

Genetik der Epilepsie

Thomas Sander¹, Bernd Neubauer², Ortrud Steinlein³

- 1) Arbeitsgruppe Epilepsie Genetik, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Charité, Campus Virchow Klinik, Humboldt Universität zu Berlin
- 2) Klinik für Neuropädiatrie, Universitäts-Kinderklinik, Christian Albrechts Universität zu Kiel
- 3) Institut für Humangenetik, Rheinische Friedrich Wilhelms Universität Bonn

Zusammenfassung

Epilepsie ist die häufigste, chronische neurologische Erkrankung. Genetische Faktoren spielen eine bedeutende Rolle in der Ätiologie von ca. 50% aller Epilepsien. Fortschritte in der Molekulargenetik führten zur Lokalisation und Klonierung von Genmutationen bei seltenen Epilepsien mit monogenem Erbgang, wie den progressiven Myoklonus Epilepsien. Mutationen im Gen der $\alpha 4$ Untereinheit des neuronalen, nikotinischen Acetylcholin Rezeptors (CHRNA4) wurden als Ursache der autosomal dominant vererbten nächtlichen Frontallappen Epilepsie identifiziert. Mutationen in den Genen zweier Kaliumkanäle (KCNQ2, KCNQ3) disponieren zu den benignen familiären Neugeborenenanfällen. Die positionelle Klonierung von Erkrankungsgenen für die häufigen Epilepsieformen war bisher wenig erfolgreich in Folge der zugrunde liegenden, genetisch komplexen Disposition. In drei chromosomalen Regionen (6p11, 6p21.3, 15q14) werden Erkrankungsgene für generalisierte epileptische Anfälle vermutet, die mit der juvenilen myoklonischen Epilepsie assoziiert sind. Empirische Risikoeinschätzungen werden in der genetischen Beratung bei den Epilepsie Syndromen mit komplexer genetischer Disposition herangezogen. Molekulargenetische Kenntnisse werden einen Beitrag leisten, die molekulare Epileptogenese aufzuklären und rationale Therapiekonzepte zu entwickeln.

Schlüsselwörter

Epilepsie, Genetik, Kopplung, Beratung, Ionenkanäle

Summary

Epilepsy is the most common chronic neurological disorders. Genetic factors play a major role in the etiology of about 50% of all epilepsies. Progress in molecular genetics revealed several susceptibility loci and causative gene mutations in several rare human epilepsies with monogenic inheritance, such as the progressive myoclonus epilepsies. Mutations in the gene encoding the $\alpha 4$ subunit of the neuronal nicotinic acetylcholine receptor (CHRNA4) gene have been identified to predispose to autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. Mutations in two genes encoding potassium channels (KCNQ2, KCNQ3) cause benign neonatal familial convulsions. However, positional cloning of susceptibility genes for common subtypes of epilepsy was not successful so far, due to the underlying complex genetic disposition. Three chromosomal regions (6p11, 6p21.3, 15q14) are thought to harbor susceptibility genes for generalized seizures associated with juvenile myoclonic epilepsy. Empirical risk estimates are used in the genetic counseling of the epilepsy syndromes with complex genetic disposition. Molecular genetic findings will help to elucidate the molecular pathways of epileptogenesis and to develop rational treatment strategies.

Keywords

Epilepsy, Genetics, Linkage, Counseling, Ion-Channels

Genetische Epidemiologie

Das Krankheitsbild „Epilepsie“ ist klinisch durch das wiederholte Auftreten „unprovoked“ epileptischer Anfälle gekennzeichnet, denen pathophysiologisch eine paroxysmal auftretende, synchronisierte Erregungsteigerung im zentralen Nervensystem zugrunde liegt. Epilepsie ist die häufigste chronische Erkrankung des zentralen Nervensystems. Ca. 3% der Bevölkerung erkranken im Laufe ihres Lebens an einer Epilepsie, meistens jedoch nur vorübergehend. Die Punktprävalenz aktiver Epilepsien liegt bei 0,4-1% in den entwickelten Ländern. In der neurologischen Praxis spielen Epilepsien eine bedeutende Rolle aufgrund der oft lebenslangen Erkrankungsverläufe und einer Pharmakoresistenz bei ca. 20% aller Betroffenen.

Die aktuelle Klassifikation der Internationalen Liga gegen Epilepsie unterscheidet einzelne Syndrome anhand der Lokalisation der initialen hirnelektrischen Funktionsstörung, des dominierenden Anfallstyps, des Erkrankungsalters und -verlaufs, und der vermuteten Ätiologie (Commission on Terminology and Classification, 1989). Die unterschiedlichen Anfallstypen (Myoklonien, Absenzen, motorische oder sensorische Anfälle, generalisierte tonisch-klonische Anfälle) resultieren überwiegend aus der Lokalisation der zerebralen Erregungsstörung, deren Ausbreitung und dem altersabhängigen Organisationsniveau der zerebralen Erregungsregulation. Bei ca. 50% aller Epilepsien wird eine vorwiegend genetische Ätiologie angenommen. Nur ca. 2% aller Epilepsien weisen einen monogenen Vererbungsmodus

Tab 1 Progressive Myoklonus Epilepsien (PME)

PME-Typ	Gensymbol	Erbgang	Genort	Gen
Unverricht-Lundborg	<i>EPM1</i>	AR	21q22.3	<i>Cystatin B</i>
Lafora	<i>EPM2</i>	AR	6q23-q25	-
infantile Zeroidlipofuszinose	<i>CLN1</i>	AR	1q32	<i>CLN1</i>
juvenile Zeroidlipofuszinose	<i>CLN3</i>	AR	16p12.1	<i>CLN3</i>
Morbus Gaucher Typ III	<i>GD III</i>	AR	1q21	β - <i>Glucocerebrosidase</i>
Sialidosis Typ I		AR	6p21.3	<i>Neuramidase</i>
MERRF	<i>MERRF</i>	maternal	mitoch.	<i>t-RNA^{Lys}</i>

AR: autosomal rezessiv

aus auf. Überwiegend handelt es sich hierbei um eine Vielzahl (~ 200) von seltenen, monogen vererbten Stoffwechselstörungen und Fehlbildungen mit Beteiligung des zentralen Nervensystems, die fakultativ mit einer Epilepsie assoziiert sind (z.B.: tuberöse Hirnsklerose, Neurofibromatosen, Angelman-Syndrom, progressive Myoklonus Epilepsien) (Berkovic und Scheffer, 1997). Das Erkrankungsrisiko dieser symptomatischen Epilepsien wird durch die Genetik der vorliegenden monogenen Grunderkrankung bestimmt, für die häufig bereits die verantwortlichen Genmutationen bekannt sind. Der weitaus größte Anteil genetisch determinierter Epilepsien ist auf das komplexe Zusammenspiel mehrerer genetischer Faktoren und des modifizierenden Einflusses von Umweltfaktoren zurückzuführen.

Progressive Myoklonus Epilepsien

Molekulargenetische Studien haben besonders zur Aufklärung und Differenzierung der progressiven Myoklonus Epilepsien (PME) beigetragen (Tab. 1) und ermöglichen im Zusammenhang mit klinischen Charakteristika und histopathologischen Befunden eine eindeutige nosologische Zuordnung (Schmidt, 1993; Szepetowski und Monaco, 1998). Die PME umfassen eine heterogene Gruppe seltener, meist autosomal rezessiv vererbter Erkrankungen, in deren progredienten Erkrankungsverlauf epileptische Anfälle, Myoklonien und weitere neurologische Störungen auftreten (Schmidt, 1993). Verschiedene Grunderkrankungen (degenerative, metabolische, entzündliche Erkrankungen, Speicherer-

krankungen) führen durch eine fortschreitende, diffuse Hirnschädigung im Kindes- und frühen Erwachsenenalter zur PME. Die häufigsten Unterformen sind der Unverricht-Lundborg Typ, der Lafora Typ, die neuronalen Zeroidlipofuszinosen, die Sialidose vom Typ I, der Morbus Gaucher vom Typ III und die mitochondriale Encephalopathie mit „ragged red fibres“ (MERRF). Die Indikation zu einer molekulargenetischen Differentialdiagnostik bei den PME resultiert aus dem progredienten und fatalen Verlauf der Erkrankung. Durch die Identifizierung verantwortlicher Genmutationen ist bei mehreren Unterformen der PME eine direkte Gendiagnostik möglich. Kausale Therapieansätze fehlen bisher.

Besondere Beachtung hat die Aufklärung der PME vom Unverricht-Lundborg Typ gefunden, für die, neben zahlreichen Punktmutationen in kodierenden Sequenzen des Cystatin B Gens (21q22.3), als häufigste Erkrankungsmutation eine Expansion eines instabilen repetitiven Motivs von 12 Nukleotiden in der Promoter Region identifiziert wurde. Die Funktion des Cystatin B Gens in der molekularen Pathogenese epileptischer Anfälle ist derzeit noch ungeklärt. Vermutlich stabilisiert Cystatin B durch seine Protease-Inhibition die präsynaptischen Vesikel und reguliert dadurch die Verfügbarkeit von Neurotransmittern.

Für die juvenile Zeroidlipofuszinose (Spielmeyer-Vogt Syndrom), der häufigsten progressive Encephalopathie des Kindesalters in Europa, sind Mutationen eines Gens (*CLN3*) in der chromosomalen Region 16p12.1 ver-

antwortlich. Ca. 80% aller Mutationen basieren auf einer Deletion von 1 kb innerhalb des *CLN3* Gens. Die Funktion des *CLN3* Gens ist bisher unbekannt.

Die mitochondriale Encephalopathie mit „ragged red fibres“ (MERRF) ist durch Defekte der mitochondrialen (mt)DNA bedingt und deshalb durch eine mütterliche Vererbung gekennzeichnet. In 80-90% der MERRF Patienten findet sich eine A zu G Substitution an der Nukleotidposition 8344, die eine Nonsense-Mutation im Gen der Transfer-RNA für Lysin bewirkt. Biochemisch führt diese Mutation zu einer Einschränkung der Translations-effizienz mitochondrial kodierter Gene, die zu verschiedenen enzymatischen Störungen der Atmungskette führen. Das Krankheitsbild der Mutationsträger variiert stark aufgrund der unterschiedlichen heteroplasmatischen Verteilung der mutierten mtDNA und der Wild-Typ mtDNA. Wegweisend für die Diagnose einer MERRF ist der histopathologische Nachweis von „ragged red fibres“ in der Muskelbiopsie.

Idiopathische Epilepsien

Die idiopathischen Epilepsien repräsentieren ca. 40% aller Epilepsien (Sander, 1996). In Abhängigkeit von der initialen Lokalisation der zerebralen Erregungsstörung werden generalisierte und lokalisationsbezogene idiopathische Epilepsien unterschieden. Die altersgebundenen Anfallstypen werden durch das altersabhängige Organisationsniveau der zerebralen Erregungsregulation bestimmt und spiegeln eine Alteration der postnata-

Tab 2 Monogene Epilepsien

Epilepsie	Lokus	Erbgang	Genort	Gen
idiopathische Epilepsien				
Benigne familiäre Neugeborenenanfälle	<i>EBN1</i> <i>EBN2</i>	AD	20q13.3 8q24	<i>KCNQ2</i> <i>KCNQ3</i>
Benigne familiäre infantile Anfälle	<i>BFIC</i>	AD	19q	-
Autosomal dominante nächtliche Frontallappenepilepsie	<i>ADNFE</i>	AD	20q13.3	<i>CHRNA4</i>
Autosomal dominante Temporallappenepilepsie	<i>EPT</i>	AD	10q23-q24	-
nicht-idiopathische Epilepsien				
Nordische Epilepsie	<i>EPMR</i>	AR	8pter-p22	-
Infantile Konvulsionen mit Choreoathetose	<i>ICCA</i>	AD	16p12-q12	-
Gelegenheitsanfälle				
Fieberkrämpfe	<i>FEB1</i> <i>FEB2</i>	AD	8q13-21 19p13.3	- -

AR: autosomal rezessiv; AD: autosomal dominant

len Hirnreifung wider. Abgesehen vom Auftreten epileptischer Anfälle sind die Erkrankten neurologisch unauffällig, und ihre psychomotorische Entwicklung ist normal. Konkordanzraten von 80% bei eineiigen und 5-20% bei zweieiigen Zwillingen belegen eine vorwiegend genetische Ätiologie, aber deuten auch auf die Beteiligung mehrerer genetischer Faktoren hin. Da konkordante eineiige Zwillinge stets den gleichen Epilepsie Subtyp aufweisen, während die Subtypen bei konkordanten zweieiigen Zwillingen häufig variieren, ist ebenfalls von einer genetischen Determinierung der einzelnen Formen idiopathischer Epilepsien auszugehen. Die uneinheitliche familiäre Häufung der idiopathischen Epilepsien sind Ausdruck der variablen und heterogenen Beteiligung mehrerer genetischer Einflussfaktoren bei deren Epileptogenese. Das familiäre Wiederholungsrisiko beträgt bei erstgradigen Verwandten ca. 5-10% (Beck-Mannagetta, 1992). Bei den erkrankten Familienangehörigen finden sich in 90% wieder idiopathische Epilepsien und ca. 20-50% weisen den gleichen Subtyp wie der Index-Patient auf. Die interaktive Beteiligung mehrerer genetischer Faktoren wird verdeutlicht durch die bemerkenswerte klinische Variabilität des Erkrankungsbildes innerhalb der Familien, sowie dem häufigen Auftreten (10-30%) von EEG Merkmalen mit Zeichen einer zerebralen Erregbarkeitssteigerung bei klinisch unbetreffenen Familienangehörigen. Kopplungsstudien bei häufigen Syndromen idiopathischer Epilepsien haben zur Lokalisation einer Reihe von potentiellen Erkrankungslo-

ci geführt, die in der Mehrzahl als ungenügend bestätigt gelten und derzeit noch kontrovers diskutiert werden. Erkrankungsloci wurden für die juvenile myoklonische Epilepsie in den chromosomalen Regionen 6p21.3 (*EJM1*), 6p11 und 15q14 berichtet (Sander, 1996; Szepetowski und Monaco, 1998). Ein positiver Kopplungsbefund fand sich für das charakteristische EEG-Merkmal der benignen Epilepsie des Kindesalters mit centrotemporalen Spikes in der chromosomalen Region 15q14 (Neubauer et al., im Druck).

Idiopathische Epilepsien mit monogenem Erbmodus

Im Spektrum der idiopathischen Epilepsien finden sich einzelne Familien mit einem annähernd monogenen Vererbungsmodus, bei denen Hauptgeneffekte die Manifestation einer Epilepsieform bestimmen. In einzelnen Großfamilien konnten bisher disponierende Erkrankungsloci chromosomal kartiert und in Einzelfällen die verantwortlichen Genmutationen identifiziert werden (Tab. 2). Bisher konnten durch positionelle Klonierung Mutationen in dem Gen der $\alpha 4$ Untereinheit des neuronalen nikotinischen Acetylcholin Rezeptors (*CHRNA4*; Chromosom 20q13.3) als Ursache der autosomal dominant vererbten nächtlichen Frontallappenepilepsie in zumindest 2 Familien ermittelt werden (Steinlein et al., 1995, 1997). Kürzlich wurden Mutationen einer neuen Klasse von spannungsabhängigen Kaliumkanälen als Ursache der autosomal dominant vererbten benignen familiären Neugeborenenkrämpfe (BFNC) identifiziert

(Biervert et al., 1998; Charlier et al., 1998; Singh et al., 1998). Für mehrere BFNC Familien mit Kopplungshinweis für die chromosomale Region 20q13.3 fanden sich Mutationen im *KCNQ2* Gen. Bei einer Familie mit Kopplungshinweis für den selteneren Erkrankungslokalus im Bereich 8q24 zeigten alle 14 Familienangehörigen mit BFNC einen Basenpaaraustausch im *KCNQ3* Gen, der einen Aminosäureaustausch in einer hoch konservierten Region der fünften Transmembran-Domäne bedingt. Die Beeinträchtigung der durch Kaliumkanäle vermittelten neuronalen Repolarisation scheint eine altersabhängige neuronale Hyperexzitabilität zu bedingen (Stoffel und Jan, 1998). Neurophysiologische und neuroanatomische Studien bei transgenen Tieren werden Aufschlüsse zur molekularen Epileptogenese beitragen.

Genetische Beratung

Für verschiedene monogene Erkrankungen mit epileptischen Anfällen wird in Deutschland bereits eine Anzeige molekulargenetische Diagnostik angeboten (entsprechende Adressenlisten werden regelmäßig in der Zeitschrift "medizinische Genetik" veröffentlicht). Bei den idiopathischen Epilepsien erscheint eine molekulargenetische Diagnostik, soweit diese in der Zukunft möglich sein wird, nur dann sinnvoll, wenn sie (wie z.B. bei den benignen familiären Neugeborenenkrämpfen) zur differentialdiagnostischen Abklärung beiträgt. Aufgrund der meist benignen Erkrankungsverläufe und der guten medikamentösen Therapieresponse (Anfallsfreiheit in 60-90%) stellen die idiopathischen Epilepsien eine

Tab 3 Empirisches Erkrankungsrisiko von Nachkommen von Eltern mit Epilepsie
(modifiziert nach: Beck-Mannagetta, 1992)

Elterliche Anfallscharakteristika ¹	Epilepsie-Risiko (in %) von Nachkommen bis zum 20. Lj.
Geschlecht	
Mutter	6
Vater	4
Anfallstyp	
generalisiert	6
generalisiert + GSW-EEG ² d. Kindes	15
Absence	9
fokal	3
Erkrankungsalter	
< 20. Lj.	7
> 20. Lj.	3
Ätiologie	
idiopathisch	7
symptomatisch	2

¹ Populationsprävalenz von Epilepsien bis zum 20. Lj.: 1%

² GSW-EEG: generalisierte spike-wave Entladungen im Elektroencephalogramm

meist nur geringfügige Einschränkung der individuellen Lebensqualität dar. Die Möglichkeit präventiver Maßnahmen zur Vermeidung von Epilepsien bei Trägern einer Mutation in einem Krankheitsgen bleibt vorerst ungeklärt. Deshalb erscheint eine prädiktive Diagnostik nicht angebracht. Das Angebot einer pränatalen Diagnostik wäre für einige seltene monogene Epilepsien, wie einige Formen der PME, möglich. Allerdings tritt die Erkrankung bei den meisten Kindern mit PME in der Regel so spät auf, daß die Familienplanung der Eltern zumeist bereits abgeschlossen ist. Bei den Epilepsien und Gelegenheitsanfällen mit komplexer genetischer Disposition wird sich die genetischen Beratung vorwiegend auf die empirisch ermittelten Risikoeinschätzungen beschränken (Beck-Mannagetta, 1992). Die angegebenen Zahlen variieren bei Berücksichtigung mehrerer Einflußgrößen erheblich und erhöhen sich mit der relativen Anzahl weiterer betroffener Familienangehöriger (Tab. 3). Meist ist die Selbsteinschätzung des Risikos bei den Ratsuchenden erheblich höher als das empirisch ermittelte, so daß die Beratung zur Beruhigung beiträgt.

Literaturliste

Beck-Mannagetta G (1992): Genetik und genetische Beratung. In: Hopf HC, Poeck K, Schliack H (Hrsg): Neurologie in Praxis und Klinik, Band 1. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, S 3.57-3.63.

Berkovic SF, Scheffer IE (1997): Epilepsies with single gene inheritance. *Brain Dev* 19:13-18.

Biervert C, Schroeder C, Kubisch C, et al. (1998): A potassium channel mutation in neonatal human

epilepsy. *Science* 279:403-406.

Charlier C, Singh NA, Ryan SG, et al. (1998): A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Nature Genet* 18:53-55.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1989): Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30:389-399.

Neubauer BA, Fiedler B, Himmelein B, et al. (1998): Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes: A susceptibility locus maps to 15q14. *Neurology*, im Druck

Sander T (1996): The genetics of idiopathic generalized epilepsy: implications for the understanding of its aetiology. *Mol Med Today* 2:173-180.

Sander T (1998): Epilepsien. In: Molekulargenetische Diagnostik neurologischer Erkrankungen. Rieß O, Schöls L (eds). Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 119-134.

Schmidt D (1993): Epilepsien und epileptische Anfälle. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.

Singh NA, Charlier C, Stauffer D, et al. (1998): A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nature Genet* 18:25-29.

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. *Nature Genet* 11:201-203.

Steinlein O, Magnusson A, Stoodt J, et al. (1998): An insertion mutation of the CHRNA4 gene in a family with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Hum Mol Genet* 6:943-947.

Stoffel M, Jan LY (1998): Epilepsy genes: excitement traced to potassium channels. *Nature Genet* 18:6-8.

Szepietowski P, Monaco AP (1998): Recent progress in the genetics of human epilepsies. *Neurogenetics* 1:153-163.

Korrespondenzadresse

Dr. Thomas Sander
Arbeitsgruppe Epilepsie Genetik,
Neurologische Klinik,
Universitätsklinikum Charité,
Campus Virchow Klinik,
Humboldt Universität zu Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
Tel 030 45060028
Fax 030 45060938
Sanderth@aol.com