

Wie erblich sind Epilepsien?

Häufigkeit Epilepsie in Bevölkerung

5% erleiden ein Mal einen epileptischen Anfall

1% erkranken an Epilepsie

Mit wenigen Ausnahmen sind Epilepsien keine Erbkrankheiten im engeren Sinne. Für die genetische Beratung spielen deshalb Chromosomenuntersuchungen keine Rolle. 3% bis 5% aller Kinder von epilepsiekranken Frauen oder Männern entwickeln selber eine Epilepsie

3-5 %

EPILEPSIE
und
KINDER-
WUNSCH

und
Wissenswertes
über das
europäische
Schwangerschafts-
register
EURAP

von Bettina Schmitz

⋈⋈⋈ Ausgabe
2014

Epidemiologische Studie 1989

Epilepsia, 30(2):157-161, 1989
Raven Press, Ltd., New York
© International League Against Epilepsy

Seizure Risk in Offspring of Parents with Generalized Versus Partial Epilepsy

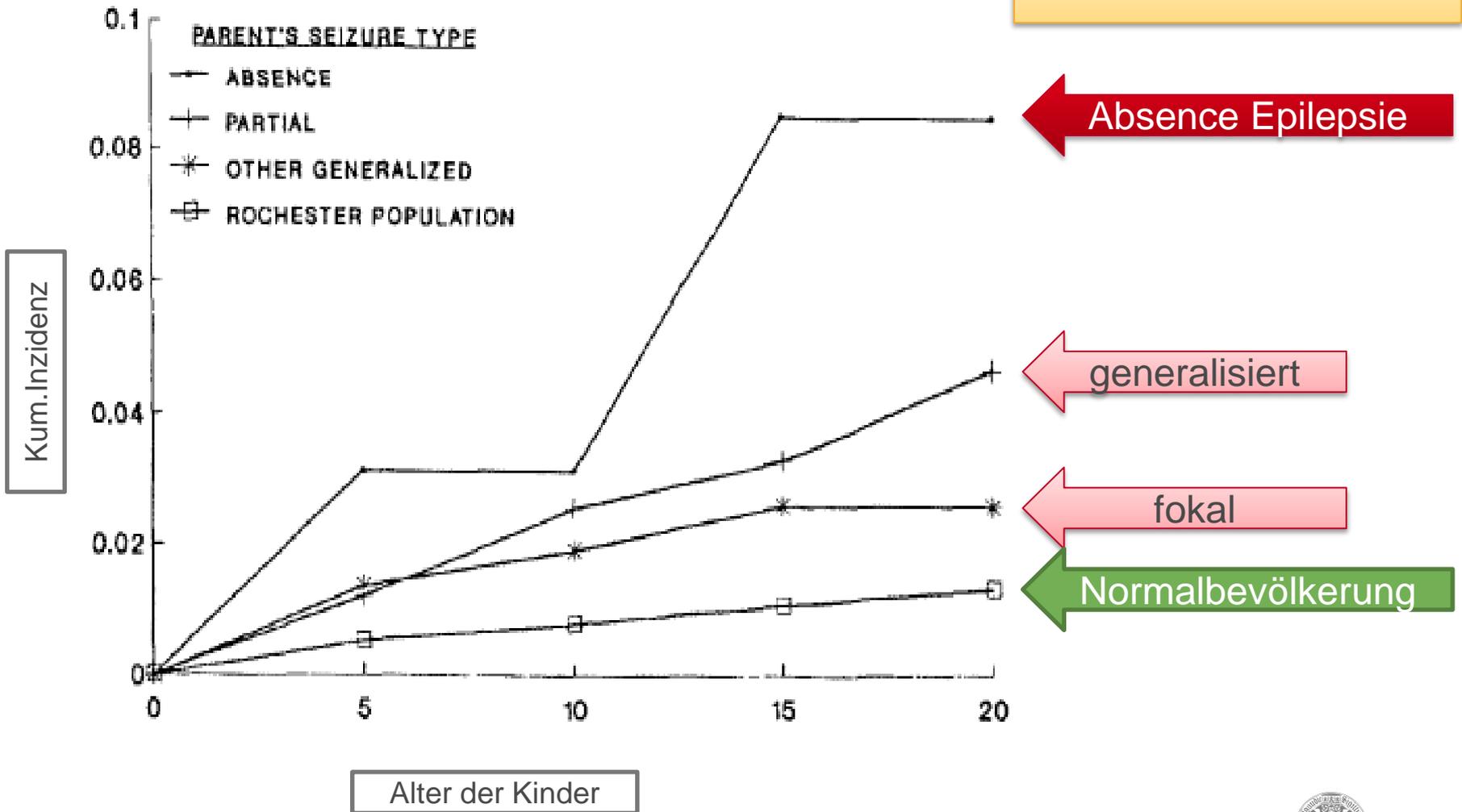
*Ruth Ottman, ‡John F. Annegers, *†W. Allen Hauser, and §Leonard T. Kurland

**Gertrude H. Sergievsky Center and Division of Epidemiology, School of Public Health, and †Department of Neurology, Columbia University, New York, New York; ‡University of Texas Health Sciences Center, Houston, Texas; and §Section of Clinical Epidemiology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, U.S.A.*

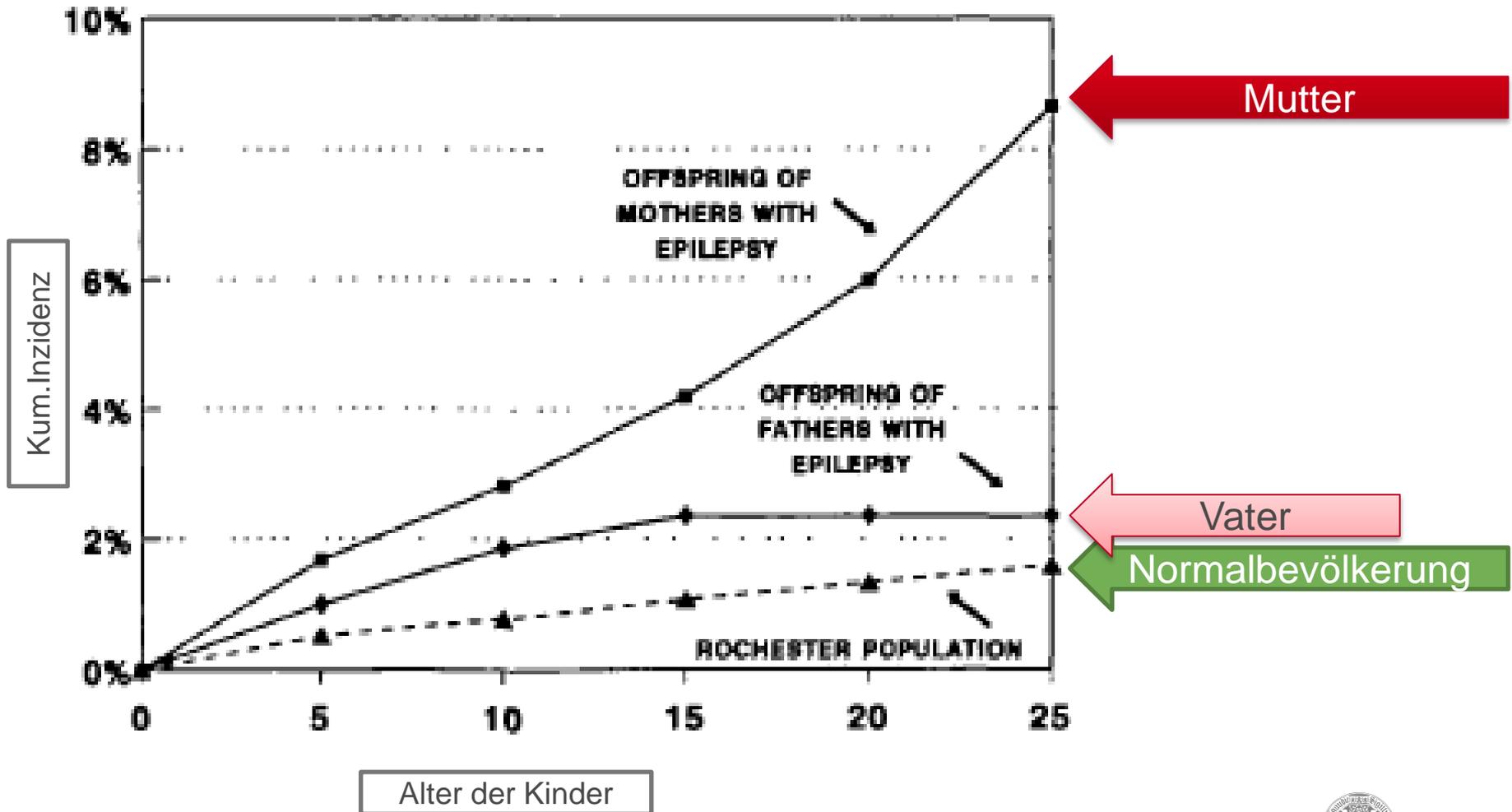
- Rochester , Minnesota, USA
- Epilepsiepatienten vom 1.1.1935 - 31.12.1975
- Geborene Kinder zwischen 1922 und 1985,
- 23 an Epilepsie erkrankt

Risiko abhängig vom Epilepsietyp

Eltern



Risiko abhängig vom betroffenen Elternteil



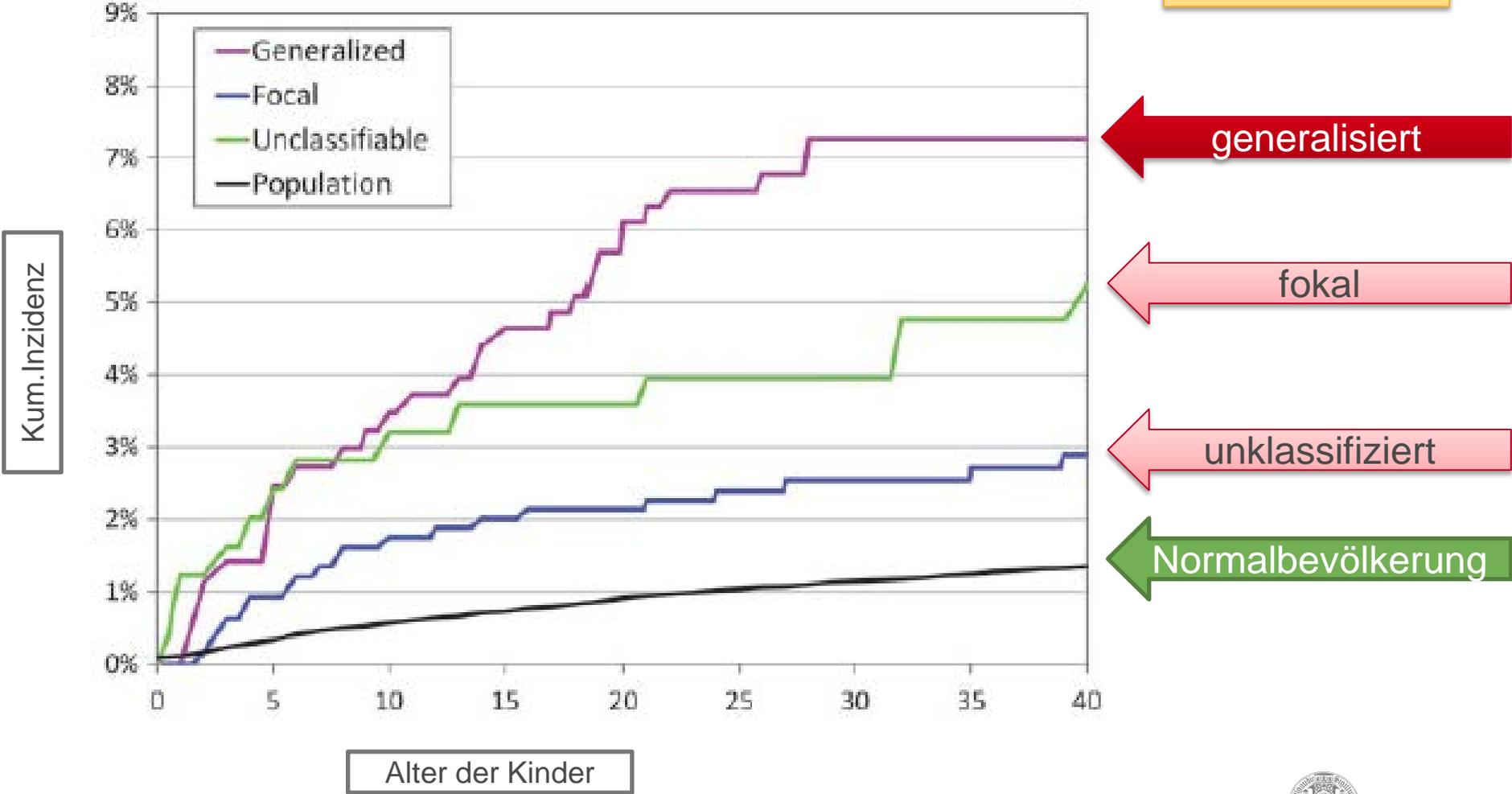
Familial risk of epilepsy: a population-based study

Anna L. Peljto,¹ Christie Barker-Cummings,² Vincent M. Vasoli,³ Cynthia L. Leibson,⁴
W. Allen Hauser,^{5,6,7} Jeffrey R. Buchhalter⁸ and Ruth Ottman^{5,6,7,9}

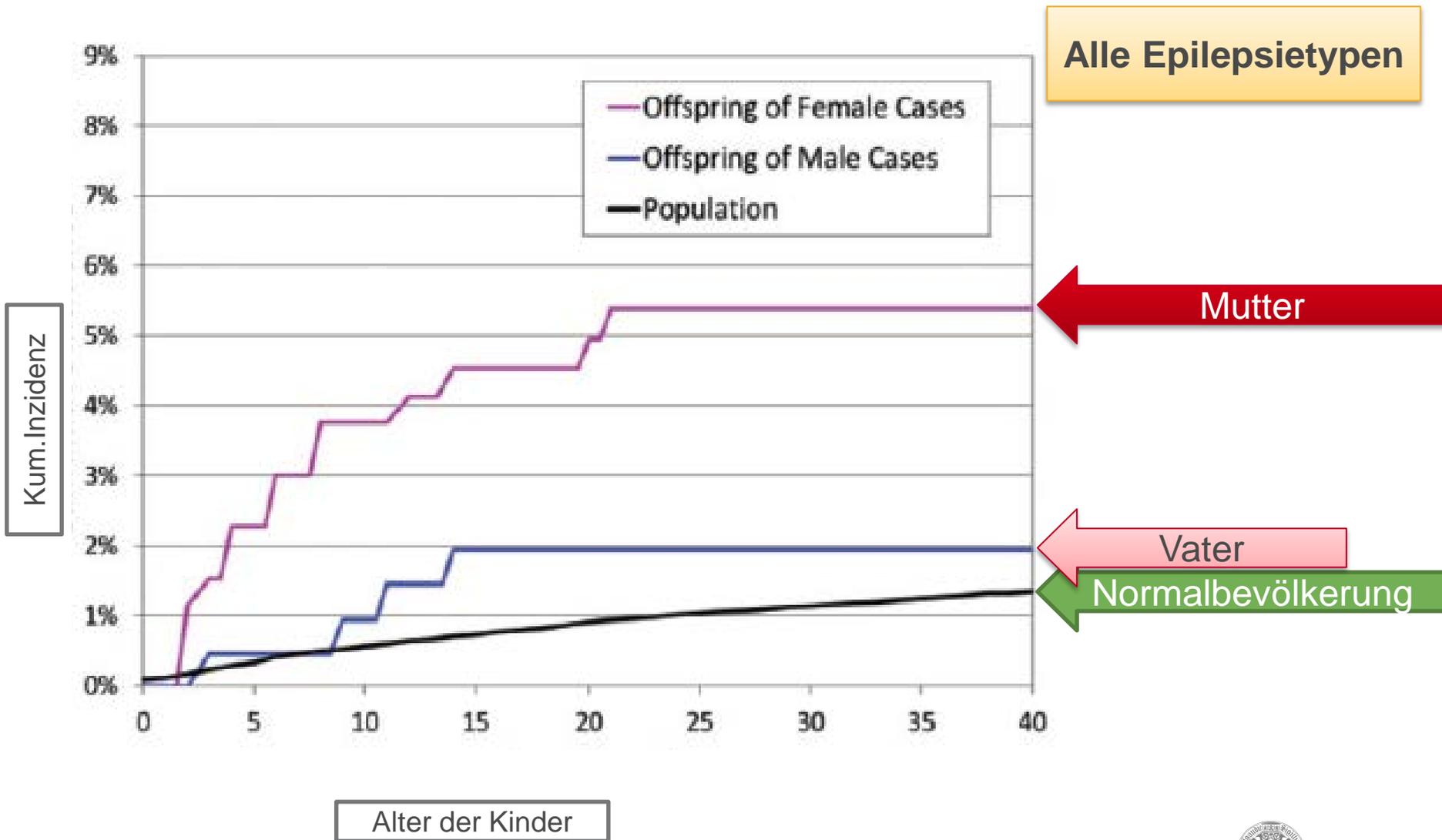
- Rochester, Minnesota
- Geboren nach 1920, Beobachtung 1935-1994
- Nachkommen wurden auf Epilepsie untersucht, 75 mit Epilepsie

Risiko abhängig vom Epilepsietyp

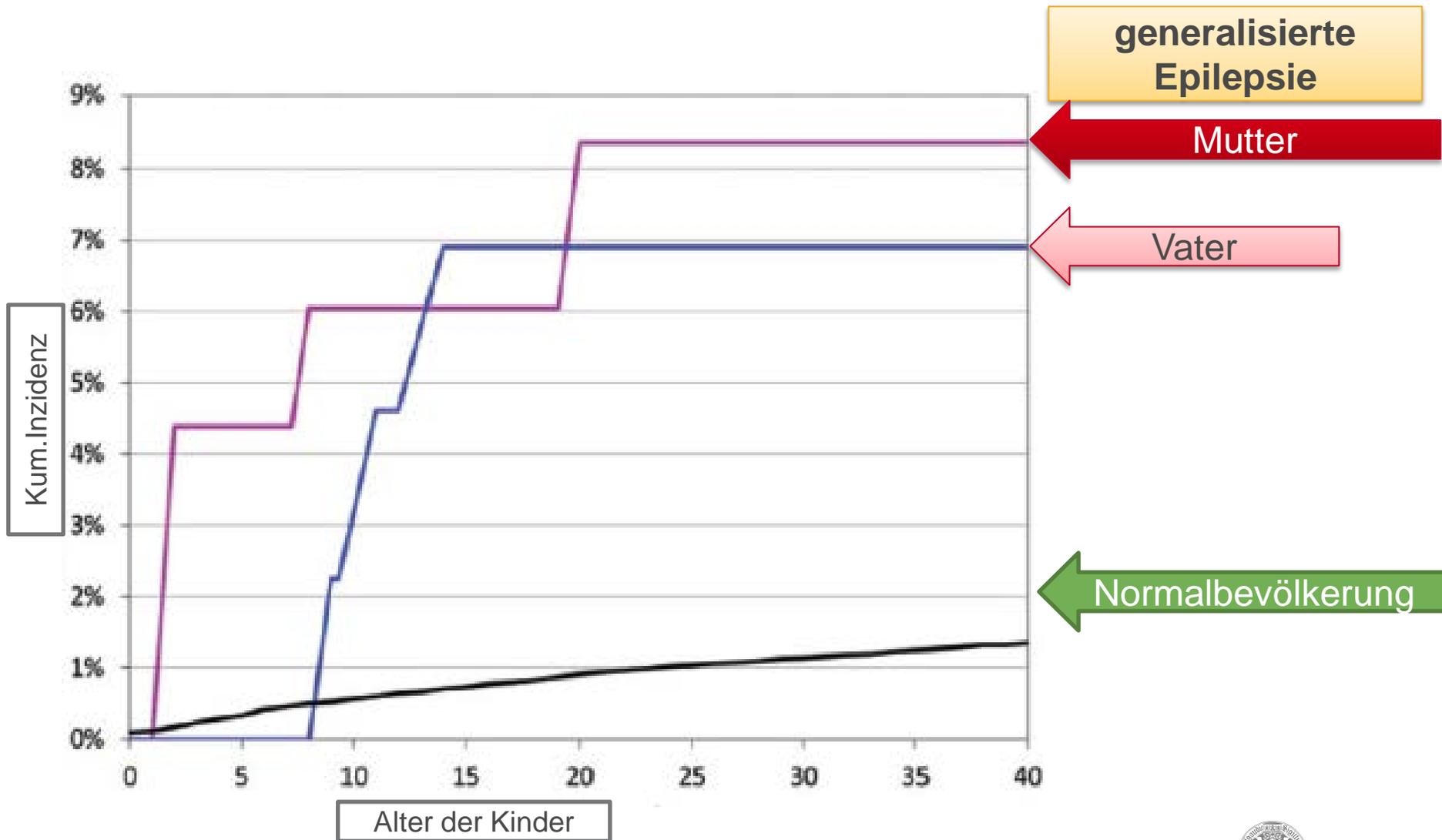
Eltern



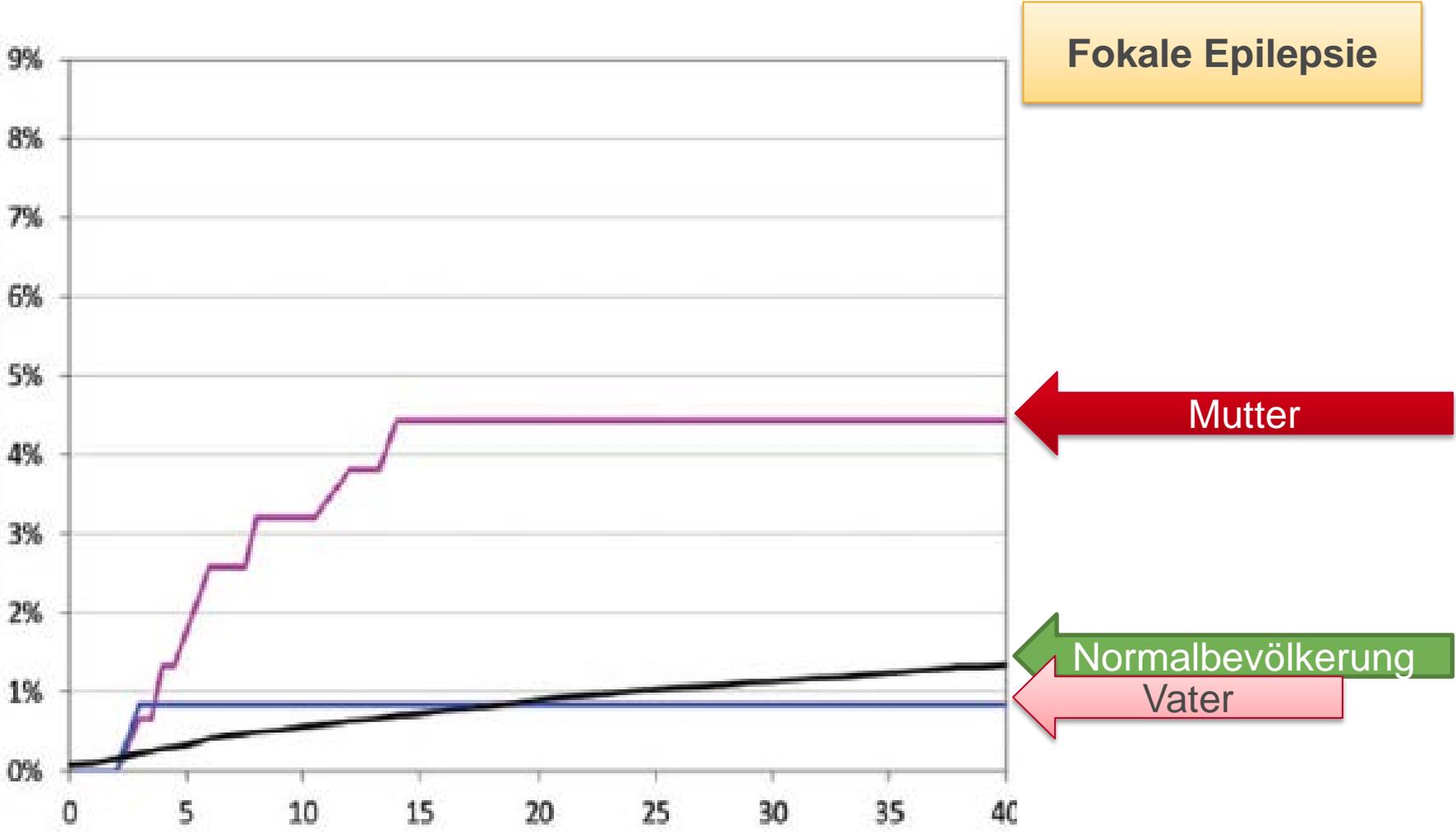
Risiko abhängig vom betroffenen Elternteil



Risiko abhängig vom Elternteil und Epilepsietyp



Risiko abhängig vom Elternteil und Epilepsietyp

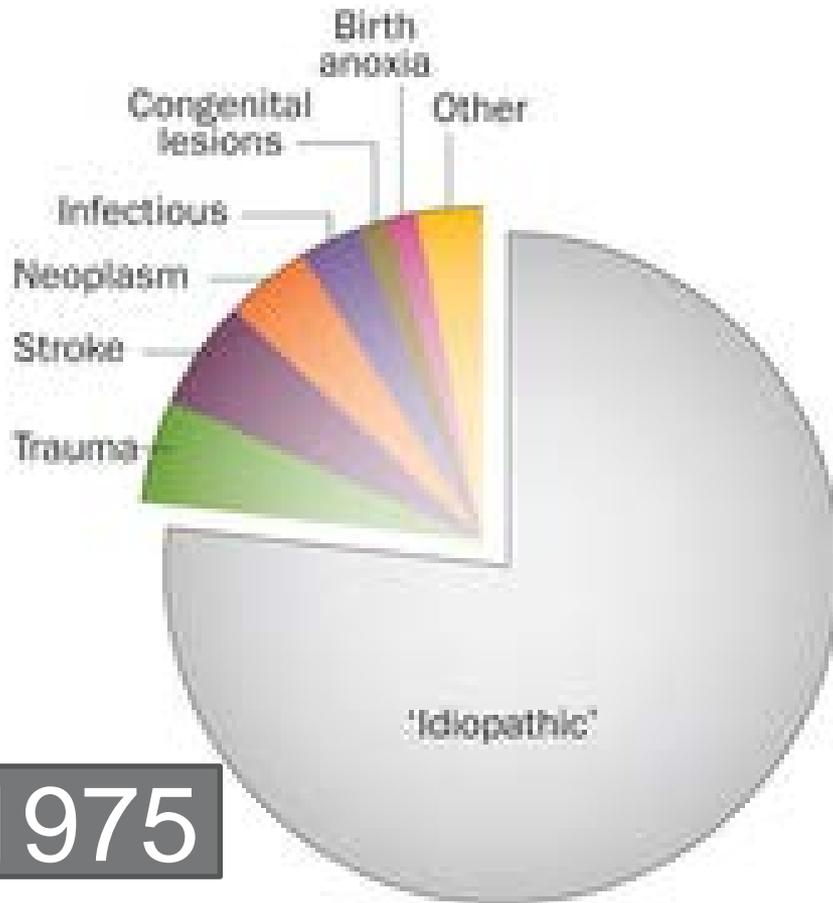


Verstärkter mütterlicher Einfluß bei fokalen Epilepsien

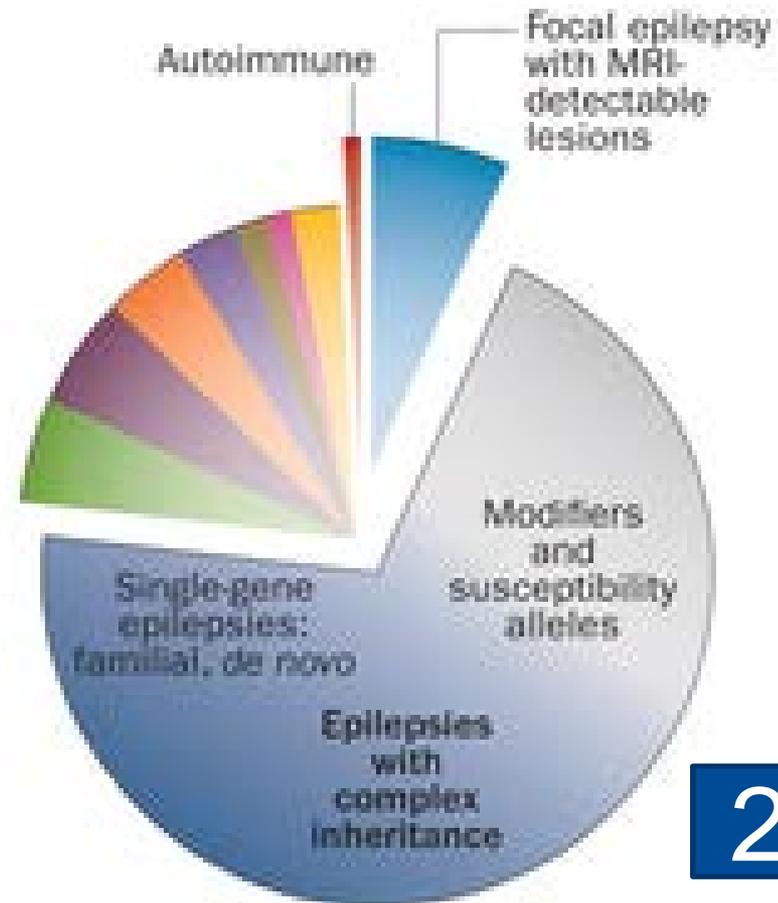
❖ Bisläng ungeklärt

- ❖ Hat keinen festen Bezug zu einem gängigen genetischen Modell
- ❖ Nach Datenanalyse es kann weder durch intrauterinen Kontakt zu antikonvulsiver Medikation oder Anfällen noch durch perinatale Komplikationen noch durch veränderte Fertilität mit einem erhöhten Anteil betroffener Mütter erklärt werden

Fortschritte in der genetischen Forschung



1975



2014

The hidden genetics of epilepsy—a clinically important new paradigm

Rhys H. Thomas and Samuel F. Berkovic

Neue Klassifizierung nach Ursache (ILAE)

Genetisch

(früher idiopathisch-generalisiert)

Strukturell

Fokale cortikale Dysplasie
Hypothalamisches Hamartom
Tuberöse Sklerose
Vasculäre Malformation
Hippocampussklerose
Schlaganfall
Tumor
Andere (Hypoxisch, Trauma)

metabolisch

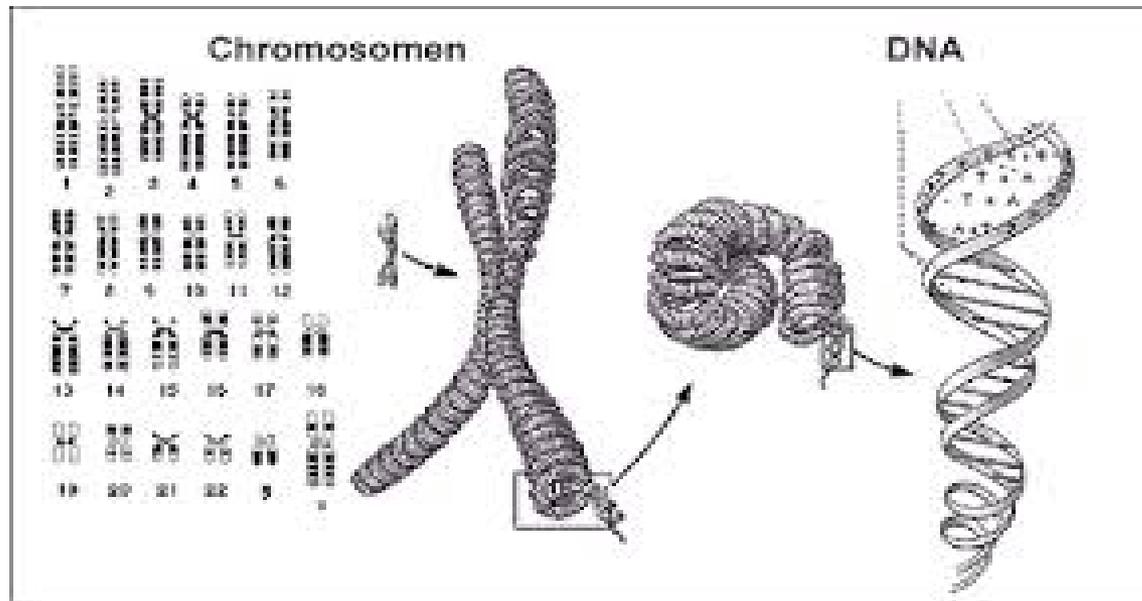
Immunolog
isch

infektiös

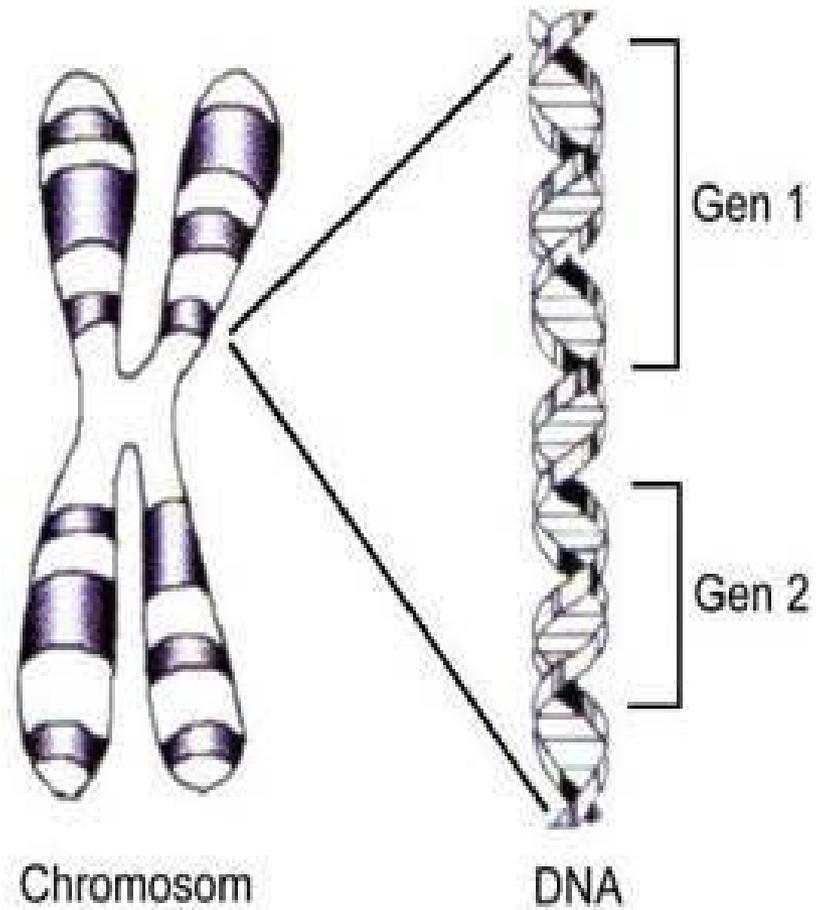
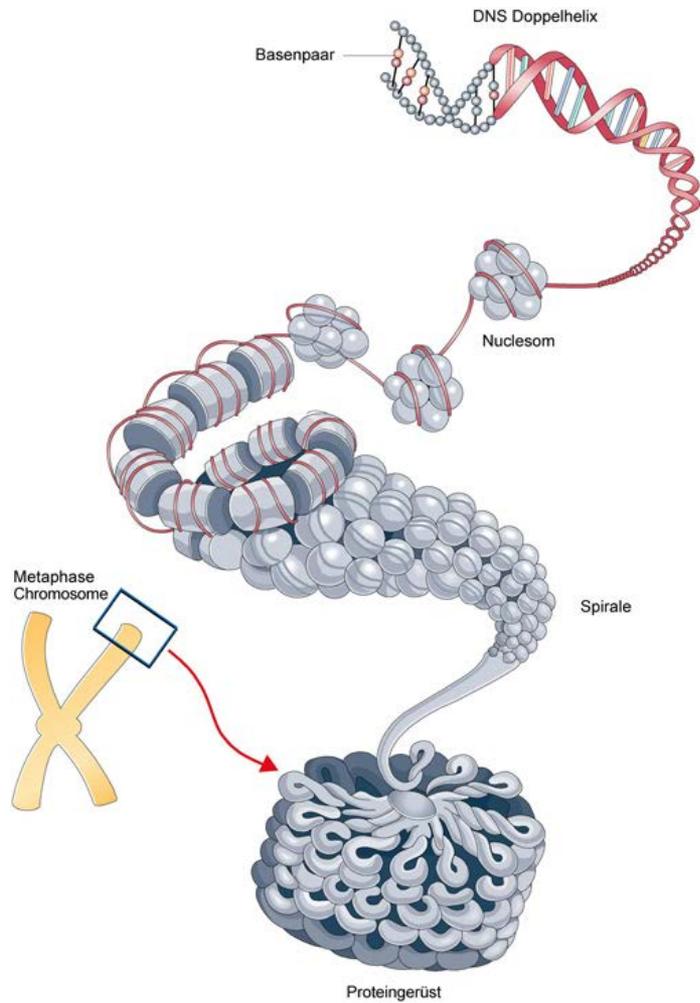
unbekannt

Erbmaterial

- Erbinformation besteht aus DNA
- Entdeckung der Doppelhelix 1953 (Crick, Watson)
- DNA liegt dicht gewickelt in Form von Chromosomen vor
- jede Körperzelle enthält 46 Chromosomen, 22 davon paarweise, zwei XX (Frau) oder XY (Mann)



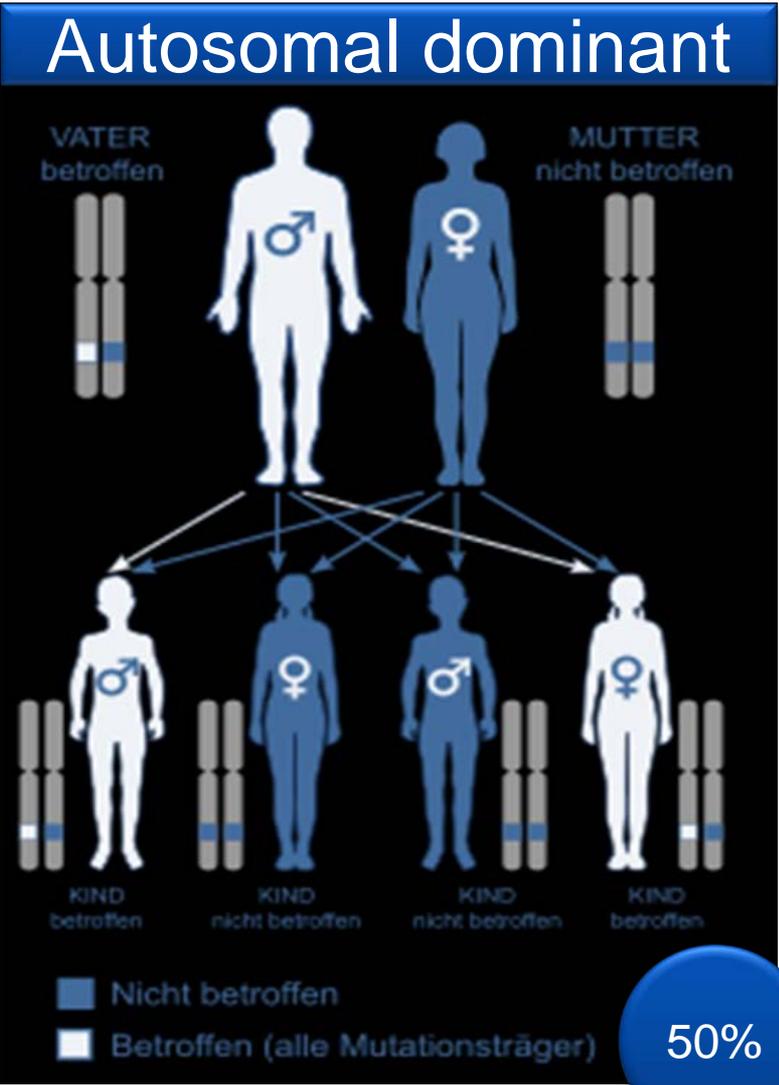
Chromosomenaufbau



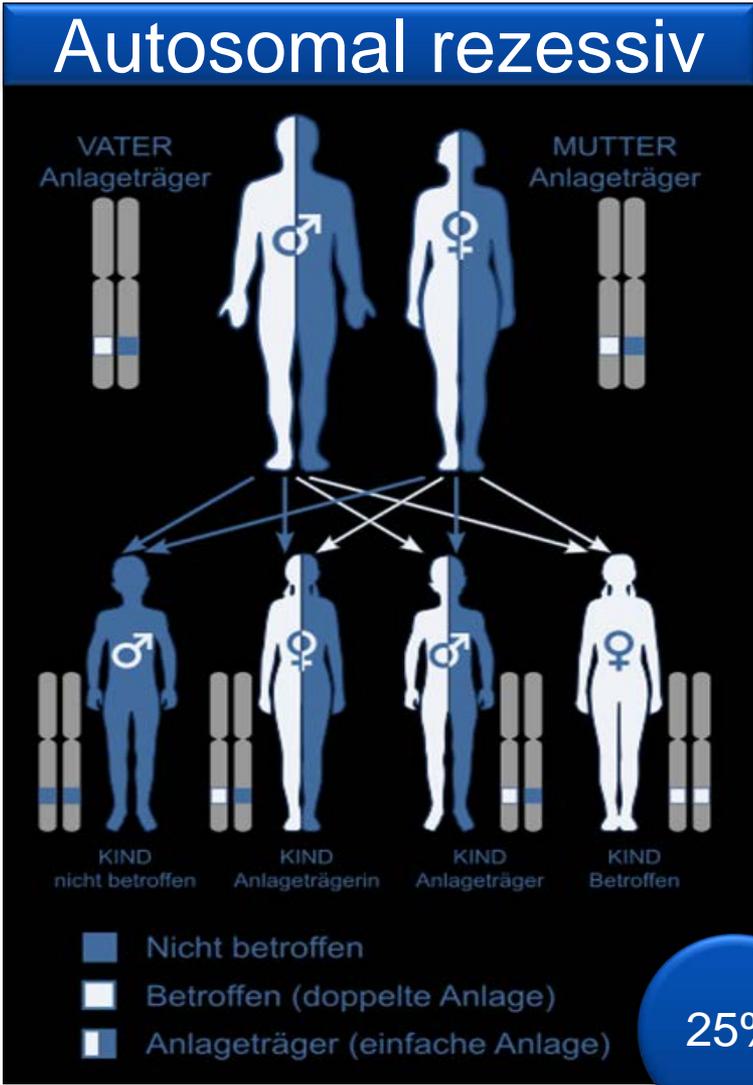
Vererbung

- ❖ **Monogenetische Vererbung:** 1 Gen = 1 Merkmal
 - nach Mendel autosomal dominant
 - autosomal rezessiv
 - X-chromosomal dominant
 - X-chromosomal rezessiv
 - Y-chromosomal (nur Männer)
- ❖ **Polygenetische Vererbung:** mehrere Gene = 1 Merkmal
- ❖ **Multifaktorielle Vererbung:** mehrere Gene plus Umweltfaktoren = 1 Merkmal
- ❖ **De-Novo Mutationen**

Monogenetische Vererbung

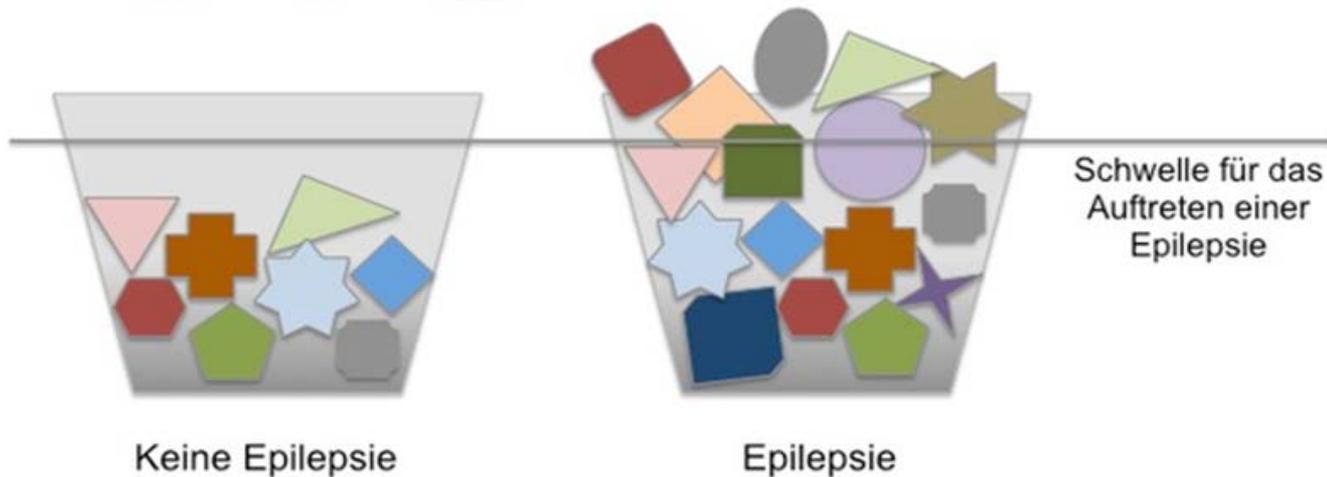
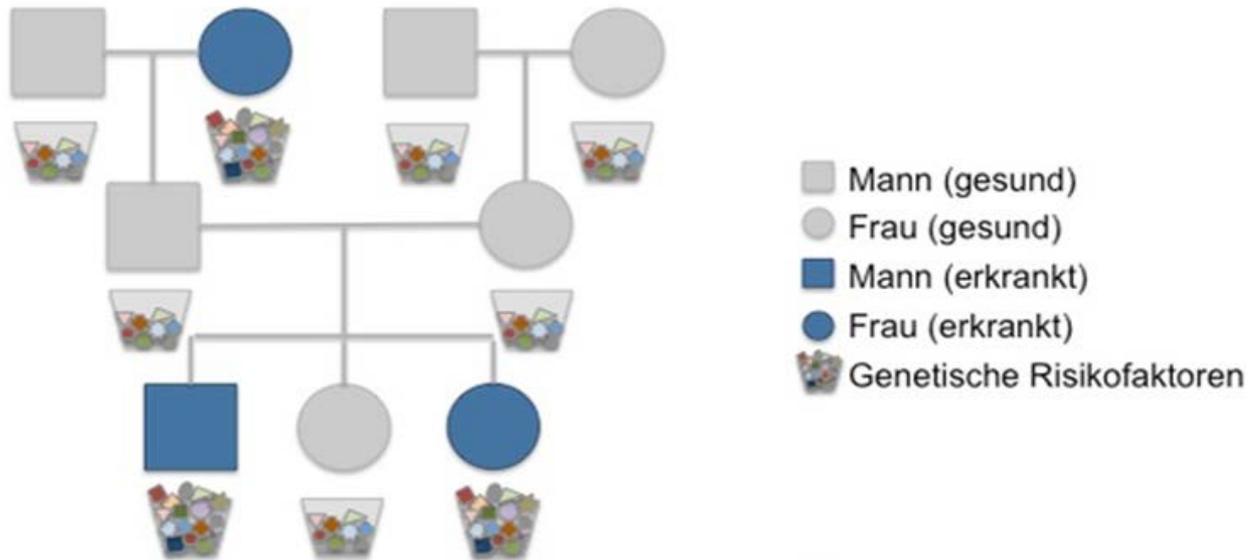


50%



25%

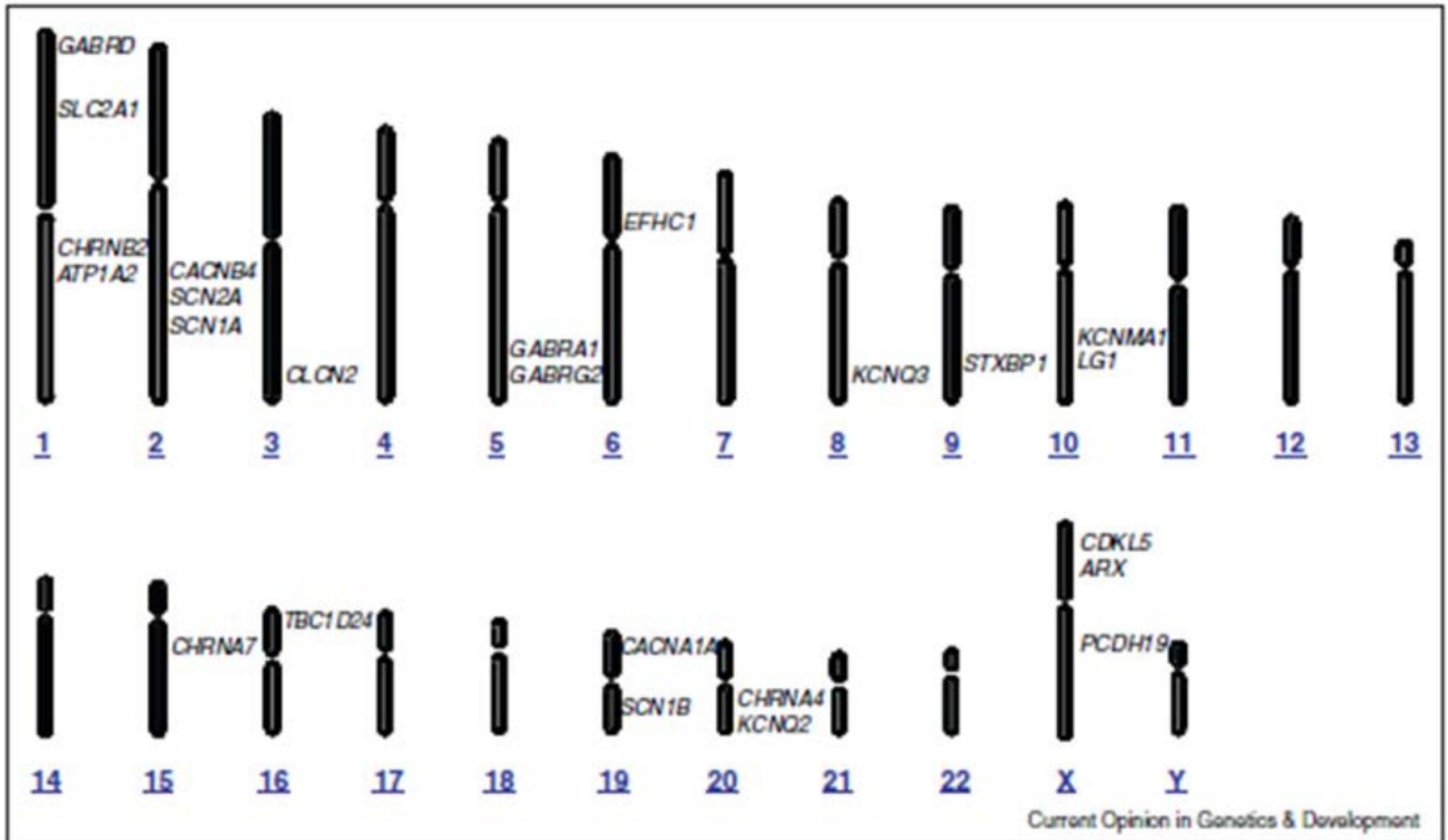
Polygenetische Vererbung



Vererbung bei Epilepsie

- ❖ Epilepsie selbst ist nicht erblich, sondern die Disposition zur Anfallsbereitschaft
- ❖ In der Regel wird die Epilepsie multifaktoriell vererbt = mehrere Gene plus Umweltfaktoren
- ❖ Es sind c.a. 160 monogen vererbte Krankheiten bekannt, bei denen epileptische Anfälle zum Krankheitsbild gehören.
 - Machen nur 1-2% aller Epilepsie-Erkrankungen aus
 - SELTEN

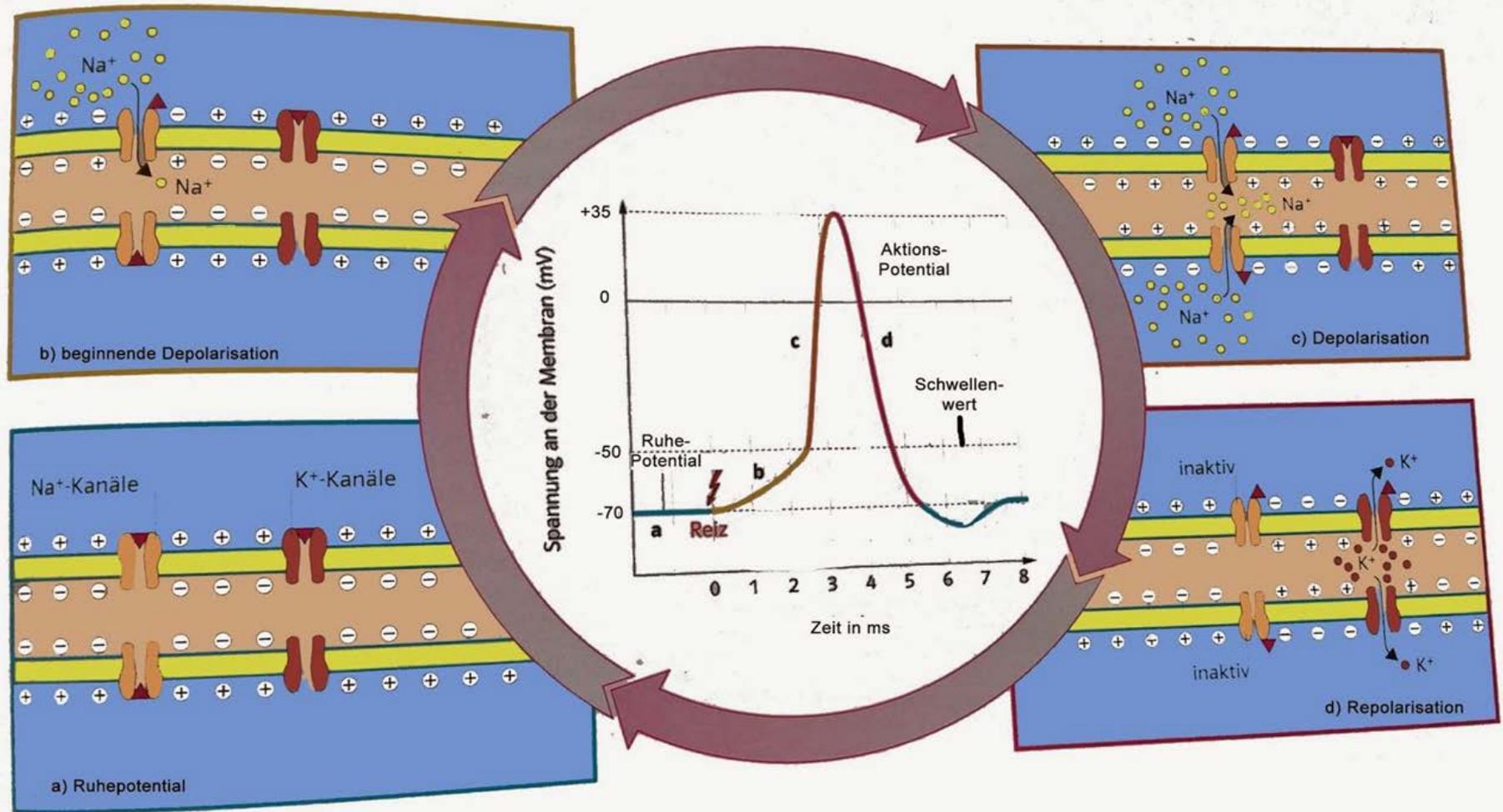
Landkarte der monogenetischen Epilepsien



Genveränderung

Überwiegend Veränderung an
Ionenkanälen

Aufgabe der Ionenkanäle: Erregungsleitung



Molekulare Vorgänge eines Aktionspotentials

Gene

- ARHGEF9
- ARX
- CACNA1A
- CACNB4
- CDKL5
- CHD2
- CHRNA2
- CHRNA4
- CHRN2
- CLCN2
- DEPDC5
- EFHC1
- FMR1 (FRAGILE X SYNDROME)
- FOXP1
- GABRA1
- GABRD
- GABRG2
- GRIN2A
- KCNQ2
- KCNQ3
- KCNT1
- LGI1
- MECP2
- PCDH19
- PLCB1
- PNKP
- PRRT2
- SCN1A
- SCN1B
- SCN2A
- SLC2A1
- SLC25A22
- SPTAN1
- STXBP1
- TBC1D24
- TCF4 (PITT HOPKIN SYNDROME)
- ZEB2 (MOWAT WILSON SYNDROME)

Beispiele:

SCN1A
Dravet Syndrom

TSC1 (Hamartin) oder TSC2
(Tuberin)
Tuberöse Sklerose

LGI1
Familiäre laterale
Temporallappenepilepsie

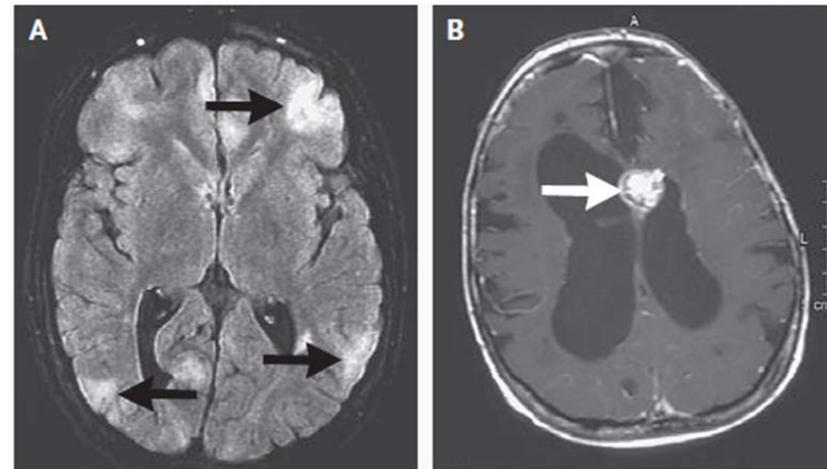
SCN1A- Dravet Syndrom

- Betrifft spannungsabhängige Natriumkanäle
- Bei verschiedenen Epilepsien nachgewiesen, unterschiedliche Veränderungen in diesem Gen
- Ausprägung von Fieberkrämpfen bis zum Dravet Syndrom
- Bestimmte Gen- Polymorphismen können die Wirksamkeit von Antiepileptika der Gruppe der Natriumkanalblocker reduzieren oder sogar gegenteilige Effekte auslösen

TSC1 (Hamartin) oder TSC2 (Tuberin) – Tuberöse Sklerose

Veränderung in einem der beiden Gene verursachen
Tuberöse Sklerose

Krankheitsbild mit neurologischen Störung, Epilepsie, geistige
Retardierung, Autismus, dermatologische Veränderungen,
renale Angiomyolipome, pulmonale Lymphangiomyomatose



LTGI1 - Familiäre laterale Temporallappenepilepsie

- codiert ein Protein namens Leucin reiches , glioma-inaktiviertes 1 Protein oder Epitempin
- Genaue Funktion unbekannt, möglicherweise Beeinflussung der neuronalen Migration
- Führt zur familiären lateralen Temporallappenepilepsie
- Überraschend da Temporallappenepilepsien bislang den fokalen, strukturellen und nicht den genetischen Epilepsien zugeordnet wurden.

Fazit

- ❖ Epilepsie ist keine Erbkrankheit im eigentlichen Sinne
- ❖ Die Veranlagung an einer Epilepsie zu erkranken wird meist multifaktoriell vererbt
- ❖ Das Risiko für die Nachkommen ist abhängig von der Art der Epilepsie und vom betroffenen Elternteil
- ❖ Das Risiko ist insgesamt nur gering erhöht, sodaß es keiner genetischen Beratung vor Planung einer Schwangerschaft bedarf
- ❖ Eine Epilepsie ist kein Grund auf Kinder zu verzichten.
- ❖ Weitere Fortschritte der genetischen Forschung und Auswirkungen auf die Therapie bleiben abzuwarten.