

Innovative Gentests für Kinder mit Entwicklungsstörungen und Epilepsie

Ergebnisse einer internationalen Studie können Behandlung verbessern

Eine aktuelle Studie mit wesentlicher Beteiligung der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU) zeigt, welche Genveränderungen Entwicklungsstörungen und Epilepsie bedingen. Die Ergebnisse können heute übliche Gentests deutlich verbessern. Zudem zeigt das internationale Forschungsteam, dem die Kieler Arbeitsgruppe für Epilepsiegenetik an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin II (Direktor: Professor Ulrich Stephani) des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel, um Professor Ingo Helbig angehört, dass ein großer Teil der Patientinnen und Patienten von solchen verbesserten Tests profitieren kann, weil sich daraus eine zielgerichtete erfolgreiche Behandlung ableiten lässt. Die Studie wurde kürzlich im angesehenen Fachblatt „Nature Genetics“ veröffentlicht.

In der Meta-Studie hatten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler eine weltweit einzigartig hohe Anzahl von Krankheitsfällen untersucht. Dies war durch eine enge Zusammenarbeit vieler internationaler Kooperationspartner unter anderem aus Kiel, Antwerpen, Boston, London und Tübingen möglich. Die Forschenden analysierten die Daten von 6.753 Trios: Kinder mit unterschiedlichen neurologischen Entwicklungsstörungen sowie deren gesunde Mütter und Väter. 1.942 dieser Kinder hatten zusätzlich eine Epilepsiediagnose. Bei diesen Eltern-Kind-Trios wurde das beinahe vollständige Genom untersucht, circa 22.000 Gene. Die Forschenden suchten darin nach Veränderungen im Erbgut, die mit dem gleichzeitigen Auftreten von Entwicklungsstörungen und Epilepsie verbunden sind. In 33 Genen fanden sie besonders häufig entsprechende Punktmutationen und konnten diese Gene somit als wichtige Epilepsie-Gene identifizieren.

Wichtigstes Ergebnis der Untersuchung ist eine Liste mit 33 Genen, die mit der Entwicklung von Epilepsie-Symptomen verbunden sind. Ein großer Teil dieser Gene war in diesem Zusammenhang bisher unbekannt. Mit Hilfe der Liste kann die Gendiagnostik bei Kindern mit Entwicklungsstörungen und Epilepsie grundlegend verbessert werden, betont Professor Johannes Lemke vom an der Studie beteiligten Institut für Humangenetik des Universitätsklinikums Leipzig: „Die Liste ist ein erster Schritt hin zu der Empfehlung, welche Gene für Epilepsie-Gentests künftig ausgewählt werden sollten. Damit haben unsere Forschungsergebnisse ein großes Potential, die diagnostische Ausbeute zu erhöhen.“

Die aktuelle Arbeit stützt sich auf die gemeinsame Analyse großer Datensätze, die durch verschiedene Forschungsprojekte über Jahre aufgebaut wurden. Maßgeblich an der Datenerstellung und Analyse beteiligt war die Kieler Epilepsiegenetik-Arbeitsgruppe um Professor Ingo Helbig. Sie erforscht seit über zehn Jahren Veranlagungsfaktoren für Epilepsien. Methodischer Schwerpunkt ist dabei die Hochdurchsatzsequenzierung und insbesondere die Trio-Exomsequenzierung (Untersuchung von Kind und beiden Eltern). „Die Medizin wird zunehmend digital. Unsere aktuelle Studie zeigt, wie wir aus der gemeinsamen Analyse großer Datensätze zunehmend neues Wissen schöpfen können. Es wird weiterhin klar, wie wichtig es vor allem für seltene neuropädiatrische Krankheitsbilder ist, dass wir bei der Anwendung moderner informatischer Verfahren führend sind. Wir schaffen Diagnosen für unsere Patienten, die eine gezielte Behandlung ermöglichen“, beschreibt Helbig neue diagnostische Möglichkeiten.

Epilepsien sind ausgesprochen vielfältige Erkrankungen. Insbesondere bei einer zusätzlichen Entwicklungsstörung liegen oft genetische Ursachen zugrunde, so Helbig weiter. „Gentests sind daher ein wichtiges diagnostisches Mittel. Aber momentan wählt jeder Test-Anbieter noch nach eigenen Kriterien aus, welche Gene dabei untersucht werden. Die Tests sind also nicht standardisiert. Ihre Aussagekraft kann mithin stark variieren. Bisher gibt es keine Leitlinien, welche Epilepsie-Gene in solchen Tests untersucht werden sollten. Jeder Anbieter legt das Design der sogenannten Gen-Panels also selbst fest. Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass jedes der bisher angebotenen Panels nur rund die Hälfte der relevanten Gene überhaupt abdeckt“, ergänzt Lemke.

Die Methode eigne sich hervorragend dazu, Ursachen der Epilepsien ausfindig zu machen, bestätigt auch Privatdozentin Hiltrud Muhle, Oberärztin der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin II des UKSH, Campus Kiel, und Leiterin des Kieler Sozialpädiatrischen Zentrums (SPZ): „Die jetzt gefundenen Gene sollten bei entsprechenden Gen-Panel-Untersuchungen nicht fehlen. Über kurz oder lang sollten Trio-Exom-Untersuchungen diagnostisch breiter und früher angewandt werden“, schlägt die Medizinerin vor. „Mit dieser Methode lassen sich gerade im frühen Erkrankungsalter und bei Kombinationen von Epilepsie mit Entwicklungsstörung ein bedeutender Anteil der Epilepsien klären. Unnötige aufwendige Untersuchungen lassen sich dadurch vermeiden und frühzeitig individuelle Therapiekonzepte erstellen.“

„Oft wird behauptet, dass genetische Diagnosen die Behandlung von Kindern mit geistiger Behinderung, Autismus oder Epilepsien kaum beeinflussen. Mit unserer Studie beweisen wir das Gegenteil. Wenn eine genetische Ursache für die Entwicklungsstörung mit Epilepsie gefunden wurde, kann jedem vierten Kind eine bessere individuelle Therapieempfehlung gemacht werden“, so Lemke. So beträfen viele der durch die Studie identifizierten Gene Ionenkanäle im Hirn. Diese bedingen, wie gut oder schlecht die Reizweiterleitung der Nerven funktioniert. Ist der Fluss gestört, kann es zu Krampfanfällen kommen. „Wenn der Kinderarzt durch einen Test von einer derartigen Ionenkanalerkrankung erfährt, kann er gezielt Medikamente verabreichen, um den Ionenfluss in den Nervenzellen zu verbessern“, erläutert der Studienleiter. Er ist sich deshalb sicher, dass die Studienergebnisse nach der Publikation in „Nature Genetics“ viel Stoff für die weitere Diskussion bieten: „Nicht nur unter Medizinern, sondern auch bei Krankenversicherern, weil Gentests für Therapieentscheidungen eine immer größere Rolle spielen.“

Originalpublikation:

Fachveröffentlichung: Erstautorin der Studie ist Dr. Henrike Heyne:

„De novo variants in neurodevelopmental disorders with epilepsy“,

<https://www.nature.com/articles/s41588-018-0143-7>, in Nature Genetics, doi: 10.1038/s41588-018-0143-7