

La ricerca gemellologica nell'epilessia

L. Braconi

Il presente lavoro sviluppa il tema della etiopatogenesi della epilessia considerando un gruppo di soggetti — i gemelli — affetti dalla malattia. La condizione di gemellanza permette:

a) lo studio comparato in individui il cui concepimento è avvenuto contemporaneamente; il cui sviluppo intrauterino è stato sottoposto, teoricamente, alle stesse sollecitazioni ambientali e riflesse; il cui accrescimento extrauterino ha risentito, in genere, degli stessi stimoli mesologici;

b) il confronto di una parte di essi, i gemelli monozigoti, con i dizigoti;

c) l'osservazione della fenogenesi della malattia e dei caratteri che riguardano la recettività e la reattività morbosa rispetto a stimoli esogeni nelle due serie di gemelli e tra gli stessi gemelli;

d) la conferma o meno della ereditarietà dei fenomeni o di una parte di essi.

L'epilessia, sia essa focale e localizzata a singoli neuroni, sia diffusa per contiguità, per collegamenti sinaptici o per proiezione a determinare i fenomeni clinici da lesione o da liberazione che caratterizzano i vari tipi di crisi, è un *unico* disordine, anche se provocato da molteplici condizioni patologiche. La scarica neurale è una condizione reattiva propria del sistema nervoso e comune ad ogni individuo soggetto a particolari stimoli, se pure con diversa soglia. È presumibile, cioè, un meccanismo che regola la autoritmicità dei singoli neuroni, che ne protegge l'integrità funzionale e che, in presenza di particolari condizioni di sofferenza, avvia la catena di scarica come reazione difensiva. Tale meccanismo è evidentemente preformato ed è una proprietà ereditata come carattere specifico della struttura nervosa.

La variabilità di soglia alla scarica non è solo caratteristica individuale, ma nello stesso individuo subisce, nei vari periodi della vita, delle oscillazioni: Schneider parla di «fasi e periodi ictofili ed ictofobi» che Frisch corregge in «condizioni metaboliche ictofile ed ictofobe», dovute ad una labilità della anfonia metabolica. Gli epilettici incorrerebbero in una alterazione dell'equilibrio metabolico, spontanea o secondaria, tale da provocare il fenomeno clinico senza una apparente causa etiologica o per stimoli non sufficienti.

I fattori lesivi extraencefalici (traumatici, tossici, tossinici) ed encefalici (flogosi, compressioni, vasculopatie, degenerazioni, malformazioni e cicatrici) sono la

causa di accessi convulsivi come pure ne facilitano la insorgenza quei fattori definiti scatenanti (fisiologici: sonno, mestruazioni, stimoli sensoriali e sensitivi, emozioni ecc. e patologici: febbre, alcalosi, ritenzione idrica, ipoglicemia, sostanze tossiche, ipertiroidismo, ecc.); ma ciascuno di essi, di per sè, non conduce necessariamente alla malattia epilettica che « corrisponde a meccanismi preformati che cominciano ad attivarsi allorchè parecchie di tali condizioni convergono » (Frisch).

Queste conclusioni, anche se apparentemente non criticabili, non sono totalmente condivise dai vari AA., mancando una documentazione sperimentale che abbia portato all'isolamento degli elementi che regolano o alterano la funzione fisiologica della proprietà convulsivante.

Pertanto le ipotesi etiopatogenetiche poggiano tuttora su un tripode ad amplissima base: *a*) psicogenetico; *b*) organico-sintomatico e *c*) genetistico-costituzionale.

Per ciascuna ipotesi vi è senz'altro una conferma clinica ed una documentazione probativa, ma spesso i dati etiopatogenetici non rispettano una gerarchia dei valori distinguendo le cause dalle concause, i fattori determinanti da quelli scatenanti o coadiuvanti.

Il sentiero genetistico, tracciato sulle prime osservazioni empiriche della frequenza della malattia in alcuni gruppi familiari, è stato ampliato negli ultimi anni per l'affinamento delle ricerche statistiche (Kimball e Hersch) e per l'intervento della ricerca elettroencefalografica che, se ha demolito parzialmente il gruppo delle idiopatie, ha rilevato con Lennox, E. L. Gibbs e F. A. Gibbs l'alta percentuale — circa il 60% — negli ascendenti e collaterali di una disritmia, anche se non specifica.

La gemellologia ha permesso delle conclusioni che, pur non isolando una etiopatogenesi unica dell'epilessia, ha ristabilito delle proporzioni nei valori causali e ha posto le premesse di ipotesi ricche di sviluppi.

Nello « Studio dei Gemelli » Gedda dà una rassegna particolareggiata dei lavori compiuti in tal senso e della metodologia della ricerca.

L'osservazione della concordanza e della discordanza del carattere genotipico nelle due serie di gemelli MZ e DZ e il confronto dei dati ottenuti, ha permesso una prima selezione sul valore della ereditarietà nella epilessia.

Riassumendo i risultati dei vari AA. secondo lo schema tracciato da Conrad si ottiene una panoramica, anche se non completa, delle variazioni di concordanza nei gruppi studiati (vedi Tav. 1).

La percentuale media di concordanza su 213 coppie MZ è del 63,5%, contro il 9% delle 325 coppie DZ, con un massimo del 70% nel primo gruppo (Sanders) ed un massimo del 23% (Rosanoff) ed un minimo del 3,1% (Conrad) nel secondo.

Nel gruppo dei gemelli monozigoti, Lennox ne ha selezionati 45 in cui non erano evidenti segni di lesioni cerebropatiche: di essi l'84% aveva una concordanza di manifestazioni. Negli stessi gemelli definibili idiopatici Conrad ha trovato una concordanza (tenuto conto della correzione per il mancato completamento del periodo di manifestazione) del 96%.

Se tali dati vengono integrati con il raffronto gemello-familiare secondo Kallmann e da quello familiare per i mononati, i risultati convalidano una alta incidenza della epilessia nei parenti dei soggetti affetti.

Tav. 1

Autore	Monozigoti				Dizigoti				Dubbi				Totale
	Conc.		Disc.		Conc.		Disc.		Conc.		Disc.		
	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.	%	
Lange (1928)	3		2										5
Legras (1932)	2		1				2						5
Stroessler (1933)									3		39		42
Sanders (1933)	16	70	7	30	3		16						42
Rosanoff (1934)	14	60,8	9	39,2	20	23,8	64	74,2					107
Shulte (1934)	2		8				12				2		24
Conrad (1935-40)	20	66,6	10	33,4	4	3,1	123	96,9	1		2		160
Lennox (1942-45)	5		7										12
Alström (1950)			2				14						16
Lennox (1951) ¹	69	71,8	27	28,2	5	9,5	48	90,5					149
Kammerer (1950)	2												2
Gedda (1951)							2						2
Slater (1953)			2				12						14
Pelliccioli (1955)	1												1
Pescetto (1958) ²			2										2
	134		77		32		293		4		43		583

Se la media nella popolazione generale dà dei valori oscillanti dal 0,2 al 0,5% (Luxenburger, Fremming, Conrad, Braconi e Guerra) con un massimo dell'1% (Alström), tutti gli AA. concordano che nei parenti diretti (genitori, nonni, fratelli e figli) e collaterali (zii, cugini) dei soggetti epilettici l'evenienza convulsiva ha valori più alti ascendendo a 2,4% per Gibbs, al 2,5% per Alström, al 2,6% per Lennox, al 3,7% per Stein, al 5% per Ortis De Zarate, al 10% per Vislier e Heriksen, al 3,6% per Braconi e Guerra.

Tali percentuali salgono allorchè venga considerato il dato patologico elettroencefalografico della disritmia che è presente nel 60% dei parenti di epilettici, contro il 13% presente nella popolazione normale (Lennox, Vercelletto).

Materiale e metodo

Il materiale oggetto di studio nel presente lavoro è stato selezionato negli ambulatori dell'Istituto di Genetica Medica e Gemellologia « G. Mendel » diretto dal Prof. L. Gedda negli anni 1957-60, tra pazienti ambulatoriali.

Esso è composto di 51 coppie di gemelli, di cui 20 MZ (11 di sesso maschile e 9 di sesso femminile) e 31 DZ (9 di sesso maschile, 12 di sesso femminile e 10 di sesso differente) di cui entrambi i membri o uno di essi ha sofferto o soffre di una forma di epilessia.

¹ In questo gruppo sono comprese parte delle coppie già precedentemente studiate.

² Le due coppie discordanti per le manifestazioni cliniche avevano entrambe un concordante esame elettroencefalografico patologico.

ZIGOTISMO

La diagnosi di zigotismo è stata determinata attraverso i dati anamnestici, l'esame fisico e gli esami di laboratorio che si compiono di routine nell'Istituto.

DIAGNOSI

La diagnosi di epilessia è stata posta sia su basi anamnestiche accettabili, sia sui reperti clinici che elettroencefalografici. La classificazione delle forme è basata sul criterio clinico di manifestazione come sulle variazioni elettroencefalografiche.

ETÀ

L'età di osservazione oscilla dai 3 ai 60 anni, ma il gruppo, suddiviso per decenni, appare omogeneo essendo così distribuito:

dai 3 ai 13 anni 36 coppie;
dai 14 ai 24 anni 12 coppie;
oltre i 25 anni 3 coppie.

L'età di osservazione non coincide, naturalmente, con quella di inizio della malattia che può essere stabilito, attraverso l'anamnesi, nei seguenti periodi:

Tav. 2

	MZ	Perc.	DZ	Perc.	Tot.
1 ^a infanzia = da 0 a 2 anni	12	60%	19	61,3%	31
2 ^a infanzia = da 3 a 10 anni	5	25%	7	22,6%	12
adolescenza = da 11 a 19 anni	2	10%	2	6,5%	4
gioventù = da 20 a 30 anni	1	5%	2	6,5%	3
non ancora clinicamente manifesta			1	3,1%	1
Totale	20		31		51

Tali cifre si discostano da quelle di Turner, riferite da Bini e Bazzi per l'epilessia in genere:

Età infantile (0-2 anni) circa 15%
Età giovanile (2-20 anni) circa 65%
Età adulta (20-55 anni) circa 15%
Età tarda (presenile o senile) circa 5%

Ne scaturisce una prima considerazione di notevole importanza: la percentuale di epilessia nei gemelli, nei primi due anni di vita, è superiore a quella della popolazione epilettica in toto; la percentuale di coppie affette non varia nei due gruppi MZ e DZ.

Vi sono cioè, nei gemelli, come riconosciuto da tutti gli AA. (Gedda, Zazzo, Berg e Kirman, ecc.) delle condizioni ambientali sia prenatali che natali che incidono

nel determinare una maggiore frequenza di lesioni o sofferenza cerebrale; tali condizioni sono, però, equamente distribuite nei due gruppi MZ e DZ.

CONSANGUINEITÀ

Non si sono accertati casi di consanguineità nei genitori dei probandi.

Valutazione risultati

I. CONCORDANZA

Nei gemelli MZ maschi (coppie 11) concordano clinicamente ed EEgr. 3 coppie (2-7-8), EEgraficamente 3 coppie (5-6-10)³ e clinicamente 2 coppie (1-9) con EEgr. negativo.

In 8 coppie su 11 vi è, perciò, una concordanza di manifestazioni cliniche o di turbamento del ritmo EEgrafico.

Nei gemelli MZ femmine (coppie 9) concordano clinicamente e EEgraficamente 5 coppie (13-14-16-17-18), clinicamente 3 coppie (15-19-20).

In 8 coppie su 9 vi è una concordanza di malattia.

In totale, su 20 coppie di gemelli MZ, 16 presentano una comune sofferenza clinicamente o EEgraficamente evidenziata, con una percentuale dell' 80%.

Nei gemelli DZ maschi (coppie 9) concordano clinicamente e EEgraficamente 1 coppia (2), EEgraficamente 3 coppie (1-4-5) e clinicamente 1 coppia (8). In 5 coppie su 9 si verifica una concordanza.

Nei gemelli DZ femmine (coppie 12) concordano clinicamente 2 coppie (13-17) e per positività EEgrafica 2 coppie (12-16): 4 coppie su 12 sono pertanto concordanti.

Nei gemelli DZ di sesso diverso (coppie 10) nessuna coppia concorda clinicamente e solo 2 (23-26) EEgraficamente.

Su un totale, pertanto, di 31 coppie DZ, 11 sono concordanti nei segni clinici o EEgrafici di malattia con una percentuale del 35,5%.

Riassumendo i dati delle due serie di gemelli, MZ e DZ, per quanto riguarda la concordanza o meno del carattere in questione, risultano le seguenti cifre:

Gemelli MZ concordanti o per manifestazione clinica			
o per disritmia elettroencefalografica	coppie 16 su 20	80%	
Gemelli MZ concordanti solo per manifestazione clinica	coppie 13 su 20	60,5%	
Gemelli DZ concordanti o per manifestazione clinica o			
per disritmia elettroencefalografica	coppie 11 su 31	35,5%	
Gemelli DZ concordanti solo per manifestazione clinica	coppie 4 su 31	13%	

Non è stata riscontrata una differenza legata al sesso, e i rapporti tra le due serie rimangono costanti considerando o la sola manifestazione clinica o l'associazione a questa dell'ausilio EEgrafico.

³ I numeri in parentesi si riferiscono al numero progressivo nelle tav. 4 e 5 riportate in appendice.

2. REATTIVITÀ E RECETTIVITÀ MORBOSA RISPETTO A STIMOLI ESOGENI E «IDIOPATIA»

Per quanto riguarda la reattività e la recettività morbosa rispetto agli stimoli esogeni nelle due serie e tra gli stessi gemelli, questi sono stati divisi nelle due categorie di « sintomatici » ed « idiopatici ».

Nella prima si sono raggruppati quei gemelli che sia per le notizie anamnestiche, sia per i segni clinici residui come per il carattere a focolaio della eventuale lesione elettroencefalografica riconoscevano un episodio encefalopatico anteriore alla manifestazione comiziale.

Tra i MZ, 4 gemelli « singoli » (3-5-6-8) e 4 coppie (1-2-4-12) presentavano tali caratteristiche. Ma tre cogemelli tra i « singoli » (5-6-8) avevano una positività elettroencefalografica, e delle quattro coppie due (1 e 2) erano concordanti nelle manifestazioni cliniche. I componenti delle coppie 3-4-12 avevano una autonomia dei caratteri patologici.

Tra i DZ, 13 gemelli « singoli » (7-9-10-14-19-20-21-22-24-26-27-29-31) e 2 coppie (4-17) rientravano nella categoria dei sintomatici.

In una sola coppia (26) dei DZ « singoli » l'EEgr. era positivo nei due componenti, in 4 (12-22-27-29) non è stato praticato e in 2 (24-31) era negativo. In una coppia (4) con focolaio epilettogeno rispettivamente temporale D e S, solo il primo presentava l'epilessia, nell'altra (17) entrambi i membri erano affetti da crisi.

Sia nella coppia n. 26 come in quella 17 è presente ereditarietà familiare.

Non si riscontra, pertanto, in questa categoria una maggiore recettività di una delle due serie ad un evento patologico, essendo pressochè colpiti in modo eguale tanto i gemelli MZ che i DZ nelle proporzioni del 40% i primi e del 49% i secondi.

Le due serie si comportano in modo differente, invece, nella distribuzione della malattia: mentre i DZ si individualizzano maggiormente tra di loro tanto che solo il 14,5% può definirsi colpito in entrambi i componenti (calcolando anche le probabilità insite nei 4 EEgrammi mancanti), nei MZ il 62,5% ha un reperto patologico comune.

A completare il quadro etiologico delle forme epilettiche studiate nel presente lavoro, si è cercato di risalire a tutti gli avvenimenti esogeni che hanno potuto determinare la lesione responsabile della malattia. Per quanto difficile desumere dai dati anamnestici e dai postumi clinicamente rilevabili la intensità, l'estensione e il tipo del processo determinante o partecipante alla sintomatologia, le cause più probabili sono state attribuite ai seguenti avvenimenti patologici:

	Caso N.	Caso N.	
Fattori prenatali o congeniti	MZ 1-2-5-6	DZ 4-17-26	Tot. 7
Traumi da parto	MZ 3	DZ 19	Tot. 2
Encefalopatie post-natali da malattie infettive, degenerative o vascolari	MZ 4-8-12	DZ 9-10-14-21-22-24-27-29-31	Tot. 12
Trauma cranico		DZ 7	Tot. 1
Folgorazione		DZ 20	Tot. 1
			Tot. 23

Considerando la forma « idiopatica » di malattia, cioè quella in cui non sono state poste in evidenza affezioni cliniche o postumi di esse precedenti l'evenienza epilettica, questa è presente in 12 coppie MZ (7-9-10-11-13-14-15-16-17-18-19-20) e in 16 coppie DZ (1-2-3-5-6-8-11-12-13-15-16-18-23-25-28-30), cioè nel 60 e nel 51% dei casi.

Anche in questa suddivisione si è evidenziato un comportamento differente della malattia nelle due serie: nei MZ essa colpisce entrambi i componenti della coppia in 11 casi su 12 (91%), mentre nei DZ in 8 su 16 (50%).

La malattia, cioè, nelle forme che apparentemente non risentono di un avvenimento patologico tanto da potersi definire « idiopatiche », interessa pressochè totalmente entrambi i gemelli MZ e solo poco più della metà dei DZ.

In sei famiglie delle 8 coppie dizigotiche concordanti vi era una ereditarietà epilettica o psicotica manifesta.

I risultati, confermando le cifre di Lennox e quelle di Conrad, pongono in evidenza uno scarto di percentuale costante, se pure a livelli differenti nelle due serie di MZ e DZ, nelle due categorie di idiopatici e sintomatici.

Si può concludere che la reattività e la reattività a stimoli esogeni è, in genere, egualmente condivisa da entrambi i componenti la coppia MZ, mentre non lo è nelle coppie DZ, a meno che non vi sia anche in queste una predisposizione familiare.

La reattività a stimoli endogeni non noti è massima nelle coppie monozigotiche con concordanza pressochè totale, notevole nelle coppie dizigotiche specie dello stesso sesso, che nei due terzi dei casi hanno una familiarità positiva.

3. VARIABILITÀ NELLA MANIFESTAZIONE MORBOSA

L'esame del materiale gemellare ha portato anche ad alcune considerazioni sulla espressività o oscillazione di manifestazione e su la penetranza o possibilità di manifestazione della malattia.

Due feni, o caratteri manifesti, sono stati presi in esame: quello elettroencefalografico e quello clinico.

Su 81 EEGrammi praticati, 29, cioè il 35,8%, non hanno dato segni di disritmia infracritica e dei 52 positivi, 5 avevano le caratteristiche di una focalità corticale, 12 di una forma centroencefalica primaria (punta-onda irregolari, ritmo delta), 27 di una forma centro encefalica secondaria (se pur non con il significato attribuito a tale forma da Tükel e Jasper) e 8 con il carattere disritmico diffuso secondo il concetto di Jasper.

Vi è, pertanto, una notevole predominanza dei ritmi lenti, spesso aspecifici, che se pur ammessa con maggior frequenza nei giovani epilettici, tuttavia non riveste un chiaro significato (Hill).

La predominanza è evidente sia nei MZ che nei DZ.

Il tracciato patologico, a differenza di quello normale, non è così spesso sovrapponibile nei gemelli MZ, ma presenta delle diversità nei due componenti la coppia,

ora parallelo ad una ineguale manifestazione clinica, ora indipendente da essa (v. MZ 1-4-5-6-8-10-13-19).

Il fene convulsivo più comunemente descritto (anche perchè più evidente) è quello del grande male, solo (12 MZ e 19 DZ) o associato a piccolo male; seguono le forme psicomotorie e quelle a tipo « assenza ».

La concordanza clinica nelle coppie MZ è molto comune per quanto non assoluta.

Il confronto tra i due feni nei singoli individui, nelle coppie e nelle due serie rivela spesso la difficoltà (confermata anche da Jasper e Kershman) di stabilire una correlazione tra tracciato EEGrafico, lesione anatomica e manifestazione clinica.

Nei MZ la malattia è insorta contemporaneamente nel primo anno di vita in 2 coppie (1-13) e dopo il primo anno in 6 coppie (7-8-9-14-17-18) e a più mesi di distanza in un caso (2).

Nei casi 1-4-9-15-20 essa si è esaurita dopo alcune crisi patognomiche, lasciando disturbi comportamentali con modificazione del tracciato in uno o ambedue i gemelli. Nei casi 5 e 6 si può parlare di una riduzione di penetranza in quanto, ad esami EEGrafici entrambi positivi, solo un componente della coppia ha avuto segni clinici di malattia.

In nessuno di questi casi vi è una familiarità manifesta.

Per quanto riguarda i DZ, la discordanza completa è presente in 20 delle 31 coppie, in 2 vi è una differenza di espressività (2-13) e in 6 (1-4-5-12-23-26) una incompleta penetranza, con EEGr. positivo e mutismo clinico.

Concludendo questo paragrafo, si può affermare che la manifestazione della malattia epilettica espressa da alterazioni elettroencefalografiche o accessuali cliniche, se pur generalmente probante, non è evidentemente totale. Infatti la condizione disritmica può non essere presente, non essere in rapporto alla fenomenologia clinica, sussistere isolatamente. Le crisi accessuali somatiche o psichiche possono a loro volta essere assenti o manifestarsi indipendentemente da una disritmia infracritica.

L'epilettico, cioè, — per quanto paradossale possa sembrare l'enunciazione — può essere tale senza la convalida laboratoristica o fenomenologica.

La oscillazione di manifestazione o la possibilità di manifestazione sono legate a fattori genetici e a quelli ambientali.

4. INDAGINE FAMILIARE

Le difficoltà del rilevamento anamnestico dai probandi e dai familiari, comuni in ogni indagine genealogica, sono accresciute nella malattia in esame dai pregiudizi legati ai fenomeni convulsivi e psichici in generale che vengono tenuti nascosti, minimizzati, misinterpretati e misconosciuti. Tenendo conto solo dei dati nettamente positivi, i risultati sono stati i seguenti:

a) in 5 famiglie sulle 20 dei gemelli MZ vi era uno o più soggetti epilettici, in 4 uno o più psicotici (schizofrenia o distimia) e in due un alcoolista nel gruppo dei parenti diretti (nonni, genitori, figli, fratelli) o indiretti (zii); epilessia e psicosi si associavano in due famiglie, psicosi ed alcool in altre due;

b) in 11 famiglie su 31 dei gemelli dizigotici vi erano uno o più soggetti epilettici e in 5 uno o più psicosici; in due famiglie si associavano psicosi ed epilessia.

La partecipazione familiare era egualmente distribuita nelle due categorie dei « sintomatici » (2 tra i MZ e 6 tra i DZ) e degli « idiopatici » (3 tra i MZ e 5 tra i DZ).

Tav. 3

Epilessia						Psicosi						
	N.	Gen.	Frat.	Nonni	Zii		N.	Gen.	Frat.	Nonni	Zii	
MZ	2	♂				MZ	7			♀		
	8						8	♂				♂
	16						16				♂	
	18						17				♀	♀
	19			♀ ♂ ♀								
DZ	3				♂	DZ						
	5	♂	♀ ♂ ♀ ♀									
	6											
	7											
	15			♂			8				♂	♀
	16			♀ ♀ ♂			12	♀			♂	
	17				♂		13	♀				
	20				♂		17	♀				
	21			♀								
	26			♂			21	♀				♀ ♀ ♂
	31				♀							

La distribuzione della malattia, calcolando il numero dei componenti le varie famiglie, oscilla dal 3% al 4,7% con un aumento di circa 5 volte rispetto alla popolazione generale. Tale cifra conferma quelle dei vari AA. riportate a pag. 140.

Un tema da svolgere su più ampia scala è il rapporto tra l'epilessia e le psicosi primarie (schizofrenia e distimia) e la correlazione tra i due gruppi.

5. EREDITARIETÀ

Non è facile asserire sulla base di un dato clinico così multiforme e dipendente da cause così differenti come quello della manifestazione epilettica o su un dato laboratoristico così variabile e incostante come quello elettroencefalografico che quel carattere è trasmesso ereditariamente.

Si può senz'altro affermare che il tracciato di base è un fattore genetico dominante (Gibbses, Cordier, ecc.) sovrapponibile nei gemelli MZ (Lennox e Gibbs, Vogel, ecc.). Su questo dato e su quelli degli AA. che hanno studiato il tracciato sui

parenti degli epilettici (v. Serra e Pannain) è possibile dire che la disritmia è uno dei segni di allarme per una attività elettrica patologica che può condurre alla scarica neuronica e che questo segno è presente nel 60% dei genitori di epilettici (Lennox).

Lo studio dei gemelli, con l'alta percentuale di concordanza MZ sia nelle forme idiopatiche come in quelle sintomatiche rafforza la convinzione che esiste un fattore ereditario che favorisce la malattia epilettica. Basandosi sulle cifre riportate da Gedda e aggiornate nella tav. I e sui dati del presente lavoro, si può stabilire che circa il 65% delle epilessie ha una origine genetica. Tale cifra è confermata nella stessa percentuale da Kimball e Hersch.

Tuttavia la distribuzione variabile della forma conclamata nei familiari affetti giustifica la perplessità dei vari AA. nel valutare il modo di trasmissione.

Cordier, Kallmann, Lennox, Kimball e Ortiz de Zarate ritengono il tratto dominante, autosomico con differenze di penetranza dovute a forme atipiche o poliallelismi; Almström preferisce l'ipotesi di un gene dominante principale e poligeni modificanti la manifestazione; Koch, Harvald, ecc.; attribuiscono la multiformità fenomenologica all'azione additiva di più geni, mentre Sheldon vede nella disritmia la eterozigosi e nella forma conclamata l'omozigosi.

Il presente studio nei gemelli ha posto in evidenza un comportamento piuttosto disordinato delle forme convulsive nel rapporto genitori-fratelli con una prevalenza di questi ultimi e nei collaterali rispetto ad una eguale incidenza trovata da Harvald e una alta percentuale di concordanza nei DZ rispetto ai fratelli mononati. Questi fattori, messi in rapporto con quelli EEGrafici, non permettono di confermare che uno o entrambi i dati siano quelli su cui basare con ragionamento genetistico il modo di trasmissione. Gli alberi genealogici riportati in appendice offrono un quadro della difficoltà di interpretazione.

L'influenza ambientale nella vita prenatale, perinatale e postnatale del mononato e dei gemelli, per la partecipazione di fattori endogeni od esogeni alla manifestazione — tali da far escludere a molti AA. una reale « epilessia genetica » — coopera alla difficoltà di discriminazione. Pertanto occorre orientare la ricerca genetica sulle variazioni metaboliche prodotte dall'azione di uno o più geni e non sui dati clinici a noi percepibili.

L'azione specifica di un gene ed i suoi caratteri fenotipici su cui si basano le leggi mendeliane — comprovate anche nell'uomo nei sistemi semplici quali i gruppi sanguigni — subisce, nella interazione costante dei vari sistemi anatomici e delle loro funzioni, alcune variazioni fenomenologiche che possono risultare clinicamente incomprensibili: Paracnodattilia, sintomo costante tra le più varie partecipazioni di organi nella sindrome di Marfan, la fenilchetonuria che partendo da una alterazione del metabolismo della fenilalanina porta alla oligofrenia, all'epilessia e a segni extrapiramidali, sono esempi della multiformità di effetti prodotti da un sol gene che con la sua azione primitiva turba una particolare catena di reazioni che si diffondono secondariamente a più organi o sistemi. Ciò che noi osserviamo è la somma parziale o totale di una serie di modificazioni ampliate o mutilate da fattori endogeni e ambientali sfavorevoli o favorevoli. L'entità genetica ha dato l'avvio o

l'informazione errata alla catena di reazioni: essa può sussistere indipendentemente da quella clinica o estrinsecarsi in un ampio raggio di sintomi; ciò soprattutto quando essa è allo stato semplice od eterozigote.

La sindrome epilettica è uno tra gli esempi più evidenti. Basata su l'alterazione di un substrato comune alla specie, qual è l'attività bioelettrica dei neuroni, essa può esprimersi nei modi più disparati interessando solo una fase del ritmo o diffondendosi a tutta l'attività cerebrale motoria, sensitiva sensoriale e psichica, complicandosi a volte con sintomatologia che la clinica ha separato in entità, ma che entità non sono, essendo unico il disturbo fondamentale.

Alla base, cioè, della manifestazione epilettica ereditaria vi è un gene dominante, specifico, autosomico che altera il metabolismo regolante la attività bioelettrica dei neuroni, riducendone la resistenza di fronte agli stimoli endogeni o ambientali, fisiologici e patologici e portando alle varie entità cliniche di scarica e agendo — per una azione pleiotropica del gene o per la partecipazione additiva di altri geni — su altre funzioni del sistema nervoso.

Nelle fenocopie ambientali, cerebropatiche o comunque lesive, sperimentali o funzionali, gli avvenimenti determinanti la crisi convulsiva agirebbero, più che sul neurone come struttura anatomica, sul substrato metabolico in cui il neurone stesso si attiva.

Su tale ipotesi si potrebbero conciliare e vedere unitariamente non solo i vari fenomeni della sindrome, ma anche le varie teorie etiopatogenetiche.

Conclusioni

L'esame di 51 coppie di gemelli (20 coppie MZ di cui 11 ♂ e 9 ♀ e 31 coppie DZ di cui 9 ♂, 12 ♀ e 10 ♂ ♀) racchiude, pur nel piccolo gruppo studiato, molte delle possibilità patogenetiche della malattia epilettica.

Selezionando i dati probativi da quelli incerti, non completamente approfonditi o solo accennati nel corso del lavoro, si può concludere che l'epilessia, come sindrome complessa che conduce a episodi clinici convulsivi o parossistici è la risultante di due avvenimenti patologici: 1) *endogeno*, di carattere ereditario, che può evidenziarsi sia attraverso modificazioni del ritmo EEGrafico, sia clinicamente, come rimanere silente; 2) *endogeno od esogeno*, determinato da modificazioni individuali intervenute direttamente o indirettamente a ledere un gruppo di neuroni.

Ciascun avvenimento patogenetico può da solo provocare la sindrome, ma possono sussistere entrambi nello stesso soggetto facilitando in tal modo la manifestazione anche per stimoli altrimenti non convulsivanti.

La partecipazione ereditaria, nei casi esaminati nel presente lavoro, ha un valore calcolabile a oltre il 65%.

Ciò si è potuto dedurre dall'esame dei seguenti dati obiettivi riscontrati nel materiale di studio:

a) Nelle 20 coppie monozigotiche concordavano per manifestazione clinica o elettroencefalografica 16 coppie con una percentuale dell' 80%; per la sola manifestazione clinica 13 coppie con una percentuale del 60,5%.

b) Nelle 31 coppie DZ concordavano per manifestazione clinica o elettroencefalografica 11 coppie con una percentuale del 35,5%; per la sola manifestazione clinica 4 coppie con una percentuale del 13%.

c) Nelle forme così dette « sintomatiche » (quasi egualmente distribuite nelle due serie, 40% MZ, 49% DZ) i MZ erano concordanti per il 62,5%, mentre i DZ per il 14,5%.

d) Nelle forme così dette « idiopatiche » la concordanza dei MZ era del 91% e quella dei DZ del 50%.

e) L'indagine familiare ha rivelato la presenza in un terzo delle famiglie, cioè in 16 di esse, di uno o più ascendenti (genitori, nonni) o collaterali (fratelli e zii) affetti dalla malattia conclamata con una percentuale del 3-5%, cioè di cinque volte superiore a quella della media nella popolazione generale.

La partecipazione ambientale ha inciso sul 35% dei casi con una prevalenza per le encefalopatie postnatali da malattie infettive, degenerative o vascolari e per i fattori congeniti.

Nelle forme ereditarie è tuttora discusso il carattere fondamentale che viene trasmesso a determinare il complesso dei sintomi somatici e psichici che sono alla base dell'epilessia. Dal presente lavoro si può dedurre che il tratto non è identificabile nè nella scarica clinica — episodio terminale di una serie di modificazioni infra-critiche — nè nella disritmia EEGrafica, per la sua incostanza quale elemento a sè o associato alle crisi. Ciò viene dimostrato anche dalla variabilità del modo di trasmissione dei due feni accertati (crisi e EEGr.) che non rientra in uno schema accettabile dalle leggi mendeliane e neppure dalle loro variazioni possibili nell'uomo. Il tratto, però, per quanto sfugga ai metodi di ricerca attuali, ha le caratteristiche della dominanza, della eterozigosi, della autosomia; il gene responsabile può essere potenziato o modificato dalla partecipazione di altri geni ed avere esso stesso una azione pleiotropica favorevole o sfavorevole su altre funzioni del sistema nervoso. Questa azione multipla — diffusa anche alla costituzione somatica, secondo alcuni AA. (v. Koch) — in genere si verifica allorchè l'informazione del gene si esercita al livello di catene metaboliche a diffusione su più funzioni: diviene perciò molto probabile l'ipotesi che l'avvenimento genetico si espliciti non tanto sul neurone o sul tessuto nervoso in genere, quanto sul mezzo in cui il neurone si attiva, determinando un abbassamento dei poteri di resistenza sia alla scarica come alla conduzione e diffusione dello stimolo nervoso.

A tale livello metabolico è possibile una concezione unitaria della malattia e degli indirizzi etiopatogenici. A tale livello è da ricercare l'unità terapeutica specifica.

Nelle tavole seguenti vengono riportati i dati individuali riguardanti le coppie esaminate e alcuni alberi genealogici scelti per la difficoltà di interpretazione del tipo di trasmissione ereditaria della manifestazione convulsiva e per la sconcertante interazione tra i fattori psicosici e quelli comiziali.

Tav. 4. Monozigoti: Totale coppie 20

a) MASCHI: COPPIE 11

N.	Età anni	Tipo clinico di epi.		Tipo di EEGr.		Malattie cerebropatiche e segni clinici attuali		Q. I.		Ereditarietà	
										epi.	psico-sica
1	3	g. m.	g. m.	Neg.	+ asp.	ritardo loquela manc.	ritardo parola	65	60		
2	3	g. m. + p. m.	g. m.	+ asp.	+ asp.	ritardo loquela manc.	ritardo loquela	80	70	+	
3	4	—	p. m. miocl.	non praticato	—		asfissia alla nascita mancinismo	90	40		
4	7	g. m.	—	neg.	neg.	encef. a 13 mesi	meningite a 13 mesi	90	76		
5	7	—	g. m. + p. m.	+ asp.	+ asp.	—	manc. strabismo balbuzie	90	40		
6	8	—	g. m.	+ asp.	+ spec. g. m.	—	microcefalia	94	40		
7	10	psicomot.	psicomot.	+ psicom.	+ psicom.	—	—	96	96		+
8	10	psicomot.	psicomot.	+ psicom.	+ fix. t. S	—	p. a. a. a 18 mesi	90	60	+	+
9	13	g. m.	g. m.	neg.	neg.	—	—	98	98		
10	20	p. m.	disturbi del carat- tere gravi	+ asp.	+ asp.	—	—	100	100		
11	26	p. m. acin.	—	neg.	—	—	—	100	—		

b) MZ FEMMINE: COPPIE 9

12	7	—	g. m.	non fatto	—	distrof. muscolare progressiva		50	50		
13	8	p. m.	g. m. + p. m.	+ asp.	+ p. m.	—	—	80	70		
14	11	psicomot. (sonnambulismo)	psicomot.	+ asp.	+ asp.	—	—	70	65		
15	12	g. m.	g. m.	neg.	neg.	tics-balbuzie	tics-balbuzie	70	70		+
16	15	p. m.	g. m.	+ asp.	+ asp.	—	—	90	84	+	+
17	16	p. m. acin.	p. m. acin.	+ spec.	+ spec.	—	—	94	94		+
18	18	psicomot. (sonnambulismo)	psicomot.	+ psicom.	+ psicom.	—	—	90	90	+	
19	25	g. m.	g. m. nella 1 ^a infanzia	+ spec.	neg.	balbuzie	balbuzie	86	86	+	
20	60	p. m.	p. m. + g. m.	non fatto	—	—	—	80	84		

Tav. 5. Dizigoti: Totale coppie 31

a) DZ MASCHI: COPPIE 9

N.	Età anni	Tipo clinico di epi.		Tipo di EEgr.		Malattie cerebropatiche e segni clinici attuali		Q. I.		Ereditarietà	
										epi.	psico- sica
1	5	g. m.	—	+ asp.	+ asp.	—	—	90	90		
2	6	enuresi	g. m.	+ asp.	+ asp.	—	—	86	86		
3	7	—	g. m.	neg.	neg.	—	—	98	102	+	
4	8	—	psicomot. sonnambulismo	+ foc. S.	+ foc. D.	—	—	105	112		
5	8	—	g. m.	+ asp.	+ asp.	—	—	60	60	+	
6	8	—	psicomot.	neg.	+	—	—	100	104	+	
7	9	g. m. + equiv.	—	+ asp.	neg.	trauma cranico a 6 mesi	—	96	100	+	
8	10	g. m.	g. m.	non fatto	—	—	—	95	95		+
9	20	—	g. m.	neg.	+ foc. D	—	balbuzie strabismo	100	94		

b) DZ FEMMINE: COPPIE 12

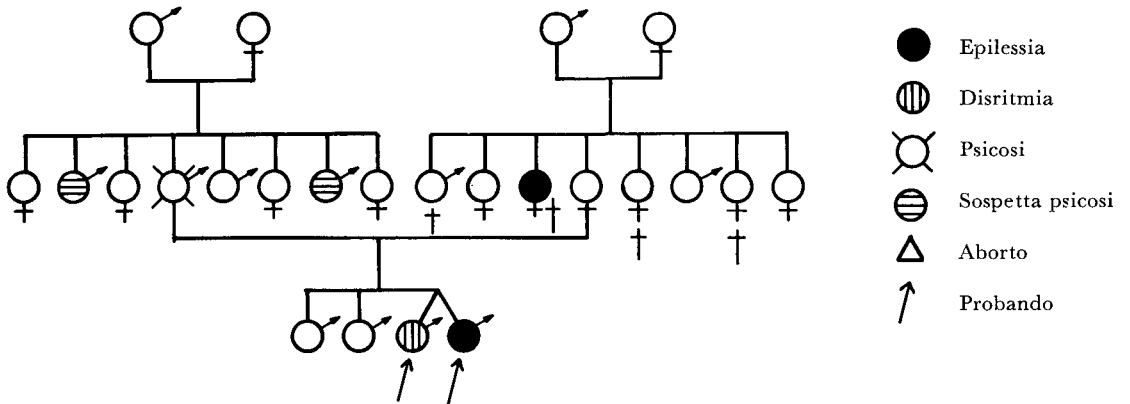
10	7	—	g. m.	neg.	+ asp.	—	audimut. da encefalopatia a 18 m.	86	60		
11	9	p. m.	—	neg.	neg.	—	—	80	90		
12	10	p. m.	—	+ asp.	+ asp.	—	—	100	100	+	
13	11	+ enur.	g. m.	non praticato	—	—	—	74	80	+	
14	11	—	p. m.	neg.	+ foc. D	—	encefalop. extrapiram.	86	70		
15	12	—	g. m. + equiv.	neg.	+ asp.	—	—	84	74	+	
16	13	—	—	+ asp.	+ asp.	—	—	98	100	+	
17	15	g. m.	morta a 3 m. con g. m.	non praticato	—	depressa	—	90	—	+	+
18	16	—	psicomot. (sonnamb. cefalea parossistica)	neg.	+ asp.	p. a. a.	—	98	98		
19	16	—	g. m.	neg.	neg.	—	forcipe e riv.	—	—		
20	21	g. m.	—	+ asp.	neg.	folgor. a 4 anni	—	90	96	+	
21	46	—	g. m.	+ asp.	+ foc. S	—	—	—	—	+	+

c) Dizigoti di sesso DIVERSO: COPPIE 10

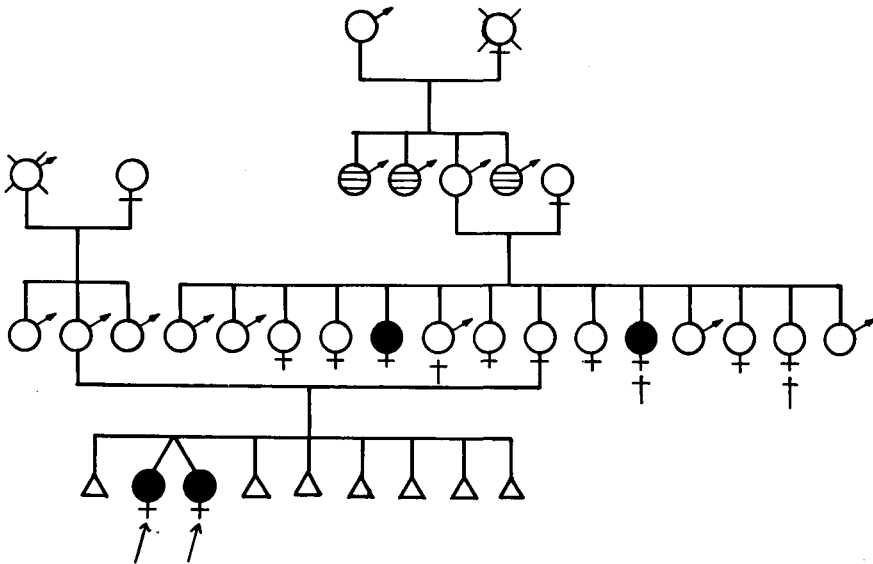
N.	Età anni	Tipo clinico di epi.	Tipo di EEgr.	Malattie cerebropatiche e segni clinici attuali	Q. I.		Ereditarietà		
					epi.	psico- sica	epi.	psico- sica	
22	6	○ ₃ —	○ g. m.	non praticato	strabismo	—	90	94	
23	7	○ g. m.	—	+ asp. + asp.	—	—	90	100	
24	7	○ g. m.	—	neg. neg.	encefalite da vaccino	—	90	94	
25	9	○ p. m.	—	non praticato	—	—			
26	11	○ g. m.	—	+ asp. + asp.	note degen. somat.	—	80	96	+
27	11	—	○ g. m.	non praticato	—	encefalop. a 3 mesi			
28	13	—	○ p. m.	neg. + spec.	—	strabismo	100	100	
29	13	○ g. m.	○ ₃ —	non praticato	—	—	80	100	
30	15	○ p. m. enuresi	—	+ asp. neg.	emiparesi S a 4 anni	—	70	96	
31	16	○ g. m.	○ ₃ —	neg. neg.	encef. da pertosse	—	92	94	+

Tav. 6

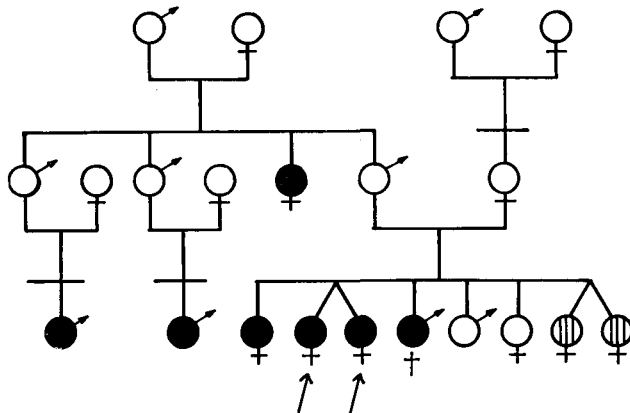
1. Coppia MZ 8



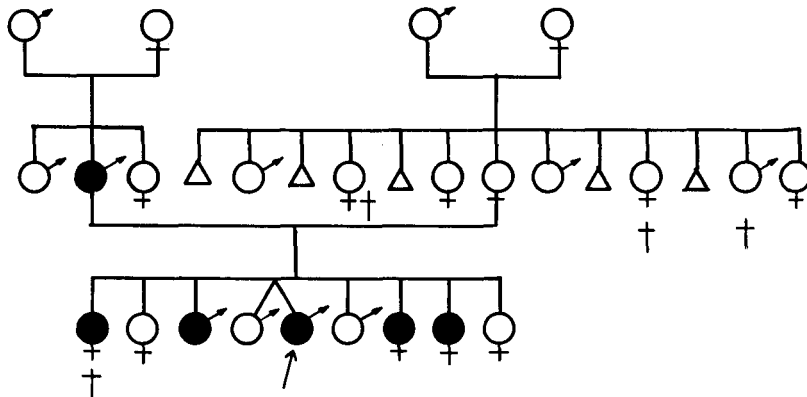
2. Coppia MZ 16



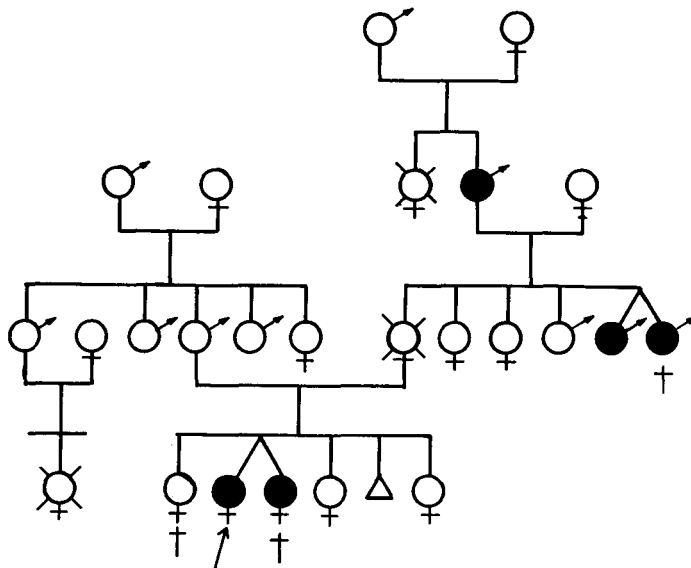
3. Coppia MZ 19
DZ 16



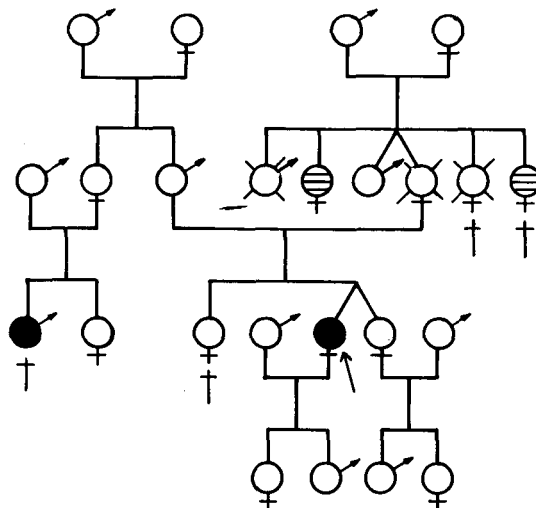
4. Coppia DZ 5



5. Coppia DZ 17



6. Coppia DZ 21



Bibliografia

- ALSTRÖM C. H.: A study of Epilepsy in its clinicae, social and genetic aspects. *Acta Psych. et Neur. Scand.*, Suppl. 63, 1950.
- AMANTEA M.: Epilessia sperimentale da eccitamenti afferenti. *Policlinico sez. med.*, 1920.
- BELLONI G. B.: Patologia e clinica delle Epilessie traumatiche. *Rassegna di Neur. Vegetat.* Vol. X, 513, 1954.
- BERCEL N. A. e BEVERLY H.: Diagnosis and treatment of epileptic and epileptoid disorders. *J. A. M. A.*, 149, 1361, 1952.
- BERG J. M. e KIRMAN B. H.: The mentally defective twin. *Brit. Med. Journ.*, 1911, June 1960.
- BINI L. e BAZZI T.: *Trattato di Psichiatria*. Vol. II, 673, 1959.
- BRACONI L. e GUERRA A.: Considerazioni su 180 casi di epilessia. *Artis Med. Stu.*, vol. I, 130, 1960.
- BUSCAINO V. M. e LONGO V.: Ricerche speciali sulla tossicità del sangue degli epilettici. *Riv. Pat. Nerv. e Ment.*, 48, 682, 1936.
- COHEN OF BIRKENHEAD: Epilepsy as a social problem. *Brit. Med. Jour.*, 672, 1958.
- CONRAD C.: *Die erbliche Fallsucht*. *Handbuch der Erbkrank.* Leipzig, Thieme, 1940.
- CORDIER J.: Quelques observations d'épilepsie « génétique ». *Acta Neur. Belg.*, 58, 1-10, 1958.
- EY H.: L'homme épileptique. *Bull. Psych.*, 7, 26, 1953.
- FASANARO M.: L'Epilessia riflessa e sperimentale. *Acta Neurol.*, 2, 199, 1947.
- FRISCH F. F.: Epilepsiopathogenese und der O. Foerstersche Hyperventilationsversuch. *Z. Neur.*, 103, 243, 1926.
- GASTAUT H.: *The Epilepsies*. Ed. Thomas Springfield, 1954.
- GATES R. G.: *Human genetics*. The Mc Millan Co. N. Y., 1946.
- GEDDA L.: *Lo Studio dei Gemelli*, *Orizz. Med.*, 1951.
- GIBBS F. A. e GIBBS E. L.: *Electroencephalography*. Addison-Wesley, 1952.
- — LENNOX W. H.: Electroencephalographic classification of epileptic patients and control subjects. *Arch. Neurol. & Psych.*, 50, 111, 1943.
- GOZZANO M. e VIZIOLI P.: Patogenesi dell'attacco epilettico. *Atti del XII Congr. Soc. It. Neur.*, 1956.
- HARVALD B.: *Heredity in Epilepsy*. Kobenhaven E. Munksgaard, 1954.
- *Hereditary factors in Epilepsy*. *The Medical Clinics of North America*, March. 1958.
- HILL D.: Value of EEG in Diagnosis of Epilepsy. *Brit. Med. Jour.*, 663, 1958.
- KALLMANN F. J.: *Heredity in health and in mental disorders*. Ed. W. H. Norton N. Y., 1953.
- *The genetics of epilepsy*. Epilepsy. Grüne & Stratton N. Y., 1947.
- KANNER L.: *Child Psychiatry*. Thomas Springfield, 1947.
- KIMBALL O. P.: On the inheritance of Epilepsy. *Jour. Wis. Sta. Med. Sec.*, 271, May 1954.
- e HERSH A. H.: The genetics of Epilepsy. *A. Ge. Me. Ge.*, IV, 131, 1955.
- KOCH VON G.: *Krampfbereitschaft*. Ed. G. Mendel, 1955.
- KRETSCHMER E.: *Psicologia Medica*. Sansoni ed., 1952.
- *Körperbau und karakter*. Springer Berlin, 1948.
- JASPER H. H. e PENFIELD W.: EEGr. in post-traumatic epilepsy. *Am. Jour. Psych.*, 100, 65, 1943.
- LENNOX W. G.: The heredity of epilepsy as told by relatives and twins. *J.A.M.A.*, 146, 229, 1951.
- GIBBS E. L. e F. A.: Inheritance of cerebral dysrhythmia and Epilepsy. *Arch. Neur. & Psych.*, 44, 1155, 1940.
- — — *The Brain-wave pattern, an hereditary trait*. 36, 233, 1945.
- COLLINS A. L.: Intelligence of normal and epileptic twins. *Am. Jour. of Psych.*, 101, 764, 1945.
- LUGARESÌ E. e SANDRI M. R.: *Gli aspetti psicopatologici dell'epilessia*. Ed. Bologna Medica, 1959.
- LUXENBURGER R. H.: *Psychiatrische. u. Neurologische Zwillings pathologie*. *Zbl. ges. Neurol. Psych.*, 56, 145, 1930.
- MAC KAY R.: All epilepsy is one. *AMA Arch. Neur.*, II/3, 237, 1960.

- MARCHAND L. e AJURIAGUERRA J.: Epilepsies. Desclée de Brouwer. Paris, 1948.
- MARCHINI E. e MATARAZZO F.: Epilessia. Piccolo Male in due fratelli DZ. Riv. Neurol., XXIX, 243, 1959.
- MERRITT H. H.: Medical Treatment in Epilepsy. Brit. Med. Jour., 666, 1958.
- MINKOWSKA F.: Le problème de la constitution. Évolution psychiat., To. II, 1927.
- MORUZZI G.: L'épilepsie expérimentale. Herman-Paris, 1950.
- ORTIZ DE ZARATE I. C. e RODRIGUEZ J. A.: Herencia en la epilepsia. Rev. Neurol. Buenos Aires, 16/1, 1, 1958.
- PELLICCIOLI-GARIONI: A. Ge. Me. Ge., IV, 342, 1955.
- PENFIELD W.: Classification of Epilepsies. Arch. Neur. and Psych., 60, 107, 1948.
- KRISTIANSEN K.: I tipi dell'accesso epilettico. Calia, Napoli, 1953.
- JASPER H.: Epilepsy and the functional anatomy of the human brain. Ed. J. & A. Churchill. London, 1954.
- Pitfalls and success in surgical treatment of Epilepsy. Brit. Med. Jour., 669, 1958.
- PESETTO G. e PALADINI G. P.: Contributo allo studio dell'epilessia nei gemelli. Sistema Nervoso, 10/3, 216, 1958.
- POND D. A.: Aspetti psichiatrici dell'epilessia. Rec. Pogr. Med., 1914/325, 1955.
- REED S.: Consulenza in Genetica Medica. Ed. G. Mendel, 1959.
- ROBERTS FRASER J. A.: An Introduction to Medical Genetics. Oxford Un. Press, 1959.
- ROSANOFF J.-HANDY L. M. e ROSANOFF I. A.: Etiology of Epilepsy. Arch. Neur. & Psych., 31, 1165, 1931.
- SAL Y ROSAS F.: Le caractère épileptique. Rev. Psych. Appl., 3, 260, 1953.
- SANDERS J. (citato da GATES): Zwillinge mit Epilepsie. Genetica, 15/67, 1953.
- SCHERGNA E.: Epilessie da traumi cranio-encefalici chiusi. Rassegna di Neurol. e Veget., Vol. X, 566 e ss., 1954.
- SCHULZ H. E.: Zür Frage des epilektischen anfalls in insulinoschock. Psych. Neur. Wochenschr., 28, 307, 1938.
- SERRA C. e PANNAIN B.: L'ereditarietà dell'attività elettrica corticale ecc. Annali di Neurop. e Psicanal., vol. 4, 419, 1960.
- SLATER E.: Psychotic and neurotic illnesses in twins. London, 1953.
- VERCELLETTO O.: La prédisposition à l'épilepsie. Expansion Scientifique Franç., Paris, 1954.
- VISLIE H. e HENRIKSEN G. F.: Psychic disturbances in epileptics. In Lectures on Epilepsy. Lorenz de Haas, 1958.
- VOGEL A.: citato da SERRA e PANNAIN.
- WEISS VALBRANCA G. e BENCINI A.: I problemi dell'epilessia nelle sue recenti acquisizioni ecc. Rassegna Neur. Veget., Vol. V. X. 692 e ss., 1954.
- WILLIAMS D.: Modern views on the classification of Epilepsy. Brit. Med. Jour., 661, 1958.
- ZAZZO R.: Les jumeaux. Vol. I e II. Presse Univ. Fr., 1960.

RIASSUNTO

Sono state esaminate 51 coppie di gemelli epilettici: 20 erano MZ (11 ♂, 9 ♀) e 31 DZ (9 ♂, 12 ♀, 10 ♂♀).

La partecipazione ereditaria è stata dimostrata nel 65% dei casi:

a) dalla concordanza di malattia nell'80% delle coppie MZ contro il 35% di quelle DZ. Nelle forme sintomatiche concordavano il 62,5% dei MZ e il 14,5% dei DZ; in quelle cosiddette idiopatiche il 91% dei MZ e il 50% dei DZ.

b) dalla presenza in un terzo delle famiglie

di un membro epilettico manifesto (3-4,5% contro il 0,5% della popolazione generale).

L'informazione genica non è specifica nè per la forma convulsiva nè per la disritmia elettroencefalografica che sono solamente alcune delle forme fenotipiche di un disturbo fondamentale a livello più profondo. Il gene o i geni patologici dovrebbero agire a livello metabolico con azione pleiotropica su più funzioni del sistema nervoso.

L'azione del gene maggiore ha carattere dominante, autosomico.

SUMMARY

The A. has studied 51 pairs of epileptic twins: 20 were MZ (11 ♂, 9 ♀) and 31 DZ (9 ♂, 12 ♀, 10 ♂♀).

An hereditary aetiology has been found in 65% of cases:

a) by the concordance of 80% of MZ against 35% of DZ. The MZ concordant in the symptomatic form were 62,5% the DZ 14, 5% the MZ concordant in the so-called idiopathic form were 91%, the DZ 50%.

b) by the incidence in one third of the fami-

lies of a relative with epileptic seizures (3-4,7% against the 0,5% of general population).

Genic information is not specific either for the convulsive form nor for the electroencephalographic dysrhythmia which are only some of the phenotypic manifestations of a deeper disturbance. The pathologic gene or genes should act at a metabolic level with a pleiotropic action upon more functions of the nervous system. The genetic action of the major gene is that of an autosomic, dominant one.

RÉSUMÉ

L'on a examiné 51 couples de jumeaux épileptiques, dont 20 MZ (11 ♂, 9 ♀) et 31 DZ (9 ♂, 12 ♀, 10 ♂♀).

Le facteur héréditaire a été démontré dans le 65% des cas:

a) par la concordance de la maladie chez le 80% des couples MZ contre le 35% des DZ. Dans les formes symptomatiques la concordance était du 62,5% chez les MZ et du 14,5% chez les DZ, tandis que dans les formes appelées idiopathiques elle était du 91% chez les MZ et du 50% chez les DZ;

b) par la présence, chez un tiers des familles, d'un membre épileptique manifeste (3-4,7% contre le 0,5% de la population générale).

L'information génique n'est spécifique ni pour la forme convulsive, ni pour la dysrythmie électroencéphalographique qui ne sont que certaines des formes phénotypiques d'un trouble fondamental à niveau plus profond.

Le gène ou les gènes pathologiques devraient agir à niveau métabolique avec action pléiotropique sur de nombreuses fonctions du système nerveux.

L'action du gène principal a un caractère dominant, autosomique.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden 51 epileptische Zwillingspaare untersucht: 20 davon waren EZ (11 ♂, 9 ♀) und 31 ZZ (9 ♂, 12 ♀, 10 PZ).

In 65% der Fälle wurde die Erblichkeit bewiesen und zwar:

a) weil die Krankheit in 80% der EZ=Paare und nur in 35% der ZZ=Paare konkordant war. In den symptomatischen Formen betrug die Konkordanz 62,5% für die EZ und 14,5% für die ZZ; bei den sogenannt idiopathischen Formen war sie 91% für die EZ und 50% für die ZZ;

b) weil die Epilepsie in ihren Familien in einem höheren Prozentsatz vorkam als in der Gesamtbevölkerung (3-4,7% bei den Familien unserer Zwillinge gegen 0,5% bei der Gesamtbevölkerung).

Die *genic information* ist weder für die krampfartige Form noch für die elektroencephalographische Dysrhythmie, welche ja beide nur einige phänotypische Formen einer im Grunde viel tiefer liegenden Störung darstellen, spezifisch. Das oder die pathologischen Gene müssten auf den Stoffwechsel wirken und pleiotrophischen Einfluss auf mehrere Funktionen des Nervensystems ausüben.

Die Wirkung des Hauptgens ist dominant, autosomal.