

Gene, Mutationen und Epilepsie

■ O. K. Steinlein

Institut für Humangenetik, Rheinische Friedrich Wilhelms-Universität Bonn, Bonn (D)

Summary

Steinlein OK. [Genes, mutations and epilepsy.] *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 2001;152:149–55.

Genetic factors play a major role in the aetiology of idiopathic epilepsies. For some monogenetic epilepsies the underlying gene defects have already been identified, demonstrating the important role ion channels are playing in focal as well as generalised epilepsies. Mutations in different subunits of an ion channel can lead to the same subtype of idiopathic epilepsy, confirming the heterogeneity which had been indicated by previous linkage studies. Even for some of the common forms of idiopathic epilepsy, like childhood or juvenile absence epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy, the genomic localisation of some genes has already been narrowed down.

Keywords: *epilepsy; potassium channel; acetylcholine receptor; sodium channel; neonatal convulsions*

Zusammenfassung

Genetischen Faktoren wird eine wesentliche Rolle bei der Entstehung von idiopathischen Epilepsien zugeschrieben. In den letzten Jahren ist es erstmals gelungen, bei einigen monogenen Epilepsien die verursachenden Gendefekte nachzuweisen. Dabei zeigte sich, dass offenbar Mutationen in Ionenkanälen eine wichtige Ursache sowohl für fokale als auch für generalisierte Formen der Erkrankung sind. Die aufgrund von Kopplungsuntersuchungen bereits vermutete Heterogenität idiopathischer

Epilepsien hat sich bestätigt, offenbar können Mutationen in verschiedenen Untereinheiten eines Ionenkanals zum gleichen Krankheitsbild führen. Auch bei den häufigen Formen idiopathischer Epilepsien, wie zum Beispiel den Absencenepilepsien des Kindes- und Jugendalters oder der juvenilen myoklonischen Epilepsie, gibt es inzwischen Hinweise auf die genomische Lokalisation einiger beteiligter Gene.

Schlüsselwörter: *Epilepsie; Kaliumkanal; Acetylcholinrezeptor; Natriumkanal; Neugeborenenkrämpfe*

Einleitung

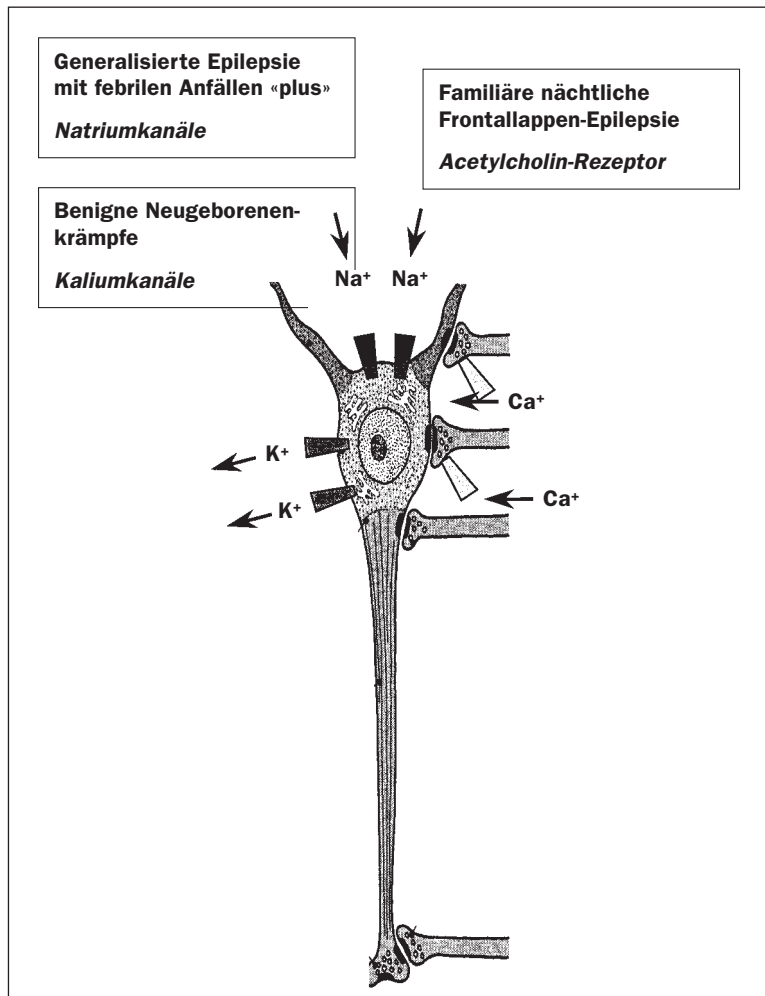
Der Begriff Epilepsie bezeichnet eine klinisch und ätiologisch heterogene Gruppe von Erkrankungen. Bei den sogenannten idiopathischen Epilepsien, welche einen Anteil von 30 bis 40% an allen Anfallserkrankungen haben, werden aufgrund von Familien- und Zwillingsstudien vorwiegend genetische Krankheitsursachen angenommen [1, 2]. Allerdings sind nur wenige Syndrome durch die Mutation eines einzelnen Gens bedingt. Insbesondere bei den häufig vorkommenden idiopathischen Epilepsien werden oligogene oder polygene Erbgänge mit einer unbekannten Anzahl beteiligter Gene vermutet.

Bisher wurden Mutationen bei drei monogen vererbten idiopathischen Epilepsien gefunden (Abb. 1). Hierzu gehören die familiäre nächtliche Frontallappenepilepsie [3], die benignen familiären Neugeborenenkrämpfe [4–6] und die generalisierte Epilepsie mit febrilen Anfällen «plus» [7, 8]. Teilweise wird für diese Erkrankungen bereits eine molekulargenetische Untersuchung zur Diagnosesicherung angeboten (nähere Informationen bei der Verfasserin). Für weitere monogene, aber auch für einige häufige idiopathische Epilepsien mit komplexem Erbgang sind verschiedene Kandidatenregionen im Genom eingegrenzt worden, die dort vermuteten Gene konnten aber bisher nicht identifiziert werden.

Korrespondenz:

PD Dr. med. Ortrud K. Steinlein
Institut für Humangenetik
Rheinische Friedrich Wilhelms-Universität Bonn
Wilhelmstrasse 31
D-53111 Bonn
e-mail: osteinl@ukb.uni-bonn.de

Abbildung 1 Schematische Darstellung eines Neurons mit den bisher bekannten Genen bei idiopathischen Epilepsien.



Familiäre nächtliche Frontallappenepilepsie

Die familiäre nächtliche Frontallappenepilepsie (ADNFLE = autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy) wurde erstmals 1994 als eigenständiges Syndrom beschrieben [9]. Die Patienten haben typischerweise Serien von kurzen motorischen Anfällen, welche überwiegend aus dem Schlaf heraus auftreten. Auch innerhalb einer Familie wird häufig ein variabler Erkrankungsbeginn beobachtet. Das Auftreten der ersten Anfälle kann vom frühen Kindesalter bis zum späten Erwachsenenalter reichen. Etwa 50% der Patienten erkranken innerhalb des ersten Lebensjahrzehnts. Iktale EEG-Befunde, soweit nicht unauffällig, weisen auf einen unilateralen frontalen Ursprung hin. Gelegentlich werden mit Bewusstseinsverlust einhergehende sekundäre Generalisationen beobachtet. Bei manchen Patienten werden Verhaltensauffälligkeiten oder psychiatrische Symptome beschrieben, in den meisten Fällen aber treten ausser den epileptischen Anfällen keine weiteren neurologischen Symptome auf [10].

Der erste Genort für die ADNFLE wurde 1995 bei einer australischen Familie in der Chromosomenregion 20q13.3 entdeckt [11]. In weiteren Familien durchgeführte Kopplungsstudien haben inzwischen gezeigt, dass die Erkrankung genetisch heterogen ist. In einigen dieser ADNFLE-Familien konnte gezeigt werden, dass ein zweiter Genort auf Chromosom 1 liegt [12]. Sehr wahrscheinlich gibt es darüber hinaus noch weitere, bisher unbekannte Genorte für diese Erkrankung [13]. In der Chromosomenregion 20q13.3 bot sich als mögliches Kandidatengen die $\alpha 4$ -Untereinheit des neuronalen nikotinischen Acetylcholinrezeptors (CHRNA4) an, welche bereits früher dort lokalisiert worden war [14]. Der neuronale nikotinische Acetylcholinrezeptor ist ein ligandengesteuerter Ionenkanal, welcher sich jeweils aus fünf Untereinheiten zusammensetzt. Dabei wird Acetylcholin vorwiegend von Untereinheiten des α -Typs gebunden, während β -Untereinheiten vorwiegend strukturelle Aufgaben zugeschrieben werden. Von den heute bekannten 11 verschiedenen Untereinheiten ist CHRNA4 eine der am häufigsten im Gehirn vorkommenden.

In der oben erwähnten australischen ADNFLE-Familie konnte erstmals eine Mutation im CHRNA4-Gen nachgewiesen werden [3]. Dabei handelt es sich um eine Punktmutation, welche innerhalb der zweiten Transmembrandomäne liegt, also jener Struktur, welche die Wände des Ionenkanals säumt. Bei allen betroffenen Familienmitgliedern fand sich ein Austausch der Aminosäure Serin in Position 248 zu Phenylalanin (Ser248Phe). Dieser Austausch einer Aminosäure in für die Funktion des Rezeptors kritischer Position führt zu erheblich veränderten elektrophysiologischen Eigenschaften [15]. Aufgrund von beschleunigter Desensitisierung (abnehmende Empfindlichkeit des Rezeptors gegenüber Acetylcholin) und verlangsamter Resensitisierung ist der Ionenfluss durch den Kanal im Vergleich mit dem normalen Rezeptor deutlich reduziert.

Inzwischen hat sich gezeigt, dass auch andere Veränderungen im CHRNA4-Gen eine nächtliche Frontallappenepilepsie auslösen können. So fand sich in einer norwegischen Familie eine zusätzliche Aminosäure am äusseren Ende der zweiten Transmembrandomäne (776ins3) [16]. Auch diese Mutation führt zu einer deutlichen Funktionseinschränkung des betroffenen neuronalen nikotinischen Acetylcholinrezeptors. Weiterhin fand sich in zwei ADNFLE-Familien ein Aminosäureaustausch, Ser252Leu [17, 18]. Auffällig ist, dass alle bisher bekannten Mutationen innerhalb der zweiten Transmembrandomäne liegen und teil-

weise mehrfach unabhängig voneinander aufgetreten sind [19]. Offensichtlich können nur Veränderungen in ganz wenigen Aminosäuren zum Phänotyp der ADNFLE führen.

Interessanterweise hat sich kürzlich gezeigt, dass das auf Chromosom 1 gelegene Gen für die strukturelle $\beta 2$ -Untereinheit, *CHRNA4*, ebenfalls zu einer ADNFLE führen kann. In zwei Familien fand sich, unabhängig voneinander, der Aminosäureaustausch V287M [20, 21]. Zukünftige Untersuchungen werden zeigen, ob auch Veränderungen in anderen Untereinheiten des neuronalen nikotinischen Acetylcholinrezeptors zu dieser speziellen Form der idiopathischen Epilepsie führen können.

Unklar ist bisher, wie der mutierte Acetylcholinrezeptor zu einer Senkung der Krampfschwelle und schliesslich zum epileptischen Anfall führt. Zu klären bleibt auch noch, warum ausgerechnet *CHRNA4* und *CHRNA2*, die beiden am häufigsten im Gehirn vorkommenden und in allen Hirnregionen verbreiteten Untereinheiten dieses Rezeptors, eine lokalisierte, nur im Schlaf auftretende Erkrankung auslösen.

Benigne familiäre Neugeborenenkrämpfe

Die benignen familiären Neugeborenenkrämpfe (BFNC = benign familial neonatal convulsions) waren eine der ersten idiopathischen Epilepsien, für welche Kopplungsanalysen Hinweise auf eine bestimmte Chromosomenregion ergaben. So wurde bereits 1989 ein Genort in der Chromosomenregion 20q13.3 beschrieben [22]. Es dauerte dann allerdings noch neun Jahre, bis das dort vermutete Gen tatsächlich nachgewiesen werden konnte [4]. Ebenso wie die oben beschriebene ADNFLE ist auch BFNC genetisch heterogen; ein zweiter Genort findet sich auf Chromosom 8q24 [23, 24]. Allerdings hat letzterer nur eine untergeordnete Bedeutung, da sich bisher nur einzelne Familien diesem Genort zuordnen liessen. Die klinische Diagnose von BFNC beruht auf dem dominanten Erbgang, dem Ausschluss anderer Ursachen für neonatale Krämpfe sowie dem zeitlichen Muster von Anfallsbeginn (typischerweise um den dritten Lebenstag) und spontaner Remission (spätestens bis zum sechsten Lebensmonat). Entsprechend dem unreifen Entwicklungsstand des frühkindlichen Gehirns erscheint der Ursprung der tonischen oder tonisch-klonischen Krampfanfälle generalisiert oder multifokal. Weiterhin werden Apnoen, Augenbewegungen und motorische Automatismen im Zusammenhang mit den Anfällen berichtet. In der Regel ist die psychomotorische Entwicklung der betroffenen

Kinder unauffällig, nur in wenigen Fällen wird über eine verzögerte Sprachentwicklung oder eine beeinträchtigte schulische Leistung berichtet. Bisher ist unklar, ob diese Beobachtungen signifikant sind oder ob es sich um zufällige Koinzidenzen handelt. Berücksichtigt werden muss auch, dass aufgrund der ätiologischen Heterogenität der Neugeborenenkrämpfe die Diagnose BFNC letztlich nur durch einen Mutationsnachweis gesichert werden kann. Bei 10–15% aller ehemaligen BFNC-Patienten kommt es im Kindes- oder Jugendalter erneut zu vereinzelt Anfällen. Diese könnten auf eine Bahnung überschüssiger neuronaler Aktivität aufgrund der frühkindlichen Anfälle hinweisen oder aber Ausdruck einer durch den Gendefekt gesenkten Krampfschwelle sein [25].

1998 wurde in einer australischen BFNC-Familie, in welcher die Erkrankung mit Chromosom-20q13.3-Markern koppelte, erstmals der zugrundeliegende Gendefekt beschrieben [4]. Dabei handelte es sich um eine zu einem Kettenabbruch führende Insertion in einem bis dahin unbekannten spannungsabhängigen Kaliumkanal. Zeitgleich berichteten amerikanische Arbeitsgruppen über Punktmutationen, welche sie in diesem Gen bei BFNC-Familien gefunden hatten [5]. Das für diesen neuen Kaliumkanal kodierende Gen, *KCNQ2* genannt, liegt nur maximal 30 kb von dem oben beschriebenen *CHRNA4*-Gen entfernt [26]. *KCNQ2* bildet ein Protein, welches durch sechs Transmembrandomänen, eine Porenregion sowie ein besonders langes C-terminales Ende gekennzeichnet ist. Sequenzvergleiche haben gezeigt, dass *KCNQ2* eng mit einem anderen Kaliumkanal, *KVLQT1* bzw. *KCNQ1*, verwandt ist [4]. *KVLQT1* ist unter anderem für einen Teil der Fälle von QT-Syndrom verantwortlich, einer seltenen erblichen Erkrankung, welche durch eine Verlängerung der QT-Zeit im EKG und rezidivierend auftretende Synkopen gekennzeichnet ist [27]. Inzwischen sind weitere Gene bekannt geworden, welche ebenfalls für Mitglieder dieser besonderen Unterfamilie von Kaliumkanälen kodieren. So können Mutationen im *KCNQ3*-Gen, welches auf Chromosom 8q24 liegt, in seltenen Fällen ebenfalls BFNC auslösen [6]. Das Protein des *KCNQ4*-Gens kommt dagegen vorwiegend im Innenohr vor und kann eine autosomal-dominant vererbte Form der Schwerhörigkeit auslösen [28–30].

Inzwischen wurden zahlreiche unterschiedliche Mutationen innerhalb des *KCNQ2*-Gens bei BFNC-Patienten nachgewiesen. Diese finden sich insbesondere im langen C-terminalen Endstück des Gens und führen dort in der Regel zu einer Verschiebung des Leserasters und damit zu einem

Kettenabbruch im gebildeten Protein. Bei diesen Mutationen kann es sich um Deletionen, Insertionen oder Splice-site-Mutationen handeln. Punktmutationen wurden bisher ausschliesslich im Bereich der Porenregion oder der sechsten Transmembrandomäne beschrieben. Bisher zeigt sich kein Zusammenhang zwischen der Art und Position der Mutation im Gen und dem jeweiligen Krankheitsverlauf. Vielmehr ist es so, dass innerhalb einer Familie die Krankheitsverläufe sehr variabel sein können, obwohl alle Betroffenen dieselbe Mutation tragen. Offenbar wird der Phänotyp durch weitere, bisher unbekannte Faktoren modifiziert [26, 31, 32].

Kaliumkanäle haben vermutlich eine wichtige Steuerungsfunktion im zentralen Nervensystem, indem sie von anderen Ionenkanälen erzeugte Aktionspotentiale durch Repolarisation aufheben. Es konnte gezeigt werden, dass die beiden Untereinheiten KCNQ2 und KCNQ3 zusammen einen heteromeren Kanal bilden. Bei genauerer Untersuchung zeigte sich, dass der KCNQ2/KCNQ3-Kanal überraschenderweise die typischen elektrophysiologischen und pharmakologischen Eigenschaften des seit langem bekannten, sogenannten M-Stroms aufweist [33, 34]. Der M-Strom lässt sich an verschiedenen Neuronen des zentralen Nervensystems ableiten; seine Funktion liegt vermutlich in der Regulation der Frequenz von Aktionspotentialen an diesen Zellen. Bis zu der Entdeckung des KCNQ2/KCNQ3-Kanals war das physiologische Korrelat dieses M-Stroms unbekannt. Aufgrund der vermuteten Kontrollfunktion dieses Kanals im Gehirn ist es verständlich, warum ein genetischer Defekt in einer der beteiligten Untereinheiten zu unkontrollierter neuronaler Aktivität führen kann. Unklar bleibt, warum diese sich im wesentlichen auf die Neugeborenenperiode beschränkt. Möglicherweise ist dies in einer besonderen Empfindlichkeit des unreifen Gehirns begründet. Denkbar wäre auch, dass in den ersten Lebensmonaten die Expression anderer Ionenkanäle hochreguliert wird, welche dann die gestörte Funktion des KCNQ2/KCNQ3-Kanals ausgleichen können.

Generalisierte Epilepsie mit febrilen Anfällen «plus»

Im Gegensatz zu den zuvor beschriebenen idiopathischen Epilepsien, ADNFLE und BFNC, folgt das Syndrom der sogenannten «generalisierten Epilepsie mit febrilen Anfällen plus» (GEFS⁺ = generalized epilepsy with febrile seizure plus) vermutlich nur in wenigen Familien einem eindeutig

autosomal-dominanten Erbgang. In den meisten Fällen dürfte eine oligogene Vererbung mit mehreren beteiligten Genen zugrunde liegen, wobei ein Hauptgeneffekt für die auffällige Häufung bestimmter Anfallsformen in manchen Familien verantwortlich sein könnte.

Der Phänotyp von GEFS⁺ ist bisher nur unscharf abgegrenzt. Am häufigsten werden in den betroffenen Familien die sogenannten «febrilen Anfälle plus» beobachtet. Die Patienten zeigen hierbei von früher Kindheit an häufige generalisierte Anfälle, welche zumeist, aber nicht immer, durch Fieber ausgelöst werden. Diese febrilen Anfälle treten auch noch nach Beendigung des 6. Lebensjahres auf und grenzen sich somit von den üblichen Fieberkrämpfen ab. Zusätzlich können weitere Anfallsformen innerhalb der Familie auftreten, wie z.B. Absencen oder atonische Anfälle. Möglicherweise gehören auch frühkindliche myoklonische Epilepsien mit ungünstiger Prognose zu dem Spektrum von GEFS⁺ [35].

In einigen GEFS⁺-Familien konnten die jeweils verantwortlichen Genorte den Chromosomenregionen 2q24 und 19q13.1 zugeordnet werden. Es zeigte sich, dass Mutationen in zwei Untereinheiten der spannungsabhängigen Natriumkanäle für die Erkrankung in diesen Familien verantwortlich sind. Dabei handelt es sich um die akzessorische β -Untereinheit SCN1B sowie um die kanalbildende α -Untereinheit SCN1A [7, 8]. Die Pathomechanismen, welche zu der Entstehung dieses ungewöhnlichen Syndroms führen, sind bisher noch nicht geklärt. Möglicherweise kommt es aufgrund der Mutationen zu einem vermehrten Einwärtsstrom von Natriumionen, was wiederum zu einer verstärkten Depolarisation der Zellmembranen und damit einer erhöhten elektrischen Instabilität führen könnte.

Kopplungsergebnisse bei familiären Epilepsien

Für zahlreiche weitere idiopathische Epilepsien sind in den letzten Jahren Familien mit monogener Vererbung beschrieben worden. Diese stellen vermutlich Extremvarianten von für gewöhnlich sporadisch auftretenden Syndromen dar. Möglicherweise entstehen sie dadurch, dass ein normalerweise zur Krankheitsentstehung nur geringfügig beitragendes Gen (sogenanntes «minor gene») aufgrund einer Mutation, welche einen besonders hohen Penetranz aufweist, entscheidenden Einfluss auf den Phänotyp bekommt. Zum jetzigen Zeitpunkt lässt sich aber auch nicht ausschliessen, dass es sich um eigenständige Krankheitsbilder handelt, welche sich in ihren genetischen Ursachen von

denjenigen der sporadischen Formen grundlegend unterscheiden.

Bei einigen monogenen idiopathischen Epilepsien gibt es aufgrund von Kopplungsstudien in unabhängigen Familien deutliche Hinweise auf bestimmte Regionen im Genom, ohne dass das jeweilige Gen bereits identifiziert wäre. Hierzu gehört zum Beispiel die familiäre laterale Temporallappenepilepsie (FLTE). Die familiären Temporallappenepilepsien lassen sich klinisch in zwei Gruppen unterteilen. Während die familiären mesialen Temporallappenepilepsien in ihrem Anfallsbild der sporadischen Temporallappenepilepsie, wie sie aufgrund einer Hippokampussklerose entsteht, entsprechen, zeichnet sich die FLTE durch eine eigenständige Symptomatik aus. Es finden sich häufige einfach-partielle Anfälle, welche mit auditiven Wahrnehmungen, visuellen Halluzinationen, in manchen Familien auch mit aphasischen Symptomen, kombiniert sein können. MRT-Untersuchungen zeigen in der Regel einen Normalbefund. Mehrere Kopplungsstudien weisen darauf hin, dass der verantwortliche Genort für die FLTE in der Chromosomenregion 10q24 liegt [35–39].

Ein weiteres Beispiel für eine idiopathische Epilepsie mit überzeugender Kopplungsevidenz, aber bisher nicht identifiziertem Gen stellt die familiäre myoklonische Epilepsie des Erwachsenenalters dar (FAME = familial adult myoclonic epilepsy). Diese ist insbesondere durch myoklonische und epileptische Anfälle, feinschlägige Fingerbewegungen sowie durch einen nicht-progressiven Verlauf gekennzeichnet. Das für diese Erkrankung verantwortliche Gen wird auf dem langen Arm des Chromosoms 8 vermutet (8q24) [40, 41].

Erste Ergebnisse bei häufigen idiopathischen Epilepsien

Bei den häufigen Formen idiopathischer Epilepsien, wie z.B. den Absencenepilepsien des Kindes- oder Jugendalters, oder der juvenilen myoklonischen Epilepsie, liegt in der Regel ein komplexer Erbgang zugrunde. Dies bedeutet, dass zumeist nur ein oder wenige Patienten innerhalb derselben Familie vorkommen, obwohl es sich um vorwiegend genetisch verursachte Erkrankungen handelt. Offenbar müssen mehrere ungünstige Erbanlagen zusammentreffen, damit diese Epilepsien entstehen. Dadurch liegt das Wiederholungsrisiko deutlich niedriger als bei monogenen Epilepsien.

Trotz der Schwierigkeit, nur kleine Familien mit wenigen Betroffenen zur Verfügung zu haben,

sind in den letzten Jahren eine Reihe von möglichen Genorten für häufige idiopathische Epilepsien veröffentlicht worden. Hierzu gehört zum Beispiel die Region 8q24 für idiopathische generalisierte Epilepsien, insbesondere für die kindliche Absencenepilepsie [42, 43]. Für letztere Erkrankungen sind möglicherweise auch Gene auf Chromosom 3q26 oder 8p11 verantwortlich [44, 45]. Für die juvenile myoklonische Epilepsie wurde unter anderem positive Kopplungsevidenz für die Chromosomenregionen 6p11, 6p21.3 und 15q14 berichtet [46–48]. Oft war es allerdings in nachfolgenden Studien nicht möglich, die jeweiligen Ergebnisse zu replizieren. Dies kann verschiedene Ursachen haben, so unter anderem eine vom Ausgangskollektiv ethnisch unterschiedliche Herkunft der Patienten in der zweiten Studie, ein zu kleines Patientenkollektiv in der Replikationsstudie, genetische Heterogenität, aber auch ein fälschlich signifikanter Befund in der ersten Studie. In den replizierbaren Chromosomenregionen wird sich die Aufmerksamkeit zunächst auf die Untersuchung von Genen konzentrieren, welche für Ionenkanäle kodieren. Wie die bisher identifizierten Gene bei den monogenen Epilepsien gezeigt haben, scheint Ionenkanälen eine besonders wichtige Rolle bei der Entstehung von idiopathischen Epilepsien zuzukommen.

Ausblick

Für zahlreiche idiopathische Epilepsien wurden in den letzten Jahren mögliche Genorte publiziert. Zumeist beruhen diese Aussagen auf Kopplungsuntersuchungen und stellen somit statistische Wahrscheinlichkeiten und keine bewiesenen Fakten dar. Tatsächlich konnte erst in sehr wenigen der bisher veröffentlichten mutmasslichen Kandidatenregionen das jeweilige Gen identifiziert und näher charakterisiert werden. Somit bleibt bisher unklar, wie viele verschiedene Gene, welche zur Entstehung von idiopathischen Epilepsien beitragen, tatsächlich im Genom vorhanden sind. Bei den bisher näher untersuchten Krankheitsformen, wie z.B. den benignen Neugeborenenkrämpfen [4–6] oder der autosomal-dominanten nächtlichen Frontallappenepilepsie [3], können jeweils mehrere Gene die gleiche Erkrankung auslösen. Hieraus lässt sich schätzen, dass möglicherweise bis zu 100 «Epilepsiegene» im Erbgut vorhanden sein könnten. Tatsächlich könnte diese Schätzung sich als zu konservativ erweisen. Bei den häufigen Formen der Erkrankung, wie z.B. den Absencenepilepsien der Kinder- und Jugendzeit oder der juvenilen myoklonischen Epilepsie, wird ein kom-

plexer Erbgang mit jeweils mehreren beteiligten Genen vermutet. Viele Gene haben wahrscheinlich nur einen geringen Einfluss auf den Phänotyp (sogenannte «minor genes»), so dass die beobachtete Erkrankung das Resultat additiver oder multiplikativer Wechselwirkungen vieler, für sich selber genommen, nur wenig effektiver Gene ist. Falls Heterogenität bei den häufigen Epilepsien ebenso verbreitet ist wie bei den monogenen Formen, könnte die tatsächlich vorhandene Anzahl der Gene, welche zur Entstehung idiopathischer Epilepsien beitragen, möglicherweise deutlich höher sein als bisher vermutet.

Das Vorhandensein von «minor gene effects» wird auch den Fortschritt der molekulargenetischen Forschung in den nächsten Jahren nachhaltig beeinflussen. Grundsätzlich gilt, dass das untersuchte Patientenkollektiv um so grösser sein muss, je geringer der Einfluss des gesuchten Gens auf den beobachteten Phänotyp ist. Dies bedeutet, dass in nicht allzu ferner Zukunft die, vermutlich relativ wenigen, wichtigen Gene identifiziert sind. Danach könnte der finanzielle, zeitliche und organisatorische Aufwand zunehmend umgekehrt proportional zur Bedeutung der gefundenen Gene werden. Um dies zu vermeiden, wird der weitere Erfolg der Forschung, auch bei anderen häufigen Erkrankungen, davon abhängig sein, dass die Methoden der Klonierung zunehmend automatisiert und damit kostengünstiger werden. Der erste wichtige Schritt in diese Richtung ist mit der Sequenzierung des menschlichen Genoms bereits getan.

Literatur

- 1 Conrad K. Erbanlage und Epilepsie: Untersuchungen an einer Serie von 253 Zwillingspaaren. *Z Ges Neurol Psychiat* 1935;153:271–326.
- 2 Berkovic SF, Howell RA, Hay DA, Hopper JL. Epilepsies in twins: genetics of the major epilepsy syndromes. *Ann Neurol* 1998;43:435–45.
- 3 Steinlein O, Mulley JC, Propping P, Wallace RH, Phillips HA, Sutherland, et al. 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.
- 4 Biervert C, Schroeder BC, Kubisch C, Berkovic SF, Propping P, Jentsch TJ, et al. A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science* 1998;279:403–6.
- 5 Singh NA, Charlier C, Stauffer D, DuPont BR, Leach RJ, Melis R, et al. A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet* 1998;18:25–9.
- 6 Charlier C, Singh NA, Ryan SG, Lewis TB, Reus BE, Leach RJ, et al. A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Nat Genet* 1998;18:53–5.
- 7 Wallace RH, Wang DW, Singh R, Scheffer IE, George AL Jr, Phillips HA, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet* 1998;19:366–70.
- 8 Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH, Baulac S, Huberfeld G, An-Gourfinkel I, et al. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS⁺2. *Nat Genet* 2000;24:343–5.
- 9 Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, Fish DR, Marsden CD, Andermann F, et al. Autosomal dominant frontal epilepsy misdiagnosed as sleep disorder. *Lancet* 1994;343:515–7.
- 10 Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, Fish DR, Marsden CD, Andermann E, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A distinctive clinical disorder. *Brain* 1995;118:61–73.
- 11 Phillips HA, Scheffer IE, Berkovic SF, Hollway GE, Sutherland GR, Mulley JC. Localization of a gene for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy to chromosome 20q13.2. *Nat Genet* 1995;10:117–8.
- 12 Gambardella A, Annesi G, De Fusco M, Patrignani A, Aguglia U, Annesi F, et al. A new locus for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy maps to chromosome 1. *Neurology* 2000;55:1467–71.
- 13 Phillips HA, Scheffer IE, Crossland KM, Bhatia KP, Fish DR, Marsden CD, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal-lobe epilepsy: genetic heterogeneity and evidence for a second locus at 15q24. *Am J Hum Genet* 1998;63:1108–16.
- 14 Steinlein O, Smigrodzki R, Lindstrom J, Anand R, Kohler M, Tocharoentanaphol C. Refinement of the localization of the gene for neuronal nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 4$ subunit (CHRNA4) to human chromosome 20q13.2-13.3. *Genomics* 1994;22:493–5.
- 15 Weiland S, Witzemann V, Villarroel A, Propping P, Steinlein O. An amino acid exchange in the second transmembrane segment of a neuronal nicotinic receptor causes partial epilepsy by altering its desensitization kinetics. *FEBS Letters* 1996;398:91–6.
- 16 Steinlein O, Magnusson A, Stoodt J, Bertrand S, Weiland S, Berkovic SF, et al. An insertion mutation of the CHRNA4 gene in a family with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Hum Mol Genet* 1997;6:943–7.
- 17 Phillips HA, Marini C, Scheffer IE, Sutherland GR, Mulley JC, Berkovic SF. A de novo mutation in sporadic nocturnal frontal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2000;48:264–7.
- 18 Hirose S, Iwata H, Akiyoshi H, Kobayashi K, Ito M, Wada K, et al. A novel mutation of CHRNA4 responsible for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Neurology* 1999;53:1749–53.
- 19 Steinlein OK, Stoodt J, Mulley J, Berkovic S, Scheffer IE, Brodtkorb E. Independent occurrence of the CHRNA4 Ser248Phe mutation in a Norwegian family with nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:529–35.
- 20 Phillips HA, Favre I, Kirkpatrick M, Zuberi SM, Goudie D, Heron SE, et al. CHRNA2 is the second acetylcholine receptor subunit associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Am J Hum Genet* 2001;68:225–31.
- 21 Fusco MD, Becchetti A, Patrignani A, Annesi G, Gambardella A, Quattrone A, et al. The nicotinic receptor beta2 subunit is mutant in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet* 2000;26:275–6.

- 22 Leppert M, Anderson VE, Quattlebaum T, Stauffer D, O'Connell P, Nakamura Y, et al. Benign neonatal convulsions linked to genetic markers on chromosome 20. *Nature* 1989;337:647–8.
- 23 Lewis TB, Leach RJ, Ward K, O'Connell P, Ryan SG. Genetic heterogeneity in benign familial neonatal convulsions: identification of a new locus on chromosome 8q. *Am J Hum Genet* 1993;53:670–5.
- 24 Steinlein O, Schuster V, Fischer C, Häussler M. Benign familial neonatal convulsions: confirmation of genetic heterogeneity and further evidence for a second locus on chromosome 8q. *Hum Genet* 1995;95:411–5.
- 25 Ronen GM, Rosales TO, Connolly M, Anderson VE, Leppert M. Seizure characteristics in chromosome 20 benign familial neonatal convulsions. *Neurology* 1993;43:1355–60.
- 26 Biervert C, Steinlein OK. Structural and mutational analysis of KCNQ2, the major gene locus for benign familial neonatal convulsions. *Hum Genet* 1999;104:234–40.
- 27 Wang Q, Curran ME, Splawski I, Burn TC, Millholland JM, VanRaay TJ, et al. Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet* 1996;12:17–23.
- 28 Schroeder BC, Waldegger S, Fehr S, Bleich M, Warth R, Greger R. A constitutively open potassium channel formed by KCNQ1 and KCNE3. *Nature* 2000;403:196–9.
- 29 Schroeder BC, Hechenberger M, Weinreich F, Kubisch C, Jentsch TJ. KCNQ5, a novel potassium channel broadly expressed in brain, mediates M-type currents. *J Biol Chem* 2000;275:24089–95.
- 30 Kananura C, Biervert C, Hechenberger M, Engels H, Steinlein OK. The new voltage gated potassium channel KCNQ5 and neonatal convulsions. *Neuroreport* 2000;11:2063–7.
- 31 Lee WL, Biervert C, Hallmann K, Tay A, Dean JC, Steinlein OK. A KCNQ2 splice site mutation causing benign neonatal convulsions in a Scottish family. *Neuropediatrics* 2000;31:9–12.
- 32 Lerche H, Biervert C, Alekov AK, Schleithoff L, Lindner M, Klinger W, et al. A reduced K⁺ current due to a novel mutation in KCNQ2 causes neonatal convulsions. *Ann Neurol* 1999;46:305–12.
- 33 Wang HS, Pan Z, Shi W, Brown BS, Wymore RS, Cohen IS, et al. KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel subunits: molecular correlates of the M-channel. *Science* 1998;282:1890–3.
- 34 Selyanko AA, Hadley JK, Wood IC, Abogadie FC, Delmas P, Buckley NJ, et al. Two types of K(+) channel subunit, Erg1 and KCNQ2/3, contribute to the M-like current in a mammalian neuronal cell. *J Neurosci* 1999;19:7742–56.
- 35 Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997;120(Pt 3):479–90.
- 36 Ottman R, Risch N, Hauser WA, Pedley TA, Lee JH, Barker-Cummings C, et al. Localization of a gene for partial epilepsy to chromosome 10q. *Nat Genet* 1995;10:56–60.
- 37 Winawer MR, Ottman R, Hauser WA, Pedley TA. Autosomal dominant partial epilepsy with auditory features: defining the phenotype. *Neurology* 2000;54:2173–6.
- 38 Poza JJ, Saenz A, Martinez-Gil A, Cheron N, Cobo AM, Urtasun M, et al. Autosomal dominant lateral temporal epilepsy: clinical and genetic study of a large Basque pedigree linked to chromosome 10q. *Ann Neurol* 1999;45:182–8.
- 39 Michelucci R, Passarelli D, Pitzalis S, Dal Corso G, Tassinari CA, Nobile C. Autosomal dominant partial epilepsy with auditory features: description of a new family. *Epilepsia* 2000;41:967–70.
- 40 Plaster NM, Uyama E, Uchino M, Ikeda T, Flanagan KM, Kondo I, et al. Genetic localization of the familial adult myoclonic epilepsy (FAME) gene to chromosome 8q24. *Neurology* 1999;53:1180–3.
- 41 Mikami M, Yasuda T, Terao A, Nakamura M, Ueno S, Tanabe H, et al. Localization of a gene for benign adult familial myoclonic epilepsy to chromosome 8q23.3-q24.1. *Am J Hum Genet* 1999;65:745–51.
- 42 Fong GC, Shah PU, Gee MN, Serratosa JM, Castroviejo IP, Khan S, et al. Childhood absence epilepsy with tonic-clonic seizures and electroencephalogram 3-4-Hz spike and multispikes-slow wave complexes: linkage to chromosome 8q24. *Am J Hum Genet* 1998;63:1117–29.
- 43 Zara F, Bianchi A, Avanzini G, Di Donato S, Castellotti B, Patel PI, et al. Mapping of genes predisposing to idiopathic generalized epilepsy. *Hum Mol Genet* 1995;4:1201–7.
- 44 Sander T, Schulz H, Saar K, Gennaro E, Riggio MC, Bianchi A, et al. Genome search for susceptibility loci of common idiopathic generalised epilepsies. *Hum Mol Genet* 2000;9:1465–72.
- 45 Durner M, Zhou G, Fu D, Abreu P, Shinnar S, Resor SR, et al. Evidence for linkage of adolescent-onset idiopathic generalized epilepsies to chromosome 8- and genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1999;64:1411–9.
- 46 Liu AW, Delgado-Escueta AV, Gee MN, Serratosa JM, Zhang QW, Alonso ME, et al. Juvenile myoclonic epilepsy in chromosome 6p12-p11: locus heterogeneity and recombinations. *Am J Med Genet* 1996;63:438–4.
- 47 Greenberg DA, Delgado-Escueta AV, Wideltz H, Sparkes RS, Treiman L, Maldonado HM, et al. Juvenile myoclonic epilepsy (JME) may be linked to the BF and HLA loci on human chromosome 6. *Am J Med Genet* 1988;31:185–92.
- 48 Elmslie FV, Rees M, Williamson MP, Kerr M, Kjeldsen MJ, Pang KA, et al. Genetic mapping of a major susceptibility locus for juvenile myoclonic epilepsy on chromosome 15q. *Hum Mol Genet* 1997;6:1329–34.