대한간질학회지 2003;7(2):91-95

간질의 유전학

김 기 중
서울대학교 의과대학 소아과학교실

Genetics of Epilepsy

Ki Joong Kim, M.D.
Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

간질은 다양한 원인에 의하여 다양한 발병 기전을 통하여 발생하는 이질적인 질환들의 복합체이다. 간질성 발작의 임상적 특성 및 발생 기전에 대하여 많은 연구를 하였지만 현재까지도 정확한 병태생리는 완전히 밝혀져 있지 않다. 따라서 현재의 간질성 발작 및 간질 증후군의 분류도 발작 형태를 포함한 임상 양상, 뇌파 및 기타 검사 소견과 질병 경과 등 임상적인 분류에 근거하지만 발병 기전에 따른 분류는 되지 못한다. 과거의 간질 발병 기전에 대한 연구는 간질성 발작의 발생 기전 자체보다 이와 관련된 형태학적, 기능적 변화에 대한 연구가 주를 이루었으나, 최근의 유전학적 연구의 발전으로 간질성 발작의 발생 기전을 이해하는데 보다 근접할 수 있게 되었다. 즉 이온 통로 및 신경전달물질 수용체를 구성하는 subunit 유전자들의 돌연변이가 세포 내외의 이온의 출입에 영향을 미쳐서 활동 전위의 활성화 및 불활성화 과정의 이상을 초래함으로써 간질성 발작이 발작할 수 있음이 알려진 것이다. 그러나 이는 일부 유전성 간질을 가진 가계에 대한 연구에서 얻은 결과이며, 전체 간질의 발병 기전을 설명할 수 있는 것은 아니다. 하지만 대뇌 피질의 신경세포들을 과흥분 시켜서 간질성 발작을 초래할 수 있는 세포 내외의 다양한 변화 중 이온 통로 세포막 단백이 핵심적인 역할을 할 가능성을 제시함으로써 간질을 이온통로병증(channelopathy)의 하나로 인식하게 한 계기가 되었다.

Received 19 November 2003
Accepted 19 November 2003
Corresponding author: **Ki Joong Kim, M.D.**, Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, 28 Yongon-dong, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea
E-Mail: pednr@plaza.snu.ac.kr

간질의 유전학적 연구

간질의 발병 기전을 밝히는데 있어 가장 큰 문제들은 인간의 대뇌에서 간질성 발작을 발현시키는 과정이 너무나도 방대하고 복잡하다는 점이다. 따라서 흔하지는 않지만 뚜렷한 유전적 성향을 보이는 간질 가계를 대상으로 분자유전학적인 연구를 하는 것이 간질의 분자세포적인 기전을 이해하는 좋은 방법이 될 수 있다. 유전성 간질에 대한 연구는 크게 3단계로 구분될 수 있다. 첫 단계는 특정 간질증후군이 유전적으로 전해지는 가계를 대상으로 질병의 발현과 함께 분리되는 유전자의 염색체상 위치를 결정하는 것으로 이를 genetic mapping이라 하고 이 과정에서 이용되는 방법론이 linkage 분석이다. Linkage 분석은 유전체(genome) 전체를 여러 개의 DNA 표지들을 이용하여 검색하는 방법(genome-wide screening)과 후보 유전자들을 대상으로 집중적으로 접근하는 방법(candidate gene approach)으로 나눌 수 있으며, 대상이 되는 가계의 크기 및 수에 따라 parametric 방법과 nonparametric 방법을 시행하게 된다. 후보 유전자들은 억제성 또는 흥분성 신경전달물질 수용체, 각종 이온 통로 세포막 단백, 신경조절물질, neuropeptide 등이 주된 대상이며, 특히 이온 통로 및 신경전달물질 수용체 유전자들이 많이 활용되고 있다. 두 번째 단계는 linkage가 밝혀진 유전자좌 주변을 조사하여 현재까지 알려진 유전자 또는 새로이 분리된 유전자와 질병 발현과의 관련을 밝히는 것으로 이를 physical mapping이라 한다. 이 단계에서 환자들의 검체에서 관심 유전자의 돌연변이 여부

를 분석하여 해당 유전자가 대상 가계의 간질증후군의 원인임을 제시하게 된다. 또 동물 모델에서 관심 유전자의 돌연변이를 만들어서(knock-in 및 knock-out) 나타나는 임상 양상을 사람의 간질증후군과 비교하기도 한다. 마지막 단계는 in vitro에서 해당 유전자 돌연변이 유무가 단백 또는 단백 복합체의 기능에 미치는 영향을 밝히는 것으로, 이 단계에서 유전자 돌연변이가 간질증후군을 초래하는 병리생리학적 근거를 밝히게 된다.

그러나 유전성 간질 가계를 대상으로 연구하는 것에는 몇 가지 문제점들이 있다. 가장 큰 문제는 특정 표현형의 정의가 명확하지 않을 경우이다. 즉 특정 간질증후군을 진단하는 기준이 애매하며, 게다가 발작 유무 및 형태와 뇌파 소견을 어떤 비중으로 취급할 것인지 결정하기 어렵다. 또 유전적 이질성을 보이는 경우가 많아서 동일한 유전자좌의 다른 돌연변이 뿐 아니라 다른 유전자의 돌연변이에 의하여 유사한 표현형을 나타낼 수 있다. 그리고 가계 분석시 적절한 유전적 변수를 설정하기 힘들 경우가 많다. 예를 들어 투과도가 연령 의존적(age-dependent)인 경우 10대 후반까지도 발현되지 않는 경우가 있으므로 30세 이하인 개체에서 질병의 유무를 확실하게 결정하기 힘들고 투과도의 결정도 어렵다. 따라서 가계 연구 시에는 결과에 직접적인 영향을 미칠 수 있는 여러 가지 요소들을 다양한 가설을 설정하여 적용시키는 복잡한 과정이 필요할 수 있다.

유전성 간질증후군

연소성 근간대성 간질(Juvenile Myoclonic Epilepsy : JME)

JME는 특발성 전신 간질(idiopathic generalized epilepsy : IGE)의 한 형태로 IGE 환자의 약 25%에서 발현한다. JME는 주로 청소년기를 전후하여 나타나는 근간대성 발작이 특징이며, valproate에 의하여 잘 조절되나 치료를 중단하면 재발하는 양상을 보인다. 발작은 주로 아침에 잠이 깬 후 나타나는 근간대성 발작으로 시작되어 대부분 전신 강직-간대성 발작으로 전개되나, 강직-간대성 발작이 근간대성 발작에 선행할 수도 있고 다수에서 결신 발작이 동반된다. 뇌파는 4~6 Hz 또는 2~3 Hz의 양측성 동시성 극서파 복합이 나타난다. 매우 흔한 형태의 간질 증후군으로 전체 간질의 4~10% 정도에 해당된다.

JME에 대한 유전학적 연구는 오래 전부터 시행되어 왔으며, 아마도 연구자들의 주목을 가장 많이 받아온 간질증후군일 것이다. 유전 형태는 상염색체 우성 및 열성이 모두 제안되었으나 최근에는 단순한 멘델형보다는 복잡 유전 실환으로 생각되고 있다.[1] 1988년 Greenberg 등[2]에 의하여 혈액형(Bf)과 HLA 형을 이용하여 염색체 6에 linkage가 됨이 보고 되었다. 이것은 HLA-DQ 좌위의 RFLP(restriction fragment length polymorphism) 표지들을 이용하여 확인되었고,[3] 이 염색체 6 단완상의 유전좌위는 EJM1로 명명되었다. 그러나 1993년 Whitehouse 등[4]은 25 JME 가계를 대상으로 8개의 다형성 표지들을 이용한 linkage 분석 결과 염색체 6p와 관련이 없음을 발표하여 유전적 이질성의 가능성을 제시하였다. 1993년 Elmslie 등[5]은 JME와 ADNFLE의 유전자인 CHRNA4 유전자와의 linkage를 조사하는 과정에서 염색체 15q14 부위의 neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha-7 subunit 유전자(CHRNA7) 위치와 강한 linkage를 보임을 발견하여 이 위치를 JME의 감수성을 결정하는 유전자좌로 제시하고 EJM2라고 명하였다. 이후 2000년 Escayg 등[6]은 JME 환자에서 voltage dependent calcium channel beta-4 subunit 유전자(CACNB4) 돌연변이를 보고하였으며, 2002년 Cossette 등[7]은 JME 가계에서 GABA 수용체 alpha-1 subunit 유전자의 돌연변이를, 그리고 2003년 Haug 등[8]은 JME 가계에서 chloride channel-2 유전자 돌연변이를 각각 발견하여 보고하였다. 또 최근 Pal 등[9]은 bromodomain-containing protein 2(BRD2) 유전자가 EJM1 유전자좌의 원인 유전자라고 보고하였다. 따라서 JME는 표현형 및 유전형의 이질성을 갖는 대표적인 간질증후군이라 할 수 있다.

소아기 및 연소성 결신 간질(Childhood absence epilepsy : CAE, juvenile absence epilepsy : JAE)

CAE는 IGE의 한 유형으로 6~7세경 시작되는 결신발작과 뇌파 상 대칭적인 3Hz spike and wave complex가 특징이다. CAE와 관련된 유전자좌는 현재까지 3개가 발견되었으며(ECA1 ; 8q24,[10] ECA2 ; 5q31.1-q33.1, ECA3 ; 3q26-qter), 이 중 ECA2는 GABARG2 유전자 돌연변이에 의하며,[11] ECA3은 CLCN2 유전자 돌연변이에 의하는 것으로[8] 발표되었다.

JAE는 CAE에 비하여 늦게 발병하며, 결신발작과 전신 강직-간대성 발작 등이 나타나며 뇌파 형태도 약간 차이가 있다. 2000년 Sander 등[12]은 JAE가 포함된 IGE 가계들에서 3q26에 linkage를 발견하였고, 2003년 Haug 등[8]이 JAE가 포함된 IGE 가계에서 chloride channel-2 유전자 돌연변이를 보고하였다.

양성 신생아 간질(Benign neonatal epilepsy : EBN)

EBN은 대개 생후 첫 일주일 이내에 전신 또는 부분의, 강직 또는 간대성 발작이 나타나 3~4개월경에 저절로 소실되는 질환이다. 발작간 뇌파는 비특이적이나 발작시 뇌파상 배경파의 전반적인 억제가 관찰되며, 병명은 양성으로 되어 있으나 약 10~20%에서 추후에 다른 간질이 발생한다. 대부분 상염색체 우성의 유전양식에 높은 투과도를 보이나 상염색체 열성 유전도 보고된 바 있다. EBN은 유전자의 염색체상 위치가 발견된 첫 번째 간질증후군이다. 1989년 Leppert 등[13]이 20q13에 linkage를 발견하여 EBN1이라 명명하였으나, 이후 유전적 이질성이 규명되어 1993년 Lewis 등[14]이 8q24에 EBN2를 발견하였다. 1998년 Singh 등[15]은 EBN1이 voltage-gated potassium channel 중 KCNQ2 유전자의 돌연변이에 의함을, 또 같은 해 Charlier 등[16]은 EBN2가 KCNQ3 유전자 돌연변이에 의함을 보고하였다.

열성경련 플러스를 동반한 전신 간질(Generalized epilepsy with febrile seizures plus : GEFS+)

열성경련(febrile seizures)은 동양권에서는 5세 이하 소아의 약 7~8%에서 발생하는 소아기의 가장 흔한 경련성 질환이다. 열성경련이 있었던 소아의 일부에서는 이후에 비열성 경련 또는 간질이 발병하기도 하는데, 특히 복합 열성경련이 있었던 경우에 그렇다. 열성경련은 가족력을 가지는 경우가 매우 흔하며, segregation 분석을 해보면 복잡 유전형을 보이는 경우가 대부분이나, 일부 가계에서는 뚜렷한 상염색체 우성의 경향을 나타낸다. 현재까지 유전성 열성경련과 관련된 유전자좌는 4개가 발견되었다(FEB1 ; 8q13-q21,[17] FEB2 ; 19p13.3,[18] FEB3 ; 2q23-q24,[19] FEB4 ; 5q14[20]).

1997년 Scheffer와 Berkovic은 만 5세 이후에 열성경련 및 다양한 형태의 비열성 전신 또는 부분 간질을 보이는 가계를 generalized epilepsy with febrile seizures plus(GEFS+)라는 이름으로 처음 기술하였다.[21] 1998년 Wallace 등[22]은 거대 GEFS+ 가계에서 염색체 19q13.1에 linkage를 발견하고, 환자들에서 이 위치에 있는 voltage-gated sodium channel beta-1 subunit 유전자(SCN1B)의 돌연변이가 있음을 밝혔다. 그러나 이후에 GEFS+는 유전적 이질성이 있음이 밝혀져, 1999년 Baulac 등[23]과 Moulard 등[24]이 2q24-q33에 linkage가 있는 가계를 보고하였고, 2000년 Escayg 등[25]은 이 가계의 환자들이 SCN1A의 돌연변이에 의함을 밝혔다(GEFS+ Type 2). 또 2001년 Baulac 등[26]은 또 다른 가계에서 염색체 5q31-q33 위치의 GABA 수용체 gamma-2 subunit 유전자(GABRG2)의 돌연변이에 의해 발생한 경우를 보고하였다.

따라서 열성경련 특히 GEFS+는 이온 통로 또는 신경전달물질 유전자의 이상과 관련하여 발병할 가능성이 시사되나 유전적 이질성이 크므로 다른 유전자 및 요인들과 관련성이 있을 것으로 생각된다.

중증 영아기 근간대성 간질(Severe myoclonic epilepsy of infancy : SMEI)

SMEI는 영아 초기에 고열과 동반된 전신 또는 부분 강직-간대성 발작을 보이다가 이후 점차 결신 발작, 근간대성 발작 또는 복잡부분 발작 등 다른 형태의 발작도 나타나며 정신운동 발달의 지연도 초래되는 흔하지 않은 간질증후군으로 1978년 Dravet[27]에 의하여 처음 기술되었다.

2001년 Claes 등[28]은 7명의 환자에서 SCN1A의 서로 다른 돌연변이를 발견하였고, Singh 등[29]은 12명의 SMEI 환자들의 가계를 분석하여 39명의 가계 구성원들에서 열성 경련 및 다양한 비열성 발작들이 있음을 발견하고 SMEI가 GEFS+의 가장 심한 형태라고 추정하였다. 이후 2002년 Ohmori 등[30]이 GEFS+에서 발견된 것과 동일한 SCN1A 유전자 돌연변이를 SMEI 환자들에서 발견하여 SMEI가 GEFS+의 범주에 들 것이라는 근거를 제시하였다.

야간성 전두엽 간질(Nocturnal frontal lobe epilepsy : NFLE)

NFLE는 주로 수면 시에 강직성, 간대성 또는 과운동성 발작이 발생하여 수면장애로 오인되기 쉬우며, 발작간 뇌파는 비특이적이나 발작시 뇌파상 유동적인 양측성 전두엽 또는 전체 간질파가 관찰되는 질환으로, 1995년 Scheffer 등[31]이 독특한 간질증후군으로 처음 기술하여 알려졌다. 1995년 Phillips 등[32]이 20q13.2(ENFL1)에 유전자좌를 국소화 시킨 직후 1995년 Steinlein 등[33]은 이 위치에 neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha-4 subunit 유전자(CHRNA4)를 mapping 시킴으로써 유전자가 밝혀진 첫 번째 간질증후군이 되었다. 1998년 Phillips 등[34]은 15q24(ENFL2)에 두 번째 유전자좌를 찾아 유전적 이질성을 보였고, 이후 2000년 De Fusco 등[35]은 세 번째 유전자좌를 1p21(ENFL3)에 발견하고 nicotinic receptor beta-2 subunit 유전자(CHRNB2) 돌연변이에 의함을 보고하였다.

Unverricht-Lundborg 병(Myoclonic epilepsy of unverricht and lundborg : EPM)

진행성 근간대성 간질(progressive myoclonic epilepsies)은 퇴행성 신경계 질환과 근간대 및 근간대성 간질이 동반되는 질환들로, Lafora disease, Unverricht-Lundborg disease, neuronal ceroid lipofucinosis, sialidosis, myoclonic epilepsy with ragged-red fibers (MERRF) 등이 포함되며, 모두 유전적으로 발현될 수 있고 상이한 유전 양상을 보인다. Unverricht-Lundborg 병은 핀란드 집단에서 처음 기술된 질환으로 대개 상염색체 열성 유전양식을 보인다. 1991년 Lehesjoki 등[36]은 21q에 linkage를 발견하여 EPM1이라 명명하였고, 1992년 다시 Lehesjoki 등[37]이 EPM1 유전자좌를 21q 22.3으로 세밀하게 국소화 하였다. 1996년 Pennacchio 등[38]에 의해 EPM1이 cystatin B 유전자 돌연변이에 의한 것임이 밝혀졌다.

양성 가족성 영아기 경련(Benign familial infantile convulsions : BFIC) 및 양성 신생아-영아 간질(Benign neonatal-infantile epilepsy : EBNI)

BFIC는 1992년 Vigevano 등[39]이 처음 기술한 간질증후군으로 임상양상이 EBN과 유사하여, 발작은 저절로 소실되는 경우가 많으며, 발작간기 뇌파는 대개 정상이고, 발달은 정상을 보이나, 발병 연령이 늦어서 생후 3~12 개월경이다. 현재까지 3개의 유전자좌가 보고 되었다(BFIC1 ; 19q,[40] BFIC2 ; 16p12-q12,[41] BFIC3 ; 2q24[42]). EBNI는 EBN과 BFIC의 중간형이다. 2002년 Heron 등[43]이 염색체 2q23-q24.3에 linkage를 발견하고 이 위치의 voltage-gated sodium channel type 2 alpha-1 subunit 유전자(SCN2A1)의 돌연변이를 환자에서 발견하였다.

결 론

최근 수년간 간질의 유전학적 연구에 있었던 엄청난 발전은 장래에도 계속될 전망으로 다수의 간질 증후군들에서 새로운 돌연변이 유전자들이 발견될 것이다. 특히 멘델형의 유전 양식을 갖는 드문 간질증후군이나 이미 linkage 분석을 통하여 특정 유전자의 염색체상 위치가 결정된 경우에는 더욱 가능성이 높으며 또 human genome project의 완성에 따라 IGE와 같이 흔하나 복잡한 유전형을 보이는 간질증후군들에 있어서도 관련 유전자들이 밝혀질 것으로 생각된다. 유전자 돌연변이에 의한 간질의 발현이 일부 가계에서만 나타나는 현상이지만 이온통로 및 신경전달물질 수용체의 기능 이상이 간질의 일반적인 발병기전의 상당 부분을 설명할 수 있음을 부인할 수는 없을 것이다. 유전성 질환에 있어서 돌연변이 유전자를 확인한다는 것은 보다 나은 치료를 약속하는 지름길로, 간질 유전자를 밝히는 것은 간질의 발병기전을 토대로 한 신약의 개발과 약물의 효과 및 독성 부작용을 개인별로 예측할 수 있는 약물유전체학(pharmacogenomics)의 발달에 기여할 것이다.

REFERENCES

1. Delgado-Escueta AV, Greenberg DA, Treiman L, *et al.* Mapping the gene for juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1989;30(Suppl. 4):S8-S18.
2. Greenberg DA, Delgado-Escueta AV, Wildelitz H, *et al.* Juvenile myoclonic epilepsy (JME) may be linked to the BF and HLA loci on human chro-mosome 6. *Am J Med Genet* 1988;31:185-92.
3. Weissbecker KA, Durner M, Janz D, Scaramelli A, Sparkes RS, Spence MA. Confirmation of linkage between juvenile myoclonic epilepsy locus and the HLA region on chromosome 6. *Am J Med Genet* 1991;38:32-6.
4. Whitehouse WP, Rees M, Curtis D, *et al.* Linkage analysis of idiopathic generalized epilepsy (IGE) and marker loci on chromosome 6p in families of patients with ju-venile myoclonic epilepsy: no evidence for an epilepsy locus in the HLA region. *Am J Hum Genet* 1993;53:652-62.
5. Elmslie FV, Rees M, Williamson MP, *et al.* Genetic mapping of a major susceptibility locus for juvenile myoclonic epilepsy on chromosome 15q. *Hum Molec Genet* 1997;6:1329-34.
6. Escayg A, De Waard M, Lee DD, *et al.* Coding and noncoding variation of the human calcium-channel beta (4)-subunit gene CACNB4 in patients with idiopathic generalized epilepsy and episodic ataxia. *Am J Hum Genet* 2000;66:1531-9.
7. Cossette P, Liu L, Brisebois K, *et al.* Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nature Genet* 2002;31:184-9.
8. Haug K, Warnstedt M, Alekov AK, *et al.* Mutations in CLCN2 encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies. *Nature Genet* 2003;33:527-32.
9. Pal DK, Evgrafov OV, Tabares P, Zhang F, Durner M, Greenberg DA. BRD2 (RING3) is a probable major susceptibility gene for common juvenile myoclonic epilepsy. *Am J Hum Genet* 2003;73:261-70.
10. Fong GCY, Shah PU, Gee MN, *et al.* Childhood absence epilepsy with tonic-clonic seizures and electroencephalogram 3-4-Hz spike and multispike-slow wave complexes: linkage to chromosome 8q24. *Am J Hum Genet* 1998;63:1117-29.
11. Wallace RH, Marini C, Petrou S, *et al.* Mutant GABA (A) receptor gamma-2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nature Genet* 2001;28:49-52.
12. Sander T, Schulz H, Saar K, *et al.* Genome search for susceptibility loci of common idiopathic generalised epilepsies. *Hum Molec Genet* 2000;9:1465-72.
13. Leppert M, Anderson VE, Quattlebaum T, *et al.* Benign familial neonatal convulsions linked to genetic markers on chromosome 20. *Nature* 1989;337:647-8.
14. Lewis TB, Leach RJ, Ward K, O'Connell, P Ryan SG. Genetic heterogeneity in benign familial neonatal convulsions: identifica-

tion of a new locus on chromosome 8q. *Am J Hum Genet* 1993; 53:670-5.
15. Singh NA, Charlier C, Stauffer D, *et al.* A novel potassium channel gene. KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet* 1998;18(1):25-9.
16. Charlier C, Singh NA, Ryan SG, *et al.* A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Nat Genet* 1998;18(1):53-5.
17. Wallace RH, Berkovic SF, Howell RA, Sutherland GR, Mulley JC. Suggestion of a major gene for familial febrile convulsions mapping to 8q13-21. *J Med Genet* 1996;33:308-12.
18. Johnson EW, Dubovsky J, Rich SS, *et al.* Evidence for a novel gene for familial febrile convulsions, FEB2, linked to chromosome 19p in an extended family from the Midwest. *Hum Molec Genet* 1998; 7:63-7.
19. Peiffer A, Thompson J, Charlier C, *et al.* A locus for febrile seizures (FEB3) maps to chromosome 2q23-24. *Ann Neurol* 1999;46: 671-8.
20. Nakayama J, Fu Y-H, Clark AM, *et al.* A nonsense mutation of the MASS1 gene in a family with febrile and afebrile seizures. *Ann Neurol* 2002;52:654-7.
21. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997;120:479-9.
22. Wallace RH, Wang DW, Singh R, *et al.* Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na channel beta-1 subunit gene SCN1B. *Nature Genet* 1998;19:366-70.
23. 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.
24. Moulard B, Guipponi M, Chaigne D, Mouthon D, Buresi C, Malafosse A. 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.
25. Escayg A, MacDonald BT, Meisler M, *et al.* Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2 (Letter). *Nature Genet* 2000;24:343-5.
26. Baulac S, Huberfeld G, Gourfinkel-An I, *et al.* First genetic evidence of GABA (A) receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the gamma-2-subunit gene. *Nature Genet* 2001;28:46-8.
27. Dravet C. Les epilepsies graves de l'enfant. *Vie Med* 1978;8:543-8.
28. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001;68:1327-32.
29. Singh R, Andermann E, Whitehouse W, *et al.* Severe myoclonic epilepsy of infancy: extended spectrum of GEFS+? Epilepsia 2001; 42:837-44.
30. Ohmori I, Ouchida M, Ohtsuka Y, Oka E, Shimizu K. Significant correlation of the SCN1A mutations and severe myoclonic epilepsy in infancy. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;295:17-23.
31. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, *et al.* Autosomal dominant nocturnal frontal epilepsy: a distinctive clinical disorder. *Brain* 1995; 118:61-73.
32. Phillips HA, Scheffer IE, Berkovic SF, Hollway GE, Sutherland GR, Mulley JC. Localization of gene for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy to chromosome 20q13.2. *Nature Genet* 1995;10:117-8.
33. Steinlein OK, Mulley JC, Propping P, *et al.* A missense mutation in the neuronal nico-tinic acetylcholine receptor alpha-4 subunit is associated with au-tosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nature Genet* 1995;11:201-3.
34. Phillips HA, Scheffer IE, Crossland KM, *et al.* Autosomal dominant nocturnal frontal-lobe epi-lepsy: genetic heterogeneity and evidence for a second locus at 15q24. *Am J Hum Genet* 1998;63:1108-16.
35. De Fusco M, Becchetti A, Patrignani A, *et al.* The nicotinic receptor beta-2 subunit is mutant in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nature Genet* 2000;26:275-6.
36. Lehesjoki AE, Koskiniemi M, Sistonen P, *et al.* Localization of a gene for progressive myoclonus epilepsy to chromosome 21q22. *Proc Natl Acad Sci* 1991;88:3696-9.
37. Lehesjoki AE, Koskiniemi M, Pandolfo M, *et al.* Linkage studies in progressive myoclonus epilepsy: Unverricht-Lundborg and lafora's disease. *Neurol* 1992; 42:1545-50.
38. Pennacchio LA, Lehesjoki AE, Stone NE, *et al.* Mutations in the gene encoding cystatin B in pro-gressive myoclonus epilepsy (EPM1). *Science* 1996;271:1731-4.
39. Vigevano F, Fusco L, Di Capua M, Ricci S, Sebastianelli R, Lucchini P. Benign infantile familial convulsions. *Europ J Pediatr* 1992;151:608-12.
40. Guipponi M, Rivier F, Vigevano F, *et al.* Linkage mapping of benign familial infantile convulsions (BFIC) to chromosome 19q. *Hum Mol Genet* 1997;6:473-7.
41. Caraballo R, Pavek S, Lemainque A, *et al.* Linkage of benign familial infantile convulsions to chro-mosome 16p12-q12 suggests allelism to the infantile convulsions and choreoathetosis syndrome. *Am J Hum Genet* 2001;68:788-94.
42. Malacarne M, Gennaro E, Madia F, *et al.* Benign familial infantile convulsions: mapping of a novel locus on chromosome 2q24 and evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 2001;1521-6.
43. Heron SE, Crossland KM, Andermann E, *et al.* Sodium-channel defects in benign familial neonatal-infantile seizures. *Lancet* 2002; 360:851-2.