

## Anfallserkrankungen

# Genetik der Epilepsien

ORTRUD K. STEINLEIN

INSTITUT FÜR HUMANGENETIK, KLINIKUM DER LMU MÜNCHEN

**Bei der Entstehung von Epilepsien spielen Gene eine wesentliche Rolle. An monogenen Epilepsien konnte gezeigt werden, dass Mutationen in verschiedenen Ionenkanälen eine wesentliche Ursache von Epilepsien sind.**

Genes play a major role in the etiology of most epilepsies. Analysis of the monogenic idiopathic epilepsies demonstrated that mutations in ion channels are a common cause of epilepsies.

### Sind Epilepsien Erbkrankheiten?

■ Unbestritten spielen Gene bei der Entstehung von Epilepsien eine wesentliche Rolle. Dennoch handelt es sich bei den meisten Epilepsien nicht um Erbkrankheiten im eigentlichen Sinne. Vielmehr sind insbesondere die häufig vorkommenden idiopathischen Epilepsien, wie z. B. die kindlichen Absencenepilepsien oder die juvenile myoklonische Epilepsie, multifaktorielle Erkrankungen (Tab. 1). Dies bedeutet, dass neben Umwelteinflüssen im weitesten Sinne auch ungünstige genetische Faktoren beim Zustandekommen der Erkrankung eine wichtige Rolle spielen. Von den zugrunde liegenden genetischen Faktoren sind bei den häufigen idiopathischen Epilepsien bisher nur wenige bekannt. Dies

trifft allerdings nicht nur auf die Epilepsien zu, auch bei anderen multifaktoriellen Erkrankungen wie beispielsweise der Schizophrenie oder internistischen Erkrankungen, wie Bluthochdruck oder Diabetes mellitus, stellt die Entschlüsselung der genetischen Grundlagen weiterhin eine große Herausforderung dar. Der wichtigste Grund hierfür liegt sicherlich darin, dass die an der Entstehung von multifaktoriellen Erkrankungen beteiligten ungünstigen genetischen Faktoren zumeist keine Mutationen im klassischen Sinne sind. Vielmehr wird ein additiver (oder multiplikativer?) Effekt von ungünstigen genetischen Varianten vermutet. Genetische Varianten kommen in großer Zahl im Genom vor. So findet sich durchschnittlich alle 100 Basenpaar-

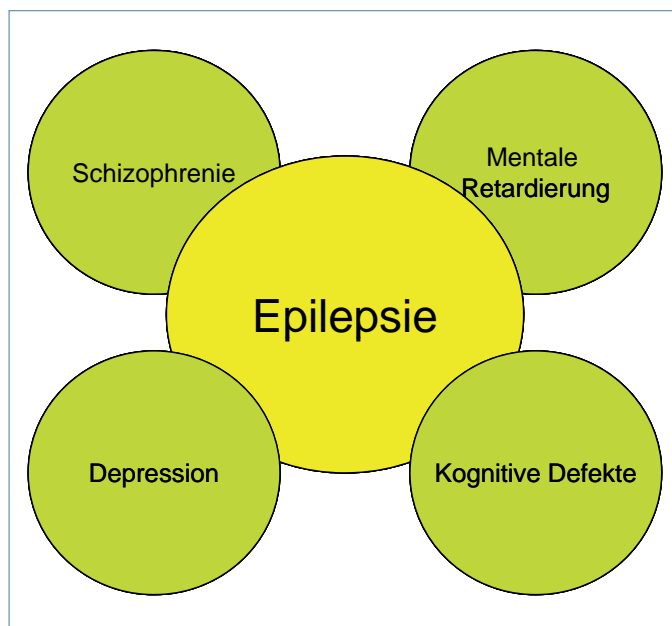
re in der menschlichen DNA ein SNP (*single nucleotide polymorphism*). Viele dieser SNPs sind funktionell neutral, aber eine unbekannt große Zahl von ihnen greift modulierend in die Funktion von Genen und regulierenden Mechanismen im Genom ein. Da es sich dabei zumeist um subtile Veränderungen handelt, erfordert die erfolgreiche Suche nach ihnen große Patientenkollektive. Erst seit einigen Jahren stehen für immer mehr multifaktorielle Erkrankungen solche Kollektive zur Verfügung. Inzwischen werden zunehmend Krankheitsassoziationen mit bestimmten SNPs veröffentlicht, welche einer Überprüfung in Kontrollkollektiven standhalten können. Trotzdem wird es noch viele Jahre dauern, bevor sich bei häufigen multifaktoriellen Erkrankungen aus solchen Assoziationen praktische Folgerungen für den klinischen Alltag ergeben.

### Sonderfall monogene Epilepsien

Einige wenige, zumeist sehr seltene Epilepsien folgen einem monogenen Erbgang, wobei die autosomal dominante Vererbung vorwiegt. Gerade diese seltenen, monogenen Epilepsien sind für die Erforschung der genetischen Ursachen von Anfallserkrankungen besonders wichtig. Aufgrund des direkten Zusammenhangs zwischen zugrunde liegendem Gendefekt und klinischem Phänotyp erlauben sie als Modellerkrankungen einen Einblick auch in die Entstehung von Epilepsien mit komplexerer Ätiologie. So wurde beispielsweise anhand von monogenen Epilepsien das Konzept der *Channelopathies* entwickelt, welches besagt, dass Ionenkanäle bei der Entstehung von Epilepsien eine entscheidende Rolle spielen. Dies wird dadurch belegt, dass bis auf wenige Ausnahmen alle heute bekannten „Epilepsie-Gene“ für Unterheiten von Liganden- oder spannungsge- steuerten Ionenkanälen codieren.

### Eine Erkrankung mit Modellcharakter: familiäre nächtliche Frontallappenepilepsie

Bei der familiären nächtlichen Frontallappenepilepsie (ADNFLE = *autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy*) wurde 1995 erstmals ein Gen entdeckt, welches eine Epi-



◀ **Abb. 1:** Überschneidungen der familiären nächtlichen Frontallappenepilepsie (ADNFLE) mit anderen neurologischen Erkrankungen.

leptie beim Menschen auslösen kann [1]. Die ADNFLE ist eine sehr seltene Erkrankung mit weltweit bisher weniger als 50 Familien mit nachgewiesener Mutation. Die epileptischen Anfälle treten zumeist nachts auf, insbesondere kurz nach dem Einschlafen. Aufgrund ihres Ursprungs im Frontallappen haben sie einen eigentümlichen Charakter und werden häufig nicht sofort als epileptisch erkannt. Sie äußern sich oft in strampelnden Bewegungen, welche von Lautäußerungen begleitet sein können. Manche Patienten neigen dazu, während des Anfalls das Bett zu verlassen, und auch Nachtwandeln kommt nicht selten vor. Da die Anfälle in nächtlichen Serien von bis zu 20 Attacken auftreten können, vermögen sie den Schlafrythmus des Patienten erheblich zu stören und können tagsüber zu eingeschränkter Leistungsfähigkeit führen. Wie bei allen Frontallappenepilepsien wird die Diagnose auch dadurch erschwert, dass sich aufgrund der anatomischen Verhältnisse nur selten epileptische Entladungen im Elektroencephalogramm (EEG) nachweisen lassen. Die Anfälle treten zumeist ab dem zweiten Lebensjahrzehnt oder dem frühen Erwachsenenalter auf, und unbehandelt kann sich ein jahrzehntelanger Krankheitsverlauf ergeben. Nach dem 50. Lebensjahr wird zumeist eine allmähliche Abnahme der Anfallsfrequenz beobachtet.

Als Ursache der Anfälle konnten in betroffenen Familien Mutationen in zwei der insgesamt zwölf Untereinheiten des neuronalen nikotinischen Acetylcholinrezeptors (nAChR) nachgewiesen werden [1, 2]. Die nAChRs stellen eine Großfamilie von Liganden-gesteuerten Ionenkanälen dar, wobei sich aus den vielen möglichen Kombinationen zwischen den einzelnen Untereinheiten eine unbekannt große Anzahl unterschiedlicher Rezeptorsubtypen ergibt. Einer der in nahezu allen Teilen des Gehirns vorkommenden Rezeptorsubtypen ist der  $\alpha 4/\beta 2$ -nAChR, dessen Untereinheiten durch die Gene *CHRNA4* und *CHRN2* codiert werden. In diesen beiden Genen finden sich für die ADNFLE ursächliche Mutationen. Bisher ist nicht bekannt, wie Mutationen in diesen Genen zu einer auf das Frontallhirn beschränkten Epilepsie führen können. Eine Möglichkeit ist, dass die durch Mutationen in *CHRNA4* und *CHRN2* verursachten Funktionsstörungen außerhalb des Frontallhirns besser durch andere nAChR-Untereinheiten kompensiert werden können. Weniger überraschend ist dagegen, dass die Mutationen in den Genen *CHRNA4* und *CHRN2* neben epileptischen Anfällen auch

**Tab. 1:** Häufig auftretende idiopathische Epilepsien.

Epilepsie	Alter (Jahre)
Rolando-Epilepsie (Gutartige fokale Epilepsie des Kindesalters mit zentro-temporalen Sharp-Waves)	3–13
Absencen-Epilepsie des Kindesalters	3–12
Absencen-Epilepsie des Jugendalters	7–17
Juvenile Myklonusepilepsie (Janz-Syndrom)	12–18
Aufwach-Grand-mal-Epilepsie	10–20

**Tab. 2:** Bisher identifizierte Gene bei monogenen idiopathischen Epilepsien.

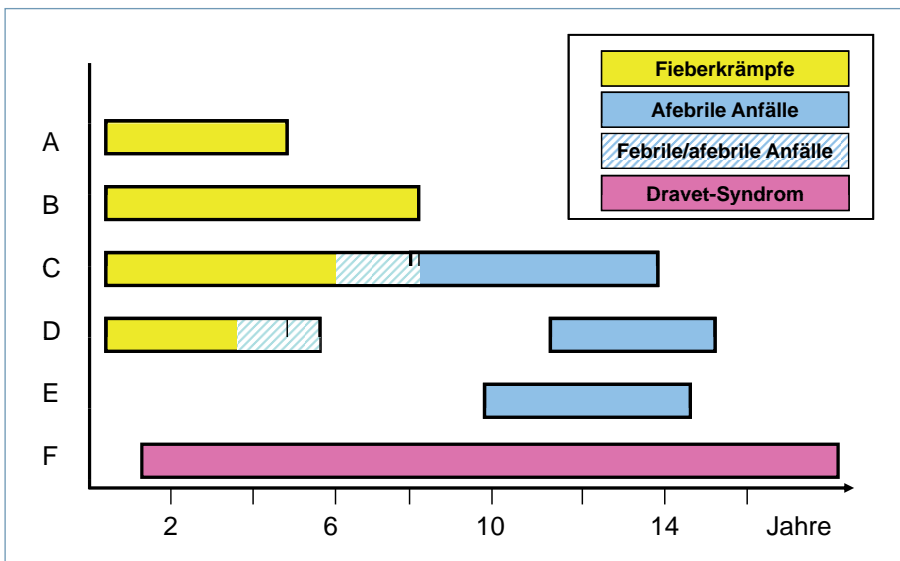
Epilepsien	Ionenkanal-Gene
Familiäre nächtliche Frontallappenepilepsie	<i>CHRNA4, CHRN2</i>
Benigne familiäre Neugeborenenkrämpfe	<i>KCNQ2, KCNQ3</i>
Generalisierte Epilepsie mit febrilen Anfällen plus	<i>SCN1B, SCN1A, SCN2A, GABRG2</i>
Familiäre juvenile myoklonische Epilepsie	<i>GABRA1</i>
Benigne familiäre neonatale/infantile Anfälle	<i>SCN2A</i>
Familiäre Fieberkrämpfe	<i>VLGR1</i>
Gene unbekannter Funktion	
Familiäre laterale Temporallappen-Epilepsie	<i>LG1</i>
Familiäre juvenile myoklonische Epilepsie	<i>EFHC1</i>

zusätzliche neurologische Symptome verursachen können. So finden sich bei den betroffenen Patienten, abhängig von der spezifischen Mutation, gehäuft psychiatrische Auffälligkeiten, kognitive Störungen oder ein verminderter IQ (**Abb. 1**, [3]). Diese zusätzlichen Symptome unterstreichen die wichtige Rolle, welche die nAChRs bei allen höheren Hirnfunktionen spielen.

### Das Konzept der Channelopathies

Bisher sind mehr als 400 Gene bekannt, welche für Ionenkanäle codieren. Berücksichtigt man zusätzlich, dass durch Mechanismen wie alternatives Spleißen die Zahl der von diesen Genen codierten Proteine schätzungsweise drei- bis vierfach so hoch ist, so bekommt man eine Idee von der gewaltigen Zahl unterschiedlicher Ionenkanäle in unseren Geweben. Daher verwundert es nicht, dass in den letzten zehn bis 15 Jahren durch Ionenkanäle verursachte Krankheiten in den Mittelpunkt des Forschungsinteresses gerückt sind. Zu den *Channelopathies* gehören neben vielen Epilepsien z. B. auch Herzerkrankungen wie das Long-QT-Syndrom, welches bereits in jungen Jahren zum plötzlichen Herztod führen kann [4], oder Muskelerkrankungen wie die periodische Paralyse [5]. Allen diesen Erkrankungen ist gemein, dass sie oft episodisch

auftreten, wobei die Symptome beim Patienten nur vorübergehend vorhanden sind. Dieser episodische Charakter ist auch typisch für Epilepsien, bei welchen die einzelnen Anfälle zumeist plötzlich auftretende, kurze Ereignisse sind. Deshalb überrascht es nicht, dass viele Epilepsien zu den *Channelopathies* gehören. Neben der ADNFLE sind weitere Epilepsien bekannt, welche durch Mutationen in Ionenkanälen verursacht werden (**Tab. 2**). Es handelt sich dabei bisher ausnahmslos um seltene, monogene Formen von Epilepsie. So werden beispielsweise die benignen familiären Neugeborenenkrämpfe, eine seltene, autosomal dominant vererbte Form von frühkindlichen Anfällen, durch Mutationen in zwei Untereinheiten der spannungsabhängigen Kaliumkanäle verursacht [6]. Die generalisierte Epilepsie mit febrilen Anfällen plus (GEFS<sup>+</sup>), welche durch das häufige Auftreten von Fieberkrämpfen gekennzeichnet ist, kann durch Veränderungen in mindestens drei verschiedenen Untereinheiten der spannungsabhängigen Natriumkanäle ausgelöst werden [7]. In einzelnen Familien wurde GEFS<sup>+</sup> aber auch mit Mutationen im GABA<sub>A</sub>-Rezeptor in Verbindung gebracht [8]. Neben zumeist gutartigen Verläufen wurde in GEFS<sup>+</sup>-Familien auch über das Auftreten des Dravet-Syndroms (auch *severe myoclonic epilepsy of infancy*,



▲ **Abb. 2:** Darstellung der klinischen Variabilität der generalisierten Epilepsie mit febrilen Anfällen plus (GEFS<sup>+</sup>) an sechs Patienten (A–F).

SMEI) berichtet, einer zu erheblicher psychomotorischer Retardierung führenden epileptischen Encephalopathie (**Abb. 2**). Diese Beispiele zeigen, dass sehr unterschiedliche Ionenkanäle am Zustandekommen von Epilepsien beteiligt sind. Die Funktionsfähigkeit des Gehirns beruht auf dem Zusammenspiel vieler verschiedener Ionenkanäle, welche eine überschießende Ausbreitung elektrischer Aktivität durch ein sensibles Gleichgewicht zwischen hemmenden und fördernden Einflüssen verhindern. Theoretisch müssten deshalb noch viel mehr der im Gehirn vorkommenden Ionenkanäle epileptische Anfälle auslösen können. Es ist daher zu erwarten, dass in den kommenden Jahren noch weitere Ionenkanäle bestimmten Epilepsien zugeordnet werden können.

### Weitere pathogenetische Konzepte bei Epilepsien

Neben Ionenkanälen sind auch einige andere Gene als Ursache von Epilepsien gefunden worden. Hierzu gehört z. B. *LGII*, welches für eine Form der lateralen Temporallappenepilepsie verantwortlich ist [9]. Die Funktion von *LGII* ist bisher unbekannt, sicher ist allerdings, dass es sich nicht um einen Ionenkanal handelt. Dies schließt allerdings nicht aus, dass *LGII* direkt oder indirekt mit solchen

interagiert. Eine andere Gruppe von Genen verursacht Epilepsien, indem sie die Migration der Nervenzellen während der Gehirnentwicklung stören. Viele dieser Gene führen allerdings zu zusätzlichen Symptomen, wie z. B. Gehirneingebildungen, sodass die von ihnen verursachten Erkrankungen eher zu den symptomatischen Epilepsien zählen. Das Gleiche gilt für die Gruppe der Mitochondriopathien, welche neben Anfällen häufig auch Symptome an anderen Organen wie Herz oder Muskeln verursachen, oder mit Anfällen einhergehenden Speichererkrankungen wie den Ceroid-Lipofuszinosen.

### Ausblick

Neben der Identifizierung von weiteren Epilepsie-Genen liegt ein wesentlicher Schwerpunkt der zukünftigen Forschung in der funktionellen Charakterisierung der gefundenen

Mutationen. Bisher ist noch zu wenig darüber bekannt, wie es von einer spezifischen Mutation zum spontanen Auftreten von Anfällen in bestimmten Gehirnregionen kommen kann. Erst wenn diese Zusammenhänge verstanden sind, kann das in der Forschung angesammelte Wissen in eine bessere Diagnostik und maßgeschneiderte Therapien transferiert werden. ■

### Literatur

- [1] Steinlein O, Mulley JC, Propping P et al. (1995) A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor  $\alpha 4$  subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet* 11:201–203
- [2] Fusco MD, Becchetti A, Patrignani A et al. (2000) The nicotinic receptor beta2 subunit is mutant in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet* 26:275–276
- [3] Magnusson A, Stordal E, Brodtkorb E et al. (2003) Schizophrenia, psychotic illness and other psychiatric symptoms in families with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Psychiat Genet* 13:91–95
- [4] Wang Q, Curren ME, Splawski I et al. (1996) Positional cloning of a novel potassium channel gene: *KVLQT1* mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet* 12:17–23
- [5] Ptacek LJ, George AL Jr, Griggis R et al. (1991) Identification of a mutation in the gene causing hyperkalemic periodic paralysis. *Cell* 67:1021–1027
- [6] Biervert C, Schroeder BC, Kubisch C et al. (1998) A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science* 279:403–406
- [7] Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH et al. (2000) Mutations of *SCN1A*, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nat Genet* 24:343–345
- [8] Baulac S, Huberfeld G, Gourfinkel-An I et al. (2001) First genetic evidence of GABA(A) receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the gamma2-subunit gene. *Nat Genet* 28:46–48
- [9] Kalachikov S, Evgrafov O, Ross B et al. (2002) Mutations in *LGII* cause autosomal-dominant partial epilepsy with auditory features. *Nat Genet* 30:335–341

### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Ortrud K. Steinlein  
 Direktorin des Instituts für Humangenetik  
 Klinikum der LMU München  
 Goethestraße 29  
 D-80336 München  
 Tel.: 089-5160-4470  
 Fax: 089-5160-4468  
 Ortrud.Steinlein@med.uni-muenchen.de

### AUTOR



#### Ortrud K. Steinlein

1981–1986 Studium der Humanmedizin, Universität Mainz. 1987 Dissertation, 1995 Fachärztin für Humangenetik, 1997 Habilitation. 1988–1994 Institut für Humangenetik der Universität Heidelberg. 1994–2004 Institut für Humangenetik der Universität Bonn, seit 2004 Ordinaria und Direktorin des Institut für Humangenetik der Universität München