

FEBRILNE KONVULZIJE

(Postupnik u djeteta sa prvim konvulzijama u febrilitetu)

Febrile seizures

(Guidelines in children with first seizure associated with fever)

Ela PAUČIĆ-KIRINČIĆ, Antun SASSO, Nada SINDIČIĆ, Igor PRPIĆ

Klinika za pedijatriju KBC Rijeka, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci
Referentni centar za epilepsije i konvulzivne bolesti razvojne dobi Ministarstva
zdravlja i socijalne skrbi Republike Hrvatske

Revijalni članak

Sažetak

Febrilne konvulzije (FC) najzastupljenija su neurološka manifestacija ranog djetinjstva sa stopom pojavnosti od 2 do 3%. Visoko su dobno determinirane sa vrhom incidencije u drugoj godini života. Najčešće se radi o tipičnim ili jednostavnim FC karakteriziranim kratkotrajnim, generaliziranim napadima u psihomotorno zdravog djeteta, za razliku od atipičnih ili složenih FC u kojih je napad dugotrajan, unilateralan sa mogućom trajnom ili prolaznom neurološkom abnormalnošću. Febrilne konvulzije pokazuju sklonost ponavljanja koja se kreću od 20 do 50%. Rizik za kasnije javljanje afebrilnih napada je od 3 do 20%. Najvažniji nasljedni epileptički sindrom povezan s febrilnim konvulzijama je generalizirana epilepsija febrilne konvulzije plus (GEFC+). Dugotrajna antikonvulzivna profilaksa sa ciljem sprečavanja febrilnih recidiva u većini slučajeva nije preporučljiva budući da su FC u pravilu benigni poremećaj ranog djetinjstva.

Ključne riječi: Febrilne konvulzije ▪ Algoritam postupaka ▪ Liječenje ▪ Generalizirana epilepsija

Review article

Summary

Febrile seizures are the most frequent neurological manifestation in early childhood with an incidence of 2% - 3%. They are highly age-specific with the peak of incidence at the age of two years. Usually they present as typical or simple febrile seizures characterised by short-term, generalised fits in a psychomotorically well child. Far more seldom are the atypical or complex

febrile seizures characterised by a long-lasting, unilateral seizure with possible transitory or permanent neurological damage. The febrile seizures are prone to recidivism, which could occur in 20 to 50 percent of cases. The risk for subsequent afebrile seizures is 3 to 20%. The most important inherited epileptic syndrome linked to febrile seizures is the GEFC+. Long-term anticonvulsive prophylaxis aiming at avoiding febrile recidives is not recommended since febrile seizures are normally benign alterations of early childhood seizures.

Key words: Febrile seizures ▪ Treatment ▪ Generalised epilepsies

UVOD

Postoji opća suglasnost da su febrilne konvulzije (FC) najčešća neurološka manifestacija ranog djetinjstva i da se radi o najčešćoj konvulzivnoj manifestaciji uopće (1,2).

Sindrom febrilnih grčeva uključuje tri osnovna elementa: vrućicu > 38°C koja nije uzrokovana upalom središnjeg živčanog sustava (SZS), dob djeteta (od 6 mj. do 5 godina) i individualnom predispozicijom (3). Već je Hipokrat uočio ovisnost vrućice i dobi pišući: »konvulzije se javljaju u djece za vrijeme febriliteta mnogo češće do njihove sedme godine«. Thomas Willis 1685. godine pridodaje k tome i nasljedni faktor »konvulzije se ne javljaju kod sve febrilne djece, postoji određena predispozicija za tu bolest bilo da je urođena ili stečena (4)«.

Epidemiologija

Prevalencija javljanja febrilnih grčeva prema većini retrospektivnih kao i prospektivnih studija je od 2 do 3% u

populaciji djece do pete godine života (5-8). Incidencija febrilnih grčeva u populaciji mlađoj od 5 godina je 4/1000, no s obzirom na visoku dobnu specifičnost javljanja rasta incidencije u drugoj godini života je 10/1000 (9). Kod dječaka se febrilne konvulzije javljaju češće (60%) nego u djevojčica (40%).

Kliničke osobitosti

Febrilne se konvulzije u pravilu javljaju u samom početku febrilne bolesti (u oko 80% već prvog dana bolesti), a nerijetko su i prvi znak bolesti (7,10,11). Nedvojbeno su generalizirani toničko klonički grčevi najzastupljeniji oblik ispoljavanja FC (80%), zatim slijede toničke, atoničke, fokalne i unilateralne konvulzije (10,11,12). Ponavljajući grčevi tijekom iste febrilne bolesti mogu se javiti u 16% bolesnika.

Trajanje febrilnih konvulzija

U 90% bolesnika konvulzije su kratkotrajne (3 - 5 minuta). Među preostalim

10% u jedne trećine bolesnika konvulzije traju < 15 minuta, dok se u dvije trećine radi o dugotrajnim napadima (»febrilni epileptički status«) (13). Nakon prolongiranog unilateralnog konvulzivnog statusa može se javiti prolazna postiktalna hemipareza (Tordova kljenut).

Restriktivni kriteriji ocjene febrilnih konvulzija

Tijekom vremena u velike većine istraživača iskristalizirala se misao da se pod općim pojmom febrilne konvulzije

do 5 godina), oblik napada (kratkotrajne, generalizirane i jednokratne krize), odsutnost neuroloških abnormalnosti i mogućih prethodnih oštećenja središnjeg živčanog sustava (SŽS), vidi se da slučajevi koji udovoljavaju navedenim zahtjevima, pokazuju u pravilu dobru prognozu u odnosu na kasniji razvoj i javljanje ponavljajućih afebrilnih kriza tj. epilepsije. Za ovaj oblik napada obično se upotrebljava naziv jednostavne ili tipične febrilne konvulzije kako smo ih i mi skloni zvati (Tabela 1) (7,14-16).

Druga skupina grčeva u febrilitetu, koja ne zadovoljava navedene restriktivne kriterije ima nepovoljniju prognozu; ovd-

Tabela 1 *Jednostavne ili tipične febrilne konvulzije*

Table 1 *Simple or typical febrile seizures*

- Generalizirani toničko klonički napad
- Trajanje napada < od 15 minuta bez ponavljanja tijekom iste febrilne bolesti
- Uredan psihomotorni razvoj i neurološki nalaz prije i nakon konvulzivne krize
- Odsustvo mogućih prethodnih oštećenja središnjeg živčanog sustava

kriju najmanje dva bitno različita evolutivno prognostička entiteta. Naime, ako se u procjeni slučajeva uvedu neki restriktivni kriteriji kao primjerice: kritična dob bolesnika (od 6 mjeseci

je se može očekivati znatno viši postotak prelaska u »pravu« epilepsiju. Za ove konvulzije uobičajeni je naziv složene ili atipične febrilne konvulzije (Tabela 2) (7,1718).

Tabela 2 *Složene ili atipične febrilne konvulzije*

Table 2 *Complex or atypical febrile seizures*

- Parcijalni ili unilateralni napadi
- Trajanje napada > od 15 minuta, ponavljajući napadi tijekom iste febrilne bolesti
- Usporen psihomotorni razvoj
- Prisutni neurološki deficit prije i/ili nakon napada

Rizični faktori za pojavnost febrilnih konvulzija

Rizik javljanja prvih febrilnih grčeva je oko 30%, ukoliko dijete ima dva ili više navedena faktora rizika (19):

- febrilne grčeve u prvom koljenu srodnosti
- gestacionu dob < 36 tjedana
- usporen psihomotorni razvoj
- moguće premorbidno oštećenje središnjeg živčanog sustava

Jedna petina (20%) do jedne polovine (50%) djece s febrilnim konvulzijama imaju ponavljajuće grčeve tijekom slijedećih febrilnih bolesti, koje nisu uzrokovane upalom SŽS (20,21). Prediktori recidiva prvih febrilnih grčeva navedeni su u Tabeli 3.

Wallis i Berkovic (22) daju naslutiti da je genom lociran na dugom kraku kromozoma 8(8q13-21) odgovoran za pojavnost febrilnih konvulzija. Kasnija otkrića drugih genskih lokusa na kromozomima 19p13,3 i 19q13,(23,24), 5q 14-q15 (25) i 6q 22-q24 (26) ukazuju na poligeni način nasljeđivanja koji je autosomno dominantan sa različitom penetracijom i dobno ovisnom ekspresivnošću.

Patofiziologija

Patofiziologija FC je nepoznata. Radi se o specifičnom odgovoru imaturnog SŽS na podizanje tjelesne temperature. Cirkulirajući toksini i produkti imunog

Tabela 3 *Predisponirajući činioci recidiva prvih febrilnih konvulzija*

Table 3 *Predisposing factors make recurrences febrile seizures more likely*

- Javljanje prvih febrilnih konvulzija prije prve godine života
 - Javljanje febrilnih konvulzija kod groznice < od 38°C
 - Javljanje febrilnih konvulzija u prvom koljenu srodnosti
 - Složene ili atipične febrilne konvulzije
-

Etiologija

Genetska predispozicija je neosporno važan čimbenik javljanja febrilnih konvulzija. U djece s FC u prvom koljenu srodnosti postoji od 4 do 5 puta veći rizik za pojavnost febrilnih konvulzija od rizika za pojavnost febrilnih konvulzija od rizika u općoj populaciji (2-3%).

Način nasljeđivanja još nije u potpunosti poznat iako već 1996. godine

odgovora na virusnu ili bakterijsku infekciju, relativno nedostatna mijelinizacija kao i limitirani kapacitet celularnog metabolizma SŽS mogući su patofiziološki čimbenici.

Uzrok groznice najčešće su upale gornjih dišnih puteva (75%), gastrointestinalnog trakta (7%), trodnevna groznica sa osipom (5%) kao i neinfekciozna stanja (12%) (7,11,12).

Dugoročni ishod febrilnih konvulzija

Postoje izvjesna neslaganja o stupnju rizika za kasniji razvoj epilepsije koja proizlaze od različitih grupa djece prospektivno praćenih nakon prvih febrilnih konvulzija

- grupa djece kod koje su prve FC dijagnosticirane ambulantno
- grupa djece kod koje su prve FC dijagnosticirane tijekom hospitalizacije.

Klinički bazirane studije koje u pravilu češće uključuju djecu sa složenim ili atipičnim FC općenito pokazuju višu prevalenciju javljanja afebrilnih napada. Tu je značajno istaknuti dugotrajne i lateralizirajuće konvulzije, ponavljajuće napade tijekom iste bolesti, rano javljanje prvih FC (< prve godine života), prethodno postojeći neurorazvojni hendikep, epilepsiju u prvom koljenu srodnosti. Nelson i Ellenberg (27,28) ističu tri faktora udružena sa povećanim rizikom javljanja epilepsije:

- idiopatska epilepsija u prvom koljenu srodnosti
- usporeni psihomotorni razvoj prije javljanja prvih FC
- dugotrajni (> 15 min.) ili ponavljajući napadi tijekom iste bolesti.

Annegers i suradnici (29) u svojoj dugotrajnoj prospektivnoj studiji djece sa prvim FC nalaze 10 puta veću prevalenciju epilepsije u odnosu na prevalenciju u općoj populaciji (0,5-1%). Navedeni autori ističu da su: rano javljanje prvih FC, usporen psihomotorni razvoj prije prvih FC, parcijalne, dugotrajne, ponavljajuće FC tijekom iste bolesti – mogući predik-

tori razvoja neprovociranih parcijalnih napada. Ukupan broj febrilnih konvulzija kao i pozitivna porodična anamneza za epilepsiju značajno su udruženi s javljanjem generalizirane epilepsije u djece s FC.

Nemali broj generaliziranih epileptičkih sindroma mogu početi kao febrilne konvulzije. Febrilne konvulzije plus (FC+) je sindrom obilježen javljanjem prvih FC tijekom prve godine života (često < 6. mjeseca), zatim slijede brojni recidivi koji se javljaju i nakon pete godine, ponekad i u afebrilnom stanju.

Generalizirana epilepsija s febrilnim konvulzijama plus (GEFC+) je genetski epileptički sindrom (30) koji povezuje febrilne konvulzije sa različitim epileptičkim napadima/sindromima, podupirući genetsku vezu između benignih i tvrdokornih, žarišnih i generaliziranih epileptičkih poremećaja.

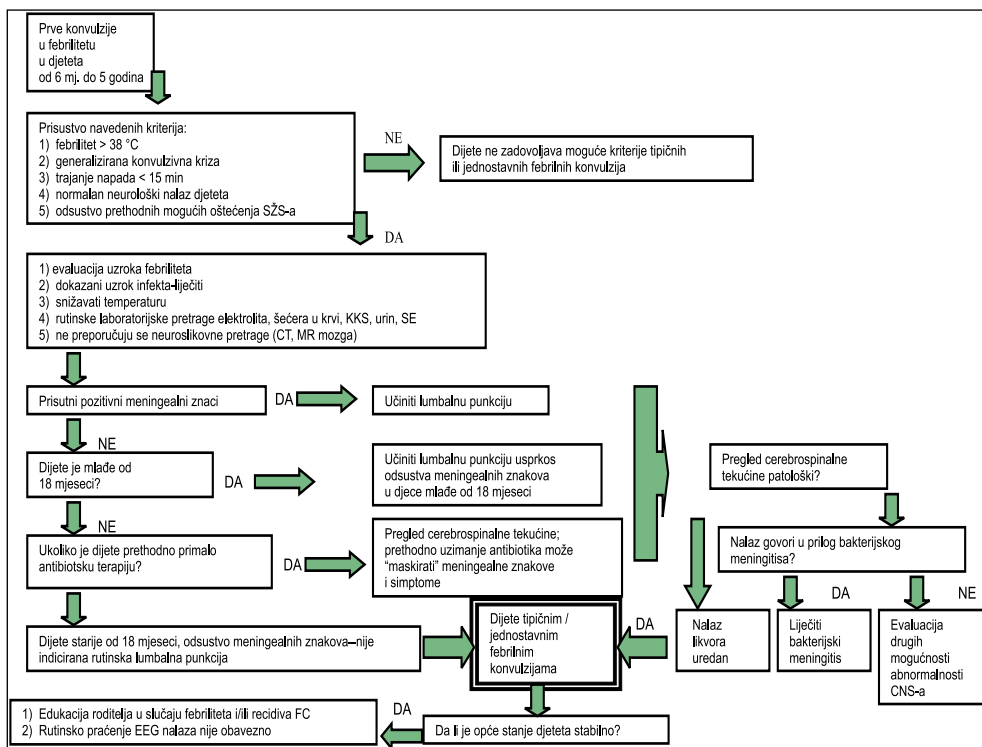
Spektar kliničkih manifestacija GEFC+ čine različiti oblici parcijalnih i generaliziranih napada (absans, miokloni napadi, atonički napadi, mioklono-astatička epilepsija, parcijalne kompleksne krize) (30). GEFC+ je heterogeni genetski poremećaj s autosomno dominantnim načinom nasljeđivanja inkompletne penetracije.

Izuzev epilepsije, dijete s febrilnim konvulzijama može imati i mentalne smetnje, koje ukoliko su prisutne, uočene su kod djeteta i prije javljanja prvih FC (31). Već 1976. godine gospođa S. Wallace (32) naglasila je važnost kognitivnih smetnji ističući poremećaje čitanja i učenja u djece sa ponavljajućim febrilnim konvulzijama.

Postupnik u djeteta s prvim konvulzijama u febrilitetu

Prestrašeni roditelji dolaze liječniku s djetetom starosne dobi od 6 mjeseci do 5. godine života nakon prvih konvulzija u febrilitetu. Nakon što smo djelomično smirili roditelje pristupamo uzimanju podataka o početku bolesti djeteta, visini groznice u vrijeme ja-

Detaljni klinički i neurološki pregled djeteta nezaobilazan je postupak u evaluaciji uzroka febriliteta uz istovremeno provođenje antipiretskih mjera. Od laboratorijskih pretraga treba učiniti rutinske nalaze, koji uključuju sedimentaciju eritrocita, kompletnu krvnu sliku, urin, elektrolite seruma, šećer u krvi. Dodatne pretrage ovise o detaljno uzetoj anamnezi



Slika 1 Postupnik u djeteta sa prvim konvulzijama u febrilitetu do 5. godine života

(Preporuke Hrvatskog društva za dječiju neurologiju – HLZ i Referentnog centra za epilepsije i konvulzivne bolesti razvojne dobi Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske)

Figure 1 Guidelines in children with first seizure associated with fever

vljanja grčeva, obliku i trajanju napada, mogućim prethodnim oštećenjima SŽS.

i kliničkom nalazu djeteta. Započeti liječenje dokazanog uzroka infekta (Tabela 4).

Kada treba učiniti lumbalnu punkciju?

Prema Američkoj akademiji pedijatrijskog pododbora za febrilne konvulzije (Academy of Pediatrics Subcommittee on Febrile Seizures) (33,34) koje smo djelomično modificirali neophodno je učiniti lumbalnu punkciju:

- u djeteta mlađeg od 18 mjeseci,
- ukoliko su prisutni meningealni znaci i
- u djeteta starijeg od 18 mjeseci sa odsutnim meningealnim znakovima ukoliko je započeto liječenje antibioticima koje bi moglo maskirati znakove i simptome meningitisa (prevalencija meningitisa u djece sa prvim konvulzijama u febrilitetu je 1.2-4%).

Neuroslikovne pretrage

Kompjuterizovanu tomografiju (CT), magnetsku rezonanciju, multislade CT nije potrebno učiniti u djece sa prvim jednostavnim ili tipičnim FC uzimajući u obzir da su intrakranijalne abnormalnosti u tih bolesnika izuzetno rijetko prisutne (35).

Elektroencefalografski zapis

Pobornici elektroencefalografskog snimanja (EEG) u evaluaciji djece s jednostavnim ili tipičnim FC zastupaju mišljenje o njegovom značaju u procjeni rizika za javljanje afebrilnih napada. Uzimajući u obzir visoku prevalenciju tipičnih FC i nisku prevalenciju naknad-

nih afebrilnih grčeva (1.5-3%) u djece sa tipičnim FC rutinsko EEG praćenje nije opravdano (33).

Liječenje atake febrilnih konvulzija

Liječenje atake febrilnih konvulzija čije trajanje je < 15 minuta ne razlikuje se od liječenja epileptičkog statusa; nakon postavljanja djeteta u optimalni položaj koji osigurava prohodnost dišnih puteva i dostatno snabdijevanje kisikom, lijek izbora je parenteralno (IV) davanje diazepama u dozi od 0.2 do 0.3 mg/kg tjelesne mase djeteta; alternativni način davanja je rektalna klizma (rektiola) u dozi od 0.5 mg/kg težine (37). Rektalna apsorpcija tekućeg diazepama je veoma brza sa učinkovitošću već nakon nekoliko minuta po aplikaciji. Lorazepam u intravenoznoj dozi od 0.1 mg/kg težine djeteta pripisuju rjeđe nepoželjne učinke (prolaznu supresiju disanja). Midazolam u dozi od 2.5 do 5 µg/kg tjelesne mase apliciran na bukalnu ili nazalnu sluznicu zamjenski je način liječenja dugotrajnih konvulzija (38), osobito kod kuće.

Snižavanje groznice

Tuširanje ili kupanje djeteta u mlakoj vodi kao i davanje antipiretičkih lijekova uobičajene su preporuke za snižavanje temperature. Antipiretičko liječenje tijekom febrilne bolesti nema značajnijeg utjecaja na smanjenje rizika recidiva FC ali smanjuje dehidraciju djeteta i utječe

na poboljšanje općeg stanja bolesnog djeteta. Paracetamol je najčešće upotrebljavan antipiretik, zatim slijede ibuprofen i diclofenacum.

Profilaktičko liječenje febrilnih konvulzija

Prve jednostavne ili tipične FC ne zahtijevaju profilaktičko liječenje. Rizik recidiva je relativno nizak, a mogući nepoželjni učinci antikonvulzivnih lijekova su česti (36) (pospanost, usporenost, smanjenje kognitivnih sposobnosti, oštećenje jetre).

Profilaktičko liječenje preporučuje se u djece sa:

- složenim ili atipičnim febrilnim konvulzijama,
- prvim FC prije navršene godine dana,
- ponavljajućim FC tijekom iste febrilne bolesti i
- ponavljajućim FC za vrijeme slijedećih febrilnih bolesti.

Kontinuirano profilaktičko liječenje može biti učinkovito u redukciji rizika za ponavljajuće FC (37). Provođi se svakodnevnim uzimanjem valproata u dozi od 20 do 30 mg/kg tjelesne mase djeteta; rjeđe se preporučuje phenobarbiton 3 mg/kg tjelesne mase tijekom 24 sata (20,36,38).

Intermitentno liječenje tijekom prva dva dana febrilne bolesti prihvatljivija je i danas preferirana alternativa kontinuiranog uzimanja antikonvulzivnih lijekova. Djelomično smanjenje rizika

za recidivne atake postiže se rektiolama ili peroralnim uzimanjem diazepama u dozi od 0,5 mg/kg tjelesne mase svakih 8-12 sati imajući na umu da se u jedne trećine djece javljaju nepoželjni učinci u vidu pospanosti i nesigurnosti u hodu (38). Provođenje kontinuiranog ili intermitentnog načina liječenja ne isključuje odlazak liječniku radi utvrđivanja uzroka i liječenja febrilne bolesti!

Potporna i edukacija roditelja s djetetom koje je imalo prve febrilne konvulzije

Roditelji nedovoljno znaju o groznici i riziku pojavnosti febrilnih grčeva. U provedenoj američkoj studiji u roditelja djeteta s prvim konvulzijama u febrilitetu 77% roditelja misli da im dijete umire, a 15% da se guši ili da se radi o meningitisu (38). Roditelji sa prethodnim iskustvom o febrilnim konvulzijama tek u 21% postavljaju dijete u ispravni položaj za vrijeme konvulzivnog napada.

Nakon smirivanja prve atake febrilnih grčeva, osiguravanja vitalnih funkcija, učinjenih dijagnostičkih pretraga i započetog liječenja djeteta, slijedi dugotrajni i višekratni razgovor sa roditeljima s ciljem da prevladaju strah i napetost koju su konvulzije njihovog djeteta izazvale. Neophodno je objasniti roditeljima klinički tijek febrilnih grčeva uključujući i rizik ponovnog javljanja. Educirati roditelje o načinu provođenja antipiretičkih mjera i upoznati ih o potencijalnoj učinkovitosti kontinuirane ili

intermitentne antikonvulzivne profilakse kao i njenih nepoželjnih učinaka (pospanost, malaksalost, nesiguran hod).

Naučiti roditelje načinu davanja rektiola diazepamom u slučaju recidiva febrilne konvulzivne krize te postavljanja djeteta u odgovarajući položaj koji mu osigurava

prohodnost dišnih puteva, a onemogućuje udisanje nakupljene slinje ili povraćenog sadržaja. Navedena uputstva doprinijet će smanjenju straha i postupke roditelja s djetetom koje je imalo konvulzije u febrilitetu učiniti učinkovitim (38-41).

LITERATURA

1. Lennox-Buchthal M. Febrile Convulsiones EEG Clin Neurophysiol. 1973;32 Suppl:138-45.
2. Van den Berg BJ. Studies on Convulsive Disorders in Yang Children. *Epilepsia*. 1974; 15:177-90.
3. Commission on Classification and Terminology of International League Against Epilepsy-proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30: 389-99.
4. Willis T. The London Practise of Physick, George & Croke, London.1685, p 672, cit.u Lennox-Buchthal M. 1973.
5. Metracos JD, Metrakos K. Genetics of Convulsive Disorders. Introduction, Problem, Methods and Base Lines. *Neurology*. 1960;10:228-40.
6. Friderichsen C, Melchior JC. Febrile Convulsions in Children. *Acta Paediat Scand* 1954;43 Suppl:307-17.
7. Križ M, Paučić Kirinčić E. Neki aspekti kliničko epidemiološke analize 198 slučajeva febrilnih konvulzija. *Jugosl pedijatr*. 1973;16: 211-18.
8. Paučić Kirinčić E, Surijan S, Prpić I, and al. The epidemiology data of febrile seizures in the northern costal region of Croatia (Abstracts of the Joint Congress of ICNA 2002, The 9 International Child Neu-rology Congress, Bejing China, September 20-25, 2002) *Brain and Development*. 2002;2:425.
9. Hausler WA, Kurland LT. The Eidemiology of Epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935.-1967. *Epilepsia*. 1975;16:1-66.
10. Millichap J.G. Febrile Convulsions, New York: Macmillian Company;1968.
11. Shinnar S, Glauser TA: Febrile Seizures. *J Child Neurol*. 2002;17: S44-S52
12. Wallace SJ. The Child with Febrile Seizures. Wright (ed). London, Boston. 1988:182 p.
13. Shinnar S. Prolonged febrile seizures and mesial temporal sclerosis. *Ann Neurol*. 1998;43: 411-12.
14. Livingston S, Berman W, Pauli L. Febrile Convulsiones. *Lancet*. 1973;2:1441-2.
15. Prichard JS, McGreal DA: Febrile Convulsiones. *Med Clin N Amer*. 1958;42:379-87.
16. Baummann RJ. Treatment of Child with Simple Febrile Seisures. *Pediatrics*. 1997; 103:1278-9.
17. Livingston S. Convulsive Disorders in Infant and Children, Febrile Convulsions, Advences in *Pediatrics*. 1958; 10:113-95.
18. Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia*. 1996;37:126-33.
19. Berg AT, Shinnar S, Shapiro ED, Salmon ME, Crain EF, Hausler WA. Risk factors for a first febrile seizure: a matched case-control study. *Epilepsia*. 1995;36:334-41.
20. Berg AT, Shinnar S, Darefsky AS, Holford TR, Shapiro ED, Salomon ME, Crain EF, Hauser AW. Predictors of Recurrent Febrile Seizures-Prospective Cohort Study. *Arch of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 1997;151:371-8.

21. Paučić Kirinčić E, Križ M. Prilog poznavanju evolucije i prognoze febrilnih konvulzija. *Jugosl pedijatr.* 1978;21:19-24.
22. Wallace RH, Berkovic SF, Howell RA, Sutherland GR, Mully JC. Suggestion of major gen for familial febrile convulsions mapping to 8q13-21, *J Med Genet.* 1996; 33:308-12.
23. Johnson EW, Dubovsky J, Rich SS, O'Donovan CA, Orr HT, Andeson VE et al. Evidence for a novel gene for familial febrile convulsions, FEB2, linked to chromosome 19p in an extended family from Midwest. *Hum Mol Genet.* 1998;7: 63-7.
24. Kugler SL, Stenroos ES, Mandelbaum DE, Lehner T, McKoy VV, Prossick T. et al. Hereditary febrile seizures: phenotype and evidence for chromosome 19p locus. *Am J Med Genet.* 1998;79:354-61.
25. Nakayama J, Hamano K, Iwasaki N, Nakahara S, Horigome Y, Saitoh H et al. Significant evidence for linkage of febrile seizures to chromosome 5q14-q15. *Hum Mol Genet.* 2000;9: 87-91.
26. Nabbout R, Prud'homme JF, Herman A, Feingold J, Brice A, Dulac O. et al. A locus for simple pure febrile seizures maps to chromosome 6q22-q24. *Brain.* 1997; 120:479-90.
27. Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors in children who have experienced febrile convulsions. *N Engl J Med.* 1976;295:1029-33.
28. Nelson KB, Ellenberg JH: Prognosis in children with febrile seizures. *Pediatrics.* 1978; 61: 720-7.
29. Verity CM, Golding J: Risk of epilepsy after febrile convulsions. A national cohort study. *BMJ.* 1991;303:1373-6.
30. Scheffer IE, Berkovic SF: Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain.* 1997;120: 479-90.
31. Wolf SM, Forsythe A. Epilepsy and mental retardation following febrile seizures in childhood. *Acta Paediatr Scand.* 1989;78:291-5.
32. Wallace SJ. Neurological and intellectual deficit: convulsions with fever viewed as acute indications of life-long developmental defects. In *Brain dysfunction in infantile febrile convulsions*, ed M.A.B. Brazier & F. Coceani, New York: Raven Press, 1976:259-77.
33. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Febrile Seizures. Practice parameter: the neurodiagnostic evaluation of child with a first simple febrile seizure. *Pediatrics.* 1996;97:769-2.
34. Duffner PK. Lumbar Puncture and the First Febrile Seizure. *Pediatrics* 1997; 99(2): p 307.
35. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Febrile Seizures. Practice parameter: long-term treatment of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics.* 1999;103:1307-9.
36. Knudsen FU. Febrile seizures: treatment and prognosis. *Epilepsia.* 2000;41:2-9.
37. Knudsen FU, Paerregaard A, Andersen R, Andersen J. Long-term prognosis in febrile convulsions with and without prophylaxis. *Ugeskrift for Laeger.* 1997;159:3598-602.
38. Koren G. Intranasal midazolam for febrile seizures. A step forward in treating a common and distressing condition. *BMJ.* 2000;321: 83-84.
39. Rossi LN, Rossi A, Cortinovis I, Brunelli G. Behaviour and confidence of parent instructed in home management of febrile seizures by rectal diazepam. *Helv Paediatr Acta.* 1989;43: 273-81.
40. Camfield CS, Camfield PR. Febrile seizures: a Rx for parent fears and anxieties. *Contemp Pediatr.* 1993;10:26-44.
41. Panayiotopoulos CP. Idiopathic epileptic seizures and Syndromes in infancy. In Panayiotopoulos CP (ed). *The Epilepsies. Seizures, Syndromes and Management.* UK: Bladon Medical Publishing, 2005: 117-37.