingen umfasst 136. Die Zuverlässigkeit, mit der die Tests die jeweiligen Gene herausfischen, variiert jedoch – und keiner erreicht 100%.

Nicht selten liegen Mutationen auch zwischen den eigentlichen Genen, sodass sie weder mit Einzeltests, noch mit Panels erfasst werden und auch nicht mit der Exom-Sequenzierung. Dies ist beispielsweise für 20% der Mutationen des SPG4-Phänotyps der Fall.

In der Praxis werden die Forscher also längst nicht immer fündig. So wurden in Tübingen bislang 505 Familien mit HSP untersucht, die genetischen Ursachen konnte man jedoch „nur“ in 46% der Fälle klären, so Schüle. Eine Konsequenz dieser

Erfahrungen: „Der Glaube, dass HSP immer hereditär ist, wird nicht mehr lange aufrecht zu halten sein.“

Genanalysen ermöglichen gezielte Therapie bei Epilepsie

Auch Lemke, Kommissarischer Leiter des Instituts für Humangenetik am Universitätsklinikum Leipzig, steuerte in Mannheim seine Erfahrung mit der Gendiagnostik bei. Er hat sich weitgehend auf die genetischen Ursachen der Epilepsie spezialisiert, die er mithilfe der Trio-Exom-Diagnostik untersucht. Neben dem Patienten selbst werden hier auch dessen Eltern mit einbezogen. Gegenüber einer einzelnen Exom-Diagnostik erhöht sich damit die diagnostische Aufklärungsrate von 21 auf 37%, ergab eine [Untersuchung von Mitarbeitern der Firma Ambry Genetics](#).

Unter den vielen gefundenen Mutationen haben sich dysfunktionale Ionenkanäle als besonders vielversprechend für die Therapie erweisen. Prof. Dr. Johannes Lemke

Wie bei den HSP kann auch in der Epileptologie die Krankheit alleine anhand des Phänotyps meist nicht exakt klassifiziert werden. Beispielsweise [untersuchte eine britische Studie](#) 400 Patienten mit früh einsetzenden Krampfanfällen (early-onset seizures) und schweren Entwicklungsstörungen unbekannter Ätiologie und ohne strukturelle Hirnanomalien. Die Wissenschaftler fanden mit einem 46 Gene umfassenden Panel 71 Mutationen, die jedoch nur 18% der Probanden betrafen.

„Unter den vielen gefundenen Mutationen haben sich dysfunktionale Ionenkanäle als besonders vielversprechend für die Therapie erweisen“, so Lemke. Der Genetiker konnte auf mindestens 3 Fälle verweisen, in denen dies gelungen zu sein scheint: Bei der zum epileptischen Formenkreis gehörenden KCNQ2-Enzephalopathie – benannt nach einem Kaliumkanal, der die neuronale Erregbarkeit reguliert – wählten US-amerikanische Forscher das Antiepileptikum Ezogabin und behandelten damit 11 Patienten. In der Beurteilung der Ärzte und Eltern war die Substanz „assoziiert mit einer Verbesserung hinsichtlich der Krampfanfälle und/oder der Entwicklung bei 3 von 4 Patienten, die in den ersten 6 Lebensmonaten behandelt wurden, und bei 2 von 7 später behandelten“, schreiben [John Joseph Millichap und seine Kollegen](#).

Die Untereinheit eines anderen Kaliumkanals (KCNT1) wurde ebenso gezielt mit dem Antiarrhythmikum Quinidin behandelt, um wandernde partielle Krampfanfälle bei Kleinkindern zu bessern. Tatsächlich korrelierte die Behandlung mit einer „ausgeprägten Reduktion der Anfallshäufigkeit und verbesserter psychomotorischer Entwicklung“, so das Ergebnis einer [Veröffentlichung eines US-amerikanischen Forscherteams](#).

GRIN2A heißt ein Gen, dessen Mutation zu einer früh einsetzenden (early-onset) epileptischen Enzephalopathie führen kann. Das korrespondierende Protein ist Teil eines Glutamat-abhängigen Ionenkanals, [wie Forscher in den USA herausfanden](#). Anschließend durchsuchten sie Arzneimittelbibliotheken auf der Suche nach potenziellen Wirkstoffen und stießen dabei auf das Alzheimer-Mittel Memantin. „Nach Erreichen der vollen Dosis gab es eine Abnahme der Anfallshäufigkeit auf 3,3 von zuvor 11 pro Woche“, schreiben sie über ihren bislang einzigen Patienten.

REFERENZEN:

1. 89. Kongress der deutschen Gesellschaft für Neurologie, 21. bis 24. September 2016, Mannheim

MEHR

- [Fehldiagnose Epilepsie: Nicht jeder Anfall ist ein Krampfanfall](#)
- [Fieberkrämpfe bei Kleinkindern: Genmutation als eine neue Ursache entdeckt](#)
- [Neue Wege in der Epilepsie-Therapie: Antagomire gegen MicroRNA](#)
- [Die beste Behandlung bei Epilepsie: Tipps zur Erstlinientherapie](#)

Diesen Artikel so zitieren: Revolution in der Neurologie? Genanalysen ermöglichen Epilepsie-Therapie nach „Elektrotyp“ der Patienten. *Medscape*. 06. Okt 2016.

This website uses cookies to deliver its services as described in our [Cookie Policy](#). By using this website, you agree to the use of cookies.

[close](#)