

Epilepsi og genetikk

Sammendrag

Sammenhengen mellom arv og epilepsi har vært kjent siden oldtiden. Tvillingstudier har vist at genetiske forhold er av betydning, spesielt ved primære generaliserte epilepsier. Arveligheten er likevel generelt lav, med en gjennomsnittlig forekomst på ca. 6 % hos barn av epileptikere.

Den normale aktivering av hjerneceller er et resultat av en rekke forskjellige prosesser. Disse styres av proteinstrukturer, som kontrolleres av gener. Mutasjoner i slike gener vil kunne medføre den karakteristiske epileptiske aktiveringen av hjerneceller.

Monogene epilepsier er vist å være knyttet til bestemte ledd i aktiveringen av hjerneceller, som Na-kanalen, K-kanalen, GABA-A-reseptoren og i en acetylkolinreseptor. Andre mutasjoner er knyttet til funksjoner som styrer utviklingen av hjernen.

Ved flere arvelige epilepsier er det en sannsynlig polygen arvegang. Epilepsi forekommer dessuten ved en lang rekke andre arvelige sykdommer. Genetiske forhold synes også å kunne disponere for utviklingen av epilepsi, f.eks. etter hodeskade. De novo-mutasjoner i gener kan gi epilepsi.

Undersøkelser av familier med epilepsi vil kunne avdekke flere genetiske epilepsier. Ved epilepsiformer uten klar arvegang må man foreta sammenlikninger mellom store pasientgrupper og kontrollpopulasjoner for å kunne avdekke genetisk disposisjon. Ny kunnskap om epilepsi og genetikk vil på sikt gi bedre muligheter for eksakt diagnostikk og spesifikk behandling.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Leif Gjerstad
leif.gjerstad@klinmed.uio.no
Erik Taubøll
Nevrologisk avdeling
Rikshospitalet
0027 Oslo

Epilepsi er ikke én sykdom, men utgjør en vesentlig del av så mange forskjellige hjerneysykdommer at det er naturlig å snakke om epilepsier (1). Felles for alle epilepsiene er en tendens til tilsynelatende uprovoserte anfall på grunn av en hypersynkron overaktivering av hjerneceller. De symptomatiske epilepsiene skyldes en påvisbar hjerneysykdom eller skade, der det som regel også er andre symptomer og funn. Noen slike hjerneysykdommer er arvelige og har en kjent genetisk årsak. Ved de idiopatiske epilepsiene hvor selve epilepsien er det sentrale, finner man i økede grad en spesifikk genetisk årsak.

Mutasjoner medfører oftest endringer i strukturer og funksjoner knyttet til aktiveringen av hjerneceller. Ved en rekke andre epilepsier virker flere genetiske forhold sammen (polygen arv), eller genetiske forhold er predisponerende og kan sammen med en ervervet årsak utløse en epilepsi. Større kunnskap om genetiske forhold vil på lengre sikt kunne bidra til enklere og sikrere diagnostikk og til bedre og eventuelt helbredende behandling.

Arv og epilepsi

Allerede Hippokrates mente at epilepsi kunne være arvelig, noe som senere førte til ekteskapsrestriksjoner for pasienter med epilepsi. Problemets omfang fikk riktigere dimensjoner da man sammenliknet forekomsten av epilepsi hos eneggede og toeggede tvillinger. I en klassisk studie bekrev Lennox & Lennox i 1960 (2) en klar overvekt i konkordans hos monozygote tvillinger. Epilepsier med primært generaliserte tonisk-kloniske anfall hadde en konkordans på 82 % hos monozygote, mot 15 % hos dizygote. For absensanfall var konkordansen henholdsvis 75 % og 0 %. I tilfeller med komplekse partielle anfall, som vanligvis skyldes temporallappsepilepsi, var konkordansen 39 % og 5 %. I en nyere australsk studie er det ved de vanligste epilepsisyndromene funnet en konkordans på 62 % og 18 % (3).

Arveligheten for epileptiske anfall er like-

vel samlet sett lav, med en gjennomsnittlig risiko for epilepsi på ca. 6 % hvis en av foreldrene har epilepsi, høyest hvis det er mor som har sykdommen. Hvis en av foreldrene har en idiopatisk epilepsi, øker sannsynligheten til vel 10 %. Disse undersøkelsene viser at genetiske forhold spiller en rolle ved epilepsi. De fleste former for epilepsi viser likevel ingen klar arvegang og er antakelig resultat av et komplekst samspill mellom gener og ytre påvirkninger.

Genetiske faktorer som årsak til epilepsi

Et epileptisk anfall er en forbigående hjernefunksjonsforstyrrelse forårsaket av en patologisk hypersynkron overaktivering av hjerneceller. Dette skyldes en eller flere påvirkninger av de strukturer og funksjoner som kontrollerer hjernecellers aktivering (fig 1). Anfallets karakter bestemmes av hvor i hjernen den patologiske aktiveringen starter og til hvilke områder den sprer seg. Både genetiske og ervervede forandringer vil kunne påvirke strukturer og funksjoner og dermed endre balansen mellom aktivering og hemming av hjernecellene (fig 2).

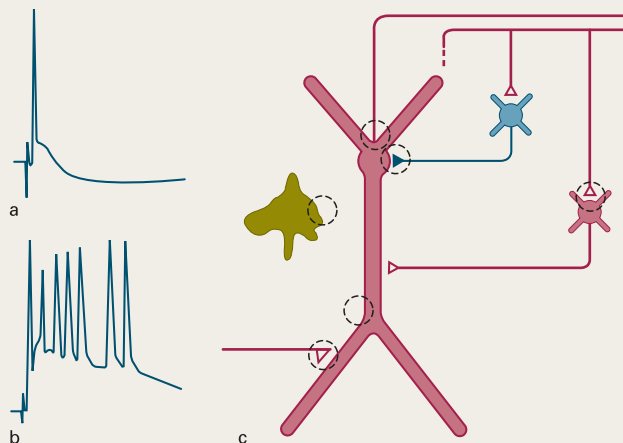
Genetiske forhold har særlig vært knyttet til idiopatiske epilepsier og antas å være hovedårsaken til disse. Dette er sykdommer der epileptiske anfall er eneste eller det dominerende symptom. Ved de symptomatiske epilepsiene som har en åpenbar ytre årsak, kan genetiske forhold antakelig bidra til å forklare hvorfor noen lettere får epilepsi enn andre. Noe forenklet kan derfor epilepsiene genetisk deles inn på følgende måte:

- Epilepsier med enkel mendelsk arvegang
- Epilepsier med polygen arvegang

Hovedbudskap

- Arv spiller en rolle ved epilepsi, men i forskjellig grad ved de ulike epilepsiene. Det finnes både monogene, polygene og multifactorielle epilepsier
- Mange genetiske mutasjoner er knyttet til strukturer og funksjoner som påvirker aktiveringen av hjerneceller
- Kunnskap om genetiske forhold ved epilepsiene vil gi bedre diagnostikk og danne grunnlag for nye former for behandling

Figur 1



Normal og epileptisk aktivering av en hjernecelle. a) Normal aktivering med ett enkelt aksjonspotensial etterfulgt av en hyperpolarisering. b) En epileptisk utladning med en skur av aksjonspotensialer som uttrykk for en overaktivering. Dette skjer ved epilepsi synkront i en stor gruppe celler. c) Overaktiveringen av hjernecellen kan skyldes en rekke forandringer på forskjellige steder (stiplet sirkel) i og omkring hjernecellen

- Epilepsier som del av annen genetisk betinget sykdom
- Epilepsier der genetiske forhold bidrar sammen med andre faktorer (multifaktoriell etiologi)
- Epilepsier der genetiske, men ikke familiære forhold, er av betydning (de novo-mutasjoner)

Epilepsier med enkel mendelsk arvegang

Det er gjennom de senere år blitt kartlagt en rekke monogene epilepsier som utgjør bare ca. 2 % av alle epilepsier. Flere vil nok bli funnet, og dessuten kan slike forandringer være medvirkende ved andre former for epilepsi der arven er polygen eller hvor den genetiske defekt virker sammen med ytre faktorer. De til nå identifiserte monogene epilepsiene er knyttet til endringer i sentrale funksjoner i hjernecellers aktivering. Mange forskjellige varianter av mutasjoner er påvist.

Na-kanaler

Den spenningsavhengige natriumkanalen er sentral for aktivering av aksjonspotensialer. Det er derfor ikke overraskende at epilepsi kan oppstå når det skjer endringer i denne kanalen. Mange forskjellige typer mutasjoner er påvist (fig 3), men det er relativt begrenset hvilke epilepsiformer dette medfører.

Generalisert epilepsi med feberkramper pluss (GEFS+) er en epilepsiform der mange av familiemedlemmene har feberkramper som barn, men også generaliserte anfall etter barnealder. Det forekommer også partielle anfall, noe som gjør at navnet på epilepsiformen er misvisende.

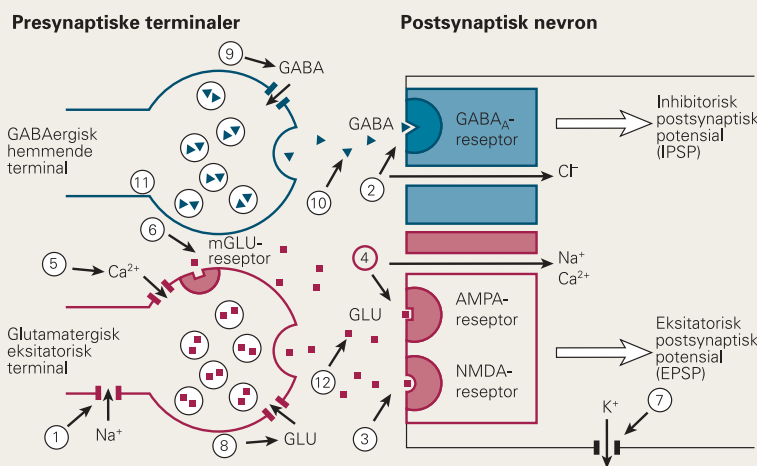
Ved GEFS+ type 1 er det vist mutasjoner på kromosom 19q13.1 i genet SCN1B for betasubenheten av natriumkanalen. GEFS+ type 2 har forandringer på kromosom 2q24 i genet SCN1A, som kontrollerer alfasubenheten (4). I begge tilfellene er det klarlagt at mutasjoner fører til en endring i natriumkanalenes egenskaper som gir økt innstrømming av natriumioner og dermed økt eksitabilitet.

Det er også rapportert forandringer i SCN2A hos en pasient med feberkramper og partielle anfall. Antakelig vil det etter hvert bli påvist flere mutasjoner i gener som kontrollerer den viktige natriumkanalen, både som ledd i familiære og i nyoppståtte epilepsier. Mange av de viktigste midlene i behandling av epilepsi påvirker nettopp natriumkanalene og motvirker derfor den dysfunksjon som mange mutasjoner har induisert (5). Det kan på den annen side tenkes å være genetisk betingede forandringer i denne kanalen som gjør at noen slike epilepsiformer responderer dårligere på behandling.

K-kanaler

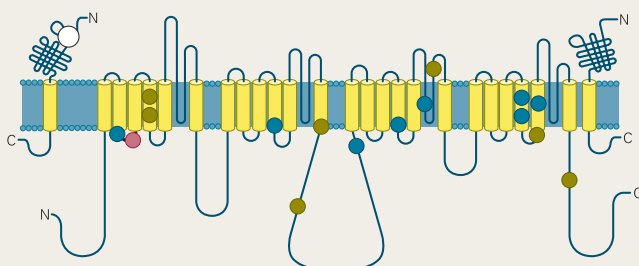
Kaliumkanaler hemmer nevroners eksitabilitet ved å åpne for en utadrettet strøm av

Figur 2



Den normale aktivering av en hjernecelle skjematisk fremstilt. Alle de kritiske og sentrale leddene i eksitasjonen og inhibisjonen er avmerket. Alle disse strukturer og funksjoner kan endres enten pga. genetiske eller ervervede forhold og gi en dysfunksjon, ev. i form av epilepsi

Figur 3



Mutasjoner i natriumkanalen. Den spenningsavhengige natriumkanalen består av en lang kjede med proteiner som svinger seg gjennom cellemembranen en rekke ganger. Kanalen er her brettet ut og det er påført hvor det til nå er funnet endringer på grunn av mutasjoner i genet for denne kanalen. Grønne sirkler: SCN1A-mutasjoner ved SMEI. Blå sirkler: SCN1A-mutasjoner ved GEFS+. Rød sirkel: SCN2A-mutasjon ved GEFS+. Hvit sirkel: SCN1B-mutasjon ved GEFS+. Modifisert etter Kaneko og medarbeidere (16)

kaliumioner. En reduksjon av denne ionestrømmen vil medføre økt eksitabilitet og en tendens til repetitive aksjonspotensialer. På samme måte som for natriumkanalen er det derfor ikke overraskende at endringer i den kanalen kan gi epilepsi.

Benigne familiære neonatale kramper (Benign Familial Neonatal Convulsions – BFNC) er en epilepsi hos nyfødte. Den medfører både generaliserte og partielle anfall og har høy penetrans i de aktuelle familier. Vanligvis opphører anfallene innen ett års alder, men ca. 10 % av pasientene har epilepsi også senere i livet.

Det er vist at epilepsien kan skyldes mutasjoner i to gener som kontrollerer funksjonen til den kaliumkanalen som styrer den såkalte M-strømmen av kaliumioner (M-current), med stor betydning for nevroners eksitabilitet (6). De to genene, *KCNQ2* på kromosom 20 og *KCNQ3* på kromosom 8, kan ha forskjellige mutasjoner som medfører en svekkelse av den hemmende funksjonen til kaliumkanalen. Denne svekkelsen er særlig av betydning på et tidlig stadium, fordi den GABAerge inhibisjonen på dette tidspunkt ikke er fullt utviklet.

Endringer i genene *KCNQ2* og *KCNQ3* er ikke påvist hos alle pasienter med benigne neonatale kramper. Dette tyder på at det også er andre genetiske mekanismer ved denne epilepsiformen. Det er på den annen side sannsynlig at endringer i kaliumkanaler kan forekomme også ved andre typer epilepsi. Det finnes nå anti-epileptika som virker ved å forsterke kaliumutstrømmingen av cellen.

Kalsiumkanaler

Den spenningsavhengige kalsiumkanalen, som bl.a. deltar i transmitterfrigjøring, består av fire subenheter som kontrolleres av flere gener. Epilepsi er påvist i mange genetiske dremodeller der kalsiumkanalen er blitt endret. Flere av modellene har vist EEG-forandringer som kan indikere at endringer i kalsiumkanalen er av betydning for absensepilepsi. Hos mennesker er det ennå ikke påvist genetiske forandringer knyttet til kalsiumkanalene, bortsett fra hos noen pasienter med generalisert epilepsi og ataksi og et tilfelle klassifisert som juvenil myoklon epilepsi (7).

GABA-A-reseptorkomplekset

GABA-A-reseptoren er en pentamer av subenheter som omslutter kloridkanalen. Innstrømmingen av kloridioner gir inhibisjon av nevronet. Mutasjoner som medfører nedsett funksjon i reseptoren, vil derfor medføre hypereksitabilitet. Det er påvist mutasjoner i genet *GABRG2* for gamma-2-subenheten på kromosom 5q34 hos en familie med generalisert epilepsi med feberkramper pluss (GEFS+ type 3) (8). En annen mutasjon i samme gen er funnet i en familie med forskjellige former for epilepsi, bl.a. barneabsensepilepsi og feberkramper (9).

En tredje mutasjon i samme gen er funnet

i en familie med generalisert epilepsi med feberkramper pluss (GEFS+) og alvorlig myoklonisk epilepsi hos spedbarn (Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy – SMEI). Dette er en sjelden form for epilepsi, med flere anfallstyper, og den innebærer forsinket psykomotorisk utvikling. Denne fenotypen av epilepsi kan derfor forårsakes både av en mutasjon i genet for en GABA-reseptorsubenheter og av en mutasjon i genet for en subenhet av natriumkanalen.

Acetylkolinreseptorer

Autosomal dominant nattlig frontallappsepilepsi (Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy – ADNFLE) er karakterisert ved nattlige anfall med stereotyp motoriske symptomer og uro, inkludert verbale uttrykk som grynt og rop. Noen av pasientene har også mentale forandringer utenom anfallene. Den første familien som ble beskrevet (i 1994), var fra Australia. Genet ble lokalisert til kromosom 20q13.3. Dette viste seg å være genet for en subenhet av den nikotinerge acetylkolinreseptoren *CHRNA4* (10).

Genet er senere vist å ha flere forskjellige mutasjoner, noe som også er vist i norske familier (11). Endringen i genet medfører en dysfunksjon i presynaptiske acetylkolinreseptorer som antakelig medfører en endring i transmitterfrigjøring av glutamat og/eller GABA. Det er ukjent hvorfor dette gir en epilepsi lokalisert bare til frontallappen.

Andre strukturer og funksjoner

Alle strukturer knyttet til aktivering av nevroner må antas å være gjenstand for genetisk kontroll der mutasjoner kan gi opphav til dysfunksjon. Det er grunn til å tro at stadig flere mutasjoner med konsekvenser for utviklingen av epilepsi vil bli påvist når man begynner å identifisere genene knyttet til de ulike delene av hjernecellers aktivering. Det samme gjelder proteinstrukturer knyttet til gliaceller og til strukturer av betydning for en normal utvikling og organiseringen av nevronale nettverk.

Autosomal dominant lateral temporal lappsepilepsi er en sjelden form for epilepsi med partielle akustiske anfall, eventuelt også anfall med visuelt innhold. Epilepsien er bl.a. beskrevet i en stor norsk familie der mange også hadde sensorisk afasi som epileptisk symptom (12). Det ble ved denne epilepsien i 1995 funnet et locus på kromosom 10q24. Nylig er det i denne regionen påvist en mutasjon i genet *LGI1* (leucinerich, glioma-inactivated 1 gene) (13). Mutasjonen i den norske familien er i samme gen, men er annerledes enn det som er beskrevet for andre familier. Det er ikke klart hvordan mutasjoner i *LGI1* fører til epilepsi, men genet kan være knyttet til vekst og migrasjon av celler i denne delen av hjernebarken. Funnet er et interessant eksempel på at også endringer i andre strukturer enn ionekanaler og reseptorer kan gi epilepsi, og det er ikke

Ramme 1

Noen eksempler på genetisk betinget syndrom/sykdom som kan gi epilepsi

- Kortikale utviklingsforstyrrelser
Lissencefali
Båndheterotopier
Bilateral periventrikulær nodulær heterotopi
- Tuberos sklerose
- Angelmans syndrom
- Unverricht-Lundborgs sykdom (baltisk myoklonus)
- Laforas sykdom
- Lipofuscinoser (inkludert Battens sykdom)
- MERRF (myoclonus epilepsy red ragged fibres)
- Chorea-akantocytose
- Sialidose type 1 og 2
- Nevrofibromatose

overraskende hvis dette eventuelt kan knyttes til utviklingsforstyrrelser i hjernebarken.

Familiær temporallappsepilepsi er beskrevet i flere store familier både fra Australia og Canada (14, 15). Arvegangen synes å være autosomt dominant med en penetrans på 60 %. Noen av disse kan representere varianter av den ovenfornevnte laterale temporallappsepilepsien, men flestparten synes å være pasienter med epilepsi utgått fra mediale deler av temporallappen. Pasientgruppen er heterogen med hensyn til symptomer og funn. Dette kan tyde på at det i noen tilfeller kanskje dreier seg om en polygen arvegang.

Benign barneepilepsi med centrotemporale spike (Rolandisk epilepsi) er en vanlig og arvelig epilepsi hos barn. Anfallene opptrer hyppigst under søvn og blir da ofte sekundært generaliserte. Både kromosom 15 og kromosom 1 har vært foreslått som aktuelle lokalisasjoner, men genet er ennå ikke identifisert (16).

Epilepsier med polygen arvegang

De idiopatiske epilepsiformene som til nå har fått påvist en spesifikk genetisk årsak, følger alle en mendelsk arvegang med noe varierende penetrans. Den store gruppen av andre idiopatiske epilepsier hvor man ikke har funnet ett enkelt gen, antas å ha en polygen arvegang.

Barneabsensepilepsi er en velkjent type, karakterisert ved akutt innsettende bevissthetsforstyrrelse som forekommer sammen med typiske 3/s «spike-wave»-komplekser i EEG. Det er en klar arvelig komponent (se ovenfor). Genetisk er det påvist assosiasjoner til kromosomene 20q og 8q24.3, men

uten at noe gen er identifisert (17). Hos barn som senere utviklet juvenil myoklonisk epilepsi er det påvist en lokalisasjon til kromosom 1p.

Juvenil absensepilepsi har tilsvarende absenssymptomer som barneabsensepilepsi, men det forekommer i tillegg også ofte generaliserte tonisk-kloniske anfall. Det er her påvist en mulig assosiasjon med genet GRIK1 for en subenhet av glutamatreseptoren kainat (16).

Juvenil myoklon epilepsi er en vanlig idiopatisk generalisert epilepsi med myoklonus, absenser og generaliserte krampeanfall. Den oppfattes som arvelig, men arvegangen er omdiskutert. Det er både vist og motbevist en genetisk lokalisasjon til kromosom 6p, 15q og 8q24 (18). Muligheten er til stede for at flere forskjellige gener kan gi samme fenotype i ulike familier eller at disse virker sammen med et ennå ikke identifisert gen.

Epilepsi som del av en annen genetisk betinget sykdom

Epileptiske anfall utgjør en del av symptombildet ved en lang rekke medfødte nevrologiske sykdommer, hvorav de fleste er genetisk betinget (ramme 1).

Genetiske forhold sammen med andre faktorer

I familier med en klar arvelig epilepsi vil det ofte være en begrenset penetrans, noe som kan skyldes ytre faktors innvirkning eller påvirkning fra andre gener. I den store gruppen av pasienter uten noen kjent arvelig form for epilepsi har det også vist seg at det er en liten, men sikker økt forekomst av epilepsi i nærmeste slekt. Dette tyder på en genetisk disposisjon som kan gi økt risiko for utvikling av epilepsi i forbindelse med en ervervet årsak.

Det har vært mye diskutert om en ytre årsak som feberkramper kan bidra til å forklare hvorfor noen i slekter med en lett genetisk disposisjon for epilepsi utvikler dette. Det er nå vist at forekomsten av et spesielt interleukinallel (IL-1beta-511T) er økt hos pasienter med temporallappsepilepsi og tidligere feberkramper (19). Forklaringen kan da være at den genetiske varianten av interleukin medfører en kraftigere inflammatorisk reaksjon i forbindelse med feberkramper, noe som gir utvikling av et epileptisk fokus.

Det er også nylig vist at forekomsten av apoE4-allelet (som bl.a. øker risikoen for Alzheimers sykdom) gir økt sannsynlighet for å utvikle posttraumatisk epilepsi (20). Dette vil kunne være ett av flere eksempler på at spesifikke gener kan disponere for utviklingen av epilepsi.

De novo-mutasjoner

Fenotypen ved flere av de genetiske beskrevne formene for epilepsi er også blitt funnet, uten at det foreligger noen sikker arvelig komponent. Det dreier seg da mest

sannsynlig om nyoppståtte mutasjoner. Ett eksempel er alvorlig myoklonisk epilepsi hos spedbarn (Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy – SMEI). Hos seks ubeslektede pasienter ble det funnet forskjellige mutasjoner i SCN1A-genet (21). Alle mutasjonene var tilsynelatende de novo-mutasjoner.

Klinisk tilnærming

Det er flere grunner til at det er vanskelig å identifisere genetisk betingede epilepsier. Detaljert kunnskap om store deler av slekten er avgjørende i tilfeller hvor mutasjoner har begrenset penetrans. Klinikerens rolle vil her være å fatte mistanke og så legge en plan for det nitide arbeidet som må til for å få en oversikt over flest mulige slektninger i flere generasjoner. Problemet med ukjent farskap kan skape vanskeligheter.

Det er nødvendig med en nøyaktig fenotypisk beskrivelse av bl. a. anfallstyper. Flere forskjellige fenotyper kan ha samme genotype. På den annen side kan forskjellige genotyper gi tilsynelatende klinisk helt like fenotyper. I slike tilfeller må man anta at flere forhold spiller inn, både genetiske forhold og ytre faktorer. En detaljert klinisk kartlegging vil legge grunnlaget for å gjøre avanserte genetiske analyser. For klinikerens vil det være av betydning å få informasjon om slekten som kan lette diagnostikken og gi grunnlag for den beste behandlingen. Nøyaktig kjennskap til arvegangen vil også være nødvendig for genetisk rådgivning. Det er klinikerens som gjennom sin oppmerksomhet og oppfølging vil ha mulighet for å oppdage nye familiære former. Vanligvis vil dette da være former med mendelsk arvegang. Når det gjelder å kartlegge gener som disponerer for utviklingen av epilepsier, vil andre metoder være aktuelle, slik som sammenlikning av store, veldefinerte pasientgrupper mot en større kontrollgruppe. Det foregår flere slike studier, bl.a. annet i Norge.

Konklusjon

Den nye kunnskapen om genetikk og epilepsi har gitt bedre forståelse av hvorfor epilepsi oppstår. Det er likevel en svært begrenset gruppe pasienter hvor genendringene er kartlagt. Hos disse vil genterapi i fremtiden kunne vise seg å være et aktuelt behandlingstilbud. Flere monogene epilepsier vil nok bli identifisert, men vi må avvente studier omkring noen av de store epilepsiformene for det er mulig å si hvorvidt genterapi kan tenkes å være aktuelt for en større gruppe pasienter. Antakelig vil det her vise seg å være et samspill mellom genetisk disposisjon og ytre faktorer.

I første omgang vil det være innen farmakogenetikk at pasienter med epilepsi kan vente en praktisk nyttig utvikling. Identifisering av pasienters genprofil når det gjelder effekt av medikamenter og bivirkninger vil snart være tilgjengelig og vil gjøre det lettere å skreddersy en behandling.

Litteratur

- Gjerstad L, Taubøll E. Hva er epilepsi? Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 1356–61.
- Lennox WG, Lennox MA. Epilepsy and related disorders. London: Churchill, 1960.
- Berkovic SF, Howell RA, Hay DA, Hopper JL. Epilepsy in twins: genetics of the major epilepsy syndromes. Ann Neurol 1998; 43: 435–45.
- Wallace RH, Scheffer IE, Barnett S, Richards M, Dibbens L, Desai RR et al. Neuronal sodium-channel alpha-subunit mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus. Am J Hum Genet 2001; 68: 859–65.
- Gjerstad L, Taubøll E, Røste GK. Behandling av epilepsi. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 1864–8.
- Cooper EC, Jan LY. M-channels. Neurological diseases, neuromodulation, and drug development. Arch Neurol 2003; 60: 496–500.
- Escayg A, De Waard M, Lee DD, Bichet D, Wolf P, Mayer T et al. Coding and noncoding variations of the human calcium-channel beta4-subunit gene CACNB4 in patients with idiopathic generalized epilepsy and episodic ataxia. Am J Hum Genet 2001; 66: 1531–9.
- Baulac S, Huberfeld G, Gourfinkei-An I, Mitropoulou G, Berabger A, Prud'homme J-F et al. First evidence of GABA receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the gamma2.subunit gene. Nat Genet 2001; 28: 46–8.
- Wallace RH, Marini C, Petrou, S, Harkin LA, Bower DN, Panchal RG et al. Mutant GABA-A receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. Nat Genet 2001; 28: 49–52.
- Steinlein OK, Mulley JC, Propping P, Wallace RH, Phillips HA, Sutherland GR et al. A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. Nat Genet 1995; 11: 201–3.
- Nakken KO, Brodtkorb E. Two Norwegian families illustrating the problem of genotype and phenotype in frontal lobe epilepsy. Acta Neurol Scand 2000; 102 (suppl 175): 25–7.
- Brodtkorb E, Gu W, Nakken KO, Fischer C, Steinlein OK. Familial temporal lobe epilepsy with aphasic seizure and linkage to chromosome 10q22-q24. Epilepsia 2002; 43: 228–35.
- Kalachikov S, Evgrafov O, Ross B, Winawer M, Barker-Cummings C, Boneschi FM et al. Mutations in LGI1 cause autosomal-dominant partial epilepsy with auditory features. Nat Genet 2002; 30: 335–41.
- Berkovic SF, McIntosh A, Howell RA, Mitchell A, Sheffield LJ, Hopper JL. Familial temporal lobe epilepsy: a common disorder identified in twins. Ann Neurol 1996; 40: 227–35.
- Cendes F, Lopes-Cendes I, Andermann E, Andermann F. Familial temporal lobe epilepsy: a clinically heterogeneous syndrome. Neurology 1998; 50: 554–7.
- Kaneko S, Okada M, Iwasa H, Yamakawa K, Hirose S. Genetics of epilepsy: current status and perspectives. Neurosci Res 2002; 44: 11–30.
- Sander T, Kretz R, Schulz H, Sailer U, Bauer G, Scaramelli A et al. Replication analysis of a putative susceptibility locus (EGL) for idiopathic generalized epilepsy on chromosome 8q24. Epilepsia 1998; 39: 715–20.
- Suzuki T, Ganesh S, Agarwara KL, Morita R, Sugimoto Y, Inazawa J et al. A novel gene in the chromosomal region for juvenile myoclonic epilepsy on 6p12 encodes a brain-specific lysosomal membrane protein. Biophys Res Commun 2001; 288: 626–36.
- Kanemoto K, Kawasaki J, Yuasa S, Kumaki T, Tomohiro O, Kaji R et al. Increased frequency of interleukin-1beta-511T allele in patients with temporal lobe epilepsy, hippocampal sclerosis, and prolonged febrile convulsion. Epilepsia 2003; 44: 796–9.
- Diaz-Arrastia R, Gong Y, Fair S, Scott KD, Carcia MC, Carlile MC et al. Increased risk of late post-traumatic seizures associated with inheritance of APOE-4 allele. Arch Neurol 2003; 60: 818–22.
- Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. Am J Hum Genet 2001; 68: 1327–32.