Humangenetisches Kurzgutachten für die Krankenversicherung

Trio-Exomsequenzierung bei Entwicklungsstörung und Epilepsie

Medizinische Notwendigkeit einer Trio-Exomsequenzierung bei einem Kind mit globaler Entwicklungsstörung, Epilepsie, Mikrozephalie und unauffälliger Chromosomen-Mikroarray-Analyse

Fiktiver Musterfall – Fall, Personen, Abläufe und Beauftragung sind simuliert, kein reales Gutachten. Zitierte Quellen sind real.

Auftraggeber	Private Krankenversicherung [fiktiv], Abteilung Leistung	Zeichen	KV-2026-04417 [fiktiv]
Versicherte Person	M. R. [fiktiv], geb. 2022	Datum	8. November 2026

Ergebnis in Kürze

Bei dem hier beschriebenen breiten Krankheitsbild ist die Exomsequenzierung nach aktuellem Erkenntnisstand die fachlich besser begründete nächste Untersuchung. Ein Epilepsie-Panel ist nicht grundsätzlich ungeeignet, würde aber nur einen Teil der in Betracht kommenden Ursachen abdecken. Der Trio-Ansatz ist die bevorzugte Strategie, weil er neu entstandene Varianten direkt erkennt und die Einordnung des Erbgangs erleichtert. Zwingende Voraussetzung jeder Exomdiagnostik ist er nicht.

1. Auftrag und Fragestellung

Die Versicherung bittet um eine Stellungnahme zum Kostenvoranschlag eines humangenetischen Instituts [fiktiv] für eine Trio-Exomsequenzierung (Kind und beide Eltern). Gefragt wird, ob die Untersuchung medizinisch notwendig ist, ob ein Epilepsie-Genpanel ausreicht und ob die Mituntersuchung der Eltern erforderlich ist. Die Stellungnahme beruht auf der fiktiven Aktenlage. Die tarifliche und rechtliche Einordnung bleibt der Versicherung vorbehalten.

2. Aktenlage

Für diesen fiktiven Musterfall gilt: Der vierjährige Junge zeigt eine globale Entwicklungsverzögerung. Freies Gehen gelang mit 26 Monaten, aktiv spricht er etwa zehn Wörter. Seit dem Alter von 22 Monaten bestehen fokale und bilateral tonisch-klonische Anfälle, die unter zwei nacheinander eingesetzten Antiepileptika nur teilweise kontrolliert sind. Präparate, Dosierungen und Verträglichkeit sind in den Akten nicht dokumentiert. Der Kopfumfang liegt unterhalb der 3. Perzentile. Die kranielle MRT ist bis auf eine leichte Myelinisierungsverzögerung unauffällig, Stoffwechseldiagnostik und Chromosomen-Mikroarray-Analyse sind ohne Befund. Die Eltern sind gesund und nicht verwandt, es gibt keine weiteren Betroffenen in der Familie. Der behandelnde Neuropädiater begründet die Anforderung mit der möglichen therapeutischen Relevanz einer Diagnose.

3. Beurteilung

Indikation. Die Kombination aus globaler Entwicklungsstörung, früh beginnender Epilepsie und Mikrozephalie spricht für eine genetische Ursache. Die bereits durchgeführte Stufendiagnostik hat strukturelle, metabolische und größere chromosomale Ursachen weitgehend ausgeschlossen. Ob eine Pharmakoresistenz im engeren Sinn vorliegt, lässt sich mangels Angaben zu Präparaten und Dosierung nicht beurteilen. Für die Fragestellung ist das nicht entscheidend. Eine gesicherte Diagnose kann die Therapiewahl beeinflussen, weitere Diagnostik beenden und das Wiederholungsrisiko klären.

Stellenwert der Exomsequenzierung. Eine Metaanalyse mit multidisziplinärer Konsensempfehlung ergab für neurologische Entwicklungsstörungen eine diagnostische Ausbeute der Exomsequenzierung von 36 Prozent, bei zusätzlichen Begleitbefunden von 53 Prozent, gegenüber 15 bis 20 Prozent für die Mikroarray-Analyse in früheren Studien. Die Autoren empfehlen die Exomsequenzierung als Erstlinientest [1]. Die Leitlinie des American College of Medical Genetics and Genomics empfiehlt Exom- oder Genomsequenzierung bei Entwicklungsstörung oder intellektueller Beeinträchtigung als Erst- oder Zweitlinientest [2].

Panel oder Exom. Ein Epilepsie-Panel untersucht nur die vorab ausgewählten Gene. Bei einem überwiegend epileptologischen Bild kann ein umfassendes Panel eine vertretbare Wahl sein. In einer Metaanalyse lag die Ausbeute bei Epilepsie mit intellektueller Beeinträchtigung bei 28 Prozent und bei frühem Anfallsbeginn bei 37 Prozent. Die Exomsequenzierung schnitt numerisch besser ab als Panels, der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant [3]. Im vorliegenden Fall spricht der breitere Phänotyp für das Exom: Bei Mikrozephalie und globaler Entwicklungsstörung kommen Ursachen in Betracht, die je nach Panelzusammensetzung nicht erfasst sind. Ein unauffälliges Panel würde dann wahrscheinlich eine weitere Untersuchung nach sich ziehen. Die konkrete Abdeckung des angebotenen Panels ist in den Akten nicht beschrieben.

Trio-Ansatz. In einer großen Exomstudie an Familien mit schweren, ungeklärten Entwicklungsstörungen trugen schätzungsweise 42 Prozent der Betroffenen eine krankheitsverursachende neu entstandene Variante [4]. Der gleichzeitige Vergleich mit den elterlichen Daten erkennt solche Varianten direkt, ordnet den Erbgang ein und stützt die Bewertung nach dem ACMG/AMP-Standard, in dem eine bestätigte De-novo-Entstehung ein eigenes Kriterium ist. Alternativ kann das Kind allein untersucht und auffällige Varianten anschließend gezielt bei den Eltern geprüft werden. Das ist möglich, aber meist langsamer und bei mehreren Kandidatenvarianten aufwendiger. Der Trio-Ansatz ist daher die bevorzugte, aber nicht die einzig mögliche Strategie.

4. Beantwortung der Fragen

Frage 1: Ist die Trio-Exomsequenzierung medizinisch notwendig?

> **Antwort:** Nach den vorliegenden Befunden und dem aktuellen Stand der Wissenschaft ist eine Exomsequenzierung die fachlich gebotene nächste diagnostische Stufe. Der Trio-Ansatz ist dafür die bevorzugte Strategie.

Frage 2: Genügt ein Epilepsie-Genpanel?

> **Antwort:** Bei dem hier beschriebenen breiten Phänotyp ist ein Panel weniger geeignet, weil es nur einen Teil der Ursachen abdeckt. Grundsätzlich ungeeignet ist es nicht. Die Bewertung hängt vom Umfang des konkreten Panels ab.

Frage 3: Ist die Untersuchung der Eltern erforderlich?

> **Antwort:** Sie ist fachlich sinnvoll und für die Erkennung neu entstandener Varianten besonders hilfreich. Eine nachträgliche gezielte Untersuchung der Eltern wäre eine mögliche, meist weniger effiziente Alternative.

8. November 2026

Prof. Dr. med. Christian T. Thiel-Hirschmann, MBA
Facharzt für Humangenetik, apl. Professor an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Literatur

1. Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA, et al. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. Genet Med. 2019, 21(11): 2413-2421. doi:10.1038/s41436-019-0554-6
2. Manickam K, McClain MR, Demmer LA, et al. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2021, 23(11): 2029-2037. doi:10.1038/s41436-021-01242-6
3. Stefanski A, Calle-López Y, Leu C, et al. Clinical sequencing yield in epilepsy, autism spectrum disorder, and intellectual disability: A systematic review and meta-analysis. Epilepsia. 2021, 62(1): 143-151. doi:10.1111/epi.16755
4. Deciphering Developmental Disorders Study. Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders. Nature. 2017, 542(7642): 433-438. doi:10.1038/nature21062