



Update zu Empfehlungen des Expertenpanels Epilepsie und Genetik der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)

Christian M. Boßelmann¹ · Matias Wagner^{2,3,4} · Ingo Borggräfe⁵ · Christian Brandt⁶ · Stefanie Didd⁷ · Walid Fazeli⁸ · Anja Grimmer⁹ · Josua Kegele¹ · Karl-Martin Klein^{10,11,12,13} · Gerhard Kluger^{14,15} · Johannes Lemke^{16,17} · Julia Löffler¹⁸ · Bernd A. Neubauer¹⁹ · Karen Müller-Schlüter²⁰ · Sarah von Spiczak^{21,22} · Celina von Stülpnagel^{5,23} · Yvonne Weber¹⁸ · Stefan Wolking¹⁸ · Ilona Krey^{16,17}

¹ Department of Neurology and Epileptology, Hertie Institute for Clinical Brain Research, University of Tübingen, Tübingen, Deutschland; ² Institute of Human Genetics, TUM University Hospital, School of Medicine and Health, München, Deutschland; ³ Division 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; ⁴ Institute of Neurogenomics, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Deutschland; ⁵ Division of Pediatric Neurology, Developmental Medicine and Social Pediatrics, Department of Pediatrics, Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig-Maximilian University (LMU) Munich, München, Deutschland; ⁶ Department of Epileptology (Krankenhaus Mara), Medical School, Bielefeld University, Bielefeld, Deutschland; ⁷ Division of Pediatric Neurology, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, KJF Klinikum Josefinum, Augsburg, Deutschland; ⁸ Department of Pediatric Neurology, Children's Hospital, University Hospital Bonn, Bonn, Deutschland; ⁹ Epilepsy-Center Berlin-Brandenburg, Institute for Diagnostics of Epilepsy, Berlin, Deutschland; ¹⁰ Department of Clinical Neurosciences, University of Calgary, Calgary, Kanada; ¹¹ Hotchkiss Brain Institute, University of Calgary, Calgary, Kanada; ¹² Alberta Children's Hospital Research Institute, University of Calgary, Calgary, Kanada; ¹³ Department of Medical Genetics, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary, Kanada; ¹⁴ Center for Pediatric Neurology, Neurorehabilitation and Epileptology, Schön Klinik Vogtareuth, Vogtareuth, Deutschland; ¹⁵ Department of Pediatrics, Institute of Rehabilitation, Transition and Palliation of Neurologically Ill Children, Paracelsus Medical University, Salzburg, Österreich; ¹⁶ Institute of Human Genetics, University of Leipzig Medical Center, Leipzig, Deutschland; ¹⁷ Center for Rare Diseases, University of Leipzig Medical Center, Leipzig, Deutschland; ¹⁸ Department of Epileptology and Neurology, RWTH Aachen University, Aachen, Deutschland; ¹⁹ Department of Neuropediatrics, Justus-Liebig-University, Gießen, Deutschland; ²⁰ Epilepsy Center for Children, University Hospital Ruppert-Brandenburg, Brandenburg Medical School, Neuruppin, Deutschland; ²¹ DRK-Northern German Epilepsy Center for Children and Adolescents, Schwentinal, Deutschland; ²² Department of Pediatrics II, University Medical Center Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Deutschland; ²³ Institute for Rehabilitation, Transition and Palliation of Neurologically Ill Children, Paracelsus Medical University, Salzburg, Österreich



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Die Genetik als Teilbereich der Epileptologie entwickelt sich in einem unverändert rasanten Tempo: Inzwischen sind mehr als 1000 Gene mit Epilepsien assoziiert worden. Die Genomsequenzierung ist inzwischen durch das Modellvorhaben der deutschen Genom-Initiative flächendeckend verfügbar, während andere Länder bereits die populationsbasierte Anwendung im Rahmen des Neugeborenencreenings erproben [1, 2]. Eine Genomsequenzierung kostet inzwischen

kaum ~500€, und Ergebnisse können mitunter am selben Tag erbracht werden [3]. Entsprechend ist mit einer Zunahme von Varianten unklarer Signifikanz und damit unklarer therapeutischer Relevanz zu rechnen, während andere Fälle noch immer ungelöst bleiben und die Anwendung neuartiger Technologien erfordern.

Diese raschen Entwicklungen stellen NeuropädiaterInnen, EpileptologInnen und NeurologInnen immer wieder vor eine Herausforderung. Um die Integration

Infobox 1

- Die Interpretation von genetischen Varianten sollte anhand aktueller ACM-G-Richtlinien und unter Berücksichtigung der ClinGen-Empfehlungen erfolgen.
- Die Interpretation sollte Epilepsie-spezifische Informationen aus Datenbanken und Software-Tools berücksichtigen.
- Sofern möglich, sollte auch der funktionelle Effekt der Variante mitbeurteilt werden.
- Die Interpretation von genetischen Varianten kann durch interdisziplinäre Fallkonferenzen verbessert werden.

in den klinischen Alltag zu erleichtern, besteht seit der Jahrestagung der DGfE (Dt. Ges. für Epileptologie) im Jahr 2016 in Jena das Expertenpanel „Epilepsie und Genetik“ (früher: Kommission Epilepsie und Genetik), das in regelmäßigen Abständen überarbeitete Empfehlungen herausgibt. Die vorliegende Aktualisierung baut auf den allgemeinen Handlungsempfehlungen von 2023 auf und berücksichtigt darüber hinaus internationale Entwicklungen der *International League Against Epilepsy* (ILAE) [4]. Dabei haben die vorliegenden Empfehlungen keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die Mitglieder der Kommission stehen gerne für die Diskussion von Einzelfällen zur Verfügung.

Abschließend ist zu betonen, dass jeglicher genetischen Diagnostik selbstverständlich eine sorgfältige Anamnese und klinische Untersuchung voranzustellen ist. Bei der initialen Priorisierung der Varianten, der Interpretation des Befundberichts und schließlich bei der Reanalyse negativer Vorbefunde bleiben diese jeweils die maßgeblichen Informationsquellen.

Neue Entwicklungen in der Varianteninterpretation

Neue Datenbanken und Ressourcen

Die Klassifikation der Pathogenität von Genvarianten erfolgt im Regelfall anhand der Kriterien des American College of Medical Genetics (ACMG) [5]. Dabei spielen große Populationsdatenbanken eine wesentliche Rolle. Varianten, die *zu häufig* in gesunden Kontrollen vorkommen, sind weniger wahrscheinlich krankheitsursächlich bei Patienten als *seltene* Varianten. Die genaue Definition, wann eine Varian-

Das Feld der klinischen und molekularen Genetik bei an Epilepsie erkrankten Personen entwickelt sich rasant weiter. In dieser Übersichtsarbeit bietet das Expertenpanel „Epilepsie und Genetik“ der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) einen aktualisierten Überblick über die neuen Entwicklungen, sowohl klinisch etabliert als auch derzeit nur im Forschungskontext durchgeführt. Diese bauen auf der vorherigen Version von 2023 der allgemeinen Empfehlungen auf und ergänzen diese mit speziellen Aspekten. Hervorgehoben werden dabei moderne Ansätze in der Interpretation von Varianten unklarer Signifikanz, das Vorgehen bei ungelösten Fällen anhand von neuartigen Sequenzierungstechnologien und Omics-Ansätzen, die zunehmende Rolle der prä- und postoperativen Sequenzierung im Rahmen der Epilepsiechirurgie und die Risikostatifizierung anhand von polygenen Scores. Aus diesen Aspekten ergeben sich teils unmittelbar klinisch anwendbare Konsequenzen für alle Teilbereiche der Epileptologie.

Schlüsselwörter

Genetische Testung · Omics · Polygene Scores · Varianteninterpretation · Prächirurgische Epilepsiediagnostik

te „zu häufig“ ist, bleibt krankheits- und genabhängig sowie Gegenstand aktueller Diskussionen [6–8]. In jedem Fall muss die Pathogenität einer Variante angezweifelt werden, wenn sie sehr häufig (>5%) beobachtet wird (ACMG-Kriterium BA 1). Inzwischen stehen zur Beurteilung einige neue oder aktualisierte Datenbanken zur Verfügung: gnomAD v4.1.0 (730.947 Exome und 76.215 Genome), Regeneron Genetics Center Million Exome (RGC-ME; 983.578 Exome), und ALLOfus (245.388 Genome) [9–11]. Da es sich um separate Populationen mit diversen ethnischen Hintergründen handelt, bieten diese Datenbanken komplementäre Informationen auch in zuvor unterrepräsentierten Bevölkerungsgruppen.

Einen weiteren zentralen Stellenwert hat die Frage, ob die Variante sich in einem Gen mit bereits beschriebener Krankheitsassoziation (d.h. einem gesicherten Zusammenhang mit Epilepsie) befindet. Andernfalls kann die Variante in der klinischen Routine nicht als (wahrscheinlich) pathogen klassifiziert werden, sondern müsste auf Forschungsbasis weiter exploriert werden. Oft wird für die Frage nach Krankheitsassoziationen die *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) verwendet, die Assoziationen werden jedoch nicht immer sorgfältig geprüft [12]. Der Goldstandard ist die Verwendung der Clinical Genome Resource (ClinGen), deren Epilepsie-Expertenpanel auch in den letzten Jahren aktiv weiter an der Kuratierung neuer Assoziationen gearbeitet hat [13]. Besonders wichtig sind diese Kuratierungen, um Fehlinter-

pretationen von Varianten zu verhindern, die in Genen liegen, deren Assoziation mit Epilepsie inzwischen widerlegt wurde (z.B. *CHRNA7*, *CACNB4*, *CLCN2*, *SCN9A* u. v. m.). Auf Variantenebene kann ein Vergleich mit bereits beobachteten Varianten in ClinVar erfolgen, dann jedoch unter Rücksichtnahme darauf, dass die dort berichteten Klassifikationen voneinander abweichen können („conflicting evidence“) und z.T. aus älteren Quellen stammen [14].

Eine weitere Ressource für epilepsiespezifische Krankheitsassoziationen sind Genlisten. Dies sind literaturbasierte Auswertungen von Genen, die mit epileptischen Anfällen oder Epilepsie assoziiert sein können. Neu sind hier die Arbeiten von Macnee et al. (738 Gene), Oliver et al. (Genes4Epilepsy, 1040 Gene), und Zhang et al. (China Epilepsy Gene 1.0 Projekt, 1506 Gene) [15–17]. Die genauen Definitionen und der Konfidenzgrad der einzelnen Assoziationen sind dabei variabel. Besonders wertvoll sind neue genspezifische Ressourcen („Portale“), die sorgfältig kuratierte Varianten und zusätzliche klinische, funktionelle und genetische Daten zu einzelnen Fällen enthalten (Link: <https://lal-portals.shinyapps.io/Neurogenetics-Gene-Portals/>).

Neue Software

Zur Klassifikation der Pathogenität sind prädiktive Algorithmen hilfreich, sofern sie validiert und konsistent interpretiert werden (ACMG-Kriterien: PP3, BP4). Diese Algorithmen nutzen verschiedene Metho-

Infobox 2

- Die Genomsequenzierung ist derzeit die Methode der Wahl bei der molekulargenetischen Diagnostik von Epilepsien und einer Exomsequenzierung und in jedem Fall einer Paneldiagnostik vorzuziehen.
- Derzeit wird der zusätzliche Nutzen von Long-read-Genomsequenzierungen sowie RNA-Sequenzierung und Proteomanalyse evaluiert. Bei Fällen mit negativer Genomsequenzierung und hochgradigem Verdacht auf eine monogene Ursache können diese Untersuchungen erwogen werden.

den des maschinellen Lernens und werden anhand von Informationen aus der Evolution, Sequenz und Struktur der jeweiligen Proteine trainiert. In einer rezenten Arbeit haben Montanucci et al. eine Reihe von modernen Algorithmen speziell an Varianten in Epilepsie-assoziierten Genen verglichen. Die höchste Genauigkeit zeigten AlphaMissense (Fläche unter der ROC-Kurve [AU-ROC]: 0,88–0,95; 37733863) und REVEL (AU-ROC: 0,88–0,93; 27666373) [18]. Für diese Algorithmen haben Pejaver und Bergquist verschiedene Referenzwerte berechnet, die eine Einordnung der Evidenzstärke für Pathogenität von moderat bis hin zu (sehr) stark erlauben [19, 20].

Varianten in einem bekannten Hotspot, d. h. einer Region mit einer Häufung bekannter pathogener Varianten, oder in funktionell relevanten Domänen sind eher krankheitsursächlich (ACMG-Kriterium: PM1). Besonders nützlich ist hier die Visualisierung der regionalen Toleranz für Varianten, d. h. des Unterschieds zwischen der Anzahl erwarteter und beobachteter Varianten in bestimmten Proteinabschnitten als Ausdruck der negativen Selektion. Speziell für die Anwendung in Epilepsie-assoziierten Genen wurde ursprünglich der „missense tolerance ratio“ (MTR) entwickelt [21]. Dieser wurde zwischenzeitlich an einem unabhängigen Datensatz aktualisiert und auf 3D-Strukturinformationen von AlphaFold 2 angewendet [11, 22]. Beide Tools erlauben benutzerfreundliche Visualisierungen.

Vor allem bei Varianten in Ionenkanälen oder Transportern ist nicht nur die Pathogenität relevant, sondern auch der Effekt auf die Proteinfunktion. Von dieser Information ist v. a. die Präzisionstherapie abhängig [23, 24]. Inzwischen gibt es eine

Reihe von Algorithmen, die den funktionellen Varianteneffekt in Ionenkanälen vorhersagen [25–29]. Diese Algorithmen sind jedoch noch experimentell und ausdrücklich nicht für die klinische Anwendung validiert. Die Beurteilung des Varianteneffekts sollte nie nur auf diesen Algorithmen beruhen, sondern immer alle verfügbaren Informationen berücksichtigen. Experimentelle Funktionsanalysen sind weiterhin der Forschung vorbehalten und nicht Teil der klinischen Diagnostik.

Varianteninterpretation: Ein Ausblick

Mit der zunehmenden Fülle verfügbarer Informationen und Tools wird es zunehmend schwerer, die klinische und molekulare Epilepsiegenetik als gesamtes Feld zu überblicken. Hinzu kommt die immer häufigere Fragestellung nach der Re-Interpretation von Varianten unklarer Signifikanz (VUS), die immerhin in etwa einem Drittel der Fälle (22,5–32,6%) berichtet werden [30]. An ersten Zentren bilden sich daher interdisziplinäre Variantenkonferenzen – analog beispielsweise epilepsiechirurgischer Fallkonferenzen – zur gemeinsamen Entscheidungsfindung. Beteiligte Berufsgruppen können Humangenetik, Bioinformatik und Neurologie sein. In Deutschland existieren solche Strukturen beispielsweise im Rahmen der Deutschen Akademie für seltene neurologische Erkrankungen (DAS-NE) als molekulare Therapieboards, die zusätzlich potenzielle präzisionsmedizinische Maßnahmen evaluieren. Neben der Reevaluierung der Pathogenität können hier auch Empfehlungen zu weiteren Tests ausgesprochen werden (z. B. funktionelle Validierung, Reanalyse, Segregationsanalysen).

Die Varianteninterpretation in der Epilepsiegenetik erfordert ein integriertes Vorgehen mit modernen Tools, klinischer Expertise und strukturierter Diskussion. Die hier vorgestellten Ressourcen helfen dabei, Varianten differenzierter einzuordnen und tragen so zu einem besseren Verständnis von Genetik und Phänotyp bei – im Sinne einer sicheren, fundierten und zukunftsorientierten Diagnostik (siehe ■ Infobox 1).

Vorgehen bei ungelösten Fällen, neue Methoden

Eine der großen Herausforderungen in der molekulargenetischen Diagnostik ist das Vorgehen nach unklaren oder unauffälligen Befunden. Wichtig zu erwähnen im Kontext von Varianten unklarer Signifikanz (VUS) ist, dass die Einschätzung der Pathogenität ein Modell ist und eine Variante biologisch entweder pathogen oder benigne ist, wobei pathogen bedeutet, dass durch die Variante die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Phänotyps erhöht wird [31]. Somit gilt, dass VUS regelmäßig reevaluiert werden sollten, um sie im besten Fall final klassifizieren zu können [32]. Details zur Varianteninterpretation wurden im vorhergehenden Kapitel detailliert erläutert.

Das Vorgehen nach unauffälligen Exom- und Genomsequenzierungen (WES und WGS) ist maßgeblich von der A-priori-Wahrscheinlichkeit für eine monogene Krankheit abhängig. Auch wenn bei bestimmten klinischen Diagnosen entweder eine monogene Vererbung hoch wahrscheinlich ist, wie beispielsweise bei „developmental and epileptic encephalopathy“ (DEE), ist diese unwahrscheinlich bei anderen, wie beispielsweise den Absence-Epilepsien oder der juvenilen myoklonischen Epilepsie (JME), bei denen von einer polygenen Vererbung ausgegangen werden muss [33]. Während eine unauffällige genetische Testung z. B. bei einer JME Phänokopien wie eine Lafora-Erkrankung oder andere progressive Myoklonusepilepsien unwahrscheinlicher macht und somit das erwartete Testergebnis darstellt, ist bei einer hohen A-priori-Wahrscheinlichkeit für eine zugrunde liegende monogene Epilepsie eine weitergehende Abklärung z. B. mittels RNA-Sequenzierung (s. nachfolgende Absätze) erforderlich, sofern bei dem entsprechenden Patienten eine „State-of-the-Art“-molekulargenetische Untersuchung, nämlich eine Genomsequenzierung inklusive Analyse auf Repeat-Expansionen durchgeführt wurde (vergleiche ■ Infobox 2).

Neben einer realistischen Einschätzung zur Erwartungshaltung an eine bestimmte Methode bezüglich der diagnostischen Ausbeute und demnach der Wahrscheinlichkeit, einen positiven Befund zu erhalten,

Infobox 3

- Im Rahmen der prächirurgischen Abklärung sollte bei allen Personen eine genetische Diagnostik der Keimbahn erwogen werden. Die Diagnostik sollte unter Berücksichtigung der A-priori-Wahrscheinlichkeit durchgeführt werden.
- Das Ergebnis der genetischen Diagnostik soll in der Zusammenschau mit den anderen Befunden im Rahmen der interdisziplinären prächirurgischen Fallkonferenz besprochen werden und in die postoperative Prognoseabschätzung einbezogen werden.

ten, ist gleichermaßen die Kenntnis über die Limitationen einer gewählten Methode wichtig. In anderen Worten: Kann die gewählte Methode die zugrunde liegende genetische Erkrankung detektieren? Sind Imprinting-Erkrankungen, Repeat-Erkrankungen, mitochondriale Erkrankungen etc. abgedeckt?

Exom- und Genomsequenzierung

Nachdem über viele Jahre Panelsequenzierungen standardmäßig in der Diagnostik durchgeführt wurden, konnten zahlreiche Projekte den Mehrwert einer Exomsequenzierung und der Analyse aller proteinkodierender Regionen aufzeigen [34, 35]. In der Tat konnten Studien einen signifikanten klinischen Nutzen einer möglichst breit angelegten Analysestrategie (inklusive Analyse auf strukturelle Varianten und solche der mitochondrialen DNA) bei der genetischen Diagnostik auch im Erwachsenenalter zeigen [36]. Mitochondriale Erkrankungen können sowohl durch Defekte der nukleären DNA als auch der mitochondrialen DNA verursacht werden. Sowohl die Exom- als auch die Genomsequenzierung erfassen die mitochondriale DNA, sodass diese ohne zusätzliche Sequenzierungskosten analysiert werden kann [37]. Hier gilt es jedoch zu beachten, dass pathogene Varianten in der Blut-DNA einen niedrigen Heteroplasmiegrad aufweisen können – was z.B. typisch beim MELAS-Syndrom ist – und somit die Testung eines anderen Gewebes erforderlich ist. Insbesondere zeigt sich also bei klinisch komplexen Krankheitsbildern ein Zusatznutzen einer genomweiten Analyse, da häufig klinisch die ätiologische Einordnung schwierig ist, z.B. kann bei einer DEE ebenfalls eine pri-

märe Mitochondriopathie ursächlich sein, welche durch eine schmale Panelsequenzierung verpasst werden würde [38]. Ein weiterer hoch relevanter Zusatznutzen ist die Möglichkeit der Reanalyse der Daten, die in ca. 10 % der Fälle bei hochgradigem Verdacht auf eine monogene Krankheit nach 2 Jahren eine Diagnose liefern kann, meist, da in der Zwischenzeit neue Gen-Erkrankungs-Assoziationen etabliert werden konnten [39]. Die *Epilepsy Genetics Initiative* konnte mit einer zusätzlichen Lösungsrate von ca. 6 % durch Reanalysen von Exomdaten ähnliche Ergebnisse generieren [40].

Die Genomsequenzierung liefert – im Vergleich zur Exomsequenzierung – eine bessere Abdeckung der kodierenden Bereiche und analysiert sämtliche Regionen des Genoms, auch solche, die nicht für Proteine kodieren. Auch wenn initiale Studien keinen eindeutigen Mehrwert der WGS gegenüber einer WES zeigen konnten, da auch Varianten, die durch eine reine WES-Reanalyse gefunden worden wären [41, 42], miteinbezogen wurden, werden in der nahen Zukunft die vermehrte Listung von nicht kodierenden Varianten in Varianten-Datenbanken wie ClinVar und verbesserte In-silico-Vorhersageprogramme für nicht kodierende Varianten den Mehrwert demonstrieren. Varianten in der „small nuclear RNA“ *RNU4-2* sind mit einer der häufigsten monogenen Entwicklungsstörungen assoziiert, wobei diese Assoziation erst auf der Basis von großen Kohorten, die mittels Genomsequenzierungen untersucht wurden, im Jahr 2024 etabliert werden konnte [43]. Nachdem die Kosten für eine Genomsequenzierung durch den Einsatz moderner Sequenziermaschinen deutlich gesunken sind, sollte sie daher als Goldstandard gelten. Ein flächendeckender Einsatz in universitären Zentren wird derzeit im *Modellvorhaben Genomsequenzierung nach SGB V, § 64e* evaluiert [2].

Insbesondere im Bereich der Betreuung von neonatologischen Patienten mit Anfällen, aber auch darüber hinaus kann eine schnelle genetische Diagnostik für die Prognoseabschätzung und somit die Therapie entscheidend sein. In der international multizentrischen Studie Gene-STEPS konnten bei 43/100 Patienten mit infantilen und neonatalen Anfällen molekularge-

netische Diagnosen mittels „rapid genome sequencing“ (rWGS) gestellt werden, was unmittelbare therapeutische Konsequenzen in 56 % der gelösten Fälle ermöglichte [44]. Im deutschsprachigen Raum wird eine rWGS-Diagnostik bisher lediglich in Studien, z. B. der Baby Lion Studie mit Zentrum in Hannover, durchgeführt, möglicherweise kann in der Zukunft eine Durchführung über das *Modellvorhaben Genomsequenzierung* erfolgen. Aktuelle Bearbeitungszeiten im Rahmen der Routineversorgung bei dringenden Fällen betragen etwas unter 2 Wochen.

Long-read-Genomsequenzierung

Die Standarduntersuchung bei dem Verdacht auf monogene Epilepsien ist also die Genomsequenzierung, welche als Short-read-Genomsequenzierung (srWGS) durchgeführt wird. Dies bedeutet, dass kurze DNA-Fragmente sequenziert und sekundär bioinformatisch wieder zusammengeführt werden, um eine komplette Abdeckung des Genoms zu erreichen. Hier bestehen methodische Limitationen, so z. B. ist die Detektion von Varianten in homologen Regionen erschwert [45]. Aus diesem Grund ist z. B. die Diagnose einer spinalen Muskelatrophie aus Short-read-WGS mit Standardmethoden nicht möglich. Weiterhin sind die Detektion bestimmter Repeat-Expansionen sowie das Auflösen komplexer struktureller Varianten aus den Daten nicht möglich. Diese Limitationen kann die Long-read-Genomsequenzierung (lrWGS) überwinden [45]. Derzeit stehen 2 Plattformen der Firmen Oxford Nanopore Technologies (Oxford, Vereinigtes Königreich) und PacBio (Menlo Park, Kalifornien, Vereinigte Staaten) zur Verfügung. Bisher sind noch keine umfangreichen Kohortenstudien publiziert, die einen direkten Vergleich zwischen srWGS und lrWGS durchgeführt haben, insbesondere nicht im Bereich der Epilepsien. Bisher veröffentlichte Arbeiten zeigen jedoch, dass die lrWGS strukturelle Varianten und Repeat-Expansionen besser auflösen kann [46]. Zusätzlich erlauben beide lrWGS-Technologien die Analyse von DNA-Modifikationen und insbesondere der DNA-Methylierung. Letztere zeigt bei Imprinting-Störungen wie dem Angelman-Syndrom ein abnormes, pathogenes

Infobox 4

- Eine Sequenzierung der epileptogenen Läsion (kortikale Malformationen, Epilepsie-assoziierte Tumoren) nach epilepsiechirurgischem Eingriff kann erwogen werden.
- Der Nachweis einer somatischen Variante kann in Einzelfällen klinische und prognostische Relevanz haben.

Muster [45]. Insofern kann bei hochgradigem Verdacht auf eine monogene Epilepsie nach unauffälliger srWGS eine lrWGS sinnvoll sein, wobei vergleichende Kohortenstudien abgewartet werden müssen, um zu entscheiden, ob eine primäre lrWGS eine srWGS ersetzen sollte. Eine lrWGS ist in bestimmten akademischen humangenetischen Instituten bereits etabliert und wird z.B. für bestimmte Fragestellungen auch im *Modellvorhaben Genomsequenzierung nach SGB V, § 64e* durchgeführt.

RNA-Sequenzierung

Eine RNA-Sequenzierung kann bei unauffälliger DNA-Sequenzierung oder bei Nachweis von Varianten mit möglichem Spleißdefekt die Möglichkeit einer molekulargenetischen Diagnose liefern. Die RNA-Sequenzierung aus Patientenzellen kann verschiedene zelluläre Pathologien nachweisen, um Rückschlüsse auf eine monogene Krankheit zu ziehen: (1.) Aberrente Expression (aberrante RNA-Mengen des kodierenden Gens): Beispielsweise könnte eine Promotordeletion zur reduzierten Transkription eines Gens führen, was durch eine reduzierte Expression in der RNA-Sequenzierung nachgewiesen werden kann (2.) Aberrantes Spleißen: Pathogene intronische Varianten werden häufig in den diagnostischen Analysen verpasst, führen jedoch in der Regel zu einem Spleißdefekt, z. B. das Überspringen eines Exons. Dieses aberrante Spleißen kann durch die Sequenzierung der RNA nachgewiesen werden. (3.) Monoallelische Expression: Häufig führen Spleißvarianten zu Transkripten die vorzeitige Stopcodons enthalten und daher sofort mittels „non-sense mediated decay“ abgebaut werden. In solchen Fällen kann bei heterozygotem Vorliegen lediglich die RNA des anderen Allels nachgewiesen werden, nicht jedoch der Spleißdefekt. Beim Vorliegen

heterozygoter Polymorphismen kann bei Expression in allen Transkripten der Rückschluss auf eine monoallelische Expression gezogen werden [47]. Die Hauptlimitation der RNA-Sequenzierung liegt darin, dass das entsprechende Krankheitsgen im Untersuchungsmaterial exprimiert sein muss. In der Regel wird ein Transkriptom aus peripheren mononukleären Blutzellen oder aus primären Fibroblasten, die über eine Hautbiopsie gewonnen werden, sequenziert. Für eine Normalisierung der Daten ist eine Kontrollkohorte von ca. 50 bis 100 Datensätzen erforderlich, weshalb z.B. auch eine Diagnostik an anderen Geweben, wie z.B. Hirngewebe, erschwert ist [48]. Während die meisten Ionenkanäle, die mit monogenen Epilepsien assoziiert sind, nicht in Blut oder Fibroblasten exprimiert sind, kann eine RNA-Sequenzierung zahlreiche Gene, die an der Hirnentwicklung beteiligt und somit mit epileptischen Enzephalopathien assoziiert sind, erfassen und somit Hinweise auf Diagnosen liefern (z.B. *CDKL5*, *SLC25A22*, *STXBP1* ...). Im Bereich der Stoffwechselerkrankungen geht man davon aus, dass eine zusätzliche RNA-Sequenzierung die diagnostische Ausbeute um ca. 10% erhöhen kann [49]. Wie groß der zusätzliche Nutzen bei den unterschiedlichen Gruppen der monogenen Epilepsien ist, muss in prospektiven Studien untersucht werden.

Proteomanalyse

Ebenso wie für die RNA-Sequenzierung wird für die Proteomanalyse frisches Gewebe benötigt, wofür sich ebenfalls kultivierte Patientenfibroblasten sehr gut eignen [50]. Die Detektion der Proteinmengen bringt in solchen Fällen einen Mehrwert, in denen eine genomische Variante nicht zu aberrantem Spleißen oder einer aberranten Expression, sondern zu einem instabilen Protein führt. Das ist für eine Vielzahl an pathogenen Missense-Varianten der Fall. Die Detektion erfolgt klassischerweise mittels Tandemmassenspektroskopie [51]. In jedem Fall muss das entsprechende Protein im Analysegewebe exprimiert sein, damit mittels Proteomics Diagnosen gestellt werden können. Über eine heterogene Kohorte konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von Proteomics den diagnostischen Yield nach Exomsequenzierung um

ca. 20% erhöht [52]. Inwiefern dies für Epilepsien zutrifft, ist derzeit noch nicht untersucht.

Genetische Untersuchung im Rahmen der prächirurgischen Evaluation von Personen mit pharmakoresistenten Epilepsien

Bei Vorliegen einer pharmakoresistenten Epilepsie besteht die Indikation zur prächirurgischen Diagnostik an einem Epilepsiezentrum mittels Video-EEG-Monitoring zur Anfallsaufzeichnung sowie multimodaler bildgebender und elektrophysiologischer Diagnostik. Vor dem Hintergrund der breiteren und schnelleren Verfügbarkeit genetischer Diagnostik, der sinkenden Kosten und v. a. der verbesserten Möglichkeiten zur Interpretation genetischer Befunde hat sich eine zunehmende Debatte zum Einsatz genetischer Diagnostik als Baustein der prächirurgischen Abklärung entwickelt [53–55]. Gerade im Fall von MR-negativen Epilepsien bzw. bei positiver Familienanamnese wird ein Einsatz genetischer Diagnostik von einer breiten Mehrheit der Epilepsiezentren befürwortet [55]. So ist bei nichtläsionellen fokalen Epilepsien mittlerweile eine Reihe von genetischen Ursachen bekannt, sodass gerade im Fall charakteristischer Anfallssemiotiken wie nächtlichen, hypermotorischen Anfällen bzw. temporalen Anfällen mit akustischen Auren eine genetische Diagnostik dringend anzuraten ist [56–58]. Ebenso sind auch zunehmend Gene bekannt, die mit strukturellen Epilepsien vergesellschaftet sind. Ein klassisches Beispiel sind Varianten im Gen *FLNA*, welche in etwa 80% der Patientinnen mit periventriculären nodulären Heterotopien zu finden sind [59].

Die Frage nach der Häufigkeit genetischer Befunde in prächirurgischen Kohorten wurde bisher nur in wenigen Studien adressiert. In einer Studie einer rein pädiatrischen Kohorte mit ausschließlich Malformationen der kortikalen Entwicklung (hiervon der überwiegende Anteil mit fokalen kortikalen Dysplasien) konnte bei 13 von 74 (18%) Personen eine pathogene oder wahrscheinlich pathogene Variante festgestellt werden; 35 Personen der Kohorte erhielten zusätzlich eine somatische genetische Testung, von denen bei

Infobox 5

- Eine routinemäßige Bestimmung eines polygenen Scores im Rahmen der klinischen Routine kann derzeit nicht empfohlen werden. Die diagnostische Bedeutung von polygenen Scores wird im Rahmen laufender Studien evaluiert.

10 Personen (29%) eine pathogene Variante nachgewiesen werden konnte: 7 von 10 waren hierbei negativ für Keimbahnvarianten mit Befunden in den Genen *PTEN*, *MTOR*, *SLC35A2*; bei 3 von 10 wurde in der somatischen Testung eine Keimbahnvariante reproduziert in den Genen *DEPDC5* und *NPRL3* [60]. In einer großen monozentrischen Studie eines niederländischen Epilepsiezentrums erfolgte bei 325 von insgesamt 2385 der prächirurgischen Evaluationen eine genetische Testung. Eine Testung erfolgte häufiger bei MRT-negativen Fällen als bei MRT-positiven Fällen (35% vs. 12%). Bei insgesamt 40 Personen (12%) ergab sich der Nachweis eines pathogenen oder wahrscheinlich pathogenen Befundes [61]. Personen mit bekannten Varianten in den Genen *TSC1*, *TSC2* (tuberöse Sklerose) und *KRIT1* (familiäre Kavernomatose) wurden in dieser Studie ausgeschlossen. In einer weiteren, rein pädiatrischen monozentrischen Studie aus dem Vereinigten Königreich erhielten insgesamt 125 von 1443 Kindern eine genetische Diagnostik mit einem pathogenen/wahrscheinlich pathogenen Befund in 34 Fällen (27%). Zu beachten ist, dass sich die beiden letztgenannten Studien über mehr als 2 Jahrzehnte erstrecken und somit die Testmethoden auch ausschließlich ältere Testverfahren wie Chromosomenanalysen oder Einzelgenanalysen beinhalten. Kritisch ist anzumerken, dass in beiden Studien eine Präselektion von Personen mit höherer A-priori-Wahrscheinlichkeit auf ein positives Testergebnis nicht ausgeschlossen werden kann und somit unklar bleibt, ob die getesteten Kohorten für die Gesamtkohorten repräsentativ waren.

Weiterhin liegt die verbreitete Annahme vor, dass Personen mit genetisch bedingten Epilepsien per se keine geeigneten KandidatInnen für epilepsiechirurgische Verfahren darstellen. Diese kategorische Annahme ist jedoch so nicht korrekt. Zum einen sollte bei resektionschirurgischen

Eingriffen stets eine differenzierte prognostische Beurteilung abhängig von der vorliegenden Genvariante erfolgen. Darüber hinaus können Betroffene auch von Diskonnektionseingriffen bzw. Neuromodulationsverfahren profitieren. Betrachtet man das postoperative Outcome von Personen mit genetischen Epilepsien ergibt sich ein differenziertes Bild. Es zeichnet sich der globale Trend ab, dass genetische Veränderungen in Ionenkanalgenen (Kanalopathien) oder Genen mit Beteiligung an der synaptischen Übertragung (Synaptopathien) mit einer schlechten postoperativen Prognose assoziiert sind, während Varianten in Genen der MTOR-Signalkaskade (MTORopathien) mit einem günstigen Outcome einhergehen, vergleichbar mit Personen ohne nachweisbare genetische Ursache [55, 61]. Als Musterbeispiel der MTORopathien ist die tuberöse Sklerose zu nennen, bei der Varianten im *TSC1*- oder *TSC2*-Gen vorliegen. Die Indikation einer prächirurgischen Abklärung ist hier unumstritten; eine Operation führt bei Identifikation und Resektion des Epilepsie-assoziierten Tubers zu Anfallsfreiheitsraten von 71% nach einem Jahr bzw. 51% nach 10 Jahren [62]. Interessanterweise ist das Outcome bei *TSC2*-Varianten ungünstiger, welche ebenfalls oftmals mit einem schwerwiegenden Krankheitsverlauf einhergehen [62]. In einer Kohorte von 81 Kindern mit molekulargenetisch gesicherten Epilepsien, welche epilepsiechirurgisch behandelt wurden, erreichten 68% eine Anfallsreduktion von > 50%; 33% erreichten Anfallsfreiheit. Die Studie bezog aber neben resektiven auch diskonnektive und neuromodulatorische Interventionen mit ein [63]. Die günstigste Prognose fand sich wiederum bei MTORopathien mit einem großen Anteil von Fällen mit tuberöser Sklerose (ca. 40% Anfallsfreiheit). Bei Chromosomenanomalien bzw. anderen monogenen Epilepsien lagen die Anfallsfreiheitsraten bei 14% bzw. 18% [63]. Studien zum postoperativen Outcome bei spezifischen Epilepsiegenen liegen oftmals nur als kleine Fallserien vor. In einer Übersichtsarbeit zu MTORopathien unter Ausschluss von *TSC1/2* wurde bei 5 von 8 der MRT-negativen Fälle und von 22 von 36 der MRT-positiven Fälle

eine signifikante klinische Verbesserung berichtet [54].

Für *SCN1A* liegen einige kleinere Fallserien vor. In einer Studie von 8 Personen mit *SCN1A*-Varianten wurden 5 Fälle mit einem fokalen Epilepsiesyndrom beschrieben mit positivem Outcome nach resektiver Epilepsiechirurgie (Engel I oder II). Die 3 weiteren mit dem klinischen Bild eines Dravet-Syndroms profitierten trotz Nachweis einer kortikalen Malformation bzw. Hippocampusklerose nicht vom operativen Eingriff [64]. Ein vergleichbares Bild ergibt sich auch aus einer weiteren Fallserie mit insgesamt 5 Personen mit Dravet-Syndrom und bildgebend nachweisbaren fokalen Malformationen [65]. Andererseits ergab sich bei 3 Personen mit einer *PCDH19*-assoziierten Epilepsie, welche klinisch große Überschneidungen mit dem Dravet-Syndrom aufweist und elektroklinisch konkordanter Temporallappenepilepsie, eine Anfallsfreiheit nach 2/3-Lobektomie des Temporallappens [66]. Hieraus lässt sich ableiten, dass bei monogenen Epilepsiesyndromen außerhalb der MTORopathien ein epilepsiechirurgisches Verfahren nicht pauschal ausgeschlossen werden sollte, sondern dass dies in Abhängigkeit des elektroklinischen Syndroms evaluiert werden sollte. Im Gegenzug sollte auch bei eindeutigen bildgebenden Läsionen, aber zusätzlichen klinischen Hinweisen auf ein genetisches Epilepsiesyndrom (z.B. Fieberkrämpfe, Intelligenzminderung, Entwicklungsstörung, Dysmorphiezeichen) eine genetische Abklärung erfolgen, da diese deutlich prognosemindernd sein kann.

Darüber hinaus ist zu betonen, dass, selbst wenn ein genetischer Befund zum Ausschluss eines resektionschirurgischen Verfahrens beiträgt, die Betroffenen dennoch von diskonnektiven Eingriffen oder Neurostimulationsverfahren profitieren können. Ferner können sich aus der genetischen Diagnose eine verbesserte Grundlage zur therapeutischen und prognostischen Beratung sowie präzisionsmedizinische Behandlungsoptionen ergeben [54] (vergleiche ■ Infobox 3).

Detektion somatischer Varianten aus Hirngewebe

Eine neue Perspektive auf epilepsiechirurgische Fälle

Traditionell stehen in der Epilepsiegenetik v. a. Keimbahnvarianten im Fokus, die entweder familiär oder de novo auftreten und ab der Gamete in jeder Zelle des Körpers detektiert werden können. In den letzten Jahren haben jedoch zunehmend auch somatische Varianten an Relevanz gewonnen. Diese entstehen als postzygotische Ereignisse z. B. in neuronalen Vorläuferzellen und sind daher auch nur im betroffenen Gewebe (d. h. der epileptogenen Läsion) nachweisbar. Die Größe der Läsion, etwa der Unterschied zwischen einer fokal-kortikalen Dysplasie und der Hemimegalenzephalie, ist dabei direkt abhängig vom Zeitpunkt der Variante [67]. Die Sequenzierung von epileptogenen Läsionen führt in 35–85 % der Fälle, abhängig von der Histopathologie und Sequenzierertechnologie, zum Nachweis einer somatischen Variante in einem von 19 bis 21 Genen [68].

Die wichtigsten durch somatische Varianten verursachten Läsionen und ihre assoziierten Gene sind dabei die kortikalen Malformationen, v. a. die fokal-kortikale Dysplasie Typ II (*MTOR* und andere Gene der PI3K-AKT-mTOR-Signalkaskade) und die milde Fehlbildung der kortikalen Entwicklung und oligodendroglialer Hyperplasie (*SLC35A2*), sowie die epilepsieassoziierten Tumoren inklusive Gangliogliom (*BRAF*, v. a. die rekurrente Variante p.V600E) und dysembryoplastischen neuroepithelialen Tumors (*FGFR1*) [69–71]. Auch bei der mesialen Temporallappenepilepsie könnte pathogenen somatischen Genvarianten eine größere Bedeutung zukommen als bisher angenommen [72].

Dabei hat der Nachweis einer genetischen Ätiologie aus reseziertem Hirngewebe eine unmittelbare klinische Relevanz: Eine genetische Diagnose verbessert die Diagnosesicherheit der Histopathologie, v. a. bei subtilen Veränderungen oder seltenen Entitäten, und hat damit direkten Einfluss auf die Prognose [73]. Zudem korrelieren spezifische Genvarianten mit dem postoperativen Outcome oder der Malignität (z. B. *PTPN11* oder *EGFR* in Gangliogliomen) [69, 74, 75].

Aus den Ergebnissen genetischer Diagnostik an reseziertem Hirngewebe können im Falle eines Versagens der chirurgischen Therapie möglicherweise Schlüsse für die weitere Therapie gezogen werden. Allerdings steckt die diesbezügliche Präzisionsmedizin noch in den Anfängen. Während die Wirksamkeit des mTOR-Inhibitors Everolimus als ASM bei tuberöser Sklerose nachgewiesen wurde (EXIST-3) [76], gibt es bisher keine großen Studien, die zeigen, dass mTOR-Inhibitoren bei fokalen kortikalen Dysplasien auf dem Boden somatischer pathogener Genvarianten in Genen des mTOR-Pfades besonders wirksam sind [77, 78]. An anderen, ähnlichen zielgerichteten Therapien wird geforscht.

Hürden auf dem Weg zur klinischen Anwendung

Die Detektion von somatischen Varianten in epileptogenen Läsionen ist die sprichwörtliche „Nadel im Heuhaufen“. Der Anteil von Zellen mit der jeweiligen Variante liegt typischerweise unter 5 %, teilweise < 1 % [79]. Einerseits genügt dies, um dennoch schwere epileptische Anfälle zu verursachen. Andererseits ergeben sich hieraus erhebliche technische Herausforderungen in der Probengewinnung, Aufbereitung, Sequenzierung und Auswertung [68]. Als Folge dessen hat die Sequenzierung von Hirngewebe bisher nicht die klinische Routineanwendung erreicht. Erst in diesem Jahr wurde ein klinisches Genpanel verfügbar (Universitätsklinikum Leipzig). Exom- oder genomweite Analysen, die zusätzlich auch strukturelle Varianten inklusive Kopienzahlvarianten erfassen könnten, oder Einzelzellanalysen sind aufgrund der damit verbundenen Kosten bisher noch der Forschung vorbehalten [70, 80].

Alle zuvor genannten Analysen erfolgen aus bereits reseziertem Hirngewebe. Eine vielversprechende Zukunftsperspektive ergibt sich aus der präoperativen Sequenzierung von Geweberesten an Tiefenelektroden. Dieser minimalinvasive Ansatz könnte zur besseren präoperativen Diagnostik beitragen und Präzisionstherapien auch bei Patienten ermöglichen, die nicht operiert werden können [81–83]. Andere Detektionsmethoden (z. B. aus Liquor

oder Blut) sind bisher noch in frühen Forschungsstadien.

Zukünftig ist zu erwarten, dass die Sequenzierung von Hirngewebe eine zusätzliche Modalität in der prä- und postoperativen Versorgung von Epilepsiepatienten sein wird. Erste Anbieter für die epilepsie-spezifische somatische Variantendetektion sind bereits verfügbar. Die Implementierung und Auswertung erfordert interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Epileptologie, Neuropathologie, Neurochirurgie, Genetik, und Bioinformatik. Mit sinkenden Sequenzierkosten und verbesserten Analysen wird diese Technologie zunehmend für die klinische Routine zugänglich gemacht werden (vergleiche ■ Infobox 4).

Polygene Scores

Neben den monogenen Ursachen für Epilepsien zeigen neuere genomweite Assoziationsstudien, dass auch häufig auftretende genetische Varianten wesentlich zu verschiedenen Formen der Epilepsie beitragen. Jüngste Forschungsergebnisse haben gezeigt, dass häufig auftretende genetische Varianten mit geringen Auswirkungen auf bestimmte Krankheiten zu „polygenen“ Scores (PGS) kombiniert werden können, wobei hohe krankheitsspezifische PGS bei bestimmten Krankheiten ein vergleichbares Risiko wie seltene monogene Varianten mit sich bringen können [84]. Bei Erkrankungen, wie z. B. Mamma-Ca, werden PGS-Berechnungen bereits in der klinisch-genetischen Routinediagnostik angewendet und tragen somit zu klinischen Entscheidungen bei.

Es konnte bereits gezeigt werden, dass an Epilepsie erkrankte Personen einen signifikant höheren Epilepsie-PGS aufweisen als nicht betroffene Kontrollpersonen [85]. Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass der PGS bei genetisch generalisierten Epilepsien (GGE), bei Frauen und bei früherem Epilepsiebeginn signifikant größer ist [86].

Inwieweit ein Epilepsie-PGS das Epilepsierisiko in bestimmten klinischen Szenarien vorhersagen und somit als Biomarker eingesetzt werden kann, ist bisher nicht bekannt und wird aktuell untersucht (vergleiche ■ Infobox 5).

Resümee

Neurogenetische Befunde erlangen in Bezug auf Auswahl der anfallssupprimierenden Therapie sowie mögliche Krankheitsverlauf-modifizierende Therapieverfahren, z.B. mit Antisense-Oligonukleotiden, eine immer größere Bedeutung für Patienten mit Epilepsie, da sowohl für die Anwendung der wenigen zugelassenen Medikamente als auch für die Teilnahme an Therapiestudien eine exakte genetische Diagnose Voraussetzung ist. In der vorliegenden Zusammenfassung konnte gezeigt werden, dass die genetische Diagnostik bei Epilepsien von der zunehmenden Verfügbarkeit moderner Untersuchungsmethoden profitiert, einhergehend mit einer zunehmenden Bedeutung für die individuelle Therapiegestaltung. Neben den etablierten Untersuchungsverfahren, die bereits in der klinischen Routine verfügbar sind, stehen die aufgezeigten Forschungsansätze, die in der Zukunft weiter evaluiert werden müssen.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Stefan Wolking, MBA
Department of Epileptology and Neurology,
RWTH Aachen University
Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen, Deutschland
swolking@ukaachen.de

Förderung. Keine.

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

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C.M. Boßelmann, M. Wagner, I. Borggräfe, C. Brandt, S. Ditt, W. Fazeli, A. Grimmer, J. Kegele, K.-M. Klein, G. Kluger, J. Lemke, J. Löffler, B.A. Neubauer, K. Müller-Schlüter, S. von Spiczak, C. von Stülpnagel, Y. Weber, S. Wolking und I. Krey sind Mitglied des Expertenpanels „Epilepsie und Genetik“ der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE).

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

- eClinicalMedicine (2025) Whole-genome sequencing for every newborn in the UK: promise and practicalities. *EClinicalMedicine* 85:103387. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2025.103387>
- Till A, Siddiqui RA, Altbürger C et al (2025) Germany's national genome strategy. *Nat Med*. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03991-2>
- Wojcik MH, Larkin K, Cipicchio Metal (2025) Toward Same-Day Genome Sequencing in the Critical Care Setting. *N Engl J Med* NEJM2512825. <https://doi.org/10.1056/NEJM2512825>
- Boßelmann C, Borggräfe I, Fazeli W et al (2023) Genetische Diagnostik der Epilepsien: Empfehlung der Kommission Epilepsie und Genetik der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE). *Clin Epileptol* 36(3):224–237. <https://doi.org/10.1007/s10309-023-00580-6>
- Richards S, Aziz N, Bale S 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. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
- Whiffin N, Minikel E, Walsh R et al (2017) Using high-resolution variant frequencies to empower clinical genome interpretation. *Genet Med* 19(10):1151–1158. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.26>
- Harrison SM, Biesecker LG, Rehm HL (2019) Overview of Specifications to the ACMG/AMP Variant Interpretation Guidelines. *Curr Protoc Hum Genet* 103(1):e93. <https://doi.org/10.1002/cphg.93>
- Ghosh R, Harrison SM, Rehm HL, Plon SE, Biesecker LG, ClinGen Sequence Variant Interpretation Working Group (2018) Updated recommendation for the benign stand-alone ACMG/AMP criterion. *Hum Mutat* 39(11):1525–1530. <https://doi.org/10.1002/humu.23642>
- Bick AG, Metcalf GA, Mayo KR et al (2024) Genomic data in the All of Us Research Program. *Nat Cell Biol* 26(8):8003:340–346. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06957-x>
- Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G et al (2020) The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nat Cell Biol* 22(7):789:434–443. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2308-7>
- Sun KY, Bai X, Chen S et al (2024) A deep catalogue of protein-coding variation in 983,578 individuals. *Nat Cell Biol* 26(8):8003:583–592. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07556-0>
- Hamosh A, Scott AF, Amberger JS, Bocchini CA, McKusick VA (2005) Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders. *Nucleic Acids Res* 33(Database Issue):D514–D517. <https://doi.org/10.1093/nar/gki033>
- Rehm HL, Berg JS, Brooks LD et al (2015) ClinGen — The Clinical Genome Resource. *New England Journal of Medicine* 372(23):2235–2242. <https://doi.org/10.1056/NEJMs1406261>
- Landrum MJ, Chitipiralla S, Kaur K et al (2024) ClinVar: updates to support classifications of both germline and somatic variants. *Nucleic Acids Research* 52:e1090. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae1090>
- Macnee M, Pérez-Palma E, López-Rivera JA et al (2022) Data-driven historical characterization of epilepsy-associated genes. *Eur J Paediatr Neurol* 42:82–87. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2022.12.005>
- Oliver KL, Scheffer IE, Bennett MF, Grinton BE, Bahlo M, Berkovic SF (2023) Genes4Epilepsy: An epilepsy gene resource. *Epilepsia Open* 6(4):1368–1375. <https://doi.org/10.1111/epi.17547>
- Zhang MW, Liang XY, Wang J et al (2024) Epilepsy-associated genes: an update. *Seizure* 116:4–13. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2023.09.021>
- Montanucci L, Brünger T, Boßelmann CM et al (2024) Evaluating novel in silico tools for accurate pathogenicity classification in epilepsy-associated genetic missense variants. *Epilepsia Open* 6(12):3655–3663. <https://doi.org/10.1111/epi.18155>
- Pejaver V, Byrne AB, Feng BJ et al (2022) Calibration of computational tools for missense variant pathogenicity classification and ClinGen recommendations for PP3/BP4 criteria. *Am J Hum Genet* 109(12):2163–2177. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2022.10.013>
- Bergquist T, Stenton SL, Nadeau EAW et al (2025) Calibration of additional computational tools expands ClinGen recommendation options for variant classification with PP3/BP4 criteria. *Genet Med* 27(6):101402. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2025.101402>
- Traynelis J, Silk M, Wang Q et al (2017) Optimizing genomic medicine in epilepsy through a gene-customized approach to missense variant interpretation. *Genome Res* 27(10):1715–1729. <https://doi.org/10.1101/gr.226589.117>
- Kovacs AS, Portelli S, Silk M, Rodrigues CHM, Ascher DB (2024) MTR3D-AF2: Expanding the coverage of spatially derived missense tolerance scores across the human proteome using AlphaFold 2. *Protein Sci* 33(8):e5112. <https://doi.org/10.1002/pro.5112>
- Knowles JK, Helbig I, Metcalf CS et al (2022) Precision medicine for genetic epilepsy on the horizon: Recent advances, present challenges, and suggestions for continued progress. *Epilepsia Open* 6(10):2461–2475. <https://doi.org/10.1111/epi.17332>
- Beltrán-Corbellini Á, Aledo-Serrano Á, Möller RS et al (2022) Epilepsy Genetics and Precision Medicine in Adults: A New Landscape for Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Front Neurol* 13:777115. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.777115>
- Boßelmann CM, Hedrich UBS, Müller P et al (2022) Predicting the functional effects of voltage-gated potassium channel missense variants with multi-task learning. *EBioMedicine* 81:104115. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104115>

26. CM B, UBS H, H L, N P (2023) Predicting functional effects of ion channel variants using new phenotypic machine learning methods. *PLoS Comput Biol* 19(3):e1010959. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1010959>
27. Heyne HO, Baez-Nieto D, Iqbal S et al (2020) Predicting functional effects of missense variants in voltage-gated sodium and calcium channels. *Sci Transl Med* 12(556):eaay6848. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aay6848>
28. Brunklaus A, Feng T, Brünner T et al (2022) Gene variant effects across sodium channelopathies predict function and guide precision therapy. *Brain Commun* 145(12):4275–4286. <https://doi.org/10.1093/brain/awac006>
29. Montanucci L, Brünner T, Bhattarai N et al (2024) Ligand distances as key predictors of pathogenicity and function in NMDA receptors. *Hum Mol Genet* 33(15):e156. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddae156>
30. Rehm HL, Alaimo JT, Aradhya S et al (2023) The landscape of reported VUS in multi-gene panel and genomic testing: Time for a change. *Genet Med* 25(12):100947. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2023.100947>
31. Plon SE, Eccles DM, Easton D et al (2008) Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat* 29(11):1282–1291. <https://doi.org/10.1002/humu.20880>
32. Robertson AJ, Tan NB, Spurdle AB, Metke-Jimenez A, Sullivan C, Waddell N (2022) Re-analysis of genomic data: An overview of the mechanisms and complexities of clinical adoption. *Genet Med* 24(4):798–810. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2021.12.011>
33. Hirsch E, French J, Scheffer IE et al (2022) ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia Open* 63(6):1475–1499. <https://doi.org/10.1111/epi.17236>
34. Helbig KL, Farwell Hagman KD, Shinde DN et al (2016) Diagnostic exome sequencing provides a molecular diagnosis for a significant proportion of patients with epilepsy. *Genet Med* 18(9):898–905. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.186>
35. Schmidt A, Danyel M, Grundmann K et al (2024) Next-generation phenotyping integrated in a national framework for patients with ultrarare disorders improves genetic diagnostics and yields new molecular findings. *Nat Genet* 56(8):1644–1653. <https://doi.org/10.1038/s41588-024-01836-1>
36. Krenn M, Wagner M, Trimmel K et al (2025) Holistic Exome-Based Genetic Testing in Adults With Epilepsy. *Neurol Genet* 11(3):e200260. <https://doi.org/10.1212/NXG.00000000000020260>
37. Wagner M, Berutti R, Lorenz-Depiereux B, et al. Mitochondrial DNA mutation analysis from exome sequencing—A more holistic approach in diagnostics of suspected mitochondrial disease. *J Inher Metab Dis*. 2019;42(5):909–917. <https://doi.org/10.1002/jimd.12109>
38. Clayton LM, Vakrinou A, Balestrini S, Sisodiya SM (2025) Monogenic Epilepsies in Adult Epilepsy Clinics and Gene-Driven Approaches to Treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep* 25(1):35. <https://doi.org/10.1007/s11910-025-01413-x>
39. Brunet T, Jech R, Brugger M et al (2021) De novo variants in neurodevelopmental disorders—experiences from a tertiary care center. *Clin Genet* 100(1):14–28. <https://doi.org/10.1111/cge.13946>
40. Epilepsy Genetics Initiative (2019) The Epilepsy Genetics Initiative: Systematic reanalysis of diagnostic exomes increases yield. *Epilepsia Open* 60(5):797–806. <https://doi.org/10.1111/epi.14698>
41. Palmer EE, Sachdev R, Macintosh R et al (2021) Diagnostic Yield of Whole Genome Sequencing After Nondiagnostic Exome Sequencing or Gene Panel in Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Neurology* 96(13):e1770–e1782. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011655>
42. D'Gama AM, Shao W, Smith L et al (2024) Genome Sequencing After Exome Sequencing in Pediatric Epilepsy. *JAMA Neurol* 81(12):1316–1318. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2024.3582>
43. Chen Y, Dawes R, Kim HC et al (2024) De novo variants in the RNU4-2 snRNA cause a frequent neurodevelopmental syndrome. *Nat Cell Biol* 26(8):832–840. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07773-7>
44. Epilepsy Genetics Initiative (2019) The Epilepsy Genetics Initiative: Systematic reanalysis of diagnostic exomes increases yield. *Epilepsia Open* 60(5):797–806. <https://doi.org/10.1111/epi.14698>
45. Logsdon GA, Vollger MR, Eichler EE (2020) Long-read human genome sequencing and its applications. *Nat Rev Genet* 21(10):597–614. <https://doi.org/10.1038/s41576-020-0236-x>
46. Sorrentino U, Pavlov M, Mirza-Schreiber N et al (2025) Integrating Long-Read Nanopore Sequencing for Precision Resolution of Genomic Variants in Dystonia. *Mov Disord Clin Pract*. <https://doi.org/10.1002/mds.70072>
47. Kremer LS, Bader DM, Mertes C et al (2017) Genetic diagnosis of Mendelian disorders via RNA sequencing. *Nat Commun* 8:15824. <https://doi.org/10.1038/ncomms15824>
48. Yépez VA, Mertes C, Müller MF et al (2021) Detection of aberrant gene expression events in RNA sequencing data. *Nat Protoc* 16(2):1276–1296. <https://doi.org/10.1038/s41596-020-00462-5>
49. Yépez VA, Gusic M, Kopajtich R et al (2022) Clinical implementation of RNA sequencing for Mendelian disease diagnostics. *Genome Med* 14(1):38–38. <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01019-9>
50. Smirnov D, Konstantinovskiy N, Prokisch H (2023) Integrative omics approaches to advance rare disease diagnostics. *J Inher Metab Dis* 46(5):824–838. <https://doi.org/10.1002/jimd.12663>
51. Sun BB, Chiou J, Traylor M et al (2023) Plasma proteomic associations with genetics and health in the UK Biobank. *Nat Cell Biol* 25(7):7982:329–338. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06592-6>
52. Kopajtich R, Smirnov D, Stenton SL et al (2021) Integration of proteomics with genomics and transcriptomics increases the diagnostic rate of Mendelian disorders. *Genetic and Genomic Medicine*. <https://doi.org/10.1101/2021.03.09.21253187>
53. Stevelink R, Sanders MW, Tuinman MP et al (2018) Epilepsy surgery for patients with genetic refractory epilepsy: a systematic review. *Epileptic Disord* 20(2):99–115. <https://doi.org/10.1684/epd.2018.0959>
54. Moloney PB, Dugan P, Widdess-Walsh P, Devinsky O, Delanty N (2022) Genomics in the presurgical epilepsy evaluation. *Epilepsy Res Suppl* 184:106951. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2022.106951>
55. Boßelmann CM, San Antonio-Arce V, Schulze-Bonhage A et al (2022) Genetic testing before epilepsy surgery - An exploratory survey and case collection from German epilepsy centers. *Seizure* 95:4–10. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.12.004>
56. Karge R, Knopp C, Weber Y, Wolking S (2023) Genetics of nonlesional focal epilepsy in adults and surgical implications. *Clin Epileptol* 36(2):91–97. <https://doi.org/10.1007/s10309-023-00568-2>
57. Krenn M, Wagner M, Hotzy C et al (2020) Diagnostic exome sequencing in non-acquired focal epilepsies highlights a major role of GATOR1 complex genes. *J Med Genet* 57(9):624–633. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2019-106658>
58. Perucca P, Scheffer IE, Harvey AS et al (2017) Real-world utility of whole exome sequencing with targeted gene analysis for focal epilepsy. *Epilepsy Res Suppl* 131:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.02.001>
59. Guerrini R, Carrozzo R (2001) Epileptogenic brain malformations: clinical presentation, malformative patterns and indications for genetic testing. *Seizure* 10(7):532–543. <https://doi.org/10.1053/seiz.2001.0650>
60. Straka B, Splitkova B, Vlckova M et al (2023) Genetic testing in children enrolled in epilepsy surgery program. A real-life study. *Eur J Paediatr Neurol* 47:80–87. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2023.09.009>
61. Sanders MWC, Lemmens CMC, Jansen FE et al (2019) Implications of genetic diagnostics in epilepsy surgery candidates: A single-center cohort study. *Epilepsia Open* 4(4):609–617. <https://doi.org/10.1002/epi4.12366>
62. Liu S, Yu T, Guan Y et al (2020) Resective epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex: a nationwide multicenter retrospective study from China. *Brain Commun* 143(2):570–581. <https://doi.org/10.1093/brain/awz411>
63. Coryell J, Singh R, Ostendorf AP et al (2023) Epilepsy surgery in children with genetic etiologies: A prospective evaluation of current practices and outcomes. *Seizure* 113:6–12. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2023.10.011>
64. Vezyroglou A, Varadar S, Bast T et al (2020) Focal epilepsy in SCN1A-mutation carrying patients: is there a role for epilepsy surgery? *Dev Med Child Neurol* 62(11):1331–1335. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14588>
65. Ventura R, Beltrán-Corbellini Á, Toledano R, Román ISM, García-Morales I, Gil-Nagel A (2024) Epileptogenic focal lesions in Dravet syndrome: A warning to investigators. *Epileptic Disord* 26(2):173–180. <https://doi.org/10.1002/epd2.20191>
66. Simmons R, Singhal N, Sullivan J et al (2023) Epilepsy surgery as a treatment option for select patients with PCDH19-related epilepsy. *Epilepsy Behav Rep* 149:109517. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109517>
67. Bizzotto S, Walsh CA (2022) Genetic mosaicism in the human brain: from lineage tracing to neuropsychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 23(5):275–286. <https://doi.org/10.1038/s41583-022-00572-x>
68. Boßelmann CM, Leu C, Lal D (2023) Technological and computational approaches to detect somatic mosaicism in epilepsy. *Neurobiol Dis* 184:106208. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2023.106208>
69. Boßelmann CM, Leu C, Brünner T et al (2024) Analysis of 1386 epileptogenic brain lesions reveals association with DYRK1A and EGFR. *Nat Commun* 15(1):10429. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-54911-w>
70. López-Rivera JA, Leu C, Macnee M et al (2023) The genomic landscape across 474 surgically

- accessible epileptogenic human brain lesions. *Brain Commun* 146(4):1342–1356. <https://doi.org/10.1093/brain/awac376>
71. Chung C, Yang X, Bae Tet al (2023) Comprehensive multi-omic profiling of somatic mutations in malformations of cortical development. *Nat Genet* 55(2):209–220. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01276-9>
 72. Khoshkhoo S, Wang Y, Chahine Y et al (2023) Contribution of Somatic Ras/Raf/Mitogen-Activated Protein Kinase Variants in the Hippocampus in Drug-Resistant Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *JAMA Neurol* 80(6):578–587. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.0473>
 73. Blümcke I, Coras R, Busch RM et al (2021) Toward a better definition of focal cortical dysplasia: An iterative histopathological and genetic agreement trial. *Epilepsia Open* 62(6):1416–1428. <https://doi.org/10.1111/epi.16899>
 74. Delev D, Daka K, Heynckes S et al (2020) Long-term epilepsy-associated tumors: transcriptional signatures reflect clinical course. *Sci Rep* 10(1):96. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56146-y>
 75. Hoffmann L, Coras R, Kobow K et al (2023) Ganglioglioma with adverse clinical outcome and atypical histopathological features were defined by alterations in PTPN11/KRAS/NF1 and other RAS-/MAP-Kinase pathway genes. *Acta Neuropathol* 145(6):815–827. <https://doi.org/10.1007/s00401-023-02561-5>
 76. French JA, Lawson JA, Yapici Z 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31419-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31419-2)
 77. Kim SH, Kang HC, Roh YH et al (2025) Efficacy and safety of everolimus for patients with focal cortical dysplasia type 2. *Epilepsia Open* 10(1):243–257. <https://doi.org/10.1002/epi4.13104>
 78. D’Gama AM, Poduri A (2021) Precision Therapy for Epilepsy Related to Brain Malformations. *Neurotherapeutics* 18(3):1548–1563. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01122-6>
 79. Sim NS, Ko A, Kim WK et al (2019) Precise detection of low-level somatic mutation in resected epilepsy brain tissue. *Acta Neuropathol* 138(6):901–912. <https://doi.org/10.1007/s00401-019-02052-6>
 80. Khoshkhoo S, Lal D, Walsh CA (2021) Application of single cell genomics to focal epilepsies: A call to action. *Brain Pathol* 31(4):e12958. <https://doi.org/10.1111/bpa.12958>
 81. Checchi R, Baldassari S, Baulac S (2025) Detection of brain somatic mutations from stereo-EEG electrodes in focal epilepsy: Current advances and future perspectives. *Rev Neurol* 181(5):425–431. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2025.03.003>
 82. Klein KM, Mascarenhas R, Merrih D et al (2024) Identification of a mosaic MTOR variant in purified neuronal DNA in a patient with focal cortical dysplasia using a novel depth electrode harvesting technique. *Epilepsia Open* 65(6):1768–1776. <https://doi.org/10.1111/epi.17980>
 83. Mascarenhas R, Merrih D, Khanbabaei M et al (2025) Detecting somatic variants in purified brain DNA obtained from surgically implanted depth electrodes in epilepsy. *Epilepsia Open* 66(4):1234–1249. <https://doi.org/10.1111/epi.18251>
 84. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG et al (2018) Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to mo-

Update on recommendations of the expert panel on epilepsy and genetics of the German Society of Epileptology (DGfE)

The field of clinical and molecular genetics for people with epilepsy is rapidly evolving. In this review article the expert panel “epilepsy and genetics” of the German Society for Epileptology (DGfE) provides a practice-oriented, up to date overview of recent developments, both clinically established and currently only carried out in the context of research. These build on the previous version of the general recommendations from 2023 and supplement them with additional specific aspects. The review highlights modern approaches to interpreting variants of uncertain significance, strategies for unresolved cases using novel sequencing technologies and omics approaches, the growing role of preoperative and postoperative sequencing in epilepsy surgery and risk stratification based on polygenic risk scores. Together, these aspects can have direct clinically applicable implications for all areas of epileptology.

Keywords

Genetic testing · Omics · Polygenic scores · Variant interpretation · Presurgical epilepsy diagnostics

nogenic mutations. *Nat Genet* 50(9):1219–1224.

<https://doi.org/10.1038/s41588-018-0183-z>

85. Leu C, Stevelink R, Smith AW et al (2019) Polygenic burden in focal and generalized epilepsies. *Brain Commun* 142(11):3473–3481. <https://doi.org/10.1093/brain/awz292>

86. Heyne HO, Pajuste FD, Wanner J, et al. Polygenic risk scores as a marker for epilepsy risk across lifetime and after unspecified seizure events. *Nat Commun*. 2024;15(1):6277. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-50295-z>.

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