



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TÜRK TOPLUMUNDAKİ AİLESEL İDYOPATİK JENERALİZE
EPİLEPSİLERİN KLİNİK VE ELEKTROFİZYOLOJİK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. KADRİYE AĞAN-YILDIRIM
YÜKSEK LİSANS TEZİ

NÖROLOJİ ANABİLİMDALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. CANAN AYKUT-BİNGÖL

İSTANBUL-2006

Giriş ve amaç

Bu çalışmada Türk toplumundaki ailesel idyopatik jeneralize epilepsi tanısı olan hastalarda genetik değişikliklerin ve kalıtsal geçişin saptanması planlanmaktadır. Nedeni belirlenemeyen ancak genetik olarak kalıtıldığı düşünülen epilepsiler, idyopatik olarak adlandırılmaktadır (1). Çalışmalar idyopatik veya kriptojenik epilepsi tanısı almış olan hastaların yakınlarında epilepsi öyküsünün artmış olduğunu göstermiştir (2). Bu nöbetleri, parsiyel ve jeneralize diye ayırarak yapılan çalışmalarda ise jeneralize nöbetlerde aile hikâyesi pozitifliği oranının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (3, 4). İdyopatik epilepsiler, tüm çocukluk çağı epilepsilerinin %30- 40'nı, erişkin epilepsilerinin ise %20'sini oluşturmaktadır (3, 4). İdyopatik epilepsilerin genetik temelini karmaşık olduğu düşünülmektedir. Epilepside genetik yatkınlığın olduğu, yoğun olarak düşünülse de bunu kanıtlayacak genlerin bulunmasında kaydedilen aşamalar yetersizdir (5, 6). Türk epilepsi hastalarında uygulanan, mültidisipliner bir çalışma henüz yapılmamıştır. Türkiye’de yeterli alt yapının olmaması ve bu gibi çalışmalara ayrılan ödeneğin sınırlı olması bu çalışmaların yapılmasını zorlaştırmaktadır. Türk toplumundaki idyopatik jeneralize epilepsilerdeki genetik değişikliklerin saptanması ileride ailelere bu konuyla ilgili ayrıntılı bilgi verilmesini sağlayacaktır. Ayrıca, akraba evliliklerinin bu konudaki öneminin belirlenmesi açısından önem kazanacaktır.

ILEA–1989 sınıflamasına göre idyopatik jeneralize epilepsi tanısı almış olan ve ailesinde de benzer hikâyesi olanlar çalışmamıza dâhil edildi. Öncelikle hastaların “sendrom sınıflamasının” yapılabilmesi için hastaların uyanıklık ve uyku elektroensefalografilerinin (EEG) çekilmesi, ayrıntılı aile öyküleri alınması ve hasta olmayan aile bireylerine de EEG çekilmesi planlanmıştır.

Genel bilgiler

Nöbetler belirli bir kortikal nöron topluluğunun anormal, aşırı derecede, hipersenkron ve paroksizmal deşarjı sonucu ortaya çıkıyorsa ve tetikleyen bir faktör olmadan tekrarlıyorsa epilepsi olarak adlandırılır (7). Nöbet özelliklerini belirleyen, nöbeti ortaya çıkaran korteks bölgesinin işlevsel özellikleridir (8).

Sınıflama

Nöbetler anatomik lokalizasyonlarına göre jeneralize veya parsiyel, etyolojik nedenlerine göre de idyopatik, semptomatik veya kriptojenik olarak sınıflandırılırlar (3). (Tablo I)

Klinik semptomatoloji olarak bir anatomik lokalizasyona oturtulamıyorsa veya fokal başlangıcı belirten bulgu yok ise nöbet jeneralize olarak değerlendirilir. Jeneralize nöbetler; Jeneralize konvülfif nöbetler (tonik, klonik veya tonik-klonik olmak üzere), jeneralize nonkonvülfif nöbetler(absans, atipik absans ve atonik) ve myoklonik nöbetler olarak 3 ana grupta toplanırlar (7, 8).

Klinik olarak fokal başlangıcı düşündüren bulgular varsa bu nöbetler sekonder jeneralizasyon gösterebilir bile parsiyel nöbet olarak değerlendirilirler (3, 7). Nöbetin ilk başlangıç bulgusu olan ve uzun yıllar “aura” olarak tanımlanan devre, anatomik veya fonksiyonel olarak lokalizasyonu belirtmede çok değerlidir. Eğer uyanıklık durumunda değişiklik olmamış ve çevreyle ilgi kesilmemişse nöbet basit parsiyel olarak adlandırılır (3, 8). Ancak hastanın bilinç durumunda bozulma, nöbet sırasında amnezi veya konfüzyon oluyorsa bu da kompleks parsiyel nöbet olarak adlandırılır (7, 8).

Nöbetler ortaya çıkış nedenlerine göre incelenmek istenirse, idyopatik, kriptojenik ve semptomatik diye gruplanabilir (9).

Semptomatik nöbetler; altta yatan nedeni bilinen veya şüphe edilen bir serebral disfonksiyona veya hastalığa sekonder olan nöbetlerdir (9).

İdyopatik nöbetler; olası bir genetik yatkınlık dışında altta yatan başka nedenin bulunmadığı epilepsilerdir. İdyopatik epilepsiler yaşa bağlı başlangıçları, klinik ve EEG özellikleri ile olası genetik etyolojilerine göre değerlendirilir (1).

Kriptojenik nöbetler; genetik yatkınlık dışında altta yatan bir neden olduğundan şüphe edilen ancak semptomatik nöbetlerdeki gibi bu nedenin gösterilemediği nöbetlerdir (9)

Epileptik nöbetlerin ILEA-1989 sınıflamasında lokalizasyon, EEG özellikleri, başlangıç yaşı ve altta yatan nedene göre sendrom sınıflaması yapılmıştır (11).

Epilepsilerin ve epileptik sendromların sınıflandırılması:

1. Lokalizasyonuna göre (lokal, fokal, parsiyel) epilepsiler ve sendromlar

1.1 İdyopatik (başlangıç yaşına göre)

- ❑ Sentrotemporal dikenli iyi huylu çocukluk çağı epilepsisi
- ❑ Oksipital paroksizmlili çocukluk çağı epilepsisi
- ❑ Primer okuma epilepsisi

1.2 Semptomatik

- ❑ Çocukluk çağı parsiyel devamlılık gösteren kronik progresif epilepsi (Kojewnikow sendromu)
- ❑ Temporal lob epilepsi
- ❑ Frontal lob epilepsi
- ❑ Pariyetal lob epilepsi
- ❑ Oksipital lob epilepsi

1.3 Kriptojenik (Semptomatik ve bilinmeyen etyoloji)

2. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar

2.1 İdyopatik (başlangıç yaşına göre)

- ❑ İyi huylu neonatal ailesel konvülsiyonlar
- ❑ İyi huylu neonatal konvülsiyonlar
- ❑ Yenidoğanın iyi huylu myoklonik epilepsisi
- ❑ Çocukluk çağı absans epilepsisi
- ❑ Jüvenil myoklonik epilepsi
- ❑ Sabah uyanırken olan jeneralize tonik-klonik nöbet
- ❑ Diğer jeneralize idyopatik epilepsiler
- ❑ Özel refleks epilepsi tipleri

2.2 Kriptojenik veya semptomatik

- ❑ West sendromu
- ❑ Lennox-Gastaut sendromu
- ❑ Myoklonik-astatik nöbetli epilepsi
- ❑ Myoklonik absanslı epilepsi

2.3 Semptomatik

2.3.1 Özgün olmayan etyoloji

- ❑ Erken myoklonik ensefalopati
- ❑ Supresyon ve “burst”lerle giden erken infantil epileptik ensefalopati
- ❑ Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler

2.3.2 Özgün sendromlar

- ❑ Bir çok hastalık ile seyreden epileptik nöbetler

3. Fokal veya jeneralize olduğuna kara verilemeyen epilepsiler ve sendromlar

3.1 Jeneralize ve fokal nöbetle seyredenler

- ❑ Neonatal nöbetler
- ❑ İnfantil ciddi myoklonik epilepsi
- ❑ Yavaş uykuda devamlı diken dalga ile giden epilepsi
- ❑ Diğer karar verilemeyen epilepsiler

3.2 Klinik ve EEG bulguları ile kesin olarak jeneralize veya fokal olarak sınıflandırılmayanlar.

4. Özel sendromlar

4.1 Durumla ilgili nöbetler

- ❑ Febril konvülsiyonlar
- ❑ İzole nöbetler veya izole status epileptikus
- ❑ Akut metabolik veya toksik olay (alkol, ilaçlar, eklampsi, non-ketotik hiperglisemi) ile ortaya çıkan nöbetler

Epidemiyoloji:

Epilepsi epidemiyolojisi diğer nörolojik hastalık epidemiyolojisine göre daha komplekstir. Bunun nedeni ise epileptik nöbetin her yaşta, değişik tiplerde ve altta yatan birçok patolojiye sekonder gelişebilmesidir (10,12). Bununla beraber genetik temeli değişikdir, değişik çevresel olaylar tetikleyebilir ve kesin bir sebep olmadan kesilebilir veya tekrar başlayabilir (7). Epilepsi insidansı, yaş ortalaması dikkate alınmazsa yılda 100.000' de 40, prevalansı ise 1000' de 7' dir (7). Erkek/ kadın oranı 1.2/ 1' dir (7, 12). Tüm popülasyonun %4 ile %5'i hayatları boyunca birkez nöbet geçirirler (10, 12). Fakat kişilerin %3'ü epileptik olmaktadır (10, 12). İnsidans, yaşam boyunca çocukluk ve yaşlılık olmak üzere iki evrede artar (7). İdyopatik jeneralize epilepsiler grubunda

yer alan juvenil myoklonik epilepside aile yakınlarında epilepsi öyküsü 1. dereceden yakınlarında % 19 iken 2.dereceden yakınlarında göz önünde bulundurursak bu oran %35'lere kadar çıkabilmektedir (13). Postnatal semptomatik epilepsilerde genetik etki minimaldir (2). Postnatal santral sinir sistemi travmasına ikincil epilepsi tanısı olan hastaların yakınlarının epileptik olma riskleri genel popülasyonla aynıdır (14, 15). Belirlenmiş bir santral sinir sistemi travması olmayan epileptik hastaların, yani idyopatik veya kriptojenik epilepsisi olanların yakınlarında epilepsi görülme oranı, semptomatik epilepsilere göre fazladır (5). Altta yatan SSS travmasını gösterebilmek, genetik riski belirleyebilmek için oldukça önemlidir (2). Genetik faktörlerin idyopatik ve febril konvülsiyonlardaki önemi bilinmekle beraber son zamanlarda yapılan çalışmalarda, semptomatik ve kriptojenik epilepsilerde de önemli olabileceği belirtilmektedir (16). Ailedeki epileptik kişide, nöbet jeneralize nöbet ile başlıyorsa parsiyel nöbet ile başlayanlara göre anne-baba ile kardeşlerde nöbet görülme oranı artar (2). Ancak epileptik anne ile babanın çocuklarına epilepsiyi geçirmede bu genellemeye rastlanmaz. Ancak absanslı anne babaların çocuklarına epilepsiyi kalıtma riskleri, diğer tip jeneralize ve parsiyel epilepsilerden fazladır (2). Kriptojenik epilepsisi olan hastanın kardeşinde epilepsi olma olasılığı %1 ile %10 arasındadır ancak çoğu kaynakta bu oran %2 ile %5 arasında verilir (8). Nöbet hikayesi olmasa da kardeşlerde EEG anormalliği görülme oranı ise %20 ile %30'a kadar çıkabilmektedir (8). Epileptik kişideki epilepsi başlama yaşı ile yakınlarında epilepsi görülmesi arasında da ilişki bildirilmiştir (8, 10). Eğer epilepsi 0-3 yaşları arasında başlıyorsa, bu oran %7.5; 4- 15 yaş arasında başlıyorsa %4.3'tür (8). Kardeşinde epilepsi bulunmayanlarda epilepsi oranı ise %1.5'tir (8). İdyopatik jeneralize epilepsisi bulunanların çocuklarında, epilepsi görülme sıklığı %9-12'dir (8). Sendromik ayırım yapmaksızın değerlendirildiğinde, epileptik anne babaların çocuklarında epilepsi görülme oranı ise %6'dır (8). Epileptik annelerin çocuklarına epilepsiyi geçirme riskleri babalardan iki kat daha fazladır. Bu da mitokondrial kalıtımın önemini belirtmektedir (8).

Etyoloji:

Epilepsinin her yaşta görülebilmesi ve birçok değişik patolojiye bağlı gelişebilmesi, etyolojisinde geniş bir yelpaze içermesine yol açmaktadır. Etyoloji tüm yaş gruplarında görülme sıklığına göre şöyle sıralanmaktadır: İdyopatik ve/veya kriptojenik:

%65.5, Vasküler: %10.9, Konjenital: %8, Travma: %5.5, Neoplastik: %4.1, Dejeneratif: %3.5, Enfeksiyon: %2.5 (12).

İdyopatik epilepsilerin genetik temeli komplekstir ve şu ana kadar yeterince aydınlatılamamıştır. Sadece birkaç sendrom monogenik olarak kalıtılır, ancak bu sendromlarda bile genetik heterojenite nedeniyle kalıtım karmaşık olabilmektedir (3). İlk olarak 1961’de Metrakos ve arkadaşları (17) absans epilepsisinin karakteristik EEG bulgusu olan 3Hz’lik diken dalga paterninin otozomal dominant bir genle kalıtıldığını ileri sürmüşlerdir. Çoğu idyopatik epilepsi JME, ÇAE ve JAE oligenik veya poligenik zeminde gelişen multifaktoriyel hastalıklardır (18). Hem aile içinde hemde aileler arasında değişik idyopatik epilepsi klinik alt gruplarının birbiriyle kesiştiği görülmektedir (19). Bazı hastalar yaşam süreleri boyunca bir fenotipten diğerine değişebilirler. Örneğin; ÇAE tanısını almış bir hastada, daha sonraları JME veya jeneralize tonik-klonik nöbetler gelişebilir. Yine jeneralize tonik-klonik nöbeti olan bir ebeveynin çocuğunda, JME olabilir veya tam tersi duruma rastlanabilir (3). Tüm bu değerlendirmeler idyopatik jeneralize epilepsilerin aslında nörobiyolojik bir yelpazenin açılımı olduğunun, yaşa bağlı genetik etkinin gözlendiğinin ve belirlenen tek bir genin bile değişik fenotiplere neden olabileceğinin göstergesidir (20, 21). İdyopatik epilepsilerde gözlenen yaşa bağlı epileptogenezin nöronal eksitabilite, sinaptik plastisite ve beyin gelişimi üzerine etkili çok sayıda genetik faktör yer almaktadır (18, 22). Aile çalışmalarında gösterildiği gibi idyopatik jeneralize epilepsisi olan kişilerin yakınlarında epilepsi oranı genel popülasyona göre artmakla beraber monogenik bir kalımdan beklenenden daha düşüktür (17). En yüksek risk kardeşinde veya ebeveyninde İJE’si olan kişilerde görülür ki burada oran %16 ile %18 arasındadır (17). İkiz çalışmaları göstermiştir ki özellikle monozigotik ikizlerde bu oran %90 ve yukarısındadır ve aynı İJE sendromu gözlenir. Ancak dizigotik ikizlerde hem oran düşüktür bu oran ikiz olmayan kardeşlerden farklı değildir hemde farklı İJE sendromları gözlenir (17).

Kalıtım Tipleri (tablo II)

Mendelyan hastalıklar tek gen mutasyonu ile ortaya çıkarlar. Otozomal dominant (O.D), otozomal resesif (OR) veya X’e bağlı olarak kalıtılabilirler.

Çok sayıda genin aynı fenotipi etkilemesiyle ortaya çıkan kalıtım şekli **polijenik kalıtım** olarak adlandırılır (18).

Mutant genin ortaya çıkardığı klinik o genin **ekspresyonu** olarak adlandırılır (18). Mutasyona uğramış geni taşıyanlarda klinik olarak bulgu çıkma oranına **penetrans** denir (18). Mutant geni taşıdığı bilinen 100 kişiden , 80'inde klinik gözleniyor diğer 20 kişide ise klinik bulgulara rastlanmıyorsa, burada %80'lik penetrans söz edilir. Penetrans yaşa ve uygulanan teste bağlıdır (19). Bazen heterozigotlar, homozigotlara göre klinikte daha hafif bulgularla seyredebilir (18, 19).

Kalıtsal bir yatkınlığın edinilmiş çevresel bir travma ile birleşerek ortaya çıkardığı hastalıklar **multifaktöriyel** olarak isimlendirilir. Çevresel etmenler penetransın düşük olmasında ve hastalığın başlangıcını geciktirmede rol oynarlar. Bu nedenle multifaktöriyel kalıtımla kalıtılan hastalığı bulunan kişilerin yakınlarında hastalık gelişme riski mendelyan kalıtımla kalıtılan hastalıklardan azdır (18, 19).

İnsan hücresinin her çekirdeğinde 22 çift otozomal 1 çiftte cinsiyet kromozomu vardır. Bir çift kromozomdan sadece birinde mutasyona uğramış geni taşıyan kişiye **heterozigot** denir (20). Eğer heterozigot anne veya babadan biri bunu çocuğuna geçirebiliyorsa burada **otozomal dominant kalıtım** vardır (20). Otozomal dominant hastalıklarda 22 otozomal kromozom üzerindeki herhangi bir gende oluşan mutasyon, klinik olarak bulguların ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Bir çift kromozomda aynı loküsdeki genlerin ikisinde mutasyona uğramışsa o genotipin sahibi o gen için **homozigottur** (20). Kadın ve erkekler eşit olarak etkilenmektedir. Her etkilenmiş kadın ve erkek bu geni kendi kız ve erkek çocuklarına aynı oranda geçirirler. Heterozigotların çocuklarına hastalığı geçirme şansı %50'dir (18).

Benzer fenotiplerin tamamen farklı genler tarafından ortaya çıkarılabilmesine **genetik heterojenite** neden olur (21). Değişik genlerdeki mutasyonların aynı kliniğe yol açmasına **allelizm olmayan heterojenite (loküs heterojenitesi)** denir (21). Aynı gendeki değişik mutasyonların aynı kliniğe yol açması ise **allelizm heterojenite** olarak adlandırılır (21). Allelizm heterojenite bir hastalığın gen haritasının çıkarılmasında sorun ortaya çıkarmazken, loküs heterojenitesi sorun yaratabilir. Bir metabolik süreçte veya birden fazla parçası olan kompleks bir molekülde yer alan proteinler değişik genlerin ürünü olabilirler. Bu metabolik süreçteki herhangi bir basamakta veya molekülün herhangi bir parçasında oluşan bozulma, bozulmanın olduğu yerin önemi olmaksızın, tüm süreci veya molekülün yapısını bozar. Loküs heterojenitesinde olayın temeli bu mekanizmada yatmaktadır (18, 19). Bugüne kadar genetik temeli aydınlatılmış olan tüm

idyopatik epilepsilerde altta yatan bozukluk kanalopatilerdir (22). Multifaktöriyel kalıtım gösterdiği için değişik epilepsi fenotiplerinin aynı iyon kanalındaki allelik mutasyonlar sonrası olması sürpriz olmamalıdır. Bazı mutasyonlar hastalığın ağırlık bakımından değişik fenotiplerini oluşturabilirler. Bu da **değişken ekspresivite** ile açıklanabilir (23). Klinik genetikte genotip- fenotip ilişkisini daha iyi anlamak istiyorsak öncelikle genetik heterojeniteden ve pleiotropiden söz etmek gerekir. Klinik olarak benzer hatta aynı fenotiplerin farklı genotipler tarafından oluşturulması mümkündür. Yine tek bir genin tamamen farklı fenotipler ortaya çıkarması ise **pleiotropi** olarak adlandırılır (19).

Eğer kişi hem anne hem de babadan aynı mutant geni alıp homozigot olursa hastalığı ortaya çıkar bu da **otozomal resesif kalıtımın** özelliğidir (20). Mutant bir genin heterozigot taşıyıcıları klinik olarak hep normaldirler (20). Eğer iki ebeveynde aynı mutant gen için taşıyıcılarsa çocuklarına geçirme riskleri %25'tir (18). Otozomal resesif hastalıklar, bir jenerasyonda özellikle kardeşler arasında görülürler (18). Hem erkek hem de kadınlar eşit etkilenir (18). Akraba evlilikleri olan ailelerde birkaç jenerasyon boyunca görülebilir (18).

X kromozomundaki herhangi bir gende oluşan mutasyonlar **X'e bağlı kalıtımla** geçiş gösterir (20). X kromozomundaki bir gende mutasyon oluşmasıyla ortaya çıkan heterozigot dişiler klinik olarak normaldir, nadiren hafif klinik bulgular gözlenebilir (20). X'e bağlı kalıtımda, taşıyıcı dişinin herbir oğlunun %50 riski vardır (18). Her bir kızının da %50 taşıyıcı olma riski vardır (18). Etkilenen erkek **hemizigottur** (18).

Etkilenmiş babaların tüm kızları (%100) taşıyıcıdır (18). X'e bağlı geçen hastalıklarda, nesiller boyunca babadan kızlarına geçiş olur, oğullarına geçiş olmaz (18). Taşıyıcı olan kızlar ise oğullarına geçirirler. Erkekten erkeğe geçiş görülmez (18). Dişilerde anne ve babadan gelen iki adet X kromozomundan birisinin rastgele şekilde inaktive edilmesine **liyonizasyon (rastgele X inaktivasyonu)** denir, hastalık bulguları ortaya çıkabilir. X'e bağlı geçiş gösteren hastalıkları kalıtın taşıyıcı kızlarda liyonizasyon sonucunda eğer sağlam olan inaktive edilirse klinik bulgular ortaya çıkabilir (23). Dişiler X kromozomu açısından mozaiktirler. Bazı hücrelerde anneden bazı hücrelerde ise babadan gelen X kromozomu aktiftir. Eğer dişi bireyin vücudundaki çoğu hücrede mutant geni taşıyan X kromozomu aktif ise klinik olarak hastalığı gösterirler (18). Heterozigot kadınlarda da

hastalığın görülmesi **X'e bağlı dominant kalıtım** ile olabilir, nadir görülen bir kalıtım şeklidir. Ancak dışideki klinik hemizigot erkekten daha hafif bulgularla seyreder (19).

Karyotipleme sırasında mikroskopik olarak görülebilen yapısal defektlere **kromozomal aberrasyonlar** adı verilir. Trizomiler, delesyonlar, duplikasyonlar, insersiyonlar, inversiyonlar, izokromozomlar, ring kromozomlar ve translokasyonlar bu gruptandır. Çoğu kromozomal aberrasyonlar sporadiktir ve diğer hamileliklerde oluşma oranları oldukça düşüktür (< %1)(18).

Mitokondrial DNA, oksidatif fosforilasyon, ribozomal ve transfer RNA'da rol alan 13 proteini kodlar. Mitokondriyadaki herhangi bir defektin kalıtılması **mitokondriyal kalıtım** denilen özel bir kalıtım şekli ile olur (18). Mitokondriyal DNA annenin yumurtasını çevreleyen sitoplazma yolu ile kalıtılır, babanın sperminde sitoplazma bulunmaz. Bu nedenle mitokondriyal hastalıklar sadece anne tarafından kalıtılır ve **sitoplazmik kalıtım** olarak da adlandırılır. Hem erkek hem de kız çocuklar eşit etkilenir (18). Her bir çocuğun aldığı mutant mitokondriya sayısı ve bir kişinin değişik hücrelerindeki mutant mitokondriya sayısı farklıdır (18). Bu nedenle mitokondriyal hastalıklar hem aile içinde hemde aileler arasında aşırı farklılıklar gösterebilir (18).

Tüm genetik mutasyonlar 22 otozomal kromozom veya X kromozomu üzerindeki herhangi bir loküste oluşur. Eğer iki gen kromozomdaki yerleşimleri gereğince birbirine çok yakın ise bunların birbirine "linked" olduğu söylenir. "Linkage" sadece fiziksel yakınlığı gösterir, metabolik yada patogenetik bir ilişki bulunmaz (21, 24).

Eğer monojenik ve dominant olarak kalıtılan klinik bir hastalığın herhangi bir ailedeki kalıtım ağacı incelenirken, hastalığı taşıyan genle herhangi bir ilişkisi olmayan bir genetik belirleyicisinde kalıtım şekli incelenirse (örneğin ABO kan grupları); iki genetik özelliğin bir arada kalıtılıp kalıtılmadığı diğer bir deyişle "linked" olup olmadıkları söylenebilir. Eğer tüm etkilenmiş kişiler her zaman aynı polimorfizmi, etkilenmemiş olanlarda belirleyicinin diğer formunu taşıyorlarsa, iki genetik özelliğin "co-segregation" yaptıkları yani beraber ayrılaştıkları söylenir. Eğer yeterince birey üzerinde bu işlem yapılabilirse bu iki genetik özelliğin "linked" yada "unlinked" olup olmadıkları söylenebilir (24).

ILAE'nın 1989'daki sınıflamasında epilepsi sendromları nöbetlerin lokalizasyonuna, idyopatik veya semptomatik olmasına, parsiyel veya jeneralize oluşuna göre

sınıflandırılırken, son dönemlerde genetik geçişi saptanan, ailesel olmalarına ve nöbet tiplerine göre farklılık gösteren genetik çalışmalara göre yapılmış bir sınıflamadır (Tablo III).

AİLESEL EPİLEPSİ SENDROMLARI

A: Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi (ODNFLE)

ODNFLE'sinin kliniği diğer dökümente edilmiş frontal lob epilepsileri ile aynı semptomatolojileri göstermektedir. Genellikle nöbetler ilk iki dekatta başlar ve hayat boyu devam eder (61, 62). Ortalama olarak 1 ile 20 haftada bir nöbet sıklığına rastlanır (63). Uzun yıllar nokturnal paroksizmal distoni, iyi huylu nokturnal parasomniler (somniaambulizm, pavor nokturnus, gece kâbusları) veya psikiyatrik bozukluklar olarak değerlendirilmiştir (62). Çoğu kişide nöbet sırasında bilinç açıktır ve genellikle aura vardır (62). Auralar somatosensorial (genel bir titreme hali, sefalik, torasik, epigastrik) diğer duysal (odituar, vertijenöz, görsel, olfaktuar veya gustatuar), psişik (korku, kırgınlık hali, şaşkınlık, değişken uyanık hali, hayal görür gibi olma) veya otonom (nefes almada güçlük) tipte olabilir (63, 64). Genellikle uykuya yeni geçildiğinde, aniden boğulma hissi ve vokalizasyonla başlar, hiperkinetik hareketler, tonik katılık ki buna bazen klonik sıçramalar da eşlik edebilir, hasta yerinde duramaz, ajite haldedir. Nadiren gün boyu kompleks parsiyel nöbetler gözlenebilir. Sekonder jeneralizasyon nadir olarak görülür (64, 65).

Oldani ve arkadaşları (63) nöbetleri minimalden başlayarak sınıflamışlardır.

- Üç ile 10 saniye süren yüzü oğuşturma, ekstremitte fleksiyonu, çiğneme hareketi, yüz buruşturma, vokalizasyonla giden nöbetler minimal olarak adlandırılmıştır.
- Bu hareketler birden fazla gövde bölümünü içeriyorsa ve vücut pozisyonunda değişikliğe yol açıyorsa süreside 10 ile 30 saniye sürüyorsa minor olarak adlandırılmıştır. Nörolojik muayene, interiktal EEG ve nöroradyolojik incelemeler normal sınırlarda bulunur.
- Aniden baş ve gövdenin elevasyonu, ekstremitte ve gövdenin hiperekstansiyonu, distonik veya klonik hareketlerle şekilleniyorsa eşlik eden panik ve korku hali ile beraber 5 ile 30 saniye devam ediyorsa major nöbet olarak adlandırılmıştır.
- Kompleks motor hareketler tonik- distonik postür, bimanuel ve bipedal aktivite, aksiyel hareket, bağırma, gülme ve derin soluma ile giden ve 1 dakikadan uzun süren nöbetler ise uzamış nöbet olarak adlandırılır.

İktal kayıtlarda epileptiform anomali olarak frontallerde yaygın yavaşlama veya fokal ritmik teta veya delta aktivitesi gözlenebilir (62-65). Otozomal dominant geçişlidir (61-65). Ancak penetrans çeşitli çalışmalarda %70- 80 arasında bildirilmiştir (63, 65, 66).

Cinsiyete göre değerlendirildiğinde erkek, kadın oranı 0.77 ile 1.19 arasında bulunmuştur (62, 63).

İlk olarak geniş bir Avustralyalı ailede kromozom 20q13.2'ye lokalize edilen ODNFLE'sisinin 2.lokalizasyonu 15q24'e 3. ve şimdilik sonuncu lokalizasyonu ise 1p'ye yapılmıştır (63, 66, 67). Nöronal nikotinik asetilkolin reseptörünün $\alpha 4$ alt grubunu kodlayan genin lokalizasyonu 20q13.2-13.3'de gösterilmiştir (63). Birinci kromozomda, bu kritik bölgeye uyan genlerden olan nöronal nikotinik asetilkolin reseptörünün $\beta 2$ alt grubu(CHRNB2) muhtemel sorumlu gendir, ODNFLE'nin 2. lokalizasyonu olarak bulunan 15q24 bölgesinin nöronal nikotinik asetilkolin reseptörünün $\alpha 3$, $\alpha 5$, $\beta 2$ ve $\beta 4$ subünitelerini içeren bir gen grubunda kodladığı ve ODNFLE ile ilgili olduğu bulunmuştur (68, 69).

B: Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi (ÇÇAE)

İdyopatik jeneralize epilepsilerin %5- %15'ini ÇÇAE oluşturur (25). En azından 3 alt grubu vardır. İlk alt grubu, çocukluk çağı absanslarının %40-60'ını oluşturur, sadece absanslar ile gider ve adölesan dönemle beraber sonlanır. İkinci alt grup, ÇÇA'ların %40'nı oluşturur ve adölesan ile yetişkinliğe kadar devam eder bu dönemlerde tonik-klonik nöbetler de eklenir (25, 26). Üçüncü grup, geri kalan %10- 12'lik kısmı oluşturur, bu gruptaki hastalar çocukluk çağında başlayan absanslarına ek olarak adölesan dönemden itibaren tonik-klonik ve myoklonik nöbetler eklenir (25). Sadece klinik olarak absans nöbetleri olanlar ile EEG'de 3-4 cpslık diken multidiken dalga ve yavaş dalga kompleksleri olanların etkilendikleri kabul edilen bir çalışmada 8. kromozomun uzun koluna lokalize edilen ÇÇAE'sisinin otozomal dominant kalıtım ve %50 penetrans ile kalıtıldığı gösterilmiştir (26).

C: İyi Huylu Ailesel Myoklonik Epilepsi (İHAME)

Genellikle 18- 50 yaşları arasında başlayan myokloniler, ellerde titreme benzeri tremorlar veya ekstremitelerdeki myokloniler ile giden, EEG'de multidiken ve dalga kompleksleri ile belirgin fotosensitivitenin gözlendiği bir epilepsi tipidir (47).

Somatosensoriyal uyarılmış potansiyellerin kortikal komponentlerinin genişlemesi tipiktir (47). Dentorubropallidoluyzian atrofi (DRPLA)'de İHAME gibi Japonlarda sık olarak görülen, kliniğinde myoklonus ve epilepside yer alan bir sendromdur (48). Ancak İHAME iyi gidişlidir, serebellar ataksi ve demans olmayan bir kliniğe sahiptir

(47).Yapılan çalışmalarda otozomal dominant kalıtıldığı ve 8. kromozomun uzun kolunun distaline lokalize olduğu (8q23.3- q24.11) bulunmuştur (47).

D: Jüvenil Miyoklonik Epilepsi (JME)

JME erken adölesan çağda başlayan jeneralize bir epilepsidir (27, 28). Diğer jeneralize epilepsilerden başlangıç yaşı, sabahları miyoklonilerin olması veya miyokloniler sonrası JTKN geçirmesi ile ayrılır. Bazen ailede benzer öyküye rastlanabilir. JME en sık rastlanan ve bu nedenle idyopatik jeneralize epilepsilerin en önemli formudur (27).

JME, tüm epilepsilerin %7'sini oluşturur (28). EEG'de 15-30 Hzlik çoklu diken dalgalara eşlik eden miyoklonik ve tonik- klonik nöbetler vardır. Nöbetler genellikle 8-20 yaşları arasında başlar. Klinik olarak etkilenmemiş aile üyelerinde 3.5-6 Hzlik çoklu diken dalga kompleksleri görülebilir (27).JME'nin otozomal resesif veya otozomal dominant olarak %60-70 penetrans oranı ile kalıtıldığı gösterilmiştir (29).JME 6p'ye en 8 değişik polimorfizm olmak üzereve15q14'e lokalize edilmiştir (30-32). İkinci loküs nöronal nikotinik asit reseptörünün 7. alt grubunu kodlayan gen üzerindedir (32).

E: Değişken Foküslü Ailesel Parsiyel Epilepsi (DFAPE)

Genellikle gece ve parsiyel nöbetler şeklinde beynin herhangi bir bölgesinden orijin alabilen, ancak çoğunlukla frontal olmak üzere temporal ve nadiren oksipital bölgeden kaynaklanan nöbetler gözlenir. Ailelerin soygeçmişlerinde daha eski kuşaklarda da epilepsiyi düşündüren veya kalıtsal olduğu düşünülen değişik nörolojik tablolara örneğin; belirgin bir nöbet hikayesi olmaksızın “deja vu” ve jamais vu”ler, vizuel auralı migrenler, uyku bozukluğu ile giden rahatsızlıklar ve şizofreniye rastlanmaktadır. Fransız asıllı Kanadalı'larda yapılan genetik çalışmalarda da tek genle, otozomal dominant olarak ve inkomplet penetransla iletildiği (22q11-q12)gösterilmiştir (70). Avustralyalı ailede belirlenen değişken foküslü ailesel parsiyel epilepsi ise hem klinik hem de gen lokalizasyonu (2.kromozom) olarak Kanadalı aileden farklıdır. Öncelikle 10 aylıktan 55 yaşına kadar olan bir dönemde başlayabilmesi, çoğunlukla diurnal nöbet gözlenmesi ve frontal kaynaklı nöbet geçirenlerde bile interiktal olarak EEG'de daha fazla aktivite gözlenmesi sayılabilir (71). Bu da bize diğer idyopatik parsiyel epilepsilerden farklı olarak değişken foküslü ailesel parsiyel epilepsinin hem klinik hemde genetik olarak heterojen olduğunun göstergesidir (70).

F: Sentrotemporal Dikenli İyi Huylu Çocukluk Çağı Epilepsisi (SDİHCÇE)

Lokalizasyonla ilgili en iyi bilinen parsiyel epilepsi sendromudur. Nöbetler kısa süreli, basit, parsiyel hemifasiyel motor nöbetlere eşlik eden somatosensorial semptomlardan oluşur ve jeneralize olmaya eğilimlidir. Her iki nöbet tipide uykuyla ilişkilidir. Genellikle 3 ile 13 yaşları arasında (en sık 9-10 yaşında) başlamaktadır ve 15-16 yaşlarından öncede bitmektedir. Genetik predispozisyon siktir ve erkek dominansı vardır. EEG’de yüksek voltajlı çok büyük olmayan (blunt) künt sentrotemporal dikenler ve takip eden yavaş dalgalar tarafından takip edilmektedir. Bu tip epilepsisi olan hastaların çocuklarının diken dalga paternini ileten geni iletme oranları %50 ve bu dalga paterninin hayatlarının herhangi bir döneminde eksprese olması oranı ise %35’tir. %12’sinde bir veya iki nöbet olabilirken diğer bir %8’sinde ise absans epilepsi geliştirme riski vardır (56). Bu tipik 3Hz’lik diken dalga EEG paterninin yaşa bağlı penetransı olan otozomal dominant olarak kalıtıldığı düşünülmektedir (56). Çeşitli genetik ve çevresel etmenler spesifik epilepsi türünü ortaya çıkarmada ortaklaşa rol almaktadırlar (56). EEG özelliği otozomal dominant kalıtılabilir ancak nöbetin ortaya çıkması için multifaktoriyal başlangıç gereklidir (56). Ailesinde epilepsi hikayesi bulunan hastaların kardeşlerinde sentrotemporal diken bulunması oranı (%33) ailesinde epilepsi hikayesi bulunmayanlardan (%18) yüksektir (57). Kromozomal lokalizasyonu 15q14 bölgesine yapılmıştır (58).

G: Ailesel Temporal Lob Epilepsisi (Ailesel TLE)

Bilinen genel görüş TLE’sinin kazanılmış bir hastalık olduğu yönündedir (73). Berkovic ve arkadaşlarının (74) ikiz çalışmasında fark edilen bazı temporal lob epilepsilerinin tedaviye yanıtının daha iyi olduğu, febril konvülziyon öyküsü ve radyolojik görüntülemelerde hippokampal skleroz olmadığı görülmüştür. TLE tanısı olan 38 hasta, birbiri ile bağlantısı olmayan 13 aile incelemeye alınmış. Bu kişilerde epilepsi başlama yaşı ortalama olarak 24+/-14 yıldır (10 ile 63 arasında değişmek üzere). Bu hastaların hiçbirinde özgeçmişlerinde febril konvülziyon, prenatal veya perinatal travma, menenjit veya ensefalit yoktur. Tüm hastaların nörolojik muayene ve zekaları normaldir. En sık basit parsiyel olmak üzere kompleks parsiyel ile jeneralize tonik-klonik nöbetlere rastlanmaktadır (73, 74). Basit parsiyel nöbetler genellikle psişik (en sık “deja vu” şeklinde olmak üzere), otonom ve özel duysal komponentler içerirler. Sıklıkla mesial temporal lob kaynaklı nöbetlerdir. EEG’de temporal bölgelerde çoğunlukla tek taraflı

olmak üzere fokal keskin karakterde yavaş ve yavaş dalga komplekslerine rastlanır. Jeneralize epileptiform anomaliye rastlanmaz. Çoğu olguda nöbetler hafiftir, çok sık tekrarlamaz ve medikal tedaviye yanıtlıdır. Ailesel TLE'si ile işitsel bulgularla giden otozomal dominant parsiyel epilepsi arasındaki ilişkiyi açıklamakda önemlidir (73, 74). Ottmann ve arkadaşları (75) bu tipi 10. kromozomun uzun kolu ile ilişkilendirmişlerdir. Ancak ailesel temporal lob epilepsi hastalarında bu kromozomla ilişki gösterilememiştir (73).

H: İşitsel Bulgularla Giden Otozomal Dominant Parsiyel Epilepsi (İBGODPE)

Kulaklarda zil sesi, şarkı, gürültülü makina sesi, konuşulanların tersten söylenmesi, var olan seslerin giderek şiddetinin artması şeklinde olan işitsel nöbetleri genellikle 8 ile 19 yaşları arasında başlar (74). Hastalar tarafından nöbet geldiğinin anlaşıldığı ancak etraftakileri uyarmaya vakit kalmadan jeneralize olabildiği belirtilmektedir (74). Bu nöbetler neokortikal temporal lobu lokalize etmektedir (75). Bu nedenle Ailesel TLE'den ayrımı kolaydır (74). Nörolojik ve mental muayeneleri de EEG ve nöroradyolojik incelemeleri gibi normal sınırlardadır (75).

I: İyi huylu ailesel neonatal konvülziyonlar (İHANK)

Yaşamın 3.günü başlayıp ilerleyen haftalar veya aylar içinde kaybolan, sık aralıklarla, kısa süreli ve başlatan bir neden olmaksızın ortaya çıkan jeneralize veya multifokal tonik-klonik nöbetlerle karakterize bir epilepsi sendromudur (36). Tek genle iletilen çoğu epilepsi sendromu gibi eşlik eden nörolojik defisite rastlanmaz (37). Hastaların %10-15'inde ileri yaşlarda jeneralize tonik-klonik nöbetler gözlenebilir (36). Otozomal dominant olarak yüksek penetrans oranları ile kalıtır (36-38). Kromozomal lokalizasyonu 20q13.3'de KCNQ2(voltaj bağımlı potasyum kanalının 2. alt ünitesi) ve 8q24'de KCNQ3 (voltaj bağımlı potasyum kanalının 3. alt ünitesi) genlerine yapılmıştır (39, 40).

J: Ailesel febril konvülziyonlar (AFK)

Ateşle ortaya çıkan tonik-, tonik-klonik veya atonik nöbetlere febril konvülziyon denir (50). 6 ay ile 6 yaş arasında görülürler ve görülme sıklıkları %2-5'tir. İyi huylu, kendisiyle sınırlı, uzun dönemde sekel bırakmayan nöbetlerdir (50). Ancak FK geçirenlerin %2-7'sinde ileride epilepsi geliştirme riski vardır ki bu genel popülasyonun 2-10 katına karşılık gelmektedir (51). Ailesinde FK hikayesi olanların FK geçirme riski genel popülasyona göre 2-3 kat daha fazladır. Multiple jenerasyonlar boyunca etkilenim

olması, erkekten erkeğe geçişin gözlenmesi, kadın ve erkeğin eşit etkilenmesi otozomal dominant kalıtımla kalıtıldığını düşündürür (50). O.D. kalıtımı düşündüren bir başka kanıt ise FK'sı olan birinin çocuğunda FK görülme oranının %43, kardeşinde %51 ve 1.derece yakınında %46 olmasıdır. Ancak penetransın % 60'larda olması polijenik kalıtımı ekarte ettiremez (50). Ailesel febril konvülziyonların, AFK I; 8q, AFK II;19p, AFK III; 2q23-24 ve AFK IV;5q olmak üzere bugüne kadar 4 ayrı lokalizasyonu bulunmuştur (52- 55).

K: Jeneralize epilepsi artı febril nöbet sendromu (JEFN+)

Çocukların 6 yaşından sonrada febril nöbetler geçirmeye devam ettiği ve/veya afebril jeneralize tonik- klonik nöbetlerin gözlendiği sendrom JEFN+ sendromu olarak tanımlanır (41). JEFN+ sendromunda febril konvülziyonlar, 6 yaş sonrasında görülen febril konvülziyonlar (FK+), myoklonik, astatik-atonik, myoklonik- astatik, absans ve tonik-klonik nöbetler tekli veya kombine halde görülebilir (41, 42).JEFN+ sendromunda ÇÇAE, JAE ve JME gibi yaygın İJE sendromlarının fenotiplerine rastlanmaz (42). Elektroensefalografik olarak 2-3Hzlik düzensiz diken- multidiken ve yavaş dalgalar görülebilir (41, 42). Mental durum çoğunlukla normaldir. Ancak bazı myoklonik-astatik nöbet tipi gözlenen hastalarda mental retardasyon gözlenebilir ve Lennox-Gastaut sendromu ile ayırıcı tanısının yapılması gerekebilir (42). Kalıtım paterni otozomal dominanttır ve genetik olarak heterojendir (42, 43). Kromozomal lokalizasyonları 2q21-33 , 2q24-33 ve 19q13' e yapılmıştır (43- 45). 2q21-33 bölgesinde voltaj bağımlı nöronal Na kanalının α alt grubunu kodlayan 4 gen lokalizedir. Bu nedenle bu genler aday genler arasında yer alırlar (43). 19q13 bölgesinde voltaj bağımlı Na kanalının β alt grubu yar almaktadır. Voltaj bağımlı Na kanalları hem çizgili kaslarda hemde nöronal dokuda aksiyon potansiyellerinin oluşması ve ilerletilebilmesi için gereklidir. Biokimyasal olarak Na kanalları α ve β alt gruplarından oluşmuştur. Daha büyük olan α alt grubu kanalın tüm fonksiyonlarını tek başına yapabilecek kapasitededir. Ancak inaktivasyon için β alt grubuna ihtiyaç vardır (45).

Hastalar ve metod

Polikliniğimizde takip edilen toplam 220 hastanın 23'ünde aile öyküsü vardı. Bu hastaların 9'u erkek, 14'si kadın idi ve yaş ortalaması 22'idi (yaş aralığı: 2-49). Ailesel epilepsi oranı toplam epilepsi hastalarının %10'nunu (23/220) oluşturmaktaydı. Hastalara nörolojik muayene, EEG ve gerekli ise MRG yapıldı. %34'ünde (8/23) idyopatik jeneralize epilepsi öyküsü vardı. Bu 8 hastadan 5'i ve aileleri çalışmaya alındı. Çalışma öncesi herbir aile bireyi bilgilendirilerek onay alındı. Hastaların medikal öyküleri, nörolojik muayeneleri ve EEG'leri (epileptik hastaların uyku deprivasyonlu olmak üzere) çekildi.

Bulgular

Aile I : Üç kuşağı hakkında bilgi aldığımız bu ailede 2 kuşak boyunca nöbet gözlendi (Şekil 1). İkinci jenerasyondaki hasta indeks olgunun (III-3) 25 yaşındaki halasıydı (II-6), jeneralize tonik- klonik karakterde nöbet geçirdiği ve antiepileptik ilaç kullanımı sonrası nöbetlerinin durduğu ifade edildi. Bu hasta İstanbul dışında yaşadığı için EEG incelemesi ve DNA analizleri yapılamadı. Ailenin 3. kuşağında 4 hasta vardı. İndeks olguda (III-3) bu 4 hastadan biriydi. İndeks olgu (III-3) 12 yaşında erkek hasta, 6 yaşına kadar nöbeti olmayan hasta ilk olarak dalmaları nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Gün içinde birden bire ani bakakalma dönemleri olduğu, bu devrede eşlik eden bir motor hareketi olmadığı, sadece gözlerin yukarıya deviye olduğu, bu dalmaların çok kısa süreli olduğu ancak gün içinde defalarca tekrarlayabildiği süresi 1-2 dakikayı geçtiğinde ağız kenarındaki çekilmelere dalmalarında eşlik ettiği öğrenildi. Hastanın EEG'sinde çocukluk çağı absans epilepsisi için tipik olan 3Hz'lik diken dalga paterni gözlendi (Şekil 2). Özgeçmişinde bir özellik saptanmadı. Valproik asitle nöbetleri kontrol altına alındı. Üçüncü kuşakta nöbetleri gözlenen diğer 2 hasta ise indeks olgunun 2 erkek kardeşi idi. Şu an 19 yaşında olan diğer erkek kardeşi (III-2) ise 12 yaşında iken başta zonklama hissi arkasından hafif bir başdönmesi sonrası gelişen yaklaşık 1-2 dakika süren ellerini yumruk yapıp bakakalma ile giden bir nöbet geçirmiş. Bu dönemde herhangi bir sağlık kuruluşuna başvurmayan hastanın 2 yıl sonra benzer bir nöbeti olması üzerine tedaviye başlanmış. Ayrıca hastanın ilacını unuttuğu dönemlerde bir kez benzer bir nöbeti jeneralize tonik fazla sonlanmış. Çekilen EEG'sinde diken, multi diken ve yavaş dalga komplekslerinin sık aralıklarla her iki hemisferin tüm bölgelerinde zemin aktivitesine hakim oldukları gözlendi (Şekil 3).

Özgeçmişinde 1 yaşında iken tonik karakterde febril konvülziyon dışında özellik saptanmadı. 5 yıldır polikliniğimizde takip edilen hastanın valproik asid tedavisiyle nöbetleri kontrol altına alındı. İndeks olgunun, şu an 25 yaşında olan diğer erkek kardeşinde(III-1) ise 1 yaşında iken başlayan tonik kasılma ve gözlerde kayma ile giden afebril nöbetler geçirmeye başladığı ve fenobarbital ile bu nöbetlerin kontrol altına alındığı, 5 yaşından sonrada bir daha nöbet geçirmediği öğrenildi. Asemptomatik olduğu dönemde çekilen EEG'si normal olarak değerlendirildi. Üçüncü kuşaktaki 4. hasta ise indeks olgunun (III-3) 17 yaşındaki amca oğluydu (III-6) ve olgunun jeneralize tonik- klonik karakterde nöbet geçirdiği ve antiepileptik ilaç kullanımı sonrası nöbetlerinin durduğu ifade edildi.

Aile I'deki fenotipleri değerlendirecek olursak indeks olgu EEG kriterleri, nöbet kliniği ile ÇÇAE kriterlerine uymaktadır. Ancak diğer iki erkek kardeşinin nöbet klinikleri ve EEG özellikleri değerlendirildiğinde JAE,ÇÇAE veya JME alt sınıflarına dahil edilememiş ve İJE sendromu olarak değerlendirilmiştir. Diğer iki akraba ise klinikleri ve EEG'leri ile tarafımızdan incelenememiş, ancak nöbetlerinin jeneralize olması ve valproik aside yanıt vermesi nedeniyle İJE sendromu içinde değerlendirilmesine karar verildi. Bu ailede yapılan EEG'lerde jeneralize epileptiform anormallikler saptanmış olup, nöbet kliniği olmayan hiçbir hastada EEG'de epileptiform özellik saptanmadı. Ailede paroksizmal tekrarlayıcı bir hastalık öyküsü alınmadı.

Aile II: Üç kuşağı hakkında bilgi edinebildiğimiz bu ailede, 2 kuşak boyunca nöbet gözlemlendi (Şekil 4). İkinci kuşaktaki hasta indeks olgunun (III-3) akrabasıyla evli olan amca eşi (II-3) olup geç adölesan dönemde başlayan jeneralize nöbetleri olduğu ve antiepileptik altında nöbet geçirmediği öğrenildi. Bu olgu yurt dışında yaşadığı için ayrıntılı klinik bilgi alınamadı. Üçüncü kuşakta yer alan hastaların 3'ü kardeşti. Üçüncü kuşaktaki son olgu ise (III-6) indeks olgunun halasının oğlu olduğu ve jeneralize nöbet geçirdiği öğrenildi. İndeks olgu (III-3)15 yaşında ,10 yaşına kadar özgeçmişinde bir özellik olmayan hastanın bu dönemde bir sabah uykudan uyandıktan hemen sonra kollarda ve bacaklarda tonik kasılma ile başlayan nöbeti kollarda klonik kasılmalarla sonlanmış. Bu nöbetinden önceki veya sonraki zaman sürecinde myoklonileri gözlenmeyen hastanın valproik asid tedavisi altında olduğu dönemde bir daha nöbeti gözlenmemiş. Hastanın asemptomatik olduğu devrede çekilen EEG'si normal olarak değerlendirildi. Hastanın şu an 20 yaşında olan ablasında (III-2) ise 13-14 yaşlarında

iken dalmaları başlamış. Bu dalma nöbetleri gün içinde oldukça sık aralıklarla olurken, dalmalara gözlerde yukarı kayma dışında eşlik eden bulgu yokmuş. Absans olarak tanımlanan bu nöbetleri dışında myoklonileri veya jeneralize tonik- klonik nöbetleri gözlenmeyen hastanın özgeçmişinde de özellik saptanmadı . Çekilen EEG’inde keskin karakterde yavaş dalgaların tekli gruplar halinde bilateral her iki hemisferin tüm bölgelerinde zemin aktivitesine sahip oldukları gözlendi (Şekil 5). Olgunun nöbetleri valproik asitle kontrol altına alındı. İndeks olgunun şu an 3.5 yaşında olan erkek kardeşinde (III-5) ise 1 yıl önce başlayan dalmalara, gözlerde yukarı kayma ve silkinme hareketinin eşlik ettiği nöbetlerinden ayrı olarak atonik nöbetleride var. İkibuçuk yaşına kadar olan febril veya afebril nöbeti olmayan hastanın nöbetlerinin diğer 2 kardeşinden farklı olarak tedaviye dirençli olduğu gözlendi. Diğer iki kardeşinden nöbet tipi ve direnci dışında nöbetlerin erken yaşta başlamasıyla da farklılık göstermekteydi. Etkin dozlarda valproik asid, fenobarbital ve klonazepam kullanan hastanın nöbetlerinin hala hemen hergün gün içinde defalarca olduğu görüldü. Çekilen EEG’inde 2-3Hzlik diken dalga veya multidiken dalga komplekslerinin sık aralıklarla bilateral her iki hemisferin tüm bölgelerinde zemin aktivitesine hakim oldukları gözlendi (Şekil 6).

Bu ailenin fenotiplemesine bakarsak III-2 tipik bir JAE olarak değerlendirilirken, indeks olgu (III-3) sabah uyanırken olan jeneralize epilepsileri nedeniyle “grand mal on awakening” diye tanımlanabilir. Ancak en küçük kardeşin (III-5) fenotipinde myoklonik absansları ve atonik nöbetleri göz önünde tutulduğunda İJE sendromu olarak değerlendirildi. Bu ailedeki epileptik hastaların EEG’lerinde jeneralize epileptiform anormallikler saptanırken nöbet kliniği olmayan bireylerin EEG’lerinde epileptiform anomaliye rastlanmadı. Ailede paroksizmal tekrarlayıcı bir hastalık öyküsü alınmadı. Ancak iki epileptik hastadan birinde (III-3) agresivite ve disinhibe kişilik özelliği, diğerinde ise (III-5) hiperaktivite saptandı.

Aile III: Dört kuşak boyunca nöbet öyküsü olan kişiler saptandı (Şekil 7). Birinci kuşaktaki kadın hastada (I-1) nöbet gözlendiği öyküden öğrenildi ancak nöbet sınıflaması ve EEG özellikleri incelenemedi. İkinci kuşaktaki kadın hasta (II-1) ise indeks olgunun (IV-4) 85 yaşındaki anneannesi idi. Hasta ile yapılan görüşmede nöbetlerinin 20’li yaşların sonunda başladığı, nöbetlerin genellikle ellerde atmalar şeklinde olduğu ancak ilacını kestiği dönemlerde jeneralize tonik-klonik nöbetlerde geçirebildiği öğrenildi. Çekilen EEG’inde sağ sentrotemporal bölgede epileptiform

anormallik saptandı (Şekil 8). Üçüncü kuşaktaki hasta (III-1) indeks olgunun (IV-4) 55 yaşındaki teyzesi olduğu ve hastanın 20'li yaşlarda başlayan jeneralize nöbetlerinin olduğu ve bu nöbetlerin antiepileptik ile kontrol edildiği öyküden öğrenildi. Dördüncü kuşakta indeks olgu (IV-4), kardeşi (IV-6) ve kuzeni (IV-1) vardı. Erkek kuzende (IV-1) adölesan dönemin sonunda bir kaç kez jeneralize nöbet geçirdiği ancak daha sonra nöbet kliniğinin kaybolduğu ve halen antiepileptik kullanmadığı öğrenildi. Şu anda 23 yaşında olan indeks olgu (IV-4) 16 yaşında ilk jeneralize tonik –klonik nöbetini geçirmiş. Ancak bu nöbet gece uykuda olduğu ve ilerleyen 3 yıl boyunca tekrarlayan nöbeti olmadığı için bir tedavi almamış. Ancak 19 yaşında iken ikinci JTKN gene gece uykuda geçirmiş. Bu nöbetinden sonra takibimize giren hastanın özgeçmişinde bir özellik saptanmadı. Çekilen EEG'sinde hiperventilasyonla aktivasyon yapılan bölümünde keskin karakterli yavaş dalgalarda tekli gruplar halinde bilateral her iki hemisferin tüm bölgelerinde zemin aktivitesine hakim oldukları gözlemlendi (Şekil 9). Valproik asid tedavisi altında nöbeti gözlenmedi. Hastanın kendinden 3 yaş küçük kızkardeşinde (IV-6) 15 yaşında iken başlayan nöbetler var. Bu nöbetler özellikle görsel bir uyaran ile ortaya çıkmaktaymış. Nöbetler ellerde titreme ve kendini kaybetme ile belirleniyormuş. Bu nöbetlerini izleyen dönemde birkez gece uykuda jeneralize tonik-klonik bir nöbeti gözlenmiş. Hastanın özgeçmişinde 10 günlükken şüpheli bir febril nöbet öyküsü de var. Çekilen EEG'sinde anormallik saptanmadı. Bu hastamızda da nöbetler valproik asitle kontrol altına alındı.

Aile III'de de fenotipler direkt olarak adlandırılacak kadar İJE sendromunun alt gruplarından oluşmuyor. Ancak indeks olgu ve kızkardeşinde uykuda iken geçirilen jeneralize tonik-klonik nöbetler olması, IV-6 nolu hastada ellerde titremelerin gözlenmesi, anneannede myoklonilerin ön planda olması bu ailenin İJE sendromunda yer alabileceğini ve fenotiplerin JTKN ve myokloni ağırlıklı olduğunu düşündürmektedir. Ailenin epileptik bireylerinde yapılan EEG incelemelerinde bir hastada jeneralize epileptiform anomali saptanırken bir hastada fokal epileptiform anormallik bulundu. Epileptik olmayan bireylerin EEG'lerinde epileptiform anormalliğe rastlanmadı. Bu ailede indeks olgunun annesinde (III-2) ve 26 yaşındaki ablasında (IV-3) migren tipinde baş ağrısı öyküsü vardı. Ancak bu baş ağrısına eşlik eden vizüel semptomlar ya da kendinden geçme şikayeti öyküsü alınmadı.

Aile IV: Üç kuşak boyunca bilgi edinilebilen bu ailede sadece 3. kuşakta epilepsi öyküsü alındı (Şekil 10). Üçüncü kuşakta yer alan indeks olgunun (III-4) onaltı yaşında iken başlayan sabahları özellikle erken kalktığında ellerinde aniden boşalma ve bu dönemde elinde olan cisimlerin elinden fırlaması şeklinde nöbetlerinin başladığı öğrenildi. Sabah myoklonilerinin başlamasından yaklaşık bir yıl sonra, uykusuz kaldığı ve yorgun olduğu bir gecenin sabahında ilk jeneralize tonik-klonik nöbetini geçirmiş. Myoklonileri başlayana kadar özgeçmişinde bir özellik olmayan hastanın çekilen EEG'sinde 4Hzlik diken ve yavaş dalga komplekslerinin orta sıklıkta bilateral her iki hemisferin tüm bölgelerine yayıldığı saptandı (Şekil 11). Valproik asid tedavisine başlanan hastanın hem myoklonileri kontrol altına alındı hemde bir daha jeneralize nöbeti gözlenmedi. Üçüncü kuşaktaki 2. hasta indeks olgunun 15 yaşındaki kuzeniydi (III-1). Bu hastanın (III-1) 2 yıldır özellikle uykuda olan ama gün boyunda olabilen jeneralize tonik-klonik nöbetleri olduğu öğrenildi. Çekilen EEG'sinde (Şekil 12) keskin karakterli yavaş veya diken dalgaların sık aralıklarla her iki hemisferin tüm bölgelerine yayıldıkları görüldü. Valproik asid tedavisine başlanan hastanın bir daha nöbeti bildirilmedi.

Son ailemizde indeks olgu sabah myoklonileri ve sonrasında eklenen JTKN ile JME'yi düşündürürken, III-1 daha çok sabah uyanırken olan JTKN ile sınıflamaya alınabilir. Bu nedenle bu aile JME+ JTKN birlikteliği ile iyi bir İJE sendromu ailesidir. Bu ailede epileptik hastaların EEG'lerinde jeneralize epileptiform anormallik saptanırken, epilepsi kliniği bulunmayan bir aile bireyinin (III-2) (Şekil 13) EEG'sinde sağ frontotemporal epileptiform anormallik saptandı. Bu ailenin bir diğer özelliği ise epileptik hastaların dedelerinde (I-2) Amyotrofik Lateral Skleroz ve indeks olgunun babasında (II-3) ise Akdeniz anemisi kliniğinin bulunmasıydı.

Aile V: Dört kuşak boyunca bilgi aldığımız bu ailede sadece 4. kuşakta nöbet öyküsü alındı. (Şekil 14). İndeks olgu 27 yaşında erkek hasta (IV-9), 14 yaşında iken uykusuz bir gecenin sabahında ilk JTKN geçirdiği ve sorgulandığında o dönemlerden itibaren sabah miyoklonileri olduğu öğrenildi. 25 yaşından itibaren takibimizde olan hasta VPA altında nöbetsiz olarak takip edilmektedir. EEG'de jeneralize epileptiform anormallik izlendi. (Şekil 15) İkinci olgu indeks olgunun 18 yaşındaki kız kardeşi (IV.10), 11 yaşında iken geçirdiği ilk nöbetinde bayılacağını hissetmiş, dalması olmuş ve yere yığılmış. 12 yaşında iken dalmaları ve eşlik eden göz kapağında atmaları başlamış. Bu

şikayetleri nedeni ile başlanan VPA altında nöbetleri kontrol altında izlenen hastanın EEG'sinde absans epilepsisi için tipik olan jeneralize 3Hzlik diken dalga deşarjları izlendi. (Şekil 16) İndeks olgunun teyze oğlu (IV.16) JTKN nedeni ile başka bir merkezde izlendiği ve VPA tedavisi altında olduğu öyküsü alındı. İndeks olgunun ağabeyinde (IV.8) nöbet öyküsü alınmadı ancak EEG'sinde epileptiform anormallik saptandı. (Şekil 17)

Aile V'deki fenotipleri EEG kriterleri ve nöbet kliniklerine göre değerlendirecek olursak indeks olgu (IV.9) JME'ye, kız kardeşi (IV.10) göz kapağı miyoklonili absansa ve teyze oğlu (IV.16) İJE'ye uygun gözükmeğdir.

Hastaların nöbet tipleri, EEG özellikleri ve ilaca yanıtları nedeni ile bu ailenin İJE sendromu içerisinde değerlendirilmesine karar verildi. Bu ailede yapılan EEG'lerde jeneralize epileptiform anormallikler saptanmış olup, nöbet kliniği olmayan bir hastada (IV.8) EEG'de epileptiform özellik saptandı. Ailede paroksizmal tekrarlayıcı bir hastalık öyküsü alınmadı.

TARTIŞMA

Ailelerde epilepsi görülme riski araştırmaları ikizler üzerine olan çalışmalar, hayvan modelleri epilepsilerin genetik yönünü ortaya çıkarmıştır (5, 76). Ancak epilepsiyi ortaya çıkaran belirli genlerin tanımlanması ve lokalize edilmesindeki güçlük ve belirsizlik, epilepsilerin karmaşık bir hastalık grubu olarak tanımlanmasına neden olmuştur. Birçok epilepsi sendromu klasik mendelyan tek bir gen ile kalıtsal geçiş göstermemektedir. Birden çok genetik ve çevresel faktörler bir epilepsi tipinin ortaya çıkmasına yol açar (2). Bunların dışında tanı kriterleri, genetik çeşitlilik, inkomplet penetrans, polijenik kalıtım, başlangıç yaşı etkisi epilepsilerin karmaşıklığını arttırır. Genel olarak epilepsiler değişik genetik ve çevresel etkenlerle ortaya çıkan kompleks genetik hastalıklar içinde yer alır (6).

Epilepsi sendromunun tanımlanması, nöbet, EEG özellikleri, ortaya çıktığı yaşın belirlenmesi, epilepsi dışında başka hastalıklarla birlikteliğinin araştırılması genetik çalışmaların ilk aşamasını oluşturur.

İdyopatik jeneralize epilepsi sendromlarının çoğunda fenotip yaşa bağlı olarak ortaya çıkar (77). İJE sendromlu bir aile incelendiğinde tüm bireylerinde sadece AE veya JAE, JME veya uyanırken olan JTKN'lerden biri olan aileyi bulmak zordur. Yapılan alışmalar göstermiştir ki; ailedeki bireylerden birinde JME olup olmaması bile tek başına yapılan kromozomal lokalizasyon işlemini engellemektedir (77). JME 6. kromozomun kısa koluna lokalize edilmiştir (29, 31). A direkt olarak 6. kromozoma lokalize edilememiş, ancak ailede JME'li bir birey varsa bu ailedeki lokalizasyon 6. kromozoma yapılabilmemiştir (29). Durner ve arkadaşlarının (77) alışmasında İJE sendromlu toplam 88 aile JME'li olanlar ve olmayanlar diye ikiye ayrılarak incelmeye alınmış. JME'li olmayan ailelerde diğer İJE hastalarının 8.kromozomlarında bir loküs bulunmuştur. JME'li bir ailede sabah uyanırken olan JTKN varsa da 6.kromozma lokalize olabiliyor, ancak günün herhangi bir saatinde olan JTKN varsa burada da 6. kromozomla ilgi gösterilememiştir (27-32). Üçyüz yirmisekiz kişiden oluşan 38 ailede indeks olgular A veya JAE veya JME olanlardan belirlenmiştir. Bu kişilerin en az 1 tane 1. dereceden yakınında İJE sendromlarından birinin bulunması da çalışmaya alınma kriterlerindedir. Yine bu çalışmada da aileler JME'li ve JME'siz aileler olmak üzere 2'ye ayrılmışlardır. Ancak her iki grupta da 8q24 ile ilişki kurulamamıştır (27-32). Zara ve arkadaşlarının (17) incelediği ailede ise random JTKN geçirenler çalışmaya

dahil edilmiştir. Bu çalışmada 3p14.2 ve p12.1'e lokalizasyon saptanmıştır. ÇÇA'sı olan bir hastanın beş jenerasyon boyunca 78 üyesi incelemiştir. Ailede fenotipler absans epilepsisi, tonik-klonik nöbetler ve sadece EEG'de İJE düşündürülen 3-4 Hzlik diken dalga paterni gözlenenler olmak üzere belirlenmiştir. On-yedi hasta İJE sendromlarından birine oturtulabilirken 2 hastada parsiyel epilepsi tanısı konmuştur. Bebeklik döneminde geçirilen febril konvülsiyonlar etkilenmemiş olarak kabul edilmiştir. Sonuçta 8q24 üzerinden otozomal dominant olarak %50'lik penetransla kalıtıldığı gösterilmiştir (26). Literatür ışığında derleyecek olursak bizim ailelerimizde rastgele jeneralize tonik-klonik nöbetler (RJTKN) sabah uyanırken olan jeneralize tonik-klonik nöbetlerden (SUOJTKN) daha fazla idi. Her ailede RJTKN'ler geçiren hastalar olmasına rağmen her ailede absanslı yada JME'li hasta yoktu. Hastalarımızda aile içinde bile değişik İJE fenotiplerinin olması bizi İJE sendromlarında aile içinde var olan fenotipik farklılıklar yönünde araştırma yapmaya sevk etti.

Literatürde de saf JME veya saf absans aileleleri tarif edilmemiştir.

Aile I'deki fenotipleri değerlendirecek olursak indeks olgu EEG kriterleri, nöbet kliniği ile ÇÇAE kriterlerine uymaktadır. Ancak diğer iki erkek kardeşinin nöbet klinikleri ve EEG özellikleri değerlendirildiğinde JAE, ÇÇAE veya JME alt sınıflarına dahil edilememiş ve İJE sendromu olarak değerlendirilmiştir. Diğer iki akraba ise klinikleri ve EEG'leri ile tarafımızdan incelenememiş, ancak nöbetlerinin jeneralize olması ve valproik aside yanıt vermesi nedeniyle İJE sendromu içinde değerlendirilmesine karar verildi.

Aile II'nin fenotiplemesinde III-2 tipik bir JAE olarak değerlendirilirken, indeks olgu (III-3) sabah uyanırken olan jeneralize epilepsileri nedeniyle "grand mal on awakening" diye tanımlanabilir. Ancak en küçük kardeşin (III-5) fenotipinde myoklonik absansları ve atonik nöbetleri göz önünde tutulduğunda İJE sendromu olarak değerlendirildi.

Aile III'de de fenotipler direkt olarak adlandırılacak kadar İJE sendromun alt gruplarından oluşmuyor. Ancak indeks olgu ve kızkardeşinde uykuda iken geçirilen jeneralize tonik-klonik nöbetler olması, IV-6 nolu hastada ellerde titremelerin gözlenmesi, anneannede myoklonilerin ön planda olması bu ailenin İJE sendromunda yer alabileceğini ve fenotiplerin JTKN ve myokloni ağırlıklı olduğunu düşündürmektedir.

Aile IV’de indeks olgu sabah myoklonileri ve sonrasında eklenen JTKN ile JME’yi düşündürürken, III-1 daha çok sabah uyanırken olan JTKN ile sınıflamaya alınabilir. Bu nedenle bu aile JME+ JTKN birlikteliği ile iyi bir İJE sendromu ailesidir.

Aile V’de indeks olgu sabah myoklonileri ve sonrasında eklenen JTKN ile JME’yi, kızkardeşi göz kapağı myoklonili absansı düşündürmektedir. Teyze oğulları İJE olarak tanımlanmıştır. Bu ailede içinde birden fazla İJE fenotipini barındıran bir İJE ailesi olarak sınıflandırılmıştır.

Sonuç olarak İJE sendromlarında literatürde de belirtildiği gibi tek bir fenotipten aileler bulmak güçtür. İJE sendromlarında fenotipik ve genotipik heterojenite mevcuttur. İJE ailelerinin toplanması, klinik ve elektroensefalografik fenotiplerinin belirlenmesi genetik çalışmalara yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Steinlein OK, Noebels JL. Ion channels and epilepsy in man and mouse. *Curent opinion in genetics and development* ; 10(3): 286- 291, 2000.
2. Ottman R, Lee JH, Risch N, Hauser WA, Susser M. Clinical indicators of genetic susceptibility to epilepsy. *Epilepsia* ; 37(4): 353- 361, 1996.
3. Steinlein OK. New insights into the molecular mechanism underlying idiopathic generalized epilepsies. *Clinical genetics* ; 54(3): 169- 175, 1998.
4. Gardiner RM. Genetic basis of human epilepsies. *Epilepsy Research* ; 36(2- 3): 91-95, 1999.
5. Berkovic SF, Howell RA, Hay DA, Hopper JL. Epilepsies in twins: Genetics of the major epilepsy syndromes. *Annals of Neurology*; 43(4): 435- 445, 1998.
6. Berkovic SF. Epilepsy genes and the genetics of epilepsy syndrome: The promise of new therapies based on genetic knowledge. [The development of antiepileptic drugs: Current status and future directions]. *Epilepsia* ; 38 (supplement 9): S32- S36, 1997.
7. Hopkins A, Shorvon S. Definitions and epidemiology of epilepsy. In: *Epilepsy*. 2nd Ed. Hopkins A, Shorvon S, Cascino G. Chapman and Hall Medical, London, 1995, p: 1-11.
8. Morrell MJ. Differential diagnosis of seizures. In: *Epilepsy I: Diagnosis and treatment*, Neurologic Clinics. Devinsky O. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1993, p: 737- 754.
9. Steinlein OK. Idiopathic epilepsies with a monogenic mode of inheritance. *Epilepsia* ; 40 (supplement 3): S9- S11, 1999.
10. Fountain NB, Dreifuss FE. Seizure disorders. *Current Practice of Medicine* ; 2(5): 723- 731, 1999.
11. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*; 30: 389-99, 1989.
12. Pedley T, Scheuer ML, Walczak TS. Epilepsy. In: *Merritt's Textbook of Neurology*. 9th Ed. Rowland LP. Williams and Wilkins, Media, 1995, p: 845-868.
13. Jain S, Padma MV, Puri A, and Maheshwari MC. Juvenile myoclonic epilepsy: disease expression among Indian families. *Acta Neurologica Scandinavica*; 97(1): 1-7, 1998.
14. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935- 1984. *Epilepsia*; 34(3): 453- 468, 1993.

15. Schaumann BA, Annegers JF, Johnson SB, Moore KJ, Lubozynski MF, Salinsky MC. Family history of seizures in posttraumatic and alcohol associated seizure disorders. *Epilepsia*; 35(1): 48- 52, 1994.
16. Chouieri RN, Fayad MN, Farah A, Mikati MA. Classification of epilepsy syndromes and role of genetic factors. *Pediatric Neurology* ; 24(1): 37-43, 2001.
17. Zara F, Labuda M, Gaetana Garofalo P, Durisotti C, Bianchi A. Unusual EEG pattern linked to 3p in a family with idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* ; 51(2): 493-498, 1998.
18. Bird T. Major patterns of human inheritance: Relevance to the epilepsies. *Epilepsia* ; 35(supplement 1): 2-6, 1994.
19. Anderson VE, Hauser WA, Rich SS. Genetic heterogeneity and epidemiology of the epilepsies. In: Jasper's basic mechanism of the epilepsies. Third edition: Advances in neurology. Delgado- Escueta VA, Wilson WA, Olsen RW, Porter RJ. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 1999, p: 59-73.
20. Ziegler A. Basic mechanisms of monogenic inheritance. *Epilepsia* ; 40 (supplement 3): S4- S8, 1999.
21. Pulst S. Genetic linkage analysis. *Archives of Neurology* ; 56(6): 667- 672, 1999.
22. Noebels JL. Ion channelopathies and heritable epilepsy. *News in Physiological Sciences* ; 13: 255- 256, 1998.
23. Berkovic SF, Scheffer IE. Genetics of epilepsies. *Current Opinion in Neurology* ; 12(2): 177- 182, 1999.
24. Bird T. Clinical neurogenetics. In: *Neurology in clinical practice*. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden GM. Butterworth- Heinemann, Boston, 1996, p: 687-708.
25. Obeid, T.: Clinical and genetic aspects of juvenile absence epilepsy. *Journal of Neurology* ; 241(8): 487-491, 1994.
26. Fong, G. C. Y.; Shah, P. U.; Gee, M. N.; Serratos, J. M.; Castroviejo, I. P.; Khan, S.; Ravat, S. H.; Mani, J.; Huang, Y.; Zhao, H. Z.; Medina, M. T.; Treiman, L. J.; Pineda, G.; Delgado-Escueta, A. V.: Childhood absence epilepsy with tonic-clonic seizures and electroencephalogram 3-4-Hz spike and multispikes-slow wave complexes: linkage to chromosome 8q24. *American Journal of Human Genetics*; 63(4): 1117-1129, 1998.

27. Liu, A. W.; Delgado-Escueta, A. V.; Serratosa, J. M.; Alonso, M. E.; Medina, M. T.; Gee, M. N.; Cordova, S.; Zhao, H. Z.; Spellman, J. M.; Ramos Peek, J. R.; Rubio Donnadiu, F.; Sparkes, R. S.: Juvenile myoclonic epilepsy locus in chromosome 6p21.2-p11: linkage to convulsions and electroencephalography trait. *American Journal of Human Genetics*; 57(2): 368-381, 1995.
28. Sander T, Bockenkamp T, Hildmann T, Blasczyk R, Kretz R, Wienker TF, Volz A, Schmitz B, Beck-Mannagetta G, Riebeta O, Epplen JT. Refined mapping of the epilepsy susceptibility locus EJM1 on chromosome 6. *Neurology* ; 49(3): 842-847, 1997.
29. Sander, T.; Hildmann, T.; Janz, D.; Wienker T. F.; Neitzel, H.; Bianchi, A.; Bauer, G.; Sailer, U.; Berek, K.; Schmitz, B.; Beck-Mannagetta, G.: The phenotypic spectrum related to the human epilepsy susceptibility gene 'EJM1'. *Annals of Neurology* ; 38(2): 210-217, 1995.
30. Whitehouse, W. P.; Rees, M.; Curtis, D.; Sundqvist, A.; Parker, K.; Chung, E.; Baralle, D.; Gardiner, R. M.: Linkage analysis of idiopathic generalized epilepsy (IGE) and marker loci on chromosome 6p in families of patients with juvenile myoclonic epilepsy: no evidence for an epilepsy locus in the HLA region. *American Journal of Human Genetics*; 53(3): 652-662, 1993.
31. Greenberg, D. A.; Durner, M.; Keddache, M.; Shinnar, S.; Resor, S. R.; Moshe, S. L.; Rosenbaum, D.; Cohen, J.; Harden, C.; Kang, H.; Wallace, S.; Luciano, D.; Ballaban-Gil, K.; Tomasini, L.; Zhou, G.; Klotz, I.; Dicker, E.: Reproducibility and complications in gene searches: linkage on chromosome 6, heterogeneity, association, and maternal inheritance in juvenile myoclonic epilepsy. *American Journal of Human Genetics*; 66(2): 508-516, 2000.
32. Elmslie, F. V.; Rees, M.; Williamson, M. P.; Kerr, M.; Kjeldsen, M. J.; Pang, K. A.; Sundqvist, A.; Friis, M. L.; Chadwick, D.; Richens, A.; Covanis, A.; Santos, M.; Arzimanoglou, A.; Panayiotopoulos, C. P.; Curtis, D.; Whitehouse, W. P.; Gardiner, R. M.: Genetic mapping of a major susceptibility locus for juvenile myoclonic epilepsy on chromosome 15q. *Human Molecular Genetics* ; 6(8): 1329-1334, 1997.
33. Escayg A, De Waard M, Lee DD, Bichet D, Wolf P, Mayer T, Johnston J, Baloh R, Sander T, Meisler MH. Coding and noncoding variation of the human Calcium- channel

- β_4 subunit gene CACNB4 in patients with idiopathic generalized epilepsy and episodic ataxia. *American Journal of Human Genetics*; 66(5): 1531- 1539, 2000.
34. Sander T, Kretz R, Schulz H, Sailer U, Bauer G, Scaramelli A, Epplen JT, Rie OB, Janz D. Replication analysis of a putative susceptibility locus (EGI) for idiopathic generalized epilepsy on chromosome 8q24. *Epilepsia*; 39(7): 715- 720, 1998.
 35. Sander T, Kretz R, Williamson MD, Elmslie FV, Rees M, Hildmann T, Bianchi A, Bauer G, Sailer U, Scaramelli A, Schmitz B, Gardiner RM, Janz D, Beck- Mannagetta G. Linkage analysis between idiopathic generalized epilepsies and the GABA_A receptor [α]₃, [β]₃ and [γ]₃ subunit gene cluster on chromosome 15. *Acta Neurologica Scandinavica*; 96(1): 1- 7, 1997.
 36. Biervert C, Steinlein OK, Structural analysis of KCNQ2, the major gene locus for benign neonatal familial convulsions. *Human Genetics*; 104(3): 234-240, 1999.
 37. Lewis TB, Leach RJ, Ward K, O'Connell P, Ryan SG. Genetic heterogeneity in benign neonatal convulsions: Identification of a new locus on chromosome 8q. *American Journal of Human Genetics* ;53(3): 670-675, 1993.
 38. Leppert M, Anderson VA, Quattlebaum T, Stauffer D, O'Connell P, Nakamura Y, Laloe JM, White R. Benign familial neonatal convulsions linked to genetic markers on chromosome 20. *Nature*; 337(6208): 647-648, 1989.
 39. Biervert C, Schroeder BC, Kubisch C, Berkovic SF, Propping P, Jentsch TJ, Steinlein OK. A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science* ; 279(5349): 403-406, 1998.
 40. Charlier C, Singh NA, Ryan SG, Lewis TB, Reus BE, Leach RJ, Leppert M. A pore mutation in novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Nature Genetics* ; 18(1): 53-55, 1998.
 41. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizure plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* ; 120(3): 479-490, 1997.
 42. Singh R, Scheffer IE, Crossland K, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizure plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome. *Annals of Neurology* ; 45(1): 75-81, 1999.
 43. Baulac S, Gourfinkel- An I, Picard F, Rosenburg- Bourgin M, Prud'homme JF, Baulac M, Brice A, LeGuern E. A second locus for familial generalized epilepsy with febrile

- seizure plus maps to chromosome 2q21-q33. *American Journal of Human Genetics* ; 65(4): 1078-1085, 1999.
44. Moulard B, Guipponi M, Chaigne D, Mouthon D, Buresi C, Malafosse A. Identification of a new locus for generalized epilepsy with febrile seizure plus on chromosome 2q24-q33, *American Journal of Human Genetics* ; 65(5): 1396-1400, 1999.
 45. Wallace RH, Wang DW, Singh R, Scheffer IE, George AL Jr, Phillips Ha, Saar K, Reis A, Johnson EW, Sutherland GR, Berkovic SF, Mulley JC. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with mutation in the Na⁺- channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nature Genetics*; 19(4): 366-370, 1998.
 46. Guipponi M, Rivier F, Vigeveno F, Beck C, Crespel A, Echenne B, Lucchini P. Linkage mapping of benign familial infantile convulsion to 19q. *Human Molecular Genetics* ; 6(3): 473- 477, 1997.
 47. Mikami, M.; Yasuda, T.; Terao, A.; Nakamura, M.; Ueno, S.; Tanabe, H.; Tanaka, T.; Onuma, T.; Goto, Y.; Kaneko, S.; Sano, A.: Localization of a gene for benign adult familial myoclonic epilepsy to chromosome 8q23.3-q24.1. *American Journal of Human Genetics* ; 65(3): 745-751, 1998.
 48. Kuwano, A.; Takakubo, F.; Morimoto, Y.; Uyama, E.; Uchino, M.; Ando, M.; Yasuda, T.; Terao, A.; Hayayma, T.; Kobayashi, R.; Kondo, I. : Benign adult familial myoclonus epilepsy (BAFME): an autosomal dominant form not linked to the dentatorubral pallidolusian atrophy (DRPLA) gene. *Journal of Medical Genetics* ; 33(1): 80-81, 1996.
 49. Zara F, Gennaro E, Stabile M, Carbone I, Malacarne M, Majello L, Santangelo R, Antonio de Falco F, Briccarelli FD. Mapping of a locus for familial autosomal recessive idiopathic myoclonic epilepsy of infancy to chromosome 16p13. *American Journal of Human Genetics*; 66(5): 1552- 1557, 2000.
 50. Berkovic SF, Scheffer IE. The genetics of febrile convulsions and temporal lobe epilepsy. In: *Genetics of focal epilepsies. Clinical aspects and molecular biology.* Berkovic SF, Genton P, Hirsch E, Picard F. John Libbey and Company Ltd, Rawang, 1999, p: 149-158.
 51. Berg AT, Shinnar S. Unprovoked seizures in children with febrile seizures: short term outcome. *Neurology* ;47(2): 562-568, 1996.

52. Wallace, R. H.; Berkovic, S. F.; Howell, R. A.; Sutherland, G. R.; Mulley, J. C.: Suggestion of a major gene for familial febrile convulsions mapping to 8q13-21. *Journal of Medical Genetics* ; 33(4): 308-312, 1996.
53. Johnson, E. W.; Dubovsky, J.; Rich, S. S.; O'Donovan, C. A.; Orr, H. T.; Anderson, V. E.; Gil-Nagel, A.; Ahmann, P.; Dokken, C. G.; Schneider, D. T.; Weber, J. L.: Evidence for a novel gene for familial febrile convulsions, FEB2, linked to chromosome 19p in an extended family from the Midwest. *Human Molecular Genetics*; 7(1): 63-67, 1998.
54. Peiffer, A.; Thompson, J.; Charlier, C.; Otterud, B.; Varvil, T.; Pappas, C.; Barnitz, C.; Gruenthal, K.; Kuhn, R.; Leppert, M.: A locus for febrile seizures (FEB3) maps to chromosome 2q23-24. *Annals of Neurology* ; 46(4): 671-678, 1999.
55. Nakayama, J.; Hamano, K.; Iwasaki, N.; Nakahara, S.; Horigome, Y.; Saitoh, H.; Aoki, T.; Maki, T.; Kikuchi, M.; Migita, T.; Ohto, T.; Yokouchi, Y.; Tanaka, R.; Hasegawa, M.; Matsui, A.; Hamaguchi, H.; Arinami, T.: Significant evidence for linkage of febrile seizures to chromosome 5q14-q15. *Human Molecular Genetics* ; 9(1): 87-91, 2000.
56. Eeg- Olofsson O. The genetics of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. In: *Genetics of focal epilepsies. Clinical aspects and molecular biology.* Berkovic SF, Genton P, Hirsch E, Picard F. John Libbey and Company Ltd, Rawang, 1999, p: 35-41.
57. Choy YS, Tan CT, Omar A. Families with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. In: *Genetics of focal epilepsies. Clinical aspects and molecular biology.* Berkovic SF, Genton P, Hirsch E, Picard F. John Libbey and Company Ltd, Rawang, 1999, p: 43-56.
58. Neubauer BA, Fiedler B, Himmelein B, Kampfner F, Lassker U, Schwabe G, Spanier I, Tams D, Bretscher C, Moldenhauer K, Kurlmann G, Weise S, Tedroff K, Eeg-Olofsson O, Wadelius C, Stephanie U. Centrottemporal spikes in families with rolandic epilepsy: linkage to chromosome 15q14. *Neurology* ; 51(6): 1608-12, 1998.
59. Kuzniecky R, Rosenblatt B. Benign occipital epilepsy: a family study. *Epilepsia* ; 28(4): 346- 350, 1987.
60. Scheffer IE. Autosomal dominant rolandic epilepsy with speech dyspraxia. In: *Genetics of focal epilepsies. Clinical aspects and molecular biology.* Berkovic SF, Genton P, Hirsch E, Picard F. John Libbey and Company Ltd, Rawang, 1999, p: 109- 113.

61. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes- Cendes I, Fish DR, Marsden CD, Andermann F, Andermann E, Desbiens R, Cendes F, Manson JI et al. Autosomal dominant frontal lobe epilepsy misdiagnosed as sleep disorder. *Lancet* ;343(8896): 515- 517, 1994.
62. Nakken KO, Magnusson A, Steinlein O. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: An electroclinical study of a Norwegian family with ten affected family members. *Epilepsia*; 40(1): 88- 92, 1999.
63. Oldani A, Zucconi M, Asselta R, Modugno M, Bonati MT, Dalpra L, Malcovati M, TENCHINI ML, Smirne S, Ferini- Strambi L. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A video- polysomnographic and genetic appraisal of 40 patients and delineation of the epileptic syndrome. *Brain*; 121(2): 205- 223, 1998.
64. Hayman M, Scheffer IE, Chinvarun Y, Berlangieri SU, Berkovic SF. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: Demonstration of focal frontal onset and intrafamilial variation. *Neurology* : 49(4); 969- 975, 1997.
65. Saenz A, Galan J, Caloustian C, Lorenzo F, Marquez C, Rodriguez N, Jimenez MD, Pozza JJ, Cobo AM, Grid D, Prud'homme JF, Lopez de Munain A. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy in a Spanish family with a Ser252Phe mutation in the CHRNA4 Gene. *Archives of Neurology*; 56(8): 1004- 1009, 1999.
66. Philips HA, Scheffer IE, Crossland MK, Bhatia KP, Fish DR, Marsden CD, Howell SJL, Stephenson JBP, Tolmie J, Plazzi G, Eeg- Olofsson O, Singh R, Lopes-Cendes I, Andermann E, Andermann F, Berkovic SF, Mulley JC. Autosomal dominant nocturnal frontal- lobe epilepsy: Genetic heterogeneity and evidence for a second locus at 15q24. *American Journal of Human Genetics* 1998; 63(4): 1108- 1116, 1998.
67. Gambardella A, Annesi G, De Fusco M, Patrignani A, Aguglia U, Annesi F, Pasqua AA, Spadafora P, Oliveri RL, Valentino P, Zappia M, Ballabio A, Casari G, Quattrone A. A new locus for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy maps to chromosome 1. *Neurology* 2000; 55(10): 1467-1471, 2000.
68. Bonati MT, Asselta R, Duga S, Ferini-Strambi L, Oldani A, Zucconi M, Malcovati M, Dalpra L, Tenchini ML. Refined mapping of CHRNA3/A5/B4 gene cluster and its implications in ADNFLE. *Neuroreport* 2000; 11(10): 2097-2101, 2000.
69. Steinlein OK. Neuronal nicotinic receptors in human epilepsy. *European Journal of Pharmacology* ; 393(1- 3): 243-7, 2000.

70. Xiong, L.; Labuda, M.; Li, D. -S.; Hudson, T. J.; Desbiens, R.; Patry, G.; Verret, S.; Langevin, P.; Mercho, S.; Seni, M. -H.; Scheffer, I.; Dubeau, F.; Berkovic, S. F.; Andermann, F.; Andermann, E.; Pandolfo, M.: Mapping of a gene determining familial partial epilepsy with variable foci to chromosome 22q11-q12. *American Journal of Human Genetics* ; 65(6): 1698-1710, 1999.
71. Scheffer IE, Phillips HA, O'Brein CE, Saling MM, Wrennall JA, Wallace RH, Mulley JC, Berkovic SF. Familial partial epilepsy with variable foci: a new partial epilepsy syndrome with suggestion of linkage to chromosome 2. *Annals of Neurology* ;44(6):890-9, 1998.
72. Ottman R, Risch N, Hauser WA, Pedley TA, Lee JH, Barker- Cummings C, Lustenberger A, Nagle KJ, Lee KS, Scheuer ML. Localization of a gene for partial epilepsy to chromosome 10q. *Nature Genetics* ; 10(1): 56- 60, 1995.
73. Berkovic SF. Familial temporal lobe epilepsy. In: *Genetics of focal epilepsies. Clinical aspects and molecular biology.* Berkovic SF, Genton P, Hirsch E, Picard F. John Libbey and Company ltd, Rawang, 1999, p: 85-93.
74. Berkovic SF, McIntosh AM, Howell RA, Mitchell A, Sheffield LJ, Hopper JL. Familial temporal lobe epilepsy: a common disorder identified in twins. *Annals of Neurology* ;40(2): 227- 235, 1996.
75. Barclay J, Rees M. Mouse models of Spike- Wave Epilepsy. *Epilepsia* ; 40(supplement 3): 17-22, 1999.
76. Durner M, Zhou G, Fu D, Abreu P, Shinnar S, Resor SR, Moshe SL, Rosenbaum D, Cohen J, Harden C, Kang H, Wallace S, Luciano D, Ballaban-Gill K, Klotz I, Dicker E, Greenberg DA. Evidence for linkage of adolescent-onset idiopathic generalized epilepsies to chromosome 8- and genetic heterogeneity. *American Journal of Human Genetics* ; 64(5): 1411-1419, 1999.
77. Haug K, Hallmann K, Horvarth S, Sander T, Kubisch C, Rau B, Dullinger J, Beyenburg S, Elger CE, Propping P, Heils A. No evidence for association between the KCNQ3 gene and susceptibility to idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Research* ; 42(1): 57-62, 2000.