

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ СОФИЯ

КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ

Завеждащ Катедра: проф. д-р Лъчезар Трайков

---

**Д-р Сашка Георгиева Желязкова – Главеева**

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНО ПРОУЧВАНЕ НА НЯКОИ ФОРМИ  
НА НАСЛЕДСТВЕНА ПАРЦИАЛНА ЕПИЛЕПСИЯ И  
ГЕНЕТИЧНА ЕПИЛЕПСИЯ С ФЕБРИЛНИ ГЪРЧОВЕ ПЛЮС**

**Научна специалност: 03.01.19. Неврология**

## **ДИСЕРТАЦИЯ**

За присъждане на образователна и научна степен „Доктор”

**Научен ръководител:**

**Проф. Д-р Ивайло Търнев, д.м.н**

**Научен консултант:**

**Проф. Ж. Сандер**

София

2013

## Съдържание

<b>Въведение.</b>	6
<b>1. Обзор – преглед на литературата и значимост на проблематиката.</b>	10
<b>1.1 Наследствени фокални епилепсии.</b>	10
<i>1.1.1 Автозомно-доминантна носна фронтална епилепсия.</i>	14
1.1.1.1 История и епидемиология	14
1.1.1.2 Генетична етиология и патогенеза	14
1.1.1.3 Клинична картина	18
1.1.1.4 Диагностика	20
1.1.1.5 Диференциална диагноза	20
1.1.1.6 Лечение и прогноза	21
<i>1.1.2 Фамилни темпорално-дялови епилепсии</i>	22
<i>1.1.2.1 Автозомно-доминантна латерална темпорално-дялова епилепсия (автозомно-доминантна парциална епилепсия със слухови халюцинации).</i>	23
1.1.2.1.1 История и епидемиология	23
1.1.2.1.2 Генетична етиология и патогенеза	23
1.1.2.1.3 Клинична картина	26
1.1.2.1.4 Диагностика	27
1.1.2.1.5 Диференциална диагноза	28
1.1.2.1.6 Лечение и прогноза	28
<i>1.1.2.2 Фамилна мезиална темпорално-дялова епилепсия.</i>	29
1.1.2.2.1 История и класификация	29
1.1.2.2.2. Бенигна фамилна мезиална темпорално-дялова епилепсия	29
1.1.2.2.3. Фамилна мезиална темпорално-дялова епилепсия асоциирана с хипокампадна склероза	30
1.1.2.2.4 Фамилна мезиална темпорално-дялова епилепсия асоциирана с фебрилни гърчове, без магнитно-резонансни данни за хипокампадна склероза	32
<i>1.1.3 Автозомно-доминантна парциална епилепсия с различни огнища.</i>	33
1.1.3.1 История и епидемиология	33
1.1.3.2 Генетична етиология и патогенеза	34
1.1.3.3 Клинична картина	34
1.1.3.4 Диагностика	35
1.1.3.5 Диференциална диагноза	38
1.1.3.6 Лечение и прогноза	38
<i>1.1.4 Фамилна парциална епилепсия с перицентрални острия.</i>	38
1.1.4.1 История	38
1.1.4.2 Генетична етиология и патогенеза	38
1.1.4.3 Клинична картина	39
1.1.4.4 Диагностика	39
1.1.4.5 Диференциална диагноза и прогноза	40

<i>1.1.5 Фамилна окципито-темпорална епилепсия и мигрена със зрителна аура.</i>	40
<i>1.1.6 Автозомно-доминантна роландова епилепсия с речева диспраксия.</i>	41
<b>1.2 Генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс</b>	42
1.2.1 История и епидемиология	42
1.2.2 Генетична етиология и патогенеза	43
1.2.3 Клиничен спектър на генетичната епилепсия с фебрилни гърчове плюс	45
1.2.4 Диагностика	46
1.2.5 Лечение и прогноза	47
<i>1.2.6 Ранна тежка миоклонична епилепсия (Синдром на Dravet )</i>	47
1.2.6.1 История и епидемиология.	47
1.2.6.2 Генетична етиология и патогенеза	48
1.2.6.3 Клинична картина на синдрома на Dravet	49
1.2.6.4 Лечение и прогноза на синдрома на Dravet	50
1.2.7 Генотип-фенотип корелации при мутации в SCN1A гена	51
<b>1.3 Епилепсия сред ромската популация</b>	52
<b>1.4 Изводи от обзора на литературата.</b>	55
<b>2. Постановка на изследването.</b>	57
2.1 Цел, хипотези и задачи.	57
2.2 Контигент	58
2.3 Методи	59
<b>3. Резултати и обсъждане.</b>	64
<i>3.1 Клинико-генетично проучване на фамилия от град Нова Загора</i>	64
3.1.1 Родословие	64
3.1.2 Описание на фенотипа	64
3.1.3 Генетични изследвания	69
3.1.4 Обсъждане	71
<i>3.2 Клинико-генетично проучване на фамилия от село Майско</i>	73
3.2.1 Родословие	73
3.2.2 Описание на фенотипа	73
3.2.3 Генетични изследвания	77
3.2.4 Обсъждане	79
<i>3.3 Клинико-генетично проучване на фамилия от село Слънчево</i>	81
3.3.1 Родословие	81
3.3.2 Описание на фенотипа	82
3.3.3 Генетични изследвания	89
3.3.4 Обсъждане	91
<i>3.4 Клинико-генетично проучване на фамилия от село Разград</i>	94
3.4.1 Родословие	94
3.4.2 Описание на фенотипа	94
3.4.3 Генетични изследвания	101
3.4.4 Обсъждане	101

<i>3.5 Клинико-генетично проучване на фамилия от град София.</i>	105
3.5.1 Родословие	105
3.5.2 Описание на фенотипа	105
3.5.3 Генетични изследвания	116
3.5.4 Обсъждане	117
<i>3.6 Клинико-генетично проучване на фамилия от град Видин</i>	120
3.6.1 Родословие	120
3.6.2 Описание на фенотипа	120
3.6.3 Генетични изследвания	130
3.6.4 Обсъждане	133
<i>3.7 Клинико-генетично проучване на фамилия от село Мадара</i>	136
3.7.1 Родословие	136
3.7.2 Описание на фенотипа	136
3.7.3 Генетични изследвания	141
3.7.4 Обсъждане	141
<i>3.8 Клинико-генетично проучване на фамилия от област Пловдив</i>	143
3.8.1 Родословие	143
3.8.2 Описание на фенотипа	143
3.8.3 Генетични изследвания	147
3.8.4 Обсъждане	148
<b>4. Изводи</b>	150
<b>5. Приноси</b>	152
<b>Публикации и научни съобщения във връзка с дисертационния труд</b>	153
<b>Литература</b>	156
<b>Приложения</b>	179

### **Използвани съкращения:**

АДНФЕ – автозомно-доминантна нощна фронтална епилепсия  
ФМТЕ – фамилни мезиални темпоралнодялови епилепсии  
АДЛТЕ – автозомно-доминантна латерална темпоралнодялова епилепсия  
ФФЕРО/ АДПЕРО – фамилна фокална епилепсия с различни огнища/ автозомно-доминантна парциална епилепсия с различни огнища  
ФПЕПО- фамилна парциална епилепсия с перицентрални острия  
ГЕФГ+ - генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс  
РТМЕ - ранна тежка миоклонична епилепсия (синдром на Драве)  
ЕЕГ – електроенцефалография  
МЛБЕ – Международна лига за борба срещу епилепсията  
ДНК – дезоксирибонуклеинова киселина  
тРНК – транспортна рибонуклеинова киселина  
НРЕМ сън – сън с небързи очни движения  
РЕМ сън – сън с бързи очни движения  
МРТ – магнитно-резонансна томография  
ЕМГ - електромиография  
Съавт.- съавтори  
ТМ – трансмембранен домен  
РЕТ – позитронна емисионна томография  
SPECT - еднофотонна емисионна компютърна томография  
КАТ – компютърна томография  
ХС- хипокампална склероза  
ФГ- фебрилни гърчове  
PCR– полимеразна верижна реакция  
CNVs- вариации в броя на копията  
SNP- single-nucleotide polymorphism  
STRs – short tandem repeats  
М.с. СЕП – мозъчно-стволови слухови предизвикани потенциали  
СЕП – слухови предизвикани потенциали  
MMSE – Mini-Mental State Examination Test  
ГТКП – генерализирани тонично-клонични пристъпи  
КПП – комплексни парциални пристъпи  
ППП – прости парциални пристъпи  
ВГТКП – вторично-генерализирани тонично-клонични пристъпи  
ЧМТ – черепно-мозъчна травма  
Mb - мегабази

## ВЪВЕДЕНИЕ

Епилепсията е често, социално значимо неврологично заболяване с честота до 1-1.5 % в някои популации [Sander, 2003; Duncan и съавт. 2006]. Тя представлява мултифакторно заболяване, което се развива при взаимодействие на няколко фактора, имащи различна тежест при отделните форми и водещи до формиране на епилептогенно огнище, като израз на микро- или макроскопски мозъчни лезии [Захариев и Ганева, 2007].

За участието на генетични фактори в етиологията на епилепсиите се е знаело още от древността. Около 450 години преди новата ера Хипократ в своя труд „The Sacred Disease” прави извода, че епилепсията е наследствена подобно на всички останали заболявания. Към XVI век епилепсията се приема от медиците за наследствено заболяване. Най-големият напредък за разкриване генетиката на епилепсиите започва от 1930г. с въвеждането от Уилям Ленокс на научният метод за изучаването ѝ. Проведените в следващите години епидемиологични проучвания на фамилии с епилепсия и изследвания върху близнаци доказват важната роля на генетичните фактори за развитието на епилепсия [Berkovic и съавт. 1998; Steinlein 2004, Kjeldsen и съавт. 2003, 2005]. Така например, рискът за епилепсия сред родственици първа степен на пациенти с идиопатична генерализирана епилепсия е 8-12% и е сигнификантно по-висок в сравнение с този за общата популация (приблизително 0.5%). Изследвания при близнаци разкриват по-висок процент на конкордантност при монозиготните близнаци (40-50%), от колкото при дизиготните близнаци (10-15%), предполагайки силно генетично влияние [Lennox 1951, Berkovic и съавт. 1998].

Изучаването на редки фамилии, в които епилепсията се унаследява съгласно законите на Мендел, проучванията върху спонтанни и индуцирани животински модели в комбинация с бързо развиващите се молекулярно генетични методи на изследване, доведе до идентифицирането на гени, които оказват влияние за развитие на определени форми на епилепсия. Най-голям брой от тези гени кодират субединици на волтаж зависими и лиганд зависими йонни канали [Mulley и съавт. 2003; Poduri&Lowenstein, 2011]. По-малък е броя на гените кодиращи протеини, които не участват в изграждането на йонните канали [Nicita

и съавт. 2012]. В **таблица 1** са представени откритите до момента гени, които обаче, се установяват само в малка част от идиопатичните епилепсии.

**Таблица 1.** Гени асоциирани с епилептични синдроми. Модифицирано по Nicita и съавт. [2012] и Poduri [2011].

Гени	Асоциирани епилептични синдроми
ARX	Инфантилни спазми, ранни инфантилни епилептични енцефалопатии
ATP1A2	Бенигнени фамилни неонатални конвулсии, Фамилна хемиплегична мигрена и епилепсия
CACNA1A	Абсансна епилепсия и епизодична атаксия
CACNB4	Ювенилна миоклонична епилепсия
CDKL5 (STK9)	Инфантилни спазми
CHRNA4	Автозомно-доминантна нощна фронтална епилепсия
CHRNБ2	Автозомно-доминантна нощна фронтална епилепсия
CHRNA2	Автозомно-доминантна нощна фронтална епилепсия
CHRNA7	Ювенилна миоклонична епилепсия
CLCN2	Детска абсансна епилепсия Ювенилна абсансна епилепсия Ювенилна миоклонична епилепсия
EFHC1	Ювенилна миоклонична епилепсия
GABRD	Генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс
GABRA1	Ювенилна миоклонична епилепсия
GABRG2	Детска абсансна епилепсия, Генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс
KCNQ2	Бенигнени фамилни неонатални конвулсии
KCNQ3	Бенигнени фамилни неонатални конвулсии
KCNMA1	Генерализирана епилепсия с пароксизмални дискинезии
LGI1	Автозомно-доминантна парциална

	епилепсия със слухови халюцинации
PCDH19	Епилепсия при жени с умствено изоставане
SCN1A	Генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс, синдром на Dravet
SCN1B	Генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс
SCN2A	Генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс, Бенигнени фамилни неонатални/инфантилни конвулсии
SLC2A1	Абсансна епилепсия с ранно начало, Епилепсия с пароксизмални, индуцирани от упражнения дискинезии
SLC25A22	Ранна миоклонична енцефалопатия
STXBP1	Ранна инфантилна епилептична енцефалопатия, Парциална епилепсия с интелектуален дефицит.
TBC1D24	Фамилна инфантилна миоклонична епилепсия, Фокална епилепсия с дефицит в развитието

Независимо от значителния прогрес постигнат през последните години, разкриването на генетичната основа на епилепсията и установяването на ясни фенотип-генотип корелации е затруднено, поради сложността на заболяването. Това се обуславя от факта, че само малък брой от епилептичните синдроми се унаследяват моногенно, налице е генетична хетерогенност дори и при моногенните епилепсии, което не позволява анализирането на всички фамилии като една обща група. По-голяма част от идиопатичните епилепсии, като ювенилната миоклонична епилепсия и детската абсансна епилепсия са заболявания с олиго или полигенно унаследяване. Наблюдава се припокриване между различните клинични подтипове. В една единствена фамилия често се наблюдават различни епилептични фенотипове, а един и същи индивид може да премине от един в друг фенотип по време на своя живот. Изглежда, че съществува невробиологичен континуум с възрастово зависими генетични ефекти, обусловени от няколко локуса и различни фенотипни ефекти, обусловени от един единствен ген [Ottman и съавт. 1997; Combi и съавт. 2004].

По настоящем се приема, че генетичните фактори участват в патогенезата на около 47% от епилепсиите [Freitag и съавт. 2001, Sander и съавт. 2007], като при повечето идиопатични (генетични) епилепсии, унаследяването е комплексно и различни гени оказват малък ефект в комбинация с фактори на околната среда. Малък е броя на „чистите“ епилептични синдроми, които се унаследяват моногенно, като те съставляват около 2% от всички пациенти с идиопатична епилепсия [Weber и съавт. 2008].

Концепцията за наличие на генетични фокални епилепсии е сравнително нова [Andermann и съавт. 2005]. Дълго време се е считало, че фокалните епилепсии се дължат на фактори на околната среда като родови и постнатални травми, инфекции и мозъчни лезии. В последното десетилетие са идентифицирани няколко фокални епилептични синдрома унаследяващи се автозомно - доминантно и те са включени в предложението за нова класификация на епилептичните синдроми на Международната лига за борба срещу епилепсията [Berg и съавт. 2010].

Настоящият труд има за цел идентифицирането на фамилии с наследствена фокална епилепсия и генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс и тяхното клинично и генетично характеризирание. Въпреки че фамилените епилептични синдроми се срещат сравнително рядко, познаването им и насоченото им търсене има голямо клинично и научно значение. От една страна това подпомага поставянето на точна диагноза и води до осигуряване на по-добри грижи за пациентите и по-точна прогноза за хода на заболяването. От друга страна идентифицирането на гените, отговорни за различните епилептични синдроми ще допринесе за по-добро разбиране на патогенезата и до по-ефективно, генетично обосновано лечение на епилепсиите, а също и за по-нататъшното изясняване на нормалното функциониране на мозъка. Откриването на нови семейства с неописан до момента фенотип допринася за по-пълното диференциране на клиничния спектър на наследствените епилепсии.

## 1. ОБЗОР – ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРАТА И ЗНАЧИМОСТ НА ПРОБЛЕМАТИКАТА.

### 1.1 *Наследствени (фамилни) фокални (парциални) епилепсии.*

Фокалните епилепсии съставляват около 50% от всички епилепсии [Jallon и съавт. 2001]. Отдавна е известно, че генетичните фактори имат важно значение за развитието на генерализираните епилепсии, докато идеята за съществуване на генетични форми на фокални епилепсии е сравнително нова. По какъв начин генетичен дефект, който би трябвало да се експресира широко и симетрично в мозъка може да обуслови фокална епилепсия не е напълно изяснено [Berkovic и съавт. 1999]. В продължение на много години, наличието на фамилна анамнеза при пациенти с фокална епилепсия е намирало различни обяснения. На първо място се е считало, че това е случайно и би могло да се обясни с честотата на епилепсията в общата популация [Hauser и съавт. 1993]. На второ място е концепцията, датираща от времето на Tissot за т. нар. „епилептична диатеза”. Съществува широка наследствена предиспозиция за епилепсия и конкретния епилептичен синдром се обуславя и от други фактори, като пренатални, перинатални и постнатални придобити лезии, както и от ефекти на модифициращи гени [Lennox & Lennox, 1960; Berkovic и съавт. 1987; Berkovic и съавт.1994a]. В своите научни трудове Falconer [Falconer и съавт.1964, Falconer 1971] описва пробанди с темпорална епилепсия и хипокампадна склероза и с фамилна анамнеза за фебрилни гърчове. Неговата концепция обаче е, че в тези фамилии има наследствена предразположеност към фебрилни гърчове, а при някои индивиди, вследствие на усложнени фебрилни гърчове се е развила вторична хипокампадна увреда и темпорална епилепсия. Забележителен е трудът на Loiseau и Beaussart [1969], публикуван преди повече от 50 години, в който са описани 53 пациенти с фокална епилепсия и фамилна анамнеза за пристъпите. В него авторите стигат до извода, че е възможно да има елементи на фамилност при фокалните епилепсии, но това е рядък феномен и фокалният характер на епилепсията обикновено не се унаследява. Така заключението им е, че наследствени фокални епилепсии не съществуват. Изглежда, че концепцията за наследствени фокални епилепсии е била твърде революционна за онова време

[Bercovic и съавт. 1999], но техните наблюдения съдържат елементи, върху които се основават нашите съвременни познания за фамилните епилепсии.

В България през 1988 година Белопитова в своя дисертационен труд подкрепя допускането за съществуване на идиопатична (първична) парциална епилепсия и за наличие на наследствено предразположение и при тези болни, а не само при пациенти с генерализирани форми на епилепсия.

За изучаване генетиката на фокалните епилепсии са използвани различни подходи: епидемиологичния подход ги разглежда като хомогенна група; лобарния подход класифицира пациентите според предполагаема или доказана анатомична локализация; ЕЕГ – подхода обединява данните от проведените ЕЕГ изследвания; при подхода с използване на големи фамилии се провеждат анализи за скаченост и търсене на гени отговорни за развитие на заболяването [Helbig и съавт. 2008]. С помощта на тези различни подходи, в последното десетилетие бяха идентифицирани няколко фокални епилепсии, унаследяващи се по законите на Мендел: автозомно-доминантна нощна фронтална епилепсия (АДНФЕ), фамилни мезиални темпоралнодялови епилепсии (ФМТЕ), автозомно-доминантната латерална темпоралнодялова епилепсия (АДЛТЕ) и фамилната фокална епилепсия с различни огнища (ФФЕРО или АДПЕРО). Тъй като симптоматологията на тези фамилни заболявания предполага ангажирането на специфични области от мозъка, според клиницистите предстоят да бъдат открити допълнителни фамилни фокални епилепсии свързани с други мозъчни области. (Таблица 2)[Roll и съавт. 2006; Kinton и съавт. 2002; Deprez и съавт. 2007].

**Таблица 2.** Фамилни фокални епилепсии [Michelucci и съавт. 2012].

<b>Фамилни фокални епилепсии</b>	<b>Локуси/ гени</b>
<i>Идентифицирани синдроми</i>	
АДНФЕ	<b>CHRNA4, CHRNA2 и CHRNA2 гени</b> [Seinlein и съавт. 1995; De Fusco и съавт.2000; Phillips и съавт. 2001]
ФМТЕ	<b>4q13.2-q21.3</b> [Hedera и съавт. 2007]; <b>7p21.3</b> [Azmanov и съавт. 2011]; <b>1q25-q31 и 18qter</b> [Baulac и съавт.2001]; <b>12q22-q23.3</b> [Claes и съавт. 2004].
АДЛТЕ	<b>LG11 ген</b> [Morante-Redolat и съавт. 2002];

	Kalachikov и съавт. 2002; Nobile и съавт. 2009]
ФФЕРО (АДПЕРО)	<b>22q12</b> [Berkovic и съавт. 2004/a/; Klein и съавт. 2012]
<i>Синдроми, чакаци за потвърждение</i>	
Автозомно-доминантна роландова епилепсия с речева диспраксия	<b>SRPX2</b> ген (1 фамилия с X-свързано унаследяване) [Roll и съавт. 2006]
Фамилна парциална епилепсия с перицентрални острия	<b>4p15</b> (1 фамилия) [Kinton и съавт. 2002]
Фамилна окципито-темпорална епилепсия с мигрена и зрителна аура	<b>9q21-q22</b> (1 фамилия) [Deprez и съавт. 2007]

Поставянето на диагноза фамилна фокална епилепсия често е затруднено. Това се дължи от една страна на факта, че често се пропуска снемането на адекватна фамилна анамнеза при пациент с фокална епилепсия. В някои случаи самият пациент няма информация за такава анамнеза от своите родители и близки, тъй като е възможно те да са боледували за кратко в миналото си и това да не е известно в семейството. Индивиди с лека фенотипна изява може да са останали недиагностицирани, тъй като не са търсили медицинска помощ, а други крият своето заболяване. Пенетранността често е непълна, което маскира наследствения характер на синдрома [Berkovic и съавт. 1999]. От друга страна, поставянето на диагнозата се основава освен на анамнезата за фамилност и на класифицирането на епилептичните пристъпи на базата на тяхната локализация (последната се определя основно от семиологията на пристъпите) и провеждането на ЕЕГ запис с повърхностни електроди, което не винаги е достатъчно [Picard и сътр. 2000]. От клинична гледна точка например, една и съща аура (страх, епигастрален дискомфорт, *déjà vu*, слухови халюцинации) се описва и при темпорално-дяловите епилепсии и при автозомно-доминантната нощна фронтална епилепсия [Scheffer и съавт. 1995; Berkovic и съавт. 1996], въпреки че повечето автори са съгласни, че слуховите халюцинации и *déjà vu* са характерни за темпорално-дяловите епилепсии [Bancaud и съавт. 1994]. От друга страна, някои класически клинични прояви на фронталните епилепсии, могат да се наблюдават и при темпоралните епилепсии (нощни пристъпи, поява на серии, кратка продължителност) [Picard и съавт. 2000]. От електрофизиологична гледна точка

повърхностната ЕЕГ със скалпови електроди, дори и иктална, понякога може да бъде подвеждаща [Rektor и съавт. 1997]. Така например някои пациенти имат едностранни ЕЕГ абнормности едновременно във фронталните и темпоралните отвеждания, тъй като епилептичният фокус не винаги се ограничава в анатомичните области на конкретния мозъчен дял [Munagi и съавт. 1995] и това също затруднява поставянето на точна диагноза. Диагностицирането на фамилните фокални епилепсии е важно за клиничната практика и може да повлияе на терапията на конкретния пациент (напр. карбамазепин е по-ефективен за лечение на пристъпите при автозомно-доминантна нощна фронтална епилепсия, в сравнение с валпроевата киселина) и на прогнозата на заболяването (по-малко от 18% медикаментозна резистентност на пристъпите в сравнение с криптогенните парциални епилепсии, с изключение на автозомно-доминантна нощна фронтална епилепсия където резистентността достига 30%) [Picard и съавт. 2000].

Прилагането на молекулярно-генетичните изследвания в клиничната практика, особено при асимптомни роднини и за пренатална диагностика, все още е предмет на дебати. При моногенно унаследяващите се фокални епилептични синдроми, фенотипът често е бенигнен, епилепсията лесно се контролира от антиепилептични медикаменти или е самоограничаваща се и обикновено има непълна пенетранност и вариабилна експресивност. При синдромите с комплексно унаследяване рискът е по-нисък и може да бъде определен само емпирично. Това налага провеждането на генетични тестове след прецизна клинична селекция на фамилии и пробанди.

В заключение, клиничният спектър на отделните фамилни фокални епилептични синдроми не винаги е ясно диференциран, а понякога съществува и припокриване между тях, което затруднява точната им класификация. Проведените до момента генетични изследвания, доказват генетичната хетерогенност на фамилните фокални епилепсии и необходимостта от нови изследвания за по-пълното идентифициране на гените, както и на други не-генетични фактори, отговорни за развитието на даден епилептичен фенотип и за по-доброто разбиране на епилептичните синдроми.

### **1.1.1. Автозомно-доминантна нощна фронтална епилепсия (АДНФЕ).**

#### **1.1.1.1 История и епидемиология**

АДНФЕ е описана за първи път от Lugaesi и Cirignotta през 1981 година, които първоначално я наричат „хипногенна пароксизмална дистония“. През 1994 година Scheffer и съавт. характеризират синдрома като форма на фронтално-дялова епилепсия и описват неговия фамилен характер. Само десетилетие по-късно в литературата са съобщени над 109 родословия с АДНФЕ [Picard&Scheffer 2005]. АДНФЕ е и първата идиопатична епилепсия с идентифициран генетичен дефект.

Честотата на синдрома в общата популация не е известна. Унаследяването е автозомно – доминантно с около 70% пенетранност. Клиничната картина е характерна и относително хомогенна, въпреки че тежестта на пристъпите варира сред отделните фамилии [Nauman и съавт. 1997]. Наблюдава се зависима от възрастта тежест на протичане на заболяването, като пристъпите са по-чести и продължителни в детска и юношеска възраст и по-редки в късна възраст [Combi и съавт. 2004].

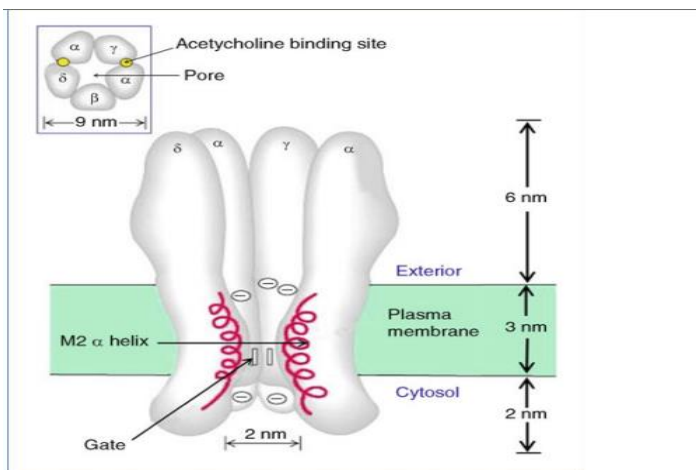
#### **1.1.1.2 Генетична етиология и патогенеза**

Генетичната етиология на АДНФЕ не е напълно изяснена. До момента са идентифицирани мутации в гени, кодиращи **алфа-4 (CHRNA4)** [Steinlein и съавт. 1995], **алфа-2 (CHRNA2)**[Aridon и съавт, 2006] и **бета-2 (CHRNA2)**[De Fusco и съавт. 2000; Phillips и съавт. 2001] субединиците на невроналния никотинов ацетилхолинов рецептор; **CRH-гена**, кодиращ кортикотропин-освобождаващия хормон [Combi и съавт. 2005] и **KCNT1-гена**, кодиращ KCNT1 субединицата на sodium-activated potassium channel [Heron и съавт. 2012]. Идентифицираните локуси са както следва: 20q13.33 (**CHRNA4**), 1q21.3 (**CHRNA2**); 8p21.2 (**CHRNA2**); 8q13.1(**CRH-гена**) и 9q34.3(**KCNT1**). При една фамилия е картиран възможен локус върху хромозома 15q24, който се намира в близост до група от гени, кодиращи алфа 3-, алфа 5 и бета 4-субединиците на невроналния никотинов

ацетилхолинов рецептор (*CHRNA3*, *CHRNA5* и *CHRNA4* гени) [De Marco и съавт. 2007].

Невроналния никотинов ацетилхолинов рецептор е пантамерен лиганд-зависим йонен канал, изграден от различни комбинации на алфа- и бета-субединици. Всяка негова единица се състои от екстрацелуларен лиганд-свързващ N – край, четири трансмембранни домена (TM1-4) и няколко бримки, свързващи тези домена (**Фигура 1**). Най-честата конфигурация в мозъка е алфа-4 бета-2, кодирана от *CHRNA4* и *CHRNA2* гените. TM2 и TM3 домените, които участват в изграждането на структурата на йонния канал, са специфично прицелно място за мутациите при АДНФЕ.

**Фигура 1.** Невронален никотинов ацетилхолинов рецептор [Panayiotopoulos C.P. 2010. Atlas of Epilepsies].



До сега са описани пет мутации в *CHRNA4* гена, четири в *CHRNA2* гена и една в *CHRNA2* гена (**Таблица 4**).

**Таблица 4.** Установени до момента мутации в гени за АДНФЕ [Steinlein и съавт. 2012].

Ген	Мутация
<b>CHRNA4</b>	<b>S248F (S280F)</b> [Steinlein и съавт. 1995; Saenz и съавт. 1999; Steinlein и съавт. 2000; McLellan и съавт. 2003]
	<b>S252L (S284L)</b> [Hirose и съавт. 1999; Ito и съавт. 2000; Rozycka и съавт. 2003; Cho и съавт. 2008]
	<b>776ins3 (865-873insGCT)</b> [Phillips и съавт. 2000; Cho и съавт. 2003; Magnusson и съавт. 2003]
	<b>T265I (T293I)</b> [Leniger и съавт. 2003]
	<b>R308H (R336H)</b> [Chen и съавт. 2009]
<b>CHRNБ2</b>	<b>V287L</b> [De Fusco и съавт. 2000; Gambardella и съавт. 2000a]
	<b>V287M</b> [McLellan и съавт. 2003; Phillips и съавт. 2001; Diaz-Otero и съавт. 2008]
	<b>L301V</b> [Hoda и съавт. 2008]
	<b>V308A</b> [Hoda и съавт. 2008]
	<b>I312M</b> [Bertrand и съавт. 2005; Cho и съавт. 2008]
<b>CHRNA2</b>	<b>I279N</b> [Aridon и съавт. 2006]

Мутациите в CHRNA4 гена са локализирани в или непосредствено до втория трансмембранен домен (TM2), докато мутациите в CHRNБ2 гена са еднакво разпределени между TM2 и TM3. Изключение прави наскоро публикуваната и все още недобре функционално изяснена CHRNA4-R308H мутация във втората интрацелуларна бримка [Chen и съавт. 2009]. Наличие на асоциация между мутация и фенотип е установена за две мутации, локализирани близо една до друга в TM2 домен на CHRNA4 гена – S248F и S252L. Мутацията S248F е първата мутация идентифицирана при пациенти с АДНФЕ, членове на австралийска фамилия от британски произход [Steinlein и съавт. 1995] и на испански, норвежки и шотландски фамилии [Saenz и съавт. 1999; Steinlein и съавт. 2000; McLellan и съавт. 2003]. Това е най-честата мутация при АДНФЕ с общо 67 пациенти описани до момента. Изглежда, че тази мутация е свързана с по-бенигна форма на АДНФЕ с дълги ремисии и нормален когнитивен статус (само при двама от 67 пациенти е установен лек когнитивен дефицит)[Steinlein и

съавт.2012]. За разлика от нея, мутацията S252L обуславя по-тежък фенотип с начало в ранна детска възраст (от шест месеца до 2 години)[Higose и съавт. 1999; Phillips и съавт. 2000; Rozycka и съавт. 2003] и с лек или умерен интелектуален дефицит. При останалите мутации броят на описаните семейства е недостатъчен за да се направят окончателни заключения за генотип-фенотип корелациите [Steinlein и сътр. 2012].

Невроналният никотинов ацетилхолинов рецептор участва във важни физиологични процеси като сън, събуждане и когнитивни функции. Той е и пресинаптичен модулатор на други невротрансмитерни системи, като гама-аминомаслената киселина, глутамат и допамин и по-такъв начин оказва различно влияние върху възбудните и инхибиторните процеси в мозъка. Точните патогенетични механизми по които мутациите в описаните гени водят до развитие на АДНФЕ, все още не са изяснени. Предполага се че, мутациите водещи до загуба на функция повишават чувствителността на рецептора към ацетилхолин и от там и невроналната възбудимост, а други мутации променят нивото на активност на таламокортикалната мрежа, която играе основна роля в регулацията на състоянието будност-сън [Phillips и съавт 2001; Di Corcia и съавт. 2005]

Кортикотропин-освобождаващият хормон е широко разпространен в централната нервна система. Той е невротрансмитер и невромодулатор в екстрахипоталамичния кръг и обединява мултисистемният отговор към стрес, като контролира различни поведенчески отговори (локомоторна активност, прием на храна, сексуално поведение, сън, събуждане и обучение). До момента в литературата са съобщени две нуклеотидни вариации в промоторния участък на CRH-гена, кодиращ този хормон (с.-1166G>C и с.-1470C>A) [Combi и съавт. 2005, Shimmin и съавт. 2007]. Изследвания *in vitro* са показали, че тези варианти променят нивото на генната експресия [Combi и съавт. 2005].

KCNT1-гена кодира KCNT1 субединицата на sodium-activated potassium channel и се експресира в мозъка [Bhattacharjee и съавт. 2002, 2005] и в по-малка степен в сърцето и бъбреците. KCNT1 се открива в неврони на фронталната мозъчна кора, което би могло да обясни значението му в патогенезата на АДНФЕ, въпреки че точния механизъм не е известен. Идентифицирани са три мутации в KCNT1-гена, с.2782C>T (p.Arg928Cys), с.2386T>C (p.Tyr796His) и с.1193G>A (p.Arg398Gln), всяка от които се унаследява със 100% пенетранност [Heron и

съавт. 2012]. Тези мутации се асоциират с по-тежък фенотип на АДНФЕ с по-ранно начало на епилептичните пристъпи и висока степен на коморбидност с интелектуален дефицит и психиатрични разстройства (психоза, кататония и агресия).

Описаните по-горе мутации се установяват само в 20% от всички фамилии, което доказва генетичната хетерогенност на заболяването. Мутации се описват и в < 5% от спорадичните случаи (нощна фронтална епилепсия). Съществуването на различни локуси, както и вариабилната експресивност на симптомите наблюдавана сред членовете на една и съща фамилия с един и същ генетичен дефект предполага наличието на модифициращи гени и негенетични фактори модулиращи фенотипа на всеки индивид [De Marco и съавт. 2007].

### 1.1.1.3 Клинична картина

Началото на заболяването е в 1-2 десетилетие (средно 10 год. възраст) [Picard и съавт. 2000]. При около една трета от пациентите има фамилна анамнеза за парасомнии [Provini и съавт. 1999]. Епилептичните пристъпи са чести и могат да се разделят на четири основни групи [Tinuper и съавт. 2005]: *хипермоторни пристъпи*; *асиметрични, двустранни тонични пристъпи*; много кратки моторни пристъпи (*пристъпни събуждания*) и продължителни пристъпи (*епилептично „бълнуване“*). *Хипермоторните пристъпи* представляват внезапно събуждане, последвано от сложни движения на крайниците, главата и тялото с дистонично-дискинетичен компонент. Моторната активност може да се състои и от клатене на тялото, педални движения и ритане с краката. Пациентите могат да издават звуци, да крещят и псуват. Често се наблюдават и повтарящи се движения имитиращи „примитивно“ поведение като дъвчене, плюене, хващане или сексуална активност, които понякога могат да бъдат толкова изразени, че да предизвикат нараняване или падане от леглото [Panayiotopoulos 2010]. Пристъпите продължават няколко секунди и след тях липсва постиктална обърканост. Пациентите могат да имат, или да нямат спомен за тези атаки. *Пристъпните събуждания* са много кратки (1–3 секунди), като пациентите отварят очи, понякога повдигат глава от леглото или седат, като изглеждат изплашени. Понякога може да има лека дистонична поза на пръст или ръка, както и кратка

вокализация. Атаките са стереотипни при всеки отделен пациент и могат да се повтарят с висока честота в рамките на нощта. *Асиметричните двустранни тонични пристъпи* се характеризират с внезапни асиметрични тонични/дистонични пози, обхващащи четирите крайника, които остават в тази насилствена позиция няколко секунди. Тоничната контракция може да обхване и лицето и оралната мускулатура и да се придружава от вокализация. Обикновено пациентът е контактен, но не може да говори. *Епилептичното блънуване* (epileptic wanderings) е продължение на хипермоторните пристъпи или на пристъпните събуждания. Представлява продължителен епилептичен пристъп (1-2 минути), по време на който пациентът се движи полу-целенасочено, като може да вика, скача и да се опитва да напусне стаята с развълнуван и уплашен вид. Тази сложна моторна активност имитира сомнамбулизъм. На сутринта пациентът няма спомен за случилото се. Част от пациентите съобщават за аура - генерализирано изтръпване и треперене, цефалгични, торакални и епигастрални усещания, порядко други сетивни (слухови, вестибуларни, зрителни, обонятелни, вкусови) и психични (страх) феномени [Scheffer и съавт. 1994, 1995].

В приблизително 97% от случаите, епилептичните пристъпи се появяват главно във втори стадий на НРЕМ съня, като при част от пациентите пристъпи с различна интензивност се повтарят периодично, на всеки 20 секунди до 2 минути [Tinuper и съавт. 1990]. Не се описват провокиращи фактори. При две трети от пациентите се развиват вторично-генерализирани тонично – клонични пристъпи. Възможни са и дневни пристъпи особено при пациенти с недобър контрол на заболяването.

При класическото описание на фенотипа, не се откриват отклонения в неврологичния или невропсихичния статус. По-късно в литературата са описани пациенти с когнитивен дефицит или коморбидност с психиатрични заболявания [Picard и съавт. 2000; Cho и съавт. 2003, Wood и съавт. 2010; Heron и съавт. 2012], понякога съчетани с медикаментозно-резистентна епилепсия с чести епилептични статуси [Derry и съавт. 2008].

#### *1.1.1.4 Диагностика*

ЕЕГ в будност е нормална при по-голяма част от пациентите. Интерикталната ЕЕГ по време на сън е нормална в около половината от случаите [Oldani и съавт. 1996; Provini и съавт. 1999]. Малък брой иктални ЕЕГ записи показват ясна епилептиформена активност (острия и комплекси острие-бавна вълна), като при голям брой от пациентите се регистрира и фокална активност (ритмична тета или делта активност в предните отвеждания) [Oldani и съавт. 1996, 1998]. При почти всички пациенти началото на нощните пристъпи се придружава от автономни прояви като тахикардия, тахипнея, вазомоторни промени и симпатиков кожен отговор. Провеждането на ЕЕГ изследване само по себе си не е достатъчно за поставяне на диагнозата, тъй като нормалната ЕЕГ находка не изключва АДНФЕ. Провеждането на видео ЕЕГ и полисомнографски запис могат да бъдат единствените методи на изследване, които да помогнат за разграничаването на АДНФЕ от други неепилептични пароксизмални моторни състояния (парасомнии).

От невроизобразяващите изследвания, МРТ обикновено не показва отклонения от нормата, но при PET/ SPECT изследване се установяват едностранни абнормности във фронталния дял [Науман и съавт. 1997].

#### *1.1.1.5 Диференциална диагноза*

В диференциално диагностичен план, най-трудно е да се различи АДНФЕ от т. нар. парасомнии. Така например епилептичните пристъпи при АДНФЕ се различават от НРЕМ парасомниите (сомнамбулизъм и сънен терор), тъй като последните се появяват в детството (между 4 и 6 годишна възраст) и в повечето случаи изчезват до 18 годишна възраст [Ferini-Strambi и съавт. 2003]. Честотата на атаките също е различна: при сомнамбулизма и сънния терор има по един епизод на всеки 1- 4 месеца, докато при АДНФЕ епилептичните пристъпи са почти всяка нощ и често са групирани. При АДНФЕ пристъпите са стереотипни, често с „екстрапирамиден” патерн (дистонични пози, балистични движения, тремор, хореоатетоза), или дори насилствено и агресивно двигателно поведение. На **Таблица 3** са представени основните разлики между АДНФЕ и НРЕМ

парасомниите [Oldani и съавт. 1996; Provini и съавт. 2000; Ferini-Strambi и съавт. 2003].

**Таблица 3.** Клинични и полисомнографски разлики между АДНФЕ/ нощна фронтална епилепсия (НФЕ) и НРЕМ парасомнии [Combi и съавт. 2004].

	<b>АДНФЕ/ НФЕ</b>	<b>НРЕМ парасомнии</b>
Възраст на начало (години)	10-14	<10
Брой атаки (месечно)	>30	<1 до 4
Клиничен ход	Зачестяване на пристъпите/ стабилен	Разреждане на пристъпите/ изчезване
Семиология на движенията	Стереотипни	Полиморфни
Поява на пристъпите	По всяко време на нощта	Първата трета на нощта
Разпределение на пристъпите	Стадий 2 на НРЕМ съня	Бавновълнов сън

Свързаните с РЕМ нарушения на съня могат да се диференцират от АДНФЕ на базата на тяхната късна поява (обикновено след 60 годишна възраст) и полиморфното двигателно поведение, асоциирано с типични полисомнографски данни за РЕМ сън без атония [Ferini-Strambi и съавт. 2000].

#### *1.1.1.6 Лечение и прогноза на заболяването*

За лечение на нощните пристъпи при АДНФЕ се използва карбамазепин, който овладява напълно пристъпите в около 20% от случаите и намалява честотата им с около 50% при половината от пациентите [Provini и съавт. 1999]. Топирамат също е доказал своята ефективност. Brodtkorb и Picard [2006], съобщават, че никотиновите лепенки могат да бъдат ефективни при пациенти с мутации в ацетилхолиновия рецептор. Резистентност към антиепилептични медикаменти се установява в около 30% от пациентите, като терапия на избор в тези случаи е вагус-нерв стимулацията [Carreño и съавт. 2010], а понякога и хирургичното лечение [Nobili и съавт. 2007].

Прогнозата е сравнително добра, като пристъпите намаляват по-честота с възрастта, но не изчезват спонтанно [Panayiotopoulos 2010].

### ***1.1.2. Фамилни темпорално-дялови епилепсии.***

Съществуват два основни типа фамилни темпорално-дялови епилепсии в зависимост от семиологията на пристъпите, генетичните и МРТ характеристики: латерална темпорално-дялова епилепсия (АДЛТЕ-известна преди и като автозомно-доминантна парциална епилепсия със слухови халюцинации) и мезиална темпорално-дялова епилепсия (ФМТЕ), които са включени в предложената от Международната лига за борба срещу епилепсията нова класификация на епилептичните синдроми [Berg и съавт. 2010]. Важно е да се знае, че не съществува разлика в клиничната картина на пациенти с фамилна и нефамилна темпорално-дялова епилепсия [Gambardella и съавт. 2009]. Диагнозата фамилна темпорално-дялова епилепсия се поставя при наличие на фамилна анамнеза за епилептични пристъпи от темпоралния дял (дефинирани на базата на клинично-електроенцефалографски критерии предложени от международната лига за борба срещу епилепсията), при отсъствието на други парциални или генерализирани епилептични синдроми в засегнатите членове на фамилията [Andermann и съавт. 2005; Commission on classification and terminology of ILAE, 1989]. Следователно, наличието на поне двама пациенти с темпорално-дялова епилепсия в едно семейство, предполага диагнозата фамилна темпорално-дялова епилепсия. Диференциалната диагноза включва на първо място спорадични темпорално-дялови епилепсии, псевдо-темпорално-дялови епилепсии [Andermann 2003], болести на невроналната миграция [Palmini 1991], перивентрикуларна нодуларна хетеротопия [Dubeau и съавт.1995], хипоталамични хамартоми [Berkovic и съавт. 1988] и други.

### **1.1.2.1 Автозомно-доминантна латерална темпорално-дялова епилепсия (автозомно-доминантна парциална епилепсия със слухови халюцинации)(АДЛТЕ).**

#### *1.1.2.1.1. История и епидемиология*

Това е рядък епилептичен синдром описан за първи път в литературата от Ottman и съавт. през 1995 година. Впоследствие, фамилии с този синдром са описани от различни изследователи под названието автозомно-доминантна парциална епилепсия със слухови халюцинации или автозомно-доминантна латерална темпорално-дялова епилепсия. Последното се предпочита, тъй като клиничния спектър на синдрома включва не само слухови халюцинации, но и пристъпи с афазия или друг вид аура (сложни зрителни халюцинации, вертиго), което предполага произход от латералния темпорален мозъчен дял [Poza и съавт. 1999; Brodtkorb и съавт. 2002; Michelucci и съавт. 2000].

Честотата на синдрома не е известна, но се предполага, че обхваща около 19% от фамилните фокални епилепсии [Ottman и съавт. 2004].

#### *1.1.2.1.2 Генетична етиология и патогенеза*

Синдромът се унаследява автозомно-доминантно с непълна (70%-80%) пенетранност [Michelucci и съавт. 2009]. В последните години се съобщават и фамилии с АДЛТЕ с намалена пенетранност (под 50%) и очевидно комплексно унаследяване [Di Bonaventura и съавт. 2011].

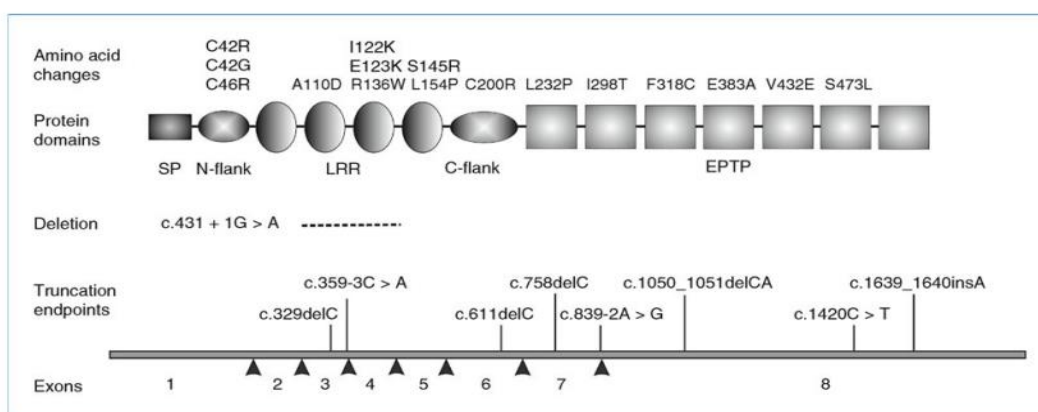
При около 50% от фамилиите с АДЛТЕ се установява мутация в *leucin-rich, glioma inactivated 1/ Epitempin гена (LGI1)*, локализиран на дългото рамо на 10 хромозома-10q [Ottman и съавт. 1995; Berkovic и съавт. 2004/б/; Kalachikov и съавт. 2002; Michelucci и съавт. 2003], което доказва генетичната хетерогенност на синдрома. Подробният анализ на европейски и американски фамилии с или без мутации в LGI1 гена, не е показал съществени разлики във фенотипа между отделните родословия. Единствената разлика съобщена от Ottman и съавт. (2004), при фамилии без мутация в LGI1 гена е по-високата честота на епилептичните

пристъпи с автономни симптоми и по-ниската честота на аурата със слухови халюцинации в сравнение с фамилии с такива мутации.

В миналото са събирани и спорадични, нефамилни и идиопатични случаи с епилептични пристъпи със слухови халюцинации, за да се докаже възможната роля на LGI1 гена при тези по-чести форми на латерална темпорално-дялова епилепсия [Bisulli и сътр. 2004]. Клиничната картина не се различава от фамилните случаи и това подкрепя съществуването на отделна единица – идиопатична парциална епилепсия със слухови халюцинации (сходен с АДЛТЕ фенотип, но без фамилна анамнеза) (Michelucci и съавт. 2009). De novo мутации в LGI1 гена се откриват в около 2% от тези спорадични случаи [Bisulli и съавт. 2004].

LGI1 генът се експресира основно в мозъка и не показва хомоложност с известните йонни канали. Клониран е от глиобластомна клетъчна линия и вероятно представлява тумор-супресорен ген [Chernova и съавт. 1998]. До момента са съобщени около 31 различни мутации в този ген, повечето от които са „частни” т.е специфични за отделните фамилии [Salzmann&Malafosse, 2012]. Всички мутации са точкови (погрешносмислени или splice-site), а само една е микроделеция [Fanciulli и съавт. 2012]. Част от тези мутации са представени на **Фигура 2** [Nobile и съавт. 2009].

**Фигура 2.** Схематично представяне на LGI1 гена с домените на протеина, който кодира и 25 от идентифицираните мутации [Nobile и съавт. 2009].



Различните геометрични фигури означават различните домени, означени със съкращения. SP- сигнален пептид; LRR- leucine-rich repeat region; N-flank-cysteine-rich region N-край на LRR; C- flank, cysteine-rich region C-край на LRR; EPTP, C-terminal repeats, организиран в beta propeller домен. Екзоните са показани със стрелки и са приблизително на една линия с кореспондиращите

протеинови домени. Погрешносмислените мутации са посочени над съответните домени. Вертикалните черти означават края на truncating мутациите в гена и протеина, а пунктира – широчината на делецията.

LGII генът кодира протеин, наречен Lgi1, изграден от два домена- leucine-rich repeat (LRR) и epitempin (EPTP) ( $\beta$ -propeller), които медираат протеин-протеин взаимодействия [Kobe&Kajava 2001; Staub и съавт. 2002]. Lgi1 протеинът се секретира [Senechal и съавт. 2005; Sirerol-Piquer и съавт. 2006] и почти всички LGII мутации подтискат неговата секреция, т.е водят до загуба на ефект [Chabrol и съавт. 2007; Nobile и съавт. 2009; Di Bonaventura и съавт. 2011]. Единственото изключение от това правило е съобщено от Striano и съавт. (2011), като авторите идентифицират фамилна мутация R407C, която не оказва влияние върху секрецията на протеина. Фенотипът на описаното от тях семейство е необичаен, като нито един от тримата засегнати членове няма слухова или друга сетивна аура, а двама от тях са само с психични симптоми (déjà vu и страх), което по-скоро предполага мезиален темпорален произход на пристъпите [Striano и съавт. 2008; Crompton и съавт. 2010]. Възможно е този атипичен фенотип по някакъв начин да се асоциира с липсата на ефект на R407C мутацията върху протеиновата секреция [Michelucci и съавт. 2012].

Функцията на LGII гена и механизма по който мутациите в него предизвикват развитието на епилепсия не са известни. Lgi1 протеинът има свойството да свързва едновременно няколко протеина по едно и също време [Leonardi и съавт. 2011]. Изследвания при животински модели показват, че Lgi1 протеинът взаимодейства с мембранните рецептори ADAM22, ADAM23 и Kv1 калиевите канали [Fukata и съавт. 2006; Schulte и съавт. 2006; Owuor и съавт. 2009] и участва в движението на калиевите и/или AMPA синаптичните потоци и може би функционира като молекулен мост между ADAM22 и ADAM23, през синаптичната цепка [Fukata и съавт. 2010]. Zhou и съавт. (2009) правят проучване на трансгенни мишки със свръхекспресия на див тип мутантен Lgi1 протеин и доказват, че Lgi1 протеинът регулира постнаталната матурация на синаптичните функции и медира „подрязването” на дендритите. Така, LGII мутациите обуславят персистирането на незрели, „неподрязани” дендритни разклонения, които от своя страна обуславят появата на епилептични пристъпи. В друго свое изследване, същите автори показват, че постнаталната обработка на сетивните

(зрителни) аксони е дефектна при мишки с LGI1 мутация [Zhou и съавт. 2012]. Те изказват хипотезата, че е възможно подобно нарушение в постнаталната матурация на слухови сетивни аксони да съществува и при АДЛТЕ пациенти с мутации в LGI1 гена, като по такъв начин обясняват наблюдението, че пристъпите се провокират от слухови стимули в около 25% от случаите с АДЛТЕ [Michelucci и съавт. 2003; Michelucci и съавт. 2004]. Най-общо резултатите от представените по-горе изследвания показват, че е възможно локализиран дефект в постнаталното развитие да обуславя развитието на АДЛТЕ [Michelucci и съавт. 2012].

### 1.1.2.1.3 Клинична картина

Възрастта на начало обикновено е между 1 и 60 годишна възраст (средно 18 години). Двата пола се засягат с еднаква честота [Michelucci и съавт. 2009]. Епилептичните пристъпи са парциални (обикновено прости) и вторично-генерализирани тонично-клонични. Най-характерна проява на синдрома е аурата със слухови халюцинации. Описани са и други по-редки симптоми, които се проявяват самостоятелно или след слуховите халюцинации (**Таблица 5**).

**Таблица 5.** Аура при АДЛТЕ [Panayiotopoulos C.P. 2010. Atlas of Epilepsies].

Симптоми	Честота %	Описание
Слухови	64	Елементарни и неясни звуци (бръмчене, звънене, свиркане, бучене и други) (84%); сложни звуци (гласове, определени песни или музика) (10%); внезапна загуба на слуха или отслабено/изкривено възприемане на звуците и гласовете (60%).
Афазия	17	Загуба на възможността за разбиране на речта и трудности при говорене
Зрителни	17	Неясни образи (светлини, светкавици, цветове, прости фигури)
Психични	16	Deja vu; деперсонализация, страх, удоволствие, dreamy state
Автономни	12	Гадене, зачервяване, палпитация, епигастрални симптоми
Вестибуларни	9	Замайване, световъртеж
Други	13	Обонятелни, прости моторни пристъпи, втрещване

Аурата може да бъде единствен симптом на епилептичния пристъп, или да се последва от нарушаване на съзнанието и вторична генерализация. Честотата на простите, или комплексните парциални пристъпи варира от два на година до няколко месечно. Тонично-клонични пристъпи се съобщават в около 90% от случаите в будност или сън, обикновено като вторична генерализация на парциални пристъпи, въпреки че при част от пациентите липсва аура [Panayiotopoulos 2010]. При около 25% от пациентите, епилептичните пристъпи се провокират от специфични стимули. Такива могат да бъдат внезапен шум (звънене на телефон, шумна обстановка, затръшване на врата), слушане на радио, отговаряне на телефонно обаждане [Michelucci и съавт. 2003, 2004]. Фебрилните гърчове не са чести при този синдром. Неврологичният статус обикновено е нормален.

#### *1.1.2.1.4 Диагностика*

Интерикталната ЕЕГ често е нормална или с епилептиформени разряди в темпоралните отвеждания (бавни/остри вълни) при около 47% от пациентите [Michelucci и съавт. 2009]. В някои фамилии ясно е описано преобладаване на ЕЕГ абнормностите в левия темпорален дял, както и асиметрия в слуховите евокирани потенциали [Brodtkorb и съавт. 2005].

Стандартните невроизобразяващи КАТ и МРТ изследвания на главен мозък са нормални при повечето пациенти. Kobayashi и съавт. (2003) описват бразилска фамилия с АДЛТЕ и мутация в LGI1 гена, в която при повечето засегнати индивиди се откриват малформации в темпоралния мозъчен дял, но тези неврорадиологични промени не сегрегират изцяло с генотипа. Tessa и съавт. (2007) използват неконвенционално МРТ изследване (voxel-based анализ на дифузионна МРТ) при осем пациента с АДЛТЕ и описват фракционирана анизотропия в левия латерален темпорален кортекс, което предполага малформативен произход на аномалията.

Тъй като при поставянето на диагнозата основно се разчита на наличието на слухова аура, то изследването на фамилията за LGI1 мутации, би могло да

подпомогне диагностичния процес. Установяването на мутацията обаче, не оказва влияние върху терапията и проследяването на пациента.

#### *1.1.2.1.5 Диференциална диагноза*

Диференциална диагноза се прави със симптоматична латерална темпорално-дялова епилепсия, както и с другите фамилни фокални епилепсии.

#### *1.1.2.1.6 Лечение и прогноза*

Пристъпите при АДЛТЕ обикновено се контролират добре от стандартните антиепилептични медикаменти (като монотерапия), но често имат склонност да рецидивират след спиране на терапията.

Прогнозата в повечето случаи е добра, като пристъпите са редки и добре се повлияват от антиепилептичната терапия. Рядко се съобщават случаи с по-тежко протичане на синдрома. Така например, Di Bonaventura и съавт. (2009) описват фамилия с АДЛТЕ, в която пробанда е с чести епилептични пристъпи, появяващи се на серии и с рецидивиращи епизоди на епилептичен статус с дисфазия. Епилептичните пристъпи при пробанда и неговата майка са медикаментозно резистентни. Koizumi и съавт. (2011) описват японска фамилия с АДЛТЕ с пет засегнати членове и резистентни на медикаментозна терапия епилептични пристъпи, като четирима от пациентите са успешно подложени на оперативно лечение за тези пристъпи. Тези случаи показват, че клиничния спектър на АДЛТЕ все още не е напълно изяснен и е възможно да съществува фенотипна хетерогенност.

## **1.1.2.2. Фамилна мезиална темпорално-дялова епилепсия (ФМТЕ ).**

### *1.1.2.2.1 История и класификация*

Описана е за първи път от Vercovic и съавт. през 1994 година [Vercovic и съавт. 1994б] като бенигнен епилептичен синдром. В следствие се откриват фамилии с не толкова доброкачествено протичане на епилепсията и предшестващи усложнени фебрилни гърчове, както и изразена хипокампадна склероза. Това довежда до разделянето на синдрома на три основни групи: бенигнена фамилна мезиална темпорално-дялова епилепсия; фамилна мезиална темпорално-дялова епилепсия асоциирана с хипокампадна склероза (ХС) и фамилна мезиална темпорално-дялова епилепсия асоциирана с фебрилни гърчове, без МРТ данни за хипокампадна склероза. Честотата на синдрома не е известна. Жените се засягат по-често (около 60%) от мъжете.

### *1.1.2.2.2 Бенигнена фамилна мезиална темпорално-дялова епилепсия*

Съответства на оригиналното описание на Vercovic и съавт. (1994б, 1996), които откриват синдрома при изследвания на голям брой близнаци. По-късно подобни фамилии са съобщени и от други автори [Gambardella и съавт. 2000б; Striano и съавт. 2008].

Клиничната картина се характеризира с начало между второто и четвъртото десетилетие от живота (не по-рано от 10 год. възраст, средно 25 год ). Липсва анамнеза за предшестващи фебрилни гърчове, а епилептичните пристъпи са прости парциални, с психични, или автономни симптоми и семиология, предполагаща произход от мезиалния дял на темпоралния мозъчен лоб. Най-честите симптоми на епилептичната аура са феномени на *déjà-vu* и *jamais vu* и по-рядко гадене, тахикардия, страх, чувство за забавеност на движенията и скованост, деформирано възприемане на обектите и звуците, дифузни парестезии. При повечето засегнати индивиди епилепсията протича само с повтарящи се прости парциални пристъпи с гореописаната характеристика, които поради лекия си характер често не се разпознават като епилептични [Vercovic и съавт. 1996]. Възможно е да има и редки комплексни парциални пристъпи и вторично

генерализирани тонично – клонични пристъпи, но те лесно се контролират с антиепилептични медикаменти.

Неврологичното и психичното развитие са нормални.

Интерикталната ЕЕГ обикновено е нормална, или с фокални бавни вълни, или редки комплекси острие-бавна вълна, локализирани едностранно темпорално.

МРТ изследването е нормално.

Прогнозата е благоприятна.

Генетичната основа не е напълно изяснена. Унаследяването е автозомно-доминантно с непълна пенетранност. Hedera и съавт. (2007) описват единична голяма фамилия с ФМТЕ картирана върху хромозома 4q13.2-q21.3. Azmanov и съавт. (2011) описват фамилия с ФМТЕ с изразена епигастрална аура и главоболие, картирана върху хромозома 7p21.3. Crompton и съавт. (2010) описват 20 нови семейства с ФМТЕ и най-често доброкачествено протичане и изказват предположението, че автозомно-доминантното унаследяване е по-скоро изключение, отколкото правило. Според техните изследвания, за ФМТЕ е характерно полигенното унаследяване по подобие на идиопатичните генерализирани епилепсии [Crompton и съавт. 2010].

#### *1.1.2.2.3 Фамилна мезиална темпорално-дялова епилепсия асоциирана с хипокампална склероза*

Въз основа на първоначалното описание на ФМТЕ е изказано предположението, че синдромът се различава от тежките, спорадични форми на мезиална темпорално-дялова епилепсия, които обикновено се асоциират с хипокампална склероза и често се предшества от фебрилни гърчове. През 2003 година Kobayashi и съавт. откриват МРТ данни за хипокампална склероза при пациенти с ФМТЕ, асоциирана с фебрилни гърчове при част от пациентите [Kobayashi и съавт. 2003a]. Така тези автори за първи път показват, че връзката между ФМТЕ, хипокампалната склероза и фебрилните гърчове е по-сложна отколкото изглежда. В описаните от тях фамилии има значителни интра- и интерфамилни вариации по отношение на анамнеза за фебрилни гърчове, тежест на епилепсията и наличие на хипокампална склероза. По-голяма част от пациентите имат бенигнен ход на клинично протичане на епилепсията, вкл. и

спонтанни ремисии, дори и при наличие на медикаментозно-резистентни пристъпи при около 1/3 от болните. Предшестващи фебрилни гърчове в кърмаческа и ранна детска възраст се съобщават при около 10% от пациентите, което е доста по-рядко в сравнение с пациенти с ФМТЕ проследявани в хирургични отделения (30%) [Kobayashi и съавт. 2003б] и още по-рядко при такива с темпорална епилепсия, неселектирани за фамилна темпорална епилепсия (40%) [Abou-Khalil и съавт. 1993].

Началото на пристъпите обикновено е в първите три десетилетия (най-често около 10 годишна възраст) [Kobayashi и съавт. 2003а]. Чести са комплексните парциални пристъпи с оро-алиментарни или други автоматизми (стереотипии с ръце) и изразено постиктално объркване (подобно на това наблюдавано при пациенти с нефамилна мезиална темпорално-дялова епилепсия). Вторично генерализирани тонично-клонични пристъпи се наблюдават рядко, обикновено в началото на заболяването, преди започване на лечението.

Интерикталната и иктална ЕЕГ показват едностранни, или двустранни епилептиформни рязряди в мезиалните темпорални области, въпреки че при някои пациенти ЕЕГ находката може да е нормална.

МРТ изследването разкрива различна по степен хипокампадна склероза дори и при асимптомни членове на засегнатите фамилии, което подсказва, че хипокампадна склероза сама по себе си може да е наследствена, но не е задължително да доведе до развитие на епилепсия [Kobayashi и съавт. 2002]. Тя обаче е най-честа и най-тежко изразена при пациенти с медикаментозно-резистентни пристъпи [Kobayashi и съавт. 2003а]. Патологоанатомични изследвания на хирургични проби от пациенти оперирани за ФМТЕ показват типичен патерн на хипокампадна склероза, аналогичен на този при нефамилните случаи [Andrade-Valenca и съавт. 2008].

До момента единственият идентифициран кандидат локус е картиран върху хромозома 18p11.31 при една фамилия с мезиална темпорално-дялова епилепсия и хипокампадна склероза [Maurer-Morelli и съавт. 2012].

#### *1.1.2.2.4 Фамилна мезиална темпорално-дялова епилепсия асоциирана с фебрилни гърчове, без МРТ данни за хипокампадна склероза*

През 2001 година Baulac и съавт. описват френска фамилия с темпорално-дялова епилепсия, асоциирана с фебрилни гърчове, без МРТ данни за хипокампадна склероза [Baulac и съавт. 2001]. Claes и съавт. (2004) описват друга фамилия с подобен фенотип. Унаследяването е автозомно доминантно с 80 % пенетранност, като е налице и изразена фенотипна хетерогенност. Средната възраст на начало на афебрилните пристъпи е 8 години. Епилептичните пристъпи са със семиология характерна за темпоралния дял. Най-чести са простите парциални пристъпи с висцеросензорни и психични симптоми. Не се съобщават дежа ву феномени, слухови или зрителни халюцинации. Наблюдават се и комплексни парциални пристъпи с двигателни автоматизми. Пристъпите са предимно през деня. Честотата на фебрилните гърчове е висока, като такива не се описват след 6 годишна възраст.

Интерикталната ЕЕГ е или нормална, или с епилептиформни абнормности в темпоралните отвеждания.

МРТ на главен мозък е без данни за хипокампадна склероза.

Прогнозата обикновено е добра, но са описани и единични болни с медикаментозно-резистентни пристъпи [Claes и съавт. 2004].

Проведеният геномен скан на френската фамилия установява двугенно унаследяване с два различни локуса на хромозоми 18qter и 1q25-q31 [Baulac и съавт. 2001], а Claes и съавт. установяват скаченост с хромозома 12q22-23.3 [Claes и съавт. 2004].

Отделните форми на мезиална темпорално-дялова епилепсия и установените генетични локуси са обобщени в **таблица 6**.

**Таблица 6.** Генетични локуси идентифицирани при отделните форми на мезиална темпорално-дялова епилепсия.

<b>Фамилни мезиални темпорално-дялови епилепсии</b>	<b>Генетичен локус</b>
Без ХС, без фебрилни гърчове	<b>4q13.2-q21.3</b> [Hedera и съавт. 2007]; <b>7p21.3</b> [Azmanov и съавт. 2011]
С ХС, +/- фебрилни гърчове	<b>18p11.31</b> [Mauger-Morelli и съавт. 2012]
Без ХС, с фебрилни гърчове	<b>18qter</b> и <b>1q25-q31</b> [Baulac и съавт. 2001]; <b>12q22-23.3</b> [Claes и съавт. 2004].

В заключение, в генетиката на фамилната мезиална темпорална епилепсия все още има доста неизяснени въпроси и надеждата за в бъдеще е да бъдат идентифицирани повече гени, което би подпомогнало клиничните подходи за диагностика и терапия на темпорално-дяловите епилепсии.

### 1.1.3. *Фамилна фокална епилепсия с различни огнища (ФФЕРО/ АДПЕРО).*

#### 1.1.3.1 *История и епидемиология*

Фамилната фокална епилепсия с различни огнища (ФФЕРО), или още наречена автозомно-доминантна парциална епилепсия с различни огнища (АДПЕРО) е нов епилептичен синдром, описан за първи път от Scheffer и съавт. (1998), при австралийска фамилия с десет засегнати членове от четири последователни поколения [Scheffer и съавт. 1998]. Характеризира се с различен тип парциални пристъпи и различна локализация на тези пристъпи сред отделните членове на една и съща фамилия, при отсъствието на структурни лезии в мозъчния паренхим [Andermann и съавт. 2005]. Епилептичните пристъпи и локализацията на ЕЕГ абнормностите при всеки отделен болен член на фамилията не се променят във времето. Установяват се фронтални, темпорални, париетални и окципитални фокуси.

Синдромът е сравнително рядък, но точната му честота не е известна. До момента в литературата са съобщени поне десет фамилии от Европа, Австралия,

Канада и Китай [Scheffer и съавт. 1998; Xiong и съавт. 1999; Berkovic и съавт. 2004a; Callenbach и съавт. 2003; Morales-Corraliza и съавт. 2010; Klein и съавт. 2012]. Съотношението мъже/ жени е съответно 0.8:1.5.

### *1.1.3.2 Генетична етиология и патогенеза*

По подобие на останалите фамилни епилептични синдроми и тук генетичната етиология на синдрома все още не е напълно изяснена. Унаследяването е автозомно-доминантно с непълна (около 70%) пенетранност. При първото описано родословие с този синдром (австралийска фамилия с четири последователни поколения), проведенният геномен анализ с микросателитни маркери идентифицира локус на хромозома 2q [Scheffer и съавт. 1999], но този локус не се потвърждава от следващите изследователи. Проведен впоследствие анализ за скаченост, установява нов локус на хромозома 22q11-12, потвърден в две големи френско-канадски фамилии [Xiong и съавт.1999], а след това и в холандски [Callenbach и съавт. 2003], испански [Berkovic и съавт. 2004a; Morales-Corraliza и съавт. 2010] и нови френско-канадски фамилии [Berkovic и съавт. 2004a]. През 2012 г. Klein и съавт. разширяват описаното от Scheffer и съавт. (1999) първо родословие с ФФЕРО, описват нова фамилия с ФФЕРО и потвърждават, че единствения установен до момента локус за този синдром е локализиран на хромозома 22q12 [Klein и съавт. 2012]. Предполага се, че тежкия фенотип при някои пациенти с ФФЕРО се обуславя от модифициращи гени [Klein и съавт. 2012].

### *1.1.3.3 Клинична картина*

Начало на пристъпите варира значително, но обикновено е в първите три десетилетия на живота (средно 13 годишна възраст), без да се наблюдава антиципация [Xiong и съавт. 1999]. Основният вид епилептични пристъпи са простите и комплексни парциални; вторично генерализирани тонично-клонични пристъпи се съобщават в 60-80% от пациентите. Налице са изразени интер- и интра-фамилни вариации по отношение семиологията на епилептичните пристъпи, но епилептичният патерн при всеки отделен индивид не се променя с

времето. Най-честата проява на ФФЕРО са нощните пристъпи с произход от фронталния мозъчен дял, които се появяват скоро след събуждане при пациенти от френско-канадски фамилии [Xiong и съавт. 1999; Berkovic и съавт. 2004a]. Описват се и други прояви като скованост в шията и крайниците, отклонение на очните булбуси. Преобладаващи темпорални пристъпи са докладвани в австралийска фамилия [Scheffer и съавт. 1998], като тяхната семиология включва обонятелни халюцинации, двигателни автоматизми и прости парциални пристъпи с психични симптоми. Някои пациенти имат и преходни поведенчески нарушения. Най-редки са пристъпите с центрпариетален и окципитален произход [Wang&Lu 2008].

#### *1.1.3.4 Диагностика*

Локализацията на ЕЕГ абнормностите е в зависимост от вида на епилептичните пристъпи и тяхната клинична изява. Тежестта на ЕЕГ промените варира между отделните индивиди и не корелира с честотата на пристъпите. Интерикталните ЕЕГ записи при пациенти с ФФЕРО показват епилептиформена активност в около 86% от случаите, като най-често се регистрират фокални бавни вълни, фокални острия или остри вълни едностранно или двустранно, предимно по време на сън [Picard и съавт. 2000]. При фамилията описана от Xiong и съавт. обаче, интерикталната ЕЕГ често е нормална [Xiong и съавт. 1999]. Освен това, ЕЕГ записи на асимптомни членове на ФФЕРО фамилии, показват сигнификантни абнормности (18%) в сравнение с общата популация [Picard и съавт. 2000], което вероятно е характерна черта на този синдром [Panayiotopoulos 2006]. Клиничната картина и ЕЕГ промените при публикуваните до момента фамилии с ФФЕРО са представени на **таблица 7**.

**Таблица 7.** Клинична картина на публикуваните до момента фамилии с ФФЕРО  
[Klein и съавт. 2012].

Автори	Произход на фамилиите	Н	ФЕ	ТЕ	ПЕ	ОЕ	Мулти-фокална епилепсия	Неясен фенотип	Предимно нощни пристъпи	ИЕР
Scheffer и съавт. (1998)	Австралийски	10	3	6	1	0	0	0	1	7/9
Xiong и съавт. (1999) сем. 22	Френско-канадски	19	16		0	0	0	0	Повечето	Относително инактивни
Xiong и съавт. (1999) сем. 14	Френско-канадски	7	7		0	0	0	0	Повечето	Относително инактивни
Callenbach и съавт. (2003)	Холандски	10+ 2 възможности	1	2	0	0	2	5	Повечето	9/10
Berkovic и съавт. (2004) сем. S	Испански	10+ 3 възможности	3	1	0	0	0	6	7	2/5
Berkovic и съавт. (2004) сем. Q	Френско-канадски	9	2	1	0	0	0	6	3	1/1
Morales-Corraliz и съавт. (2010)	Испански	9	9	0	0	0	0	0	1	0/1
Klein и	Австралийски	5+2	0	0	2	1	2	0	0	3/5

съавт. (2012)	ка	въз мо жн и								
Сем. – семейство; Н – брой пациенти; ФЕ – фронтално-дялова епилепсия; ТЕ-темпорално-дялова епилепсия; ПЕ–париетално-дялова епилепсия; ОЕ – окципитално-дялова епилепсия; ИЕР–интериктални епилептиформени разряди										

Klein и съавт. (2012) разграничават фенотипа на първото описано семейство с ФФЕРО от този на следващите описани семейства, на базата на пристъпи в будност, честота на интерикталната епилептиформена активност и липсата на фенотип сходен с този на нощната фронтална епилепсия [Scheffer и съавт. 1998; Berkovic и съавт. 2004a]. Остава неясно дали има два отделни фамилни модела в рамките на ФФЕРО синдрома, или тези разлики отразяват фенотипния спектър при ФФЕРО [Klein и съавт. 2012].

Невропсихологичното изследване при пациенти с ФФЕРО обикновено е нормално, но Callenbach и съавт. (2003) описват трима пациенти с по-тежко протичане на епилепсията и интелектуален дефицит, а Klein и съавт. (2012) - двама пациенти с аутизъм.

При невроизобразяващите изследвания (МРТ и КАТ на главен мозък) не се установяват структурни лезии.

Диагнозата ФФЕРО се поставя при наличие на следните критерии: (1) варираща възраст на начало на пристъпите, обикновено с два пика около 5 и 25 годишна възраст; (2) парциални пристъпи и ЕЕГ промени, произхождащи от различни дялове на главния мозък – фронтален, темпорален, париетален и окципитален и постоянна локализация при отделния пациент; (3) при провеждането на интериктални ЕЕГ записи е възможно да се регистрират епилептиформени прояви; (4) липсват структурни абнормности при невроизобразяващите изследвания; (5) отговорът на терапията с антиепилептични медикаменти обикновено е добър.

### *1.1.3.5 Диференциална диагноза*

Диференциалната диагноза при пациенти с нощни пристъпи включва на първо място АДНФЕ [Xiong и съавт.1999]. При АДНФЕ пристъпите са по-чести и на серии през нощта, за разлика от ФФЕРО, където пристъпите са по-редки, могат да са в будност и в сън, рядко са в серии и по-често преминават във вторично-генерализирани.

### *1.1.3.6 Лечение и прогноза*

При повечето пациенти, терапията с традиционните антиепилептични медикаменти (особено карбамазепин) води до овладяване на пристъпите. Добър ефект има и терапията с валпроева киселина. ФФЕРО се отнася към бенигнените епилепсии и медикаментозно-резистентните случаи са рядкост. Пристъпите показват тенденция за ремисия към четвърто-пето десетилетие от живота, дори и в случаите на медикаментозна резистентност [Picard и съавт. 2000].

## **1.1.4 Фамилна парциална епилепсия с перицентрални острия (ФПЕПО)**

### *1.1.4.1 История*

Синдромът е описан за първи път от Kinton и съавт. (2002), при бразилска фамилия.

### *1.1.4.2 Генетична етиология и патогенеза.*

Унаследяването е автозомно-доминантно с непълна пенетранност. При проведените молекулярно-генетични изследвания Kinton и съавт. (2002) установяват скаченост с хромозома 4p15, но точния кандидат ген остава неясен. Limviphuvaadh и съавт. (2010) установяват, че *leucin-rich, glioma inactivated 2* гена (*LGI2*) е възможен кандидат ген за ФПЕПО. Този ген е локализиран на хромозома 4p15.2 и кодира протеин *LGI2*, който е част от хомоложна фамилия от четири протеина (*LGI1*, *LGI2*, *LGI3* и *LGI4*) с една и съща доменна архитектура. Известно е че мутации в *LGI1* се асоциират с АДЛТЕ, а мутации в *LGI4* с детска абсансна

епилепсия [Nobile и съавт. 2009; Gu и съавт. 2004]. Точният патогенетичен механизъм по който мутациите в LGI2 водят до развитие на епилепсия остава неясен. Според Limviphuvadh и съавт. (2010), връзката между ФПЕПО и LGI2 би имала важно значение за диагностиката на синдрома, защото ще позволи скринирането на пациенти с подобен на ФПЕПО фенотип за мутации в този ген.

Leschziner и съавт. (2011) секвенират всички гени в 4p15 интервала в проби от описаното от Kinton и съавт. (2002) родословие, провеждат количествена PCR за изследване на потенциалните вариации в броя на копията и идентифицират *Q8IYL2*-гена, като възможен ген за ФПЕПО. *Q8IYL2*-генът се експресира в мозъчната тъкан, но функцията му не е известна. Вероятно представлява тРНК-урацил-метилтрансфераза, като този клас протеини модифицират урациловия остатък на тРНК молекула, променяйки кодон, който тРНК разпознава и с който се свързва [Lim & Curran, 2001]. Прекъсването на процеса на модификация, може да доведе до промяна на аминокиселинния остатък в протеина. При хората, мутации в други тРНК метилтрансферази се асоциират с епилепсия чрез ефекти, причинени от кодон-антикодон взаимодействия [Yasukawa и съавт. 2001].

#### *1.1.4.3 Клинична картина*

Началото е в първите две десетилетия на живота, а при засегнатите членове от фамилията се наблюдават различни видове епилептични пристъпи – хемиклонични и хемитонични прости парциални пристъпи, стереотипни епизоди от епигастрална болка, комплексни парциални пристъпи със семиология съответстваща на произход от темпоралния мозъчен дял и генерализирани тонично-клонични пристъпи.

#### *1.1.4.3 Диагностика*

Характерен белег на този синдром са ЕЕГ промените от острия, или остри вълни в перичентралните региони (центропариетално, центрофронтално или центротемпорално), които запазват ограничената си локализация при всеки отделен пациент.

Диагнозата често се затруднява от вариабилната пенетранност и клинична картина сред засегнатите членове на фамилията.

#### *1.1.4.4. Диференциална диагноза и прогноза*

Диференциалната диагноза на първо място включва ФФЕРО. Докато при ФФЕРО, при всеки отделен болен се наблюдават един вид епилептични пристъпи със съответни ЕЕГ промени, независимо от голямото разнообразие на пристъпите сред останалите членовете на същата фамилия, то при ФПЕПО при един индивид са налице множество различни епилептични пристъпи и ЕЕГ абнормностите не корелират точно с техния вид.

Заболяването има доброкачествен ход на протичане, като пристъпите не изискват лечение или се овладяват от монотерапия

#### *1.1.5 Фамилна окципито-темпорална епилепсия и мигрена със зрителна аура.*

Derpez и съавт. (2007) описват голяма белгийска фамилия с фокална епилепсия с възможен окципито-темпорален произход, асоциирана с мигрена със зрителна аура. Възрастта на начало на епилептичните пристъпи варира между 7 месеца и 63 години (средно 21 годишна възраст). Пристъпите са предимно дневни. Описани са прости парциални, комплексни парциални и вторично-генерализирани пристъпи с разнообразна аура, предполагаща произход от окципиталния или латералния темпорален мозъчен дял (**Таблица 8**). Липсва анамнеза за фебрилни гърчове.

**Таблица 8.** Епилептична аура при фамилна окципитотемпорална епилепсия и мигрена със зрителна аура [Panayiotopoulos C.P. 2010. Atlas of Epilepsies].

Описание на икталната симптоматика (а)	Пациенти с аура	
	Брой	Процент (%)
Зрителни симптоми (леки светкавици)	6	60
Когнитивни симптоми	5	50
Автономни симптоми	5	50

Моторни симптоми	5	50
Страх	5	50
Обонятелни халюцинации	4	40
Слухови халюцинации	2	20
Вестибуларни симптоми	2	20
Соматосензорни симптоми	2	20
(а) един или повече симптоми се появяват по време на един епилептичен пристъп, като зрителната аура обикновено е първи симптом		

При 50% от членовете на фамилията, окципитотемпоралната епилепсия се асоциира с мигрена с аура. Средната възраст на начало на мигренозните пристъпи е 42 години (между 30 и 65 годишна възраст). Най-честата зрителна аура се характеризира с поява на двойно виждане, светкавици и скотом. Средната продължителност на аурата е 20 минути. Епилептичните и мигренозните пристъпи при повечето засегнати индивиди протичат независимо едни от други във времето.

Неврологичният статус обикновено е нормален.

Интерикталната ЕЕГ най-често е нормална. МРТ изследването също е нормално.

Унаследяването на синдрома е автозомно-доминантно с 75% пенетранност. При проведения анализ за скаченост е идентифициран локус на хромозома 9q21-q22, от което може да се предположи, че мутация в единствен общ ген е отговорен едновременно за окципитотемпорална епилепсия и мигрена със зрителна аура [Dergez и съавт. 2007].

### ***1.1.6 Автозомно-доминантна роландова епилепсия с речева диспраксия***

Синдромът е описан за първи път от Sheffer и съавт. (1995a) при австралийско семейство с девет засегнати членове от три последователни поколения. Описват се нощни oro-фацио-брахиални моторни пристъпи, вторично-генерализирани тонично-клонични пристъпи, асоциирани с ЕЕГ данни за епилептиформна активност в центротемпоралните отвеждания. При засегнатите индивиди има и речева диспраксия и интелектуален дефицит. Нарушенията в езиковите функции се характеризират с трудности при организирането и

координирането на движенията, необходими за произвеждане на плавна и разбираема реч (праксис) и по това се различават от синдрома на Landau-Kleffner.

Началото на заболяването е в детството (от 1.5 до 10 годишна възраст) с данни за антиципация в следващите поколения [Sheffer и съавт. 1995a]. Епилептичните пристъпи имат тенденция за спонтанна ремисия при някои индивиди, но речевата диспраксия и интелектуалния дефицит персистират.

Kugler и съавт. (2008) описват подобна фамилия с 11 засегнати членове от три последователни поколения. За разлика от австралийската фамилия пациентите имат по-дълъг ход на епилепсията, липсват клинични данни за антиципация и има подобрене на речевата диспраксия с възрастта.

Описаните две фамилии имат общи черти с бенигнената епилепсия с центротемпорални острия (роландова епилепсия), но наличието на автозомно-доминантен модел на унаследяване, неврологична симптоматика и интелектуален дефицит позволяват отделянето им в нов синдром.

Генетичната основа на синдрома не е напълно изяснена, но клиничните данни за антиципация в първото описано австралийско семейство [Sheffer и съавт. 1995a] предполагат, че един от възможните генетични механизми може да бъде експанзия на нестабилни тринуклеотидни повтори. Roll и съавт. (2006) идентифицират SRPX2 гена, разположен на хромозома Xp11–21, като отговорен за роландова епилепсия с речева диспраксия при фамилия с X-свързано унаследяване.

## ***1.2 Генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс (ГЕФГ+)***

### ***1.2.1 История и епидемиология***

Генетичната епилепсия с фебрилни гърчове + (ГЕФГ+), известна преди като генерализирана епилепсия с фебрилни гърчове плюс, е фамилен епилептичен синдром с начало в детска възраст и хетерогенен фенотип с изразени интра- и интер-фамилни вариации. Описана е за първи път през 1997 година при австралийска фамилия с 28 засегнати членове с различен по тежест фенотип, вариращ от фебрилни гърчове, през генерализирани епилепсии до най-тежкия спектър на синдрома (миоклонично-астатична епилепсия и синдром на Dravet)

[Scheffer и съавт. 1997]. По-късно семейства с ГЕФГ+ са описани по целия свят, включително Сърбия, България, Тунис, Южна Америка и много азиатски държави [Pineda-Trujillo и съавт. 2005; Иванов и съавт.2005; Търнев и съавт. 2007].

### 1.2.2 Генетична етиология и патогенеза

Първоначално, идентифицирането на гените при ГЕФГ+ е станало чрез изследване на големи фамилии с автозомно - доминантно унаследяване и непълна пенетранност. По-късно се установява, че ГЕФГ+ по-често се наблюдава при малки фамилии, и че в повечето случаи показва комплексно унаследяване, при което наред с влиянието на различни гени значение за развитие на заболяването оказват и фактори на околната среда [Scheffer и съавт. 2005].

Понастоящем са идентифицирани мутации в няколко гена, които кодират различни субединици на волтаж – зависими и лиганд-зависими йонни канали. Първата описана мутация е при Австралийско семейство с ГЕФГ+ и скаченост с хромозома 19q13.1 и представлява точкова мутация C121W в *SCN1B* гена, кодиращ  $\beta$ 1- субединицата на волтаж-зависимия натриев канал [Wallace и съавт. 1998]. Бета-1 субединицата на волтаж-зависимия натриев канал има важна модулираща роля за кинетиката на йонния канал и се разполага от двете страни на порообразуващата алфа-субединица. До момента са описани общо четири различни мутации в *SCN1B* гена – три погрешносмислени и една вътрегенна делеция. Една от погрешносмислените мутации – описаната по-горе точкова мутация C121W се съобщава при още три други несвързани фамилии [Audenaert и съавт. 2003; Scheffer и съавт. 2007; Harkin и съавт. 2007] и може би се дължи на мутация с ефект на родоначалника. Функционалните изследвания показват, че мутациите в *SCN1B* гена водят до загуба на функция на натриевия канал [Scheffer и съавт. 2009].

Най-често откриваните мутации при ГЕФГ+ за тези в *SCN1A* гена. Той кодира порообразуващата алфа-1 субединица на натриевия канал, която се състои от четири хомоложни домена (DI-IV). Първите мутации в този ген са описани при две френски фамилии, картирани върху 2q24 хромозома [Baulac и съавт. 1999; Moulard и съавт. 1999]. Понастоящем са установени над 200 различни мутации в *SCN1A* гена. Те са локализирани по цялата му дължина, но най-често извън

порообразуващия регион и са предимно погрешносмислени мутации [Zuberi и съавт. 2011]. Асоциират се с пълния спектър на ГЕФГ+ фенотипа, включващ миоклонично-астатична епилепсия, синдром на Dravet, парциални пристъпи, фебрилни гърчове, фебрилни гърчове плюс и други типове генерализирани епилептични пристъпи. Проведените изследвания за установяване на функционалния ефект на SCN1A мутациите показват различни резултати, като някои от мутациите водят до загуба на функция на йонния канал, докато други променят или засилват тази функция [Lossin и съавт. 2002; 2003].

Друга група от гени асоциирани с ГЕФГ+ са тези кодиращи субединици на GABA<sub>A</sub> рецептора – лиганд-зависим хлорен канал, който медира бързата синаптична инхибиция. Мутации в гама 2-субединицата, GABRG2 (*GABRG2-ген*) на този рецептор са идентифицирани при семейства с ГЕФГ+, а също така и при фамилии с детска абсансна епилепсия [Baulac и съавт. 2001; Wallace и съавт. 2001]. Функционални изследвания показват, че мутациите в GABRG2 гена водят до нарушена функция и абнормен транспорт, поради невъзможност на рецептора да достигне клетъчната повърхност.

Dibbens и съавт. (2004) описват различни промени в *GABARD* гена, кодиращ делта-субединицата на GABA<sub>A</sub> рецептора при малки фамилии с ГЕФГ+. Тези промени водят до понижение на GABA медиацията йонен поток и повишена възбудимост, което показва централната роля на GABA за инхибицията. Авторите изказват предположение, че този ген също участва в патогенезата на ГЕФГ+, но е необходимо изследванията да бъдат потвърдени и в други фамилии.

Описаните гени и мутации се идентифицират само при 20% от големите фамилии с ГЕФГ+, като 10% от тях са мутации в SCN1A гена [Wallace и съавт. 2001]. Това означава че все още има много главни гени, които предстоят да бъдат открити. Нещо повече, броят на гените допринасящи за комплексното унаследяване все още не е известен, нито какъв е ефекта на всеки отделен ген. Дали ГЕФГ+ фенотипът е резултат от действието на пет или десет гена, как генните мутации и комбинации между тях влияят на фенотипа и по какъв начин факторите на околната среда допринасят за фенотипната хетерогенност са въпроси на които предстои да се отговори в бъдеще [Scheffer и съавт. 2009].

### 1.2.3 Клиничен спектър на генетичната епилепсия с фебрилни гърчове+.

Най-честият ГЕФГ+ фенотип включва [Scheffeg и съавт.1997; Singh и съавт. 1999] :

- *класически фебрилни гърчове* (49%) – конвулсивни атаки, при температура над 38<sup>0</sup> С, с начало около 3 месечна възраст и край около 6 годишна възраст.
- *„фебрилни гърчове плюс“* (24%), които представляват фебрилни гърчове продължаващи над 6 годишна възраст, или такива, които се съчетават с афебрилни пристъпи
- *леки до тежки генерализирани епилепсии* (13%) с абсанси, миоклонични или атонични пристъпи, класическа миоклонично-астатична епилепсия и синдром на Dravet.

Singh и съавт. (1999) описват пациенти с ГЕФГ+, при които са налице и парциални пристъпи със семиология, характерна за темпоралния дял, като те са по-редки от генерализираните пристъпи и обикновено се появяват след предшестващи фебрилни гърчове/фебрилни гърчове плюс. Такива пациенти са описани и от други автори, като теморално-дяловата епилепсия в някои от случаите се съчетава и с хипокампадна склерза [Abou-Khalil и съавт. 2001; Sugawara и съавт. 2001; Vaulac и съавт. 2001; Wallace и съавт. 2002]. Така се стига до заключението, че парциалните пристъпи при ГЕФГ+ са вследствие на фебрилните гърчове, тъй като е добре известна връзката между усложнените фебрилни гърчове и темпоралната епилепсия [Maher&McLachlan, 1995]. В контраст с тези фамилии с темпорално-дялова епилепсия и фебрилни гърчове, Derondt и съавт. (2002), Claes и съавт. (2004) и Scheffeg и съавт. (2007) публикуват семейства с ГЕФГ+, при които темпорално-дяловата епилепсия не се предшества от фебрилни гърчове. Това наблюдение показва, че тази фокална епилепсия най-вероятно представлява част от фенотипния спектър на ГЕФГ+, а не е просто вторичен резултат на увреда от генерализирани пристъпи. Vaulac и съавт. (1999) описват френска фамилия с фронтално-дялова епилепсия с хемиклонични и оро-фациални моторни пристъпи. Thomas и съавт. (2012) публикуват изследване, в което са включени 80 английски фамилии с ГЕФГ+ и изказват идеята за разделяне

на ГЕФГ+ фенотипа на класически и граничен. Пациентите с граничен фенотип имат много сходни черти с класическата ГЕФГ+, като фербилни гърчове и фебрилни гърчове плюс, но голяма част от тях са с фокална епилепсия (40% срещу 20% от тези с класически фенотип) и с двойно по-висока честота на мигрена [Thomas и съавт. 2012].

Описаната изразена клинична хетерогенност на ГЕФГ+, със съчетание на парциални и генерализирани епилептични пристъпи затруднява точното класифициране на синдрома, защото той не може да бъде изцяло причислен към нито една група. Това обуславя и промяната в първоначалното наименование на синдрома от генерализирана на генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс [Scheffer и съавт. 2005].

#### *1.2.4 Диагностика*

Неврологичният и невропсихологичният статус при пациентите с по-лек фенотип, обикновено са нормални, а също и интерикталното ЕЕГ изследване. При наличие на парциални пристъпи в ЕЕГ се откриват епилептиформени разряди, произхождащи от определена мозъчна област. При пациенти с по-тежък фенотип, ЕЕГ находката зависи от вида на пристъпите. Бързи генерализирани остри вълни могат да се видят при миоклонично-астатична епилепсия, а генерализирани остри вълни и огнищни разряди – при пациенти със синдром на Dravet [Doose и съавт. 1998].

Магнитно-резонансното изследване на главен мозък почти винаги е нормално. В случаите с парциални пристъпи, както бе отбелязано по-горе, може да има хипокампална склероза, но при тях винаги е налице предшестваща анамнеза за фебрилни гърчове [Kimura и съавт. 2005].

Диагнозата се поставя при наличие на повече от един индивид от дадена фамилия, чиито епилептични пристъпи отговарят на специфичните субсиндроми или фенотипове в спектъра на ГЕФГ+. Поради разнообразната клинична картина на ГЕФГ+, диференциалната диагноза е доста широка. Ключово място заема наличието на фамилна анамнеза. В противен случай пациентът може да има изолирана, независима епилепсия. Някои епилепсии не се описват при ГЕФГ+, като напр. *benign childhood seizure susceptibility syndrome*. Огнищни структурни

лезии и кортикални малформации също не се откриват при този синдром [Panayiotopoulos, 2010].

### *1.2.5 Лечение и прогноза*

Повечето пациенти с ГЕФГ+ не изискват медикаментозна терапия. На този етап липсва официално становище, което да определи дали да се започва профилактично лечение при пациенти с повтарящи се фебрилни гърчове, особено в случаите с персистиране на тези гърчове над 6 годишна възраст. Лечението на пациентите с афебрилни гърчове се основава на преценката на клинициста за ползите и рисковете от започването му и от типа на епилептичните пристъпи.

Прогнозата на заболяването обикновено е добра, тъй като повечето от фенотиповете на ГЕФГ+ са с доброкачествен ход на протичане.

### *1.2.6 Ранна тежка миоклонична епилепсия (РТМЕ, Синдром на Dravet)*

#### *1.2.6.1 История и епидемиология.*

Описана е за първи път от Charlotte Dravet през 1978 година, която идентифицира група от деца с полиморфен епилептичен синдром с начало в ранна детска възраст, ранно нормално развитие, неблагоприятен ход на протичане с когнитивен регрес и зачестяване на епилептичните пристъпи, съчетани с фамилна анамнеза за фебрилни гърчове или епилепсия в 50% от случаите [Dravet 1978]. Scheffer и съавт. [1997] описват друго семейство със същата клинична картина и го наричат генерализирана епилепсия с фебрилни гърчове плюс. Както стана ясно от изложеното по-горе, синдромът на Dravet всъщност е част от фенотипния спектър на генетичната епилепсия с фебрилни гърчове плюс.

Синдромът се среща рядко. Hurst [1999] посочва честота 1/ 40 000 деца на възраст под 7 години в общата популация, според Yakoub и съавт. [1992] честотата е малко по-висока – 1/20 000-1/30 000. При деца с начало на пристъпите през първата година от живота съотношението варира от 3% до 5%. Мъжете боледуват малко по-често от жените [Dravet и съавт. 2005].

### 1.2.6.2. Генетична етиология и патогенеза

Молекулярно-генетичните изследвания показват, че при 70-80% от случаите със синдром на Dravet се установяват мутации в SCN1A гена [Claes и съавт. 2001; Harkin и съавт. 2007; Sun и съавт. 2008]. Приблизително 95% от мутациите в този ген възникват „de novo” [Harkin и съавт. 2007]. Фамилни мутации се идентифицират в около 5% от случаите [Fujiwara и съавт. 2003; Mulley и съавт. 2005]. Описани са погрешносмислени (39%), безмислени (22%), мутации с промяна в рамката на четене (19%), сплайс-сайт (10%), геномни пренареждания (делеции, дупликации, амплификации и транслокации) (7%), in-frame делеции (2%) и други видове (тихи, комплексни) (1%) мутации [Harkin и съавт. 2007; Димова и съавт. 2008; Claes и съавт. 2009]. Наскоро беше публикуван първия случай на микроделеция в некодиращ екзон, локализиран на 5' промоторният участък на SCN1A гена, при запазена последователност на кодоните, което е показателно за критичната роля на този район за развитието на синдром на Dravet [Nakayama и съавт. 2010].

В литературата са описани и няколко семейства, при които е установен мозаицизъм при един от родителите на деца със синдром на Dravet, като този родител или е здрав, или има лек ГЕФГ+ фенотип (напр. само фебрилни гърчове)[Gennago и съавт. 2006; Derienne и съавт. 2006; Azmanov и съавт. 2010]. Derienne и съавт. установяват, че мозаицизъм се наблюдава в около 7% от случаите със синдром на Dravet [Derienne и съавт. 2010]. Хипотезата е, че SCN1A генът има дозозависим ефект и критичен праг, а фенотипа зависи от процента функциониращи натриеви йонни канали: в случаите на хаплотипна инсуфициенция (50% намаление на функцията на натриевите йонни канали) се наблюдава синдром на Dravet, а в случаите на мозаицизъм (редукция на натриево-каналната функция <50%) се наблюдава по-лек фенотип. Тези наблюдения обаче произтичат от изследване на кръвни лимфоцити, а не неврони [Marini и съавт. 2006; Morimoto и съавт. 2006] и е необходимо да бъдат потвърдени в бъдещи изследвания.

Мутации в SCN1A гена се откриват и при граничните форми на синдрома на Dravet [Harkin и съавт. 2007; Fujiwara и съавт. 2003].

Друг ген, мутации в който причиняват клинична картина подобна на синдрома на Dravet при жени е *PCDH19 gena*, локализиран на X-хромозома и кодиращ *protocadherin 19*. Мутации в този ген се откриват при около 5% от случаите със синдром на Dravet, като фенотипът отново е по-бенигнен, с по-късна възраст на начало (9 месеца) и по-редки абсанси и миоклонии и по-добра обща прогноза [Derienne и съавт.2009].

### 1.2.6.3 Клинична картина на синдрома на Dravet

Описани са няколко различни клинични форми на този синдром:

➤ *Класическа форма* - при която, при изходно нормално дете, на около 6 месечна възраст се развива хемиклоничен или генерализиран фебрилен епилептичен статус [Dravet и съавт. 2005]. Следват повтарящи се конвулсивни епизоди с честота веднъж на 1-2 месеца. Те могат да бъдат хемиконвулсивни и да се локализируют в левите или десните крайници при различните пристъпи, което прави вероятността да се обуславят от едностранна хемисферална лезия много малка. Пристъпите често се провокират от фебрилитет и могат да бъдат продължителни. Между 1 и 4 годишна възраст се появяват и други типове епилептични пристъпи, като най-честите са миоклонични, комплексни парциални и абсанси. Могат да се наблюдават и атонични пристъпи. Обикновено пристъпите са медикаментозно резистентни и могат да се влошат от прием на Карбамазепин и Ламотрижин [Guerrini и съавт. 1998]. Психомоторното развитие през първата година от живота обикновено е нормално, следва задръжка, може да е налице и регрес, често на фона на повтарящи се епилептични статуси. С израстването на детето могат да се появят пирамидни белези и атаксия [Dravet и съавт. 2005].

Въпреки честите пристъпи, ЕЕГ изследването в първите 2 години от живота обикновено е нормално. След това могат да се установят генерализирани комплекси острие-бавна вълна, мултифокални разряди, фоточувствителност.

МРТ изследването обикновено е нормално, рядко се откриват неспецифични промени като лека локална или генерализирана корова атрофия.

➤ *Гранична форма* – терминът е въведен от японски автори за означаване на тези случаи, при които не се открива пълният спектър от симптоми на заболяването [Kanazawa 2001; Fujiwara и съавт. 2003]. Например все още не е

напълно изяснено дали миоклоничните пристъпи са основен компонент от синдрома на Dravet или не. Възможно е лечението с Карбамазепин и Ламотрижин да е довело до екзацербация на миоклоничните пристъпи и това да е причина за високата им честота при този синдром. Други примери са пациенти с нормално интелектуално развитие и такива, при които ЕЕГ изследването никога не е показвало генерализирани комплекси острие-бавна вълна [Jansen и съавт. 2006; Harkin и съавт. 2007].

➤ *Резистентна детска епилепсия с генерализирани тонично-клонични пристъпи* – подгрупа на граничната форма на синдрома, описана от японски и немски изследователи. Възрастта на начало на конвулсивните атаки, които се провокират от фебрилитет, е същата както при класическата форма, както и хода на развитие на синдрома. Най-важната отличителна черта обаче е липсата на други видове епилептични пристъпи като миоклонични, комплексни парциални и абсанси [Doose и съавт. 1998; Oguni и съавт. 2001].

#### *1.2.6.4 Лечение и прогноза на синдрома на Dravet*

Лечението на пациентите със синдром на Dravet се провежда с различни антиепилептични медикаменти като валпроат, клобазам, топирамат и леветирацетам [Corroia и съавт. 2002]. Кетогенната диета също е ефективна в някои случаи [Korff и съавт. 2007]. Оптимизирането на лечението при тези пациенти е изключително важно, тъй като би могло да доведе до подобряване на когнитивните функции [Scheffer и съавт. 2009]. Карбамазепин, използван като първи медикамент при деца със синдром на Dravet и фокални пристъпи може да влоши миоклоничните пристъпи. Подобно влошаване е съобщено и при терапия с Ламотрижин [Guerrini и съавт. 1998].

Прогнозата на синдрома на Dravet в повечето случаи е неблагоприятна, с висока смъртност, персистиране на епилептичната енцефалопатия и лош когнитивен и социален изход. Genton и съавт. (2011), обаче в наскоро проведено проучване върху 24 пациента със синдром на Dravet, проследявани за по-дълъг период от време (до 50 годишна възраст) докладват по-благоприятна еволюция на синдрома с по-добър контрол и редукция на честотата на епилептичните пристъпи, намаляване на случаите с епилептичен статус и по-леки когнитивни

нарушения и поведенчески промени. Според авторите това най-вероятно се дължи на по-ранното поставяне на диагноза и започване на подходяща антиепилептична терапия и на по-добрите общи грижи за пациентите [Genton и съавт. 2011]

В заключение, фенотипът при ранната тежка миоклонична епилепсия е комплексен, като за поставяне на диагнозата значение оказват различни фактори като възраст на начало на специфични епилептични пристъпи, специфичен ход на психомоторно развитие и характерни ЕЕГ прояви. Диагнозата е като пъзел, при който клинициста трябва да комбинира отделните парчета, за да определи дали пациента има този специфичен електроклиничен синдром, или не [Scheffer и съавт. 2009].

### *1.2.7 Генотип-фенотип корелации при мутации в SCN1A гена.*

Генотип-фенотип корелациите показват, че по-тежкия фенотип на ГЕФГ+ (синдром на Dravet), по-често се наблюдава при безмислени мутации в SCN1A гена, които генерират дефектна алфа-субединица и при погрешносмислени мутации, които засягат поро-образуващия регион, който моделира полярността на аминокиселините и натриевия поток. От друга страна са публикувани единични случаи с безмислени мутации и лек ГЕФГ+ фенотип. Наскоро проведено голямо проучване за установяване на генотип-фенотип корелациите при пациенти с мутации в SCN1A гена, показват, че в сравнение с погрешносмислените мутации, truncating мутациите се асоциират с по-ранно начало на пристъпите, миоклонични пристъпи и атипични абсанси [Zuberi и съавт. 2011]. Общоприето е мнението, че различни фактори могат да допринесат за голямата фенотипна хетерогенност. Така например, различни неблагоприятни фактори по време на развитието, генетични (аномалии в модифициращи гени, мозаицизъм и време на възникване на мутацията) и фактори на околната среда (вирусни инфекции и ваксинации) могат да повлияят на окончателният фенотип на пациент с мутация в SCN1A гена [Gambardella и съавт. 2009; Yu и съавт. 2010]. Установено е, че имунизацията срещу дифтерия-тетанус-коклюш, може да предизвика по-ранно начало на синдром на Dravet при дете, носител на мутация в SCN1A гена, без да влияе на другите клинични аспекти на синдрома (тип на епилептични пристъпи и степен на интелектуален дефицит) [McIntosh и съавт. 2010]. Експериментални изследвания за

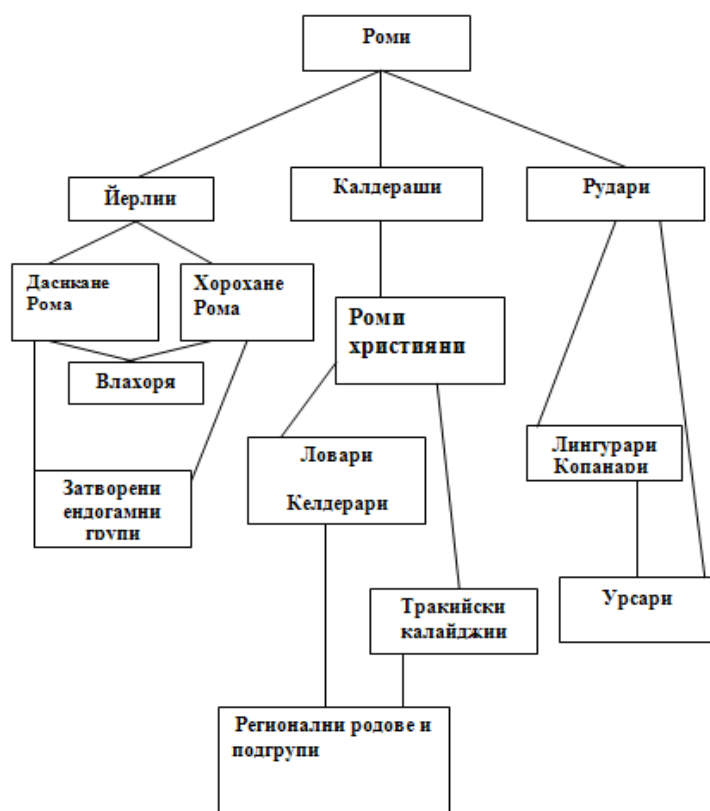
ГЕФГ+ на миши модели, носители на мутации в SCN1A гена са показали, че варианти на волтаж-зависими йонни канали в SCN2A, SCN8A и KCNQ2 (модифициращи гени), могат да модифицират фенотипа, като повлияват неговата клинична изява и тежест [Hawkins и съавт. 2011].

Ролята на генетичните изследвания в клиничната практика е сложна. Когато даден пациент има фенотип отговарящ на синдрома на Dravet, то тогава е показано изследване за мутации в SCN1A гена, защото точното поставяне на диагнозата има важно терапевтично и прогностично значение. В случаите при пациенти с лек фенотип, генетичното изследване е с противоречива стойност, тъй като няма да повлияе на терапията и прогнозата на заболяването.

### ***1.3 Епилепсия сред ромската популация.***

Ромите представляват транснационално малцинство, състоящо се от 10-15 милиона души [Liégeois 1994], като около 8 милиона от тях живеят в Европа, а близо 50% от тях - в Източна Европа, основно на Балканите. Известно е, че репресивната политика в миналото в повечето Европейски страни, както и придържането към древни социални традиции на ромите са довели до ендогамност и изолация, което ги прави един от най-големите генетични изолати в Европа [Kalaydjieva и съавт. 2001]. Налице е обаче и разнообразие сред ромите, най-вече на Балканите. Например, в България 700-800 000 роми образуват три метагрупи: Йерлии (с три големи подгрупи: Дасикане, Хорохане и Влахички), Калдераша и Рудари (**Фигура 3**). Всяка една от тях се състои от множество малки групи със свои правила, в които представителите на другите субгрупи съставляват не повече от 1%, а честотата на вътрегруповите бракове е по-висока от 90% [Търнев, 2000].

**Фигура 3.** Класификация на ромите в България [Марушиакова Е. и Попов В., 1993г.]



Най-многобройна и разнообразна е метагруповата общност на т.н. “уседнали роми” или ”йерлини”. Те съставляват около 90% от всички роми в България и са се заселили по нашите земи значително по-рано от ромите от Влашката група. Другата основна група е Влашката, към която спадат редица субгрупи и метагрупи като калдераши, копанари, тракийски калайджи, бургуджи, влашки джамбази, гребенари и Ломски роми.

Наличието на силен ефект на прародителя и запазената традиция за големи фамилии с много членове, предполага сравнително хомогенна генетична основа и определя голямото значение на тази група за разбиране молекулярно-генетичната база на моногенните заболявания и техния потенциал при изучаване на сложните, полигенни заболявания [Arcos-Burgos&Muenke 2002]. През последните 10 години в ромската популация бяха идентифицирани няколко нови генетични неврологични заболявания, както и „частни” мутации причиняващи известни моногенни заболявания. Също така, бяха установени значителни различия в

наследствените заболявания при отделните ромски групи и субгрупи, дължащи се на различни биологични, социални и културални фактори [Kalaydjieva и съавт. 2001].

Съвременните знания за молекулярно-генетичната основа на епилепсията се потвърждават главно от изследвания на редки, големи родословия с моногенно унаследяващи се синдроми и мутации с широк ефект [Helbig и съавт. 2008]. Това обуславя нашия интерес към изучаване генетиката на наследствената епилепсия сред ромската популация, като едно от нашите предположения е, че тази генетична база може би ще бъде по-хомогенна в сравнение с останалата популация, с ограничен спектър на мутации с ефект на прародителя.

Въпреки, че не са правени точни епидемиологични проучвания, епилепсията изглежда по-често срещана в ромската популация. По време на предходещи дисертационния труд теренни проучвания, епилепсията е определена като най-сериозен здравен проблем на много ромски семейства. Tournev и съавт. [2007] за първи път описват две големи ромски фамилии с идиопатична генерализирана епилепсия, а по-късно Angelicheva и съавт. [2005] описват ромска фамилия с фокална епилепсия и нов локус на хромозома 5q31.3-q32 и поставят основите за бъдещи клиничко-генетични проучвания на епилепсията в тази популация.

Необходимо е да се отбележи, че провеждането на генетични изследвания в ромската популация и оформянето на ясен епилептичен фенотип, често са затруднени. Това се дължи на широко разпространения страх от стигматизация, социалната маргинализация и образователната депривация на ромите [Angelicheva и съавт. 2005]. Качеството на получената клинична информация, особено по отношение на анамнеза за фебрилни гърчове и възраст на начало и честота на епилептичните пристъпи остава несигурно и изисква провеждане на многократни интервюта с пациентите и техните близки. Необходимо е също така и адаптиране на клиничните изследвания към културните традиции, концепции и вярвания на ромите.

## 1.5. Изводи от обзора на литературата.

➤ Пълният клиничен спектър на фамилните фокални епилептични синдроми все още не е напълно изяснен. Съществуват родословия, които не могат да се причислят към описаните до момента синдроми, което предполага съществуването на нови автозомно-доминантни фокални епилепсии.

➤ Фенотипът на фамилните фокални епилептични синдроми и на ГЕФГ+ се характеризира с изразена хетерогенност, като дори и в случаите с по-хомогенна клинична картина, съществуват интра и интер-фамилни вариации в протичането на заболяването.

➤ Поставянето на диагноза фамилна фокална епилепсия и ГЕФГ+ често е затруднено поради липсата на фамилна анамнеза, трудности за точно определяне на фенотипа със стандартните методи на изследване и унаследяването с непълна пенетранност, което често маскира наследствения характер на заболяването.

➤ Най-общо фамилните фокални епилептични синдроми имат доброкачествен ход на протичане и добро повлияване от терапия с антиепилептични медикаменти. Прогнозата при ГЕФГ+ зависи от фенотипния спектър на болестта, като тя е добра при пациенти с по-лек фенотип и по-неблагоприятна при пациенти със синдром на Dravet.

➤ Генетичната основа на фамилните епилептични синдроми все още не е напълно изяснена. Малък е броя на моногенно унаследяващите се епилепсии, а преобладават тези с олиго- или полигенно унаследяване.

➤ На настоящият етап няма ясно установени генотип-фенотип корелации, тъй като различни и все още недобре установени генетични и фактори на околната среда участват във формирането на определен фенотип.

➤ Наличието на силен ефект на прародителя сред ромската популация, предполага сравнително хомогенна генетична основа на епилепсията в тази популация, с ограничен спектър на мутации.

➤ Молекулярно-генетични изследвания за целите на клиничната практика се препоръчват при пациенти със съмнение за синдром на Dravet, тъй като поставянето на точна диагноза има значение за избора на правилен антиепилептичен медикамент. Изследването за мутация в LGI1 гена при пациенти със съмнение за автозомно-доминантна латерална темпорално-дялова епилепсия,

подпомага диагностичния процес, но не влияе на терапията на пациента. При останалите фамилни епилептични синдроми, генетичните изследвания все още нямат приложение в клиничната практика.

➤ Необходимо е да бъдат описани нови родословия с фамилна фокална епилепсия и ГЕФГ+, което ще допринесе за по-пълното разбиране на фенотипа им и за изясняване на тяхната генетична етиология.

## 2. ПОСТАНОВКА НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

### 2.1. ЦЕЛИ, ХИПОТЕЗИ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛ на настоящото проучване е клиничното и генетично характеризиране на семейства с наследствена парциална (фокална) епилепсия и генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс.

Литературният обзор и данните от предварителните клинични наблюдения дават основание да се формулират следните ХИПОТЕЗИ:

➤ Фамилните фокални епилепсии и генетичната епилепсия с фебрилни гърчове плюс са клинично хетерогенни с изразени интра и интер-фамилни вариации в протичането на заболяването

➤ Фамилните фокални епилептични синдроми обикновено имат доброкачествен ход на протичане.

➤ Епилептичните пристъпи в повечето случаи се повлияват добре от терапия с антиепилептични медикаменти.

➤ При проучвания върху наследствени заболявания при ромски са установени различия в заболеваемостта между отделните ромски групи и субгрупи, обусловени от биологични, социални и културални фактори. Възможно е такива различия да съществуват и по отношение на отделните форми на наследствена епилепсия.

➤ Характеристиките на ромската популация и доказани силен ефект на родоначалника ни дава основание да очакваме по-слабо изразена генетична хетерогенност на епилепсията в тази група и ограничен брой болестни мутации в сравнение с общата популация.

➤ Фамилните фокални епилептични синдроми и генетичната епилепсия с фебрилни гърчове плюс се характеризират с изразена генотипна хетерогенност.

➤ Преобладаваща част от фамилните епилептични синдроми са с полигенно (комплексно) унаследяване. Малък е броят на чистите (моногенни) епилепсии.

Проучването има следните ЗАДАЧИ:

- 1/ Събиране на семейства с наследствена епилепсия, чрез осъществяване на теренни проучвания на територията на цялата страна. Приоритет е идентифицирането на ромски фамилии с епилепсия, в които има голям брой засегнати индивиди от няколко последователни поколения.
- 2/ Генеалогично проучване на засегнатите семейства.
- 3/ Определяне типа на унаследяване на епилептичния синдром.
- 4/ Детайлно клинично фенотипизиране на засегнатите членове на фамилиите с помощта на клинични, лабораторни, неврофизиологични и невроизобразяващи методи на изследване.
- 5/ Проучване на интра- и интер-фамилните вариации в протичането на епилептичния синдром.
- 6/ Събиране на биологичен материал, както от засегнати, така и от здрави членове на идентифицираните фамилии, екстракция на ДНК и провеждане на молекулярно-генетично изследване.
- 7/ Създаване на ДНК банка на пациенти с наследствени форми на епилепсия, за бъдещи молекулярно-генетични изследвания.
- 8/ Оптимизиране и контролиране на лечението на засегнатите членове на фамилиите.

## **2.2. КОНТИНГЕНТ.**

В изследването са включени пациенти с наследствена фокална епилепсия и генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс, открити главно по време на теренни проучвания на територията на цялата страна, като информация за тях е получавана чрез мрежата на здравните медиатори. По-малка част от пациентите са идентифицирани по време на хоспитализацията им в Клиниката по Нервни болести, УМБАЛ Александровска, София и в Детските неврологични клиники към СБАЛДБ и МБАЛНП "Св. Наум" София.

Идентифицирани са общо 26 фамилии, от които 20 са от ромски произход, а 6 от български произход. Общият брой на членовете в тези фамилии, при които са налице анамнестични данни за епилепсия е 167 души. От тях, 130 души са интервюирани, събрана е клинична и генеалогична информация, проведен е пълен

неврологичен и соматичен преглед и след подписване на информирано съгласие им е взет и биологичен материал за генетично изследване. Останалите 37 души не са открити за интервю и изследване, а информация за тях е получена от останалите роднини. След преглеждане на цялата събрана клинична и генеалогична информация, като най-подходящи за провеждане на молекулярно генетични изследвания са селектирани 8 семейства с общ брой 80 засегнати членове и тези семейства са разгледани в настоящия дисертационен труд. Останалите фамилии не са включени в дисертацията, поради трудности за по-прецизно фенотипно изясняване на епилептичния синдром, което от своя страна затруднява провеждането на молекулярно-генетични изследвания. Причините за отпадане на тези фамилии от изследването са: отказ на част от пациентите да бъдат интервюирани отново, противоречие в информацията, получена при повторно снемане на анамнеза, както и при разпитване на очевидци на пристъпите, отказ за провеждане на ЕЕГ изследване на място, отказ за хоспитализация в Клиниката по Нервни болести за провеждане на допълнителни изследвания, както и смяна на местожителството и невъзможност за проследяване на състоянието.

Събраният клиничен и генетичен материал от членовете на 18 фамилии, които не са включени в дисертацията, се съхранява в създадената ДНК банка на пациенти с наследствени форми на епилепсия и би могъл да послужи за бъдещи молекулярно-генетични изследвания.

## **2.3 МЕТОДИ.**

Методите на изследване включват:

### ***2.3.1 Снемане на подробна анамнеза с помощта на въпросник (Приложение 1).***

Въпросникът е разработен предварително в сътрудничество с водещи експерти в областта на епилепсията, епидемиологията и молекулярната генетика – Проф. Ж. Сандер, проф. А. Жабленски, проф. Л. Калайджиева. Включва следните основни раздели:

- Демографски данни
- Скринингова част с два скрининга – епилептичен и психиатричен

➤ Основна анамнестична част, изясняваща историята на епилептичните припадъци, клиничната им характеристика и класифицирането им въз основа на нея, информация за провежданото лечение и резултатите от него, провежданите изследвания, анамнеза за рисковите фактори по време на бременността и раждането, в периода на ранното детство и училищната възраст, както и анамнеза за миналите заболявания.

Анамнезата за епилепсия е събирана и потвърждавана от възможно най-много източници на информация. Интервюирани са всички болни и здравите членове на семействата, родственици с предполагаемо заболяване, както и свидетели на пристъпите. Положени са максимални усилия за събиране на стара медицинска документация, която позволява проследяване на еволюцията на заболяването. Интервютата са провеждани няколкократно (минимум двукратно) в хода на проследяване на фамилиите за търсене на несъответствия и актуализиране на информацията.

**2.3.2 Генеалогичен метод** – събиране на родословна информация и определяне типа на унаследяване – автозомно-доминантно, автозомно-рецесивно, X- свързано и митохондриален тип унаследяване [Абаджиев М, 1973]:

**2.3.3 Обстоен неврологичен и соматичен преглед** с точно отразяване на абнормностите, независимо от теоретичната възможност за съществуване или не на връзка с основното заболяване е проведено при всички пациенти от идентифицираните фамилии. Прегледани са общо 130 души с анамнестични данни за епилепсия, от които 80 са включени в дисертацията.

**2.3.4 Провеждане на неврофизиологично изследване – електроенцефалография.** Една част от ЕЕГ изследванията са проведени по време на теренни проучвания, като регистрацията е извършена на апарат „PL-EEG MEDTRONIC”. Останалите ЕЕГ записи са осъществени в ЕЕГ кабинета на Клиниката по нервни болести по време на хоспитализацията на пациентите. Използвани са биполярни и монополярни монтажни схеми (с 25 електрода, разположени по международната система 10-20), при минимум 20 минутен

ефективен запис. Като стимулационни техники са прилагани хипервентилация и интермитентна фотостимулация. В оценката на ЕЕГ са включени:

- Тип на основната ЕЕГ активност
- Дифузни промени – вид, степен на изява, латерализация
- Огнищна активност – вид, локализация, ирадиация
- Пароксизмална активност – вид, локализация, продължителност
- Реактивност на ЕЕГ
- Динамика на ЕЕГ
- Клинико – ЕЕГ корелация.

При 79 от 80 пациента, които са включени в дисертацията е проведено поне едно ЕЕГ изследване, а 42-ма имат повече от един запис.

Проведените ЕЕГ записи са анализирани от двама, независими един от друг неврофизиолози.

**2.3.5 Невроизобразяващо изследване – магнитно-резонансна томография на главен мозък** на ключови болни за изключване на симптоматична етиология на епилептичния синдром. Магнитно-резонансното изследване е проведено в болница „Токуда” на 1.5Т магнитен резонанс (MR Signa, GE Healthcare, Milwaukee, WI, U.S.A.) по специален протокол за изследване на епилепсия, състоящ се от 5 серии: сагитална T1-weighted FLAIR; коронарна T1-weighted 3DFSPGR, T2 FLAIR, T2-weighted FRFSE и аксиална T2-weighted FRFSE.

МРТ на главен мозък е осъществен при 33 пациенти от осемте фамилии, включени в дисертационния труд. Проведените магнитно-резонансни томографии на главен мозък са анализирани от двама, независими един от друг неврорентгенолози.

**2.3.6 Класифициране на епилептичния синдром** в съгласие с Международната класификация на епилепсиите от 1989г. на Международната лига за борба с епилепсията (ILAE), както и с по-новата предложена класификация (Engel J Jr. и сътр. 2001 и Berg и сътр. 2010). Фенотипът на всяка от фамилиите включени в дисертацията е обсъден и с научния консултант – проф. Ж. Сандер.

**2.3.7 Невропсихологично изследване** – проведено в невропсихологичния кабинет на Клиниката по Нервни болести, УМБАЛ” Александровска”, по време на хоспитализацията на ключови болни от фамилиите, за установяване на възможна асоциираност на епилептичния синдром и/или мутацията с умствена изостаналост. Подборът на методиките е съобразен максимално с необходимостта да се избегнат културните и образователните различия, както и с най-често съобщаваните невропсихологични дефицити. Такова изследване беше осъществено при 22 от пациентите включени в дисертацията.

**2.3.8 Събиране на биологичен материал за екстракция на ДНК.** След подписване на информирано съгласие беше взета венозна кръв или слюнка от болни и здрави членове на идентифицираните фамилии за провеждане на молекулярно-генетични изследвания. От осемте семейства включени в дисертационния труд бяха събрани общо 172 биологични проби. Изолирането на ДНК беше осъществено в Центъра по молекулярна медицина, МУ София.

### **2.3.9 Молекулярно генетични изследвания.**

➤ *Секвенционен анализ на известни гени, асоциирани с епилепсия в пациентите за търсене на нови или вече известни варианти, причиняващи заболяването или полиморфизми.*

След като пробандите бяха класифицирани, съобразно техните клинични и електрофизиологични характеристики, те бяха скринирани за секвенционни варианти в известни гени асоциирани с епилепсия. Набраните чрез този метод данни позволяват описването на нови мутации и доказването на връзка генотип – фенотип.

➤ *Анализ за скаченост и класификация на семействата и подходящите локуси.*

Изследването на целия геном и анализа за скаченост бяха проведени чрез параметричен (с всички възможни модели на унаследяване и пенетрантност на заболяването) и непараметричен модел на анализ, с цел да се пресметне вероятността за скаченост. Като генетични маркери бяха използвани SNPs и Affimetrics SNP array, v.6.0. Анализът за скаченост е завършен при 5 от фамилиите разгледани в дисертацията и в ход при една от тях.

➤ *Финно картиране на идентифицираните чрез анализ за скаченост локуси.*

Идентифицираните генетични райони скачени с различни форми на епилепсия в ромските семейства бяха изследвани чрез интер- и интра-фамилен анализ за търсене на общ хаплотип. Подходът за търсене на общ хаплотип осигурява първоначалната информация за генетичната хетерогенност между спорадичните случаи и генетично изолираните родоначални популации. Анализът също така дава информация за суб-изолатите, където подобни мутации преобладават.

Асоциираните с епилепсията нови хромозомни райони или известни райони, но с все още неидентифициран ген, бяха определени на базата на критерии, при които много засегнати пациенти делят общ хаплотип и/или LOD score резултат над 3 открит в отделно семейство. По-нататък тези локуси бяха финно картирани чрез анализ на микросателитни маркери

➤ *Анализ на подходящите по функция и позиция кандидат-гени за идентификация на нови гени за епилепсия*

В минималния кандидат район (под 5Mb) определен чрез методите на скаченост, позиционно и функционално подходящите гени, бяха подбрани и сканирани чрез секвенционен анализ за секвенционни варианти и мутации причиняващи заболяването. С приоритет бяха изследвани гените кодиращи мозъчно-специфични белтъци, участващи в изграждането на йонни канали.

Описаните молекулярно-генетични изследвания бяха извършени в Центъра за медицински изследвания, Западно-австралийски университет, Пърт, Австралия, Университетски колеж, Лондон и Лаборатория по неврогенетика, Университет – Антверпен, Белгия.

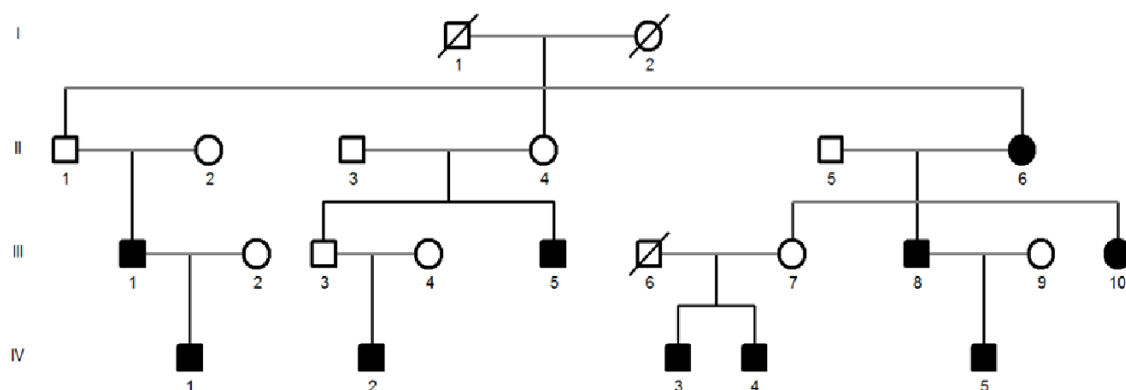
### 3. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

#### 3.1 Клинико-генетично проучване на фамилия от град Нова Загора.

##### 3.1.1 Родословие.

Семейството принадлежи към субгрупата на турските роми (хорохане рома) и е идентифицирано в град Нова Загора. В него са открити 10 болни (8 мъже и 2 жени) с епилепсия от три последователни поколения (**Фигура 4**).

**Фигура 4.** Родословие на фамилия от град Нова Загора. Засегнатите с епилепсия членове на семейството са означени с черни символи.



##### 3.1.2 Описание на фенотипа.

Клиничните данни от изследването на засегнатите индивиди са обобщени в **таблица 9**.

Всеки един от засегнатите членове на фамилията е роден от нормално протекла бременност, без данни за перинатална асфиксия, имал е нормално ранно нервнопсихично развитие и при прегледа е без отклонения в неврологичния статус.

Средната възраст на начало на епилепсията варира от 2 до 20 години (средно 9 години). Предшествващи прости фебрилни гърчове се съобщават при двама от пациентите (III-8 и IV-5). Основните видове епилептични пристъпи, описани при всички засегнати индивиди са комплексни парциални пристъпи, протичащи с нарушено съзнание и двигателни автоматизми. При четирима от пациентите (II-6, III-8, III-10 и IV-4), комплексните парциални пристъпи винаги

прогресират до вторично генерализирани тонично-клонични, при други четирима (III-1, III-5, IV-2 и IV-5) са налице отделно комплексни парциални и вторично-генерализирани пристъпи, а при останалите двама (IV-1 и IV-3) се описват само комплексни парциални пристъпи. Аура се съобщава при осем от изследваните пациенти и тя е главно епигастрална (гадене, неприятно чувство в стомаха), сензорна (световъртеж, чувство за „дърпане по врата”, главоболие, замъглено виждане) и афективна (гняв и агресивност). Постикталните феномени включват постпристъпна обърканост, сънливост и главоболие. С изключение на пациент IV-2, честотата на пристъпите при останалите болни е средно 1-4 месечно, а продължителността варира от 1 до 5 минути. Епилептичните пристъпи са дневни при трима от пациентите, а при останалите седем са дневни и нощни. Не са описани случаи на епилептичен статус.

При интерикталното ЕЕГ изследване, абнормности са установени при пет болни, като те включват основно фокални бавни вълни и/или остри вълни, предимно темпорално (**Фигури 5 и 6**), едностранно или двустранно. Магнитно-резонансната томография на главен мозък е проведена при трима от болните, като не са установени патологични отклонения.

Пациент IV-2 е единствения идентифициран на втори етап на изследване на семейството и при него е налице различие във фенотипа в сравнение с останалите членове: епилептичните пристъпи започват на 7 годишна възраст, един месец след претърпяна черепно-мозъчна травма със загуба на съзнание. От тогава започва и постепенно прогресиращ когнитивен спад, хиперактивност и агресивно поведение (ранното нервно-психично развитие е нормално). На проведената конвенционална рентгенография на черепа след травмата, не са установени фрактури. При пациента са проведени неколкократно ЕЕГ изследвания, като повечето от тях са нормални, а при един от записите, осъществен на 14 годишна възраст, е регистрирана пароксизмална активност в дясно фронтално, след хипервентилация. Магнитно-резонансна томография на главен мозък не беше осъществена при този болен, поради отказ от страна на близките.

Терапия с антиепилептични медикаменти са провеждали осем от болните, които са приемали Карбамазепин за кратки периоди от време и в ниски дози.

**Таблица 9.** Клинични, ЕЕГ и МРТ данни на пациентите от семейството от град Нова Загора.

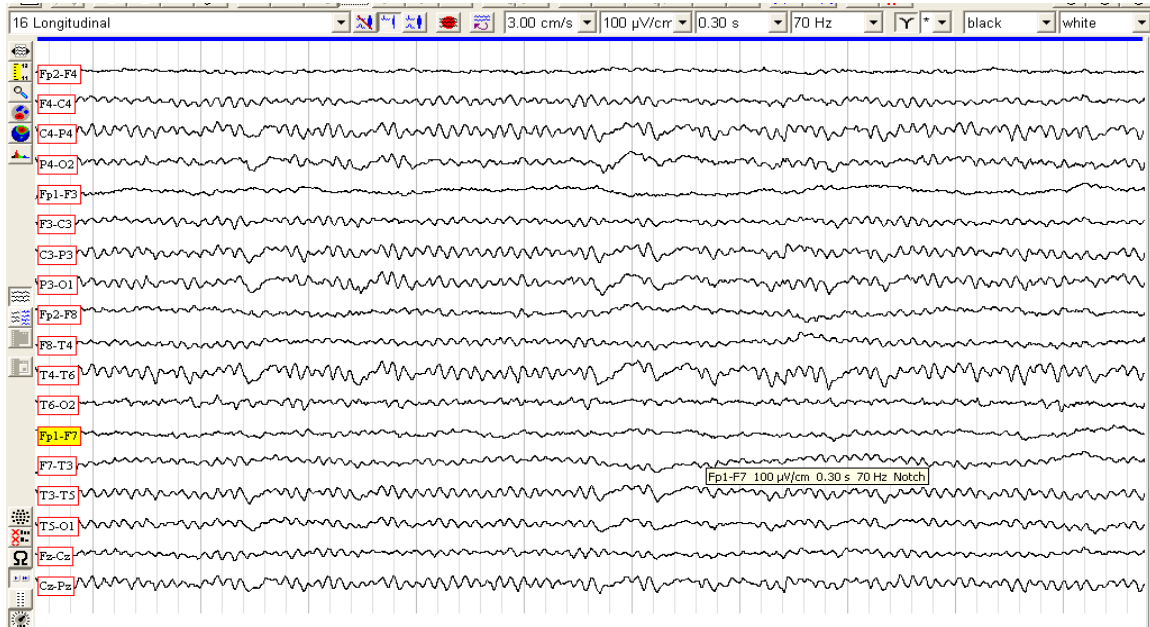
№	Роден	Пол	ФГ	Афебрилни пристъпи начало	Видове епилептични пристъпи	Описание на епилептичните пристъпи	Честота	ЕЕГ	МРТ	Терапия
<b>III-8</b>	1968	М	Един на 5г.	5г.	КПП винаги с вторична генерализация	Сензорни симптоми (световъртеж, главоболие, “гореща вълна в главата”), последвани от нарушено съзнание, двигателни (мануални) автоматизми	1-2/м.	2007- нормална	Няма	CBZ
<b>IV-5</b>	1985	М	Няколко на 2г. възраст	2 г.	КПП, ВГТКП	Сензорни (“гореща вълна в главата”) симптоми, втрещване, оро-алиментарни и двигателни (мануални) автоматизми, агресивност;	КПП, ВГТКП – 1-3/м.	2007- нормална; 2008- тета активност Ф; 2008- тета активност Ф и Д-Т	Няма	CBZ, Diazepam
<b>II-6</b>	1946	Ж	Няма	20г.	КПП винаги с вторична генерализация	Епигастрална аура (гадене, неприятно чувство в стомаха), втрещване, нарушаване на съзнанието	Първоначално – 2-4/м.; Понастоящем -2/год.	2007- нормална; 2008- огнищност от бавни вълни Д-Т-О и генерализирани пароксизми от бавни вълни	2007 - нормална	CBZ
<b>III-1</b>	1981	М	Няма	5г.	КПП, ВГТКП	Сензорни симптоми (‘особено чувство в главата”), втрещване, двигателни (мануални) автоматизми	КПП- неизвестна ВГТКП-2-3/м.	2008-епизодични бавни вълни; единични остри вълни Д-Т	Няма	Не
<b>III-5</b>	1971	М	Няма	9г.	КПП, ВГТКП	Епигастрални, сензорни (“дърпане отзад по врата”, замъглено зрение) симптоми, двигателни автоматизми, агресивност;	КПП, ВГТКП – 2-3/м.	2007- нормална 2008- нормална	2008- нормална	CBZ, CZP, сега-без лечение
<b>III-10</b>	1971	Ж	Няма	10г.	КПП винаги с вторична генерализация	Епигастрални симптоми (гадене издигащо се нагоре към главата), сензорни (световъртеж), втрещване,	Първоначално 2-3/м., Понастоящем	2007- нормална 2007- огнищни острия ЛТ; епизодични остри	2007 - нормална	CBZ, ТРМ

						двигателни автоматизми	м 3-4/г.	вълни ЛТ 2008- фокус от острия ЛТ		
<b>IV-1</b>	2001	М	Няма	3г.	КПП	Втречване, нарушено съзнание, двигателни и вербални автоматизми, агресивност;	1-2/м.	2008 – нормална; 2009 - нормална	Няма	Не
<b>IV-3</b>	1982	М	Няма	18г.	КПП	Втречване, нарушено съзнание, двигателни автоматизми, агресивност;	1-2/м.	2007 – нормална; 2008 - нормална	Няма	CBZ
<b>IV-4</b>	1981	М	Няма	10г.	КПП винаги с вторична генерализация	Сензорни симптоми (световъртеж, главоболие), втречване, нарушено съзнание	1-2/м.	2008 - нормална	Няма	CBZ
<b>IV-2</b>	1994	М	Няма	7г., след ЧМТ	КПП, ВГТКП	Епигастрални, сензорни (световъртеж) симптоми, втречване, нарушено съзнание, двигателни автоматизми	КПП, ВГТКП- първоначал но 3-4/м.; Понастояще м -1/м.	ЕЕГ (на 9, 11, 13 и 15г.) – нормална; ЕЕГ (на 14г.) пароксизмална активност Д-Ф, след ХВ.	Няма	VPA

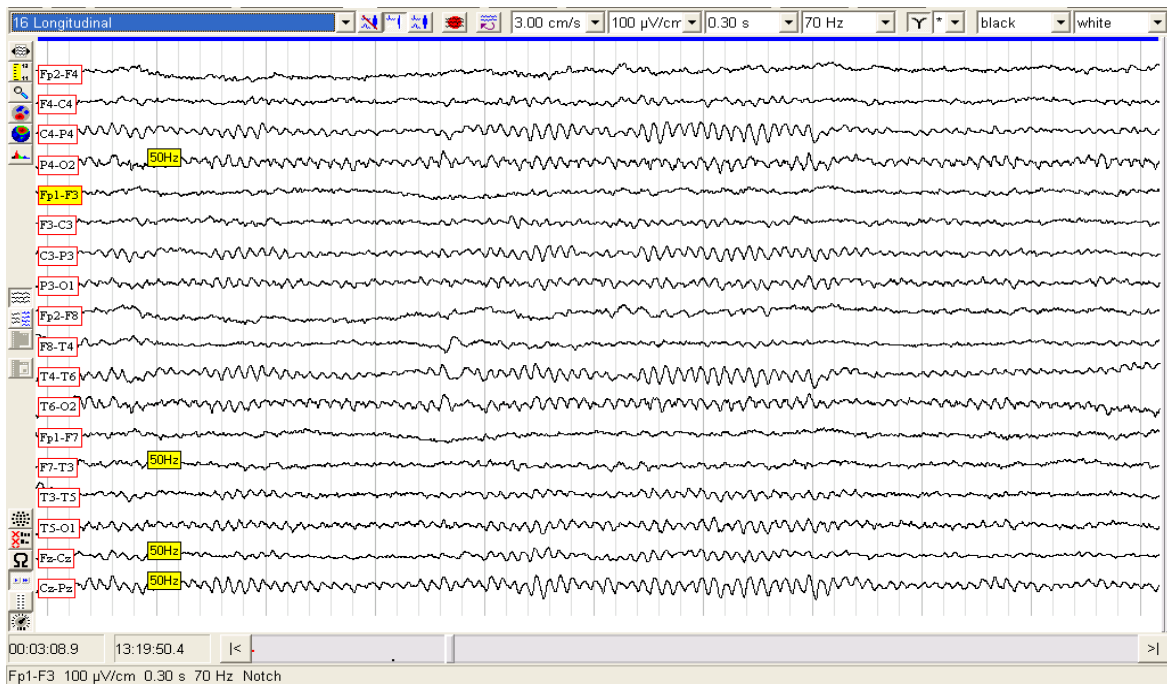
Г – години; м.- месец; М– мъж; Ж-жена; Д – дясно; Л- ляво; Ф – фронтално; Т – темпорално; О – окципитално; CBZ – карбамазепин; CZP – клоназепам; VPA - валпроат; ТРМ – топирамат; ХВ – хипервентилация; ИФС – интермитентна фотостимулация; Хц - херц

Към момента на изследването епилептичните пристъпи продължават при всички засегнати индивиди.

**Фигура 5.** Интериктален ЕЕГ запис на пациент III-1, проведен на 27 годишна възраст и показващ бавни вълни с остри компоненти в темпоралните отвеждания (Д>Л).



**Фигура 6.** Интериктален ЕЕГ запис на пациент IV-5, проведен на 23 годишна възраст. Установяват се единични остри вълни в дясно темпорално и фронтални тета вълни.



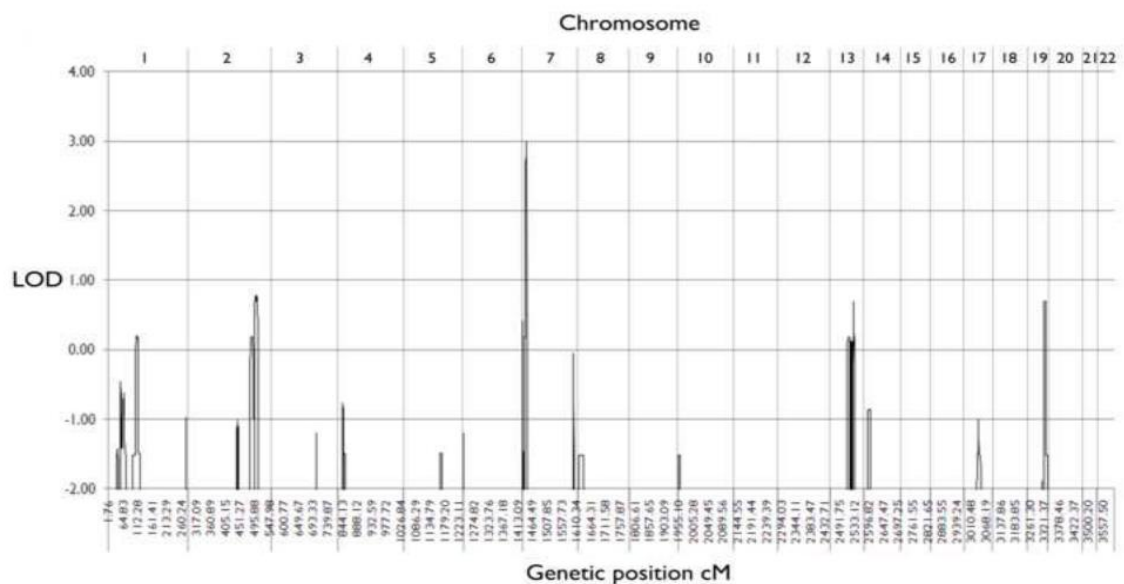
### 3.1.3 Генетични изследвания

Петнайсет членове на семейството (9 болни и 6 здрави) бяха генотипирани чрез Affymetrix SNP arrays 5.0 и Genotyping Console™ version 2.1. За целите на генетичното изследване индивидите без анамнеза за епилептични пристъпи бяха сметени като „неизвестни“.

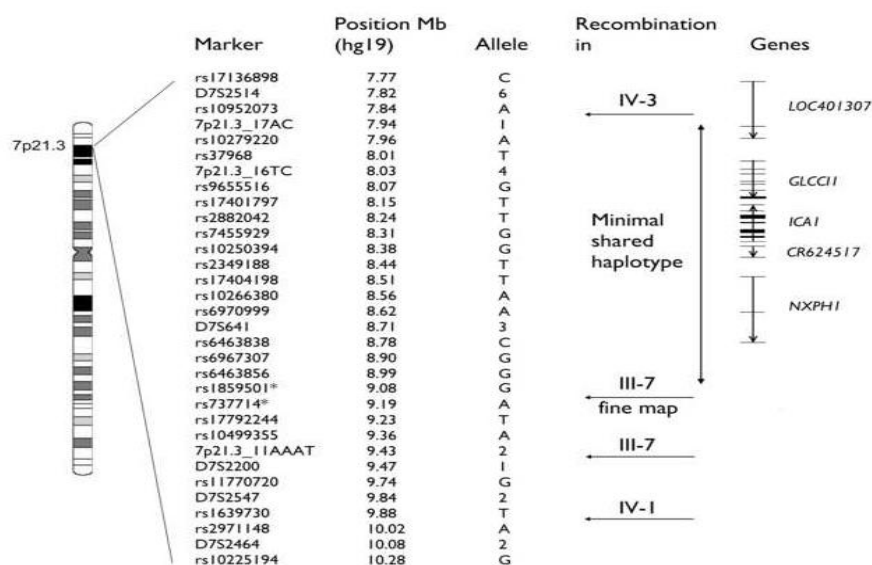
Проведеният параметричен анализ за скаченост в целия геном (Merlin 1.1.1), при автозомно-доминантен модел на унаследяване, идентифицира единичен локус върху хромозома 7p21.3 (**Фигура 7**). Тестовите с честота на алелите от 0.0001 до 0.001 и на фенотипията от 0.001 до 0.01, показаха същите резултати (обхват от 2.923 до 3.002). Като се има предвид структурата на родословието и информативността на използваните SNP маркери, наблюдавания LOD score на хромозома 7p21.3 кореспондира с очаквания максимум. Чрез анализ за скаченост бяха изключени съобщените преди това в литературата локуси за фамилна темпорално-дялова епилепсия, като получения LOD score беше значително под -2.0. При тестване за псевдоминантен модел на унаследяване беше получен максимален LOD score между 0.015 и 1.483 за голям брой локуси на всички автозоми и LOD score от -1.637 до 0 на локус 7p21.3. Скаченият регион обхваща 3.3 сМ (2.2 Mb) геномна ДНК. Минималният споделен хаплотип беше определен посредством наблюдаваните ключови рекомбинации между полиморфизми rs10952073 и rs10279220 при пациент IV-3 и между rs1639730 и rs2971148 при пациент IV-1. Анализът за скаченост, проведен след включване на пациент IV-2, който за целите на генетичното изследване беше сметен за „неизвестен“, понижи максималния LOD score за региона 7p21.3 на 2.66. Пониската стойност е резултат от наличието на болестния хаплотип при асимптомния баща (III-3), който не е предаден на пациент IV-2, чиято анамнеза по-скоро говори за посттравматична епилепсия. Повишаването на стойността на фенотипията до 0.05 и промяната на статуса на IV-2 от „неизвестен“ на болен, доведе до LOD score от 1.94. Използването на STRs маркери намали региона на споделения хаплотип до 2.9 сМ (1.6 Mb) с теломерна рекомбинация между полиморфизми rs10952073 и 7p21.3\_17AC при пациент IV-3 и центромерна рекомбинация между 7p21.3\_11AAAT и D7S2200 при пациент III-7 (**Фигура 8**). Проведеното на следващ етап финно картиране с допълнителни Affymetrix SNP

маркери, постави центромерни граници между полиморфизми rs1859501 и rs737714 при пациент III-7 и нейното потомство, определяйки минимален общ хаплотип за болестта от 2.4 cM (1.3 Mb) геномна ДНК (**Фигура 8**). Хаплотип 7p21.3, сегрегиращ с болестта, не беше открит при нито едно друго семейство с епилепсия от ромската популация. Той не беше открит и при здрави контроли от същата популация. Анализът на броя на копийните вариации (CNVs) на засегнатата фамилия показва 10 уникални CNVs, които не се припокриват с тези при контролните проби от ромската популация и в базата данни на геномните варианти. Нито един от тези CNVs не се намира в 7p21.3 областта. Търсенето на вариации в броя на копията, които биха могли да действат като модификатори при двамата пациенти с фебрилни гърчове, не откри нито един уникален вариант, споделен само от тези два пациента.

**Фигура 7.** Параметричен анализ за скаченост в семейството от град Нова Загора, при доминантен модел на унаследяване с непълна пенетранност и с помощта на панел от 16,226 SNP маркери по протежение на целия геном.



**Фигура 8.** Финно картиране на локус 7p21.3 и гените в минималния рекомбинантен хаплотип. Представени са всички STR и SNP маркери, използвани при анализа за скаченост, както и полиморфизми rs1859501 и rs737714 от плътната SNP карта. Показани се индивидите с рекомбинации. Гените са посочени в точен ред от теломерите към центромера, което отговаря на позицията на маркерите.



### 3.1.4 Обсъждане

Представеното ромско семейство има семиология на пристъпите, характерна за мезиалния темпорален дял, като преобладават епигастралната аура и стереотипите с ръцете на фона на нарушено съзнание [Kotagal и съавт. 2003; Rossetti&Kaplan, 2010]. Регистрираната при интерикталните ЕЕГ записи пароксизмална активност ангажира темпоралните региони. При проведените МРТ изследвания на трима от пациентите, не са установени данни за хипокампадна склероза.

Клиничната картина при това ромско семейство се различава от оригиналното описание на бенигнената фамилна темпорално-дялова епилепсия [Berkovic и съавт. 1996], потвърдено по-късно и при друга фамилия със скаченост на хромозома 4q [Hedera и съавт. 2007], където началото е в по-късна възраст (не по-рано от 10 годишна възраст, най-често 25 годишна възраст), честа е аурата с психични симптоми, а по-редки са комплексните парциални и вторично-генерализираните пристъпи. Фенотипът, който наблюдаваме при ромската фамилия, наподобява семействата със скаченост на хромозоми 1q, 12q и 18q, по

отношение на по-ранното начало на епилепсията и липсата на МРТ данни за хипокампадна склероза [Ward и съавт. 2002; Derondt и съавт. 2002; Baulac и съавт, 2001; Claes и съавт. 2004]. При това ромско семейство обаче, фебрилните гърчове са редки, а се наблюдават чести вторично-генерализирани пристъпи. В диференциално-диагностичен план, предвид съчетанието на фебрилни гърчове с парциални пристъпи бе обсъждан и синдром на генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс [Scheffer и съавт. 2007], но при ромската фамилия не са описани изолирани генерализирани тонично-клонични пристъпи, което прави тази диагноза малко вероятна.

Представената тук ромска фамилия има уникален фенотип на фамилна темпорално-дялова епилепсия, който не е описан до момента.

Проведените молекулярно генетични изследвания идентифицираха нов локус на хромозома 7p21.3, който изглежда специфичен за семейството. Това противоречи на първоначалната хипотеза за наличие на ефект на родоначалника по отношение на епилепсията в ромската популация. Трябва да се има предвид обаче, че една стара мутация с ефект на родоначалника, при която минималния споделен хаплотип е с малък размер [Gooding и съавт. 2005], не може да бъде изцяло изключена за този локус. Въпросът за наличието или не на ефект на родоначалника, може да бъде преразгледан отново, ако бъде идентифицирана точната мутация обуславяща фенотипа.

Областта на хромозома 7p21-p22 е свързана с епилепсия, което е описано от други автори. Така например в литературата е съобщено, че 7p22 дупликация, която може да се припокрива с 7p21.3 в зависимост от кариотип-свързващата резолюция, се асоциира с фебрилни гърчове при синдром със „скачаща“ транслокация [Jewett и съавт. 1998]. Описана е и делеция в същия 7p22 регион, при дете с малформативен синдром и епилептични пристъпи с неспецифична семиология [Chang и съавт. 2007].

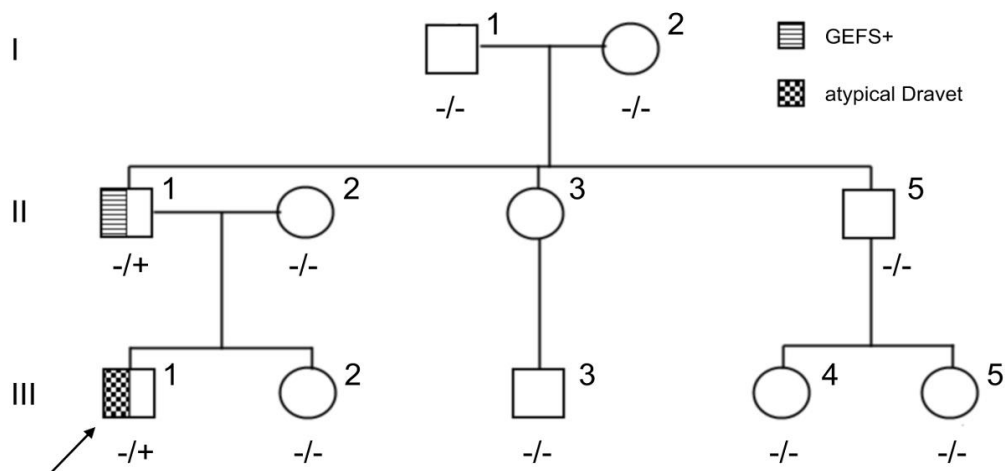
В региона с общ хаплотип се намират три валидирани гена с експресия в мозъка-глюкокортикоид индуциран транскрипт 1 (GLCCI1), островно-клетъчен автоантиген 1 (ICA1) и неурексофилин 1 прекурсор (NXP1), които представляват потенциални функционални кандидати. На този етап обаче, точният генетичен дефект, обуславящ развитието на описания специфичен фенотип на фамилна темпорално-дялова епилепсия, все още не е идентифициран.

### 3.2 Клинико-генетично проучване на фамилия от село Майско.

#### 3.2.1 Родословие

Семейството е от ромски произход и живее в село Майско, област Велико Търново. Състои се от *двама* засегнати членове. Фенотипът на пробанда III-1 (**Фигура 9**) беше характеризиран по време на многократните му хоспитализации в Клиниката по нервни болести за деца, МБАЛНП „Свети Наум”, София по повод на медикаментозно-резистентна епилепсия. За пълното фенотипно изясняване, като част от научната работа, бяха проведени допълнителни изследвания на пробанда (МРТ изследване на главен мозък, полисомнография, генетични изследвания), както и неколкократно посещения в дома му за разширяване на родословието и изследване на останалите членове на фамилията.

**Фигура 9.** Родословие на фамилия от село Майско. Пробандът е посочен със стрелка. Знакът (+) показва наличието на мутация p.D194N. Легенда: ▨ GEFG+; ▩ Атипичен синдром на Dravet.



#### 3.2.2 Описание на фенотипа.

Пробандът III-1 е роден от патологично протекла бременност на майката, която е приемала антибиотици в първия триместър на бременността по повод белодробна инфекция и е имала периодично кървене и повтарящи се контракции

в последния триместър. Раждането е било на термин, по нормален механизъм и без данни за асфиксия. Съобщава се за изоставане в ранното нервно-психичното развитие, като момчето проходило и проговорило на 2 годишна възраст и в началото ходел на пръсти.

Началото на епилепсията е на 4.5 месечна възраст с конвулсивен епилептичен статус, няколко часа след като му е направена редовна имунизация за дифтерия/тетанус/коклюш. В следващите месеци той започнал да получава кратки генерализирани пристъпи, описвани от майката като „захласвания” и посиняване около устата, появяващи се неколkokратно дневно, въпреки започнатото лечение с фенобарбитал на 6 месечна възраст. На 1 годишна възраст получил усложнен фебрилен гърч с латерализация (отклонил главата и очите наляво). След това започнал да получава фебрилни и афебрилни генерализирани-тонично клонични пристъпи с честота около 1/седмично и голяма продължителност (средно 15-20 минути) и алтернираща латерализация (по отношение на адверзията на главата и очите). От една годишна възраст, към генерализираните тонично-клонични пристъпи се добавили и парциални пристъпи, понякога последвани от вторична генерализация. Аурата се изразява в неясно усещане за „наближаване на пристъпа” и зрителни феномени („все едно го удря светлина”). На 2 годишна възраст е започната терапия с карбамазепин и валпроева киселина, което първоначално довело до намаляване на честотата на пристъпите, след което пристъпите зачестили отново. На 6 годишна възраст, на мястото на валпроевата киселина е въведен топирамат, което довело до разреждане на пристъпите до 1-2 месечно, но последният е спрял от майката, поради промени в поведението на детето, което станало хиперактивно и агресивно. В следващите няколко години е опитана терапия с различни антиепилептични медикаменти, като фенобарбитал, отново валпроева киселина, окскарбазепин и леветирацетам, с незадоволителен контрол на епилептичните пристъпи. От 12 годишна възраст, детето е на терапия с леветирацетам и валпроева киселина, като в продължение на 1 година е поддържан телефонен контакт с майката и по-нейни данни детето не е получавало епилептични пристъпи.

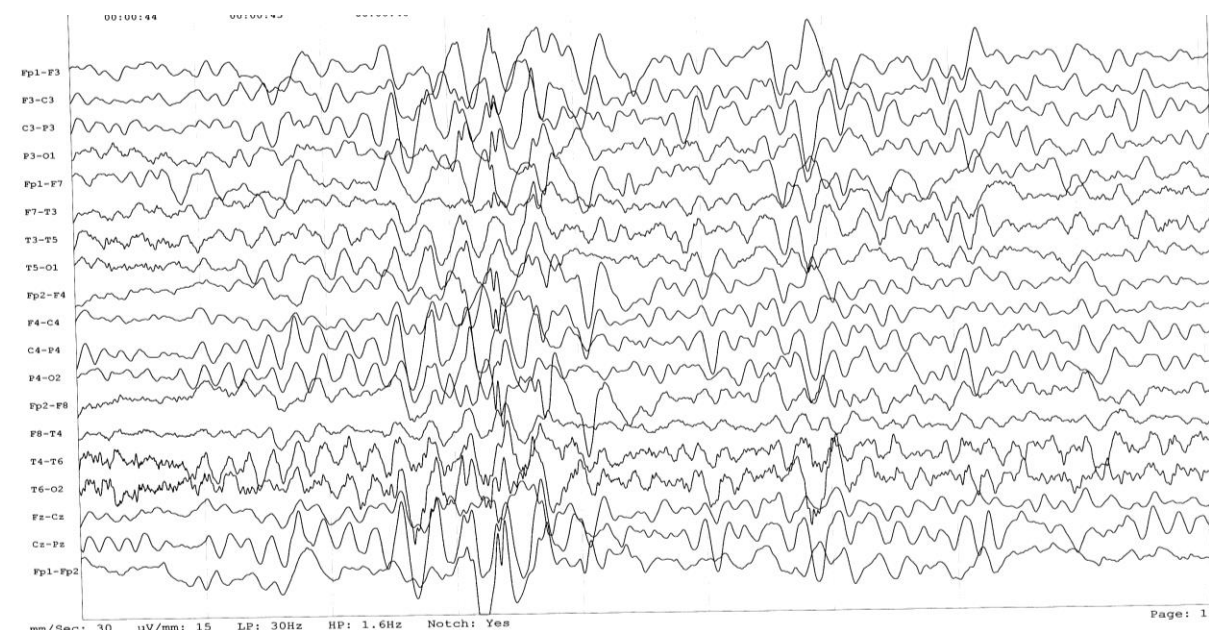
Неврологичният статус на пациента е нормален.

Невропсихологичното изследване е с данни за умерен интелектуален дефицит (коэффициент на интелигентност ~ 50), леко намален обхват на вниманието и концентрацията и трудности в пространствената ориентация.

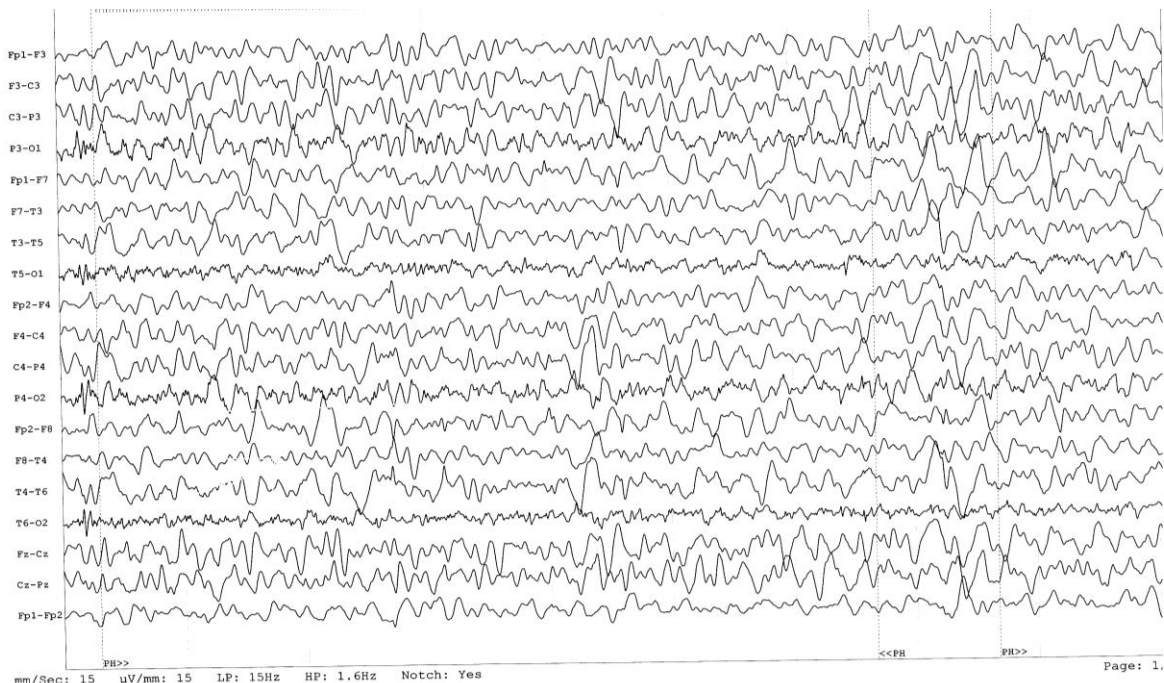
Интериктални ЕЕГ записи, проведени на 6 годишна възраст показват дифузно забавена основна активност с генерализирани острия-бавна вълна при хипервентилация (**Фигура 10**), а в осъществени през следващи години - мултифокална епилептиформна активност във фронталните, темпоралните и парието-темпоралните отвеждания (**Фигура 11**). ЕЕГ запис, проведен на 12 годишна възраст по време на сън не показва отклонение от нормите (**Фигура 12**). От тази възраст се наблюдава и подобрене в ЕЕГ записите в будност в сравнение с предходните такива.

Пациентът има двукратни МРТ изследвания на главен мозък – на 6 и 12 години, които са нормални.

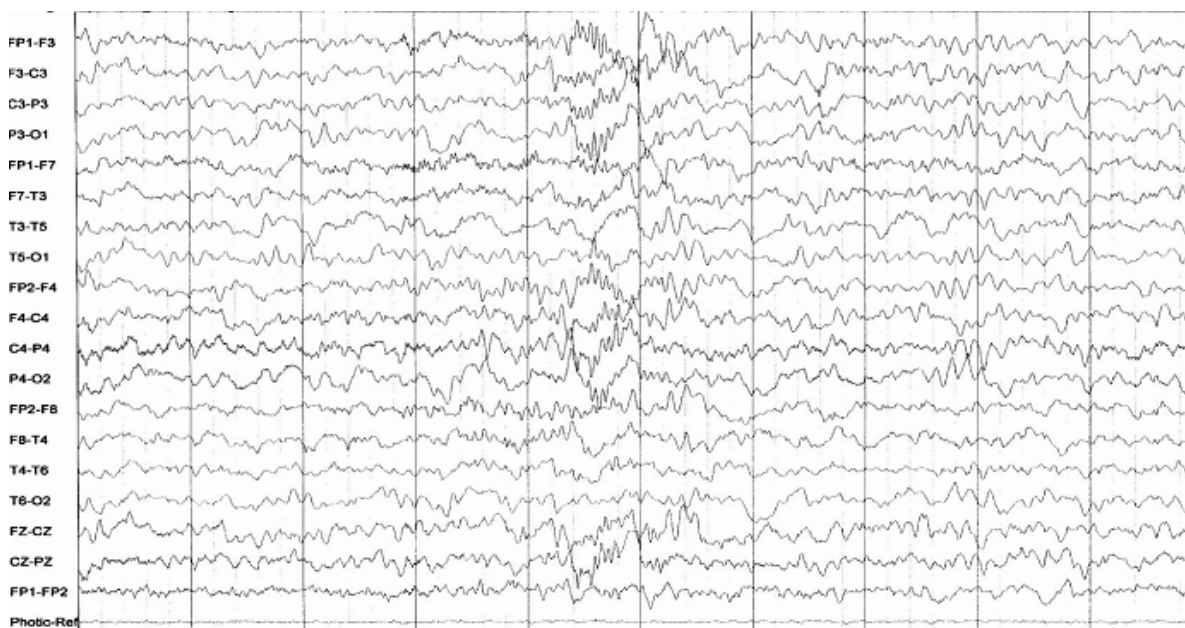
**Фигура 10.** Интериктален ЕЕГ запис на пробанда III-I на 6 годишна възраст, в будност, с данни за двустранно синхронни комплекси острие-бавна вълна, поздравени във фронталните и задните отвеждания на фона на дифузно забавена основна активност.



**Фигура 11.** Интериктален ЕЕГ запис на пробанда на 8 годишна възраст с данни за по-изразена бавновълнова активност в дясно, особено темпорално, където се наблюдават и отделни остри вълни (острия) комплекси с максимум и обратна фаза в F8. Закл. Суспектно темпорално огнище в дясно.



**Фигура 12.** ЕЕГ запис по време на сън на 12 годишна възраст с нормални патерни на съня – сънни вретена и V-вълни.



Бащата на пробанда II-1 е 43 годишен мъж, роден от нормално протекла бременност и раждане на термин, без данни за асфиксия, с нормално нервно-психично развитие. По анамнестични данни, на 5-6 месечна възраст в хода на вирусна инфекция и фебрилитет над 38<sup>0</sup> С, получил прост фебрилен гърч. От тогава започнал да получава афебрилни епилептични пристъпи, като тяхната семиология не е напълно изяснена, но по описание отговарят на парциални пристъпи с вторична генерализация и на генерализирани тонично-клонични пристъпи. Първоначално, честотата им била 1-2 месечно, като са съобщени дневни и нощни пристъпи, понякога провокирани от стрес. Пациентът никога не се е лекувал и постепенно пристъпите се разреждали на 2-3 годишно, като изчезнали спонтанно към 12 годишна възраст.

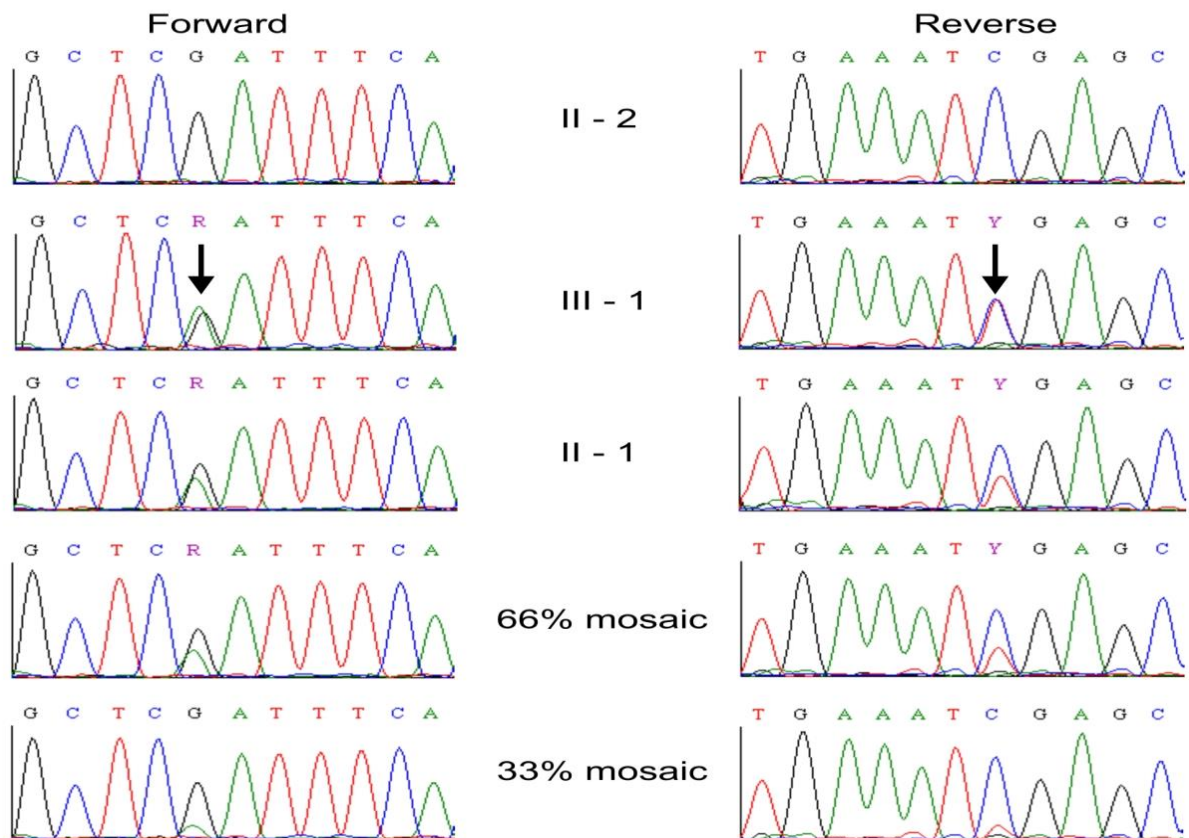
Неврологичният статус е нормален. ЕЕГ записът, осъществен на 40 годишна възраст не показва отклонение от нормата за възрастта.

### *3.2.3 Генетично изследване.*

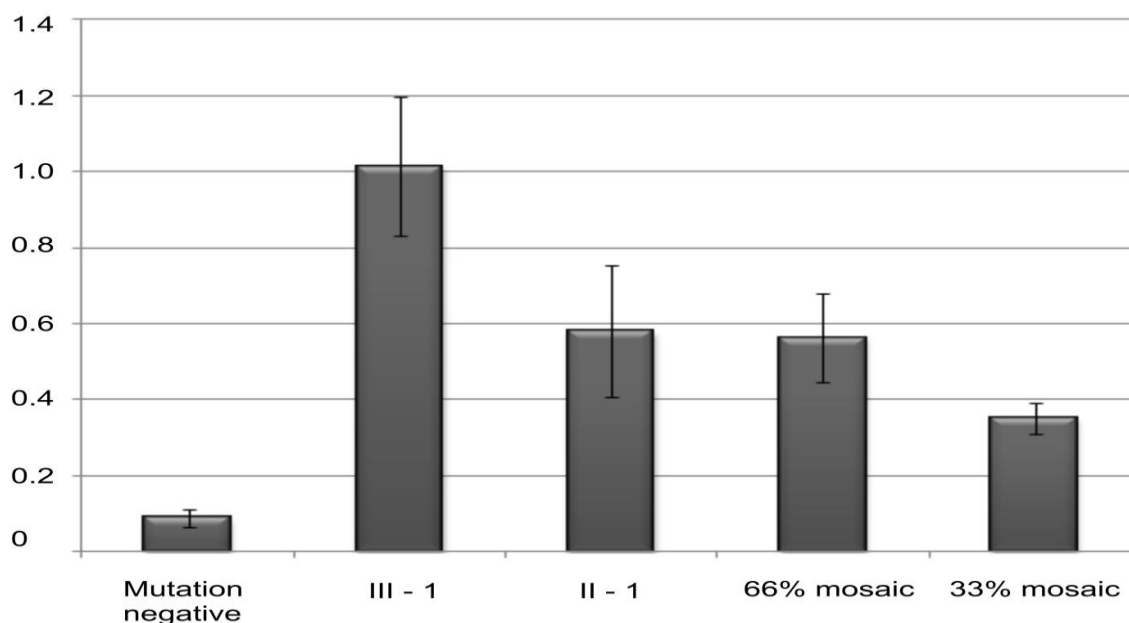
При проведените молекулярно-генетични изследвания с мутационен анализ на SCN1A гена, беше идентифицирана погрешносмислена мутация с.580G>A, водеща до замяна на консервативен аспартатен остатък с аспарагин в позиция 194 (p.D194N) в S3 сегмент на ДІ протеиновия домен. Анализът за мутации при останалите членове на фамилията откри p.D194N мутацията при бащата, но не и при родителите на бащата, нито при останалите роднини (**Фигура 9**). Секвенционният анализ при бащата показва, че е възможно наличие на мозаицизъм в неговите периферни кръвни клетки (**Фигура 13**). Това беше потвърдено и от резултатите от TaqMan assay, където количеството на мутантните спрямо нормалните алели в клетките на бащата, изчислено чрез 2-delta delta C(T) метод [Livak& Schmittgen, 2001] е около 60-70% (**Фигура 14**). Допълнителна оценка на количеството на мутантните клетки беше получена, като се смеси ДНК на пробанда (във всички клетки е налице G>A замяна) с ДНК от майката, при която липсва мутация в съотношение 2:1 и 1:2. Секвенционната хроматограма при смесване в съотношение 2:1 много приличаше на тази на бащата, което потвърди, че количество на мутацията в клетките на бащата е около 60-70% (**Фигура 14**).

Мутацията с.580G>A не беше открита при нито един пациент с епилепсия, нито при семейства с епилепсия от същия етнически произход. Същата мутация не беше открита и при скринирането на здрави контроли от ромската популация.

**Фигура 13.** Секвенционни хроматограми: на майката на пробанда II-2, на пробанда III-1, на бащата II-1, и контролни проби с различен процент мозаицизъм. Стрелките показват мутиралия нуклеотид в кодон 194.



**Фигура 14.** Количествено определяне на мутантните алели чрез TaqMan assay: нивото при пробанда III-1 (мутацията е представена в 100% от клетките) е оценено, като нормалните алели са използвани като ендогенна контрола и това е представено на графиката като 1.0; ниво при бащата (II-1) и контроли, спрямо нивото на III-1.



### 3.2.4 Обсъждане

Представена е малка ромска фамилия, в която са идентифицирани двама членове (баща и син) с епилепсия. При пробанда, началото на епилептичния синдром е под 1 годишна възраст (4.5 месеца), с провокирани от фебрилитет и медикаментозно резистентни парциални и генерализирани тонично-клонични пристъпи, съчетан с изоставане в нервно-психичното развитие. Не се съобщават миоклонии и/или абсанси. С възрастта се наблюдава намаление на честотата на епилептичните пристъпи, като е постигнат пълен контрол на 12 годишна възраст. При бащата е налице по-лек фенотип, с начало на епилепсията на 5-6 месечна възраст с фебрилни гърчове, сравнително редки парциални и генерализирани тонично-клонични пристъпи, спонтанно спиране на пристъпите на 12 годишна възраст и нормален интелект. Тези анамнестични данни в съчетание с проведените ЕЕГ, МРТ и генетични изследвания дават основание да се приеме, че пробандът е с гранична форма на синдрома на Dravet, макар и с атипични прояви,

като изоставане в нервно-психичното развитие още от раждането, а бащата е с по-лекия фенотип на синдрома на генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс.

Идентифицираната в представеното семейство мутация p.D194N в SCN1A гена е рядък дефект, който се асоциира със синдром на Dravet. Тя е описана в литературата и преди, при двама несвързани пациенти от различен етнически произход: при пациент със синдром на Dravet (пациент №70, [Mancardi и съавт. 2006]), при който възниква *de novo* и пациент с граничен синдром на Dravet (пациент №57, [Harkin и съавт. 2007]), където унаследяването не е определено.

Хипотезата, че p.D194N е мутация с ефект на родоначалника в ромската популация беше отхвърлена тъй като не бе открита при останалите членове на семейството, както и при изследването на контролен панел от здрави и засегнати от епилепсия ромски фамилии. Ограничената сегрегация в тази фамилия показва, че мутацията най-вероятно е възникнала *de novo* в бащата на пробанда.

Родителският мозаицизъм е рядко изключение, при което вариации във фенотипа могат да се свържат със специфичен механизъм, улеснявайки по този начин прогнозата и генетичното консултиране. Откриването на това семейство с погрешносмислена мутация, унаследена от баща с мозаицизъм показва, че този механизъм може би е по-чест отколкото се предполага.

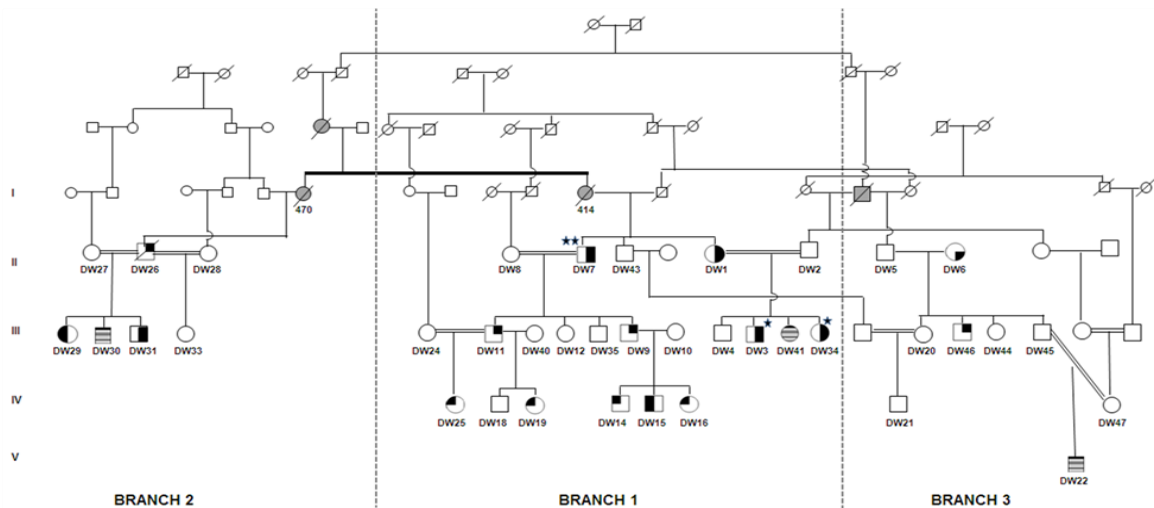
### 3.3 Клинико-генетично проучване на семейство от село Слънчево.

#### 3.3.1 Родословие.

Това семейство е идентифицирано за първи път от Търнев и съавт. (2007г.) и представлява първото проучване на фамилните генерализирани епилепсии сред ромската общност. Като част от научната работа по настоящата дисертация, фамилията беше проследена, разширена бе генеалогичната информация и бяха идентифицирани нови 18 индивида от известен преди това клон на фамилията и нов клон на родословието. Събрани бяха нови клинични данни за пациентите.

Семейството принадлежи към субгрупата на Калдерашите, която представлява млад генетичен субизолат, част от Влашката група роми. Структурата на родословието е сложна (**Фигура 15**), с множество близкородствени бракове. В него се откриват *19 болни* (11 мъже и 8 жени) с епилепсия. Идентифицирана беше нова връзка между клон 1 и 2 (сестри 414 и 470), свързваща всички живи засегнати индивиди, като те се оказаха втори братовчеди и братовчедки или дори по-близки. Новият открит клон 3 от своя страна е свързан с клон 1, чрез брака на DW1 с DW2 и чрез допълнителни по-далечни връзки. Дватама живи индивиди полубратята DW2 и DW5 са здрави. В същото време в клон 3 е възможна и билинеарност на епилепсията, обусловена от брака на DW6, принадлежаща към друг, различен клан от същата субгрупа.

**Фигура 15.** Структура на семейството. Легенда: ■ ФГ; ■ ФГ плюс; □ ГТКП; □ Парциални пристъпи; \* Парциални пристъпи с късно начало; \*\* Парциални пристъпи след ЧМТ; ■ Некласифицирани пристъпи



### 3.3.2 Описание на фенотипа.

Събраната клинична информация за 19 пациента с епилепсия е обобщена в **таблица 10**. При трима от тях, принадлежащи към различни клонове на семейството, се наблюдават разлики във фенотипа в сравнение с останалите 16 индивида. Това са пациентите DW41 (от клон 1), DW30 (клон 2) и DW6 (клон 3).

При пациентката DW41, епилептичните пристъпи започнали на 15 годишна възраст и спрели спонтанно на 45 годишна възраст. Данните от свидетели на пристъпите ѝ са доста противоречиви, като според едни описания е възможно да се касае за синкопи, според други – за псевдоепилептични пристъпи, а според трети – за комплексни парциални пристъпи. Проведените ЕЕГ и МРТ на главен мозък на 45 годишна възраст са нормални.

Пациентът DW30 е роден на термин, но с ниско тегло (1800 грама) и с данни за перинатална асфиксия. Той е бил с изоставане в невропсихичното развитие още от раждането, като понастоящем е с умерено умствено изоставане. Епилептичните му пристъпи са с начало около 3 годишна възраст и продължават с честота 2/ седмично до момента на провеждане на настоящото изследване. Пристъпите са с характер на комплексни парциални с оро-алиментарни и двигателни автоматизми, винаги с вторична генерализация. Аурата се изразява в неспецифично усещане за „приближаване на пристъпа” и безпокойство. От проведените многократни ЕЕГ записи са налице данни за генерализирани комплекси острие-бавна вълна и фокални острия и бавни вълни в дясно темпорално и в ляво фронтално. МРТ на главен мозък показва десностранна

мезиална темпорална склероза (**фигура 16а и 16б**). Предписано беше лечение с валпроат и ламотрижин, което той не приема редовно.

При пациентката DW6 появата на епилептичните пристъпи съвпада с началото на тежка депресия на 15 годишна възраст. Първоначално пристъпите са били с честота 2-3 дневно, като постепенно се разреждали и спрели спонтанно на 30 годишна възраст. Те са с характеристика на комплексни парциални с оро-алиментарни и двигателни автоматизми и вторична генерализация. Аурата се описва като неприятно чувство в епигастриума, ирадиращо към главата. Интерикталният ЕЕГ запис проведен на 59 години е в норма.

При всички останали 16 пациента от семейството, ранното невропсихично развитие и неврологичния статус са в норма. При DW11 е налице леко когнитивно нарушение. Фебрилни гърчове с начало между 5 месечна и 3 годишна възраст и край до 6 годишна възраст се съобщават при 4/16, а при 3/16 индивида, те могат да се класифицират като фебрилни гърчове плюс. При по-възрастните членове на семейството липсва надеждна информация за наличието на фебрилни гърчове в детска възраст. При тези пациенти епилептичните пристъпи започват в ранното детство и продължават до късна възраст (**Таблица 10**). Освен ГТКП при тях се описват и КПП с късно начало, характеризиращи се с оро-алиментарни и двигателни автоматизми и честа вторична генерализация. По-тежкият фенотип при тази група може частично да бъде обяснен със съпътстващи заболявания (тежка черепно-мозъчна травма при пациенти DW3 и DW7).

Интерикталните ЕЕГ записи са абнормни почти във всички случаи (**таблица 10**). При 7 от пациентите (7/16) с повече от един ЕЕГ запис за период от 10 години, са налице и нормални и абнормни записи – обикновено единични, кратки (<1 сек.) генерализирани острия или остри вълни. При 3/16, ЕЕГ записите са винаги абнормни с огнищни и генерализирани разряди, най-често от остри и високо амплитудни бавни вълни с по-голяма продължителност (2-3 сек.) (**фигура 17 и 18**). При останалите шест пациента (6/16) е осъществен само един ЕЕГ запис, като при четирима от тях са описани острия и бавни вълни, а при други двама ЕЕГизследването е в норма.

**Таблица 10.** Клинични, ЕЕГ и МРТ данни от изследването на засегнатите членове на фамилията от село Слънчево.

№	Роден	Пол	ФГ	Начало/ Край на ФГ	ГТКП- начало, честота	Аура	КПП- начало, честота	КПП- описание	ЕЕГ	МРТ	АЕМ	Фенотип
DW14	1984	М	Да	5м./3г.					2001 пароксизмален фокус Д-Ф-Т 2008 двустранни Ф-Т остри вълни			ФГ
DW16	1990	М	Да	1г.6м./5-6г.					2001 генерализирани бавни вълни 2008 двустранно Ф и генерализирани (ХВ) остри и бавни вълни			ФГ
DW19	1995	Ж	Един	3г.					2001 генерализирани острия и бавни вълни 2008 нормално			ФГ
DW25	1981	Ж	Да	6м./12м.					2007 нормално			ФГ
DW15	1987	Ж	Един	1г.	2г, един единствен				2007 генерализирани комплекси острие-бавна вълни			ФГ+
DW29	1973	Ж	Да	1м./7г.	5г, първоначално 1/м.; сега 1-2/г.				2001 генерализирани остри вълни 2007 нормално 2010 два нормални записа и един с генерализирана пароксизмална активност	2001 и 2010-нормални	СВЗ	ФГ+
DW22	1986	М	Да	2.5г./??	Ранно детство, първоначално 2-3 г./спрели на 17г. възраст	Не	Начало на 3-4г.; Честота 3-4 дневно. Спрели на 10 г. възраст	Внезапно се втрещва, гледа си ръцете и ги движи, изглежда объркан, не отговаря при повикване	2008 – огнищни остри и бавни вълни Д-Ф и билатерално Ф-Т при ХВ		VPA, Сега е без лечение	ФГ+, КПП

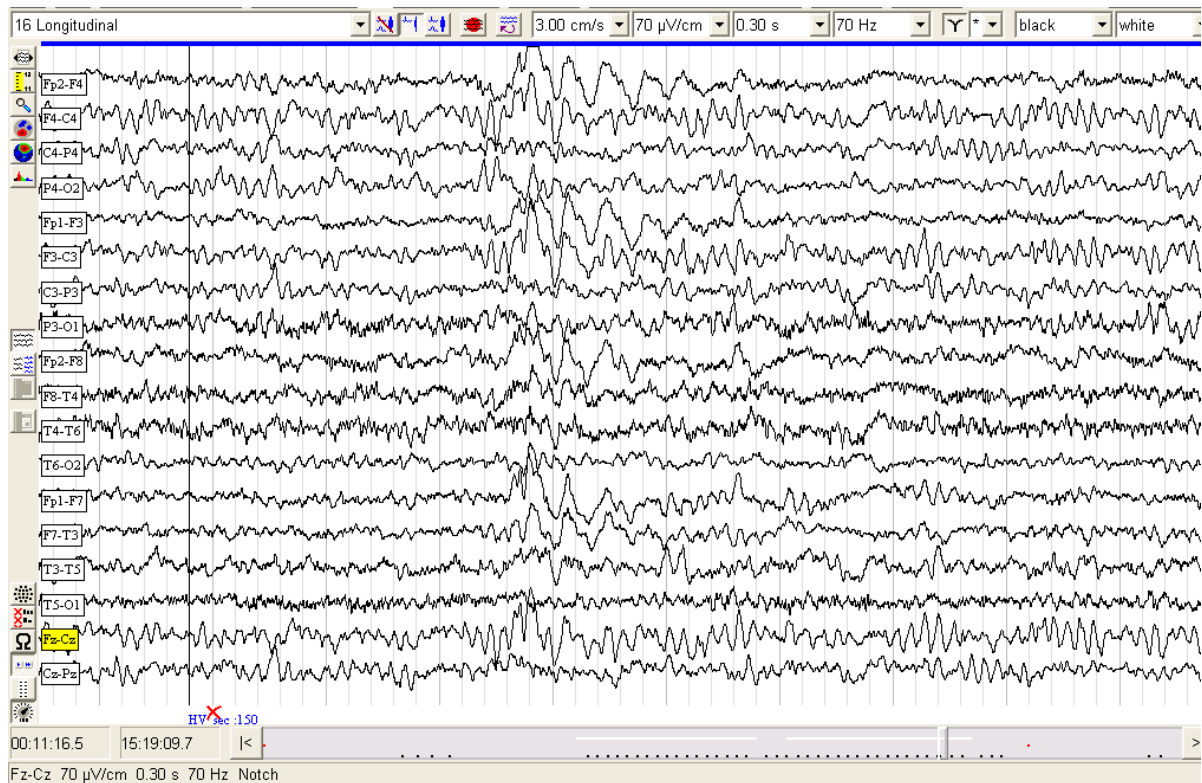
DW1	1936	Ж	??		Ранно детство, първоначално 1/седм.-1/м, сега- 4/г.	Има неприятни усещания в стомаха, издигащи се към гърлото, чувства главата си „объркана”	Начало ~ на 66г./ неизвестна честота	Говори несвързано за около 1-2 мин, изглежда объркана	2001 генерализирани острия и остри вълни 2008 огнищни бавни вълни в Д Ф (2Hz).		CBZ, Сега е без лечени е	ГТКП с ранно начало, КПП
DW7	1944	М	??		Ранно детство, 5-6/м., почти ежедневни след ЧМТ		Започват след ЧМТ, 2-3/м.	Става агресивен, обръща си очите нагоре, главата наляво, примлясква, объркан е, говори несвързано, дърпа си дрехите	2001 фокални и генерализирани бавни вълни 2007 генерализирани комплекси острие-бавна вълна 2008 нормално	2001- данни за ПТЕ ляво, фронтално	CBZ, VPA	ГТКП с ранно начало, КПП след ЧМТ
DW3	1959	М	He		2г., първоначално 1-2/м, сега 1-2/г.		??; 1/м.	Втречен поглед, облизва си устата, пипа си дрехите	2001 генерализирани комплекси острие-бавна вълна 2007 фокус в Д-О; 2008 норма 2009 норма	2009 - ПТЕ в периферията на ляв gyrus supramarginal и superior temporal	ОХС, понаст оящем – без лечени е	ГТКП с ранно начало, КПП в късна възраст
DW34	1962	Ж	He		Ранно детство, без пристъпи от 44 г. възраст; 1/м.		~40г., винаги с вторична генерализация, неизвестна честота	Променя се цветът на лицето, изглежда уплашена, говори несвързано	2001 нормално 2008 дискретни, огнищни тета и остри вълни Д-Т		CBZ, понаст оящем – без лечени е	ГТКП с ранно начало, КПП в късна възраст
DW11	1965	М	He		1г., първоначално 1/ годишно,				2001 генерализирани остри и бавни вълни 2008 две нормални	2002 и 2008 в норма	VPA	ГТКП с ранно начало

					след това 1/1-2 дни, сега 1/м.							
DW26	1946	М	??		Ранно детство, 1-2/м.				2001 генерализирани, пароксизмални остри вълни		CBZ	ГТКП с ранно начало
DW9	1967	М	Не		Един на 26г.				2001 генерализирани остри вълни 2008 нормално		CBZ за 2 седмици	Един ГТКП
DW31	1962	М	Не		Ранно детство/ без пристъпи от 20г. възраст; първоначално 1/м; след това 3-4/г.				2010-нормално	2010-норма	CBZ, понастоящем – без лечение	ГТКП с ранно начало
DW46	1977	М	??		Два непровокирани на 4 и 5г.				2008 – огнищни остри вълни Д-Т след ХВ		Не	ГТКП с ранно начало
DW30	1971	М	Не			Усеща, че пристъпът идва, все едно, че го удря слънцето, има болка в стомаха, сърбеж в главата и крайниците	3г./ КПП винаги с вторична генерализация; първоначално 3-4/м., сега 8-9м.	Движи се безцелно из стаята, премества предмети, неконтактен, примлясква	2001 генерализирани комплекси остриевълна 2010 огнищни острия и бавни вълни Д Т, Л-Ф с генерализация при ХВ	2010-мезиална темпорална склероза в дясно	CBZ, VPA, LTG	КПП с вторична генерализация, фенокопи е ?
DW41	1964	Ж	Не			Чувства се зле, нервна, търси място да седне	15г., КПП с вторична генерализация; 1-2/м., няма пристъпи от	Става нервна, агресивна, говори несвързано за около 30 мин., дърпа си	2009 норма	2009 - норма	??	КПП или псевдоепи лептични пристъпи

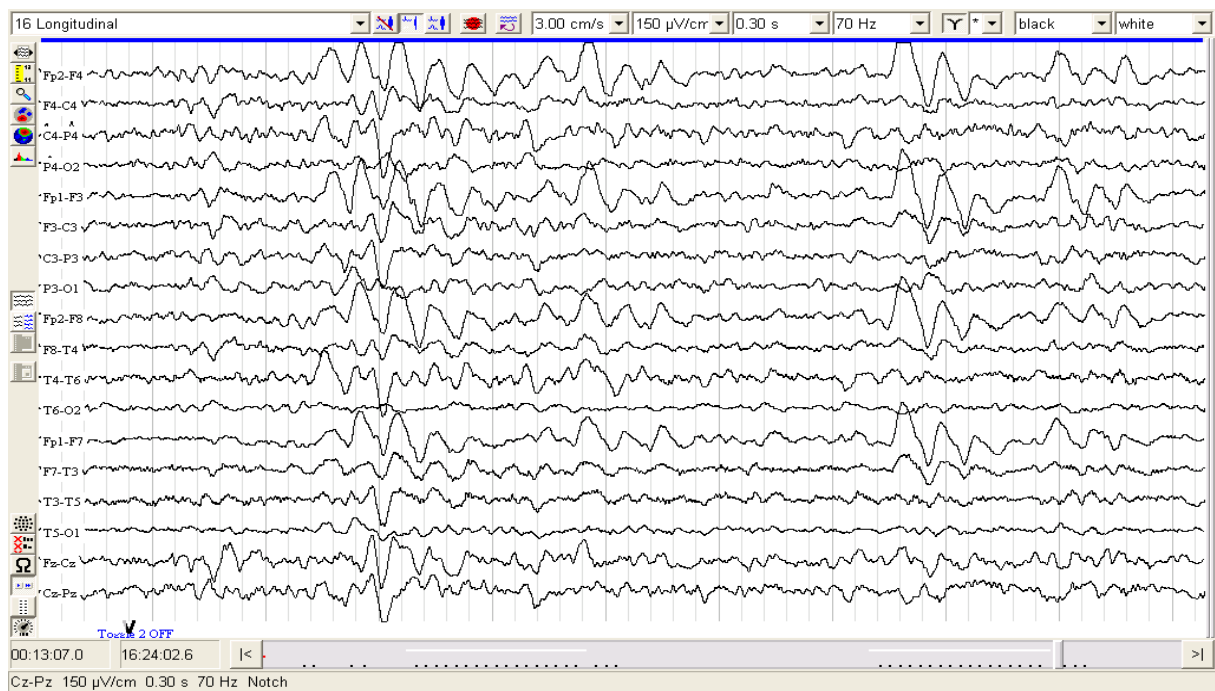
							45 г. възраст	косата, хвърля предмети, тялото ѝ трепери или стои тихо за 5-10 мин.				
DW6	1949	Ж	Не			Неприятно чувство в стомаха, което се издига към гърлото	От 15г. до 30г. възраст КПП, винаги с вторична генерализация; 2-3 дневно до 1-2/м	Гледа объркано ръцете си, дърпа си косата, върти си главата, изпъва си краката	2008-норма		??	КПП

М-мъж; Ж-жена; М-месец; Г-година; Мин-минути; ЧМТ – черепно-мозъчна травма; Д – дясно; Л- ляво; Ф – фронтално; Т – темпорално; О – окципитално; СВЗ – карбамазепин; VPA - валпроат; LTG - ламотрижин; ХВ – хипервентилация; ИФС – интермитентна фотостимулация; Хц – херц; ПТЕ – посттравматично енцефаломалатично огнище; № -номер на пациента в родословието; ?? – няма информация

**Фигура 17.** Интериктален ЕЕГ запис на пациент DW 22, проведен на 22 годишна възраст с данни за остри и бавни вълни двустранно фронто-централно и темпорално.



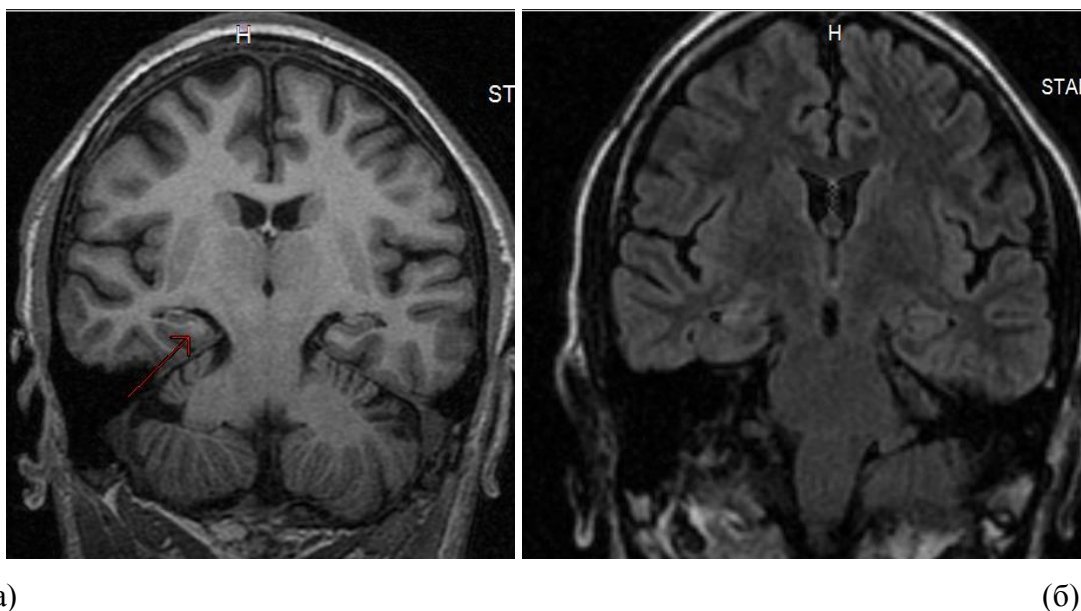
**Фигура 18.** Пациент DW 16. Интериктален ЕЕГ запис на 18 годишна възраст, с данни за бифронтални остри и бавни вълни.



С изключение на пациент DW30, разгледан в началото на изложението, изглежда няма корелация между EEG промените и тежестта на заболяването.

MPT изследване на главен мозък беше проведено при 7/19 пациента, като при двама от тях тези изследвания са две (през 2001 и 2010г.). MPT е в норма при четирима пациенти (DW11, DW 29, DW31 и DW 41), с данни за посттравматични енцефаломалатични огнища при двама (DW 3 и DW7) и с данни за мезиална темпорална склероза при един (DW30) (**Фигура 16**).

**Фигура 16.** MPT на главен мозък на пациент DW30 на коронарни T1 (а) и коронарни T2 FLAIR (б) изображения, демонстриращи мезиална темпорална склероза в дясно.



Терапия с антиепилептични медикаменти са провеждали 11/19 пациента, а двама от пациентите съобщават, че са приемали лекарства за припадъците, но не могат да си спомнят какви точно. Антиепилептичната терапия (предимно Карбамазепин) е приемана за кратки периоди от време и в ниски дози.

### 3.3.3 Генетични изследвания.

В първия етап на генетичното изследване бяха включени и трите клона на семейството, като всички пациенти с анамнестични данни за епилептични пристъпи са приети за „болни“. Проведеният анализ за скаченост при автозомно-доминантен модел на унаследяване и 1% фенкопия, идентифицира единичен пик

с LOD score  $\sim 1$  на хромозома 12p13.33 и три допълнителни пика с LOD score  $\sim 0.5$  или по-нисък. Така локусът 12p13.33, остана единствения възможен регион за по-нататъшно изследване. На следващ етап беше използван по-висок процент на фенокопията (5% и 10%), което повиши LOD score съответно до 1.60 и 1.96 и усили хетерогенността. Промяната на пенетранността (0.7-0.9), доведе до незначителни флуктуации в LOD score  $\sim 0.04$ . Пикът на хромозома 12p13.33 обхваща 3.57cM (2.36Mb) геномна ДНК и LOD score се позитивира в район обхващащ над 17 SNP маркера (rs10774263—rs2238070).

Анализът за скаченост при автозомно-рецесивен модел на унаследяване, идентифицира локус на хромозома 18 с LOD score 2.09, което се оказва значително по-ниско от очаквания максимум. Хомозиготността, която би трябвало да е налице при фамилия с толкова близкородствени бракове, не бе наблюдавана в този регион.

Известните гени за ГЕФГ+ и фебрилни гърчове бяха изключени с LOD score  $\leq -2$ .

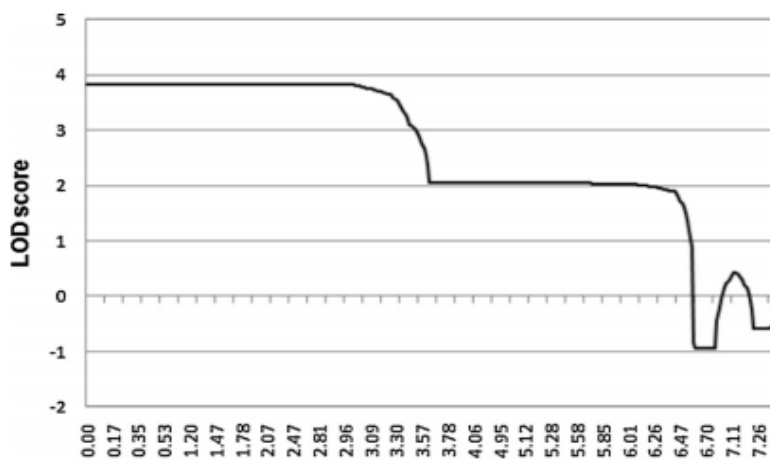
Изследването на хаплотипа в 12p региона показва наличие на общ хаплотип (обхващащ SNP и STRs маркерите), сегрегиращ с фенотипа на болестта в клоновете 1 и 2, където е споделен при 14/16 от засегнатите членове. Такъв хаплотип не беше открит при DW41, при която има доста противоречиви описания на пристъпите и при DW30, който е с различен фенотип. Здравите членове DW4, DW12, DW35 и DW43 също са носители на хаплотипа, което е в съгласие с непълната пенетранност на заболяването. Хаплотипът не беше открит при нито един от членовете на 3 клон на семейството.

В последствие беше проведен анализ за скаченост, като бяха свързани клоновете 1 и 2 посредством наскоро идентифицирания генеалогичен линк SimWalk2 v2.91. Когато всички индивиди с епилепсия бяха сметени за болни се получи LOD score 2.22, а когато DW41 и DW30 бяха приети за „неизвестни“, LOD score се повиши до 3.84 (**Фигура 19**).

Регионът 12p13.33 не съдържа гени кодиращи йонните канали, но обхваща гени свързани с рецептора за гама-аминомаслена киселина. SLC6A12 (BGT-1) и SLC6A13 (GAT2) кодират транспортни молекули, участващи в обратното захващане на гама-аминомаслената киселина. ERC1 (RAB6-interacting protein 2 isoform beta) кодира член на Rab3-interacting molecule (RIM)-свързващите

протеини. Секвенирането на тези три функционални кандидати идентифицира 57 полиморфизма, от които 15 са нови. Никой от тези варианти не сегрегира с фенотипа при това семейство.

**Фигура 19.** Параметричен анализ за скаченост на хромозома 12p13.33, включващ 1 и 2 клон на семейството от село Слънчево. Резултатът е получен, като е приет автозомно-доминантен модел на унаследяване с намалена пенетранност (0.7) и 1% на фенотипа.



#### 3.3.4 Обсъждане:

Представена е голяма ромска фамилия със сложна структура и множество членове и епилептичен синдром, който се унаследява автозомно-доминантно с непълна пенетранност. Част от това семейство бе докладвано от Tounev и съавт. (2007), като с помощта на многобройни повторни интервюта и нови клинични изследвания, генеалогичната информация беше разширена, откриха са нови членове от известен клон на фамилията и се включиха такива от нов клон на фамилията.

Също така бяха направени някои промени във фенотипа на част от изследваните преди това пациенти, което отново показва колко трудно е събирането на клинични данни в ромската популация, особено по отношение на началото на епилептичните пристъпи, семиологията и еволюцията им, в условията на противоречиви данни от свидетели и често липсата на медицинска документация. Най-важната промяна беше направена при DW30, при който

подробната анамнеза, ЕЕГ и МРТ изследванията спомогнаха за фенотипното му отдиференциране от неговите роднини от първа степен и останалата фамилия.

Епилептичният синдром при това семейство отговаря в най-голяма степен на синдрома на генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс, тъй като е налице съчетание на фебрилни гърчове, фебрилни гърчове плюс, генерализирани и парциални пристъпи. Характерна клинична проява при нашата фамилия е високата честота на парциални пристъпи в сравнение с честотата на фебрилни гърчове/фебрилни гърчове плюс. Такива парциални пристъпи, без предшестващи фебрилни гърчове са добре описани и при други ГЕФГ+ фамилии с мутации в гени кодиращи субединици на натриевия канал [Scheffer и съавт. 2007], но толкова висока честота е малко необичайна (пет пациента с КПП, спрямо шест пациента с фебрилни гърчове/ фебрилни гърчове плюс). Трябва да се има предвид и факта, че при по-възрастните членове от семейството липсва надеждна информация за фебрилни гърчове/фебрилни гърчове плюс в детска възраст, така, че това сравнение може да не е съвсем точно. При някои от пациентите, преживяна тежка черепно-мозъчна травма най-вероятно обуславя появата на парциални пристъпи, на фона на наследствен генетичен епилептичен синдром с характерни ЕЕГ промени от генерализирана активност от комплекси острие-бавна вълна.

Интересно наблюдение при това семейство е и тенденцията, фенотипът да бъде по-тежък при по-възрастните индивиди, в сравнение с по-младите поколения, но най-вероятно ко-морбидността играе роля и за това. Като цяло епилепсията не представлява сериозен медицински проблем за членовете на фамилията и за това по-голяма част от тях не са приемали редовно антиепилептични медикаменти.

В диференциално–диагностичен план беше обсъждана и възможността да се касае за моногенен фокален епилептичен синдром. При тази фамилия обаче, семиологията на пристъпите и ЕЕГ промените не подкрепят диагнозата фамилна фокална епилепсия с различни огнища или парциална епилепсия с периферални острия [Scheffer и съавт. 1998; Xiong и съавт. 1999; Kinton и съавт. 2002]. Нито един от тези синдроми не се асоциира с фебрилни гърчове или фебрилни гърчове плюс.

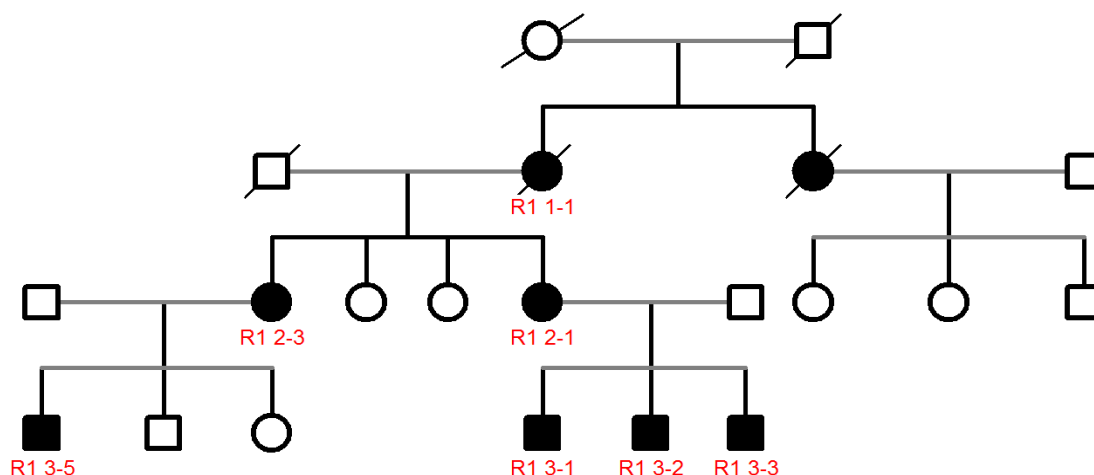
При фамилията беше проведен нов геномен скан с висока гъстота на SNP маркерите и повторен анализ за скаченост, въз основа на новата структура на родословието. При първоначалните изчисления всички пациенти с анамнеза за епилепсия бяха приети за „болни”, като беше използван различен процент фенкопия, позволяващи отчитане на хетерогенността. Така беше идентифициран най-подходящият кандидат локус в това семейство, картиран върху късото рамо на хромозома 12 (12p13.33). Първоначалният LOD score се повиши на 3.84, когато бе изключен 3 клон от фамилията, където изглежда, че билинеалността е довела до включване на друг ген за болестта. Резултатът е показателен за генетична хетерогенност, въпреки инбредния и ендогамен характер на семейството и популацията от която то произлиза. Тези данни са допълнително доказателство за липсата на ефект на родоначалника и значителната генетична хетерогенност при епилепсията в ромската популация.

### 3.4. Клинично и генетично проучване на фамилия от село Разград.

#### 3.4.1 Родословие

Семейството принадлежи към субгрупата на българските роми християни (дасикане рома) и се състои от два клона, като единият клон на семейството живее в село Разград, област Монтана, а другият в Софийска област. Идентифицирани са 6 болни (2 жени и 4 мъже) с епилепсия в две последователни поколения (**Фигура 20**). В това семейство няма данни за кръвнородствени бракове. При двама от най-възрастните членове на семейството също има анамнестични данни за епилепсия, но те са починали преди да започне изследването и липсва медицинска документация за заболяването им, за това те не са включени в настоящото изложение.

**Фигура 20.** Родословие на фамилия от село Разград. Пациентите с епилепсия са означени с черни символи.



#### 3.4.2 Описание на фенотипа

Клиничните данни от изследването на шестимата засегнати индивиди са обобщени в **таблица 11**. Бременността, раждането, постнаталният период и ранното невропсихично развитие са били нормални при всички пациенти. Неврологичният преглед също не показва отклонение от нормата.

Възрастта на начало на епилептичния синдром в това семейство варира от 2-3 до 7-8 години (като при по-голяма част от пациентите началото е около 2-3 годишна възраст). Анамнеза за фебрилни гърчове е налице при двама болни (R1 3-1 и R1 3-2). Основните видове епилептични пристъпи са прости парциални и

вторично генерализирани. От шест засегнати индивиди, четирима (R1 2-1, R1 3-1, R1 3-2 и R1 3-3) са с прости парциални пристъпи, един е с комплексни парциални пристъпи (R1 2-3). При всички пациенти са описани и вторично генерализирани тонично- клонични пристъпи, като при един от тях (R1 3-5) те са единствената епилептична проява. Парциалните пристъпи (прости и/или комплексни, както и аурата при вторично генерализираните) се проявяват с елементарни слухови халюцинации - бучене и заглъхване на ушите (при 5/6 от пациентите), автономни симптоми - сърцебиене, прилошаване, изпотяване (при 6/6 болни) и зрителни симптоми – притъмняване пред очите (при 2/6 болни). При нито един от пациентите в това семейство не се описва иктална сензорна афазия. При пациентката R1 2-3, комплексните парциални пристъпи протичат с втрещване и нарушено съзнание, като липсват оро-алиментарни и/или двигателни автоматизми. При нея се съобщава и за постпристъпна обърканост и сънливост. Постикталните феномени при останалите пет пациента се характеризират основно с главоболие. Пристъпите са само през деня. Честотата им варира при различните пациенти от 1-2 дневно до 3-4 годишно. Забелязва се тенденция пристъпите да са по-чести в началото на заболяването и постепенно да се разреждат с възрастта. По време на изследването с активна епилепсия са петима от пациентите, като при четирима от тях (R1 2-1, R1 3-1, R1 3-2 и R1 3-3) персистират само прости парциални пристъпи.

Интериктални ЕЕГ записи бяха проведени при всички шест пациента, като при четирима от тях има повече от един запис. ЕЕГ записите са абнормни при 5/6 пациента и в норма при един от тях (R1 3-5). При четирима от пациентите с абнормни ЕЕГ записи беше установен пароксизмален фокус от остри вълни, бавни вълни или комплекси острие-бавна вълна, локализиран главно в темпоралните отвеждания и с разпространение към съседни области (окципитално, париетално или фронтално), или контралатерално, понякога и с генерализация на пароксизмалната активност (**фигури 21, 22а и 22б**). При пациентката R1 2-3 беше установена двустранно синхронна пароксизмална активност във фронталните отвеждания с генерализация. Слухови евокирани потенциали бяха изследвани при трима пациенти (R1 2-1, R1 3-1 и R1 3-3), като при двама от тях (R1 2-1 и R1 3-1) са налице дискретни отклонения, предимно в ляво на стволото или корово ниво.

Таблица 11. Данни от проведените клинични и инструментални изследвания при пациентите от фамилията от село Разград.

№	Роден	Пол	ФГ, начало/край	Афебрилни пристъпи начало/край	Вид на пристъпите	Семнология на пристъпите	Честота	ЕЕГ	МРТ, СЕП, ЕКГ	Невропсихологично изследване	Терапия	Фено тип
R1-2-1	1975	Ж	Не	2г./ ВГТКП – няма от 29г.възраст; ППП-продължават	ППП, ВГТКП	Прости слухови (бучене в ушите) халюцинации и автономни симптоми (изпотяване, сърцебиене), понякога с вторична генерализация	ППП и ВКТКП: първоначално 1-2дневно; По-късно – 1-2/г.; ВГТКП – няма от 29г. възраст; ППП 2-3/г.	2007: фокус от комплекси острие-бавна вълна в Д Т-О; 2011: пароксизмална активност двустранно Т; 2012-остри и тета вълни двустранно центротемпорално	МсСЕП 2012– леко смутена слухова аферентация на средно стволото ниво в ляво, поизразено при ипсилатерална стимулация; СЕП – в норма ЕКГ (2011 и 2012) – в норма	2011 и 2012- леко когнитивно нарушение с изразен паметов дефицит	ВРА	ППП, ВГТКП
R1-3-1	1995	М	10м/5-6г	2-3г /ВГТКП – няма от 12г. възраст; ППП-продължават	ППП, ВГТКП	Прости слухови халюцинации (бучене в ушите) и автономни симптоми (сърцебиене, изпотяване, пребледняване, повишено артериално налягане), понякога с вторична генерализация	ВГТКП –от 3-4/седм. до 1/м., няма от 12г ППП-първоначално 2-3/м, сега 1/м.	2007: suspectен фокус в Л Ф при ИФС; 2008: suspectен фокус от остри вълни в Л Ф; 2009: пароксизмална активност от остри вълни, двустранно Т, Д>Л; 2009: генерализирана пароксизмална активност при ХВ и ИФС; 2010: Пароксизмална активност двустранно Ф-С и Т Л>Д, спонтанно и при ИФС (4Hz); 2011-пароксизмална активност след ХВ двустранно Р-О; 2012-слабо проявен фокус от остри вълни Л П;	МРТ 2011-в норма МСЕП 2012- двустранно леко смутена слухова аферентация на високо стволото ниво при стимулация на ЛУ, повече контралатерално; СЕП – смутена слухова аферентация на корово ниво при стимулация на ЛУ, повече ипсилатерално ЕКГ (2011 и 2012) в норма	2009 – в норма	ВРА	ФГ, ППП, ВГТКП
R1-3-2	1991	М	7-8м/3г	1г/ВГТКП спрели на 16г;	ППП, ВГТКП	Прости слухови халюцинации	ВГТКП – първоначално 3-	2007: пароксизмална	ЕКГ 2011 – в норма		Не	ФГ, ППП,

№	Роден	Пол	ФГ, начало/край	Афебрилни пристъпи начало/край	Вид на пристъпите	Семиология на пристъпите	Честота	ЕЕГ	МРТ, СЕП, ЕКГ	Невропсихологично изследване	Терапия	Фено тип
				ППП - продължават		(бучене) и автономни симптоми (изпотяване, прилошаване), понякога с вторична генерализация	4/м.; няма от 16г. възраст; ППП-3-4/г ;	активност от остри и бавни вълни Т-О.				ВГТКП
<b>R1-3-3</b>	1997	М	Не	2-3г./ ВГТКП спрели на 16г; ППП - продължават	ППП, ВГТКП	Прости слухови халюцинации (бучене в ушите), автономни (изпотяване, преbledняване, сърцебиене) и зрителни (замъглено зрение) симптоми, понякога с вторична генерализация	ВГТКП – Първоначално 1-2/м; няма от 10г. възраст; ППП преди-1-2/м; сега 3-4/ г.	2007: фокус от комплекси острие-бавна вълна Л Т-О; генерализирана пароксизмална активност при ХВ с максимум Ф и Т-О; 2008: фокус от комплекси острие-бавна вълна Л Т-О; 2009: генерализирана пароксизмална активност; 2009: фокус от бавни вълни Д Т; пароксизмални разряди от остри вълни в Д Т при ХВ; 2010: пароксизмална активност двустранно Р-О, Д>Л с еднократна генерализация; 2011 – пароксизмална активност П-О Д>Л с периодична генерализация; 2012-фокус от остри и от високоамплитудни бавни вълни (абортивни комплекси?) в Д С-Т с контралатерална ирадиация.	МРТ 2011-в норма СЕП 2012- в норма ЕКГ (2011 и 2012) – в норма	2009 – норма 2012 –коэффициент на интелигентност в диапазона на гранична интелигентност	ВРА	ППП, ВГТКП
<b>R1-2-3</b>	1968	Ж	Не	7-8г/ продължават	КПП, ВГТКП	Прости слухови халюцинации (бучене), автономни	ВГТКП -1-2/м КПП -3-4/седм	2009 : разряди от остри и високоамплитудни бавни вълни 2-3 Hz бифронтално с			Не	КПП, ВГТКП

№	Роден	Пол	ФГ, начало/край	Афебрилни пристъпи начало/край	Вид на пристъпите	Семиология на пристъпите	Честота	ЕЕГ	МРТ, СЕП, ЕКГ	Невропсихологично изследване	Терапия	Фено тип
						(изпотяване, прилошаване, неприятно чувство в стомаха отиващо към гърлото) и зрителни (замъглено виждане) симптоми, нарушаване на съзнанието, понякога с вторична генерализация		генерализация по време на ХВ.				
<b>R1-3-5</b>	1992	М	Не	Ранно детство /13-14г	ВГТКП	Автономна (прилошаване, преbledняване) аура	ВГТКП от 4/седмично, през 1/м; няма от 13-14г. възраст	2011- в норма			Не	ВГТКП

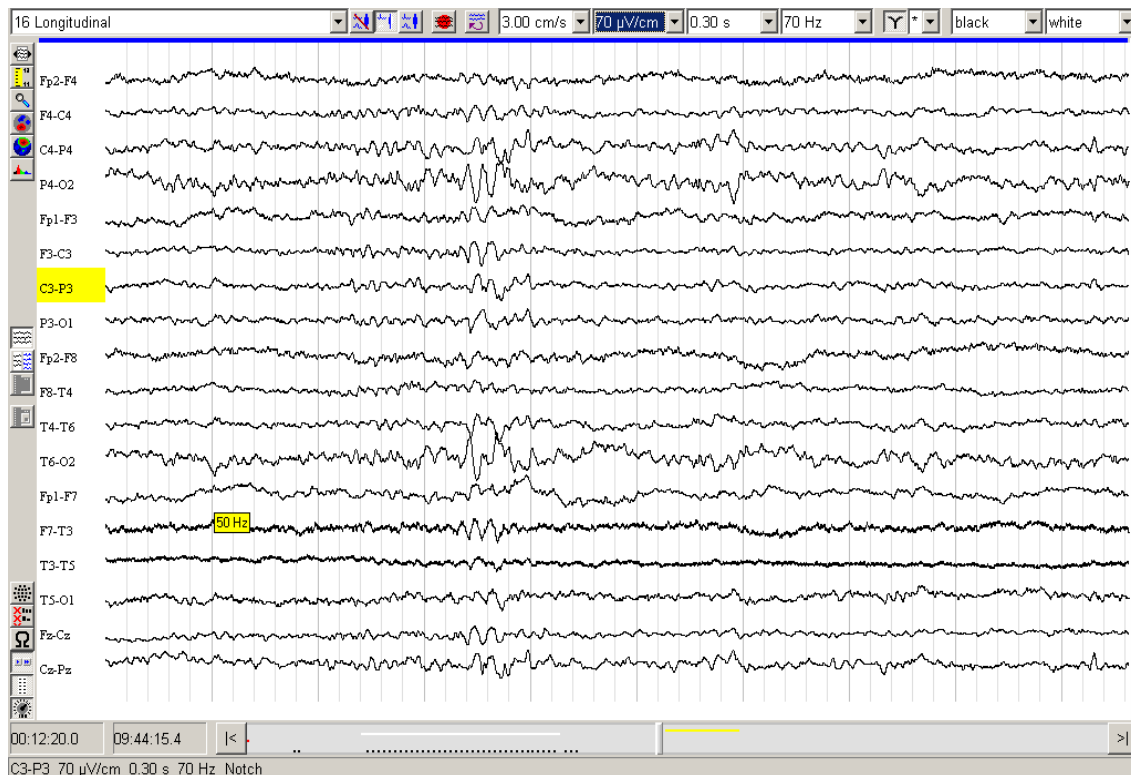
М-мъж; Ж-жена; М-месец; Г-година; Седм-седмично; Д – дясно; Л- ляво; Ф – фронтално; Т – темпорално; О – окципитално; Р- паритално; VPA - валпроат; ХВ – хипервентилация; ИФС – интермитентна фотостимулация; Хц – херц; № -номер на пациента в родословието; ЛУ – ляво ухо

Невропсихологично изследване беше проведено при трима от членовете на семейството (R1 2-1, R1 3-3 и R1 3-1), като от тях само пациентката R1 2-1 е със субективни оплаквания от паметови нарушения, появили се в последните няколко години. Невропсихологичното изследване при нея, проведено на 36 и на 37г. възраст показва леко когнитивно нарушение с изразен паметов дефицит. Пациентката R1 2-3 също събщи за нарушение на паметта, но отказа да проведе невропсихологично изследване

MPT изследване на главен мозък беше осъществено при двама пациенти (R1 3-1 и R1 3-3), като не се установиха структурни абнормности.

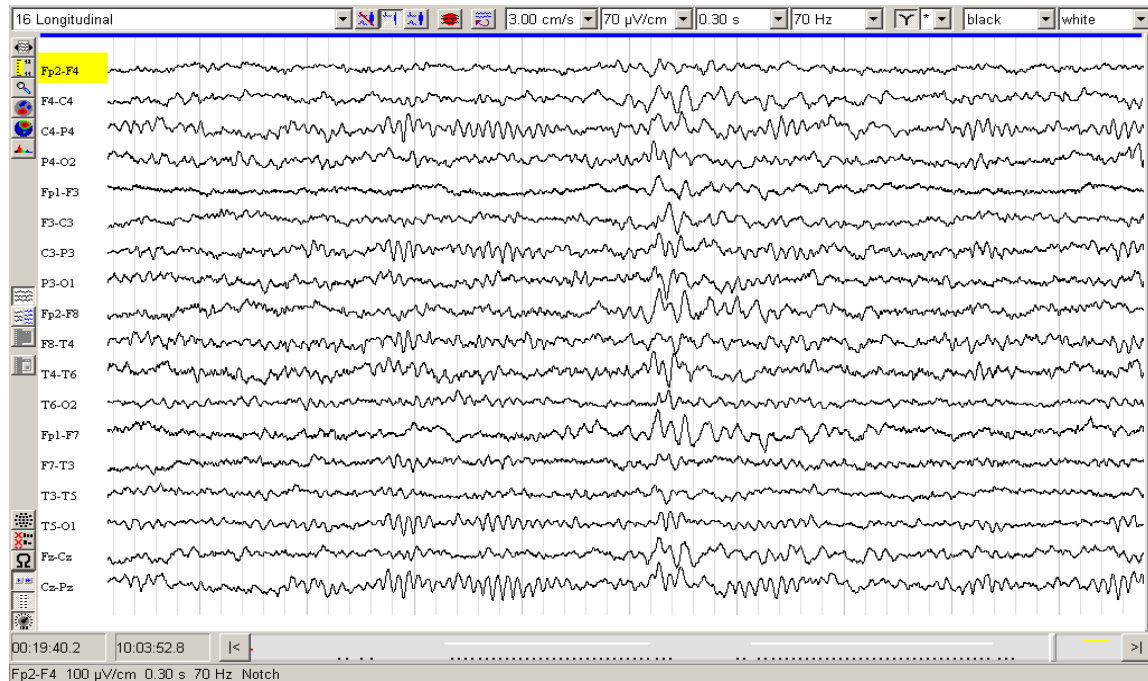
Терапия с антиепилептични медикаменти (монотерапия с валпроат) са провеждали само трима от пациентите и когато лекарствата са приемани редовно, е наблюдавано значително намаляване на честотата на пристъпите. Останалите трима никога не са се лекували и те представят спонтанната еволюция на заболяването.

**Фигура 21.** Интериктален ЕЕГ запис на пациент R1-2-1, проведен на 32 годишна възраст и показващ фокус от остри и бавни вълни в дясно темпорално.

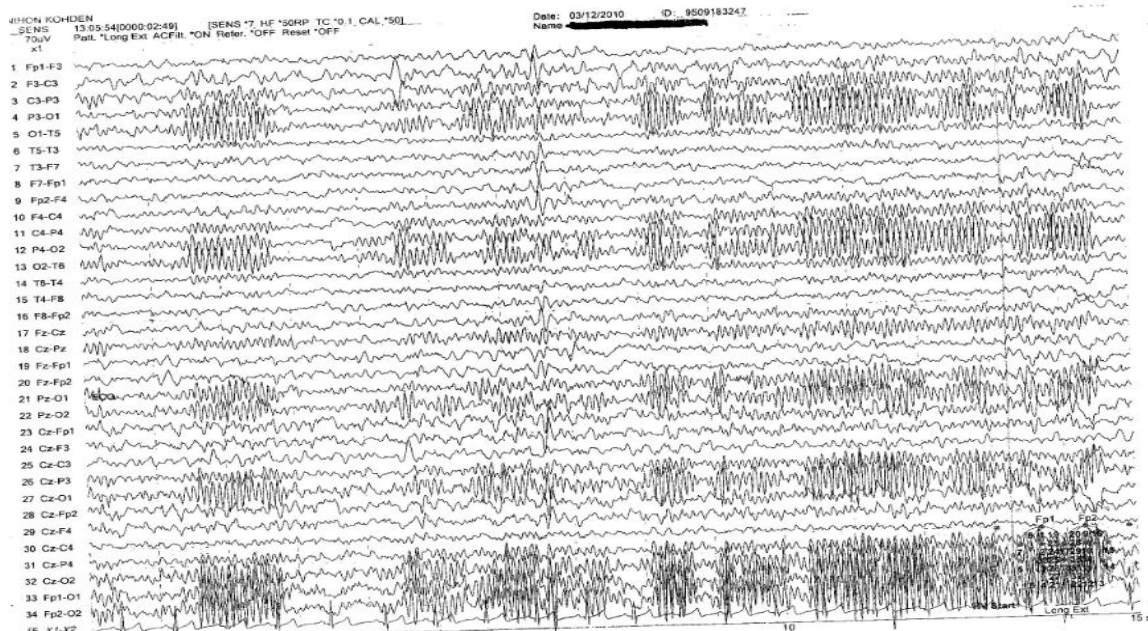


**Фигура 22 а)** Интериктален ЕЕГ запис на пациент R1-3-1 на 14 годишна възраст. Почти генерализиран залп от остри вълни; **б)** Интериктален ЕЕГ запис на същия пациент на 15 годишна възраст, показващ остри вълни в ляво фронтално с широка ипси- и контралатерална ирадиация.

**а)**



**б)**



### 3.4.3 Генетични изследвания

Първоначално беше проведено двупосочно секвениране по Sanger на всички кодиращи екзони и прилежащите интронни секвенции на LGI1 гена, като не бяха идентифицирани нито нови варианти, нито познати болестни мутации в изследваните пациенти R1 2-1, R1 3-1 и R1 3-2. Впоследствие беше секвениран и единичният кодиращ екзон на KCNA1 гена, без да бъдат идентифицирани дефекти. Не се установиха и общи хаплотипи, съставени от информативни STR маркери за двата прекриващи се LGI1 и KCNA1 региона.

На следващ етап, шестимата членове на семейството бяха генотипирани като беше използван Affymetrix SNP arrays и Genotyping Console™ version 2.1 (R1 2-1, R1 3-1, R1 3-2, R1 3-3 (Affymetrix SNP array 5.0), R1 2-3 и R1 3-4 (Affymetrix SNP array 6.0)). Осъществен беше многоточков анализ за скаченост с 16K SNP карта и изчисления на Merlin 1.1.1, при автозомно-доминантен модел на унаследяване (70% пенетранност), 0.001 честота на болестните алели и 1% честота на фенотипията. Поради невъзможността при проведения анализ за скаченост да бъдат изключени над 10% от генома, допълнително беше осъществено и екзомно секвениране на целия геном на трима от болните и един здрав член на родословието (R1 2-2, 2-3, 3-1 и 3-2). Търсени бяха само болестни варианти - безмислени, погрешносмислени, in-frame и мутации с промяна в рамката на четене, като бяха изключени такива, които не се експресират в централната нервна система и за които липсват литературни данни, че са свързани с изява на епилептичен фенотип. Така беше идентифициран само един вариант - погрешносмислена мутация в NCKAP5 гена с две алтернативни форми - M\_207481.3:c.1148C>T (p.(Ser383Phe)) и NM\_207363.2:c.5105C>T (p.Ser1702Phe). Позицията на варианта в човешкия геном 19 е хромозома 5:133,531,412G>A. Един от здравите родственици (R1 2-6) на фамилията е носител, което съответства на унаследяване с непълна пенетранност .

### 3.4.4 Обсъждане

Описаното ромско семейство се характеризира с епилептичен синдром с начало в ранна детска възраст и парциални (предимно прости) и вторично-генерализирани епилептични пристъпи и структура на родословието,

предполагаща автозомно-доминантен модел на унаследяване. Характерна проява на парциалните пристъпи в това семейство са простите слуховите халюцинации (5/6 пациенти). Аурата е автономна (прилошаване, отмявяване, замайване, сърцебиене) при един пациент, а при останалите пет автономните симптоми се появяват непосредствено след слуховите халюцинации. Епигастралната аура е изключение (1/6). Комплексни парциални пристъпи са описани само при един пациент и те протичат с нарушено съзнание, без оро-алиментарни и/или двигателни автоматизми. Зрителни симптоми са налице при двама от пациентите, като те следват слуховите халюцинации. Фебрилни гърчове са съобщени при двама от пациентите. Интериктални ЕЕГ абнормности бяха установявани основно в темпоралните области с разпространение и в съседни области (фронтална, окципитална и париетална). Невропсихологични изследвания бяха проведени при трима пациенти, като при един от тях се установи леко когнитивно нарушение с по-изразен паметов дефицит. Тази пациентка е с по-дълга еволюция на епилепсията в сравнение с останалите членове на фамилията и е възможно това да е причина за установените когнитивни нарушения. МРТ на главен мозък, проведен при двама от болните, е без данни за структурни абнормности. Заболяването показва сравнително доброкачествен ход на протичане. Така напр. при един от пациентите е налице спонтанно спиране на епилептичните пристъпи на 13-14 годишна възраст, а при 4/6 се наблюдава спиране на вторично-генерализираните пристъпи през първото и второто десетилетие на живота и постепенно разреждане на простите парциални пристъпи. В случаите, когато пациентите са приемали редовно антиепилептичната си терапия (монотерапия с валпроат) е постиган добър контрол върху пристъпите. Като цяло епилепсията не се възприема като сериозен здравен проблем от членовете на фамилията и за това по-голяма част от тях не се лекуват системно.

Въз основа на направеното по-горе обобщение на данните, най-вероятната диагноза при тази фамилия е фамилна темпорално-дялова епилепсия. Клиничните прояви при това семейство приличат на описаните преди това в литературата фамилии с автозомно-доминантна латерална темпорално-дялова епилепсия [Ottman и съавт. 1995; Poza и съавт. 1999; Michelucci и съавт. 2009] по наличието на парциални (основно прости парциални и вторично-генерализирани) пристъпи с типични слухови халюцинации, контрол на пристъпите от медикаментозна

терапия, нормален неврологичен статус, нормално МРТ изследване и автозомно-доминантен модел на унаследяване. Това, което отличава нашето семейство е по-ранното начало на епилептичния синдром (около 2-3 годишна възраст) и високия процент абнормни ЕЕГ записи.

В диференциално-диагностичен план на първо място беше обсъждана бенигнена фамилна мезиална темпорално-дялова епилепсия, описана от Berkovic и съавт. (1995) и фамилна мезиална темпорално-дялова епилепсия асоциирана с фебрилни гърчове [Baulac и съавт., 2001; Claes и съавт., 2004]. Въпреки, че ранното начало, нормалната МРТ находка и доброкачествения ход на протичане са общи и при трите синдрома, наличието на слухова аура при описаната по-горе фамилия, предполага произход от латералните отдели на темпоралния дял. Появата на зрителни и автономни симптоми, непосредствено след слуховите халюцинации би могла да се обясни с разпространение на епилептичните разряди от латералния към съседните мезиален темпорален и окципитален мозъчен дял. При нито един от членовете на фамилията, не са наблюдавани феномени на *déjà vu* или други психични симптоми. Комплексните парциални пристъпи, описани при една от нашите пациентки се различават от тези при фамилна мезиална темпорално-дялова епилепсия по липсата на оро-алиментарни и/или двигателни автоматизми. Фебрилни гърчове, макар и рядко се описват при автозомно-доминантна латерална темпорално-дялова епилепсия [Foldvary и съавт. 2000; Nakayama и съавт. 2003; Pisano и съавт. 2005], а изолирана автономна аура се съобщават при 12% от пациентите с този епилептичен синдром и тя е по-честа при фамилии, при които не се установяват мутации в LGI 1 гена [Michelucci и съавт. 2009]

В диференциално-диагностичен план трябва да се имат в предвид ФФЕПО и ФФЕРО, но при нито една от описаните фамилии с тези синдроми не са съобщени слухови симптоми и е налице различен електро-клиничен фенотип.

При проведените молекулярно-генетични изследвания в тази фамилия не бяха идентифицирани мутации в LGI1 гена. Това не противоречи на диагнозата, тъй като такива мутации се установяват при около 50% от фамилиите с АДЛТЕ [Ottman и съавт. 1995; Berkovic и съавт. 2004/б/; Michelucci и съавт. 2003].

При проведения анализ за скаченост не беше установен локус, който би могъл да бъде свързан с фенотипа при това семейство.

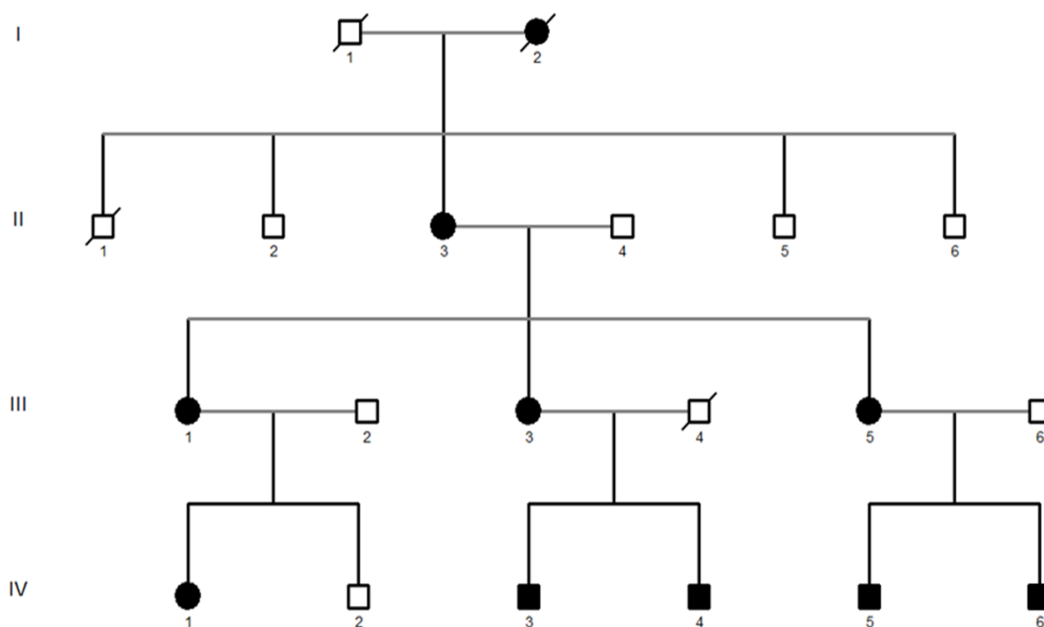
Осъществено на следващ етап екзомно секвениране на целия геном на трима от болните и един здрав член на родословието, идентифицира погрешносмислена мутация в NCKAP5 гена с две алтернативни форми -M\_207481.3:c.1148C>T (p.(Ser383Phe)) и NM\_207363.2:c.5105C>T (p.Ser1702Phe). Информацията за функцията на този ген в литературата е оскъдна, като единствено се знае, че генът се експресира в човешкия мозък [Matuoka и съавт., 1997]. Погрешносмисленият вариант NCKAP5 не беше открит в базата данни на екзомните варианти (<http://evs.gs.washington.edu/EVS/>) и е в област, която не беше изключена чрез анализ за скаченост.

### 3.5 Клинико-генетично проучване на фамилия от град София.

#### 3.5.1 Родословие

Семейството е от български произход и всички негови членове живеят в град София. В него бяха идентифицирани *девет пациента с епилепсия* (пет жени и четирима мъже) от три последователни поколения. При един от членовете на семейството в първото поколение, също имаше анамнестични данни за епилепсия, но пациентката е починала преди да започне изследването на семейството и за това тя не беше включена в настоящото изложение. Структурата на фамилията е представена на **фигура 23**.

**Фигура 23.** Родословие на фамилия от град София. Пациентите с епилепсия са представени с черни символи.



#### 3.5.2. Описание на фенотипа.

Събраната до момента клинична информация за деветте членове на фамилията, при които има данни за епилепсия е обобщена в **таблица 12**.

**Таблица 12.** Данни от проведените клинични и инструментални изследвания при семейството от град София.

№	Роден	Пол	ЕП начало/край	Видове ЕП	Честота	Описание на ЕП	ЕЕГ	МРТ	Други изследвания	Лечение на ЕП	Придружаващи заболявания
II-3	1947	Ж	37г./продължават	КПП	Първоначално 1/м., сега 1/3-4м.	Феномени на jamaic vu	(2006): Бавновълнова активност - предимно тета вълни с би Ф максимум; (2011): пароксизмална активност Ф и Т (2012): Пароксизмална активност двустранно Ф и в Д предно-Т	2011 - Единични левкопатични фокуси в Л-Ф и двустранно в базалните ганглии. Мезиална глиоза в Д предно-Т и хипокампадно. Дурална АВ фистула в Д-Т	<u>Лактат в серум</u> (2011г) <b>3.73mmol/l</b> ; <u>Аудиограма</u> (2011): двустранно невросензорно намаление на слуха; <u>ЕМГ(2011)</u> : От м.делтоидеус и бицепс брахии единични миогенни АП. Периферно-стволова увреда на сетивни влакна на долни крайници от аксонален тип; <u>ЕхоКГ (2011)</u> : ЛК хипертрофия, дегенеративни промени на клапния апарат, малка митрална и трикуспидална инсуфициенция; <u>Невропсихолог (2011)</u> : ЛКН (ММСЕ= 26-27/30);	VPA+LTG до 2007; Сега OXC+LTG	Макулна дегенерация; Глаукома; ЗД тип II; Автоимунен тиреоидит; АХ; Фиброкистична болест на дясна млечна жлеза; Бронхиална астма
III-1	1966	Ж	16г./продължават	ППП (сензомоторни), КПП, ВГТКП (предимно нощни)	Първоначално: ВГТКП 2-3 /м, ППП-неколкократно дневно и КПП 4-5/седм.; Сега 1 ВГТКП/г., 2-3 КПП /м, 1 ППП/седм.	ППП: стягане и изтръпване в леви крайници, потрепване и изпъване на пръстите на лявата ръка. КПП-изключване за 1-2 мин, по време на които продължава извършваната дейност (без спомен), или спира	(1990): Леко изразени иритативни промени от остри и тета вълни, рядко комплекси остра-бавна вълна, зачестяващи и синхронизиращи се по време на ХВ, когато са във вид на залпове. (1995): пароксизмална активност от остри вълни двустранно Ф-С и Т с променлив превес в Л и Д по време на ХВ. (2004):	(2005, 2007, 2011)- в норма	<u>Лактат в серум</u> (2011г): <b>2.7mmol/l</b> ; <u>Аудиограма</u> (2011)-норма; <u>Невропсихолог</u> (2011) – норма; <u>ЕМГ (2011)</u> : леко изразена миогенна увреда в горни крайници. Периферно-стволова увреда от аксонален тип на сетивни влакна на долни крайници	В миналото РВ, VPA, CZP, CBZ; Сега: OXC+Lacosamide	Мигрена; Автоимунен тиреоидит; Паническо разстройство

						с втречен поглед и примляскава;	Пароксизмална активност от остри вълни О двустранно. (2007); Краткотрайна пароксизмална активност по време на ХВ в Д-Т от остри вълни; (2011). Пароксизмална активност двустранно Ф-Т Л>Д				
<b>III-3</b>	1975	Ж	От 28г./ продължава	КПП, ППП (моторни)	Първоначално 1-2г; От 2011 - 1/седм.; 2012-1/м	КПП -втречване, примлясване, нарушено съзнание; ППП- периодични потрпявания на IV и V пръст на Д ръка	(2007) - Слабо проявен фокус от остри и тета вълни в Д П-Т. Генерализирана пароксизмална активност при ХВ; (2008г): пароксизмална активност при ХВ бифронтално с тенденция към генерализация. (2011г) : норма; (2011г): Пароксизмална активност двустранно Ф-С Л>Д при ИФ	(2011): Супратенториално в Л-Ф в дълбокото мозъчно вещество- единични пунктиформени хиперинтензни в Т2 фокуси. Закл. Находката се интерпретира като болест на малките съдове. Лекостепенна малкомозъчна атрофия.	<u>Лактат в серум</u> (2011г)- <b>2.38 mmol/l</b> ; <u>ЕМГ</u> (2012)- леко изразена миогенна увреда в горни и долни крайници.; <u>Аудиограма</u> (2011)-норма; <u>Невропсихолог</u> (2011) – норма; <u>ЕхоКГ</u> (2012) – в норма	Преди VPA; Сега LTG	Макулна дегенерация; Глаукома; Автоимунен тиреоидит; Главоболлие (смесен мигренозен и тензионен тип); Фиброаденом на дясна млечна жлеза; Рецидивиращо депресивно разстройство
<b>III-5</b>	1968	Ж	35г./ продължава	КПП	Първоначално ежедневно, сега - 2-3/г.	КПП- по типа дежаву (места, ситуации, разговори й се струват познати), както и пристъпи, при които й се губят моменти и не си спомня какво е правила, както и краткотрайни (за	(2008): нормална; (2008): дифузно пръснати тета и остри вълни; (2010): Слабо проявен фокус от остри и тета вълни в Л-Т при ХВ.	2010 – в норма.	Не са провеждани	Преди VPA; Сега LTG	Нарушен въглехидратен толеранс; Автоимунен тиреоидит; Мигрена; Рецидивиращо депресивно разстройство;

						сек.) епизоди по време на които иска да каже нещо но не може.					
<b>IV-1</b>	1988	Ж	2г./ продължава ват	КПП, ППП (моторни), ВГТКП	ВГТКП- от 1/м до 1г.; В миналото КПП и ППП ежедневни; Сега 1-2/м	КПП – спира да говори, неадекватна за няколко минути. ВГТКП- усещане за затопляне, стискане в гърдите, болка в стомаха, мъгляво виждане, последвани от падане на земята, с потрепване на крайниците. Нощните ВГТКП протичат с вокализация, предимно тонични са и са последвани от кратък клонус. ППП- потрепване на пръстите на ръцете и на крака.	(2001г): Пароксизмална активност Ф-Т при ХВ. (2006г): Пароксизмална активност от остри вълни в предно Т; (2007г): Пароксизмална активност двустранно Т Л>Д от остри вълни при и след ХВ. (2009): генерализирана пароксизмална активност с амплитуден максимум Ф-Т от високо амплитудни полиспайк – бавна вълна комплекси. (2011): Иритационни прояви в предните отвеждания	2001, 2007 и 2011: норма	<u>Лактат в серум</u> (2011г): 2.03 mmol/l; <u>ЕМГ(2011)</u> : данни за миогенна увреда в горни и долни крайници; <u>Невропсихолог (2011)</u> : норма	През годините: VPA, LTG, CBZ, LEV, GBP, CZP. Сега: LEV	Мигрена
<b>IV-3</b>	1997	М	7г./ продължава ват	ППП (моторни); КПП	КПП и ППП: първоначално ежедневни, понастоящем 1/ месечно;	ППП – потрепване на пръстите на ръката; КПП- краткотрайно (до 1 мин.) втрещване на погледа по време на което е неконтактен и неподвижен, но се случва понякога да се движи безцелно из стаята.	(2007): огнищна абнормност от остри, бавни вълни в дясно С-Р; (2007): пароксизмална активност от острия бифронтално с генерализация при ХВ и ИФС (2011) Пароксизмална активност с максимум двустранно Р-О.	2011 – в норма	<u>Невропсихолог (2011)</u> – нормален интелект, синдром на нарушено внимание и хиперактивност, който персистира по тежест от по-ранна възраст.	Преди VPA; Сега LTG	Мигрена; Синдром на нарушено внимание и хиперактивност

<b>IV-4</b>	1995	М	2-3г./ продължава ват	Миоклонии ?	Неизвестна (по-често по време на сън)	Потрепване на единични мускули на ръцете и краката	(2007г): остри вълни с Ф максимум при ХВ; (2007г) огнищна абнормност от остри, бавни, високи вълни в Л Ф и задно-Т, с активация при ХВ. (2009г): норма (2010г)- норма (2011г): Иритационни прояви в Л Ф-С при ХВ.	2009 и 2011 – в норма	<u>Невропсихолог (2011)</u> – нормален интелект	СЗР до 2009	Мигрена. ЗД тип 1
<b>IV-5</b>	1998		Ранна детска възраст/ продължава ват	Миоклонии ?	Неизвестна (по-често по време на сън)	Потрепване на единични мускули на ръцете и краката	(2007): леки дифузни промени от тета и остри вълни, увеличаващи се при ХВ с Ф максимум. Пароксизмална активност от остри вълни бифронтално при ХВ. (2007): в будност и естествен сън - изразена огнищна абнормност от остри, бавни високи вълни, с по-висока амплитуда в Д, честа синхронизация. Активация при ХВ и ФС. (2011): Фокус от остри вълни в Д-Т (рядка изява). Генерализирана пароксизмална активност от остри вълни при активационните проби.	2012г – в норма	<u>Аудиограма (2011)</u> - Липса на слух в лявото ухо. Закл. Неврит на н. статоакустикус в ляво. <u>МСЕП (2011)</u> : при стимулация на ляво ухо се регистрира подчертано смутена слухова аферентация (ограничен обем и с удължено проводно време на предимно периферно ниво (кохлеа, слухов нерв в екстракраниалната му част). На средно и високо стволото ниво, слуховата аферентация е в норма.	Не е провеждал	Мигрена
<b>IV-6</b>	2006	М	2г./??	Миоклонии ?	Неизвестна (по-често по време на сън)	Потрепване на единични мускули на ръцете и краката	(2008): в будност и по време на естествен сън - еднократен пароксизъм от остри, бавни, високи вълни.	Не е провеждан	<u>Психолог (2009)</u> : Задръжка в експресивната реч на фона на съхранен интелект (когнитивни способности). Контактен, разбира и	Не е провеждал	Не

									изпълнява поръчки. Играе по подражание. Приема и търси помощ. Общува със звукоподражания. Много собствено словотворчество.		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

№- номер на пациента в родословието; М-мъж; Ж-жена; ЕП – епилептични пристъпи; м-месец; г-година; седм.-седмично; сек.-секунди; Ф- фронтално; Т-темпорално; С- централно; Р- паритално; ХВ – хипервентилация; ИФС – интермитентна фотостимулация; Д-дясно; Л-ляво; АВ – артерио- венозна; АП – акционен потенциал; ЕхоКГ – ехокардиография; ЛК – лява камера; ЛКН – леко когнитивно нарушение; VPA-валпроева киселина; LTG- Lamotrigine; ОХС-Оxcarbazepine; LEV – Levetiracetam; CZP- Clonazepam; GBP – Gabapentine; ЗД – захарен диабет; АХ – артериална хипертония; ?? – липсва сигурна информация; Закл. - заключение

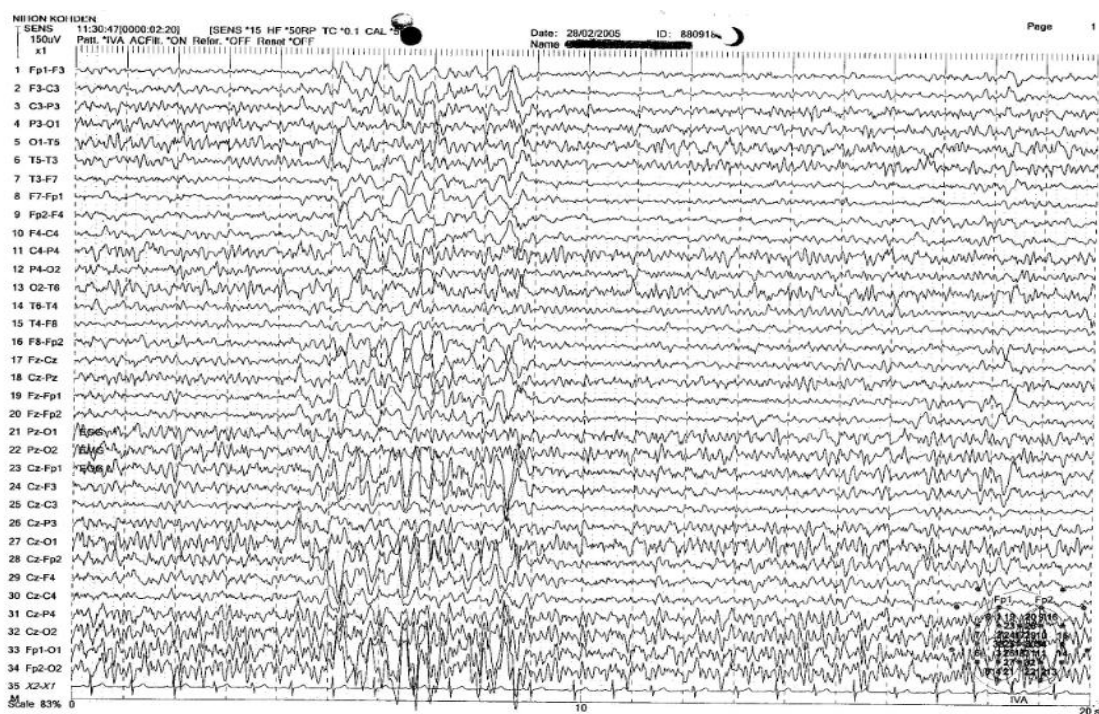
Бременността, раждането и постнаталният период са били нормални при осем от общо девет членове на фамилията. Пациент IV-3 е роден на термин, но с данни за перинатална асфиксия и протрахиран иктер. Всички пациенти са с нормално ранно нервнопсихично развитие. По анамнестични данни, пациентките III-1 и III-5 са преболедували от вирусен менингит, съответно на 19 и 16 годишна възраст (липсва медицинска документация).

Началото на епилептичните пристъпи в това семейство варира значително при отделните членове на фамилията и е от 2 до 37 годишна възраст. При нито един от пациентите няма данни за фебрилни гърчове. Описват се два основни вида епилептични пристъпи – парциални (прости и комплексни) с или без вторична генерализация и миоклонични, като в зависимост от това в семейството се оформят два основни фенотипа. С парциални пристъпи са 6/9 членове на семейството (II-3, III-1, III-3, III-5, IV-1 и IV-3) и те оформят първия фенотип (таблица 12). Парциалните пристъпи са прости моторни, а при един пациент сензомоторни (протичащи с потрепване и/или изтръпване на пръстите на ръцете и крака) и комплексни парциални (характеризиращи се с феномени на *déjà-vu* или *jamais-vu*, oro-алиментарни и двигателни автоматизми, дисфазия). При 2/6 пациента (II-2 и III-5) се описват само комплексни парциални пристъпи, а при останалите 4/6 са налице и прости и комплексни парциални пристъпи. Вторична генерализация се наблюдава при двама от пациентите (III-1 и IV-1), предимно по време на нощен сън. Честотата на парциалните пристъпи варира при отделните индивиди, като при дебюта на епилепсията най-често те са били ежедневни, а в следващите години са се разреждали на 1-2/ месечно до 1-2/ годишно. Вторично-генерализираните пристъпи са по-редки с честота от 2-3/ месечно до 2-3/ годишно. Вторият фенотип се характеризира с миоклонии с начало около 2 годишна възраст, появяващи се в будност и по-често по време на нощен сън. С такъв фенотип са 3/6 от пациентите от последното четвърто поколение на фамилията (IV-4, IV-5 и IV-6). Миоклонииите се изразяват в потрепване на единични мускули по ръцете и краката с неизвестна честота.

Интерикталните ЕЕГ записи са абнормни при всички пациенти (**таблица 12**), с данни за пароксизмална активност от остри вълни фронтално (фронтотемпорално) или генерализирана с фронтален максимум, а при отделни болни

беше регистрирана и огнищна находка в темпоралните отвеждания (Фигури 24а и б, 25 и 26).

Фигури 24 а и б. Интериктален ЕЕГ запис на пациент IV-1 на 17 годишна възраст с данни за генерализирана пароксизмална активност от остри и високоамплитудни бавни вълни с фронтален максимум.

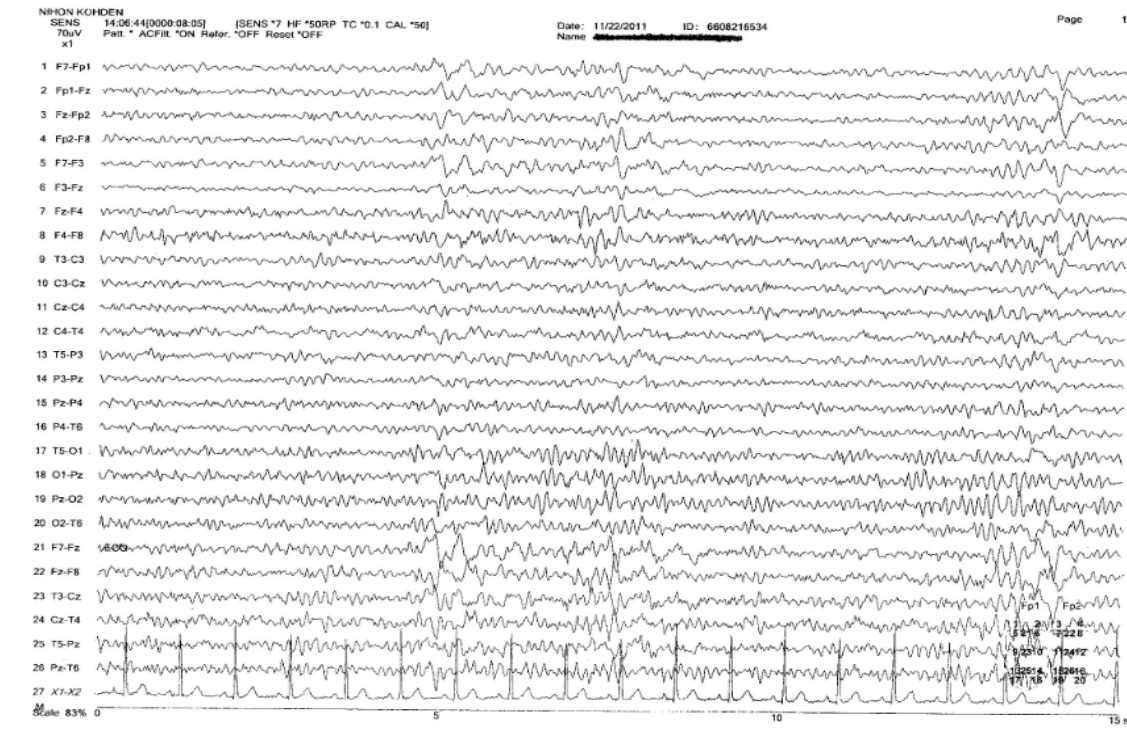


(a)



(б)

**Фигура 25.** Интериктален ЕЕГ запис на пациент III-1 на 45 годишна възраст с данни за пароксизмална активност двустранно фронто-темпорално с превес в ляво.



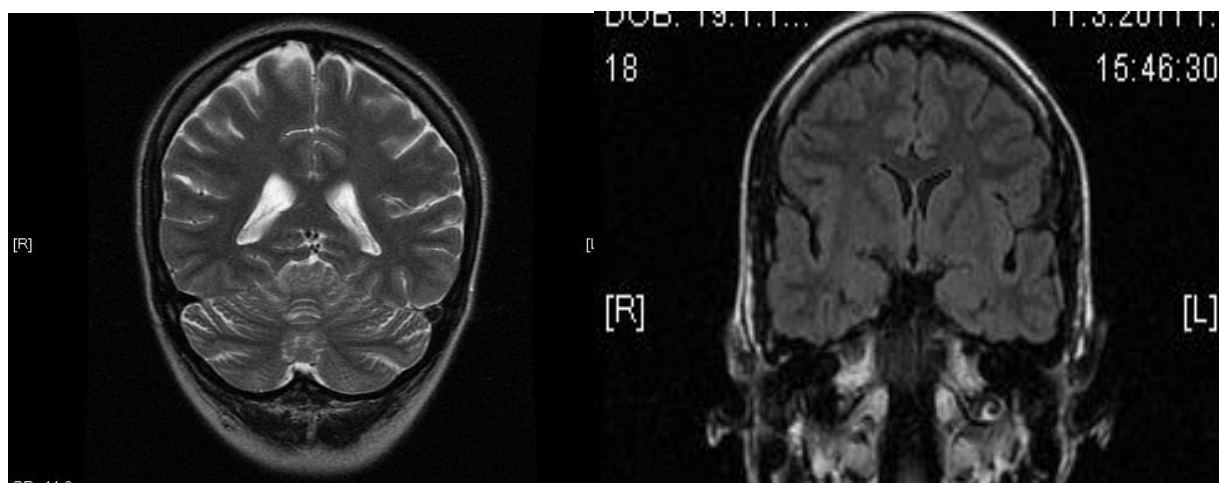
**Фигура 26.** Интериктален ЕЕГ запис на пациент IV-5 на 14 годишна възраст. Фокус от остри вълни в дясно темпорално (рядка изява). Генерализирана пароксизмална активност от остри вълни при активационните проби.



Неврологичният статус е нормален при 6/9 пациенти. При пациентката II-3 беше установена левостранна птоза на клепача, двустранен хипакузис, двустранна амблиопия и дистален сензо-моторен полиневропатен синдром в долни крайници, при III-3 – дискретни пирамидни белези в левия крак и двустранна амблиопия, а пациент IV-3 е с липсващ слух в ляво.

МРТ на главен мозък беше проведен при 8/9 индивида, като при трима от пациентите се осъществи повече от едно изследване (III-1, IV-1 и IV-4). Находката е в норма при шест от пациентите. При МРТ изследването на пациентката II-3, проведено на 64 годишна възраст се изобразяват единични левкопатични фокуси в ляво фронтално и двустранно в базалните ганглии, мезиална глиоза в дясно предно-темпорално и хипокампадно и дурална артерио-венозна фистула в дясно темпорално. При МРТ изследването на пациентката III-3, проведено на 36 годишна възраст се установяват единични пунктиформни хиперинтензни в T2 фокуси, интерпретирани като болест на малките съдове и лекостепенна малкомозъчна атрофия (**Фигура 27**).

**Фигура 27.** МРТ на главен мозък на пациентка III-3 на 36 годишна възраст. **а)** Коронарен T2 образ, демонстриращ малкомозъчна атрофия с дилатация на интерфолиарните цистерни двустранно симетрично; **б)** Коронарен FLAIR образ с данни за два малки хиперинтензни фокуса, съответно в дълбокото и подкоровото бяло мозъчно вещество в ляво фронтално.



а)

б)

Невропсихологично изследване беше осъществено при 7/9 болни, като то е в норма при пет от тях (таблица 12). При пациентката II-3 се установи леко когнитивно нарушение (MMSE=26-27/30), а пациент IV-6 е със задръжка в експресивната реч на фона на съхранен интелект. Пациент IV-3 е с нормален интелект, но с хиперактивност и дефицит на внимание.

Освен епилепсия, при членовете на тази фамилия бяха съобщени и следните придружаващи заболявания: мигренозен тип главоболие (без аура) – при 7/9 пациента, като пристъпите от главоболие са независими от епилептичните пристъпи; захарен диабет – при 2/9 пациенти, като II-3 е със захарен диабет тип 2, а IV-4 е със захарен диабет тип 1, нарушен въглехидратен толеранс - при III-5; автоимунен тиреоидит – при 4/9 пациенти (II-3, III-1, III-3 и III-5), рецидивиращо депресивно разстройство при 2/9 пациентки (III-3 и III-5); макулна дегенерация при две пациентки (II-3 и III-3).

В тази фамилия бяха проведени и някои допълнителни изследвания, като основание за това беше съчетанието на полиморфни епилептични пристъпи с описаните по-горе придружаващи заболявания. Електромиографско изследване беше извършено при четирима от членовете на фамилията с анамнестични данни за епилепсия (II-3, III-1, III-3 и IV-1) и при един пациент (IV-2) без данни за епилепсия, но със субективни оплаквания от обща слабост и мускулна уморяемост, при нормален неврологичен статус и съхранена мускулна сила от мануалното мускулно тестване. ЕМГ показва миогенна увреда в мускулите на горни и долни крайници при всичките пет изследвани пациенти (II-2, III-1, III-3, IV-1 и IV-2), а аксонален тип периферно-стволова увреда на сетивните влакна на долни крайници беше установена при двама (II-3 и III-1). Серумен лактат беше изследван при четирима пациенти, като повишени стойности бяха регистрирани при трима от тях (II-3, III-1 и III-3). Аудиограма беше проведена при четирима от членовете на семейството, като при двама тя бе в норма, при пациент IV-5 се установи липса на слух в лявото ухо, а при пациентката II-3-двустранно невросензорно намаление на слуха. Ехокардиография беше осъществена при 2/9 пациенти (II-2 на 64 годишна възраст и III-3 на 37 годишна възраст) - с данни за левокамерна хипертрофия, дегенеративни промени на клапния апарат и малка митрална и трикуспидална инсуфициенция при II-2 и в норма при III-3.

Терапия с антиепилептични медикаменти са провеждали 7/9 болни, а останалите 2/9, при които са регистрирани само миоклонии, никога не са се лекували. При две от пациентките (III-1 и IV-3) епилептичните пристъпи са медикаментозно резистентни. Пациент IV-4 е провеждал терапия с Клоназепам до 14 годишна възраст, с почти пълно овладяване на миоклонии и по преценка на родителите по нататъшната терапия е била преустановена. Останалите четирима пациенти първоначално са провеждали монотерапия с валпроат, а покъсно последният е заменен с ламотрижин (пациентката II-2 е на политерапия с окскарбазепин и ламотрижин), като на фона на тази терапия парциалните пристъпи продължават с честота средно 1/месечно.

### 3.5.2 *Генетични изследвания.*

Унаследяването на синдрома в това семейство, предвид структурата на родословието изглежда автозомно-доминантно или митохондриално.

При първоначалното идентифициране на фамилията бяха проведени молекулярно-генетични изследвания в насока ГЕФГ+. Извършен беше скрининг за мутации в SCNA1 гена, като всички екзони и екзон-интронни граници на SCN1A гена бяха амплифицирани чрез PCR, продуктите бяха подложени на ензимно пречистване и след това секвенирани директно по Sanger с Big Dye® Terminator kit v3.1 (Applied Biosystems) и ABI 3130xl DNA Analyzer (Applied Biosystems). При така извършеният скрининг не бяха идентифицирани мутации в SCNA1 гена.

На следващ етап, след направеното по-подробното фенотипизиране на членовете на фамилията бяха проведени изследвания в насока митохондриална цитопатия. Осъществи се молекулярно-генетично изследване на целия митохондриален геном, като не бяха открити мутации в митохондриалната ДНК. Култивирани бяха кожни фибробласти, взети чрез кожна биопсия на пациентката III-3 за спектрофотометричен анализ на активността на отделните комплекси на митохондриалната дихателна верига, като беше установен недостиг на комплекс IV на дихателната верига. В ход е екзомно секвениране, с цел идентифициране на мутации в ядрени гени, кодиращи протеини на митохондриалната дихателна верига.

### 3.5.3 Обсъждане

Представена е българска фамилия с полиморфен епилептичен синдром с изразени интрафамилни вариации по отношение на възраст на начало на епилепсията (от 2 до 37 години), вид на епилептичните пристъпи (прости и комплексни парциални с или без вторична генерализация и миоклонии) и начин на протичане на заболяването (бенигнено или с чести и медикаментозно резистентни пристъпи) и структура на родословието предполагаща автозомно-доминантен или митохондриален тип на унаследяване. Освен наличието на епилептични пристъпи, които са първа фенотипна изява на заболяването в тази фамилия прави впечатление и съчетанието с други не-епилептични неврологични прояви: мигренозен тип главоболие (при 7/9 пациента); ЕМГ данни за миогенна увреда в изследвани проксимални и дистални мускули в горни и долни крайници при 4/9 пациента (и при един член на фамилията без данни за епилепсия); ЕНГ данни за аксонална полиневропатия със засягане на сетивните нервни влакна при двама пациенти; двустранно невросензорно намаление на слуха при една от пациентките, при която има и едностранна птоза на клепача; левостранна глухота при един пациент; леко когнитивно нарушение при една пациентка и задръжка в експресивната реч при един пациент. Други придружаващи заболявания, които бяха съобщени при членовете на фамилията са: захарен диабет (при двама пациенти), нарушен въглехидратен толеранс (една пациентка), автоимунен тиреоидит (при 4/9 индивида), рецидивиращо депресивно разстройство (2/9 пациента) и макулна дегенерация (2/9 пациента).

При първоначалното идентифициране на семейството в диференциално-диагностичен план на първо място беше обсъдена ГЕФГ+, въз основа на съчетанието на парциални и генерализирани епилептични пристъпи и изразената интрафамилна вариабилност на фенотипа, въпреки липсата на анамнеза за фебрилни гърчове/фебрилни гърчове плюс. Проведен бе скрининг за мутации в SCNA1 гена, като такива не бяха идентифицирани.

На следващ етап, след по-детайлното фенотипно характеризиране на пациентите и въз основа на съчетанието на полиморфен епилептичен синдром с други неврологични и системни заболявания, като най-вероятна беше приета

диагнозата митохондриална цитопатия. Изследван бе серумен лактат при четирима пациенти, като повишени стойности се регистрираха при трима от тях. МРТ изследването на главен мозък показва абнормности при двама от осем изследвани пациенти – малкомозъчна атрофия и единични хиперинтензни фокуси фронтално при едната пациентка и левкопатични фокуси фронтално и двустранно в базалните ганглии, мезиална глиоза в дясно темпорално и хипокампадно и дурална артерио-венозна фистула в дясно темпорално при втората пациентка. Спектрофотометричният анализ на активността на отделните комплекси на митохондриалната дихателна верига в култивирани кожни фибробласти, взети след кожна биопсия на една от пациентките, установи намалена активност на комплекс IV на дихателната верига. При проведените молекулярно-генетични изследвания, не бяха идентифицирани мутации в гени кодиращи митохондриалната ДНК. В ход е екзомно секвениране, с цел идентифициране на мутации в ядрени гени, кодиращи протеини на митохондриалната дихателна верига.

Поставянето на диагноза митохондриална цитопатия е изключително затруднено поради изразената фенотипна вариабилност, наличието на припокриващи се синдроми, липсата на ясни генотип-фенотип корелации, както и на стандартизирани диагностични тестове. Най-честата клинична проява на митохондриалните цитопатии е енцефаломиопатията, като епилептичните пристъпи могат да са първи симптом на митохондриална енцефалопатия [Schmiedel и съавт., 2003], какъвто е случая с представеното българско семейство. Диагнозата при това семейство се основава на наличието на 1 главен (намалена активност на комплекс IV на митохондриалната верига) и 1 малък (клинични симптоми, съответстващи на митохондриално заболяване) диагностичен критерий, съгласно предложените от Bernier и съавт., (2002г.) диагностични критерии за митохондриално заболяване.

Изолиран недостиг на комплекс IV на митохондриалната дихателна верига се открива при около 25% от митохондриалните цитопатии с начало в детска възраст [Rahman 2012], като една от най-честите му прояви е синдромът на Leigh. Пациенти с дефицит на този комплекс са описани от различни автори, като епилептичният синдром се съчетава с различна степен на умствено изоставане, хемиплегия, хипертрофична кардиомиопатия, хипотония, дистония,

атаксия и периферна невропатия. Унаследяването обикновено е автозомно-рецесивно, а мутациите са в предимно в ядрени гени [Sue и съавт., 2000; Jaksch и съавт., 2000, Valno и съавт., 2000; Ghezzi и съавт., 2008].

Фенотипът на разгледаната по-горе българска фамилия, не отговаря напълно на диагностичните критерии на нито една от описаните преди това в литературата синдромни митохондриални заболявания с чести епилептични пристъпи, каквито са синдрома на Alpers-Huttenlocher, ataxia-neuropathy spectrum, който обхваща синдрома на рецесивна митохондриална атаксия и синдрома на сензорна атаксия с невропатия, дизартрия и офталмопареза; синдромът на Leigh; митохондриална енцефалопатия, лактатна ацидоза и инсултopodobни епизоди; спиноцеребеларна атаксия и епилепсия и миоклонична епилепсия с парциални мускулни влакна [Castro-Gago и съавт. 1999; Tsao и съавт. 2001; Cohen и съавт. 2010]. На този етап фенотипът при българската фамилия може да бъде отнесен към несиндромните митохондриални заболявания, протичащи с епилепсия [Kang и съавт. 2007; Finsterer&Mahjoub, 2012]. Точното класифициране на синдрома е затруднено от невъзможността да бъде осъществена мускулна биопсия, както и все още незавършените молекулярно-генетични изследвания.

### 3.6 Клинико-генетично проучване на фамилия от град Видин.

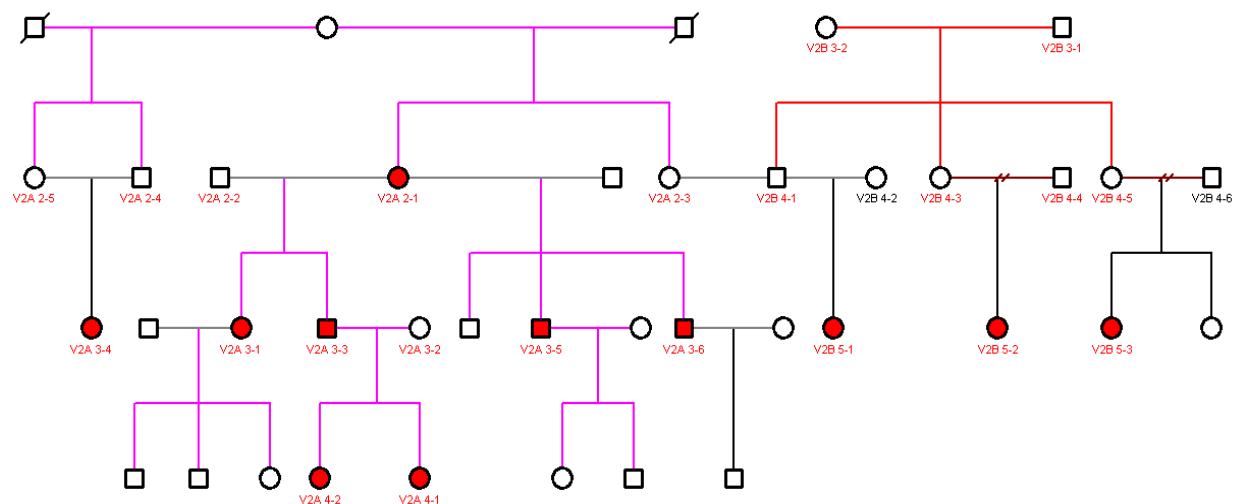
#### 3.6.1 Родословие

Фамилията е от ромски произход и принадлежи към субгрупата на българските роми християни (дасикане рома), като всички членове живеят в град Видин. Структурата на семейството е сложна, като бяха идентифицирани няколко отделни под-фамилии, свързани по между си с множество интерфамилни бракове. В настоящото изложение са разгледани две от тези под-фамилии Видин 2А и 2В, свързани по между си посредством брак между пациенти V2А 2-3 и V2В 4-1 (фигура 27). Идентифицирани бяха общо *единадесет индивида* с епилепсия – осем (трима мъже и четири жени) във Видин 2А и трима (три жени) във Видин 2В от три последователни поколения. Структурата на двете под-фамилии е представена на **фигура 27**.

**Фигура 27.** Структура на семейство от град Видин 2А и 2В. Засегнатите членове са представени с червени символи.

#### Видин 2А

#### Видин 2В



#### 3.6.2 Описание на фенотипа

Събраната до момента клинична информация за засегнатите членове на двете семейства е обобщена в **таблица 13**.

**Таблица 13.** Данни от проведените клинични и инструментални изследвания при пациентите от фамилията от град Видин.

Пациент	Роден	Пол	ФГ	Афебрилни пристъпи начало/край	Вид на пристъпите	Описание	Честота	ЕЕГ	МРТ	Терапия	Фенотип
<b>Видин 2А</b>											
V2A 3-4	1990	Ж	-	6г./ продължават	КПП, ВГТКП	Епигастрални симптоми (дискомфорт в стомаха, отиваш към гърлото), шум в ушите, изтръпване на десните крайници, феномени на déjà-vu, нарушено съзнание, безцелно движение, дърпане на дрехите или косата, понякога с падане на земята, потрепване на крайниците, инконтиненция на урина	КПП: Първоначално 2-3/седм.; сега 1/м. ВГТКП: Първоначално 1-2/м; сега 1/ 2-3м.	2005 - фокус в Л Т-О с генерализация при ХВ ; 2007 – фокус в Д Ф-Т с генерализация при ХВ. 2008: нормална; 2008 – умерено изразени дифузни бавновълнови промени с Ф-максимум	2008 – в норма	VPA, CBZ, LTG	КПП, ВГТКП
V2A 2-1	1963	Ж	-	7г./ продължават	КПП, ВГТКП	Главоболие, напрежение, след това става неконтактна, пипа си дрехите, говори несвързано, понякога пада на земята, има конвулсии на крайниците, нконтиненция на урина	КПП: Първоначално 1-2/м; Сега 1/3-4м. ВГТКП: Първоначално 1/м. Сега: 2-3/г	2008-пароксизмална активност Ф-С двустранно; 2008–суспектен фокус от остри и бавни вълни Д С-Т с контралатерална ирадиация; 2009 – фокус от бавни вълни и пароксизмална активност Л Ф-Т с ипсилатерална ирадиация при ХВ	2008 – в норма	CBZ	КПП, ВГТКП
V2A 3-1	1979	Ж	-	13г./ спрели на 25г. възраст	КПП, ВГТКП	Внезапно започва да говори несвързано, изглежда изплашена и объркана, понякога пада на земята, с посиняване около устата, потрепване на крайниците, инконтиненция на урина	КПП, ВГТКП Първоначално 1/м; спрели на 25г. възраст	2008 и 2009 - норма	2009 – в норма	CBZ	КПП, ВГТКП

V2A 3-3	1980	М	-	3г./ спрели на 20г. възраст	КПП, ВГТКП	Дискомфорт в стомаха, гадене, несвързана реч, изглежда объркан, движи се безцелно из стаята, понякога пада на земята, има потрепване на крайниците, инконтиненция на урина	КПП, ВГТКП Първоначално 1-2/м; спрели на 20г. възраст	2012-норма	2008-норма	-	КПП, ВГТКП
V2A 3-5	1985	М	-	1г.7м/ спрели на 23г. възраст	КПП, ВГТКП	Замайване, притъмняване пред очите, става неконтактен, движи се безцелно из стаята, премества предмети, понякога пада на земята, има потрепване на крайниците, инконтиненция на урина	КПП, Първоначално 3-4/седм;след това 1-2/м; ВГТКП 1/м; И двата вида пристъпи спрели около 23г. възраст	2008 - норма	-	-	КПП, ВГТКП
V2A 3-6	1987	М	-	1г./ спрели на 20 г. възраст	КПП, ВГТКП	Съобщава за главоболие, изглежда изплашен, неконтактен, понякога пада на земята, има потрепване на крайниците, инконтиненция на урина	КПП, ВГТКП Първоначално 2-3/седм;след това 1/м; спрели на 23г. възраст	2008-норма	-	-	КПП, ВГТКП
V2A 4-1	1998	Ж	-	3г./ продължават	КПП, ВГТКП	Втренчва се, примлясква, пипа си дрехите, не е контактна, понякога пада на земята, има потрепване на крайниците, инконтиненция на урина	Първоначално КПП –3-4/м; ВГТКП 1-2/м; Сега 1-2/г.	2006 – нормална; 2008-нормална; 2012 - Пароксизмална активност от остри вълни Д>Л при ХВ.	2008-норма	VPA + LTG	КПП, ВГТКП
V2A 4-2	2001	Ж	-	1.5г./ продължават	КПП, ВГТКП	Изглежда уплашена, объркана, пипа си дрехите и косата, не е реагира при повикване, понякога пада на земята, има потрепване на крайниците, инконтиненция на урина	Първоначално КПП–2-3/м; ВГТКП-1-2/м; Сега: ВГТКП 1/1г.; КПП – 4-5/г.	2008- пароксизмална активност от остри, високоамплитудни тета вълни П-Т Л>Д; 2012-норма; 2012-слабо проявен фокус от остри вълни в Д-С	2008-норма	ОХС VPA	КПП, ВГТКП
<b>Видин 2В</b>											
V2B 5-1	1990	Ж	-	1м./	КПП, ВГТКП	Гадене, гореща вълна	ВГТКП –	2005 – норма; 2006г –	2008 -	PB,	КПП,

				продължават		тръгваща от стомаха нагоре към главата, изглежда объркана, движи се безцелно, пипа си дрехите и косата, повдига си дясната ръка нагоре, не отговаря на повикване, понякога пада на земята, има потрепване на крайниците, прехапване на езика, инконтиненция на урина.	първоначално 4-5/м, от 7 до 10 г. възраст не е имала, след това 3-4 годишно; КПП - започнали от 3-4 г. възраст – 1/м;	фокална проява на комплекси острия-бавна вълна и спайкове бавна вълна широко в Д Ф-Т-П с тенденция за генерализация; 2008 - норма	норма	VPA, CZP, LTG	ВГТКП
V2B 5-2	1991	Ж	Да; един на 1 м	2г./ продължават	КПП, ВГТКП	Гадене, гореща вълна тръгваща от стомаха нагоре към главата, застива, примляква, повдига дясната ръка, изглежда объркана, понякога пада на земята, има потрепване на крайниците, прехапване на езика, пяна на устата	ВГТКП – Първоначално 2-3/седм.; сега 1/ 2-3 месеца; КПП – 1/ седмично	2004 – дифузни промени от острия и тета вълни двустранно Ф; 2006 – фокус в Л-Т с генерализация при ХВ; 2008 –фокус от остри и бавни вълни Л Ф-Т с контаралатерална ирадиация. Дискретен фокус – тета и единични остри вълни в Д-Т.	2008 - норма	PB, VPA, CZP, LTG	ФГ, КПП, ВГТКП
V2B 5-3	1990	Ж	Да; на 2г.	2г./ спрели на 14г. възраст	ВГТКП	Гадене, прилошаване, застива, не реагира при повикване, след това пада на земята, има потрепване на крайниците, прехапване на езика, пяна на устата	ВГТКП - Първоначално 2-3/м, след което се разрешили спонтанно и спрели около 14 год. възраст	2008 – единични остри вълни Ф-С при ХВ	-	Не	ФГ, ВГТКП

М-мъж; Ж-жена; М-месец; Г-година; Седм-седмично; Д – дясно; Л- ляво; Ф – фронтално; Т – темпорално; О – окципитално; Р- парietално; С – централно; ХВ – хипервентилация; ОХС- Oxcarbamazepine; РВ – Phenobarbital; СВЗ – Carbamazepine; VPA – valproic acid; LTG – Lamotrigine; CZP - Clonazepam

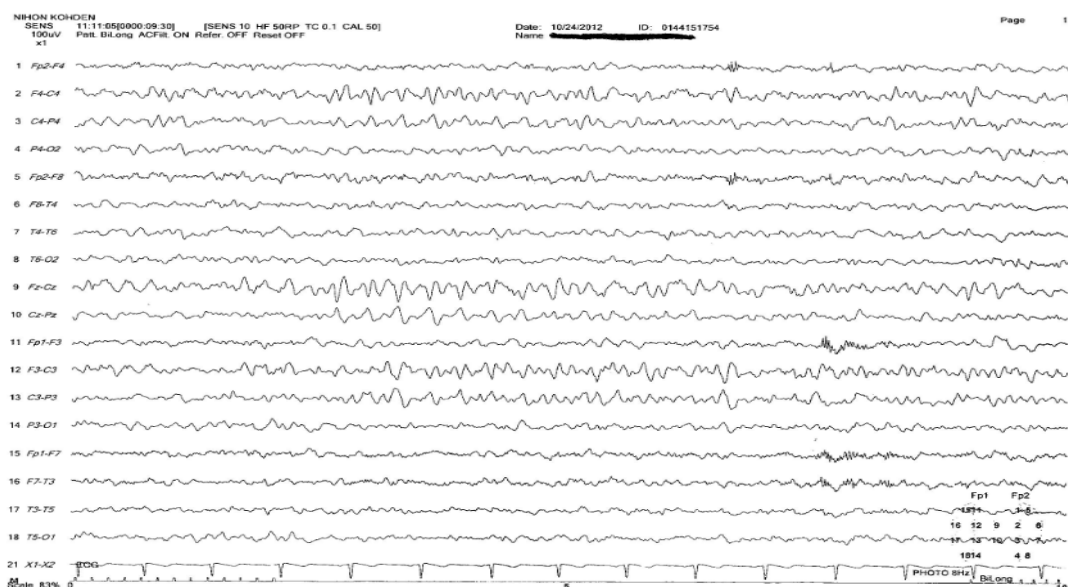
Бременността, раждането, постнаталният период и ранното нервнопсихично развитие са били нормални при всички засегнати индивиди от под-фамилия 2А. По анамнестични данни, пациентката V2A 3-4 е имала неколkokратни падания с удряне на главата, преди и след появата на епилептичните пристъпи, но не е открита медицинска документация, която да ги обективизира. Неврологичният статус е нормален и при осемте изследвани пациенти. Липсва анамнеза за фебрилни гърчове.

Епилептичният синдром е с начало, което варира от 1 до 13 годишна възраст при отделните индивиди. Епилептичните пристъпи са два основни вида - комплексни парциални и вторично-генерализирани тонично-клонични и се наблюдават при всички 8 пациента. Аура се описва при 5 от пациентите и тя се изразява в чувство за дискомфорт в стомаха (2/5), главоболие (2/5), замайване (1/5). Déjà vu феномени са съобщени при един пациент (V2A 3-4). Комплексните парциални пристъпи се характеризират с обърканост, безцелно движение наоколо, несвързан говор, стереотипии с ръцете и са главно в будно състояние. Трима от пациентите имат изплашен вид по време на пристъп (V2A 3-6, V2A 4-2 и V2A 3-1). Продължителността на комплексните парциални пристъпи е около 1-2 минути. Постпристъпна обърканост, сънливост и главоболие се наблюдават при всички осем пациенти. Вторично-генерализираните тонично-клонични пристъпи се описват в будност и по време на сън. Не са регистрирани епилептични статуси. Честотата на комплексните парциални пристъпи варира при отделните индивиди от 3-4/седмично до 1/месечно. Вторично-генерализираните пристъпи са по-редки, с честота около 1-2 месечно. Като цяло се наблюдава тенденция за постепенно разреждане на пристъпите с възрастта. Към момента на провеждане на изследването с активна епилепсия са 4/8 индивиди (V2A 3-4, V2A 4-1, V2A 4-2 и V2A 2-1), докато при останалите четирима се наблюдава постепенно разреждане и спиране на пристъпите около 20-25 годишна възраст.

Интериктални ЕЕГ записи бяха проведени при всички 8 пациента, като при петима от тях има повече от един запис. При трима от пациентите беше осъществен само един ЕЕГ запис и находката беше в норма при всички тях (V2A 3-3, V2A 3-5 и V2A 3-6). При трима от пациентите с повече от един запис (V2A 3-4, V2A 4-1, V2A 4-2) са налице и нормални и абнормни записи с данни



**Фигура 30.** Интериктален ЕЕГ запис на пациент V2A 4-2 на 11 годишна възраст с данни за фокус от остри вълни в дясно централно.



МРТ на главен мозък беше осъществен при 6/8 пациенти, като не бяха установени хипокампадна склероза или други структурни абнормности.

Терапия с антиепилептични медикаменти са провеждали 4/8 пациенти, а останалите четирима никога не са се лекували. Обикновено лекарствата (монотерапия с Валпроат, Карбамазепин, Окскарбазепин) са приемани за кратки периоди от време и в ниски дози. В случаите когато медикаментите са приемани за по-продължителен период от време е постиган добър контрол на епилептичните пристъпи. Само една пациентка (V2A 4-2) е била на терапия с два медикамента, но нито един от тях не е приеман в оптимални дози.

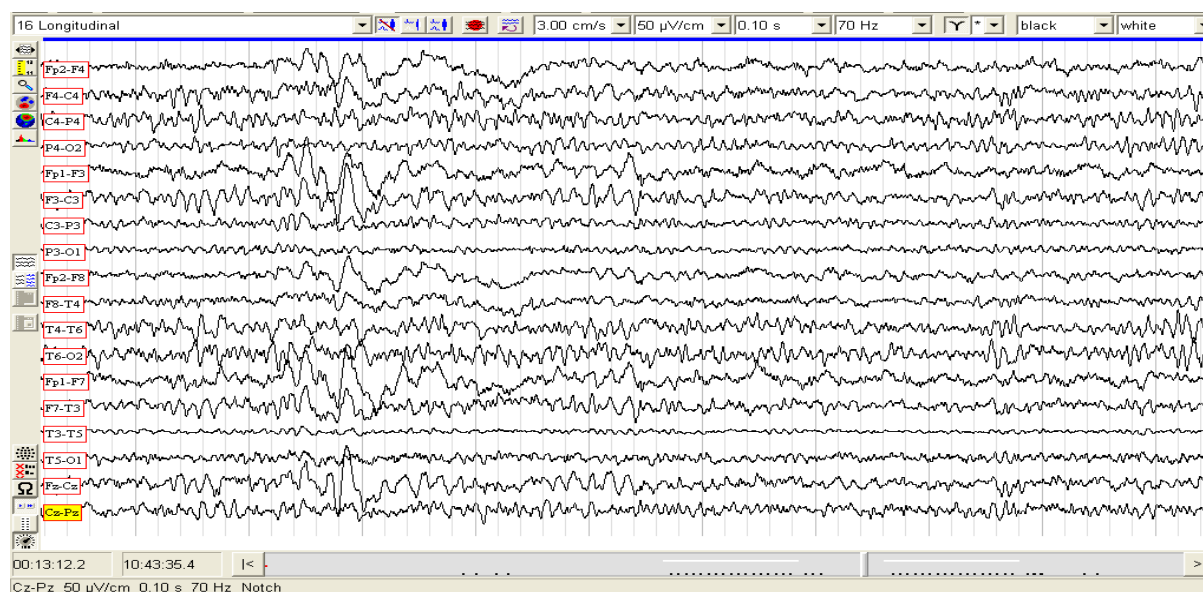
Под-фамилия 2В се състои от три пациентки с данни за епилепсия. Пациентката V2B 5-1 е родена от нормално протекла бременност и раждане на термин, без данни за перинатална асфиксия. Съобщава се за изоставане в невропсихичното развитие, като детето проходило на 2 години, а проговорило на 4 години. Посещавала е помощно училище. Не е имала фебрилни гърчове. От кърмаческа възраст (1-2 месец) започнала да получава ГТКП с обръщане на очите нагоре, посиняване, отпускане. Започната терапия с фенобарбитал, която не е приемана редовно. От 3-4 годишна възраст се добавили и комплексни парциални пристъпи, протичащи с нарушено съзнание и двигателни

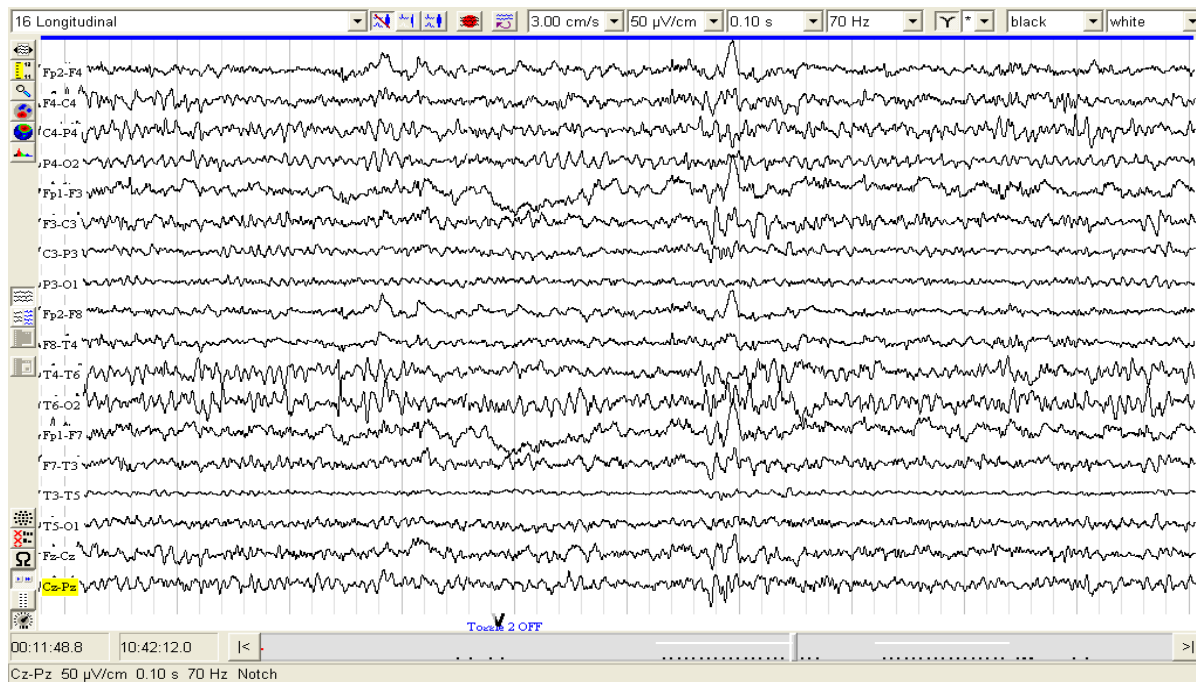
автоматизми. След пристъп била объркана, сънлива и нямала спомен за случилото се. От 5-6 годишна възраст започнала да съобщава, че преди пристъп усеща гадене, топла вълна, която тръгва от стомаха и се разпространява към главата и прилошаване. Пристъпите били дневни и с продължителност от около 1-2 минути. На 16 годишна възраст е имала един епизод на конвулсивен епилептичен статус. През годините честотата на пристъпите варира: ВГТКП първоначално били 4-5/месечно, от 7 до 10 г. възраст не е получавала такива, след това те са с честота 3-4 годишно; КПП са с честота средно 1/ месечно. Неврологичният статус при пациентката е нормален. През годините са провеждани неколнократни интериктални ЕЕГ записи, като тези осъществени по време на хоспитализацията на пациентката в клиниката са нормални. При прегледа на предшестващата медицинска документация, предоставена от пациентката е установен и един абнормен ЕЕГ запис на 16 годишна възраст с данни за фокални комплекси от острия-бавна вълна фронтално, темпоропариетално в дясно. МРТ изследването на главен мозък на 18 годишна възраст е в норма. Невропсихологично изследване е проведено на 17 годишна възраст с данни за ограничен когнитивен капацитет до степен на лека умствена изостаналост (скала на Векслер за деца около 65). Антиепилептична терапия с фенобарбитал, карбамазепин, валпроат и ламотрижин като монотерапия или в комбинация, е провеждана за кратки периоди от време, главно при зачестяване на пристъпите, като след постигане на добър контрол върху пристъпите е спирана от майката.

Пациентката V2B 5-2 е родена от патологично протекла бременност (майката имала кървене и анемия) в 8 лунарен месец с недоносеност III степен и белодробна ателектаза. Проходила на 1г. и 8 месеца, първите думи изговорила на 2г.4 месеца, а първи изречения на 4 години. Посещавала е помощно училище. На 11 месеца при висока температура получила фебрилен гърч. От 2 годишна възраст започнала да получава афебрилни пристъпи, протичащи със загуба на съзнание, обръщане на главата надясно, потрепване първоначално на десните, след това на левите крайници и пяна на устата. След пристъп била объркана, сънлива, оплаквала се от главоболие. От тогава започнали и КПП протичащи с втрещване, гримасничене и двигателни автоматизми, по време на които не била контактна. От 5-6 годишна възраст пациентката започнала да съобщава за

гадене и топла вълна в стомаха, разпространяваща се към главата, непосредствено преди пристъп. През годините честотата на пристъпите варира: ВГТКП – първоначално били 2-3/ седмично, между 7 и 10 годишна възраст не е получавала такива пристъпи, а към момента на включване в изследването те са средно 1/ 2-3 месеца; КПП са с честота средно 1/ седмично. Пристъпите са дневни, с продължителност около 1 минута. Не се съобщават епизоди на епилептичен статус. Неврологичният статус при пациентката е нормален. През годините са провеждани няколкократно интериктални ЕЕГ записи, като те винаги са абнормни, с данни за фокус от остри и бавни вълни в ляво фронто-темпорално с контралатерална ирадиация (**Фигура 31**). Еднократно е регистриран и дискретен фокус от тета и единични остри вълни в дясно темпорално. МРТ изследването на главен мозък на 17 годишна възраст е в норма. Невропсихологично изследване е проведено на 16 годишна възраст с данни за лека умствена изостаналост. Антиепилептична терапия с фенобарбитал, карбамазепин, валпроат и ламотрижин като монотерапия или в комбинация е провеждана несистемно, със сравнително добър контрол върху пристъпите през периодите, когато е приемана редовно.

**Фигура 31.** Интериктален ЕЕГ запис на пациентката V2B 5-2 на 17 годишна възраст с данни за фокус от остри и неравномерни бавни вълни в ляво фронто-темпорално. Пароксизмална активност от остри вълни фронто-централно и предно темпорално с превес в ляво.



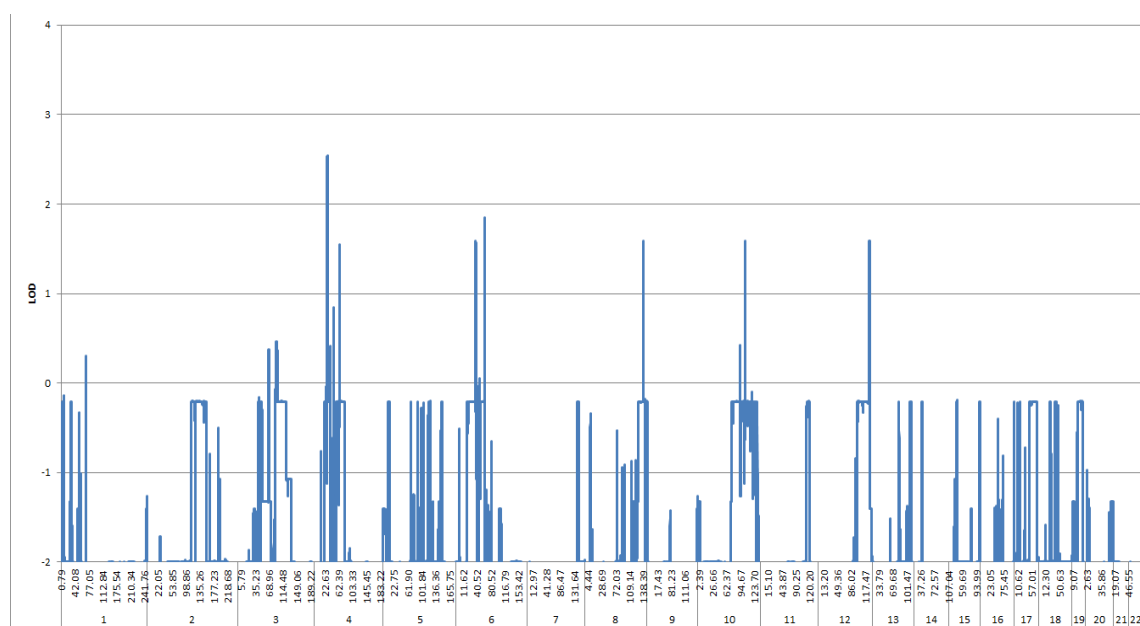


Пациентката V2B 5-3 е родена от нормално протекла бременност, завършила с преждевременно раждане в 7 лунарен месец, с недоносеност и тегло 900 грама. Съобщава се за изоставане в невропсихичното развитие, като тя проходила на 2 години и половина, а проговорила около 4 годишна възраст. Посещавала е нормално училище, но се справяла трудно с училищния материал. На 2 годишна възраст на фона на вирусна инфекция и висока температура получила прост фебрилен гърч. От тази възраст започнала да получава и афебрилни пристъпи, протичащи със застиване в една поза, втрещване, последвани от загуба на съзнание, потрепване на четирите крайника, прехапване на езика и пяна от устата. След 5-6 годишна възраст започнала да съобщава за гадене и прилошаване преди пристъп. Честотата на ВГТКП първоначално била 2-3/ месечно, след което те спонтанно се разрешили и спрели около 14 годишна възраст. Интериктален ЕЕГ запис, осъществен на 18 години, е с данни за единични остри вълни фронто-централно при ХВ. Пациентката е консултирана с психолог на 12 годишна възраст – с данни за лека степен на умствена изостаналост. Не е провеждано МРТ изследване на главен мозък. Пациентката никога не се е лекувала с антиепилептични медикаменти.

### 3.6.3 Генетични изследвания.

При фамилията от град Видин (2А и 2В) беше извършен параметричен анализ за скаченост (Merlin 1.1.1), като беше използвана карта с 244К SNPs, автозомно-доминантен модел на унаследяване, честота на алелите на заболяването 0.001, пенетрантност 0.7 и 1% честота на фенотипията. Проведените чрез компютърна програма SLINK симулации (двучков анализ, единичен маркер с 4 алела) показаха, че очаквания максимум на LOD score (като се има в предвид структурата на семейството) е **2.98 (Фигура 32)**. В тази фамилия бяха установени 21 геномни области, които показаха многоточков LOD scores >0, но в нито един от тези локуси не бе достигнат очаквания максимум (Таблица 14).

**Фигура 32.** Графика на LOD scores при доминантен модел на унаследяване.



**Таблица 14.** Списък на 21 геномни области с LOD scores >0. [Д. Азманов, Център за медицински изследвания, Западно-австралийски университет, Пърт, Австралия]

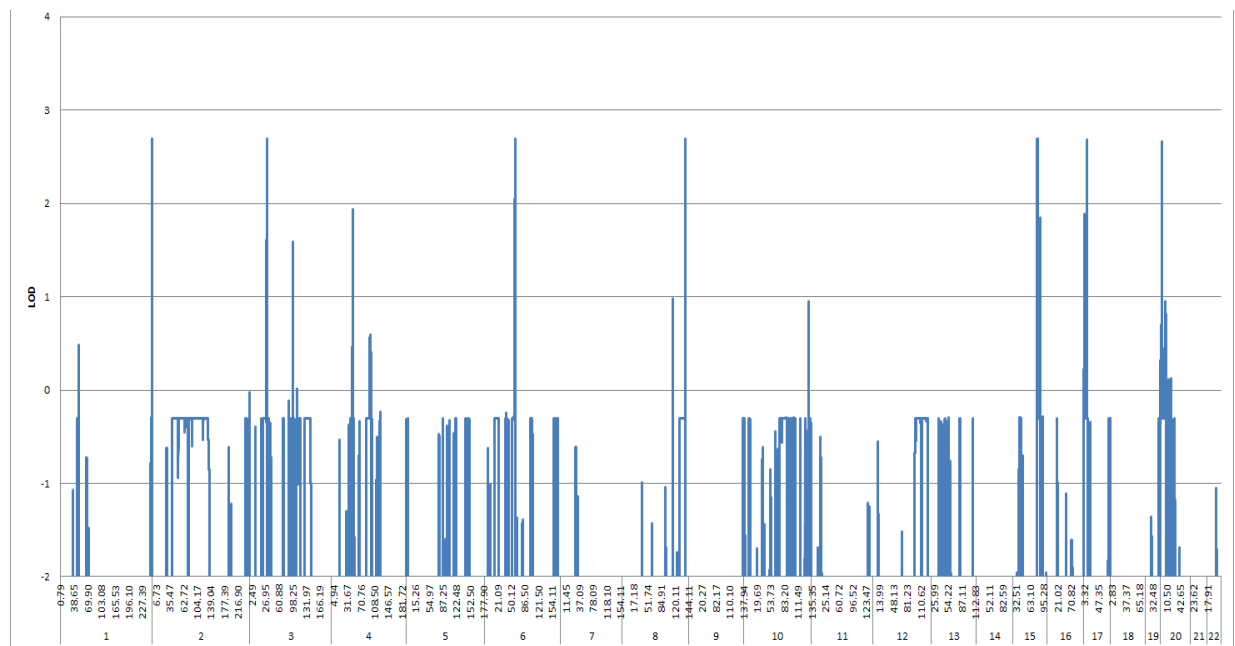
Х-ма	SNP начало	позиция човешки геном 19	SNP край	позиция човешки геном 19	Max. LOD	размер Кб	Гени в човешкия геном позиция 19, включително нкРНК и мРНК
1	rs7520796	68087115	rs12036629	68189166	0.3	102	2
3	rs6795684	67964947	rs4504171	69197457	0.38	1,233	7
3	rs7618160	89635631	rs1125190	98972306	0.46	9,337	25 (10 обонятелни рецепторни гени)
4	rs10008134	27853283	rs7667232	28222985	1.58	370	0
4	rs10027883	29326954	rs4692392	29489354	2.54	162	0
4	rs719776	33686660	rs10517333	34848964	0.2	1,162	0
4	rs9999604	37040171	rs6823583	37374046	0.41	334	2
4	rs4406051	45037670	rs17470849	45114775	0.84	77	0
4	rs11721709	65775277	rs4320185	66384235	1.19	609	2
4	rs13151560	67160442	rs7693525	67810770	1.55	650	0
6	rs7760531	37652730	rs2654444	38715678	1.58	1,063	5
6	rs714373	47229626	rs6935912	47617654	0.06	388	2
6	rs675484	63154495	rs756344	63244061	1.85	90	0
6	rs2782374	63337882	rs2843097	63417570	0.65	80	0
6	rs1417692	63755447	rs2758259	64193107	0.38	438	1
8	rs2610126	137825973	rs4909357	138228075	1.58	402	0
8	rs979148	138883472	rs17695376	138911698	0.01	28	0
10	rs7069106	92938899	rs7076396	93134204	0.42	195	3
10	rs1571176	93892153	rs10748582	94477219	0.17	585	5
10	rs7092080	106830537	rs3011653	107110991	1.58	280	1

Х-ма	SNP начало	позиция човешки геном 19	SNP край	позиция човешки геном 19	Max. LOD	размер Кб	Гени в човешкия геном позиция 19, включително нкРНК и мРНК
12	rs1509050	127711416	rs10847609	128882206	1.58	1,171	3
					<b>Общо</b>	<b>18,756</b>	<b>58</b>

Х-ма – хромозома; Кб-килобази; мРНК – микроРНК; нкРНК – некодираща РНК;

Осъществен беше и параметричен анализ за скаченост (Merlin 1.1.1), като беше използвана карта с 244К SNP, автозомно-рецесивен модел на унаследяване, честота на алелите на заболяването 0.001, пенетрантност 1.0 и 0% честота на фенотипа. Проведените с помощта на компютърна програма SLINK симулации (двучков анализ, единичен маркер с 4 алела) показаха, че очаквания максимален LOD score при двучков анализ при тази структура на фамилията е **1.99**. Установени бяха 14 геномни области, които показаха LOD scores >1 при многочков анализ, седем от които надхвърлиха очаквания максимум (**Фигура 33**).

**Фигура 33.** Графика на LOD scores при автозомно-рецесивен модел на унаследяване.



### 3.6.4 Обсъждане

Представена е ромска фамилия съставена от две подфамилии, свързани по между си посредством брак между двама от членовете ѝ. Идентифицирани бяха общо единадесет пациента с епилепсия.

Първото семейство 2А се характеризира с епилептичен синдром с вероятно автозомно-доминантно унаследяване и относително хомогенен фенотип с комплексни парциални пристъпи и честа вторична генерализация. Съществуват известни интрафамилни вариации по отношение на началото на заболяването и неговия ход при отделните индивиди, но като цяло началото е в първото десетилетие на живота и епилепсията е с относително бенигнено протичане, като се наблюдава спонтанно затихване на пристъпите при четирима от пациентите, а при останалите четирима е постигнат добър контрол на пристъпите при монотерапия с антиепилептични медикаменти. При фамилията липсват анамнестични данни за фебрилни гърчове. Комплексните парциални пристъпи най-често започват с епигастрален дискомфорт, главоболие или замайване и протичат с несвързан говор, стереотипии с ръцете и безцелни движения. Феномени на *déjà vu* се описват при един пациент. Характерна е постпристъпната обърканост и сънливост. Пристъпите са дневни и често се провокират от стресови ситуации. Вторичната генерализация също е честа и се съобщава при всички пациенти. Интериктални ЕЕГ абнормности са установени основно в темпоралните области с разпространение и в съседни области (окципитална, париетална). На проведените МРТ изследвания на главен мозък не се установяват данни за хипокампадна склероза.

Описаните епилептични пристъпи и ЕЕГ промени в това семейство предполагат в най-голяма степен произход от мезиалния темпорален дял.

Описаната фамилия от град Видин 2А в голяма степен наподобява по фенотип на разгледаното по-горе ромско семейство от град Нова Загора, но тук не се установява скаченост с хромозома 7p, което отново подкрепя генетичната хетерогенност и вероятно липсата на ефект на родоначалника по отношение на епилепсията в ромската популация.

Семейството от град Видин V2А наподобява и на оригиналното описание на бенигнената фамилна темпорално-дялова епилепсия [Berković и съавт. 1996], както и на други описани в литературата фамилии с този синдром [Striano и

съавт. 2008; Nedera и съавт. 2008] по липсата на фебрилни гърчове и хипокампадна склероза при МРТ изследването, по-честото засягане на жените (5 жени: 3 мъже), както и относително доброкачествения ход на протичане на епилепсията, но се различава по ранното начало (в първото десетилетие на живота), по-редките субективни психични феномени и честата вторична генерализация. В това семейство не се описват изолирани прости парциални пристъпи, но е възможно такива да са съществували, а тяхната епилептична генеза да е останала неразпозната.

В диференциално-диагностичен аспект в съображение влиза и автозомно-доминантната латерална темпорално-дялова епилепсия, но тук липсват типичните за този синдром слухови халюцинации.

Семейство 2В се представя с епилептичен синдром с начало в първото десетилетие на живота, чести комплексни парциални и вторично-генерализирани пристъпи и интрафамилна вариабилност по отношение начина на протичане на заболяването. Структурата на родословието предполага автозомно-рецесивно унаследяване. За разлика от фамилия 2А, тук и трите пациентки с епилепсия имат лека степен на умствена изостаналост. Фебрилни гърчове с начало в ранна детска възраст се съобщават при две от пациентките. Комплексните парциални пристъпи най-често започват с епигастрален дискомфорт и неясно чувство за прилошаване и протичат със стереотипии с ръцете и безцелни движения. Не се описват феномени на *déjà vu* или други психични симптоми. Характерна е постпристъпната обърканост и сънливост. Епизод на епилептичен статус е регистриран при една от пациентките. Пристъпите са дневни и често се провокират от стресови ситуации и безсъние. Интериктални ЕЕГ абнормности по подобие на фамилия 2А, са установени основно в темпоралните области с разпространение и в съседни области (фронтална, париетална). На проведените МРТ изследвания на главен мозък не са установени данни за хипокампадна склероза. Заболяването има доброкачествен ход на протичане при една от пациентките, като е налице спонтанно разреждане и спиране на пристъпите през второто десетилетие на живота. При останалите две пациентки пристъпите продължават, като трябва да се има предвид несистемно провежданото лечение с антиепилептични

медикаменти и добрия контрол върху пристъпите в случаите, когато лекарствата са приемани редовно.

Описаните епилептични пристъпи и ЕЕГ промени в това подсемейство, по подобие на 2А също предполагат в най-голяма степен произход от мезиалния темпорален дял. Фенотипът на семейство 2В обаче, в най-голяма степен наподобява на описаното от Baulac и съавт. (2001) френско семейство с девет засегнати членове с мезиална темпорално-дялова епилепсия асоциирана с фебрилни гърчове, без хипокампадна склероза. Разликата е в по-ранната възраст на начало на афебрилните пристъпи при фамилията от град Видин 2В (от 1 месец до 2 години) в сравнение с френската фамилия (от 4 до 13 годишна възраст).

Фенотипът на семейството от град Видин 2В е сходен и с ромската фамилия идентифицирана от Angelicheva и съавт. (2009), като при последната също се наблюдава по-висока честота на лека умствена изостаналост (7/10 засегнати индивида). Възможно е умствената изостаналост да е част от фенотипа на семейство 2В, като при интерпретирането на този признак, трябва да се вземе под внимание и усложнената перинатална анамнеза при две от пациентките, както и niskия социален статус на семейството.

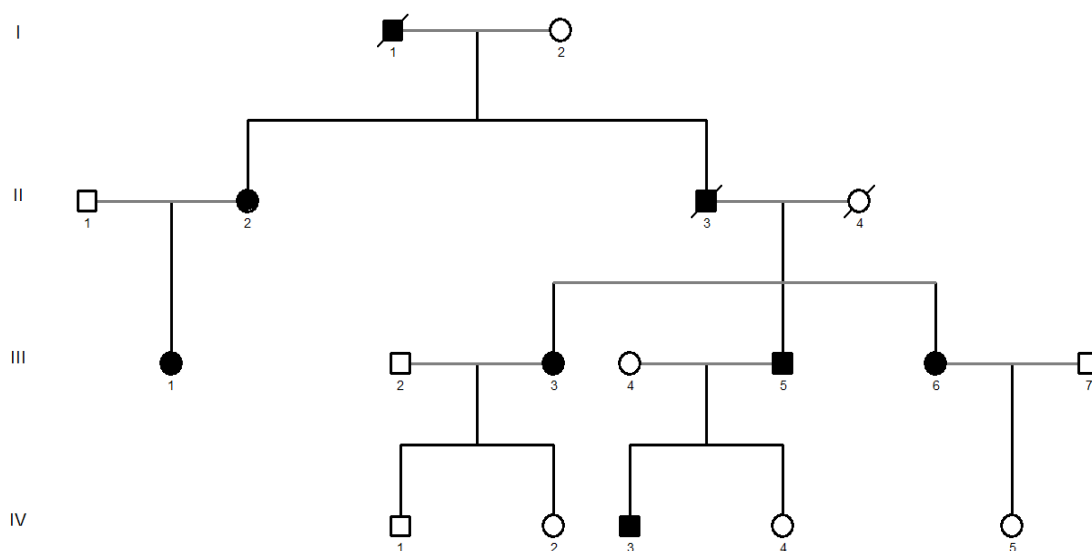
На този етап при проведения анализ за скаченост в семейството от град Видин (2А и 2В) не беше получен сигнификантен LOD score за нито един от досега съобщените в литературата локуси за мезиална темпорално-дялова епилепсия, въпреки описаните по-горе сходства във фенотипа, нито беше идентифициран нов локус. Това не е в противоречие с диагнозата, защото от една страна скаченост с определени локуси е описана само в единични семейства [Baulac и съавт. 2001; Hedera и съавт. 2007; Angelicheva и съавт. 2009; Azmanov и съавт. 2011], а от друга се подкрепя тезата, че ФМТЕ се унаследяват предимно полигенно, по подобие на идиопатичните генерализирани епилепсии, а моногенното унаследяване е по-скоро изключение отколкото правило [Crompton и съавт. 2010].

### 3.7 Клинико-генетично проучване на фамилия от село Мадара.

#### 3.7.1 Родословие

Фамилията е от български произход, като основна част от членовете на семейството живее в село Мадара, а останалите са в съседни села на област Шумен. Анамнеза за епилепсия има при общо осем от членовете на тази фамилия, но двама от тях са починали преди да започне изследването, не е намерена предишна медицинска документация относно заболяването им и за това те не са включени в настоящото изложение. Изследвани са *шест болни с епилепсия* (четири жени и двама мъже) от три последователни поколения (Фигура 34).

**Фигура 34.** Родословие на фамилия от село Мадара. Засегнатите членове на семейството са представени с черни символи.



#### 3.7.2 Описание на фенотипа.

Клиничната информация получена при изследването на шестимата болни членове на семейството е обобщена в **таблица 15**.

**Таблица 15.** Данни от проведените клинични и инструментални изследвания при пациентите от фамилията от село Мадара.

Пациент	Роден	ФГ	Афебрилни пристъпи начало/ край	Видове епилептични пристъпи	Семиология на епилептичните пристъпи	Честота	ЕЕГ	МРТ, Невропсихологично изследване	Терапия
IV-3	2004	-	6г./ в момента без пристъпи	ВГТКП ?	По време на сън - отворени, отклонени нагоре очи, нарушено съзнание, пяна от устата, потрепване на четирите крайници и изпускане по малка нужда. Продължителност 1 мин	Един единствен	2010 (сън) -генерализирани пароксизми от комплекси острие – бавна вълна с продължителност 1-2 сек. по-кратки комплекси от остри и последващи бавни вълни; 2010 (будност): Добре очертано огнище от единични и в серии остри вълни в лява тилна област в посока към съседна темпорална област. Друго огнище от единични остри вълни се очертава в Д-Т в посока към съседната централна област. 2011 (сън)- фокус от двуфазни остри вълни в Д Т. Бавновълнова абнормност Л Р.	МРТ 2(011г) – в норма Невропсихологично изследване 2011- алалия, умерена умствена изостаналост IQ=50.	VPA
III-5	1974	-	4-5г./12-13г.	ВГТКП по време на сън и будност	Неприятно чувство в стомаха, след това загуба на съзнание, потрепване на крайниците	?	2011 и 2012г – в норма	МРТ (2011г) – в норма Невропсихологично изследване (2011)- долно гранични стойности на когнитивно функциониране	PB
III-6	1977	-	4-5г./12-13г.	ВГТКП по	Понякога казвала, че ѝ е	?	2011 и 2012 - нормална	-	PB

				време на сън и в будност	лошо, след това губела съзнание, имала потрепвания на крайниците и извиване на главата встрани				
<b>III-3</b>	1971	-	5-6г./11-12г	ВГТКП	Понякога казвала, че ѝ е лошо, след това губела съзнание, имала разхвърляни движения на крайниците и главата	1-2 седмично	2012 - нормална	-	РВ
<b>II-2</b>	1949	-	14г – 18г.	ВГТКП ?	Прилошаване, притъмняване, загуба на съзнание	?	2012 - нормална	-	Не
<b>III-1</b>	1978	.	6г – 14-15г.	ВГТКП	Прилошаване, загуба на съзнание, треперене на крайниците, изпускане по малка нужда.	1/ 2-3 м.	-	-	РВ

м-месец; г-година; VPA – валпроева киселина; ? – няма информация; РВ - фенобарбитал

Пробандът IV-3 е момче на 8 години, родено от нормално протекла бременност на майката, на термин, без данни за перинатална асфиксия. Проходил на 1г.2 месеца. Започнал да произнася първите си думи на 1г.4 месеца, но така и не се научил да съставя цели изречения. На четири годишна възраст, след преживяна „уплаха“ спрял да говори и започнал да произнася само звуци. Не е имал фербилни гърчове. На 6 годишна възраст по време на сън получил генерализиран-тонично клоничен припадък, но началото на пристъпа не е наблюдавано от близките, защото детето спяло само. Веднага след това е започната терапия с валпроат и от тогава не е имал повече пристъпи. При проведените интериктални ЕЕГ записи по време на будност и сън на 6 и 7 годишна възраст, са регистрирани генерализирани пароксизми от комплекси острие-бавна вълна, както и асинхронни фокуси в ляво и дясно темпорално със съответна ипсилатерална латерализация (**Фигура 35**).

Невропсихологичното изследване на 7 годишна възраст е с данни за алалия и изоставане в невропсихическото развитие в рамките на умерена умствена изостаналост (Raven progressive matrices \coloured\ 8/36 IQ=50). Неврологичният статус е нормален. МРТ на главен мозък е осъществен на 7 годишна възраст и също е в норма.

**Фигура 35.** Интериктален ЕЕГ запис на пробанда IV-3 на 6 годишна възраст с данни за асинхронни фокуси в ляво и дясно темпорално със съответна ипсилатерална латерализация.





При останалите членове на фамилията липсва анамнеза за фебрилни гърчове, както и данни за пери- или постнатална патология. Неврологичният статус при всички тях е нормален. Трина от пациентите (III-1, III-5 и III-6) са посещавали помощно училище, поради трудности при справяне с училищния материал. Невропсихологичното изследване проведено при един от тях (III-5), на 34 годишна възраст е с данни за долно гранични стойности на когнитивно функциониране, с езикови способности и концептуализация - развити на прагматично ниво, с по-изразено снижение на зрително-пространствена памет и ексекутивни функции.

Епилептичният синдром е с начало около 4-6 годишна възраст при четирима от пациентите и на 14 годишна възраст при един от тях. Описани са само вторично генерализирани тонично-клонични пристъпи (5/5 болни) в будност и по време на сън. Аурата се описва като неясно чувство на „прилошаване“. Точната честота на припадъците не е известна, но в началото на заболяването са били по-чести, а в следващите години постепенно се разреждали. Интериктални ЕЕГ записи бяха проведени при 4/5 болни и са в норма. МРТ изследване на главен мозък освен при пробанда беше проведен и при пациент III-5 и също е в норма. Терапия с антиепилептични медикаменти (Фенобарбитал за около 1-2 години) са

провеждали 4/5 пациента. При всички пет пациента, епилептичните пристъпи са спрели спонтанно около пубертета.

### *3.7.3 Генетични изследвания.*

В ход са анализ за скаченост и секвенционен анализ на известните до момента в литературата гени за фамилни фокални епилепсии (фамилни темпорално-дялови епилепсии, автозомно-доминантна роландова епилепсия с речева диспраксия, ФПЕПО), които се провеждат в Лабораторията по неврогенетика, Университет-Антверпен, Белгия. Към момента на подготвяне на дисертацията, не е получен резултат от генетичните изследвания.

### *3.7.4 Обсъждане.*

Описаната по-горе българска фамилия се представя с наследствена фокална епилепсия, с автозомно-доминантно унаследяване и непълна пенетранност, начало в първото десетилетие на живота и сравнително хомогенен фенотип с вторично-генерализирани тонично-клонични пристъпи. Аурата на пристъпите се описва като неясно усещане за „прилошаване” или дискомфорт в епигастриума, което предполага произход от темпоралния мозъчен дял. Епилептичните пристъпи са дневни и нощни, но липсва подробно описание на нощните пристъпи, което затруднява класифицирането им. Интерикталните ЕЕГ изследвания са абнормни само при пробанда, с данни за фокус от комплекси острие/бавна вълна в темпоралните отвеждания. При останалите четирима пациенти, ЕЕГ записите са нормални, като трябва да се има предвид, че те са направени средно около 10 години след последните епилептични пристъпи, а не са открити предишни ЕЕГ изследвания по време на активното заболяване. Невропсихологичното изследване е абнормно при пробанда IV-I, с данни за умерена степен на умствено изоставане. Други трима индивиди от семейството са посещавали помощно училище, като по анамнестични данни причините за това са по-скоро социални. Проведеното невропсихологично изследване при един тях (бащата на пробанда) е с данни за нормален интелект, макар и на долна граница на нормата. При МРТ изследването на главен мозък, осъществено при пробанда и неговия баща, не бяха установени структурни абнормности.

Епилептичният синдром има бенигнен ход на протичане, като пристъпите са затихнали спонтанно около пубертета при 5/6 пациента. При пробанда е регистриран само един епилептичен пристъп, като след започване на монотерапия с валпроат, не са отчетени повече пристъпи (проследяван е за период от около 2 години).

Фенотипът при това семейство не прилича на нито един от описаните до момента форми на наследствена фокална епилепсия [Michelucci и съавт. 2012]. В диференциално диагностичен план са обсъждани: 1. Фамилна мезиална темпорално-дялова епилепсия, въз основа на анамнестичните данни за епигастрална аура и неясно чувство за „прилошаване”, предполагащи произход от темпоралния мозъчен дял, доброкачествения ход на протичане и нормалните резултати от проведените МРТ изследвания. 2. Автозомно-доминантна роландова епилепсия с речева диспраксия, предвид наличието на нощни ВГТКП, ЕЕГ данните за епилептиформна активност в центротемпоралните отвеждания при пробанда и наличието на интелектуален дефицит.

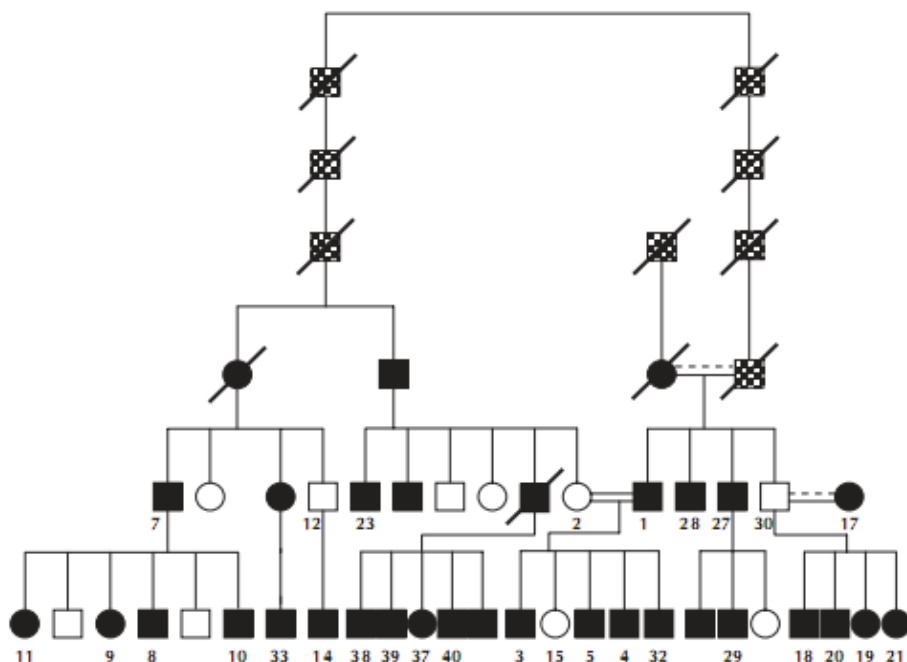
Липсата на достатъчно подробна анамнеза за пристъпите обаче (особено нощните), както и на иктални ЕЕГ записи, прави трудно поставянето на по-точна синдромна диагноза в това семейство.

### 3.8 Клинико-генетично проучване на фамилия от област Пловдив

#### 3.8.1 Родословие

Семейството е от ромски произход и принадлежи към субгрупата на тракийските калайджии. Членовете му живеят в съседни села на област Пловдив. Анамнестични данни за епилепсия има при тридесет и трима пациенти от три последователни поколения, но фенотипизирани са *седемнадесет* от тях (12 мъже и 5 жени) и те са разгледани в изложението по-долу. При още осем индивида има анамнестични данни за „припадъци“, но те са починали преди започване на изследването и епилептичните им пристъпи не могат да бъдат класифицирани. Структурата на родословието е представена на **фигура 36**.

**Фигура 36.** Родословие на семейство от област Пловдив. Членовете с епилепсия са представени с черни символи, а тези с неизвестен фенотип – с частично запълнени символи. Двойните линии означават близкородствен брак, а пунктираната линия – възможен близкородствен брак.



#### 3.8.2 Описание на фенотипа

Събраната до момента клинична информация за седемнадесетте засегнати членове на семейството е обобщена в **таблица 16**.

**Таблица 16.** Данни от проведените клинични и инструментални изследвания при пациентите от фамилията от област Пловдив.

№	Роден	Пол	ФГ начало/ край	Афебрилни пристъпи начало/ край	Видове епилептични пристъпи	Честота	ЕЕГ	МРТ	Терапия	Коморбидност	Фенотип
<b>PL 1</b>	1959	М	2м./4г.	1-2м./продължават	ГТКП	Преди – 2-3 седмично, сега 1-2/3 м.	2008: нормална	2008: нормален	РВ, СВЗ	ЧМТ на 40г. възраст	ФГ, ГТКП
<b>PL 11</b>	1989	Ж	Не	Ранно детство/ продължават	ГТКП	1 /месечно	2008: нормална	-	VPA	Не	ГТКП
<b>PL 19</b>	1989	Ж	2г/8г.	2г./ продължават	ГТКП	Първоначално 1/месечно, сега 2-3/г.	2008: фотопароксизм ален отговор	-	РВ, сега не се лекува	Не	ФГ+, ГТКП
<b>PL 3</b>	1984	М	7м./ 3г.	1г./ продължават	ГТКП	1/ месечно	2008: нормална	2008: нормален	РВ, СВЗ	Не	ФГ, ГТКП
<b>PL 32</b>	1993	М	1г./4г.	2.5г./ продължават	ГТКП	От 1/ м. до 1/ 2-3м.	2008: фотопароксизм ален отговор	-	СВЗ	Астма	ФГ, ГТКП
<b>PL 37</b>	1979	Ж	Няма данни	1г./ продължават	ГТКП	1/ 2-3м.	2008: леко забавена основна активност	-	СВЗ	Леко умствено изоставане	ГТКП
<b>PL 9</b>	1991	Ж	4г./7г.	4г./ продължават	ГТКП	1-2/ месечно	2008: нормална	-	СВЗ	Не	ФГ+, ГТКП
<b>PL 14</b>	1992	М	1г.7м/ 4г.	2г/	ГТКП	3-4/ годишно	2008: нормална	-	Не	Не	ФГ, ГТКП

				продължават							
<b>PL 27</b>	1964	М	Един на 2г.	3г./ продължават	ГТКП	Първоначално 1/ месечно, сега 1-2 годишно	2008: нормална	-	PB	He	ФГ, ГТКП
<b>PL 4</b>	1991	М	Един на 8м.	2г./ продължават	ГТКП	Първоначално 1-2/м.; след това-1/ 2-3м.	2008: нормална	-	PB, CBZ	He	ФГ, ГТКП
<b>PL 20</b>	1990	М	2г./ 8г.	3г./ продължават	ГТКП	Първоначално 1/м; след това 3-4/г.	2008: нормална	-	CBZ	He	ФГ+, ГТКП
<b>PL 29</b>	1988	М	He	3г./ продължават	ГТКП	1/ 2-3 месеца	2008: нормална	-	He	He	ГТКП
<b>PL 21</b>	1992	Ж	3г./4г.	1г./ продължават	ГТКП	1/ месечно	2008: нормална	2008: нормален	CBZ	He	ФГ, ГТКП
<b>PL 10</b>	1992	М	He	1.7г/ продължават	ГТКП	1/ 2-3 месеца	2008: нормална	-	CBZ	He	ГТКП
<b>PL 8</b>	1984	М	He	2г./ продължават	ГТКП	1/ месечно	2008: нормална	-	CBZ	He	ГТКП
<b>PL 18</b>	2000	М	Два на 2г.	4г./ продължават	ГТКП	1/ 2-3 месеца	2008: нормална	-	VPA	He	ФГ, ГТКП
<b>PL 7</b>	1959	М	He	3г./ продължават	ГТКП	5-6/ годишно	2008: нормална	-	He	He	ГТКП

№ на пациента в родословието; М-мъж; Ж-жена; Г-година; м. месец; ФГ – фебрилни гърчове; ФГ+ - фебрилни гърчове плюс; VPA- валпроева киселина; CBZ – Carbamazepine; PB - Phenobarbital

Бременността, раждането и постнаталният период са били нормални при всички засегнати индивиди на фамилията от област Пловдив. По анамнестични данни, пациент P1 1 е преживял черепно-мозъчна травма с мозъчно сътресение на 40 годишна възраст. При P1 37 е налице лека степен на умствено изоставане. Останалите пациенти са с нормален интелект. Неврологичният статус е нормален при всички засегнати индивиди.

Фебрилни гърчове с начало средно около 2 месечна възраст и край на 4 години са съобщени при 8/17, а при 3/17 индивида те могат да бъдат класифицирани като фебрилни гърчове плюс, защото са продължили след 6 годишна възраст.

Афебрилните епилептични пристъпи са с начало в ранна детска възраст (от 1 месец до 4 години), съобщават се при всички 17 засегнати членове на фамилията и са генерализирани тонично-клонични. В постикталния период е наблюдавана изразена сънливост и отпадналост. Провокиращите фактори са предимно стрес и сънна депривация. Нито един от засегнатите индивиди от фамилията не съобщава за аура. Липсват анамнестични данни за парциални пристъпи, както и за други генерализирани пристъпи – абсанси, миоклончни или атонични. Честотата на генерализираните тонично-клонични пристъпи варира при отделните пациенти от 2-3/ седмично до 3-4/ годишно и те са дневни и нощни.

Интериктални ЕЕГ записи бяха проведени при всички 17 пациента. Те са нормални при четиринадесет от тях, с фотопароксизмален отговор при двама (P1 19 и P1 32) и със забавена основна активност при един (P1 37) (**фигура 37**).

МРТ изследване на главен мозък беше осъществено при трима пациенти (P1 1, P13 и P1 21), като не се установиха структурни абнормности.

Терапия с антиепилептични медикаменти са провеждали 15/17 засегнати индивиди (главно монотерапия с фенобарбитал, карбамазепин или валпроат), като лекарствата са приемани за кратки периоди от време и в ниски дози.

Към момента на провеждане на изследването с активна епилепсия са всички 17 пациента, като се наблюдава тенденция за спонтанно разреждане на генерализираните тонично-клонични пристъпи с възрастта.

**Фигура 37.** Интериктален ЕЕГ запис на пациент Р1 19 на 14 годишна възраст с данни за фотопароксизмален отговор при интермитентна фотостимулация с честота 12 херца.



### 3.8.3 Генетични изследвания.

Анализирани бяха високополиморфни микросателитни маркери, чрез PCR амплификация на 40 ng ДНК, както е описано по-рано [Roll и съавт., 2006]. След това праймерите на 5' края бяха маркирани с флуоресцентно багрило (FAM, HEX or TET/NED). Флуоресцентните PCR продукти бяха анализирани на MegaBACE™ 1000 секвенатор (Amersham Biosciences), чрез съответен софтуер. SNPs бяха анализирани чрез директно секвениране в GATC Biotech. Анализът за скаченост беше извършен при два (автозомно-доминантен или автозомно-рецесивен) типа на унаследяване с пенетратност съответно 0.85 и 0.95, честота на заболяването 0.001 и честота на фенотипията 0.01 или 0.03, с помощта на MLINK в LINKAGE компютърен пакет [Lathrop & Lalouel, 1984]. При така извършените изследвания, нито един локус не показва значима скаченост (LOD scores > 2), въпреки че маркерите D4S1534 върху хромозома 4q21 бяха вероятни.

#### 3.8.4. Обсъждане

Представена е голяма ромска фамилия с тридесет и трима членове с епилепсия, от които фенотипизирани са седемнадесет. Структурата на семейството предполага автозомно-доминантно унаследяване с непълна пенетранност. Епилептичният синдром е с начало в ранна детска възраст и се характеризира с генерализирани тонично-клонични пристъпи. Фебрилни гърчове в детството са установени анамнестично при 11 от 17 пациенти, което ги прави отличителна черта на фенотипа. При трима от пациентите фебрилните гърчове са продължили над 6 годишна възраст и това ни дава основание да ги класифицираме като фебрилни гърчове плюс [Scheffer и съавт.1997; Singh и съавт. 1999]. Парциални или други видове генерализирани епилептични пристъпи (миоклонични, атонични или абсанси) не са описани в тази фамилия. Лека степен на умствена изостаналост от раждането е съобщавана само при един пациент. Интерикталните ЕЕГ изследвания са в норма при четиринадесет изследвани пациенти, с дифузни промени при един и с данни за фоточувствителност при двама. Магнитнорезонансни изследвания на главен мозък бяха проведени при трима пациенти и те са нормални. Епилептичните пристъпи са сравнително чести в началото на заболяването, като впоследствие се наблюдава тенденция за спонтанно разреждане. Към момента на провеждане на изследването с активна епилепсия са всички седемнадесет индивида, но трябва да се има в предвид, че нито един от тях не е провеждал продължително антиепилептично лечение в достатъчни дози и с подходящ за вида на пристъпите антиепилептичен медикамент.

Епилептичният синдром при това семейство отговаря в най-голяма степен на синдрома на генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс, тъй като е налице съчетание на фебрилни гърчове, фебрилни гърчове плюс и генерализирани тонично-клонични пристъпи [Scheffer и съавт.,1997; Mrabet и съавт., 2007; Baulac и съавт., 2008; Poduri и съавт., 2009]. За разлика от описаните в литературата фамилии с ГЕФГ+, при това семейство са налице само един вид генерализирани пристъпи - ГТКП. Възможно е обаче, абсанси или миоклонии да са съществували, но те да са останали неразпознати от членовете на семейството. Липсва и

предшестваща медицинска документация, която да подпомогне характеризирането на фенотипа.

За разлика от описаното по-горе семейство от село Слънчево, което също е с фенотип отговарящ на ГЕФГ+, тук липсват парциални пристъпи и почти всички интериктални ЕЕГ записи са нормални.

Проведените молекулярно-генетични изследвания в това семейство, вкл. и за трите локуса съдържащи ГЕФГ+ гени (SCN1A на хромозома 2q24, SCN1B на хромозома 19q13 и GABRG2 на хромозома 5q34), не дадоха положителен LOD score. Въпреки че тези гени не бяха изключени чрез директно секвениране, данните от анализа за скаченост не подкрепят тяхното засягане.

Описаната фамилия потвърждава още веднъж, че ГЕФГ+ е комплексно заболяване с изразена генотипна и фенотипна хетерогенност, дори и при фамилии от една и съща етническа група.

#### 4. ИЗВОДИ

1. Установи се значителна клинична хетерогенност на фамилните форми на епилепсия при ромите, с изразени интра и интер-фамилни вариации в протичането на заболяването. Наследствени форми на епилепсия бяха идентифицирани сред почти всички ромски групи: калдераши, копанари, тракийски калайджии, хорохане рома, дасикане рома, като получените до сега данни показват, че сред тях преобладават фокалните пред генерализираните епилепсии.

2. Фамилните фокални епилептични синдроми най-често са с доброкачествен ход на протичане, като при повечето от изследваните семейства се наблюдава спонтанно разреждане и спиране на пристъпите с възрастта. При фамилията с ГЕФГ+ прогнозата зависи от фенотипния спектър на болестта, като тя е по-неблагоприятна в случаите със синдром на Dravet.

3. В преобладаваща част от случаите, епилептичните пристъпи при наследствените форми на епилепсия се повлияват добре от терапия с подходящ за вида им антиепилептичен медикамент, като това зависи и от епилептичния синдром. Така терапевтична резистентност беше наблюдавана при 1 пациент със синдром на Dravet от фамилията от село Майско и при две пациентки от фамилията от град София, при които фокалната епилепсия е в рамките на митохондриална цитопатия. При останалите пациенти, след оптимизиране на терапията и при редовен прием на медикаментите беше постигнат добър контрол върху епилептичните пристъпи.

4. Не беше установен ефект на родоначалника по отношение на наследствените форми на епилепсия при ромите, какъвто съществува при други наследствени заболявания сред тях.

5. Потвърди се първоначалната хипотеза за генетична хетерогенност на фамилните епилептични синдроми, дори в случаите със сходства във фенотипа. Така например, фенотипът на фамилията от град Нова Загора и град Видин 2А е сходен, но при семейството от град Нова Загора, се идентифицира локус, картиран върху хромозома 7p21.3. По подобен начин фамилията от град Видин 2В има сходен фенотип с ромската фамилия, описана от Angelicheva и съавт. (2009),

но при последната беше установена скаченост с хромозома 5q31.3-q32, която липсва при Видин 2В.

6. При част от изследваните семейства с фамилна форма на епилепсия не беше картиран генетичен локус. Този резултат отхвърля възможността за моногенна наследствена епилепсия с Менделов тип на унаследяване и предполага полигенно унаследяване или мултифакторна патогенеза на заболяването.

7. Молекулярно-генетични изследвания при пациенти с фенотип отговарящ на синдрома на Dravet са необходими, тъй като установяването на мутации в SCN1A гена има важно диагностично, терапевтично и прогностично значение. Молекулярно-генетични изследвания при изразената генотипна и фенотипна хетерогенност на фамилните фокални епилепсии и генетичната епилепсия с фебрилни гърчове плюс за диагностика, за сега имат ограничено приложение.

## 5. ПРИНОСИ

### **Научно-теоретични приноси:**

1. Описан е нов фенотип на фамилна мезиална темпорално-дялова епилепсия, картирана върху нов локус на хромозома 7p21.3;
2. Описана е нова форма на генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс и преобладаващи *парциални* пристъпи, картирана върху нов локус на хромозома 12p13.33;
3. Описана е фамилия с генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс (ГЕФГ+) с мозаицизъм при погрешносмислена мутация в SCN1A гена (*p.D194N*) при атипичен синдром на Dravet, унаследена от баща с ФГ+, което доказва, че при такива мутации в SCN1A, в следващото поколение е възможна *фенотипната* експресия на тежката епилептична енцефалопатия (синдром на Dravet);
4. Описана е фамилна латерална темпорално-дялова епилепсия с нов фенотип и погрешносмислена мутация в NCKAP5 гена.
5. Описана е българска фамилия с митохондриална цитопатия и дефицит на комплекс IV на митохондриалната дихателна верига, в която епилепсията е водеща фенотипна изява.

### **Практически приноси:**

1. Създадена е ДНК банка на пациенти с наследствени форми на епилепсия, основана на събраната кохорта от семейства с различни форми на наследствена фокална епилепсия и генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс, които са детайлно клинично фенотипизирани, с установени интер- и интра-фамилни вариации и подготвени за бъдещ молекулярно-генетичен анализ.

## ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

### ПУБЛИКАЦИИ В СПИСАНИЯ- 8

1. **Желязкова С.**, Търнев И. Автозомно-доминантни фамилни парциални епилептични синдроми – клинична, електрофизиологична и генетична характеристика. Българска Неврология 2009 (9), 4, 164
2. **Желязкова С.**, Радионова М, Сандер Ж, Търнев И. Фамилни мезиални и латерални темпорални епилепсии. Неврология и психиатрия 2011,(1): 51-54
3. **Желязкова С.**, Търнев И. Идиопатични генерализирани епилепсии – основни генетични характеристики. Българска Неврология 2011,11 (1):1-7
4. **Желязкова С.**, Радионова М, Морар В, Азманов Д, Ангеличева Д, Гергелчева В, Кънева Р, Златарева Д, Scheffer I, Калайджиева Л, Sander J W , Търнев И. Клинико-генетично проучване на ромска фамилия с генерализирана епилепсия и фебрилни гърчове плюс и нов локус на хромозома 12p13.33. Неврология и психиатрия 2012,(2): 69-73
5. **Желязкова С.**, Азманов Д, Димова П, Радионова М, Божинова В, Флорез Л, Смит Ш, Жабленски А, Мъли Дж, Шефер И, Калайджиева Л, Сандер Ж, Търнев И. Клинико-генетично проучване на ромска фамилия със синдром на Dravet и мозаицизъм при погрешносмислена мутация в SCN1A гена. Неврология и психиатрия 2013, (3): 42-46
6. Azmanov D, **Zhelyazkova S.**, Dimova P, Radionova M, Bojinova V, Florez L, Smith S, Tournev I, Jablensky A, Mulley J, Scheffer I, Kalaydjieva L, Sander JW. Mosaicism of a missense SCN1A mutation and Dravet syndrome in a Roma/Gypsy family. Epileptic Disord 2010; 12 (2): 117-24
7. Azmanov D, **Zhelyazkova S.**, Radionova M, Morar B., Angelicheva D, Zlatareva D, Kaneva R, Tournev I, Kalaydjieva L, Sander JW . Focal epilepsy of probable temporal lobe origin in a Gypsy family showing linkage to a novel locus on 7p21.3. Epilepsy Res. 2011 Sep;96(1-2):101-8.
8. Morar B, **Zhelyazkova S.**, Azmanov DN, Radionova M, Angelicheva D, Guerguelcheva V, Kaneva R, Scheffer IE, Tournev I, Kalaydjieva L, Sander JW. A

novel GEFS+ locus on 12p13.33 in a large Roma family. *Epilepsy Res.* 2011 Nov; 97(1-2):198-207.

## НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ - 8

### ПОСТЕРИ:

1. **С. Желязкова**, М.Радионова, И.Търнев, В. Гергелчева, Д. Азманов, Л. Калайджиева, Л. Сандер. Клинико-генетично проучване на ромска фамилия с идиопатична генерализирана епилепсия, картирана върху 12 хромозома. XI Национален конгрес по неврология с международно участие. София, България, 14-16 май 2009 г.
2. **Zhelyazkova S**, Tournev I, Radionova M, GuergeltchevaV, Morar B, Azmanov D, Angelicheva D, Scheffer I.E, Kalaydjieva L, Sander J W. GEFS + syndrome in a large Gypsy/Roma family. 21<sup>st</sup> ENS Meeting 28-31. 05. 2011, Lisbon
3. **С. Желязкова**, Д. Азманов, П. Димова, М. Радионова, В. Божинова, Л. Флорез, Ш. Смит, И. Търнев, А. Жабленски, Дж. Мъли, И. Шефер, Л. Калайджиева, Дж. Сандер. Ромска фамилия с гранична форма на синдром на Dravet и мозаицизъм при missense мутация в SCN1A гена. Национална конференция по детска неврология, психиатрия и психология на развитие с международно участие, София, България, 21-23.10.2010 г.
4. **С. Желязкова**, М. Радионова, И.Търнев, Д. Азманов, Л. Калайджиева, Дж. Сандер. Фамилна мезиална темпорална епилепсия при роми. Национална конференция по детска неврология, психиатрия и психология на развитие с международно участие София, България, 21-23.10.2010 г.
5. **Zhelyazkova S**, Radionova M, Tournev I, Azmanov D, Kalaydjieva L, Sander JW. Familial mesial temporal lobe epilepsy in Roma population. 14 EFNS congress in Geneva 25-28.09.2010.
6. **Zhelyazkova S**, Azmanov D, Dimova P, Radionova M, Bojinova V, Florez L, Smith S, Tournev I, Jablenski A, Mulley J, Scheffer I, Kalaydjieva L, Sander J.W. Mosaicism of a missense SCN1A mutation and Dravet syndrome in a Roma/Gypsy family”. 20<sup>th</sup> ENS Meeting 19-23. 07. 2010, Berlin, Germany

7. **Zhelyazkova S**, Radionova M, Tournev I. Autosomal –dominant partial epilepsy with auditory features in a Gypsy/Roma family. 15 EFNS congress in Budapest, 10-13 09. 2011
8. **Желязкова С.**, Радионова М, Търнев И. Латерална темпорална епилепсия при ромска фамилия. XII Национален конгрес по неврология с международно участие, София, 19-21.05.2011

**УЧАСТИЕ В НАУЧНИ ПРОЕКТИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД:**

1. Проект № 458736 на тема: „Генетично и фенотипно проучване на парциална епилепсия при роми”, финансиран от National Health and Medical Research Council of Australia. 2007 – 2009г .
2. Проект „Млад изследовател” № 12 D/2009 на тема: „Клинично и генетично проучване на наследствена парциална епилепсия при роми”, финансиран от Медицински Университет, София 2009-2010г.
3. Проект ДТК 02/67 от 17.12.2009 на тема: ”Съвременни подходи за разкриване генетичните основи на епилепсията”, финансиран от МОН, 2009 – 2012г.
4. Проект ДУНК № 01-2/2009 г. от конкурс „Изграждане на университетски научноизследователски комплекси – 2009” на МОН на тема: „Национален Университетски комплекс за Биомедицински и приложни изследвания”.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абаджиев М. Клинико-генетични методи в лекарската практика. МНЗ - национален център за научна медицинска информация. София 1973.
2. Белопитова Л. Клинико-генетични проучвания върху наследственото предразположение към епилепсия. Докторска дисертация. София, 1988.
3. Белопитова Л. Съвременни данни и насоки в проучванията върху генетиката на епилепсията. Неврология, психиатрия и неврохирургия. 1987; 1:54-57
4. Белопитова Л, Георгиев И, Георгиева В. и съавтори. Проучвания върху наследственото предразположение към епилепсия. Неврология, психиатрия и неврохирургия 1987; 2: 12-18.
5. Димова П., Йорданова И., Божинова В., Йорданова А. GEFS+: Нова SCNA1 мутация при двама братя с различна клинична картина. Българска неврология 2008; 8 (3): 125-128.
6. Желязкова С, Търнев И. Автозомно-доминантни фамилни парциални епилептични синдроми–клинична, електрофизиологична и генетична характеристика. Българска Неврология 2009; (9), 4, 164
7. Желязкова С, Радионова М, Сандер Ж, Търнев И. Фамилни мезиални и латерални темпорални епилепсии. Неврология и психиатрия 2011; 1: 51-54.
8. Желязкова С, Търнев И. (а). Идиопатични генерализирани епилепсии – основни генетични характеристики. Българска Неврология 2011; 11(1)
9. Желязкова С, Азманов Д, Мораг В. и съавтори. Клинико-генетично проучване на ромска фамилия с генерализирана епилепсия с фебрилни гърчове плюс и нов локус на хромозома 12p13.33. Неврология и психиатрия 2012; 2: 69-73
10. Захариев З., Ганева Г. Епилепсия - в Неврология под редакцията на проф. Миланов и проф. Янчева. София: Медицина и физкултура; 2007; 545-546
11. Иванов И, Литвиненко И, Христова Д и съавт. Първите български деца с GEFS+ синдром и синдром на Dravet с мутации в ген SCN1A. Българска неврология, 2005; 5: (5): 311-315.
12. Марушиакова Е и Попов В. Циганите в България. София 1993.
13. Национален консенсус за диагностика и лечение на епилепсията. Двигателни нарушения 2011; 2.

14. Търнев И. Клинико-генетично и епидемиологично проучване на шест новооткрити наследствени невромускулни заболявания сред ромите в България. Докторска дисертация, София, 2000.
15. Търнев И, Szepetowski, Гергелчева В, Радионова М, Велизарова Р. и съавтори. Фамилна генерализирана епилепсия при български роми. Епилепсията днес. 2007; 2: 33-37
16. Abou-Khalil B, Andermann E, Andermann F, et al. Temporal lobe epilepsy after prolonged febrile convulsions: excellent outcome after surgical treatment. *Epilepsia* 1993; 34:878–883.
17. Abou-Khalil B, Ge Q, Desai R, et al. Partial and generalized epilepsy with febrile seizures plus and a novel SCN1A mutation. *Neurology* 2001; 57: 2265–72.
18. Andermann F. Pseudotemporal vs neocortical temporal epilepsy: things aren't always where they seem to be. *Neurology* 2003; 61:732–3.
19. Andermann F, Kobayashi E, Andermann E. Genetic Focal Epilepsies: State of the Art and Paths to the Future. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl. 10):61–67
20. Andrade-Valenca LP, Valenca MM, Velasco TR, et al. Mesial temporal lobe epilepsy: clinical and neuropathologic findings of familial and sporadic forms. *Epilepsia* 2008; 49:1046–1054
21. Angelicheva D, Tournev I, Guerguelcheva V, Mihaylova V. et al. Partial epilepsy syndrome in a Gypsy family linked to 5q31.3-q32. *Epilepsia* 2009; 1-10
22. Azmanov DN, Zhelyazkova S, Radionova M, et al. Focal epilepsy of probable temporal lobe origin in a gypsy family showing linkage to a novel locus on 7p21.3. *Epilepsy Res.* 2011; 96:101–8
23. Azmanov DN, Zhelyazkova S, Morar B, et al. Focal epilepsy of probable temporal lobe origin in a Gypsy family showing linkage to a novel locus on 7p21.3. *Epilepsy Research* 2011; 96(1-2):101-8.
24. Arcos-Burgos M, Muenke M. Genetics of population isolates. *Clin Genet* 2002; 61:233–247.
25. Aridon P, Marini C, Di Resta C 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; 79:342–359.
26. Bancaud L, Brunet-Burgin F, Chauvel P, Halgren E. Anatomical origin of déjà vu and vivid “memories” in human temporal lobe epilepsy. *Brain* 1994; 117:71-90

27. Baulac S, Gourfinkel-An I, Picard F, et al. A second locus for familial generalized epilepsy with febrile seizures plus maps to chromosome 2q21-q33. *Am J Hum Genet* 1999; 65:1078–85.
28. Baulac S, Picard F, Herman A, et al. Evidence for digenic inheritance in a family with both febrile convulsions and temporal lobe epilepsy implicating chromosomes 18qter and 1q25-q31. *Ann Neurol*. 2001; 49:786–92
29. Baulac S, Huberfeld G, Gourfinkel-An I, et al. (a). First genetic evidence of GABA(A) receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the gamma2-subunit gene. *Nat Genet* 2001; 28:46–8
30. Baulac S, Gourfinkel-An I, Couarch P, et al. A Novel Locus for Generalized Epilepsy With Febrile Seizures Plus in French Families. *Arch Neurol* . 2008; 65(7):943-951
31. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51 (4): 676 - 685.
32. Bernier FP, Boneh A, Dennett X, et al. Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children. *Neurology* 2001; 59:1406–1411
33. Berkovic SF, Andermann F. Andermann E, Gloor P. Concepts of absence epilepsies: Discrete syndrome or biological continuum? *Neurology* 1987; 37: 993-100
34. Berkovic SF, Andermann F, Melanson D, et al. Hypothalamic hamartomas and ictal laughter: evolution of a characteristic epileptic syndrome and diagnostic value of magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1988; 23:429–39.
35. Berkovic SF, Reutens DC, Andermann E, Andermann F. (a). The epilepsies: specific syndromes or a neurobiological continuum? In: *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Engel, J.Jr & Pedley, T.A. (eds). Philadelphia: Lippincot-Raven, 1994; pp217-224.
36. Berkovic SF, Howell RA, Hopper JL. (b). Familial temporal lobe epilepsy: a new syndrome with adolescent/adult onset and a benign course. In: Wolf P, ed. *Epileptic seizures and syndromes*. London: John Libbey & Company Ltd., 1994: 257–63.

37. Berkovic SF, McIntosh A, Howell RA, et al. Familial temporal lobe epilepsy: a common disorder identified in twins. *Ann Neurol* 1996; 40:227–235.
38. Berkovic SF, Howell RA, Hay DA, Hopper JL. Epilepsies in twins: genetics of the major epilepsy syndromes. *Ann Neurol* 1998, 43:435-445.
39. Berkovic SF, Genton P, Hirsh E, Picard F. In: *Genetics of focal epilepsy: Clinical aspects and molecular biology*. Jonn Libbey& Company Ltd, 1999; pp 7-14.
40. Berkovic SF, Serratosa JM, Phillips HA, et al. (a). Familial partial epilepsy with variable foci: clinical features and linkage to chromosome 22q12. *Epilepsia* 2004; 45:1054–60.
41. Berkovic SF, Izzillo P, McMahon JM, et al. (b). LGI1 mutations in temporal lobe epilepsies. *Neurology* 2004; 62:1115–1119.
42. Bertrand D, Elmslie F, Hughes E, et al. The CHRN2 mutation I312M is associated with epilepsy and distinct memory deficits. *Neurobiol Dis* 2005; 20: 799–804.
43. Bisulli F, Tinuper P, Avoni P, et al. Idiopathic partial epilepsy with auditory features (IPEAF): a clinical and genetic study of 53 sporadic cases. *Brain* 2004; 127:1343–1352.
44. Bisulli F, Tinuper P, Scudellaro E, et al. (a). A de novo LGI1 mutation in sporadic partial epilepsy with auditory features. *Ann Neurol*. 2004;56:455–6.
45. Bhattacharjee A, Gan L., Kaczmarek L.K. Localization of the Slack potassium channel in the rat central nervous system *J. Comp. Neurol.* 2002; 454, 241–254
46. Bhattacharjee A, von Hehn C.A, Mei, X., Kaczmarek, L.K. Localization of the Na<sup>+</sup>-activated K<sup>+</sup> channel Slick in the rat central nervous system. *J. Comp. Neurol.* 2005; 484, 80–92
47. Brodtkorb E, Gu W, Nakken KO, et al. Familial temporal lobe epilepsy with aphasic seizures and linkage to chromosome 10q22–q24. *Epilepsia* 2002; 43:228–35.
48. Brodtkorb E, Steinlein OK, Sand T. Asymmetry of long-latency auditory evoked potentials in LGI1-related autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46:1692–1694.
49. Brodtkorb E, Picard F. Tobacco habits modulate autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006; 9(3):515–520

50. Callenbach PMC, van denMaagdenberg AMJM, Hottenga JJ, et al. Familial partial epilepsy with variable foci in a Dutch family: clinical characteristics and confirmation of linkage to chromosome 22q. *Epilepsia* 2003; 44:1298–1305.
51. Carreño M, Garcia-Alvarez D, Maestro I, et al. Malignant autosomal dominant frontal lobe epilepsy with repeated episodes of status epilepticus: successful treatment with vagal nerve stimulation. *Epileptic Disord.* 2010; 12:155–8.
52. Castro-Gago M, Gonzalez-Conde V, Fernandez-Seara MJ, et al. Early mitochondrial encephalomyopathy due to complex IV deficiency consistent with Alpers-Huttenlocher syndrome: report of two cases. *Rev Neurol* 1999; 29:912–7.
53. Chabrol E, Popescu C, Gourfinkel-An I, et al. Two novel epilepsy-linked mutations leading to a loss of function of LGI1. *Arch Neurol.* 2007; 64:217–22
54. Chang C.M, Yang M.J, Lin C.C, et al. Partial trisomy 3p and monosomy 7p associated with tetralogy of Fallot and infantile seizure. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2007; 46, 288-292.
55. Chen Y, Wu L, Fang Y, He Z, Peng B, Shen Y, Xu Q. A novel mutation of the nicotinic acetylcholine receptor gene *CHRNA4* in sporadic nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2009; 83:152–6.
56. Chernova OB, Somerville RP, Cowell JK. A novel gene, *LGI1*, from 10q24 is rearranged and downregulated in malignant brain tumors. *Oncogene* 1998; 17: 2873–2881.
57. Cho YW, Motamedi GK, Laufenberg I et al. A Korean kindred with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy and mental retardation. *Arch Neurol.* 2003; 60:1625–32.
58. Cho YW, Yi SD, Lim JG, Kim DK, Motamedi GK. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy and mild memory impairment associated with *CHRNA2* mutation I312M in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor. *Epilepsy Behav* 2008; 13:361–5.
59. Combi R, Dalpra L, Tenchini ML, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy-a critical overview. *J Neurol* 2004; 251:923–34.
60. Combi R, Dalpra L, Ferini-Strambi L, Tenchini ML. Frontal lobe epilepsy and mutations of the corticotropin-releasing hormone gene. *Ann Neurol* 2005; 58:899–904.

61. Commission on classification and terminology of the International league against epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399.
62. Cohen BH, Chinnery PF, Copeland WC. POLG-related disorders. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet] 2010. Seattle (WA): University of Washington, Seattle;
63. Coppola G, Capovilla G, Montagnini A, et al. Topiramate as add-on drug in severe myoclonic epilepsy in infancy: an Italian multicenter open trial. *Epilepsy Res* 2002; 49:45–8
64. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, et al. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001; 68:1327–32.
65. Claes L, Audenaert D, Deprez L, et al. Novel locus on chromosome 12q22-q23.3 responsible for familial temporal lobe epilepsy associated with febrile seizures. *J Med Genet*. 2004; 41:710–4.
66. Claes LR, Deprez L, Suls A, et al. The SCN1A variant database: a novel research and diagnostic tool. *HumanMutation* 2009; 30: E904–20.
67. Crompton DE, Scheffer IE, Taylor I, et al. Familial mesial temporal lobe epilepsy: a benign epilepsy syndrome showing complex inheritance. *Brain*. 2010; 133:3221–31.
68. De Fusco M, Becchetti A, Patrignani A, et al. The nicotinic receptor beta 2 subunit is mutant in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet*. 2000; 26:275–6.
69. De Marco EV, Gambardella A, Annesi F, et al. Further evidence of genetic heterogeneity in families with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*.2007; 74:70–3.
70. Depienne C, Arzimanoglou A, Trouillard O, et al. Parental mosaicism can cause recurrent transmission of SCN1A mutations associated with severe myoclonic epilepsy of infancy. *Hum Mutat* 2006; 27:389.
71. Depienne C, Bouteiller D, Keren B, et al. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in PCDH19 resembles Dravet syndrome but mainly affects females. *PLoS Genet*. 2009; 5:e1000381.

72. Depienne C, Trouillard O, Gourfinkel-An I, et al. Mechanisms for variable expressivity of inherited SCN1A mutations causing Dravet syndrome. *Journal of Medical Genetics* 2010; 47(6):404–10
73. Depondt C, Van Paesschen W, Matthijs G et al. Familial temporal lobe epilepsy with febrile seizures. *Neurology* 2002; 58:1429–33.
74. Deprez L, Peeters K, Van Paesschen W, et al. Familial occipitotemporal lobe epilepsy and migraine with visual aura—linkage to chromosome 9q. *Neurology* 2007; 68:1995–2002.
75. Deprez L, Jansen A, De Jonghe P. Genetics of epilepsy syndromes starting in the first year of life. *Neurology* 2009;72;273-281
76. Derry CP, Heron SE, Phillips F, et al. Severe autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy associated with psychiatric disorders and intellectual disability. *Epilepsia* 2008; 49(12): 2125–2129
77. Diaz-Otero F, Quesada M, Morales-Corraliza J, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy with a mutation in the CHRN2 gene. *Epilepsia* 2008; 49:516–20.
78. Dibbens LM, Feng HJ, Richards MC, et al. GABRD encoding a protein for extra- or perisynaptic GABAA receptors is a susceptibility locus for generalized epilepsies. *Hum Mol Genet* 2004; 13:1315–9.
79. Di Bonaventura C, Carni M, Diani E et al. Drug resistant ADLTE and recurrent partial status epilepticus with dysphasic features in a family with a novel LGI1 mutation: electroclinical, genetic, and EEG/fMRI findings. *Epilepsia* 2009; 50:2481–2486
80. Di Bonaventura C, Operto FF, Busolin G, et al. Low penetrance and effect on protein secretion of LGI1 mutations causing autosomal dominant lateral temporal epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52:1258–64.
81. Dimova P, Kirov A, Todorova A, Todorov T, Mitev V. A Novel PCDH19 Mutation Inherited From an Unaffected Mother. *Pediatric Neurology* 2012; 46: 397-400
82. Doose H, Lunau H, Castiglione E, Waltz S. Severe idiopathic generalized epilepsy of infancy with generalised tonic–clonic seizures. *Neuropediatrics* 1998; 29:229–38.
83. Dravet C. Les epilepsies graves de l'enfant. *La Vie Medicale* 1978; 8:543–8.

84. Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Mountrouge: John Libbey Eurotext Ltd.; 2005; p.89–113.
85. Dubeau F, Tampieri D, Lee N, et al. Periventricular and subcortical nodular heterotopia. A study of 33 patients. *Brain* 1995; 118(Pt5):1273–87.
86. Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC. Seminar: adult epilepsy. *Lancet* 2006; 367:1087–1100.
87. Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 796–803.
88. Escayg A, Mac Donald BT, Meisler MH, et al. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+. *Nat Genet.* 2000; 24(4):343-345
89. Escayg A, Heils A, Mac Donald BT et al. A novel SCN1A mutation associated with generalized epilepsy with febrile seizures plus- and prevalence of variants in patients with epilepsy. *Am J Hum Genet.* 2001; 68(4); 886-873
90. Falconer M.A, Serafetinides E.A. Corsellis J.A. Etiology and pathogenesis of temporal lobe epilepsy. *Arch. Neurol.* 1964; 10: 233-293.
91. Falconer M.A. Genetic and related etiological factors in temporal lobe epilepsy: a review. *Epilepsia* 1971; 12: 313-316.
92. Fanciulli M, Santulli L, Errichiello L et al. LGI 1 microdeletion in autosomal dominant lateral temporal epilepsy. *Neurology* 2012; 78(17):1299-303
93. Ferini-Strambi L, Zucconi M. REM sleep behavior disorder. *Clin Neurophysiol* 2000; 111(Suppl 2):S136–S140
94. Ferini-Strambi L, Oldani A. Nocturnal frontal lobe epilepsy. *Swiss Arch Neurol Psychiatry* 2003; 154:391–399
95. Finister J, Mahjub SZ. Epilepsy in mitochondrial disorders. *Seizure* 2012; 21: 316-321.
96. Foldvary N, Acharya V, Luders HO. Auditory auras. In: Luders HO, Noachtar S, eds. *Epileptic seizures: pathophysiology and clinical semiology*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000; 304-12.

97. Freitag CM, May TW, Pfaffin M, Konig S, Rating D. Incidence of epilepsies and epileptic syndromes in children and adolescents: a population-based prospective study in Germany. *Epilepsia* 2001; 42: 979-85.
98. Fujiwara T, Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, et al. Mutations of sodium channel alpha subunit type 1 (SCN1A) in intractable childhood epilepsies with frequent generalized tonic-clonic seizures. *Brain* 2003; 126(Pt 3):531-46.
99. Fukata Y, Adesnik H, Iwanaga T, et al. Epilepsy-related ligand/receptor complex LGI1 and ADAM22 regulate synaptic transmission. *Science* 2006; 313:1792-5.
100. Fukata Y, Lovero KL, Iwanaga T, et al. Disruption of LGI1- linked synaptic complex causes abnormal synaptic transmission and epilepsy. *Proc Natl Acad Sci*. 2010; 107:3799-804
101. Gambardella A, Annesi G, De Fusco M, et al. (a). A new locus for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy maps to chromosome 1. *Neurology* 2000; 55:1467-71.
102. Gambardella A, Messina D, Le Piane E et al. (b). Familial temporal lobe epilepsy. Autosomal dominant inheritance in a large pedigree from Southern Italy. *Epilepsy Res* 2000; 38:127-132
103. Gambardella A., Labate A., Giallonardo A.T., Aguglia U. Familial mesial temporal lobe epilepsies: Clinical and genetic features. *Epilepsia* 2009; 50 (Suppl.5):55-57
104. Gennaro E, Santorelli FM, Bertini E, et al. Somatic and germline mosaicisms in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 341:489-93.
105. Genton P, Velizarova R, Dravet C. Dravet syndrome: The long-term outcome. *Epilepsia* 2011; 52 (Suppl. 2):44-49.
106. Georgiev I, Belopitova L, Alexiev A. Genealogical studies in genuine partial epilepsy. *Psychiatr Neurol Med Psychol (Leipz)* 1988; 40(1):16-25.
107. Ghezzi D, Saada A, D'Adamo P, et al. FASTKD2 nonsense mutation in an infantile mitochondrial encephalomyopathy associated with cytochrome c oxidase deficiency. *Am J Hum Genet* 2008; 83: 415-23

108. Gooding R, Colomer J, King R, et al. A novel Gypsy founder mutation, p.Arg1109X in the CMT4C gene, causes variable peripheral neuropathy phenotypes. *J Med Genet* 2005; 42, e69.
109. Gu W, Sander T, Becker T, Steinlein OK. Genotypic association of exonic LGI4 polymorphisms and childhood absence epilepsy. *Neurogenetics* 2004 5:41–44
110. Guerrini R, Dravet C, Genton P, Belmonte A, Kaminska A, Dulac O. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39s:508–12.
111. Harkin LA, Bowser DN, Dibbens LM, et al. Truncation of the GABA(A)-receptor gamma2 subunit in a family with generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet* 2002; 70:530–6.
112. Harkin LA, McMahon JM, Iona X, et al. The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain* 2007;130(Pt 3):843–52.
113. Hauser W.A, Annegers J.F, Kurland L.T. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34: 453- 468.
114. Hayman M, Scheffer IE, Chinvarun Y, Berlangieri SU, Berkovic SF. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: demonstration of focal frontal onset and intrafamilial variation. *Neurology* 1997; 49 (4):969–975
115. Hawkins NA, Martin MS, Frankel WN, Kearney JA, Escayg A. Neuronal voltage-gated ion channels are genetic modifiers of generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Neurobiology of Disorders* 2011; 41(3):655–60.
116. Hedera P, Abou-Khalil B, Crunk AE, et al. (2004). Autosomal dominant lateral temporal epilepsy: two families with novel mutations in the LGI1 gene. *Epilepsia*; 45:218–22.
117. Hedera P, Picard F, Herman A, et al. (2007). Familial mesial temporal lobe epilepsy maps to chromosome 4q13.2-q21.3. *Neurology*. 68:786–92.
118. Helbig I, Scheffer I, Mulley J, Berkovic S. (2008). Navigating the channels and beyond: unravelling the genetics of the epilepsies. *Lancet Neurol* 7: 231-45.
119. Hemminki K, Li X, Johansson SE, et al. (2006). Familial risks for epilepsy among siblings based on hospitalizations in Sweden. *Neuroepidemiology* 27: 67–73.
120. Heron SE, Smith K, Bahlo M, et al. (2012). Missense mutations in the sodium-gated potassium channel gene KCNT1 cause severe autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet*. Oct 21;44(11):1188-90.

121. Hippocrates. *The Sacred Disease*. c. 377
122. Hirose S, Iwata H, Akiyoshi H, et al. (1999). A novel mutation of CHRNA4 responsible for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Neurology* 53:1749–53.
123. Hoda JC, Gu W, Friedli M, Phillips HA, et al. (2008). Human nocturnal frontal lobe epilepsy: pharmacogenomic profiles of pathogen nicotinic acetylcholine receptor beta-subunit mutations outside the ion channel pore. *Mol Pharmacol* 74:379–91.
124. Jaksch M, Ogilvie I, Yao J, et al. (2000). Mutations in SCO2 are associated with a distinct form of hypertrophic cardiomyopathy and cytochrome c oxidase deficiency. *Hum Mol Genet* 9: 795–801. 50.
125. Jallon P, Loiseau P, Loiseau J. (2001). Newly diagnosed unprovoked epileptic seizures: presentation at diagnosis in CAROLE study. *Epilepsia*; 42: 464–75
126. Jansen FE, Sadleir LG, Harkin LA, et al. (2006). Severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome): recognition and diagnosis in adults. *Neurology* 67: 2224–6.
127. Jewett T, Marnane D, Stewart W, et al. (1998). Jumping translocation with partial duplications and triplications of chromosomes 7 and 15. *Clin Genet* 53, 415-420.
128. Ito M, Kobayashi K, Fujii T, et al. (2000). Electroclinical picture of autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy in a Japanese family. *Epilepsia*. 41:52–8.
129. Kalachikov S, Evgrafov O, Ross B, et al. (2002). Mutations in LGI1 cause autosomal-dominant partial epilepsy with auditory features. *Nat Genet* 30:335–41.
130. Kalaydjieva L., Gresham D., Calafell F. (2001). Genetic studies of the Roma (Gypsies): a review. *BMC Med Genet* 2:5
131. Kanazawa O. Refractory grand mal seizures with onset during infancy including severe myoclonic epilepsy in infancy. *Brain Dev* 2001; 23:740–56.
132. Kanemoto K, Kawasaki J. Familial aphasic episodes: another variant of partial epilepsy with simple inheritance? *Epilepsia* 2000; 41:1036–8.
133. Kang H, Kwon JW, Lee YM et al. Nonspecific mitochondrial disease with epilepsy in children: diagnostic approaches and epileptic phenotypes. *Childs Nerv Syst*. 2007; 23: 1301-1307
134. Kinton L, Johnson MR, Smith SJ, et al. Partial epilepsy with pericentral spikes: a new familial epilepsy syndrome with evidence for linkage to chromosome 4p15. *Ann Neurol*. 2002; 51:740–9.

135. Kimura K, Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, et al. A missense mutation in SCN1A in brothers with severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI) inherited from a father with febrile seizures. *Brain Dev* 2005; 27:424–30.
136. Kjeldsen MJ, Corey LA, Christensen K, Friis ML. Epileptic seizures and syndromes in twins: the importance of genetic factors. *Epilepsy Res* 2003; 55:137-146.
137. Kjeldsen MJ, Corey LA, Solaas MH et al. Genetic factors in seizures: a population-based study of 47,626 US, Norwegian and Danish twin pairs. *Twin Res Hum Genet* 2005; 8:138-147.
138. Klein K, O'Brien T.J, Praveen K, et al. Familial focal epilepsy with variable focimapped to chromosome 22q12: Expansion of the phenotypic spectrum. *Epilepsia* 2010; 53(8):e151–e155
139. Kobayashi E, Li LM, Lopes-Cendes I, et al. Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal sclerosis in asymptomatic firstdegree relatives of patients with familial mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 2002; 59:1891–4
140. Kobayashi E, Santos NF, Torres FR, et al. Magnetic resonance imaging abnormalities in familial temporal lobe epilepsy with auditory auras. *Arch Neurol* 2003; 60:1546–1551.
141. Kobayashi E, D'Agostino MD, Lopes-Cendes I, et al. (a). Hippocampal atrophy and T2 weighted signal changes in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2003; 60: 405–9.
142. Kobayashi E, D'Agostino MD, Lopes-Cendes I, et al. (b). Outcome of surgical treatment in patients with familial mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44:1079–1083.
143. Kobe B, Kajava AV. The leucine rich repeat as a protein recognition motif. *Curr Opin Struct Biol.* 2001; 11:725–32
144. Koisumi S, Kawai K, Asano S, et al. Familial lateral temporal lobe epilepsy confirmed by intracranial electroencephalography and successfully treated by surgery – five case reports in one family. *Neurol. Med. Chir (Tokyo)* 2011; 51: 604-610
145. Kotagal, P., Arunkumar, G., Hammel, J., Mascha, E. Complex partial seizures of frontal lobe onset statistical analysis of ictal semiology. *Seizure* 2003; 12, 268-281.
146. Kugler SL, Bali B, Lieberman P, et al. An autosomal dominant genetically heterogeneous variant of rolandic epilepsy and speech disorder. *Epilepsia* 2008; 49:1086–1090

147. Khurana D, Salganicoff L, Melvin J, et al. Epilepsy and respiratory chain defects in children with mitochondrial encephalopathies. *Epilepsia* 2008; 49:1972.
148. Lathrop GM, Lalouel JM. Easy calculations of LOD scores and genetic risks on small computers. *Am J Hum Genet* 1984; 36: 460-5.
149. Lee H-F, Chi C-S, Tsai C-R, Chen C-H. Epileptic seizures in infants and children with mitochondrial diseases. *Pediatr Neurol* 2011; 45:169–174.
150. Lennox Wg. The heredity of epilepsy as told by relatives and twins. *J Am Med Assoc.* 1951, Jun 9; 146(6):529-36.
151. Lennox WG, Lennox MA. *Epilepsy and related disorders*. Boston: Little Brown, 1960, pp. 548-574.
152. Leniger T, Kananura C, Hufnagel A, Bertrand S, Bertrand D, Steinlein OK. A new Chrna4 mutation with low penetrance in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44:981–5.
153. Leonardi E, Andreazza S, Vanin S, et al. A computational model of the LGI1 protein suggests a common binding site for ADAM proteins. *PLoS One* 2011; 6:e18142.
154. Leschziner G, Coffey A, Andrew T, et al. Q8IYL2 is a candidate gene for the familial epilepsy syndrome of Partial Epilepsy with Pericentral Spikes (PEPS). *Epilepsy Res.* 2011 Sep; 96(1-2):109-15.
155. Liégeois J-P: *Roma, Gypsies, Travellers*. Council of Europe Press, Strasbourg, 1994.
156. Lim, V.I., Curran, J.F. Analysis of codon: anticodon interactions within the ribosome provides new insights into codon reading and the genetic code structure. *RNA* 2001; 7, 942—957.
157. Limviphuvadh V, Chua L, Eisenhaber F, Adhikari S, Maurer-Stroh S. Is LGI2 the candidate gene for partial epilepsy with pericentral spikes? *J Bioinform Comput Biol.* 2010, Feb; 8(1):117-27
158. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real time quantitative PCR and the 2<sup>-</sup>(Delta Delta C(T)) Method. *Methods* 2001; 25:402-408
159. Loiseau P. Beaussart M. Hereditary factors in partial epilepsy. *Epilepsia* 1969; 10, 23-31.

160. Lossin C, Rhodes TH, Desai RR, et al. Epilepsy-Associated Dysfunction in the Voltage-Gated Neuronal Sodium Channel SCN1A. *J Neurosci*. 2003; 23(36):11289-11295
161. Lossin C, Wang DW, Rhodes TH, et al. Molecular basis of an inherited epilepsy. *Neuron*. 2002; 34(6):887-884.
162. Lugaresi E, Cirignotta F. Hypnogenic paroxysmal dystonia: epileptic seizure or a new syndrome? *Sleep* 1981; 4:129–138.
163. Magnusson A, Stordal E, Brodtkorb E, Steinlein O. Schizophrenia, psychotic illness and other psychiatric symptoms in families with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy caused by different mutations. *Psychiatr Genet* 2003; 13:91–5.
164. Maher J, McLachlan RS. Febrile convulsions. Is seizure duration the most important predictor of temporal lobe epilepsy? *Brain* 1995; 118: 1521–8.
165. Maljevic S, Krampfl K, Cobilanschi J, et al. A mutation in the GABA(A) receptor alpha(1)-subunit is associated with absence epilepsy. *Ann Neurol* 2006; 59: 983–87
166. Mancardi MM, Striano P, Gennaro E, et al. Familial occurrence of febrile seizures and epilepsy in severe myoclonic epilepsy of infancy (SMEI) patients with SCN1A mutations. *Epilepsia* 2006; 47:1629-1635
167. Marini C, Mei D, Cross HJ, Guerrini R. Mosaic SCN1A mutation in familial severe myoclonic epilepsy of infancy. *Epilepsia* 2006; 47:1737–40.
168. Matuoka K, Miki H, Takahashi K, Takenawa T. A novel ligand for an SH3 domain of the adaptor protein Nck bears an SH2 domain and nuclear signaling motifs. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 20, 239(2):488-92.
169. Maurer-Morelli C, Secolin R, Márcia E, et al. A locus identified on chromosome 18p11.31 is associated with hippocampal abnormalities in a family with mesial temporal lobe epilepsy. *Front Neurol*. 2012; 3:124.
170. Michelucci R, Passarelli D, Pitzalis S, et al. Autosomal dominant partial epilepsy with auditory features: description of a new family. *Epilepsia* 2000; 41:967–70
171. Michelucci R, Poza JJ, Sofia V et al. Autosomal dominant lateral temporal epilepsy: clinical spectrum, new epileptin mutations, and genetic heterogeneity in seven European families. *Epilepsia* 2003; 44:1289–1297

172. Michelucci R, Gardella E, de Haan GJ et al. Telephone-induced seizures: a new type of reflex epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45:280–283
173. Michelucci R, Pasini E, Nobile C. Lateral temporal lobe epilepsies: clinical and genetic features. *Epilepsia* 2009; 50 Suppl 5:52–4.
174. Michelucci R, Pasini E, Riguzzi P et al. Genetics of Epilepsy and Relevance to Current Practice. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; 12:445–455
175. McIntosh AM, McMahon J, Dibbens LM, et al. Effects of vaccination on onset and outcome of Dravet syndrome: a retrospective study. *Lancet Neurology* 2010; 9(6):592–8
176. McLellan A, Phillips HA, Rittey C, et al. Phenotypic comparison of two Scottish families with mutations in different genes causing autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44:613–7.
177. Morales-Corraliza J, Gomez-Garre P, Sanz R, et al. Familial partial epilepsy with variable foci: a new family with suggestion of linkage to chromosome 22q12. *Epilepsia* 2010; 51:1910–1914.
178. Morante-Redolat JM, Gorostidi-Pagola A, Piquer-Sirerol S, et al. Mutations in the LGI1/Epitempin gene on 10q24 cause autosomal dominant lateral temporal epilepsy. *Hum Mol Genet.* 2002; 11:1119–28.
179. Morar B, Gresham, D., Angelicheva, D., Tournev, I., et al. Mutation history of the roma/gypsies. *Am. J. Hum. Genet.* 2004; 75, 596-609.
180. Morar B, Zhelyazkova S, Azmanov DN, et al. GEFS+ locus on 12p13.33 in a large Roma family. *Epilepsy Res.* Nov 2011; 97(1-2):198-207.
181. Morimoto M, Mazaki E, Nishimura A, et al. SCN1A mutation mosaicism in a family with severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsia* 2006; 47:1732–6.
182. Motamedi GK, Lesser RP. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Adv Neurol* 2002; 89: 463-473.
183. Moulard B, Guipponi M, Chaigne D, et al. Identification of a new locus for generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) on chromosome 2q24-q33. *Am J Hum Genet* 1999; 65:1396–400.
184. Mrabet H, Belhedi N, Bouchlaka S, Gaaied El A, Mrabet A. GEFS+ is not related to the most common mutations of SCN1B, SCN1 and GABRG2 in two Tunisian families. *Neurol Sci* 2007; 28:311–314

185. Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S, et al. SCN1A mutations and epilepsy. *Hum Mutat* 2002; 25:535–42
186. Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S, Berkovic SF. Channelopathies as a genetic cause of epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2003; 16:171–176.
187. Mulley JC, Nelson P, Guerrero S, et al. A new molecular mechanism for severe myoclonic epilepsy of infancy: exonic deletions in SCN1A. *Neurology* 2006; 67:1094–5.
188. Nakayama J, Hamano K, Iwasaki N, et al. Mutation analysis of the leucine-rich, glioma inactivated 1 gene (LGI1) in Japanese febrile seizure patients. *Neuropediatrics* 2003; 34:234–6.
189. Nakayama T, Ogiwara I, Ito K, et al. Deletions of SCN1A 50 genomic region with promoter activity in Dravet syndrome. *Human Mutation* 2010; 31(7):820–9
190. Nicita F, De Liso P, Danti FR et al. The genetics of monogenic idiopathic epilepsies and epileptic encephalopathies. *Seizure* 2012; 21: 3–11
191. Nobili L, Francione S, Mai R, et al. Surgical treatment of drug-resistant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Brain* 2007; 130:561–573
192. Nobile C, Michelucci R, Andreazza S, et al. LGI1 mutations in autosomal dominant and sporadic lateral temporal epilepsy. *Hum Mutat.* 2009; 30:530–6
193. Oguni H, Hayashi K, Awaya Y, Fukuyama Y, Osawa M. Severe myoclonic epilepsy in infants – a review based on the Tokyo women’s medical university series of 84 cases. *Brain Dev* 2001; 23:736–48.
194. Oldani A, Zucconi M, Ferini-Strambi L, Bizzozero D, Smirne S. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: electroclinical picture. *Epilepsia* 1996; 37:964–976
195. Oldani A, Zucconi M, Asselta R, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A video-polysomnographic and genetic appraisal of 40 patients and delineation of the epileptic syndrome. *Brain* 1998; 121:205–223
196. Ottman R, Risch N, Hauser WA, et al. Localization of a gene for partial epilepsy to chromosome 10q. *Nat Genet* 1995; 10:56–60.
197. Ottman R. Genetic epidemiology of epilepsy. *Epidemiol. Rev.* 1997; 19(1):120–8.
198. Ottman R, Lee JH, Hauser WA, Risch N. Are generalized and localization-related epilepsies genetically distinct? *Arch Neurol* 1998; 55: 339–44.

199. Ottman R, Winawer MR, Kalachikov S, et al. LGI1 mutations in autosomal dominant partial epilepsy with auditory features. *Neurology* 2004; 62:1120–1126.
200. Ottman R, Hirose S, Jain S, et al. Genetic testing in the epilepsies—report of the ILAE genetics commission. *Epilepsia* 2010; 51:655–70
201. Owuor K, Harel NY, Englot DJ, et al. LGI1-associated epilepsy through altered ADAM23-dependent neuronal morphology. *Mol Cell Neurosci* 2009; 42:448–57.
202. Panayiotopoulos C.P. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. In: *The epileptic syndromes. The educational kit on epilepsies*. Oxford: MEDICINAE 2006.
203. Panayiotopoulos C.P. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. In: *Atlas of Epilepsies*. Springer-Verlag London Limited 2010.
204. Palmini A, Andermann F, Aicardi J, et al. Diffuse cortical dysplasia, or the 'double cortex' syndrome: the clinical and epileptic spectrum in 10 patients. *Neurology* 1991; 41:1656–62.
205. Picard F, Baulac S, Kahane P et al. Dominant partial epilepsies. A clinical, electrophysiological and genetic study of 19 European families. *Brain* 2000; 123(Pt 6):1247–1262
206. Picard F, Scheffer IE. Recently defined genetic epilepsy syndromes. In: Roger JBM, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P (eds) *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. John Libbey Eurotext, Montrouge, 2005; pp 519–535
207. Pineda-Trujillo N, Carrizosa J, Cornejo W, et al. A novel SCN1A mutation associated with severe GEFS+ in a large South American pedigree. *Seizure* 2005;14:123–8.
208. Pisano T, Marini C, Brovedani P, et al. Abnormal phonologic processing in familial lateral temporal lobe epilepsy due to a new LGI1 mutation. *Epilepsia* 2005; 46 (1); 118-123
209. Phillips HA, Marini C, Scheffer IE, Sutherland GR, Mulley JC, Berkovic SF. A de novo mutation in sporadic nocturnal frontal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2000; 48: 264–7.
210. Phillips HA, Favre I, Kirkpatrick M, et al. CHRN2 is the second acetylcholine receptor subunit associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Am J Hum Genet*. 2001; 68:225–31.

211. Poduri A, Wang Y, Gordon D, et al. Novel susceptibility locus at chromosome 6q16.3-22.31 in a family with GEFS+. *Neurology* 2009; Oct. 20; 73(16):1264-72.
212. Poduri A, Lowenstein D. Epilepsy genetics – past, present, and future. *Curr Opin Genet Dev* 2011; 21:325–332.
213. Poza JJ, Saenz A, Martinez-Gil A, et al. Autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy: clinical and genetic study of a large basque pedigree linked to chromosome 10q. *Ann Neurol.* 1999; 45:182–8.
214. Provini F, Plazzi G, Tinuper P, Vandi S, Lugaresi E, Montagna P. Nocturnal frontal lobe epilepsy. A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. *Brain* 1999; 122:1017–1031
215. Provini F, Plazzi G, Montagna P, Lugaresi E. The wide clinical spectrum of nocturnal frontal lobe epilepsy. *Sleep Med Rev* 2000; 4:375–386
216. Raggenbass M, Bertrand D. Nicotinic receptors in circuit excitability and epilepsy. *J Neurobiol* 2002; 53:580–9.
217. Rahman S. Mitochondrial disease and epilepsy. *Developmental medicine & Child Neurology* 2012; 54 (5): 397-406
218. Regesta G, Tanganelli P. Temporal lobe epilepsy of adult age of possible idiopathic nature. *Seizure* 2002; 11:131–135
219. Reid CA, Berkovic SF, Petrou S. Mechanisms of human inherited epilepsies. *Prog Neurobiol* 2009; 87: 41–57.
220. Rektor I, Svejdova M, Kanovsky P et al. Can epileptologists without access to intracranial EEG use reliably the International League Against Epilepsy classification of the localization-related epileptic syndromes? *J. Clin Neurophysiol* 1997; 14: 250-4.
221. Roll P, Rudolf G, Pereira S, et al. SRPX mutations in disorders of language cortex and cognition. *Hum Mol Genet.* 2006; 15:1195–207.
222. Rossetti A.O, Kaplan P.W. Seizure semiology: an overview of the 'inverse problem'. *Eur Neurol* 2010; 63, 3-10.
223. Rozycka A, Skorupska E, Kostyrko A, Trzeciak WH. Evidence for S284L mutation of the CHRNA4 in a white family with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44:1113–7.
224. Saenz A, Galan J, Caloustian C, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy in a Spanish family with a Ser252Phe mutation in the CHRNA4 gene. *Arch Neurol* 1999;56:1004–9.

225. Salzman A, Malafosse A. Genetics of Temporal Lobe Epilepsy: A Review. *Epilepsy Research and Treatment* 2012; 863702.
226. Sander JW. The epidemiology of the Epilepsies revisited. *Curr Opin Neurol* 2003; 16:165–170.
227. Sander J.W., Walker M.C., Smalls J.E. Molecular genetics of the epilepsies. In: *Epilepsy 2007. Lecture notes for the 11<sup>th</sup> Epilepsy Teaching weekend St Ann's College Oxford 2007*; pp 45 - 55
228. Santos N, Sousa S, Kobayashi E. et al. Clinical and genetic heterogeneity in familial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43(Suppl.5):136
229. Senechal KR, Thaller C, Noebels JL. ADPEAF mutations reduce levels of secreted LGI1, a putative tumor suppressor protein linked to epilepsy. *Hum Mol Genet.* 2005; 14:1613–20
230. Sirerol-Piquer MS, Ayerdi-Izquierdo A, Morante-Redolat JM, et al. The epilepsy gene LGI1 encodes a secreted glycoprotein that binds to the cell surface. *Hum Mol Genet.* 2006;15:3436–45.
231. Shimmin LC, Natarajan S, Ibarguen H, et al. Corticotropin releasing hormone (CRH) gene variation: comprehensive resequencing for variant and molecular haplotype discovery in monosomic hybrid cell lines. *DNA Seq.* 2007; 18:434–444.
232. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, et al. Autosomal dominant frontal epilepsy misdiagnosed as sleep disorder. *Lancet* 1994; 343:515–7.
233. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A distinctive clinical disorder. *Brain* 1995; 118(Pt 1):61–73.
234. Sheffer IE, Jones L, PozzebonM, et al. (a). Autosomal dominant rolandic epilepsy and speech dyspraxia: a new syndrome with anticipation. *Ann Neurol* 1995; 38:633–642
235. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997; 120: 479–90.
236. Scheffer IE, Phillips HA, O'Brien CE, et al. Familial partial epilepsy with variable foci: a new partial epilepsy syndrome with suggestion of linkage to chromosome 2. *Ann Neurol* 1998; 44:890–899
237. Scheffer IE and Berkovic SF. The genetics of human epilepsy. *Trends in Pharmacol Sci* 2003; 24:428-433.

238. Scheffer IE, Harkin LA, Dibbens LM, Mulley JC, Berkovic SF. Neonatal epilepsy syndromes and generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). *Epilepsia* 2005; 46: 41–7.
239. Scheffer IE, Harkin LA, Grinton BE, et al. Temporal lobe epilepsy and GEFS+ phenotypes associated with SCN1B mutations. *Brain* 2007; 130 (Pt. 1):100–9.
240. Scheffer I, Berkovic S. Generalized (genetic) epilepsy with febrile seizures plus. In: Engel JJ, Pedley T, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2008; p. 2553–8.
241. Scheffer IE, Zhang YH, Jansen FE, Dibbens L. Dravet syndrome or genetic (generalized) epilepsy with febrile seizures plus? *Brain Dev.* 2009 May; 31(5):394-400.
242. Schmiedel J, Jackson S, Schäfer J, Reichmann H. Mitochondrial cytopathies. *J Neurol* 2003; 250:267–277
243. Schulte U, Thumfart JO, Klocker N, et al. The epilepsy-linked Lgi1 protein assembles into presynaptic Kv1 channels and inhibits inactivation by Kvbeta1. *Neuron* 2006; 49:697–706.
244. 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
245. Staub E, Perez-Tur J, Siebert R, et al. The novel EPTP repeat defines a superfamily of proteins with implications in epileptic disorders. *Trends Biochem Sci.* 2002; 27:441–4.
246. Steinlein OK, Magnusson A, Stoodt J, et al. A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet.* 1995; 11:201–3.
247. Steinlein OK, Stoodt J, Mulley J, et al. Independent occurrence of the CHRNA4 Ser248Phe mutation in a Norwegian family with nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41:529–35
248. Steinlein OK. Genes and mutations in human idiopathic epilepsy. *Brain Dev* 2004, 26:213-218
249. Steinlein OK, Hoda JC, Bertrand S, Bertrand D. Mutations in familial nocturnal frontal lobe epilepsy might be associated with distinct neurological phenotypes. *Seizure* 2012; 21:118–23.

250. Striano P, Gambardella A, Coppola A, et al. Familial mesial temporal lobe epilepsy (FMTLE): a clinical and genetic study of 15 Italian families. *J Neurol*. 2008; 255:16–23.
251. Striano P, Busolin G, Santulli L, et al. Familial temporal lobe epilepsy with psychic auras associated with a novel LGI1 mutation. *Neurology* 2011; 76:1173–6.
252. Sue CM, Karadimas C, Checcarelli N, et al. Differential features of patients with mutations in two COX assembly genes, SURF-1 and SCO2. *Ann Neurol* 2000; 47: 589–95.
253. Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, Ito M, et al. Na(v)1.1 mutations cause febrile seizures associated with afebrile partial seizures. *Neurology* 2001; 57: 703–5.
254. Suls A, Claeys KG, Goossens D, et al. Microdeletions involving the SCN1A gene may be common in SCN1A-mutation-negative SMEI patients. *Hum Mutat* 2006; 27:914–20.
255. Suls A, Velizarova R, Yordanova I, et al. Four generations of epilepsy caused by an inherited microdeletion of the SCN1A gene. *Neurology*. 2010 Jul 6;75(1):72–6.
256. Sun H, Zhang Y, Liang J, et al. Seven novel SCN1A mutations in Chinese patients with severe myoclonic epilepsy of infancy. *Epilepsia* 2008; 49:1104–7.
257. Tam EW, Feigenbaum A, Addis JB, et al. A novel mitochondrial DNA mutation in COX1 leads to strokes, seizures, and lactic acidosis. *Neuropediatrics* 2008; 39: 328–34.
258. Tan NC, Mulley JC, Berkovic SF. Genetic association studies in epilepsy: “the truth is out there.” *Epilepsia* 2004; 45:1429–42.
259. Tinuper P, Provini F, Bisulli F, Lugaresi E. Hyperkinetic manifestations in nocturnal frontal lobe epilepsy. Semiological features and physiopathological hypothesis. *Neurol Sci* 2005; 226 (Suppl 3): s210–214
260. Tournev I, Royer B, Szepietowski P, et al. Familial generalized epilepsy in Bulgarian Roma. *Epileptic Disord* 2007; 9:300–306.
261. Tessa C, Michelucci R, Nobile C, et al. Structural anomaly of left lateral temporal lobe in epilepsy due to mutated LGI1. *Neurology* 2007; 69:1298–1300.
262. Tsao CY, Mendell JR, Bartholomew D. High mitochondrial DNA T8993G mutation (<90%) without typical features of Leigh’s and NARP syndromes. *J Child Neurol* 2001; 16:533–5.

263. Valnot I, Von Kleist-Retzow JC, Barrientos A. A mutation in the human heme A: farnesyltransferase gene (COX10) causes cytochrome c oxidase deficiency. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1245–9.
264. Wallace R, Wang D, Singh R et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the  $N^{a+}$ -channel beta 1 subunit gene SCN1B. *Nature Genet.* 1998; 19(4), 366-370.
265. Wallace RH, Marini C, Petrou S, et al. Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat Genet* 2001; 28:49–52.
266. Wallace RH, Scheffer IE, Barnett S, et al. (2001a). Neuronal sodium-channel alpha 1-subunit mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet.* 2001; 68(4): 859-865
267. Wallace R, Scheffer IE, Parasivam G, et al. Generalised epilepsy with febrile seizures plus: mutation of the sodium channel subunit SCN1B. *Neurology* 2002; 58: 1426–9.
268. Wang X, Lu Y. Genetic etiology of new forms of familial epilepsy. *Front Biosci* 2008; 13:3159–3167
269. Wang JW, Kurahashi H, Ishii A, et al. (2008a). Microchromosomal deletions involving SCN1A and adjacent genes in severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsia* 2008;49:1528–34.
270. Ward N, Evanson J, Cockerell OC. Idiopathic familial temporal lobe epilepsy with febrile convulsions. *Seizure* 2002 11:16–19
271. Weber YG, Lerche H. Genetic mechanisms in idiopathic epilepsies. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2008; 50: 648–54.
272. Winawer MR, Ottman R, Hauser WA, et al. Autosomal dominant partial epilepsy with auditory features: defining the phenotype. *Neurology* 2000;54:2173–6.
273. Wood AG, Saling MM, Fedi M, et al. Neuropsychological function in patients with a single gene mutation associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2010; 17: 531–5.
274. Xiong L, Labuda M, Li DS, et al. Mapping of a gene determining familial partial epilepsy with variable foci to chromosome 22q11-q12. *Am J Hum Genet* 1999; 65:1698–1710.
275. Yakoub M, Dulac O, Jambaquel I et al. Early diagnosis of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Brain Dev.* 1992; 14:299-303

276. Yasukawa T, Suzuki T, Ishii N, Ohta S, Watanabe K. Wobble modification defect in tRNA disturbs codon—anticodon interaction in a mitochondrial disease. *EMBO J.* 2001; 20, 4794—4802
277. Yordanova I, Todorov T, Dimova P, et al. One novel Dravet syndrome causing mutation and one recurrent MAE causing mutation in SCN1A gene. *Neurosci Letters* 2011; 494(2):180-3.
278. Yu MJ, Shi YW, Gao MM, et al. Milder phenotype with SCN1A truncation mutation other than SMEI. *Seizure* 2010; 19(7): 443–5.
279. Zuberi SM, Brunklaus A, Birch R, et al. Genotype-phenotype associations in SCN1A-related epilepsies. *Neurology* 2011; 76:594e600.
280. Zhou YD, Lee S, Jin Z, et al. Arrested maturation of excitatory synapses in autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy. *Nat Med.* 2009; 15:1208–14
281. Zhou YD, Zhang D, Ozkaynak E, et al. Epilepsy gene LGI1 regulates postnatal developmental remodeling of retinogeniculate synapses. *J Neurosci* 2012; 32: 903–10.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

### ЕПИЛЕПСИЯ – ВЪПРОСНИК

**Име на болния:**

**Дата на раждане:**

**Адрес:**

**Телефон:**

**Фамилен/спорадичен:**

### ИНТЕРВЮ

**Дата:**

**Интервюиращ:**

**Място:**

Интервюирано лице: пациент/информатор

Име на информатора:

Родствена връзка с болния:

### ОБЩИ ДАННИ/РИСКОВИ ФАКТОРИ

**Бременност:**

№ по ред

**Усложнения:**

Хипертония

Отоци

Диабет

Медикаменти

Инфекции

Епилептични припадъци

Хоспитализации

**Раждане:**

Преждевременно/Термин/Преносено

Нормално/Протрахирано/Форцепс/Цезарево сечение

Асфиксия/Кога изплака/Кога е дадено за кърмене

Кога са изписани?

Тегло на бебето/Ръст/Обиколка на главата

**Развитие:**

От кого е отглеждано детето

Прохождане

Говор

Училище

Грамотност

Оправя ли се с парите?

Работи ли?

**Метаболитни или общи заболявания:**

**Рискови фактори:** Инфекции на ЦНС/ЧМТ/Алкохол/Наркотици

Описание:

**ГЕНЕРАЛИЗИРАНИ ПРИПАДЪЦИ**

Първи припадък на възраст:

Фебрилен/начин на определяне на температурата/?

Честота в началото:

Фебрилни/нефебрилни

До каква възраст фебрилни припадъци?

Честота през последната година:

Последен припадък:

Кога най-често: през деня/при заспиване/нощем/при събуждане

Провокиращи фактори:

Описание на припадъка:

Насочващи въпроси:

Как пада?

Изпъва ли се?

Обръща ли очите/главата/тялото?

Движи ли ръцете/краката?

Описание на движенията:

След затихване повтаря ли се в кратък интервал?

Прехапва ли езика?

Пяна от устата?

Инконтиненция?

Загуба на съзнание?

Едностранны(коя страна)/двустранны?

Симетрични/асиметрични

Част от тялото: лице /врат, труп /рамо до китка/ бедро до глезен/ ръце, пръсти/ крака, пръсти.

Продължителност:

Status epilepticus?

## **АУРА**

Описание:

Насочващи въпроси:

Цвят на лицето?

Сърцебиене

Разширени зеници?

Стомашен дискомфорт?

Гадене?

Повръщане?

Настръхване?

Шум в ушите?

Замайване?

Световъртеж?  
вълна?

Главоболие?

Топла/студена

Страх/радост?

Нарушения в говора?

Повтаря ли думи/фрази?

Вика ли преди гърча?

Халюцинации?

Зрителни-привижда ли му се нещо?

Промени във форма/големина на предмети?

Слухови?

‘Странна’ миризма?

‘Странен’ вкус?

Мравучкане?

Изтръпване?

Електрически ток?

Парене?

Болка?

Прибоцкване?

Локализация:

### **ПОСТИКТАЛЕН ПЕРИОД:**

Описание:

Продължителност:

Насочващи въпроси:

Обърканост?  
внимание?

Проблеми с говора?

Отслабено

Невъзможност за вършене на рутинни действия?

Памет за предходни събития (не си спомня припадъка)?

Памет за последващи след припадъка събития?

Отпадналост?

Главоболие?

Сърбеж в носа?

Загуба на зрение?

Слухови промени?

Неподвижност?

Изтръпване?

Локализация:

### **ПАРЦИАЛНИ ПРИПАДЪЦИ**

Описание на „особени състояния” – „нерви”

Насочващи въпроси:

Втренчване?

Примигване?

Липса на реакция – като че ли не чува/не разбира?

Говори ли безмислици?

Смях/кикотене без повод?

Гримаси?

Примляскване/предъвкване/прегльщане?

Движения с ръцете/краката/тялото?

Събличане?

Тичане?

Обикаляне?

Губи ли се?

Dèjà vu?

Jamais vu?

Продължителност:

Честота:

Последен епизод:

## **ОПИСАНИЕ НА ЛИЧНОСТТА /ПРОМЕНИ/**

Насочващи въпроси:

Има ли затруднения във вграждането в живота на семейството (какви) ?

Има ли затруднения във вграждането в училище/ на работа (какви)?

Има ли приятели?

Чести промени в настроението?

Има ли депресии?

Склонност към насилие (агресивност)?

## **ЛЕЧЕНИЕ:**

Доза

Предишно лечение

Повлиява ли се?