



Genetik frühkindlicher Epilepsien und epileptischer Syndrome

Ilona Krey^{1,2} · Matias Wagner^{3,4,5}

¹Institute of Human Genetics, University of Leipzig Medical Center, Leipzig, Deutschland

²Institute of Human Genetics, University of Halle Medical Center, Halle, Deutschland

³Institute of Human Genetics, TUM University Hospital, School of Medicine and Health, München, Deutschland

⁴Division of Pediatric Neurology, Department of Pediatrics, Developmental Medicine and Social Pediatrics, Dr. von Hauner Children's Hospital, University Hospital, Ludwig Maximilian University Munich, München, Deutschland

⁵Helmholtz Zentrum München, Institute of Neurogenomics, Neuherberg, Deutschland

Zusammenfassung

In diesem Artikel werden monogene Ursachen von Epilepsiesyndromen betrachtet, die typischerweise vor dem zweiten Geburtstag beginnen. Der Artikel orientiert sich an der Veröffentlichung der ILAE (International League against Epilepsy) zu Klassifikation und Definition der Epilepsiesyndrome mit Beginn bei Neugeborenen und Kleinkindern aus dem Jahr 2022. Hierbei bezieht sich der Artikel auf die entwicklungsbedingten und epileptischen Enzephalopathien („developmental and epileptic encephalopathies“, DEE), die selbstlimitierenden Epilepsien im frühen Kindesalter sowie eine Auswahl an spezifischen Epilepsiesyndromen. Empfehlungen zur genetischen Diagnostik bei frühkindlicher Epilepsie und Epilepsiesyndromen sind dem kürzlich veröffentlichten „Update zu Empfehlungen des Experten-Panels Epilepsie und Genetik der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie“ (ZEPI-D-25-00043) zu entnehmen.

Schlüsselwörter

Humangenetik · DEE · Genetische Diagnostik · Kanalopathien · Präzisionsmedizin

Einleitung

Die Klassifikation und Definition von Epilepsiesyndromen mit Beginn im Neugeborenen- und Säuglingsalter wurde durch die 2022 publizierte Stellungnahme der International League Against Epilepsy (ILAE) grundlegend neu strukturiert. Ziel dieser Klassifikation ist es, Epilepsien nicht nur anhand elektroklinischer Merkmale, sondern integrativ anhand von Syndrom und Ätiologie zu diagnostizieren und damit eine Grundlage für prognostische Einschätzung und zunehmend auch für präzisionsmedizinische Therapieansätze zu schaffen [1].

Die Systematik der ILAE unterscheidet dabei drei zentrale Gruppen von Epilepsiesyndromen mit Beginn in den ersten Lebensjahren: (i) selbstlimitierende Epilepsien, bei denen eine spontane Remission zu erwarten ist, (ii) entwicklungsbedingte und epileptische Enzephalopathien („de-

velopmental and epileptic encephalopathies“, DEE), bei denen sowohl die zugrunde liegende Ätiologie als auch die epileptische Aktivität zur neurologischen Beeinträchtigung beitragen sowie (iii) ätiologiespezifische Epilepsiesyndrome, die durch eine klar definierte Ursache mit einem vergleichsweise konsistenten klinischen Phänotyp charakterisiert sind.

Im Unterschied zu früheren Klassifikationsansätzen, die primär elektroklinisch geprägt waren, stellt die aktuelle ILAE-Klassifikation somit erstmals eine konsistente, ätiologisch orientierte Struktur für diese besonders vulnerable Patientengruppe dar. Gleichzeitig reflektiert sie die rasanten Fortschritte in der genetischen Diagnostik und die zunehmende Bedeutung molekular definierter Krankheitsmechanismen für die klinische Entscheidungsfindung.

Der vorliegende Artikel greift diese konzeptionelle Systematik auf und fokussiert



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

auf monogene Ursachen früh beginnender Epilepsiesyndrome. Ziel ist es, zentrale genetische Mechanismen, Genotyp-Phänotyp-Korrelationen und klinisch relevante Besonderheiten im Kontext dieser Klassifikation darzustellen. Empfehlungen zur genetischen Diagnostik sowie detaillierte diagnostische Algorithmen werden bewusst nicht umfassend behandelt und sind aktuellen Leitlinien und Positionspapieren vorbehalten.

In den einzelnen Kapiteln werden exemplarisch ausgewählte Gene und Syndrome hervorgehoben, die entweder besonders häufig sind, paradigmatische pathophysiologische Konzepte illustrieren oder eine besondere klinische Relevanz besitzen. Diese Auswahl folgt einer bewusst didaktischen und klinisch-praktischen Rationale und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit angesichts der rasch wachsenden Zahl genetisch charakterisierter Epilepsiesyndrome.

Genetische Ursachen von DEE

Die DEE stellen ein klinisch und genetisch breites Erkrankungsspektrum dar. Historisch wurden sie anhand elektroklinischer Syndrome wie u. a. der DEE mit Burst-Suppression (ehemals Ohtahara-Syndrom), ISS („infantile spasms syndrome“) oder Lennox-Gastaut-Syndrom klassifiziert [2]. Mit der rasanten Weiterentwicklung der Genetik wurde deutlich, dass identische elektroklinische Phänotypen durch viele unterschiedliche genetische Ursachen bedingt sein können, ebenfalls können aber auch unterschiedliche genetische Veränderungen in demselben Gen zu unterschiedlichen Phänotypen führen. Dieses Verständnis führte zur Etablierung des (genspezifischen) DEE-Konzepts, das sowohl die primäre Entwicklungsstörung als auch den schädigenden Einfluss epileptischer Aktivität berücksichtigt [2].

Es wird angenommen, dass die neurologische Beeinträchtigung bei DEE auf einem Zusammenspiel genetisch bedingter Störungen (nicht nur monogen bedingt) der Hirnentwicklung und der zusätzlichen negativen Wirkung früher epileptischer Aktivität auf das unreife Gehirn beruht [1].

Die meisten bekannten genetischen Ursachen von DEE beruhen auf heterozygoten De-novo-Veränderungen mit autosom-

mal-dominanten Erbgang. Weitaus weniger häufig sind X-chromosomale und autosomal-rezessive Formen. Die betroffenen Gene kodieren überwiegend für Proteine, die an neuronaler Erregbarkeit, synaptischer Transmission oder epigenetischer Regulation beteiligt sind [2, 3].

Ionenkanalopathien

Pathogene Varianten in spannungsabhängigen Natrium- und Kaliumkanälen stellen die häufigste genetische Ursache früh beginnender DEE dar [4]. Ionenkanäle regulieren hauptsächlich die neuronale Erregbarkeit und synaptische Signalübertragung. Veränderungen führen daher zu einer Dysbalance zwischen exzitatorischer und inhibitorischer Neurotransmission.

Varianten in *SCN1A* sind ursächlich für das im 1. Lebensjahr beginnende Dravet-Syndrom, welches sich in der Regel mit fieberassoziierten Anfällen manifestiert. Funktionell handelt es sich um Loss-of-function-Varianten, sodass in inhibitorischen Interneuronen die Expression von NaV1.1 reduziert ist, weshalb Natriumkanalblocker klinisch kontraindiziert sind [5]. Gain-of-function-Varianten sind ebenfalls beschrieben und führen zu einer schweren Form der DEE, hier kann wiederum der Einsatz von Natriumkanalblockern hilfreich sein [6].

Pathogene Varianten in *SCN2A* und *SCN8A* können ebenfalls zu neonatalen oder frühinfantilen DEE führen, wobei sowohl Gain-of-function- als auch Loss-of-function-Varianten mit Epilepsien assoziiert sind [7, 8]. Gain-of-function-Varianten sind mit einem früheren Beginn der Anfälle assoziiert und können auf Natriumkanalblocker ansprechen, während Loss-of-function-Varianten häufig therapieresistent sind, was die funktionelle Charakterisierung der Varianten klinisch relevant macht [7, 8]. Neueste Natural-history-Daten zu der *SCN8A*-assoziierten Erkrankung zeigten trotz starker Evidenz für den Einsatz von Natriumkanalblockern (SCB) eine bis zu 50%ige Therapieresistenz [9].

Auch Kaliumkanalgene wie *KCNT1* sind klinisch bedeutsam, funktionell sind sie essenziell für die Repolarisation neuronaler Aktionspotenziale verantwortlich. *KCNT1*-assoziierte Epilepsien, insbesondere die

frühkindliche Epilepsie mit migrierenden fokalen Anfällen (EIMFS), zeichnen sich durch extreme Therapieresistenz und schwere klinische Verläufe aus [10]. Weiterhin beschrieben mit *KCNT1* sind die autosomal-dominante schlafgebundene hypermotorische Epilepsie (ADSHE) und die *KCNT1*-assoziierte DEE [10].

Krankheitsverursachende Veränderungen in Calciumkanalgenen sind seltener, aber zunehmend als Ursache früh beginnender DEE beschrieben [3]. Sie gehen häufig mit zusätzlichen neurologischen Symptomen wie Ataxie, Hypotonie oder Bewegungsstörungen einher und unterstreichen die Bedeutung intrazellulärer Calciumsignale für die neuronale Entwicklung [11].

Synaptopathien

Synaptische und präsynaptische Gene stellen eine wesentliche Gruppe genetischer Ursachen früh beginnender DEE dar. Diese Gene sind an der Vesikelfreisetzung, synaptischen Transmission sowie an der Reifung neuronaler Netzwerke beteiligt. Sind diese gestört, kommt es zu einer ineffizienten Signalübertragung und somit zu Fehleentwicklungen neuronaler Schaltkreise.

Epileptische Anfälle aufgrund von Veränderungen im *STXBP1*-Gen äußern sich meist im Neonatal- oder frühen Säuglingsalter. Klinisch zeigen sich therapieresistente Anfälle, Hypotonie und eine schwere globale Entwicklungsstörung, die häufig unabhängig von der Anfallskontrolle besteht [12].

Die GRIN-Gene (*GRIN1*, *GRIN2A*, *GRIN2B*, *GRIN2D*) kodieren Untereinheiten des NMDA-Rezeptors, der eine zentrale Rolle in der synaptischen Plastizität und neuronalen Entwicklung spielt [13].

Pathogene Varianten in GRIN-Genen führen zu einer gestörten glutamatergen Neurotransmission und sind mit einem breiten phänotypischen Spektrum assoziiert – von isolierten Sprachentwicklungsstörungen bis hin zu schwerer früh beginnender DEE. Der Anfallsbeginn kann neonatal oder im frühen Säuglingsalter liegen [13].

Gene der neuronalen Entwicklung und epigenetischen Regulation

Pathogene Varianten in Transkriptionsfaktoren und Chromatin-modifizierenden Genen wie *ARX*, *MEF2C*, *SETD1B* oder *KMT2A* beeinträchtigen grundlegende Prozesse der Hirnentwicklung [2]. Klinisch zeigen sich häufig infantile Spasmen, schwere Entwicklungsstörungen und zusätzliche autistische Merkmale [2].

Metabolische Epilepsien

Metabolische Ursachen machen nur einen kleinen Anteil der DEE aus, sind jedoch klinisch besonders relevant. Als Beispiel sind hier die Mitochondriopathien aufzuführen. Mitochondriale Erkrankungen können sich bereits früh mit multiplen Anfallsformen manifestieren, in den meisten Fällen fallen jedoch weitere Organfunktionsstörungen auf, wie erhöhte Laktatwerte sowie typische Auffälligkeiten im MRT [14].

Schlussfolgerung

Die DEE mit Beginn vor dem 2. Lebensjahr sind überwiegend genetisch bedingt [2]. Neben Ionenkanal- und synaptischen Genen stellen Gene zur neuronalen Entwicklung und epigenetischen Regulation eine wichtige und therapeutisch relevante Ursache dar. Die frühe genetische Diagnostik ist essenziell für eine (präzisions)medizinische Versorgung betroffener Kinder [5].

Genetische Ursachen von spezifischen Epilepsiesyndromen

Einleitung

Die ILAE-Klassifikation und Definition von Epilepsiesyndromen von 2022 hat eine Gruppe definiert, die „ätiologiespezifische Syndrome“ genannt wird, um Syndrome mit klar distinkter Ätiologie zu nennen, die nicht unter die selbstlimitierenden Epilepsien oder die DEE fallen. Dies ist sicherlich eine deutliche Verbesserung, insbesondere auch dann, wenn es um spezifische Empfehlungen für genetische Teststrategien geht. Eine Limitation aus unserer Sicht ist die Tatsache, dass einige Beispiele des Positionspapers aus der Gruppe der ätio-

logiespezifischen Syndrome sich klinisch nur wenig von anderen DEE unterscheiden, die gleichzeitig keine spezifischen diagnostischen Strategien oder therapeutische Ansätze bedingen (z. B. *KCNQ2-DEE*). Somit besteht die Gefahr, dass vermehrt Epilepsien alleine auf Basis der bekannten genetischen Ursache in diese Gruppe eingeordnet werden, bei denen aufgrund der klinischen und therapeutischen Konsequenzen die Einordnung in eine größere Gruppe sinnvoller wäre. Im Folgenden werden einzelne Beispiele genannt, die auch im Kontext von genetisch-diagnostischen Algorithmen sinnvollerweise separat gelistet werden.

Genetische Ursachen des Angelman-Syndroms

Das Angelman-Syndrom ist eine neurogenetische Erkrankung aufgrund eines Funktionsverlusts des mütterlichen Allels von *UBE3A* [15]. Klinisch auffällig ist u. a. neben einer Entwicklungsstörung/Intelligenzminderung mit schwerer Sprachbeeinträchtigung und einer Ataxie in 85 % auch eine Epilepsie [16]. Erste Anfälle treten meist vor dem 3. Lebensjahr auf [16]. Im EEG zeigen sich häufig schon in den ersten Lebensmonaten spezifische Muster (u. a. Spike und „sharpe waves“ gemischt mit 3- bis 4-Hz-Komponenten mit einer Amplitude von $>200 \mu\text{V}$; [16]). Bisher sind vier Ursachen für den Funktionsverlust des mütterlichen *UBE3A*-Allels beschrieben [16]. Wichtig für das Verständnis des Pathomechanismus ist die Tatsache, dass im Gehirn nur das mütterliche *UBE3A* abgelesen wird, das väterliche ist normalerweise „stillgelegt“ („silencing“). Fehlt das mütterliche Allel, ist verändert, „väterlich geprägt“ und somit ausgeschaltet oder die väterliche Kopie liegt 2-mal vor, kann *UBE3A* nicht abgelesen werden, ein Funktionsverlust liegt vor.

Die häufigste Ursache ist eine ca. 5–7 Mb große Deletion auf dem mütterlichen Chromosom 15 (anhand bestimmter Bruchpunkte kann eine größere Deletion I von der etwas kleineren Deletion II unterschieden werden). Weniger häufig ist eine paternale UPD (uniparentale Disomie), hier liegt das väterliche Allel des entsprechenden Bereichs auf Chro-

mosom 15 2-fach vor, ein mütterliches Allel fehlt dafür. Bei der Imprinting-Störung ist zwar ein mütterliches und ein väterliches Allel vorhanden, „geprägt“ ist das mütterliche jedoch wie das väterliche und somit kein aktives *UBE3A*-Protein im Gehirn. Weiterhin kann eine pathogene Variante in *UBE3A* auf dem mütterlichen Allel zu einem Funktionsverlust des Gens führen. In einigen Genotyp-Phänotyp-Korrelationen konnte bereits gezeigt werden, dass die verschiedenen genetischen Subtypen mit unterschiedlicher klinischer Schwere auftreten, wobei beispielsweise übereinstimmend festgestellt wurde, dass Träger von Deletionen schwerere Phänotypen aufweisen [17]. In Bezug auf die genetische Diagnostik ist zu erwähnen, dass mittels NGS-Diagnostik die Deletion sowie pathogene Varianten meist gute detektiert werden. Bei negativer NGS-Diagnostik und klinischem Verdacht ist in jedem Fall eine weiterführende Diagnostik mittels MLPA („multiplex ligation-dependent probe amplification“) zu empfehlen [18].

Genetische Ursachen der PCDH19-assoziierten Epilepsie

Die zu den Synaptopathien einzuordnende *PCDH19*-assoziierte Epilepsie betrifft fast ausschließlich Mädchen und zeichnet sich durch Clusteranfälle im Säuglings- oder Kleinkindalter aus. Die kognitive Entwicklung ist variabel [19].

Obwohl das *PCDH19*-Gen auf dem X-Chromosom lokalisiert ist, zeigt diese Erkrankung eine besondere X-chromosomale Vererbung auf. Männliche Träger sind typischerweise nicht betroffen [20]. Aufgrund einer vermuteten zellulären Interferenz sind nur heterozygote Frauen betroffen [20]. Bei männlichen Betroffenen liegt ein Mosaik vor, d. h. nicht alle Zellen tragen die genetische Veränderung, somit liegt ebenfalls eine zelluläre Interferenz vor [19]. Es wird vermutet, dass diese auf eine abnormale Wechselwirkung zwischen zwei verschiedenen *PCDH19*-assoziierten Neuronenpopulationen (verändert und Wildtyp) zurückzuführen ist [20].

Über 100 verschiedene krankheitsverursachende Varianten wurden bisher beschrieben. Es sind sowohl Missense-

als auch Null-Varianten sowie Insertionen oder Deletionen innerhalb bekannt, meist von Exon 1 (bisher nicht in Exon 2), das die gesamte extrazelluläre Domäne des Proteins kodiert [20].

Genetische Ursache des Sturge-Weber-Syndroms

Das Sturge-Weber-Syndrom ist eine neurokutane Erkrankung, die durch eine leptomeningeale Angiomatose, eine in der Regel einseitige faziale kapilläre Malformation (Naevus flammeus) im Versorgungsgebiet des N. trigeminus, sowie häufig durch eine früh beginnende fokale Epilepsie charakterisiert ist [21]. Die epileptischen Anfälle treten meist im 1. Lebensjahr auf und können fokal beginnen, entwickeln sich jedoch nicht selten zu einer therapieresistenten Epilepsie mit konsekutiver Entwicklungsbeeinträchtigung. Bildgebend zeigen sich typischerweise kortikale Atrophien, Kalzifikationen und eine einseitige leptomeningeale Gefäßmalformation.

Molekulargenetisch beruht das Sturge-Weber-Syndrom nicht auf einer Keimbahnveränderung, sondern auf einer postzygotisch entstandenen somatischen krankheitsverursachenden Variante im *GNAQ*-Gen [21], die im Mosaik vorliegt. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um eine spezifische Missense-Variante (c.548G > A; p.Arg183Gln), die zu einer konstitutiven Aktivierung des Gαq-Signalwegs führt. Die Mutation ist nur in einem Teil der Zellen nachweisbar und betrifft v. a. Gefäßendothelzellen, was die segmentale Verteilung der vaskulären Veränderungen erklärt. Aufgrund des Mosaizismus ist die Variante in der Regel nicht im peripheren Blut nachweisbar, sondern erfordert bei diagnostischem Bedarf die Untersuchung von betroffenem Gewebe [22].

Die Epilepsie beim Sturge-Weber-Syndrom ist somit sekundär strukturell bedingt und stellt kein primär neuronales genetisches Epilepsiesyndrom dar. Dennoch ist die genetische Ursache klar definiert, weshalb das Sturge-Weber-Syndrom im Kontext ätiologiespezifischer Epilepsiesyndrome zu verorten ist.

Während bei anderen ätiologiespezifischen Epilepsien eine Keimbahndiagnostik mittels NGS im Vordergrund steht, erfolgt

die Diagnosestellung beim Sturge-Weber-Syndrom primär klinisch-radiologisch. Eine molekulargenetische Bestätigung kann insbesondere bei atypischer Präsentation oder isolierten vaskulären Befunden hilfreich sein, spielt jedoch für die routinemäßige epileptologische Versorgung eine untergeordnete Rolle. Aufgrund des somatischen Mosaizismus besteht kein erhöhtes Wiederholungsrisiko für Geschwister.

Genetik selbstlimitierender Epilepsien im frühen Kindesalter

Einordnung und klinische Relevanz

Selbstlimitierende Epilepsien im Säuglings- und Kleinkindalter stellen eine klinisch und genetisch klar definierte Gruppe früh beginnender Epilepsiesyndrome dar, die sich durch einen altersabhängigen Beginn, eine zeitlich begrenzte Anfallsaktivität und in der Regel eine günstige Prognose hinsichtlich der Entwicklung auszeichnen [23]. Sie nehmen innerhalb der ILAE-Klassifikation der Epilepsiesyndrome mit Beginn im Neugeborenen- und frühen Kindesalter eine eigenständige Stellung ein und grenzen sich sowohl von entwicklungsbedingten und epileptischen Enzephalopathien als auch von strukturell oder metabolisch bedingten Epilepsien ab [1].

Trotz ihres meist benignen Verlaufs sind selbstlimitierende Epilepsien klinisch hoch relevant. Sie stellen eine häufige Ursache epileptischer Anfälle in den ersten Lebensmonaten dar und sind nicht selten mit erheblicher diagnostischer Unsicherheit sowie ausgeprägter elterlicher Sorge verbunden [1]. Die zunehmende Identifikation monogener Ursachen hat wesentlich dazu beigetragen, diese Syndrome besser zu verstehen, prognostisch einzuordnen und therapeutisch gezielt zu behandeln. Eine präzise klinisch-genetische Einordnung ist daher entscheidend, um frühzeitig zwischen selbstlimitierenden Verläufen und Epilepsien mit ungünstiger Prognose zu unterscheiden, unnötige therapeutische Eskalationen zu vermeiden und betroffene Familien adäquat zu beraten.

Wichtige genetische Ursachen – SeLNE und SeLIE

Im Gegensatz zu den DEE führen die zugrunde liegenden genetischen Veränderungen bei selbstlimitierenden Epilepsien im Neugeborenen- und frühen Kindesalter typischerweise nicht zu einer persistierenden Störung der neuronalen Entwicklung, sondern verursachen eine zeitlich begrenzte Vulnerabilität für epileptische Anfälle. Dies ist insbesondere durch das besondere zeitliche Expressionsmuster der assoziierten Gene erklärt [24]. Besonders häufig betroffen sind Gene, die für spannungsabhängige Ionenkanäle kodieren und damit direkt an der Regulation neuronaler Erregbarkeit beteiligt sind. Entscheidend für den klinischen Phänotyp sind dabei nicht nur das betroffene Gen, sondern auch der Variantentyp, da jeder der Ionenkanäle auch mit schweren DEE assoziiert ist.

Pathogene Varianten in Kv7-Kaliumkanalgenen stellen eine der wichtigsten genetischen Ursachen selbstlimitierender Epilepsien im Neugeborenenalter dar [23]. Kaliumkanäle spielen eine zentrale Rolle bei der Repolarisation neuronaler Aktionspotenziale und der Stabilisierung des Ruhemembranpotenzials. Funktionelle Einschränkungen können daher insbesondere in unreifen neuronalen Netzwerken zu epileptischer Aktivität führen.

Am häufigsten sind Varianten im *KCNQ2*-Gen beschrieben [25]. Loss-of-function-Varianten verursachen typischerweise eine selbstlimitierende neonatale Epilepsie mit Beginn in den ersten Lebensstagen [26]. Klinisch zeigen sich fokale oder multifokale Anfälle, häufig mit gutem Ansprechen auf antikonvulsive Therapie und einer spontanen Remission innerhalb der ersten Lebensmonate. Die psychomotorische Entwicklung verläuft in diesen Fällen meist unauffällig.

Auch *KCNQ3* ist ursächlich mit selbstlimitierenden neonatalen Epilepsien assoziiert. Hier scheinen Loss-of-function-Varianten (z. B. Nonsense-Varianten) nicht krankheitsauslösend zu sein, sodass hier Missense-Varianten mit dominant negativem Effekt im Vordergrund stehen [26]. Hierbei kommt es durch den Einbau eines mutierten Proteins in den Proteinkomplex zu einem kompletten Funktionsverlust des Kanals.

Tab. 1 Genetische Ursachen selbstlimitierender Epilepsien					
Syndrom/Phänotyp	Typische Gene	Beginn	Anfallscharakteristik	Verlauf/Prognose	Klinische Besonderheiten
SeLNE	<i>KCNQ2</i> , <i>KCNQ3</i>	Erste Lebens-tage	Fokal/multifokal, oft seriell	Remission innerhalb von Wochen bis Monaten	Klare Genotyp-Phänotyp-Korrelation
SeLIE	<i>PRRT2</i>	3.–12. Lebensmonat	Fokale Anfälle, oft Cluster	Spontane Remission im Kleinkindalter	Häufig familiär, evtl. Bewegungsstörungen, Ansprechen auf SCB
SeLNE	<i>SCN2A</i>	Neonatal	Fokal, teils tonisch	Gute Prognose, oft vollständige Remission	Ansprechen auf SCB
Milde frühinfantile Epilepsie	<i>SCN8A</i>	Neonatal/frühinfantil	Variabel	Günstiger Verlauf in Einzelfällen	Abgrenzung zu schweren Verläufen wichtig
SCB Natriumkanalblocker					

Natriumkanäle sind essenziell für die Initiierung und Weiterleitung von Aktionspotenzialen. Altersabhängige Expressionsmuster erklären, warum Varianten in Natriumkanalgenen sowohl selbstlimitierende Epilepsien als auch schwere DEE verursachen können. Bestimmte Varianten in *SCN2A* mit mildem Gain-of-function-Effekt führen zu neonatal oder frühinfantil beginnenden Epilepsien mit meist gutem Ansprechen auf Natriumkanalblocker und günstiger Prognose [27]. Im Verlauf kommt es häufig zu einer vollständigen Remission der Anfälle. In seltenen Fällen können auch Gain-of-function-Varianten in *SCN8A* mit einem SeLIE-Phänotypen assoziiert sein [8]. Entsprechend der Ersetzung von *SCN2A*-kodierten durch *SCN8A*-kodierte spannungsabhängige Natriumkanäle im reifenden Gehirn ist der Beginn der Anfälle bei Vorliegen von Varianten in *SCN8A* später als bei *SCN2A* (■ Tab. 1).

Genotyp-Phänotyp-Korrelationen bei selbstlimitierenden Epilepsien und Abgrenzung zu DEE

Selbstlimitierende Epilepsien im frühen Kindesalter lassen sich bei mehreren zentralen Epilepsiegenen durch klar definierte Genotyp-Phänotyp-Korrelationen erklären; die klinischen Phänotypen sind in vielen Fällen eng an den jeweiligen Variantentyp gekoppelt. In der Tat ist dieses Konzept bei allen relevanten Kanalopathien repräsentiert.

Bei *KCNQ2* sind selbstlimitierende neonatale Epilepsien typischerweise mit heterozygoten Loss-of-function-Varianten assoziiert. Diese Varianten führen zu einer moderaten Reduktion des Kaliumstroms, die im unreifen neonatalen Gehirn eine epileptische Vulnerabilität erzeugt, sich

jedoch mit fortschreitender neuronaler Reifung funktionell kompensiert [26]. Heterozygote Loss-of-function-Varianten in *KCNQ3* werden jedoch toleriert und SeLNE werden durch Varianten mit einem milden dominant negativen Effekt verursacht, der zu einer Reduktion des M-current führt. Dahingehend führen Varianten in *KCNQ2* oder *KCNQ3* mit einem starken dominant negativen Effekt oder einem „gain of function“ zu DEE [26].

Auch für *SCN2A* besteht eine ausgeprägte Genotyp-Phänotyp-Korrelation. Selbstlimitierende neonatale oder frühinfantile Epilepsien sind hier überwiegend mit „milden“ Gain-of-function-Varianten assoziiert, die zu einer gesteigerten neuronalen Erregbarkeit führen. Demgegenüber ist die schwere und frühbeginnende *SCN2A*-assoziierte DEE durch Varianten verursacht, die einen stärkeren oder anhaltenden funktionellen Gain-of-function-Effekt auf den Kanal haben [27]. Davon klar abzugrenzen sind *SCN2A*-loss-of-function-Varianten, die typischerweise nicht mit selbstlimitierenden Epilepsien, sondern insbesondere mit Entwicklungsstörungen und Verhaltensauffälligkeiten mit oder ohne spätere Epilepsie assoziiert sind.

Im Gegensatz zu diesen Ionenkanalgenen zeigt *PRRT2* keine vergleichbare variantentypabhängige Aufspaltung in selbstlimitierende Epilepsien und DEE. Heterozygote pathogene *PRRT2*-Varianten sind konsistent mit selbstlimitierenden infantilen Epilepsien und verwandten paroxysmalen neurologischen Syndromen assoziiert und gehen in der Regel mit einer günstigen Prognose einher [1]. Ein rezessiver Erbgang mit biallelischen *PRRT2*-Varianten ist beschrieben, stellt jedoch eine extreme Rarität dar und spielt für die kli-

nische Routine nur eine untergeordnete Rolle [28].

Insgesamt sprechen die verfügbaren Daten dafür, selbstlimitierende Epilepsien primär als Ausdruck klar definierter Genotyp-Phänotyp-Korrelationen zu verstehen. Die genaue Kenntnis des betroffenen Gens und insbesondere des zugrunde liegenden Variantentyps ermöglicht in vielen Fällen bereits zum Zeitpunkt der genetischen Diagnose eine belastbare Prognoseabschätzung, unterstützt rationale Therapieentscheidungen und ist essenziell für eine präzise genetische Beratung betroffener Familien.

Genetische Ursache von GEFS+

Das Spektrum der „genetic epilepsy with febrile seizures plus“ (GEFS+) nimmt eine Sonderstellung innerhalb der genetisch bedingten Epilepsien des Kindesalters ein. Es handelt sich um ursprünglich als ein familiäres mit autosomal-dominantem Erbgang und variabler Expressivität beschriebenes Epilepsiesyndrom, welches durch ein breites phänotypisches Spektrum gekennzeichnet ist [29]. Dieses reicht von isolierten febrilen Anfällen über febrile Anfälle mit Persistenz über das übliche Alter hinaus bis hin zu zusätzlichen afebrilen Anfällen, die fokal oder generalisiert auftreten können. So z. B. zählt das Dravet-Syndrom ebenfalls zum GEFS+-Spektrum [29]. Die ILAE listet GEFS+ jedoch unter den selbstlimitierenden Epilepsiesyndromen [1].

Genetisch ist GEFS+ heterogen und wird überwiegend durch pathogene Varianten in Genen spannungsabhängiger Natriumkanäle verursacht. Am häufigsten sind heterozygote Varianten in *SCN1A* und *SCN2B*, daneben in GABA_A-Rezep-

torgenen, beschrieben [30]. Im Gegensatz zur *SCN1A*-assoziierten Dravet-Erkrankung handelt es sich bei GEFS+ in der Regel um Varianten mit milderem Loss-of-function-Effekt, die eine mildere Störung inhibitorischer neuronaler Netzwerke verursachen. Dies erklärt die vergleichsweise günstige Prognose und die häufig gute medikamentöse Kontrollierbarkeit der Anfälle. Charakteristisch für GEFS+ ist die ausgeprägte intrafamiliäre Variabilität. Innerhalb derselben Familie können Träger identischer Varianten sehr unterschiedliche klinische Phänotypen zeigen, von einzelnen febrilen Anfällen bis hin zu komplexeren Epilepsieverläufen.

Für die klinische Praxis ist die genetische Diagnostik bei Verdacht auf GEFS+ insbesondere im Kontext einer positiven Familienanamnese von Bedeutung. Dennoch kann man in < 30 % der Patienten mit GEFS+ eine molekulargenetische Ursache nachweisen [31].

Diagnostische und therapeutische Implikationen für die Praxis

Auch bei klinisch milden und selbstlimitierenden Epilepsien im Säuglings- und Kleinkindalter kann eine genetische Diagnostik von erheblichem klinischem Nutzen sein. Während in der Vergangenheit genetische Untersuchungen häufig schweren oder therapieresistenten Verläufen vorbehalten waren, liefert dennoch die Identifikation der zugrunde liegenden genetischen Ursache auch bei günstiger Prognose wichtige Informationen für Verlaufseinschätzung, Therapieentscheidungen und Familienberatung. Insbesondere bei frühem Anfallsbeginn, positiver Familienanamnese oder typischer elektroklinischer Konstellation kann eine frühzeitige genetische Abklärung sinnvoll sein.

Die genetische Diagnose erlaubt in vielen Fällen eine belastbare Prognoseabschätzung bereits zum Zeitpunkt der Erstvorstellung. Bei genetisch gesicherten selbstlimitierenden Epilepsien kann frühzeitig kommuniziert werden, dass mit einer spontanen Remission der Anfälle zu rechnen ist und keine relevante Entwicklungsbeeinträchtigung zu erwarten ist. Dies trägt wesentlich zur Reduktion elterlicher Unsicherheit bei. Gleichzeitig hilft die genetische Einordnung, Patien-

tinnen und Patienten zu identifizieren, bei denen trotz initial mildem Verlauf eine engmaschigere Verlaufsbeobachtung erforderlich ist, etwa bei Varianten mit potenziell breiterem phänotypischem Spektrum.

Therapeutisch kann der genetische Befund sowohl die Auswahl als auch die Dauer der anfallssuppressiven Medikation beeinflussen. Bei selbstlimitierenden Epilepsien mit bekannter guter Prognose sollte eine Eskalation der Therapie vermieden werden. Die Kenntnis des betroffenen Gens kann zudem die rationale Auswahl anfallssuppressiver Medikamente unterstützen, etwa den gezielten Einsatz von Natriumkanalblockern bei *SCN2A*- oder *PRRT2*-assoziierten selbstlimitierenden Epilepsien [23]. In vielen Fällen kann die genetische Diagnose auch eine frühzeitige Deeskalation oder das geplante Absetzen der Medikation im Verlauf erleichtern.

Darüber hinaus hat die genetische Diagnostik eine wichtige Bedeutung für die genetische Beratung betroffener Familien. Die Identifikation einer monogenen Ursache ermöglicht Aussagen zur Wiederholungswahrscheinlichkeit, zur Variabilität des klinischen Phänotyps innerhalb von Familien und zur Prognose bei Geschwistern. Insbesondere bei autosomal-dominanten, aber inkomplett penetranten Epilepsien kann dies helfen, genetische Befunde bei klinisch unauffälligen Eltern korrekt einzuordnen und unnötige Sorgen zu vermeiden. In ausgewählten Fällen kann auch eine prädiktive Testung von Geschwistern sinnvoll sein, etwa zur frühzeitigen Einordnung unspezifischer Ereignisse im Säuglingsalter.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Ilona Krey
Institute of Human Genetics, University of Leipzig Medical Center
Philip-Rosenthal-Straße 55, 04103 Leipzig, Deutschland
Ilona.krey-grauert@uk-halle.de

Funding. The authors declare that no funding was obtained for this work.

Author Contribution. Both authors contributed equally in the manuscript file.

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. I. Krey und M. Wagner geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

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. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E et al (2022) ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 63:1349–1397. <https://doi.org/10.1111/epi.17239>
2. Scheffer IE, Zuberi S, Mefford HC et al (2024) Developmental and epileptic encephalopathies. *Nat Rev Dis Primers* 10:61. <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00546-6>
3. Vinayan KP, Panday A, Rafeek N et al (2025) Developmental and Epileptic Encephalopathies: Progress in Understanding and Clinical Implications. *International Journal of Epilepsy* 11:61–70. <https://doi.org/10.1055/s-0045-1809434>
4. Zuberi SM, Brunklaus A, Birch R et al (2011) Genotype-phenotype associations in *SCN1A*-related epilepsies. *Neurology* 76:594–600. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820c309b>
5. Myers KA, Scheffer IE (2022) Precision Medicine Approaches for Infantile-Onset Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 62:641–662. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-052120-084449>
6. Brunklaus A, Brünger T, Feng T et al (2022) The gain of function *SCN1A* disorder spectrum: novel epilepsy phenotypes and therapeutic implications. *Brain* 145:3816–3831. <https://doi.org/10.1093/brain/awac210>
7. Sanders SJ, Campbell AJ, Cottrell JR et al (2018) Progress in Understanding and Treating *SCN2A*-Mediated Disorders. *Trends Neurosci* 41:442–456. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.03.011>
8. Johannesen KM, Liu Y, Koko M et al (2022) Genotype-phenotype correlations in *SCN8A*-related disorders reveal prognostic and therapeutic impli-

Genetics of early onset epilepsy and epilepsy syndromes

This article addresses monogenic causes of epilepsy syndromes that typically begin before the second birthday. It is based on the 2022 publication of the International League Against Epilepsy (ILAE) describing the classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants. The article focuses on developmental and epileptic encephalopathies (DEE), self-limited epilepsies of early childhood, as well as a selection of specific epilepsy syndromes. Recommendations for genetic diagnostics in early onset epilepsy and epilepsy syndromes can be found in the recently published "Update on the recommendations of the Expert Panel on Epilepsy and Genetics of the German Society for Epileptology" (ZEPI-D-25-00043).

Keywords

Human genetics · DEE · Genetic diagnostics · Channelopathy · Precision medicine

- cations. *Brain* 145:2991–3009. <https://doi.org/10.1093/brain/awab321>
9. Magielski JH, Cohen S, Kaufman MC et al (2025) Deciphering the Natural History of SCN8A-Related Disorders. *Neurology* 104:e213533. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000213533>
 10. Gertler T, Bearden D, Bhattacharjee A et al (1993) KCNT1-Related Epilepsy. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM et al (eds) *GeneReviews*[®]. University of Washington, Seattle, Seattle (WA)
 11. Epi4K Consortium (2016) De Novo Mutations in SLC1A2 and CACNA1A Are Important Causes of Epileptic Encephalopathies. *Am J Hum Genet* 99:287–298. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.06.003>
 12. Mercimek-Andrews S (1993) STXBP1 Encephalopathy with Epilepsy. In: Adam MP, Bick B, Mirzaa GM et al (eds) *GeneReviews*[®]. University of Washington, Seattle, Seattle (WA)
 13. Benke TA, Park K, Krey I et al (2021) Clinical and therapeutic significance of genetic variation in the GRIN gene family encoding NMDARs. *Neuropharmacology* 199:108805. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108805>
 14. Tumiene B, Ferreira CR, van Karnebeek CDM (2022) Overview of Metabolic Epilepsies. *Genes (Basel)* 13:508. <https://doi.org/10.3390/genes13030508>
 15. Dagli AI, Mathews J, Williams CA (1993) Angelman Syndrome. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM et al (eds) *GeneReviews*[®]. University of Washington, Seattle, Seattle (WA)
 16. Fiumara A, Pittalà A, Cocuzza M et al (2010) Epilepsy in patients with Angelman syndrome. *Ital J Pediatr* 36:31. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-36-31>
 17. Tan WH, Bacino CA, Skinner SA et al (2011) Angelman syndrome: Mutations influence features in early childhood. *Am J Med Genet A* 155A:81–90. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33775>
 18. S1-Leitlinie Molekulare und zytogenetische Diagnostik bei Prader-Willi-Syndrom und Angelman-Syndrom n. d.
 19. Depienne C, Bouteiller D, Keren B et al (2009) Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in PCDH19 resembles Dravet syndrome but mainly affects females. *PLoS Genet* 5:e1000381. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000381>
 20. Depienne C, LeGuern E (2012) PCDH19-related infantile epileptic encephalopathy: an unusual X-linked inheritance disorder. *Hum Mutat* 33:627–634. <https://doi.org/10.1002/humu.22029>
 21. Sánchez-Espino LF, Ivars M, Antoñanzas J et al (2023) Sturge-Weber Syndrome: A Review of Pathophysiology, Genetics, Clinical Features, and Current Management Approaches. *Appl Clin Genet* 16:63–81. <https://doi.org/10.2147/TACG.S363685>
 22. Hildebrand MS, Harvey AS, Malone S et al (2018) Somatic GNAQ mutation in the forme fruste of Sturge-Weber syndrome. *Neurol Genet* 4:e236. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000236>
 23. Millevert C, Weckhuysen S, ILAE Genetics Commission (2023) ILAE Genetic Literacy Series: Self-limited familial epilepsy syndromes with onset in neonatal age and infancy. *Epileptic Disord* 25:445–453. <https://doi.org/10.1002/epd2.20026>
 24. Oliva M, Berkovic SF, Petrou S (2012) Sodium channels and the neurobiology of epilepsy. *Epilepsia* 53:1849–1859. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03631.x>
 25. Miceli F, Soldovieri MV, Weckhuysen S et al (1993) KCNQ2-Related Disorders. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM et al (eds) *GeneReviews*[®]. University of Washington, Seattle, Seattle (WA)
 26. Oberlack A, Wagner M (2026) Genetic Variants and Disease Mechanisms: Lessons from Monogenic Childhood Epilepsies. *Neuropediatrics* 57:5–16. <https://doi.org/10.1055/a-2731-5130>
 27. Berg AT, Thompson CH, Myers LS et al (2024) Expanded clinical phenotype spectrum correlates with variant function in SCN2A-related disorders. *Brain* 147:2761–2774. <https://doi.org/10.1093/brain/awae125>
 28. Delcourt M, Riant F, Mancini J et al (2015) Severe phenotypic spectrum of biallelic mutations in PRRT2 gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86:782–785. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309025>
 29. Myers KA, Scheffer IE, Berkovic SF et al (2018) Genetic literacy series: genetic epilepsy with febrile seizures plus. *Epileptic Disord* 20:232–238. <https://doi.org/10.1684/epd.2018.0985>
 30. Baulac S, Huberfeld G, Gourfinkel-An I et al (2001) First genetic evidence of GABA(A) receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the gamma2-subunit gene. *Nat Genet* 28:46–48. <https://doi.org/10.1038/ng0501-46>
 31. Krey I, Platzer K, Esterhuizen A et al (2022) Current practice in diagnostic genetic testing of the epilepsies. *Epileptic Disord* 24:765–786. <https://doi.org/10.1684/epd.2022.1448>

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.