

Österreichische Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie

Mitteilungen

**Vorstand:**

Martha Feucht
(1. Vorsitzende)

Christoph Baumgartner
(2. Vorsitzender)

Bruno Mamoli
(3. Vorsitzender)

Eugen Trinka
(1. Sekretär)

Barbara Plecko
(2. Sekretärin)

Martin Graf
(Kassier)

Sekretariat der Gesellschaft:

p.A. Univ.-Klinik für Neurologie
Währinger Gürtel 18–20

A-1090 Wien

Sekretärin:

Frau Ch. Adler

Tel.: 01/40 400–37 28

Fax: 01/40 400–31 41

E-Mail:

oe.sektion-ILAE@meduniwien.ac.at

Redaktion:

M. Graf

Abteilung für Neurologie

SMZ-Ost – Donauspital

A-1220 Wien

Langobardenstraße 122

E-Mail: mcgraf@aon.at

E. Trinka

Univ.-Klinik f. Neurologie

A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35

Homepage:

www.medicalnet.at/oe.sektion-ILAE

Verlag:

Krause & Pachernegg GmbH,

A-3003 Gablitz,

Mozartgasse 10

Druck: Floramedia Austria,

Missindorfstraße 21,

A-1140 Wien

Zimprich F

Epilepsiegenetik

Mitteilungen der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga
gegen Epilepsie 2006; 6 (1), 3-16

Homepage:

www.kup.at/ilae

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Epilepsiegenetik

F. Zimprich
(Wien)

Wie bei vielen Erkrankungen trägt die genetische Disposition eines Individuums maßgeblich zur Manifestation oder zum Verlauf von Epilepsien bei. Das ist offensichtlich der Fall bei Mendelschen oder monogenetischen Epilepsien, bei denen einzelne Gene für sich alleine genommen die Erkrankung verursachen können. Der genetische Anteil an der Ätiologie komplexer Epilepsien ist aber vermutlich nicht minder bedeutend, nur wesentlich schwieriger zu erfassen. Für die Erörterung der genetischen Ätiologie bei Epilepsien ist es sinnvoll, die einfachen Mendelschen Epilepsien und die komplexen multifaktoriellen Epilepsien gesondert zu betrachten.

Komplexe Epilepsien

Mit der Bezeichnung „komplexe Epilepsien“ sind jene polyfaktoriellen Anfallserkrankungen gemeint, die unter den unscharf definierten Begriffen „kryptogen“ oder „idiopathisch“ zusammengefaßt werden [1–4]. Geht man davon aus, daß auch vielen symptomatischen Epilepsien eine komplexe genetische Disposition zugrunde liegen könnte, umfaßt diese Gruppe die überwiegende Mehrheit aller Epilepsiepatienten. Es besteht zwar kein einfacher, den Mendelschen Regeln folgender Vererbungsmodus, eine familiäre Häufung von Anfällen ist allerdings nicht selten zu beobachten (Die Familienanamnese ist bei etwa 15–20 % der Patienten positiv, wenn man Verwandte 1. und 2. Grades berücksichtigt.). Wie nachfolgend dargestellt, sprechen dieses und andere Argumente dafür, daß auch bei den komplexen Epilepsien eine starke genetische Komponente vorliegt. Dabei geht man von der Vorstellung aus, daß bei jedem Patienten viele unterschiedliche Gene zur Entstehung der Erkrankung beitragen. Der Anteil eines einzelnen Gens an der Erhöhung des Gesamtrisikos dürfte zwar klein sein, durch die Interaktion mehrerer Risikogene wird die Erkrankungsschwelle (in Kombination mit Umweltfaktoren) aber letztlich überschritten.

Der Stand der derzeitigen Forschungsbemühungen bei komplexen Epilepsien läßt sich anhand folgender Fragen gut darstellen:

1. Worin besteht die Evidenz für die Beteiligung genetischer Faktoren an komplexen Epilepsien und wie hoch schätzt man deren Anteil an der gesamten Ätiologie?
2. Was ist das molekulare Substrat der komplexen genetischen Ätiologie und welche Aussagen treffen über die

epidemiologische Verteilung dieser Risikogene zu (die sogenannte allelische Architektur)?

3. Welcher Methoden können wir uns zur Identifizierung der Risikogene bedienen?

Evidenz für die genetische Ätiologie bei komplexen Epilepsien
Neben experimentellen Studien ergeben sich die überzeugendsten Hinweise für eine Bedeutung der Genetik bei komplexen Epilepsien aus mittlerweile sehr großen, systematisch durchgeführten, familiären Aggregations- und Zwillingsstudien. Diese Studien seien hier etwas ausführlicher zusammengefaßt, da sie auch als Basis für eine genetische Beratung von Patienten und deren Angehörigen dienen können.

Familienstudien (Epilepsierisiko bei nahen Verwandten) (vgl. auch Tabelle 1)

In einer der ersten großen Serien konnte W. G. Lennox 1951 in Boston an mehreren tausend Epilepsiepatienten und deren Verwandten (allerdings ohne gut definierte Kontrollgruppe) nachweisen, daß die Frequenz von Anfällen und Epilepsien bei nahen Verwandten um mehr als das dreifache erhöht war, und zwar vor allem bei kryptogenen Epilepsien und in geringerem Ausmaß auch bei symptomatischen Epilepsien [5]. Je jünger die Probanden bei Erkrankungsbeginn waren, desto stärker ausgeprägt war dieser Effekt in beiden Gruppen (Als Probanden sind hier und im folgenden die Indexpatienten definiert, über die weitere Familienmitglieder rekrutiert wurden.). In einer gut kontrollierten Untersuchung konnten Annegers und Mitarbeiter ein dreifach erhöhtes Risiko für Epilepsien und singuläre Anfälle bei Geschwistern betroffener Probanden (Erkrankungsbeginn bei den Probanden bis zum 15. Lebensjahr) und ein 5–6fach erhöhtes Risiko bei den Kindern der Probanden nachweisen [6]. Das relative Risiko wurde im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung aus Rochester, Minnesota, berechnet [7]. Die kumulative Inzidenz bei diesen Verwandten bis zum 20. Lebensjahr betrug im Schnitt 4,1 % für Epilepsie und bis zu 13 % für alle Anfallsarten.

Die Gruppe um Ruth Ottman veröffentlichte in den 1990er Jahren eine Serie von Arbeiten über das familiäre Epilepsierisiko anhand der großen Epilepsiefamilien-Datenbank der Columbia University (EFSCU). In diese Studie wurden knapp 2000 Epilepsiepatienten und deren Verwandte eingeschlossen, wobei die Patienten großteils an kryptogenen fokalen Epilepsien mit anhaltender Anfallsaktivität bis in das Erwachsenenalter litten [8, 9]. Probanden mit genetisch stark belasteten selbstlimitierten kindlichen Epilepsieformen wurden nicht eingeschlossen. Im Vergleich zur Bevölkerung aus Rochester war das Epilep-

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Fritz Zimprich,
Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien,
A-1090 Wien, Währinger Straße 18–20;
E-Mail: friedrich.zimprich@meduniwien.ac.at

Tabelle 1: Familienstudien zum Epilepsierisiko bei Verwandten von Epilepsiepatienten

Studie	Untersuchte Population und Methoden	Ausgewählte Ergebnisse
Annegers et al. [6]	Kohortenstudie über andere Nachkommen der Eltern von 196 Patienten mit Epilepsie	<ul style="list-style-type: none"> • Kumulative Inzidenz für Kinder und Geschwister bis zum 20. Lj: 4,1 % (für Epilepsie), 11–13,1 % (für alle Anfälle) • Risiko für Epilepsie: RR 2,5 (Geschwister), RR 6,7 (Kinder)
Epilepsy Family Study of Columbia University (EFSCU) Ottman et al. [9, 17]	1957 erwachsene Patienten mit aktiver Epilepsie und 10.765 Verwandte ersten Grades, 84 % der Patienten mit fokaler Epilepsie, 80 % mit kryptogen/idiopathischer Ätiologie	<ul style="list-style-type: none"> • Kumulative Inzidenz bei idiopathischer/kryptogener Ätiologie bis zum 40. Lj: 1,8 % (Eltern), 3,2 % (Geschwister), 6,7 % (Kinder); bei fokalen Epilepsien: 1,6 % (Eltern), 3,0 % (Geschwister), 7,1 % (Kinder); bei generalisierten Epilepsien: 3,2 % (Eltern), 5,5 % (Geschwister), 4,3 % (Kinder) • Risiko für Epilepsie im Vergleich zu symptomatischen Epilepsien: RR 1,4 (Eltern), 2,6 (Geschwister), 4,3 (Kinder) • Standardisierte „Morbidityratios“ – Risiko für Epilepsie bei Verwandten im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung aus Rochester: <ul style="list-style-type: none"> – RR 2,4 (bei idiopathischer/kryptogener Ätiologie bei Probanden) – RR 3,1 (bei Epilepsien mit kongenitalem Neurodefizit) – RR 1,0 (postnatal symptomatisch) – RR 5,0 (für Anfallsbeginn vor dem 15. Lj. bei Probanden und Verwandten) – RR 1,1 (für Anfallsbeginn nach dem 35. Lj. bei Probanden und Verwandten)
Ottman et al. [13]	687 Kinder von an Epilepsie erkrankten Personen aus Rochester, USA	<ul style="list-style-type: none"> • Kumulative Inzidenz für Kinder für Epilepsie bis zum 25. Lj: 8,7 % (wenn Mutter betroffen), 2,4 % (wenn Vater betroffen) • Standardisierte „Morbidityratios“ im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung aus Rochester: <ul style="list-style-type: none"> – RR 4,4 (für Kinder betroffener Mütter) – RR 1,6 (für Kinder betroffener Väter)
Schaumann et al. [16]	289 Patienten mit posttraumatischer und alkohol-assoziiertes Epilepsie	<ul style="list-style-type: none"> • Risiko für Epilepsie im Vergleich zu Verwandten von 174 gesunden Probanden: <ul style="list-style-type: none"> – RR 2,5 (für Verwandte von Probanden mit alkoholassoziiertes Epilepsie) – RR 1,2 (95%-KI: 0,64–2,25) (für Verwandte von Probanden mit posttraumatischer Epilepsie)
Episcreen-Studie (Italien) Bianchi et al. [10]	10.787 Patienten mit Epilepsie und Verwandte ersten Grades	<ul style="list-style-type: none"> • Prävalenz einer Epilepsie bei Verwandten 1. Grades: 2,6 % (Alle), 2,1 % (Eltern), 3,5 % (Geschwister), 1,9 % (Kinder) • Standardisierte „Morbidityratios“ im Vergleich zu Verwandten von Probanden mit posttraumatischer Epilepsie: <ul style="list-style-type: none"> – RR 2,9 (alle Verwandten), RR 2,4 (Eltern), RR 3,5 (Geschwister), RR 2,8 (Kinder) – RR 11,3 (für Kinder betroffener Mütter) – RR 1,5 (für Kinder betroffener Väter) – RR 2,0 (für alle Verwandten bei fokaler Epilepsie des Probanden) – RR 4,8 (für alle Verwandten bei generalisierter Epilepsie des Probanden)

sierisiko bei Verwandten ersten Grades von Probanden mit kryptogenen Epilepsien um das 2,4fache erhöht. Litt der Proband an einem kongenitalem zerebralen Defizit, war das Risiko für Verwandte um das 3,1fache erhöht. Keine signifikante Erhöhung des Risikos war allerdings bei postnatalen symptomatischen Epilepsien mit eindeutig identifizierbarem vorherigem Trauma oder sonstigem auslösenden Ereignis festzustellen. Das erhöhte Risiko für kryptogene Epilepsien war, wie in den vorherigen Studien, vor allem bei frühem Erkrankungsbeginn der Probanden (vor dem 35. Lebensjahr) zu beobachten und manifestierte sich bei den Verwandten ebenfalls früh. Das relative Risiko (RR) für

einen Erkrankungsbeginn des Verwandten vor dessen 15. Lj. war 5–6fach erhöht, jedoch nicht meßbar erhöht nach dessen 35. Lebensjahr. Interessant war, daß das Risiko bei nachfolgenden Generationen größer zu werden schien. Die kumulative Inzidenz bis zum 40 Lj. betrug bei kryptogenen Epilepsien der Probanden 1,8 % bei deren Eltern (RR 1,4), 3,2 % bei den Geschwistern (RR 2,6) und 6,7 % bei den Kindern der Probanden (RR 4,3). Das Risiko war gering höher bei generalisierten Epilepsien der Probanden als bei fokalen Syndromen.

Vergleichbare Daten zum familiären Epilepsierisiko wurden auch in einer großen nationalen italienischen Stu-

die mit über 10.000 Probanden und deren Verwandten ersten Grades erhoben (Episcreen-Studie) [10]. Eine positive Familienanamnese fand sich bei 9,1 % der Probanden. Die Prävalenz einer Epilepsie bei den Verwandten betrug 2,6 %, wobei mit 5,3 % eine höhere Prävalenz bei idiopathisch generalisierten Epilepsien (bei Probanden) als bei kryptogenen Epilepsien (2,1 %) bestand. Das relative Risiko für eine Epilepsie bei Verwandten ersten Grades war (im Vergleich zur Subgruppe der Verwandten von Patienten mit rein posttraumatischer Epilepsie) um das 2,9fache erhöht.

Interessante Einblicke erlauben auch indische Untersuchungen zu diesem Thema. Bei über 1200 Probanden und deren Verwandten aus einer großen Epilepsieambulanz aus Nordindien betrug die Prävalenz von Epilepsien bei Verwandten ersten Grades 4 % und nur mehr 0,9 % bei Verwandten zweiten Grades [11]. Auch andere Autoren finden einen drastischen Abfall des Epilepsierisikos für entferntere Verwandte [6]. Eine andere Studie aus Südindien beziffert die Epilepsieprävalenz bei Verwandten ersten Grades mit 2,0 % (OR 3,9 im Vergleich zu Kontrollen) [12].

Eine interessante, in verschiedenen Untersuchungen wiederholt gemachte Beobachtung ist das signifikant höhere Risiko für Anfälle bei Kindern betroffener Mütter als jenes von Kindern betroffener Väter. In einer Untersuchung der Nachkommen anfallskranker Eltern aus Rochester wird über ein 1,6fach erhöhtes Risiko für unprovizierte Anfälle bei Kindern berichtet, wenn der Vater betroffen war (im Vergleich zum Durchschnittsrisiko der allgemeinen Bevölkerung) [6]. Wenn jedoch die Mutter an einer Epilepsie litt, war das Risiko für ihre Kinder um das 4,4fache erhöht – also ein 2,8facher Unterschied zwischen Müttern und Vätern. Die jeweiligen kumulativen Inzidenzen für unprovizierte Anfälle bis zum 25. Lj. betrug 2,4 % vs. 8,7 % [13]. In der italienischen Episcreen-Studie wird das Risiko für Nachkommen betroffener Mütter auf das 11fache geschätzt, verglichen mit dem 1,5fachen Risiko für Kinder betroffener Väter [10]. Diese Unterschiede scheinen besonders bei der juvenilen Myoklonusepilepsie ausgeprägt zu sein, wo ein über 12fach erhöhtes Risiko für eine mütterliche verglichen mit einer väterlichen Übertragung festgestellt werden konnte [14]. Die Gründe für diese Unterschiede sind bis heute ungeklärt. Hinweise für einen modifizierenden X-chromosomalen Locus, mitochondriale Ursachen oder eine fälschliche Vaterschaft wären Möglichkeiten, erscheinen aber aufgrund der bisherigen Untersuchungen unwahrscheinlich. In den entsprechenden Diskussionen wird am ehesten eine hormonelle Exposition *in utero* oder ein maternales Imprinting favorisiert.

Hinsichtlich des genetischen Risikos für rein symptomatische Epilepsien ist die Datenlage uneinheitlich. Während frühe Untersuchungen – ohne formale statistische Auswertung und mit kleinen Fallzahlen – an Veteranen des Koreakrieges mit posttraumatischer Epilepsie eine dreifach erhöhte Familienanamnese für Anfälle berichten (7 % vs. 2 % bei Kontrollen), finden Schaumann und Mitarbeiter in einer methodisch guten Arbeit keine signifikante Risiko-

erhöhung (RR 1,2; 95%-KI: 0,64–2,25) – ebenso wenig wie Ottmann et al. (RR 1,7; 95%-KI: 0,79–3,29) [9, 15, 16]. Die fehlende Signifikanz könnte aber auch eine Frage der Fallzahlen gewesen sein. Für die Untergruppe der alkoholassozierten Epilepsien konnte allerdings schon eine signifikante Risikoerhöhung beobachtet werden (RR 2,45).

Zwillingsstudien

Einen wertvollen Einblick in die Vererbbarkeit komplexer Epilepsien liefern auch Zwillingsstudien. Die Grundannahme besteht darin, daß monozygote Zwillinge (MZ) 100 % und dizygote Zwillinge (DZ) 50 % ihres Erbgutes teilen, aber unabhängig von der Zygotität sämtlichen Umweltfaktoren gleich ausgesetzt sind. Durch den Vergleich von Konkordanzraten in monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren lassen sich Schlüsse über die Vererblichkeit eines Phänotyps ziehen [18]. Wie in Tabelle 2 dargestellt, liegt dazu eine Reihe von zuweiserbasierten und populationsbasierten Zwillingsstudien vor. In der größten populationsbasierten Zwillingsstudie mit über 47.000 Zwillingspaaren aus Skandinavien und den USA konnte eine Frequenz von 1,6 % für Epilepsien und von 2,1 % für Fieberkrämpfe bei den Probanden festgestellt werden [26]. Die fallweise Konkordanzrate für Epilepsien war bei eineiigen Zwillingen mit 0,28 viermal so hoch wie bei zweieiigen Zwillingspaaren (0,07). Für Fieberkrämpfe waren die entsprechenden Werte vergleichbar (0,33 bei MZ-Paaren vs. 0,11 bei DZ-Paaren). Die Werte aus den verschiedenen Studien (Tab. 2) variieren zwar im Detail, je nach Definition der Anfälle und Art der Rekrutierung, bei allen Untersuchungen zeigt sich aber konsistent eine 3–5fache erhöhte Konkordanzrate bei eineiigen gegenüber zweieiigen Zwillingen. Die Konkordanzraten für generalisierte Epilepsien lagen etwas über den Werten für fokale Syndrome. Ein vielleicht aussagekräftigerer Wert als die Konkordanzrate ist die Odds-Ratio für die Risikoerhöhung für den zweiten Zwilling bei manifester Epilepsie des ersten Zwillings. Aus einer Analyse der großen dänischen Datenbank mit 12.000 rekrutierten und 317 betroffenen Zwillingspaaren wird diese Risikoerhöhung auf das 71,5fache bei monozygoten Paaren und auf das 5,3fache bei dizygoten Paaren errechnet [24]. Der Wert bei zweieiigen Zwillingen entspricht übrigens gut den oben genannten Risiken für andere Geschwister (aus familiären Aggregationsstudien).

Vererbungsmodelle

Prinzipiell deutet der rasche Abfall eines Krankheitsrisikos mit dem Entfernungsgrad der Verwandtschaft für eine komplexe polygene Vererbung [18]. Dies scheint auch bei komplexen Epilepsien der Fall zu sein (Abfall des Risikos von monozygoten Zwillingen auf dizygote von ca. 70fach auf das 5fache; bei Verwandten ersten Grades ca. 3–5fach, bei Verwandten zweiten Grades kaum – wenn überhaupt – über dem Risiko in der allgemeinen Bevölkerung). Formelle Segregationsanalysen unterstützen diese Vermutung. In einer Analyse der Familiendaten der EFSCU konnte

Tabelle 2: Konkordanzraten in verschiedenen Zwillingsstudien

Studie	Untersuchte Population und Methoden	Konkordanzraten bei monozygoten (MZ) und dizygoten (DZ) Zwillingen
Corey et al. [19]	14.352 Zwillingspaare aus Virginia (USA) und Norwegen (286 Paare mit Epilepsie, Fieberkrämpfe bei 257 Paaren)	0,19 (MZ), 0,07 (DZ) für Epilepsie 0,33 (MZ), 0,11 (DZ) für Fieberkrämpfe
Berkovic et al. [20]	Australische Zwillingsdatenbank: 253 Paare mit Anfallserkrankung	0,62 (MZ), 0,18 (DZ) für alle Anfallserkrankungen 0,82 (MZ), 0,26 (DZ) für generalisierte Epilepsien 0,36 (MZ), 0,05 (DZ) für fokale Epilepsien 0,58 (MZ), 0,14 (DZ) für Fieberkrämpfe
Vadlamudi et al., [21]	Reanalyse der klassischen Lennox-Zwillingspaare aus den 1960er Jahren (143 Paare mit Epilepsie)	0,74 (MZ), 0,24 (DZ) für alle Anfallserkrankungen 0,80 (MZ), 0,27 (DZ) für generalisierte Epilepsien 0,09 (MZ), 0,06 (DZ) für fokale Epilepsien
Miller et al. [22, 23]	Zwillingsdatenbank aus Virginia (USA): 8655 Zwillingspaare (1,8 % mit Epilepsie, 2,8 % mit Fieberkrämpfen)	0,22 (MZ), 0,075 (DZ) für Epilepsie 0,34 (MZ), 0,14 (DZ) für Anfälle, Altersgruppe 16.–35. Lj. 0,30 (MZ), 0,13 (DZ) für Epilepsie, Altersgruppe 16.–35. Lj. 0,39 (MZ), 0,12 (DZ) für Fieberkrämpfe, Altersgruppe 16.–35. Lj.
Kjeldsen et al. [24, 25]	34.076 dänische Zwillinge (214 Paare mit Anfällen, 190 Paare mit Epilepsie)	0,56 (MZ), 0,21 (DZ) für Anfälle 0,49 (MZ), 0,16 (DZ) für Epilepsie 0,65 (MZ), 0,12 (DZ) für generalisierte Epilepsien 0,30 (MZ), 0,10 (DZ) für fokale Epilepsiesyndrome
Kjeldsen et al. [26]	Analyse dänischer, norwegischer und US-amerikanischer Daten (47.626 Zwillingspaare, davon 6234 mit Anfällen)	0,28 (MZ), 0,07 (DZ) für Epilepsie 0,33 (MZ), 0,11 (DZ) für Fieberkrämpfe

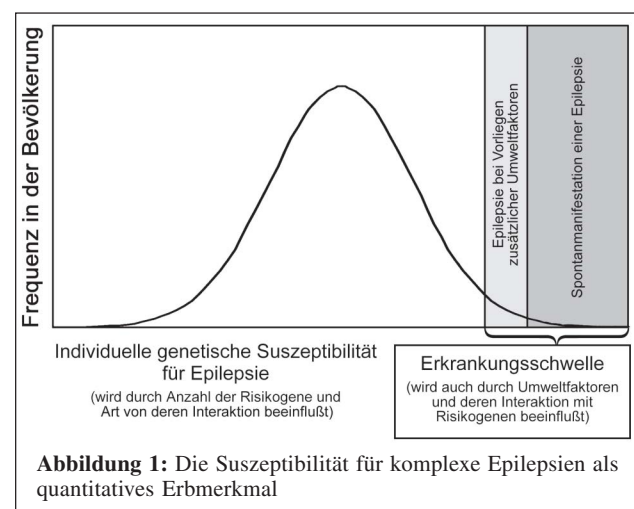
kein konsistentes monogenetisches Modell angepaßt werden [27]. Vielmehr vermuten die Autoren ein polygenetisches, multifaktorielles Modell (d. h. multiple involvierte Gen-Loci mit additiven und/oder epistatischen, nicht linearen Interaktionen und Vorliegen zusätzlicher Umweltfaktoren). Auch in den großen Zwillingsstudien ließ sich in komplexen biometrischen Analysen am besten ein polygenetisches Modell mit additiven Gen-Interaktionen und individuell spezifischen Umweltfaktoren an die Daten anpassen [22, 24, 25].

Die Vererblichkeit komplexer Epilepsien wird dabei nicht nur als ein dichotomes Ereignis (die Erkrankung ist präsent oder nicht), sondern auch als quantitative Eigenschaft einer (nicht meßbaren) Suszeptibilität (liability) für Epilepsie angesehen [2–4]. Ähnlich wie für andere erbliche quantitative Merkmale (z. B. Körpergröße), wird eine Normalverteilung in der Bevölkerung für diese Suszeptibilität angenommen, mit einem Schwellenwert, bei dessen Überschreiten die Epilepsie manifest wird (Abb. 1). Die Suszeptibilität wird durch die Interaktion vieler Risikogene untereinander und von Risikogenen mit Umweltfaktoren bestimmt. Ein aussagekräftiger Parameter für das Ausmaß des vererblichen Anteils an der Ätiologie ist der Heritabilitätsfaktor (heritability oder h^2) [18]. Dieser Wert gibt den Anteil der Varianz des Erkrankungsrisikos an, der durch die Vererbung bestimmt wird. Die Heritabilität ist allerdings streng genommen nicht gleichzusetzen mit dem tatsächlichen ätiologischen Anteil der Gene an der Erkrankung, da Spontanmutationen und somatische Mutationen nicht in diesen Wert einfließen. Auch genetische Faktoren, die für die Varianz in der Gesamtbevölkerung verantwort-

lich zeichnen, werden beim Heritabilitätsfaktor nicht erfaßt. Aus den großen dänischen Zwillingsstudien wird die Heritabilität bei Epilepsien im Schnitt auf 70–88 % geschätzt [24, 25]. Etwas geringere Werte ergeben sich aus familiären Aggregationsstudien mit einer Heritabilität für generalisierte Epilepsien von 60–70 % und für fokale Epilepsien von 40 % [12].

Syndromspezifische genetische Suszeptibilität

In zahlreichen Studien wurde die Frage der Konkordanz der Anfallssyndrome und Anfallsarten (generalisiert vs. fokal) bei betroffenen Verwandten und Probanden untersucht. Dabei zeigte sich durchgehend eine zwar nicht perfekte, aber doch deutlich erhöhte, signifikante Übereinstimmung



der Syndrome und Anfallsformen innerhalb von Familien. Winawer und Mitarbeiter berichten eine 62 % Konkordanz und 38 % Diskordanz in Familien mit mehreren betroffenen Familienmitgliedern für entweder generalisierte oder fokale Epilepsiesyndrome [28]. Erhöhte intrafamiliäre Konkordanzraten innerhalb der generalisierten Epilepsien zeigten sich auch für das Vorkommen von myoklonischen Anfällen, Absencen und generalisierten tonisch-klonischen Anfällen [28, 29]. In dieses Bild paßt auch die von Unterberger und Mitarbeitern beschriebene erhöhte Konkordanz bei „Pure-Grand-mal“-Epilepsien (Aufwach- vs. Random-Grand-mal) [30]. Andererseits ist bei Verwandten von Probanden mit generalisierten Epilepsien das Risiko für fokale Epilepsien ebenfalls signifikant erhöht (4fach) [17]. Zusammenfassend belegen diese Studien, daß neben syndromübergreifenden Geneffekten wohl auch syndrom- und anfallspezifische Gene von Bedeutung sind.

Die allelische Architektur komplexer Epilepsien

Es bestehen, wie oben ausgeführt, überzeugende Hinweise für die Existenz einer polygenetischen Ätiologie bei komplexen Epilepsien. Die konkrete Natur und Identität der beteiligten Gene ist jedoch weitgehend unbekannt. Eine damit verbundene und ebenso offene Frage betrifft die sogenannte allelische Architektur bei komplexen Erkrankungen [31, 32]. Damit ist die Frage nach der Anzahl der involvierten Genorte und der Anzahl der Risikoallele pro Genort gemeint. Im Prinzip sind bei genetischen Erkrankungen vier unterschiedliche Varianten der allelischen Architektur denkbar. Die erste wird durch die einfachen monogenetischen Erkrankungen vertreten. In der Regel liegen bei niedriger Frequenz der Erkrankung wenig involvierte Genorte, aber zahlreiche verschiedene Mutationen, also Allele, an diesen Genorten vor. Die große Anzahl verschiedener Allele läßt sich durch den starken negativen Selektionsdruck erklären, dem diese Mutationen ausgesetzt sind. Solche Allele werden daher rasch aus der Population entfernt und weisen damit eine niedrige Frequenz auf. Neue Mutationen entstehen selten, entsprechend der Neumutationsrate von ca. einer Mutation pro 10.000–100.000 Gene, aber dann zufällig irgendwo im Gen, deshalb die vielen unterschiedlichen Mutationen. Als Beispiel seien hier die zahlreichen verschiedenen Krankheitsallele im Natriumkanal SCN1A beim Dravet-Syndrom genannt [33].

Anders ist die Situation bei komplexen Erkrankungen, die durch ihr wesentlich häufigeres Vorkommen charakterisiert sind. Ein oft diskutiertes Modell ist die „Common-disease/common-variant“- (CD/CV-) Hypothese, die davon ausgeht, daß bei komplexen Erkrankungen zwar eine moderate bis große Anzahl von Risikogenloci vorliegen, aber nur wenig verschiedene Allele pro Genort. Zwei Varianten dieses Modells sind denkbar. Bei geringerer Anzahl von Risikogenorten steht die Interaktion dieser Loci als Ursache für die Komplexität im Vordergrund (Interaktionsmodell) und bei einer größeren Anzahl von Genorten die Locus-Heterogenität (Heterogenitätsmodell). Das gegenteili-

ge vierte Modell wird auch als „Common-disease-multiple-rare-variant“- (MRV-) Hypothese bezeichnet und besagt, daß zahlreiche Loci mit jeweils sehr vielen seltenen (privaten) Allelen für komplexe Erkrankungen verantwortlich zeichnen. Realistisch betrachtet, werden wir mit den Techniken und Möglichkeiten der nahen Zukunft nur bei der CD/CV mit moderater Anzahl von Risikoloci eine Chance auf Entdeckung der zugrundeliegenden Gene haben, da bei einer zu großen Anzahl von Loci oder Allelen der statistische Nachweis einer Assoziation mit der Erkrankung in der Realität nicht mehr möglich sein wird. Die bisherigen Erfahrungen in der Identifizierung von Genvarianten bei anderen komplexen Erkrankungen favorisieren die Relevanz der CD/CV-Hypothese. Es ist aber anzunehmen, daß es alle Übergänge zwischen den Modellen gibt. Evolutionstheoretisch wird die CD/CV-Hypothese auch dadurch untermauert, daß die effektive Populationsgröße der Menschheit vor deren Ausbreitung aus Afrika lange Zeit nur 10.000 Individuen betrug und dann innerhalb weniger Generationen (aus evolutionärer Sicht) auf 6,2 Milliarden angewachsen ist. Krankheitsverursachende Allele ohne starken negativen Selektionsdruck oder bei ausgleichendem positivem Effekt konnten in der Zwischenzeit noch nicht aus der Population entfernt werden und wurden daher entsprechend der Multiplikation der Gesamtbevölkerung vervielfältigt. Diese sogenannten ancestralen Allele kommen daher mit einer entsprechend hohen Frequenz (viele davon mit > 10 %) in der Bevölkerung vor.

Das molekulare Substrat der Genvariationen bei komplexen Epilepsien

Anders als bei monogenetischen Erkrankungen dürfte es sich bei ursächlichen Genvariationen komplexer Erkrankungen kaum um Mutationen mit dramatischer Funktionseinschränkung des Genproduktes handeln. Es scheinen eher subtilere Genvariationen mit geringer Auswirkung auf die Funktion des Genproduktes vorzuliegen. Diese sogenannten „funktionellen Polymorphismen“ werden vor allem in den regulatorischen Genabschnitten vermutet, z. B. im Promoter eines Gens, wo sie das Ausmaß der Expression regulieren können, oder in intronischen bzw. 3'UTR-Regionen mit Auswirkung auf das Splicing der mRNA. Mutationen in proteinstrukturkodierenden Abschnitten (typisch für die klassischen Mutationen bei Mendelschen Erkrankungen) dürften weniger wichtig sein [31, 34]. Der oft gemachte einprägsame Vergleich von Softwarevariationen (regulatorische Abschnitte) und Hardware-Veränderungen (kodierende Regionen) erscheint treffend [35, 36].

Als molekulares Substrat solcher funktionellen Variationen wurden bislang vor allem „single nucleotide polymorphisms“ (SNPs) und „variable number tandem repeat polymorphisms“ (VNTRs) beschrieben (Bei VNTRs ist die Sequenz einiger dutzend Basenpaare oft mit Bindungsstellen für Transkriptionsfaktoren variabel mehrere Male hintereinander wiederholt.). Nach den bisherigen Erfahrungen bei bestätigten funktionellen Polymorphismen ist der

durchschnittliche Geneffekt, also das Ausmaß, mit dem das Risiko für den Phänotyp beeinflusst wird, eher bescheiden und bewegt sich zwischen dem Faktor 1,5 und 4 [37]. Lagen allerdings epistatische Interaktionen vor – und die Hinweise für deren Existenz sind überzeugend –, würden schon wenige Risiko-Polymorphismen ausreichen, um das Risiko für eine Krankheit relevant zu erhöhen.

Eine bemerkenswerte Serie von Arbeiten des letzten Jahres hat gezeigt, daß neben SNPs und VNTRs auch sogenannte strukturelle Variationen im Genom, die auch als „copy number variations“ (CNV) bezeichnet werden, eine Hauptquelle der genetischen Diversität zwischen Individuen ausmachen [38–40]. Diese Variationen umfassen Deletionen, Duplikationen, Insertionen und Inversionen von DNA-Abschnitten in der Größenordnung von 1 KB bis ca. 3 MB und können Teile eines Gens bis viele Gene beinhalten. Offenbar stellen diese strukturellen Variationen keine Raritäten dar (wie bisher angenommen), sondern sind extrem häufig. Das Genom eines jeden einzelnen Individuums scheint Dutzende bis Hunderte solcher Variationen, die auch entsprechend vererbt werden können, aufzuweisen. Strukturelle Variationen können für Krankheiten verantwortlich sein, wie das Beispiel der 1,5 MB großen Duplikation am Chromosom 17 bei der Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung zeigt oder die Mikrodeletion am Chr. 17p, die das Miller-Dieker-Syndrom verursacht. Es ist durchaus wahrscheinlich, daß neben syndromalen Epilepsien auch komplexe Epilepsien durch strukturelle Variationen mit verursacht werden.

Konkrete funktionelle Polymorphismen bei komplexen Epilepsien

Die Erforschung der für komplexe Epilepsien verantwortlichen Polymorphismen steht aufgrund der im nächsten Abschnitt angeführten Probleme erst am Beginn. Bislang ist noch kein einziger Polymorphismus in der Epilepsiegenetik unumstritten akzeptiert. Nach der Meinung des Autors sind aber drei Kandidaten besonders vielversprechend, zumal sie zum Teil auch positiv repliziert werden konnten (Tab. 3). Diese Beispiele zeigen auch, welche Art von Geneffekten man prinzipiell erwarten kann.

- Der *PDYN-Promoter-Polymorphismus*: Dynorphin-A ist ein Peptid-Neurotransmitter, der inhibierend auf neuronale Netzwerke wirkt und als endogene antikonvulsive Substanz anzusehen ist. Daneben ist Dynorphin als Regulator in noch vielen anderen Funktionssystemen (Gedächtnis, Emotion, Motorik, Schmerz) von Bedeutung. Im Promoter des Gens für Dynorphin (PDYN) kommt ein 68 bp langes Element variabel ein- bis viermal hintereinander geschaltet vor (ein VNTR-Polymorphismus) [41]. Jedes Element enthält eine Bindungsstelle für einen Transkriptionsfaktor, mit dem Ergebnis, daß Genkopien mit 3 oder 4 Wiederholungen mehr Dynorphin „produzieren“ als Varianten mit 1 oder 2 Wiederholungen. Dieser Polymorphismus war im Rahmen der Evolution des Menschen einem starken positiven Selektionsdruck zugunsten der Allele mit mehr Wiederholungen ausgesetzt. Es ist übrigens der erste und bislang einzige regulatorische Polymorphismus, für den dieser Nachweis erbracht werden konnte [42, 43]. Wir konnten zeigen, daß Allele mit 2 oder weniger Wiederholungen, die weniger antikonvulsive Substanz Dynorphin produzieren, zu einer Temporallappenepilepsie prädisponieren (einen familiären Hintergrund für Epilepsie vorausgesetzt) [44]. Diese Ergebnisse konnten zwischenzeitlich in einer anderen Studie signifikant bestätigt werden, in einer zweiten tendenziell und in einer dritten nicht [45–47].
- Der *Exon-26-Polymorphismus im MDR1-Gen (alias ABCB1-Gen)*: Dieser Polymorphismus beeinflusst direkt oder indirekt auf eine noch nicht bekannte Weise die Aktivität oder Expression des MDR1-Genproduktes P-Glykoprotein. Dieses Protein ist eine zelluläre Pumpe, die u. a. auch zahlreiche Medikamente (fast alle gängigen Antikonvulsiva) aus geschützten Geweben, wie z. B. dem Gehirn, abtransportiert und den Körper so einerseits vor Vergiftungen schützt, andererseits damit aber auch das Erreichen therapeutischer Wirkspiegel behindert. Der Exon-26-Polymorphismus (ein SNP) wurde in zahlreichen Studien mit einer Therapieresistenz in verschiedensten Erkrankungen assoziiert. Auch für die Therapieresistenz in der Epilepsie liegen nun mehrere

Tabelle 3: Ausgewählte funktionelle Polymorphismen mit möglicher Bedeutung für komplexe Epilepsien

Gen und Polymorphismus	Genprodukt und Funktion	Bedeutung für Epilepsie	Zitate
PDYN (Prodynorphin-Gen) – Promoter-VNTR- Polymorphismus (beeinflusst Expression)	Dynorphin A: neuromodulatorischer Ko-Transmitter, wirkt inhibierend	H- (high-expression-) Allele scheinen vor Anfällen zu schützen. Erster und bislang einziger regulatorischer Polymorphismus, für den positiver Selektionsdruck in humaner Evolution nachgewiesen werden konnte.	[41–47]
ABCB1 (Multi-Drug-Resistance-Gen 1) – Exon-26 3435-Polymorphismus (beeinflusst Expression/Aktivität)	PGP (P-Glykoprotein): transportiert u. a. Antiepileptika aus Gehirn ab	Scheint Therapieresistenz bei Epilepsien und vielen anderen Erkrankungen zu beeinflussen	[48–52]
SCN1A – rs3812718-SNP (beeinflusst alternatives Splicing)	α 1-Untereinheit des spannungabhängigen Na ⁺ -Kanals: Angriffsziel für div. Antiepileptika	Scheint Therapieresistenz bzw. Schwere der Epilepsie zu beeinflussen	[53, 54]

positive, aber auch negative Assoziationsstudien vor [48–52].

- Ein weiterer pharmakogenetisch interessanter Polymorphismus ist ein *SNP (rs3812718) im SCN1A-Gen*. SCN1A kodiert für die $\alpha 1$ -Untereinheit des spannungsabhängigen Natriumkanals und ist als Angriffspunkt mehrerer Antikonvulsiva und als verantwortliches Gen mehrerer monogenetischer Epilepsiesyndrome eines der wichtigsten Epilepsiegene. Der erwähnte SNP beeinflusst das alternative Splicing der mRNA und bestimmt, ob eine adulte oder neonatale Variante des Kanals gebildet wird, wobei die neonatale Variante nach Anfällen vermehrt aufreguliert wird. Tate und Mitarbeiter konnten zeigen, daß dieser SNP mit der benötigten Medikamentendosierung von Carbamazepin oder Phenytoin bei Epilepsiepatienten (bzw. mit der Schwere der Epilepsie) korreliert [53]. In unserer Wiener Patientenpopulation korreliert dieser SNP ebenfalls mit der Therapieresistenz bei fokalen Epilepsien [54].

Die krankheitsassoziierten Allele dieser drei genannten Polymorphismen sind in der Bevölkerung häufig mit Allelfrequenzen von ca. 30 % (PDYN), 50 % (MDR1) und 50 % (SCN1A) anzutreffen, was die Vorhersagen der CD/CV-Hypothese bestätigen würde.

Das Problem der Genfindung bei komplexen Epilepsien

Anders als bei monogenetischen Epilepsien, bei denen eine Koppelungsanalyse in großen Familien mit mehreren betroffenen Familienmitgliedern zur Identifikation der verursachenden Gene führen kann, ist diese Methode bei komplexen Erkrankungen aus prinzipiellen statistischen Gründen nicht zielführend. Die Methode der Wahl sind Assoziationsstudien, wobei die Frequenz von relevanten Polymorphismen in einer Patientengruppe und in einer ethnisch gut angepaßten Kontrollgruppe verglichen wird. Liegt eine deutliche Assoziation vor, die auch replizierbar sein sollte, wäre dies zwar kein Beweis, aber doch ein wertvolles Indiz für einen kausalen Zusammenhang des Phänotyps mit der untersuchten Genvariation selbst oder eines nahen Polymorphismus im Linkage-Disequilibrium. Bisherige Bemühungen, Gene komplexer Erkrankungen mittels Assoziationsstudien zu finden, haben aus verschiedenen methodischen Gründen nicht den gewünschten Erfolg gebracht [2, 50, 55–57]. Während die meisten dieser Probleme durch neue Entwicklungen technischer Natur in naher Zukunft lösbar zu sein scheinen, bleibt das Haupthindernis im Fehlen großer Patientengruppen bestehen, die aus statistischen Gründen mehrere tausend klinisch gut charakterisierte Individuen umfassen müßten. Diese Fallzahlen sind im Bereich der Epilepsie auch international nicht verfügbar. Aus diesem Grund prüft die österreichische Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie die Machbarkeit einer nationalen Biobank für Epilepsie. Die möglichen Früchte einer solchen Anstrengung wären sicher verlockend, da die Ergebnisse solcher Studien nicht zuletzt für

eine Verbesserung medikamentöser Therapien wertvoll wären.

Monogenetische Epilepsien

Mit der Bezeichnung „monogenetische Epilepsien“ sind jene Epilepsien gemeint, die in ihrer Vererbung einfachen Mendelschen Regeln folgen. Abgesehen von der auffällig positiven Familienanamnese sind solche Epilepsien auf klinischer Ebene kaum oder gar nicht von komplexen Epilepsien zu unterscheiden. Bei den Gendefekten handelt es sich zumeist um klassische Mutationen (z. B. „Non sense“- oder „Frame-shift“-Mutationen), die mit einem kompletten Funktionsverlust oder einer sonstigen schwerwiegenden Funktionsstörung des Genproduktes einhergehen. Diese Mutationen sind für sich alleine genommen ausreichend, um die Erkrankung zu verursachen, wobei modulatorische Einflüsse anderer Gene, die z. B. die Penetranz auf weniger als 100 % herabsetzen, in der Realität immer eine Rolle spielen dürften. Der Übergang zu komplexen Epilepsien ist daher in Wirklichkeit fließend.

In den letzten Jahren waren auf diesem Gebiet enorme Fortschritte zu verzeichnen, sodaß wir heute bereits auf eine ansehnliche Liste Mendelscher Epilepsiegene blicken können [58–60]. Vorerst seien einige allgemeine, bemerkenswerte Punkte erwähnt:

- Bisher konnten vor allem Ionenkanal-Gene, neurotransmitterassoziierte Gene sowie einige andere Gene identifiziert werden. Die genaue funktionelle Abklärung der einzelnen Mutationen gestaltet sich schwieriger als ursprünglich erhofft. In manchen Fällen scheint durch Änderung der Eigenschaften eines Ionenkanals die Auslösung repetitiver Aktionspotentiale erleichtert, mit der Folge einer erhöhten Erregbarkeit oder verminderten Inhibierung epilepsierelevanter neuronaler Netzwerke [61].
- Auffällig ist die enorme phänotypische und genotypische Heterogenität bei monogenetischen Epilepsien. Unter der phänotypischen Heterogenität versteht man, daß Mutationen im gleichen Gen zum Teil sehr unterschiedliche Krankheitsbilder verursachen können (z. B. Krankheitsspektrum bei Mutationen im SCN1A-Gen). Andererseits können Defekte in unterschiedlichen Genen idente Krankheitsbilder auslösen (z. B. genetische Ursachen der juvenilen Myoklonusepilepsie).
- Die Frequenz der einzelnen monogenetischen Epilepsiesyndrome ist sehr gering, oft sind weltweit nur wenige Familien beschrieben. Da es aber viele verschiedene monogenetische Epilepsiesyndrome geben dürfte (die aber bei weitem noch nicht alle erkannt sind), können wahrscheinlich in jeder größeren Epilepsieambulanz mehrere monogenetische Epilepsiefälle vermutet werden. Solche Familien werden aber nur bei genauer Erhebung der Familienanamnese augenfällig.

Im folgenden werden die wichtigsten bisher identifizierten Epilepsiegene und Syndrome kurz vorgestellt (Tab. 4).

Tabelle 4: Ausgewählte Mendelsche Epilepsiesyndrome und deren Gene

Syndrom (OMIM-Nummer)	Gen
GEFS+ („generalised epilepsy with febrile seizures plus“) (OMIM 604233)	– SCN1A (α 1-Untereinheit des spannungsabhängigen Natriumkanals) – SCN1B (β -Untereinheit) – SCN2A (α 2-Untereinheit) – GABRG2 (γ 2-Untereinheit des GABA-Rezeptors)
Dravet-Syndrom („severe myoclonic epilepsy of infancy“, SMEI) (OMIM 607208)	– SCN1A (α 1-Untereinheit des spannungsabhängigen Natriumkanals) „truncation mutations“
Benigne familiäre neonatale-infantile Anfälle (OMIM 607745)	– SCN2A (α 2-Untereinheit des spannungsabhängigen Natriumkanals)
Benigne familiäre Neugeborenenkrämpfe (BFNC) (OMIM 607745)	– KCNQ2 und KCNQ3 (spannungsabhängige Kaliumkanäle, bilden gemeinsam M-Kaliumstrom)
Verschiedene IGE-Syndrome (übergreifend für CAE, JAE, JME, EGMA)	– CLCN2-Gen (spannungsabhängiger Chloridkanal)
Absenceepilepsie des Schulalters (CAE) (OMIM 600131 und 607681)	– CACNA1H-Gen (α 1H-Untereinheit des spannungsabhängigen Kalziumkanals, bildet T-Typ-Kalziumstrom) – GABRG2 (γ 2-Untereinheit des GABA-Rezeptors)
Generalisierte Epilepsie mit paroxysmaler Dyskinesie (OMIM 609446)	– KCNMA1-Gen (BK-Kaliumkanal oder „large conductance calcium-sensitive potassium channel“)
Juvenile Myklonusepilepsie (JME) (OMIM 254770)	– EFHC1 („EF-hand domain-containing 1 gene“) interagiert mit Kalziumkanal und stimuliert Apoptose
Juvenile Myklonusepilepsie (JME) (OMIM 606904 und 608816)	– GABRA1-Gen (α 1-Untereinheit des GABA-Rezeptors) – CACNB4 (β 4-Untereinheit des spannungsabhängigen Kalziumkanals) – BRD2-Gen (Transkriptionsregulation) – ME2-Gen („malic enzyme 2“, GABA-Synthese)
Autosomal dominante nächtliche Frontallappenepilepsie (ADNFLE) (OMIM 605375, 600513)	– CHRNA4 (α 4-Untereinheit des Acetylcholinrezeptors) – CHRN2 (β 2-Untereinheit)
Autosomal dominante laterale Temporallappenepilepsie (ADLTE) (OMIM 600512)	– LGI1-Gen („leucine-rich glioma-inactivated gene“)
Unverricht-Lundborg-Erkrankung (ULD) (OMIM 254800)	– Cystatin-B-Gen (Protease-Inhibitor)
Lafora-Erkrankung (OMIM 254780)	– Laforin-Gen und Malin-Gen
Myklonische Epilepsie mit „ragged red fibres“ (MERRF) (OMIM 545000)	– MTTK-Gen (mitochondriale tRNA für Lysin)
Neuronale Zeroidlipofuszinosen (verschiedene Subtypen)	– CLN1 bis CLN8
Sialidosen	– NEU1 (α -Neuraminidase) – PPCA-Gen (β -Galaktosidase protective prot.)
Dentatorubro-pallidoluysianische Atrophie (DRPLA) (OMIM 125370)	– DRPLA-Gen (instabile CAG-Expansion)
Periventrikuläre Heterotopie, X-chromosomal (OMIM 300049)	– Filamin-A-Gen
Lissenzephalie, X-chromosomal (OMIM 300067)	– DCX-Gen (Doublecortin)
Lissenzephalie (LIS1) (OMIM 607432)	– LIS1-Gen (alternativ: PFAFH1B1)
Miller-Dieker-Lissenzephalie (OMIM 247200)	– Mikrodeletion auf 17p inklusive LIS1-Gen
Lissenzephalie mit abnormalen Genitalien (XLAG) (OMIM 300215)	– ARX-Gen (X-chromosomal)
Tuberöse Sklerose (OMIM 191100)	– TSC1-Gen (Hamartin) und TSC2-Gen (Tuberin) (beide mit Funktion im Zellwachstum)
Fokale kortikale Dysplasie (Taylor) (OMIM 607341)	– TSC1-Gen (Hamartin)
Fragiles X-Syndrom (OMIM 309550)	– FMR1-Gen
„Amishes infantiles“ Epilepsiesyndrom (OMIM 609056)	– SIAT-Gen (Sialyltransferase-9)
SANDO-Syndrom (Spinozerebelläre Ataxie mit Epilepsie und Ophthalmoparese) (OMIM 607459)	– POLG-Gene (DNA-Polymerase- γ)
X-chromosomale Epilepsie mit Verhaltensauffälligkeiten (OMIM 300491)	– SYN1-Gen (Synapsin 1)
Angelman-Syndrom (OMIM 105830)	– Mütterliche 15q11-13-Deletion – Mutationen UBE3A-Gen (Ubiquitin protein-ligase, 15q11-13)
Rett-Syndrom (312750)	– MECP2-Gen (Genmethylierung)

GEFS+, verwandte Syndrome und Natriumkanalmutationen
 GEFS+ („generalized epilepsy with febrile seizures plus“) wurde erst vor wenigen Jahren als eigenständiges Syndrom erkannt [62]. Der Erbgang ist autosomal dominant mit reduzierter Penetranz von etwa 70–80 %. Klinisch ist GEFS+ durch ein äußerst breites und variables phänotypisches Spektrum charakterisiert. Das Leitsymptom sind multiple Fieberkrämpfe in der Kindheit, die auch noch nach dem 6. Lebensjahr auftreten können. Ein Teil dieser Patienten entwickelt entweder noch parallel zu den Fieberkrämpfen oder nach einer Latenz von mehreren Jahren afebrile Anfälle und zwar sowohl generalisierte (tonisch-klonische, myoklonische, atonische Anfälle oder Absenzen) als auch partielle Anfälle. Einzelne Patienten können auch erst als Erwachsene mit einer klassischen Temporallappenepilepsie auffällig werden. Die Diagnose dieses Syndroms kann daher in der Regel nicht an einer Einzelperson, sondern nur unter Einbeziehung aller betroffenen Familienmitglieder erfolgen.

Die zugrundeliegende Genetik dieses Syndroms ist ebenfalls sehr heterogen. Am häufigsten (bei ca. 10 % der getesteten Familien) finden sich Mutationen im SCN1A-Gen, das für die $\alpha 1$ -Untereinheit des spannungsabhängigen Natriumkanals kodiert [59, 60, 63, 64]. Funktionell scheinen die bisher identifizierten Mutationen vor allem die Inaktivierung – also das schnelle Schließen des Kanals nach einem Aktionspotential – zu verzögern. Dadurch strömen mehr Natriumionen in die Zelle ein und depolarisieren das Membranpotential, wodurch es in weiterer Folge zu einer Übererregbarkeit der Zelle kommt.

Mutationen in anderen Genen können ebenfalls einen GEFS+-Phänotyp verursachen. Selten können Mutationen im SCN1B-Gen, dem Gen für die β -Untereinheit des Natriumkanals [62] oder Mutationen im SCN2A-Gen, welches für die $\alpha 2$ -Untereinheit dieses Kanals kodiert, dafür verantwortlich sein [59]. Mutationen im SCN2A-Gen können auch einem BFNIS-Syndrom („benign familial neonatal-infantile seizures“) zugrunde liegen [65]. Schließlich konnten auch Mutationen im Gen der γ -Untereinheit des GABA-Rezeptors – dem GABRG2-Gen – bei GEFS+-Familien gefunden werden [66]. Offenbar scheint die verminderte Aktivität des GABA-Chloridkanals eine Reduktion der Inhibition exzitatorischer Netzwerke zu bewirken.

Mutationen im SCN1A-Gen, die zu einem kompletten Funktionsverlust des Ionenkanalproteins führen (durch vorzeitigen Abbruch der Proteinsynthese) und zu 50 % *de novo* entstehen (also nicht vererbt sind), verursachen sehr schwer verlaufende frühkindliche Epilepsien. Etwa 50 % des Dravet-Syndroms, auch „severe myoclonic epilepsy of infancy“ (SMEI) genannt, gehen auf solche Mutationen im SCN1A-Gen zurück [33, 63, 67, 68]. Mittlerweile erachten viele Autoren das Dravet-Syndrom als schwersten Phänotyp in einem erweiterten GEFS+-Spektrum.

Ein anderer Suszeptibilitätslocus für familiäre Fieberkrämpfe (nicht GEFS+-entsprechend) wurde am Chromosom 18p11.1 identifiziert. Das verantwortliche Gen könnte

IMP2 sein, ein Enzym im wichtigen Phosphatidylinositol-Signalfeld, das mit der Erkrankung assoziiert werden konnte. Mutationen in diesem Gen konnten allerdings nicht gefunden werden [69].

Benigne familiäre Neugeborenenkrämpfe (BFNC) und Kaliumkanalmutationen

Dieses klinisch erstmals von Andreas Rett 1964 in Wien beschriebene Syndrom ist durch kurze tonische oder tonisch-klonische Krämpfe charakterisiert, die stereotyp am 2. oder 3. Lebensstag einsetzen und nach mehreren Wochen spontan remittieren [70]. Etwa 10 % der Betroffenen erleiden in der späteren Kindheit auch afebrile Anfälle (offenbar vor allem Rolandische Anfälle). Der Erbgang ist autosomal dominant mit hoher Penetranz. Als zugrundeliegende Ursache konnten Mutationen in zwei Kaliumkanälen KCNQ2 und KCNQ3 gefunden werden [71, 72]. Diese beiden Ionenkanäle bilden gemeinsam den sog. M-Kaliumstrom, dessen Hauptfunktion vermutlich die Verhinderung repetitiver Aktionspotentiale ist. Das zeitlich beschränkte Auftreten in den ersten Lebenswochen erklärt man sich dadurch, daß in dieser Zeitspanne das GABA-System noch exzitatorisch wirkt und die Hauptinhibition im ZNS über den M-Strom läuft [73]. Die von A. Rett beschriebene Familie weist Punktmutationen im KCNQ2-Gen auf, wie unsere Gruppe in einer Nachuntersuchung zeigen konnte, und entspricht damit auch heute noch der genetischen Definition eines BFNC-Syndroms [74].

Mendelsche idiopathisch generalisierte Epilepsien

In einer genomweiten Kopplungsanalyse bei Familien mit monogenetischen idiopathisch-generalisierten Epilepsien konnte ein Genort am Chromosom 3q26 festgestellt werden. Bei (nur) drei dieser 46 Familien wurden Mutationen im CLCN2-Gen, welches für den spannungsabhängigen Chloridkanal kodiert, gefunden [75]. Das klinische Spektrum der IGE-Subtypen bei betroffenen Patienten umfaßte in dieser Arbeit die Absenceepilepsie des Jugendalters, die Absenceepilepsie des Schulalters, die juvenile Myoklonusepilepsie und die Aufwach-Grand-mal-Epilepsie. Weitere Untersuchungen – auch aus unserer Gruppe – konnten Mutationen in diesem Gen bestätigen, allerdings nur bei einem sehr kleinen Prozentsatz von IGE-Familien [76, 77]. Angesichts der Tatsache, daß fast die Hälfte der Familien in der ursprünglichen Studie an diesen Genort koppelten, muß vermutet werden, daß entweder noch ein weiteres Epilepsie-Gen in der 3q26-Region vorliegt oder sich noch weitere Mutationen im CLCN2-Gen verstecken, die wir mit den herkömmlichen Techniken nicht erfassen.

Verdächtige Mutationen bei Patienten mit Absenceepilepsie des Schulalters (ohne klare Familienanamnese) konnten im CACNA1H-Gen (T-Typ-Kalziumkanal) identifiziert werden [78]. In einer anderen Familie mit idiopathisch generalisierter Epilepsie (mit früh einsetzenden Absenzen, generalisierten tonisch-klonischen Anfällen sowie

in manchen Betroffenen auch mit paroxysmalen Dyskinesien) konnten Mutationen im KCNMA1-Gen identifiziert werden. Dieses Gen kodiert für den sog. BK-Kaliumkanal („large conductance calcium-sensitive potassium channel“) [79].

Mendelsche Varianten der juvenilen Myoklonusepilepsie (JME)

Seit den 1990er Jahren ist durch mehrere bestätigte Kopplungsanalysen bekannt, daß es am kurzen Arm des Chromosoms 6 mehrere Suszeptibilitätsloci für die familiären Formen der JME geben muß. Vor kurzem konnten nun verschiedene Missense-Mutationen im EFHC1-Gen (6p12-p11) bei wenigen Familien mit juveniler Myoklonusepilepsie identifiziert werden [80]. Das EFHC1-Genprodukt interagiert mit dem R-Typ-Kalziumkanal und erhöht dessen Aktivität. Mutationen im EFHC1-Gen beeinträchtigen damit die Funktion dieses Kalziumkanals und führen dadurch – möglicherweise über einen gestörten Apoptosemechanismus – zu einer erhöhten zerebralen Erregbarkeit.

Ein weiteres Risikogen für familiäre JME könnte das BRD2-Gen (Bromodomain containing protein 2) am Locus 6p21 sein [81]. Ein Haplotyp, der die Promoterregion dieses Gens beinhaltet, zeigte in einer Studie eine deutliche Assoziation und Kopplung mit dem Phänotyp. Eigentliche Mutationen konnten aber nicht gefunden werden. Dieses Gen scheint eine Rolle in der Regulation des Transkriptionsprozesses zu spielen. Ein drittes mögliches Risikogen – das ME2-Gen (Malic enzyme 2) – wurde am Locus 18q21 durch eine kombinierte Linkage- und Assoziationsstudie identifiziert [82] (klassische Mutationen konnten hier ebenfalls nicht gefunden werden, sondern lediglich ein Haplotyp, der durch mehrere SNPs definiert wird und bei homozygoter Präsenz das Risiko für eine JME erhöht). ME2 kodiert für ein mitochondriales Enzym, das bei der Synthese von GABA eine wichtige Rolle spielt. Mutationen im GABRA1-Gen (einem GABA-Rezeptorgen) wurden bei einer Familie mit autosomal dominanter JME gefunden [83]. Bei einer anderen kleinen Familie mit JME konnte eine Mutation im CACNB4 – der β 4-Untereinheit des Kalziumkanals – identifiziert werden [84].

Autosomal dominante nächtliche Frontallappenepilepsie (ADNFLE) und Mutationen in Acetylcholinrezeptorgen

Klinisch ist dieses sehr seltene Syndrom durch nächtliche Anfälle aus dem Frontallappen zum Teil mit sekundärer Generalisierung gekennzeichnet. Der Vererbungsmodus ist autosomal dominant mit nicht vollständiger Penetranz (ca. 70 %). Bisher konnten mehrere Mutationen in Acetylcholinrezeptor-Genen festgestellt werden und zwar im Gen für die α 4-Untereinheit (CHRNA4) und im Gen für die β 2-Untereinheit (CHRN2) [85, 86]. Diese beiden Untereinheiten bilden gemeinsam die häufigste Variante des Acetylcholinrezeptors im ZNS, der präsynaptisch lokalisiert ist und wahrscheinlich über einen komplexen Mechanismus die Transmitterfreisetzung moduliert.

Autosomal dominante laterale Temporallappenepilepsie (ADLTE) – Mutationen im LGI1-Gen

Das sehr seltene autosomal dominante Temporallappenepilepsiesyndrom ist durch einen neokortikalen Anfallsbeginn mit auditorischen (ungeformte Töne), aphasischen oder visuellen Auren gekennzeichnet. Auffällig ist auch die deutliche linksseitige Dominanz der EEG-Veränderungen – die Gründe dafür sind aber gänzlich unklar. Bislang konnten mehrere Mutationen in LGI1-Gen (Leucine-rich glioma-inactivated gene) gefunden werden [87]. Wie dieses Protein, das wahrscheinlich sezerniert wird, zur Entstehung von Anfällen beiträgt, ist nach wie vor vollkommen ungeklärt [88].

Progressive Myoklonusepilepsien

Diese Gruppe schwerst verlaufender Erkrankungen ist durch multifokale myoklonische Anfälle gekennzeichnet, die oft durch bestimmte Haltepositionen, Bewegungen oder externe Stimuli ausgelöst werden. Weiters kann es auch zu tonisch-klonischen und anderen Anfällen kommen. Charakteristisch ist die progressive neurologische Symptomatik mit zerebellärer Ataxie, Tremor, Dysarthrie und zunehmender Demenz [89].

Die Unverricht-Lundborg-Erkrankung (ULD) mit autosomal rezessivem Erbgang und Erkrankungsbeginn zwischen dem 6. und 15. Lebensjahr ist die häufigste Variante (1 in 20.000 Geburten in Finnland). Mutationen im Cystatin-B-Gen (CSTB), einem Protease-Inhibitor mit Hemmfunktion auf die Apoptose, sind für diese Erkrankung verantwortlich [90]. Die Hauptmutation ist eine instabile Expansion eines Dodecamer-Repeats in der Promotorregion – normal sind 2–3 Wiederholungen, bei Erkrankten finden sich zumindest 30 Repeats. Die genetische Testung auf diese Mutation ist relativ einfach und wird daher vielerorts angeboten.

Die Lafora-Erkrankung geht oft mit sehr schwer beherrschbaren tonisch-klonischen Anfällen bis hin zum Status epilepticus einher. Der Erbgang ist autosomal rezessiv und als verantwortliches Gen wurde Laforin identifiziert, eine Tyrosin-Phosphatase mit Bedeutung für die translationelle Proteinfaltung [91]. Histologisch kann man in der Hautbiopsie Lafora-Einschlußkörper feststellen. Die myoklonische Epilepsie mit „ragged red fibres“ (MERRF) – eine mitochondriale Erkrankung (d. h. mit mütterlicher Übertragung) – ist auch durch eine Myopathie (mit „ragged red fibres“ in der Biopsie) und eine Optikusatrophie gekennzeichnet. Genetisch finden sich Mutationen im mitochondrialen MTTK-Gen, einem tRNA-Gen [92]. Da 90 % der Patienten eine spezifische Basenpaarmutation aufweisen, ist die Testung vergleichsweise einfach. Die neuronalen Zeroidlipofuszinosen, eine Gruppe autosomal rezessiver Speicherkrankheiten, sind klinisch und genetisch heterogen. Gemeinsam ist ihnen die abnorme Ablagerung von Lipopigmenten in Lysosomen. Bisher identifizierte Gene sind das TPP1-Gen (CLN1-Gen), welches für ein proteinabbauendes Enzym kodiert, und die Gene CLN2 bis CLN8

(jeweils unklare Funktion) [93]. Die Sialidosen sind ebenfalls seltene autosomal rezessive Speichererkrankungen mit Defizienz der α -Neuraminidase (NEU1-Gen) beim Typ I und der N-Acetylneuraminidase und β -Galaktosidase beim Typ II (PPCA-Gen) [89]. Die Dentatorubro-pallidoluyisnische Atrophie (DRPLA) weist als einzige PME einen autosomal dominanten Erbgang auf. Es existieren mehrere Unterformen mit zum Teil psychiatrischer und auch ataxo-choreo-athetoider Klinik. Die verantwortliche Mutation ist eine instabile CAG-Expansion im DRPLA-Gen. Die klinische Testung ist – wie bei allen Triplet-repeat-Erkrankungen – vergleichsweise leicht möglich [94].

Störungen der neuronalen Architektur

Erkrankungen aus dieser heterogenen Gruppe von Störungen lassen sich in der Regel bereits in der Bildgebung gut diagnostizieren. Die genetische Testung ist dann in den meisten Fällen eher von akademischem Interesse. Zu dieser Gruppe kann die periventriculäre Heterotopie gezählt werden, mit X-chromosomaler Übertragung. Betroffene Patienten sind oft durch eine Mikrozephalie und Verhaltensauffälligkeiten charakterisiert. Das verantwortliche Gen heißt Filamin-A [95]. Ein anderes X-chromosomales Gen, Doublecortin (DCX), ist bei männlichen Individuen für ein klinisch sehr schweres Lissenzephalie-Syndrom (Agyrie oder Pachygyrie) verantwortlich, das bei therapieresistenten Anfällen zu früher Wachstumsretardation und Tod in der Kindheit führt [96]. Weibliche Patienten leiden unter dem milderen Syndrom der subkortikalen laminären Heterotopie. Als weitere Lissenzephalie-Gene konnten ein Gen am Chromosom 7 (Reelin, RELN), ein X-chromosomales Gen (ARX), sowie das Chromosom 17 LIS-1-Gen identifiziert werden [97–99]. Eine Deletion mehrerer Gene am Chromosom 17p (eine sog. chromosomale Mikrodeletion) ist für das Miller-Dieker-Syndrom verantwortlich.

Für die autosomal dominante tuberöse Sklerose konnten Mutationen im Hamartin-Gen (TSC1) und im Tuberin-Gen (TSC2) gefunden werden [100, 101]. Klinisch ist diese Erkrankung neben epileptischen Anfällen (bei subependymalen Knötchen im MRT und intrakraniellen Verkalkungen) u. a. durch Angiofibrome, Nierenzysten und verschiedene Neoplasien gekennzeichnet. Mutationen im Hamartin-Gen sind auch für die fokale kortikale Dysplasie vom Taylor-Typ verantwortlich.

Andere Erkrankungen

In der OMIM- (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez>) und der Jablonski-Datenbank (http://www.nlm.nih.gov/mesh/jablonski/syndrome_db.html) sind mehrere hundert genetische Erkrankungen aufgelistet, die mit epileptischen Anfällen einhergehen können. Einige dieser Syndrome zeigt Tabelle 2.

Chromosomale Störungen

Chromosomale Abnormalitäten wie Trisomien, Deletionen, unbalancierte Translokationen oder Ringchromoso-

menbildungen gehen häufig mit epileptischen Anfällen einher [102]. Im Gegensatz zu den monogenetischen Erkrankungen liegen hier Störungen in vielen Genen vor, die u. a. durch Gene-dosage-Effekte Symptome verursachen. Klinisch fallen chromosomale Störungen häufig durch Dismorphien auf. Die genaue Beobachtung der einzelnen Merkmale und der Vergleich mit Online-Datenbanken (z. B. der Jablonski-Datenbank) läßt in vielen Fällen die Diagnose bereits klinisch einengen. Bei Verdacht auf eine chromosomale Störung sollte der Karyotyp bestimmt werden – eine Untersuchung, die in zytogenetischen Labors routinemäßig angeboten wird. Eine detailliertere Analyse wird in manchen Speziallabors mit der FISH-Technik („fluorescence in situ hybridisation“) angeboten. Epileptische Anfälle sind bei etwa 6 % der Patienten mit Trisomie 21 (Down-Syndrom) zu beobachten. Auch bei Trisomie 18 (Edwards-Syndrom) sowie bei Trisomie 13 und 9p kommt es häufig zu Epilepsien. Beim Angelman-Syndrom liegt in der Regel eine Deletion des mütterlichen Chromosoms 15q11–13 vor. Diese Patienten leiden mitunter an schwersten Epilepsien mit myoklonischen Anfällen und atypischen Absencen sowie anderen Anfallsformen. Auch Deletionen am langen Arm des Chromosoms 1 gehen mit Anfällen einher. Das fragile X-Syndrom ist nach dem Down-Syndrom die häufigste Ursache für eine mentale Retardation bei Männern. Bei 20 % der Patienten kommt es zu Anfällen – in der Kindheit Rolandische Anfälle, beim Erwachsenen generalisierte Anfälle. Eigentlich liegt eine CGG-Triplet-repeat-Expansion im X-chromosomalen FMR1-Gen vor. Da diese Expansion aber z. T. im Karyotyp gesehen werden kann, rechnet man diese Erkrankung oft zu den chromosomalen Störungen [103].

Ablauf einer praktischen Gentestung

Vom Standpunkt des Klinikers, der einen Patienten genetisch testen lassen möchte, sind folgende Punkte zu beachten: Die genetische Testung auf epilepsieassoziierte Einzelbasenmutationen ist nach wie vor sehr aufwendig. Einerseits kommen aufgrund der genotypischen Heterogenität fast immer mehrere Gene in Betracht, außerdem muß jedes Gen, das sich über zahlreiche Exone und viele tausend Basenpaare genomischer DNA erstreckt, durchsequenziert werden, da die Mutation prinzipiell überall im Gen auftreten kann [104]. Letztlich kann das mehrere Tage oder Wochen Laborarbeit und mehrere tausend Euro Kosten bedeuten. Die genetische Testung ist daher (noch) keine Screening-Methode und sollte sorgfältig überlegt werden. Als erste Voraussetzung sollte eine stark positive Familienanamnese vorliegen mit klarem Hinweis auf einen Mendelschen Vererbungsmodus (in der Regel zumindest drei oder mehr betroffene Familienmitglieder). Als nächstes stellt sich die Frage, ob das klinische Erscheinungsbild einem der bekannten Syndrome derart entspricht, daß der Aufwand der Sequenzierung eines spezifischen Gens gerechtfertigt ist. Wenn diese Frage positiv beantwortet werden kann, ist es sinnvoll, mit einem auf die spezifische

Erkrankung spezialisierten Labor Kontakt aufzunehmen. In Routine-Genlabors sind Epilepsiegene noch kaum im Programm.

Ein anderer Fall liegt vor, wenn zwar ein klarer Mendelscher Vererbungsmodus besteht, aber trotz Literatursuche und Nachschlagen in der OMIM-Datenbank kein zur Klinik passendes Syndrom gefunden werden kann. Vom wissenschaftlichen Standpunkt betrachtet, kann diese Situation trotzdem sehr wertvoll sein, da anhand solcher Familien neue, noch unbekannte Epilepsiegene identifiziert werden könnten. Nach Möglichkeit sollten solche Familien daher in Zusammenarbeit mit einem interessierten genetischen Forschungslabor weiter untersucht werden (z. B. durch Kopplungsanalyse).

Literatur:

- Anderson VE, Berkovic S, Dulac O, Gardiner M, Jain S, Laue Friis M, Lindhout D, Noebels J, Ottman R, Scaramelli A, Serratos J, Steinlein O, Avanzini G, Bailey-Wilson J, Cardon L, Fischbach R, Gwinn-Hardy K, Leppert M, Ott J, Lindblad-Toh K, Weiss K. ILAE genetics commission conference report: molecular analysis of complex genetic epilepsies. *Epilepsia* 2002; 43: 1262–7.
- Ottman R. Analysis of genetically complex epilepsies. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl 10): 7–14.
- Mulley JC, Scheffer IE, Harkin LA, Berkovic SF, Dibbens LM. Susceptibility genes for complex epilepsy. *Hum Mol Genet* 2005; 14 (Spec No. 2): R243–R249.
- Ferraro TN, Buono RJ. Polygenic epilepsy. *Adv Neurol* 2006; 97: 389–98.
- Lennox WG. The heredity of epilepsy as told by relatives and twins. *J Am Med Assoc* 1951; 146: 529–36.
- Annegers JF, Hauser WA, Anderson VE, Kurland LT. The risks of seizure disorders among relatives of patients with childhood onset epilepsy. *Neurology* 1982; 32: 174–9.
- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940–1980. *Epilepsia* 1991; 32: 429–45.
- Ottman R, Lee JH, Risch N, Hauser WA, Susser M. Clinical indicators of genetic susceptibility to epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37: 353–61.
- Ottman R, Annegers JF, Risch N, Hauser WA, Susser M. Relations of genetic and environmental factors in the etiology of epilepsy. *Ann Neurol* 1996; 39: 442–9.
- Bianchi A, Viaggi S, Chioffi E. Family study of epilepsy in first degree relatives: data from the Italian Episcreeen Study. *Seizure* 2003; 12: 203–10.
- Jain S, Padma MV, Puri A, Jyoti, Maheshwari MC. Occurrence of epilepsies in family members of Indian probands with different epileptic syndromes. *Epilepsia* 1997; 38: 237–44.
- Nair RR, Thomas SV. Genetic liability to epilepsy in Kerala State, India. *Epilepsy Res* 2004; 62: 163–70.
- Ottman R, Annegers JF, Hauser WA, Kurland LT. Higher risk of seizures in offspring of mothers than of fathers with epilepsy. *Am J Hum Genet* 1988; 43: 257–64.
- Pal DK, Durner M, Klotz I, Dicker E, Shinnar S, Resor S, Cohen J, Harden C, Moshe SL, Ballaban-Gill K, Bromfield EB, Greenberg DA. Complex inheritance and parent-of-origin effect in juvenile myoclonic epilepsy. *Brain Dev* 2006; in press.
- Evans JH. Post-traumatic epilepsy. *Neurology* 1962; 12: 665–74.
- Schaumann BA, Annegers JF, Johnson SB, Moore KJ, Lubozynski MF, Salinsky MC. Family history of seizures in posttraumatic and alcohol-associated seizure disorders. *Epilepsia* 1994; 35: 48–52.
- Ottman R, Annegers JF, Hauser WA, Kurland LT. Seizure risk in offspring of parents with generalized versus partial epilepsy. *Epilepsia* 1989; 30: 157–61.
- Risch N. The genetic epidemiology of cancer: interpreting family and twin studies and their implications for molecular genetic approaches. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 733–41.
- Corey LA, Berg K, Pellock JM, Solaas MH, Nance WE, DeLorenzo RJ. The occurrence of epilepsy and febrile seizures in Virginian and Norwegian twins. *Neurology* 1991; 41: 1433–6.
- Berkovic SF, Howell RA, Hay DA, Hopper JL. Epilepsies in twins: genetics of the major epilepsy syndromes. *Ann Neurol* 1998; 43: 435–45.
- Vadlamudi L, Andermann E, Lombroso CT, Schachter SC, Milne RL, Hopper JL, Andermann F, Berkovic SF. Epilepsy in twins: insights from unique historical data of William Lennox. *Neurology* 2004; 62: 1127–33.
- Miller LL, Pellock JM, DeLorenzo RJ, Meyer JM, Corey LA. Univariate genetic analyses of epilepsy and seizures in a population-based twin study: the Virginia Twin Registry. *Genet Epidemiol* 1998; 15: 33–49.
- Miller LL, Pellock JM, Boggs JG, DeLorenzo RJ, Meyer JM, Corey LA. Epilepsy and seizure occurrence in a population-based sample of Virginian twins and their families. *Epilepsy Res* 1999; 34: 135–43.
- Kjeldsen MJ, Kyvik KO, Christensen K, Friis ML. Genetic and environmental factors in epilepsy: a population-based study of 11,900 Danish twin pairs. *Epilepsy Res* 2001; 44: 167–78.
- Kjeldsen MJ, Corey LA, Christensen K, Friis ML. Epileptic seizures and syndromes in twins: the importance of genetic factors. *Epilepsy Res* 2003; 55: 137–46.
- Kjeldsen MJ, Corey LA, Solaas MH, Friis ML, Harris JR, Kyvik KO, Christensen K, Pellock JM. Genetic factors in seizures: a population-based study of 47,626 US, Norwegian and Danish twin pairs. *Twin Res Hum Genet* 2005; 8: 138–47.
- Ottman R, Hauser WA, Barker-Cummings C, Lee JH, Risch N. Segregation analysis of cryptogenic epilepsy and an empirical test of the validity of the results. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 667–75.
- Winawer MR, Rabinowitz D, Barker-Cummings C, Scheuer ML, Pedley TA, Hauser WA, Ottman R. Evidence for distinct genetic influences on generalized and localization-related epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44: 1176–82.
- Winawer MR, Rabinowitz D, Pedley TA, Hauser WA, Ottman R. Genetic influences on myoclonic and absence seizures. *Neurology* 2003; 61: 1576–81.
- Unterberger I, Trinka E, Luef G, Bauer G. Idiopathic generalized epilepsies with pure grand mal: clinical data and genetics. *Epilepsy Res* 2001; 44: 19–25.
- Smith DJ, Lusk AJ. The allelic structure of common disease. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 2455–61.
- Reich DE, Lander ES. On the allelic spectrum of human disease. *Trends Genet* 2001; 17: 502–10.
- Scheffer IE, Harkin LA, Dibbens LM, Mulley JC, Berkovic SF. Neonatal epilepsy syndromes and generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl 10): 41–7.
- Rockman MV, Wray GA. Abundant raw material for cis-regulatory evolution in humans. *Mol Biol Evol* 2002; 19: 1991–2004.
- Mitchison NA. Polymorphism in regulatory gene sequences. *Genome Biol* 2001; 2: COMMENT 2001.
- Mitchison A. Partitioning of genetic variation between regulatory and coding gene segments: the predominance of software variation in genes encoding introvert proteins. *Immunogenetics* 1997; 46: 46–52.
- Lohmueller KE, Pearce CL, Pike M, Lander ES, Hirschhorn JN. Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nat Genet* 2003; 33: 177–82.
- Buckley PG, Mantripragada KK, Piotrowski A, Diaz de Stahl T, Dumanski JP. Copy-number polymorphisms: mining the tip of an iceberg. *Trends Genet* 2005; 21: 315–7.
- Sebat J, Lakshmi B, Troge J, Alexander J, Young J, Lundin P, Maner S, Massa H, Walker M, Chi M, Navin N, Lucito R, Healy J,

- Hicks J, Ye K, Reiner A, Gilliam TC, Trask B, Patterson N, Zetterberg A, Wigler M. Large-scale copy number polymorphism in the human genome. *Science* 2004; 305: 525–8.
40. Feuk L, Carson AR, Scherer SW. Structural variation in the human genome. *Nat Rev Genet* 2006; 7: 85–97.
41. Zimprich A, Kraus J, Woltje M, Mayer P, Rauch E, Hollt V. An allelic variation in the human prodynorphin gene promoter alters stimulus-induced expression. *J Neurochem* 2000; 74: 472–7.
42. Rockman MV, Hahn MW, Soranzo N, Zimprich F, Goldstein DB, Wray GA. Ancient and recent positive selection transformed opioid cis-regulation in humans. *PLoS Biol* 2005; 3: e387.
43. Balter M. Expression of endorphin gene favoured in human evolution. *Science* 2005; 310: 1257.
44. Stogmann E, Zimprich A, Baumgartner C, Aull-Watschinger S, Hollt V, Zimprich F. A functional polymorphism in the prodynorphin gene promoter is associated with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2002; 51: 260–3.
45. Tilgen N, Rebstock J, Horvath S, Propping P, Elger CE, Heils A. Prodynorphin gene promoter polymorphism and temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2003; 53: 280–1.
46. Gambardella A, Manna I, Labate A, Chifari R, Serra P, La Russa A, LePiane E, Cittadella R, Andreoli V, Sasanelli F, Zappia M, Aguglia U, Quattrone A. Prodynorphin gene promoter polymorphism and temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44: 1255–6.
47. Cavalleri GL, Lynch JM, Depondt C, Burley MW, Wood NW, Sisodiya SM, Goldstein DB. Failure to replicate previously reported genetic associations with sporadic temporal lobe epilepsy: where to from here? *Brain* 2005; 128: 1832–40.
48. Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, Brinkmann U, Smith A, Goldstein DB, Wood NW, Sisodiya SM. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *N Engl J Med* 2003; 348: 1442–8.
49. Zimprich F, Sunder-Plassmann R, Stogmann E, Gleiss A, Dal-Bianco A, Zimprich A, Plumer S, Baumgartner C, Mannhalter C. Association of an ABCB1 gene haplotype with pharmacoresistance in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2004; 63: 1087–9.
50. Tan NC, Mulley JC, Berkovic SF. Genetic association studies in epilepsy: “the truth is out there”. *Epilepsia* 2004; 45: 1429–42.
51. Sills GJ, Mohanraj R, Butler E, McCrindle S, Collier L, Wilson EA, Brodie MJ. Lack of association between the C3435T polymorphism in the human multidrug resistance (MDR1) gene and response to antiepileptic drug treatment. *Epilepsia* 2005; 46: 643–7.
52. Hung CC, Tai JJ, Lin CJ, Lee MJ, Liou HH. Complex haplotypic effects of the ABCB1 gene on epilepsy treatment response. *Pharmacogenomics* 2005; 6: 411–7.
53. Tate SK, Depondt C, Sisodiya SM, Cavalleri GL, Schorge S, Soranzo N, Thom M, Sen A, Shorvon SD, Sander JW, Wood NW, Goldstein DB. Genetic predictors of the maximum doses patients receive during clinical use of the anti-epileptic drugs carbamazepine and phenytoin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 5507–12.
54. Zimprich F, Stogmann E, Bonelli S, Baumgartner C, Mueller J, Lichtner P, Meitinger T, Zimprich A, Strom T. Association of an SCN1A polymorphism with epilepsy. Abstract, ÖGN, Wien 2006.
55. Carlson CS, Eberle MA, Kruglyak L, Nickerson DA. Mapping complex disease loci in whole-genome association studies. *Nature* 2004; 429: 446–52.
56. Ioannidis JP, Trikalinos TA, Ntzani EE, Contopoulos-Ioannidis DG. Genetic associations in large versus small studies: an empirical assessment. *Lancet* 2003; 361: 567–71.
57. Hirschhorn JN, Daly MJ. Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. *Nat Rev Genet* 2005; 6: 95–108.
58. Turnbull J, Lohi H, Kearney JA, Rouleau GA, Delgado-Escueta AV, Meisler MH, Cossette P, Minassian BA. Sacred disease secrets revealed: the genetics of human epilepsy. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 2491–500.
59. Meisler MH, Kearney JA. Sodium channel mutations in epilepsy and other neurological disorders. *J Clin Invest* 2005; 115: 2010–7.
60. Gardiner M. Genetics of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl 9): 15–20.
61. Chang BS, Lowenstein DH. Epilepsy. *N Engl J Med* 2003; 349: 1257–66.
62. Wallace RH, Wang DW, Singh R, Scheffer IE, George AL Jr, Phillips HA, Saar K, Reis A, Johnson EW, Sutherland GR, Berkovic SF, Mulley JC. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet* 1998; 19: 366–70.
63. Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S, Dibbens LM, Berkovic SF, Harkin LA. SCN1A mutations and epilepsy. *Hum Mutat* 2005; 25: 535–42.
64. Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH, Baulac S, Huberfeld G, An-Gourfinkel I, Brice A, LeGuern E, Moulard B, Chaigne D, Buresi C, Malafosse A. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nat Genet* 2000; 24: 343–5.
65. Heron SE, Crossland KM, Andermann E, Phillips HA, Hall AJ, Bleasel A, Shevell M, Mercho S, Seni MH, Guiot MC, Mulley JC, Berkovic SF, Scheffer IE. Sodium-channel defects in benign familial neonatal-infantile seizures. *Lancet* 2002; 360: 851–2.
66. Baulac S, Huberfeld G, Gourfinkel-An I, Mitropoulou G, Beranger A, Prud’homme JF, Baulac M, Brice A, Bruzzone R, LeGuern E. First genetic evidence of GABA(A) receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the gamma2-subunit gene. *Nat Genet* 2001; 28: 46–8.
67. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1327–32.
68. Claes L, Ceulemans B, Audenaert D, Smets K, Lofgren A, Del-Favero J, Ala-Mello S, Basel-Vanagaite L, Plecko B, Raskin S, Thiry P, Wolf NI, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo SCN1A mutations are a major cause of severe myoclonic epilepsy of infancy. *Hum Mutat* 2003; 21: 615–21.
69. Nakayama J, Yamamoto N, Hamano K, Iwasaki N, Ohta M, Nakahara S, Matsui A, Noguchi E, Arinami T. Linkage and association of febrile seizures to the IMPA2 gene on human chromosome 18. *Neurology* 2004; 63: 1803–7.
70. Rett A, Teubel R. Neugeborenen-Krämpfe im Rahmen einer epileptisch belasteten Familie. *Wien Klin Wochenschr* 1964; 76: 609–13.
71. Charlier C, Singh NA, Ryan SG, Lewis TB, Reus BE, Leach RJ, Leppert M. A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Nat Genet* 1998; 18: 53–5.
72. Singh NA, Charlier C, Stauffer D, DuPont BR, Leach RJ, Melis R, Ronen GM, Bjerre I, Quattlebaum T, Murphy JV, McHarg ML, Gagnon D, Rosales TO, Peiffer A, Anderson VE, Leppert M. A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet* 1998; 18: 25–9.
73. Cooper EC, Aldape KD, Abosch A, Barbaro NM, Berger MS, Peacock WS, Jan YN, Jan LY. Colocalization and coassembly of two human brain M-type potassium channel subunits that are mutated in epilepsy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 4914–9.
74. Zimprich F, Ronen G, Stogmann W, Stogmann E, Baumgartner C, Rett B, Pappas C, Leppert M, Singh N, Anderson VE. Andreas Rett and benign familial neonatal convulsions revisited. *Epilepsia* 2005; 46: 256.
75. Haug K, Warnstedt M, Alekov AK, Sander T, Ramirez A, Poser B, Maljevic S, Hebeisen S, Kubisch C, Rebstock J, Horvath S, Hallmann K, Dullinger JS, Rau B, Haverkamp F, Beyenburg S, Schulz H, Janz D, Giese B, Muller-Newen G, Propping P, Elger CE, Fahlke C, Lerche H, Heils A. Mutations in CLCN2 encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies. *Nat Genet* 2003; 33: 527–32.
76. Stogmann E, Lichtner P, Baumgartner C, Schmied M, Hotzy C, Asmus F, Leutmezer F, Bonelli S, Assem-Hilger E, Vass K, Hatala

- K. M. S, Meitinger T, Zimprich F, Zimprich A. Mutations in the CLCN2 gene are a rare cause of idiopathic generalized epilepsy syndromes. 2006: submitted.
77. D'Agostino D, Bertelli M, Gallo S, Cecchin S, Albiero E, Garofalo PG, Gambardella A, St Hilaire JM, Kwiecinski H, Andermann E, Pandolfo M. Mutations and polymorphisms of the CLCN2 gene in idiopathic epilepsy. *Neurology* 2004; 63: 1500–2.
 78. Chen Y, Lu J, Pan H, Zhang Y, Wu H, Xu K, Liu X, Jiang Y, Bao X, Yao Z, Ding K, Lo WH, Qiang B, Chan P, Shen Y, Wu X. Association between genetic variation of CACNA1H and childhood absence epilepsy. *Ann Neurol* 2003; 54: 239–43.
 79. Du W, Bautista JF, Yang H, Diez-Sampedro A, You SA, Wang L, Kotagal P, Luders HO, Shi J, Cui J, Richerson GB, Wang QK. Calcium-sensitive potassium channelopathy in human epilepsy and paroxysmal movement disorder. *Nat Genet* 2005; 37: 733–8.
 80. Suzuki T, Delgado-Escueta AV, Aguan K, Alonso ME, Shi J, Hara Y, Nishida M, Numata T, Medina MT, Takeuchi T, Morita R, Bai D, Ganesh S, Sugimoto Y, Inazawa J, Bailey JN, Ochoa A, Jara-Prado A, Rasmussen A, Ramos-Peek J, Cordova S, Rubio-Donnadieu F, Inoue Y, Osawa M, Kaneko S, Oguni H, Mori Y, Yamakawa K. Mutations in EFHC1 cause juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 2004; 36: 842–9.
 81. Pal DK, Evgrafov OV, Tabares P, Zhang F, Durner M, Greenberg DA. BRD2 (RING3) is a probable major susceptibility gene for common juvenile myoclonic epilepsy. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 261–70.
 82. Greenberg DA, Cayanis E, Strug L, Marathe S, Durner M, Pal DK, Alvin GB, Klotz I, Dicker E, Shinnar S, Bromfield EB, Resor S, Cohen J, Moshe SL, Harden C, Kang H. Malic enzyme 2 may underlie susceptibility to adolescent-onset idiopathic generalized epilepsy. *Am J Hum Genet* 2005; 76: 139–46.
 83. Cossette P, Liu L, Brisebois K, Dong H, Lortie A, Vanasse M, Saint-Hilaire JM, Carmant L, Verner A, Lu WY, Wang YT, Rouleau GA. Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 2002; 31: 184–9.
 84. Escayg A, De Waard M, Lee DD, Bichet D, Wolf P, Mayer T, Johnston J, Baloh R, Sander T, Meisler MH. Coding and noncoding variation of the human calcium-channel beta4-subunit gene CACNB4 in patients with idiopathic generalized epilepsy and episodic ataxia. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1531–9.
 85. De Fusco M, Becchetti A, Patrignani A, Annesi G, Gambardella A, Quattrone A, Ballabio A, Wanke E, Casari G. The nicotinic receptor beta 2 subunit is mutant in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet* 2000; 26: 275–6.
 86. Steinlein OK, Mulley JC, Propping P, Wallace RH, Phillips HA, Sutherland GR, Scheffer IE, Berkovic SF. A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet* 1995; 11: 201–3.
 87. Kalachikov S, Evgrafov O, Ross B, Winawer M, Barker-Cummings C, Martinelli Boneschi F, Choi C, Morozov P, Das K, Teplitskaya E, Yu A, Cayanis E, Penchaszadeh G, Kottmann AH, Pedley TA, Hauser WA, Ottman R, Gilliam TC. Mutations in LGI1 cause autosomal-dominant partial epilepsy with auditory features. *Nat Genet* 2002; 30: 335–41.
 88. Gu W, Brodtkorb E, Piepoli T, Finocchiaro G, Steinlein OK. LGI1: a gene involved in epileptogenesis and glioma progression? *Neurogenetics* 2005; 6: 59–66.
 89. Shahwan A, Farrell M, Delanty N. Progressive myoclonic epilepsies: a review of genetic and therapeutic aspects. *Lancet Neurol* 2005; 4: 239–48.
 90. Lafreniere RG, Rochefort DL, Chretien N, Rommens JM, Cochiuș JI, Kalviainen R, Nousiainen U, Patry G, Farrell K, Soderfeldt B, Federico A, Hale BR, Cossio OH, Sorensen T, Pouliot MA, Kmiec T, Uldall P, Janszky J, Pranzatelli MR, Andermann F, Andermann E, Rouleau GA. Unstable insertion in the 5' flanking region of the cystatin B gene is the most common mutation in progressive myoclonus epilepsy type 1, EPM1. *Nat Genet* 1997; 15: 298–302.
 91. Minassian BA, Lee JR, Herbrick JA, Huizenga J, Soder S, Mungall AJ, Dunham I, Gardner R, Fong CY, Carpenter S, Jardim L, Satischandra P, Andermann E, Snead OC 3rd, Lopes-Cendes I, Tsui LC, Delgado-Escueta AV, Rouleau GA, Scherer SW. Mutations in a gene encoding a novel protein tyrosine phosphatase cause progressive myoclonus epilepsy. *Nat Genet* 1998; 20: 171–4.
 92. Shoffner JM, Lott MT, Lezza AM, Seibel P, Ballinger SW, Wallace DC. Myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNA(Lys) mutation. *Cell* 1990; 61: 931–7.
 93. Sleat DE, Gin RM, Sohar I, Wisniewski K, Sklower-Brooks S, Pullarkat RK, Palmer DN, Lerner TJ, Boustany RM, Uldall P, Siakotos AN, Donnelly RJ, Lobel P. Mutational analysis of the defective protease in classic late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis, a neurodegenerative lysosomal storage disorder. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1511–23.
 94. Koide R, Ikeuchi T, Onodera O, Tanaka H, Igarashi S, Endo K, Takahashi H, Kondo R, Ishikawa A, Tomoda A, Miike T, Naito H, Ikuta F, Tsuji S. Unstable expansion of CAG repeat in hereditary dentatorubral-pallidolusian atrophy (DRPLA). *Nat Genet* 1994; 6: 9–13.
 95. Fox JW, Lamperti ED, Eksioglu YZ, Hong SE, Feng Y, Graham DA, Scheffer IE, Dobyns WB, Hirsch BA, Radtke RA, Berkovic SF, Huttenlocher PR, Walsh CA. Mutations in filamin 1 prevent migration of cerebral cortical neurons in human periventricular heterotopia. *Neuron* 1998; 21: 1315–25.
 96. Des Portes V, Pinard JM, Billuart P, Vinet MC, Koulakoff A, Carrie A, Gelot A, Dupuis E, Motte J, Berwald-Netter Y, Catala M, Kahn A, Beldjord C, Chelly J. A novel CNS gene required for neuronal migration and involved in X-linked subcortical laminar heterotopia and lissencephaly syndrome. *Cell* 1998; 92: 51–61.
 97. Hong SE, Shugart YY, Huang DT, Shahwan SA, Grant PE, Hourihane JO, Martin ND, Walsh CA. Autosomal recessive lissencephaly with cerebellar hypoplasia is associated with human RELN mutations. *Nat Genet* 2000; 26: 93–6.
 98. Kitamura K, Yanazawa M, Sugiyama N, Miura H, Iizuka-Kogo A, Kusaka M, Omichi K, Suzuki R, Kato-Fukui Y, Kamiirisa K, Matsuo M, Kamijo S, Kasahara M, Yoshioka H, Ogata T, Fukuda T, Kondo I, Kato M, Dobyns WB, Yokoyama M, Morohashi K. Mutation of ARX causes abnormal development of forebrain and testes in mice and X-linked lissencephaly with abnormal genitalia in humans. *Nat Genet* 2002; 32: 359–69.
 99. Lo Nigro C, Chong CS, Smith AC, Dobyns WB, Carrozzo R, Ledbetter DH. Point mutations and an intragenic deletion in LIS1, the lissencephaly causative gene in isolated lissencephaly sequence and Miller-Dieker syndrome. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 157–64.
 100. Van Slegtenhorst M, De Hoogt R, Hermans C, Nellist M, Janssen B, Verhoef S, Lindhout D, Van den Ouweland A, Halley D, Young J, Burley M, Jeremiah S, Woodward K, Nahmias J, Fox M, Ekong R, Osborne J, Wolfe J, Povey S, Snell RG, Cheadle JP, Jones AC, Tachataki M, Ravine D, Sampson JR, Reeve MP, Richardson P, Wilmer F, Munro C, Hawkins TL, Sepp T, Ali JB, Ward S, Green AJ, Yates JR, Kwiatkowska J, Henske EP, Short MP, Haines JH, Jozwiak S, Kwiatkowski DJ. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science* 1997; 277: 805–8.
 101. Kumar A, Wolpert C, Kandt RS, Segal J, Pufky J, Roses AD, Pericak-Vance MA, Gilbert JR. A de novo frame-shift mutation in the tuberin gene. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1471–2.
 102. Yamanouchi H, Imataka G, Nakagawa E, Nitta A, Suzuki N, Hirao J, Suzumura H, Watanabe H, Arisaka O, Eguchi M. An analysis of epilepsy with chromosomal abnormalities. *Brain Dev* 2005; 275: 370–7.
 103. Jin P, Warren ST. Understanding the molecular basis of fragile X syndrome. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 901–8.
 104. Brown T. *Genomes 2*. BIOS scientific Publishers LTd, Oxford, 2002.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)