

Clin Epileptol

<https://doi.org/10.1007/s10309-023-00580-6>

Eingegangen: 17. November 2022

Angenommen: 3. März 2023

© Der/die Autor(en) 2023



Genetische Diagnostik der Epilepsien: Empfehlung der Kommission Epilepsie und Genetik der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)

Christian Boßelmann¹ · Ingo Borggräfe² · Walid Fazeli³ · Karl-Martin Klein^{4,5} · Gerhard J. Kluger^{6,7} · Karen Müller-Schlüter⁸ · Bernd A. Neubauer⁹ · Sarah von Spiczak¹⁰ · Celina Steinbeis von Stülpnagel² · Yvonne Weber¹¹ · Johannes R. Lemke¹² · Stefan Wolking¹¹ · Ilona Krey¹²

¹ Abteilung für Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie und Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland; ² Abteilung für Pädiatrische Neurologie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland; ³ Abteilung für Neuropädiatrie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland; ⁴ Departments of Clinical Neurosciences, Medical Genetics and Community Health Sciences, Hotchkiss Brain Institute & Alberta Children's Hospital Research Institute, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary, Kanada; ⁵ Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main, Abteilung für Neurologie, Zenter für Neurologie und Neurochirurgie, Center for Personalized Translational Epilepsy Research (CePTER), Goethe-Universität Frankfurt am Main, Frankfurt am Main, Deutschland; ⁶ Klinik für Neuropädiatrie und neurologische Rehabilitation, Epilepsiezentrum für Kinder und Jugendliche, Schön Klinik Vogtareuth, Vogtareuth, Deutschland; ⁷ Forschungsinstitut für Rehabilitation, Transition und Palliation, PMU Salzburg, Salzburg, Österreich; ⁸ Epilepsiezentrum, Neuropädiatrie und Sozialpädiatrisches Zentrum, Universitätsklinikum Ruppin-Brandenburg, Medizinische Hochschule Brandenburg, Neuruppin, Deutschland; ⁹ Abteilung für Kinderneurologie und Sozialpädiatrie, Justus-Liebig-Universität Gießen, Gießen, Deutschland; ¹⁰ DRK-Norddeutsches Epilepsiezentrum für Kinder und Jugendliche, Raisdorf, Kiel, Deutschland; ¹¹ Sektion Epileptologie, Klinik für Neurologie, RWTH Universitätsklinikum Aachen, Aachen, Deutschland; ¹² Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

Zusammenfassung

Die genetische Diagnostik bei an Epilepsie erkrankten Personen ist inzwischen weit verbreitet und unstrittig sinnvoll geworden. Die Kenntnis einer genetischen Ätiologie kann die Identifikation der Diagnose, genetische Beratung, Therapie und Prognoseeinschätzung der Grunderkrankung maßgeblich unterstützen. Methoden der Hochdurchsatz-Sequenzierung erlauben inzwischen eine rasche, umfassende und kosteneffektive Diagnostik. Diese aktuellen Empfehlungen der Kommission „Epilepsie und Genetik“ der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) bauen auf den Empfehlungen der International League Against Epilepsy (ILAE) Commission on Genetics auf. Wir bieten einen praxisnahen Überblick über die Indikationsstellung, praktische Umsetzung, Befundbewertung, und Möglichkeiten der Präzisionsmedizin.

Schlüsselwörter

Genetik · Epilepsie · Exomsequenzierung · Paneldiagnostik · Genetische Diagnostik

Vorsitz der Kommission: PD Dr. med. Stefan Wolking, Dr. med. Ilona Krey

Stefan Wolking und Ilona Krey haben gleichwertig zu dieser Arbeit beigetragen.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

1. Einleitung

Das Wissen über die genetischen Hintergründe von Epilepsien hat im vergangenen Jahrzehnt einen enormen Zuwachs erfahren. Hochdurchsatz-Sequenziermethoden (*next-generation sequencing*, NGS) erlauben die Identifikation einer stetig wachsenden Zahl von Epilepsiegenen in der Wissenschaft sowie eine umfassende, zeitlich und ökonomisch tragbare genetische Diagnostik in der klinischen Anwendung. Eine stetig wachsende Zahl von neu beschriebenen Epilepsiegenen belegt die Wirksamkeit dieser Verfahren. Fortschritte im Bereich der Bioinformatik und der statistischen Genomik haben die Bewertung genetischer Varianten erleichtert und zur Decodierung komplexer genetischer Epilepsiesyndrome beigetragen. Diese Erkenntnisse haben auch dem Streben nach einer zunehmenden Personalisierung der Behandlung Vorschub geleistet. Dies impliziert die Abwendung vom Prinzip „*one size fits all*“, hin zu einer individualisierten Therapie, welche nicht nur das betroffene Gen berücksichtigt, sondern auch die genaue genetische Variante mit deren funktionellen Konsequenzen.

Für viele der Behandler:innen von an Epilepsie erkrankten Personen ist das Feld der Epilepsiegenetik im klinischen Alltag kaum noch zu überblicken. Auch wenn die genetische Diagnostik einen zunehmenden Stellenwert einnimmt, bleiben bei der Indikationsstellung, Befundbewertung und praktischen Umsetzung oftmals Fragen offen.

Um die zunehmenden Kenntnisse im Bereich der Epilepsiegenetik in sinnvoller Weise in den klinischen Alltag zu integrieren, wurde im Rahmen der DGfE Jahrestagung 2016 in Jena die Kommission „Epilepsie und Genetik“ gegründet. Sie geht auf die informelle „Arbeitsgemeinschaft Genetik“ zurück, welche seit 2013 regelmäßige Treffen im Rahmen der Jahrestagungen organisiert hatte. Die Kommission gibt regelmäßig überarbeitete Empfehlungen heraus und organisiert zudem Symposien zu klinisch relevanten Aspekten der Genetik auf den Jahrestagungen der DGfE. Diese aktuell vorliegenden Empfehlungen stellen eine Weiterentwicklung der letzten Version von Dezember 2021 dar und tragen den aktuellen Empfehlungen

der International League Against Epilepsy (ILAE) Commission on Genetics Rechnung [1]. Aufgrund der schnellen und umfangreichen Änderungen in dem Feld der Epilepsiegenetik kann diese Übersicht keineswegs vollständig sein. Die Mitglieder der Kommission stehen gerne für die Diskussion von Einzelfällen und eine Beratung zum diagnostischen Vorgehen sowie zur Bewertung eingegangener Befunde zur Verfügung.

Die Indikation genetischer Diagnostik bei bestimmten Formen von Epilepsien ist mittlerweile unstrittig. Vor allem bei den sogenannten entwicklungsbedingten und epileptischen Enzephalopathien (DEE, *developmental and epileptic encephalopathies*) ist die genetische Diagnostik kosteneffektiv, zeitsparend und kann andere aufwendige und belastende diagnostische Maßnahmen unnötig machen [2, 3]. Der Nachweis einer genetischen Diagnose bei Kindern mit Erkrankungsbeginn vor Vollendung des 3. Lebensjahres impliziert bei ca. 80 % spezifische therapeutische Maßnahmen [4]. Bei Erwachsenen ergeben sich etwa bei einem Drittel der erkrankten Personen relevante therapeutische Konsequenzen [5]. Präzisionstherapien im Sinne von *drug repurposing*, d. h. zu einem anderen Zweck verwendeten Medikamenten stehen zunehmend zur Verfügung [6]. Auch gentherapeutische Ansätze befinden sich z. Zt. in Entwicklung und werden in Zukunft gezielte Behandlungsansätze für bestimmte Syndrome ermöglichen [7, 8]. Darüber hinaus ermöglicht die Kenntniss der genetischen Diagnose gegebenenfalls eine gezielte pränatale Diagnostik und in besonderen Situationen das Screening im Rahmen der In-vitro Fertilisation [3, 9]. Die Beratung der Betroffenen und derer Familien wird zudem erleichtert und kann sich an publiziertem Erfahrungswissen über den Erkrankungsverlauf orientieren, muss jedoch gleichzeitig immer auf den individuell unterschiedlichen und nicht vorhersagbaren Verlauf im Rahmen der großen phänotypischen Varianz hinweisen. Dies ermöglicht letztendlich eine bessere Planung von notwendigen sozialen, therapeutischen und pädagogischen Ressourcen zur bestmöglichen Versorgung für Betroffene [10]. Nicht zuletzt darf die psychologische Bedeutung einer genetischen Diagnose nicht unterschätzt wer-

den. Oftmals spielen in betroffenen Familien Schuldgefühle für die Erkrankung des Kindes eine Rolle. Ein besseres Krankheitsverständnis kann Familien helfen hier einen angemesseneren Umgang zu finden und ermöglicht zudem einen gezielten Anschluss an Unterstützungs- und Selbsthilfenetzwerke [11, 12].

2. Epilepsiegenetik und genetische Diagnostikmethoden

Um die Diagnostikmethoden und ihren potenziellen Nutzen zu verstehen, ist es hilfreich, vorab einen Überblick über die möglichen Vererbungsmodi zu haben (■ Tab. 1). Viele Epilepsien haben genetische Ursachen, die nicht den Mendelschen Regeln folgen, und einige Epilepsien können genetisch bedingt sein, obwohl sie nicht vererbt werden (siehe Helbig et al. [13]).

Monogenetische Epilepsien. „Monogene“ Epilepsien werden durch eine Veränderung in einem einzelnen Gen verursacht, folgen grundlegenden Vererbungsmustern (autosomal dominant (AD), autosomal rezessiv (AR), X-chromosomal, mitochondrial; siehe ■ Tab. 2) und sind Hauptziel der genetischen Diagnostik. Zusätzliche genetische „Modifikatoren“ könnten jedoch eine Erklärung für einige der phänotypischen Variationen darstellen [14]. Monogene Epilepsien sind selten, machen aber zusammen einen signifikanten Anteil der genetischen Epilepsien aus. Die meisten familiären selbstlimitierenden Epilepsiesyndrome haben eine monogene Ursache, während isolierte (nicht familiäre) Fälle mit generalisierter (GE) oder fokaler Epilepsie (FE) ohne Entwicklungsverzögerung nur selten monogen bedingt sind. Zu den monogenen Epilepsien gehören auch Epilepsien, die auf einer *de novo* (neu entstandenen) Veränderung basieren. Dies trifft auf die überwiegende Mehrheit der DEEs zu. In 5 bis 10 % der Fälle kann jedoch ein sogenanntes Keimzellmosaik bei einem Elternteil vorliegen, welches ein höheres Wiederholungsrisiko darstellt [15, 16] – ein wichtiger Punkt für die genetische Beratung. Pathogene (krankheitsversursachende) genetische Varianten umfassen u. a. Einzelnukleotidvarianten (*single nucleotide variant*, SNV)

Tab. 1 Genetische Diagnostikmethoden und Anwendungen sowie deren Vor- und Nachteile im Vergleich						
Methoden	Möglichkeiten des Nachweises		Diagnostische Ausbeute	Vorteile	Nachteile	Anwendung
Next-Generation-Sequencing (NGS)-Methoden	Exom-Sequenzierung „Exome sequencing“ (ES)	Kodierende und angrenzende intronische Bereiche	Bis 45 % [21]	Umfassender als Panel-Diagnostik Nachweis von SNV und CNV Hohe Kosteneffizienz Exom-basierte Panelauswertung möglich („ <i>morbid gene panels</i> “, „ <i>clinical exome</i> “ u.a.)	Intra- und intergenische nicht kodierende Bereiche nicht abgedeckt Geringere Nachweisrate von Mosaiken	Höchster diagnostischer Ertrag, v.a. als Trio-Exom-Analyse (Indexperson mit beiden Eltern)
	Genom-Sequenzierung „Genome sequencing“ (GS)	Sequenzierung der gesamten DNA	Bis 48 % [22]	Zusätzlich Erfassen von intronischen, intra- und intergenischen nicht-kodierenden Bereichen. Nachweis von SNV und CNV Bessere Detektion von Repeat- und Strukturvarianten	Höherer Kostenaufwand Größere Herausforderungen bei der Interpretation von nicht-kodierenden Varianten (Höhere Anzahl an VUS) und bei der Datenspeicherung	Beginnende Anwendung in Deutschland in der Routine-Diagnostik
	Panel-Diagnostik	Sequenzierung der kodierenden DNA-Abschnitte einschließlich angrenzender Splice-Regionen (ausgewählte Genliste)	Bis zu 25 % [21] (Abhängig vom Panel-Design)	Hohe Abdeckung der ausgewählten Gene erlaubt das Erkennen von niedriggradigen Mosaiken	Ausgewählte Genlisten können im individuellen Fall sehr unvollständig sein (aufgrund der rasanten Entdeckung neuer Gene) Kaum Kostenvorteil Kaum Nachweis von CNV Geringe Wahrscheinlichkeit für Zusatzbefunde	Da Panel-Design meist schon nach Implementierung „veraltet“ ES/GS bevorzugt
Array-Diagnostik (CMA)	Genomweite Untersuchung auf CNV, z. B. Deletionen, Duplikationen	Genomweite Untersuchung auf CNV, z. B. Deletionen	5–15 % [23, 24]	Deutlich höhere Auflösung als bei CA Sub-mikroskopische CNV (< 10 Mb)	SNV und balancierte chromosomale Strukturvarianten werden nicht erfasst	CNV werden durch ES/GS gleich gut oder besser erfasst
Einzelgen-Sequenzierung (Sanger-Sequenzierung)	Nachweis von SNV und sehr kleinen CNV in meist sehr kleinen Bereichen (einzelnen Exons eines Gens)	Nachweis von SNV und sehr kleinen CNV in meist sehr kleinen Bereichen (einzelnen Exons eines Gens)	Sehr gering, Untersuchung auf bereits bekannte familiäre Variante	Segregationsanalyse	Niedrige diagnostische Ausbeute. Ungünstiges Kosten-Nutzen-Verhältnis. Vulnerabel für „allelic drop-out“	Quasi obsolet in Prämädagnostik
Konventionelle Karyotypisierung (CA)	Mikroskopische Untersuchung auf numerische oder strukturelle Veränderungen des Chromosomensatzes z. B.: Translokationen, Inversionen, Ring-Chromosomen, Aneuploidie	Mikroskopische Untersuchung auf numerische oder strukturelle Veränderungen des Chromosomensatzes z. B.: Translokationen, Inversionen, Ring-Chromosomen, Aneuploidie	Sehr gering, Indiziert bei spezifischen Fragestellungen, z. B. Ringchromosom 20	Nachweis struktureller Chromosomenveränderungen, die mittels Sequenzierverfahren nicht erfasst werden	Submikroskopische CNV (< 10Mb) werden nicht detektiert	Quasi obsolet in Prämädagnostik
Abkürzungen: CA Karyotypisierung (<i>chromosome analysis</i>), CNV Kopienzahlvarianten (<i>copy number variants</i>), CMA Array-Analyse (<i>chromosomal microarray analysis</i>), ES Exomsequenzierung, GS Genomsequenzierung, NGS Hochdurchsatz-Sequenzierung (<i>next generation sequencing</i>), SNV Sequenzvarianten (<i>single nucleotide variant</i>), VUS Variante unklarer Signifikanz						

Tab. 2 Erbgänge und Wiederholungsrisiken sowie weitere Informationen zu den jeweiligen Erbgängen adaptiert von Krey et al. [1]					
Erbgang	Betroffene Allele	Ursprung	Risiko für Nachkommen die Variante zu tragen	Risiko für Geschwister die Variante zu tragen	Zusätzliche Informationen
Autosomal dominant	Ein betroffenes Allel (Heterozygotie)	Vererbt von einem Elternteil	50 %	50 %	Penetranz (Nachweis der genetischen Veränderung muss nicht zwangsläufig mit klinischen Symptomen einhergehen) Expressivität (Klinische Symptome können trotz identifizierter genetischer Veränderung bei Betroffenen einen unterschiedlichen Schweregrad aufweisen)
		<i>de novo</i>		< 1 % (Keimzellmosaik liegt in < 10 % der Fälle vor [16])	
Autosomal rezessive	Beide Allele sind betroffen Homozygotie (gleiche Variante auf beiden Allelen) oder Compound-Heterozygotie (auf jedem Allel eine andere Variante)	Eine Veränderung von jeweils einem Elternteil	Abhängig vom Trägerinnenstatus des Partners	25 %	Heterozygote Träger:innen sind nicht betroffen
X-chromosomal	Männlich: Hemizygotie (nur ein Allel vorhanden, dieses ist betroffen)	Maternal	Alle Töchter sind Trägerinnen, Söhne nicht	50 % der Schwestern sind Trägerinnen 50 % der Brüder sind symptomatische Träger	Heterozygote Trägerinnen sind meist nicht betroffen
		<i>De novo</i>		< 1 % für Brüder (Keimzellmosaik liegt in < 10 % der Fälle vor [16])	
	Weiblich: Heterozygot	Vererbt von einem Elternteil	50 % der Töchter sind Trägerinnen, 50 % der Söhne symptomatische Träger	50 % der Schwestern sind Trägerinnen 50 % der Brüder sind symptomatische Träger	Hemizygotie (männliche) Personen können je nach Entität sehr schwer betroffen sein oder die genetische Veränderung ist ggf. nicht vereinbar mit dem Leben
		<i>De novo</i>	50 %	< 1 % (Keimzellmosaik liegt in < 10 % der Fälle vor [16])	
	Weiblich: Homozygot/Compound-Heterozygot	Eine Veränderung von jeweils einem Elternteil	Alle Töchter sind Trägerinnen, alle Söhne sind symptomatische Träger	Mutter heterozygot: 50 % symptomatische Träger:innen/50 % Trägerinnen Mutter homozygot: 100 % der Nachkommen sind symptomatische Träger:innen	Sehr selten

und Kopienzahlvarianten (*copy number variant* CNV, z.B. Deletionen und Duplikationen) oder Repeat-Expansionen.

Genetisch komplexe Epilepsien. Die Genetik spielt auch bei vielen häufigeren Epilepsien eine wichtige Rolle, einschließlich der idiopathisch generalisierten Epilepsie (IGE) und der nicht erworbenen fokalen Epilepsie (*non-acquired focal epilepsy*, NAFE). Obwohl einige große IGE-Stammbäume beschrieben wurden, beträgt das Risiko, an Epilepsie zu erkranken, für Familienmitglieder ersten Grades nur 3–8% [17]. Dies ist erheblich niedriger, als man bei autosomal-dominant vererbten Varianten erwarten würde. Es wird angenommen, dass die Mehrheit dieser häufigen Epilepsien eine multifaktorielle Ätiologie aus verschiedenen genetischen (oligogenen oder polygenen) sowie epigenetischen (z.B. Veränderungen in der Genaktivität und -expression) und Umweltfaktoren hat. Bisher wurden mehrere genetische Risikofaktoren oder Suszeptibilitätsallele für häufige Epilepsien identifiziert [18, 19], aber die Umsetzung dieser Erkenntnisse in die klinische Versorgung steckt noch „in den Kinderschuhen“. Dennoch ist mittelfristig mit einer klinischen Nutzung von polygenen Risikoscores (*polygenic risk score*, PRS) zu rechnen [20], welche den additiven Effekt vieler genetischer Varianten darstellt, die mit einer Epilepsie verbunden sein können. Ein PRS könnte beispielsweise bei diagnostischen Fragestellungen und der Risikostratifizierung hilfreich sein.

Neben den in **Tab. 2** aufgezählten Erbgängen sind die Besonderheiten der extrachromosomalen mitochondrialen Vererbung sowie das Vorliegen eines Mosaiks zu erwähnen. Das Genom in den Mitochondrien wird nur maternal an Nachkommen weitergegeben, d. h. die menschliche Zygote erhält alle ihrer Mitochondrien von der Eizelle. Neben einer unvollständigen Penetranz und variablen Expressivität ist für mitochondriale Erkrankungen ebenfalls die in unterschiedlichen Zellen wechselnde Anzahl an betroffenen Mitochondrien von großer Relevanz, auch Heteroplasmie genannt.

Wird ein Mosaik diagnostiziert bedeutet dies, dass nicht alle Zellen die Veränderung in der DNA tragen, sondern nur

ein bestimmter Zelltyp oder Gewebe, z. B. das Gehirn oder eine bestimmte Körperregion. Mosaik entstehen meist postzygotisch neu (nach dem „Einzellstadium“) und werden, sofern die Keimbahn nicht betroffen ist, weder an Nachkommen noch Geschwister weitergegeben. Zur Detektion eines Mosaiks ist sowohl neben der Methode auch das ausgewählte Gewebe entscheiden.

3. Aspekte der Planung, Beratung und Aufklärung der genetischen Testung

Vor Einleitung einer genetischen Testung sollte stets eine eingehende Beratung der Betroffenen und deren Familien stehen sowie eine genaue Erhebung des klinischen Phänotyps erfolgen. Im Rahmen der Beratung sollten u. a. Aspekte wie Indikation, Wahrscheinlichkeit eines positiven Befundes, etwaige Bedeutung eines positiven Befundes für die weitere Behandlungsstrategie und die etwaige Bedeutung für weitere Familienangehörige oder potenzielle Nachkommen besprochen werden. Es ist hierbei wichtig, einen realistischen Erwartungshorizont aufzubauen, v. a. auch in Hinblick auf präzisionsmedizinische Konsequenzen, welche trotz zunehmenden Anwendungsfeldern doch aktuell nur einem kleinen Anteil der Personen zugutekommen werden (siehe **Tab. 3**). Die Betroffenen sollten ebenfalls über das wahrscheinliche Auftreten von Varianten unklarer Signifikanz (VUS) und die damit verbundenen Schwierigkeiten der Interpretierbarkeit aufgeklärt werden. Ebenso sollte auch eine Aufklärung über sogenannte Zusatzbefunde erfolgen. Diese stehen nicht mit der ursprünglichen Fragestellung in Verbindung, können aber dennoch eine medizinische Bedeutung für den Betroffenen haben (z. B. Varianten in Onkogenen wie *BRCA1/BRCA2*). Das ACMG (American College of Medical Genetics) gibt hierzu eine Liste mit Genen heraus [25]. Es sollte vorab mit den Betroffenen besprochen werden, ob sie über mögliche Zusatzbefunde informiert werden wollen. Die verschiedenen Aspekte des Beratungsgesprächs sind:

- Indikation im individuellen Fall
- Art der Testung und deren Limitationen

- Wahrscheinlichkeit eines positiven Testergebnisses und dessen Implikationen für die weitere Behandlung, einschließlich Präzisionsmedizin
- Mögliche Bedeutung eines positiven Tests für die weitere Familienplanung sowie weitere Familienangehörige
- Umgang mit negativen Befunden und Varianten unklarer Signifikanz (VUS) und ggf. Planung weiterer Untersuchungen
- Umgang mit Zusatzbefunden
- Diskussion möglicher nicht-medizinischer Implikationen (Stigma, Familiendynamik)

Die genetische Testung von symptomatischen Personen darf gemäß Gendiagnostikgesetz von jeder Ärztin/jedem Arzt beauftragt werden. Es muss den Betroffenen im Rahmen der Ergebnismitteilung eine genetische Beratung angeboten werden. Im Fall von nicht-erkrankten Personen, d. h. bei einer prädiktiven genetischen Testung, ist eine Aufklärung durch eine Fachärztin/einen Facharzt für Humangenetik notwendig bzw. durch eine Fachärztin/einen Facharzt mit einer entsprechenden Zusatzqualifikation. Die Regelungen in Österreich und der Schweiz sind den Regeln in Deutschland in diesen Punkten sehr ähnlich.

Als Vorbereitung der genetischen Testung sollte der klinische Phänotyp der Betroffenen möglichst detailliert beschrieben und dem humangenetischen Labor mitgeteilt werden. Dies folgt dem Prinzip des ACMG [26], demzufolge die Phänotypisierung der genetischen Analyse vorausgehen sollte. Zur Plausibilisierung und Interpretation der genetischen Befunde ist der Abgleich mit dem Phänotyp ein unerlässlicher Baustein. Die Verwendung der Termini der Human Phenotype Ontology (HPO) [27] erlaubt hier eine standardisierte und somit vergleichbare Kodierung phänotypischer Aspekte.

Die Kostenübernahme der genetischen Untersuchung erfolgt in Deutschland bei gesetzlich versicherten Personen durch die Krankenkassen. Bei privat versicherten Personen sollte vor der Testung eine Kostenübernahmezusage der jeweiligen Krankenkasse eingeholt werden. Die tatsächlichen Kosten für die jeweilige Untersuchung ändern sich dynamisch. In Österreich erfolgt die Kostenübernahme durch

Tab. 3 Beschreibung der drei möglichen Testergebnisse mit den daraus resultierenden in Erwägung zu ziehenden weiteren Schritten		
Szenarien	Bedeutung	Weitere Procedere
„Der Fall ist gelöst“ (Nachweis einer pathogenen oder wahrscheinlich pathogenen Variante)	Unter Umständen bedeutet dies das Ende einer diagnostischen Odyssee	Genetische Beratung anbieten Prüfen von <i>Präzisionsmedizinischen Ansätzen</i> <i>Notwendigkeit funktioneller Analysen</i> <i>Kontakt zu Forschungsgruppen, die sich mit diesem Gen beschäftigen</i> <i>Teilnahme an Registern oder anderen laufenden Studien</i>
„Eine VUS wurde gefunden“	Die Variante kann zu diesem Zeitpunkt nicht als Ursache für die Symptomatik klassifiziert werden, die Relevanz für den Phänotyp bleibt daher unklar	Genetische Beratung anbieten Retrospektive Phänotypisierung durch die Klinikerin/den Kliniker Prüfen von <i>De-novo-Ursprung</i> <i>Zusätzlichen diagnostischen Tests</i> <i>Notwendigkeit funktioneller Analysen</i> <i>Kontakt zu Forschungsgruppen, die sich mit diesem Gen beschäftigen</i> <i>Reevaluation nach angemessener Zeit</i>
„Es wurde keine kausale Variante gefunden“	Eine genetische Ursache kann mit der zum Zeitpunkt des Tests verwendeten oder verfügbaren Methode nicht bestimmt werden (Bedeutet nicht, dass eine genetische Ursache ausgeschlossen ist!)	Reevaluation nach angemessener Zeit (Abhängig von: klinischer Notwendigkeit, technologischem Fortschritt und der Verfügbarkeit neuer Erkenntnisse) Abklärung möglicher weiterer Testmethoden

die Krankenkassen. In der Schweiz ist vor Einleitung der genetischen Diagnostik eine Kostengutsprache der Krankenkasse/IV einzuholen.

4. Genetische Diagnostik

Bei der Indikationsstellung genetischer Diagnostik bei Personen mit Epilepsie ist zuerst der zu erwartende klinische Nutzen zu berücksichtigen. Der Nutzen ist am größten für Personen mit schwerwiegenden, therapieresistenten, nicht-erworbenen Epilepsien [28]. Beispielsweise beschreiben Minardi *et al.* eine Kohorte von 71 erwachsenen Personen mit Entwicklungs- und epileptischen Enzephalopathien unklarer Ätiologie, von denen 90,1% bereits einen negativen Befund konventioneller genetischer Diagnostik (Karyotypisierung, CMA, Einzelgen- oder Paneluntersuchung) erhalten hatten [29]. Mittels ES konnten in 25,3% der Fälle dennoch pathogene oder wahrscheinlich pathogene Varianten identifiziert werden, mit einem unmittelbaren Effekt auf die weitere Behandlung in 50% der Fälle. Benson *et al.* berichten 74 erwachsene Personen und 27 Kinder mit therapieschwieriger Epilepsie und Intelligenzminderung [30]. Eine vorherige Paneldiagnostik war hier ein Ausschlusskriterium, und jeder Teilnehmer erhielt eine Trio-ES. In 30% der Erwachsenen wurden pathogene oder wahrscheinlich pathogene Varianten gefunden, in 12% der Fälle ergab sich ein Effekt auf die Therapie. Ei-

ne größere Fallserie von Zacher *et al.* berichtet 150 Erwachsene mit Epilepsie und Intelligenzminderung [31]. Diese erhielten im ersten Schritt eine konventionelle Diagnostik (Karyotypisierung, Fragiles-X-Diagnostik, CMA, Panel), mit Nachweis pathogener Varianten in 38% der Fälle. Von den übrigen 93 undiagnostizierten Fällen erhielten 71 Personen eine ES, mit der weitere 13 Fälle gelöst werden konnten (8,7% der gesamten Kohorte). Von den diagnostizierten Personen profitierten ebenfalls 12% von präzisionsmedizinischen Ansätzen. Auch bei Personen ohne die unten genannten Komorbiditäten kann die genetische Diagnostik gegebenenfalls eine gezieltere Behandlung ermöglichen [32, 33].

Neben dem klinischen Nutzen ist vor allem die zu erwartende diagnostische Ausbeute der genetischen Diagnostik ein zweites, wichtiges Kriterium der Indikation. Bei Personen mit Epilepsie sollte eine genetische Diagnostik dann erwogen werden, wenn bereits vorab eine hohe Wahrscheinlichkeit (*pre-test probability*) besteht, einen positiven Befund zu erhalten [34]. Diese Wahrscheinlichkeit steigt maßgeblich mit jüngerem Alter bei Erstmanifestation: der Großteil der genetischen Epilepsie-Syndrome beginnt im Neugeborenen- oder frühkindlichen Alter. Hier kann die diagnostische Ausbeute bis zu 60% erreichen [35]. Gleichzeitig sollte das Alter bei Einleitung der Diagnostik die Entscheidung nicht beeinflussen –

auch Erwachsene können die retrospektive Erstdiagnose beispielsweise einer DEE erhalten und so von der Diagnostik profitieren [23, 30, 31, 36, 37]. Auch das Vorliegen bestimmter Komorbiditäten kann die Wahrscheinlichkeit eines positiven Befundes erhöhen. Dies gilt für Entwicklungsverzögerung, Intelligenzminderung, Autismus, dysmorphe Merkmale oder sonstige neurologische oder systemische Manifestationen [32]. Bei sporadischen Fällen mit später Erstmanifestation und fehlenden Komorbiditäten, d.h. isolierten generalisierten oder fokalen Epilepsien, ist die zu erwartende Ausbeute gering. Eine genetische Diagnostik kann hier in Einzelfällen dennoch erwogen werden (■ Tab. 4).

Die ES/GS bieten einige weitere Vorteile gegenüber der bisher weit verbreiteten Panel-Diagnostik. So ermöglichen sie die Analyse auch von Genen, die nicht als bekannte krankheitsassoziierte Zielgene im Panel berücksichtigt wurden. Daraus kann im Falle eines initial negativen Befundes eine spätere Re-Analyse erfolgen, dann unter Berücksichtigung neu beschriebener Gene. Zudem bieten sie die Möglichkeit breiter Analysen der CNV, analog zur CMA. Aus diesen Vorteilen leitet sich die allgemeine Empfehlung zu einem „*exome first approach*“ ab, d.h. einer Durchführung der ES als erste genetische Diagnostik [38, 39].

Dennoch kann es in bestimmten Fällen erforderlich sein, zusätzliche spezifische

Tab. 4 Diagnostische Ausbeute und empfohlene Teststrategie bei Personen mit genetischen Epilepsie-Syndromen		
Epilepsiesyndrom	Anteil von Personen mit detektierbaren pathogenen Varianten	Empfohlene genetische Diagnostik
Fokale Epilepsien		
Benigne familiäre Neugeborenenepilepsie (SeLNE) Benigne familiäre neonatal-infantile Epilepsie (SeLNIE) Benigne familiäre infantile Epilepsie (SeLIE) ^a	> 90 % der familiären Fälle	ES/GS ^d
Schlaf-assoziierte hypermotorische Epilepsie (SHE) ^b	~ 30 % der familiären Fälle	ES/GS ^d
Autosomal-dominante Epilepsie mit auditorischen Merkmalen (EAF)	~ 50 % der familiären Fälle	ES/GS ^d
Familiäre fokale Epilepsie mit variablen Herden (FFEVF)	~ 80 % der familiären Fälle	ES/GS ^d
Isolierte fokale Epilepsie, die keine der zuvor genannten Kriterien erfüllt	Selten	ES/GS ^d , nur bei Personen mit: <i>positiver Familienanamnese zusätzlichen Symptomen (z. B. Intelligenzminderung, Autismus, Dysmorphie, etc.) Pharmakoresistenz</i>
Therapieresistente fokale Epilepsie im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik	Unbekannt	ES/GS ^d , in Einzelfällen
Generalisierte Epilepsien		
Generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus (GEFS+)	~ 30 % der familiären Fälle	ES/GS ^d
Familiäre adulte myoklonische Epilepsie (FAME)	~ 90 % mit Nachweis einer Repeatexpansion	RP-PCR (ggf. GS)
Idiopathische generalisierte Epilepsie (IGE) inkl. <i>Kindliche Absence-Epilepsie (CAE)</i> <i>Juvenile Absence-Epilepsie (JAE)</i> <i>Juvenile myoklonische Epilepsie (Janz-Syndrom, JME)</i> <i>Epilepsie mit ausschließlich generalisierten tonisch-klonischen Anfällen</i>	Selten	ES/GS ^d , nur bei Personen mit: <i>positiver Familienanamnese zusätzlichen Symptomen (z. B. Intelligenzminderung, Autismus, Dysmorphie, etc.) Pharmakoresistenz</i>
Isolierte generalisierte Epilepsie, die keine der zuvor genannten Kriterien erfüllt	Selten	ES/GS ^d , nur bei Personen mit: <i>positiver Familienanamnese zusätzlichen Symptomen (z. B. Intelligenzminderung, Autismus, Dysmorphie, etc.) Pharmakoresistenz</i>

Genests in Betracht zu ziehen. Zum Beispiel ist bei klinischem Verdacht auf eine Repeat-Expansions-Erkrankung zu bedenken, dass diese Veränderungen den klassischen NGS-Methoden entgehen können. Diese sind bei Epilepsien nach heutigem Kenntnisstand jedoch sehr selten [31]. Als wesentliche Vertreter sind hier das Fragile X-Syndrom zu nennen, welches mit einer Expansion des CGG-Triplets im X-chromosomalen *FMR1*-Gen einhergeht. Zum anderen ist die erst kürzlich beschriebene Familiäre Adulte Myoklonische Epilepsie (*familial adult myoclonic epilepsy*, FAME) zu nennen, bei welcher eine Expansion eines intronischen Pentamers (TTTTA bzw. TTTC) in folgenden Genen vorliegen kann: *STARD7*, *YEATS2*, *RAPGEF2*, *MARCHF6*, *SAMD12* und *TNRC6A* [40]. Als weitere Ausnahme sind Imprinting-Erkrankungen wie das Angelman-Syndrom zu nennen. Besteht der Verdacht kann der ES/GS eine Untersuchung der elternspe-

zifischen DNA-Methylierung mittels MS-MLPA (*methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification analysis*) zur Detektion einer möglichen Deletion, UPD (uniparentale Disomie) oder eines Imprinting-Defektes der Region 15q11.2-q13 vorangestellt werden. Einen detaillierten Überblick und Abgleich der vorhandenen Diagnostikmethoden bietet **Tab. 4**. Genauere Erläuterungen zu den einzelnen Methoden finden sich auch bei Krey *et al.* [1].

Bei den leicht behandelbaren oder selbstlimitierenden Epilepsien mit neonatalem oder frühkindlichem Beginn (z. B. SeLNE) wurde die genetische Diagnostik bisher wenig eingesetzt. Dabei bietet eine frühere Diagnose hier Gewissheit für die Angehörigen und die behandelnden Ärzte und legt die Grundlage für eine genetische Beratung hinsichtlich der Prognose, vor allem des Risikos für Rezidivanfälle und der voraussichtlich notwendigen Behand-

lungsdauer. Beispielsweise können in bis zu einem Drittel der Fälle von *KCNQ2*- oder *KCNQ3*-assoziierten SeLNE auch noch Anfälle im späteren Leben auftreten [41]. Auch die frühkindlichen selbstlimitierenden Anfälle können schwer oder häufig sein und damit eine temporäre Behandlungsindikation begründen. Eine individualisierte Behandlung anhand des genetischen Befundes kann hier hilfreich sein, etwa mit Carbamazepin bei *PRRT2*-assoziiierter SeLIE [42]. Letztlich verhindert die frühe Diagnosestellung auch weitere, zum Teil invasive und/oder kostenintensive diagnostische Maßnahmen.

Bei Personen mit therapieresistenten fokalen Epilepsien ist die genetische Diagnostik im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik ein Gegenstand aktueller Forschung. Die zu erwartende diagnostische Ausbeute, sowie der Nutzen für die chirurgische Entscheidungsfindung und weitere Behandlung sind noch nicht abschließend

Tab. 4 (Fortsetzung)			
Epilepsiesyndrom		Anteil von Personen mit detektierbaren pathogenen Varianten	Empfohlene genetische Diagnostik
Entwicklungs- und epileptische Enzephalopathien (DEE)			
Nicht näher spezifizierte DEE und verwandte Phänotypen (z. B. progressive Myoklonusepilepsie, komplexe MCD, Fragiles-X-Syndrom, etc.)		~ 50 %	ES/GS ^d und/oder Fragmentlängenanalyse
Neonatal	Frühkindliche epileptische Enzephalopathie	~ 60 %	ES/GS ^d
Frühes Kindesalter	Dravet-Syndrom	~ 90 % de novo <i>SCN1A</i> -Varianten, 5 % familiär	ES/GS ^d
	Epilepsie mit migrierenden fokalen Anfällen (EIMFS)	~ 70 %	ES/GS ^d
	Infantile epileptische Spasmen Syndrom (IESS) ^c	~ 30 %	ES/GS ^d
	X-gebundene Epilepsie mit geistiger Behinderung (EFMR)	Nahezu alle mit Nachweis von <i>PCDH19</i> -Varianten	ES/GS ^d
	Früh beginnende Absence-Epilepsie (EOAE)	Bis zu 10 %	ES/GS ^d
Kindesalter	Myoklonisch-astatische Epilepsie (MAE, Doose-Syndrom)	<i>Sehr heterogen</i>	ES/GS ^d
	Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)	~ 30 %	ES/GS ^d
	Epilepsie mit kontinuierlichen Spike-Wave-Entladungen im Schlaf (CSWS)	~ 20 %	ES
	Syndrom mit Hinweis auf ein chromosomales Rearrangement	–	CMA (Karyotypisierung kann erwogen werden, z. B. bei Hinweis auf ein Ringchromosom-14- oder 20-Syndrom)

Abkürzungen: *CMA* Array-Analyse, *ES* Exomsequenzierung, *RP-PCR* repeat-primed polymerase chain reaction, *PME* Progressive Myoklonusepilepsie, *MCD* Fehlbildungen der kortikalen Entwicklung (*malformations of cortical development*). Adaptiert von Krey *et al.*[1]

^a Früher: Benigne familiäre infantile/neonatale Epilepsie (BFIE/BFNE)

^b Früher: Autosomal-dominante nächtliche Frontallappenepilepsie (ADNFLE)

^c Früher: West-Syndrom

^d Exom- oder Genomsequenzierung wird empfohlen, abhängig von Verfügbarkeit und lokalen Standards. Wenn beides nicht verfügbar sein sollte, kann eine Panel-Sequenzierung aller krankheitsrelevanten Gene erwogen werden

geklärt. Eine multizentrische retrospektive Fallserie aus deutschen Epilepsiezentren erbrachte gute Ergebnisse in einigen Fällen mit Tuberöser Sklerose (*TSC1/2*) oder genetischen hypothalamischen Hamartomen (*GLI3*, *PTEN*), während Personen mit Kanalopathien bzw. Synaptopathien eher nicht von einem epilepsiechirurgischen Eingriff profitierten [43]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam ein systematisches Review von Stevelink und Kollegen [44]. Zusammenfassend sollte eine genetische Diagnostik im Rahmen der Prächirurgie erwogen werden, die Ergebnisse sollten jedoch sorgfältig auf individueller Ebene interpretiert werden. Hier werden weitere prospektive Studien benötigt.

Einzelne Mitglieder von Familien mit bekannten genetischen Epilepsie-Syndromen könnten von genetischer Diagnostik profitieren, um eine Beratung hinsichtlich einer früheren Diagnose oder der Vererb-

lichkeit im Rahmen der Familienplanung zu ermöglichen. Vorab sollte besondere Aufmerksamkeit darauf verwendet werden, über Themen wie die zu erwartende diagnostische Ausbeute, ggf. reduzierte Penetranz und variable Expressivität genetischer Diagnosen zu informieren.

5. Interpretation genetischer Testergebnisse und weiteres Vorgehen

Basierend auf den Leitlinien des ACMG werden genetische Sequenzvarianten nach einer Standardterminologie in „pathogen (krankheitsverursachend)“, „wahrscheinlich pathogen“, „unklare Signifikanz (VUS)“, „wahrscheinlich benigne“ und „benigne“ klassifiziert [26]. In Abhängigkeit des Resultats ergeben sich hieraus drei mögliche Szenarien sowie jeweilige mögliche weitere Schritte, die idealerweise inter-

disziplinär besprochen und abgestimmt werden sollten (■ Tab. 3 und ■ Abb. 1):

Aufgrund der fortlaufenden Entwicklungen der genetischen Forschung sollten unauffällige sowie unklare Ergebnisse einer genetischen Diagnostik in regelmäßigen Abständen (ca. alle 2 Jahre) kritisch hinterfragt und überprüft werden. Die Bewertung unklarer Varianten kann sich aufgrund neuer Erkenntnisse im Laufe der Zeit verändern und zu eindeutig pathogenen oder unauffälligen Befunden führen [45]. Bspw. sollte im Fall einer mehrere Jahre zurückliegenden unauffälligen Panel-Diagnostik eine ES/GS erwogen werden, möglichst im Sinne einer Trio-ES/GS. Auch nicht eindeutige Befunde einer ES/GS sind im Verlauf zu überprüfen, da die Möglichkeiten der Interpretation von zum Zeitpunkt des Befundes unklaren Ergebnissen fortlaufend verbessert werden. Für eine erneute Überprüfung der Ergebnisse soll-

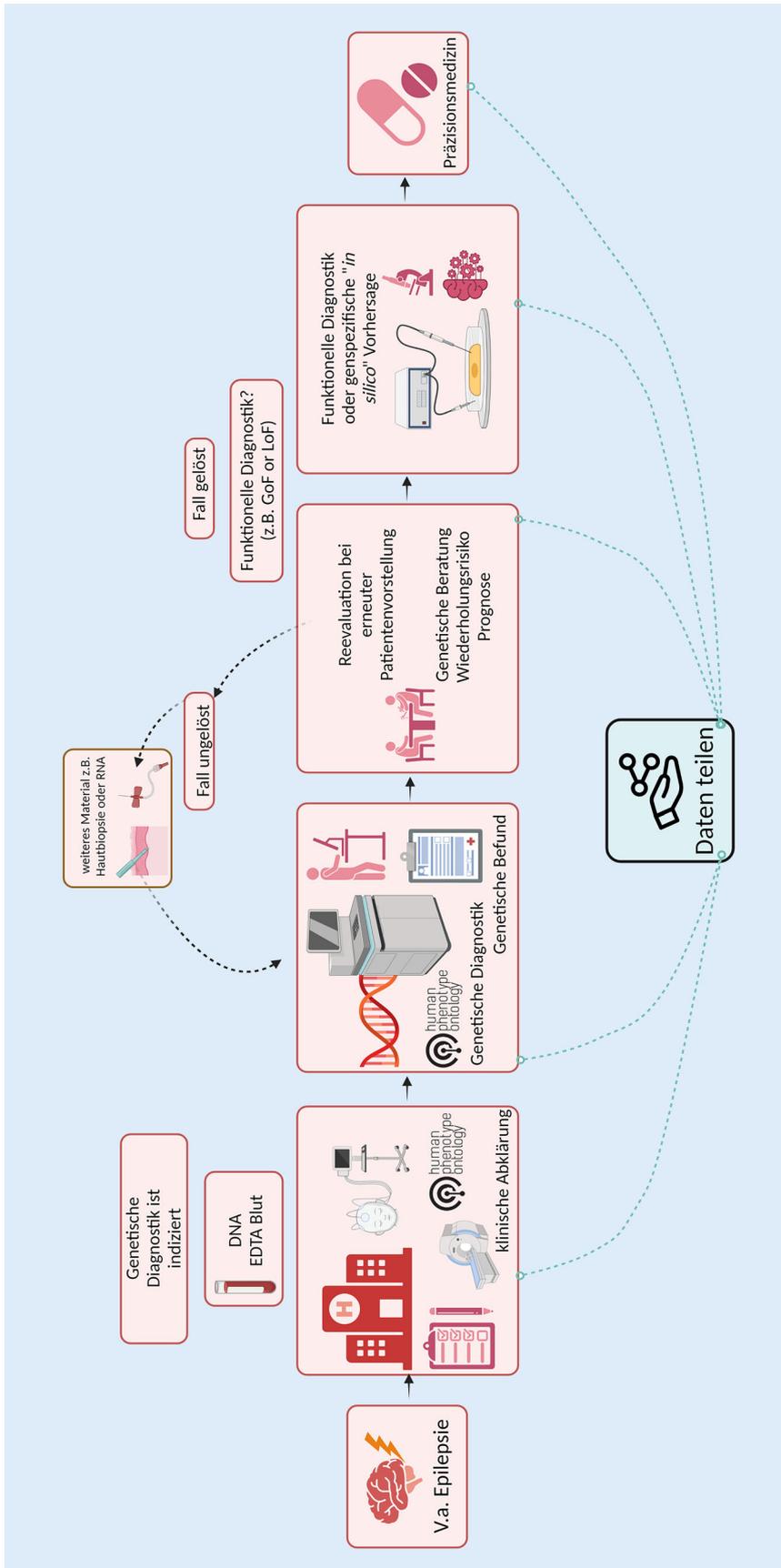


Abb. 1 ◀ Der Ablauf der genetischen Diagnostik ist anhand der *schwarzen Linien* gekennzeichnet. *Blaue Linien* zeigen in Abhängigkeit individueller Umstände mögliche zusätzliche Szenarien auf. Erstellt mit BioRender.com, adaptiert von Krey *et al.*[1]

ten die jeweiligen Labore aktiv kontaktiert werden.

6. Präzisionsmedizin

Eine genetisch gesicherte Diagnose kann in manchen Fällen zu einer individualisierten Behandlung führen (▣ **Abb. 1**). Die Ziele dieser Behandlung sind im Allgemeinen eine bessere Anfallskontrolle, Linderung der begleitenden Komorbiditäten (z. B. Verbesserung der Kognition oder des Verhaltens), sowie letztlich eine Reduktion der Mortalität (z. B. Reduktion des Risikos für einen *sudden unexpected death in epilepsy*, SUDEP).

Die Definition der Präzisionsmedizin, die wir im Rahmen dieser Empfehlungen anwenden, ist die „(...) Möglichkeit, Personen in Kohorten einzuteilen, die sich anhand ihrer Krankheitsanfälligkeit, der zugrundeliegenden Pathophysiologie, der Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf eine spezifische Therapie, oder in Hinblick auf ihre Prognose unterscheiden.“ [46, 47]. Diese Einteilung der Personen wird ermöglicht durch die klinische Syndromdiagnose, die genetische Diagnose einer pathogenen Variante und damit die Zuteilung zu einem genetischen Epilepsiesyndrom, aber auch durch die Risikostratifizierung anhand von CNV oder polygenetischen Faktoren (PRS).

Aus der zugrundeliegenden begrifflichen Unschärfe dieser breit gefassten Definition ergeben sich verschiedene Abstufungen der Präzisionsmedizin. Nicht alle präzisen Therapien müssen unmittelbar am individuellen pathophysiologischen Mechanismus ansetzen. Im weitesten Sinne trifft dies schon auf die Auswahl eines anfallssuppressiven Medikaments (*anti-seizure medication*, ASM) anhand des bei den Personen vorliegenden Epilepsie-Syndroms zu, beispielsweise Ethosuximid bei Absence-Epilepsien. Schon spezifischer sind die zumeist auf Expertenkonsens beruhenden Beobachtungen, dass einige genetische Epilepsie-Syndrome auf bestimmte ASM gut ansprechen, auch wenn

Tab. 5 Beispiele von probatorischen Behandlungsansätzen der Präzisionsmedizin bei Personen mit genetischen Epilepsie-Syndromen. Therapien mit unbekanntem oder unspezifischem Wirkungsspektrum (z. B. Natriumkanalblocker bei *PRRT2*, Fenfluramin oder Stiripentol bei *SCN1A*, Cannabidiol bei Dravet- oder Lennox-Gastaut-Syndrom, Ganaxolon bei *CDKL5*, Levetiracetam bei *PCDH19* oder *STXBP1*) werden hier nicht aufgeführt. Mit Ausnahme von Everolimus bei *TSC1/TSC2*-Varianten (Tuberöse Sklerose) handelt es sich um Studien niedriger Evidenzgrade (nicht-kontrollierte, nicht-randomisierte Studien wie Einzelfallberichte oder kleinere retrospektive Fallserien)

Gene	Proteine	Patho-physiologie	Potenzielle präzisionsmedizinische Ansätze	Literatur
<i>ALDH7A1</i> <i>PNPO</i> <i>PROSC</i> <i>PIGx</i>	Aldehyde-Dehydrogenase Pyridoxin-5'-Phosphat-Oxidase Pyridoxalphosphat-bindende Proteine Glycosylphosphatidylinositol-verankerte Protein (GPI-AP) inkl. nicht-gewebespezifischer alkaliner Phosphatase (TNAP)	Vitamin-B6-Defizienz	Supplementierung mit Pyridoxin oder Pyridoxalphosphat	Mills et al. 2014 [54] Darin et al. 2016 [55] Bayat et al. 2022 [56]
<i>CAD</i>	Multienzymatisches CAD-Protein	Pyrimidin-Biosynthese-Störung	Supplementierung mit Uridin	Koch et al. 2017 [57]
<i>CHRNA4</i> <i>CHRN2</i> <i>CHRNB2</i> <i>CHRNA2</i>	Nikotinerger Acetylcholinrezeptor (AChR)	Rezeptor-Desensibilisierung	Nikotin	Fox et al. 2021 [58] Lossius et al. 2020 [59]
<i>TPP1</i>	Tripeptidylpeptidase 1	Lysosomale Dysfunktion (Neuronale Ceroid-Lipofuszinose Typ 2)	Enzymersatz mit Cerliponase alfa	Markham et al. 2017 [60] Mazurkiewicz-Beldzińska et al. 2021 [61]
<i>GRIN1</i> <i>GRIN2A</i> <i>GRIN2B</i> <i>GRIN2D</i>	Glutamatrezeptor (NMDAR)	GOF/LOF	GOF: Memantin, Dextromethorphan, Ketamin LOF: Serin	Pierson et al. 2014 [62] Gale et al. 2021 [63] Amador et al. 2020 [64] Soto et al. 2019 [65] Krey et al. 2022 [66] Borlot et al. 2019 [67]
<i>FOLR</i>	Folatrezeptor 1	5MTHF-Mangel	Folinsäure (nicht Folsäure)	Delmelle et al. 2016 [68] Brunetti et al. 2021 [69]
<i>KCNA2</i>	Spannungsgesteuerter Kaliumkanal $K_v1.2$ (A-Typ)	GOF/LOF	GOF: 4-Aminopyridin	Syrbe et al. 2015 [70] Hedrich et al. 2021 [71]
<i>KCNT1</i> <i>KCNT2</i>	Natrium-aktivierter Kaliumkanal SLACK	GOF	GOF: Chinidin (umstritten)	Bearden et al. 2014 [72] Ambrosino et al. 2018 [73] Mullen et al. 2018 [74]
<i>KCNQ2</i> <i>KCNQ3</i>	Spannungsgesteuerte Kaliumkanäle K^+ channels $K_v7.2$, $K_v7.3$ (M-Typ)	GOF/LOF	LOF: Retigabin als $K_v7.2/K_v7.3$ -Aktivator (nicht erhältlich, Derivate aktuell in klinischer Prüfung); indirekter Effekt von Natriumkanalblockern	Pisano et al. 2015 [75] Sands et al. 2016 [76] Nissenkorn et al. 2021 [77] Orhan et al. 2014 [78] Millichap et al. 2016 [79] Vanoye et al. 2022 [80]
<i>SCN1A</i> <i>SCN2A</i> <i>SCN8A</i>	Spannungsgesteuerte Natriumkanäle $Na_v1.1$, $Na_v1.2$, $Na_v1.6$	GOF/LOF	GOF: Natriumkanalblocker LOF: Vermeiden von Natriumkanalblockern	Guerrini et al. 1998 [81] Wolff et al. 2017 [82] Johannessen et al. 2021 [83]
<i>SLC2A1</i>	Glukosetransporter GLUT1	Reduzierter Glukosetransport über die Blut-Hirnschranke	Ketogene Diät	Klepper et al. 2020 [84]
<i>SLC6A8</i>	Na- und Cl-abhängiger Kreatin-Transporter 1	Zerebrale Kreatindefizienz	Kreatin	Shen et al. 2022 [85] Mercimek-Andrews et al. 2022 [86]
<i>SLC35A2</i>	<i>Solute Carrier Family 35 Member A2</i>	Defekt des UDP-Galactose Transporters	Galactose	Barba et al. (2022) [87]
<i>TSC1/2</i> <i>NRPL2/3</i> <i>DEPDC5</i>	Hamartin, Tuberin Untereinheiten des GTPase-aktivierenden Proteins (GAP)	Dysregulation des mTOR-Komplex	mTOR-Inhibitoren wie Everolimus, Sirolimus	French et al. 2016 [51] Moloney et al. 2021 [88]
<i>TRPM6</i>	Transienter Rezeptorpotenzial-Kationenkanal, Unterfamilie M, Mitglied 6	LOF	Supplementierung mit Magnesium	Patel et al. 2016 [89] Schlingmann et al. 2002 [90]

Tab. 5 (Fortsetzung)				
Gene	Proteine	Patho-physiologie	Potenzielle präzisionsmedizinische Ansätze	Literatur
PAH	Phenylalaninhydroxylase	Reduzierter Phenylalanin-Katabolismus (Phenylketonurie)	Phenylalanin-arme Diät	Rohr et al. 1987 [91] van Spronsen 2010 [92]

Abkürzungen: *5MTHF* 5-Methyltetrahydrofolat, *GOF* Funktionsgewinn (*gain-of-function*) auf Kanal- oder Transporterebene, *LOF* Funktionsverlust (*loss-of-function*) auf Kanal- oder Transporterebene, *AMPA* α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, *mTOR* *mechanistic Target of Rapamycin*. Adaptiert von Krey et al. [1]

der zugrundeliegende Mechanismus noch nicht bekannt oder wahrscheinlich nicht spezifisch ist, beispielsweise Fenfluramin oder Stiripentol beim Dravet-Syndrom [48, 49].

Als nächste Abstufung können Therapien gelten, die unmittelbar die genetisch bedingte Dysfunktion auf Proteinebene korrigieren oder kompensieren. Ein frühes Beispiel für einen tatsächlich präzisionsmedizinischen Ansatz in der Epilepsitherapie ist die Supplementierung von Metaboliten bei genetisch bedingten metabolischen Enzymdefekten, beispielsweise Pyridoxin bei Varianten in *ALDH7A1* oder *PNPO*. Weitere Beispiele sind die bevorzugte Therapie mit Natriumkanalblockern bei Varianten mit Funktionsgewinn in einem spannungsgesteuerten Natriumkanal (*SCN2A-GOF*) oder bei Varianten mit einem Funktionsverlust in einem spannungsgesteuerten Kaliumkanal (*KCNQ2-LOF*, indirekter Effekt auf die neuronale Feuerrate), oder umgekehrt auch durch Vermeiden von Natriumkanalblockern, um einen bekannten Defekt in einem spannungsgesteuerten Natriumkanal (*SCN1A-LOF*, Dravet-Syndrom) nicht zu aggravieren. Während diese Wirkstoffe zumeist unspezifisch auf die jeweilige (Sub)familie spannungsgesteuerter Kationenkanäle wirken, befinden sich hochspezifische Blocker in Entwicklung und bieten eine vielversprechende Perspektive, beispielsweise *SCN8A-GOF* präzise zu behandeln [50].

Letztlich den höchsten Evidenzgrad zur Therapie auf Proteinebene bietet die EXIST-3 Studie, eine Phase III randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, die den Nutzen einer Zusatztherapie mit Everolimus (einem mTOR-Inhibitor) bei der Tuberösen Sklerose belegt hat [51].

■ **Tab. 5** bietet einen Überblick über eine Auswahl dieser potenziellen präzisions-

onsmedizinischen Ansätze. Ergänzend verweisen wir auf eine rezente Übersichtsarbeit von Álvaro Beltrán-Corbellini und Kollegen [52]. Dabei ist zu berücksichtigen, dass es sich mit wenigen Ausnahmen um Einzelfallberichte oder nicht kontrollierte Fallserien, d. h. Studien geringer Evidenzstärke, handelt. Auch fehlen häufig Informationen über den natürlichen Krankheitsverlauf (*natural history study*) sowie das Langzeit-Behandlungsergebnis solcher Personen.

Das endgültige Ziel der Präzisionsmedizin wird die Heilung der betroffenen Personen sein, etwa durch die Kompensation der Variante auf mRNA-Ebene (z. B. Antisense-Oligonukleotide), oder die Korrektur auf genetischer Ebene (z. B. CRISPR/dCAS9-Systeme, Gensatz mittels AAV9-vektorbasierter Therapien). Diese Ansätze übersteigen den Rahmen dieser Arbeit und wurden rezent an anderer Stelle zusammengefasst [53].

7. Zusammenfassung und Fazit für die Praxis

Die genetische Testung bei Personen mit Epilepsie ist bei verschiedenen Indikationen zur Sicherung der Diagnose geeignet. Sie vermeidet damit weitere unnötige, invasive oder kostspielige Diagnostik, ermöglicht eine genetische Beratung der Betroffenen und deren Angehörigen, erlaubt eine gezieltere Prognose, und eröffnet in bestimmten Fällen präzisionsmedizinische Behandlungsansätze.

Nach heutigem Stand sollte die genetische Diagnostik primär in Form einer ES/GS erfolgen, welche eine Analyse von CNV beinhaltet. Vermeintlich unauffällige genetische Befunde sollten in regelmäßigen Abständen reevaluiert werden.

Eine genetische Diagnostik sollte vorrangig für folgende Indikationen erfolgen:

- Schwere früh-beginnende Epilepsien (v. a. vor Vollendung des 5. Lebensjahres), insbesondere bei Vorliegen eines DEE-Phänotyps
- Epilepsie mit zusätzlicher Intelligenzminderung, Autismus-Spektrum-Erkrankung oder anderen Komorbiditäten
- Progressive Myoklonus-Epilepsien
- Nicht-läsionelle fokale Epilepsien bei spezifischen familiären Epilepsiesyndromen

Eine genetische Diagnostik sollte erwogen werden bei:

- Mutmaßlich nicht-läsionelle, fokale Epilepsien mit pharmakoresistentem Verlauf im Rahmen der prächirurgischen Abklärung
- Epilepsien bei fokalen kortikalen Malformationen bzw. anderen kortikalen Anlagestörungen (in Ausnahmen auch Analyse von DNA aus Resektionsgewebe und DNA aus anderem Gewebe (Blut, Haut, Speichel) zur Analyse somatischer Varianten)

Korrespondenzadresse

Dr. med. Stefan Wolking
Sektion Epileptologie, Klinik für Neurologie,
RWTH Universitätsklinikum Aachen
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen, Deutschland
swolking@ukaachen.de

Dr. med. Ilona Krey
Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Leipzig
Leipzig, Deutschland
ilona.krey@medizin.uni-leipzig.de

Datenverfügbarkeit. Bei der Zusammenstellung dieses Artikels wurden keine neuen Daten kreiert.

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

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Boßelmann, I. Borggräfe, W. Fazeli, K.-M. Klein, G.J. Kluger, K. Müller-Schlüter, B.A. Neubauer, S. von Spiczak, C. Steinbeis von Stülpmagel, Y. Weber, J.R. Lemke, S. Wolkung und I. Krey 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

- Krey I, Platzer K, Esterhuizen A, Berkovic SF, Helbig I, Hildebrand MS et al (2022) Current practice in diagnostic genetic testing of the epilepsies. *Epileptic Disord* 24(5):1–22
- Howell KB, Eggers S, Dalziel K, Riseley J, Mandelstam S, Myers CT et al (2018) A population-based cost-effectiveness study of early genetic testing in severe epilepsies of infancy. *Epilepsia* 59(6):1177–1187
- Papuc SM, Abela L, Steindl K, Begemann A, Simmons TL, Schmitt B et al (2019) The role of recessive inheritance in early-onset epileptic encephalopathies: a combined whole-exome sequencing and copy number study. *Eur J Hum Genet* 27(3):408–421
- Symonds JD, Zuberi SM, Stewart K, McLellan A, O'Regan M, MacLeod S et al (2019) Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain* 142(8):2303–2318
- Balestrini S, Chiarello D, Gogou M, Silvennoinen K, Puvirajasinghe C, Jones WD et al (2021) Real-life survey of pitfalls and successes of precision medicine in genetic epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 92(10):1044–1052
- Nabbout R, Kuchenbuch M (2020) Impact of predictive, preventive and precision medicine strategies in epilepsy. *Nat Rev Neurol* 16(12):674–688
- Han Z, Chen C, Christiansen A, Ji S, Lin Q, Anunwo C et al (2020) Antisense oligonucleotides increase Scn1a expression and reduce seizures and SUDEP incidence in a mouse model of Dravet syndrome. *Sci Transl Med* 12(558):eaaz6100
- Carvill GL, Engel KL, Ramamurthy A, Cochran JN, Roovers J, Stamberger H et al (2018) Aberrant inclusion of a poison Exon causes Dravet syndrome and related SCN1A-associated genetic epilepsies. *Am J Hum Genet* 103(6):1022–1029
- Palmer EE, Schofield D, Shrestha R, Kandula T, Macintosh R, Lawson JA et al (2018) Integrating exome sequencing into a diagnostic pathway for epileptic encephalopathy: evidence of clinical utility and cost effectiveness. *Mol Genet Genomic Med* 6(2):186–199
- Palmer EE, Howell K, Scheffer IE (2021) Natural history studies and clinical trial readiness for genetic developmental and epileptic encephalopathies. *Neurotherapeutics* 18(3):1432–1444
- Jeffrey JS, Leatham J, King C, Mefford HC, Ross K, Sadleir LG (2021) Developmental and epileptic encephalopathy: Personal utility of a genetic diagnosis for families. *Epilepsia Open* 6(1):149–159
- Vears DF, Dunn KL, Wake SA, Scheffer IE (2015) 'It's good to know': experiences of gene identification and result disclosure in familial epilepsies. *Epilepsy Res* 112:64–71
- Helbig I, Heinzen EL, Mefford HC, the ILAE Genetics Commission (2016) Primer Part 1—The building blocks of epilepsy genetics. *Epilepsia* 57(6):861–868
- Niemi MEK, Martin HC, Rice DL, Gallone G, Gordito S, Kelemen M et al (2018) Common genetic variants contribute to risk of rare severe neurodevelopmental disorders. *Nature* 562(7726):268–271
- Myers CT, Hollingsworth G, Muir AM, Schneider AL, Thuesmann Z, Knupp A et al (2018) Parental mosaicism in "de novo" epileptic encephalopathies. *N Engl J Med* 378(17):1646–1648
- Møller RS, Liebmann N, Larsen LHG, Stiller M, Hentschel J, Kako N et al (2019) Parental mosaicism in epilepsies due to alleged de novo variants. *Epilepsia*. <https://doi.org/10.1111/epi.15187>
- Peljto AL, Barker-Cummings C, Vasoli VM, Leibson CL, Hauser WA, Buchhalter JR et al (2014) Familial risk of epilepsy: a population-based study. *Brain* 137(3):795–805
- International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies (2018) Genome-wide mega-analysis identifies 16 loci and highlights diverse biological mechanisms in the common epilepsies. *Nat Commun* 9(1):5269
- Mirza N, Stevelink R, Taweel B, Koeleman BPC, Marson AG, International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies (2021) Using common genetic variants to find drugs for common epilepsies. *Brain Commun* 3(4):fcab287
- Heyne HO (2022) Polygenic risk scores in epilepsy. *Med Genet* 34(3):225–230
- Sánchez Fernández I, Gainza-Lein M, Lamb N, Loddenkemper T (2019) Meta-analysis and cost-effectiveness of second-line antiepileptic drugs for status epilepticus. *Neurology* 92(20):e2339–e2348
- Sheidley BR, Malinowski J, Bergner AL, Bier L, Gloss DS, Mu W et al (2022) Genetic testing for the epilepsies: A systematic review. *Epilepsia* 63(2):375–387
- Borlot F, Regan BM, Bassett AS, Stavropoulos DJ, Andrade DM (2017) Prevalence of pathogenic copy number variation in adults with pediatric-onset epilepsy and intellectual disability. *JAMA Neurol* 74(11):1301
- Olson H, Shen Y, Avallone J, Sheidley BR, Pinsky R, Bergin AM et al (2014) Copy number variation plays an important role in clinical epilepsy. *Ann Neurol* 75(6):943–958
- Miller DT, Lee K, Gordon AS, Amendola LM, Adelman K, Bale SJ et al (2021) Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2021 update: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 23(8):1391–1398
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J et al (2015) Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 17(5):405–424
- Lewis-Smith D, Galer PD, Balagura G, Kearney H, Ganesan S, Cosico M et al (2021) Modeling seizures in the Human Phenotype Ontology according to contemporary ILAE concepts makes big phenotypic data tractable. *Epilepsia* 62(6):1293–1305
- Demarest ST, Brooks-Kayal A (2018) From molecules to medicines: the dawn of targeted therapies for genetic epilepsies. *Nat Rev Neurol* 14(12):735–745
- Minardi R, Licchetta L, Baroni MC, Pippucci T, Stipa C, Mostacci B et al (2020) Whole-exome sequencing in adult patients with developmental and epileptic encephalopathy: It is never too late. *Clin Genet* 98(5):477–485
- Benson KA, White M, Allen NM, Byrne S, Carton R, Comerford E et al (2020) A comparison of genomic diagnostics in adults and children with epilepsy and comorbid intellectual disability. *Eur J Hum Genet* 28(8):1066–1077
- Zacher P, Mayer T, Brandhoff F, Bartolomaeus T, Le Duc D, Finzel M et al (2021) The genetic landscape of intellectual disability and epilepsy in adults and the elderly: a systematic genetic work-up of 150 individuals. *Genet Med* 23(8):1492–1497
- Truty R, Patil N, Sankar R, Sullivan J, Millichap J, Carvill G et al (2019) Possible precision medicine implications from genetic testing using combined detection of sequence and intragenic copy number variants in a large cohort with childhood epilepsy. *Epilepsia Open* 4(3):397–408
- Syrbe S (2022) Developmental and epileptic encephalopathies—therapeutic consequences of genetic testing. *Med Genet* 34(3):215–224
- Krey I, Platzer K, Lemke JR (2022) Monogenetic epilepsies and how to approach them in 2022. *Med Genet* 34(3):201–205
- Stöckberg T, Tomson T, Barbaro M, Stranneheim H, Anderlid BM, Carlsson S et al (2020) Epilepsy syndromes, etiologies, and the use of next-generation sequencing in epilepsy presenting in the first 2 years of life: a population-based study. *Epilepsia* 61(11):2486–2499
- Johannesen KM, Nikanorova N, Marjanovic D, Pavbro A, Larsen LHG, Rubboli G et al (2020) Utility of genetic testing for therapeutic decision-making in adults with epilepsy. *Epilepsia* 61(6):1234–1239
- Krey I, Johannesen KM, Kohnen O, Lemke JR (2022) Genetic testing in adults with developmental and

- epileptic encephalopathy—what do we know? *Med Genet* 34(3):207–213
38. Klau J, Abou Jamra R, Radtke M, Oppermann H, Lemke JR, Beblo S et al (2022) Exome first approach to reduce diagnostic costs and time—retrospective analysis of 111 individuals with rare neurodevelopmental disorders. *Eur J Hum Genet* 30(1):117–125
 39. Sánchez Fernández I, Loddenkemper T, Gaínza-Lein M, Sheidley BR, Poduri A (2019) Diagnostic yield of genetic tests in epilepsy: A meta-analysis and cost-effectiveness study. *Neurology* 92(5):e418–e428
 40. Peters L, Depienne C, Klebe S (2022) Familial adult myoclonic epilepsy (FAME): clinical features, molecular characteristics, pathophysiological aspects and diagnostic work-up. *Med Genet* 33(4):311–318
 41. Grinton BE, Heron SE, Pelekanos JT, Zuberi SM, Kivity S, Afawi Z et al (2015) Familial neonatal seizures in 36 families: clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia* 56(7):1071–1080
 42. Helbig I, Ellis CA (2020) Personalized medicine in genetic epilepsies—possibilities, challenges, and new frontiers. *Neuropharmacology* 172:107970
 43. BoBelmann CM, San Antonio-Arce V, Schulze-Bonhage A, Fauser S, Zacher P, Mayer T et al (2022) Genetic testing before epilepsy surgery—An exploratory survey and case collection from German epilepsy centers. *Seizure* 95:4–10
 44. Stevelink R, Sanders MWCB, Tuinman MP, Brilstra EH, Koeleman BPC, Jansen FE et al (2018) Epilepsy surgery for patients with genetic refractory epilepsy: a systematic review. *Epileptic Disord* 20(2):99–115
 45. Rochtus A, Olson HE, Smith L, Keith LG, El Achkar C, Taylor A et al (2020) Genetic diagnoses in epilepsy: the impact of dynamic exome analysis in a pediatric cohort. *Epilepsia* 61(2):249–258
 46. National Research Council (US) Committee on A Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. *Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease* [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011 [cited 2022 Jul 22]. (The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK91503/>
 47. Academy of Medical Sciences (2015) Stratified, personalised or P4 medicine: a new direction for placing the patient at the centre of healthcare and health education (Technical report)
 48. Nabbout R, Mistry A, Zuberi S, Villeneuve N, Gil-Nagel A, Sanchez-Carpintero R et al (2020) Fenfluramine for treatment-resistant seizures in patients with dravet syndrome receiving stiripentol-inclusive regimens: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 77(3):300–308
 49. Lagae L, Sullivan J, Knupp K, Laux L, Polster T, Nikanorova M et al (2019) Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 394(10216):2243–2254
 50. Johnson J, Focken T, Khakh K, Tari PK, Dube C, Goodchild SJ et al (2022) NBI-921352, a first-in-class, NaV1.6 selective, sodium channel inhibitor that prevents seizures in Scn8a gain-of-function mice, and wild-type mice and rats. *Elife* 11:e72468
 51. French JA, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nabbout R et al (2016) Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 388(10056):2153–2163
 52. Beltrán-Corbellini Á, Aledo-Serrano Á, Møller RS, Pérez-Palma E, García-Morales I, Toledano R et al (2022) Epilepsy genetics and precision medicine in adults: a new landscape for developmental and epileptic encephalopathies. *Front Neuro* 13:777115
 53. Knowles JK, Helbig I, Metcalf CS, Lubbers LS, Isom LL, Demarest S et al (2022) Precision medicine for genetic epilepsy on the horizon: recent advances, present challenges, and suggestions for continued progress. *Epilepsia*. <https://doi.org/10.1111/epi.17332>
 54. Mills PB, Camuzeaux SSM, Footitt EJ, Mills KA, Gissen P, Fisher L et al (2014) Epilepsy due to PNPO mutations: genotype, environment and treatment affect presentation and outcome. *Brain* 137(Pt 5):1350–1360
 55. Darin N, Reid E, Prunetti L, Samuelsson L, Husain RA, Wilson M et al (2016) Mutations in PROSC disrupt cellular pyridoxal phosphate homeostasis and cause vitamin-B6-dependent epilepsy. *Am J Hum Genet* 99(6):1325–1337
 56. Bayat A, Aledo-Serrano A, Gil-Nagel A, Korff CM, Thomas A, BoBelmann C et al (2022) Pyridoxine or pyridoxal-5-phosphate treatment for seizures in glycosylphosphatidylinositol deficiency: a cohort study. *Dev Med Child Neurol* 64(6):789–798
 57. Koch J, Mayr JA, Alhaddad B, Rauscher C, Bierau J, Kovacs-Nagy R et al (2017) CAD mutations and uridine-responsive epileptic encephalopathy. *Brain* 140(2):279–286
 58. Fox J, Thodesen DM, Dolce AM (2021) Nicotine: a targeted therapy for epilepsy Due to nAChR gene variants. *J Child Neurol* 36(5):371–377
 59. Lossius K, de Saint Martin A, Myren-Svelstad S, Bjørnvold M, Minken G, Seegmüller C et al (2020) Remarkable effect of transdermal nicotine in children with CHRNA4-related autosomal dominant sleep-related hypermotor epilepsy. *Epilepsy Behav* 105:106944
 60. Markham A (2017) Cerliponase alfa: first global approval. *Drugs* 77(11):1247–1249
 61. Mazurkiewicz-Beldzińska M, Del Toro M, Haliloglu G, Huidekoper HH, Kravljanc R, Mühlhausen C et al (2021) Managing CLN2 disease: a treatable neurodegenerative condition among other treatable early childhood epilepsies. *Expert Rev Neurother* 21(11):1275–1282
 62. Pierson TM, Yuan H, Marsh ED, Fuentes-Fajardo K, Adams DR, Markello T et al (2014) GRIN2A mutation and early-onset epileptic encephalopathy: personalized therapy with memantine. *Ann Clin Transl Neurol* 1(3):190–198
 63. Gale JR, Kosobucki GJ, Hartnett-Scott KA, Aizenman E (2021) Imprecision in precision medicine: differential response of a disease-linked GluN2A mutant to NMDA channel blockers. *Front Pharmacol* 12:773455
 64. Amador A, Bostick CD, Olson H, Peters J, Camp CR, Krizay D et al (2020) Modelling and treating GRIN2A developmental and epileptic encephalopathy in mice. *Brain* 143(7):2039–2057
 65. Soto D, Olivella M, Grau C, Armstrong J, Alcon C, Gasull X et al (2019) L-Serine dietary supplementation is associated with clinical improvement of loss-of-function GRIN2B-related pediatric encephalopathy. *Sci Signal* 12(586):eaaw936
 66. Krey I, von Spiczak S, Johannesen KM, Hikel C, Kurlmann G, Muhle H et al (2022) L-serine treatment is associated with improvements in behavior, EEG, and seizure frequency in individuals with GRIN-related disorders due to null variants. *Neurotherapeutics*. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01173-9>
 67. Borlot F, de Almeida BI, Combe SL, Andrade DM, Filloux FM, Myers KA (2019) Clinical utility of multigene panel testing in adults with epilepsy and intellectual disability. *Epilepsia* 60(8):1661–1669
 68. Delmelle F, Thöny B, Clapuyt P, Blau N, Nassogne MC (2016) Neurological improvement following intravenous high-dose folinic acid for cerebral folate transporter deficiency caused by FOLR1 mutation. *Eur J Paediatr Neurol* 20(5):709–713
 69. Brunetti S, Malerba L, Giordano L, Parrini E, Guerrini R, Palumbo G et al (2021) Cerebral folate transporter deficiency syndrome in three siblings: why genetic testing for developmental and epileptic encephalopathies should be performed early and include the FOLR1 gene. *Am J Med Genet A* 185(8):2526–2531
 70. Syrbe S, Hedrich UBS, Riesch E, Djémié T, Müller S, Møller RS et al (2015) De novo loss- or gain-of-function mutations in KCNA2 cause epileptic encephalopathy. *Nat Genet* 47(4):393–399
 71. Hedrich UBS, Lauxmann S, Wolff M, Synofzik M, Bast T, Binelli A et al (2021) 4-Aminopyridine is a promising treatment option for patients with gain-of-function KCNA2-encephalopathy. *Sci Transl Med* 13(609):eaaz4957
 72. Bearden D, Strong A, Ehnott J, DiGiovine M, Dlugos D, Goldberg EM (2014) Targeted treatment of migrating partial seizures of infancy with quinidine. *Ann Neurol* 76(3):457–461
 73. Ambrosino P, Soldovieri MV, Bast T, Turnpenny PD, Uhrig S, Biskup S et al (2018) De novo gain-of-function variants in KCNT2 as a novel cause of developmental and epileptic encephalopathy. *Ann Neurol* 83(6):1198–1204
 74. Mullen SA, Carney PW, Roten A, Ching M, Lightfoot PA, Churilov L et al (2018) Precision therapy for epilepsy due to KCNT1 mutations: a randomized trial of oral quinidine. *Neurology* 90(1):e67–e72
 75. Pisano T, Numis AL, Heavin SB, Weckhuysen S, Angriman M, Suls A et al (2015) Early and effective treatment of KCNQ2 encephalopathy. *Epilepsia* 56(5):685–691
 76. Sands TT, Balestri M, Bellini G, Mulkey SB, Danhaive O, Bakken EH et al (2016) Rapid and safe response to low-dose carbamazepine in neonatal epilepsy. *Epilepsia* 57(12):2019–2030
 77. Nissenkorn A, Kornilov P, Peretz A, Blumkin L, Heimer G, Ben-Zeev B et al (2021) Personalized treatment with retigabine for pharmacoresistant epilepsy arising from a pathogenic variant in the KCNQ2 selectivity filter. *Epileptic Disord* 23(5):695–705
 78. Orhan G, Bock M, Schepers D, Ilina EI, Reichel SN, Löffler H et al (2014) Dominant-negative effects of KCNQ2 mutations are associated with epileptic encephalopathy: KCNQ2 Defects in EE. *Ann Neurol* 75(3):382–394
 79. Millichap JJ, Park KL, Tsuchida T, Ben-Zeev B, Carmant L, Flamini R et al (2016) KCNQ2 encephalopathy: Features, mutational hot spots, and ezogabine treatment of 11 patients. *Neurol Genet* 2(5):e96
 80. Vanoye CG, Desai RR, Ji Z, Adusumilli S, Jairam N, Ghabra N et al (2022) High-throughput evaluation of epilepsy-associated KCNQ2 variants reveals functional and pharmacological heterogeneity. *JCI Insight*. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.156314>
 81. Guerrini R, Dravet C, Genton P, Belmonte A, Kaminska A, Dulac O (1998) Lamotrigine and

- seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 39(5):508–512
82. Wolff M, Johannesen KM, Hedrich UBS, Masnada S, Rubboli G, Gardella E et al (2017) Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders. *Brain* 140(5):1316–1336
 83. Johannesen KM, Liu Y, Koko M, Gjerulfsen CE, Sonnenberg L, Schubert J et al (2021) Genotype-phenotype correlations in SCN8A-related disorders reveal prognostic and therapeutic implications. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/awab321>
 84. Klepper J, Akman C, Armeno M, Auvin S, Cervena M, Cross HJ et al (2020) Glut1 deficiency syndrome (glut1DS): state of the art in 2020 and recommendations of the international glut1DS study group. *Epilepsia Open* 5(3):354–365
 85. Shen M, Yang G, Chen Z, Yang K, Dong H, Yin C et al (2022) Identification of novel variations in SLC6A8 and GAMT genes causing cerebral creatine deficiency syndrome. *Clin Chim Acta* 532:29–36
 86. Mercimek-Andrews S, Salomons GS (1993) Creatine deficiency disorders. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW et al (Hrsg) *GeneReviews*. University of Washington, Seattle ([cited 2022 Jul 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3794/>)
 87. Barba C, Blumcke I, Winawer MR, Hartlieb T, Kang HC, Grisotto L et al (2022) Clinical features, neuropathology, and surgical outcome in patients with refractory epilepsy and brain somatic variants in the SLC35A2 gene. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201471>
 88. Moloney PB, Cavalleri GL, Delanty N (2021) Epilepsy in the mTORopathies: opportunities for precision medicine. *Brain Commun* 3(4):fcab222
 89. Patel S, Rayanagoudar G, Gelding S (2016) Familial hypomagnesaemia with secondary hypocalcaemia. *BMJ Case Rep* 2016:bcr2016216870
 90. Schlingmann KP, Weber S, Peters M, Niemann Nejsum L, Vitzthum H, Klingel K et al (2002) Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia is caused by mutations in TRPM6, a new member of the TRPM gene family. *Nat Genet* 31(2):166–170
 91. Rohr FJ, Doherty LB, Waisbren SE, Bailey IV, Ampola MG, Benacerraf B et al (1987) New England Maternal PKU Project: prospective study of untreated and treated pregnancies and their outcomes. *J Pediatr* 110(3):391–398
 92. van Spronsen FJ (2010) Phenylketonuria: a 21st century perspective. *Nat Rev Endocrinol* 6(9):509–514

Genetic diagnostics in epilepsies: recommendations of the Commission Epilepsy and Genetics of German Society of Epileptology (German ILAE Chapter)

Genetic diagnostics in individuals with epilepsy has become widespread and is indisputably useful. Knowledge of a genetic etiology can inform diagnosis, genetic counseling, therapy, and prognosis of the underlying disease. High-throughput sequencing methods allow for rapid, comprehensive, and cost-effective testing. Here, we present the current recommendations of the Commission “Epilepsy and Genetics” of the German Society for Epileptology (DGfE), which build on the guidelines of the International League Against Epilepsy (ILAE) Commission on Genetics. We provide a practical overview of the indication, practical implementation, interpretation of findings, and potential of precision medicine.

Keywords

Genetics · Epilepsy · Exome · Genetic testing · Molecular diagnostic techniques