

Genetik

Thomas Dorn, Johannes Lemke

Einleitung

Schon im letzten Epilepsiebericht 2002 [1] wurde der grosse Fortschritt in der Erforschung der Genetik der Epilepsien in dem Jahrzehnt davor erwähnt. Es wurde prognostiziert, dass diese Entwicklungen weiter gehen und Auswirkungen auf Klassifikation, Diagnostik und Therapie von Epilepsien zeitigen würden.

Genau das ist eingetreten, wobei insbesondere durch seither etablierte neue technische Verfahren in der genetischen Diagnostik bemerkenswerte Fortschritte gemacht werden konnten. In den frühen 2000er Jahren konnten genetische Ursachen von Epilepsien nur durch die gezielte Sequenzierung sehr weniger bereits bekannter Kandidatengene bzw. die ungezielte Suche nach gröberen oder die wiederum an eine Hypothese geknüpfte Suche nach feineren chromosomalen Aberrationen abgeklärt werden; neue Gene wurden vor allem durch aufwendige Linkage-Analysen in den Familien der Betroffenen gefunden. In den vergangenen 15 Jahren wurden nun neue Verfahren entwickelt, um gleichzeitig zahlreiche Gene bzw. auch das gesamte Exom oder gar Genom auf für eine Epilepsie ursächliche Veränderungen hin zu untersuchen. Dies hat zu einem gewaltigen Erkenntniszuwachs bezüglich der genetischen Grundlagen von Epilepsien geführt.

So sind zahlreiche neue „Epilepsiegene“ entdeckt worden, bei denen solche für Ionenkanalproteine eine herausragende, aber nicht die alleinige Rolle neben anderen für die Synapsenfunktion relevanten Proteinen spielen. Es wurden darüber hinaus kleine strukturelle Chromosomenaberrationen, sogenannte Copy number variations (CNV), meist Mikrodeletionen entdeckt, die in der Pathogenese von Epilepsien, aber auch von geistiger Behinderung, Autismus und Schizophrenie eine noch nicht genau verstandene Rolle spielen. Aus diesen Erkenntnissen leiten sich zunehmend, vor allem in der Neuropädiatrie therapeutische Konsequenzen ab.

Diese Entwicklungen führten nun endlich auch zu einer stärkeren Berücksichtigung genetischer Aspekte bei der Weiterentwicklung der Klassifikation der Epilepsien. In der 2017 vorgelegten Klassifikation der ILAE [2] stellt die Ätiologie neben der Klassifikation der bei einem Patienten auftretenden Anfälle das wichtigste Klassifikationskriterium dar, in dem genetische neben strukturellen, immunologischen, metabolischen und infektiösen bzw. unbekanntem Ursachen erfasst werden.

Im folgenden werden die wichtigsten Erkenntnislinien und methodischen Fortschritte des vergangenen 15 Jahre, an denen auch Schweizer Epileptologen und Genetiker beteiligt waren, die Herausforderungen der Gegenwart sowie Chancen und Risiken der Zukunft aus der Sicht des Kliniklers und des Genetikers aufgezeigt.

Die Sicht des Kliniklers

Neue Gene für seltene Epilepsieformen. In den vergangenen 15 Jahren wurden eine Vielzahl von Genen für monogen determinierte Epilepsien identifiziert. Die entsprechenden Erkrankungen treten in einer Familie entweder spontan im Rahmen einer Neumutation auf oder folgen einem Mendelschen Erbgang. Es handelt sich in der überwiegenden Zahl der Fälle um Gene für Ionenkanal- bzw. Neurotransmitterrezeptor-Untereinheiten. Die in diesem Zusammenhang wohl bedeutendsten Epilepsiesyndrome sind die aus dem Dravet-Syndrom-GEFS+-Komplex, an denen die Komplexität von Genotyp-Phänotyp-Beziehungen exemplarisch auch für andere genetische Erkrankungen unter Berücksichtigung der funktionellen Auswirkungen am Genprodukt dargestellt werden kann. Die Erkrankungen sind heterogen: Sowohl Mutationen in Genen für verschiedene Untereinheiten von Natrium-Kanälen als auch in solchen für GABA-Rezeptor-Untereinheiten können ursächlich sein. Dabei können bei den Mutationen, die den Natriumkanal betreffen, sowohl „loss of function“ als auch „gain of function“ des Genproduktes zur Epilepsie führen [3]. Nicht immer ist aber bei genetisch bedingten Epilepsien das veränderte Genprodukt eine Ionenkanaluntereinheit. So fanden sich bei der autosomal-dominanten lateralen Temporalappenepilepsie Mutationen im Gen für das sogenannte LGI1-Protein, das kein Kanalprotein ist. Es stellte sich dann aber heraus, dass dieses Protein mit dem Kalium-Kanal und synaptischen Prozessen assoziiert ist, was auch eine Funktion bei der Erregbarkeitsregulation von Hirnzellen annehmen lässt. Antikörper gegen dieses Protein wurden ja bei den sogenannten Kalium-Kanal-Antikörper vermittelten limbischen Encephalitiden entdeckt [4]. Es gibt aber dennoch auch genetisch bedingte Epilepsien, bei denen die Ionenkanalfunktion nicht direkt betroffen ist. So wurden z.B. bei Absencenepilepsien, bei denen ja schon Mutationen in Genen für verschiedene Ionenkanäle beschrieben worden waren, solche im Gen für den Glucose-1-Transporter (GLUT1) gefunden [5,6], was nicht nur die Heterogenie bestimmter elektroklinischer Komplexe, sondern auch deren uneinheitliche Pathophysiologie aufzeigt.

Auch wenn hier zuletzt mit der Absencenepilepsie von einem relativ häufigen Epilepsiephänotyp die Rede ist, repräsentieren die oben erwähnten monogen determinierten Epilepsien nur eine kleine Minderheit aller und auch der früher sogenannten idiopathischen, heute als „genetisch“ klassifizierten Epilepsien [7], wobei die epidemiologische Bedeutung dieser Syndrome aufgrund der oft nur im wissenschaftlichen Kontext gestellten genetischen Diagnosen wahrscheinlich derzeit unterschätzt werden dürfte. Es ist zu erwarten, dass mit Verbesserung, Verbilligung und zunehmender Verbreitung der genetischen Diagnostik im klinischen Alltag diese Entitäten häufiger diagnostiziert und daneben noch neue gefunden werden. Erfreulich in diesem Zusammenhang ist, dass die Öffentlichkeit und auch die Politik sich zunehmend für seltene Erkrankungen, d.h. Erkrankungen mit einer Häufigkeit von weniger als 1:2000 in der Allgemeinbevölkerung interessieren [8], wozu die oben erwähnten Erkrankungen zählen.

Komplexe Genetik häufiger Epilepsieformen. Trotz der Seltenheit monogen determinierter Epilepsien geht man davon aus, dass bei einem grossen Teil aller Epilep-

sien genetische Faktoren eine Rolle spielen. Man spricht hierbei von einer komplexen Genetik, die auch bei sogenannten Volkskrankheiten (wie z.B. Gefässkrankheiten) angenommen wird [9]. Das mögliche Zusammenspiel mehrerer Gene bei den sogenannten idiopathisch generalisierten Epilepsien wurde auch schon im Epilepsiebericht 2002 erwähnt. Bis anhin konnte aber trotz der grossen Fortschritte der genetischen Methodik im vergangenen Jahrzehnt kein konkreter Pathomechanismus aufgezeigt werden, der einer derartigen Epilepsie zugrundeliegt. Es werden aber neu neben dem Zusammenspiel von Polymorphismen einzelner Gene (z.B. solcher für Ionenkanäle) [10], CNV (Mikrodeletionen, Mikroduplikationen) als ätiologisches Moment angeführt, wobei bestimmte CNV (z.B. solche auf den Chromosomen 15 oder 21) nicht nur mit Epilepsie, sondern auch mit geistiger Behinderung und Schizophrenie in Verbindung gebracht werden [11,12]. Mit Schweizer Beteiligung wurden auch die genetischen Grundlagen fokaler bzw. mesialer Temporallappen-Epilepsien untersucht [13,14,15, 16]. Bei letzteren ist man von einem vertieften pathophysiologischen Verständnis der Bedeutung genetischer Faktoren bei der Pathogenese weit entfernt. Für den Kliniker ist aber der Befund interessant, dass Patienten, die wegen einer mesialen Temporallappenepilepsie erfolgreich epilepsiechirurgisch behandelt wurden, grössere und wahrscheinlich pathogenetisch relevante CNV aufweisen können [13]. Bei Epilepsien aus dem Formenkreis der Rolando-Epilepsien wurden v.a. bei den schwereren Phänotypen bei einem Teill der Betroffenen pathogene Varianten im GRIN2A-Gen gefunden, das eine Glutamtrezeptoruntereinheit kodiert [16].

Bedeutung genetischer Befunde für die Epilepsitherapie? Die oben zitierten Arbeiten über GLUT1-Defekte bei Epilepsien, die gut mit anhand des elektroklinischen Syndroms einer idiopathischen Epilepsie ausgewählten Antiepileptika behandelbar sind oder über Mikrodeletionen bei erfolgreich epilepsiechirurgisch behandelten mesialen Temporallappenepilepsien lassen annehmen, dass die Bedeutung der Kenntnis der genetischen Grundlage einer Epilepsie keine Bedeutung für die Gestaltung der Therapie hat, ja vielleicht sogar in die Irre führen kann.

Diese Aussage ist aber aufgrund der folgenden Befunde nicht aufrecht zu erhalten. So sind bei schweren, früh beginnenden Epilepsien infolge eines GLUT1-Defektes Antiepileptika meist gar nicht, die ketogene Diät aber besonders gut wirksam [17]. Beim Dravet-Syndrom sollten Antiepileptika mit hemmender Wirkung am Natrium-Kanal wie z.B. Lamotrigin vermieden werden, da sie die Epilepsie verschlechtern können, während Stiripentol, das u. a. die Öffnungszeit der Ionen-Kanals des GABA-Chlorid-Kanal-Komplexes verlängert, hier besonders gut wirksam und in einigen Ländern auch nur für die Behandlung der Epilepsie bei diesem Syndrom zugelassen ist [18]. Bei anderen genetisch bedingten Natriumkanalkrankheiten mit Epilepsien, denen pathogene Varianten von Genen für andere Natriumkanaluntereinheiten zugrundeliegen, können Natriumkanalblocker hingegen offenbar besonders gut wirksam sein. [19] Diese gegensätzlichen klinischen Effekte der genannten Klasse von Antiepileptika bei den Natriumkanalkrankheiten können durch die unterschiedliche Verteilung der verschiedenen Kanalproteine auf excitatorische und inhibitorische Neurone bzw. durch unterschiedliche Auswirkungen verschiedener pathogener Genvarianten auf die Kanalfunktion, d.h. auf „gain“ oder „loss of func-

tion“ erklärt werden. Letzteres wurde kürzlich in einer grossen Studie für pathogene Varianten im SCN2A-Gen gezeigt [20].

Schliesslich erlaubt die Aufklärung des einem bestimmten Syndrom zugrundeliegenden Gendefektes über die Identifikation des Genproduktes und der zu den spezifischen Symptomen führenden pathogenetischen Kaskade die Entwicklung spezifischer, den Krankheitsverlauf günstig beeinflussender Therapien. Der Einsatz des mTOR-Inhibitors Everolimus bei der tuberösen Sklerose ist hierfür ein Beispiel. In drei plazebo-kontrollierten Studien [21, 22, 23] konnte gezeigt werden, dass dieses Medikament die mit dem Syndrom assoziierten subependymalen Riesenzellastrozytome und Angiomyolipome klinisch relevant verkleinern kann und auch ein wirksames Antiepileptikum ist. Es besteht somit die Hoffnung, dass bei einem frühen Einsatz im Kindesalter die Entwicklungstrajektorien der Betroffenen langfristig günstig beeinflusst werden können.

Der grösste Nutzen dieser Erkenntnisse zeichnet sich aktuell aber vor allem bei der Therapie der sogenannten epileptischen Enzephalopathien im Säuglings- und Kleinkindesalter ab. Die zugrundeliegenden Erkrankungen können mit den heute zur Verfügung stehenden Methoden mit einem Prozentsatz von bis zu 60% aufgeklärt werden [24], und das Resultat liefert Ansatzpunkte für neuartige Therapieverfahren (z.B. mit NMDA-Rezeptor-Antagonisten oder Kalium-Kanal-Öffnern), deren Wirksamkeit freilich erst noch in grösseren Studien belegt werden muss [25, 26, 27]. In etwa einem Viertel der Fälle lassen sich bereits heute gezielte therapeutische Massnahmen aus der genetischen Diagnose einer Epilepsieerkrankung ableiten [28].

Ausblick. Im Moment stellt noch die ablehnende Haltung von Krankenversicherungen bezüglich der Kostenübernahme für genetische Diagnostik in der täglichen Praxis eine wesentliche Herausforderung dar. In Zukunft werden aufgrund der oben aufgezeigten Trends eher die Interpretation der bei einer genetischen Untersuchung anfallenden grossen Datenmengen sowie deren Schutz Kliniker wie Genetiker beschäftigen. Die oben aufgezeigten Erkenntnislinien verdeutlichen aber auch, dass aufgrund der bisher schon offenkundig gewordenen Komplexität der Epileptogenese bei genetisch bedingten Epilepsien die Entwicklung neuer Therapieansätze für bis anhin schwer behandelbare Formen noch viel Zeit beanspruchen wird. Daneben werden auch weiterhin (verteilungs-)ethische Fragestellungen im gesellschaftlichen Diskurs angegangen werden müssen, nicht zuletzt auch die, die sich schon jetzt bezüglich der hohen Kosten für Behandlungen seltener genetisch bedingter Erkrankungen ergeben. In einer aktuellen, sehr umfangreichen Arbeit konnte jedoch klar gezeigt werden, dass die sehr frühe genetische Diagnostik mittels Hochdurchsatzsequenzierung bei Patienten mit frühkindlicher Epilepsie zu einer signifikanten Kostenreduktion im Verlauf führt [29].

Die Sicht des Genetikers

Nur in etwa 1/3 der Patienten mit epileptischen Anfällen kann die Epilepsie auf eine klinisch erkennbare Ursache zurückgeführt werden (bspw. kortikale Malformation, Tumor, Infektion, gestörte Blutversorgung, Trauma, etc.), 2/3 der Fälle bleiben ätiologisch unklar bzw. „idiopathisch“ [30]. Man vermutet, dass ein Grossteil dieser Epilepsien durch genetische Faktoren (mit)bedingt ist.

In der OMIM-Datenbank [31] werden hunderte genetisch bedingte Phänotypen aufgelistet, bei welchen epileptische Anfälle auftreten können. Hierbei handelt es sich um sowohl isolierte, ggf. familiäre Epilepsieerkrankungen ohne weitere Auffälligkeiten als auch um syndromale Formen mit zusätzlichen Befunden, wie etwa einer Entwicklungsstörung, einer geistigen Behinderung und vielen anderen Organveränderungen. In vielen Fällen ist die Epilepsie lediglich ein Teilsymptom einer deutlich komplexeren Symptomatik. Es finden sich alle bekannten Erbgänge bzw. Vererbungsmechanismen: monogen (autosomal-dominant, autosomal-rezessive, X-chromosomal), polygen, chromosomal, epigenetisch, mitochondrial.

Aus dieser Vielzahl an Differenzialdiagnosen die individuelle Ursache der Epilepsie eines einzelnen Patienten korrekt zu diagnostizieren, ist klinisch und genetisch eine grosse Herausforderung. In vielen Fällen handelt es sich um ausgesprochen seltene Krankheitsbilder (sog. „orphan diseases“). Das Überlappen diverser Phänotypen, das häufige Fehlen von markanten Merkmalen sowie die ausgesprochen hohe Heterogenität (ein homogener Phänotyp kann verschiedene Ursachen haben) erschweren die Diagnostik. Verständlicherweise fanden genetische Untersuchungen aus diesen Gründen erst spät Einzug in die Routinediagnostik bei Epilepsie-Patienten bzw. wurden auf ein Mindestmass begrenzt.

Die genetische Diagnose der zugrundeliegenden Erkrankung hat eine vielschichtige Bedeutung. Sie kann Klarheit erbringen über das Krankheitsbild, den Verlauf, die Vererbung, das Wiederholungsrisiko. Sie kann Einfluss auf die Therapie haben oder u.U. auch Gewissheit darüber erbringen, dass derzeit tatsächlich keine weiteren therapeutischen Optionen zur Verfügung stehen. Sie beendet immer wiederkehrende ätiologische Abklärungsversuche. Sie kann Optionen bezüglich pränataler Diagnostik und anderer reproduktionstechnologischer Alternativen aufzeigen. Nicht selten sind auch psychologische Aspekte von Bedeutung, wie etwa das Entbinden der Eltern von Schuldgefühlen, eine Erkrankung des Kindes durch mutmasslich falsches Verhalten bedingt zu haben.

Moderne genetische Analysetechniken erlauben heute die Diagnosestellung bei einem weit grösseren Anteil der Epilepsie-Patienten als dies noch vor sehr wenigen Jahren der Fall war. Die genetischen Abklärungen von Dysmorphiesyndromen begrenzte sich bei unklarer klinischer Verdachtsdiagnose auf eine zytogenetische Untersuchung des Karyotyps sowie ggf. Array-CGH bzw. SNP-Chip zum Ausschluss submikroskopischer chromosomaler Strukturanomalien. Nur bei einer präzisen Verdachtsdiagnose war die molekulargenetische Abklärung des jeweiligen Verdachtsgens möglich. Molekulargenetische Abklärungen von idiopathischen Epilepsiesyn-

dromen wurden aufgrund der zahlreichen Differentialdiagnosen mit jeweils geringer Inzidenz und Mutationsdetektionsrate in der Regel kaum veranlasst.

Mittels sog. Next-Generation-Sequencing (NGS) Methoden können nun zahlreiche krankheitsassoziierte Gene in einem sog. Panel-Ansatz parallel untersucht und müssen nicht auf herkömmliche Weise Gen für Gen einzeln sequenziert werden [32]. Auf diese Weise konnte die Aufklärungsrate jeglicher genetisch bedingter Epilepsieerkrankungen signifikant erhöht werden. Zudem ist bis auf eine grobe phänotypische Klassifizierung keine präzise klinische Verdachtsdiagnose für die Beauftragung einer genetischen Diagnostik mehr nötig. Ferner zeigte sich, dass einige als extrem selten eingestufte Entitäten tatsächlich deutlich häufiger vorkommen als bislang angenommen [33].

Die Wahl der geeigneten Analysestrategie ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Phänotyp	Vorschlag für Procedere der genetischen Abklärung
Spezifisch, geringe Heterogenität (Bsp. Glukose-Transporter-Defizienz)	Klassisches Sequenzieren des Verdachtsgens
Spezifisch, hohe Heterogenität (Bsp. Neuronale Ceroid-Lipofuszinose)	Paralleles Sequenzieren aller Verdachtsgene mittels NGS-Panel
Unspezifisch bzw. komplex (Bsp. Dysmorphiesyndrome)	1. NGS-Panel 2. Array-CGH / SNP-Chip
Isolierte, ggf. familiäre idiopathische Epilepsie	Paralleles Sequenzieren aller Verdachtsgene mittels NGS-Panel

In der Schweiz gehören die Analyse des Karyotyps sowie Array-CGH bzw. SNP-Chip zu den Pflichtleistungen der obligatorischen Krankenpflegeversicherung. Die Kosten belaufen sich auf etwa 700 CHF (Karyotyp) bis 2800 CHF (Array-CGH). Da nahezu alle numerischen und strukturellen Anomalien des Chromosomensatzes auch in der Array-CGH erkannt werden können, wurde die Durchführung von Microarray-Analysen als primärer Diagnostikschritt bei syndromalen Erkrankungen empfohlen [34]. Da mittlerweile die Hochdurchsatzsequenzierung von NGS-Panels oder Exomen eine noch deutlich höhere diagnostische Ausbeute als konventionelle genetische Analysen aufweist, kann und sollte nun ihr im diagnostischen Procedere die Position des „*first-tier diagnostic test*“ zugeschrieben werden. Hierbei ist es wichtig, die Anzahl der im allfälligen Panel abgedeckten Gene nicht zu gering zu halten, da eine effektive diagnostische Ausbeute in der Regel erst ab einer Panelgröße von einigen Dutzend Genen zu erwarten ist [35].

Derartige Panel-Analysen gehören jedoch nur in sehr begrenztem Umfang zu den Pflichtleistungen der Krankenkassen. In der Regel ist vor der Untersuchung eine Kostengutsprache bei der Krankenkasse einzuholen. Seitens der Krankenkassen wird immer wieder unter Verweis auf die Kriterien Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit der Nutzen des Nachweises einer bestimmten genetische für die

weitere Betreuung des Betroffenen in Frage gestellt. Ab einer Zahl von 11 Genen auf einem Panel muss zudem die Indikation von einem Facharzt für Medizinische Genetik gestellt werden [36].

Die Geschwindigkeit der technischen Weiterentwicklung auf dem Gebiet der humangenetischen Analytik lässt vermuten, dass in den kommenden Jahren *whole exome* bzw. *whole genome* Sequenzierungen an Bedeutung gewinnen und früher oder später mit allen noch zu klärenden Aspekten (Auswertung, Umgang, Mitteilung der Daten) auch Einzug in die Routine-Diagnostik halten werden.

Referenzen

1. Dorn T, Schinzel A. Genetik. In: Krämer G., Wieser H.-G.. (Hrsg.). Epilepsie-Bericht Schweiz 2002. Hippocampus-Verlag. Bad Honnef 2002. Seite 40 – 45
2. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58: 512 -521
3. Rhodes TH, Lossin C, Vanoye CG, Wang DW, George AL Jr. Noninactivating voltage-gated sodium channels in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101: 11147-52.
4. Lerche H, Shah M, Beck H, Noebels JL, Johnston D, Vincent A. Ion channels in genetic and acquired forms of epilepsy. *J Physiol*. 2013 Jan 28. [Epub ahead of print]
5. Roulet-Perez E, Ballhausen D, Bonafé L, Cronel-Ohayon S, Maeder-Ingvar M. Glut-1 deficiency syndrome masquerading as idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49: 1955 - 1958.
6. Yalcin Ö. Genes and molecular mechanisms involved in the epileptogenesis of idiopathic absence epilepsies. *Seizure* 2012; 21: 79 -86
7. Steinlein OK. Genetics and epilepsy. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008; 10: 29 -38
8. Nationales Konzept seltene Erkrankungen vom 28.9.2014. www.bag.admin.ch/bag/de/home/themen/mensch-gesundheit/seltene-krankheiten/nationales-konzept-seltene-krankheiten.html
9. Mulley JC, Scheffer IE, Harkin LA, Berkovic SF, Dibbens LM. Susceptibility genes for complex epilepsy. *Hum Mol Genet* 2005; 14 (Suppl 2) : S243-9.
10. Klassen T, Davis C, Goldman A, Burgess D, Chen T, Wheeler D, McPherson J, Bourquin T, Lewis L, Villasana D, Morgan M, Muzny D, Gibbs R, Noebels. Exome sequencing of ion channel genes reveals complex profiles confounding personal risk assessment in epilepsy. *Cell*. 2011; 145: 1036 – 1048

11. Mulley JC, Mefford HC. Epilepsy and the new cytogenetics. *Epilepsia*. 2011; 52: 423 – 432
12. Strehlow V, Swinkels ME, Thomas RH, Rapps N, Syrbe S, Dorn T, Lemke JR. Generalized Epilepsy and Myoclonic Seizures in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Mol Syndromol*. 2016; 7: 239 - 246.
13. Catarino CB, Kasperavičiūtė D, Thom M, et al. Genomic microdeletions associated with epilepsy: not a contraindication to resective surgery. *Epilepsia* 2011; 52: 1388-92.
14. Kasperavičiūtė D, Catarino CB, Heinzen EL, et al. Common genetic variation and susceptibility to partial epilepsies: a genome-wide association study. *Brain* 2010; 33: 2136-47.
15. Heinzen EL, Radtke RA, Urban TJ, et al. Rare deletions at 16p13.11 predispose to a diverse spectrum of sporadic epilepsy syndromes. *Am J Hum Genet* 2010; 86: 707-18.
16. Lemke JR, Lal D, Reinthaler EM, et al. Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. *Nat Genet*. 2013; 45:1067 -72.
17. Caraballo RH, Vining E. Ketogenic diet. *Handb Clin Neurol* 2012;108: 783-93.
18. Plosker GL. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome) *CNS Drugs* 2012; 26: 993 -1001.
19. Møller RS, Johannesen KM. Precision Medicine: SCN8A Encephalopathy Treated with Sodium Channel Blockers. *Neurotherapeutics*. 2016; 13: 190 – 191.
20. Wolff M, Johannesen KM, Hedrich UBS, et al. Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders. *Brain*.2017; 140: 1316 – 1336
21. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013; 381: 125 – 132.
22. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;381: 817 – 824
23. French JA, Lawson JA, Yapici Z, et al. 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*. 2016; 388: 2153 – 2163
24. Møller RS, Larsen LH, Johannesen KM, et al. Gene Panel Testing in Epileptic Encephalopathies and Familial Epilepsies. *Mol Syndromol*. 2016; 7: 210 – 219

25. Li D, Yuan H, Ortiz-Gonzalez XR, Marsh ED, et al. GRIN2D Recurrent De Novo Dominant Mutation Causes a Severe Epileptic Encephalopathy Treatable with NMDA Receptor Channel Blockers. *Am J Hum Genet.* 2016; 99: 802 – 816.
26. Pierson TM, Yuan H, Marsh ED, et al. GRIN2A mutation and early-onset epileptic encephalopathy: personalized therapy with memantine. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014; 1:190 – 198
27. Millichap JJ, Park KL, Tsuchida T, et al. KCNQ2 encephalopathy: Features, mutational hot spots, and ezogabine treatment of 11 patients. *Neurol Genet.* 2016; 22: e96
28. Segal E, Pedro H, Valdez-Gonzalez K, et al. Diagnostic Yield of Epilepsy Panels in Children With Medication-Refractory Epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2016; 64: 66 – 71
29. Berg AT, Coryell J, Saneto RP, et al. Early-Life Epilepsies and the Emerging Role of Genetic Testing. *JAMA Pediatr.* 2017; 171: 863 - 871
30. Annegers JF, Rocca WA, Hauser WA. Causes of epilepsy: contributions of the Rochester epidemiology project. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 570 - 575
31. Online Medelian Inheritance in Man; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
32. Lemke JR, Riesch E, Scheurenbrand T, et al. Targeted next generation sequencing as a diagnostic tool in epileptic disorders. *Epilepsia* 2012; 53: 1387 - 1398
33. Kousi M, Anttila V, Schulz A, et al. Novel mutations consolidate KCTD7 as a progressive myoclonus epilepsy gene. *J Med Genet* 2012; 49: 391 - 399
34. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 2010; 86: 749 – 764
35. Lemke JR. High-Throughput Sequencing as First-Tier Diagnostics in Congenital and Early-Onset Disorders. *JAMA Pediatr.* 2017; 171: 833 - 835
36. http://www.sgm.ch/view_page_professional.php?view=news