

Zusammenfassung

Auch bei den fokalen Epilepsien haben die idiopathischen Formen mit genetischem Hintergrund eine wichtige Bedeutung. Zum Einen wegen der Häufigkeit, wie bei der Rolandischen und anderen benignen Partialepilepsien, zum Anderen aufgrund ihres Modellcharakters, da hier die ersten ursächlichen Mutationen in Ionenkanalgenen gefunden wurden. Diese betreffen den nikotinischen Azetylcholinrezeptor bei der autosomal dominanten nächtlichen Frontallappenepilepsie oder eine Gruppe von Kaliumkanälen bei den benignen Neugeborenenanfällen. Genetische Untersuchungen bei Patienten mit Epilepsie tragen jedoch nicht nur zum besseren Verständnis der Pathophysiologie bei, sondern helfen bei der genetischen Beratung und können in einigen Fällen auch die Therapie mit beeinflussen.

Epileptologie 2010; 27: 10 – 18

Schlüsselwörter: Ionenkanäle, Mutationen, Anfälle

La génétique des épilepsies focales

Les formes d'épilepsies idiopathiques à substrat génétique jouent aussi un rôle important dans les épilepsies focales. A cause de leur fréquence d'abord, par exemple dans l'épilepsie à paroxysmes rolandiques et autres épilepsies partielles bénignes, mais aussi en raison de leur caractère exemplaire, puisque c'est ici que les premières mutations causales ont été identifiées dans des gènes des canaux ioniques. Elles concernent le récepteur nicotinique de l'acétylcholine pour l'épilepsie frontale nocturne autosomique dominante ou un groupe de canaux potassiques pour les crises bénignes du nouveau-né. Cependant, les investigations génétiques sur les patients atteints d'épilepsie ne permettent pas de mieux comprendre la pathophysiologie, mais sont une aide pour la consultation génétique et peuvent aussi influencer la thérapie dans certains cas.

Mots-clés : canaux ioniques, mutations, crises

Felicitas Becker¹, Yvonne G. Weber², Holger Lerche²

¹ Neurologische Klinik Universität Ulm, Deutschland

² Abt. Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie, Hertie Institut für Klinische Hirnforschung Universitätsklinikum Tübingen, Deutschland

Genetics of Focal Epilepsies

Among the idiopathic epilepsies, also partial forms with a genetic background are of great importance. On the one hand due to the high frequency, for example for Rolandic epilepsy and other benign partial epilepsy syndromes, on the other hand based on their model character, since the first disease-causing ion-channel mutations were identified in such syndromes. They affect the nicotinic acetylcholine receptor in case of autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy or two potassium channel subunits mutated in benign neonatal seizures. Genetic analyses on patients with epilepsy contribute not only to a better understanding of the pathophysiology but also help for genetic counseling and have consequences for therapy in rare cases.

Key words: Ion-channels, mutations, seizures

Einleitung

Mit einer Lebenszeitinzidenz von etwa 3 % gehören Epilepsien zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen [1]. Definiert sind diese durch rezidivierende zerebrale Anfälle, die durch plötzlich auftretende, synchronisierte neuronale Entladungen im zentralen Nervensystem zustande kommen. So vielfältig wie die Anfallssemiotik können auch die in Frage kommenden Ursachen sein. Entsprechend berücksichtigen die aktuellen diagnostischen Leitlinien sowohl klinische, elektroenzephalographische (EEG) als auch ätiologische Faktoren. Hinsichtlich der Ätiologie werden die symptomatischen (zum Beispiel durch Tumoren, Fehlbildungen, Ischämie, Enzephalitis, etc.) von den genetisch bedingten idiopathischen Epilepsien unterschieden. Idiopathische Epilepsien treten häufig altersgebunden auf und machen bis zu 50 % aller Epilepsien aus [2].

Bei den idiopathischen Epilepsien handelt es sich meist um generalisierte Epilepsien, aber auch bei fokalen Epilepsien wurden genetische Veränderungen gefunden. Die Publikationen der letzten Jahre auf diesem Gebiet haben die ausgesprochene Komplexität der genetischen Epilepsien und die Schwierigkeiten der derzeitigen Klassifikation der epileptischen Syndrome gezeigt. Bei idiopathischen generalisierten Epilepsiesyndromen, wie der Generalisierten Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus (GEFS+), wurden auch Fälle mit fokalen

Anfällen nachgewiesen, denen jeweils Mutationen im Natriumkanalgen *SCN1A* zugrunde liegen. Ferner können *SCN1A*-Mutationen auch mit einer Form der benignen Partialepilepsie assoziiert sein (s.u.). Genetische Veränderungen in den Kaliumkanalgenen *KCNQ2* und *KCNQ3*, die hauptsächlich für die fokalen benignen neonatalen Anfälle verantwortlich sind (s.u.), tragen möglicherweise auch zur Pathogenese der Rolandischen Epilepsie und der idiopathischen generalisierten Epilepsien bei [3, 4]. Es gibt demzufolge Überlappungen innerhalb der Genetik der generalisierten und fokalen Epilepsien.

Nur etwa 2 % der idiopathischen Epilepsien werden monogen vererbt. Der Grossteil genetisch determinierter Epilepsien, insbesondere die häufigen idiopathischen generalisierten Formen, wie zum Beispiel die kindliche und juvenile Absence Epilepsie (CAE und JAE), die juvenile Myoklonusepilepsie (JME) und die Epilepsie mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (EGMA, Aufwach-Grand-Mal-Epilepsie) werden polygen vererbt und folgen einem komplexen Vererbungsmodus [5].

Genetische Untersuchungen bei fokalen und generalisierten idiopathischen Epilepsien sind sinnvoll, da sie nicht nur zum besseren Verständnis für die Erkrankungen in wissenschaftlicher Hinsicht beitragen, sondern auch für eine genetische Beratung hilfreich sein können und in Einzelfällen auch Therapieentscheidungen beeinflussen.

Die meisten der bislang identifizierten und mit Epilepsie assoziierten Gene kodieren für Untereinheiten spannungs- oder ligandengesteuerter Ionenkanäle oder für Proteine, die mit diesen Kanälen interagieren. Dies ist aus pathophysiologischen Gesichtspunkten verständlich, da Ionenkanäle die Grundlage für Erregbarkeit neuronaler Zellen darstellen. Zudem beeinflussen die meisten zurzeit im klinischen Einsatz befindlichen Antikonvulsiva verschiedene Ionenkanäle.

Im Folgenden sind die genetischen Erkenntnisse bei idiopathischen fokalen Epilepsien nach Krankheitsgruppen dargestellt (zur Übersicht siehe **Tabelle I**).

I. Idiopathische fokale Epilepsien der Kindheit mit komplexem Vererbungsmodus

Benigne Epilepsie des Kindesalters mit zentrotemporalen Spikes (Benigne Rolando-Epilepsie, BRE)

BRE ist mit einem Anteil von etwa 1/5 aller kindlichen Epilepsien das häufigste idiopathische Epilepsiesyndrom des Kindesalters (Prävalenz 1/1000). Der Beginn liegt zwischen dem 3. und 13. Lebensjahr mit einem Maximum zwischen 5. und 8. Lebensjahr. Kennzeichnend ist das Sistieren der Anfälle mit Erreichen des Jugend- oder Erwachsenenalters. Typischerweise haben die Kinder in der Regel keine neurologischen oder intellektuellen Beeinträchtigungen, jedoch Teilleistungs-

störungen. Die Anfälle treten in der Regel in der Nacht oder in der Aufwachphase auf und bestehen aus hemifazialen motorischen Anfällen, oft vergesellschaftet mit Parästhesien. Eine Ausbreitung auf die gesamte betroffene Körperhälfte mit nachfolgender Todd'scher Parese ist ebenfalls möglich. Sekundär generalisierte Anfälle treten vor allem nachts auf. Komplex fokale Anfälle wurden nicht beobachtet. Das EEG zeigt Sharp waves in den zentrottemporalen Ableitungen, wobei darauf hinzuweisen ist, dass bei ca. 4 % aller Kinder diese EEG-Veränderungen gefunden werden, und nur eine Minderheit der Kinder, die zentrotemporale Spikes (CTS) im EEG aufweisen, auch Anfälle bekommen [6].

Es sei darauf hingewiesen, dass das Syndrom der kontinuierlichen „Spike-wave“-Entladungen während des Schlafes (CSWS) und das Landau-Kleffner-Syndrom, die durch fokale Spikes im Schlaf sowie durch neuropsychologische Defizite charakterisiert sind, an einem Ende und die benigne Rolandische Epilepsie am anderen Ende des phänotypischen Spektrums stehen [7].

Aktuelle Untersuchungen haben gezeigt, dass der genetische Einfluss bei der klassischen BRE deutlich geringer ist, als allgemein angenommen [8]. Obwohl der genaue Vererbungsmodus der CTS, dem Hauptmerkmal dieser Epilepsie, bislang kontrovers diskutiert wird, lassen einige familiäre EEG-Studien bei BRE einen autosomal dominanten Erbgang jedoch mit inkompletter Penetranz [9] und altersabhängiger Ausprägung vermuten. Derzeit wird für BRE ein komplexer Vererbungsmodus angenommen, wobei CTS ein Marker eines BRE-Gens sein könnte; ein vorhandener genetischer Locus für CTS könnte in Kombination mit anderen genetischen und nicht-genetischen Faktoren zu einem BRE-Phänotyp führen [7]. Vor kurzem konnte eine Verbindung des CTS-EEG-Merkmals zu Chromosom 11p13 mit einer Assoziation mehrerer polymorpher Marker im ELP4 (Elongator-Protein-Complex 4)-Gen zum BRE-Phänotyp nachgewiesen werden [10]. Dieses Gen wird mit der Migration und Differenzierung von kortikalen Neuronen in Verbindung gebracht [10]. Bei wenigen Familien wurden auch Varianten in den Genen *KCNQ2* und *KCNQ3* beschrieben [3, 4].

Zudem sind BRE-Familien mit anderen neurologischen Symptomen, wie zum Beispiel Sprach-Apraxie, beschrieben worden, wobei die Sprach-Apraxie zum Teil bis in das Erwachsenenalter persistiert [11, 12]. Eine andere Familie mit gleichem Phänotyp aber X-chromosomalem Erbgang ist ebenfalls identifiziert worden [13]. Eine hierfür verantwortliche Mutation wurde im SRPX2-Gen identifiziert, das in die zelluläre Migration und Adhäsion von Krebszellen involviert ist [14]. Eine weitere Mutation im gleichen Gen wurde bei bilateraler präsymptomischer Polymikrogyrie gefunden [13]. Darüber hinaus besteht möglicherweise eine gemeinsame Prädisposition für BRE und Migräne [15].

Tabelle 1. Suszeptibilitäts-Loci und assoziierte Gene bei idiopathischen fokalen Epilepsiesyndromen

Epilepsiesyndrom	Abkürzung	Klinische Hauptmerkmale	Beginn	Chromosom	Gen	Protein
Benigne familiäre neonatale Anfälle	BFNS1/EBN1	Cluster von GTKAs oder apnoische Episoden	Erste d	20q13.3	KCNO2	K+ Kanal
Benigne familiäre neonatale/infantile Anfälle	BFNS2/EBN2			8q24	KCNO3	
Benigne familiäre infantile Anfälle	BFNIS	Cluster afebriler komplex-fokaler Anfälle	Erste d/mo	2q23-24.2	SCN2A	Na+ Kanal
Benigne familiäre infantile Anfälle	BFIS1	Cluster afebriler komplex-fokaler Anfälle /GTKAs	3-9 mo	19q	-	-
BFIS2				16p12-q12	-	-
BFIS mit familiärer hemiplegischen Migräne	BFIS/FHM	BFIS, Hemiplegische Migräne	1./2. dec	1q21-23	ATP1A2	Na+/K+ATPase
Infantile Konvulsionen mit paroxysmaler Choreoathetose	ICCA	PKC, Infantile Konvulsionen	1. dec	16p12-q12	-	-
Benigne Epilepsie des Kindesalters mit zentrotemporalen Spikes	BECTS/Rolando/BRE	Hemifaziale fokale Anfälle	1./2. dec	15q24	-	-
Autosomal nächtliche Frontallappenepilepsie	ADNFLE/EFNL1	Nächtliche fokale hyperkinetische oder tonische Anfälle	4-14 a	20q13	CHRNA4	nikotinischer Azetylcholin-Rezeptor
	ADNFLE/EFNL2			15q24	-	-
	ADNFLE/EFNL3			1q21	CHRNA2	nikotinischer Azetylcholin-Rezeptor
	ADNFLE/EFNL4			8p21	CHRNA2	
Laterale Temporallappenepilepsie	ADLTE/ADPEAF	Einfach/Komplex-fokale Anfälle mit akustischen Auren	8-50 a	10q23-26	LG11	genaue Funktion unbekannt Interaktion mit AMPA-Rez. und K+-Kanal beschrieben
Mesiale Temporallappenepilepsie	FMTLE	Einfach/Komplex-fokale Anfälle mit sensorischen/autonomen Auren	10-63 a	4q	-	-
Kindliche Okzipitallappenepilepsie	Panayiotopoulos-Typ	Einfach-fokale Anfälle mit autonomen Symptomen und Blickdeviation	5a	2q24	SCN1A	Na+ Kanal
	Gastaut-Typ	Einfach-fokale Anfälle mit visuellen Halluzinationen und/oder Blindheit	8a			

d = Tag(e), Dez = Jahrzehnt, a = Jahr(e), mo = Monat(e), GTKAs = Generalisierte tonisch-klonische Anfälle, PKC = Paroxysmale kinesogene Choreoathetose, LG11 = leucine-rich Gen.

Kindliche Okzipitallappen-Epilepsie

Bei der kindlichen Okzipitallappen-Epilepsie sind zwei unterschiedliche Phänotypen bekannt. Der häufigere Panayiotopoulos-Typ ist durch einen früheren Beginn (durchschnittliches Manifestationsalter: 5. Lebensjahr) gekennzeichnet. Die Anfälle treten häufig mit autonomen Symptomen und Blickdeviation auf und sistieren innerhalb von 1 bis 2 Jahren nach dem Beginn. Interiktale EEGs zeigen okzipitale Spikes, die oft nur bei geschlossenen Augen auftreten. Der Gastaut-Typ hat ein durchschnittliches Manifestationsalter von 8 Jahren. Die Anfälle beinhalten in der Regel visuelle Halluzinationen und/oder Blindheit. Das interiktale EEG entspricht dem des Panayiotopoulos-Typ.

Aktuelle Studien bekräftigen, dass der kindlichen Okzipitallappen-Epilepsie und idiopathischen generalisierten Epilepsien gemeinsame genetische Faktoren zu Grunde liegen können [16]. In 2 Familien mit Panayiotopoulos-Syndrom sind Mutationen im SCN1A-Gen identifiziert worden [17, 18]. Für dieses Gen besteht ebenfalls eine Assoziation zu GEFS+ (siehe Einleitung).

II. Idiopathische fokale Epilepsien bei Neugeborenen und im Kleinkindesalter mit monogenem Erbgang

Benigne familiäre neonatale Anfälle (BFNS)

Benigne familiäre neonatale Anfälle (BFNS: „Benign Familial Neonatal Seizures“) bezeichnet ein seltenes Epilepsie-Syndrom des Neugeborenenalters. Es wird autosomal dominant vererbt. Die Anfälle beginnen in den ersten Lebenstagen. Die Penetranz liegt bei 80 % [19]. Die Anfallssemiotologie besteht aus häufigen, kurz andauernden tonischen, apnoischen oder zyanotischen Episoden, die in der Regel in Clustern (3 oder mehr Anfälle innerhalb von 24 Stunden) auftreten. Sowohl die Klinik als auch iktale EEGs zeigen meist einen fokalen Beginn, gefolgt von einer raschen sekundären Generalisierung. Interiktale EEGs sind normalerweise unauffällig. Die Anfälle sistieren in der Regel spontan innerhalb der ersten Lebenswochen. Nur circa 15 % der Betroffenen entwickeln im Laufe ihres Lebens weitere Anfälle. Die weitere psychomotorische Entwicklung ist unbeeinträchtigt, wobei kürzlich Fälle mit späterer mentaler Retardierung bei betroffenen Familienmitgliedern beschrieben wurden [20].

Für zwei Loci auf Chromosom 20 und Chromosom 8 konnte eine Kopplung zu BFNS gezeigt werden. Diese kodieren für zwei spannungsgesteuerte Kaliumkanäle, KCNQ2 (chromosomale Region 20q13) und KCNQ3 (chromosomale Region 8q24) [21, 22]. Bislang sind mehr als 30 Mutationen in KCNQ2 und vier in KCNQ3 nachgewiesen, wobei KCNQ2 für die neuronale spannungsgesteuerte Kaliumkanaluntereinheit Kv7.2 und

KCNQ3 für die Kv7.3-Untereinheit kodiert [22].

Homomere Kv7.2-Kv7.5 und deren heteromere Assoziation mit Kv7.3 produzieren einen langsam aktivierenden und nicht inaktivierenden neuronalen Kaliumstrom, den so genannten M-Strom. Dieser wird durch die Aktivierung muskarinerger Azetylcholinrezeptoren blockiert und kontrolliert das Membranpotenzial unterhalb der Aktionspotenzialschwelle. Eine Aktivierung dieses M-Stroms führt zu einer Hyperpolarisation und folglich zu einer reduzierten Erregbarkeit der neuronalen Zellmembran. Die möglicherweise funktionell wichtigste Lokalisation der Kv7.2- und Kv7.3-Kanäle befindet sich im Axoninitialsegment [22, 23].

Die bisher untersuchten Mutationen in KCNQ2 und KCNQ3 führen alle zu einem Funktionsverlust mit Haploinsuffizienz und damit zu einer Reduktion des resultierenden Kaliumstroms mit konsekutiver neuronaler Übererregbarkeit [22]. Der Funktionsverlust kann durch verschiedene Mechanismen verursacht werden: einige Mutationen verändern die intrazelluläre Stabilität und Kommunikation der Untereinheiten. Andere interferieren durch ihre polarisierte neuronale Ladung oder durch ihre Funktion [22, 24]. Eine Reduktion der M-Strom-Amplitude auf 25 % ist ausreichend, um neuronale Übererregbarkeit zu verursachen. Veränderungen im spannungsabhängigen Signalverhalten im Sinne einer verminderten Spannungssensitivität führen dazu, dass für die Aktivierung der mutierten Kanäle eine stärkere Depolarisation nötig ist. Mutationen, die eine ausgeprägte Verlangsamung der spannungsabhängigen Aktivierung mit dominant negativem Effekt induzieren, führen zu einer Myokymie [25, 26]. Zudem können diskrete Verschiebungen der Aktivierungskurven im Subschwellenbereich eines Aktionspotenzials ebenfalls BFNS verursachen, was die Wichtigkeit dieses Kanals für die Regulation der Feuerungsrate im Subschwellenbereich des Aktionspotenzials unterstreicht [22, 27].

Dadurch ist jedoch der transiente Phänotyp nicht erklärbar. Eine Ursache hierfür könnte eine entwicklungsbedingte Veränderung der Expression der Kanäle sein. Immunhistochemische Untersuchungen konnten in Mäusegehirnen eine Hochregulation der Kanäle in myelinisierten und unmyelinisierten Axonen innerhalb der ersten drei postnatalen Wochen nachweisen [22, 28, 29]. Dies könnte erklären, warum eine Reduktion des M-Stroms innerhalb der ersten Lebenstage zu einer Übererregbarkeit führt, da dieser sich zu diesem Zeitpunkt physiologisch noch auf einem niedrigen Niveau befindet. Nach erfolgter Hochregulierung der Expression im späteren Lebensalter könnte die durch die Mutation hervorgerufene M-Strom-Reduktion nicht mehr relevant sein, da das Expressionsniveau nun ausreichend hoch ist [22, 28, 29].

Ein weiterer interessanter Aspekt hinsichtlich der Pathophysiologie von BFNS ist der Wirkmechanismus des neuen Antiepileptikums Retigabin. Da es spezifisch die neuronalen Kaliumkanäle der KCNQ-Familie aktiviert, wahrscheinlich durch Bindung im Bereich der Ka-

nalpore [30, 31], stabilisiert es das Ruhemembranpotenzial. Zudem hat Retigabin keine Wirkung auf den Kv7.1-Kanal und demzufolge sollten keine kardialen Nebenwirkungen auftreten [22].

Benigne familiäre infantile Anfälle (BFIS)

BFIS ist ein klinisch mit BFNS verwandtes benignes Epilepsiesyndrom des Säuglingsalters, dessen Beginn zwischen dem 3. und 12. Lebensmonat liegt und ebenfalls autosomal dominant vererbt wird. Die Anfälle sistieren spontan im späteren Kindesalter. Das klinische Bild ist durch komplex-fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung geprägt, wobei in 34 % der Fälle diese als Cluster auftreten [32]. In ictualen EEGs sieht man in der Regel einen fokalen Beginn mit sekundärer Generalisierung. Interiktuelle EEGs können unauffällig sein, wobei in einigen Fällen multifokale und generalisierte Entladungen beschrieben worden sind. Im Gegensatz dazu zeigen nach dem Sistieren der Anfälle angefertigte EEGs einen Normalbefund [32]. Der klinische Verlauf ist durch das gute Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie und den selbstlimitierenden Verlauf günstig. Diagnostisch wegweisend ist die normale psychomotorische Entwicklung vor Beginn der Erkrankung. Auch die weitere Entwicklung der Betroffenen ist altersentsprechend. Die Inzidenz für andere Epilepsien entspricht der der Allgemeinbevölkerung.

Ein für BFIS verantwortliches Gen konnte bislang nicht identifiziert werden, jedoch wurden Kopplungen zu Loci auf Chromosom 19q12-13.11 (BFIS1) [33] und Chromosom 16p12-q12 (BFIS2) [34, 35] beschrieben. Kürzlich wurde eine eventuelle Assoziation zwischen BFIS und einem Polymorphismus in LGI4 gefunden, einem Gen, das auf Chromosom 19q13.11 lokalisiert ist und das auch den BFIS-Lokus [36] beinhaltet. Das LGI4-Molekül gehört zu einer Familie, zu der sowohl LGI1 als auch MASS1 gehören, in denen Mutationen bei autosomal dominanter lateraler Temporallappen-Epilepsie bzw. bei Fieberkrämpfen beschrieben wurden. Ein weiterer Beweis für die genetische Heterogenität von BFIS ist die Kopplung der meisten Familien zur Perizentromer-Region auf Chromosom 16 [35, 37].

Die infantilen Konvulsionen mit paroxysmaler Choroathetose (ICCA) entsprechen dem Auftreten von BFIS und paroxysmaler kinesiogener Choroathetose (PKC) innerhalb eines betroffenen Individuums oder eines Stammbaums. Dieses Syndrom lieferte den ersten genetischen Hinweis auf einen gemeinsamen Pathomechanismus bei benignen kindlichen Anfällen und paroxysmaler Dyskinesie. Der Locus dieses Syndroms befindet sich in der perizentromeren Region auf Chromosom 16p12-q12 und konnte in vielen Familien einschliesslich der ersten vier beschriebenen französischen Familien nachgewiesen werden. Die ICCA-Region zeigt eine komplexe genomische Struktur, so dass das ICCA-Gen bislang unbekannt ist [38].

Zudem ist BFIS in einigen Familien mit einer seltenen autosomal-dominanten Form der Migräne assoziiert, der familiären hemiplegischen Migräne (FHM). Bei zwei Familien mit FHM wurden zwei verschiedene Mutationen in dem ATP1A2-Gen, das für eine Na/K-ATPase-Pumpe kodiert, auf Chromosom 1q23 identifiziert. Eine dieser Familien zeigt eine Kombination aus BFIS-ähnlichen Anfällen und FHM [39].

Kürzlich wurde eine Familie mit BFIS-ähnlichem Syndrom mit spätem Beginn und Fieberkrämpfen beschrieben. Der Beginn der Symptomatik lag zwischen dem 14. und 20. Lebensmonat mit Clustern komplex-fokaler und generalisierter tonisch-klonischer Anfälle und einem hohen Anteil an Fieberkrämpfen (75 % vs. 1 % in der Literatur). Dieses BFIS-ähnliche Syndrom weist ebenfalls eine suggestible Kopplung zu Chromosom 16p12-q12.1 auf und erweitert das mit diesem Chromosom assoziierte phänotypische Spektrum (zur Übersicht [40]).

Benigne familiäre neonatale/infantile Anfälle (BFNIS)

Die benignen familiären neonatalen/infantilen Anfälle sind ein weiteres autosomal dominant vererbtes Epilepsiesyndrom, das sich hinsichtlich seines Manifestationsalters nicht jedoch im klinischen Erscheinungsbild von den beiden zuletzt beschriebenen Syndromen unterscheidet. Der Beginn liegt zwischen BFIS und BFNS und reicht von der Neonatalperiode bis zum 7. Lebensmonat. Häufig ist es nicht möglich anhand der Semiologie zwischen den einzelnen Syndromen zu unterscheiden. Daher spielt in diesem Fall die Genetik für die Diagnosestellung eine wichtige Rolle.

Die fokalen Anfälle, die mit oder ohne sekundäre Generalisierung auftreten, sistieren spätestens im Alter von 10 Monaten. Die weitere psychomotorische Entwicklung verläuft unauffällig und auch das Risiko, in späterem Lebensalter eine Epilepsie zu entwickeln, entspricht dem der Allgemeinbevölkerung.

In betroffenen Familien wurden Mutationen im SCN2A-Gen auf Chromosom 2q23-q24.3, das für die alpha-Untereinheit Nav1.2 eines neuronalen spannungsabhängigen Natriumkanals kodiert, gefunden [41, 42]. Die bislang funktionell untersuchten Mutationen führen überwiegend zu einem Funktionsgewinn des Kanals durch Veränderung der spannungsabhängigen Eigenschaften (zum Beispiel unvollständige Inaktivierung mit persistierendem Natriumstrom, Verschiebung der spannungsabhängigen Inaktivierung in depolarisierender oder der Aktivierung in hyperpolarisierender Richtung). Dies führt zu einer erhöhten Erregbarkeit der Nervenzellen [43 - 45]. Nav1.2 wird in den Axoninitialsegmenten der Pyramidenzellen im Kortex und Hippokampus exprimiert. Bei diesem Epilepsiesyndrom konnte erstmals eine Erklärung für die Altersabhängigkeit gefunden werden. In immunhistochemischen Untersuchungen bezüglich des Expressionsmusters von Nav1.2

in Mäusegehirnen wurde eine transiente Expression dieses Kanals mit beobachtet, wobei Nav1.2 durch Nav1.6 ersetzt wird. Dies könnte den selbstlimitierenden Phänotyp von BFNIS gut erklären [45].

III. Autosomal dominant vererbte fokale Epilepsien

Autosomal dominante nächtliche Frontallappenepilepsie (ADNFLE)

Das klinische Bild der autosomal dominant vererbten nächtlichen Frontallappenepilepsie ist durch fokale hyperkinetische oder tonische Anfälle, die typischerweise nächtlich in Clustern auftreten (durchschnittlich 8 Anfälle pro Nacht), gekennzeichnet [46] und sind oft als paroxysmale nächtliche Dyskinesie oder andere Schlafstörungen wie zum Beispiel Alpträume fehlinterpretiert worden. Die Anfälle beginnen in der Kindheit und haben eine Penetranz von etwa 70-80 %. Die Penetranz definiert die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Symptomen im Falle einer vorliegenden Mutation. Spontane Fälle der nächtlichen Frontallappenepilepsie (NFLE) mit gleichem klinischem Bild sind häufiger [46] und sind möglicherweise zum Teil nicht erkannte familiäre Fälle oder de novo-Mutationen. Iktuale Video-EEG-Untersuchungen konnten einen fokalen Beginn ausgehend vom Frontallappen, aber teilweise auch von der Insel zeigen, was auf einen Defekt eines grösseren Netzwerks hinweisen könnte. In zwei Pilotstudien konnte bei pharmakoresistenten Patienten ein möglicher Profit durch Nikotin-Pflaster gezeigt werden [47, 48].

Die erste Kopplungsanalyse einer grossen australischen Familie erbrachte eine Assoziation zu Chromosom 20q13.2 [49]. In der Folge wurde die erste Mutation im CHRNA4-Gen identifiziert, das für die alpha-4-Untereinheit eines neuronalen Azetylcholinrezeptors kodiert [50]. Bislang sind Mutationen in drei Genen der Untereinheiten des nikotinergen Azetylcholinrezeptors (nAChR) in 15 Familien (repräsentieren ca. 10 % aller ADNFLE Familien) und in zwei sporadischen Fällen identifiziert [51-53]. Zwölf Untereinheiten sind bekannt, wobei die alpha4- und beta2-Untereinheiten im humanen Gehirn dominieren. Der nikotinerge Azetylcholinrezeptor ist ein ligandengesteuerter exzitatorischer Kationenkanal. Azetylcholin ist der endogene und Nikotin ein exogener Ligand. Die meisten nAChR befinden sich in der präsynaptischen Membran und führen zu einer vermehrten Neurotransmitterausschüttung (GABA, Glutamat, Dopamin, Noradrenalin, Serotonin oder ACh). Postsynaptische nACh-Rezeptoren sind für die schnelle exzitatorische synaptische Transmission verantwortlich. nACh-Rezeptoren spielen eine Rolle für die Kognition und die Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus. Es sind 4 Mutationen im CHRNA4- und 3 im CHRNB2-Gen, der beta-2-Untereinheit des neuronalen Azetylcholinrezeptors

beschrieben [21, 54]. Kürzlich wurde eine weitere Mutation in der alpha-2-Untereinheit dieses Rezeptors, CHRNA2, gefunden [55]. Die meisten Mutationen befinden sich in den, die Pore bildenden, transmembranären M2-Segmenten. Funktionelle Untersuchungen von heterolog exprimierten alpha-4-beta-2-Untereinheiten in Xenopus-Oozyten oder HEK-Zellen zeigten sowohl Funktionsverlust als auch Zugewinn im Signalverhalten. Der genaue Pathomechanismus ist noch nicht gänzlich aufgeklärt, jedoch könnte eine erhöhte Azetylcholinempfindlichkeit der gemeinsame Hauptdefekt dieser Mutationen sein [21, 56]. Wie diese Veränderungen nächtliche Frontallappenanfälle verursachen können, bleibt zu untersuchen. Cholinerge Neuronen sind Bestandteil der thalamokortikalen Schleifen, die eine wichtige Rolle in der rhythmischen Aktivität während des Schlafs und vor allem im Frontallappen spielen, was möglicherweise für die Pathophysiologie dieser Erkrankung verantwortlich sein könnte [57].

Durch eine PET-Untersuchung, mit [¹⁸F]-F-A-85380, einem Liganden mit hoher Affinität und Spezifität für alpha4beta2-nACh-Rezeptoren, konnte die zerebrale Verteilung der nACh-Rezeptoren bei Patienten mit ADNFLE im Vergleich zu Kontrollen untersucht werden [58]. Hierbei fand sich eine erhöhte Rezeptordichte im Mesenzephalon der Patienten. Verschiedene Ratten- und Mausmodelle mit ADNFLE sind generiert worden [59]. Darunter zeigte eine Knock-in-Maus mit einer Mutation die beim Menschen gefunden wurde (alpha4-S248F), auf kleinste Nikotininjektionen ein Verhalten, das an die Semiologie der ADNFLE erinnert [60].

Familiäre Temporallappenepilepsien (FTLE)

Familiäre Temporallappenepilepsien können in zwei Subgruppen unterteilt werden: Die mesiale (FMTLE) und die laterale (ADLTE) Form.

Mesiale Temporallappenepilepsie (FMTLE)

Die familiäre Temporallappenepilepsie ist ein benignes Epilepsie-Syndrom, das sich im frühen Erwachsenenalter manifestiert. Die Anfälle beinhalten typischerweise Auren mit psychischen, autonomen und sensorischen Symptomen. Sowohl einfache als auch komplex-fokale und in seltenen Fällen sekundär generalisierte Anfälle sind beschrieben. Es gibt eine intra-familiäre Variabilität der Symptome. In der zerebralen Kernspintomographie finden sich keine Auffälligkeiten. Der Verlauf der Erkrankung ist meist gutartig. Die Heterogenität der FMTLE zeigte sich, nachdem familiäre Temporallappenepilepsien mit schwereren Verläufen, häufigen Hippokampussklerosen und einer variablen Assoziation zu Fieberkrämpfen beschrieben wurden [61, 62]. In diesen Fällen beginnt die Erkrankung zwischen dem ersten und dritten Lebensjahrzehnt (durchschnittlicher Beginn 10.

Lebensjahr). Interiktuale EEGs zeigen häufige temporale Entladungen. Die Patienten sind oft pharmakoresistent. Es wird bislang kontrovers diskutiert, ob eine Hippokampussklerose möglicherweise die Folge von Fieberkrämpfen, anhaltenden Anfällen oder einer frühen Läsion ist. Darüber hinaus sind einige Familien mit Fieberkrämpfen und Temporallappenanfällen, jedoch ohne hippokampale Auffälligkeiten im MRT beschrieben worden. Eine gemeinsame genetische Suszeptibilität beider Anfallstypen wird angenommen [63]. Bislang konnte für die klassische Form der familiären Temporallappenepilepsie (ohne Hippokampussklerose) ein genetischer Locus auf Chromosom 4q identifiziert werden [64].

Laterale Temporallappenepilepsie (ADLTE)

Die autosomal dominant vererbte laterale Temporallappenepilepsie oder auch fokale Epilepsie mit akustischen Auren (ADPEAF: „Autosomal Dominant Epilepsy with Auditory Features“) beginnt im Kindes- oder Erwachsenenalter und weist einen benignen Verlauf auf. Klinisches Kennzeichen sind akustische und visuelle Halluzinationen oder eine rezeptorische Aphasie bei den meisten der betroffenen Familienmitglieder. Die Anfälle sind zum Teil durch Geräusche triggerbar. Interiktuale EEGs sind unauffällig oder zeigen diskrete Veränderungen. Die zerebrale Kernspintomographie stellt sich mit Ausnahme einer Familie mit Auffälligkeiten im lateralen Temporallappen [65] altersentsprechend dar. Jedoch sind funktionelle Einschränkungen in der Sprachverarbeitung beschrieben, die mittels AEP (akustisch evozierten Potenzialen), fMRT und Magnetenzephalographie (MEG) festgestellt wurden [66, 67]. Patienten mit ADLTE sprechen in der Regel gut auf eine antikonvulsive Therapie an, wobei kürzlich eine Familie mit zwei pharmakoresistenten Patienten und rezidivierenden Status epilepticus beschrieben wurde [68].

Bei etwa der Hälfte der Familien konnte eine Assoziation zu Mutationen im LGI1-Gen (leucine-rich, glioma-inactivated 1) gezeigt werden. Die Penetranz beträgt 67 % [69]. Darüber hinaus wurden in ca. 2 % der sporadischen Fälle mit idiopathischer fokaler Epilepsie mit akustischen Auren de novo-LGI1-Mutationen gefunden [70]. Diese Patienten zeigten das gleiche klinische Bild wie bei ADLTE, hatten jedoch keine positive Familienanamnese. 25 LGI1-Mutationen sind bislang bei Patienten mit familiärer und sporadischer Temporallappenepilepsie gefunden worden. Die Mutationen sind über das gesamte Gen verteilt und stellen meistens Missense-Mutationen dar, die sowohl im N-terminalen LLR („Leucine Rich Repeat“) als auch im C-terminalen EPTP (beta-Schleife) zu finden sind. In einem dreidimensionalen Modell der LRR-Proteinregion konnten die Punktmutationen in zwei unterschiedliche Gruppen eingeteilt werden: strukturelle und funktionelle Mutationen. Für „Frameshift“, „Nonsense“- und „Splice“-Mu-

tationen ist ebenfalls beschrieben worden, dass sie zu einem Proteinabbruch oder einer internalen Deletion führen können. Diese verschiedenen Mutationstypen sind mit einem ähnlichen Phänotyp vergesellschaftet, wobei eine eindeutige Genotyp-Phänotyp-Korrelation nicht nachgewiesen werden konnte. Sowohl Abbruch- als auch Punktmutationen scheinen die Sekretion der mutierten Proteine zu verhindern, was einen Funktionsverlust vermuten lässt. Die Funktion von LGI1 ist bislang unklar [70, 71]. Sequenzanalysen zeigten, dass LGI1 keine Untereinheit eines Ionenkanals ist, es interagiert aber mit AMPA-Rezeptoren und eventuell auch mit dem Kaliumkanal Kv1.1 [72, 73]. Eine aktuelle Studie untersuchte die Rolle von LGI1 in der postnatalen Entwicklung der glutamatergen Schleifen im Hippokampus transgener Mäuse: das mutierte LGI1-Protein inhibiert das dendritische Wachstum und verstärkt die Dendritendichte und führt so zu einer erhöhten exzitatorischen synaptischen Übertragung [74].

Perspektiven

Die Gentechnik hat sich rasch entwickelt, was eine raschere, effektivere und billigere Genotypisierung möglich macht. Man kann erwarten, dass weitere genetische Defekte bei Epilepsien und anderen Erkrankungen in naher Zukunft identifiziert werden. Diese Ergebnisse dann in den klinischen Alltag zu übertragen, ist ein weiterer Schritt. In einigen Fällen können genetische Defekte klinische Beobachtungen erklären, wie im Falle des vermehrten Auftretens myoklonischer Anfälle bei SMEI-Patienten unter einer Therapie mit Natriumkanal-Blockern. Routinemässige genetische Untersuchungen sind jedoch bislang noch nicht sinnvoll, da genetische Defekte einerseits nur bei wenigen Patienten mit häufigen idiopathischen Epilepsie-Syndromen gefunden wurden und andererseits meistens keine therapeutischen Konsequenzen nach sich ziehen. Jedoch können die Kenntnis des genetischen Defektes und deren zugrunde liegender Mechanismus Wege für neue therapeutische Strategien der Epilepsiebehandlung aufzeigen. Zum Beispiel können defekte Proteine als pharmakologische Targets verwendet werden, wie im Falle der KCNQ-Kanäle.

Referenzen

1. Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 576-586
2. Freitag CM, May TW, Pfafflin M et al. Incidence of epilepsies and epileptic syndromes in children and adolescents: a population-based prospective study in Germany. *Epilepsia* 2001; 42: 979-985
3. Coppola G, Castaldo P, Miraglia del Giudice E et al. A novel KCNQ2 K+ channel mutation in benign neonatal convulsions and centrotemporal spikes. *Neurology* 2003; 61: 131-134

4. Neubauer BA, Waldegger S, Heinzinger J et al. KCNQ2 and KCNQ3 mutations contribute to different idiopathic epilepsy syndromes. *Neurology* 2008; 71: 177-183
5. Weber YG, Lerche H. Genetic mechanisms in idiopathic epilepsies. *Dev Med Child Neurol* 2008; 50: 648-654
6. Aicardi J. *Epilepsy in children*. New York: Raven Press, 1994
7. Rudolf G, Valenti MP, Hirsch E et al. From rolandic epilepsy to continuous spike-and-waves during sleep and Landau-Kleffner syndromes: insights into possible genetic factors. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl 7): 25-28
8. Vadlamudi L, Kjeldsen MJ, Corey LA et al. Analyzing the etiology of benign rolandic epilepsy: a multicenter twin collaboration. *Epilepsia* 2006; 47: 550-555
9. Bali B, Kull LL, Strug LJ et al. Autosomal dominant inheritance of centrotemporal sharp waves in rolandic epilepsy families. *Epilepsia* 2007; 48: 2266-2272
10. Strug LJ, Clarke T, Chiang T et al. Centrottemporal sharp wave EEG trait in rolandic epilepsy maps to Elongator Protein Complex 4 (ELP4). *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 1171-1181
11. Kugler SL, Bali B, Liebermann P et al. An autosomal dominant genetically heterogenous variant of rolandic epilepsy and speech disorder. *Epilepsia* 2008; 49: 1086-1090
12. Scheffer IE, Jones L, Pozzebon M et al. Autosomal dominant rolandic epilepsy and speech dyspraxia. *Ann Neurol* 1995; 38: 633-642
13. Roll P, Rudolf G, Pereira S et al. SRPX2 mutations in disorders of language cortex and cognition. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 1195-1207
14. Tanaka K, Arao T, Maegawa M et al. SRPX2 is overexpressed in gastric cancer and promotes cellular migration and adhesion. *Int J Cancer* 2009; 124: 1072-1080
15. Clarke T, Baskurt Z, Strug LJ, Pal DK. Evidence of shared genetic risk factors for migraine and rolandic epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 2428-2433
16. Taylor I, Berkovic SF, Kivity S et al. Benign occipital epilepsies of childhood: clinical features and genetics. *Brain* 2008; 131: 2287-2294
17. Grosso S, Orrico A, Galli L et al. SCN1A mutation associated with atypical Panayiotopoulos syndrome. *Neurology* 2007; 69: 609-611
18. Livingston JH, Cross JH, McLellan A et al. A novel inherited mutation in the voltage sensor region of SCN1A is associated with Panayiotopoulos syndrome in siblings and generalized epilepsy with febrile seizures plus. *J Child Neurol* 2009; 24: 503-508
19. Plouin P. Benign idiopathic neonatal convulsions (familial and non-familial): open questions about these syndromes. In: Wolf P (ed): *Epileptic Seizures and Syndromes*. London: John Libbey & Co, 1994; 193-201
20. Steinlein OK, Conrad C, Weidner B. Benign familial neonatal convulsions: always benign? *Epilepsy Res* 2007; 73: 245-249
21. Lerche H, Weber YG, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Ion channel defects in idiopathic epilepsies. *Curr Pharm* 2005; 11: 2737-2752
22. Maljevic S, Wuttke TV, Lerche H. Nervous system KV7 disorders: breakdown of a subthreshold brake. *J Physiol* 2008; 586: 1791-1780
23. Devaux JJ, Kleopa KA, Cooper EC, Scherer SS. KCNQ2 is a nodal K+ channel. *J Neurosci* 2004; 24: 1236-1244
24. Soldovieri MV, Cilio MR, Miceli F et al. Atypical gating of M-type potassium channels conferred by mutations in uncharged residues in the S4 region of KCNQ2 causing benign familial neonatal convulsions. *J Neurosci* 2007; 27: 4919-4928
25. Dedek K, Kunath B, Kananura C et al. Myokymia and neonatal epilepsy caused by a mutation in the voltage sensor of the KCNQ2 K+ channel. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 12272-12277
26. Wuttke TV, Jurkat-Rott K, Paulus W et al. Peripheral nerve hyperexcitability due to dominant-negative KCNQ2 mutations. *Neurology* 2007; 69: 2045-2053
27. Hunter J, Maljevic S, Shankar A et al. Subthreshold changes of voltage-dependent activation of the K(V)7.2 channel in neonatal epilepsy. *Neurobiol Dis* 2006; 24: 194-201
28. Geiger J, Weber YG, Landwehrmeyer B et al. Immunohistochemical analysis of KCNQ3 potassium channels in mouse brain. *Neurosci Lett* 2006; 400: 101-104
29. Weber YG, Geiger J, Kämpchen K et al. Immunohistochemical analysis of KCNQ2 potassium channels in adult and developing mouse brain. *Brain Res* 2006; 1077; 1-6
30. Wuttke TV, Seebohm G, Bail S et al. The new anticonvulsant retigabine favors voltage-dependent opening of the Kv7.2 (KCNQ2) channel by binding to its activation gate. *Mol Pharmacol* 2005; 67: 1009-1017
31. Schenzer A, Friedrich T, Pusch M et al. Molecular determinants of KCNQ (Kv7) K+ channel sensitivity to the anticonvulsant retigabine. *J Neurosci* 2005; 25: 5051
32. Vigeveno F, Fusco L, Di Capua M et al. Benign infantile familial convulsions. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 608-612
33. Guipponi M, Rivier F, Vigeveno F et al. Linkage mapping of benign familial infantile convulsions (BFIC) to chromosome 19q. *Hum Molec Genet* 1997; 6: 473-477
34. Szepletowski P, Rochette J, Berquin P et al. Familial infantile convulsions and paroxysmal choreoathetosis: A new neurological syndrome linked to the pericentromeric region of human chromosome 16. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 889-898
35. Weber YG, Berger A, Bebek N et al. Benign familial infantile convulsions: linkage to chromosome 16p12-q12 in 14 families. *Epilepsia* 2004; 45: 601-609
36. Ishii A, Zhang B, Kaneko S, Hirose S. Positive association between benign familial infantile convulsions and LGI4. *Brain Dev* 2009; epub ahead of print
37. Caraballo R, Pavak S, Lemainque A et al. Linkage of benign familial infantile convulsions to chromosome 16p12-q12 suggests allelism to the infantile convulsions and choreoathetosis syndrome. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 788-794
38. Rochette J, Roll P, Szepletowski P. Genetics of infantile seizures with paroxysmal dyskinesia: the infantile convulsions and choreoathetosis (ICCA) and ICCA-related syndromes. *J Med Genet* 2008; 45: 773-779
39. Vanmolkot KRI, Kors EE, Hottenga J-J et al. Novel mutations in the Na+, K+-ATPase pump gene ATP1A2 associated with familial hemiplegic migraine and benign familial infantile convulsions. *Ann Neurol* 2003; 54: 360-366.
40. Weber YG, Jacob M, Weber G et al. A BFIS-like syndrome with late onset and febrile seizures: Suggestive linkage to chromosome 16p11.2-16q12.1. *Epilepsia* 2008; 49: 1959-1964
41. Heron SE, Crossland KM, Andermann E et al. Sodium-channel defects in benign familial neonatal-infantile seizures. *Lancet* 2002; 360: 851-852
42. Berkovic SF, Heron SE, Giordano L et al. Benign familial neonatal-infantile seizures: characterization of a new sodium channelopathy. *Ann Neurol* 2004; 55: 550-557
43. Scalmani P, Rusconi R, Armatura E et al. Effects in neocortical neurons of mutations of the Na(v)1.2 Na+ channel causing benign familial neonatal-infantile seizures. *J Neurosci* 2006; 26: 10100-10109
44. Xu R, Thomas EA, Jenkins M et al. A childhood epilepsy mutation reveals a role for developmentally regulated splicing of a sodium channel. *Mol Cell Neurosci* 2007; 35: 292-301
45. Liao Y, Deprez L, Antonnen A et al. Mutations in the Nav1.2 channel (SCN2A) associated with neonatal-infantile seizures. *Abstract FENS 2008*, Geneva

46. Oldani A, Zucconi M, Asselta R et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A video-polysomnographic and genetic appraisal of 40 patients and delineation of the epileptic syndrome. *Brain* 1998; 121: 205-223
47. Brodtkorb E, Picard F. Tobacco habits modulate autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006; 9: 515-520
48. Willoughby JO, Pope KJ, Eaton V. Nicotine as an antiepileptic agent in ADNFLE: an N-of-one study. *Epilepsia* 2003; 44: 1238-1240
49. Phillips HA, Scheffer IE, Berkovic SF et al. Localization of a gene for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy to chromosome 20q13.2. *Nat Genet* 1995; 10: 117-118
50. Steinlein OK, Mulley JC, Propping P 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: 201-203
51. Steinlein OK. Genetic mechanisms that underlie epilepsy. *Nat rev Neurosci* 2004; 5: 443-448
52. Phillips HA, Marini C, Scheffer IE et al. A de novo mutation in sporadic nocturnal frontal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2000; 48: 264-267
53. Chen Y, Wu L, Fang Y et al. A novel mutation of the nicotinic acetylcholine receptor gene *CHRNA4* in sporadic nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2009; 83: 152-156
54. Díaz-Otero F, Quesada M, Morales-Corraliza J et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy with a mutation in the *CHRN2* gene. *Epilepsia* 2008; 49: 516-520
55. Aridon P, Marini C, Di Resta C et al. Increased sensitivity of the neuronal nicotinic receptor alpha 2 subunit causes familial epilepsy with nocturnal wandering and ictal fear. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 342-350
56. Hoda JC, Wanischek M, Bertrand D, Steinlein OK. Pleiotropic functional effects of the first epilepsy-associated mutation in the human *CHRNA2* gene. *FEBS Lett* 2009; 583: 1599-160454.
57. Hogg RC, Raggenbass M, Bertrand D. Nicotinic acetylcholine receptors: from structure to brain function. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2003; 147: 1-46
58. Picard F, Bruel D, Servent D et al. Alteration of the in vivo nicotinic receptor density in ADNFLE patients: a PET study. *Brain* 2006; 129: 2047-2060
59. Zhu G, Okada M, Yoshida S et al. Rats harboring S284L *Chrna4* mutation show attenuation of synaptic and extrasynaptic GABAergic transmission and exhibit the nocturnal frontal lobe epilepsy phenotype. *J Neurosci* 2008; 28: 12465-12476
60. Teper Y, Whyte D, Cahir E et al. Nicotine-induced dystonic arousal complex in a mouse line harboring a human autosomal-dominant nocturnal frontal lobe epilepsy mutation. *J Neurosci* 2007; 27: 10128-10142
61. Vadlamudi L, Scheffer IE, Berkovic SF. Genetics of temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1359-1361
62. Gambardella A, Labate A, Giallonardo A et al. Familial mesial temporal lobe epilepsies: clinical and genetic features. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl 5): 55-57
63. Claes L, Audenaert D, Deprez L et al. Novel locus on chromosome 12q22-q23.3 responsible for familial temporal lobe epilepsy associated with febrile seizures. *J Med Genet* 2004; 41710-41714
64. Hedera P, Blair MA, Andermann E et al. Familial mesial temporal lobe epilepsy maps to chromosome 4q. *Epilepsia* 2005; 46(Suppl 6): 79-80 (Abstract)
65. Kobayashi E, Santos NF, Torres FR et al. Magnetic resonance imaging abnormalities in familial temporal lobe epilepsy with auditory auras. *Arch Neurol* 2003; 60: 1546-1551
66. Brodtkorb E, Steinlein OK, Sand T. Asymmetry of long-latency auditory evoked potentials in *LGI1*-related autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 1692-1694
67. Ottman R, Rosenberger L, Bagic A et al. Altered language processing in autosomal dominant partial epilepsy with auditory features. *Neurology* 2008; 71: 1973-1980
68. Di Bonaventura C, Carni M, Diani E et al. Drug resistant ADLTE and recurrent partial status epilepticus with dysphasic features in a family with a novel *LGI1* mutation: electroclinical, genetic, and EEG/fMRI findings. *Epilepsia* 2009; 50: 2481-2486
69. Rosanoff MJ, Ottman R. Penetrance of *LGI1* mutations in autosomal dominant partial epilepsy with auditory features. *Neurology* 2008; 71: 567-571
70. Nobile C, Michelucci R, Andrezza S et al. *LGI1* mutations in autosomal dominant and sporadic lateral temporal epilepsy. *Hum Mutat* 2009; 30: 530-536
71. Striano P, de Falco A, Diani E et al. A novel loss-of-function *LGI1* mutation linked to autosomal dominant lateral temporal epilepsy. *Arch Neurol* 2008; 65: 939-942
72. Fukata Y, Adesnik H, Iwanaga T et al. Epilepsy-related ligand/receptor complex *LGI1* and *ADAM22* regulate synaptic transmission. *Science* 2006; 313: 1792-1795
73. Schulte U, Thumfart JO, Klöcker N et al. The epilepsy-linked *Lgi1* protein assembles into presynaptic Kv1 channels and inhibits inactivation by Kvbeta1. *Neuron* 2006; 49: 697-706
74. Zhou YD, Lee S, Jin Z et al. Arrested maturation of excitatory synapses in autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy. *Nat Med* 2009; 15: 1208-1214

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Holger Lerche
Abt. Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie
Hertie Institut für Klinische Hirnforschung
Universitätsklinikum Tübingen
Hoppe-Seyler-Str. 3
D 72076 Tübingen, Germany
Tel. 0049 7071 298 2057
Fax 0049 7071 295 260
holger.lerche@uni-tuebingen.de