

Idiopatiske generaliserede epilepsier

Dansk Epilepsi Selskab

Forskningsleder Helle Hjalgrim

Idiopatiske generaliserede epilepsier (IGE) antages at udgøre omkring 20% af alle epilepsier [1]. Den traditionelle opfattelse af IGE er epilepsi af ukendt ætiologi og patogenese, men nu også mere som epilepsi med en genetisk baggrund [2]. Der er ingen enkel genetik ved IGE – arvegangen er for enkelte IGE-syndromer (1-2%) Mendelsk autosomal dominant, nogle IGE har muligvis en recessiv arvegang, mens de fleste har en formentlig polygen arvegang, som ses ved de mest almindelige generaliserede IGE-syndromer: børneabsent-epilepsi (*childhood absence epilepsy*, CAE), juvenil absent-epilepsi (JAE) og juvenil myoklon-epilepsi (JME). Ikke desto mindre kendes disse syndromer også med almindelig monogen, dominant arvegang.

De kendte mutationer, som medfører epilepsi, drejer sig primært om gener, der koder for ionkanaler – både spændingsstyrede og bindingsstyrede kanaler. I de tilfælde, hvor der ikke er tale om gener, der påvirker kanalernes struktur direkte, drejer det sig oftest om en indirekte påvirkning gennem et kanalrelateret protein.

At foretage genetiske undersøgelser for at påvise de bagvedliggende gener kræver en meget stor epilepsipopulation, og kun gennem multicenterstudier er dette muligt. Siden sidste statusartikel fra Dansk Epilepsi Selskab i 2007 [3] har man ikke før nu gjort yderligere overbevisende monogenetiske fund.

Epilepsihospitalet deltager i et fælles europæisk studie EPI-CURE, som er støttet af EU, med deltagelse af 13 lande og 28 centre. Formålet med projektet er bl.a. at finde gener, der er involverede i IGE, den genetiske interaktion og muligvis et genetisk grundlag for medicinsk behandling.

Som noget af det første er det lykkedes at påvise en mikrodeletion i 15q13.3 – et område der i forvejen er associeret med bl.a. mental retardering [4], skizofreni, autisme og andre neuropsykiatriske symptomer.

I to uafhængige patientpopulationer med IGE på henholdsvis 647 og 576 personer blev mikrodeletionen påvist hos godt 1%. Til sammenligning blev to matchede kontrolpopulationer på henholdsvis 1.202 og 2.497 personer undersøgt, og hos ingen blev en tilsvarende mikrodeletion påvist.

Mikrodeletionen spænder over mindst syv gener – heriblandt *CHRNA7*, der koder for alfa7- underenheden i den nikotinerge acetylcholinreceptor [5]. Det vides, at *CHRNA7* udtrykkes i det meste af hjernen og i særlig høj grad i thalamus

– et område der i vid udstrækning er involveret i IGE. De personer med IGE, der havde mikrodeletionen, havde ikke fænotype svarende til overfor nævnte symptomer med 15q13,3-deletioner, og de havde forskellige former for IGE: CAE, JAE og JME. Selv om mikrodeletionen kun kan påvises hos et fåtal af personer med IGE, er det uden sammenligning den hyppigste genetiske afvigelse. Det understøtter, at IGE har et genetisk grundlag, giver basis for yderligere undersøgelser, og åbner endvidere muligheden for genetisk rådgivning.

Korrespondance: Helle Hjalgrim, Epilepsihospitalet Filadelfia, DK-4293 Dianalund. E-mail: hhjl@filadelfia.dk

Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005;46:10-4.
2. Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001;42:796-803.
3. Hansen CP, Møller RS, Turner Z et al. Det genetiske grundlag for epilepsi. *Ugeskr Læger* 2007;169:1102.
4. Sharp AJ, Mefford HC, Li K et al. A recurrent 15q13.3 microdeletion syndrome associated with mental retardation and seizures. *Nat Genet* 2008;40:322-8.
5. Helbig I, Mefford HC, Sharp AJ et al. 15q13.3. microdeletion increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nat Genet* 2009;41:160-2.