

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Genetik der Epilepsien

Zimprich F

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2006; 7 (4), 35-42

Homepage:

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in

EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Häufig Migräne?

Führen Sie ein Migränetagebuch und sprechen Sie mit Ihrem Neurologen.

Für das Migränetagebuch
Scan mich!



KOPF
KLAR

Genetik der Epilepsien

F. Zimprich

Im letzten Jahrzehnt konnten beachtliche Fortschritte in der Aufklärung monogenetischer Epilepsien erzielt werden. Zu den wichtigsten Epilepsiegenen zählen vor allem Ionenkanalgene, Neurotransmittergene und Gene, die die Konnektivität im ZNS beeinflussen. Eine genetische Testung ist bei vielen dieser Syndrome bereits möglich. Die genetischen Grundlagen komplexer Epilepsien, obwohl nicht minder relevant, sind vergleichsweise wenig erforscht.

Schlüsselwörter: Epilepsiegenetik, monogenetische Epilepsien, komplexe Epilepsien, Polymorphismen, genetische Testung

Genetics of Epilepsies. The last decade has seen dramatic advances in elucidating the causes of monogenetic epilepsies. Among the most important epilepsy genes are ion channel genes, neurotransmitter genes and genes that regulate the neural connectivity in the central nervous system. Genetic testing for many of those syndromes is already feasible. Far less is known about the equally important genetic aetiology of complex epilepsies. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2006; 7 (4): 35–42.

Key words: monogenetic epilepsies, common epilepsies, polymorphisms, genetic testing

Noch vor einigen Jahren – mit der Entdeckung der ersten Epilepsiegene – betitelte das Magazin „Nature Genetics“ einen Review über Epilepsiegenetik mit der Überschrift „Chinks in the armour“. Mittlerweile könnte man von ersten Löchern (statt Kratzern) in der Ritterrüstung sprechen, da es zwischenzeitlich zu rasanten Fortschritten auf diesem Gebiet gekommen ist [1–4]. Die gewonnenen Erkenntnisse erlangen nun – wenn auch noch langsam – Relevanz in der klinischen Praxis. Grundlegende Veränderungen in der Behandlung von Epilepsien stehen uns aber vermutlich noch bevor. Thema dieses Artikels soll es vor allem sein, diese klinisch relevanten Erkenntnisse zusammenzufassen und eventuelle zukünftige Entwicklungen aufzuzeigen. Für eine genauere Besprechung der einzelnen genetisch bedingten Epilepsiesyndrome sei der Leser auf die zitierte Literatur verwiesen.

Vom Standpunkt des an der genetischen Ätiologie interessierten Klinikers lassen sich Epilepsien pragmatisch in drei Gruppen gliedern. Am häufigsten ist man in der klinischen Routine mit sogenannten komplexen Epilepsien konfrontiert, für die sich auch der englische Ausdruck „common epilepsies“ etabliert hat. Mit der zweiten Gruppe sind Epilepsien gemeint, die phänotypisch den „gewöhnlichen“, komplexen Epilepsien gleichen, aber einen monogenetischen (Mendelschen) Erbgang aufweisen. Im dritten Fall liegen Erkrankungen mit Mendelschem Erbgang vor, die neben epileptischen Anfällen auch andere prominente klinische Symptome oder Befunde aufweisen, die eventuell wegweisende Indizien für die weitere Abklärung liefern.

Genetik komplexer Epilepsien

An erster Stelle seien hier die komplexen, d. h. ätiologisch polyfaktoriellen, Epilepsiesyndrome angeführt, da die überwiegende Zahl aller Epilepsiepatienten an solchen Syndromen leidet. Zu dieser Gruppe zählen vor allem die als idiopathisch oder kryptogenetisch bezeichneten Epilepsien [5]. Allerdings dürfte auch bei den meisten symptomatischen Epilepsien eine komplexe genetische Anfallsbereitschaft vorbestehen, die bei zusätzlicher umweltbedingter Läsion zur Manifestation einer Epilepsie disponiert. Der Gesamtanteil genetischer Faktoren an der Ätiologie verschiedener komplexer Epilepsiesyndrome (die

sogenannte Heredibilität) wird im Durchschnitt auf bis zu 80 % – also sehr hoch – eingeschätzt [6–8]. 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 miteinander und mit Umweltfaktoren kommt es aber letztlich zur Überschreitung der Erkrankungsschwelle (Abb. 1).

Das molekulare Substrat dieser genetischen Risikofaktoren ist keine klassische Mutation, sondern funktionelle Genvariationen – zumeist in Form von SNPs („single nucleotide polymorphisms“) oder VNTR-Polymorphismen („variable number tandem repeats“).

Im Gegensatz zu klassischen Mutationen gehen solche Polymorphismen mit einer nur leichten (aber entscheidenden) Veränderung im Expressionsniveau oder in der Funktion des Genproduktes einher. Allerdings ist die Funktionalität solcher Polymorphismen nicht leicht vorherzusehen, zumal sie oft in intronischen oder sonstigen regulatorischen, nicht kodierenden Genabschnitten sitzen. Aus diesen und mehreren anderen Gründen ist es bisher nicht gelungen, viel konkrete Information über einzelne Polymorphismen in der Epilepsie zu sammeln, sodaß dieser Bereich der Epilepsiegenetik noch keine klinische Relevanz erlangt hat. Das Haupthindernis zur weiteren Erforschung besteht zur Zeit vor allem im Mangel an ausreichend großen und klinisch gut dokumentierten Patientenkollektiven,

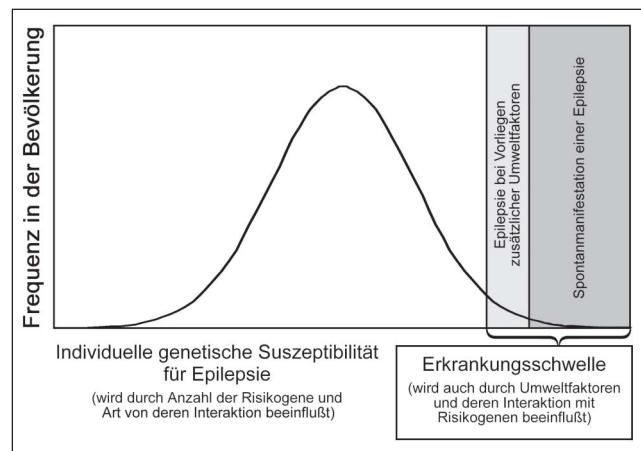


Abbildung 1: Die Suszeptibilität für komplexe Epilepsien als quantitatives Erbmerkmal

Tabelle 1: Ausgewählte funktionelle Polymorphismen mit möglicher Bedeutung für komplexe Epilepsien. Bei allen Polymorphismen liegen positiv replizierte Assoziationsstudien vor.

Gen-Polymorphismus	Genprodukt und Funktion	Bedeutung in Epilepsie	Zitate
PDYN (Prodynorphin-Gen) Promoter-VNTR-Poly- morphismus (beeinflußt Expression)	Dynorphin A: neuromodulatorischer Co-Transmitter, wirkt inhibierend	H- (High-expression-) Allele scheinen vor Anfällen zu schützen. Erster und bislang einiger regulatorischer Polymorphismus, für den positiver Selektionsdruck in humaner Evolution nachgewiesen werden konnte.	[11–14]
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. Endgültige Bewertung allerdings noch unklar, da auch negative Replikationsstudien existieren.	[15, 16]
SCN1A rs3812718-SNP (beeinflußt alternierendes Splicing)	$\alpha 1$ -Untereinheit des spannungsabhängigen Na ⁺ -Kanals: Angriffsziel für div. Antiepileptika	Scheint Therapieresistenz bzw. Schwere der Epilepsie zu beeinflussen.	[17, 18]

die wiederum nur durch die aktive Mitarbeit vieler klinischer Zentren zusammengetragen werden können, was zur Zeit aber leider kaum geschieht [9]. Die derzeitigen Forschungsbemühungen laufen auf drei Hauptfragen hinaus [8–10]:

1. Welche und wie viele Genorte spielen als Risikofaktoren für komplexe Epilepsien eine Rolle? Einige der interessanten Kandidaten-Polymorphismen sind in Tabelle 1 aufgelistet. Vermutlich werden hier neben Ionenkanalgenen in Zukunft auch regulatorische Gene Bedeutung erlangen. Über die Zahl der relevanten Gene können derzeit nur Vermutungen angestellt werden, die meisten Experten gehen von mehreren Dutzend bis einigen hundert relevanten Genorten aus.
2. Die Größe des Geneffekts dürfte nach den bisherigen Erfahrungen für die meisten Polymorphismen unter dem Faktor 2 liegen, d. h. das Risiko einer Epilepsie wird bei Vorliegen des Risikoallels um weniger als das Doppelte erhöht. Allerdings ist es wahrscheinlich, daß beträchtliche nichtlineare (sogenannte epistatische) Interaktionen zwischen Risikogenen bestehen dürften, sodaß sich das Risiko für eine Epilepsie bei Zusammentreffen mehrerer prädisponierender Allele exponentiell erhöht.
3. Relevant ist auch die Frage nach der Häufigkeit der Risikoallele in der Bevölkerung. Nach der vielerorts akzeptierten „common disease/common variant“-Hypothese gibt es pro Genort nur wenige Risikoallele von Bedeutung, diese sind aber relativ weit verbreitet (mit jeweils über 5–10 % Populationsfrequenz) [19].

Auch wenn die Erforschung von Genvariationen in der Epilepsie noch keine klinische Relevanz erreicht hat, ist anzunehmen, daß wir über kurz oder lang diese Risikopolymorphismen erkennen und sie auch in der klinischen Routine bestimmen werden, um für individuelle Patienten ein Risikoprofil zu ermitteln [20]. Als möglicher Vorbote einer solchen zukünftigen Entwicklung könnte der sogenannte AmpliChip genannt werden, ein Genchip zu Ermittlung des individuellen Medikamentenmetabolismus im Zytochromoxidase-System, der bereits Einzug in Routinelabors gefunden hat [21].

Monogenetische Epilepsien

Diese zweite Gruppe umfaßt jene Epilepsien, für die bereits ursächliche Mutationen in einzelnen Genen gefunden werden konnten oder bei denen zumindest starke Hinweise auf Hauptgeneffekte bestehen. 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. „missense“- oder „frame-shift“-Mutationen), die mit einem kompletten Funktionsverlust oder einer sonstigen schwerwiegenden Funktionsstörung des Genproduktes einhergehen, aber selten auftreten. Diese Mutationen sind für sich alleine genommen ausreichend, um die Erkrankung zu verursachen, woraus sich der monogenetische Erbgang erklärt (Allerdings spielen auch hier modulatorische Einflüsse anderer Gene, die z. B. die Penetranz auf weniger als 100 % herabsetzen, in der Realität immer eine Rolle. Der Übergang zu komplexen Epilepsien ist daher in Wirklichkeit fließend.).

In den vergangenen Jahren waren auf diesem Gebiet enorme Fortschritte zu verzeichnen, sodaß wir heute bereits auf eine ansehnliche Liste Mendelscher Epilepsiegene blicken können [1–3]. Überblicksmäßig seien vorerst einige allgemeine, bemerkenswerte Punkte erwähnt:

- Bisher konnten vor allem Ionenkanalgene, Neurotransmitter-assoziierte Gene sowie einige andere Gene identifiziert werden (siehe Tabelle 2 und die Auflistung der Syndrome). Die genaue funktionelle Abklärung der einzelnen Mutationen gestaltet sich schwieriger als ursprünglich angenommen. In manchen Fällen scheint durch Änderung der Eigenschaften eines Ionenkanals die Auslösung repetitiver Aktionspotentiale erleichtert mit der Folge einer erhöhten Erregbarkeit oder verminderter Inhibition epilepsierelevanter neuronaler Netzwerke [22].
- Überraschend und lehrreich war, daß mehrere fokale Epilepsien (z. B. autosomal dominante laterale Temporallappenepilepsie oder die familiäre nächtliche Frontallappenepilepsie) in dieser monogenetischen Gruppe erscheinen, da bis vor wenigen Jahren lediglich bei den idiopathisch generalisierten Epilepsien eine genetische Ursache angenommen wurde.
- 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 identische Krankheitsbilder auslösen (z. B. genetische Ursachen der juvenilen Myoklonusepilepsie).
- Die Frequenz der einzelnen monogenetischen Epilepsiesyndrome ist sehr gering, oft sind weltweit nur wenige

Tabelle 2: Ausgewählte Mendelsche Epilepsiesyndrome und deren Gene

Syndrom (OMIM-Nummer)	Gen	Syndrom (OMIM-Nummer)	Gen
GEFS+ („generalized 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)	Unverricht-Lundborg-Erkrankung (ULD) (OMIM 254800) Lafora-Erkrankung (OMIM 254780) Myoklonische Epilepsie mit „ragged red fibres“ (MERRF) (OMIM 545000)	Cystatin-B-Gen (Protease-Inhibitor) Laforin-Gen und Malin-Gen MTTK-Gen (mitochondriale tRNA für Lysin)
Dravet-Syndrom („severe myoclonic epilepsy of infancy“ – SMEI) (OMIM 607208)	SCN1A (α 1-Untereinheit des spannungsabhängigen Natriumkanals) „truncation mutations“	Neuronale Zeroidlipofuszinosen (verschiedene Subtypen)	CLN1–8
Benigne familiäre neonatale-infantile Anfälle (OMIM 607745)	SCN2A (α 2-Untereinheit des spannungsabhängigen Natriumkanals)	Sialidosen	NEU1 (α -Neuraminidase) PPCA-Gen (β -Galaktosialidose protective prot.)
Benigne familiäre Neugeborenenkrämpfe (BFNC) (OMIM 607745)	KCNQ2 und KCNQ3 (spannungsabhängige Kaliumkanäle, bilden gemeinsam M-Kaliumstrom)	Dentatorubro-pallidoluysianische Atrophie (DRPLA) (OMIM 125370)	DRPLA-Gen (instabile CAG-Expansion)
Verschiedene IGE-Syndrome (übergreifend für CAE, JAE, JME, EGMA)	CLCN2-Gen (spannungsabhängiger Chloridkanal)	Periventrikuläre Heterotopie, X-chromosomal (OMIM 300049)	Filamin-A-Gen
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)	Lissenzephalie, X-chromosomal (OMIM 300067)	DCX-Gen (Doublecortin)
Generalisierte Epilepsie (mit paroxysmaler Dyskinesie) (OMIM 609446)	KCNMA1-Gen (BK-Kaliumkanal oder „large conductance calcium-sensitive potassium channel“)	Lissenzephalie (LIS1) (OMIM 607432)	LIS1-Gen (alternativ: PAFAH1B1)
Juvenile Myoklonusepilepsie (JME) (OMIM 254770)	EFHC1 („EF-hand domain-containing 1-gene“) interagiert mit Kalziumkanal und stimuliert Apoptose	Miller-Dieker-Lissenzephalie (OMIM 247200)	Mikrodeletion auf 17p inklusive LIS1-Gen
Juvenile Myoklonusepilepsie (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)	Lissenzephalie mit abnormalen Genitalien (XLAG) (OMIM 300215)	ARX-Gen (X-chromosomal)
Autosomal dominante nächtliche Frontallappenepilepsie (ADNFLE) (OMIM 605375, 600513)	CHRNA4 (α 4-Untereinheit des Acetylcholinrezeptors) CHRNB2 (β 2-Untereinheit)	Tuberöse Sklerose (OMIM 191100)	TSC1-Gen (Hamartin) und TSC2-Gen (Tuberin) (beide mit Funktion im Zellwachstum)
Autosomal dominante laterale Temporallappenepilepsie (ADLTE) (OMIM 600512)	LG11-Gen („leucine-rich glioma-inactivated gene“)	Fokale kortikale Dysplasie (Taylor)	TSC1-Gen (Hamartin)
Pyridoxin-abhängige Epilepsie (OMIM 266100)	Antiquitin-Gen	Fragiles X-Syndrom (OMIM 309550)	FMR1-Gen
		„Amishes infantiles“ Epilepsiesyndrom (OMIM 609056)	SIAT-Gen (Sialyltransferase-9)
		SANDO-Syndrom (Spinozerebelläre Ataxie mit Epilepsie und Ophthalmoparesie) (OMIM 607459)	POLG-Gen (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)

ge Familien beschrieben. Da es aber viele verschiedene monogenetische Epilepsiesyndrome geben dürfte (die aber bei weitem noch nicht alle erkannt sind), können in jeder größeren Epilepsieambulanz mehrere monogenetische Epilepsiefälle vermutet werden. Solche Familien werden aber nur bei genauer Erhebung der Familienanamnese augenfällig.

Ablauf der 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 genomicscher DNA erstreckt, durchsequenziert werden, da die Mutation prinzipiell überall im Gen auftreten kann [23]. Letztlich kann das mehrere Tage oder Wochen Laborarbeit und mehrere tausend Euro Kosten bedeuten. Die genetische Testung ist daher (noch) keine Screeningmethode 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 erhebt sich die Frage, ob das klinische Erscheinungsbild einem der erkannten Syndrome gut genug entspricht, um den Aufwand der Sequenzierung eines spezifischen Gens zu rechtfertigen. Wenn diese Frage positiv beantwortet werden kann, macht es Sinn, mit einem auf die spezifische Erkrankung spezialisierten Labor Kontakt aufzunehmen. In der Regel wird sich die betreffende Forschungsgruppe aus wissenschaftlichen Gründen über die Proben freuen (und vielleicht sogar nach mehreren Monaten einen Befund liefern). In Routine-Gelabors 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).

Die wichtigsten monogenetischen Epilepsiesyndrome

Im folgenden werden die wichtigsten bisher identifizierten Epilepsiegene und Syndrome kurz vorgestellt (siehe auch Tab. 2).

GEFS+, verwandte Syndrome und Natriumkanalmutationen
GEFS+ („generalized epilepsy with febrile seizures plus“) wurde erst vor wenigen Jahren als eigenständiges Syndrom erkannt [24]. 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 Absencen) 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 (in ca. 10 % der getesteten Familien) finden sich Mutationen im SCN1A-Gen, das für die $\alpha 1$ -Untereinheit des spannungsabhängigen Natriumkanals kodiert [2, 3, 25, 26]. Dieses Gen kann wahrscheinlich als das (bisher) wichtigste Epilepsiegene bezeichnet werden. 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 [16], oder Mutationen im SCN2A-Gen, welches für die $\alpha 2$ -Untereinheit dieser Kanals kodiert, dafür verantwortlich sein [2]. Mutationen im SCN2A-Gen können auch einem BFNIS-Syndrom („benign familial neonatal-infantile seizures“) zugrunde liegen [27]. Schließlich konnten auch Mutationen im Gen der γ -Untereinheit des GABA-Rezeptors – dem GABRG2-Gen – bei GEFS+-Familien gefunden werden [28]. 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 [25, 29, 30]. Mittlerweile erachten viele Autoren das Dravet-Syndrom als den schwersten Phänotyp in einem erweiterten GEFS+-Spektrum.

Ein anderer Suszeptibilitätslokus für familiäre Fieberkrämpfe (nicht GEFS+ entsprechend) wurde am Chromo-

som 18p11.1 identifiziert. Das verantwortliche Gen könnte IMPA2 sein, ein Enzym im wichtigen Phosphatidylinositol-Signalpfad, das mit der Erkrankung assoziiert werden konnte. Mutationen in diesem Gen konnten allerdings nicht gefunden werden [31].

Benigne familiäre Neugeborenenkrämpfe (BFNC) und Kaliumkanalmutationen

Dieses klinisch erstmals von Andreas Rett 1964 in Wien erkannte Syndrom ist durch kurze tonische oder tonisch-klonische Krämpfe charakterisiert, die pünktlich am 2. oder 3. Lebenstag einsetzen und nach mehreren Wochen spontan remittieren [32]. 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 [33, 34]. Diese beiden Ionenkanäle bilden gemeinsam den sogenannten 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 [35]. Die von 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 [36].

Mendelsche idiopathisch generalisierte Epilepsien

In einer genomweiten Kopplungsanalyse in Familien mit monogenetischen idiopathisch generalisierten Epilepsien konnte ein Genort am Chromosom 3q26 festgestellt werden. In (nur) drei dieser 46 Familien wurden Mutationen in CLCN2-Gen, welches für den spannungsabhängigen Chloridkanal kodiert, gefunden [37]. 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 in einem sehr kleinen Prozentsatz von IGE-Familien [38, 39]. 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 Epilepsiegene 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 [40]. In einer anderen Familie mit idiopathisch generalisierter Epilepsie (mit früh einsetzenden Absencen, generalisierten tonisch-klonischen Anfällen sowie bei manchen Betroffenen auch mit paroxysmalen Dyskinesien) konnten Mutationen im KCNMA1-Gen identifiziert werden. Dieses Gen kodiert für den sogenannten BK-Kaliumkanal („large conductance calcium-sensitive potassium channel“) [41].

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 [42]. 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 Apoptose-mechanismus – zu einer erhöhten zerebralen Erregbarkeit.

Ein weiteres Risikogen für familiäre JME könnte das BRD2-Gen („bromodomain containing protein 2“) am Locus 6p21 sein [43]. 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 [44] (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 in einer Familie mit autosomal dominanter JME gefunden [45]. In einer anderen kleinen Familie mit JME konnte eine Mutation im CACNB4 – der β4-Untereinheit des Kalziumkanals – identifiziert werden [46].

Autosomal dominante nächtliche Frontallappenepilepsie (ADNFLE) und Mutationen im Acetylcholinrezeptor

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 Acetylcholinrezeptorgenen festgestellt werden und zwar im Gen für die α4-Untereinheit (CHRNA4) und im Gen für die β2-Untereinheit (CHRNB2) [47, 48]. Diese beiden Untereinheiten bilden gemeinsam die häufigste Variante des Acetylcholinrezeptors im ZNS, der prä-synaptisch lokalisiert ist und wahrscheinlich über einen komplexen Mechanismus die Transmitterfreisetzung moduliert.

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

Dieses sehr seltene autosomal dominante Temporallappenepilepsie-Syndrom 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 [49]. Wie dieses Protein, das wahrscheinlich sezerniert wird, zur Entstehung von Anfällen beiträgt, ist nach wie vor vollkommen ungeklärt [50].

Epilepsie als Teil eines weiteren Symptomspektrums

In diese dritte Gruppe fallen genetische Erkrankungen, die zusätzlich zu epileptischen Anfällen auch durch andere wegweisende pathognomische Symptome oder Befunde

gekennzeichnet sind. Vom ätiologischen Standpunkt ist die Trennung von der obigen Gruppe der monogenetischen Epilepsien unscharf und bis zu einem gewissen Grad willkürlich. Sie wird aber in der Literatur und auf Kongressen oft implizit vorgenommen, wo viele dieser Erkrankungen bei der Besprechung über „eigentliche“ Epilepsiegene weniger Beachtung finden. Vom praktischen Standpunkt des Klinikers ist diese Trennung aber durchaus sinnvoll, da bei Vorliegen solcher zusätzlicher pathognomischer Symptome die weitere Abklärung vorgezeichnet ist.

Progressive Myoklonusepilepsien

Diese Gruppe schwer 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 [51].

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 [52]. Die Hauptmutation ist eine instabile Expansion eines Dodecamer-Repeats in der Promotorregion – normal sind 2 bis 3 Wiederholungen, bei Erkrankten finden sich zumindest 30 Repeats. Die genetische Testung auf diese Mutation ist relativ wenig aufwendig 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 [53]. Histologisch kann man in der Hautbiopsie Lafora-Einschlüsse 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 [54]. 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 abnormale Ablagerung von Lipopigmenten in Lysosomen. Bisher identifizierte Gene sind das TPP1-Gen (CLN1-Gen), welches für ein Protein-abbauendes Enzym kodiert, und die Gene CLN2 bis CLN8 (jeweils unklare Funktion) [55].

Die Sialidosen sind ebenfalls seltene autosomal rezessive Speichererkrankungen mit Defizienz der α-Neuraminidase (NEU1-Gen) beim Typ I und der N-Acetylneuraminidase und B-Galactosialidase beim Typ II (PPCA-Gen) [51]. Die dentatorubro-pallidoluisianische Atrophie (DRPLA) weist als einzige autosomal dominante 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 klini-

sche Testung ist – wie bei allen Triplet-Repeat-Erkrankungen – vergleichsweise leicht möglich [56].

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 periventrikuläre Heterotopie mit X-chromosomaler Übertragung gezählt werden. Betroffene Patienten sind oft durch eine Mikrozephalie und Verhaltensauffälligkeiten charakterisiert. Das verantwortliche Gen heißt Filamin-A [57]. Ein anderes X-chromosomal Gen, Doublecortin (DCX), ist bei männlichen Individuen für ein klinisch sehr schweres Lissenzephalie-Syndrom (Agyrie oder Pachygyrie) verantwortlich, das bei therapie-resistenten Anfällen zu früher Wachstumsretardation und zum Tod in der Kindheit führt [58]. Weibliche Patienten leiden unter dem milderenden Syndrom der subkortikalen laminären Heterotopie. Als weitere Lissenzephalie-Gene konnten ein Gen am Chromosom 7 (Reelin, RELN), ein X-chromosomal Gen (ARX) sowie das Chromosom 17 LIS-1-Gen identifiziert werden [59–61]. Eine Deletion mehrerer Gene am Chromosom 17p (eine sogenannte chromosomale Mikrodeletion) ist für das Miller-Dieker-Syndrom verantwortlich.

Für die autosomal dominante tuberöse Sklerose konnten Mutationen im Hamartin-Gen (TSC1) und Tuberin-Gen (TSC2) gefunden werden [62, 63]. 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- [64] und in der Jablonski-Datenbank [65] sind mehrere hundert genetische Erkrankungen aufgelistet, die mit epileptischen Anfällen einhergehen können. Einige dieser Syndrome sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Chromosomale Störungen

Chromosomale Abnormalitäten wie Trisomien, Deletionsen, unbalancierte Translokationen oder Ringchromosomenbildungen gehen häufig mit epileptischen Anfällen einher [66]. Im Gegensatz zu den monogenetischen Erkrankungen liegen hier Störungen in vielen Genen im Sinne eines „Gene-dosage“-Effektes vor. Klinisch fallen chromosomale Störungen häufig durch Dysmorphien 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 eingehen. 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 hybridization“) 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 von Chromosom 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 und 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 chromosomal Störungen [67].

Abschließende Bemerkung

Trotz der wirklich beachtlichen Fortschritte muß festgestellt werden, daß wir nur einen Bruchteil der genetischen Grundlagen bei Epilepsien verstehen. In den nächsten Jahren können wir wohl noch auf viele Überraschungen gespannt sein.

Zwei interessante Entwicklungen der jüngsten Zeit seien hier zum Abschluß erwähnt. Mehrere Studien konnten zeigen, daß submikroskopische chromosomale Deletionen und Insertionen (bis einige 100 kB lang) weit häufiger als bisher angenommen vorkommen. Offenbar unterscheiden sich zwei beliebige Individuen durch Dutzende bis Hunderte solcher sogenannter „large scale copy number variations“, was übrigens auch bedeuten würde, daß sich die Menschheit – genetisch gesehen – nicht zu 99,9 % gleicht [68, 69]. Solche Variationen sind wahrscheinlich eine häufige Ursache von sporadischen (und daher scheinbar nicht-genetischen) Erkrankungen. Interessant ist auch die jüngste Erkenntnis, daß somatische Mutationen und Variationen durchaus für „genetische Erkrankungen“ in Frage kommen. Dieser Möglichkeit wird derzeit noch kaum Beachtung geschenkt. Vor kurzem konnte aber gezeigt werden, daß während der embryonalen Entwicklung des ZNS retrotransposable Elemente (quasi genomische Parasiten) aktiv werden und sich besonders in ZNS-relevante Gene einpflanzen und damit auch Erkrankungen hervorrufen können [70].

Literatur:

1. 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.
2. Meisler MH, Kearney JA. Sodium channel mutations in epilepsy and other neurological disorders. *J Clin Invest* 2005; 115: 2010–7.
3. Gardiner M. Genetics of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl. 9): 15–20.
4. Ryan SG. Partial epilepsy: chinks in the armour. *Nat Genet* 1995; 10: 4–6.
5. Anderson E, Berkovic S, Dulac O, Gardiner M, Jain S, Laue-Friis M, Lindhout D, Noebels J, Ottman R, Scaramelli A, Serratrice J, Steinlein O, Avanzini G, Bailey-Wilson J, Cardon L, Fischbeck R, Gwinne-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.
6. 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.
7. Nair RR, Thomas SV. Genetic liability to epilepsy in Kerala State, India. *Epilepsy Res* 2004; 62: 163–70.
8. 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.
9. Roses AD. Pharmacogenetics and drug development: the path to safer and more effective drugs. *Nat Rev Genet* 2004; 5: 645–56.

10. Wang WY, Barratt BJ, Clayton DG, Todd JA. Genome-wide association studies: theoretical and practical concerns. *Nat Rev Genet* 2005; 6: 109–18.
11. 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.
12. 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.
13. Balter M. Expression of endorphin gene favoured in human evolution. *Science* 2005; 310: 1257.
14. Tan NC, Mulley JC, Berkovic SF. Genetic association studies in epilepsy: "the truth is out there". *Epilepsia* 2004; 45: 1429–42.
15. 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.
16. 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.
17. Tate SK, Depondt C, Sisodiya SM, Cavallieri 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.
18. Zimprich F, Stogmann E, Bonelli S, Baumgartner C, Müller J, Lichtner P, Meitinger T, Zimprich F, Strom T. Association of an SCN1A polymorphism with epilepsy. Abstract presented at the 7th European Congress on Epileptology, 2006.
19. Reich DE, Lander ES. On the allelic spectrum of human disease. *Trends Genet* 2001; 17: 502–10.
20. Jacobs MP, Fischbach GD, Davis MR, Dichter MA, Dingledine R, Lowenstein DH, Morell MJ, Noebels JL, Rogawski MA, Spencer SS, Theodore WH. Future directions for epilepsy research. *Neurology* 2001; 57: 1536–42.
21. AmpliChip CYP450 test. *Med Lett Drugs Ther* 2005; 47: 71–2.
22. Chang BS, Lowenstein DH. Epilepsy. *N Engl J Med* 2003; 349: 1257–66.
23. Brown T. Genomes 2. BIOS Scientific Publishers, Oxford, 2002.
24. 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.
25. Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S, Dibbens LM, Berkovic SF, Harkin LA. SCN1A mutations and epilepsy. *Hum Mutat* 2005; 25: 535–42.
26. 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.
27. Heron SE, Crossland KM, Andermann E, Phillips HA, Hall AJ, Bleasle 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Rett A, Teubel R. Neugeborenen Krämpfe im Rahmen einer epileptisch belasteten Familie. *Wien Klin Wochenschr* 1964; 76: 609–13.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Zimprich F, Ronen GM, Stogmann W, Baumgartner C, Stogmann E, Rett B, Pappas C, Leppert M, Singh N, Anderson VE. Andreas Rett and benign familial neonatal convulsions revisited. *Neurology* 2006; 67: 864–6.
37. 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.
38. Stogmann E, Lichtner P, Baumgartner C, Schmied M, Hotzy C, Asmus F, Leutmezer F, Bonelli S, Assem-Hilger E, Vass K, Hatala K, Strom TM, Meitinger T, Zimprich F, Zimprich A. Mutations in the CLCN2 gene are a rare cause of idiopathic generalized epilepsy syndromes. *Neurogenetics* 2006; 7: 265–8.
39. D'Agostino D, Bertelli M, Gallo S, Cecchin S, Albiero E, Garofalo PG, Gambardella A, St Hilaire JM, Kwiecinski H, Andermann E, Pandolfi M. Mutations and polymorphisms of the CLCN2 gene in idiopathic epilepsy. *Neurology* 2004; 63: 1500–2.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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, Mosle 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.
45. 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.
46. 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.
47. De Fusco M, Beccarelli 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.
48. 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.
49. 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.

50. Fukata Y, Adesnik H, Iwanaga T, Bredt DS, Nicoll RA, Fukata M. Epilepsy-related ligand/receptor complex LGI1 and ADAM22 regulate synaptic transmission. *Science* 2006; 313: 1792–5.
51. Shahwan A, Farrell M, Delanty N. Progressive myoclonic epilepsies: a review of genetic and therapeutic aspects. *Lancet Neurol* 2005; 4: 239–48.
52. Lafreniere RG, Rochefort DL, Chretien N, Rommens JM, Cochius JI, Kalviainen R, Nousiaisen 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.
53. Minassian BA, Lee JR, Herbrick JA, Huizenga J, Soder S, Mungall AJ, Dunham I, Gardner R, Fong CY, Carpenter S, Jardim L, Satishchandra 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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-pallidoluysian atrophy (DRPLA). *Nat Genet* 1994; 6: 9–13.
57. Fox JW, Lamperti ED, Eksioglu YZ, Hong SE, Feng Y, Graham DA, Scheffer IE, Dobyns WB, Hirsch BA, Radtke RA, Berkovic SF, Huttunenlocher PR, Walsh CA. Mutations in filamin 1 prevent migration of cerebral cortical neurons in human periventricular heterotopia. *Neuron* 1998; 21: 1315–25.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. Van Slegtenhorst M, De Hoogt R, Hermans C, Nellist M, Janssen B, Verhoeft S, Lindhout D, Van den Ouweleen 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.
63. 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.
64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
65. http://www.nim.nih.gov/jablonski/syndrome_db.html
66. 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; 27: 370–7.
67. Jin P, Warren ST. Understanding the molecular basis of fragile X syndrome. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 901–8.
68. 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.
69. 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.
70. Muotri AR, Chu VT, Marchetto MC, Deng W, Moran JV, Gage FH. Somatic mosaicism in neuronal precursor cells mediated by L1 retrotransposition. *Nature* 2005; 435: 903–10.

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](#)