

T. Sander¹ · V. Gaus²

¹ Cologne Center for Genomics, Universität zu Köln, Köln

² Neurologische Klinik und Poliklinik, Charité – Campus Virchow Klinikum, Berlin

Genetik der idiopathischen Epilepsien

Das neurologische Krankheitsbild der Epilepsien ist klinisch durch das wiederholte Auftreten „unprovoked“ epileptischer Anfälle gekennzeichnet, denen neurophysiologisch eine paroxysmal auftretende, synchronisierte zerebrale Erregungssteigerung zugrunde liegt [8]. Die Epilepsien gehören zu den häufigsten chronischen Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Etwa 3% der Bevölkerung erkranken im Laufe ihres Lebens an einer Epilepsie, oft jedoch nur vorübergehend. Die Punktprävalenz aktiver Epilepsien liegt bei 0,7% in den europäischen Ländern. Inklusive der häufigen epileptischen Gelegenheitsanfälle (z. B. Fieberkrämpfe, Alkoholzugsanfälle) erleiden ca. 6% der Allgemeinbevölkerung mindestens einmal einen epileptischen Anfall.

Aus den häufig lebenslangen Erkrankungsverläufen und einer Therapieresistenz bei ca. 20% aller Betroffenen resultiert eine schwerwiegende Beeinträchtigung der Erkrankten. Die epileptologische Forschung ist darauf ausgerichtet, die molekularen Mechanismen der Epileptogenese aufzuklären, um kausale Therapieansätze zur Epilepsiebehandlung zu entwickeln und diese differenziell bei Epilepsiepatienten einzusetzen.

Genetische Epidemiologie

Bei ca. 50% aller Epilepsien liegt eine vorwiegend genetisch determinierte Ätiologie vor. Dies gilt besonders für die häufigen idiopathischen Epilepsien, die ca. 40% aller Epilepsien repräsentieren. Bei den idiopathischen Epilepsien stellen epi-

leptische Anfälle das einzige Erkrankungssymptom dar. Hinweise auf eine exogene Ursache sowie strukturelle oder degenerative Hirnveränderungen finden sich nicht [8]. Entsprechend des Ausbreitungsgebiets der zerebralen Erregungssteigerung und der Anfallsform werden idiopathisch partielle Epilepsien (IPE) bei einer initial lokal umschriebenen zerebralen Erregungssteigerung und idiopathisch generalisierte Epilepsien (IGE) bei einer primär bilateral synchronen Erregungssteigerung unterschieden.

Die IGE-Syndrome sind aufgrund ihrer klinisch eindeutigen Charakterisierung und der nahezu ausschließlich genetischen Ätiologie für molekulargenetische Studien besonders geeignet. IGE-Syndrome weisen einen altersabhängigen Erkrankungsbeginn auf und repräsentieren ca. 20% aller Epilepsien. Die Absence-Epilepsie des Kindesalters (CAE), die juvenile Absence-Epilepsie (JAE), die juvenile myoklonische Epilepsie (JME) und die Epilepsie mit Aufwach-Grand-Mal (EGMA) gehören zu den häufigen IGE-Syndromen (ca. 70% aller IGE) [8]. Konkordanzraten von 80% bei eineiigen Zwillingen und von 5–8% bei Geschwistern belegen die genetische Ätiologie und weisen auf die Beteiligung mehrerer genetischer Faktoren hin [1, 3, 9]. Das relative Geschwisterisiko (λ_s) ist 10- bis 20-mal höher als das der Gesamtbevölkerung. Neurophysiologisch liegt der generalisierten zerebralen Erregungssteigerung eine Aktivierung thalamokortikothalamischer Erregungsbahnen zugrunde, die durch synchronisierte Entladungssalven von Neuronen im Nucleus reticularis thalami initiiert werden [2]. Korrelierend dazu lassen sich im Elektroenzephalogramm (EEG) generali-

sierte Spike-wave-Entladungen registrieren, die ein charakteristisches EEG-Merkmal der IGE-Syndrome darstellen.

Molekulargenetischer Erkenntnisstand

Obwohl die Ätiologie der idiopathischen Epilepsien nahezu ausschließlich genetisch determiniert wird, ist deren genetische Architektur noch weitgehend ungeklärt. Innerhalb des ätiologischen Spektrums scheint bei 1–2% der idiopathischen Epilepsien ein einzelner Gendefekt die ausschlaggebende Rolle zu spielen. Bei den meisten Erkrankten liegt jedoch eine genetisch komplexe Ätiologie vor, deren genetische Varianz durch eine oligogene bzw. polygene Disposition bestimmt wird [3, 9].

Monogene idiopathische Epilepsien

Es ist der Aufmerksamkeit von klinischen Epileptologen zu verdanken, dass einige Mehrgenerationsfamilien mit autosomal-dominant vererbten idiopathischen Epilepsieformen erkannt wurden. Durch das molekulargenetische Verfahren der positionellen Klonierung konnten bei mehreren dieser Familien bisher 17 Epilepsiegene identifiziert werden (■ Tab. 1) [3, 5, 12]. Insgesamt 15 dieser Gene kodieren für Ionenkanäle.

Mutationen in 2 Genen der KCNQ-Typ-Kaliumkanäle, *KCNQ2* und *KCNQ3*, fanden sich als Ursache der benignen familiären neonatalen Anfälle (BFNC). Bei 15% der BFNC-Betroffenen treten nach der Remission der neonatalen Anfälle erneut epileptische Anfälle im späteren Le-

Tab. 1 Erkrankungsgene bei monogenen idiopathischen Epilepsieformen

Genfamilie	Gen	Erkrankung	Chromosomenregion	Erkrankungssymbol
Natriumkanal	<i>SCN1A</i>	GEFS+, SMEI	2q24	GEFS+2
	<i>SCN1B</i>	GEFS+	19q13.1	GEFS+1
	<i>SCN2A</i>	BFNC/BFIC Fieberkrämpfe	2q24	–
Kalziumkanal	<i>CACNB4</i>	IGE, JME	2q22-q23	EJM, EA5
Kaliumkanal	<i>KCNQ2</i>	BFNC-1	20q13	EBN1
	<i>KCNQ3</i>	BFNC-2	8q24	EBN2
	<i>KCNA1</i>	IPE, episodische Ataxie-1	12p13	EA1
	<i>KCNMA1</i>	GEPD	10q22.3	GEPD
Chloridkanal	<i>CLCN2</i>	CAE, JAE, JME, EGMA	3q26	ECA3
GABA _A -Rezeptor	<i>GABRA1</i>	JME, CAE	5q34	–
	<i>GABRG2</i>	GEFS+	5q34	GEFS+3
	<i>GABRD</i>	GEFS+	1p36	GEFS+5
Acetylcholin-Rezeptor	<i>CHRNA4</i>	ADNFLE	20q13	ENFL1
	<i>CHRNA2</i>	ADNFLE	8p21	ENFL4
	<i>CHRN2</i>	ADNFLE	1q21	ENFL3
Nicht-Ionen-Kanäle	<i>LGI1</i>	ADPEAF	10q24	ADLTE
	<i>EFHC1</i>	JME	6p12-p11	EJM1

ADNFLE, autosomal-dominante nächtliche Frontallappenepilepsie; ADPEAF dominante partielle Temporallappenepilepsie mit auditorischer Aura; BFIC benigne familiäre Anfälle des Kleinkindesalters; BFNC benigne familiäre neonatale Anfälle; CAE Absence-Epilepsie des Kindesalters; GEFS+, generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus; GEPD generalisierte Epilepsie mit paroxysmaler Dyskinesie; IGE idiopathisch generalisierte Epilepsie; IPE idiopathisch partielle Epilepsie; JME juvenile myoklonische Epilepsie; PPR photoparoxysmale Reaktion; SMEI schwere myoklonische Epilepsie des Kleinkindesalters.

bensalter auf. Die autosomal-dominante nächtliche Frontallappenepilepsie (ADNFLE) wird durch Genmutationen der neuronalen Acetylcholin-Rezeptor-Untereinheiten, *CHRNA4*, *CHRN2* und *CHRNA2*, determiniert. Die identifizierten Mutationen, die zu einem Aminosäureaustausch führen (Missense-Mutation), fanden sich ausschließlich in den Genabschnitten, die die Ionenkanalpore kodieren.

Relativ häufig ist die autosomal-dominant vererbte generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus (GEFS+). Diese idiopathische Epilepsie beginnt mit Fieberkrämpfen, die untypischerweise über das 6. Lebensjahr hinaus auftreten. Zusätzlich kommt es zum Auftreten von afebrilen generalisierten Anfällen, die eine hohe phänotypische Variabilität aufweisen. Besonders die häufigen Absence-Anfälle im Kindesalter deuten auf eine enge Beziehung von GEFS+ und IGE. Bisher wurden Mutationen in den Genen der spannungsabhängigen Natriumkanaluntereinheiten, *SCN1A*, *SCN1B*, *SCN2A*, und den Genen der GABA_A-Rezeptoruntereinheiten, *GABRG2* und *GABRD*, nachgewiesen. Die Mehrzahl der Mutationen

(n>100) wurden im *SCN1A*-Gen nachgewiesen. Ebenfalls bei der schweren myoklonischen Epilepsie des Kleinkindesalters (SMEI) und bei einer Gruppe von Kleinkindern mit therapierefraktären tonisch-klonischen Anfällen finden sich in nahezu 70% der Fälle De-novo-Mutationen im *SCN1A*-Gen. Während bei GEFS+ überwiegend Missense-Mutationen identifiziert wurden, sind bei der SMEI funktionell gravierende *SCN1A*-Mutationen nachweisbar, die einen Abbruch der Aminosäurekette bedingen oder auch Deletionen des gesamten *SCN1A*-Gens umfassen. Diese drei unterschiedlichen Epilepsieformen sind als allelische Phänotypvariationen von *SCN1A*-Mutationen aufzufassen.

Missense-Mutationen in der GABA_A-Rezeptoruntereinheit *GABRA1* wurden in jeweils einer Familie mit autosomal-dominant vererbter JME und in einer Familie mit CAE identifiziert. Bereits 19 unterschiedliche Mutationen wurden in dem *LGI1*-Gen (leucine-rich, glioma inactivated 1) als Ursache der autosomal-dominant vererbten partiellen Epilepsie mit auditorischer Aura (ADPEAF) nachge-

wiesen. Diese idiopathische Epilepsie ist klinisch gekennzeichnet durch partielle Anfälle des lateralen Temporallappens, die mit auditorischen Symptomen (z. B. Pfeiftöne) und Sprachstörungen eingeleitet werden. Warum diese genetisch determinierte Funktionsstörung überwiegend den linken Temporallappen betrifft, bleibt derzeit ungeklärt. Bei dem *LGI1*-Gen handelt es sich um eines der wenigen Epilepsiegene, die nicht direkt einen Ionenkanal kodieren. Der epileptogene Effekt der *LGI1*-Mutationen ist noch weitgehend unverstanden. Einige Studien weisen auf eine Interaktion mit Kaliumkanälen und AMPA-Glutamat-Rezeptoren.

Bei weiteren monogen vererbten idiopathischen Epilepsien konnten bereits die Genorte ermittelt werden. Erkrankungsloci für die benignen familiären Anfälle des Kleinkindesalters (BFIC) wurden auf den Chromosomenabschnitten 16p12-q12 sowie 19q und für die idiopathisch partiellen Anfälle mit variablen Foci in der Region 22q11-q12 kartiert.

Zusammengefasst lässt sich bei den monogenen idiopathischen Epilepsien eine ausgeprägte genetische Heterogenität feststellen. Die Vielfalt von potenziellen Epilepsiegenen ist noch weit höher einzuschätzen, wenn man berücksichtigt, dass sich lediglich bei 5–10% der aufgeführten monogenen idiopathischen Epilepsien Mutationen in den derzeit ermittelten Epilepsiegenen identifizieren lassen. Diese Erfolgsquote sinkt rasch unter 1%, wenn sich in der Familienanamnese kein eindeutiger monogener Erbgang abzeichnet.

Idiopathische Epilepsien mit komplexer genetischer Disposition

Bei den idiopathischen Epilepsien mit genetisch komplexer Disposition haben molekulargenetische Studien bisher kein Gen identifizieren können, das einen bedeutenden Anteil zur genetischen Varianz beiträgt [3, 9]. Kopplungsstudien und Kandidatengenassoziationsstudien führten zu inkonsistenten Ergebnissen. Kopplungsstudien deuten auf potenzielle Epilepsie-Loci in mehreren chromosomalen Regionen hin (2q36: IGE; 3q26: IGE; 5p15: Absence-Epilepsie; 5q22: Absence-Epi-

leptie; 6p12: JME; 6p23.1: JME; 8p12: Non-JME/Absence-Epilepsie; 8q24: CAE, IGE; 14q23: IGE; 15q14: JME, Rolando-Epilepsie; 18q21: IGE; Übersicht in: [3, 7]). Die Mehrzahl dieser Loci wurden in relativ kleinen Familienkollektiven ($n < 50-120$) kartiert und Replikationsstudien konnten die ermittelten Phänotyp-Genotyp-Beziehungen meist nicht bestätigen. Die Hauptgründe für die scheinbar kontroversen Daten sind die komplexe genetische Disposition und die genetische Heterogenität der beteiligten Hauptgeneffekte. Die Divergenzen sind zusätzlich auf klinische Unterschiede der Familienkollektive, ihre teilweise unterschiedliche ethnische Herkunft sowie die Analyse von unterschiedlichen Phänotyp-Genotyp-Beziehungen zurückzuführen. Eine Eingrenzung der Familienkollektive und Betroffenen-Definitionen auf bestimmte Epilepsie-Subtypen oder Anfallsformen (Absencen, Myoklonien, photosensitive IGE) führte zur Erfassung unterschiedlicher Merkmals-Loci. Loci auf den chromosomalen Segmenten 5p15, 5q14-q22, 11q13 und 13q31 waren an der Disposition von Absence-Anfällen beteiligt, während Loci in den Regionen 6p12, 6p21.3 und 19q13 eher zu myoklonischen Anfällen disponierten [7].

Lediglich bei Familien von JME-Angehörigen konnten Kopplungshinweise in den chromosomalen Regionen 6p12 und 6p21.3 unabhängig bestätigt werden. In der Region 6p12 wurden bei 6 JME-Familien mittelamerikanischer Herkunft Missense-Mutationen in dem positionellen Kandidatengen *EFHC1* (EF-hand domain-containing protein) identifiziert [3, 5]. Weitere Missense-Mutationen im *EFHC1*-Gen wurden in einem österreichischen Patientenkollektiv mit einem breiten Spektrum von idiopathischen Epilepsien berichtet. Physiologisch wird vermutet, dass das *EFHC1*-Gen einen apoptotischen Effekt bei der Hirnentwicklung durch die direkte Interaktion mit dem R-Typ-Kalziumkanal $Ca_v2.3$ (*CACNA1E*) ausübt, der durch die identifizierten *EFHC1*-Mutationen aufgehoben wird. Infolge dessen kommt es zu diskreten Hirnentwicklungsstörungen der neuronalen, kortikalen Architektur, die eine Beeinträchtigung der zerebralen Erregungsregulation bedingen. Pathologische Studien sowie hoch-

auflösende Bildgebungsverfahren belegen das Vorliegen von diskreten „Mikrodysgenesien“ bei JME-Patienten. Weitere Replikationsstudien konnten keine koregrierenden *EFHC1*-Varianten bei JME-Familien europäischer Herkunft nachvollziehen. *EFHC1*-Mutationen scheinen daher nur einen sehr geringen Anteil der genetischen Varianz von JME zu erklären.

In der Kopplungsregion 6p21.3 fand sich ein Kopplungsungleichgewicht zwischen Sequenzpolymorphismen des *BRD2* (bromodomain-containing protein 2)-Gens und JME [5, 10]. Eine Sequenzanalyse des *BRD2*-Gens bei diesen JME-Patienten ergab keine Hinweise auf Mutationen der kodierenden Sequenz. Die funktionelle Bedeutung von mehreren assoziierten Sequenzvariationen in der *BRD2*-Promoter-Region ist ungeklärt. Durch die Interaktion von *BRD2* mit acetyliertem Chromatin wäre eine Modulation der transkriptionellen Aktivität vorstellbar, die zu Störungen der neuronalen Netzwerkorganisation führen könnte. Eine multizentrische Replikationsstudie konnte allerdings keine Assoziation mit JME bestätigen.

In der Kandidatengenregion eines IGE-Locus auf dem chromosomalen Abschnitt 18q21 weist ein Kopplungsungleichgewicht von SNPs in der Region des Gens für das Malat Enzym 2 (*ME2*) auf eine Beteiligung bei der Epileptogenese von generalisierten Anfällen hin [4, 5]. Homozygote Träger des häufigen assoziierten *ME2*-Haplotyps wiesen ein 6fach erhöhtes Risiko auf, an einer IGE zu erkranken. Die Beteiligung von *ME2* an der Bildung von Pyruvat könnte aufgrund einer Beeinträchtigung der neuronalen GABA-Synthese zu einer verminderten synaptischen Inhibition führen. Der rezessiv vermittelte Effekt wäre passend für eine enzymbedingte Erkrankung. Bisher wurde allerdings noch keine funktionelle *ME2*-Mutation identifiziert und eine Replikationsstudie konnte die ursprüngliche Assoziation nicht bestätigen. Sollten *ME2*-Mutationen einen epileptogenen Effekt verursachen, so ist die Effektstärke wesentlich geringer als initial angenommen.

Im Bereich eines weiteren IGE-Locus in der Region 3q26 wurden in 3 von 46 Familien funktionelle Mutationen im Gen des Chloridionenkanals *CLCN2* identi-

medgen 2007 · 19:325–329
DOI 10.1007/s11825-007-0037-z
© Springer Medizin Verlag 2007

T. Sander · V. Gaus

Genetik der idiopathischen Epilepsien

Zusammenfassung

Die idiopathischen Epilepsien sind ätiologisch überwiegend genetisch determiniert und repräsentieren etwa 40% aller Epilepsien. Mutationen in Genen von Ionenkanälen spielen eine zentrale Rolle bei der Pathogenese von eher monogenen Epilepsieformen. Molekulargenetische Forschungsansätze bei den häufigen genetisch komplexen Epilepsien stehen noch am Anfang der Aufklärung der molekularen Mechanismen der Epileptogenese. Erst die umfassende Identifizierung der wichtigsten genetischen Risikofaktoren wird es ermöglichen, verlässliche individuelle Risikoprofile zu erstellen und präventiv ausgerichtete Therapieansätze zu entwickeln.

Schlüsselwörter

Idiopathische Epilepsien · Epileptogenese · Ionenkanal · Risikofaktor · Risikoprofil

The genetics of idiopathic epilepsies

Abstract

Idiopathic epilepsies are primarily genetic in origin and represent about 40% of all epilepsies. Mutations of genes encoding ion channels play a crucial role in the pathogenesis of monogenic forms of idiopathic epilepsies. Molecular genetic approaches are still at an early stage of development for elucidating the molecular mechanisms of the epileptogenesis of common epilepsies with genetically complex predisposition. Only a comprehensive identification of the most important susceptibility genes will allow assessment of reliable individual risk profiles and development of preventive therapy strategies.

Keywords

Epileptogenesis · Idiopathic epilepsies · Ion channel · Risk profile · Susceptibility gene

Tab. 2 Kandidatengenassoziationen bei genetisch komplexen idiopathischen Epilepsien

Genfamilie	Gen	Chromosomenregion	Sequenzvariation dbSNP ^a	Epilepsie
Kalziumkanal	<i>CACNA1A</i>	19p13	rs2248069, E394E	IGE
	<i>CACNA1H^b</i>	16p13	Missense-Mutationen	CAE
	<i>CACNG3</i>	16p13	rs2021512	CAE
Kaliumkanal	<i>KCNJ10^b</i>	12p13	rs1130183, p.R271C	IGE
	<i>KCNMB3</i>	10q22.3	c.A750del	IGE
Chloridkanal	<i>CLCN2</i>	3q26	rs2228292, p.Q718 N	CAE
GABA _A -Rezeptor	<i>GABRB3</i>	15q34	rs4906902	CAE
	<i>GABRD</i>	1p36	rs41307846, p.R220H	IGE
Acetylcholin-Rezeptor	<i>CHRNA4</i>	20q13	rs1044396, S543S	IGE
Nicht-Ionen-Kanäle	<i>BRD2</i>	6p21.3	rs206787, rs3918149	JME, PPR
	<i>CX36^b</i>	15q14	rs3743123, S196S	JME
	<i>EFHC2</i>	6p12-p11	rs2208592, S430Y	JME
	<i>LGI4</i>	10q24	c.1914GC>AT	CAE
	<i>ME2</i>	18q21	rs642698, rs645088	IGE
	<i>OPRM1</i>	6q24-q25	rs1799971, D102 N	IAE

CAE Absence-Epilepsie des Kindesalters; IAE idiopathische Absence-Epilepsie; IGE idiopathisch generalisierte Epilepsie; JME juvenile myoklonische Epilepsie; PPR photoparoxysmale Reaktion.

^a<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>, ^breplizierte Assoziation.

ziert, die eine Kosegregation mit dem IGE-Phänotyp in den Familien aufwies [6]. Der Chloridionenkanal *CLCN2* reguliert die intrazelluläre Chloridionenkonzentration und beeinflusst dadurch den neuronalen Einstrom von Chloridionen über GABA_A-Rezeptoren. Bisher konnten keine weiteren IGE-Familien ermittelt werden, bei denen *CLCN2*-Mutationen eine ursächliche epileptogene Wirkung aufweisen. Ebenfalls fand sich keine Assoziation zwischen Sequenzpolymorphismen des *CLCN2*-Gens und häufigen IGE-Syndromen. *CLCN2*-Mutationen scheinen daher eine seltene Ursache bei vorwiegend monogen determinierten IGE-Syndromen zu repräsentieren.

Die Sequenzanalyse des T-Typ-Kalziumkanal-Gens *CACNA1H* identifizierte zahlreiche Missense-Variationen bei Patienten mit einer Absence-Epilepsie des Kindesalters. Diese Sequenzvarianten fanden sich nicht in Populationskontrollen. T-Typ-Kalziumkanäle sind an der Initiierung von oszillatorischer Aktivitäten in thalamischen Kernen beteiligt, die eine wichtige Rolle bei der Entstehung von generalisierten Spike-wave-Aktivitäten spielen. Elektrophysiologische Studien belegen funktionelle Veränderungen der biophysischen Eigenschaften bei mehreren der mutierten *CACNA1H*-Kanä-

len. Die vorliegenden Befunde stützen die Annahme, dass multiple allelische *CACNA1H*-Varianten zur genetischen Disposition von Absence-Epilepsien beitragen.

Im Vergleich zu Kopplungsstudien verfügen Assoziationsstudien über eine bessere Teststärke bei der Kartierung von häufigen Genvarianten mit moderater Effektstärke. Zahlreiche (n>60) Assoziationsstudien von Kandidatengen ergaben einige positive Assoziationsbefunde (*BRD2*, *CACNA1A*, *CACNA1H*, *CACNG3*, *CHRNA4*, *CX36*, *EFHC2*, *GLUR5*, *GABRB3*, *KCNJ3*, *KCNJ6*, *KCNJ10*, *KCNMB3*, *LGI4*, *ME2*, *OPRM1*; **Tab. 2**; Übersicht in: [11]). Von diesen waren bisher nur die Assoziationen des Kaliumkanalgens *KCNJ10* mit idiopathischen Epilepsien und des Gens des neuronalen Zellbrückenproteins Connexin-36 (*CX36*) mit JME replizierbar. Die bisherigen Studien erfolgten meist bei vergleichsweise kleinen Studienkollektiven (n<200), die sich bezüglich der phänotypischen Klassifikation und ethnischen Herkunft unterscheiden. Die Teststärke der Replikationsstudien war daher oft unzureichend, um Genvarianten mit geringem oder moderatem Effekt zu überprüfen.

Fazit und Ausblick

Genetisch determinierte Funktionsstörungen von Ionenkanälen spielen eine zentrale Rolle bei der Entstehung von monogenen Epilepsien und erlauben erste konkrete Einblicke in kritische Schlüsselstellen der molekularen Epileptogenese. Die aktuellen Kenntnisse bei monogenen idiopathischen Epilepsien deuten auf eine ausgeprägte genetische Heterogenität hin. Bisher fanden sich nur wenige Hinweise, dass Variationen dieser Epilepsiegene auch zur genetischen Varianz von häufigen idiopathischen Epilepsien mit oligogener/polygener Disposition beitragen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die oligogenen/polygenen Geneffekte eine funktionelle Konvergenz aufweisen. Hierdurch lassen sich vielfältige Wirkmechanismen zu einigen wenigen Hauptmechanismen zusammenfassen, die für die kortikale Erregungsregulation und Synchronisation von übergeordneter Bedeutung sind. Funktionelle Kategorien der Epileptogenese umfassen:

- neuronale Exzitabilität,
- synaptische Signaltransduktion,
- neuronale Plastizität,
- metabolische Einflüsse und
- oszillatorische Netzwerksynchronisation.

Besonders häufig scheinen Störungen der (GABAergen) synaptischen Inhibition und der oszillatorischen Netzwerksynchronisation bei der Epileptogenese vorzuliegen. Ungeachtet dessen können konstitutionelle Genmutationen nicht allein das Auftreten von transienten epileptischen Anfällen erklären, die als kurzzeitige Entgleisung eines dynamischen, sich selbst regulierenden Prozesses der neuronalen Erregungsregulation und Netzwerksynchronisation zu verstehen sind.

Die molekulargenetische Aufklärung der genetisch komplexen Disposition der häufigen idiopathischen Epilepsien steht derzeit noch am Anfang. Der aktuelle Erkenntnisstand spricht dafür, dass deren genetische Architektur wesentlich komplexer and heterogener ist, als initial angenommen. Um die wichtigsten genetischen Risikofaktoren umfassend aufzudecken, sind hinreichend große Studienkollektive von mehreren tausend Einzel-

fällen und mehreren hundert Multiplex-Familien erforderlich. Das in diesem Jahr begonnene europäische Projekt EPICURE (6. Rahmenprogramm der Europäischen Union; <http://www.epicureproject.eu>) schafft erstmals geeignete Voraussetzungen, solche Studienkollektive auf der Grundlage einer standardisierten Phänotypisierung zusammenzutragen und im Kontext mit anderen Forschungsaktivitäten umfassend zu analysieren. Besonders genomweite, hochauflösende Assoziationsstudien eröffnen eine aussichtsreiche Perspektive, die häufigsten epileptogenen Genvarianten systematisch zu erfassen und deren interaktives Zusammenspiel bei der Epileptogenese zu ermitteln. Weitere Impulse für die Epilepsiegenetik sind durch das US-amerikanische „Human Channelopathy Project“ zu erwarten, dass derzeit eine Sequenzanalyse von 250 neuronalen Ionenkanalgenen bei 500 Patienten mit idiopathischen Epilepsien und 500 gesunden Populationskontrollen durchführt. Hierdurch lässt sich das allelische Spektrum dieser Gene ermitteln und epilepsierelevante Genvarianten identifizieren.

Erst durch die systematische Erfassung der wichtigsten genetischen Risikofaktoren wird es möglich sein, die komplexen molekularen Mechanismen der Epileptogenese differenziell zu erfassen und verlässliche individuelle Risikoprofile zu erstellen. Hierdurch werden die Voraussetzungen für prospektive klinische Studien geschaffen, kausal ausgerichtete Therapieansätze zu überprüfen, deren Zielsetzung es sein wird, präventiv die Epileptogenese zu beeinflussen und die Manifestation einer Epilepsie zu verhindern.

Korrespondenzadresse

T. Sander

Cologne Center for Genomics,
Universität zu Köln,
Zülpicher Straße 47, 50674 Köln
thomas.sander@uni-koeln.de

Danksagung. Unsere Forschungsarbeiten werden unterstützt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Sa434/4-1), das Bundesministerium für Bildung und Forschung (NGFN2 NeuroNet: 01GS0479) und das 6. Förderprogramm der EU (Integrated Project EPICURE: LSH-CT-2006-037315).

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Berkovic SF, Howell RA, Hay DA et al. (1998) Epilepsies in twins: genetics of the major epilepsy syndromes. *Ann Neurol* 43: 435–445
2. Blumenfeld H (2005) Cellular and network mechanisms of spike-wave seizures. *Epilepsia [Suppl 9]* 46: 21–33
3. Gardiner M (2005) Genetics of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia [Suppl 9]* 46: 15–20
4. Greenberg DA, Cayanis E, Strug L et al. (2005) Malic enzyme 2 may underlie susceptibility to adolescent-onset idiopathic generalized epilepsy. *Am J Hum Genet* 76: 139–146
5. Gurnett CA, Hadera P (2007) New ideas in epilepsy genetics: novel epilepsy genes, copy number alterations, and gene regulation. *Arch Neurol* 64: 324–328
6. Haug K, Warnstedt M, Alekov AK et al. (2003) Mutations in CLCN2 encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies. *Nat Genet* 33: 527–532
7. Hempelmann A, Taylor KP, Heils A et al. (2006) Exploration of the genetic architecture of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 47: 1682–1690
8. International League Against Epilepsy (1989) Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 30: 389–399
9. Ottman R (2005) Analysis of genetically complex epilepsies. *Epilepsia [Suppl 10]* 46: 7–14
10. Pal DK, Evgrafov OV, Tabares P et al. (2003) BRD2 (RING3) is a probable major susceptibility gene for common juvenile myoclonic epilepsy. *Am J Hum Genet* 73: 261–270
11. Tan NC, Mulley JC, Berkovic SF (2004) Genetic association studies in epilepsy: „the truth is out there“. *Epilepsia* 45: 1429–1442
12. Turnbull J, Lohi H, Kearney JA et al. (2005) Sacred disease secrets revealed: the genetics of human epilepsy. *Hum Mol Genet* 14: 2491–2500