

## Leitthema

Monatsschr Kinderheilkd 2007 · 155:425–430  
 DOI 10.1007/s00112-007-1510-0  
 Online publiziert: 18. April 2007  
 © Springer Medizin Verlag 2007

**Redaktion**  
 M.J. Lentze, Bonn

**J. Lütschg**  
 Universitäts-Kinderklinik beider Basel, Schweiz

# Fieberkrämpfe und Epilepsie

**Fieberkrämpfe sind altersabhängige Konvulsionen, welche bei Körpertemperaturen >38°C auftreten. Bei 80% der betroffenen Kinder findet man tonisch-klonische, bei 13% tonische, bei 3% atonische und bei 4% fokal tonisch-klonische Anfälle [20].**

Für die Prognose, v. a. für die Abschätzung des Risikos, später an einer Epilepsie zu erkranken, ist es wichtig, zwischen einfachen und komplexen Fieberkrämpfen zu unterscheiden. Erstere sind tonisch-klonische Anfälle, welche kürzer als 15 min andauern und sich innerhalb von 24 h nicht wiederholen. Die komplexen Fieberkrämpfe, welche etwa 30% aller Fieberkrämpfe umfassen, dauern länger als 15 min, sind repetitiv, d. h., es kommen  $\geq 2/24$  h vor, und können als fokale Anfälle auftreten (z. B. bei Kindern mit Zerebralparese) oder eine postiktale Todd-Parrese zeigen.

Die Bedeutung dieser klinischen Erscheinungsbilder im Zusammenhang mit Epilepsien soll in den folgenden Abschnitten diskutiert werden [13, 14].

## Prävalenzen

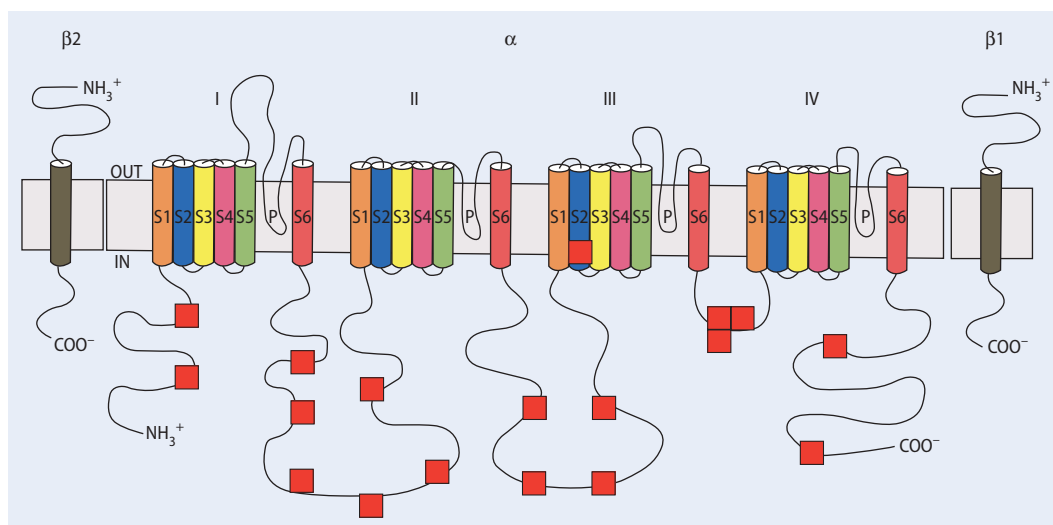
Das Risiko, später an einer Epilepsie zu erkranken, liegt bei allen Kindern mit Fieberkrämpfen zusammengenommen bei etwa 3% und ist somit etwa 6-mal höher als bei der Normalpopulation. Bei Kindern mit einfachen Fieberkrämpfen liegt es zwischen 1% und 2,6% [1, 25]. Die Häufigkeit von späteren Epilepsien steigt bei komplex partiellen Anfällen, wobei die Art der Komplexität eine große Rolle spielt, d. h. bei gehäuften Anfällen ( $>1$  Anfall/24 h) liegt sie bei 4%, bei prolongierten Anfällen bei 6%, bei prolongierten fokalen Fieberkrämpfen bei 29%. Wenn 2 Komplexitätsfaktoren zusammenkommen, liegt das Epilepsierisiko

bei 17–22%, und bei 3 steigt es sogar auf 49% [1, 25].

## Sekundär in Fieberkrämpfen übergehende Epilepsien

Bei etwa 10–15% aller Kinder mit Epilepsie sind in der Vorgeschichte Anfälle, wie Neugeborenenkrämpfe und verschiedene fokale und generalisierte Anfälle des Säuglingsalters, aufgetreten.

Unter den Neugeborenenkrämpfen, welche später zu Fieberkrämpfen führen können, werden v. a. die benignen familiären neonatalen Anfälle diskutiert. Diesen liegen Mutationen in Genen für die Untereinheiten von spannungsabhängigen Kaliumkanälen zugrunde. Die Anfälle beginnen in der ersten Lebenswoche (bei Frühgeborenen später). Sie sind sehr variabel und bestehen in fokal tonischen und multifokal klonischen Anfällen sowie oralen Automatismen, Apnoen und vegetativen



**Abb. 1** ▶ Aufbau des Na<sup>+</sup>-Kanals, rotes Quadrat trunkierende Mutationen bei SMEI. (Adaptiert nach [7] und [11])

Monatsschr Kinderheilkd 2007 · 155:425–430  
DOI 10.1007/s00112-007-1510-0  
© Springer Medizin Verlag 2007

J. Lütschg

### Fieberkrämpfe und Epilepsie

#### Zusammenfassung

Etwa 3% aller Kinder mit Fieberkrämpfen erkranken später an einer Epilepsie. Dieses Risiko ist bei einfachen Fieberkrämpfen niedriger und steigt bei komplexen in Abhängigkeit von der Anzahl der Komplexitätsfaktoren von 4–49% an. Mehrheitlich treten epileptische Anfälle nach den Fieberkrämpfen auf. Gelegentlich können Letzteren Neugeborenenkrämpfe (v. a. benigne familiäre) und einige Epilepsieformen der frühen Kindheit vorausgehen. Eine besondere Gruppe sind die Ionenkanalstörungen (Na<sup>+</sup>-Kanal und GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren). Sie führen zum Krankheitsbild „generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus“ (GEFS+). Diese Störungen können unterschiedlich schwer verlaufen, d. h. von der therapeutisch problemlosen GEFS+ bis zur therapieresistenten schweren myoklonischen Epilepsie, welche mit einem zunehmenden psychomotorischen Entwicklungsrückstand verbunden ist.

#### Schlüsselwörter

Einfache und komplexe Fieberkrämpfe · Ionenkanalstörungen · GEFS+ · Schwere myoklonische Epilepsie · Hippocampusklerose

### Febrile seizures and epilepsy

#### Abstract

An epileptic seizure is seen in about 3% of all pediatric febrile seizure patients. This risk is lower in children with simple febrile seizures but increases for complex febrile seizures, depending on the number of complexity factors, from 4% to 49%. Febrile seizures precede various forms of epilepsy in the majority of cases. Newborns with benign familial neonatal seizures have a higher prevalence of febrile seizures. Generalized epilepsies with febrile seizures plus (GEFS+) are important familial epileptic syndromes caused by channelopathies (voltage gated sodium channels and GABA<sub>A</sub> receptors). GEFS+ is characterised by heterogeneous clinical phenotypes ranging from mild febrile seizures to severe myoclonic epilepsies of infancy (SMEI). There is also a slowing of the psychomotor development in SMEI patients.

#### Keywords

Simple and complex febrile seizures · Channelopathies · Generalized epilepsies with febrile seizures plus (GEFS+) · Severe myoclonic epilepsy · Hippocampus sclerosis

Symptomen. Zwischen den Anfällen sind die Kinder in der Regel unauffällig.

Das EEG ist im Intervall meist normal oder zeigt nur geringe fokale Abnormalitäten. Im Anfall kommt es zuerst zur Abflachung der Grundaktivität während 5–15 s und anschließend zu fokalen Entladungen von scharfen Potenzialen während 1–2 min.

Die Anfälle verschwinden bei 68% der Patienten in den ersten 6 Wochen, selten können sie bis 18 Monate persistieren. Bei 10–14% der Patienten treten später Fieberkrämpfe oder andere epileptische Anfälle auf [15, 18].

### Ionenkanalstörungen mit Epilepsie und Fieberkrämpfen

Es wird angenommen, dass ein großer Teil der „idiopathischen“ Epilepsien auf Ionenkanalstörungen zurückzuführen ist. Spezifische Mutationen konnten aber nur bei einer kleinen Anzahl von Syndromen gefunden werden. Die betreffenden Gene können in 3 funktionelle Kategorien eingeteilt werden:

- Gene, welche primär einen Defekt der elektrischen Membraneigenschaften bzw. der Signalübertragung verursachen;
- Gene, welche die neuronale Plastizität verändern, und
- Gene, welche die Entwicklung der neuronalen Netzwerke stören [22].

Störungen einiger Untereinheiten des Na<sup>+</sup>-Kanals (■ **Abb. 1**) oder der GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren führen zu Syndromen, welche kombiniert als Fieberkrämpfe und Epilepsie in Erscheinung treten [7, 23]. Der exakte Mechanismus, wie diese Kanalstörungen zu Epilepsien führen, ist noch unbekannt.

Der funktionelle Effekt der verschiedenen Mutationen ist nicht identisch. Bei den Na<sup>+</sup>-Kanälen erhöhen einige Mutationen die Kanalaktivität, während andere sie vermindern. Bei erhöhter Aktivität findet man:

- eine negative Verlagerung der Spannungsabhängigkeit für die Aktivierung (der Kanal wird leichter geöffnet),
- einen stärkeren Strom (länger anhaltende Depolarisation) und

- eine raschere Erholung von der Depolarisation (länger anhaltende Salven von Aktionspotenzialen).

Bei positiver Verlagerung der Spannungsabhängigkeit für die Aktivierung kommt es zu:

- einer erschwerten Kanalöffnung und
- einer langsameren Inaktivierung, welche in einer Verminderung der funktionierenden Kanäle in der Membran resultiert.

Damit wird die neuronale Aktivität vermindert.

Somit wird GEFS+ durch Mutationen verursacht, welche die Na<sup>+</sup>-Kanal-Aktivität vermehren oder vermindern können. Die Veränderung am Kanal ist jedoch nicht allein entscheidend, eine wichtige Bedeutung kommt auch der Entladungsfrequenz der Aktionspotenziale zu. Spanpanato et al. [22] konnten anhand von Computermodellen zeigen, dass alle angeführten Veränderungen diese Entladungsfrequenz erhöhen.

### Die Ionenkanaleigenschaften beeinflussen die Entladungsfrequenz der Aktionspotenziale

Mutationen in Genen, welche die GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren kodieren, führen über eine Störung der hemmenden Cl-Kanäle zu einer erhöhten neuronalen Erregbarkeit [6].

Die Ionenkanäle, die für gewisse Untereinheiten dieser Kanäle verantwortlichen Gene sowie die bei Defekten dieser Gene auftretende Epilepsiesyndrome sind in ■ **Tab. 1** zusammengefasst. Ein großer Teil dieser Störungen beginnt in der frühesten Kindheit. Die Patienten mit einer gehäuft positiven Familienanamnese für Fieberkrämpfe oder Epilepsien zeigen meist Fieberkrämpfe als erstes Symptom und später epileptische Anfälle ohne Fieber [9]. Das klinische Spektrum dieser Störungen ist entsprechend ihrer relativen Häufigkeit in ■ **Abb. 2** dargestellt.

### Generalisierte Epilepsien und Fieberkrämpfe plus (GEFS+)

Patienten mit dieser Erkrankung bilden die größte Gruppe. Die Fieberkrämpfe

Hier steht eine Anzeige.



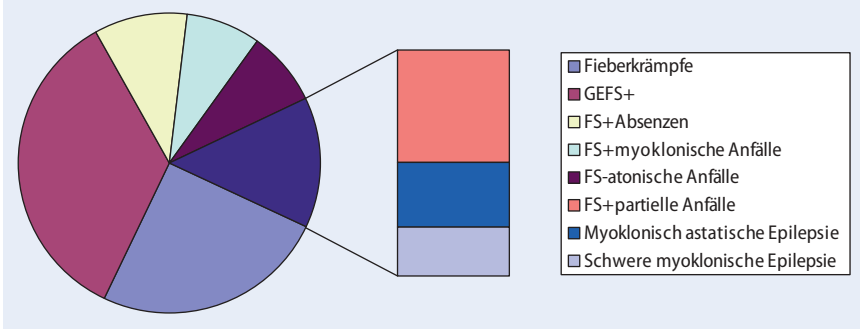


Abb. 2 ▲ Spektrum der klinischen Anfallstypen entsprechend ihrer relativen Häufigkeit

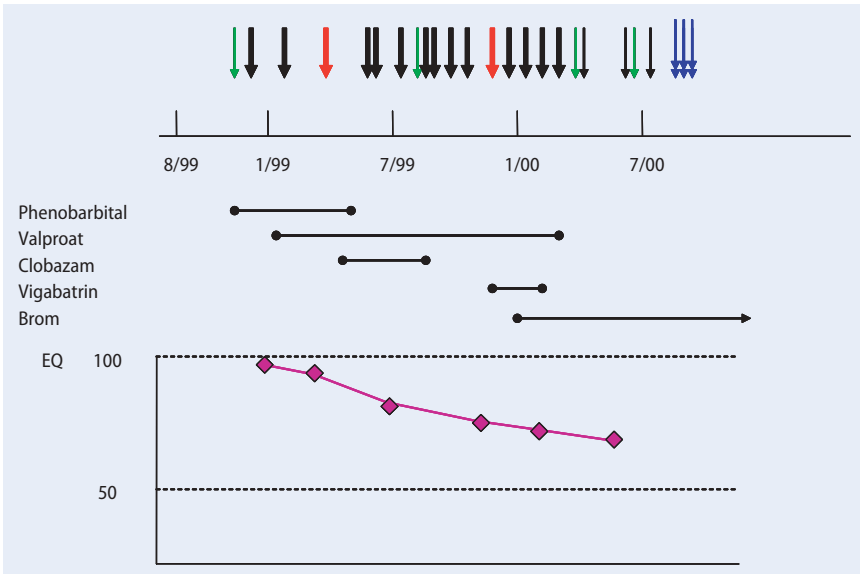


Abb. 3 ▲ Verlauf eines Patienten mit Dravet-Syndrom, grüner Pfeil einfache Fieberkrämpfe, schwarzer Pfeil prolongierte Fieberkrämpfe, roter Pfeil prolongierte Fieberkrämpfe mit Intubation und Beatmung, blauer Pfeil generalisierte Anfälle beim Baden; Entwicklungsquotient (EQ) mit Griffith-Test bestimmt

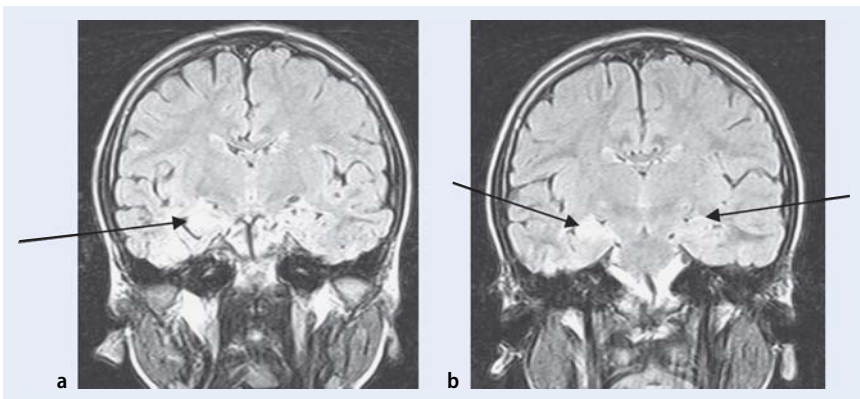


Abb. 4 ▲ 7-jähriger Knabe mit Hippocampussklerose, a nach prolongiertem Fieberkrampf im Alter von 3 Jahren, b erneute generalisierte Anfälle 3 Monate vor MRT-Untersuchung

fe treten erstmals im Alter von 3 Monaten–6 Jahren auf. Bei einem Teil der Patienten setzen sie sich bis in die spätere Kindheit oder ins Adoleszentenalter fort. Bei einer 2. Patientengruppe findet man parallel zu den Fieberkrämp-

fen, d. h. im typischen Fieberkrampfal-ter, auch tonisch-klonische Anfälle ohne Fieber, und bei einer 3. Gruppe treten die generalisierten tonisch-klonischen Anfälle (GTCS) erst nach den Fieberkrämpfen auf. Manchmal kann die Pau-

se bis zum Auftreten der generalisierten Anfälle ohne Fieber mehrere Jahre betragen [16].

Gelegentlich kommen in GEFS+-Familien auch Patienten mit generalisier-ten tonisch-klonischen Anfällen vor, welche nie an Fieberkrämpfen gelitten haben, aber den gleichen Gendefekt wie die GEFS+-Patienten zeigen. Seltener können auch fokale Anfälle beobachtet werden [18]. So können Temporallappenepilepsien nach Fieberkrämpfen auftreten. Diese sind z. T. von einer Hippocampusklerose begleitet. In einer französischen GEFS+-Familie wurden Frontallappenepilepsien mit hemiklonischen und oro-fazialen motorischen Anfällen beschrieben.

### Myoklonisch-astatische Epilepsie (MAE)

Diese mit Fieberkrämpfen in Beziehung stehende Epilepsie wurde von Doose et al. [5] erstmals beschrieben. Sie beginnt bei einem Drittel der Patienten mit Fieberkrämpfen und bei den restlichen mit GTCS. Anschließend entwickeln die betroffenen Kinder verschiedene andere generalisierte Anfallsformen wie atonisch und myoklonische Anfälle sowie Absenzen inklusive die typischen myoklonisch-astatischen Anfälle. Dazwischen treten immer wieder GTCS auf. Die Anfälle werden erstmals im Alter zwischen 2 und 5 Jahren beobachtet, und Knaben sind etwas häufiger als Mädchen betroffen [17].

### Die meisten MAE-Patienten zeigen später mentale Entwicklungsstörungen

Die Prognose ist nicht immer günstig, da die Mehrheit der Patienten später durch mentale Entwicklungsstörungen auffällt. Im EEG findet man eine generalisierte Spike-Wave-Aktivität.

Die Familienuntersuchungen von Doose et al. [5] ergaben einen komplexen Erbgang, es konnten jedoch bei mehreren MAE-Patienten Mutationen in den GEFS+-Genen (*scn1a*, *scn1b* und *gabrg2*, ■ Tab. 1) gefunden werden [12, 26].

## Schwere myoklonische Epilepsie der frühen Kindheit (SMEI)

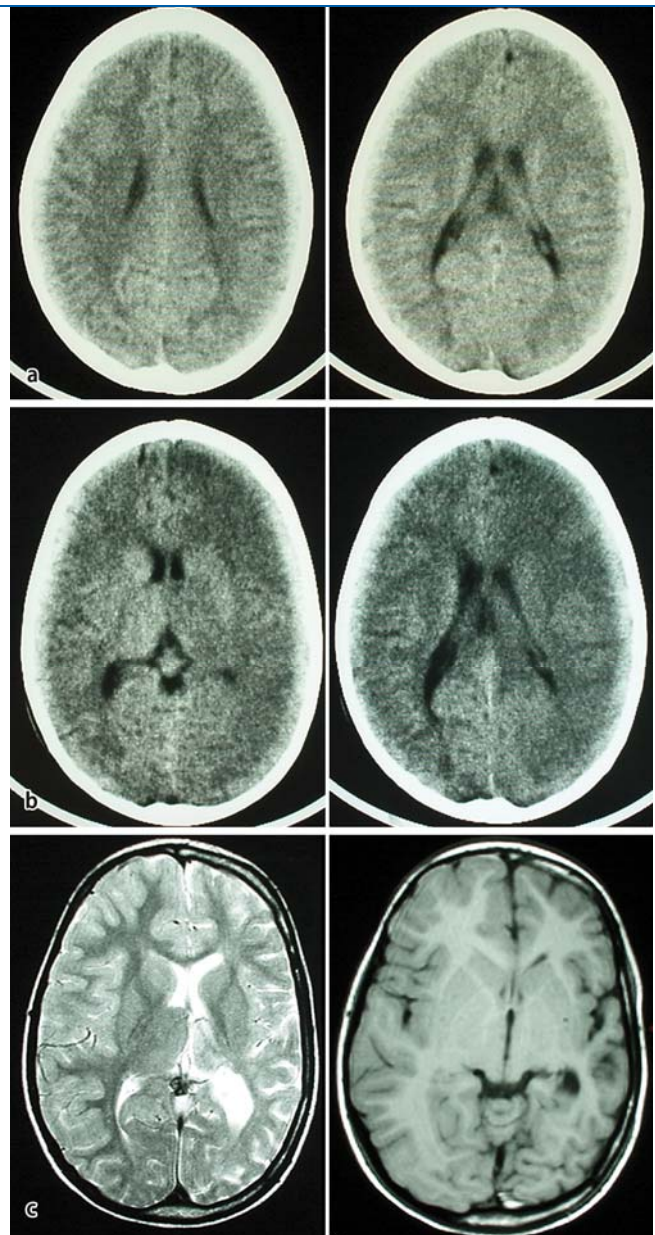
Diese von Charlotte Dravet beschriebene Form ist die schwerste im Zusammenhang mit Fieberkrämpfen stehende Epilepsie. Die in den ersten Monaten normal entwickelten Kinder erkranken etwa im Alter von 6 Monaten an Fieberkrämpfen, welche sich oft als generalisierter oder hemiklonischer Status epilepticus präsentieren. In den folgenden Monaten kommt es zu hemiklonischen Anfällen auf der Gegenseite oder weiteren generalisierten Anfällen oder generalisierten epileptischen States. Im Alter zwischen 1 und 4 Jahren entwickeln sich dann andere Anfallstypen wie myoklonische Anfälle. Diese kommen aber nicht bei allen Kindern vor. Es werden auch partielle und atonische Anfälle sowie atypische Absencen beobachtet. Die Patienten bleiben bei Fieber anfallsbereit; aber auch rasch eintretende Temperaturunterschiede, wie ein warmes Bad oder körperliche Aktivität an warmen Tagen, können Anfälle auslösen [2].

Die psychomotorische Entwicklung ist im ersten Lebensjahr normal. Danach verlangsamt sie sich, viele Kinder fallen zusätzlich durch ataktische oder spastische Bewegungsstörungen auf.

Die Prognose ist schlecht. Die Kinder bleiben mental retardiert und die Anfälle therapieresistent [10]. Vor allem Lamotrigin sollte vermieden werden (Anfallsvermehrung). Die andern Antiepileptika zeigten bis jetzt wenig Erfolg. In einer Studie konnte eine 70%ige Anfallsverminderung mit Stiripentol (Cytochrom-P450-Hemmer) in Kombination mit Valproat oder Clobazam erreicht werden.

Etwa bei 80% der SMEI-Patienten können *scn1a*-Mutationen, meist De-novo-Formen, nachgewiesen werden. Es sind bis jetzt über 100 Mutationen beschrieben. Am häufigsten sind trunkierende Mutationen; es kommen aber auch Deletionen und Spleißstellenmutationen vor. *scn1a*-Missense-Mutationen bei SMEI betreffen v. a. das S5–6-Transmembransegment von jeder Domäne oder das Bindeglied dazwischen, welche zusammen die Poren des Ionenkanals bilden (■ **Abb. 1**) [3, 11].

In ■ **Abb. 3** ist der typischen Verlauf eines Dravet-Syndroms dargestellt – mit



**Abb. 5** ► Mädchen mit prolongiertem halbseitigem tonisch-klonischem Fieberkrampf rechts und anschließender Entwicklung eines HHE-Syndroms mit spastischer Hemiplegie rechts und Atrophie der linken Hemisphäre, **a** CT vom 26.02.88, **b** CT vom 28.02.88, **c** MRT vom 15.07.95

kompletter Therapieresistenz auf verschiedene Antiepileptika und einer progressiven Verminderung des Entwicklungsquotienten (gemäß Griffith-Test) nach Beginn der Anfälle.

### Andere Epilepsien als Folge von Fieberkrämpfen

Etwa bei 10–30% der Kinder, die an einer Rolando-Epilepsie oder an einem Panayiotopoulos-Syndrom (idiopathische Epilepsie mit im Vordergrund stehenden autonomen Symptomen, v. a. Erbrechen, Verhaltensstörungen und Augendeviationen) leiden, werden vorausgegangene Fieberkrämpfe angegeben [4].

Eine Hippocampussklerose (■ **Abb. 4**) wurde von verschiedenen Autoren als Folge von prolongierten Fieberkrämpfen angesehen [24].

### ► Es besteht ein Zusammenhang zwischen Hippocampussklerose und Fieberkrämpfen

Dies steht in Analogie zu Veränderungen des Hippocampus nach einem lange dauernden Status epilepticus. Sokol et al. [21] konnten zeigen, dass es am 3. Tag nach einem Fieberkrampf zu einer Schwellung des Hippocampus kommt, welche dann 2 Monate später in eine Hippocampussklerose übergeht. Scott et al. [19] ka-

**Tab. 1 Mit Epilepsien und Fieberkrämpfen assoziierte Ionenkanalstörungen [23]**

Kanaltyp	Gen	Kanal	Untereinheit	Syndrom
Na <sup>+</sup> -Kanal	<i>scn1a</i>	Na <sub>v</sub> 1.1	α	Generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus Therapieresistente Epilepsie Generalisierte tonisch-klonische Anfälle Schwere myoklonische Epilepsie (Dravet-Syndrom)
				<i>scn1b</i>
	<i>scn2a</i>	Na <sub>v</sub> 1.2	α	Generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus Benigne familiäre neonatale Anfälle
GABA <sub>A</sub> -R	<i>gabrg2</i>		γ	Absencenepilepsie mit Fieberkrämpfen
			γ	Generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus

men anhand ihrer Studie an 23 Kindern zum Schluss, dass vorbestehende Abnormalitäten des Hippocampus zu prolongierten Fieberkrämpfen prädisponieren und somit die bei diesen Fällen gehäuft beobachtete Hippocampussklerose nicht Folge, sondern eher Ursache des Fieberkrampfs und einer parallel dazu verlaufenden Epilepsie ist.

Eine seltene Manifestation, welche im Rahmen von Fieberkrämpfen auftreten kann, ist das Hemikonvulsion-Hemiplegie-Epilepsie(HHE)-Syndrom. Im Anschluss an einen komplexen Fieberkrampf kommt es zur postiktalen Parese. Diese kann sich nach dem ersten Anfall noch zurückbilden und erst nach einem der folgenden Anfälle bestehen bleiben (▣ **Abb. 5**). In der Regel bildet sie sich beim sich anbahnenden HHE-Syndrom langsamer, d. h. über Tage, zurück, im Gegensatz zur Todd-Parese nach einem fokalen Anfall, welche nur Minuten bis höchstens einige Stunden nachweisbar bleibt.

Ätiologisch unterscheidet man zwischen HHE-Syndromen, welche mit einem symptomatischen Fieberkrampf z. B. bei Meningitis, Enzephalitis oder einem vaskulären Insult auftreten, von einem idiopathischen Anfall bei Fieber. Es wird empfohlen, so rasch wie möglich mit einer antikonvulsiven Therapie (z. B. Phenobarbital oder Valproat) zu beginnen. Ob damit das Auftreten einer definitiven Parese verhindert werden kann, ist umstritten [8].

## Fazit

**Fieberkrämpfe sind mit einem großen Spektrum ätiologisch sehr unterschiedlicher Erkrankungen assoziiert. Neben unterschiedlich schwer verlaufenden Ionenkanalstörungen können verschiedene zerebrale Pathologien zu beiden klinischen Bildern – Fieberkrämpfen und Epilepsie – führen.**

**nenkanalstörungen können verschiedene zerebrale Pathologien zu beiden klinischen Bildern – Fieberkrämpfen und Epilepsie – führen.**

## Korrespondenzadresse

### Prof. Dr. J. Lütsch

Universitäts-Kinderklinik beider Basel  
Postfach, 4005 Basel, Schweiz  
juerg.luetsch@unibas.ch

**Interessenkonflikt.** Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

## Literatur

- Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB et al. (1987) Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* 316: 493–498
- Caraballo RH, Fejerman N (2006) Dravet syndrome: a study of 53 patients. *Epilepsy Res [Suppl 1]* 70: S231–238
- Ceulemans BP, Claes LR, Lagae LG (2004) Clinical correlations of mutations in the SCN1A gene: from febrile seizures to severe myoclonic epilepsy in infancy. *Pediatr Neurol* 30: 236–243
- Covanis A (2006) Panayiotopoulos syndrome: a benign childhood autonomic epilepsy frequently imitating encephalitis, syncope, migraine, sleep disorder, or gastroenteritis. *Pediatrics* 118: e1237–1243
- Doose H, Gerken H, Leonhardt R et al. (1970) Centrencephalic myoclonic-astatic petit mal. Clinical and genetic investigation. *Neuropadiatrie* 2: 59–78
- George AL Jr (2004) Inherited channelopathies associated with epilepsy. *Epilepsy Curr* 4: 65–70
- Goldin AL (2003) Mechanisms of sodium channel inactivation. *Curr Opin Neurobiol* 13: 284–290
- Herbst F, Heckmann M, Reiss I (2002) [Hemikonvulsion-hemiplegia-epilepsy-syndrome (HHE)]. *Klin Padiatr* 214: 126–127
- Ito M, Yamakawa K, Sugawara T et al. (2006) Phenotypes and genotypes in epilepsy with febrile seizures plus. *Epilepsy Res [Suppl 1]* 70: S199–205
- Kamiya K, Kaneda M, Sugawara T et al. (2004) A nonsense mutation of the sodium channel gene SCN2A in a patient with intractable epilepsy and mental decline. *J Neurosci* 24: 2690–2698
- Kearney JA, Wiste AK, Stephani U et al. (2006) Recurrent de novo mutations of SCN1A in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Pediatr Neurol* 34: 116–120
- Nabbout R, Kozlovski A, Gennaro E et al. (2003) Absence of mutations in major GEFS+ genes in myoclonic astatic epilepsy. *Epilepsy Res* 56: 127–133
- Nelson KB, Ellenberg JH (1976) Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med* 295: 1029–1033
- Nelson KB, Ellenberg JH (1978) Prognosis in children with febrile seizures. *Pediatrics* 61: 720–727
- Ronen GM, Rosales TO, Connolly M et al. (1993) Seizure characteristics in chromosome 20 benign familial neonatal convulsions. *Neurology* 43: 1355–1360
- Scheffer IE, Berkovic SF (1997) Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 120: 479–490
- Scheffer IE, Wallace R, Mulley JC et al. (2001) Clinical and molecular genetics of myoclonic-astatic epilepsy and severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). *Brain Dev* 23: 732–735
- Scheffer IE, Harkin LA, Grinton BE et al. (2007) Temporal lobe epilepsy and GEFS+ phenotypes associated with SCN1B mutations. *Brain* 130: 100–109
- Scott RC, King MD, Gadian DG et al. (2006) Prolonged febrile seizures are associated with hippocampal vasogenic edema and developmental changes. *Epilepsia* 47: 1493–1498
- Shinnar S, Glauser TA (2002) Febrile seizures. *J Child Neurol [Suppl 1]* 17: S44–52
- Sokol DK, Demyer WE, Edwards-Brown M et al. (2003) From swelling to sclerosis: acute change in mesial hippocampus after prolonged febrile seizure. *Seizure* 12: 237–240
- Spampanato J, Aradi I, Soltesz I et al. (2004) Increased neuronal firing in computer simulations of sodium channel mutations that cause generalized epilepsy with febrile seizures plus. *J Neurophysiol* 91: 2040–2050
- Stefanaki E, Aggelakou V, Orfanou M et al. (2006) Epilepsy with a de novo missense mutation in the sodium channel α1 subunit: a case report. *Acta Paediatr* 95: 1703–1706
- Takanashi J, Oba H, Barkovich AJ et al. (2006) Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. *Neurology* 66: 1304–1309; 1291
- Verity CM, Golding J (1991) Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study. *BMJ* 303: 1373–1376
- Wallace RH, Marini C, Petrou S et al. (2001) Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat Genet* 28: 49–52