

Epilepsia eta genetika*

(Epilepsy and genetics)

Urtasun, Miguel; Poza, Juan José; Cobo, Ana M^a;
Azpitarte, Margarita; Martí Massó, José Félix;
Martínez-Gil, Ángel; Bautista Espinal, Juan; Carrera,
Eduarne; Sáenz, Amets; López de Munain Arregi, Adolfo
Donostia Ospitalea. Neurologiako Zerbitzua eta Unitate
Esperimentalak. Begiristain Doktoarearen Pasealekua, z/g. 20014
Donostia

BIBLID [1577-8533 (2006), 7; 169-189]

Jaso: 02.07.15
Onartu: 05.11.17

Epilepsia idiopatikoen sorreran parte hartzen duten zenbait geneen isolaketak epilepsiaren sailkapena hobetzea baimendu du. Lan honetan sindrome epileptikoa duten bi sendiren ikerketa kliniko eta genetikoa aurkezten da. Lehenak, 20q kromosomari loturiko gau epilepsia frontala agertzen du, azetil kolinaren errezeptore nikotinkoaren $\alpha 4$ azpiunitatearen genean (CHRNA4) mutazio bat agertzen duelarik. Bigarrenak, 10q kromosomari loturiko autosomiko gainartzailea den epilepsia albo-tenporala agertzen du.

Giltza-Hitzak: Gau epilepsia frontala. CHRNA4. Epilepsia albo-tenporala. 10q kromosoma.

El aislamiento de determinados genes que intervienen en el origen de la epilepsia idiopática ha permitido una mejor clasificación de la epilepsia. En el presente trabajo se da cuenta del examen clínico de dos familias con síndrome epiléptico. La primera muestra una epilepsia nocturna asociada al cromosoma 20q, que presenta una mutación en el gen (CHRNA4) de la subunidad $\alpha 4$ del receptor nicotínico de la acetilcolina. La segunda muestra una epilepsia lateral temporal autosómica dominante asociada al cromosoma 10q.

Palabras Clave: Epilepsia nocturna frontal. CHRNA4. Epilepsia lateral temporal. Cromosoma 10q.

L'isolement de certains gènes qui interviennent dans l'origine de l'épilepsie idiopathique a permis une meilleure classification de l'épilepsie. Dans ce travail on rend compte de l'examen clinique de deux familles qui souffrent du syndrome épileptique. La première montre une épilepsie nocturne associée au chromosome 20q, qui présente une mutation dans le gène (CHRNA4) de la sous-unité $\alpha 4$ du récepteur nicotinique de l'acétylcholine. La seconde montre une épilepsie latérale temporelle autosomique dominante associée au chromosome 10q.

Mots Clés: Epilepsie nocturne frontale. CHRNA4. Epilepsie latérale temporelle. Chromosome 10q.

* Doctor Don Jose Begiristain Saria jaso du lan honek.

SARRERA

Genetika molekularren arloan eginiko aurrerapausoei eta ongi mugaturiko sindrome epileptiko idiopatikoeak, partzial zein orokortuak, dituzten sendi haundietan eginiko identifikazioei esker, epilepsia idiopatikoen sorreran parte hartzen duten zenbait geneen isolaketa eta kokapena baimendu da. Gaurdaino, hauetariko hiru gene identifikatu dira eta beste zenbait sindrome epileptikoen kokapen kromosomikoa ezaguna da^{1,2,3,4}.

Zenbait epilepsia orokortuek, izaera familiar argia agertzen dute eta hauetariko askoren sortzaile diren geneen kokapena finkatzea lortu da. Batzuk, ikuspuntu kliniko batetik begiraturaz homogeneoak izan arren, heterogeneotasun genetikoa agertzen dute; gene desberdinetako mutazioek oso antzeko klinika emango dutelarik. Horrela, jaioberriaren konbultsio familiar onberekin erlazonaturiko 2 *loci* identifikatu dira, bata, EBN1 izendaturikoa, 20q13-2^{5,6} kromosoman kokaturikoa, eta EBN2 bestea, 8.kromosoman kokatua⁷. Bi kasuetan eragiten duten geneek potasio kanale baten sintesian parte hartzen dute^{2,3,4}. Urteetan zehar, bizitzako lehenengo urteetan hasten diren haurtzaroko konbultsio familiar onberak, jaioberriaren konbultsio familiar onberekin batera sailkatu behar ote ziren edo entitate desberdin bat osatzen zuten eztabaidatu da. Genetikak sindrome desberdinak direla frogatu du, zeren haurtzaroko konbultsio familiar onberak ez dute loturarik agertzen 20. eta 8. kromosomekin. Entitate honekin erlazinaturiko bi *loci* aurkitu dira, bat 19q kromosoman eta bestea 16.enean^{8,9}. Haurtzaroko beste epilepsia orokortu batzu ere, hala nola sukar-konbultsioak, genetikoki heterogeneoak direla dirudi, 8q13-q21¹⁰ eta 19p13.3¹¹ kromosomekin lotura agertzen dute.

Gaztaroko epilepsia mioklonikoak, klinikoki sindrome homogenea izanik, heterogeneitate genetikoa azaltzen duela dirudi. Hasera batean 6p kromosomarekiko lotura aurkitu bazen ere^{12,13,14,15}, azkar aurkitu ziren *locus* honi loturik ez zeuden familiak^{16,17}. Duela gutxi, azetil kolinarene hartzaile nikotinikoaren $\alpha 7$ azpiunitatearen sintesia kodetzen duen genea daraman 15q14 kromosomako gunearekin lotura aurkitu da¹⁸. Gaztaroko epilepsia mioklonikoa zuten gaixoek eta beren senideek beste epilepsia orokortu batzu ere izateak, zenbait epilepsia orokortu gene berdinari loturik zeudela pentsarazi zuen. Hala ere, haurtzaroko ausentziadun epilepsietan ez da 6. kromosomarekiko loturarik aurkitu¹⁹, baina 8q24 kromosomarekiko lotura argitaratu da^{20,21,22}, berau beste autore batzuk baieztatu ez dutelarik²³. Duela gutxi, 19q13.1 kromosoman kokaturiko boltaia menpeko sodio-kanale baten $\beta 1$ azpiunitatea kodetzen duen genean mutazio bat duen, epilepsia orokortu eta sukar-krisiak dituen sendi bat deskribatu da²⁴. Epilepsia orokortua duen eta modu autosomiko gainartzaile baten bidez berezko EEG patroia bat transmititzen duen sendi italiar batean, 3p kromosomarekin lotura finkatu da, kaltzio kanale baten azpiunitatea kodetzen duen genea aurkitzen den ingurunean hain zuzen ere²⁵.

Denbora luzez eztabaidatu da epilepsia partzialetako faktore genetikoen garrantzia. 70. hamarkadaz geroztik, jakina zen epilepsia postraumatikoaren agerpena sarriago ematen zela epilepsia zuten familia-aurrekariak zituzten gizabanakoetan. Honek, epilepsia sekundario bat agertzeko, alde aurretik

ingurugiroaren kalteari gehituriko joera bat zegoela adierazten zuen. Baina gainera, azken hamarkadan, ongi zehazturiko oinarri genetikoa duten zenbait sindrome epileptiko partzial idiopatikoki identifikatu dira.

1994. urtean autosomikoki gainartzailea den gau-epilepsia frontala (AGGEF) deskribatu zen. Eredu autosomikoki gainartzaile bidez transmititzen da eta hasera haurtzaroan gertaturik, multzoka agertzen diren eta luzera laburreko gau krisi motoreez, maiz aurretik aura bat izaten dutelarik, karakterizaturikoa da^{26,27}. Koadroa beti gauzez aurkezteak, osagai motorearen konplexutasunak eta EEGaren esna-aldiko normaltasun orokorrak, gaixoak, gau distonia paroxistikoaz^{28,29}, parosomiaz nahiz trastorno psikiatrikoaz³⁰ diagnostikatuak izatea eragin zuen. Geroztik, munduan zeharreko sindromearen banaketa baieztatuz, jatorri desberdinetako 30 familia baino gehiago (anglosaxoiak, franko-kanadiarrak, norvegiarrak, italiarrak eta espainiarrak) deskribatu dira^{27,31,32,33,34,35}. Zentru italiar bakar batean 28 sendi bildu dira, hasera batean pentsatu zena baina ugariagoa den eritasuna dela adieraziz³⁵. Bideo-polisomnografiko bidezko monitorizazioa ezinbestekoa da eritasun honen diagnostikorako. 20q13.3 kromosomarekiko lotura aurkitu da³⁶, eta 2 famili desberdinetan, hartzaille nikotiniko kolinergiko neuronalaren $\alpha 4$ azpiunitatea kodetzen duen genean (CHRNA4) 2 mutazio identifikatu dira^{1,37}. Eritasun hau genetikoki heterogeneoa da, 15q24 kromosomarekin lotura deskribatu da³⁸, non errezeptore nikotiniko kolinergiko neuronalaren beste zenbait azpiunitate kodetzen diren, baina beste zenbait familiek ez dute 20 ezta 15 kromosomarekin loturarik agertzen ere^{32,35}.

Scheffer eta laguntzaileek foko aldakorreko epilepsia autosomikoki gainartzailea zuen sendi bat deskribatu zuten, hau da, sendiko kide batzuk epilepsia partzial frontala, tenporala nahiz eta okzipitala agertzen zuten 2 kromosomarekin lotura posiblea agertuz^{39,40}. Autore hauek ere, epilepsia errolandiko onberaren antzekoa den beste sindrome epileptiko bat duen sendi bat deskribatu zuten. Baina eredu autosomikoki gainartzaile garbi bidez eta sarkortasun altuaz transmitituz, aurrerapen fenomeno posiblea duena; ahozko eta hizketaren dispraxiarekin eta azken belaunaldietan narriadura kognitiboarekin asoziatzen da⁴¹.

Haurtzaroko epilepsia onberek heredagarria den eredu garbia agertzen badute ere, beste zenbait epilepsiatan bezela, herentzia multifaktoriala duen eredu defendatzen da. Paroxismo errolandikoak dituen epilepsiatan elektroenzefalografia-ereduaren penetrantzia ez-oso duen herentzia autosomikoki gainartzailea aipatu da^{42,43}, baina arazo metodologikoak zirela eta emaitzak zalantzan ipini dira⁴⁴. Berriki paroxismo errolandikoak dituen epilepsia pairatzen duten 22 sendietan 15q kromosomarekiko lotura deskribatu da. Ingurune honek, errezeptore nikotiniko kolinergiko neuronalaren 7 azpiunitate kodetzen duen genea du bere baitan eta gaztaroko epilepsia mioklonikoa eta autosomikoki gainartzailea den gau-epilepsia frontala dauden inguruetatik hurbil dago⁴⁵.

Epilepsia familiar tenporalak klinikoki eta genetikoki heterogeneoa den sindrome bat osatzen du^{46,47,48}. Gaur egunerarte, herentzi mendeliarra duten 2 sindrome epileptiko tenporal deskribatu dira, jatorri lateral tenporala eta 10q kromosomari loturikoa bata⁴⁷, eta bestea, jatorri mesiala iradokitzen duten krisiak izanik, 10. kromosomarekin loturarik ez duena⁴⁸.

Bestalde, epilepsia duten beste gaixotasun batzuren akats genetikoa argi-tua izan da, edo gutxienez, gene sortzailearen kokapen kromosomikoa lortu da. Genetikak, Baltiko (Unverricht-Lundborg) eta Mediterraneo motako epilepsia miokloniko progresiboak gaixotasun bakarraren aldaera alelikoak direla frogatu du^{49,50}. Gene sorrarazlea 21q komosoman kokatua izan da^{51,52} eta duela denbora gutxi identifikatua (cistatina B)^{53,54}. Laforaren gaixotasunaren sortzaile den genea 6. kromosoman kokatu ondoren⁵⁵, duela gutxi identifikatu da⁵⁶. Beste zenbait metaketa-gaixotasunek, epilepsia mioklonikoa progresiboa dutenek, zereidolipofusinosia, gaztaroko Gaucher-en gaixotasuna edo sialidosiak, orain ezagutzen hasten den oinarri genetikoa dute. Gauza bera gertatzen da fakomatosiekin. Azkenik, zenbait entzefalopati mitokondrialek ere, mitokondriako DNAn dituzten mutazioen eraginez, epilepsia agertzen dute.

Lan honetan ongi mugaturiko sindrome epileptikoa duten bi sendiren ikerketa kliniko eta genetikoa aurkezten da. Lehenak, 20q kromosomari loturiko AGGEF agertzen du. Berau, errezeptore nikotiniko kolinergiko neuronalaren $\alpha 4$ azpiunitatearen sintesia kodetzen duen geneko (CHRNA4) 5.exoiko mutazio bat agertzen duen hirugarren sendia izanik. Bigarrenak, 10q kromosomari loturiko autosomiko gainartzailea den epilepsia albo-tenporala agertzen du, *locus* honi loturiko erraz antzeman daitekeen sindrome epileptiko baten iza-tea egiaztatuz.

GAIXO ETA METODOAK

Gaixoak

1 familia

1 familiak 20 kide ditu, hauetariko 9k AGGEF dute eta derrigorrezko 3 eramaile daude. Gaixoetariko 5, 10 urtetan zehar Sevillako Valme Ospitaleko kanpo kontsultetan aztertu dira. Ikerketa lan hau zela eta, gaixo guztiekin eta 4 kide osasuntsuekin, derrigorrezko eramaileak barne, harremanetan jarri zen eta galdeketa berregin zien gutariko batek (JG).

9 gaixoetan krisi arteko EEGa burutu zen, ipini ziren 19 elektrodoak 10-20 sistema internazionalaren arabera, hipernea eta aldizkako argi susperketa bidezko aktibazioa zuten muntaia bipolar eta erreferentzialak erabiliz kokatu ziren. Hauetariko 4tan, bideo bidezko monitorizaziorik gabeko eguneko loaldiaren EEGa egin zen.

3 gaixoetan KT bat burutu zen eta bostetan 0,5 T-etako eremua zuen EMNa lortu zen.

2 familia

Familia honek 70 kide ditu, zeinetatik 19 kidek (hauetariko 6 dagoeneko hil dira) autosomiko gainartzailea den epilepsia albo-tenporala pairatzen

duten. Gaur egun bizirik dirauten 48 kideek, 13 gaixoak barne, telefonoz elkarrizketatu ziren eta haugariko 23, gutariko bik ikertu genituen (JJP eta ALdeM).

7 gaixotan krisi arteko EEG bat burutu zen, ipini ziren 19 elektrodoak 10-20 sistema internazionalaren arabera, hipernea eta aldirikako argi-susperketa bidezko aktibazioa zuten muntaia bipolar eta erreferentzialak erabiliz kokatu ziren. Beste 2 gaixotan loaldiaren ezabaketa ondoren bideo bidezko monitiaziorik gabeko eguneko loaldiaren EEGa egin zen.

3 gaixotan garezurreko KT egin zen eta 5 gaixotan garezurreko EMN (batean 0,5T-etako tresnaz eta 1,5 T-etako tresnaz lautan). Gaixo batean, krisi arteko HMPAO-Tc99m SPECTa burutu zen zeharkako, luzerako eta ebaketa koronalekin.

Genotipazioa

1 sendia ikertzeko, Généthon-en garaturiko mapako 4 markatzaile fluoreszente erabili ziren⁵⁷. Hauek, 20q13.3 kromosoman CHRNA4 genea kokatzen den *locusa* inguratuz eta batezbesteko 15 cM-etaz banandurik daude. Markatzaile hauek, informaturiko onarpenaren ondoren parte hartzea erabaki zuten 12 kideen DNAk aztertzeko erabili ziren.

2 sendian berriz, informaturiko onarpenaren ondoren lanean parte hartzea erabaki zuten 29 kideen DNA ikertzeko, Ottman eta laguntzaileek⁴⁷ alde aurretik deskribaturiko ingurunearen barne kokatzen ziren mapa bereko 4 markatzaile fluoreszente erabili genituen⁵⁷ eta berauek batezbesteko 15 cM-etaz banandurik zeudelarik.

Bi kasuetan, fluoreszentsia bidez markaturiko primerrak erabili ziren⁵⁸. DNA genomiko 30 ng, 0,16 mM dNTP, 1X NBL tanpoia, primer bakoitzeko 0,33 μ M eta Taq polimerasa 0,03IU zituen 15 μ l-tako bolumen oso batean PCRak burutu ziren. 96°C-tan 2 minututako desnaturizazioaren ondoren, PCR 26 ziklo egin ziren (94°C 40 segunduz, 55°C 30 segunduz). Prozesuaren gainerantzekoa Reed eta laguntzaileek deskribaturikoaren antzera egin zen⁵⁸. Fluoreszenteki markaturik ez zeuden primerrak erabiliz, eremu horretako haplotipoak finkatzeko markatzaile mikrosateliteak genotipatu ziren. DNA genomiko 40 ng, dNTP 125 μ M, primer bakoitzeko 1 μ M eta Taq polimerasa 0,05IU zituen 50 μ l-tako bolumen osoa zuen PCRa burutu zen. Aleloen neurrien kontrolerako erreakzio multzo bakoitzerako CEPHak dituen bi gizabanako genotipatu ziren ere, 134.702 eta 88.415 laginak hain zuzen ere.

Lotura analisiak

Bi gaixotasunak eredu autosomiko gainartzaile baten bidez transmititzen direla, gaitzikortasun-aleloaren 0,001-eko maiztasuna, %70eko sarkortasuna eta fenokopien gabezia onartuz, *locus* bakoitzerako maiztasun

berdineko 4 alelo erabiliz, SLINK programarekin simulazio bat egin zen⁵⁹. Lod score-aren kalkuluak LINKAGE (5.10 bertsioa) programaren MLINK atalaren bidez egin ziren⁶⁰. Maiztasun alelikoak elkar erlazionaturik ez zeuden CEPHko jatorria zuten gizabanakoen laginetan oinarrituz kalkulatu ziren. Analisia, aleloak maiztasun berdinak eta sarkortasun balio desberdinak kontutan hartuz errepikatu zen, honek emaitzetan aldaketa esanguratsurik sorrarazi ez zuelarik.

Sekuentziak

1 familiako kideen DNA genomikoan, CHRNA4 geneko 5.exoiko 535 eta 825 arteko nukleotidoen arteko eremua sekuentziatu zen. Lehenengoz, alde aurretik argitaraturiko sekuentzien arauera, 5'-GGCGAGTGGGTCATCGTGG-3' eta 5'-GATGACCAGTGAGGTGGACG-3' primerrek mugaturiko eremua PCR bidez amplifikatu zen⁶¹. PCR emaitzak Sephadex G100 bidez eginiko kromatografi bidez araztu ziren eta ABI Prism 377 (Perkin Elmer) sekuentziagailu batean AmpliTaq FS Dye Terminator cycle sekuentziazio kit-aren bidez zuzenki sekuentziatu ziren.

EMAITZAK

Deskribapen klinikoa

1 familia

1 familian 9 kide gaixo eta derrigorrezko 2 eramaile agertzen dira. Prozesua, sarkortasun ez-osoan duen eredu autosomiko gainartzaile bidez transmititzen da. Krisien hasera adina 4 eta 12 urte bitartekoa da (batez beste 8,4 urtekoa). Bi gaixok soilik agertzen zituzten sukar-krisien aurrekariak. Krisi epileptikoen jatorri izan zitezkeen garezurreko traumatismoaren, meningitisaren, encefalitis edo beste eritasun neurologikoen aurrekaririk ez zen aurkitu. Kasu guztietan haurdunaldia, erditzea eta jaio ondorengo aldiak normalak izan ziren. Harremanetan jarririko familiako kide guztien azterketa klinikoa normala izan zen (8 gaixo eta 2 eramaile asintomatiko). Gaixoetariko inork ez zuen endakapen intelektual zein aldaketa psikiatrikoric agertzen.

Krisiak beti loaldian agertu ziren, orokorrean loaldiaren lehenengo orduetan. Inork ez zuen eguneko krisirik izan. Bat-bateko egonezin eta beroaldi bidez hasten ziren orohar, gero manifestapen motoreak, gorputzadarren postura distoniko eta astindura mioklonikoak izaten zituztelarik. Gaixoak kontziente zeuden krisian zehar, nahiz eta, maiz, gertaldiak irauten zuen bitartean hitz egiteko gai ez izan. Ez zen ohizkoa izaten orokorketa sekundariorik ematea eta ez zegoen krisi ondoko fenomenorik. Krisiak laburrak ziren, minutu bateko luzera baina laburragokoak, eta multzoka agertzen ziren gau bakoitzeko 20 krisi izatera irits zitezkelarik. Krisiak, gutxitan ematen ziren garaiekin edo krisirik gabeko garaiekin aldizkatuz gertatzen ziren.

Krisi arteko EEG normala izan zen 2 gaixoetan izan ezik, zeinetan eremu frontaletan aktibitate epileptikoak agertu ziren. Eguneko loadiko EEGa normala izan zen 4 gaixoetan. Ikerturiko gaixo guztietan neuroirudia (KT edo EMNa) normala izan zen.

Karbamazepina krisien kontrolerako botikarik eraginkorrena izan zen nahiz eta gaixoetariko bik balproatoari ongi erantzun. Zenbait gaixok tolerantzia azaldu zuten eta botikei erantzun oneko epe baten ondoren, tratamendu antiepileptikoaren efekturik eza agertu zuten, farmako dosi altu edo politerapia tratamendua erabiltzen bazen ere.

1 taulan 1 familiari dagozkien aurkikuntza klinikoak laburtzen dira.

2 familia

2 familiak eritasuna duten 19 kide ditu, zeinetatik 13 bizirik zeuden ikerketaren unean. Eritasuna duten gizonen proportzioa (12/30), emakumeena (7/28) baino haundiagoa bazen ere, desberdintasuna estatistikoki ez zen esanguratsua izan (χ^2 , $p = 0,22$). Gaixo guztiak aldeztatik aurretik epilepsiaz diagnostikaturik izan ziren gaixo bat izan ezik (IV-18), zeinen krisiak sinkope gisa ulertu ziren. Krisien hasera adina 11 eta 40 urte bitartekoa izan zen (batez bestekoa 24 urte). Ez zen aurrerapen fenomenorik behatu.

Krisi epileptikoen jatorri izan zitekeen garezur-traumatismo, meningitis, encefalitis edo beste trastorno neurologikoen aurrekaririk ez zen aurkitu. Kasu guztietan haurdunaldia, erditzea eta jaio ondorengo aldiak normalak izan ziren. Behaturiko familiako kide guztien azterketa klinikoa normala izan zen (eritasuna zuten 11 kide, 3 eramaile asintomatiko eta 9 kide osasuntsu). Inork ez zuen endakatze intelektual ezta trastorno psikiatrikorik agertu.

Aztertutako 11 gaixoetatik, zazpi krisi partzial sinpleak orokorpen sekundarioarekin agertu zituzten, batek krisi partzial sinpleak soilik, bik krisi partzial konplexuak orokorpen sekundarioarekin eta batek krisi orokortua. Osagai partziala ikusmenekoa (argi, margo, aurpegiak) izan zen 5 gaixoetan, eta entzumenekoa (burrumba, makinaren zarata) 3 gaixoetan. Gaixo batean (III-24), krisiak burrunba batez hasten ziren eta irudien ikusketarekin jarraitzen zuten. IV-26 kasuak bere bizitzan zehar 2 krisi orokortu besterik ez zituen izan, bata loadian eta ordenagailuan bere ohiturazko lana burutzen zuenean bestea.

Krisiak orokorki loadiaren lehen orduetan agertzen ziren, luzera laburrekoak zirelarik (1-5 minutu), isolatu eta maiztasun txikikoak (tratamendua hasi aurretik, urtean 3 eta 6 krisi bitartekoak). Zazpi gaixok krisien ondoren buruko minak izaten zituzten, baina gaixoetariko batek ere ez zuen krisi ondoren estuporerik azaldu.

Fenobarbitala, fenitoina, karbamazepina zein balproatoa eraginkorrak izan ziren krisien kontrolerako, krisirik gabeko epe luzeak erraz lortuz. 5 gaixoetan krisirik gabeko zenbait urte pasa ondoren medikamentua kentzen saiatu zen.

Krisiak tratamendua utzi eta hilabete gutxitara agertu ziren ordea, tratamendua berrezarri behar izan zelarik. Salbuespen bezela, IV-19 gaixoak fenobarbitalarekin zuen tratamendua utzi eta ondorengo 10 urte hauetan ez du krisirik izan.

Krisi arteko EEGa burutu zen 7 gaixoetan. Hauetariko bitan (III-12 eta III-24) ezker gune tenporo-okzipitalean uhin akutuak igarri ziren. Gainerako bostetan, krisi arteko zenbait EEG normalak izan ziren. Ez hiperpnea ezta aldizkako argi bidezko sustaketak ez zuten aktibitate epileptikoen agerpena sorrarazi. Bi gaixoetan eguneko EEG egitea lortu zen, batean (IV-18) normala izan zen eta eremu frontaletara eta besteak (III-24) hemisferio kontralateraletara hedatzen ziren ezker eremu tenporo-okzipitalean uhin akutuak agertu zituen.

KT, 3 gaixoetan eta EMN, 4 gaixoetan normalak izan ziren. IV-26 kasuan ordea, lesio hipointentso bat detektatu zen sekuentzi ponderatuetan T1ean eta hiperintentsoak ponderaturiko sekuentzietan T2an eskuin anteromedial tenporal lobuluan.

III-24 gaixoaren krisi arteko HMPAO-Tc99m bidezko SPECTak ezker lobulu tenporal mailako hipoperfusioa agertu zuen, berau eremu frontal zein parietalera hedatzen zelarik.

2. taulak 2. familiaren datu klinikoak laburtzen ditu.

Azterketa genetikoa

1 familia

20. kromosomarekin lotura suposatuz SLINK programaren bidez simulazio bat egin zen, $\theta =$ Orako 2,43ko lod score balioa lortu zelarik. Généthon-eko mapako 4 markatzaile fluoreszenteen bidez, D20S171 locusarekiko lotura lortu zen ($\theta =$ Orako 1,47ko lod score balioa). Aldez aurretik CHRNA4 geneko 5.exoian deskribatu ziren 2 mutazioak kokatzen diren ingurunea sekuentziaz, C→T mutazioa zegoela frogatu zen, honek 252 gunean fenilalanina batek serina bat ordezkatzeko duelarik. Mutazio hau sendiko kide gaixo guztietan aurkitu zen eta derrigorrezko 3 eramaileetan ere, baina kide osasuntsu batean ez zen aurkitu.

Mutazio hau duen AGGEF sendi australiarrek aipaturiko exoi honetako 555 eta 594 guneetan mutazioarekin batera transmititzen diren 2 polimorfismo agertzen ditu⁶¹. Espainiar sendiak hauetariko bat ere agertzen ez duenez, bi familien arbaso amankomunaren jatorriaren existentzia baztertzen du.

2 familia

10. kromosomarekiko SLINK programa bidezko lotura simulazioak $\theta =$ Orako, 3,87ko lod score balioa eman zuen. Généthon-eko markatzaile fluoreszenteen bidez, D10S1765 locusarekiko 1,70eko lod score balioko lotura

lortu zen $\theta = 0$, Orako. Datu hauetan oinarrituz, Généthon-eko beste 26 markatzaile mikrosatelite ez fluoreszente erabili ziren gunea estutzeko asmoz. Gehieneko lod score-ak (3,50 eta 3,42) D10S1680 eta D10S1644 markatzaileekin lortu ziren $\theta = 0$, Orako. Markatzaile guzti hauen lod score-ak 3. taulan azaltzen dira. Sendiaren lehenengo 2 adarretan haplotipo amankomuna aurkitu zen, agian hau arbaso-haplotipoa izan zitekeelarik. Familiaren hirugarren adarrean D10S532 eta D10S1717 markatzaileen arteko errekonbinaketa fenomeno ageri da, gaixotasunaren sortzaile den genearen kokapen kromosomikoaren ertz zentromerikoa mugatzea baimentzen duelarik. Ertz telomerikoa IV-19 gaixoarengan D10S1680 eta D10S1758 markatzaileen artean eman den errekonbinaketak mugatuko luke. Horrela, gaixotasuna sorrarazten duen genearen kokapena, 15 cM-etako eta AFM192xa5 (D10S532) eta AFM276xb5 (D10S1758) markatzaileek inguratutako gunean egongo litzateke. 11 gaixok haplotipo bera konpartitzen dute. Haplotipo hau, krisirik agertzen ez duten 3 gizabanakoetan azaltzen da: derrigorrezko eramailea den gizonezko batean (III-16) eta 2 emakumetan (III-10 eta IV-25). Aurkikuntza hauek %78ko penetrantzia ez-oso adierazten dute.

Gaixotasunari loturiko haplotipoa bi sexuetan proportzio berdinean agertzen da (7 gizonezko eta 7 emakume) eta penetrantzia ez da sexuarekin ere aldatzen (%86 gizonezkoetan eta %71 emakumetan, $\chi^2 p=1$).

EZTABAIDA

1 familiak, alde aurretik deskribaturiko beste AGGEF familien klinikarekin bat datorren kuadro kliniko homogeneoa aurkezten du gaixo guztietan^{26,27,31,35}. Hau, CHRNA4 geneko 5. exoiko mutazio bat agertzen duen hirugarren familia da, gene honen AGGEF-an duen inplikazioa egiaztatzen duelarik. Baina, gaitza genetikoki heterogeneoa da eta beste familia askotan ez da mutaziorik aurkitu CHRNA4 geneko exoi honetan^{32,35}. Ikuspuntu kliniko batetik, badira CHRNA4 geneari loturiko eta lotu gabeko moten arteko desberdintasun arinak. Bi kasuetan, prozesua haurtzaro edo nerabezaroan hasten da eta multzoka agertzen diren eta bizitza osoan zehar dirauten manifestapen hiperzinetiko eta distonikoak dituzten gau krisi-motore laburrak dira bereizgarri. Krisiek orokorki tratamendu antiepileptikoari erantzuten diote, karbamazepinari batez ere, medikamentua uztean berriro agertzen diren arren^{27,35}. Enuresia, eguneko krisi eta iratzartze uneko nekea edo eguneko hipersomnia bezalako kexa subjektiboak CHRNA4 geneari loturik ez dauden familietan eman dira ordea. Horrela, AGGEF klinikoki eta genetikoki heterogeneoa den gaitza izanik, genotipo eta fenotipoaren arteko korrelazioa dagoela dirudi.

2 familiak 10. kromosomari loturiko eredu autosomiko gainartzailea eta hasera gaztaroan duen epilepsia heredagarria du. Ikusmen edo entzumen krisi sinpleak ditu, maiz loaldiaren lehenengo orduetan agertzen den orokorpen sekundarioarekin. Krisiek oso maiztasun txikia dute eta farmako antiepileptikoei ongi erantzuten diete nahiz eta sarritan medikazioa hartzeari uzten diotenean berriro agertzen diren. Ez da krisi ondoko estuporerik ematen,

gaixok krisiaren ondoren buruko mina izaten duten arren. Krisi arteko EEG normala da orokorrean, nahiz eta orokorki unilateral den aktibitate epileptikoa somatu daitekeen ingurune tenporo-okzipitalean. Neuroirudia normala zen. Ottman eta laguntzaileek deskribaturiko kuadroarekin antzekotasuna duena eta ongi mugaturiko sindrome epileptiko berri bat sor dezakeen beste epilepsia tenporal eta beste sindrome epileptikoetatik desberdin daitekeena, autosomiko gainartzailea den epilepsia albo-tenporala bezala izenda dezakegu (AGEAT).

AGEAT Berkovic eta laguntzaileek deskribaturiko epilepsia formatatik desberdintzatzen da⁴⁸. Bi kasuetan kuadroaren hasera gaztaroan da, krisiak ez dira oso maiz izaten eta tratamenduari ongi erantzuten diote, krisi ondo estuporea gutxitan ematen da eta EEG eta neuroirudia normalak izaten dira. Berkovic eta laguntzaileek⁴⁸ deskribaturiko familien krisien ezaugarriek ordea, jatorri mesial tenporala iradokitzen dute. Horrela, hauetan fenomeno psikikoen (dépjà vu, beldurra), edo sentsozialen (mugimendu sentrazioa, irudi nahiz soinuen distorsio konplexua) aurkezpena maiz ematen da eta batzutan mutxikatzearen antzeko diren automatismoak dituzten krisi partzial konplexuak dira nagusi. Gainera, Berkovic eta laguntzaileek deskribaturiko epilepsia familiar tenporala ez dago 10. kromosomari lotua⁴⁸.

AGEATak, hipokanpoaren esklerosiaren eraginez ematen den epilepsia tenporalaren oso desberdinak diren ezaugarriak agertzen ditu. Azken honetan, sukar-konbultsioen edo orokorturiko epilepsiaen aurrekari familiarak aurkitzea oso arrunta da, baina, AGEATEan gertatzen ez den bezala, herentzi eredu garbirik gabe. Askotan entzefalopatia hipoxiko-iskemiko, garezur barruko infekzioak edo sukar-konbultsio konplexuak bezalako aurrekariak agertzen dituzte^{62,63}. Orokorrean haurtzaroan zein nerabeztaroko hasten da. Krisi partzial konplexuak nagusi dira, postura distoniko eta mutxikatzearen antzeko automatismoekin. Aura, agertzen denean, usaimen, dastamen edo autonomikoa da baina inoiz ez ikusmen ezta entzumenezkoa ere⁶⁴. Kasu gehienetan logura edo krisi ondorengo estuporea agertzen da. Krisiak orokorki tratamendu antiepileptikoari inuneak dira eta tratamendu kirurgikoa behar izaten dute. Orokorrean, krisi arteko EEGn anormaltasun epileptikoak aurkitzen dira eta EMNak hipokanpokoko atrofia adierazten du.

AGEAT erraz desberdin daiteke oinarri genetikoa duten beste epilepsietatik. Ikusi dugunez, AGGEF multzoka agertzen diren gau krisi motoreak ditu ezaugarri bezela eta haurtzaroan du hasera, AGEATagatik garbi desberdinarazten duena. Foko aldakorreko epilepsia autosomiko gainartzailea eguneko krisien agerpena du bereizgarritzat, zeinen jatorria, frontala, tenporala, zentro-tenporala edo okzipitala, sendiko kide batetik besteetara aldakorra den^{39,40}, eta AGEATrako aipaturiko fenotipoarekiko erabat desberdina den. Gainera, foko aldakorreko epilepsia partzial autosomiko gainartzailean krisi arteko alterazio elektroenzefalografikoak maiz ematen dira, AGEAT kasuan bakanak izaten diren bitartean.

Haurtzaroko epilepsia partzial onberak, zeinetan heredagarritasuna deskribatu den, AGEATengandik erraz desberdin daitezke. Paroxismo erro-

landikoko epilepsia krisi motore hemikorporalak izaten dituzte gehiegizko listu-jariatze, soinu gutural edo matrail hezur eta mingainaren mugimenduak bezalako manifestapen orofaringeoekin. Hasera haurtzaroan izanik, nerabezaroan desagertzen den eta ingurune zentrotanporetan puntak dituen EEG eredu bereizgarria izaten dute⁴³. Hizketaren dispraxia duen epilepsia errolandiko autosomiko gainartzailea hizketaren dispraxia, narriadura kognitibo eta aurrerapena duen paroxismo errolandikoa duen epilepsiaren antzeko diren krisiengatik bereizten da⁴¹. Paroxismo okzipitaltako epilepsia manifestapen motorez jarraituriko ikusmen-krisiekin du hasera, paroxismo errolandikoko epilepsiaren eredu ebolutibo antzekoa du, EEGan deskarga okzipitalak behatzen direlarik⁶⁵.

4. taulak AGEATaren diagnostiko desberdintzailea laburtzen du.

Ikerketa genetikoak, gure familiak dituen krisien agerpenaren sortzaile den genea 10. kromosoman kokaturiko 15 cM-etako eremu batean finkatzea baimendu du. Eremu honek, Ottman eta laguntzaileek⁴⁷ D10S185 eta D10S577 markatzaileen artean deskribaturiko gunearekin 3 cM ditu amankomunean. Bi familien ezaugarri klinikoak antzekoak direnez, bi sendien epilepsiaren sortzailea, gene bera dela pentsa genezake. Bien artean agertzen diren desberdintasun fenotipikoak heterogeneitate aleliko baten ondorio izan daitezke. Hala ere, ingurune honetan 2 gene desberdinen existentzia ezin dugu ukatu, berauetariko bakoitza sendi bakoitzaren epilepsiaren sortzaile izan daitekelarik.

10q kromosomaren ingurune honetan epilepsiaren sorrerarekin erlaziona daitezken zenbait gene daude, hala nola, kaltzio zein glutamatoaren metabolismoan parte hartzen duten proteinen sintesia, kaltzio nahiz potasioren kanaleen osagaiak edo neurotransmisoreen hartzailak kodetzen dituztenak. Hauetako hautagaietariko bat, α_{-2A} hartzaille adrenergikoaren sintesia kodeitzen duena, baztertua izan da⁶⁶.

ONDORIOAK

Oinarri genetikoa duten ongi zehazturiko epilepsia sindromeak dituzten 2 sendi aurkeztu ditugu. Lehenengoak, autosomiko gainartzailea den gau epilepsia frontala aurkeztuz, ezaugarri klinikoak ongi zehazturik dituen kuadro sindromikoa eratzen du, baina heterogeneoa da ikuspuntu genetiko batetik, 20q kromosomako CHRNA4 genean mutazioa agertzen duten eta mutaziorik agertzen ez duten familiak bait daude. Gure familia, gene honetan mutazioa agertzen duen hirugarren familia da. CHRNA4 genean mutazioa aurkeztu duten beste familien ezaugarri klinikoekin antzekotasuna agertzen du eta ezaugarri bereizgarriak mutazioa agertzen ez duten familiekin, horrela fenotipo-genotipo korrelazioa finkatu daitekelarik. Gainera, ahaideak ez diren 2 sendiren aurkikuntzak, australiarra bata eta espainiarra bestea, mutazio bera aurkeztea baina (ez haplotipo ezta mutazioaren ondoko polimorfismoak ez konpartitzeak) bi kasuetan mutazioa *de novo* sortua dela iradokitzen du. Beronek, hau gertatzeko erretasuna dagoela adierazten du eta etorkizun

hurbil batean mutazio hau agertzen duten familia gehiagoren deskribapena ez litzateke harrizkoa izango.

2 familiak, autosomiko gainartzailea den epilepsia albo-tenporal izendatu dugun eta Ottman eta laguntzaileek beste familia batean deskribaturikoen antzeko diren ongi zehazturiko ezaugarri kliniko zein genetikoak agertzen dituen entitate bat agertzen du. Kuadroaren onberatasuna, gaur arte ohar-kabe eta lehenago deskribatua ez izatearen arrazoa izan daiteke. Familia berrien deskribapenak, etorkizunean, prozesu honen agerpenaren sortzaile den genearen aurkikuntzan lagun dezake.

Neurologiaren beste sail batzuetan bezela, genetikak, sindrome epileptikoen sailkapena berraztertzeraz behartzen gaitu eta baita krisi epileptikoen agerpena sorrarazten duten mekanismoak ezagutzen laguntzen gaitu ere. Honek ez du balio akademikoa soilik, baizik eta farmako antiepileptiko espezifikoagoak sortzean edo epilepsia mota bakoitzerako zein farmako den egokiena erabakitzeke unean erabat baliagarria izan daiteke. Epilepsiaren diagnostikoan (elektrofisiologi eta neuroirudi teknikak) eta tratamenduan (farmako berri, kirurgia) azken urteotan lorturiko hobekuntzen ondoren, bere agerpena baldintzatzen duten faktore genetikoak azterketa eta ulermenak, datorren mendeko epileptologiak aurre egin behar duen erronkarik erakargarriena eratzen du.

BIBLIOGRAFIA

1. STEINLEIN, O.K.; MULLEY, J.C.; PROPPING, P.; WALLACE, R.H.; PHILLIPS, H.A.; SUTHERLAND, G.R.; SCHEFFER, I.E.; BERKOVIC, S.F. "A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy". *Nat Genet*, 1995; 11: 201-203.
2. SINGH, N.A.; CHARLIER, C.; STAUFFER, D.; DUPONT, B.R.; LEACH, R.J.; MELIS, R.; RONEN, G.M.; BJERRE, I.; QUATTLEBAUM, T.; MURPHY, J.V.; McHARG, M.L.; GAGNON, D.; ROSALES, T.O.; PEIFFER, A.; ANDERSON, V.E.; LEPPERT, M. "A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns". *Nat Genet*, 1998; 18: 25-29.
3. CHARLIER, C.; SINGH, N.A.; RYAN, S.G.; LEWIS, T.B.; REUS, B.E.; LEACH, R.J.; LEPPERT, M. "A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family". *Nat Genet*, 1998; 18: 53-55.
4. BIERVERT, C.; SCHROEDER, B.C.; KUBISCH, C.; BERKOVIC, S.; PROPPING, P.; JENTSCH, T.J.; STEINLEIN, O.K. "A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy". *Science*, 1998; 279: 403-406.
5. LEPPERT, M.; ANDERSON, V.E.; QUATTLEBAUM, T.; STAUFFER, D.; O'CONNELL, P.; NAKAMURA, Y.; LALOUEL, J.M.; WHITE, R. "Benign familial neonatal convulsions linked to genetic markers on chromosome 20". *Nature*, 1989; 337: 647-648.
6. MALAFOSSE, A.; LEBOYER, M.; DULAC, O.; NAVELET, Y.; PLOUIN, P.; BECK, C.; LAKLOU, H.; MOUCHNINO, G.; GRANDSCENE, P.; VALLEE, L.; GUILLOUD-BATAILLE, M.; SAMOLYK, D.; BALDY-MOULINIER, M.; FEINGOLD, J.; MALLET, J. "Confirmation of linkage of benign familial neonatal convulsions to D20S19 and D20S20". *Hum Genet*, 1992; 89: 54-58.

7. LEWIS, T.B.; LEACH, R.J.; WARD, K.; O'CONNELL, P.; RYAN, S.G. "Genetic heterogeneity in benign familial neonatal convulsions: identification of a new locus on chromosome 8q". *Am J Hum Genet*, 1993; 53: 670-675.
8. GUIPPONI, M.; RIVIER, F.; VIGEVANO, F.; BECK, C.; CRESPEL, A.; ECHENNE, B.; LUCCHINI, P.; SEBASTIANELLI, R.; BALDY-MOULINIER, M.; MALAFOSSE, A. "Linkage mapping of benign familial infantile convulsions (BFIC) to chromosome 19q". *Hum Mol Genet*, 1997; 6: 473-477.
9. SZEPETOWSKI, P.; ROCHETTE, J.; BERQUIN, P.; PIUSSAN, C.; LATHROP, G.M.; MONACO, A.P. "Familial infantile convulsions and paroxysmal choreoathetosis (ICCA): a new neurological syndrome linked to the pericentromeric region of human chromosome 16". *Am J Hum Genet*, 1998; 61: 889-898.
10. 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". *J Med Genet*, 1996; 33: 308-312.
11. 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. *Hum Mol Genet*, 1998; 7: 63-67.
12. GREENBERG, D.A.; DELGADO-ESCUETA, A.V.; WIDELITZ, H.; SPARKES, R.S.; TREIMAN, L.; MALDONADO, H.M.; PARK, M.S.; TERASAKI, P.I. "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.
13. DURNER, M.; SANDER, T.; GREENBERG, D.A.; JOHNSON, K.; BECK-MANNAGETTA, G.; JANZ, D. "Localization of idiopathic generalized epilepsy on chromosome 6p in families of juvenile myoclonic epilepsy patients". *Neurology*, 1991; 41: 1651-1655.
14. WEISSBECKER, K.A.; DURNER, M.; JANZ, D.; SCARAMELLI, A.; SPARKES, R.S.; SPENCE, M.A. "Confirmation of linkage between juvenile myoclonic epilepsy locus and the HLA region of chromosome 6". *Am J Med Genet*, 1991; 38: 32-36.
15. 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, DONNADIEU, F.; SPARKES, R.S. "Juvenile myoclonic epilepsy locus in chromosome 6p21-p11: linkage to convulsions and electroencephalography trait". *Am J Hum Genet*, 1995; 57: 368-381.
16. 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". *Am J Hum Genet*, 1993; 53: 652-662.
17. ELMSLIE, F.V.; WILLIAMSON, M.P.; REES, M.; KERR, M.; KJELDSSEN, M.J.; PANG, K.A.; SUNDQVIST, A.; FRIIS, M.L.; RICHENS, A.; CHADWICK, D.; WHITEHOUSE, W.P.; GARDINER, R.M. "Linkage analysis of juvenile myoclonic epilepsy and microsatellite loci spanning 61 cM of human chromosome 6p in 19 nuclear pedigrees provides no evidence for a susceptibility locus in this region". *Am J Hum Genet*, 1996; 59: 653-663.
18. ELMSLIE, F.V.; REES, M.; WILLIAMSON, M.P.; KERR, M.; KJELDSSEN, M.J.; PANG, K.A.; SUNDQVIST, A.; FRIIS, M.L.; CHADWICK, D.; RICHENS, A.; COVANIS, A.; SANTOS, M.; ARZIMANOGLU, 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". *Hum Mol Genet*, 1997; 6: 1329-1334.
19. SERRATOSA, J.M.; et al. "Exclusion of linkage between DNA markers in juvenile myoclonic epilepsy locus of chromosome 6p and childhood absence epilepsy". *Epilepsia*, 1993; 34 (Suppl 2):S49.
20. ZARA, F.; BIANCHI, A.; AVANZINI, G.; DI DONATO, S.; CASTELLOTTI, B.; PATEL, P.I.; PANDOLFO, M. "Mapping of genes predisposing to idiopathic generalized epilepsy". *Hum Mol Genet*, 1995; 4: 1201-1207.
21. MORITA, R.; MIYAZAKI, E.; FONG, C.Y.; CHEN, X.N.; KORENBERG, J.R.; DELGADO-ESCUETA, A.V.; YAMAKAWA, K. "JH8, a gene highly homologous to the mouse jerky gene, maps to the region for childhood absence epilepsy on 8q24". *Biochem Biophys Res Commun*, 1998; 248:307-314.
22. FONG, G.C.Y.; SHAH, P.U.; GEE, M.N.; SERRRATOSA, J.M.; PASCUAL-CASTROVIEJO, I.; 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". *Am J Hum Genet*, 1998; 63:1117-1129.
23. SANDER, T.; KRETZ, R.; SCHULZ, H.; SAILER, U.; BAUER, G.; SCARAMELLI, A.; EPPLER, J.T.; RIESS, O.; JANZ, D. "Replication analysis of a putative susceptibility locus (EGI) for idiopathic generalized epilepsy on chromosome 8q24". *Epilepsia*, 1998; 39:715-720.
24. WALLACE, R.H.; WANG, D.W.; SINGH, R.; SCHEFFER, I.E.; GEORGE, A.L. JR, PHILLIPS, H.A.; SAAR, K.; REIS, A.; JOHNSON, E.W.; SUTHERLAND, G.R.; BERKOVIC, S.F.; MULLEY, J.C. "Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel beta 1 subunit gene SCN1B". *Nat Genet*, 1998; 19:366-370.
25. ZARA, F.; LABUDA, M.; GAROFALO, P.G.; DURISOTTI, C.; BIANCHI, A.; CASTELLOTTI, B.; PATEL, P.I.; AVANZINI, G.; PANDOLFO, M. "Unusual EEG pattern linked to chromosome 3p in a family with idiopathic generalized epilepsy". *Neurology*, 1998; 51:493-498.
26. SCHEFFER, I.E.; BHATIA, K.P.; LOPES-CENDES, I.; FISH, D.R.; MARSDEN, C.D.; ANDERMANN, F.; ANDERMAN, E.; DESBIENS, R.; CENDES, F.; MANSON, J.I.; BERKOVIC, S.F. "Autosomal dominant frontal epilepsy misdiagnosed as sleep disorder". *Lancet*, 1994; 343: 515-517.
27. SCHEFFER, I.E.; BHATIA, K.P.; LOPES-CENDES, I.; FISH, D.R.; MARSDEN, C.D.; ANDERMANN, E.; ANDERMAN, F.; DESBIENS, R.; KEENE, D.; CENDES, F.; MANSON, J.I.; CONSTANTINOU, J.E.C.; MCINTOSH, A.; BERKOVIC, S.F. "Autosomal dominant nocturnal frontal epilepsy. A distinctive clinical disorder". *Brain*, 1995; 118: 61-73.
28. LUGARESI, E.; CIRIGNOTTA, F. "Hypnogenic paroxysmal dystonia: epileptic seizure or a new syndrome?". *Sleep*, 1981; 4: 129-138.
29. LUGARESI, E.; CIRIGNOTTA, F.; MONTAGNA, P. "Nocturnal paroxysmal dystonia". *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1986; 49: 375-380.

30. GOUBOUT, R.; MONTPLAISIR, J.; ROULEAU, Y. "Hypnogenic paroxysmal dystonia: epilepsy or sleep disorder? A case report". *Clin Electroencephalogr*, 1985; 16: 136-142.
31. MAGNUSSON, A.; NAKKEN, K.O.; BRUBAKK, E. "Autosomal dominant frontal epilepsy". *Lancet*, 1996; 347: 1191-1192.
32. BERKOVIC, S.F.; et al. "Genetic heterogeneity in autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy". *Epilepsia*, 1995; 36 (suppl 4): 147.
33. LOZANO, P.; et al. "Epilepsia nocturna del lóbulo frontal autosómico dominante. Presentación de un caso". *Rev Neurol*, 1998; 26: 276.
34. PERAITA, R.; PIÑEIRO, P.; DIAZ, F.; SERRATOSA, J. "Epilepsia nocturna frontal autosómica dominante. Aspectos electroclínicos". *Rev Neurol*, 1998; 26: 290.
35. OLDANI, A. et al. "Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A videopolysomnographic and genetic appraisal of 40 patients and delineation of the epileptic syndrome". *Brain*, 1998; 21: 205-223.
36. PHILLIPS, H.A.; SCHEFFER, I.E.; BERKOVIC, S.F.; HOLLWAY, G.E.; SUTHERLAND, G.R.; MULLEY, J.C. "Localization of a gene for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy to chromosome 20q13.2". *Nat Genet*, 1995; 10: 117-118.
37. STEINLEIN, O.K. et al. "An insertion mutation of the CHRNA4 gene in a family with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy". *Hum Mol Genet*, 1997; 6: 943-948.
38. PHILLIPS, H.A.; SCHEFFER, I.E.; CROSSLAND, K.M.; BHATIA, K.P.; FISH, D.R.; MARSDEN, C.D.; HOWELL, S.J.L.; STEPHENSON, J.B.P.; TOLMIE, J.; PLAZZI, G.; EEG-OLOFSSON, O.; SINGH, R.; LOPES-CENDES, I.; ANDERMANN, E.; ANDERMANN, F.; BERKOVIC, S.F.; MULLEY, J.C. "Autosomal Dominant Nocturnal Frontal-Lobe Epilepsy: genetic heterogeneity and evidence for a second locus at 15q24". *Am J Hum Genet*, 1998; 63:1108-1116.
39. SCHEFFER, I.E.; PHILLIPS, H.; MULLEY, J.; SUTHERLAND, G.; HARVEY, A.S.; HOPKINS, I.J.; BERKOVIC, A.F. "Autosomal dominant partial epilepsy with variable foci is not allelic with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy". *Epilepsia*, 1995; 36: (Suppl 3) 28.
40. SCHEFFER, I.E.; PHILLIPS, H.A.; O'BRIEN, C.E.; SALING, M.M.; WRENNALL, J.A.; WALLACE, R.H.; MULLEY, J.C.; BERKOVIC, S.F. "Familial partial epilepsy with variable foci: a new partial epilepsy syndrome with suggestion of linkage to chromosome 2". *Ann Neurol*, 1998; 44:890-899.
41. SCHEFFER, I.E.; JONES, L.; POZZEBON, M.; HOWELL, R.A.; SALING, M.M.; BERKOVIC, S. "Autosomal dominant rolandic epilepsy and speech dyspraxia: a new syndrome with anticipation". *Ann Neurol*, 1995; 38: 633-642.
42. BRAY, P.F.; WISER, W.C. "Evidence for a genetic etiology of temporal-central abnormalities in focal epilepsy". *N England J Med*, 1964; 271:926-933.
43. HEIJBEL, J.; BLOM, S.; RASMUSON, M. "Benign epilepsy of children with centrotemporal EEG foci: a genetic study". *Epilepsia*, 1975; 16:285-293.
44. OTTMAN, R. Genetics of the partial epilepsies: a review. *Epilepsia*, 1989; 30:107-111.

45. NEUBAUER, B.A.; FIEDLER, B.; HIMMELEIN, B.; KÄMPFER, LÄßKER, U.; SCHWABE, G.; SPANIER, I.; TAMS, D.; BRETSCHEER, C.; MOLDENHAUER, K.; KURLEMANN, G.; WEISE, S.; TEDROFF, K.; EEG-OLOFSSON, O.; WADELIUS, C.; STEPHANI, U. "Centrotemporal spikes in families with rolandic epilepsy. Linkage to chromosome 15q14". *Neurology*, 1998; 51:1608-1612.
46. CENDES, F.; LOPES-CENDES, I.; ANDERMANN, E.; ANDERMANN, F. "Familial temporal lobe epilepsy: a clinically heterogeneous syndrome". *Neurology*, 1998; 50: 554-557.
47. OTTMAN, R.; RISCH, N.; HAUSER, W.A.; PEDLEY, T.A.; LEE, J.H.; BARKER-CUMMINGS, C.; LUSTENBERGER, A.; NAGLE, K.J.; LEE, K.S.; SCHEUER, M.L.; NEYSTAT, M.; SUSSER, M.; WILHELMSSEN, K.C. "Localization of a gene for partial epilepsy to chromosome 10q". *Nat Genet*, 1995; 10: 56-60.
48. BERKOVIC, S.F.; MCINTOSH, A.M.; HOWELL, R.A.; MITCHELL, A.; SHEFFIELD, L.J.; HOPPER, J.L. "Familial temporal lobe epilepsy: a common disorder identified in twins". *Ann Neurol*, 1996; 40: 227-235.
49. MALAFOSSE, A.; LEHESJOKI, A.; GENTON, P.; LABAUGE, P.; DURAND, G.; TASSINARI, C.A.; DRAVET, C.; MICHELUCCI, R.; DE LA CHAPELLE, A. "Identical genetic locus for Baltic and Mediterranean myoclonus". *Lancet*, 1992; 339:1080-1081.
50. LABAUGE, P.; OUZZANI, R.; M'RABET, A.; GRID, D.; GENTON, P.; DRAVET, C.; CHKILI, T.; BECK, C.; BURESI, C.; BALDY-MOULINIER, M.; MALAFOSSE, A. "Allelic heterogeneity of Mediterranean myoclonus and the cystatin B gene". *Ann Neurol*, 1997; 41:686-689.
51. LEHESJOKI, A.E.; ELRIDGE, R.; ELRIDGE, J.; WILDER, B.J.; DE LA CHAPELLE, A. "Progressive myoclonus epilepsy of Unverricht-Lundborg type: A clinical and molecular genetic study of a family from the United States with four affected sibs". *Neurology*, 1993; 43:2384-2386.
52. LEHESJOKI, A.E.; KOSKINIEMI, M.; NORIO, R.; TIRBITO, S.; SISTONEN, P.; LANDER, E.; DE LA CHAPELLE, A. "Localization of EPM1 gene for progressive myoclonus epilepsy on chromosome 21: Linkage disequilibrium allows high resolution mapping". *Hum Mol Genet*, 1993; 2:1229-1234.
53. PENNACCHIO, L.A.; LEHESJOKI, A.E.; STONE, N.E.; WILLOUR, V.L.; VIRTANEVA, K.; MIAO, J.; D'AMATO, E.; RAMIREZ, L.; FAHAM, M.; KOSKINIEMI, M.; WARRINGTON, J.A.; NORIO, R.; DE LA CHAPELLE, A.; COX, D.R.; MYERS, R.M. "Mutations in the gene encoding cystatin B in progressive myoclonus epilepsy". *Science*, 1996; 271:1731-1734.
54. LALIOTI, M.D.; MIROTSOU, M.; BURESI, C.; PEITSCH, M.C.; ROSSIER, C.; OUZZANI, R.; BALDY-MOULINIER, M.; BOTTANI, A.; MALAFOSSE, A.; ANTONARAKIS, S.E. "Identification of mutations in cystatin B; the gene responsible for the Unverricht-Lundborg type of progressive myoclonus epilepsy (EPM1)". *Am J Hum Genet*, 1997; 60:342-351.
55. SERRATOSA, J.M.; DELGADO-ESCUETA, A.V.; POSADA, I.; SHIH, S.; DRURY, I.; BERCIANO, J.; ZABALA, J.A.; ANTUNEZ, M.C.; SPARKES, R.S. "The gene for progressive myoclonus epilepsy of the Lafora type maps to chromosome 6q". *Hum Mol Genet*, 1995; 4:1657-1663.
56. SERRATOSA, J.M. *Komunikazio pertsonala*.

57. DIB, C.; FAURÉ, S.; FIZAMES, C.; SAMSON, D.; DROUOT, N.; VIGNAL, A.; MILLASSEAU, P.; MARC, S.; HAZAN, J.; SEBOUN, E.; LATHROP, M.; GYAPAY, G.; MORISSETTE, J.; WEISSENBACH, J. "A comprehensive genetic map of the human genome based on 5,264 microsatellites". *Nature*, 1996; 380: 152-154.
58. REED, P.W.; DAVIES, J.L.; COPEMAN, J.B.; BENNETT, S.T.; PALMER, S.M.; PRITCHARD, L.E.; GOUGH, S.C.; KAWAGUCHI, Y.; CORDELL, H.J.; BALFOUR, K.M. "Chromosome-specific microsatellite sets for fluorescence-based, semi-automated genome mapping". *Nat Genet*, 1994; 7: 390-395.
59. "OTT, J. Computer-simulation methods in human linkage analysis". *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989; 86: 4175-4178.
60. LATHROP, G.M.; LALOUEL, J.M.; JULIER, C.; OTT, J. "Strategies for multilocus linkage analysis in humans". *Proc Natl Acad Sci USA*, 1984; 81: 3443-3446.
61. STEINLEIN, O.; WEILAND, S.; STOODT, J.; PROPPING, P. "Exon-intron structure of the human neuronal nicotinic acetylcholine receptor α subunit (CHRNA4)". *Genomics*, 1996; 32: 289-294.
62. MAHER, J.; McLACHLAN, R.S. "Febrile convulsions. Is seizure duration the most important predictor of temporal lobe epilepsy?". *Brain*, 1995; 118: 1521-1528.
63. O'BRIEN, T.J.; KILPATRICK, C.; MURRIE, V.; VOGRIN, S.; MORRIS, K.; COOK, M.J. "Temporal lobe epilepsy caused by mesial temporal sclerosis and temporal neocortical lesions. A clinical and electroencephalographic study of 46 pathologically proven cases". *Brain*, 1996; 119: 2133-2141.
64. HARVEY, A.S.; BERKOVIC, S.F.; WRENNALL, J.A.; HOPKINS, I.J. "Temporal lobe epilepsy in childhood: clinical, EEG, and neuroimaging findings and syndrome classification in a cohort with new-onset seizures". *Neurology*, 1997; 49: 960-968.
65. KUZNIECKY, R.; ROSENBLATT, B. "Benign occipital epilepsy: a family study". *Epilepsia*, 1987; 28:346-350.
66. WILSON, M.H.; JANUMPALLI, S.; OTTMAN, R.; GILLIAM, C.; LIMBIRD, L.B.; McNAMARA, JO. "Evaluation of the α -2A adrenergic receptor as a candidate gene for an autosomal dominant form of human epilepsy". *Epilepsia*, 1997; 38 (suppl 8): 200.

1. taula: 1 familiako datu kliniko, elektrofisiologiko eta neuroirudiak

Gaixoa	I-3	II-2	II-3	II-6	II-8	II-10	II-12	III-1	III-2	III-3	III-4	III-5	III-6	III-7	III-10
Sexua	G	E	G	E	E	E	E	E	G	E	E	G	E	G	G
Adina	59	46	33	32	31	27	24	23	21	15	9	3	9	5	9
Sukar konbultsioak	Ez	Ez	Bai (20 hilabetetako adinaz)	Bai	Ez	Ez	Ez	Ez	Ez	Ez	Ez		Ez		Ez
Hasera adina			8	11	7	7	12	9		12	7	3		4	4
Ezaugarri klinikoak	Krisirik ez	Krisirik ez	Bat-batean iratzarri, egonezina, zorabioa, zangoen jarrera distonikoak astindura mioklonikoak. Hitz egiteko gaitasunik ez krisian zehar	Beroaldia, jarrera distonikoak, zangoen zurruntasuna eta astindura mioklonikoak. Hitz egiteko gaitasunik ez krisian zehar	Bat-batean iratzarri, beroaldia, garraisiak, jarrera distonikoak. Hitz egiteko gaitasunik ez krisian zehar.	Bat-batean iratzarri, beroaldia, opresio torazikoa, gorputzadarren jarrera distonikoa.	Bat-batean iratzarri, opresio torazikoa, jarrera distonikoa. Hitz egiteko gaitasunik ez krisian zehar.	Bat-batean iratzarri, zangoen zurruntasuna besoen hedadurarekin, jarrera distonikoa	Krisirik ez	Krisi toniko-kloniko orokortuak.	Bat-batean iratzarri, buru eta enborra altxatuz beldur espresioarekin, garraisiak, amasesutuka, gorputzaren mugimendu narrastariak.	Negarra eta erantzun eza	Krisirik ez	Negarra eta erantzun eza	Bat-batean iratzarri begiak zabalik eta finko mantenduz, jarrera distonikoak eta astindura miokloniko unilateralak. Hitz egiteko gaitasunik ez krisian zehar
Kontzientzi galera			Ez	Ez	Ez	Ez	Ez	Ez		Bai	Ez				Ez
Krisi-iraupena				< 1 min		Segundo gutxi		1 min			< 1min	1 min		1-2 min	< 1 min
Orokorpen sekundarioa			Batzutan	Ez	Ez	Ez	Ez	Ez			Ez	Ez		Ez	
Krisi ondoko fenomenoak			Estuporea kasu gutxitan							Estuporea					
Krisien garaia			Gaua	Gaua	Gaua (loaldiaren lehenengo 1-2 orduetan)	Gaua (loaldiaren lehenengo 1-2 orduetan)	Gaua	Gaua		Gaua	Gaua (Lo egiten hasi eta zenbait ordutara)	Gaua		Gaua	Gaua (lo egiten hasi eta 30 minututara)
Krisi kopurua gauko			20	20	8-10	10-15	4-5	1		2 krisi soilik bere bizitzan zehar	8-10	Zenbait		1-3	5-6
Krisi multzoak			Bai	Bai	Bai	Bai	Bai	Bai			Bai	Bai		Bai	Bai
Krisi arteko EEG			Normala	Normala	Puntak eskuin lobulu frontalean	Normala	Normala	Normala		Punta frontal bilateralak	Normala				Normala
Loaldiko EEG						Normala	Normala	Normala							Normala
KT				Normala		Normala				Normala					
EMN			Normala			Normala	Normala	Normala			Normala				
Terapia			BPA/FB/FT/KBZ	KBZ	FT/BPA/FB/KBZ/LMT	KBZ	BPA/KBZ	KBZ		BPA	KBZ	Tratamendu-rik ez		Tratamendu-rik ez	BPA
Erantzuna			Asintomatikoa 800 mg/egun KBZrekin. Gainerako antiepileptikoak ez ziren eraginkor.	Asintomatikoa 10 urtetan 600 mg/egun KBZrekin. Gero, krisien kontrol urria, droga honen dosi altuagoekin ere.	Haseran, erantzun partziala FTri. Beranduago, erantzun txarra nahiz eta KBZ, BPA, FB eta LMTrekin politerapia erabili.	Partziala eta iragankorra	Erantzun partziala BPAri. Erantzun hobea KBZri baina krisiak diraute.	Krisirik ez 800 mg/egun KBZrekin.		Krisirik ez 1000 mg/egun BPArekin.	Krisirik ez				Krisirik ez 700 mg/egun BPArekin.

BPA: Balproiko azidoa. FB: Fenobarbital. FT: Fenitoina. KBZ: Karbamazepina. LMT: Lamotrigina.

2. taula: 2 familiako kideen ezaugarri kliniko, elektrofisiologiko, eta neuroirudien datuak

Gaixoa	Sexua	Adina	Hasera adina	Krisi mota	Osagai partzialak	Krisi-maiztasuna	Krisi ondoko fenomenoak	Tratamentua	Tratamentuari erantzuna	Krisi arteko EEG	Neuroirudia
II-1#	G	†84	20					Tratamenturik ez			
II-4#	E	†74		Krisirik ez							
II-6#	E	†83		Krisirik ez							
III-1*	G	75	13	Partzial sinpleak sekundarioki orokortuak	Ikusmenekoa	3 krisi urteko tratamendua hasi arte	Buruko mina	FT 100 mg/d eta FB 50 mg/d	Krisi bat 17 urteko tratamendupean		
III-6#	E	†	34								
III-9#	G	†69	28			5 krisi urteko tratamendua hasi arte	Buruko mina	FB	Krisirik ez tratamendupean		
III-10*	E	73		Krisirik ez							
III-12*	E	71	40	Partzial konplexuak sekundarioki orokortuak	Jokaera automatikoa		Buruko mina	FT 200 mg/d	5-6 krisi urtero	Uhin akutuek ezker tenporo-okzipital eremuan. AAS negatiboa	KT: normala EMN: normala
III-14*	G	68	23	Partzial sinpleak sekundarioki orokortuak	Entzumenekoa	2-3 krisi urteko tratamendua hasi arte	Buruko mina	FB 50 mg/d	1-2 krisi sinple partzial urtero		
III-16*	G	64		Krisirik ez							
III-22*	E	67	11	Partzial sinpleak sekundarioki orokortuak	Ikusmenekoa	6 krisi urteko tratamendua hasi arte		FB 200 mg/d	Krisirik ez 42 urtetako tratamendupean		
III-24*	E	64	21	Partzial sinpleak	Entzumenekoa ikusmenekoaz jarraiturik	4 gaurdaino		FB50 mg/d eta KBZ 200 mg/d	3-4 krisi partzial sinple urtero	Uhin akutuek ezker tenporo-okzipital eremuan. AAS negatiboa. Loadiko EEG: Ezker uhin akutu tenporo-okzipitalak, eremu frontal eta parietaletara eta hemisferio kontralateralera hedatuz.	KT: normala EMN: normala Krisi arteko SPECT: hipoperfusioa ezker tenporal lobuloan.
III-25*	G	62	25	Partzial sinpleak sekundarioki orokortuak	Ikusmenekoa	7 gaurdaino	Buruko mina	FT 200 mg/d eta FB 100 mg/d	Krisirik ez 24 urtetako tratamendupean	Normala. AAS negatiboa	EMN: normala
IV-17#	G		30			3 gaurdaino	Buruko mina	FB			
IV-18*	E	41	15	Partzial sinpleak eta konplexuak sekundarioki orokortuak	Epigastrikoak, entzumenekoak	16 gaurdaino	Buruko mina	Tratamendurik ez		Normala (esna-aldi eta loaldian). AAS negatiboa	
IV-19*	G	44	23	Partzial sinpleak sekundarioki orokortuak	Ikusmenekoa	3 gaurdaino		FB 4 urtez. Tratamendurik ez azken 10 urtetan.	Krisirik ez 4 urtetako tratamendupean ezta 10 urte gehiagotan tratamendurik gabe ere.	Normala. AAS negatiboa	EMN: normala
IV-22*	E	34		Krisirik ez							
IV-24*	G	41	21	Partzial sinpleak sekundarioki orokortuak	Entzumenekoak			KBZ 600 mg/d	Krisirik ez tratamendupean	Normala. AAS negatiboa	KT: normala
IV-25*	E	35		Krisirik ez							
IV-26*	G	33	27	Orokortuak		2 gaurdaino		FB 100 mg/d	Krisirik ez tratamendupean	Normala	EMN: hamartoma lesio posiblea eskuin lobulu tenporalean.
IV-27*	E	34	23	Partzial sinpleak sekundarioki orokortuak	Ikusmenekoa	3 gaurdaino		BPA 1000 mg/d	Krisirik ez tratamendupean		

*Zuzenean ikerturiko gaixoak. # Senideen bidez adieraziriko ezaugarri klinikoak. †Heriotza adina. AAS: Aldizkako Argi Susperketa.

3. taula: 10q kromosomako markatzailetarako lod score-ak, gehienezko lod score-ak (Zmax) eta gehienezko errekonbinazio frakzioak (θ_{max})

Markatzailea	Errekonbinazio frakzioak							Zmax	θ_{max}
	0.00	0.01	0.05	0.10	0.20	0.30	0.40		
D10S537	-3.95	-2.09	-0.85	-0.33	0.07	0.16	0.11	0.16	0.30
D10S1699	-2.12	-1.52	-0.95	-0.68	-0.38	-0.20	-0.10	-0.10	0.40
D10S201	-1.10	-0.52	-0.03	0.11	0.10	0.02	-0.02	0.11	0.10
D10S1686	-0.87	-0.28	0.17	0.24	0.10	-0.07	-0.10	0.24	0.10
D10S1658	-2.91	-2.22	-1.74	-1.48	-0.96	-0.57	-0.28	-0.28	0.40
D10S1774	-0.71	-0.00	0.50	0.63	0.57	0.37	0.14	0.63	0.10
D10S532	-1.81	-1.10	-0.49	-0.22	0.02	0.09	0.06	0.09	0.30
D10S1717	1.30	1.27	1.14	0.97	0.64	0.34	0.12	1.30	0.00
D10S1644	3.42	3.38	3.18	2.91	2.24	1.45	0.60	3.42	0.00
D10S1744	3.27	3.22	3.00	2.70	2.03	1.28	0.52	3.27	0.00
D10S1687	3.32	3.28	3.08	2.80	2.16	1.42	0.62	3.32	0.00
D10S541	0.25	0.25	0.22	0.18	0.11	0.05	0.01	0.25	0.00
D10S1765	1.70	1.68	1.57	1.42	1.09	0.73	0.36	1.70	0.00
D10S1735	2.08	2.03	1.83	1.57	1.04	0.51	0.13	2.08	0.00
D10S1739	2.02	1.97	1.76	1.49	0.95	0.46	0.13	2.02	0.00
D10S1753	2.57	2.53	2.38	2.16	1.63	1.02	0.40	2.57	0.00
D10S1755	2.57	2.52	2.32	2.06	1.52	0.95	0.40	2.57	0.00
D10S583	3.26	3.20	2.96	2.64	1.93	1.14	0.38	3.26	0.00
D10S200	0.29	0.28	0.25	0.20	0.11	0.05	0.01	0.29	0.00
D10S185	1.56	1.52	1.32	1.07	0.53	0.05	-0.01	1.56	0.00
D10S1736	1.31	1.29	1.19	1.06	0.77	0.47	0.20	1.31	0.00
D10S574	1.98	1.93	1.73	1.46	0.90	0.39	0.07	1.98	0.00
D10S1680	3.50	3.45	3.21	2.87	2.12	1.27	0.43	3.50	0.00
D10S1758	0.99	2.04	2.48	2.47	2.05	1.40	0.61	2.48	0.05
D10S577	1.43	1.39	1.22	1.01	0.57	0.19	0.00	1.43	0.00
D10S1709	-2.12	-0.94	-0.31	-0.08	0.07	0.09	0.06	0.09	0.30
D10S603	-3.97	-2.80	-1.59	-0.97	-0.41	-0.20	-0.13	-0.13	0.40
D10S192	-1.06	-0.44	0.09	0.28	0.36	0.30	0.15	0.36	0.20
D10S543	-1.15	-0.99	-0.17	0.21	0.40	0.32	0.17	0.40	0.20

Markatzaileak zentromerotik telomerora ordenaturik daude.

4. taula: AGEATren diagnostiko desberdintzailea

	AGEAT duen euskal sendia	AGEAT duen Ottomanen sendia ⁴⁷	Epilepsia tenporal familiarra (Berkovic) ⁴⁸	AGGEF ^{26,27,38}	Foko aldakorreko AG den epilepsia ^{39,40}	Paroxismo rolandikoko epilepsia onbera.	Hizketaren dispraxia duen AG den epilepsia rolandikoa ⁴¹	Paroxismo okzipitaleko epilepsia onbera ⁶⁵
Herentzi eredua	Autosomiko gainartzailea	Autosomiko gainartzailea	Autosomiko gainartzailea	Autosomiko gainartzailea	Autosomiko gainartzailea	EGG eredua autosomiko gainartzailea	Autosomiko gainartzailea	Zehatu gabe
Sarkortasuna	Ez-osoia (%78)	Ez-osoia (%71)	Ez-osoia (%60)	Ez-osoia (%70)	Ez-osoia		Osoa	
Garuneko lesio aurrekariak	Ez	Ez	Ez	Ez		Sukar-konbultsoiak (%7-18)	Ez	Sukar-konbultsoiak (%14)
Hasera adina	Gaztaro-heldutasuna (11-40 urte, batezbeste 24 urte)	Gaztaroa (8-19 urte, batezbeste 13 urte)	Gaztaro-heldutasuna (10-63 urte, batezbeste 24 urte)	Haurtzaroa (2-52 urte, batezbeste 12 urte)	9 hil- 43 urte. Batezbeste 13 urte.	Haurtzaroa (2-13 urte, orokorki 4-10 urte)	Haurtzaroa	Haurtzaroa (15 hil-17 urte, orokorki 4-8 urte)
Krisi-maiztasuna	Urriak	Urriak	Urriak	Ugariak, multzoka (4-11 gau bakoitzeko)	Aldakorra gizabanakoaren arabera. Inoiz ez multzoka.	Urriak gehienetan. %19an ugariak, batzutan multzoka.	Aldakorra.	Urriak gaixo gehienetan.
Krisi-garaia	Orokorrean gauez	Aipatu gabea	Gehienetan gauez.	la gauez soilik.	Gehienetan esnaaldian. Loaldiak foko epileptikoa aktibatzen du.	Gauez edo eguneko loaldian.	Gauez.	Egunez nahiz gauez, batzutan multzoka.
Krisi-eredua	Partzial sinpleak (%82): Entzumenekoak (%27) Ikusmenekoak (%45) Autonomikoak (%9) Entzumenekoak ikusmenekoez jarraiturik (%9) Partzial konplexuak (%18) Orokortuak (%9)	Partzial sinpleak: Entzumenekoak (%55) Partziak konplexuak (%55) Orokortuak (%9)	Partzial sinpleak (%89) Psikikoak (%87) Autonomikoak (%48) Sentsorialak (%39) Partzial konplexuak (%66)	Sentimenekoak (%43), psikikoak (%23) edo autonomikoak (%8) bokalizazioaz jarraituriko aura eta partzial sinpleak, manifestapen motore nabariek	Foko ezberdina gizabanako bakoitzean, krisi partzial tenporal, frontal edo okzipitalekin. Gaixo batzuk krisi orokortuak.	Partzial sinple, sensitiboak eta motoreak manifestapen orofaringeoeekin.	Partzial sinpleak, paroxismo rolandikoko epilepsia onbera tipikoen antzekoak.	Partzial sinpleak (ikusmenekoak), hemiklonikoak. Batzutan partzial konplexuak.
Orokorpen sekundarioa	Oso ugaria (%81)	Oso ugari (%81)	Ugaria (%66)	Batzutan	Batzutan	Ugaria (%60-80)	Batzutan	
Krisian zeharreko kontzientzi galera	Ez	Aipatu gabea	Ez	Ez kasuen %70ean	Aldakorra krisi moten arabera.	Ez kasuen %60ean	Ez	Bai kasuen %75ean
Krisi-ondoko fenomenoak	Buruko mina. Estuporerik ez.	Aipatu gabea	Estuoporerik ez.	Logurea. Buruko minik ez.		Defizit motore iragankorra	Estuoporerik ez.	Buruko mina (%25)
Krisien iraupena	1-2 minutu	Aipatu gabea	Aipatu gabea	5s-5min	30s-5min	Minutu gutxi batzu	Minutu gutxi batzu	1-2 minutu
Tratamenduari erantzuna	Ona	Ona	Ona	Ona orokorrean	Ona orokorrean	Ona	Aipatu gabea	Ona
Tratamendua uztean krisien berragerpena	Sarritan	Aipatu gabea	Aipatu gabea	Sarritan		Berezko gutxiagotzea pubertaroan	Aipatu gabea	Berezko gutxiagotzea pubertaroan
Krisi arteko aktibitate epileptikoa	Urria (%29)	Urria	Urria (%22)	Urria (%16)	Ugaria	la %100	Ugaria	la %100
EMN	Normala	Normala	Normala	Normala	Normala	Normala	Normala	Normala
Kokapen kromosomikoa	10q	10q	Aurkitu gabe. Ez 10q	20q,15q eta beste	2.kromosoma agian	Aurkitu gabe	Aurkitu gabe	Aurkitu gabe