

# Genetische Aspekte bei idiopathischen und symptomatischen Epilepsien

In den letzten Jahren sind neue Erkenntnisse über die genetischen Grundlagen von Epilepsien gewonnen worden. Dabei wurde unter anderem deutlich, dass ein Teil der so genannten idiopathischen Epilepsien als Ionenkanalkrankheiten begriffen werden können. Diese Erkenntnisse stellen die Grenzziehung zwischen idiopathischen und generalisierten Epilepsien in Frage und sollten den Kliniker veranlassen, bei Epilepsien auch nach nichtepileptischen paroxysmalen Symptomen zu fahnden. Bei genetisch bedingten symptomatischen Epilepsien gewähren die Erkenntnisse der letzten Jahre einen vertieften Einblick in zahlreiche hirmpathologische (epileptogene) Prozesse, die neue Therapieansätze erwarten lassen und schon jetzt die Führung und Behandlung von betroffenen Patienten verbessern.

von Dr. med. Thomas Dorn

Im vergangenen Jahrzehnt haben sich durch die Fortschritte in der Neurogenetik viele neue Erkenntnisse für die Epileptologie ergeben. Von der Entdeckung Epilepsien verursachender Genveränderungen darf man ein verbessertes Verständnis der Pathophysiologie und langfristig auch eine Verbesserung der Therapie von Epilepsien erwarten. Was bringen diese Erkenntnisse aber schon jetzt für den klinischen Alltag? So hat die Erforschung der Genetik idiopathischer Epilepsien zum Konzept der Ionenkanalkrankheiten geführt. Dieses Konzept erhellt nicht nur die Pathophysiologie epileptischer Anfälle, sondern zeigt auch die Grenzen der Dichotomie idiopathisch/symptomatisch in der ILAE (International League Against Epilepsy)-Klassifikation von 1989 auf und sollte uns auch dazu veranlassen, bei Patienten mit derartigen Epilepsien nicht alles Paroxysmale als ausschliesslich epileptisch einzustufen und so zu behandeln. Aber auch bei symptomatischen Epilepsien im Rahmen eines genetischen Syndroms ist die genaue Diagnose des Syndroms nicht nur für eine allfällige genetische Beratung wichtig. So ermöglicht beispielsweise erst die genaue Diagnose der einer progressiven Myoklonus-Epilepsie zugrunde liegenden Heredopathie die korrekte Auswahl der Antiepileptika und eine bessere Abschätzung der sehr unterschiedlichen Prognose. Sollten einmal in Studien Therapien erprobt werden, die in die Pathogenese dieser PME-Erkrankungen eingreifen, wird dies nur bei Patienten mit exakt bestimmter, das heisst molekulargenetisch, allenfalls histopathologisch gesicherter Grunderkrankung möglich sein. Ferner erlaubt

die exakte genetische Diagnose eine bessere Früherkennung allfälliger weiterer Komplikationen im Rahmen der einer Epilepsie zugrunde liegenden genetischen Erkrankung. Schliesslich erleichtert die Kenntnis und Erläuterung der genauen Diagnose gegenüber Betroffenen und Angehörigen auch die oft schwierige Führung der Patienten und ihrer Familien.

## **Idiopathische Epilepsien, Ionenkanalkrankheiten und nichtepileptische paroxysmale Symptome**

In den letzten Jahren wurde zunehmend klar, dass die idiopathischen fokalen respektive generalisierten Epilepsien der ILAE-Klassifikation genetisch bedingt sind. Nur ein kleiner Teil davon wird jedoch monogen vererbt. Der weitaus grösste Teil hat eine oligogene oder polygene Grundlage, die erst in den nächsten Jahren klarer umrissen werden dürfte. In einzelnen Familien, in denen solche Epilepsien monogen autosomal dominant vererbt wurden, konnten jedoch die ursächlichen Mutationen in Genen für Untereinheiten von Acetylcholin- respektive GABA-Rezeptoren, Kalium-, Natrium-, Kalzium- und Chloridkanälen identifiziert werden. Dies führte mit zum Konzept der Epilepsien als Ionenkanalkrankheiten. Aber man fand auch Mutationen in Genen, die nicht Ionenkanäle respektive Neurotransmitterrezeptoren kodieren, wie etwa im Falle der autosomal-dominanten fokalen Epilepsie mit auditorischen Auren. *Tabelle 1* fasst den derzeitigen Erkenntnisstand bezüglich dieser idiopathischen Epilepsien zusammen, wobei zu einem Syndrom die Bezeichnungen der jeweils ursächlichen Gene angegeben sind.

Tabelle 1: Genetik monogen vererbter Epilepsien

- **Autosomal-dominante nächtliche Frontallappenepilepsie (ADNFLE)**
  - CHRNA4, 20q13.3 (Typ 1)
  - CHRNB2, 1p21 (Typ 3)
- **Benigne Neugeborenenkrämpfe (BFNC)**
  - KCNQ2, 20q13.3 (Typ 1) (auch BFNC/Myokymie-Syndrom)
  - KCNQ3, 8q24 (Typ 2)
- **Generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus (GEFS+)**
  - SCN1B, 19q13.1 (Typ 1)
  - SCN1A, 2q24 (Typ 2) (auch severe myoclonic epilepsy of infancy = SMEI), (auch familiäre hemiplegische Migräne Typ 3 = FMH3)
  - GABRG2, 5q31.1–q33.1 (Typ 3) (auch SMEI)
- **Autosomal-dominante fokale Epilepsie mit auditorischen Auren (ADPEAF)**

(=? Autosomal-dominante laterale Temporallappenepilepsie, ADLTE)

  - LGI1 (leucine-rich-glioma-inactivated gene 1), 10q24
- **Benigne neonatal-infantile Anfälle (autosomal)**
  - SCN2A1, 2q23–q24.4
- **Juvenile myoklonische Epilepsie (monogen)**
  - GABRA1, 5q34–q35
  - CACNB4, 2q22–q23
  - CLCN2, 3q26
  - EFHC1 (EF hand domain [C-terminal]-containing 1), 6p12–p11
- **Juvenile Absence-Epilepsie (monogen)**
  - CLCN2, 3q26

Zu jedem Syndrom sind die Bezeichnungen der betreffenden Gene und ihre chromosomale Lokalisation angegeben. Die Abkürzungen der in der Tabelle nicht direkt erklärten Genbezeichnungen bestehen aus dem Kürzel für den jeweiligen Rezeptor bzw. Ionenkanal (CHRN= Nikotinreger Acetylcholinrezeptor, KCN = Kaliumkanal, SCN = Natriumkanal, GABR = GABA-Rezeptor, CACN = Kalziumkanal, CLCN = Chloridkanal) und einer Buchstaben-Zahlenkombination für die jeweilige Untereinheit. (Nach OMIM 2/06 = Online Mendelian Inheritance in Man: [www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM))

Die Aufstellung verdeutlicht, dass einerseits ein bestimmtes Syndrom durch Mutationen in verschiedenen Genen verursacht werden kann (Heterogenie), und dass andererseits auch ein bestimmtes Gen bei verschiedenen Syndromen involviert sein kann (Pleiotropie).

Für die klinische Arbeit viel bedeutsamer ist aber die Tatsache, dass ein Teil der aufgeführten Syndrome auch nichtepileptische, zum Teil paroxysmale Symptome beinhalten, die den ursprünglichen Rahmen des Begriffs idiopathische Epilepsie der ILAE-Klassifikation sprengen. So wurden bei einem Teil der Patienten mit benignen Neugeborenenkrämpfen auch Myokymien als paroxysmales, nichtepileptisches Symptom beobachtet. Ferner können genetisch bedingte Veränderungen in bestimmten Untereinheiten eines Natriumkanals zu der «severe

myoclonic epilepsy in infancy» (SMEI) führen, für die neben einer schwer behandelbaren myoklonischen Epilepsie auch eine mentale Retardierung charakteristisch ist. Solche Epilepsien mit zusätzlichen nichtepileptischen Symptomen müssten aber als symptomatisch eingestuft werden, da die epileptischen Anfälle hier nur Teil eines genetisch bedingten Syndroms mit weiteren Symptomen sind, wie etwa bei der tuberösen Sklerose.

Weiterhin interessant ist auch die Tatsache, dass Mutationen im SCN1A-Gen nicht nur zu «generalised epilepsy with febrile seizures plus» (GEFS+) respektive SMEI führen können, sondern auch einen erst kürzlich beschriebenen dritten Typ der familiären hemiplegischen Migräne (FMH) verursachen können (Dichgans et al., 2005) – ein Krankheitsbild

also, das neben fakultativ epileptischen Anfällen auch und vor allem als paroxysmales Symptom die Migräne aufweist. Vorgängig waren beim Typ 1 der FMH schon Mutationen in einem Gen für eine Kalzium-Kanaluntereinheit (CACNA1A, Chromosom 19p13) – solche Genveränderungen können übrigens auch zur episodischen Ataxie Typ 2, einem weiteren Krankheitsbild mit nichtepileptischen paroxysmalen Symptomen, oder zur spinocerebellären Ataxie Typ 6 führen – und beim Typ 2 der FMH solche in einem Gen für eine Untereinheit der Natrium-Kalium ATPase (ATP1A2, Chromosom 1q21-23) beschrieben worden. Auch diese ersten beiden FMH-Typen können mit epileptischen Anfällen einhergehen. Wenn man bedenkt, dass bei Patienten mit FMH lebensbedrohliche komatöse Zustände, etwa nach Bagatellkopftreffen, beschrieben wurden (Pierelli et al., 2006), wird klar, dass die subtile Erhebung der Familienanamnese unter Berücksichtigung nichtepileptischer neurologischer Symptome bei Patienten nach ersten epileptischen Anfällen nicht nur von akademischem Interesse ist und sogar eine unter rein klinischen Gesichtspunkten wichtige molekulargenetische Untersuchung zur Folge haben kann.

### Progressive Myoklonusepilepsien als Beispiel für genetisch bedingte symptomatische Epilepsien

Progressive Myoklonusepilepsien (PME) sind eine Gruppe von genetisch und pathogenetisch sehr unterschiedlichen neurodegenerativen Erkrankungen, bei denen es neben epileptischen Anfällen und Myoklonien zu progredienten zerebellären und neuropsychologischen Symptomen kommt. Fakultativ können je nach zugrunde liegender Erkrankung weitere neurologische, beispielsweise extrapyramidale oder auch von anderen Organsystemen herrührende, Symptome hinzukommen (Berkovic et al., 1993). Eine Übersicht über die Klinik der wichtigsten sechs PME-Gruppen bietet die *Tabelle 2*.

Klinische Kriterien erlauben nur eine beschränkte Zuordnung zu einer der vie-

Tabelle 2: Klinik der progressiven Myoklonusepilepsien nach «Clinical Synopsis» aus OMIM

Syndrom	Manifestationsalter	Zusätzliche Symptome
Unverricht-Lundborg	6–13 Jahre	keine (nur geringer kognitiver Abbau)
Lafora	ca. 15 Jahre (rascher progredient als Unverricht-Lundborg)	Visusverlust, Psychose
Zeroidlipofuszinosen	0,5 Jahre (Santavuori) – > 30 Jahre (Kufs, Parry)	Visusverlust, Optikus-Atrophie, Retinopathie (ausser Kufs, Parry, northern epilepsy), extrapyramidale Symptome (Kufs, Spielmeyer-Vogt)
Sialidosen	1. Lebensjahr (Typ 2) 10–20 Jahre (Typ 1)	«cherry red macular spots», Visusverlust, Katarakt, Choreoathetose (Typ 1, 2), Dysmorphien, Dysostosis multiplex, Hepatosplenomegalie, Aszites (nur Typ 2)
DRPLA	1.–7. Dekade (Antizipation)	Choreoathetose
MERRF	sehr variabel	Muskelschwäche, Hypakusis

DRPLA = Dentatorubropallidoluyische Atrophie; MERRF = Myoklonusepilepsie mit «ragged red fibers»

Tabelle 3: Genetik der progressiven Myoklonusepilepsien (gemäss OMIM)

Syndrom	Vererbung	Lokalisation	Bezeichnung von Gen/Mutation	Genprodukt
Unverricht-Lundborg	R	21q22	EPM1	Cystatin B
Lafora	AR	6q	EPM2A	Tyrosinphosphatase
	AR	6p 22.3	EPM2B	NHL-Repeat-Containing-1-gene
Sialidose				
– Typ I (normomorph)	AR	6p21.3	NEU1	Neuraminidase
– Typ II (dysmorph)	AR	6p21.3	NEU1	Neuraminidase
MERRF	Maternal	mtDNA	Punktmutation bei Nukleotid 8296, 8344, 8356, 8363	tRNA für Lysin
DRPLA	AD	12p13.31	DRPLA, CAG-Repeat	DRPLA-Protein
neuronalen Zeroidlipofuszinosen				
– infantil (Santavuori)	AR	1p32	CLN1	Palmitoyl-Protein-Thioesterase (PPT)
– spätinfantil (Jansky-Bielschowsky)	AR	11p15.5	CLN2	Tripeptidyl-peptidase I precursor (TPP-I)
– invenil (Spielmeyer-Vogt, Batten)	AR	16p11.2	CLN3	Battenin
– adult (Kufs)	AR	? (z.T. 1p32)	CLN4 (z.T. CLN1)	? (z.T. PPT)
– spätinfantil (Finnische Variante)	AR	13q21.1-32	CLN5	CLN5-Protein
– spatinfantile Variante	AR	15q21-23	CLN6	CLN6-Protein
– northern epilepsy	AR	8pter-22	CLN8	CLN8-Protein
– juvenil (mit granulären osmiophilen Einschlüssen)	AR	?	?	?
– dominanter Typ (Parry)	AD	?	?	?

CLN 1-8 = Bezeichnung der Gene für verschiedene Typen von «ceroid lipofuscinosis, neuronal»; DRPLA = Dentatorubropallidoluyische Atrophie; EPM1 = Bezeichnung des ersten Genes für eine «epilepsy progressive, myoclonic»; EPM 2 = Bezeichnung des zweiten Genes für eine «epilepsy progressive, myoclonic»; NEU1 = Gen für die Neuraminidase 1; MERRF = Myoklonusepilepsie mit «ragged red fibers»; mtDNA = mitochondriale DNA

len möglichen Heredopathien. Diese sind in Tabelle 3 mit ihrer Genetik dargestellt.

Diese Tabelle verdeutlicht unter anderem, dass die aufgrund der Klinik und der histopathologischen Beurteilung von Biopsien mögliche Charakterisierung einer PME als Zeroidlipofuszinose nicht die endgültige Diagnose, sondern lediglich die Zuordnung zu einer molekular-

genetisch und sicher auch pathogenetisch sehr vielfältigen Gruppe von im Einzelnen noch weit gehend unverstandenen neurodegenerativen Erkrankungen bedeutet.

Auch die klinisch und histopathologisch definierte Lafora-Erkrankung zerfällt auf molekulargenetischer Ebene mindestens in zwei verschiedene Entitäten. Natürlich sind die Implikationen einer genauen

molekulargenetischen Klärung der Diagnose im klinischen Alltag im Allgemeinen gering. So stehen derzeit keine an den einzelnen Entitäten ausgerichtete kausale Therapien zur Verfügung, so dass man sich in der Diagnostik eigentlich auf die sich aus der Anamnese, dem neurologischen Befund, dem EEG (Allgemeinveränderung, generalisierte und multifokale epilepsietypische Potenziale,

fakultativ Fotosensibilität) und allenfalls noch den evozierten Potenzialen («giant potentials») ergebende Zuordnung zum Syndrom einer PME begnügen könnte. Allerdings dürften allfällige klinische Studien über Therapien, die aus der aktuell noch unzureichenden, sicher aber künftig wachsenden Kenntnis der Pathogenese dieser Erkrankungen abgeleitet werden, nur bei exakt diagnostizierten Patienten durchgeführt werden.

Aber dennoch und unabhängig davon sollte man schon jetzt um eine genauere Differenzialdiagnose einer PME bemüht sein. Neben einer damit besser möglichen genetischen Beratung – für die zumindest die Zuordnung zu einem autosomal-rezessiven respektive mitochondrialen Erbgang in der Praxis die grösste Bedeutung hat – hat die genaue Identifikation der zugrunde liegenden Erkrankung häufig schon jetzt Implikationen für die weitere Behandlung und Führung des Patienten. So kann bei einer «myoclonic epilepsy with ragged red fibers»

(MERRF) respektive mitochondrialen Zytopathien (MZ) die Gabe von Valproat zu Lebersversagen führen (Krähenbühl et al., 2000). Möglicherweise ist aber zufolge eigener Erfahrung wie auch aufgrund experimenteller Befunde (Kudin et al., 2004) Topiramate bei MZ von Vorteil. Bei der Unverricht-Lundborg-Erkrankung (ULE) führt Phenytoin zu einer irreversiblen Symptomzunahme (Berkovic et al., 1993), Valproat ist dagegen hier das Mittel der Wahl. Weiterhin ist bei MERRF im Gegensatz zur ULE mit Symptomen zu rechnen, die nicht vom Nervensystem herrühren, sondern von kardiologischer Art sind. So wird man in Kenntnis einer MZ eine kardiale Synkope weniger als atypischen epileptischen Anfall fehldeuten und damit früher mit einer möglicherweise lebensrettenden Diagnostik und Therapie beginnen. Die beiden PME-Entitäten MERRF und ULE können aber klinisch vor allem am Anfang der Symptomentwicklung oft nur schwer voneinander unterschieden wer-

den, weswegen der Einsatz molekulargenetischer Methoden erforderlich ist, zumal bei den MZ Muskelbiopsien unauffällig sein können (Dorn, 2003). Abschliessend sei aber betont, dass die Molekulargenetik bei der Differenzialdiagnose der PME nur dann sinnvoll zum Einsatz kommen kann, wenn die Klinik inklusive der Familienanamnese vorher sorgsam aufgearbeitet wurde. ☺

Literatur beim Verfasser.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Thomas Dorn

Leitender Arzt

Schweizerisches Epilepsie-Zentrum

Bleulerstrasse 60

8008 Zürich

Tel. 044-387 63 43

E-Mail: [Thomas.Dorn@swissepil.ch](mailto:Thomas.Dorn@swissepil.ch)

[www.swissepil.ch](http://www.swissepil.ch)