

Ailevi Epilepsilerde Fenotipik Özelliklerin Değerlendirilmesi

The Evaluation of Phenotypical Features in Familial Epilepsies

Mehmet YAMAN¹, S. Naz YENİ², Şevki ŞAHİN³, Naci KARAAĞAÇ²

¹ Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.D. Afyonkarahisar

² İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji A.D. İstanbul

³ Maltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji A.D. İstanbul

ÖZET: Amaç: Epilepsi fenotipik ve genotipik olarak heterojen bir hastalıktır. Bu çalışmada ailevi epilepsilerde aynı ailedeki hastaların birbirleri ile klinik ve laboratuvar özellikleri açısından benzerlik ve farklılıklarının ortaya konması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Epilepsi polikliniğinde takibi yapılan 580 hasta içinden 94 (%16.2) tanesinin ailesinde başka epilepsi hastalığı tespit edilmiş ve bunlardan tetkikleri tamamlanan 33 aile içinden 72 epileptik hasta klinik ve laboratuvar özellikleri bakımından değerlendirilerek ailevi epilepsilerin fenotipik özelliklerinin aile içinde uyumluluk oranları araştırılmıştır.

Bulgular: Sendromik tanısı homojen olan ailelerin daha çok fokal epilepsilerden kurulu olduğu görülmüştür. Ailevi epilepsiler kendi içlerinde klinik ve laboratuvar özellikleri bakımından uyumlu olmadıkları görülmüştür. Ayrıca etyolojik olarak idiyopatik epilepsilerle, kriptomjenik ve semptomatik epilepsiler arasında da fenotipik farklılık yoktur. İdiyopatik epilepsiler daha iyi prognozludur. Aynı şekilde sendromik tanı açısından tanısı homojen olanlarla, heterojen aileler arasında prognoz dışında fenotipik uyumluluktan bahsedilemez.

Sonuç: Genetik geçiş ya da yatkınlığın söz konusu olduğu ailesel epilepsilerde, aynı ailedeki epileptik fertler arasında klinik ve laboratuvar özellikler farklılık gösterebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Ailesel, Fenotip

ABSTRACT: Objective: Epilepsy is a heterogeneous disorder as phenotypically and genotypically. The aim of this study is to determine the concordance of clinical features and laboratory data's in familial epilepsies.

Materials Methods: Ninety-four (16.2%) of 580 epileptic patients had family history which are following in the epilepsy outpatient clinic. Seventy two epileptic patients were evaluated at the 33 of 94 epileptic families. The concordance of phenotypical features was investigated in these epileptic families.

Results: Homogenic epileptic families which are diagnosed as syndromic were focal epilepsies. Clinical features and laboratory data's of the familial epilepsies did not show concordance each other. Additionally, there was no phenotypical difference between the idiopathic and cryptogenic, and symptomatic epilepsies. The prognosis of idiopathic epilepsies was better than the others. Furthermore, there was not any phenotypical concordance between the homogen and heterogen syndromic diagnosed epilepsies except their prognosis.

Conclusion: In the familial epilepsies which have genetic transmission or susceptibility, clinical features and laboratory data's may show discordance among the epileptic patients of the same family.

Key Words: Epilepsy, Familial, Phenotypical features

GİRİŞ

Epilepsi bir çok gen ve çevresel faktörlerin bir-biri ile etkileşimi sonucu oluşan hem genetiği hem de klinik özellikleri heterojen bir hastalıktır (1). Miltattan önce 400 yıllarında Hippocrates "epileptik babaların çocuklarında epilepsi olma ihtimali daha fazladır" diyerek bu hastalığın genetik geçişli bir hastalık olduğuna dikkati çekmiştir (2). Son yıllardaki genetik bilimindeki ilerlemelere paralel olarak,

epilepsi genetiğinde de büyük gelişmeler kaydedilmişse de tek gen mutasyonu ya da klasik mendelyan geçişi gösterilen az sayıda epilepsi sendromu tanımlanmıştır (1). Buna rağmen yeni görüşler, epilepsiler içinde en büyük grubu oluşturan idiyopatik epilepsilerin, genetik geçişli epilepsiler olduğu, ancak şimdilik bunların çoğunda kompleks kalıtımın söz konusu olduğu yönündedir (3, 4).

Epileptologlar genetik geçişli epilepsilerde genetik heterojenite yanında fenotipik heterojenite olduğunu vurgulamaktadırlar (5). Buna göre aynı genotipik yapıya sahip epilepsiler çok farklı klinik özellikler sergileyebilmektedirler (6). Bu çalışmada ailevi epilepsilerde aynı ailedeki hastaların birbirleri ile klinik ve laboratuvar özellikleri açısından benzerlik ve farklılıklarının ortaya konması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Epilepsi polikliniğinde yeni tanı konmuş ve/veya takipleri yapılan hastalar hedef hasta kitlesi seçilmiştir. Bir yıl boyunca epilepsi tanısı almış, kliniğimizde takibi yapılan veya yeni epilepsi tanısı almış toplam 580 hasta araştırılmıştır. Bu hastalar içinden birinci derece akrabalarından birinde başka bir epilepsi hastalığı ve/veya Febril Konvulziyon (FK) varsa Ailevi Epilepsi (AE) kabul edilmiştir. Hastalarımızın ailedeki diğer epileptik hastalar için verdiği bilgilerde tereddüt yaşanması durumunda bahsedilen hasta yakınları ya kliniğimize çağrılarak ya da gelemeyenler için bizzat evinde ziyaret edilerek tanıları doğrulanmıştır. Toplam 580 epilepsi hastasından 94 (%16.2) tanesinin ailesinde başka epilepsi hastalığı varken, 486 (%83.8) hastanın ailesinde başka bir kimsede epilepsi hastası olmadığı ortaya çıkmıştır. 94 ailevi epileptik hastamızın 34'ünde sadece ikinci derece akrabalarında epilepsi hastası vardı. 60 hastanın ise birinci derece akrabalarında epilepsi hastası vardı. Bunlardan 11 tanesi ailedeki epilepsi hastalarının ileri araştırma tekniklerini kabul etmemesi 16 tanesinin ailedeki diğer epilepsi hastalarına ulaşılabilmesi nedenleri ile değerlendirmeye 33 ailevi epilepsi hastası alınmıştır. Bu 33 epileptik aile içinde toplam 83 epilepsi hastası olmasına rağmen 11 tanesine yeterli tetkikleri yapılamadığı için değerlendirmeler 72 hasta üzerinden yapılmıştır. Dolayısıyla 33 aile içinden 72 epilepsi hastasının klinik ve laboratuvar özellikleri incelenmiştir.

Bu amaçla tüm hastaların ayrıntılı nöbet hikayeleri alınarak nörolojik muayeneleri yapılmıştır. Bunun yanında 68 hastanın EEG kaydı, 44 hastanın kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve/veya bilgisayarlı tomografi (BT) değerlendirilmiştir. EEG çekiminde sekiz kanallı Nihon Kohden marka EEG cihazı kullanılmıştır. Her çekimde 3 dk. süreli hiperventilasyon, fotik uyaran ve göz açıp kapamaya EEG duyarlılığının olup olmadığına bakmak için fotik uyaran olmadan bir paterne 10 sn süreli birkaç defa gözlerini açma – kapama yaptırılma işlemleri yapılmıştır. EEG kayıtları 10-20 uluslararası elektrot yerleştirme sistemine göre yapılmıştır. Yüksek frekans filtresi 30, alçak frekans filtresi 0.03 ve sensitivite 7mm/µV olarak uygulanmıştır (7). Ayrıca 33 aile içinden 12 aileden nöbeti olmayan epilepsi hasta yakını 20 kişiye rutin EEG çekilmiştir.

Nöbet tiplerinin sınıflaması ILAE 1981'e (8) göre ve sendrom sınıflaması ILAE 1989 (9) sendrom sınıflama kriterlerine göre yapılmıştır. ILAE 1989

sendromik sınıflamaya girmeyen ancak daha önce spesifik tanımı yapılmış sendromlar (örneğin, otozomal dominant nokturnal lob epilepsi) sendrom sınıflamasına dahil edilmiştir (10). Tüm hastalarımız klinik ve laboratuvar bulguları toplanarak ailedeki epilepsi hastalarının kendi aralarında klinik ve laboratuvar uyumluluğu ya da uyumsuzluğu araştırılmıştır. Bu açıdan değerlendirilen parametreler şunlardır.

1- Nöbet başlangıç yaşı açısından ailedeki epilepsi hastalarının nöbet başlama yaşı +/- 5 yılın içerisinde ise bu hastalar nöbet başlangıç yaşı açısından uyumlu kabul edilmiştir.

2- Nöbet tipi : Ailedeki epilepsi hastalarının tamamı aynı şekilde fokal ya da jeneralize nöbet geçiriyorlar ise bu aile nöbet tipi açısından uyumlu kabul edilmiştir.

3- Etyolojik neden : Aile içindeki epileptik hastaların her biri aynı etyolojik nedene (İdiopatik, kriptojenik, semptomatik) bağlı ise bu ailede etyolojik açıdan uyumlu kabul edilmiştir.

4- Sendromik tanıları ailedeki her hasta aynı sendrom tanısı almış ise uyumlu kabul edilmiştir. Ailedeki bireyler farklı sendrom tanıları almışlar ya da bir birey sendrom tanısı almış, diğerinde sendrom tanısı yapılamamışsa bu aile sendrom tanısı açısından uyumsuz kabul edilmiştir.

5- Presipitan faktörler: Ailedeki epilepsi hastalarının nöbetleri aynı presipitan faktörlerle uyarılıyorsa bu aile presipitan faktörler açısından uyumlu kabul edilmiştir.

6- Ailedeki her hastanın sadece fokal ve jeneralize özelliğine bakılarak EEG bulguları uyumlu ise bu aile EEG özellikleri açısından uyumlu kabul edilmiştir. Ailedeki bir hastada patolojik EEG bulgusu var, diğeri normal ise uyumlu kabul edilmiştir.

7- HV duyarlılığı; Ailedeki her bireyin EEG'si hiperventilasyona duyarlı ya da duyarlı değil ise uyumlu kabul edilmiştir.

8- Fotiğe duyarlılık; Ailedeki her bireyin EEG'si fotik stimülasyona duyarlı ya da duyarlı değil ise uyumlu kabul edilmiştir.

9- Göz açıp kapamaya duyarlılık; Ailedeki her bireyin EEG'si göz açıp kapamaya duyarlı ya da duyarlı değil ise uyumlu kabul edilmiştir.

10- Prognoz; Ailedeki hastaların nöbet sıklığı birbiri ile uyumlu ise bu aile prognoz açısından uyumlu kabul edilmiştir. Hastaların bir kısmında nöbet devam ediyor, bir kısmı remisyonunda ise bu aile prognoz açısından uyumsuz kabul edilmiştir. Uygun antiepileptik kullanımı olmayan hastalarımız için yorum yapılmamıştır.

İstatistiksel Analiz

Tüm gruplarda parametrik sonuçlar, ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Gruplar arasında yüzdelik değerlerin karşılaştırılmasında Chi-square testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ olması anlamlı kabul edilmiştir.

SONUÇLAR

Değerlendirilmeye alınan 72 ailevi epileptik hastanın (36 erkek, 36 kadın) yaş ortalaması 27.2 ± 13.1 (3-63) bulunmuştur. 42 hasta bekar (%58.3), 30 hasta evlidir (%41.7). Ortalama nöbet başlangıç yaşı 11.4 ± 10.1 (1-45) bulunmuştur. Hastalarımızın nöbet ile ilişkili özgeçmişlerine bakıldığında yedisinde perinatal olay (%9.7), ikisinde kafa travması (%2.8), 12'sinde febril konvulsiyon (%16.7) olduğu görülmüştür. Hastalarımızın 38'inde (%52.8) parsiyel nöbet, 34'ünde (%47.2) jeneralize nöbetinin olduğu bulunmuştur. Bu hastaların dokuzunda (%12.5) uykusuzluk, 12'sinde (%16.7) psikolojik stres, dördünde (%5.6) ışık, ikisinde (%2.8) menstruasyon, 13'ünde (%18.1) ateş yükselmesinin nöbetlerini tetiklediği görülmüştür. 32 hastada (%44.4) ise nöbeti tetikleyen faktör olmadığı gözlenmiştir. Hastalarımızın beşi (%6.9) mental retardasyon kriterlerine uyarken geriye kalan 67 (%93.1) hastanın nörolojik muayenesi normal bulunmuştur. Hastalarımızın sendromik tanıları tablo 1 ve 2 de gösterilmiştir.

Bu aileler içinden nöbeti olmadan EEG çekimi yapılan 20 kişiden birinde fokal epileptik aktivite, birinde jeneralize epileptik aktivite çıkarken bir kişide de yaygın bioelektrik aksama bulguları tespit edilirken, 17 kişinin EEG'si normal bulunmuştur. Ailevi epileptik hastalarımızın EEG'lerinde 19'unda (%26.4) fokal, 12'sinde (%16.7) jeneralize epileptiform aktivite, 17'sinde (%23.6) nonspesifik anomali saptanırken, 20'sinde (%27.8) normal bulunmuştur. MRI/BT yapılan hastalarımızdan üçünde hipokampal skleroz, üçünde yer kaplayan lezyon olmak üzere altısında (%8.3) nöbet ile ilişkili bulunan lezyon bulunmuştur. 38 hastanın (%52.8) ise görüntülemesi normal, 28'ine ise herhangi bir görüntüleme yapılmamıştır. Hastalarımızın 26 tanesi (%36.1) remisyonda olduğu gözlenirken, 16 hastanın (%22.2) ayda en az iki nöbeti vardı. Geriye kalan 30 (%41.7) hastanın nöbetleri daha seyrek de olsa devam ediyordu. Bunlara ek olarak 14 hastanın

(%19.4) nöbetleri devam etmesine rağmen uygun anti epileptik kullanmadığı görülmüştür.

Ailelerimize baktığımızda etyolojik açıdan 18 aile saf idiyopatik, dört aile kriptojenik – semptomatik, 11 ailenin etyolojik dağılımı heterojendir. Dolayısıyla 22 aile (%66.7) etyolojik açıdan konkordans, 11 aile (%33.3) diskordansdır. (Tablo 3). Ailenin kendi bireyleri arasındaki nöbet başlangıç yaşı, nöbet tipi, etyoloji, sendrom tanısı, presipitan faktör, EEG bulgusu, EEG'de fotik, hiperventilasyon, göz açıp kapamaya yanıt ve prognozlarının uyumluluk oranları Grafik 1'de gösterilmiştir.

Çalışmamızda ayrıca görülmüştür ki genetik geçişli olma ihtimali daha yüksek olan idiyopatik epilepsi 18 ailenin 16'sının nöbet tipinin homojen dağıldığı görülmüştür. Prognoz açısından, değerlendirilebilen altı aileden beşinin iyi prognozlu olduğu görülmüştür. Grafik 2 de görüldüğü gibi idiyopatik epilepsilerle diğer (semptomatik ve kriptojenik) epilepsiler arasında klinik ve laboratuvar fenotipik özelliklerde aile içi uyumluluk açısından belirgin fark yoktur. Sadece EEG bulguları ve nöbet tipi bakımından idiyopatik epilepsiler aile içinde daha uyumlu görülmekle birlikte istatistiksel anlamlılık yoktur ($p > 0.05$).

Sendrom tanısı homojen olan aileler, heterojen olanlara göre klinik ve laboratuvar özellikleri bakımından fark yoktur. Sadece sendrom tanısı homojen olan ailelerin prognostik yönünün daha uyumlu olduğunu gördük. Dolayısıyla aile içinde aynı sendrom tanısı olan bireylerin klinik gidişi büyük oranda benzemektedir (Grafik 3).

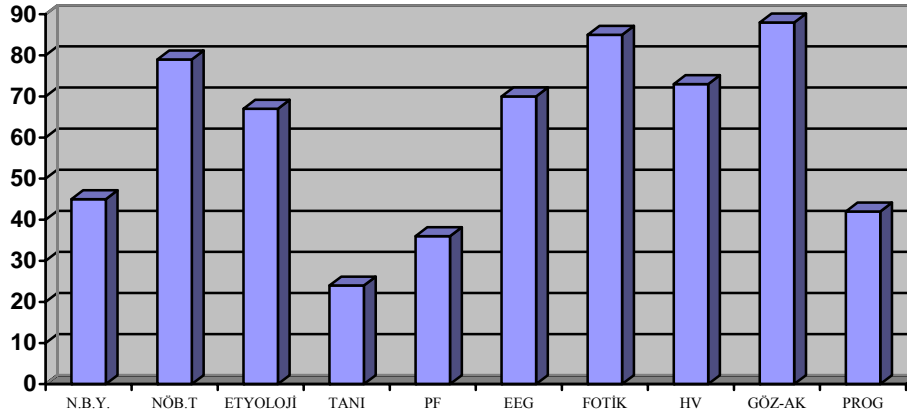
Tablo 1: Sendrom tanısı homojen ailelerin aldığı tanılar ve aile sayısı.

TANI	AİLE SAYISI
1. Ailevi temporal lob epilepsi	3
2. Juvenil Myoklonik epilepsi	2
3. Rolandik epilepsi	1
4. ADNFLE	1
5. Kromozomal anomaliye bağlı epilepsi	1

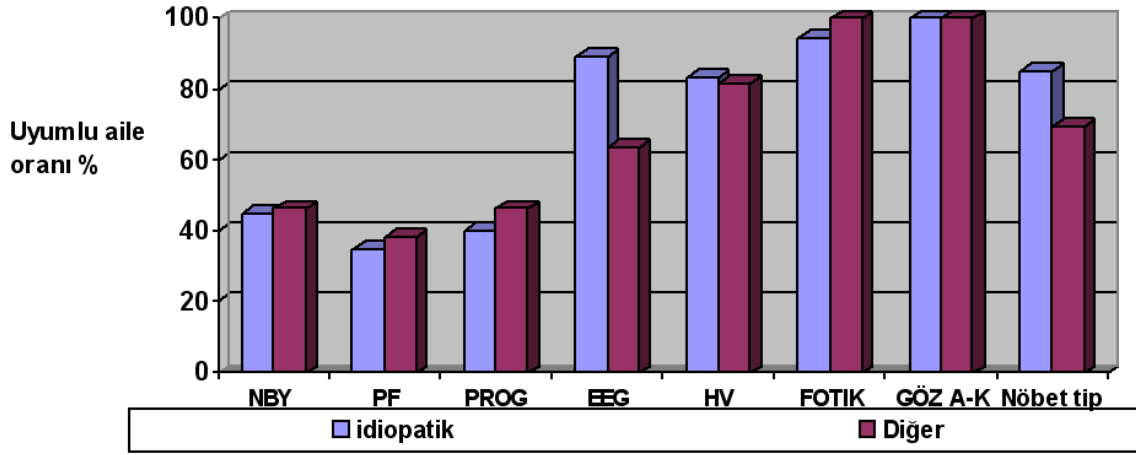
ADNFLE: otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsi

Tablo 2: Sendrom tanısı heterojen ailelerin indeks hasta ve ailedeki diğer hastaların almış oldukları tanılar.

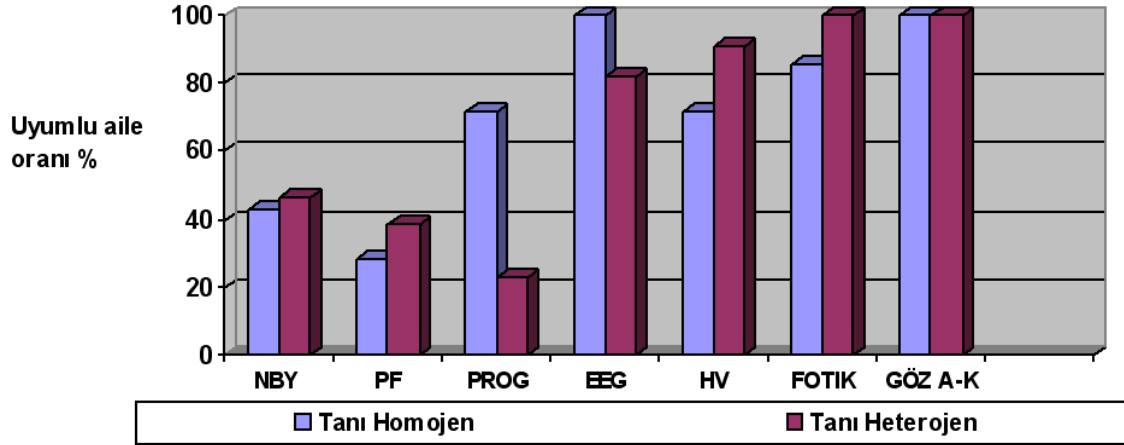
İndeks hastanın tanısı (toplam hasta sayısı)	Ailedeki Diğer hastaların tanısı
1. Juvenil absans epilepsi (2)	Çocukluğun absans epilepsisi
2. Mesial temporal lob epilepsi (2)	Sendrom tanısı yapılamadı
3. Absanslı göz kapağı myoklonisi (2)	Refleks epilepsi
4. Juvenil absans epilepsi (2)	Lezyonel epilepsi
5. Çocukluğun absans epilepsisi (3)	Tek nöbet ve sendrom tanısı yapılamadı
6. Juvenil myoklonik epilepsi (2)	Sendrom tanısı yapılamadı
7. Mesial temporal lob epilepsi (2)	Sendrom tanısı yapılamadı
8. Refleks epilepsi (2)	Basit febril konvulsiyon
9. Grand mal on awaking (2)	Basit febril konvulsiyon
10. Sendrom tanısı yapılamadı (2)	Lezyonel epilepsi
11. Juvenil myoklonik epilepsi (3)	2 kişide basit febril konvulsiyon
12. Febril nöbetli jeneralize epilepsi (4)	2 adet basit FK ve Tek nöbet
13. Sendrom tanısı yapılamadı (2)	Basit febril konvulsiyon
14. Juvenil myoklonik epilepsi (2)	Tek nöbet
15. Juvenil myoklonik epilepsi (2)	Grand mal on awaking
16. Mesial temporal lob epilepsi (2)	Sendrom tanısı yapılamadı
17. Mesial temporal lob epilepsi (2)	Tek nöbet
18. Juvenil myoklonik epilepsi (2)	Basit febril konvulsiyon
19. Sendrom tanısı yapılamadı (2)	Basit febril konvulsiyon
20. Grand mal on awaking (2)	Tek nöbet
21. Lezyonel epilepsi (2)	Sendrom tanısı yapılamadı
22. Tek nöbet (2)	Tek nöbet (lezyonel epilepsi)
23. Sendrom tanısı yapılamayan (2)	Sendrom tanısı yapılamayan
24. Sendrom tanısı yapılamayan (2)	Sendrom tanısı yapılamayan
25. Sendrom tanısı yapılamadı (2)	Basit febril konvulsiyon



Şekil 1: 33 ailenin kendi bireyleri arasındaki nöbet başlangıç yaşı, Nöbet tipi, etyoloji, sendrom tanısı, presipitan faktör, EEG bulgusu, EEG’de fotik, hiperventilasyon, göz açıp kapamaya yanıt ve prognozlarının uyumluluk yüzdeleri. (N.B.Y.: Nöbet başlangıç yaşı. NÖB-T: Nöbet tipi PF: Presipitan faktör. Fotik: EEG’de fotik yanıt. HV: EEG’de hiperventilasyon yanıtı. GÖZ-AK: EEG’de göz açıp kapamaya yanıtı. PROG: prognoz)



Şekil 2: İdiyopatik epilepsilerle diğer (kriptojenik, semptomatik ve kriptojenik-semptomatik) epilepsiler arasında NBY, PF, Prog, EEG, HV, Fotik, Göz A-K ve Nöbet tipi açısından uyumluluk karşılaştırmaları. (N.B.Y.: Nöbet başlangıç yaşı. PF: Presipitan faktör. PROG: prognoz. HV: EEG'de hiperventilasyon yanıtı. FOTIK: EEG'de fotik yanıt. GÖZ-AK: EEG'de göz açıp kapamaya yanıt.)



Şekil 3: Sendromik tanısı homojen olan ailelerle heterojen olanların NBY, PF, Prog, EEG, HV, Fotik, Göz A-K ve Nöbet tipi açısından uyumluluk karşılaştırmaları.

(N.B.Y.: Nöbet başlangıç yaşı. PF: Presipitan faktör. PROG: prognoz. HV: EEG'de hiperventilasyon yanıtı. Fotik: EEG'de fotik yanıt. GÖZ-AK: EEG'de göz açıp kapamaya yanıt)

TARTIŞMA

Tüm epilepsiler içinde bir adıyla genetik epilepsiler olan idiyopatik grubun en fazla olduğu (~%65) gerçeğinden yola çıkarak idiyopatik epilepsilerin üzerinde hem genotipik, hem de fenotipik çalışmalar yoğunlaşmalıdır (11). Bu çalışmamızda elde edilen çarpıcı bulgulardan ilkinin epilepsi aileleri içinde sendromik tanısı homojen olan ailelerin daha çok fokal epilepsilerden kurulu olduğu görülmüştür (Tablo 1). Bu sonuç genetik epilepsiler içinde fokal epilepsilerin

penetransının daha yüksek olabileceği şüphesini akla getirmektedir. Gerçekten de şu ana kadar geni veya lokusu tanımlanmış genetik epilepsilerden parsiyel epilepsilerin hemen hemen hepsinin OD geçişli ve penetransının yüksek olduğu görülmüştür (3). Generalize epilepsiler için şimdilik genetik yakınlıktan söz edilebileceği görüşünü bizim çalışmamız da destekler niteliktedir (12). Bireylerin idiyopatik epilepsi olduğu ailelerin, kriptojenik, semptomatik ve etyolojisi heterojen olan ailelere göre daha iyi prognozlu seyrettiği görülmüştür. Epilepsinin hem genetik hem de çevre-

sel faktörlerden etkilenen heterojen bir hastalık olduğunu düşünürsek çevresel faktörlerin prognozda negatif etkili olduğunu söylemek mümkün olabilir (13).

Bu çalışmada ailesel epilepsilerin kendi içlerinde klinik ve laboratuvar özellikleri açısından uyumluluklarının düşük olduğu gözlenmiştir. Buna ek olarak etyolojik olarak idiyopatik epilepsilerle, kriptojenik ve semptomatik epilepsiler arasında klinik ve laboratuvar özellikleri bakımından da fark olmadığını bulduk (Grafik 2). Sendromik tanı açısından ise tanı homojen olan ailelerin, heterojen ailelere göre prognoz dışında yine klinik ve laboratuvar bakımından belirgin fark olmadığı ortaya çıkmıştır (Grafik 3), (14). Bizim bulduğumuz bu sonuçlar şaşırtıcı değildir. Literatürü incelediğimizde genetik epilepsilerde fenotipik heterojeniteden bahsedilmektedir (5,6). Genetik epilepsiler gerek internal faktörlerden (kan şekeri seviyesi gibi) gerekse eksternal faktörlerden etkilenmektedir. Dolayısıyla klinik, laboratuvar ve EEG bulguları açısından farklılıklar sergileyebilmektedir (15). Gerçekten de yüksek penetrans ile genetik geçişli olduğu ispatlanan ADNFLE ailelerinde bile bireyler arasında klinik, laboratuvar ve EEG özellikleri açısından farklılıklar olduğu saptanmıştır (16). Ancak ailesel epilepsilerde klinik ve laboratuvar heterojeniteyi sadece bu faktörlere bağlamak mümkün değildir. Genetik epilepsilerin fenotipik olarak heterojen bir davranış sergilemesinin çok önemli bir nedeni de genetik heterojenitedir. Genetik geçişli olduğu bilinen bir hastalık farklı farklı lokuslarda odaklanmakta, veya aynı lokusta mutasyon olsa bile o mutant gen farklı yollarla değişik yapı ve fonksiyonda gen ürünlerini etkileyebilmektedir (6,15,17).

Sonuç olarak; Daha önce yapılan birçok çalışmada vurgulandığı gibi bizim çalışmamız da genetik geçişin veya yatkınlığın söz konusu olduğu ailesel epilepsilerin klinik ve laboratuvar yansıması çok değişken olduğu görülmektedir. Bizim zannımızca bir geni veya lokusu bulabilmemiz için aileleri klinik ve laboratuvar bulgularının detaylı bir şekilde analizi, fenotipik farklılıkların iyice belirlenmesi önemlidir. Böylece genetik bilimince klinik veriyi sağlam ve güvenilir bir şekilde verebiliriz.

KAYNAKLAR

- Ferraro TN, Dlugos DJ, Buono RJ. Role of genetics in the diagnosis and treatment of epilepsy. *Expert Rev Neurother*, 2006; 6(12): 1789-1800.
- Gastaut H. On genetic transmission of epilepsies. *Epilepsia*, 1969; 10: 3-6.
- Berkovic SF, Scheffer IE. Genetics Epilepsies. *Epilepsia* 42. 2001; (Suppl. 5): 16-23.
- Briellmann RS, Torn-Broers Y, Berkovic SF. Idiopathic generalized epilepsies: Do sporadic and familial cases differ? *Epilepsia*. 2001; 42(11): 1399-1402.
- Phillips HA, Scheffer IE, Crossland KM, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal – lobe epilepsy: Genetic heterogeneity and evidence for a second locus at 15q24. *Am J Hum Genet*. 1998; 63: 1108-1116
- Sander T, Hildman T, Janz D, et al. The phenotypic spectrum related to the human epilepsy susceptibility gene “EJM1”. *Ann Neurol*. 1995; 38: 210-217.
- Bruce J, Fisch M.D. Spehlmann’ın EEG El kitabı. New York USA. 1991. Elsevier Science, B.V. Çeviri editörü: Dr Türker Şahiner, Turgut Yayıncılık, 1998 İstanbul.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic Classification of Epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981; 22: 489-501.
- Commission on Classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia*. 1989; 30 (4): 389-399.
- Berkovic SF, Mc Intosh A, Howell RA, et al. Familial temporal lobe epilepsy: a common disorder identified in twins. *Ann Neurol*. 1996; 40: 227-235.
- Luengo A, Para J, Colas J, Ramos F, Carreras T. Prevalance of epilepsy in northeast Madrid. *J Neurol*. 2001; 248: 762-767.
- Zara F, Bianchi A, Avanzini G, et al. Mapping of genes predisposing to idiopathic generalized epilepsy. *Hum Mol Genet*. 1995; 4: 1201-1207.
- Weissbecker KA, Elston RC, Greenberg D, et al. Genetic epidemiology and the search for epilepsy genes. *Adv Neurol*. 1999; 79: 323-340.
- Wallace RH, Wang DW, Singh R, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺ -channel B1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet* 1998, 19: 366-70.
- Anderson VE, Hauser WA, Rich SS, et al. Genetic heterogeneity and epidemiology of the epilepsies. *Adv Neurol*. 1999; 79: 59-73.
- Havman M, Scheffer IE, Chinvarun Y, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: demonstration of focal frontal onset and intrafamilial variation. *Neurology*. 1997 Oct; 49(4): 969-975.
- Sander T. The genetics of idiopathic generalized epilepsy: Implications for the understanding of it’s aetology. *Mol Med Today*. 1996 Apr; 2(4): 173-180.