

Febrilitetom inducirane konvulzije: gdje smo danas?

Fever-induced seizures: where are we today?

Jelena Radić Nišević*, Igor Prpić, Ivana Kolić

Sažetak. Febrilne konvulzije najčešći su konvulzivni poremećaj. Obično predstavljaju samolimitirajući poremećaj bez dugoročnih posljedica, no mogu predstavljati početak epilepsije, stoga je rastući broj epileptičkih sindroma povezanih s febrilnim konvulzijama. Ovi sindromi prezentiraju se od samoograničavajućih i medikamentima kontroliranih entiteta do teških epileptičkih encefalopatija. Razumijevanje spektra poremećaja povezanih s febrilnim konvulzijama pridonosi dijagnozi koja zauzvrat nudi informacije o terapijskoj paradigmi, prognozi i genetičkom savjetovanju.

Ključne riječi: epileptičke encefalopatije; febrilne konvulzije

Abstract. Febrile seizures are the most common seizure disorder. They usually represent only a limiting disorder with no long-term consequences. However, it can represent the beginning of epilepsy, therefore a growing number of epileptic syndromes associated with febrile seizures. These syndromes present from self-limiting and medication controlled entities to severe epileptic encephalopathy. Understanding the spectrum of disorders associated with febrile seizures contributes to diagnosis, which in turn provides information on the therapeutic paradigm, prognosis and genetic counseling.

Key words: epileptic encephalopathy; febrile convulsions

Referentni centar Ministarstva zdravstva za epilepsiju i konvulzivne bolesti razvojne dobi, Zavod za dječju neurologiju i dječju psihijatriju, Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka, Rijeka

***Dopisni autor:**

Jelena Radić Nišević, dr. med.
Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka
Istarska 43, 51 000 Rijeka
e-mail: jelaradi@yahoo.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

FEBRILNE KONVULZIJE

Febrilne konvulzije (FK) jedan su od najčešćih razloga prijema djece u pedijatrijske hitne ambulante u svijetu¹. Prema definiciji Međunarodne lige protiv epilepsije (engl. *International League Against Epilepsy*; ILAE) febrilne konvulzije javljaju se u djece nakon prvog mjeseca života bez prethodnih novorođenačkih ili neprovociranih konvulzija i povezane su s febrilnim stanjem koje nije uzrokovano infekcijom središnjeg živčanog sustava (SŽS) te ne zadovoljavaju kriterije za druge akutne simptomatske konvulzije² (tablica 1).

Febrilne konvulzije obično predstavljaju samolimitirajući poremećaj bez dugoročnih posljedica, no mogu predstavljati početak epilepsije, stoga je broj epileptičkih sindroma povezanih s febrilnim konvulzijama u porastu.

Febrilne konvulzije obično se javljaju u dobi od 6 mjeseci do 4 godine. Dob od 1 mjeseca najniža je prihvaćena donja dobna granica za dijagnosticiranje FK-a i ne postoji gornja dobna granica prema definiciji, no pojedini autori su definirali febrilne konvulzije s donjom dobnom granicom od 3 mjeseca ili 6 mjeseci^{3,4}. Nema obvezne definicije donje granice tjelesne temperature prilikom dijagnosticiranja FK-a. Većina autora se slaže da tjelesna temperatura mora biti barem 38 °C⁵. Zbog razlike u prognozi i dijelom u indiciranim

dijagnostičkim pretragama, febrilne konvulzije podijeljene su u dvije glavne skupine, tj. jednostavne i složene febrilne konvulzije (tablica 1). Oko 75 % su jednostavne, ukupnog trajanja manjeg od dvije minute⁶. Iako se febrilne konvulzije tipično prezentiraju generaliziranim toničko-kloničkim napadajem, 16 % pokazuje žarišne kliničke znakove^{6,7}. Složene febrilne konvulzije definirane su prema tri- ma mogućim kriterijima. Prvi kriterij je trajanje, gdje konvulzije traju dulje od 15 minuta, što se događa samo u 9 % djece⁶. Drugi kriterij podrazumijeva žarišne kliničke značajke. Treći kriterij uključuje recidivne konvulzije tijekom 24 sata ili tijekom iste febrilne bolesti. Ne postoji konsenzus oko pitanja treba li dijete s produljenim konvulzijama koje su zaustavljene s antikonvulzivnom terapijom (diazepam) prije 15. minute klasificirati u prvu skupinu⁴. Febrilni epileptički status je podtip složenih FK-a, definiran trajanjem dužim od 30 minuta, javlja se u samo 5 % djece s febrilnim konvulzijama^{6,8}. Epidemiološke studije u Zapadnoj Europi i Sjedinjenim Američkim Državama pokazuju kumulativnu učestalost FK-a od oko 2 – 7 %^{9,10}. Na temelju registra iz Danske pokazano je da se prve febrilne konvulzije u 50 % djece javlja u dobi između 6 i 18 mjeseci, a prvi napadaj dogodio se u 93 % djece prije dobi od 48 mjeseci, s maksimumom oko 18 mjeseci, dok su febrilne konvulzije nakon 6 godina bile izuzetno rijetke¹¹. Recidiv FK-a događa se u jedne trećine djece. Rizični čimbenici za recidivne febrilne konvulzije uključuju: febrilne konvulzije prije dobi od 18

Tablica 1. Definicija febrilnih konvulzija (prilagođeno prema ref. 6, 9, 19)

Febrilne konvulzije	Kriteriji	Komentar
Febrilne konvulzije	Dob > 1 mjesec Bez prethodnih novorođenačkih konvulzija i/ili neprovociranih konvulzija Febrilitet nije uzrokovan infekcijom SŽS-a Bez kriterija za druge simptomatske konvulzije	
Jednostavne febrilne konvulzije	Kratkog trajanja (< 15 minuta) Bez žarišnog kliničkog znaka Bez recidiva unutar 24 sata	Samoograničavajuće Bez postiktalnih poremećaja Obično toničko-kloničke značajke, tj. tijekom iste febrilne bolesti
Složene febrilne konvulzije	Dužeg trajanja (> 15 minuta) i/ili Žarišni klinički znak i/ili Recidiv unutar 24 sata	Mogu se prezentirati serijom napadaja Unilateralno ili asimetrični motorni pokret (klonički, tonički, atonički) u početku, tijekom ili nakon napadaja (Toddova pareza) Ili tijekom iste febrilne bolesti
Febrilni epileptički status	Trajanje > 30 minuta	

SŽS – središnji živčani sustav

mjeseci, subfebrilitet pri pojavi FK-a (oko 38 °C), kraće trajanje (manje od jednog sata) vrućice prije pojave konvulzija, pozitivna obiteljska anamneza na febrilne konvulzije¹². Ako su svi navedeni čimbenici prisutni, postoji 76 % vjerojatnosti recidiva FK-a u usporedbi s 4 % vjerojatnosti kada rizični čimbenici nisu pozitivni¹³.

Terapijski pristup febrilnim konvulzijama temelji se na liječenju osnovne febrilne bolesti i mjerama antipireze. Hrvatsko društvo za dječju neurologiju 2012. godine donijelo je smjernice za dijagnostiku i terapiju FK-a iako su i ranije postojale smjernice vezane uz pojedinu instituciju, poput Klinike za pedijatriju, KBC-a Rijeka^{14,15}.

Etiologija FK-a multifaktorijalna je i predstavlja izvrstan primjer modela za istraživanje interakcije između genetskih i okolišnih čimbenika. Pozitivna obiteljska anamneza prisutna je u oko 24 % djece s febrilnim konvulzijama i u oko 4 % djece s epilepsijom¹⁶. U svjetlu molekularnih saznanja, poznate su mutacije gena za ionske kanale i uključuju podjedinice natrijskih kanala i podjedinice GABA receptora. Za sada nije poznato kako podliježeća infekcija sudjeluje u trigeriranju FK-a kod djeteta s genetskom predispozicijom.

Posljednjih godina opisana su dva benigna entiteta febrilitetom induciranih konvulzija koja se javljaju u sličnoj dobi. Febrilni miokloni napadaji često nastaju u djece s pozitivnom obiteljskom anamnezom na febrilne konvulzije¹⁷. S obzirom na to da takvi napadaji mogu biti suptilni, često se ne dijagnosticiraju ili čak pogrešno prepoznaju kao rigor. Drugi zanimljiv poremećaj inicijalno je prepoznat kod japanske djece, a udružen je s infekcijom probavnog sustava, tzv. konvulzije s gastroenteritisom. Tipično se javlja u klasterima konvulzija ili žarišnim konvulzijama, sa ili bez vrućice, niskog rizika za recidiv¹⁸.

Febrilne konvulzije imaju izvrstan ishod. U ranijim studijama pokazano je da oko 4 % djece razvije epilepsiju do 7. godine života, što bi odgovaralo udvostručenoj bazičnoj incidenciji epilepsije¹⁹. Kada su osobe s febrilnim konvulzijama praćene do dobi od 25 godina, 7 % je imalo afebrilne napadaje, od niskog rizika 2,4 % u onih s jednostavnim febrilnim konvulzijama, do 6 – 8 % u onih sa složenim febrilnim konvulzijama²⁰.

Prolongirane febrilne konvulzije često su udružene s kasnijom epilepsijom temporalnog režnja i

hipokampalnom sklerozom, no nije jasno je li riječ o uzročno-posljedičnoj vezi²¹. Oko 23 % pacijenata s genetskom generaliziranom epilepsijom (prethodno klasificiranom kao idiopatske generalizirane epilepsije) imalo je prethodno febrilne konvulzije, što reflektira zajedničku genetsku podlogu^{22,23}.

GENETSKE EPILEPSIJE S FEBRILNIM KONVULZIJAMA PLUS (GEFK+)

Febrilne konvulzije koje se nastavljaju nakon dobi od 6 godina ili u slučaju kada dijete ima afebrilne konvulzije zajedno s febrilnim konvulzijama predstavljaju epileptički sindrom, tzv. febrilne konvulzije plus (FK+). Prvi puta je opisan u obitelji s obiteljskim epileptičkim sindromom GEFK+²⁴. U ovoj obitelji najučestaliji fenotip je bio FK+, no pojedinci su imali jednostavne febrilne konvulzije, a drugi složeni fenotipove. Najučestaliji FK+ fenotip bio je, primjerice, gdje febrilne konvulzije ne nestanu nakon 6. godine života i nastave se u ranu adolescenciju, s rijetkim febrilnim ili afebrilnim konvulzijama. Rjeđi FK+ fenotip je podrazumijevao pojavu i afebrilnih konvulzija tijekom tipične dobi za febrilne konvulzije ili nakon što su prestale febrilne konvulzije.

Složniji fenotip je također dio GEFK+ spektra, obiteljski sindrom s fenotipskom heterogenošću koji uključuje FK/FK+ udruženim s drugim tipom epileptičkih napadaja (žarišne, apsanse, mioklone ili atoničke napadaje). Pored navedenog, otkrivene su specifične epileptičke encefalopatije kao dio GEFK+ spektra. Uključuju epilepsiju s mioklono-atoničkim napadajima koju je izvorno opisao Doose i sur. te Dravet sindrom kad najteži fenotip GEFK+ spektra^{25,26}.

Poznato je nekoliko gena čija mutacija uzrokuje GEFK+. Uključuju gene za natrijske kanale koji kodiraju alfa podjedinicu, SCN1A, SCN9A i moguće SCN2A, no potrebna su dodatna potvrdna istraživanja²⁷⁻²⁹. Pored navedenog, opisane su rijetke obitelji s mutacijom gena za podjedinicu GABA receptora, uključujući GABRG2^{30,31}. Mutacija delta podjedinice gena za GABA receptor, GABRD, također je mogući čimbenik sklonosti za GEFK+, no i ova povezanost zahtijeva potvrdna istraživanja³².

EPILEPTIČKE ENCEFALOPATIJE S OSJETLJIVOŠĆU NA FEBRILITET

Primjer prototipa epileptičke encefalopatije s osjetljivošću na febrilitet je Dravet sindrom. Ovaj entitet nije rijedak i u tipičnom slučaju počinje febrilnim hemikloničkim epileptičkim statusom oko dobi od 6 mjeseci. Tipično se prepoznaje po recidivnim epizodama febrilnog hemikloničkog statusa, koji mijenja stranu u različitim napadajima. Neka djeca imaju generalizirani epileptički status

Za pretpostaviti je budući razvoj sve više „sindrom specifičnih“ animalnih modela, s obzirom na rast novih saznanja o genskoj arhitekturi sindroma febrilnih konvulzija te poboljšanja razumijevanja temeljnih mehanizama febrilitetom induciranih konvulzija.

bez hemikloničkih značajki. Između prve i pete godine života djeca razvijaju druge tipove epileptičkih napadaja, poput žarišnih s poremećajem svijesti, mioklonih i apsans napadaja, rijetko atoničkih. Oko 90 % djece s Dravet sindromom imaju mutaciju gena za alfa-1 podjedinicu natrijskog kanala, SCN1A. Oko 90 % mutacija su *de novo* kod djece, dok je preostali dio naslijeđen u dominantnoj varijanti u okviru obiteljske anamneze na GEFS+. Iako je Dravet sindrom povezan s febrilitetom induciranim konvulzijama i u odrasloj dobi, drugi čimbenici također mogu inducirati konvulzije, poput vakcinacije³³. Vakcinacija inducira konvulzije u oko trećine pacijenata s Dravet sindromom^{34,35}.

U posljednjih nekoliko godina postalo je jasno da postoje brojne epileptičke encefalopatije koje su povezane s febrilnim konvulzijama. Druga najučestalija epileptička encefalopatija nakon Dravet sindroma je PCDH19 „djevojčice s epilepsijom“ kod koje se djevojčice prezentiraju dnevnim klasterima kratkotrajnih febrilnih konvulzija, obično krajem prve godine života, i recidiviraju u pravilnim razmacima³⁶. Dok je dio djevojčica urednog kognitivnog razvoja, mnoge imaju psihomotorni zastoj u razvoju s elementima pervazivnog razvojnog poremećaja. Sama bolest nastaje zbog mutacije gene za protocadherin 19, PCDH19, i slijedi neuobičajeno X-vezano nasljeđivanje s poštedom muškog spola³⁷. Muškarci su normalni nezahvaćeni preno-

sioci bolesti kao i pojedine osobe ženskog spola, što čini važan čimbenik u pogledu genetskog savjetovanja^{38,39}. Tijekom odrastanja ove djevojčice imaju manje napadaja, no kognitivni razvoj obilježen je značajnim poremećajima ponašanja i učenja⁴⁰. Rezultati recentnih istraživanja pokazali su da je i mutacija gena CHD2 (engl. *chromodomain-helicase DNA-binding protein 2*) uzrok epileptičke encefalopatije. Inicijalne serije pacijenata nisu pokazale značajke febrilitetom induciranih konvulzija, no zabilježena su tri slučaja karakterizirana baš tim tipom konvulzija^{41,42}.

Buduća istraživanja pokazat će koji je udio djece s CHD2 epileptičkom encefalopatijom sklon konvulzijama tijekom febriliteta. Sukladno tome, vrlo je izvjesno da će mnoge epileptičke encefalopatije koje su aktualno temelj istraživanja imati sklonost konvulzijama tijekom febriliteta, što je često slučaj kod dojenačkih i dječjih epilepsija.

Ishod različitih epileptičkih encefalopatija ovisi o podliježećoj etiologiji. Što više budemo znali o genima koji determiniraju ove encefalopatije, moći ćemo razumjeti i prognozu bolesti. Primjerice, Dravet sindrom u polovici slučajeva ima teški intelektualni hendikep, četvrtina pacijenata ima umjereni, a četvrtina blagi intelektualni poremećaj^{33,43}. Nadalje, svi pacijenti s Dravet sindromom nastavljaju s refraktornom epilepsijom u odrasloj dobi, iako se tip napadaja mijenja s predominantnim noćnim kratkim konvulzijama bez pojave epileptičkog statusa, osim onih tijekom febriliteta. U pogledu ishoda drugih encefalopatija, poput PCDH19 i CHD2 i vjerojatno mnogih drugih, ishod će uvelike ovisiti o podliježećem molekularnom defektu. Stoga, kada je kliničar suočen s febrilnim djetetom, najvažnija klinička procjena je utvrditi fenotip djeteta. Isti ovisi o dobi pojave konvulzija, njihova trajanja i značajkama semiologije napadaja. Navedeno se uklapa u odrednice djetetova psihomotor-noga razvoja i nalaze neuroslikovnih pretraga. Ako je poznata molekularna mutacija, navedeno će biti ključno u determiniranju dijagnoze i potom prognoze bolesti za pacijenta.

EKSPERIMENTALNI MODELI FEBRILNIH KONVULZIJA

Temeljna saznanja o patofiziologiji febrilitetom induciranih konvulzija kod ljudi su i dalje nepo-

znanica. Pobliza saznanja su proizašla iz animalnih modela kod kojih su inducirane konvulzije porastom temperature okoliša s posljedičnim rastom bazalne tjelesne temperature⁴⁴. Na takav način su testirani brojni modeli „sindrom specifičnih“ animalnih epilepsija bazirani na humanim mutacijama. Primjerice, animalni model Dravet sindroma temeljen na SCN1A i SCN1B mutaciji pokazuje povećanu osjetljivost na konvulzije⁴⁵. Nadalje, GEFK+ modeli temeljeni na SCN1B i GABRG2 mutacijama također pokazuju sklonost konvulzijama prilikom povećanja temperature okoliša⁴⁶. Takva istraživanja su također pokazala o dobi ovisne učinke u pogledu konvulzija induciranom porastom temperature, modelirajući dobn ovisne manifestacije FK-a⁴⁷. Rekapitulacija ovih ključnih kliničkih značajki temelji se na validaciji okolišne temperature kao izvrsne metode za modeliranje osjetljivosti i na febrilne konvulzije.

Animalne studije sugeriraju da je primarni pokretač prijemčivosti kod ovih genetskih epilepsija zapravo temperaturom posredovan porast podražljivosti neuronalnih mreža. „Sindrom specifični“ animalni modeli pružaju priliku boljeg razumijevanja molekularnih, staničnih i neuronalnih čimbenika koji predisponiraju pacijenta za febrilne konvulzije. Primjerice, redukcija u GABA-nergičnoj neuronalnoj funkciji u SCN1A Dravet sindromu je uzrokom nestabilnost hipokampalne neuronalne mreže⁴⁸. Također, temperaturom inducirano pojačanje aktivnosti inicijalnog segmenta aksona predloženi je mehanizam osjetljivosti na febrilne konvulzije kod SCN1B GEFK+⁴⁹.

ZAKLJUČAK

Febrilitetom inducirane konvulzije česte su u pedijatrijskoj populaciji i velika većina predstavlja jednostavne febrilne konvulzije bez dugoročnih posljedica. Detaljna anamneza i fizikalni pregled jedini su temelji u determiniranju FK-a. Dijagnostička evaluacija ovisit će o tipu febrilnih konvulzija i dobi djeteta. Osnova liječenja, bilo da se radi o jednostavnim ili složenim febrilnim konvulzijama, primjena je antipiretika i liječenje podliježeće infekcije s obzirom na to da kronični antikonvulzivni lijekovi ne mijenjaju rizik od razvoja epilepsije. Za pretpostaviti je budući razvoj sve više

„sindrom specifičnih“ animalnih modela, s obzirom na rast novih saznanja o genskoj arhitekturi sindroma febrilnih konvulzija te poboljšanja razumijevanja temeljnih mehanizama febrilitetom induciranih konvulzija.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Fetveit A. Assessment of febrile seizures in children. *Eur J Pediatr* 2008;167:17-27.
2. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:592-6.
3. Freeman JE. Consensus Development Panel. Febrile seizures: long-term management of children with fever associated seizures. *Pediatrics* 1980;66:1009-12.
4. Capovilla G, Mastrangelo M, Romeo A, Vigeveno F. Recommendations for the management of "febrile seizures": Ad Hoc Task Force of LICE Guidelines Commission. *Epilepsia* 2009;50:2-6.
5. Offringa M, Hazebroek-Kampschreur AAJM, Derksen-Lubsen G. Prevalence of febrile seizures in Dutch school children. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1991;5:181-8.
6. Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia* 1996;37:126-33.
7. Annegers JF, Blakely SA, Hauser WA, Kurland LT. Recurrence of febrile convulsions in a population-based cohort population. *Epilepsy Res* 1990;66:1009-12.
8. Shinnar S, Hesdorffer DC, Nordli DR, Jr, Pellock JM, O'Dell C, Lewis DV et al. FEBSTAT Study Team Phenomenology of prolonged febrile seizures: results of the FEBSTAT study. *Neurology* 2008;71:170-6.
9. Knudsen FU. Febrile seizures: treatment and prognosis. *Epilepsia* 2000;41:2-9.
10. Sillanpää M, Camfield P, Camfield C, Haataja L, Aromaa M, Helenius H et al. Incidence of febrile seizures in Finland: prospective population-based study. *Pediatr Neurol* 2008;38:391-4.
11. Vestergaard M, Christensen J. Register-based studies on febrile seizures in Denmark. *Brain Dev* 2009;31:372-7.
12. Sadleir LG, Scheffer IE. Febrile seizures. *BMJ* 2007;334:307-11.
13. Berg AT, Shinnar S, Darefsky 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.
14. Cvitanović Šojat Lj, Gjergja-Juraški R, Prpić I, Barišić N. Smjernice Hrvatskog društva za dječju neurologiju za dijagnostiku i terapiju febrilnih konvulzija. *Paediatr Croat* 2012;56:101-5.
15. Paučić-Kirinčić E, Sasso A, Sindičić N, Prpić I. Febrile seizures-Guidelines in children with first seizure associated with fever. *Paediatrics Today* 2006;2:1-10.
16. Lee SH, Byeon JH, Kim GH, Eun BL, Eun SH. Epilepsy in children with a history of febrile seizures. *Korean J Pediatr* 2016;59:74-9.
17. Narula S, Goraya JS. Febrile myoclonus. *Neurology* 2005;64:169-70.

18. Uemura N, Okumura A, Negoro T, Watanabe K. Clinical features of benign convulsions with mild gastroenteritis. *Brain Dev*2002;24:745-9.
19. Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med* 1976;295:1029-33.
20. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med*1987;316:493-8.
21. Kuks JB, Cook MJ, Fish DR, Stevens JM, Shorvon SD. Hippocampal sclerosis in epilepsy and childhood febrile seizures. *Lancet*1993;342:1391-4.
22. Medina M, Bureau M, Hirsch E, Panayiotopoulos C. Childhood absence epilepsy. *In: Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado-Escueta A, Tassinari C, Thomas P, Wolf P (eds). Epileptic Syndromes in Infancy, childhood and Adolescence, 5th ed. Paris: John Libbey Eurotext, 2012;277-95.*
23. Thomas P, Genton P, Gelisse P, Medina M, Serafini A. Juvenile myoclonic epilepsy. *In: Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado-Escueta A, Tassinari C, Thomas P, Wolf P (eds). Epileptic Syndromes in Infancy, childhood and Adolescence, 5th ed. Paris: John Libbey Eurotext, 2012; 305-28.*
24. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain*1997;120:479-90.
25. Doose H, Gerken H, Leonhardt R, Völzke E, Völz C. Centrencephalic myoclonic-astatic petit mal. Clinical and genetic investigation. *Neuropadiatrie* 1970;2:59-78.
26. 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.
27. Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH, Baulac S, Huberfeld G, An-Gourfinkel I et al. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nat Genet* 2000;24:343-5.
28. Singh NA, Pappas C, Dahle EJ, Claes LR, Pruess TH, De Jonghe P et al. A role of SCN9A in human epilepsies, as a cause of febrile seizures and as a potential modifier of Dravet syndrome. *PLoS Genet* 2009;5:e1000649.
29. Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, Ito M, Nagafuji H, Fukuma G, Mitsudome A et al. Nav1.1 mutations cause febrile seizures associated with afebrile partial seizures. *Neurology*2001;57:703-5.
30. Wallace RH, Marini C, Petrou S, Harkin LA, Bowser DN, Panchal RG et al. Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat Genet* 2001;28:49-52.
31. Baulac S, Huberfeld G, Gourfinkel-An I, Mitropoulou G, Beranger A, Prud'homme JF et al. First genetic evidence of GABA(A) receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the gamma2-subunit gene. *Nat Genet* 2001;28:46-8.
32. Dibbens LM, Feng HJ, Richards MC, Harkin LA, Hodgson BL, Scott D et al. GABRD encoding a protein for extra- or peri-synaptic GABA receptors is a susceptibility locus for generalized epilepsies. *Hum Mol Genet* 2004;13: 1315-9.
33. Catarino CB, Liu JY, Liagkouras I, Gibbons VS, Labrum RW, Ellis R et al. Dravet syndrome as epileptic encephalopathy: evidence from long-term course and neuropathology. *Brain*2011;134:2982-3010.
34. Berkovic SF, Harkin L, McMahon JM, Pelekanos JT, Zuberi SM, Wirrell EC et al. De-novo mutations of the sodium channel gene SCN1A in alleged vaccine encephalopathy: a retrospective study. *Lancet Neurol*2006;5:488-92.
35. McIntosh AM, McMahon J, Dibbens LM, Iona X, Mulley JC, Scheffer IE et al. Effects of vaccination on onset and outcome of Dravet syndrome: a retrospective study. *Lancet Neurol*2010;9:592-8.
36. Scheffer IE, Turner SJ, Dibbens LM, Bayly MA, Friend K, Hodgson B et al. Epilepsy and mental retardation limited to females: an under-recognized disorder. *Brain* 2008;131:918-27.
37. Depienne C, Trouillard O, Bouteiller D, Gourfinkel-An I, Poirier K, Rivier F et al. Mutations and deletions in PCDH19 account for various familial or isolated epilepsies in females. *Hum Mutat*2011;32:1959-75.
38. Dibbens LM, Kneen R, Bayly MA, Heron SE, Arsov T, Damiano JA et al. Recurrence risk of epilepsy and mental retardation in females due to parental mosaicism of PCDH19 mutations. *Neurology* 2011;76:1514-9.
39. Hynes K, Tarpey P, Dibbens LM, Bayly MA, Berkovic SF, Smith R et al. Epilepsy and mental retardation limited to females with PCDH19 mutations can present de novo or in single generation families. *J Med Genet* 2010;47:211-6.
40. Higurashi N, Nakamura M, Sugai M, Ohfu M, Sakauchi M, Sugawara Y et al. PCDH19-related female-limited epilepsy: further details regarding early clinical features and therapeutic efficacy. *Epilepsy Res* 2013;106:191-9.
41. Carvill GL, Heavin SB, Yendle SC, McMahon JM. Targeted resequencing in epileptic encephalopathies identifies de novo mutations in CHD2 and SYNGAP1. *Nat Genet* 2013;45:825-30.
42. Suls A, Jaehn JA, Kecskés A, Weber Y. De novo loss-of-function mutations in CHD2 cause a fever-sensitive myoclonic epileptic encephalopathy sharing features with Dravet syndrome. *Am J Hum Genet*2013;93:967-75.
43. Jansen FE, Sadleir LG, Harkin LA. Severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome): recognition and diagnosis in adults. *Neurology*2006;67:2224-6.
44. Dubé CM, Brewster AL, Baram TZ. Febrile seizures: mechanisms and relationship to epilepsy. *Brain Dev* 2009;31:366-71.
45. Reid CA, Leaw B, Richards KL, Richardson R, Wimmer V, Yu C et al. Reduced dendritic arborization and hyperexcitability of pyramidal neurons in a Scn1b-based model of Dravet syndrome. *Brain* 2014;137:1701-15.
46. Reid CA, Kim T, Phillips AM, Low J, Berkovic SF, Luscher B et al. Multiple molecular mechanisms for a single GABA mutation in epilepsy. *Neurology*2013;80:1003-8.
47. Oakley JC, Kalume F, Yu FH, Scheuer T, Catterall WA. Temperature- and age-dependent seizures in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:3994-9.
48. Yu FH, Mantegazza M, Westenbroek RE, Robbins CA, Kalume F, Burton KA et al. Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Nat Neurosci* 2006;9: 1142-9.
49. Wimmer VC, Reid CA, Mitchell S, Richards KL, Scaf BB, Leaw BT et al. Axon initial segment dysfunction in a mouse model of genetic epilepsy with febrile seizures plus. *J Clin Invest* 2010;120:2661-71.