

Genetiskt betingade barndomsepilepsier

ANNA-KAISA ANTTONEN, ANNA-ELINA LEHESJOKI

Epilepsierna är en grupp sjukdomar som är heterogen till etiologi och sjukdomsbild och som i allmänhet bestäms av många faktorer. Bara få patienter får epilepsi till följd av en defekt i en enda gen. Under de senaste tio åren har man identifierat de genetiska defekterna bakom flera epilepsisyndrom som bestäms av ett enda genpar. Största delen av de gener som har konstaterats ligga bakom idiopatiska epilepsier kodar för underenheter till jonkanalerna i centrala nervsystemet. Av de identifierade generna är *SCN1A* för närvarande den kliniskt viktigaste epilepsigenen. Även om man har identifierat flera gener, ligger framtidens utmaningar i att beskriva de mekanismer på molekylnivå som inverkar på patienternas ofta mycket varierande sjukdomsbild. Identifieringen av gener som predisponerar för multifaktoriella epilepsier är än så länge i sin linda.

Inledning

Epilepsi är en av de vanligaste allvarliga kroniska neurologiska sjukdomarna; 2–3 procent av befolkningen insjuknar under sin livstid (1). Med avseende på etiologin och sjukdomsbilden är epilepsierna en mångfasetterad grupp syndrom där den gemensamma nämnaren är återkommande epileptiska anfall utan speciella predisponerande faktorer. Epilepsisyndromens orsaker, begynnelseålder, behandling och prognos är mycket varierande.

Enligt den internationella klassificeringen indelas epilepsisyndromen i två huvudklasser, fokala och generaliserade. Dessutom indelas epilepsierna enligt sin etiologi i symtomatiska och idiopatiska (2, 3). Med symtomatiska epilepsier avses epilepsier där kan man påvisa en metabolisk eller strukturell avvikelse. De idiopatiska epilepsierna har sannolikt genetisk bakgrund, och det går inte att hitta någon annan orsak till dem i anamnesen eller genom undersökningar. Enligt en finländsk undersökning är 28 procent av alla epilepsier idiopatiska (4). Hos barn och unga är denna andel ännu större, upp till 50 procent.

Genetiska faktorer har antagits inverka på uppkomsten av epilepsi hos upp till 40 procent av alla patienter (5) och hos största delen av dem som har idiopatisk epilepsi. Epilepsi är vanligen en multifaktoriell sjukdom, där den ärftliga benägenheten som orsakas av variation i flera gener är en utlösande faktor bland andra. Juvenil myoklonusepilepsi,

juvenil absensepilepsi och absensepilepsi i barndomen är de vanligaste multifaktoriellt nedärvda idiopatiska epilepsisyndromen. Några gendefekter som predisponerar för multifaktoriell epilepsi har publicerats, men deras roll vid uppkomsten av epilepsin är ännu oklar (6–8).

Hos en liten del av patienterna orsakas de epileptiska anfällen av defekter i ett enda genpar. Dessa gener, som identifierats stå

FÖRFATTARNA

MD **Anna-Kaisa Anttonen** är forskare vid Avdelningen för medicinsk genetik vid Helsingfors universitet och specialiserar sig vid Avdelningen för klinisk genetik vid HUCS.

MKD **Anna-Elina Lehesjoki** är forskningschef och professor vid Centrum för neurovetenskap vid Helsingfors universitet samt chef för Folkhälsans forskningscentrum. Hennes forskningsgrupp har karakteriserat flera defekta gener som ligger bakom sällsynta neuropediatrika sjukdomar, speciellt symtomatiska epilepsier. Hennes nuvarande forskning går ut på att klarlägga den molekylärgenetiska bakgrunden till hereditära epilepsier samt sjukdomsmekanismerna bakom myoklonusepilepsi.

Tabell I.
Exempel på symtomatiska epilepsier med känd genetisk bakgrund.

Sjukdom	Nedärvningssätt*	Gen	Protein	OMIM**
Tuberös skleros	AD	<i>TSC1</i>	hamartin, antionkogen	191100
	AD	<i>TSC2</i>	tuberin, antionkogen	
Progressiv myoklonusepilepsi (EPM1)	AR	<i>CSTB</i>	cystatin B, cysteinproteasinhibitor	254800
Nordlig epilepsi (EPMR)	AR	<i>CLN8</i>	membranprotein med okänd funktion	610003
Fragil X	X	<i>FMR1</i>	FMRP, protein som binds till RNA	300624
MERRF (Myoclonic epilepsy associated with ragged-red fibres)	mt	<i>MTTK</i>	lysins tRNA	545000

* AD, autosomt dominant; AR, autosomt recessiv; X, X-kromosombunden; mt, mitokondriell

** Online Mendelian inheritance in man

bakom uppkomsten av sällsynta epilepsisyndrom, kan undersökas som kandidatgener vid vanliga multifaktoriella epilepsier (5, 9–11). Med hjälp av dem kan man identifiera centrala molekylära mekanismer som inverkar på uppkomsten av epilepsi. Symtomatiska epilepsier som bestäms av ett genpar är heterogena till sin etiologi. Till denna sjukdomsgrupp hör en del av sjukdomarna i det finländska sjukdomsarvet, som Unverricht-Lundborgs sjukdom och nordlig epilepsi. Tabell I visar exempel på symtomatiska epilepsisyndrom och identifierade gener bakom dem. Ett tiotal idiopatiska ärftliga epilepsisyndrom som bestäms av ett genpar har beskrivits. Största delen av dem nedärvs autosomt dominant. Under de senaste åren har man gjort betydande framsteg med att klargöra deras molekylärgenetiska bakgrund, och flera defekta gener har hittats. I denna översikt inriktar vi oss på att beskriva den molekylärgenetiska bakgrunden till idiopatiska epilepsisyndrom hos barn (Tabell II).

Benigna epilepsier i den tidiga barndomen

Familjär benign epilepsi hos nyfödda (benign familial neonatal seizures, BFNS) nedärvs autosomt dominant, och dess penetrans har uppskattats till 85 procent. Anfällen börjar vanligen vid 2–3 dagars ålder hos en annars normalt utvecklad, fullgånget nyfödd (12, 13). Anfällen upphör av sig själva vid några veckors ålder (14). Det kan förekomma upp till tiotals dagliga anfall som till sin typ kan vara generaliserade eller fokala. Mellan anfällen

är barnen symtomfria. Senare får fem procent av barnen feberkramper, vilket är i linje med populationsrisken, men risken för sekundär epilepsi är förhöjd till 11 procent (13).

Sjukdomen är genetiskt heterogen, och hittills har de två defekta generna *KCNQ2* och *KCNQ3* identifierats, som båda kodar för CNS-specifika underenheter i den spänningsberoende kaliumkanalen (15–17). *KCNQ2* och *KCNQ3* bildar tillsammans den heteromera kaliumkanalen, den s.k. M-kanalen, som har stor betydelse för att stabilisera membranpotentialen och som på så sätt inverkar på nervcellernas irritabilitet (18–20). Elektrofysiologiska undersökningar *in vitro* har visat att de flesta av mutationerna bakom BFNS-syndromet orsakar en cirka 20–30 procents sänkning av M-kanalens aktivitet. Sporadiskt förekommande benigna kramper hos nyfödda kan orsakas av en *de novo*-mutation i genen *KCNQ2* (21). Mutationer i generna *KCNQ2* och *KCNQ3* står dock inte bakom sjukdomen hos alla BFNS-patienter, utan det finns ytterligare åtminstone en tredje gen.

Familjär benign epilepsi hos nyfödda och spädbarn (benign familial neonatal-infantile seizures, BFNIS) debuterar i typiska fall vid tre månaders ålder, men åldern kan variera från två dagar till sex månader (22, 23). Anfällen upphör vanligen före 12 månaders ålder, och senare anfall är sällsynta. BFNIS nedärvs autosomt dominant, och penetransen har uppskattats vara hög (24). Hos en del av patienterna har orsaken till BFNIS angetts vara mutationer i genen *SCN2A*, som kodar för underenheten $\alpha 2$ till den spänningsberoende natriumkanalen.

Familjär benign epilepsi i spädbarnsåldern (benign familial infantile seizures, BFIS) nedärvs också autosomt dominant (25, 26). Anfallen är fokala och förekommer i serier vid 4–11 månaders ålder. BFIS är genetiskt heterogen, och koppling har påvisats till kromosom 19q samt kromosom 16:s pericentromera region (27–29). För undertyper där det vid sidan av kramptendens förekommer dystonier eller chorealikhnande motoriska störningar (infantile convulsions and choreoathetosis, ICCA) har det påvisats en koppling till samma kromosomområde 16p12–q12 dit också BFIS har lokaliserats (30). Gendefekter som har samband med BFIS-syndromet har inte ännu identifierats i dessa loci i kromosomerna 19 och 16. I familjer där BFIS förekommer tillsammans med hemiplegisk migrän har man beskrivit mutationer i genen *ATP1A2*, som kodar för natrium-kalium-ATPas-pumpen (31).

Syndrom med feberprovocerad epilepsi

Generaliserad epilepsi som börjar med feberkramper (generalized epilepsy with febrile seizures plus, GEFS+) är en autosomt dominant nedärvd sjukdom, där det är typiskt att sjukdomsbilden varierar kraftigt inom samma släkt, och att penetransen är mycket låg, cirka 50–60 procent (32, 33). De vanligaste anfallstyperna vid syndromet är kramper i samband med feber både i tidig barndom och hos barn över sex år. Dessutom har patienterna olika kombinationer av feberfria anfall, som absens-, myokloniska och atoniska anfall, samt fokala anfall som temporallobsepilepsi (32). De svåraste fenotyperna inom GEFS+-spektret anses vara epileptiska encefalopatier, som t.ex. svår myoklonisk epilepsi i spädbarnsåldern. Åtminstone tre olika gener har beskrivits stå bakom GEFS+-syndromet. Gendefekten som orsakar undertypen GEFS+1 kodar för underenheten $\beta 1$ i den spänningsberoende natriumkanalen (*SCN1B*) (34). Gendefekter som kodar för natriumkanalens underenhet $\alpha 1$ (*SCN1A*) ger upphov till undertypen GEFS+2 (35). En gendefekt för undertypen GEFS+3 har hittats i GABA-A-receptorns underenhet $\gamma 2$ (*GABRG2*) (36). Olika mutationer i genen *SCN1A* som förändrar aminosyror är de vanligast observerade gendefekterna bakom GEFS+; de förklarar cirka 10 procent av sjukdomsfallen. Eftersom andelen mutationer i generna *SCN1B* och *GABRG2* är liten, blir en stor del av familjerna

utan molekylläro-genetisk diagnos. Förutom de ovan nämnda generna har man beskrivit en koppling till genlokus på åtminstone tre olika ställen i människans genom.

Svår myoklonisk epilepsi i spädbarnsåldern (severe myoclonic epilepsy of infancy, SMEI) debuterar vid cirka sex månaders ålder hos tidigare helt friska barn (40). Det första anfallet är vanligen en utdragen generaliserad eller unilateral feberkramp, till och med status epilepticus. Feberkramperna återkommer, och mellan ett och fyra års ålder får patienterna andra anfallstyper, som myokloniska anfall, fokala anfall och mer sällan atoniska och atypiska absensanfall. Feber, bastubad eller varma bad kan provocera anfallen. Anfallen är svårbehandlade, barnens utveckling avstannar och de får ataxi. De mutationer i *SCN1A*-genen som ligger bakom SMEI är vanligen *de novo*-mutationer, som inte kan påvisas hos patienternas föräldrar (41, 42). Vanligen förkortar SMEI-mutationerna det producerade proteinet, men också mutationer som förändrar splitsningen eller aminosyrorna, samt deletioner av *SCN1A*-genen eller delar av den har observerats i samband med sjukdomen. Mutationer i *SCN1A*-genen förklarar cirka 80 procent av SMEI-syndromen (43). Diagnosen borderline SMEI kan användas om barnet inte har alla de för SMEI typiska dragen, som myokloniska anfall eller utbrott med slow-spike waves. Av patienter med borderline SMEI har 70 procent mutationen i *SCN1A* (43). *De novo*-mutationer i *SCN1A*-genen har beskrivits också hos vissa barn med benign occipital barnepilepsi med tidig början, dvs. Panayiotopoulos syndrom (44).

Feberkramper (febrile seizures, FS eller febrile convulsions, FC) är det vanligaste anfallssymtomet i barndomen; 2–5 procent av alla barn har kramper i samband med feber före fem års ålder (45). Man har observerat en familjär benägenhet för feberkramper genom att undersöka tvillingpar och familjer (46), men det finns delade meningar om nedärvningssättet. Polygen nedärvning är vanligast, men hos en del av familjerna kan man konstatera att feberkramperna nedärvs autosomt dominant (47). Om det tidigare har förekommit feberkramper i familjen, är barnets risk att få en feberkramp tre gånger så stor som i normalpopulationen. Hittills har man lokaliserat sex dominant nedärvda genloci som predisponerar för feberkramper (38, 48–54). Alla fynd har dock inte kunnat reproduceras, och egentliga gener som predisponerar för feberkramper har hittills inte

Tabell II.
Gener för idiopatiska epilepsier.

Sjukdom	Nedärvningssätt	Gen	Referens
Familjär benign epilepsi hos nyfödda (BFNS)	AD	KCNQ2 KCNQ3	(15, 79) (17)
Familjär benign epilepsi hos nyfödda och spädbarn (BFNIS)	AD	SCN2A	(23)
Svår myoklonisk epilepsi i spädbarnsåldern (SMEI)	AD	SCN1A	(41)
Generaliserad epilepsi som börjar med feberkramper (GEFS+)	AD	SCN1A SCN1B	(35) (34)
		GABRG2	(36)
Dominant hereditär nattlig frontallobsepilepsi (ADNFLE)	AD	CHRNA4 CHRN2 CHRNA2	(58) (61) (62)
Fokal epilepsi med auditiva symtom (ADPEAF)	AD	LGI1	(63)
Absenseepilepsi i barndomen (CAE)	mf*	CACNA1H	(6)
Juvenil myoklonusepilepsi (JME)	AD	GABRA1	(75)
	mf	EFHC1	(8)
Idiopatisk generaliserad epilepsi (IGE)	mf	CLCN2	(78)

* multifaktoriell

hittats (55). En liten del av de patienter som insjuknar i feberkramper får senare epileptiska anfall. Eftersom kramper i samband med feber utgör en stor del av symtomspektret vid GEFS+, har man hos en del av feberkrampfamiljerna kunnat konstatera en mutation i generna *GABRG2* och *SCN1A* som står bakom GEFS+ (56, 57).

Övriga ärftliga idiopatiska epilepsisyndrom

En defekt i genen *CHRNA4* som kodar för $\alpha 4$ -underenheten till den neuronala nikotinacetylkolinreceptorn och som orsakar dominant hereditär nattlig frontallobsepilepsi (autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy, ADNFLE) var den första gendefekten bakom epilepsi som beskrevs hos människan (58). ADNFLE yttrar sig hos patienterna som serier av kortvariga motoriska anfall som i allmänhet börjar under sömnen. Anfällen börjar i barndomen och fortsätter livet ut. Mellan anfällen är patienterna symptomfria, och tillståndet kan feldiagnostiseras som sömnstörningar eller psykiska symtom. Bakom ADNFLE har man hittat två andra muterade gener, som också kodar för underenheter till den neuronala nikotinacetylkolinreceptorn (59). Tre mutationer har beskrivits i genen *CHRN2* (59–61) och en i genen *CHRNA2* (62). Alla mutationer som har samband med

sjukdomen ADNFLE förändrar en aminosyra till en annan i den del av receptorn som går genom cellmembranen. Tillsammans förklarar mutationer i generna *CHRNA4*, *CHRN2* och *CHRNA2* dock bara en liten del, cirka 12 procent, av ADNFLE-fallen.

Familjära temporallobsepilepsier indelas i flera fokala epilepsisyndrom. Fokal epilepsi med auditiva symtom (autosomal dominant partial epilepsy with auditory features, ADPEAF) är ett sällsynt epilepsisyndrom som utgår från den laterala delen av temporalloben, där det i typiska fall förekommer en auditiv aura före anfallet. Till anfällen kan också höra syn- eller hörselstörningar. Gendefekten för den autosomalt dominant nedärvda sjukdomen har beskrivits i genen *LGI1* (63). Den genen kodar inte direkt för något jonkanalprotein. Man känner ännu inte till genens egentliga funktion särskilt bra, men proteinet som den kodar för har nyligen visats delta i kopplingen av den presynaptiska kaliumkanalens underenheter samt deras bindning till de postsynaptiska transmembranproteinerna (64, 65).

Huvudsakligen multifaktoriella idiopatiska epilepsisyndrom

Den genetiska bakgrunden till de multifaktoriella idiopatiska generaliserade epilepsierna (IGE) är till största delen ännu inte klarlagd.

Vid det multifaktoriella nedärvnings sättet har patienten ärvt flera genvarianter (polygen nedärvning), av vilka ingen i och för sig räcker till för att orsaka anfallssymtom. Vid sidan av dessa predisponerande genvarianter behövs det i allmänhet miljöfaktorer för att epilepsi ska uppkomma. I några få familjer har man hittat enskilda genförändringar associerade med epilepsi som har ansetts vara multifaktoriell, antingen genom kandidatgenanalys eller genom lägesbaserad genidentifiering.

Vid juvenil myoklonusepilepsi (juvenile myoclonic epilepsy, JME) debuterar anfällen vanligtvis i åldern 8–26 år och är till sin typ generaliserade tonisk-kloniska eller myokloniska anfall. JME har beskrivits vara koppad till HLA-området av kromosom 6 (66, 67), till ett annat område i kromosom 6p11–p12 som ligger i riktning mot centromeren från HLA-området (68) samt till kromosom 15 nära underenheten $\alpha 7$ av nikotin-acetylkolinreceptorn (69, 70). I kromosomens 6p11–p12 genområde har nyligen upptäckts en gen, *EFHC1*, vars mutationer är förbundna främst med JME-fenotypen. Hos alla associerade familjer har man dock inte kunnat påvisa förändringar i *EFHC1* (74); det krävs alltså ytterligare undersökningar för att klargöra denna gens betydelse vid juvenil myoklonusepilepsi. Hos en enskild familj med den sällsynta autosomt dominant nedärvda formen av JME har man dessutom hittat en defekt i genen som kodar för underenheten $\alpha 1$ av GABA-A-receptorn (75).

Absensepilepsi i barndomen (childhood absence epilepsy, CAE) börjar i allmänhet vid 4–10 års ålder med absensanfall och ett typiskt EEG-fynd med symmetriska och synkrona 3 Hz utbrott med slow-spike waves samt normal bakgrundsaktivitet. Sjukdomsutbrottet kan föregås av feberkramper och patienterna kan också få generaliserade tonisk-kloniska krampanfall. Patienternas neurologiska utveckling är normal. Förändringar i genen *CACNA1H* för kalciumkanal av typ T verkar vara en predisponerande faktor för absensepilepsi i barndomen (6, 76), men också för andra idiopatiska epilepsier (7, 76).

Juvenil absensepilepsi (juvenile absence epilepsy, JAE) debuterar senare, vid 10–17 års ålder. Vid JAE är absensanfallen sällan den enda anfallstypen, och sjukdomen har samband med andra direkt generaliserade anfallstyper, som epilepsi i samband med

uppvaknande (EGMA, epilepsy with grand mal on awakening) samt JME. Hos IGE-familjer med epilepsityperna JAE, CAE, JME och EGMA har det beskrivits mutationer i den spänningsberoende kloridkanalen *CLCN2* (77, 78).

Till slut

En framtida utmaning är att utreda den polygena bakgrunden till multifaktoriella epilepsier. Också inom epilepsiforskningen, speciellt när det gäller IGE, har man övergått till associationsanalyser i stora patientmaterial, där IGE:s mångfasetterade kliniska bild innebär utmaningar. På basis av undersökningsresultat från sällsynta idiopatiska epilepsisyndrom kan man anta att också de polygena sjukdomsformerna har samband med förändringar i jonkanalerna. Än så länge har man inte hittat gendefekter som skulle förklara den genetiska epilepsibenägenheten hos stora patientgrupper. Under de kommande åren får vi antagligen läsa om flera olika genvarianter, och det finns fog för att anta att epilepsins genetiska bakgrund kommer att visa sig vara ytterst mångfasetterad.

MD Anna-Kaisa Anttonen
Institutet för neurovetenskap vid HU och
Folkhälsans genetiska institut
Biomedicum Helsinki
Haartmansgatan 8
00290 Helsingfors
anna-kaisa.anttonen@helsinki.fi

MKD Anna-Elina Lehesjoki
anna-elina.lehesjoki@helsinki.fi

Referenser

1. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993;34:453-468.
2. Engel J, Jr. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia*. 2006;47:1558-68.
3. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989;30:389-399.
4. Sillanpaa M, Jalava M, Kaleva O, Shinnar S. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Engl J Med*. 1998;11;338:1715-22.
5. Elmslie F, Gardiner M, Lehesjoki AE. The epilepsies. In: Rimoin D, Connor J, Pyeritz R, Korf B, editors. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. New York: Churchill Livingstone; 2002.
6. Chen Y, Lu J, Pan H, Zhang Y, Wu H, Xu K, et al. Association between genetic variation of CACNA1H and childhood absence epilepsy. *Ann Neurol*. 2003;54:239-243.
7. Heron SE, Phillips HA, Mulley JC, Mazarib A, Neufeld MY, Berkovic SF, et al. Genetic variation of CACNA1H in idiopathic generalized epilepsy. *Ann Neurol*. 2004;55:595-596.
8. Suzuki T, Delgado-Escueta AV, Aguan K, Alonso ME, Shi J, Hara Y, et al. Mutations in EFHC1 cause juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet*. 2004;36:842-849.
9. Berkovic SF, Scheffer IE. Genetics of the epilepsies. *Epilepsia*. 2001;42 Suppl 5:16-23.
10. Hirose S, Okada M, Yamakawa K, Sugawara T, Fukuma G, Ito M, et al. Genetic abnormalities underlying familial epilepsy syndromes. *Brain Dev*. 2002;24:211-222.
11. Lehesjoki AE, Pitkanen A. [Genes behind epilepsy and neurobiology]. *Duodecim*. 1999;115:583-594.
12. Rett A, Teubel R. Neugeborenen-krampe im kahmen einer epileptisch belasteten familie. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 1964;76:609-613.
13. Plouin P, Anderson VE. Benign familial and non-familial neonatal seizures. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood, and adolescence*. 4th ed. London: J. Libbey Eurotext Ltd; 2005. p. 3-15.
14. Singh NA, Westenskow P, Charlier C, Pappas C, Leslie J, Dillon J, et al. KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel genes in benign familial neonatal convulsions: expansion of the functional and mutation spectrum. *Brain*. 2003;126:2726-37.
15. Biervert C, Schroeder BC, Kubisch C, Berkovic SF, Propping P, Jentsch TJ, et al. A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science*. 1998 16;279:403-406.
16. Castaldo P, del Giudice EM, Coppola G, Pascotto A, Annunziato L, Tagliatalata M. Benign familial neonatal convulsions caused by altered gating of KCNQ2/KCNQ3 potassium channels. *J Neurosci*. 2002;15;22:RC199.
17. Charlier C, Singh NA, Ryan SG, Lewis TB, Reus BE, Leach RJ, et al. A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Nat Genet*. 1998;18:53-5.
18. Wang HS, Pan Z, Shi W, Brown BS, Wymore RS, Cohen IS, et al. KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel subunits: molecular correlates of the M-channel. *Science*. 1998;4;282:1890-3.
19. Cooper EC, Aldape KD, Abosch A, Barbaro NM, Berger MS, Peacock WS, et al. Colocalization and coassembly of two human brain M-type potassium channel subunits that are mutated in epilepsy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;25;97:4914-9.
20. Lerche H, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Ion channels and epilepsy. *Am J Med Genet*. 2001;106:146-159.
21. Claes LR, Ceulemans B, Audenaert D, Deprez L, Jansen A, Hasaerts D, et al. De novo KCNQ2 mutations in patients with benign neonatal seizures. *Neurology*. 2004 14;63:2155-8.
22. Kaplan RE, Lacey DJ. Benign familial neonatal-infantile seizures. *Am J Med Genet*. 1983;16:595-599.
23. Heron SE, Crossland KM, Andermann E, Phillips HA, Hall AJ, Bleasel A, et al. Sodium-channel defects in benign familial neonatal-infantile seizures. *Lancet*. 2002;14;360:851-852.
24. Berkovic SF, Heron SE, Giordano L, Marini C, Guerrini R, Kaplan RE, et al. Benign familial neonatal-infantile seizures: characterization of a new sodium channelopathy. *Ann Neurol*. 2004;55:550-557.
25. Vigeveno F. Benign familial infantile seizures. *Brain Dev*. 2005;27:172-177.
26. Vigeveno F, Fusco L, Di Capua M, Ricci S, Sebastianelli R, Lucchini P. Benign infantile familial convulsions. *Eur J Pediatr*. 1992;151:6086-12.
27. Guipponi M, Rivier F, Vigeveno F, Beck C, Crespel A, Echenne B, et al. Linkage mapping of benign familial infantile convulsions (BFIC) to chromosome 19q. *Hum Mol Genet*. 1997;6:473-477.
28. Caraballo R, Pavsek S, Lemainque A, Gastaldi M, Echenne B, Motte J, et al. Linkage of benign familial infantile convulsions to chromosome 16p12-q12 suggests allelism to the infantile convulsions and choreoathetosis syndrome. *Am J Hum Genet*. 2001;68:788-794.
29. Malacarne M, Gennaro E, Madia F, Pozzi S, Vacca D, Barone B, et al. Benign familial infantile convulsions: mapping of a novel locus on chromosome 2q24 and evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet*. 2001;68:1521-6.
30. Szepetowski P, Rochette J, Berquin P, Piusan C, Lathrop GM, Monaco AP. Familial infantile convulsions and paroxysmal choreoathetosis: a new neurological syndrome linked to the pericentromeric region of human chromosome 16. *Am J Hum Genet*. 1997;61:8898-98.
31. Vanmolkot KR, Kors EE, Hottenga JJ, Terwindt GM, Haan J, Hoefnagels WA, et al. Novel mutations in the Na⁺, K⁺-ATPase pump gene ATP1A2 associated with familial hemiplegic migraine and benign familial infantile convulsions. *Ann Neurol*. 2003;54:360-366.
32. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain*. 1997;120:479-490.
33. Singh R, Scheffer IE, Crossland K, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome. *Ann Neurol*. 1999;45:75-81.
34. Wallace RH, Wang DW, Singh R, Scheffer IE, George AL, Jr., Phillips HA, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet*. 1998;19:366-370.
35. Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH, Baulac S, Huberfeld G, An-Gourfinkel I, et al. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nat Genet*. 2000;24:343-345.
36. Baulac S, Huberfeld G, Gourfinkel-An I, Mitropoulou G, Beranger A, Prud'homme JF, et al. First genetic evidence of GABA(A) receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the gamma2-subunit gene. *Nat Genet*. 2001;28:46-48.
37. Audenaert D, Claes L, Claeys KG, Deprez L, Van Dyck T, Goossens D, et al. A novel susceptibility locus at 2p24 for generalised epilepsy with febrile seizures plus. *J Med Genet*. 2005;42:947-952.
38. Hedera P, Ma S, Blair MA, Taylor KA, Hamati A, Bradford Y, et al. Identification of a novel locus for febrile seizures and epilepsy on chromosome 21q22. *Epilepsia*. 2006;47:1622-8.
39. Baulac S, Gourfinkel-An I, Couarch P, Depienne C, Kaminska A, Dulac O, et al. A novel locus for generalized epilepsy with febrile seizures plus in French families. *Arch Neurol*. 2008;65:943-951.
40. Dravet C. Les epilepsies graves de l'enfant. *Vie Med*. 1978;8:543548.
41. 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.
42. Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, Fukushima K, Shimomura J, Fujiwara T, Hamano S, et al. Frequent mutations of SCN1A in severe myoclonic epilepsy in infancy. *Neurology*. 2002;9;58:1122-4.
43. Harkin LA, McMahan JM, Iona X, Dibbens L, Pelekanos JT, Zuberi SM, et al. The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain*. 2007;130:843-852.
44. Grosso S, Orrico A, Galli L, Di Bartolo R, Sorrentino V, Balestri P. SCN1A mutation associated with atypical Panayiotopoulos syndrome. *Neurology*. 2007;69:609-611.
45. Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. I--Prevalence and recurrence in the first five years of life. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;4;290:1307-10.
46. Tsuboi T, Endo S. Genetic studies of febrile convulsions: analysis of twin and family data. *Epilepsy Res Suppl*. 1991;4:119-128.

47. Rich SS, Annegers JF, Hauser WA, Anderson VE. Complex segregation analysis of febrile convulsions. *Am J Hum Genet.* 1987;41:249-257.
48. Wallace RH, Berkovic SF, Howell RA, Sutherland GR, Mulley JC. Suggestion of a major gene for familial febrile convulsions mapping to 8q13-21. *J Med Genet.* 1996; 33:308-312.
49. Johnson EW, Dubovsky J, Rich SS, O'Donovan CA, Orr HT, Anderson VE, et al. Evidence for a novel gene for familial febrile convulsions, FEB2, linked to chromosome 19p in an extended family from the Midwest. *Hum Mol Genet.* 1998;7:63-67.
50. Kugler SL, Stenroos ES, Mandelbaum DE, Lehner T, McKoy VV, Prossick T, et al. Hereditary febrile seizures: phenotype and evidence for a chromosome 19p locus. *Am J Med Genet.* 1998;12:79:354-361.
51. Peiffer A, Thompson J, Charlier C, Otterud B, Varvil T, Pappas C, et al. A locus for febrile seizures (FEB3) maps to chromosome 2q23-24. *Ann Neurol.* 1999;46:671-678.
52. Nakayama J, Hamano K, Iwasaki N, Nakahara S, Horigome Y, Saitoh H, et al. Significant evidence for linkage of febrile seizures to chromosome 5q14-q15. *Hum Mol Genet.* 2000;1:9:87-91.
53. Nababout R, Prud'homme JF, Herman A, Feingold J, Brice A, Dulac O, et al. A locus for simple pure febrile seizures maps to chromosome 6q22-q24. *Brain.* 2002;125:2668-80.
54. Nakayama J, Yamamoto N, Hamano K, Iwasaki N, Ohta M, Nakahara S, et al. Linkage and association of febrile seizures to the IMPA2 gene on human chromosome 18. *Neurology.* 2004;23:63:1803-7.
55. Baulac S, Gourfinkel-An I, Nababout R, Huberfeld G, Serratosa J, Leguern E, et al. Fever, genes, and epilepsy. *Lancet Neurol.* 2004;3:421-430.
56. Audenaert D, Schwartz E, Claes KG, Claes L, Deprez L, Suls A, et al. A novel GABRG2 mutation associated with febrile seizures. *Neurology.* 2006;22:67:687-690.
57. Mantegazza M, Gambardella A, Rusconi R, Schiavon E, Annesi F, Cassulini RR, et al. Identification of a Nav1.1 sodium channel (SCN1A) loss-of-function mutation associated with familial simple febrile seizures. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 13:102:18177-82.
58. Steinlein OK, Magnusson A, Stoodt J, Bertrand S, Weiland S, Berkovic SF, et al. An insertion mutation of the CHRNA4 gene in a family with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Hum Mol Genet.* 1997;6:943-947.
59. De Fusco M, Becchetti A, Patrignani A, Annesi G, Gambardella A, Quattrone A, et al. The nicotinic receptor beta 2 subunit is mutant in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet.* 2000;26:275-276.
60. Diaz-Otero F, Quesada M, Morales-Corraliza J, Martinez-Parra C, Gomez-Garre P, Serratosa JM. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy with a mutation in the CHRNB2 gene. *Epilepsia.* 2008;49:516-520.
61. Phillips HA, Favre I, Kirkpatrick M, Zuberi SM, Goudie D, Heron SE, et al. CHRNB2 is the second acetylcholine receptor subunit associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Am J Hum Genet.* 2001;68:225-231.
62. Aridon P, Marini C, Di Resta C, Brilli E, De Fusco M, Politi F, et al. Increased sensitivity of the neuronal nicotinic receptor alpha 2 subunit causes familial epilepsy with nocturnal wandering and ictal fear. *Am J Hum Genet.* 2006;79:342-350.
63. Kalachikov S, Evgrafov O, Ross B, Winawer M, Barker-Cummings C, Martinelli Boneschi F, et al. Mutations in LGI1 cause autosomal-dominant partial epilepsy with auditory features. *Nat Genet.* 2002;30:335-341.
64. Fukata Y, Adesnik H, Iwanaga T, Bredt DS, Nicoll RA, Fukata M. Epilepsy-related ligand/receptor complex LGI1 and ADAM22 regulate synaptic transmission. *Science.* 2006;22:313:1792-5.
65. Schulte U, Thumfart JO, Klockner N, Sailer CA, Bildl W, Binnossek M, et al. The epilepsy-linked Lgi1 protein assembles into presynaptic Kv1 channels and inhibits inactivation by Kvbeta1. *Neuron.* 2006;2:49:697-706.
66. Greenberg DA, Delgado-Escueta AV, Widelitz H, Sparkes RS, Treiman L, Maldonado HM, et al. Juvenile myoclonic epilepsy (JME) may be linked to the BF and HLA loci on human chromosome 6. *Am J Med Genet.* 1988;31:185-192.
67. Greenberg DA, Durner M, Keddache M, Shinnar S, Resor SR, Moshe SL, et al. Reproducibility and complications in gene searches: linkage on chromosome 6, heterogeneity, association, and maternal inheritance in juvenile myoclonic epilepsy. *Am J Hum Genet.* 2000;66:508-516.
68. Liu AW, Delgado-Escueta AV, Serratosa JM, Alonso ME, Medina MT, Gee MN, et al. Juvenile myoclonic epilepsy locus in chromosome 6p21.2-p11: linkage to convulsions and electroencephalography trait. *Am J Hum Genet.* 1995;57:368-381.
69. Elmslie FV, Rees M, Williamson MP, Kerr M, Kjeldsen MJ, Pang KA, et al. Genetic mapping of a major susceptibility locus for juvenile myoclonic epilepsy on chromosome 15q. *Hum Mol Genet.* 1997;6(13):29-34.
70. Taske NL, Williamson MP, Makoff A, Bate L, Curtis D, Kerr M, et al. Evaluation of the positional candidate gene CHRNA7 at the juvenile myoclonic epilepsy locus (EJM2) on chromosome 15q13-14. *Epilepsy Res.* 2002;49:157-172.
71. Annesi F, Gambardella A, Michelucci R, Bianchi A, Marini C, Canevini MP, et al. Mutational analysis of EFHC1 gene in Italian families with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia.* 2007;48:1686-90.
72. Medina MT, Suzuki T, Alonso ME, Duron RM, Martinez-Juarez IE, Bailey JN, et al. Novel mutations in Myoclonin1/EFHC1 in sporadic and familial juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology.* 2008;27:70:2137-44.
73. Stogmann E, Lichtner P, Baumgartner C, Bonelli S, Assem-Hilger E, Leutmezer F, et al. Idiopathic generalized epilepsy phenotypes associated with different EFHC1 mutations. *Neurology.* 2006;12:67:2029-31.
74. Pinto D, Louwaars S, Westland B, Volkers L, de Haan GJ, Trenite DG, et al. Heterogeneity at the JME 6p11-12 locus: absence of mutations in the EFHC1 gene in linked Dutch families. *Epilepsia.* 2006;47:1743-6.
75. Cossette P, Liu L, Brisebois K, Dong H, Lortie A, Vanasse M, et al. Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet.* 2002;31:184-189.
76. Heron SE, Khosravani H, Varela D, Bladen C, Williams TC, Newman MR, et al. Extended spectrum of idiopathic generalized epilepsies associated with CACNA1H functional variants. *Ann Neurol.* 2007;62:560-568.
77. D'Agostino D, Bertelli M, Gallo S, Cecchin S, Albiero E, Garofalo PG, et al. Mutations and polymorphisms of the CLCN2 gene in idiopathic epilepsy. *Neurology.* 2004;26:63:1500-2.
78. Haug K, Warnstedt M, Alekov AK, Sander T, Ramirez A, Poser B, et al. Mutations in CLCN2 encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies. *Nat Genet.* 2003;33:527-32.