

Wir finden ein Gen, das erklärt die Epilepsie, ermöglicht eine Vorhersage des Verlaufs und eine gezielte Therapie

Genetik 2022

Peter Borusiak

- Untersuchungsmöglichkeiten
 - Chromosomenanalyse
 - Molekulargenetik
 - Array-CGH
 - Next Generation Sequencing
 - ✓ Panel-Diagnostik
 - ✓ Exom-Sequencing
 - ✓ Genome-Sequencing

- Fälle

- Gendiagnostikgesetz (GenDG) und die Eltern

Genetik – Grundlagen

Alle Menschen sind gleich - Jede Jeck es anders

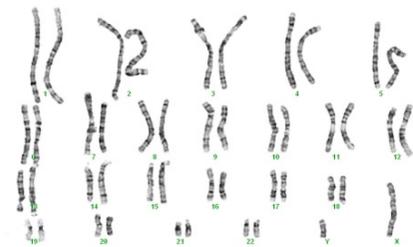
46 Chromosomen als Träger der Erbinformationen

- Mensch mit 44 „Autosomen“ + 2 „Geschlechtschromosomen“

(46, XX → ♀ ; 46 XY → ♂)

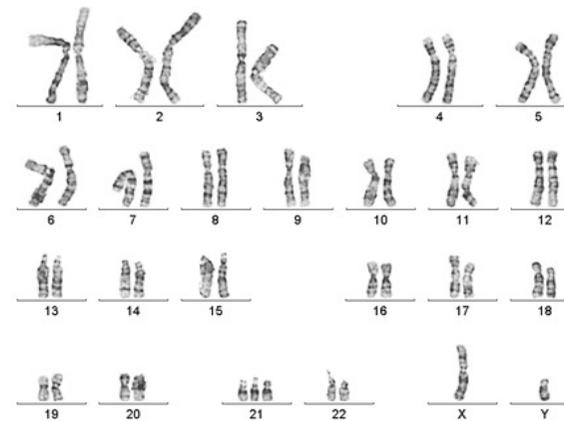
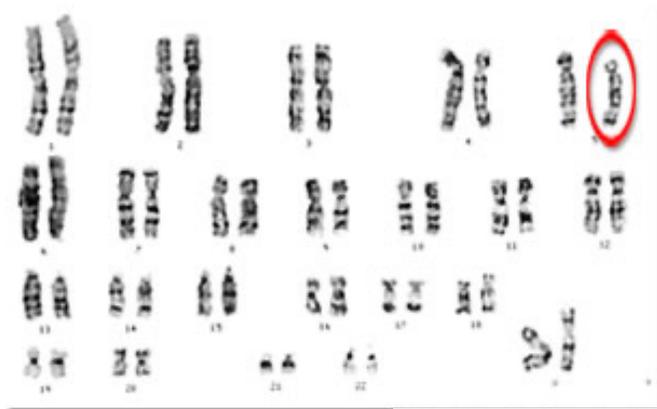
- DNA - Doppelhelix

Adenin
Cytosin
Guanin
Thymin



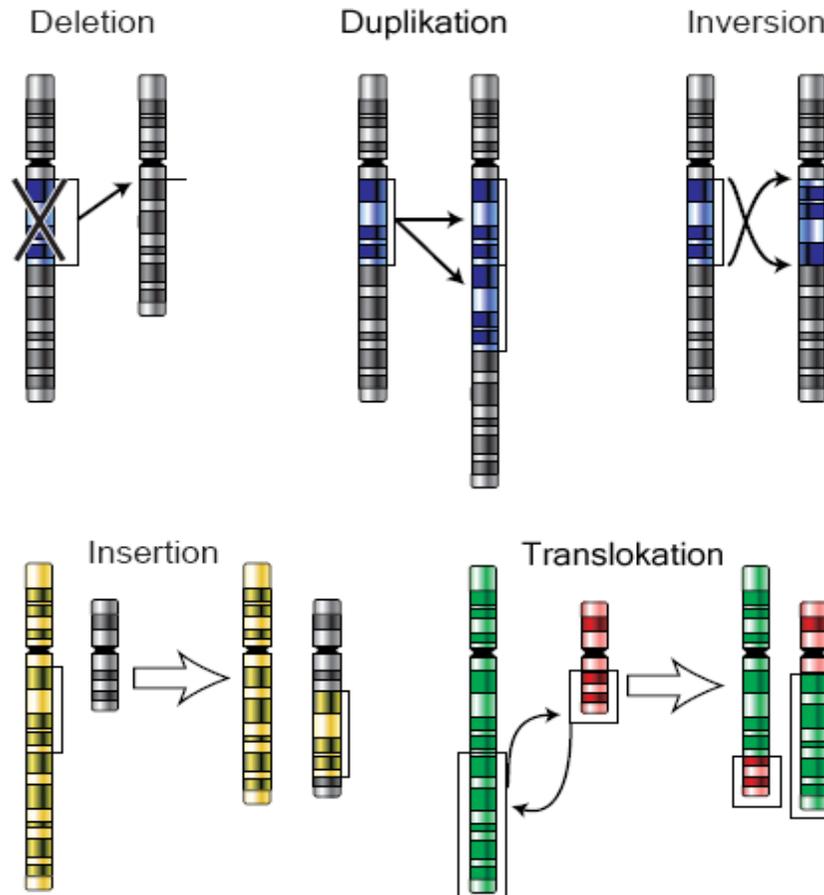
Untersuchungsmöglichkeiten: Chromosomenanalyse

Zytogenetik: lichtmikroskopische Untersuchung



Deletion 5p (Cri du chat)

Untersuchungsmöglichkeiten: Chromosomenanalyse



Untersuchungsmöglichkeiten: Chromosomenanalyse

Konventionelle Karyotypisierung	Mikroskopische Untersuchung auf numerische oder strukturelle Veränderungen des Chromosomensatzes, z.B.: Translokationen, Inversionen, Ring-Chromosomen, Aneuploidie	Sehr gering. Indiziert nur bei spezifischen Fragestellungen, z.B. Ringchromosom 20-Syndrom	Nachweis struktureller Chromosomenveränderungen, die mittels Sequenzierverfahren nicht erfasst werden	Sub-mikroskopische Veränderungen (<10Mb) werden nicht detektiert.
--	---	--	---	---

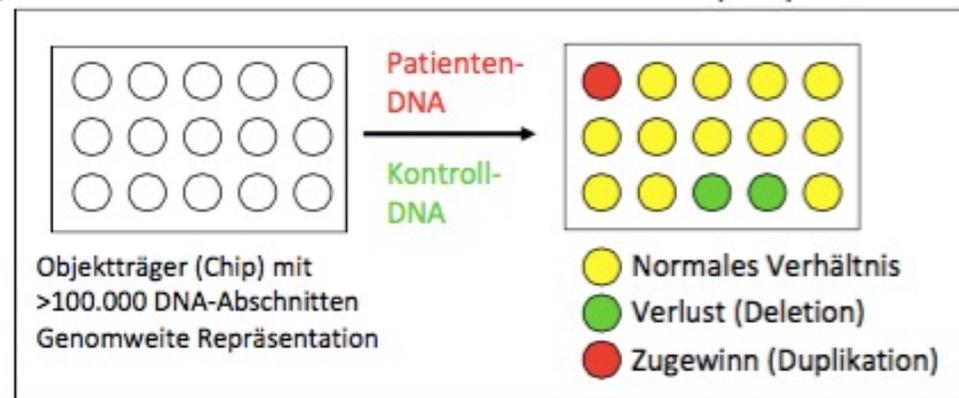
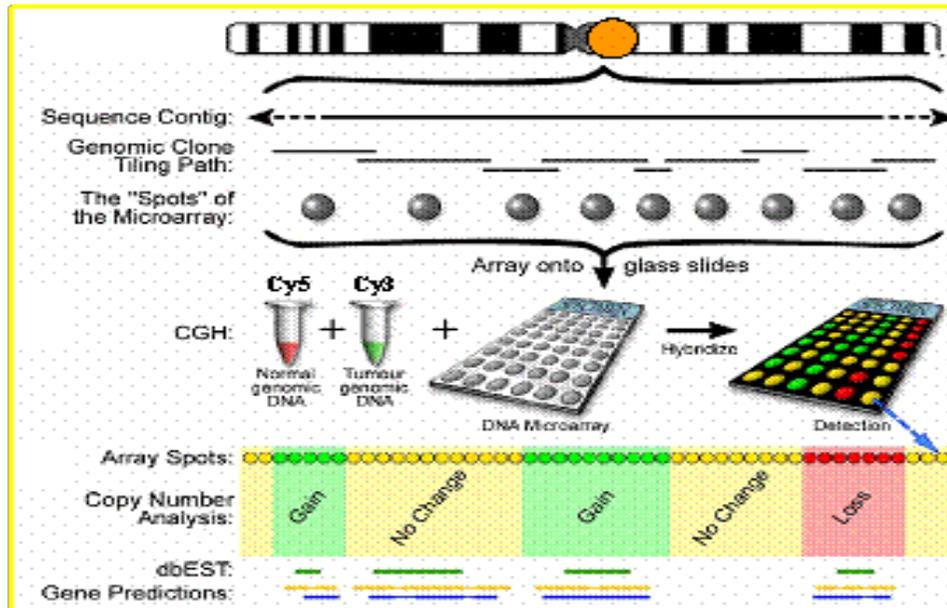
Quelle: Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Genetik der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE), Stand 12/2021

Molekulargenetik: Array-CGH

- höhere Auflösung - Automatisierung
- Suche nach genomweiten Imbalancen – Vergleich mit Referenz-DNA
 - Duplikaturen
 - Deletionen
- Lücke: Mosaik, balancierte Translokationen

CNV – copy number variants

- Gene liegen typischerweise in 2 Kopien vor (je eine pro Chromosomensatz)
- Deletionen: nur eine Kopie
- Duplikationen: drei oder mehr Kopien
- > 30.000 CNV bekannt
- Erhöhte Rate an CNV z.B. bei ADHS, Autismus, Schizophrenie



Array-CGH (comparative genomic hybridisation)

- Aussagekräftig, wenn
 - Relativ große Veränderung (> 500 kb)
 - Relativ seltene Veränderung (< 1% der Bevölkerung)
 - De novo Veränderung
- Veränderungen auch im Forschungs- und Denkansatz
 - Früher: Phänotyp → Genotyp
 - Jetzt: Genotyp → Phänotyp

Klasseneinteilung

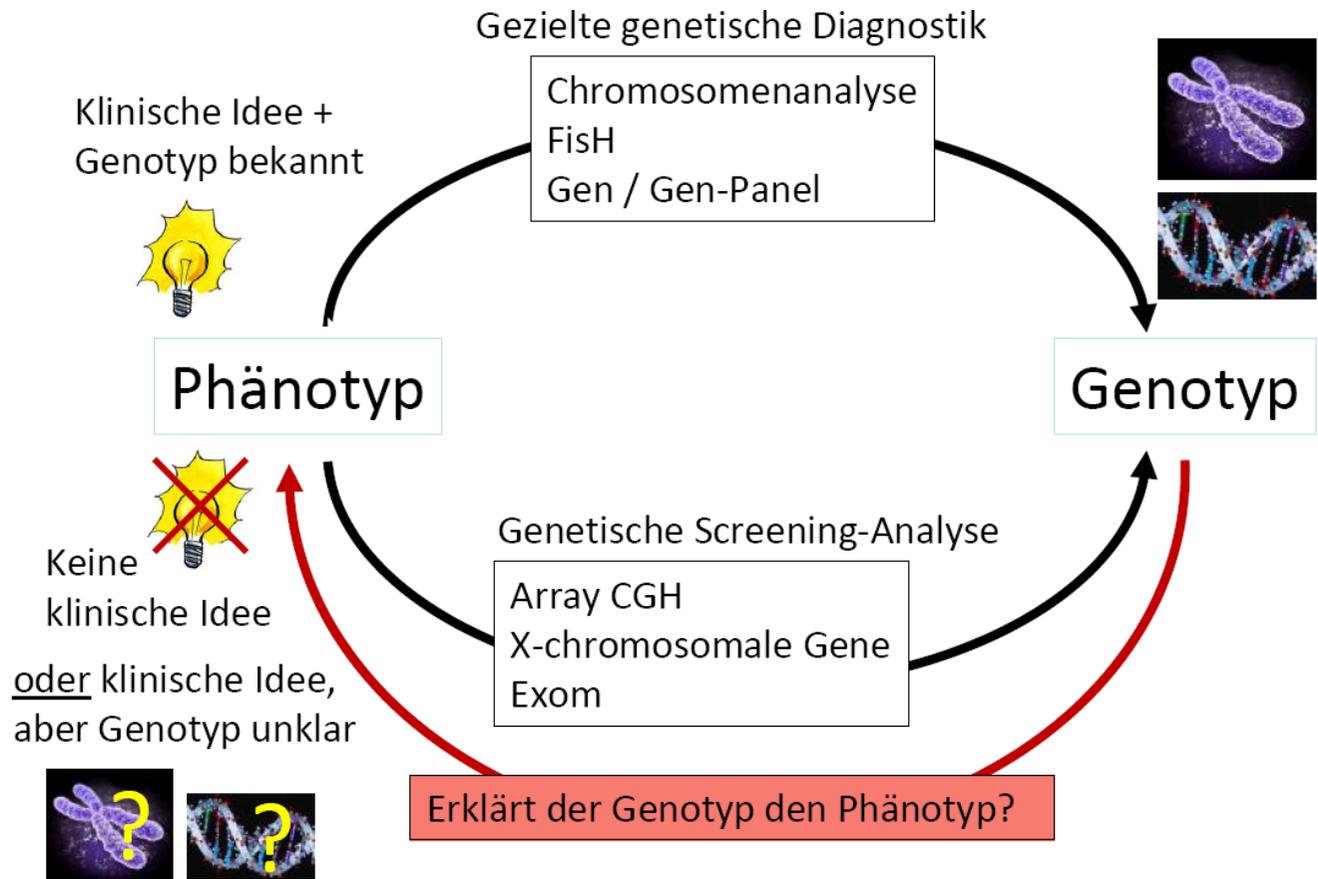
Klasse 1 – gutartig, harmlose
Veränderung ohne Krankheitswert

Klasse 2 – wahrscheinlich gutartig

Klasse 3 – nix genaues weiß man nich

Klasse 4 – wahrscheinlich pathogen

Klasse 5 – sicher pathogen



Array-CGH

- Isolierte Intelligenzminderung
 - IQ < 70
 - dokumentiert im Rahmen einer neuropädiatrischen und/oder entwicklungsneurologischen Vordiagnostik klinisch und/oder mit standardisierten Testverfahren
 - bei einem Menschen älter als 3 Jahre
- Geistige Behinderung in Kombination mit dysmorphologischen Merkmalen mit Beteiligung von zwei oder mehr Systemen
- Tiefgreifende Entwicklungsstörung des Autismus-Formenkreises oder Fehlbildung und schwere Funktionsstörung des Gehirns, die nicht einer bekannten Ursache zuzuordnen ist
- Multiple angeborene Fehlbildungen
- Multiple dysmorphologische Merkmale, die zytogenetisch nicht erfassbare chromosomale Aberrationen als Ursache implizieren

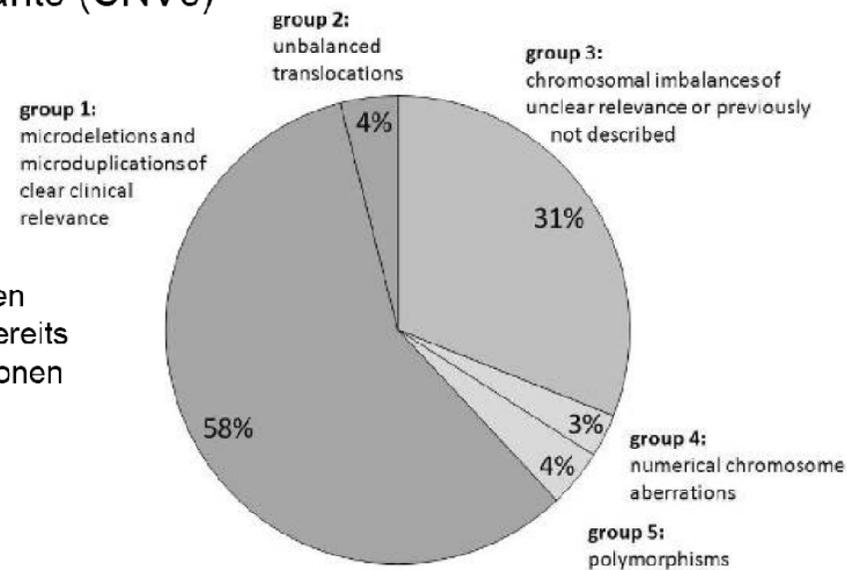
Göttinger Array-CGH-Studie

Copy number variants (CNVs)

bei 72/342 = **21%**

2/3 der CNVs entsprechen klinisch relevanten, oft bereits bekannten Mikroaberrationen oder unbalancierten Translokationen

Kausale CNVs bei 45/342 = **13%** "diagnostic yield"



Shoukier et al., Clinical Genetics, 2012

Auswirkung auf die Lebensqualität

- Befragung von 45 Eltern, die zwischen September 2007 und März 2011 durch die Array CGH ein eindeutiges Ergebnis hinsichtlich einer chromosomalen Ursache für die geistige Behinderung ihres Kindes erhalten hatten.
- Zum Vergleich mit 270 Kindern mit unauffälligem Array
- u.a. 29 Fragen des Ulmer Lebensqualitäts-Inventars (ULQIE)
Eltern von Kindern mit einem auffälligem Array CGH haben eine signifikant höhere Lebenszufriedenheit, ein höheres Maß an Selbstverwirklichung und an Zufriedenheit mit der Familiensituation im Vergleich zur Kontrollgruppe (Kinder mit unauffälliger Array CGH, d.h. unklarer Entwicklungsstörung).
- Keine Veränderung in der Förderung oder der Betreuungsstruktur im Kindergarten oder der Schule nach der Diagnosevermittlung

Lingen M., Albers L., Borchers M., Haass S., Gärtner J., Schröder S., Goldbeck L., von Kries R., Brockmann K., Zirn B. Obtaining a genetic diagnosis in a child with disability: impact on parental quality of life. Clin Genet 2016; 89: 258–266. © John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd, 2015

Array-CGH (comparative genomic hybridisation)

- Aussagekräftig, wenn
 - Relativ große Veränderung (> 500 kb)
 - Relativ seltene Veränderung (< 1% der Bevölkerung)
 - De novo Veränderung
- Veränderungen auch im Forschungs- und Denkansatz
 - Früher: Phänotyp → Genotyp
 - Jetzt: Genotyp → Phänotyp
- Next Generation Sequencing
 - Neue Technologien
 - Größere DNA-Abschnitte
 - Kleinere Veränderungen
 - Geringere Kosten

Klasseneinteilung

Klasse 1 – gutartig, harmlose
Veränderung ohne Krankheitswert

Klasse 2 – wahrscheinlich gutartig

Klasse 3 – nix genaues weiß man nich

Klasse 4 – wahrscheinlich pathogen

Klasse 5 – sicher pathogen

Panel-Diagnostik bei spezifischen Symptomen

- **Verschiedene Panels**

- Epilepsien
- Mitochondriale Erkrankungen
- Neuromuskuläre Erkrankungen
- Neurodegenerative Erkrankungen und Bewegungsstörungen
(ALS, Demenz, Parkinson, Dystonie, NBIA, Neurokanthozytose, NCL)

Gen-Panel	Sequenzierung der kodierenden DNA-Abschnitte einschließlich angrenzender Splice-Regionen einer ausgewählten Liste von Genen	38–57 % bei DEE (Møller et al. 2016, Trump et al. 2016, Rim et al. 2018)	Hohe Abdeckung der ausgewählten Gene erlaubt das Erkennen von niedrig-gradigen Moosiken. Geringe Wahrscheinlichkeit für Zusatzbefunde.	Ausgewählte Genlisten können im individuellen Fall sehr unvollständig sein.
-----------	---	--	--	---

Quelle: Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Genetik der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE), Stand 12/2021

Panel-Diagnostik bei spezifischeren Symptomen

- **Epilepsie, Migräne & Stoffwechsel**

Epilepsien, epileptische Enzephalopathien, Stoffwechselerkrankungen, Hyperekplexie, Migräne, etc.
16 Subpanels - 356 Gene

- **Mitochondriopathien**

2 Subpanels - 212 Gene

- **MIT02: Nukleär kodierte Mitochondriopathien (175 Gene)**

AARS2, ABCB7, ACAD9, ACADM, ACADS, ACADVL, ACO2, ADCK3, AFG3L2, AGK, AIFM1, ALAS2, AMPD1, APTX, ATL1, ATP13A2, ATP5E, ATPAF2, AUH, BCS1L, BOLA3, C10orf2, C12orf62, C12orf65, CISD2, COA5, COQ2, COQ6, COQ9, COX10, COX14, COX15, COX20, COX4I2, COX6B1, CPT1A, CPT2, D2HGDH, DARS2, DECR1, DGUOK, DLAT, DLD, DNAJC19, DNM1L, EARS2, EIF2AK3, ETFA, ETFB, ETFDH, ETHE1, FASTKD2, FH, FOXRED1, FXN, GAMT, GARS, GATM, GDAP1, GFER, GFM1, GLRX5, HADH, HADHA, HADHB, HARS2, HSPD1, IDH2, ISCU, KARS, KIF5A, L2HGDH, LAMP2, LIAS, LRPPRC, MARS2, MFN2, MPC1, MPV17, MRPS16, MRPS22, MTFMT, MTO1, MTPAP, NDUFA1, NDUFA10, NDUFA11, NDUFA12, NDUFA2, NDUFA9, NDUFAF1, NDUFAF2, NDUFAF3, NDUFAF4, NDUFAF5, NDUFAF6, NDUFB3, NDUFB9, NDUFS1, NDUFS2, NDUFS3, NDUFS4, NDUFS6, NDUFS7, NDUFS8, NDUFV1, NDUFV2, NFU1, NUBPL, OPA1, OPA3, OXCT1, PANK2, PC, PDHA1, PDHB, PDHX, PDP1, PDSS1, PDSS2, PFKM, PYGM, PNPT1, POLG, POLG2, PUS1, RARS2, REEP1, RMND1, RRM2B, SARS2, SCO1, SCO2, SDHA, SDHAF1, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SERAC1, SLC19A2, SLC19A3, SLC22A5, SLC25A12, SLC25A19, SLC25A20, SLC25A3, SLC25A38, SLC25A4, SLC33A1, SLC6A8, SPAST, SPG20, SPG7, SUCLA2, SUCLG1, SURF1, TACO1, TAZ, TIMM8A, TK2, TMEM126A, TMEM70, TPK1, TRMU, TSFM, TTC19, TUFM, TYMP, UQCRB, UQCRC2, UQCRCQ, WFS1, XPNPEP3, YARS2

Exom- und Genom-Sequenzierung (entwickelt sich zum Standard)

Exom-Sequenzierung 'Whole exome sequencing' (WES)	Sequenzierung aller kodierenden DNA-Abschnitte einschließlich angrenzender Splice-Regionen inklusive CNV-Analytik	Ca. 30-40% (Helbig et al. 2016)	Als Trio-Exom-Sequenzierung deutlich umfassender und weniger Hypothesen-getriggert als Panel-Diagnostik. CNV-Analyse in einem Schritt. Hohe Kosteneffizienz.	Geringere Nachweisrate von Mosaikbefunden aufgrund geringerer Abdeckung.	Höchster diagnostischer Ertrag, v.a. als Trio-Analyse (Index-Patient*in mit beiden Eltern). In ca. 3% Möglichkeit für Zusatzbefunde.
Genom-Sequenzierung 'Whole genome sequencing' (WGS)	Sequenzierung der gesamten (kodierenden und nicht-kodierenden) DNA inklusive CNV-Analytik	bei DEE (Hamdan et al. 2017)	Erfassen nicht-kodierender regulatorischer DNA-Abschnitte. Erlaubt Sequenz- und CNV-Analyse in einem Schritt.	Hoher Kostenaufwand bei vergleichsweise wenig zusätzlichem Nutzen gegenüber WES	Bislang in Deutschland noch nicht in der Routine-Diagnostik etabliert. In ca. 3% Möglichkeit für Zusatzbefunde.

Cave: Kostenübernahme bei privat versicherten Patient*innen

Quelle: Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Genetik der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE), Stand 12/2021

Wie berate ich die Eltern von Christian L.?

- Vorstellung mit ca. 1 Jahr
- intrauterine Wachstumsretardierung (?) bei GG 2035g (3.-10.P.)
- auch aktuell Wachstumsstörung (Länge, Gewicht)
- motorische Entwicklungsstörung
- Klumpfuß rechts
- Exanthem
- invertierte Brustwarzen
- Genitale

- Stoffwechselfeldiagnostik, Chromosomenanalyse o.B.

- Weiterführende Diagnostik? CGH-Array?

Voraussetzung ist eine angemessene Aufklärung

Roberta H.

Leitsymptome

- Hydrocephalus (intrauterin diagnostiziert), v.-p.-Shunt, valvuläre Pulmonalstenose, Abgangsstenose linke Pulmonalarterie, ASD II, rezidivierende Erhöhungen von GOT und GPT, symptomatische fokale Epilepsie, globale Entwicklungsstörung, zeitweise auch wiederholte stationäre Aufnahmen im Status epilepticus; Schwester mit vergleichbarem Krankheitsbild

Diagnostik

- Chromosomenanalyse, Mikrodeletionen 22q11 und 10p14, Sonographien, MRT, AS/OS i.U., Laktat, Ammoniak, Transferrinelektrophorese, Carnitin, Acylcarnitinprofil, VLCFA.....

Roberta H. – Array CGH

6q-Deletion (heterozygot)

- Gewicht ↓, Länge ↓
- Fußdeformitäten
- Herzfehler
- Strabismus
- Mikrognathie
- Muskelhypotonie
- Ventrikelerweiterung v.a. occipital
- Anfälle mit Cyanose, Erbrechen, A

nicht passend: Epilepsie typischerweise gut zu behandeln

8q-Duplikation (heterozygot)

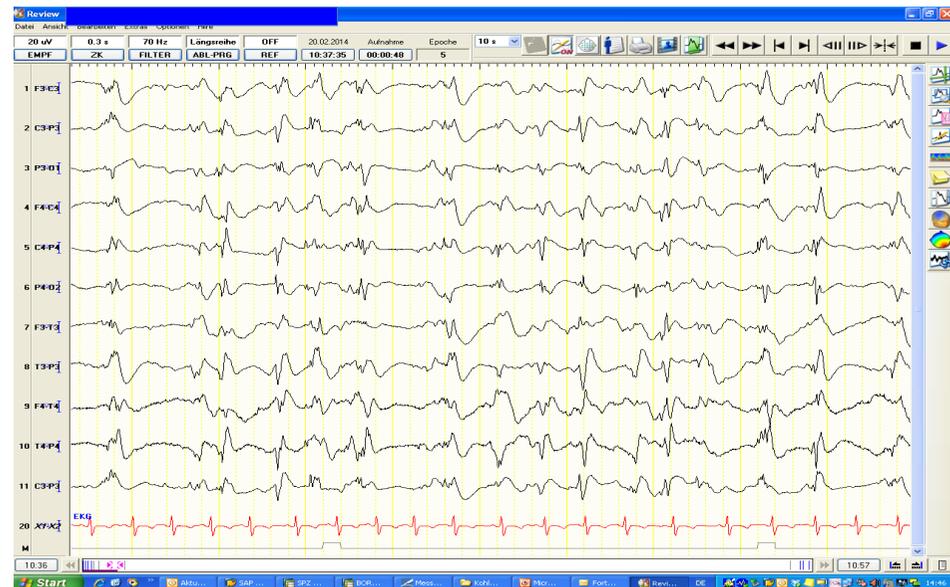
- ✓ Erhöhungen von GOT, GPT und gamma-GT
- ✓ Kleinwuchs
- ✓ Herzfehler
- ✓ Anfälle

Olaf S.

- komplett unauffällige FA
- Ab 16. LM plötzlicher Beginn einer epileptischen Enzephalopathie

Diagnostik

- Encephalopathisches EEG
- Kein Korrelat in der Bildgebung
(mehrfache MRT, Angios, PET)
- Stoffwechseluntersuchungen

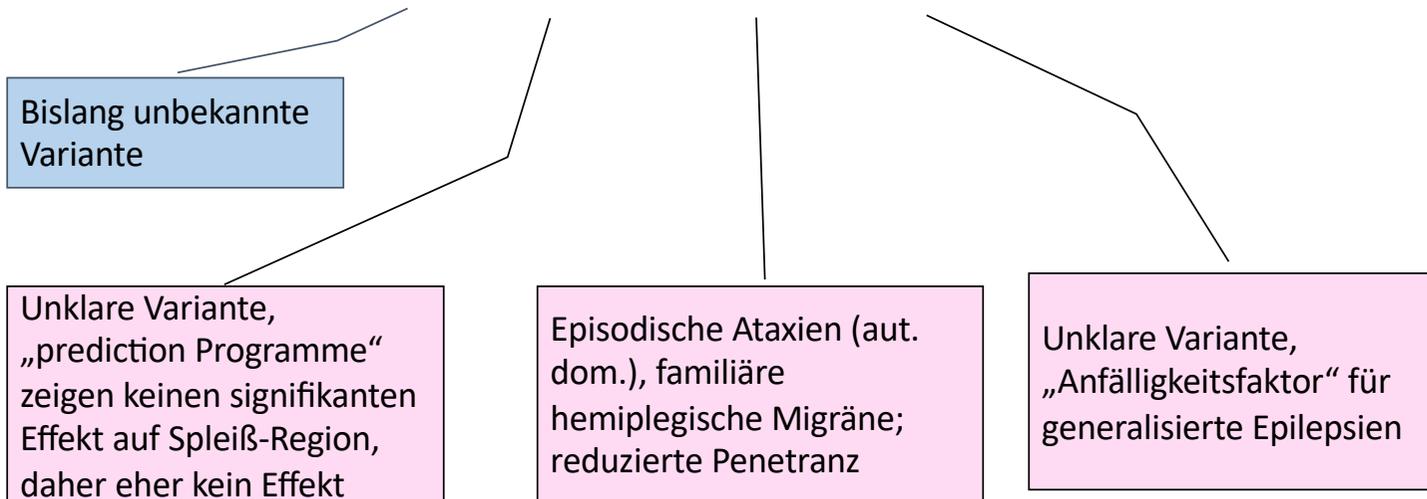


Olaf S. – Panel-Dx

EPI02: Epileptische Enzephalopathie (79 Gene)

ACY1, ADAR, ADSL, ALDH7A1, ALG13, AMT, ARHGEF9, ARX, C10orf2, CACNA1A, CDKL5, CHD2, CNTNAP2, CPT2, DCX, DNM1, FLNA, FOLR1, FOXP1, FOXP2, GABRA1, GABRB3, GABRG2, GAMT, GCSH, GLDC, GNAO1, GPHN, GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, HDAC4, HNRNPH1, HNRNPU, IQSEC2, KCNQ2, KCNT1, MBD5, MECP2, MEF2C, MOCS1, MOCS2, MTHFR, MTOR, NEDD4L, NRXN1, PCDH19, PLCB1, PNKP, PNPO, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, ROGDI, SAMHD1, SCN1A, SCN1B, SCN2A, SCN8A, SCN9A, SLC19A3, SLC25A22, SLC2A1, SLC35A2, SLC9A6, SPTAN1, ST3GAL3, ST3GAL5, STXBP1, SYN1, SYNGAP1, SZT2, TBC1D24, TCF4, TREX1, TSC1, TSC2, UBE3A, WDR45, ZEB2

→ 4 Mutationen: SCN1A - SPTAN1 - CACNA1A - CLCN2



Erleichterung bei Annalena B.

- Erster Kontakt an der Frühförderstelle
- Kernsymptomatik im Verlauf:
 - ✓ Epilepsie (v.a. astatische und myoklonische Anfälle)
 - ✓ zunächst kognitiver Abbau (s.u.), dann auch motorische Rückschritte

SON	Mai 2011 (chron. 5;5 J.)	Mai 2012 (6;5 J.)	Februar 2013 (7;2 J.)
Mosaik	3;11 Jahre	3;5 Jahre	3;2 Jahre
Kategorien	4;6 Jahre	3;8 Jahre	2;9 Jahre
Puzzle	3;6 Jahre	4;3 Jahre	3;8 Jahre
Analogien	5;1 Jahre	3;6 Jahre	2;11 Jahre
Situationen	3;6 Jahre	4;5 Jahre	2;10 Jahre
Zeichenmuster	3;7 Jahre	2;9 Jahre	2;6 Jahre
HS	61	53	50
DS	79	57	50

Erleichterung bei Annalena B.

Labor

Laktat, Ammoniak, AS/OS im Plasma, Carnitin/Acylcarnitine, VLCFA, Transferrinelektrophorese (CDG-Syndrom), Leberwerte, CK, Krea, Cholesterin, Biotinidase, Cholesterin, Triglyceride, ft3, ft4, TSH; Mucopolysaccharide im Urin, delta-ALA im Urin, NCL-Diagnostik (PPT, TTP)

anti-ds-DNA, Anti-SM-AK, Anti-Phospholipid AK, ANA, Anti-Cardiolipin AK

Urin: AS/OS

Genetik : Chromosomenanalyse, CGH-Array, Molekulargenetik MeCP2, fra-X, POLG, CLN3

Hautbiopsie NCL o.B.

Liquor: Status (incl. vorheriger Blutzuckerbestimmung nüchtern ohne Infusion), Aminosäuren, Neurotransmitter (Heidelberg – Trockeneis)

Weitere Organe

Augenarzt (Katarakt, Augenhintergrund)	X	o.B.
AEP + Bera	X	o.B.
Muskelsono	X	o.B.
Abdomensono	X	o.B.
EKG/Echo	X	o.B.
motorische NLG (peroneus, medianus)	X	o.B.

VEP

X verzögerte Latenzen bds. (P100 bei 140 ms)

Erleichterung bei Annalena B.

- Erster Kontakt an der Frühförderstelle
- Kernsymptomatik im Verlauf:
 - ✓ Epilepsie (v.a. astatische und myoklonische Anfälle)
 - ✓ zunächst kognitiver Abbau (s.u.), dann auch motorische Rückschritte

Panel-Diagnostik: Progressive Myoklonusepilepsie und Neuronale Ceroid-Lipofuszinose (29 Gene)

→ Mutation im CLN5-Gen (homozygot)

Fehleinschätzung im Verlauf – Karl L.

- aktuell 2;6 Jahre alter Junge
- Erstvorstellung mit 3 Monaten mit Gedeihstörung und generalisierten Anfällen
- Diagnostik (MRT, Stoffwechsel, EEG, Sonografie) ohne wegweisenden Befund

- Betreuung der Familie schwierig
- Vermutung seitens der betreuenden Kinderärzte: unzureichende Versorgung des Kindes im häuslichen Milieu (Gedeihstörung)
- Im Verlauf kombinierte Entwicklungsstörung
- Keine Hinweise auf Autismus
- Einschaltung der Jugendhilfe
- Gewichtsentwicklung weiter unbefriedigend (<3.Pzt.).

Fehleinschätzung im Verlauf – Karl L.

- 16p11.2 Microdeletionssyndrom, maternal vererbt
- Karl: Epilepsie
 milde faziale Dysmorphiezeichen
 Entwicklungsstörung
 Gedeihstörung (eher bei Duplikationen in der Region 16p11.2)
- Literatur 16p11.2 Microdeletionssyndrom :
 Autismusspektrumstörungen
 early-onset Adipositas
- Es resultierte eine erhebliche Entlastung des Familien- und auch des Helfersystems

2013

Deutscher Ethikrat



Die Zukunft der genetischen Diagnostik – von der Forschung in die klinische Anwendung

STELLUNGNAHME



„In Anbetracht des Umfangs der mit den neuen Methoden zu erzielenden genetischen Informationen wird eine Aufklärung über jede zu erzielende Information über genetische Eigenschaften, vor allem wenn die Methode der vollständigen Exom- oder Genomsequenzierung gewählt wird, oft nicht mehr möglich sein.

Es stellt sich die Frage, wie in diesen Fällen die Aufklärung zu gestalten ist, welche Festlegungen konkret in der Einwilligung zu treffen sind oder ob und gegebenenfalls welche Begrenzungen der Informationsgewinnung zum Schutz der Betroffenen bereits auf der technischen Ebene erfolgen sollten.“ (S. 81f)



„Wegen der hoch komplexen Fragen im Zusammenhang mit den Verfahren der genetischen Diagnostik ergeben sich höchste Anforderungen an die Aufklärung und Beratung der Person, die eine genetische Untersuchung in Betracht zieht. Eine solche Aufklärung und Beratung ist notwendige Bedingung für eine selbst-bestimmte Entscheidung des Betroffenen.“ (S. 124)

Deutscher Ethikrat



„Es gilt, Regelungen zu finden, die eine situationsangepasste Aufklärung über Art, Umfang und mögliche Folgen der Diagnostik sicherstellen, auf persönlichen Wunsch hin in einer Detailliertheit, die dem Kenntnisstand der genetischen Forschung entspricht und so aufbereitet ist, dass der nicht speziell ausgebildete Patient oder „Kunde“ sie verstehen kann.“ (S. 139)

War der Deutsche Ethikrat schon mal in einem SPZ?

Homepage genetik-info.de
genetik-fuer-eltern.de

 **genetik-info.de**

[ERKRANKUNGEN](#) ▾ [GENETIK](#) ▾ [KONTAKT](#)



Humangenetik einfach erklärt

Zur Vorbereitung auf Ihr Fachgespräch beim Spezialisten.

ERKRANKUNGEN ▾ GENETIK ▾ KONTAKT

INTELLIGENZMINDERUNG

AUTISMUS

EPILEPSIE

ERKRANKUNGEN ▾ GENETIK ▾ KONTAKT

GENETISCHE GRUNDLAGEN

BERATUNG

UNTERSUCHUNGEN

GENETISCHE GRUNDLAGEN

Genetik und Humangenetik. Was ist das?

Genetik beschäftigt sich mit der Vererbung und Humangenetik bezieht sich auf die Vererbung beim Menschen.

Was ist Erbgut/ Erbinformation?

Diese Begriffe sind wichtig, um die Mechanismen der Vererbung zu verstehen.



ERBGUT

Der menschliche Körper besteht aus Billionen von Zellen. Innerhalb der Zellen befindet sich das Erbgut. Als Erbgut bezeichnet man die Gesamtheit aller vererbten Informationen einer Zelle. Diese genetischen Informationen bestimmen unter anderem, wie ein Mensch aussieht, beispielsweise welche Augen-, Haut- oder Haarfarbe er hat.

Wie Gene funktionieren

In diesem knapp zwei Minuten langen Video sehen Sie eine erste Einführung in den Bereich der Gene und der Vererbung.

Vererbung Mutationen

In diesem etwa zwei Minuten langen Video finden sie Informationen über Mutationen und ihre möglichen Auswirkungen.

ERGEBNISSE VERSTEHEN

Einordnung von Befunden, Sicherheiten und Unsicherheiten

Klassen/Einstufungen

Die Genetik teilt die gefundenen Veränderungen in aktuell fünf verschiedene Klassen ein, je nachdem welche Bedeutung der Mutation in Bezug auf die Symptome oder die Krankheit zugemessen wird.

Klasse I – benigne Veränderung

Unauffälliges Ergebnis: Harmlose Veränderung im Erbgut

Interpretation

Veränderung ist nicht Ursache der Erkrankung

Klasse II – wahrscheinlich benigne Veränderung

Unauffälliges Ergebnis: Vermutlich harmlose Veränderung im Erbgut

Interpretation

Veränderung ist vermutlich nicht die Ursache der Erkrankung

Klasse III – Variante unklarer Signifikanz

Unklares Ergebnis: Bedeutung der Veränderung ungeklärt

Interpretation

Veränderung kann harmlos sein oder auch die Ursache der Erkrankung – weitere Untersuchungen oder Forschung nötig