

Presseinformation

24.07.2018

„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 GABA_A-Rezeptoren kodieren, bei Patienten verändert sein können und zur Vererbung in unterschiedlichem Maße beitragen.“ Im Gehirn sind GABA_A-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.“

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung

Kommunikation
Dr. Mareike Kardinal
Leitung
Telefon +49 7071 29-88800
Fax +49 7071 29-25004
mareike.kardinal@medizin.uni-tuebingen.de
www.hih-tuebingen.de

Universitätsklinikum Tübingen

Kommunikation und Medien
Bianca Hermle
Leitung
Telefon +49 7071 29-81032
Fax +49 7071 29-25024
bianca.hermle@med.uni-tuebingen.de
www.medizin.uni-tuebingen.de

Wir bitten um Zusendung von Belegexemplaren.

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. „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. „Bei den therapieresistenten Patienten können wir nun schauen, ob Medikamente helfen, die die hemmende Wirkung des GABA_A-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.“

„Die Forschungsarbeit liefert uns deshalb 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 GABA_A receptor in genetic generalised epilepsies: an exome-based case-control study. *The Lancet Neurology*, 17(8), pp 600–708.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30215-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30215-1)

Kontakt

Prof. Dr. Holger Lerche
Hertie-Institut für klinische Hirnforschung
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen
Telefon +49 7071 29 – 80442
[Holger.lerche\[at\]uni-tuebingen.de](mailto:Holger.lerche[at]uni-tuebingen.de)

*Das **Hertie-Institut für klinische Hirnforschung (HIH)** wurde 2001 von der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung, dem Land Baden-Württemberg, der Eberhard Karls Universität und ihrer medizinischen Fakultät, sowie dem Universitätsklinikum Tübingen gegründet. Das HIH beschäftigt sich mit einem der faszinierendsten Forschungsfelder der Gegenwart: der Entschlüsselung des menschlichen Gehirns. Im Zentrum steht die Frage, wie bestimmte Erkrankungen die Arbeitsweise dieses Organs beeinträchtigen. Dabei schlägt das HIH die Brücke von der Grundlagenforschung zur klinischen Anwendung. Ziel ist, neue und wirksamere Strategien der Diagnose, Therapie und Prävention zu ermöglichen. Derzeit sind 18 Professoren und rund 350 Mitarbeiter am Institut beschäftigt.
Webseite: www.hih-tuebingen.de*

Das 1805 gegründete **Universitätsklinikum Tübingen (UKT)** gehört zu den führenden Zentren der deutschen Hochschulmedizin und trägt als eines der 33 Universitätsklinika in Deutschland zum erfolgreichen Verbund von Hochleistungsmedizin, Forschung und Lehre bei. 2001 gründete es zusammen mit der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung und der Eberhard Karls Universität das Hertie-Institut für klinische Hirnforschung (HIH), mit dem Ziel, die Ergebnisse der exzellenten neurowissenschaftlichen Forschung rasch in die klinische Praxis zur Behandlung neurologischer und neurodegenerativer Erkrankungen zu überführen.

Website: www.medizin.uni-tuebingen.de