

## Yeni Gelişmeler Işığında Febril Nöbetler

### Febrile Seizures: A Review in the Light of Recent Advances

Akın İŞCAN, Eray DİRİK

*Epilepsi 2004;10(3):173-178*

Çocukluk çağının en sık nöbetleri olan febril nöbetler altı ay-beş yaş arası çocukların %2-5'inde görülür. Febril nöbetlerin epileptik nöbetlerle ilişkili olup olmadığı tartışmalıdır. Uzayan febril nöbetler hipokampal skleroz ve temporal lob epilepsisine neden olabilmektedir. Ailesel geçişli bazı olgularda sendroma özgü genler saptanmıştır. Son yıllarda, genetik geçişli febril nöbetlerin bir alt grubunu oluşturan ve jeneralize epilepsi febril konvulsiyon artı (GEFS<sup>+</sup>) olarak isimlendirilen sendromda voltaja bağımlı sodyum kanalının sentezini düzenleyen genlerde mutasyonlar gösterilmiştir. Febril nöbetlerin durdurulması, uzayan nöbetin yol açabileceği hipokampal hasarın önlenmesi açısından gereklidir. Bu amaçla rektal ya da intravenöz diazepam ilk seçenek olmakla birlikte, intranasal midazolam uygulama kolaylığı ve yüksek etkinliği bakımından iyi bir seçenek olarak görünmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Antikonvulsan/terapötik kullanım; çocuk; epilepsi; ateş/komplikasyon; nüksetme; risk faktörü; nöbet, febril/fizyopatoloji/komplikasyon; sendrom.

Febrile seizures are the most common seizure disorder in childhood, occurring in 2-5% of children aged six months to five years. The relationship between febrile seizures and epilepsy is still controversial. Prolonged febrile seizures may lead to hippocampal sclerosis and temporal lobe epilepsy. Syndrome-specific genes have been demonstrated in some familial cases. Mutations of genes that control the synthesis of voltage-gated sodium channels have been documented in a clinical subset of genetically transmitted febrile seizures, which has recently been defined as generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS<sup>+</sup>). Prevention of febrile seizures is indicated because prolonged febrile seizures may be associated with hippocampal damage. Rectal or intravenous diazepam is still the first choice in the control of febrile seizures; in addition, intranasal midazolam may prove to be an appropriate alternative due to ease and efficacy.

**Key Words:** Anticonvulsants/therapeutic use; child; epilepsy; fever/complications; recurrence; risk factors; seizures, febrile/physiopathology/complications; syndrome.

Altı ay-beş yaş döneminde ateşle birlikte ortaya çıkan febril nöbetlerin (FN) tüm çocuklarda görülme oranı %2-5 arasındadır.<sup>[1,2]</sup> Çoğunlukla jeneralize tonik-klonik (JTK) yapıda olan ve genellikle birkaç dakikada kendiliğinden sonlanan FN'ler, önceden nörolojik bo-

zukluğu olan çocuklarda da görülebilir. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu ya da önemli elektrolit dengesizliği olan veya önceden afebril nöbet geçiren çocuklarda ateşle birlikte olan nöbetler FN olarak kabul edilmemektedir.<sup>[3-8]</sup>

Dergiye geliş tarihi: 08.06.2004 Düzeltme isteği: 21.08.2004 Yayın için kabul tarihi: 19.10.2004

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, (İşcan); Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, (Dirik).

*İletişim adresi:* Dr. Akın İşcan, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, 63300 Şanlıurfa. Tel: 0414 - 314 11 70 / 1108 Faks: 0414 - 314 11 70 e-posta: akiniscan@harran.edu.tr

Febril nöbetler, prognoz ve profilaktik yaklaşım ile ilişkili olarak basit febril nöbet (BFN) ve komplike febril nöbet (KFN) olmak üzere iki grupta incelenir: On dakikayı geçmeyen, jeneralize, aynı ateşli dönemde en çok bir kez görülen, nöbet sonrası elektroensefalogramın (EEG) normal olduğu febril nöbetler BFN; 15 dakikadan uzun süren veya 24 saat içinde birden çok tekrarlayan veya fokal nöbetler KFN olarak kabul edilir.<sup>[9-14]</sup> İnteriktal EEG'nin anormal olması ya da postiktal nörolojik defisit varlığı da KFN lehinedir. Ailede epilepsi varlığı BFN'yi dışlayıcı değildir.

### PATOFİZYOLOJİ

Febril nöbetli olgularda ateşe neden olan genellikle viral bir enfeksiyondur. Üst solunum yolu enfeksiyonu başta olmak üzere, otitis media, pnömoni ve gastroenterit FN'li olgularda en sık saptanan enfeksiyonlardır.<sup>[11]</sup> Febril nöbet geçiren hastalarda insan herpes virüsü tip 6 (HHV-6) ve tip 7'nin (HHV-7) sık olarak izole edilmesi<sup>[15-18]</sup> HHV ile FN arasında yakın bir ilişkinin varlığını düşündürmüştür. Bununla birlikte, FN'li olgularda enterovirüsler, adenovirüs, influenza ve parainfluenza gibi çeşitli viral ajanların yanı sıra çeşitli bakteriyel patojenlerin de izole edilmiş olması<sup>[13,19]</sup> FN'nin tamamen enfeksiyon etkenine bağlı bir patoloji olmadığını göstermektedir. Viral ya da bakteriyel, ateşli bir enfeksiyonun nöbeti tetiklediği açık olmakla birlikte, FN'nin fizyopatolojisi henüz tam olarak aydınlatılmış değildir. Bu tür nöbetlerin büyük çoğunlukla altı ay-beş yaş döneminde görülmesi, yaşla da ilişkili olabileceğini göstermektedir. Nöbeti tetikleyen faktörün, ateşin yükselme hızından çok, vücut ısısının eriştiği en yüksek düzey olduğu gösterilmiştir.<sup>[5,20]</sup> Farelerde yapılan deneysel çalışmalarda hiperterminin hipokampusta epileptiform aktiviteyi uyardığı, nöronal migrasyon defekti oluşturulan farelerde hiperterminin de nöbet oluşturduğu gözlenmiştir.<sup>[21,22]</sup> Hayvan deneylerinde elde edilen bulgulara benzer şekilde, FN'li bazı olgularda nöbet öncesi nöro-gelişimsel bir hipokampal patolojinin varlığını gösteren kanıtlar saptanmış; bu hipokampal patolojinin ateşe duyarlılık oluşturması sonucu FN'nin ortaya çıktığı öne sürülmüştür.<sup>[23,24]</sup>

Febril nöbetli çocukların aile öyküsünde de sık olarak FN saptanması<sup>[5]</sup> FN'ye eğilim oluş-

turan genetik bir etkenin varlığına işaret etmektedir. Monozigot ikizlerde birlikte görülme oranı %33-68, dizigot ikizlerde %13-14 bulunmuştur.<sup>[25-33]</sup> Geniş ailelerde yapılan çalışmalarda, bazı FN olgularında otozomal dominant geçiş saptanmıştır.<sup>[31]</sup> Bağlantı analizleri, FN'ler içinde ayrı bir klinik durum olarak kabul edilen "jeneralize epilepsi febril konvulsiyon" (GEFS<sup>+</sup>) veya diğer adıyla "otozomal dominant epilepsi febril konvulsiyon" (ADEFES<sup>+</sup>) olarak bilinen sendromun varlığını göstermiştir.<sup>[34]</sup> Bu sendromda, beraberinde jeneralize afebril nöbet olsun ya da olmasın FN'lerin altı yaşından sonra da devam etmesi söz konusudur. Bağlantı çalışmalarında GEFS<sup>+</sup> sendromu ile ilişkili olarak bugüne kadar saptanan mutant genler olarak 8q13-q21'de yer alan FEB1 geni, 19p'de yer alan FEB2 geni, 2q23-q24'de yer alan FEB3 geni ve 5q14-q15'de yer alan FEB4 geni sayılabilir.<sup>[34-40]</sup> Buna ek olarak, süt çocukluğunun ciddi miyoklonik epilepsisi (SMEI) adı verilen ve FN şeklinde başlayan bir genetik epilepsi sendromunun, voltaja bağımlı sodyum kanalı alfa-1 altbiriminin (subunit) yapımında bozukluk ile sonuçlanan 2q24 yerleşiminde mutasyon varlığı ile ilişkisi kanıtlanmıştır.<sup>[35]</sup>

Söz konusu mutasyonlar, voltaja bağımlı Na<sup>+</sup> kanallarının çeşitli altbirimlerini ve gamma amino butirik asit (GABA) reseptörlerinin  $\gamma$ 2 altbirimlerinin sentezini kodlayan genlerde fonksiyon kaybına neden olmaktadır. Sodyum kanallarında fonksiyon bozukluğu, hücre içine Na<sup>+</sup> akımı, nöronal hipereksitabilite ve sonuçta nöbet aktivitesine yol açmaktadır.<sup>[41]</sup> GABA reseptörlerinin  $\gamma$ 2 altbirimlerinin sentezinin bozulması ise, GABA'ya reseptör yanıtının bozulmasına, hücre içine yönelik Cl<sup>-</sup> akımının etkilenmesine, nöronal hipereksitabilitenin stabilizasyonunun engellenmesine ve sonuçta nöbet aktivitesine yol açmaktadır.<sup>[42]</sup>

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda BFN'ye neden olan bir mutasyon kesin olarak saptanmamıştır. Bununla birlikte, çeşitli Na<sup>+</sup> kanal altbirimlerinde veya bunların modülatörlerinde oluşan fonksiyon bozukluğunun BFN patogenezinde rolü olabileceğine işaret eden bulgular vardır.<sup>[41]</sup> Örneğin, ısıyla ilişkili bir hastalık olan ve Na<sup>+</sup> kanallarında yapısal bozukluklar sonucu meydana geldiği bilinen paramiyotonia konjenital bazı hastalarda hem düşük hem de yüksek ısının paramiyotoniye yol açığının

gözlenmesi ilginç bir bulgu olarak dikkati çekmiştir.<sup>[43]</sup> Bu örneğin yanı sıra, Na<sup>+</sup> kanalı  $\alpha$ 5 alt-birimini kodlayan SCN5A genindeki mutasyonun ateşin tetiklediği kardiyak ileti defekti ve senkop ataklarına yol açtığı görülmüştür.<sup>[44]</sup> Bu bulgular, FN'lerin patogeneğinde Na<sup>+</sup> kanallarında oluşan bir disfonksiyonun önemli rolü olabileceğini kuvvetle düşündürmektedir.

GABA<sub>A</sub> reseptörlerinin benzodiyazepinlere yanıtı olarak ortaya çıkan antikonvulsan etkinin ısıya bağımlı olması ve farelerde deneysel olarak oluşturulan hipertermik nöbetlerde GABA<sub>A</sub> reseptörlerinde fonksiyon bozukluğunun rol oynadığının gösterilmiş olması,<sup>[45]</sup> GABA<sub>A</sub> reseptörleri ve bu reseptörlerle ilişkili moleküllerin sentezini kodlayan genlerin BFN açısından da doğru bir hedef olduğunu düşündürmektedir. Geniş ailelerde düşük penetranslı otozomal dominant geçişe uyan kalıtım bildirilmiş<sup>[31]</sup> olmakla birlikte, FN'lerin monogenik kalıttan çok poligenik multifaktöryel kalıtımla geçtiği kabul edilmektedir.<sup>[46-48]</sup>

### EPİLEPSİ RİSKİ

Tek bir BFN'den sonra epilepsi gelişme olasılığı %2.4'dür.<sup>[49]</sup> Febril nöbet öncesinde nöro-gelişimsel anormalliğin olması, nöbetin KFN tipinde olması ve aile öyküsünde epilepsi varlığı epilepsi riskini artıran faktörlerdir.<sup>[49]</sup> Tekrarlayan BFN'lerin epilepsi riskini belli derecede artırmasına karşın, FN'nin ateşli dönemin başlangıcında meydana gelmesi hem FN tekrarı hem de epilepsi riskinde belirgin bir artışa yol açmaktadır.<sup>[12,14,25]</sup> Komplike febril nöbet sonrası epilepsi genellikle ilk dokuz yıl içinde gelişmektedir.<sup>[50-52]</sup>

Jeneralize epilepsisi olan çocukların %22'sinde, parsiyel epilepsili çocukların %13'ünde, tüm epilepsili çocukların ise %15'inde FN öyküsü bulunmaktadır.<sup>[53]</sup>

Komplike febril nöbet sonrasında parsiyel epilepsi gelişme riski, jeneralize epilepsiye göre daha yüksek olmakla birlikte, FN sonrası gelişen epileptik nöbetler, FN öyküsü olmayan epilepsili olgularda görülen nöbet tiplerinden genel olarak pek farklı değildir.<sup>[53,54]</sup>

### NÖBETLERİN TEKRARLAMASI

Febril nöbetler kognitif fonksiyonları etkilemezler; bunlara bağlı ölüm de yok denecek kadar azdır.<sup>[6,10]</sup> Buna karşın, FN'lerin yineleme olasılıkları yüksektir: İlk FN'den sonra ikinci

kez FN geçirme oranı yaklaşık %30.3, daha çok FN geçirme oranı ise %10 kadardır.<sup>[4,25]</sup> Ailede FN öyküsünün bulunması, ilk FN'nin 18 aydan önce geçirilmesi, FN sırasında vücut ısısının 40 °C'den düşük olması, FN'nin ateşli dönemin başlangıcında geçirilmesi tekrarlama olasılığını artıran faktörlerdir.<sup>[25,26]</sup>

Febril nöbetlerin önlenmesine yönelik olarak antikonvulsan kullanımı önerilmemektedir: Bunun nedeni, nöbetlerin benign niteliği; tek bir FN'den sonra tekrarlama olasılığının %30 kadar olması; antikonvulsan kullanımının FN geçiren çocuklarda epilepsi gelişme riskini önlediğine ilişkin yeterli kanıt olmaması; FN sonrasında epilepsi gelişme riskinin normal kişilere göre biraz daha fazla olması; FN sonrasında epilepsi gelişen hastalarda, epilepsi ile BFN yineleme oranı arasında kanıtlanmış bir ilişkinin olmaması ve antikonvulsan ilaçların birçok yan etki riski taşımalarıdır.<sup>[3]</sup>

Bununla birlikte, bazı olgularda profilaktik antikonvulsan tedaviye gereksinim duyulabilir. Profilaktik ilaç kullanımına karar verilirken, ilacın sağlayacağı yarara karşılık ilaç kullanımının getireceği riskler de dikkate alınmalıdır. Profilaksi konusunda genel olarak kabul edilen ölçütler şu şekilde sıralanabilir:<sup>[3,6]</sup>

1. Basit FN geçiren çocuklarda antikonvulsan kullanımına gerek yoktur.

2. Febril nöbet komplike tipte olsa bile, hasta hızla ve tam olarak düzelmiş ise ve ailede afebril nöbet öyküsü yoksa, nöbet tekrarının önlenmesi için profilaksi gerekli değildir.

3. Nörolojik muayene bulgularının anormal olduğu ve nörolojik gelişmenin geciktiği KFN'li olgularda profilaksi düşünülmeli ve nöbetler tekrarladığında antikonvulsan tedaviye başlanmalıdır.

4. Nöbetlerin sık tekrarladığı FN'li olgularda da antikonvulsan tedavi gerekli olabilir.

5. Aile öyküsünde belli epilepsi türleri bulunması nedeniyle KFN'li olarak değerlendirilen olgularda nöbetler tekrarladığında antikonvulsana başlanabilir.

6. Ailenin ciddi anksiyete içinde olduğu FN'li olgularda profilaksi gerekli olabilir. Ancak bu durumlarda bile, aile öncelikle FN'lerin benign niteliği ve antikonvulsan ilaç profilaksisinin riskleri hakkında yeterince bilgilendirilmeli; psikolojik destek sağlanmalı ve antikon-

vulsana başlanmasından olabildiğince kaçınılmalıdır. Febril nöbetlerin önlenmesinde valproik asit ve fenobarbital etkili; karbamazepin ve fenitoin ise etkisiz bulunmuştur.<sup>[6,55-58]</sup> Önleyici tedavi, fenobarbital ya da valproik asidin her gün verilmesi ya da oral diazepamın yalnızca ateşli dönemlerde verilmesi şeklinde uygulanabilir. Kilo artışı, kusma, diyare, deri döküntüsü ve ciddi hepatotoksisite gibi yan etkileri nedeniyle valproik asit; hiperirritabilite, sedasyon, uyku bozukluğu ve kognitif fonksiyonları basılaması gibi yan etkileri nedeniyle fenobarbital, temelde benign nöbetler olan FN'lerin tekrarını önlemede pek tercih edilmemektedir.<sup>[6,56,58]</sup> Yalnızca ateşli dönemlerde olmak üzere, ilk 2-3 gün boyunca diazepamın (0.3 mg/kg) günde üç kez verilmesi şeklindeki aralıklı profilaksi daha çok tercih edilmektedir.<sup>[3]</sup> Türkiye'de diazepamın oral süspansiyon şekli bulunmadığından, bunun yerine rektal yoldan diazepam kullanılabilir. Bu amaçla, rektal ateşin 38.5°C ve üzerine çıkması durumunda, 48 saat içinde 12 saat arayla 5 mg diazepam rektal yoldan uygulanır. Diazepam verilmesinin olumsuz bir yanı, FN'li olgularda altta yatan ensefalit gibi merkezi sinir sistemi enfeksiyonundan kaynaklanabilecek letarji, ataksi, denge bozukluğu ve diğer serebral semptom ve belirtilerin yanlış olarak diazepamla bağlanma olasılığıdır. Öte yandan, diazepam solunum depresyonu yapabildiğinden, eğitimsiz ailelere diazepam profilaksisi önerilmemelidir.<sup>[3]</sup>

## FEBRİL NÖBET VE HİPOKAMPAL SKLEROZ

Hipokampal skleroz (HS) ile süt çocukluğu ve erken çocuklukta geçirilen FN'ler arasında ilişki olup olmadığı bugüne kadar aydınlatılmamıştır. Dirençli temporal lob epilepsili olguları içeren cerrahi çalışmalarda, histopatolojik olarak kanıtlanmış HS'li hastaların 1/3'ünün özgeçmişinde KFN saptanmıştır.<sup>[59]</sup> Bazı araştırmacılar KFN'nin HS'ye yol açan etyolojik faktör olduğunu, bazıları ise KFN'nin gelişimsel hipokampal bir patolojinin işareti olduğunu öne sürmüşlerdir.<sup>[23,24,60-65]</sup>

Febril status sonrası HS geliştiği gösterilmiş,<sup>[63,65]</sup> uzamış FN öyküsü olan dirençli temporal lob epilepsili olgularda hipokampal atrofinin daha ciddi olduğu saptanmıştır.<sup>[66,67]</sup> Febril nöbet öncesinde hipokampal yapısal bir anormallik

olabildiği, bu durumun FN ile birlikte HS'ye dönüşen bir süreçle sonuçlanabileceği bazı kanıtlara dayalı olarak öne sürülmüştür.<sup>[25,68,69]</sup>

Uzamış KFN'li olgularda, nöbetten ortalama 12 yıl sonra ölçülen hipokampus hacminin, bir kez BFN geçiren olgulardan farklı olmadığı saptanmıştır.<sup>[62]</sup> Henüz yayınlanmamış bir çalışmamızda, KFN'li 30 olguda FN'den ortalama 6.9 yıl sonra volümetrik-manyetik rezonans görüntüleme ile ölçülen hipokampus hacminin ve manyetik rezonans spektroskopisi ile belirlenen hipokampal metabolit değerlerinin kontrollerden farklı olmadığı görülmüştür. Bugün için, FN'lerle hipokampal skleroz arasında neden-sonuç ilişkisi olmadığı görüşü daha çok benimsenmektedir.

## SONUÇ

Yakın dönemde FN'li olgularda gerçekleştirilen çalışmalarda, hipokampal skleroz ve FN arasında açık bir neden-sonuç ilişkisi olmadığı yönündeki bulgulara dayanılarak FN'lerin benign niteliğine dikkat çekilmiştir. Bu nedenle, FN tekrarını önlemeye yönelik devamlı anti-konvulsan ilaç uygulaması, özel durumlar dışında hemen hemen terk edilmiştir. Febril nöbetin genetik temelini araştırıldığı çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır. Bu çalışmalar sonucunda, FN'ler içinde genetik geçişi kanıtlanmış bir klinik durum olan ve GEFS+ olarak isimlendirilen sendrom tanımlanmış, FN ile ilişkili bir epileptik sendrom olan süt çocukluğunun ciddi miyoklonik epilepsisinden sorumlu genler gösterilmiştir. Sürdürülen genetik çalışmalar, BFN'den sorumlu genlerin bulunması konusunda ümit verici görünmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Consensus statement. Febrile seizures: long-term management of children with fever-associated seizures. *Pediatrics* 1980;66:1009-12.
2. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989;30:389-99.
3. Practice parameter: the neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure. American Academy of Pediatrics. Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. *Pediatrics* 1996;97:769-72.
4. Annegers JF, Blakley SA, Hauser WA, Kurland LT. Recurrence of febrile convulsions in a population-based cohort. *Epilepsy Res* 1990;5:209-16.
5. Berg AT, Shinnar S, Shapiro ED, Salomon ME, Crain EF, Hauser WA. Risk factors for a first febrile

- seizure: a matched case-control study. *Epilepsia* 1995;36:334-41.
6. Shinnar S. Febrile seizures. In: Swaiman KF, Ashwal S, editors. *Pediatric neurology: principles and practice*. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 1999. p. 676-82.
  7. Smith MC. Febrile seizures. Recognition and management. *Drugs* 1994;47:933-44.
  8. Hirtz DG. Generalized tonic-clonic and febrile seizures. *Pediatr Clin North Am* 1989;36:365-82.
  9. Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med* 1976;295:1029-33.
  10. Nelson KB, Ellenberg JH. Prognosis in children with febrile seizures. *Pediatrics* 1978;61:720-7.
  11. Nelson KB, Ellenberg JH. Febrile seizures. In: Dreifuss FE, editor. *Pediatric epileptology. Classification and management of seizures in the child*. Boston: John Wright; 1983. p. 173-198.
  12. Berg AT, Steinschneider M, Kang H, Shinnar S. Classification of complex features of febrile seizures: interrater agreement. *Epilepsia* 1992;33:661-6.
  13. Depiero AD, Teach SJ. Febrile seizures. *Pediatr Emerg Care* 2001;17:384-7.
  14. Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia* 1996;37:126-33.
  15. Ward KN, Gray JJ. Primary human herpesvirus-6 infection is frequently overlooked as a cause of febrile fits in young children. *J Med Virol* 1994;42:119-23.
  16. Barone SR, Kaplan MH, Krilov LR. Human herpesvirus-6 infection in children with first febrile seizures. *J Pediatr* 1995;127:95-7.
  17. Hukin J, Farrell K, MacWilliam LM, Colbourne M, Waida E, Tan R, et al. Case-control study of primary human herpesvirus 6 infection in children with febrile seizures. *Pediatrics* 1998;101:E3.
  18. Caserta MT, Hall CB, Schnabel K, Long CE, D'Heron N. Primary human herpesvirus 7 infection: a comparison of human herpesvirus 7 and human herpesvirus 6 infections in children. *J Pediatr* 1998;133:386-9.
  19. Lewis HM, Parry JV, Parry RP, Davies HA, Sanderson PJ, Tyrrell DA, et al. Role of viruses in febrile convulsions. *Arch Dis Child* 1979;54:869-76.
  20. Rantala H, Uhari M, Hietala J. Factors triggering the first febrile seizure. *Acta Paediatr* 1995;84:407-10.
  21. Tancredi V, D'Arcangelo G, Zona C, Siniscalchi A, Avoli M. Induction of epileptiform activity by temperature elevation in hippocampal slices from young rats: an in vitro model for febrile seizures. *Epilepsia* 1992;33:228-34.
  22. Germano IM, Zhang YF, Sperber EF, Moshe SL. Neuronal migration disorders increase susceptibility to hyperthermia-induced seizures in developing rats. *Epilepsia* 1996;37:902-10.
  23. Vernet O, Farmer JP, Montes JL, Villemure JG, Meagher-Villemure K. Dysgenetic mesial temporal sclerosis: an unrecognized entity. *Childs Nerv Syst* 2000;16:719-23.
  24. Kobayashi E, Lopes-Cendes I, Guerreiro CA, Sousa SC, Guerreiro MM, Cendes F. Seizure outcome and hippocampal atrophy in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2001;56:166-72.
  25. Berg AT, Shinnar S, Daresky AS, Holford TR, Shapiro ED, Salomon ME, et al. Predictors of recurrent febrile seizures. A prospective cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:371-8.
  26. Offringa M, Bossuyt PM, Lubsen J, Ellenberg JH, Nelson KB, Knudsen FU, et al. Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: a pooled analysis of individual patient data from five studies. *J Pediatr* 1994;124:574-84.
  27. Schiottz-Christensen E. Neurological findings in twins discordant for febrile convulsions. *Acta Neurol Scand* 1973;49:368-78.
  28. Schiottz-Christensen E. Genetic factors in febrile convulsions. An investigation of 64 same-sexed twin pairs. *Acta Neurol Scand* 1972;48:538-46.
  29. Schiottz-Christensen E. Genetic factors in febrile convulsions. A twin study. *Acta Neurol Scand Suppl* 1972;51:493-4.
  30. Lennox-Buchthal M. Febrile and nocturnal convulsions in monozygotic twins. *Epilepsia* 1971;12:147-56.
  31. Racacho LJ, McLachlan RS, Ebers GC, Maher J, Bulman DE. Evidence favoring genetic heterogeneity for febrile convulsions. *Epilepsia* 2000;41:132-9.
  32. Tsuboi T, Endo S. Genetic studies of febrile convulsions: analysis of twin and family data. *Epilepsy Res Suppl* 1991;4:119-28.
  33. Corey LA, Berg K, Pellock JM, Solaas MH, Nance WE, DeLorenzo RJ. The occurrence of epilepsy and febrile seizures in Virginian and Norwegian twins. *Neurology* 1991;41:1433-6.
  34. Lerche H, Weber YG, Baier H, Jurkat-Rott K, Kraus de Camargo O, Ludolph AC, et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: further heterogeneity in a large family. *Neurology* 2001;57:1191-8.
  35. Singh R, Andermann E, Whitehouse WP, Harvey AS, Keene DL, Seni MH, et al. Severe myoclonic epilepsy of infancy: extended spectrum of GEFS+. *Epilepsia* 2001;42:837-44.
  36. Maher J, McLachlan RS. Febrile convulsions in selected large families: a single-major-locus mode of inheritance? *Dev Med Child Neurol* 1997;39:79-84.
  37. Kugler SL, Johnson WG. Genetics of the febrile seizure susceptibility trait. *Brain Dev* 1998;20:265-74.
  38. 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.
  39. Johnson EW, Dubovsky J, Rich SS, O'Donovan CA, Orr HT, Anderson VE, et al. Evidence for a novel gene for familial febrile convulsions, FEB2, linked to chromosome 19p in an extended family from the Midwest. *Hum Mol Genet* 1998;7:63-7.
  40. Peiffer A, Thompson J, Charlier C, Otterud B, Varvil T, Pappas C, et al. A locus for febrile seizures (FEB3) maps to chromosome 2q23-24. *Ann Neurol* 1999;46:671-8.
  41. Abou-Khalil B, Ge Q, Desai R, Ryther R, Bazyk A, Bailey R, et al. Partial and generalized epilepsy with febrile seizures plus and a novel SCN1A mutation. *Neurology* 2001;57:2265-72.
  42. Hirose S, Mohnhey RP, Okada M, Kaneko S, Mitsudome A. The genetics of febrile seizures and related epilepsy syndromes. *Brain Dev* 2003;25:304-12.
  43. Sugiura Y, Aoki T, Sugiyama Y, Hida C, Ogata M, Yamamoto T. Temperature-sensitive sodium chan-

- nelopathy with heat-induced myotonia and cold-induced paralysis. *Neurology* 2000;54:2179-81.
44. Tan HL, Bink-Boelkens MT, Bezzina CR, Viswanathan PC, Beaufort-Krol GC, van Tintelen PJ, et al. A sodium-channel mutation causes isolated cardiac conduction disease. *Nature* 2001;409:1043-7.
  45. Fukuda M, Morimoto T, Nagao H, Kida K. The effect of GABAergic system activity on hyperthermia-induced seizures in rats. *Brain Res Dev Brain Res* 1997;104:197-9.
  46. Rich SS, Annegers JF, Hauser WA, Anderson VE. Complex segregation analysis of febrile convulsions. *Am J Hum Genet* 1987;41:249-57.
  47. Johnson WG, Kugler SL, Stenroos ES, Meulener MC, Rangwalla I, Johnson TW, et al. Pedigree analysis in families with febrile seizures. *Am J Med Genet* 1996;61:345-52.
  48. Fukuyama Y, Kagawa K, Tanaka K. A genetic study of febrile convulsions. *Eur Neurol* 1979;18:166-82.
  49. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* 1987;316:493-8.
  50. Aynaci FM, Ozdirim E, Saatci I, Genc D, Topcu M, Turanli G, et al. Clinical, electrophysiological and neuropsychological findings of twenty-two children with mesial temporal sclerosis. *Turk J Pediatr* 2003;45:221-30.
  51. Camfield P, Camfield C, Gordon K, Dooley J. What types of epilepsy are preceded by febrile seizures? A population-based study of children. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:887-92.
  52. Berkovic SF, Howell RA, Hay DA, Hopper JL. Epilepsies in twins: genetics of the major epilepsy syndromes. *Ann Neurol* 1998;43:435-45.
  53. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR, Kurland LT. The risk of epilepsy following febrile convulsions. *Neurology* 1979;29:297-303.
  54. Kriel RL, Cloyd JC, Pellock JM, Mitchell WG, Cereghino JJ, Rosman NP. Rectal diazepam gel for treatment of acute repetitive seizures. The North American Diastat Study Group. *Pediatr Neurol* 1999;20:282-8.
  55. Farwell JR, Lee YJ, Hirtz DG, Sulzbacher SI, Ellenberg JH, Nelson KB. Phenobarbital for febrile seizures-effects on intelligence and on seizure recurrence. *N Engl J Med* 1990;322:364-9.
  56. Vining EP. Cognitive dysfunction associated with antiepileptic drug therapy. *Epilepsia* 1987;28 Suppl 2: S18-22.
  57. Haslam RH. Febrile seizures. In: Behrman RE, Kleigman R, Jenson HB, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2003. p. 1993-4.
  58. Fenichel GM. *Clinical pediatric neurology*. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2001.
  59. Falconer MA. Genetic and related aetiological factors in temporal lobe epilepsy. A review. *Epilepsia* 1971;12:13-31.
  60. Wallace SJ. Spontaneous fits after convulsions with fever. *Arch Dis Child* 1977;52:192-6.
  61. Kuks JB, Cook MJ, Fish DR, Stevens JM, Shorvon SD. Hippocampal sclerosis in epilepsy and childhood febrile seizures. *Lancet* 1993;342:1391-4.
  62. Tarkka R, Paakko E, Pyhtinen J, Uhari M, Rantala H. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis: No association in a long-term follow-up study. *Neurology* 2003;60:215-8.
  63. Sokol DK, Demyer WE, Edwards-Brown M, Sanders S, Garg B. From swelling to sclerosis: acute change in mesial hippocampus after prolonged febrile seizure. *Seizure* 2003;12:237-40.
  64. VanLandingham KE, Heinz ER, Cavazos JE, Lewis DV. Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal injury after prolonged focal febrile convulsions. *Ann Neurol* 1998;43:413-26.
  65. Tien RD, Felsberg GJ. The hippocampus in status epilepticus: demonstration of signal intensity and morphologic changes with sequential fast spin-echo MR imaging. *Radiology* 1995;194:249-56.
  66. Trenerry MR, Jack CR Jr, Sharbrough FW, Cascino GD, Hirschorn KA, Marsh WR, et al. Quantitative MRI hippocampal volumes: association with onset and duration of epilepsy, and febrile convulsions in temporal lobectomy patients. *Epilepsy Res* 1993;15: 247-52.
  67. Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Gloor P, Evans A, Jones-Gotman M, et al. Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures, and temporal lobe epilepsy: an MRI volumetric study. *Neurology* 1993;43: 1083-7.
  68. Fernandez G, Effenberger O, Vinz B, Steinlein O, Elger CE, Dohring W, et al. Hippocampal malformation as a cause of familial febrile convulsions and subsequent hippocampal sclerosis. *Neurology* 1998; 50:909-17.
  69. Grunewald RA, Farrow T, Vaughan P, Rittey CD, Mundy J. A magnetic resonance study of complicated early childhood convulsion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:638-42.