

„Hans-guck-in-die-Luft“-Syndrom: Wichtiger Genfehler für die häufigste Form der vererbaren Epilepsie gefunden

Mutation führt zur Schädigung von hemmenden Botenstoffrezeptoren im Gehirn - Erkenntnis hilft, neue Therapieansätze zu entwickeln

Epilepsie hat viele Formen: Die idiopathische generalisierte Epilepsie ist die häufigste von ihnen. Ihre Symptome umfassen das „Hans-guck-in-die-Luft“-Syndrom – der kurze Verlust des Bewusstseins (sogenannte Absencen) – bis hin zu großen Anfällen mit Verkrampfungen des ganzen Körpers (Grand mal). Sie tritt in Familien gehäuft auf. Welche Erbfaktoren beim Entstehen der Erkrankung beteiligt sind, ist bislang noch nicht vollständig geklärt – klar ist, dass mehrere Gene eine Rolle spielen. Ein Team um Prof. Dr. Holger Lerche vom Hertie-Institut für klinische Hirnforschung und dem Universitätsklinikum Tübingen klärt nun auf, dass eine Gruppe von Genen bei der Erkrankung verändert ist. Durch ihre Mutationen sind Botenstoffrezeptoren beschädigt, die die Nervenzellaktivität im Gehirn hemmen. Die Studie ist in der aktuellen Ausgabe der Fachzeitschrift *The Lancet Neurology* erschienen. Für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) und die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) ist die Arbeit ein „wichtiger Befund, der uns helfen wird, Betroffene gezielter zu behandeln.“

„Die Vererbung der genetischen generalisierten Epilepsien ist hoch komplex, da nicht nur ein Gen, sondern viele an der Entstehung der Erkrankung beteiligt sind“, erklärt Lerche. „Deswegen war sie auch lange Zeit nicht genetisch entschlüsselt. Wir konnten nun zeigen, dass alle Gene, die für GABAA-Rezeptoren kodieren, bei Patienten verändert sein können und zur Vererbung in unterschiedlichem Maße beitragen.“ Im Gehirn sind GABAA-Rezeptoren dafür zuständig, Botenstoffe zu erkennen, die die Aktivität von Nervenzellen hemmen. Funktionieren sie nicht richtig, kann es zu einer Überregung des Nervengewebes kommen – und dadurch zu einem epileptischen Anfall.

Für die Studie sammelten die Mediziner über zehn Jahre das Erbgut von mehr als tausend Patienten und verglichen es mit dem der Normalbevölkerung. Dabei fanden sie winzige Veränderungen im Erbgut. „Bei den Erkrankten beobachteten wir statistisch häufiger Mutationen in den Genen, die für Untereinheiten des Rezeptors kodieren“, berichtet Lerche. „Dabei handelt es sich um Punktmutationen: der Austausch einzelner Nukleinsäuren in der DNA.“ Diese Veränderungen reichen aus, um die Funktion des Rezeptors zu beeinflussen, wie sich in darauffolgenden Laboruntersuchungen herausstellte. „Die Folge ist eine erhöhte Anfälligkeit für Epilepsie.“

Die Erkenntnisse helfen, neue Therapieansätze zu entwickeln. „Mehr als zwei Drittel der Patienten mit genetisch generalisierter Epilepsie spricht auf die gängigen Medikamente gut an. Rund ein Drittel nicht. Bei ihnen können wir nun schauen, ob Medikamente helfen, die die hemmende Wirkung des GABAA-Rezeptor unterstützen“, sagt Lerche. Die derzeit auf dem Markt befindlichen Beruhigungsmittel machen jedoch häufig abhängig. Lerche hofft, dass er mit seiner Forschung langfristig auch die Arzneimittelforschung anregen kann. „Wir brauchen mehr und bessere Medikamente, die gezielt in die Signalwege in den Nervenzellen eingreifen und weniger Nebenwirkungen haben.“

„Auch wenn die Mehrzahl der Patienten mit einer idiopathischen generalisierten Epilepsie sehr gut auf gängige Medikamente anspricht, brauchen wir für ca. ein Drittel bis ein Viertel dieser

Patientengruppe neue Therapieoptionen“ kommentiert Prof. Hajo Hamer, 1. Vorsitzender der DGfE. „Die Forschungsarbeit liefert uns einen wichtigen Befund, der uns helfen wird, Betroffene gezielter zu behandeln“, kommentiert Prof. Dr. Peter Berlit, Generalsekretär der DGN in Berlin, die hochkarätig publizierte Arbeit.

Die Studie ist im Rahmen einer großen internationalen Kooperation entstanden. Die genetischen Untersuchungen wurden in enger Zusammenarbeit mit dem Cologne Center for Genomics (CCG) der Universität zu Köln und dem Luxembourg Centre for Systems Biomedicine(LCSB) der Universität Luxemburg durchgeführt.

Publikation

May et al. (2018): Rare coding variants in genes encoding the GABAA receptor in genetic generalised epilepsies: an exome-based case-control study. *The Lancet Neurology*, 17(8), pp 600-708.

DOI: [doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30215-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30215-1)