



ULBS

Universitatea "Lucian Blaga" din Sibiu

Școala doctorală interdisciplinară
Domeniul de doctorat: Medicină

TEZĂ DE DOCTORAT

**BIOMARKERI, EXPLORĂRI
FUNCȚIONALE ȘI CORELAȚII
GENOTIP-FENOTIP (SECVENȚIEREA
GENEI SCN1A) ÎN CONVULSIILE
FEBRILE LA COPIL**

REZUMAT

doctorand:
RALUCA-MARIA, COSTEA

Conducător de doctorat:
Prof. Univ. Dr. Mihai-Leonida Neamțu

Cuvinte cheie:

convulsii febrile, convulsii febrile simple, convulsii febrile complexe, etiopatogenie, inflamație, carență de fier, hiperglicemie de stres, alcaloză, lactatemie, EEG, recurență, gena SCN1A, epilepsie cu convulsii febrile plus

LUCRĂRI PUBLICATE

1. **Costea, R.M.**; Maniu, I.; Dobrota, L.; Pérez-Elvira, R.; Agudo, M.; Oltra-Cucarella, J.; Dragomir, A.; Bacilă, C.; Banciu, A.; Banciu, D.D.; Cipăian, C.R.; Crișan, R.; Neamtu, B. Exploring Inflammatory Status in Febrile Seizures Associated with Urinary Tract Infections: A Two-Step Cluster Approach. *Brain Sci.* **2021**, *11*, 1168. <https://doi.org/10.3390/brainsci11091168>
2. Maniu, I.; **Costea, R.**; Maniu, G.; Neamtu, B.M. Inflammatory Biomarkers in Febrile Seizure: A Comprehensive Bibliometric, Review and Visualization Analysis. *Brain Sci.* **2021**, *11*, 1077. <https://doi.org/10.3390/brainsci11081077>
3. Pérez-Elvira, R.; Oltra-Cucarella, J.; Carroble, J.A.; Moltó, J.; Flórez, M.; Parra, S.; Agudo, M.; Saez, C.; Guarino, S.; **Costea, R.M.**; Neamtu, B. Enhancing the Effects of Neurofeedback Training: The Motivational Value of the Reinforcers. *Brain Sci.* **2021**, *11*, 457. <https://doi.org/10.3390/brainsci11040457>
4. Maniu, I.; **Costea, R.M.**; Dobrota, L.; Bacila, C.; Neamtu, B.M. Exploring Inflammatory Status in Febrile Seizures Associated with Urinary Tract Infections: A Two-Step Cluster Approach. *Proceedings* **2021**, *71*, 3. <https://doi.org/10.3390/IECBS-08108>
5. Maniu, I.; **Costea, R.M.**; Maniu, G.; Neamtu, B.M. Inflammatory Biomarkers in Febrile Seizure: A Comprehensive Bibliometric, Review and Visualization Analysis. *Proceedings* **2021**, *71*, 1. <https://doi.org/10.3390/IECBS-08539>
6. **Costea RM**, Maniu I, Dobrota L, Neamtu B. Stress Hyperglycemia as Predictive Factor of Recurrence in Children with Febrile Seizures. *Brain Sciences.* **2020**; *10*(3):131. <https://doi.org/10.3390/brainsci10030131>
7. Maniu I, **Costea RM**, Neamtu BM, "Cut-off Values for Biomarkers. A Review of Statistical Methods and an Application Study on the Association Between UTI and CRP

in Febrile Seizure," **2020** International Conference on e-Health and Bioengineering (EHB), 2020, pp. 1-4, doi: 10.1109/EHB50910.2020.9280288.

- 8. Costea RM**, Revenco N, Hadjiu S, Calcii C, Sprincean M, Maniu I, Neamtu BM, Dobrotă L. Prevalența infecțiilor de tract urinar în cazul copiilor cu convulsii febrile, Buletin De Perinatologie – Journal of Research and Practice, 2(87), 2020
- 9. Costea RM**, Maniu I, Neamtu BM, Glycemic Status in Febrile Seizures, Acta Medica Transilvanica Decembe **2019**;24(4):58-61 DOI: 10.2478/amtsb-2019-0018 Online ISSN 2285-7079
- 10. Costea RM**, Maniu I, Dragomir A, Banciu D.D, Neamtu BM, "Cluster Analysis a Profiling Tool in Children With Febrile Seizures," 2019 E-Health and Bioengineering Conference (EHB), **2019**, pp. 1-4, doi: 10.1109/EHB47216.2019.8969915.
- 11. Costea RM**, Neamtu ML; Neamtu MB. Antioxidanții (Resveratrolul) - posibile terapii adjuvante în profilaxia recurenței convulsiilor febrile. Buletin de Perinatologie. **2017**, nr. 1(73), pp. 54-59. ISSN 1810-5289
- 12.** Maniu I, Maniu G, Visa GA, **Costea RM**, Neamtu BM, Frequent Pattern Mining of Risk Factors Predicting Neonatal Seizures Outcomes. Brain – Broad Research in Artificial Intelligence and Neuroscience Volume 9, Issue 4 (November, **2018**), ISSN 2067-3957
- 13. Costea RM**, Neamtu ML, Neamtu MB, The Opportunity of the Electroencephalography in the Diagnostic Approach of Febrile Seizures, Acta Medica Transilvanica, Volume 21, no 3, Sept **2016**, pages 50-53
- 14.** Neamtu MB, **Costea RM**, The Laboratory and Neuroimaging Investigations in the Diagnostic Approach of Febrile Seizures, Acta Medica Transilvanica, Volume 21, no 3, Sept **2016**, pages 79-83
- 15. Costea RM**, Neamtu MB, Maniu GC, Pathological EEG Pattern, Predictive Factor for Recurrence or Epilepsy in Febrile Seizures? Acta Medica Transilvanica, Volume 21, no 4, Dec **2016**, pages 22-26
- 16. Costea RM**, Neamtu ML. Iron Deficiency -Potential Risk Factor for Febrile Seizures. ESPGHAN- Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition Vol.62, Supplement 1, May **2016**
- 17. Costea RM**, Neamtu ML, Febrile Seizures - EEG Study and Risk Factors for Recurrence and for Epilepsy, EAPS, Geneva- Eur J Pediatrics 175 (11), 1616-1617, **2016**
- 18. Costea RM.**, Visa G, Maniu GC, Neamtu BM. Particular Features of Neonatal Seizures Populational Study. World Journal of Research and Review. **2016**. 3(6), pp. 45-50

CUPRINS

Cuprins.....	1
Lista de abrevieri.....	4
Introducere.....	8
PARTEA GENERALA	
1. Convulsiile febrile - actualități și premise ale cercetării	12
1.1. Istoricul convulsiilor febrile	12
1.2. Definiție și date epidemiologice	12
1.3. Mecanisme etiopatogenetice în convulsiile febrile	14
1.3.1. Genetica răspunsului imun-inflamator a convulsiilor febrile	16
1.3.2. Factori de mediu implicați în mecanismul convulsiilor febrile	20
1.3.3. Rolul inflamației în mecanismul convulsiilor febrile	26
1.3.4. Rolul stresului oxidativ în mecanismul convulsiilor febrile	31
1.3.5. Particularități metabolice în convulsiile febrile.....	32
1.4. Factori de risc pentru recurența convulsiilor febrile	36
1.5. Factori de risc pentru epilepsie	39
1.6. Prognostic tardiv. Factori de risc pentru comorbidități	45
2. Impactul genei SCN1A în practica medicala	47
2.1. Structura și cartografierea genei	48
2.2. Structura, distribuția și funcția canalelor de sodiu Nav1.1	50
2.3. Fenotipuri epileptice - spectrul clinic al genei SCN1A.....	55
2.3.1. Spectrul convulsiilor febrile – convulsii febrile plus	57
2.3.2. Epilepsia mioclonică infantilă severă – sindrom Dravet	58
2.3.3. Alte epilepsii asociate cu mutații SCN1A	61
2.4. Genetica moleculară – modalități de transmitere, penetranta, tipuri de variante SCN1A	63
2.5. Corelații genotip-fenotip	65
2.6. Impactul diagnosticului genetic în practica clinică	69
2.6.1. Optimizarea terapiei și a prognosticului	69
2.6.2. Terapii alternative, de precizie (patogenetice, genice)	70
2.6.3. Sfatul genetic	74
PARTEA SPECIALA	
3. Ipoteza de lucru și obiectivele cercetării	78
3.1. Motivația cercetării	78
3.2. Obiectivele cercetării	78
3.3. Material și metodă	79
3.3.1. Material	79
3.3.2. Criterii de includere și excludere	79
3.3.3. Metoda de evaluare:	81
3.3.4. Metode de determinare	83
3.3.5. Metode statistice	85
4. Rezultate în lotul de studiu cu convulsii febrile	88
4.1. Descrierea generală a lotului de studiu	88
4.1.1. Parametrii demografici și anamnestic-clinici	88
4.1.2. Parametrii biologici – de laborator	93
4.1.3. Parametrii neurofiziologici- aspectul EEG	95
4.1.3.1. Parametrii ce influențează traseul EEG – generali și specifici.....	96
4.1.3.2. Evoluția traseului EEG în lotul de CF	105
4.2. Analiza comparativă a parametrilor demografici, anamnestic-clinici, de laborator și EEG în funcție de rangul convulsiei febrile	115
4.3. Analiza comparativă a parametrilor demografici, anamnestic-clinici, biologici și EEG în funcție de tipul convulsiei pe întreg lotul de studiu	133
4.4. Analiza comparativă a parametrilor demografici, anamnestic-clinici, biologici și EEG în funcție de tipul convulsiei pe lotul de prime convulsii febrile	145
4.5. Analiza comparativă a loturilor de pacienți în raport cu recurență tardivă	151
4.5.1. Parametrii demografici și anamnestic-clinici	151
4.5.1.1. Analiza individuală	151

4.5.1.2. Valoarea predictivă a tipului primei convulsii febrile pentru aspectul în dinamică al convulsiilor recurente	165
4.5.1.3. Analiza combinată pe baza arborilor decizionali	166
4.5.2. Parametrii biologici – inflamatori, metabolici și martiali	170
4.5.2.1. Analiza individuală	170
4.5.2.2. Analiza combinată a parametrilor de laborator utilizând Two Step Cluster (algoritm de grupare în doua secvențe) și arborii decizionali	207
4.5.3. Parametrii neurofiziologici – EEG	252
4.5.4. Modele de risc pentru recurența tardivă pe baza parametrilor clinici, de laborator și EEG utilizând algoritmi de tip arbori decizionali	259
4.5.4.1. Status metabolic acido-bazic, glicemic și aspectul EEG –predictori pentru recurența tardivă	259
4.5.4.2. pH și parametrii clinici – predictori pentru recurența tardivă	260
4.5.4.3. Statusul metabolic acido-bazic și glicemic. Parametrii clinici - predictori pentru recurența tardivă	261
4.5.4.4. Statusul inflamator –predictor sau protector pentru recurența tardivă	262
4.5.5. Predicția recurenței tardive prin analiza combinată a tuturor parametrilor utilizând modelul de regresie logistica.....	263
5. Rezultate în lotul de studiu cu secvențiere a genei SCN1A	267
5.1. Descrierea generală a lotului de studiu	267
5.2. Analiza comparativă a parametrilor anamnestic-clinici, EEG și imagistici pe loturile cu și fără mutații SCN1A	267
6. Discuții	292
7. Concluzii.....	308
8. Contribuții personale. Limite ale studiului. Recomandări.....	314
Anexa A	319
Anexa B	326
Anexa C	350
Anexa D	361
Anexa E	375
Referințe	393
Lista figuri	427
Lista tabele	434

ANEXĂ

- ❖ ADN = acid dezoxiribonucleic
- ❖ AHC = antecedente heredocolaterale

- ❖ ASLO = anticorpi antistreptolizina O
- ❖ BHE = bariera hematoencefalică
- ❖ Ca = calciu
- ❖ CF = convulsii febrile
- ❖ CFC = convulsii febrile complexe
- ❖ CFS = convulsii febrile simple
- ❖ CHEM = concentrația hemoglobinei eritrocitare medii
- ❖ Cl = clor
- ❖ EEG = electroencefalogramă
- ❖ FAS = fosfataza acida serică
- ❖ GEFS+ = epilepsie genetică cu convulsii febrile plus
- ❖ Hb = hemoglobină
- ❖ HCO_3^- = bicarbonat
- ❖ HEM = hemoglobina eritrocitară medie
- ❖ IL = interleukină
- ❖ IL-R = receptor de interleukină
- ❖ IL -Ra = antagonist receptor de interleukină
- ❖ IRM = imagistica prin rezonanță magnetică
- ❖ K = potasiu
- ❖ Ly = număr absolut de limfocite
- ❖ Na = sodiu
- ❖ pCO_2 = presiunea parțială a dioxidului de carbon
- ❖ PCR = proteina C reactivă
- ❖ PCT = plachetocrit
- ❖ PDW = indice de variabilitate al volumului trombocitar
- ❖ pH = potențialul de hidrogen
- ❖ P-LCR = procentul plachetelor mari

- ❖ PLT = trombocite
- ❖ PEV = perfuzie endovenoasă
- ❖ RBC = eritrocite
- ❖ RDW = variația distribuției eritrocitelor
- ❖ RDW- CV = variația distribuției eritrocitelor – coeficientul de variație
- ❖ RDW- SD = variația distribuției eritrocitelor – deviația standard
- ❖ RNL = raport neutrofile/ limfocite
- ❖ SNC = sistem nervos central
- ❖ SNV = single nucleotid variant
- ❖ T⁰ = temperatură
- ❖ TGO = aspartat amino transferaza (transferaza glutamic oxalică)
- ❖ TGP = alanin amino transferaza (transferaza glutamic piruvică)
- ❖ TNF = factor de necroză tumorală
- ❖ VEM = volum eritrocitar mediu
- ❖ VTM = volum trombocitar mediu

INTRODUCERE

Studiul convulsiilor febrile, cele mai frecvente tipuri de crize, reprezintă o perpetuă și actuală preocupare.

Decelarea unui proces inflamator particular și persistent în patogeniza CF posibil angrenat în promovarea epileptogenezei suscită interesul deosebit al cercetătorilor.

În acest sens studiul acestor mecanisme și identificarea de noi biomarkeri potențiali predictivi pentru recurență sau epilepsie reprezintă nu doar concepte atrăgătoare de cercetare, ci și elemente esențiale pentru terapia individualizată a pacienților.

Potentialul anxiogen al CF pentru anturaj, în relație cu riscul de recurență și/sau epilepsie, potențialul impact asupra statusului cognitiv și comportamental, vin să motiveze în plus abordarea complexă a CF și să promoveze interesul cercetătorilor.

În plus, dacă unii biomarkeri au mai fost cercetați ca factori individuali de prognostic și diferențiere a tipurilor de CF, elementul de inovație al studiului îl reprezintă abordarea și evaluarea lor interdependentă.

O alta fereastră de oportunitate a fost reprezentată de identificarea anumitor particularități anamnestic-clinice și ale biomarkerilor în cazul primelor CF, relevante atât pentru patogenia CF, cât și pentru prognosticul acestora.

Mai mult, am urmărit integrarea în practica clinică a mutațiilor genei SCN1A, în cazuri individualizate, din perspectiva abordării diagnostice, terapeutice și a prognosticului.

Totodata, mi-am propus să evidențiez efectul mutațiilor genei SCN1A în asociere cu alte fenotipuri decât Dravet și a corelațiilor între tipul de mutație și fenotip.

În PARTEA GENERALĂ, în primul capitol sunt prezentate istoricul, definițiile actualizate, datele epidemiologice, mecanismele etiopatogenetice în convulsiile febrile, un interes particular fiind adresat factorilor de risc pentru recurența convulsiilor febrile, epilepsie sau comorbidități, toate elemente ce se constituie în premisele cercetării.

Convulsiile febrile sunt evenimente sistemice, polifactoriale, secundare interacțiunii între 1.) factorii genetici determinanți ai alterării răspunsului inflamator, ai termoreglării hipotalamice, respectiv ai hiperexcitabilității corticale și, 2.) între factorii de mediu precipitanți ai contextului infecțios-inflamator, reprezentați în principal de infecțiile virale cu proprietăți neurotrope, promotoare ale inflamației sau dezechilibrelor metabolice [453]. Rezultatele studiilor privind implicarea oligoelementelor în promovarea convulsiilor febrile sunt contradictorii [314, 356].

Datele din literatură susțin interacțiunea complexă între sistemul nervos central, sistemul nervos vegetativ, mecanismele endocrine și imune în geneza convulsiilor febrile. Studiile plasează anumite polimorfisme genice ale IL, dezechilibrul între prostaglandinele și citokinele implicate atât în combaterea infecției cât și în antrenarea inflamației patologice

(predominant IL-1 β) și citokinele antiinflamatorii (predominant L-1RA), alterarea barierei hematoencefalice și dezechilibrul între neuroinhibiție și neuroexcitație în etiopatogeneza convulsiilor febrile. Totodată, neuroinflamația, secundară alterării barierei hematoencefalice și activării cascadei inflamatorii, este incriminată în epileptogeneza asociată convulsiilor febrile prelungite, pentru ca recurența convulsiilor febrile să fie asociată în studii actuale cu un risc crescut de comorbidități [453, 422].

În cel de-al doilea capitol atenția este centrată asupra impactului genei SCN1A în practica medicală, pornind de la detalii privind structura și funcția genei SCN1A și a canalelor Nav1.1 codificate de aceasta, continuând cu fenotipurile asociate genei SCN1A și corelațiile genotip-fenotip și finalizând cu detalii privind impactul diagnosticului genetic în optimizarea terapiei și a prognosticului.

Tabloul clinic secundar alterării funcției canalelor Nav1.1 de la nivelul SNC variază de la epilepsie [659], scleroza mezială [658], tulburări de mișcare, anomalii de mers și postură [138, 183, 221, 302, 479, 601, 700], migrenă [181, 211, 299], proliferare celulară și migrare tumorală [295, 372, 684, 701], autism [53, 261, 376, 563], retard mental [43, 604, 691], demența Alzheimer [420], tulburări de somn/ritm circadian sau termoreglare până la aritmii cardiace și sindromul morții subite în epilepsie [213, 245, 303, 431, 504, 198]. Comorbiditățile psihiatrice au expresie clinică variată de la comportament stereotip, tulburări de integrare socială, până la deficiențe de memorie spațială și deficit de atenție [213, 539].

Variantele patogene SCN1A au fost documentate într-un spectru larg de sindroame epileptice și în special în relație cu encefalopatia mioclonică infantilă severă (sindromul Dravet). Mutațiile în gena SCN1A au transmitere autozomal dominantă, cu penetranță incompletă și expresivitate variabilă [216]. În general mutațiile cu trunchierea proteinei și mutațiile de tip missense la nivelul regiunilor formatoare de pori ale canalelor de sodiu sunt determinante ale unui fenotip sever (sindrom Dravet) pentru că mutațiile de tip missense în alte regiuni să fie asociate mai frecvent cu spectrul convulsii febrile-convulsii febrile plus-epilepsie genetică cu convulsii febrile plus [137, 246, 416, 418]. Totuși nu a fost confirmată valoarea predictivă a tipului mutației pentru severitatea fenotipului, probabil în relație cu alte gene modificatoare și determinismul poligenic al spectrului CF-CF plus-Dravet [203, 418, 459].

PARTEA SPECIALĂ cuprinde patru capitole dedicate cercetării personale, respectiv aspecte legate de: motivația, obiectivele și metodologia cercetării, rezultatele și discuțiile studiului și finalizând cu concluziile și evaluarea globală a proiectului de cercetare.

CERCETAREA PERSONALĂ

Motivația alegerii

Cercetarea de față a urmărit atât evaluarea individuală cât mai ales, ca element de inovație, evaluarea interdependentă a contextului inflamator, metabolic, marțial și electroencefalografic ca factori de diferențiere între tipurile de CF și ca factori de risc pentru recurența tardivă, cât și identificarea anumitor particularități anamnestic-clinice și ale biomarkerilor în cazul primelor convulsii febrile relevante pentru patogenia acestora. Studiul și-a propus identificarea unor biomarkeri facili, cost-eficienți, care să necesite minime manevre invazive cu aplicabilitate practică pentru stabilirea unor modele de risc și pentru prognostic.

Daca unii biomarkeri au mai fost cercetați ca factori individuali de prognostic și diferențiere a tipurilor de CF, abordarea și evaluarea lor interdependentă nu a mai fost performată până în prezent.

Aceasta fereastră de oportunitate a fost decisivă în alegerea temei de cercetare.

Pe de alta parte, în a doua parte a studiului, integrarea convulsiilor febrile într-un nou concept, al spectrului CF-CF plus-sindrom Dravet, perspectiva identificării de noi mutații ale genei SCN1A în relație cu spectrul CF-CF plus-Dravet sau cu alte tipuri de epilepsii neasociate până în prezent cu aceasta genă și a tendințelor actuale de terapie individualizată pornind de la factori genomici, au reprezentat o motivație puternică pentru cercetare. Explorarea genică a subiecților cu fenotip CF-CF plus-Dravet a putea avea aplicabilitate practică în optimizarea precoce a terapiei antiepileptice și în ameliorarea prognosticului tardiv (atât pentru crize cât și pentru eventuale comorbidități).

Obiectivele principale ale cercetării au fost reprezentate de :

- ◆ evaluarea complexă, individuală și interdependentă a contextului inflamator, metabolic, marțial și electroencefalografic ca factori de discriminare între tipurile de CF și ca factori de risc pentru recurența tardivă;

- ◆ identificarea prezentei mutațiilor SCN1A în asociere cu alte fenotipuri decât Dravet și a unor corelații între tipul de mutație și fenotip;
- ◆ evidențierea diferențelor dintre eficiența testării în cazul subiecților cu fenotip tipic asociat cu mutații SCN1A (spectrul CF-CF plus-Dravet) și în cazul subiecților cu alt fenotip;
- ◆ identificarea unor criterii de testare genetică relevante pentru diagnosticul etiologic care implică pacientul și familia acestuia, cuprinzând aspecte legate de prognostic, planificare familială și intervenție terapeutică.

Ca **obiective secundare** am urmărit identificarea anumitor particularități anamnestic-clinice și ale biomarkerilor în cazul primelor CF, relevante atât pentru patogenia CF, cât și pentru prognosticul acestora.

Metodologia

Am propus și efectuat un studiu prospectiv desfășurat în Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu, în perioada octombrie 2013 – ianuarie 2019.

Pacienții au fost incluși în studiu în 2 etape, în concordanță cu obiectivele studiului enunțate anterior.

În prima etapă au fost incluși în studiu exclusiv subiecți cu CF respectiv 208 copii internați cu 305 convulsii febrile, pentru ca în a doua etapă, să fie selectați și incluși în lot 54 de subiecți cu fenotip de convulsii febrile – convulsii febrile plus – Dravet și 25 de subiecți cu alte fenotipuri de epilepsie și istoric de criză cu facilitare febrilă.

Au fost *incluși* toți pacienții care au avut istoric recent sau în antecedente de convulsii febrile.

In prima etapă a studiului au fost *excluși* din lotul de studiu pacienții cu infecții SNC, cu posibile cauze traumatice și metabolice sugestive pentru crize acute simptomatice, pacienții cu crize afebrile în antecedente, cei a căror probe pentru examenele de laborator au fost prelevate la mai mult de 2 ore postcritic, care au primit tratament farmacologic și / sau PEV care ar fi putut modifica statusul metabolic, cei care au primit antiepileptice de urgență care ar fi putut modifica traseul EEG sau cărora li s-au efectuat în altă unitate medicală analize de laborator cu valori de referință diferite.

Din a 2-a etapă de studiu (lot cu secvențiere SCN1A) au fost excluși pacienții care nu au îndeplinit criteriile de calitate ale extracției ADN.

În prima etapă a studiului, lotul întreg de studiu a inclus 208 pacienți cu 305 crize repartizați în lot de studiu și lot martor în funcție de rangul crizei, tipul crizei și de prezența recurenței tardive.

În a doua etapă a studiului au fost integrați în lotul întreg de studiu 79 subiecți care au beneficiat de secvențiere SCN1A, repartizați în lot de studiu și lot martor în funcție de prezența mutațiilor SCN1A și de fenotip.

În final au rezultat următoarele loturi: lot de studiu care a inclus pacienți cu prime convulsii febrile (196 cazuri), evaluați versus un lot martor cu pacienți cu convulsii febrile de alt rang (109 cazuri); lot de studiu incluzând pacienți cu prime convulsii febrile complexe (CFC) (30 cazuri) versus pacienți cu prime convulsii febrile simple (CFS) (166 cazuri); lot de studiu care a inclus pacienți cu CFC (69) versus pacienți cu CFS (236 crize) vizând numărul total de pacienți admiși; lot de studiu cu prime convulsii cu recurență tardivă (82 crize) versus prime convulsii febrile fără recurență tardivă (114 crize); lot de studiu cu mutații SCN1A (68 subiecți) versus lot martor fără mutații SCN1A (11 subiecți) și lotul de studiu dedicat pacienților care au beneficiat de secvențiere SCN1A cu fenotip din spectrul convulsii febrile-convulsii febrile plus-Dravet (54 subiecți) și lot martor format din pacienți cu alt fenotip (25 cazuri).

În prima etapa a studiului pentru lotul întreg de subiecți cu convulsii febrile au fost realizate evaluarea anamnestică, clinică, biologică și electroencefalografică.

Evaluarea anamnestică-clinică a permis culegerea datelor legate de antecedentele familiale de convulsii febrile, epilepsie sau diabet zaharat, antecedentele personale fiziologice și patologice (ante-, peri- și postnatale: evoluția sarcinii, vârsta gestațională, tipul nasterii, scor Apgar, greutate la naștere, zile de spitalizare în maternitate), și totodată a permis aprecieri privind starea nutrițională, statusul neurologic al pacienților, dezvoltarea psihomotorie, comorbidități psihiatrice și detalii despre contextul febril-critic (încadrarea etiologică a afecțiunii determinante a febrei, temperatura corporală la momentul crizei, intervalul de la debutul febrei la apariția crizei și aspectul clinic al crizei, încadrarea crizei (CFS/CFC), pattern-ul clinic al pacienților cu convulsii febrile complexe), durata de spitalizare ca indicator al severității afecțiunii.

Evaluarea biologică a urmărit determinarea/dozarea parametrilor inflamatori (PCR, RNL, număr trombocite, PCT, VTM, PDW, P-LCR), metabolici (pH, pCO₂, HCO₃, lactat,

glicemie, electroliți - Na, K, Cl, Ca ionic, Ca total) și marțiali (RBC, Ht, Hb, VEM, HEM, CHEM, RDW-SD, RDW-CV, fier seric, feritina). Au fost utilizate următoarele metode de determinare: pentru PCR, ASLO metoda imunoturbidimetrică, pentru ceilalți parametrii biochimici (TGO, TGP, uree, creatinina, glicemie, calciu, FAS etc) metoda spectrofotometrică sau analiza prin biochimie uscată, pentru hemoleucograma citometrie în flux, iar pentru ionograma metoda potențiometrică ISE direct.

În a doua etapă a studiului, parametrii generali, anamnestic-clinici, electroencefalografici și imagistici pendenți de studiul genetic au fost reprezentați de vârstă, apartenența la sex; fenotip și caracteristicile definitorii pentru încadrarea fenotipică, respectiv istoric familial de CF sau epilepsie, vârsta și aspectul primei crize, intervalul între prima criză și recurență, istoricul personal de crize cu facilitare febrilă, statusul neurologic anterior debutului crizelor și în dinamică, aspectul EEG la prima criză și în dinamică, aspectul IRM cerebral, reactivitatea la schema terapeutică sau farmacorezistență și prognostic.

Explorarea genetică a presupus secvențierea SCN1A cu nominalizarea tipului variantei genetice în funcție de impactul asupra secvenței proteice (missense, frameshift), efectul asupra structurii (deleție, inserție și SNV), predicția caracterului patogen, probabil patogen, posibil patogen și benign.

ADN-ul genomic a fost extras din leucocite din sângele periferic folosind un sistem robotizat automat de izolare a ADN-ului, utilizând extractorul de acizi nucleici MagCore Super HF 16 și kitul de extracție MagCore Genomic DNA Large Volume Whole Blood. S-a efectuat amplificarea celor 26 de exoni care acoperă regiunile de codare ale SCN1A și ariile de legătură intron-exon prin reacția în lanț a polimerazei (PCR), urmată de secvențierea ciclică pe ambele lanturi ,exclusiv exonică, utilizând sistemul de secvențiere MiSeq și kitul de cercetare MiSeq (Illumina, San Diego, CA, S.U.A.). Clasificarea variantelor s-a efectuat conform criteriilor ACMG (American College of Medical Genetics, 2015) adnotate și actualizate [538].

Analiza statistică

În cadrul procesului de analiză a datelor, pentru variabilele avute în studiu, s-au determinat multiple elemente de statistică descriptivă și s-au utilizat teste statistice luându-se în considerare nivelul de semnificație/probabilitatea de eroare $p < 0.05$.

În cazul datelor *cantitative* s-a determinat mai întâi normalitatea datelor, utilizând testele Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, histograme, grafice de tip QQ plot și indicatorii de formă de tip skewness (asimetrie) și kurtosis (exces). În funcție de distribuție și varianță (test Levene) am aplicat teste parametrice (distribuție gaussiană) precum Student t-test (pentru varianțe egale) și Welch-t test (pentru varianțe egale sau inegale), atât pentru eșantioane independente cât și pentru eșantioane perechi, sau teste neparametrice -testul Mann-Whitney, respectiv pentru mai mult de două grupuri s-au utilizat testul ANOVA de analiză a varianței și testul Kruskal-Wallis.

Pentru evidențierea grupurilor care diferă ca medie am utilizat analiza post-hoc Dunn-Bonferoni ca tehnică de comparație multiplă.

În cazul datelor *calitative* s-au utilizat tabele de contingență, datele fiind analizate folosind testul Pearson-chi square sau testul Fisher pentru verificarea existenței unei relații/asocieri între variabile (calitative). Testele Z cu corecție Bonferroni au fost efectuate pentru a detalia rezultatele obținute în urma obținerii tabelor de contingență [404, 443]. Pentru a detecta modificări ale aspectului EEG în dinamică am utilizat testul McNemar, care verifică semnificația diferenței dintre două eșantioane dependente atunci când variabila este una dihotomică.

În analiza asociativă a datelor, respectiv pentru determinarea corelației și a coeficientului de determinare s-au calculat coeficientul de corelație Pearson (r) [404, 443], pentru variabile dihotomice/nominale coeficienții Phi/Cramers V, pentru variabile ordinale coeficientul de asociere nonlineară ETA.

Pentru predicția apariției recurenței tardive am utilizat modelul de regresie logistică, în care am integrat toți parametrii de laborator din studiu care individual au avut o asociere semnificativă cu modificarea frecvenței recurenței tardive.

Pentru studiul interlegăturilor dintre diverși markeri s-au folosit arbori decizionali generați prin intermediul metodei CRT (Classification and Regression Tree) [252].

După analiza individuală a parametrilor de laborator am folosit procedura de grupare în doi pași, în modul explorator, pentru a identifica subgrupuri de pacienți cu convulsii febrile pe baza asocierii celor mai frecvent folosiți biomarkeri metabolici, inflamatori și definitorii pentru statusul marțial.

Reprezentarea grafică a datelor analizate s-a realizat utilizând diagrame de histogramă, sau boxplot [404, 443].

Analiza statistică a fost efectuată folosind IBM SPSS Statistics 25 și Microsoft Office Excel/Word 2013.

Rezultate si discuții

Referitor la lotul de prime CF versus lotul de CF de alt rang, am constatat că lotul cu prime CF se caracterizează prin:

- ❖ procente semnificativ statistic mai mici ale crizelor precipitate de T° mai mici de 38°C și procente mai mari ale crizelor cu durata între 5 și 14.9 minute;
- ❖ valori mediane semnificativ statistic mai mici ale PCR, RNL, VEM, HEM și HCO₃⁻ și mai mari ale numărului absolut de limfocite;
- ❖ procente semnificativ statistic mai mici ale celor cu valori scăzute ale PDW și cu hipopotasemie ușoară, respectiv procent mai mare al celor cu microcitoză;
- ❖ un procent semnificativ statistic mai mare al clusterelor definite prin anemie feripriva utilizând ca variabile de segmentare: Hb+ VEM+CHEM+HEM sau VEM + RDW-CV
- ❖ șansa relativ mai mare decât în cazul CF de alt rang ca să se încadreze în clusterul definit de valorile mediane normale ale PCR și RNL.

Asocierea primei CF cu valori moderat crescute ale PCR, respectiv valori mediane semnificativ mai mici ale PCR, șansa mai mare de încadrare în clusterul definit prin valori mediane normale ale PCR și RNL și procente mai mici ale subiecților cu valori scăzute ale PDW comparativ cu CF de alt rang, indică un pattern inflamator distinct corelabil probabil cu pragul convulsivant scăzut determinat genetic.

In relație cu numărul absolut al limfocitelor semnificativ statistic mai mare respectiv RNL semnificativ statistic mai mic în lotul cu prime CF poate fi legat de o inflamație crescută dependentă de neutrofile și de un răspuns antiinflamator mediat de limfocite, ambele cu probabil determinism genetic, deși mecanismul complex care stă la baza asocierii nu a fost complet elucidat [262, 386].

Procentul mai mare al subiecților cu anemie feriprivă în lotul de prime CF ar putea pe de o parte sugera implicarea fierului în etiopatogeneza CF prin funcția sa în neurotransmitere, activitatea metabolică neuronală și imunitate, pentru ca pe de alta parte sa fie explicat prin concordanța vârstei maxime de incidență a anemiei carentiale cu cea a primelor CF [217, 240, 314].

Referitor la lotul de prime CFC versus lotul de prime CFS, am constatat că lotul de prime CFC este caracterizat prin:

- ❖ valori semnificativ statistic mai mari ale duratei de spitalizare, procente mai mari ale subiecților cu AHC de epilepsie și frecvență mai mica a crizelor survenite în somn;
- ❖ procente semnificativ statistic mai mari ale subiecților cu hiperglicemie de stres, probabilitate de a identifica o primă CFC fiind mai mare în cazul acestor subiecți decât în absența hiperglicemiei de stres;
- ❖ pondere semnificativ statistic mai mare a primelor CFC în clusterelor definite prin prezența hiperglicemiei de stres comparativ cu celelalte clusterelor;
- ❖ valori mediane semnificativ statistic mai mari ale sideremiei și probabilitate mai mică a hiposideremiei.

Ponderea semnificativ statistic mai mare a subiecților cu prime CFC și hiperglicemie de stres susține activitatea convulsiei ca principal factor de risc pentru hiperglicemia de stres, dar ponderea contribuției activității convulsive sau a contextului febril / infecțios în geneza hiperglicemiei de stres rămâne incertă. Rezultatele sunt concordante cu datele din literatură care asociază hiperglicemia de stres cu durata prelungită a convulsiei [368].

Au fost identificate diferențe semnificative statistic între gradul febrei și aspectul convulsiei febrile, atât în lotul de prime convulsii febrile cât și în lotul întreg de CF : CFC sunt precipitate predominant de T° între 40-41°C, iar CFS de T° între 39-40°C.

Procentul primelor CFC a fost semnificativ mai mare în clusterul caracterizat prin cele mai mari valori mediane ale PDW și cele mai mici valori mediane ale PLT față de clusterelor definite prin :

- ❖ valori mediane ale PDW de spre limita inferioara a normalului și valori PLT crescute ;
- ❖ valori mediane scăzute ale PDW și valori mediane normale ale PLT;
- ❖ valori mediane ale PDW și ale PLT normale;

respectiv in cazul subiecților cu status inflamator definit prin cele mai mari valori mediane ale PDW, cele mai mici valori ale PLT (ambele in limite fiziologice), cele mai mari valori mediane ale P-LCR (spre limita superioară a normalului) și valori mediane moderat crescute ale PCR, sugestive pentru inițierea activării trombocitare.

Daca în mod individual parametrii trombocitari au mai facut obiectul unui număr redus de studii având ca obiectiv diferențierea tipurilor de CF, analiza integrată de tip „clustering” oferă o perspectivă nouă inclusiv în relație cu cascada inflamatorie în cazul CFC versus CFS.

Referitor la lotul de CFC versus lotul de CFS, lotul de CFC este caracterizat prin:

- ❖ valori semnificativ statistic mai mari ale duratei de spitalizare, pondere mai mare a subiecților cu AHC de epilepsie și frecvență mai mică a crizelor survenite în somn;
- ❖ procente semnificativ statistic mai mari ale subiecților cu hiperglicemie de stres ceea ce determină o probabilitate mai mare de a identifica o CFC în cazul acestor subiecți decât în absența hiperglicemiei de stres;
- ❖ procent semnificativ statistic mai mic al subiecților cu normocalcemie;
- ❖ șansă mai mare ca o convulsie febrilă să fie complexă dacă criza survine într-un interval mai mic de o oră decât în cazul unui interval mai mare de o oră

Procentul CFC a fost semnificativ mai mare în clusterul caracterizat prin valori mediane normale ale indicilor trombocitari (PLT, PCT, P-LCR, VTM, PDW), ușor crescute ale PCR și ale RNL comparativ cu clusterul caracterizat prin valori mediane normale ale PLT și ale PCT, scăzute ale VTM, spre limita inferioară a normalului ale PDW, ușor crescute ale PCR și ale RNL, rezultate ce relevă un pattern inflamator distinct al CF în funcție de tipul acestora.

Deși nu am identificat diferențe semnificative statistic între parametrii acidobazici individuali în raport cu tipul CF, am constatat o pondere mai mare a pacienților cu acidoză în lotul de CFC, posibil în relație cu durata mai mare a crizei.

Referitor la lotul de prime CF cu recurență tardivă versus lot de prime CF fără recurență tardivă, studiul prezent reconfirmă ca factori de risc pentru recurența tardivă: vârsta mică, AHC de CF, intervalul debut febră - criză mai mic de o oră și gradul mic de T⁰ [587].

Lotul de recurență tardivă se caracterizează prin valori mediane semnificativ statistic: mai mici ale PCR și ale pH-ului, respectiv mai mari ale pCO₂ și ale Ca ionic.

În diferențierea subiecților cu risc de recurență tardivă au fost identificate valori cut off point moderat crescute ale PCR, la limita între alcaloza ușoară și cea moderată ale pH, la limita hipocapniei ușoare/moderate ale pCO₂, la pragul hiperlactatemiei severe respectiv al acidozei lactice ale lactemiei și de 170mg/dL pentru glicemie, compatibile cu hiperglicemia de stres.

Analiza combinată a parametrilor demografici și anamnestic-clinici prin arbori decizionali a arătat ca:

- ❖ cei mai puternici indicatori de risc pentru recurență sunt : T⁰ pentru categoria de vârstă mai mare sau egală cu 20 luni și AHC de CF pentru vârstă mai mică de 20 luni;
- ❖ în absența AHC de CF, T⁰ este un factor de risc de recurență mai puternic pentru CFS decât pentru CFC;

- ❖ în prezența AHC de CF și a T^0 mai mici de $38\text{ }^{\circ}\text{C}$, CFC a fost un factor de risc mai puternic de recurență ;
- ❖ pentru ambele tipuri de crize recurența tardivă se afla în relație invers proporțională cu intervalul debut febră – criză și T^0 ;
- ❖ modelul de asociere T^0 cu AHC de CF și interval debut febră – criză este cel mai performant în evaluarea riscului de recurență tardivă;

În relație cu statusul inflamator, riscul de recurență tardivă a fost semnificativ mai mare în clusterul (2) definit prin valori mediane normale ale PCR și valori mai mici ale RNL decât în clusterul (1) cu valori mediane crescute ale PCR și valori ale RNL mai mari; numărul de recurențe tardive a fost semnificativ mai mare pentru subiecții din clusterul 2 comparativ cu cei din clusterul 1.

Riscul de recurență tardivă a fost semnificativ mai mare în clusterul 2 definit prin valori mediane normale ale PCR, crescute ale PCT, ușor scăzute ale RDW – SD și valori mediane ale RNL mai mici decât clusterul 1 definit prin valori mediane crescute ale PCR și PCT, normale ale RDW – SD și valori ale RNL mai mari.

În relație cu statusul metabolic, riscul de recurență tardivă a fost semnificativ mai mare în clusterul cu alcaloză respiratorie compensată (valori mediane normale ale pH, moderat scăzute ale $p\text{CO}_2$ și ușor scăzute ale HCO_3^-) versus clusterul cu alcaloza respiratorie decompensată (valori mediane crescute ale pH, sever scăzute ale $p\text{CO}_2$ și ușor scăzute ale HCO_3^-).

Riscul de recurență tardivă a fost semnificativ mai mare în clusterul (1) cu alcaloză respiratorie compensată, hiperlactemie moderată și tendință spre hiperglicemie de stres comparativ cu clusterul (2) cu alcaloză respiratorie decompensată cu hiperlactemie și hiperglicemie ușoare.

Utilizând arborii decizionali pentru identificarea unor modele de risc de recurență în cazul statusului metabolic și al aspectului EEG am constatat risc maxim de recurență tardivă pentru asocierea de anomalii epileptiforme precoce (EEG) cu clusterul - alcaloză respiratorie compensată cu hiperlactemie moderată și tendință spre hiperglicemie de stres. Absența recurenței a fost consemnată predominant pentru subiecții din clusterul cu alcaloză respiratorie decompensată cu hiperlactemie și hiperglicemie ușoare și fără anomalii epileptiforme la ambele înregistrări.

Utilizarea arborelui decizional (tip CRT) permite ca element de noutate identificarea unui model de risc pentru prezența sau absența recurenței tardive în funcție de parametrii

inflamatori (PCR, RNL,PCT, PDW, RDW-SD, Fe), model ce crește și scade în funcție de asocierea și valoarea acestor parametri.

Rezultatele studiului condordă cu datele din literatură care susțin modularea puternică a excitabilității circuitelor neuronale de către modificările pH-ului [349, 643]: creșterea pH-ului fiind asociata cu hiperexcitabilitate neuronală, inhibarea crizei fiind facilitată prin acidoză. Valorile mai reduse ale pHului, respectiv valorile mai crescute ale pCO₂ în lotul cu recurență tardivă comparativ cu lotul fara recurență tardivă, asocierea riscului de recurență în special cu clusterul definit prin alcaloză respiratorie compensată, hiperlactatemie moderată și tendință spre hiperglicemie de stres indică un status metabolic particular al subiecților cu risc de recurență tardivă. Rezultatele susțin implicarea mecanismelor comune hiperlactemiei și hiperglicemiei de stres în promovarea recurenței convulsiilor febrile. Astfel, în CF, descărcarea anormală sincronizată a neuronilor duce la o status hipermetabolic, un necesar ridicat de oxigen și energie, promovând metabolismul aerob al glicemiei și glicoliza anaerobă. Deși mecanismele CF sunt încă în dezbatere, activitatea imunitară se poate suprapune cu contrareglarea activității hormonale și a stării proinflamatorii descrise în hiperglicemia de stres. O interacțiune complexă între febră, convulsie și infecție poate fi cheia, sub formă de stresori combinați, ceea ce duce la o interacțiune cumulativă, sinergică, între citokinele proinflamatorii și hormonii asociați stresului (interleukine, hormon de creștere, insulină, glucagonă [413].

Pe lângă rolul lor important în hemostază și tromboză, studiile demonstrează că trombocitele contribuie la procesul inflamator și apărarea microbiană a gazdei prin eliberarea de citokine, peptide antibacteriene și proteine microbiocide, la angiogeneză și la remodelare [630].

Astfel, măsurarea simultană a tuturor indicilor plachetari și analiza interdependentă a acestora în asociere și cu ceilalți markeri inflamatori, prin clustering sau arbori decizionali, poate oferi un instrument valid pentru evaluarea severității bolii și o perspectivă asupra etiologiei determinante a modificărilor indicilor trombocitari și a prognosticului.

Asocierea riscului de recurență tardivă cu valori doar moderat crescute ale PCR, respectiv cu apartenența subiecților la clusterelor ce definesc un sindrom inflamator ușor, în stadiul de preactivare sau activare incipientă trombocitară, sugerează importanța factorului genetic în promovarea CF.

Studiul genetic

În evaluarea genetică au fost incluse lotul de studiu cu 68 de subiecți -cu mutații SCN1A și lotul martor cu 11 subiecți - fără mutații SCN1A;

Nu au fost identificate diferențe semnificative între loturi privitor la datele anamnestice, clinice și paraclinice.

Totuși, subiecții din lotul de studiu versus lotul martor au prezentat: o pondere mai mare a AHC de convulsii febrile, epilepsie sau convulsii febrile și epilepsie; status neurologic normal înainte de crize și în evoluție; tablou clinic concordant mai frecvent cu fenotip de convulsii febrile sau convulsii febrile plus sau Dravet vs. fenotip de convulsii febrile sau de alte epilepsii neîncadrabile în spectrul convulsii febrile-convulsii febrile plus-Dravet; respectiv pondere mai mare a cazurilor cu fenotip sever.

Am identificat 24 tipuri de mutații distincte și alte 3 variante sinonime grupate în 1 până la 4 asocieri în cazul a câte unui subiect din cei 79 cu mutații.

Astfel, cele mai frecvente mutații au fost: NM_001202435.1:c.4793A>T , NM_001202435.1:c.182T>C, NM_001202435.1:c.3778delA și NM_001202435.1:c.4385delA; majoritatea mutațiilor au fost de tip missense, SNV-uri, cu o semnificație clinică predominant probabil patogenă , restul au fost frameshift (deleții și inserții). Pentru aproximativ 45% dintre pacienți au fost raportate variante cu semnificație patogenă. ·

Majoritatea mutațiilor se regăsesc în spectrul CF + CF plus + Dravet, cele mai reprezentative mutații fiind: NM_001202435.1:c.4793A>T, NM_001202435.1:c.182T>C, NM_001202435.1:c.3778delA și NM_001202435.1:c.4385delA;

Cele mai frecvente mutații SCN1A la subiecții cu epilepsii neîncadrate în spectrul convulsii febrile-convulsii febrile plus-Dravet au fost: NM_001202435.1:c.4793A>T , NM_001202435.1:c.182T>C, NM_001202435.1:c.4766dupT și NM_001202435.1:c.1024G>C.

Mutația NM_001202435.1:c.4906dupC a fost identificată exclusiv în relație cu spectrul CF –CF plus-Dravet.

Ponderea subiecților cu SNV-uri a fost similară între convulsiile febrile-convulsiile febrile plus-alte epilepsii; majoritatea subiecților cu deleții au prezentat fenotip de CF sau CF plus, iar a celor cu inserții alte tipuri de epilepsie.

Semnificativ mai frecvent subiecții cu deleții au avut un aspect EEG normal, probabil în contextul identificării mutațiilor de tip deleție preponderent în relație cu fenotipul convulsii febrile sau convulsii febrile plus.

Semnificativ mai frecvent mutațiile de tip inserții s-au asociat cu un fenotip sever în timp ce delețiile s-au asociat mai frecvent cu absența fenotipului sever.

Am constatat prezența aceleași mutații în asociere cu fenotipuri diferite (CF, CF plus, Dravet).

Am decelat mutații SCN1A în relație cu alte tipuri de epilepsii genetice neasociate până în prezent cu SCN1A: epilepsie rolandica a copilului cu vârfului centro- temporale, epilepsie cu crize de tip absență a copilului și epilepsii genetice idiopatice (de adolescență) (epilepsie genetică cu crize grand mal de trezire, epilepsie mioclonică juvenilă și sindrom Jeavons);

Ponderea mai mică a AHC de CF și mai mare a AHC de epilepsie în lotul de studiu vs. lotul martor, prezența exclusivă a AHC de epilepsie și CF în lotul de studiu sugerează asocierea SCN1A predominant cu spectrul GEFS plus și mai puțin cu CF familiale, corelate în general cu alte tipuri de mutații.

Deși subiecții cu fenotip Dravet au prezentat mai frecvent mutații de tip frameshift comparativ cu subiecții cu CF sau CF plus, diferențele nu au fost semnificative statistic, datorita numărului redus de cazuri cu fenotip Dravet.

Am constatat prezența anomaliilor IRM cerebrale într-un procent redus din subiecții cu mutații SCN1A fiind totuși dificil de stabilit o relație de cauzalitate SCN1A cu anomaliile cerebrale.

Variabilitate fenotipică constatată prin prezența aceleași mutații în asociere cu fenotipuri diferite, CF-CF plus-Dravet, ar fi explicată prin determinism poligenic, existența unor gene reglatoare sau prin epigenetică. O secvențiere a întregului genom, în special în cazul familiilor cu fenotipuri diferite, ar putea oferi explicații suplimentare.

În cazul AHC ponderea mai mare, desi nesemnificativă statistic, a CF în lotul martor comparativ cu lotul de studiu, mai mică a epilepsiei în lotul martor comparativ cu lotul de studiu, și prezența AHC de epilepsii și CF exclusiv în lotul de studiu, ar putea fi sugestivă pentru asocierea mutațiilor SCN1A predominant cu spectrul GEFS plus și mai puțin cu CF familiale, corelate în general cu alte tipuri de mutații [739].

Mai mult, deși datele din literatura asociază mutațiile SCN1A, preponderent cu spectrul CF plus- Dravet și în mod excepțional cu CF și alte tipuri de epilepsie în acest studiu mutațiile SCN1A au fost prezente la un număr redus de subiecți cu alte tipuri de epilepsii genetice fara a putea fi inasa stabilită cu certitudine o relație de cauzalitate.

Deși subiecții cu fenotip Dravet au prezentat mai frecvent mutații de tip frameshift comparativ cu subiecții cu CF respectiv cu subiecții cu CF plus, observație concordantă cu

datele din literatură care asociază mutațiile cu trunchierea proteinei cu fenotip sever și variabilitatea severității fenotipului în cazul mutațiilor de tip missense; diferențele nu au fost semnificative statistic datorită numărului redus de cazuri cu fenotip Dravet [137, 246, 416, 418].

În prezent este dificil de stabilit un determinism între mutație și prezența anomaliilor IRM (atrofie hipocampică bilaterală, arii de glioză, chist arahnoidian supraselar, heterotopii nodulare bilaterale, displazie corticală frontală), în contextul în care originea anomaliilor structurale (atrofie focală corticală, displazie corticală focală, heterotopii și scleroză hipocampică) raportată în literatura la o minoritate din pacienții cu mutații SCN1A rămâne neclară [232].

Se pare că nu există nicio corelație între prezența anomaliilor IRM și durata epilepsiei, vârsta la debutul convulsiilor sau frecvența episoadelor de status epilepticus. Cele câteva studii neuropatologice disponibile vizând sindromul Dravet au furnizat constatări inconsistente, inclusiv dovezi ale unor malformații cerebrale subtile. Cu toate acestea, disfuncția de bază a genei SCN1A ar putea conferi creierului un profil unic de vulnerabilitate ale cărui consecințe nu sunt ușor dezvăluite de neuropatologie și necesită setări experimentale specifice pentru a fi pe deplin apreciate [232].

Pe de altă parte, studiul lui Striano și al colaboratorilor pe un lot de pacienți cu epilepsie mioclonică infantila severă raportează anomalii IRM mai frecvent în cazul pacienților fără mutații SCN1A [611], pentru că Lee și colaboratorii sa raporteze modificări cerebrale la scară largă la pacienții cu epilepsie și mutație genică SCN1A, care pot fi asociate cu simptomele de bază ale pacienților [371].

Sunt necesare alte studii longitudinale de IRM cu cohorte mai mari pentru a confirma efectul mutației genei SCN1A asupra dezvoltării structurale a creierului.

Variantele din gena SCN1A sunt o cauză genetică comună pentru o gamă largă de fenotipuri de epilepsie, de la convulsii febrile până la sindromul Dravet. Crizele cu debut focal și leziunile structurale pot fi prezente la acești pacienți și se pune întrebarea dacă ar trebui luată în considerare intervenția chirurgicală de epilepsie, în condițiile în care datele din literatură consemnează postoperator, în cazul subiecților cu mutații SCN1A rezultate variabile și direct legate de fenotipul anatomo-electroclinic al pacientului. Pacienții cu sindrom Dravet au avut rezultate nefavorabile, și cei cu epilepsie focală provenită dovedit dintr-o singură leziune structurală prognostic postchirurgical bun [668].

Interpretarea datelor din studiul genetic a fost integrată în contextul informațional actual și raportată la bazele de date SCNIA disponibile în acest moment. Totuși, trebuie luat în considerare faptul că procesul de clasificare a unei variante genetice este unul continuu și presupune identificarea variantei genetice în asociere cu o anumită patologie, confirmarea asocierii prin studii funcționale care să demonstreze nu doar validitatea ipotezei propuse ci și care să clarifice mecanismul molecular.

Datele curente din literatură au permis validarea caracterului patogen al anumitor variante identificate în acest studiu. Pentru variantele genetice noi încadrarea s-a efectuat pe baza programelor de predicție funcțională, însă validarea datelor necesită realizarea de studii funcționale și/sau reevaluarea în timp prin raportare la bazele de date SCNIA actualizate.

Totodată, pentru validarea caracterului patogen al mutațiilor ar fi recomandabilă investigarea SCNIA a genitorilor în special în cazurile cu AHC de epilepsie și/sau convulsii febrile, luând în considerare transmiterea autosomal dominantă cu penetrantă incompletă și variabilitatea fenotipică. Investigarea părinților ar putea reprezenta obiectul unui nou studiu și ar permite totodată încadrarea caracterului ereditar sau de novo al mutației.

Referitor la EEG

Studiul susține variabilitatea ratei de detecție a anomaliilor EEG în funcție de momentul înregistrării, vârsta subiecților, tipul convulsiilor febrile și tipurile de anomalii urmărite (epileptiforme și/sau nespecifice), concordant cu datele din literatură care menționează o prevalență variabilă, între 2 și 86%, a anomaliilor EEG în cazul subiecților cu CF [689].

EEG precoce s-a asociat predominant cu anomalii nespecifice iar EEG tardiv cu anomalii epileptiforme cu precizarea ca momentul înregistrării nu influențează decisiv prezența anomaliilor epileptiforme și ca anomaliile nespecifice diminuează în dinamică.

Valoarea EEG în diferențierea CFC fata de CFS este limitată indiferent de momentul examinării deși EEG patologic definit predominant prin anomalii epileptiforme (frontale sau centrale) este mai frecvent în lotul de CFC.

Indiferent de momentul înregistrării, EEG patologic definit prin anomalii epileptiforme (frontale) sau nespecifice este mai puțin frecvent în lotul de prime CF comparativ cu lotul de CF de alt rang.

Rata de detecție a pattern-ului epileptiform indiferent de momentul înregistrării a fost: mai mare la cei cu: vârste mai mari, AHC de epilepsie, durata a convulsiei febrile mai mari de 15 minute, recurențe în primele 24 de ore și, mai mica la cei cu hiperpirexie.

Riscul de recurența tardivă a primelor CF a fost mai mare corelabil cu prezența anomaliilor epileptiforme cu precădere a celor localizate frontal, în contextul datelor antitetice disponibile în literatura de specialitate [81, 335].

Rezultatele studiului sunt concordante cu cele ale majorității studiilor, care asociază EEG înregistrat precoce, în primele 7-10 zile, cu prezența anomaliilor nespecifice, iar EEG tardiv cu prezența anomaliilor epileptiforme [292].

Rezultatele noastre concorda parțial cu datele din literatura, conform cărora anomaliile EEG sunt mai rare în cazul CFS comparativ cu CFC [292]. În antiteză se afla rezultatele altor studii ce identifică o rată similară a anomaliilor postictale în cele două tipuri de CF cum ar fi datele obținute de Maytal et al., sub rezerva includerii în lotul de studiu doar a pacienților cu examen neurologic normal și a interpretării rezultatelor pe baza unei singure examinări EEG de somn (în prima săptămână postcritic) [296, 427, 716]. Totuși, în absența unui traseu EEG specific tipului de CF, în contextul unei anamneze neconcludente, valoarea EEG în diferențierea CFC de CFS este limitată.

Rezultatele respectă datele din literatura, conform cărora exista o sensibilitate redusă a EEG în crizele (neprovocate) la vârsta sub 3 ani, și o rată de detecție mai mică a patternului epileptiform la vârste mici [292, 316]. Rezulta o acuratețe a înregistrării EEG mai bună în special la vârste mai mari, la care frecvența CF ar trebui să fie în scădere. Asocierea între prezența anomaliilor epileptiforme tardive localizate și AHC de epilepsie, susține implicarea factorului genetic în geneza CF.

Rezultatele prezentului studiu converg, indiferent de statusul neurologic al subiecților, cu recomandările unor autori de a valorifica înregistrarea EEG în cazul CFC, în special în prezența și a altor factori de risc pentru epilepsie și care măresc rata de detecție a patternului epileptiform: crize atipice, anomalii neurologice, vârste extreme, AHC de epilepsie [118]. Până în prezent descrise ca fiind predictive pentru anomalii EEG sunt : crizele focale și cu durată peste 15 minute, crizele multiple (repetate în interval de 24 h) [292], dezvoltarea psihomotorie anormală, AHC de epilepsie și prezența a mai mult de un criteriu de diagnostic pentru CFC [506], întârzierea în dezvoltarea psihomotorie , anomaliile neurologice, vârsta sub 1 an, crize facilitate de febră mică, crizele atipice și vârstele extreme [359].

Astfel, deși nu există studii de clasa Ia în relație cu valoarea anomaliilor EEG pentru

recurență CF sau epilepsie, nu pot fi ignorate argumentele ce ar putea recomanda aspectul EEG ca factor predictor pentru CF sau epilepsie. Absența anomaliilor EEG este descrisă în relație cu o frecvență redusă a crizelor în afebrilitate pentru ca prezența anomaliilor epileptiforme (focale), predominant frontale, să reprezinte un factor de risc pentru epilepsie [279, 322, 335].

Concluzii

1. Cercetarea prezentă susține etiologia plurifactorială a CF, cu factorul genetic posibil determinant în susceptibilitatea și în prognosticul CF, în contextul în care procesul inflamator, prin particularitățile sale nu poate fi considerat un element unic promotor al CF. În cazul primelor CF, în special în cazul subiecților cu recurența tardivă, se constată valori mai reduse ale parametrilor inflamatori concordante cu stadiul de preactivare sau activare incipientă trombocitară comparativ cu CF de alt rang respectiv cu subiecții fara recurență tardivă. Mai mult, procentul CFC a fost semnificativ statistic mai mare în clusterul definit prin valori ale indicilor trombocitari sugestive pentru inițierea activării trombocitare.
2. Studiul susține parțial importanța fierului în geneza CF și proprietăților sale de promovare a creșterii și diferențierii celulelor imune și a interferenței sale cu caile citokinice, prin identificarea unui procent mai mare de clustere definite prin anemie feriprivă în lotul de prime CF comparativ cu lotul de CF de alt rang. Utilitatea sa în discriminarea tipului de CF și ca marker inflamator este susținută prin identificarea unui procent mai mare de subiecți cu hiposideremie (deficit funcțional de fier) în lotul de CFC.
3. Asocierea riscului de recurență tardivă în special cu clusterul definit prin alcaloză respiratorie compensată, hiperlactatemie moderată și tendință spre hiperglicemie de stres indica un status metabolic particular al subiecților cu risc de recurență tardivă, secundar interacțiunii complexe între citokinele proinflamatorii și hormonii asociați stresului.
4. Anamneza combinată a parametrilor demografici și anamnestic-clinici respectiv a parametrilor inflamatori prin arbori decizionali a permis elaborarea unor modele de risc ce necesită validare prin studii multicentrice.

5. Cercetarea prezentă sugerează variabilitatea fenotipică a SCN1A prin determinism poligenic, existența genelor reglatoare sau epigenetică, și asocierea mutațiilor SCN1A predominant cu spectrul GEFS plus și mai puțin cu CF familiale.
6. Am decelat prezența mutațiilor SCN1A în relație și cu alte tipuri de epilepsie neasociate până în prezent cu mutații SCN1A, dar care au debutat cu "CF"; studiile funcționale și investigarea SCN1A a genitorilor urmează a demonstra validitatea relației de cauzalitate.
7. Mutațiile SCN1A oferă creierului un profil unic de vulnerabilitate, care s-ar putea traduce și prin prezența malformațiilor cerebrale.
8. Explorarea EEG a subiecților cu CF trebuie individualizată în funcție de prezența factorilor de risc pentru recurență, epilepsie sau comorbidități, iar momentul înregistrării adaptat obiectivului; în interpretarea EEG trebuie luați în considerare parametrii ce influențează rata de detecție a anomaliilor EEG.

Contribuții personale. Limite ale studiului. Recomandări

Evaluarea globală a studiului

Cercetarea personală prezentă a urmărit evaluarea individuală cât și interdependentă a contextului inflamator, metabolic, marțial și electroencefalografic ca factori de risc pentru recurența tardivă și factori de discriminare între tipurile de CF, precum și integrarea în evaluarea CF a indici plachetari, parametrii explorați mai puțin până în prezent. Elementul de inovație al studiului îl reprezintă evaluarea interdependentă a parametrilor mai sus menționați, utilizând metode de tip arbore și în special algoritmul de grupare de tip Two Step Cluster.

Analiza combinată a parametrilor demografici și anamnestic-clinici prin arbori decizionali a identificat diferite modele de risc pentru recurență tardivă pe baza diferitelor combinații ale parametrilor anamnestic-clinici (vârsta, AHC de epilepsie sau CF, interval debut febră-criză, T°, tip CF).

Totodată, utilizarea arborelui decizional a permis identificarea unui model de risc pentru prezența sau absența recurenței tardive în funcție de parametrii inflamatori (PCR, RNL, PCT, PDW, RDW-SD, Fe), cu risc ce crește și scade în funcție de asocierea și valoarea acestor parametri.

În final, pe baza arborilor decizionali am identificat unele modele de risc de recurență în cazul statusului metabolic și al aspectului EEG.

Mai mult, cercetarea a fost orientată pe facilitarea identificării anumitor particularități anamnestic-clinice și ale biomarkerilor în cazul primelor CF (comparativ cu CF de alt rang) relevante atât pentru patogenia acestora, cât mai ales pentru prognostic.

Capitolul de “genetică” a studiului își propune să evidențieze efectul mutațiilor SCN1A în asociere cu alte fenotipuri decât Dravet și a corelațiilor între tipul de mutație și fenotip. Totodată, identificarea unor criterii de testare genetică relevante pentru diagnosticul etiologic ar avea implicații privind prognosticul, planificarea familială și intervenția terapeutică, în special în era terapierilor genice inovatoare.

Referitor la studiul genetic în care am identificat 24 tipuri de mutații distincte și alte 3 variante sinonime grupate în 1 până la 4 asocieri în cazul a câte unui subiect din cei 79 cu mutații, ca și constatări originale am remarcat ca:

- ◆ ponderea subiecților cu SNV-uri a fost similară între CF-CF plus-alte epilepsii;
- ◆ majoritatea subiecților cu deleții au prezentat fenotip CF sau CF plus, iar a celor cu inserții alte tipuri de epilepsie;
- ◆ semnificativ mai frecvent subiecții cu deleții au avut un aspect EEG normal, probabil în contextul identificării mutațiilor de tip deleție preponderent în relație cu fenotipul CF sau CF plus ($p=0.042$);
- ◆ prezența mutațiilor SCN1A a fost identificată în relație cu alte tipuri de epilepsii genetice neasociate până în prezent cu SCN1A (epilepsie rolandică a copilului cu vârful centro-temporal, epilepsie cu crize de tip absentă a copilului și epilepsii genetice idiopatice (de adolescentă) (epilepsie genetice cu crize grand mal de trezire, epilepsie mioclonică juvenilă și sindrom Jeavons);
- ◆ prezența anomaliilor IRM cerebrale într-un procent redus din subiecții cu mutații SCN1A.

Am identificat câteva variante SCN1A nedescrise până în prezent în literatură, încadrate de softurile de predicție ca patogene sau posibil patogene.

Recomandări pentru cercetare și practica generală:

Ar fi recomandabilă efectuarea de studii multicentrice care să valideze biomarkerii identificați ca factori de risc pentru recurența tardivă în prezentul studiu.

Totodată, decelarea prin analiza interdependentă a unui status inflamator particular al primelor CF în relație cu CF de alt rang ar trebui explorată prin utilizarea unor biomarkeri mai sensibili implicați în patogeneza CF (citokine).

În cazul subiecților cu CF în evaluarea și interpretarea EEG trebuie luați în considerare parametrii ce pot influența aspectul EEG: vârsta, istoricul familial de epilepsie sau CF, momentul și tipul înregistrării.

Stabilirea momentului oportun pentru înregistrarea EEG depinde de obiectivul examinării; pentru diferențierea CF de alte manifestări paroxistice de tip neepileptic este potențial util EEG-ul precoce. Riscul de recurență în relație cu aspectul EEG nu este influențat de momentul înregistrării, astfel încât un EEG efectuat tardiv (între 21-28 zile postcritic) nu alterează valoarea acestui instrument în evaluarea prognosticului tardiv.

Deși prezentul studiu identifica o frecvență mai mare a anomaliilor epileptiforme în cazul CFC comparativ cu CFS, utilitatea explorării EEG în diferențierea tipurilor de CF este limitată.

Beneficiul înregistrării EEG ar trebuie integrat în context clinic și luat în considerare în special în cazul subiecților cu CFC, mai ales în prezența altor factori de risc pentru recurența tardivă sau epilepsie.

Monitorizarea aspectului EEG postcritic în dinamică, având alte repere temporale, precum și integrarea în analiză a traseului EEG de somn, ar putea face obiectul studiilor viitoare privind prognosticul CF.

Variabilitate fenotipică prin prezența aceleași mutații în asociere cu fenotipuri diferite, CF-CF plus-Dravet, ar putea fi explicată prin determinism poligenic, existența unor gene reglatoare sau prin epigenetică. O secvențiere a întregului genom, în special în cazul familiilor cu fenotipuri diferite, ar putea oferi explicații suplimentare. Investigarea prin secvențiere SCN1A a părinților ar putea reprezenta obiectul unui nou studiu și ar permite atât validarea caracterului patogen al mutațiilor de tip VUS cât și încadrarea caracterului ereditar sau de novo al mutației.

Investigarea SCN1A a genitorilor este recomandabilă în special în cazurile cu AHC de epilepsie și/sau convulsii febrile, luând în considerare transmiterea autosomal dominantă cu penetranță incompletă și variabilitatea fenotipică.

Pentru a putea stabili cu certitudine o relație cauză-efect între variantele genetice SCN1A identificate în alte tipuri de epilepsie neasociate până în prezent cu mutații SCN1A ar trebui luate în considerare explorări genetice suplimentare (secvențiere SCN1A a genitorilor, teste funcționale pentru încadrarea caracterului patogenetic al variantei, secvențiere a

genomului pentru proband și genitori).

Luând în considerare limitele secvențierea de nouă generație, variantele CNV și faptul ca delețiile/duplicațiile de unul sau mai mulți exoni reprezintă o proporție mica de variante patogene, recomandăm în completarea secvențierea SCN1A analiza MLPA în cazurile fără mutații SCN1A dar cu fenotip compatibil cu spectrul CF-CF plus-Dravet.

Interpretarea datelor din studiul genetic a fost integrată în contextul informațional actual și raportată la bazele de date SCN1A disponibile în acest moment. Totuși, trebuie luat în considerare faptul că procesul de clasificare a unei variante genetice este unul continuu și presupune identificarea variantei genetice în asociere cu o anumită patologie, confirmarea asocierii prin studii funcționale care să demonstreze nu doar validitatea ipotezei propuse ci și care să clarifice mecanismul molecular.

Datele curente din literatura au permis validarea caracterului patogen al anumitor variante identificate în acest studiu. Pentru variantele genetice noi încadrarea s-a efectuat pe baza programelor de predicție funcțională, însă validarea datelor necesita realizarea de studii funcționale și/sau reevaluarea în timp prin raportare la bazele de date SCN1A actualizate. Totodată, pentru validarea caracterului patogen al mutațiilor ar fi recomandabila investigarea SCN1A a genitorilor în special în cazurile cu AHC de epilepsie și/sau convulsii febrile, luând în considerare transmiterea autosomal dominantă cu penetrantă incompletă și variabilitatea fenotipică. Investigarea părinților ar putea reprezenta obiectul unui nou studiu și ar permite totodată încadrarea caracterului ereditar sau de novo al mutației.

În contextul identificării anomaliilor IRM în asociere cu mutațiile SCN1A, evaluarea atentă a fenotipului epilepsiei, integrată cu înțelegerea semnificației variantelor genetice, este esențială în determinarea beneficiului și identificarea candidaților pentru chirurgia epilepsiei. Astfel, valoarea intervenției chirurgicale orientată pe epilepsie la pacienții cu o variantă SCN1A se bazează pe două aspecte: demonstrarea patogenității variantei și, a fenotipului anatomo-electroclinic al pacientului.

Bibliografie

1. Abdul Wahab, S.A. et al.: Lack of meaningful genotype-phenotype association in SCN1A-related infantile-onset epileptic encephalopathies. *Neurol. Asia*. 22, 99–111 (2017).
2. Abou-Khalil, B. et al.: Temporal lobe epilepsy after prolonged febrile convulsions: excellent outcome after surgical treatment. *Epilepsia*. 34, 5, 878–883 (1993). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb02105.x>.
3. Abuhandan, M. et al.: Evaluation of Selenium Levels and Mean Platelet Volume in Patients with Simple Febrile Convulsion. *Iran. J. Pediatr.* 24, 4, 401–405 (2014).
4. Abuhandan, M. et al.: The oxidative and antioxidative status of simple febrile seizure patients. *JPMA J. Pak. Med. Assoc.* 63, 5, 594–597 (2013).
5. Adibi, P. et al.: Population-based platelet reference values for an Iranian population. *Int. J. Lab. Hematol.* 29, 3, 195–199 (2007). <https://doi.org/10.1111/j.1751-553X.2006.00843.x>.
6. Aicardi, J., Chevrie, J.J.: The significance of electroencephalographic paroxysms in children less than 3 years of age. *Epilepsia*. 14, 1, 47–55 (1973). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1973.tb03941.x>.
7. Akan, H. et al.: Thrombopoietic cytokines in patients with iron deficiency anemia with or without thrombocytosis. *Acta Haematol.* 103, 3, 152–156 (2000). <https://doi.org/10.1159/000041038>.
8. Al Morshedy, S. et al.: Interleukin-1 β and interleukin-1receptor antagonist polymorphisms in Egyptian children with febrile seizures: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 96, 11, e6370 (2017). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006370>.
9. Allan, S.M. et al.: Interleukin-1 and neuronal injury. *Nat. Rev. Immunol.* 5, 8, 629–640 (2005). <https://doi.org/10.1038/nri1664>.
10. Andersen, L.W. et al.: Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. *Mayo Clin. Proc.* 88, 10, 1127–1140 (2013). <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.06.012>.
11. Annegers, J.F. et al.: Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N. Engl. J. Med.* 316, 9, 493–498 (1987). <https://doi.org/10.1056/NEJM198702263160901>.
12. Annegers, J.F. et al.: Recurrence of febrile convulsions in a population-based cohort. *Epilepsy Res.* 5, 3, 209–216 (1990). [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(90\)90040-3](https://doi.org/10.1016/0920-1211(90)90040-3).
13. Annesi, G. et al.: Two novel SCN1A missense mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Epilepsia*. 44, 9, 1257–1258 (2003). <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2003.22503.x>.
14. Armon, K. et al.: An evidence and consensus based guideline for the management of a child after a seizure. *Emerg. Med. J. EMJ.* 20, 1, 13–20 (2003). <https://doi.org/10.1136/emj.20.1.13>.
15. Arshi, S. et al.: A Study on the Relationship between Hypocapnia and Febrile Seizure at Hazrat Rasool Hospital in Iran during a Three-Year Period of 2013-2015. *Altern. Integr. Med.* 8, 2, 1–4 (2019).
16. Arzimanoglou, A.: Dravet syndrome: from electroclinical characteristics to molecular biology. *Epilepsia*. 50 Suppl 8, 3–9 (2009). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02228.x>.
17. Aschemeyer, S. et al.: Structure-function analysis of ferroportin defines the binding site and an alternative mechanism of action of hepcidin. *Blood*. 131, 8, 899–910 (2018). <https://doi.org/10.1182/blood-2017-05-786590>.
18. Ashwal, S.: *The Founders of child neurology*. Norman Pub. in association with the Child Neurology Society, San Francisco (1990).
19. Ates, I. et al.: Association between high platelet indices and proteinuria in patients with hypertension. *Ann. Lab. Med.* 35, 6, 630–634 (2015). <https://doi.org/10.3343/alm.2015.35.6.630>.
20. Atwa, H. et al.: Possible Role of Iron Deficiency in Occurrence and Recurrence of Febrile Seizures in Children Aged 6-36 Months. *Pediatr. Res.* 70, 5, 150–150 (2011). <https://doi.org/10.1038/pr.2011.375>.

21. Audenaert, D. et al.: A novel GABRG2 mutation associated with febrile seizures. *Neurology*. 67, 4, 687–690 (2006). <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000230145.73496.a2>.
22. Avcil, S.: Evaluation of the neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as inflammatory markers in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 72, 7, 522–530 (2018). <https://doi.org/10.1111/pcn.12659>.
23. Aydın, L. et al.: Zinc supplementation prolongs the latency of hyperthermia-induced febrile seizures in rats. *Physiol. Int.* 103, 1, 121–126 (2016). <https://doi.org/10.1556/036.103.2016.1.12>.
24. Azab, S.F. et al.: Interleukin-6 gene polymorphisms in Egyptian children with febrile seizures: a case–control study. *Ital. J. Pediatr.* 42, (2016). <https://doi.org/10.1186/s13052-016-0244-9>.
25. Azam, A.S. et al.: Relationship between serum selenium level and febrile seizure in children. *J Chem Pharm Res.* 7, 13–18 (2015).
26. Baek, S.-J. et al.: Risk of low serum levels of ionized magnesium in children with febrile seizure. *BMC Pediatr.* 18, 1, 297 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1271-z>.
27. Balosso, S. et al.: A novel non-transcriptional pathway mediates the proconvulsive effects of interleukin-1beta. *Brain J. Neurol.* 131, Pt 12, 3256–3265 (2008). <https://doi.org/10.1093/brain/awn271>.
28. Ban, E. et al.: Receptors for interleukin-1 (alpha and beta) in mouse brain: mapping and neuronal localization in hippocampus. *Neuroscience.* 43, 1, 21–30 (1991). [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(91\)90412-h](https://doi.org/10.1016/0306-4522(91)90412-h).
29. Baram, T.Z. et al.: Febrile seizures: an appropriate-aged model suitable for long-term studies. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 98, 2, 265–270 (1997). [https://doi.org/10.1016/s0165-3806\(96\)00190-3](https://doi.org/10.1016/s0165-3806(96)00190-3).
30. Barnard, M. et al.: Whole Blood Analysis of Leukocyte-Platelet Aggregates. *Curr. Protoc. Cytom. Editor. Board J Paul Robinson Manag. Ed. Al. Chapter 6, Unit 6.15* (2003). <https://doi.org/10.1002/0471142956.cy0615s24>.
31. Baroni, D. et al.: A mutation of SCN1B associated with GEFS+ causes functional and maturation defects of the voltage-dependent sodium channel. *Hum. Mutat.* 39, 10, 1402–1415 (2018). <https://doi.org/10.1002/humu.23589>.
32. Bar-Or, D. et al.: Stress Hyperglycemia in Critically Ill Patients: Insight Into Possible Molecular Pathways. *Front. Med.* 6, 54 (2019). <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00054>.
33. Bartfai, T. et al.: Interleukin-1 system in CNS stress: seizures, fever, and neurotrauma. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1113, 173–177 (2007). <https://doi.org/10.1196/annals.1391.022>.
34. Bath, P.M., Butterworth, R.J.: Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul. Fibrinolysis Int. J. Haemost. Thromb.* 7, 2, 157–161 (1996).
35. Battaglia, D. et al.: Cognitive decline in Dravet syndrome: is there a cerebellar role? *Epilepsy Res.* 106, 1–2, 211–221 (2013). <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.03.012>.
36. Baulac, S. et al.: A novel locus for generalized epilepsy with febrile seizures plus in French families. *Arch. Neurol.* 65, 7, 943–951 (2008). <https://doi.org/10.1001/archneur.65.7.943>.
37. Baulac, S. et al.: Fever, genes, and epilepsy. *Lancet Neurol.* 3, 7, 421–430 (2004). [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00808-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00808-7).
38. Bechi, G. et al.: Pure haploinsufficiency for Dravet syndrome Na(V)1.1 (SCN1A) sodium channel truncating mutations. *Epilepsia.* 53, 1, 87–100 (2012). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03346.x>.
39. Beckh, S. et al.: Differential regulation of three sodium channel messenger RNAs in the rat central nervous system during development. *EMBO J.* 8, 12, 3611–3616 (1989).
40. Beguin, Y.: Erythropoietin and platelet production. *Haematologica.* 84, 6, 541–547 (1999).
41. Behmanesh, F. et al.: Evaluation of Interleukin 1 β in Febrile Convulsion. *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* 336–339 (2012).

42. Behnke, O., Forer, A.: From megakaryocytes to platelets: platelet morphogenesis takes place in the bloodstream. *Eur. J. Haematol.* 60, S61, 3–23 (1998). <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1998.tb01052.x>.
43. Bender, A.C. et al.: Cognitive Deficits Associated with Nav1.1 Alterations: Involvement of Neuronal Firing Dynamics and Oscillations. *PLOS ONE*. 11, 3, e0151538 (2016). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151538>.
44. Bender, R.A. et al.: Localization of HCN1 Channels to Presynaptic Compartments: Novel Plasticity That May Contribute to Hippocampal Maturation. *J. Neurosci.* 27, 17, 4697–4706 (2007). <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4699-06.2007>.
- 395
45. Berg, A.T. et al.: A prospective study of recurrent febrile seizures. *N. Engl. J. Med.* 327, 16, 1122–1127 (1992). <https://doi.org/10.1056/NEJM199210153271603>.
46. Berg, A.T.: Are febrile seizures provoked by a rapid rise in temperature? *Am. J. Dis. Child.* 1960. 147, 10, 1101–1103 (1993). <https://doi.org/10.1001/archpedi.1993.02160340087020>.
47. Berg, A.T. et al.: Predictors of recurrent febrile seizures: a metaanalytic review. *J. Pediatr.* 116, 3, 329–337 (1990). [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)82816-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)82816-1).
48. Berg, A.T. et al.: Predictors of recurrent febrile seizures. A prospective cohort study. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 151, 4, 371–378 (1997). <https://doi.org/10.1001/ARCHPEDI.1997.02170410045006>.
49. Berg, A.T. et al.: Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*. 51, 4, 676–685 (2010). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x>.
50. Berg, A.T. et al.: Risk factors for a first febrile seizure: a matched case-control study. *Epilepsia*. 36, 4, 334–341 (1995). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1995.tb01006.x>.
51. Berg, A.T., Shinnar, S.: Complex febrile seizures. *Epilepsia*. 37, 2, 126–133 (1996). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1996.tb00003.x>.
52. Berg, A.T., Shinnar, S.: Unprovoked seizures in children with febrile seizures: short-term outcome. *Neurology*. 47, 2, 562–568 (1996). <https://doi.org/10.1212/wnl.47.2.562>.
53. Berkvens, J.J.L. et al.: Autism and behavior in adult patients with Dravet syndrome (DS). *Epilepsy Behav.* 47, 11–16 (2015). <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.057>.
54. Bertelsen, E.N. et al.: Childhood Epilepsy, Febrile Seizures, and Subsequent Risk of ADHD. *Pediatrics*. 138, 2, e20154654 (2016). <https://doi.org/10.1542/peds.2015-4654>.
55. Bessman, J.D. et al.: Mean platelet volume. The inverse relation of platelet size and count in normal subjects, and an artifact of other particles. *Am. J. Clin. Pathol.* 76, 3, 289–293 (1981). <https://doi.org/10.1093/ajcp/76.3.289>.
56. Bethune, P. et al.: Which child will have a febrile seizure? *Am. J. Dis. Child.* 1960. 147, 1, 35–39 (1993). <https://doi.org/10.1001/archpedi.1993.02160250037013>.
57. Bharat, D.K. et al.: Association between iron deficiency anemia and febrile seizures. *Pediatr. Rev. Int. J. Pediatr. Res.* 2, 4, 41–46 (2015). <https://doi.org/10.17511/ijpr.2015.i04.02>.
58. Bhat, M.A. et al.: Role of SCN1A and SCN2A Gene Polymorphisms in Epilepsy Syndromes-A Study from India. *J. Neurol. Neurosci.* 9, 1, (2018). <https://doi.org/10.21767/2171-6625.1000238>.
59. Bhutia, T.D. et al.: Abnormalities in glucose homeostasis in critically ill children. *Pediatr. Crit. Care Med. J. Soc. Crit. Care Med. World Fed. Pediatr. Intensive Crit. Care Soc.* 14, 1, e16-25 (2013). <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3182604998>.
60. Bisulli, F. et al.: SCN1A mutations in focal epilepsy with auditory features: widening the spectrum of GEFS plus. *Epileptic Disord. Int. Epilepsy J. Videotape.* 21, 2, 185–191 (2019). <https://doi.org/10.1684/epd.2019.1046>.
61. Boia, M. et al.: Noțiuni practice de puericultură /. Editura Victor Babeș, Timișoara (2019).

62. Bonanni, P. et al.: Generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+): clinical spectrum in seven Italian families unrelated to SCN1A, SCN1B, and GABRG2 gene mutations. *Epilepsia*. 45, 2, 149–158 (2004). <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.04303.x>.
63. Bozzi, Y., Borrelli, E.: The role of dopamine signaling in epileptogenesis. *Front. Cell. Neurosci.* 7, 157 (2013). <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00157>.
64. Braekkan, S.K. et al.: Mean platelet volume is a risk factor for venous thromboembolism: the Tromsø Study, Tromsø, Norway. *J. Thromb. Haemost. JTH.* 8, 1, 157–162 (2010). <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03498.x>.
65. Brewster, A. et al.: Developmental Febrile Seizures Modulate Hippocampal Gene Expression of Hyperpolarization-Activated Channels in an Isoform- and Cell-Specific Manner. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 22, 4591–9 (2002). <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-11-04591.2002>.
66. Brinkman, J.E., Sharma, S.: Respiratory Alkalosis. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) (2021).
67. Brooks, B.R., Adams, R.D.: Cerebrospinal fluid acid-base and lactate changes after seizures in unanesthetized man. I. Idiopathic seizures. *Neurology*. 25, 10, 935–942 (1975). <https://doi.org/10.1212/wnl.25.10.935>.
68. Brown, N.J. et al.: Vaccination, seizures and “vaccine damage.” *Curr. Opin. Neurol.* 20, 2, 181–187 (2007). <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3280555160>.
- 396
69. Buckmaster, P.S., Dudek, F.E.: Network properties of the dentate gyrus in epileptic rats with hilar neuron loss and granule cell axon reorganization. *J. Neurophysiol.* 77, 5, 2685–2696 (1997). <https://doi.org/10.1152/jn.1997.77.5.2685>.
70. Budak, Y.U. et al.: The use of platelet indices, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in emergency non-traumatic abdominal surgery: a systematic review. *Biochem. Medica*. 26, 2, 178–193 (2016). <https://doi.org/10.11613/BM.2016.020>.
71. Bullock, G.C. et al.: Iron control of erythroid development by a novel aconitase-associated regulatory pathway. *Blood*. 116, 1, 97–108 (2010). <https://doi.org/10.1182/blood-2009-10-251496>.
72. Burhanoglu, M. et al.: Hypozincaemia in febrile convulsion. *Eur. J. Pediatr.* 155, 6, 498–501 (1996). <https://doi.org/10.1007/BF01955189>.
73. Burstein, S. et al.: Thrombocytopenia in normal and sublethally irradiated dogs: response to human interleukin-6. *Blood*. 80, 2, 420–428 (1992). <https://doi.org/10.1182/blood.V80.2.420.420>.
74. Calkosiński, I. et al.: [Characterization of an inflammatory response]. *Postepy Hig. Med. Doswiadczalnej Online*. 63, 395–408 (2009).
75. Camfield, P. et al.: Chapter 2 - Antecedents and Risk Factors for Febrile Seizures. In: Baram, T.Z. and Shinnar, S. (eds.) *Febrile Seizures*. pp. 27–36 Academic Press, San Diego (2002). <https://doi.org/10.1016/B978-012078141-6/50004-4>.
76. Camfield, P. et al.: What types of epilepsy are preceded by febrile seizures? A population-based study of children. *Dev. Med. Child Neurol.* 36, 10, 887–892 (1994). <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1994.tb11779.x>.
77. Camfield, P., Camfield, C.: Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). *Epileptic Disord. Int. Epilepsy J. Videotape*. 17, 2, 124–133 (2015). <https://doi.org/10.1684/epd.2015.0737>.
78. Cangemi, R. et al.: Platelet Activation Is Associated with Myocardial Infarction in Patients with Pneumonia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 64, 18, 1917–1925 (2014). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.07.985>.
79. Canpolat, M. et al.: Investigating the prevalence of febrile convulsion in Kayseri, Turkey: An assessment of the risk factors for recurrence of febrile convulsion and for development of epilepsy. *Seizure*. 55, 36–47 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.01.007>.

80. Capovilla, G. et al.: Recommendations for the management of “febrile seizures”: Ad Hoc Task Force of LICE Guidelines Commission. *Epilepsia*. 50 Suppl 1, 2–6 (2009). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01963.x>.
81. Cappellari, A.M. et al.: Predictive value of EEG for febrile seizure recurrence. *Brain Dev.* 40, 4, 311–315 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2017.12.004>.
82. Carlioglu, A. et al.: Increased mean platelet volume in papillary thyroid cancer. *Endocr. Abstr.* 35, (2014). <https://doi.org/10.1530/endoabs.35.P1114>.
83. Carranza Rojo, D. et al.: De novo SCN1A mutations in migrating partial seizures of infancy. *Neurology*. 77, 4, 380–383 (2011). <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318227046d>.
84. Cartmell, T. et al.: Brain sites of action of endogenous interleukin-1 in the febrile response to localized inflammation in the rat. *J. Physiol.* 518 (Pt 2), 585–594 (1999). <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1999.0585p.x>.
85. Cartmell, T. et al.: Interleukin-1 mediates a rapid inflammatory response after injection of adenoviral vectors into the brain. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 19, 4, 1517–1523 (1999).
86. Carvalho-Tavares, J. et al.: A role for platelets and endothelial selectins in tumor necrosis factor- α -induced leukocyte recruitment in the brain microvasculature. *Circ. Res.* 87, 12, 1141–1148 (2000). <https://doi.org/10.1161/01.res.87.12.1141>.
87. Carvill, G.L. et al.: Aberrant Inclusion of a Poison Exon Causes Dravet Syndrome and Related SCN1A-Associated Genetic Epilepsies. *Am. J. Hum. Genet.* 103, 6, 1022–1029 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.10.023>.
88. Carvill, G.L. et al.: GABRA1 and STXBP1: novel genetic causes of Dravet syndrome. *Neurology*. 82, 14, 1245–1253 (2014). <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000291>.
89. Caserta, M.T. et al.: Primary human herpesvirus 7 infection: a comparison of human herpesvirus 7 and human herpesvirus 6 infections in children. *J. Pediatr.* 133, 3, 386–389 (1998). [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(98\)70275-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(98)70275-6).
- 397
90. Castro-Gago, M. et al.: Cerebrospinal fluid purine metabolites and pyrimidine bases after brief febrile convulsions. *Epilepsia*. 36, 5, 471–474 (1995). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1995.tb00488.x>.
91. Catarino, C.B. et al.: Dravet syndrome as epileptic encephalopathy: evidence from long-term course and neuropathology. *Brain J. Neurol.* 134, Pt 10, 2982–3010 (2011). <https://doi.org/10.1093/brain/awr129>.
92. Catterall, W.A.: Chapter 4 - Dravet Syndrome: A Sodium Channel Interneuronopathy. In: Pitt, G.S. (ed.) *Ion Channels in Health and Disease*. pp. 85–111 Academic Press, Boston (2016). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802002-9.00004-2>.
93. Catterall, W.A.: Dravet Syndrome: A Sodium Channel Interneuronopathy. *Curr. Opin. Physiol.* 2, 42–50 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2017.12.007>.
94. Cendes, F., Andermann, F.: Chapter 6 - Do Febrile Seizures Promote Temporal Lobe Epilepsy? Retrospective Studies. In: Baram, T.Z. and Shinnar, S. (eds.) *Febrile Seizures*. pp. 77–86 Academic Press, San Diego (2002). <https://doi.org/10.1016/B978-012078141-6/50008-1>.
95. Cestèle, S. et al.: Nonfunctional NaV1.1 familial hemiplegic migraine mutant transformed into gain of function by partial rescue of folding defects. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110, 43, 17546–17551 (2013). <https://doi.org/10.1073/pnas.1309827110>.
96. Cetica, V. et al.: Clinical and genetic factors predicting Dravet syndrome in infants with SCN1A mutations. *Neurology*. 88, 11, 1037–1044 (2017). <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000003716>.
97. Ceulemans, B.P.G.M. et al.: Clinical correlations of mutations in the SCN1A gene: from febrile seizures to severe myoclonic epilepsy in infancy. *Pediatr. Neurol.* 30, 4, 236–243 (2004). <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2003.10.012>.

98. Chandrashekar, V.: Plateletcrit as a Screening Tool for Detection of Platelet Quantitative Disorders. *J. Hematol.* 2, 22–26 (2013). <https://doi.org/10.4021/jh70w>.
99. Chapman, A.G. et al.: Cerebral metabolic changes during prolonged epileptic seizures in rats. *J. Neurochem.* 28, 5, 1025–1035 (1977). <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1977.tb10665.x>.
100. Chen, K. et al.: Long-Term Plasticity of Endocannabinoid Signaling Induced by Developmental Febrile Seizures. *Neuron.* 39, 4, 599–611 (2003). [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00499-9](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00499-9).
101. Chen, K. et al.: Persistently modified h-channels after complex febrile seizures convert the seizure-induced enhancement of inhibition to hyperexcitability. *Nat. Med.* 7, 3, 331–337 (2001). <https://doi.org/10.1038/85480>.
102. Chen, K. et al.: Prevention of plasticity of endocannabinoid signaling inhibits persistent limbic hyperexcitability caused by developmental seizures. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 27, 1, 46–58 (2007). <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3966-06.2007>.
103. Chen, Q. et al.: Association between interleukin-6 gene polymorphisms and febrile seizure risk: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 98, 39, e17167 (2019). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017167>.
104. Chen, R. et al.: Analysis of cytokines and trace elements in children with febrile seizures. *Transl. Pediatr.* 9, 6, 809–817 (2020). <https://doi.org/10.21037/tp-20-398>.
105. Chen, Y.H. et al.: Cloning, distribution and functional analysis of the type III sodium channel from human brain. *Eur. J. Neurosci.* 12, 12, 4281–4289 (2000).
106. Chen, Y.-J. et al.: Electrophysiological Differences between the Same Pore Region Mutation in SCN1A and SCN3A. *Mol. Neurobiol.* 51, 3, 1263–1270 (2015). <https://doi.org/10.1007/s12035-014-8802-x>.
107. Chesler, M., Kaila, K.: Modulation of pH by neuronal activity. *Trends Neurosci.* 15, 10, 396–402 (1992). [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(92\)90191-a](https://doi.org/10.1016/0166-2236(92)90191-a).
108. Chiofalo, N. et al.: Prevalence of epilepsy in children of Melipilla, Chile. *Epilepsia.* 20, 3, 261–266 (1979). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1979.tb04803.x>.
109. Chiron, C.: Stiripentol for the treatment of seizures associated with Dravet syndrome. *Expert Rev. Neurother.* 19, 4, 301–310 (2019). <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1593142>.
110. Cho, J.H. et al.: The IL-1B Genetic Polymorphism Is Associated with Aspirin-Induced Peptic Ulcers in a Korean Ethnic Group. *Gut Liver.* 10, 3, 362–368 (2016). <https://doi.org/10.5009/gnl15129>.
111. Choi, B.H.: Oxygen, antioxidants and brain dysfunction. *Yonsei Med. J.* 34, 1, 1–10 (1993). <https://doi.org/10.3349/ymj.1993.34.1.1>.
- 398
112. Choi, J. et al.: Association Analysis of Interleukin-1 β , Interleukin-6, and HMGB1 Variants with Postictal Serum Cytokine Levels in Children with Febrile Seizure and Generalized Epilepsy with Febrile Seizure Plus. *J. Clin. Neurol. Seoul Korea.* 15, 4, 555–563 (2019). <https://doi.org/10.3988/jcn.2019.15.4.555>.
113. Choi, J. et al.: Increased levels of HMGB1 and pro-inflammatory cytokines in children with febrile seizures. *J. Neuroinflammation.* 8, 135 (2011). <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-135>.
114. Chou, H.-F. et al.: Utility of laboratory tests for children in the emergency department with a first seizure. *Pediatr. Emerg. Care.* 27, 12, 1142–1145 (2011). <https://doi.org/10.1097/PEC.0b013e31823aba17>.
115. Chou, I.-C. et al.: Interleukin (IL)-1beta, IL-1 receptor antagonist, IL-6, IL-8, IL-10, and tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms in patients with febrile seizures. *J. Clin. Lab. Anal.* 24, 3, 154–159 (2010). <https://doi.org/10.1002/jcla.20374>.
116. Choy, M. et al.: Inflammatory processes, febrile seizures, and subsequent epileptogenesis. *Epilepsy Curr.* 14, 1 Suppl, 15–22 (2014). <https://doi.org/10.5698/1535-7511-14.s2.15>.

117. Chung, B., Wong, V.: Relationship between five common viruses and febrile seizure in children. *Arch. Dis. Child.* 92, 7, 589–593 (2007). <https://doi.org/10.1136/adc.2006.110221>.
118. Chung, S.: Febrile seizures. *Korean J. Pediatr.* 57, 9, 384–395 (2014). <https://doi.org/10.3345/kjp.2014.57.9.384>.
119. Claes, L. et al.: De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am. J. Hum. Genet.* 68, 6, 1327–1332 (2001). <https://doi.org/10.1086/320609>.
120. Cody, C.L. et al.: Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children. *Pediatrics.* 68, 5, 650–660 (1981).
121. Connolly, M.B.: Dravet Syndrome: Diagnosis and Long-Term Course. *Can. J. Neurol. Sci. J. Can. Sci. Neurol.* 43 Suppl 3, S3-8 (2016). <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.243>.
122. Conti, B. et al.: Cytokines and fever. *Front. Biosci. J. Virtual Libr.* 9, 1433–1449 (2004). <https://doi.org/10.2741/1341>.
123. Coryell, M.W. et al.: Targeting ASIC1a reduces innate fear and alters neuronal activity in the fear circuit. *Biol. Psychiatry.* 62, 10, 1140–1148 (2007). <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.05.008>.
124. Costa Leite, T. et al.: Lactate favours the dissociation of skeletal muscle 6-phosphofructo-1-kinase tetramers down-regulating the enzyme and muscle glycolysis. *Biochem. J.* 408, Pt 1, 123–130 (2007). <https://doi.org/10.1042/BJ20070687>.
125. Costea, R.-M. et al.: Antioxidanții (resveratrolul) - posibile terapii adjuvante în profilaxia recurenței convulsiilor febrile. *Bul. Perinatol.* 73, 1, 54–59 (2017).
126. Costea, R.M. et al.: Stress Hyperglycemia as Predictive Factor of Recurrence in Children with Febrile Seizures. *Brain Sci.* 10, 3, (2020). <https://doi.org/10.3390/brainsci10030131>.
127. Costea, R.M. et al.: The Opportunity of the Electroencephalography in the Diagnostic Approach of the Febrile Seizures. *Acta Medica Transilv.* 21, 3, 50–53 (2016).
128. Costello, D.A. et al.: Interleukin-1alpha and HMGB1 mediate hippocampal dysfunction in SIGIRR-deficient mice. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 31, 10, 3871–3879 (2011). <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6676-10.2011>.
129. Cuestas, E.: Is routine EEG helpful in the management of complex febrile seizures? *Arch. Dis. Child.* 89, 3, 290 (2004). <https://doi.org/10.1136/adc.2003.048447>.
130. Cui, X. et al.: A novel SCN1A missense mutation causes generalized epilepsy with febrile seizures plus in a Chinese family. *Neurosci. Lett.* 503, 1, 27–30 (2011). <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.08.001>.
131. Cummins, T.R. et al.: Nav1.3 sodium channels: rapid repriming and slow closed-state inactivation display quantitative differences after expression in a mammalian cell line and in spinal sensory neurons. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 21, 16, 5952–5961 (2001).
132. Cummins, T.R., Waxman, S.G.: Downregulation of tetrodotoxin-resistant sodium currents and upregulation of a rapidly repriming tetrodotoxin-sensitive sodium current in small spinal sensory neurons after nerve injury. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 17, 10, 3503–3514 (1997).
133. De Onis, M.: WHO Child Growth Standards - Length/Height-for-age, Weight-for-age, Weight-for-length, Weight-for-height and Body Mass Index-for age: Methods and Development. World Health Organization, Geneva (2006).
- 399
134. De Simoni, M.G. et al.: Inflammatory cytokines and related genes are induced in the rat hippocampus by limbic status epilepticus. *Eur. J. Neurosci.* 12, 7, 2623–2633 (2000). <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00140.x>.
135. Deng, L. et al.: Postvaccination Febrile Seizure Severity and Outcome. *Pediatrics.* 143, 5, (2019). <https://doi.org/10.1542/peds.2018-2120>.

136. Depienne, C. et al.: Mechanisms for variable expressivity of inherited SCN1A mutations causing Dravet syndrome. *J. Med. Genet.* 47, 6, 404–410 (2010). <https://doi.org/10.1136/jmg.2009.074328>.
137. Depienne, C. et al.: Spectrum of SCN1A gene mutations associated with Dravet syndrome: analysis of 333 patients. *J. Med. Genet.* 46, 3, 183–191 (2009). <https://doi.org/10.1136/jmg.2008.062323>.
138. Di Marco, R. et al.: Stabilometry in patients with Dravet Syndrome to quantitatively assess ataxia: A preliminary study. *Gait Posture.* 66, S15 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2018.07.123>.
139. Diachinsky, M.: Fever. In: Mahmoud, S.H. (ed.) *Patient assessment in clinical pharmacy: a comprehensive guide.* pp. 121–132 Springer (2019).
140. Dibbens, L.M. et al.: GABRD encoding a protein for extra- or peri-synaptic GABAA receptors is a susceptibility locus for generalized epilepsies. *Hum. Mol. Genet.* 13, 13, 1315–1319 (2004). <https://doi.org/10.1093/hmg/ddh146>.
141. Dignass, A. et al.: Limitations of Serum Ferritin in Diagnosing Iron Deficiency in Inflammatory Conditions. *Int. J. Chronic Dis.* 2018, 9394060 (2018). <https://doi.org/10.1155/2018/9394060>.
142. Dinarello, C.A.: Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood.* 87, 6, 2095–2147 (1996).
143. Djémié, T. et al.: Pitfalls in genetic testing: the story of missed SCN1A mutations. *Mol. Genet. Genomic Med.* 4, 4, 457–464 (2016). <https://doi.org/10.1002/mgg3.217>.
144. Djordjevic, D. et al.: Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Monocyte-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Mean Platelet Volume-to-Platelet Count Ratio as Biomarkers in Critically Ill and Injured Patients: Which Ratio to Choose to Predict Outcome and Nature of Bacteremia?, <https://www.hindawi.com/journals/mi/2018/3758068/>, last accessed 2021/03/13. <https://doi.org/10.1155/2018/3758068>.
145. Dogan, I. et al.: Relationship between serum neutrophil count and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Nucl. Med. Commun.* 30, 10, 797–801 (2009). <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e32832e3a16>.
146. Donati, D. et al.: Detection of human herpesvirus-6 in mesial temporal lobe epilepsy surgical brain resections. *Neurology.* 61, 10, 1405–1411 (2003). <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000094357.10782.f9>.
147. Dong, Z.-F. et al.: Transcription of the Human Sodium Channel SCN1A Gene Is Repressed by a Scaffolding Protein RACK1. *Mol. Neurobiol.* 50, 2, 438–448 (2014). <https://doi.org/10.1007/s12035-014-8633-9>.
148. Doose, H., Maurer, A.: Seizure risk in offspring of individuals with a history of febrile convulsions. *Eur. J. Pediatr.* 156, 6, 476–481 (1997). <https://doi.org/10.1007/s004310050643>.
149. Dravet, C., Oguni, H.: Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy). *Handb. Clin. Neurol.* 111, 627–633 (2013). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52891-9.00065-8>.
150. Dreier, J.W. et al.: Evaluation of Long-term Risk of Epilepsy, Psychiatric Disorders, and Mortality Among Children With Recurrent Febrile Seizures: A National Cohort Study in Denmark. *JAMA Pediatr.* 173, 12, 1164–1170 (2019). <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.3343>.
151. Dubé, C. et al.: Interleukin-1beta contributes to the generation of experimental febrile seizures. *Ann. Neurol.* 57, 1, 152–155 (2005). <https://doi.org/10.1002/ana.20358>.
152. Dubé, C. et al.: Temporal lobe epilepsy after experimental prolonged febrile seizures: prospective analysis. *Brain J. Neurol.* 129, Pt 4, 911–922 (2006). <https://doi.org/10.1093/brain/awl018>.
153. Dubé, C.M. et al.: Epileptogenesis provoked by prolonged experimental febrile seizures: mechanisms and biomarkers. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 30, 22, 7484–7494 (2010). <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0551-10.2010>.

154. Dubé, C.M. et al.: Febrile seizures: mechanisms and relationship to epilepsy. *Brain Dev.* 31, 5, 366–371 (2009). <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2008.11.010>.
155. Duffy, J. et al.: Febrile Seizure Risk after Vaccination in Children One to Five Months of Age. *Pediatr. Neurol.* 76, 72–78 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.08.005>.
- 400
156. Duflocq, A. et al.: Nav1.1 is predominantly expressed in nodes of Ranvier and axon initial segments. *Mol. Cell. Neurosci.* 39, 2, 180–192 (2008). <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2008.06.008>.
157. Dungan, K.M. et al.: Stress hyperglycaemia. *Lancet Lond. Engl.* 373, 9677, 1798–1807 (2009). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60553-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60553-5).
158. Durá-Travé, T. et al.: Epilepsy in Children in Navarre, Spain: Epileptic Seizure Types and Epileptic Syndromes. *J. Child Neurol.* 22, 7, 823–828 (2007). <https://doi.org/10.1177/0883073807304207>.
159. Dzhala, V.I. et al.: NKCC1 transporter facilitates seizures in the developing brain. *Nat. Med.* 11, 11, 1205–1213 (2005). <https://doi.org/10.1038/nm1301>.
160. Ebach, K. et al.: SCN1A mutation analysis in myoclonic astatic epilepsy and severe idiopathic generalized epilepsy of infancy with generalized tonic-clonic seizures. *Neuropediatrics.* 36, 3, 210–213 (2005). <https://doi.org/10.1055/s-2005-865607>.
161. al-Eissa, Y.A.: Febrile seizures: rate and risk factors of recurrence. *J. Child Neurol.* 10, 4, 315–319 (1995). <https://doi.org/10.1177/088307389501000415>.
162. El-Harith, E.-H.A. et al.: Familial thrombocytosis caused by the novel germ-line mutation p.Pro106Leu in the MPL gene. *Br. J. Haematol.* 144, 2, 185–194 (2009). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07430.x>.
163. Elmas, B. et al.: Thiol/disulfide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress in children with simple febrile seizures. *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* 38, 11, 1969–1975 (2017). <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3087-2>.
164. El-Masry, H.M.A. et al.: Metabolic profile of oxidative stress and trace elements in febrile seizures among children. *Metab. Brain Dis.* 33, 5, 1509–1515 (2018). <https://doi.org/10.1007/s11011-018-0258-7>.
165. Emsley, H.C.A. et al.: Variations in inflammation-related genes may be associated with childhood febrile seizure susceptibility. *Seizure.* 23, 6, 457–461 (2014). <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.03.006>.
166. Engdahl, E. et al.: Human Herpesvirus 6B Induces Hypomethylation on Chromosome 17p13.3, Correlating with Increased Gene Expression and Virus Integration. *J. Virol.* 91, 11, (2017). <https://doi.org/10.1128/JVI.02105-16>.
167. England, S., de Groot, M.J.: Subtype-selective targeting of voltage-gated sodium channels. *Br. J. Pharmacol.* 158, 6, 1413–1425 (2009). <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00437.x>.
168. Epstein, L.G. et al.: Human herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Epilepsia.* 53, 9, 1481–1488 (2012). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03542.x>.
169. Erikson, K. et al.: Iron deficiency decreases dopamine D-1 and D-2 receptors in rat brain. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 69, 409–18 (2001). [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(01\)00563-9](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(01)00563-9).
170. Escayg, A. et al.: A novel SCN1A mutation associated with generalized epilepsy with febrile seizures plus--and prevalence of variants in patients with epilepsy. *Am. J. Hum. Genet.* 68, 4, 866–873 (2001). <https://doi.org/10.1086/319524>.
171. Escayg, A. et al.: Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nat. Genet.* 24, 4, 343–345 (2000). <https://doi.org/10.1038/74159>.
172. van Esch, A. et al.: Family history and recurrence of febrile seizures. *Arch. Dis. Child.* 70, 5, 395–399 (1994). <https://doi.org/10.1136/adc.70.5.395>.

173. Eschbach, K., Knupp, K.G.: Stiripentol for the treatment of seizures in Dravet syndrome. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 12, 5, 379–388 (2019). <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1605904>.
174. Esiri, M.M., Kennedy, P.G.E.: Virus diseases of the nervous system. In: Graham, D.I. and Lantos, P.L. (eds.) *Greenfield's Neuropathology*. pp. 3–63 Edward Arnold, London (1997).
175. Eskandarifar, A. et al.: The risk factors in children with simple and complex febrile seizures: An epidemiological study. *Int. J. Pediatr.* 5, 5137–5144 (2017). <https://doi.org/10.22038/ijp.2017.22000.1840>.
176. Esposito, K. et al.: Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation.* 106, 16, 2067–2072 (2002). <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000034509.14906.ae>.
177. Esposito, L. et al.: Large-scale analysis of viral nucleic acid spectrum in temporal lobe epilepsy biopsies. *Epilepsia.* 56, 2, 234–243 (2015). <https://doi.org/10.1111/epi.12890>.
- 401
178. Estacion, M. et al.: A sodium channel mutation linked to epilepsy increases ramp and persistent current of Nav1.3 and induces hyperexcitability in hippocampal neurons. *Exp. Neurol.* 224, 2, 362–368 (2010). <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2010.04.012>.
179. Esteki-Zadeh, A. et al.: Human cytomegalovirus infection is sensitive to the host cell DNA methylation state and alters global DNA methylation capacity. *Epigenetics.* 7, 6, 585–593 (2012). <https://doi.org/10.4161/epi.20075>.
180. Fallah, R. et al.: Efficacy of zinc sulfate supplement on febrile seizure recurrence prevention in children with normal serum zinc level: A randomised clinical trial. *Nutr. Burbank Los Angel. Cty. Calif.* 31, 11–12, 1358–1361 (2015). <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.05.024>.
181. Fan, C. et al.: Early-onset familial hemiplegic migraine due to a novel SCN1A mutation. *Cephalalgia Int. J. Headache.* 36, 13, 1238–1247 (2016). <https://doi.org/10.1177/0333102415608360>.
182. Farrington, P. et al.: A new method for active surveillance of adverse events from diphtheria/tetanus/pertussis and measles/mumps/rubella vaccines. *Lancet Lond. Engl.* 345, 8949, 567–569 (1995). [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)90471-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)90471-9).
183. Fasano, A. et al.: Antecollis and levodopa-responsive parkinsonism are late features of Dravet syndrome. *Neurology.* 82, 24, 2250–2251 (2014). <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000521>.
184. Fattorusso, V. et al.: Non-Diabetic Hyperglycemia in the Pediatric Age: Why, How, and When to Treat? *Curr. Diab. Rep.* 18, 12, 140 (2018). <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1115-0>.
185. Feenstra, B. et al.: Common variants associated with general and MMR vaccine-related febrile seizures. *Nat. Genet.* 46, 12, 1274–1282 (2014). <https://doi.org/10.1038/ng.3129>.
186. Feng, B. et al.: Transient increase of interleukin-1 β after prolonged febrile seizures promotes adult epileptogenesis through long-lasting upregulating endocannabinoid signaling. *Sci. Rep.* 6, 21931 (2016). <https://doi.org/10.1038/srep21931>.
187. Feng, B., Chen, Z.: Generation of Febrile Seizures and Subsequent Epileptogenesis. *Neurosci. Bull.* 32, 5, 481–492 (2016). <https://doi.org/10.1007/s12264-016-0054-5>.
188. Ferrari, S.L. et al.: Two promoter polymorphisms regulating interleukin-6 gene expression are associated with circulating levels of C-reactive protein and markers of bone resorption in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 1, 255–259 (2003). <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020092>.
189. Fetveit, A.: Assessment of febrile seizures in children. *Eur. J. Pediatr.* 167, 1, 17–27 (2008). <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0577-x>.
190. Fischler, M.P., Reinhart, W.H.: [Fever: friend or enemy?]. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 127, 20, 864–870 (1997).

191. Flamand, L. et al.: Human herpesvirus 6 induces interleukin-1 beta and tumor necrosis factor alpha, but not interleukin-6, in peripheral blood mononuclear cell cultures. *J. Virol.* 65, 9, 5105–5110 (1991). <https://doi.org/10.1128/JVI.65.9.5105-5110.1991>.
192. Forsgren, L. et al.: A prospective incidence study of febrile convulsions. *Acta Paediatr. Scand.* 79, 5, 550–557 (1990). <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1990.tb11510.x>.
193. Fotheringham, J. et al.: Association of human herpesvirus-6B with mesial temporal lobe epilepsy. *PLoS Med.* 4, 5, e180 (2007). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040180>.
194. Fountain-Capal, J.K. et al.: When should clinicians order genetic testing for Dravet syndrome? *Pediatr. Neurol.* 45, 5, 319–323 (2011). <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2011.08.001>.
195. Frampton, J.E.: Stiripentol: A Review in Dravet Syndrome. *Drugs.* 79, 16, 1785–1796 (2019). <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01204-y>.
196. Francis, J.R. et al.: An observational study of febrile seizures: the importance of viral infection and immunization. *BMC Pediatr.* 16, 1, 202 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0740-5>.
197. Frantzen, E. et al.: Longitudinal EEG and clinical study of children with febrile convulsions. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 24, 3, 197–212 (1968). [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(68\)90001-1](https://doi.org/10.1016/0013-4694(68)90001-1).
198. Frasier, C.R. et al.: Channelopathy as a SUDEP Biomarker in Dravet Syndrome Patient-Derived Cardiac Myocytes. *Stem Cell Rep.* 11, 3, 626–634 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2018.07.012>.
199. Frelinger, A.L. et al.: Platelet-rich plasma stimulated by pulse electric fields: Platelet activation, procoagulant markers, growth factor release and cell proliferation. *Platelets.* 27, 2, 128–135 (2016). <https://doi.org/10.3109/09537104.2015.1048214>.
- 402
200. French, J.A. et al.: Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann. Neurol.* 34, 6, 774–780 (1993). <https://doi.org/10.1002/ana.410340604>.
201. Freund, T.F. et al.: Simultaneous recording of local electrical activity, partial oxygen tension and temperature in the rat hippocampus with a chamber-type microelectrode. Effects of anaesthesia, ischemia and epilepsy. *Neuroscience.* 28, 3, 539–549 (1989). [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(89\)90003-1](https://doi.org/10.1016/0306-4522(89)90003-1).
202. Frode Svartdal, Tord Mortensen: Effects of Reinforcer Value on Sensitivity to Non-Verbal Operant Contingencies in Humans. *Q. J. Exp. Psychol. Sect. A.* 46, 2, 347–364 (1993). <https://doi.org/10.1080/14640749308401050>.
203. Fujiwara, T. et al.: Mutations of sodium channel alpha subunit type 1 (SCN1A) in intractable childhood epilepsies with frequent generalized tonic-clonic seizures. *Brain J. Neurol.* 126, Pt 3, 531–546 (2003). <https://doi.org/10.1093/brain/awg053>.
204. Fukuma, G. et al.: Mutations of neuronal voltage-gated Na⁺ channel alpha 1 subunit gene SCN1A in core severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI) and in borderline SMEI (SMEB). *Epilepsia.* 45, 2, 140–148 (2004). <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.15103.x>.
205. Fung, E.L.W. et al.: Value of EEG in management of complex febrile convulsion. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 21, e99 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2017.04.738>.
206. Gaily, E. et al.: Dravet syndrome: new potential genetic modifiers, imaging abnormalities, and ictal findings. *Epilepsia.* 54, 9, 1577–1585 (2013). <https://doi.org/10.1111/epi.12256>.
207. Gajeccka, M.: Unrevealed mosaicism in the next-generation sequencing era. *Mol. Genet. Genomics MGG.* 291, 2, 513–530 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00438-015-1130-7>.
208. Gallentine, W.B. et al.: Plasma cytokines associated with febrile status epilepticus in children: A potential biomarker for acute hippocampal injury. *Epilepsia.* 58, 6, 1102–1111 (2017). <https://doi.org/10.1111/epi.13750>.

209. Ganesh, R., Janakiraman, L.: Serum zinc levels in children with simple febrile seizure. *Clin. Pediatr. (Phila.)*. 47, 2, 164–166 (2008). <https://doi.org/10.1177/0009922807306165>.
210. Gao, L. et al.: Prognostic value of combination of preoperative platelet count and mean platelet volume in patients with resectable non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 8, 9, 15632–15641 (2017). <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14921>.
211. Gargus, J.J., Tournay, A.: Novel mutation confirms seizure locus SCN1A is also familial hemiplegic migraine locus FHM3. *Pediatr. Neurol.* 37, 6, 407–410 (2007). <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2007.06.016>.
212. Gasparyan, A.Y. et al.: Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr. Pharm. Des.* 17, 1, 47–58 (2011). <https://doi.org/10.2174/138161211795049804>.
213. Gataullina, S., Dulac, O.: From genotype to phenotype in Dravet disease. *Seizure*. 44, 58–64 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.10.014>.
214. Gatti, S. et al.: Mechanisms of Fever and Febrile Seizures: Putative Role of the Interleukin-1 System. In: *Febrile Seizures*. pp. 169–188 (2002).
215. Geier, D.A., Geier, M.R.: An evaluation of serious neurological disorders following immunization: a comparison of whole-cell pertussis and acellular pertussis vaccines. *Brain Dev.* 26, 5, 296–300 (2004). [https://doi.org/10.1016/S0387-7604\(03\)00169-4](https://doi.org/10.1016/S0387-7604(03)00169-4).
216. Gennaro, E. et al.: Somatic and germline mosaicisms in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 341, 2, 489–493 (2006). <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.12.209>.
217. Georgieff, M.K.: Iron in the Brain: Its Role in Development and Injury. *NeoReviews*. 7, 7, e344–e352 (2006). <https://doi.org/10.1542/neo.7-7-e344>.
218. Ghasemi, F. et al.: Iron-deficiency Anemia in Children with Febrile Seizure: A Case-Control Study. *Iran. J. Child Neurol.* 8, 2, 38–44 (2014).
219. Gholipoor, P. et al.: Prenatal stress potentiates febrile seizure and leads to long-lasting increase in cortisol blood levels in children under 2years old. *Epilepsy Behav.* 72, 22–27 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.04.021>.
220. Giacomini, A. et al.: Platelet count and parameters determined by the Bayer ADVIA 120 in reference subjects and patients. *Clin. Lab. Haematol.* 23, 3, 181–186 (2001). <https://doi.org/10.1046/j.1365-2257.2001.00391.x>.
221. Gitiaux, C. et al.: Motor neuropathy contributes to crouching in patients with Dravet syndrome. *Neurology*. 87, 3, 277–281 (2016). <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002859>.
- 403
222. Goksugur, S.B. et al.: Neutrophil-to-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width is a practical predictor for differentiation of febrile seizure types. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 18, 22, 3380–3385 (2014).
223. Golebiewska, E.M., Poole, A.W.: Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. *Blood Rev.* 29, 3, 153–162 (2015). <https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.10.003>.
224. Gonsales, M.C. et al.: Multimodal Analysis of SCN1A Missense Variants Improves Interpretation of Clinically Relevant Variants in Dravet Syndrome. *Front. Neurol.* 10, 289 (2019). <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00289>.
225. Gontko-Romanowska, K. et al.: The assessment of laboratory parameters in children with fever and febrile seizures. *Brain Behav.* 7, 7, e00720 (2017). <https://doi.org/10.1002/brb3.720>.
226. Gordon, K.E. et al.: Is temperature regulation different in children susceptible to febrile seizures? *Can. J. Neurol. Sci. J. Can. Sci. Neurol.* 36, 2, 192–195 (2009).
227. Gorter, J.A. et al.: Status epilepticus, blood-brain barrier disruption, inflammation, and epileptogenesis. *Epilepsy Behav.* EB. 49, 13–16 (2015). <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.047>.

228. Gradisnik, P. et al.: Predictive value of paroxysmal EEG abnormalities for future epilepsy in focal febrile seizures. *Brain Dev.* 37, 9, 868–873 (2015). <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2015.02.005>.
229. Graves, R.C. et al.: Febrile seizures: risks, evaluation, and prognosis. *Am. Fam. Physician.* 85, 2, 149–153 (2012).
230. Griffin, A.L. et al.: Zebrafish studies identify serotonin receptors mediating antiepileptic activity in Dravet syndrome. *Brain Commun.* 1, 1, fcz008 (2019). <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcz008>.
231. Guerrini, R. et al.: Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia.* 39, 5, 508–512 (1998). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb01413.x>.
232. Guerrini, R. et al.: Neuroimaging and neuropathology of Dravet syndrome. *Epilepsia.* 52 Suppl 2, 30–34 (2011). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.02998.x>.
233. Guerrini, R. et al.: Variable epilepsy phenotypes associated with a familial intragenic deletion of the SCN1A gene. *Epilepsia.* 51, 12, 2474–2477 (2010). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02790.x>.
234. Güneş, A. et al.: Correlation of mean platelet volume, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and disease activity in children with juvenile idiopathic arthritis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 8, 7, 11337–11341 (2015).
235. Güneş, S. et al.: Oxidant Status in Children After Febrile Seizures. *Pediatr. Neurol.* 40, 1, 47–49 (2009). <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2008.09.006>.
236. Gunnerson, K.J., Harvey, C.E.: Lactic Acidosis. (2018).
237. Gupta, S. et al.: Iron Deficiency as a Risk Factor for Febrile Seizures – A, <https://www.semanticscholar.org/paper/Iron-Deficiency-as-a-Risk-Factor-for-Febrile-%E2%80%93-A-Gupta-Agarwal/b2ea30cfaf82847fd86a1a7fb7102a87d301e427>, last accessed 2021/07/23.
238. Gupta, S. et al.: Serum Interleukin-6 Levels in Children with Febrile Seizures. *Indian Pediatr.* 55, 5, 411–413 (2018).
239. Ha, J. et al.: Interleukin-4 and tumor necrosis factor-alpha levels in children with febrile seizures. *Seizure.* 58, 156–162 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.04.004>.
240. Habibian, N. et al.: Association between Iron Deficiency Anemia and Febrile Convulsion in 3- to 60-Month-Old Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran. J. Med. Sci.* 39, 6, 496–505 (2014).
241. Haerian, B.S. et al.: Contribution of GABRG2 Polymorphisms to Risk of Epilepsy and Febrile Seizure: a Multicenter Cohort Study and Meta-analysis. *Mol. Neurobiol.* 53, 8, 5457–5467 (2016). <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9457-y>.
242. Hall, C.B. et al.: Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N. Engl. J. Med.* 331, 7, 432–438 (1994). <https://doi.org/10.1056/NEJM199408183310703>.
243. Hambidge, S.J. et al.: Timely versus delayed early childhood vaccination and seizures. *Pediatrics.* 133, 6, e1492-1499 (2014). <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3429>.
244. Hampers, L.C., Spina, L.A.: Evaluation and management of pediatric febrile seizures in the emergency department. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 29, 1, 83–93 (2011). <https://doi.org/10.1016/j.emc.2010.08.008>.
- 404
245. Han, S. et al.: NaV1.1 channels are critical for intercellular communication in the suprachiasmatic nucleus and for normal circadian rhythms. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 109, E368–E377 (2012). <https://doi.org/10.1073/pnas.1115729109>.
246. Harkin, L.A. et al.: The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain J. Neurol.* 130, Pt 3, 843–852 (2007). <https://doi.org/10.1093/brain/awm002>.

247. Harkin, L.A. et al.: Truncation of the GABA(A)-receptor gamma2 subunit in a family with generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am. J. Hum. Genet.* 70, 2, 530–536 (2002). <https://doi.org/10.1086/338710>.
248. Hartfield, D.S. et al.: The association between iron deficiency and febrile seizures in childhood. *Clin. Pediatr. (Phila.)*. 48, 4, 420–426 (2009). <https://doi.org/10.1177/0009922809331800>.
249. Hartwig, J., Italiano, J.: The birth of the platelet. *J. Thromb. Haemost.* 1, 7, 1580–1586 (2003). <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00331.x>.
250. Haspolat, S. et al.: Interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha, and nitrite levels in febrile seizures. *J. Child Neurol.* 17, 10, 749–751 (2002). <https://doi.org/10.1177/08830738020170101501>.
251. Hassan, B.J., Campos, M.P.: Iron Deficiency Thrombocytopenia: A Case Report and Review of the Literature. *J. Clin. Case Rep.* 08, 03, (2018). <https://doi.org/10.4172/2165-7920.10001090>.
252. Hastie, T. et al.: *The Elements of Statistical Learning: Data Mining, Inference, and Prediction*, Second Edition. Springer-Verlag, New York (2009). <https://doi.org/10.1007/978-0-387-84858-7>.
253. Hauser, W.A.: The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia.* 35 Suppl 2, S1-6 (1994). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1994.tb05932.x>.
254. Hauser, W.A. et al.: The risk of seizure disorders among relatives of children with febrile convulsions. *Neurology.* 35, 9, 1268–1268 (1985). <https://doi.org/10.1212/WNL.35.9.1268>.
255. Hawas, A. et al.: The impact of electrolytes in pathogenesis of simple febrile convulsions. *Med. J. Babylon.* 15, 12 (2018). https://doi.org/10.4103/MJBL.MJBL_4_18.
256. Heida, J.G. et al.: Febrile convulsions induced by the combination of lipopolysaccharide and low-dose kainic acid enhance seizure susceptibility, not epileptogenesis, in rats. *Epilepsia.* 46, 12, 1898–1905 (2005). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00286.x>.
257. Heida, J.G. et al.: Lipopolysaccharide-induced febrile convulsions in the rat: short-term sequelae. *Epilepsia.* 45, 11, 1317–1329 (2004). <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.13704.x>.
258. Heida, J.G. et al.: The role of interleukin-1beta in febrile seizures. *Brain Dev.* 31, 5, 388–393 (2009). <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2008.11.013>.
259. Helbig, I.: Genetic Causes of Generalized Epilepsies. *Semin. Neurol.* 35, 3, 288–292 (2015). <https://doi.org/10.1055/s-0035-1552922>.
260. Helbig, I., Tayoun, A.A.N.: Understanding Genotypes and Phenotypes in Epileptic Encephalopathies. *Mol. Syndromol.* 7, 4, 172–181 (2016). <https://doi.org/10.1159/000448530>.
261. Henriksen, M.W. et al.: De novo mutations in SCN1A are associated with classic Rett syndrome: a case report. *BMC Med. Genet.* 19, 1, 184 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12881-018-0700-z>.
262. Hernberg, M. et al.: The prognostic role of blood lymphocyte subset distribution in patients with resected high-risk primary or regionally metastatic melanoma. *J. Immunother. Hagerstown Md* 1997. 30, 7, 773–779 (2007). <https://doi.org/10.1097/CJI.0b013e31814e0898>.
263. Heron, S.E. et al.: De novo SCN1A mutations in Dravet syndrome and related epileptic encephalopathies are largely of paternal origin. *J. Med. Genet.* 47, 2, 137–141 (2010). <https://doi.org/10.1136/jmg.2008.065912>.
264. Heydarian, F. et al.: The First Febrile Seizure: An Updated Study for Clinical Risk Factors. *Iran. J. Pediatr.* 6, (2018). <https://doi.org/10.5812/ijp.69761>.
265. Higgins, C.: Central venous blood gas analysis, <https://acutecaretesting.org/en/articles/central-venous-blood-gas-analysis>, last accessed 2019/10/23.
266. Higgins, C.: Lactate and lactic acidosis, <https://acutecaretesting.org/en/articles/lactate-and-lactic-acidosis/>, last accessed 2019/10/23.
267. Hilber, K. et al.: The selectivity filter of the voltage-gated sodium channel is involved in channel activation. *J. Biol. Chem.* 276, 30, 27831–27839 (2001). <https://doi.org/10.1074/jbc.M101933200>.
268. Hildebrand, M.S. et al.: Loss of synaptic Zn²⁺ transporter function increases risk of febrile seizures. *Sci. Rep.* 5, 17816 (2015). <https://doi.org/10.1038/srep17816>.

269. Hirose, S. et al.: SCN1A testing for epilepsy: application in clinical practice. *Epilepsia*. 54, 5, 946–952 (2013). <https://doi.org/10.1111/epi.12168>.
405
270. Hjortebjerg, D. et al.: Exposure to traffic noise and air pollution and risk for febrile seizure: a cohort study. *Scand. J. Work. Environ. Health*. 44, 5, 539–546 (2018). <https://doi.org/10.5271/sjweh.3724>.
271. Hong, H. et al.: Steady increment of immature platelet fraction is suppressed by irradiation in single-donor platelet components during storage. *PloS One*. 9, 1, e85465 (2014). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085465>.
272. Hsiao, J. et al.: Upregulation of Haploinsufficient Gene Expression in the Brain by Targeting a Long Non-coding RNA Improves Seizure Phenotype in a Model of Dravet Syndrome. *EBioMedicine*. 9, 257–277 (2016). <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.05.011>.
273. Huang, C. et al.: Apolipoprotein 4 may increase viral load and seizure frequency in mesial temporal lobe epilepsy patients with positive human herpes virus 6B. *Neurosci. Lett*. 593, 29–34 (2015). <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.12.063>.
274. Huang, C.C. et al.: Risk factors for a first febrile convulsion in children: a population study in southern Taiwan. *Epilepsia*. 40, 6, 719–725 (1999). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb00769.x>.
275. Huang, J. et al.: Association of single nucleotide polymorphisms of SCN1A gene with therapeutic effect of carbamazepine among ethnic Zhuang Chinese patients with epilepsy]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi Zhonghua Yixue Yichuanxue Zazhi Chin. J. Med. Genet*. 36, 3, 271–274 (2019). <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2019.03.020>.
276. Huang, W.-X. et al.: TRPV1 promotes repetitive febrile seizures by pro-inflammatory cytokines in immature brain. *Brain. Behav. Immun*. 48, 68–77 (2015). <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.01.017>.
277. Huczek, Z. et al.: Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and long-term mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J. Am. Coll. Cardiol*. 46, 2, 284–290 (2005). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.065>.
278. Hurst, D.L.: Epidemiology of Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy. *Epilepsia*. 31, 4, 397–400 (1990). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1990.tb05494.x>.
279. Hwang, G. et al.: Predictors of unprovoked seizure after febrile seizure: short-term outcomes. *Brain Dev*. 37, 3, 315–321 (2015). <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2014.06.003>.
280. Idro, R. et al.: Iron Deficiency and Acute Seizures: Results from Children Living in Rural Kenya and a Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 5, 11, e14001 (2010). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014001>.
281. Imuekemhe, S.O. et al.: Cerebrospinal fluid/serum lactic acid in febrile convulsions. *East Afr. Med. J*. 66, 9, 589–593 (1989).
282. Indriani, A. et al.: Five Years Study of Recurrent Febrile Seizure Risk Factors. *Althea Med. J*. 4, 2, 282–285 (2017). <https://doi.org/10.15850/amj.v4n2.1086>.
283. Inoue, S., Johnston, M.: Pediatric Thrombocytosis Clinical Presentation. (2020).
284. Ishii, A. et al.: SCN1A.NET, <https://www.scn1a.net/>, last accessed 2021/03/24.
285. Ishizaki, Y. et al.: Interleukin-10 is associated with resistance to febrile seizures: genetic association and experimental animal studies. *Epilepsia*. 50, 4, 761–767 (2009). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01861.x>.
286. Ito, M. et al.: Autosomal dominant epilepsy with febrile seizures plus with missense mutations of the (Na⁺)-channel $\alpha 1$ subunit gene, SCN1A. *Epilepsy Res*. 48, 15–23 (2002). [https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(01\)00313-8](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(01)00313-8).
287. Izumi, Y. et al.: Hypozincemia during fever may trigger febrile convulsion. *Med. Hypotheses*. 32, 1, 77–80 (1990). [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(90\)90073-n](https://doi.org/10.1016/0306-9877(90)90073-n).

288. Jan, M., Aquino, M.: The use of chloral hydrate in pediatric electroencephalography. *Neurosciences*. 6, 99–102 (2001).
289. Jang, H.N. et al.: Prospective case control study of iron deficiency and the risk of febrile seizures in children in South Korea. *BMC Pediatr*. 19, 1, 309 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1675-4>.
290. Janusz Wendorff, Krzysztof Zeman: Immunology of febrile seizures. *Neurol. Dziecięca*. 20, 40, 41–46 (2011).
291. Jehangir A Bhat et al.: Association of iron deficiency anemia with simple febrile seizures: a hospital-based observational case–control study. *Menoufia Med. J*. 33, 3, 882 (2020). https://doi.org/10.4103/mmj.mmj_37_19.
406
292. Jeong, K.A. et al.: Early postictal electroencephalography and correlation with clinical findings in children with febrile seizures. *Korean J. Pediatr*. 56, 12, 534–539 (2013). <https://doi.org/10.3345/kjp.2013.56.12.534>.
293. Jiang, T. et al.: Clinical and molecular analysis of epilepsy-related genes in patients with Dravet syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 97, 50, e13565 (2018). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013565>.
294. Johnson, W.G. et al.: Pedigree analysis in families with febrile seizures. *Am. J. Med. Genet*. 61, 4, 345–352 (1996). [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19960202\)61:4<345::AID-AJMG8>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19960202)61:4<345::AID-AJMG8>3.0.CO;2-T).
295. Joshi, A.D. et al.: Sodium ion channel mutations in glioblastoma patients correlate with shorter survival. *Mol. Cancer*. 10, 17 (2011). <https://doi.org/10.1186/1476-4598-10-17>.
296. Joshi, C. et al.: Do clinical variables predict an abnormal EEG in patients with complex febrile seizures? *Seizure*. 14, 6, 429–434 (2005). <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2005.07.006>.
297. Jun, Y.S. et al.: Relationship between iron deficiency anemia and febrile convulsion in infants. *Korean J. Pediatr*. 53, 3, 392–396 (2010).
298. Kahle, K.T. et al.: The KCC2 Cotransporter and Human Epilepsy: Getting Excited About Inhibition. *Neurosci. Rev. J. Bringing Neurobiol. Neurol. Psychiatry*. 22, 6, 555–562 (2016). <https://doi.org/10.1177/1073858416645087>.
299. Kahlig, K.M. et al.: Divergent sodium channel defects in familial hemiplegic migraine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105, 28, 9799–9804 (2008). <https://doi.org/10.1073/pnas.0711717105>.
300. Kajbaf, F. et al.: Mechanisms underlying stress-induced hyperglycemia in critically ill patients. *Clin. Pract*. 4, 1, 97 (2007).
301. Kajitani, T. et al.: Febrile convulsions and rolandic discharges. *Brain Dev*. 3, 4, 351–359 (1981). [https://doi.org/10.1016/s0387-7604\(81\)80063-0](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(81)80063-0).
302. Kalume, F. et al.: Reduced sodium current in Purkinje neurons from Nav1.1 mutant mice: implications for ataxia in severe myoclonic epilepsy in infancy. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci*. 27, 41, 11065–11074 (2007). <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2162-07.2007>.
303. Kalume, F. et al.: Sleep impairment and reduced interneuron excitability in a mouse model of Dravet Syndrome. *Neurobiol. Dis*. 77, 141–154 (2015). <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.02.016>.
304. Kamath, S. et al.: Platelet activation: assessment and quantification. *Eur. Heart J*. 22, 17, 1561–1571 (2001). <https://doi.org/10.1053/euhj.2000.2515>.
305. Kanai, K. et al.: Effect of localization of missense mutations in SCN1A on epilepsy phenotype severity. *Neurology*. 63, 2, 329–334 (2004). <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000129829.31179.5B>.
306. Kanemoto, K. et al.: Increased frequency of interleukin-1beta-511T allele in patients with temporal lobe epilepsy, hippocampal sclerosis, and prolonged febrile convulsion. *Epilepsia*. 44, 6, 796–799 (2003). <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2003.43302.x>.

307. Kanemura, H. et al.: EEG characteristics predict subsequent epilepsy in children with febrile seizure. *Brain Dev.* 34, 4, 302–307 (2012). <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2011.07.007>.
308. Kang, J.-Q. et al.: Why does fever trigger febrile seizures? GABAA receptor gamma2 subunit mutations associated with idiopathic generalized epilepsies have temperature-dependent trafficking deficiencies. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 26, 9, 2590–2597 (2006). <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4243-05.2006>.
309. Kang, J.-Q., Macdonald, R.L.: Molecular Pathogenic Basis for GABRG2 Mutations Associated With a Spectrum of Epilepsy Syndromes, From Generalized Absence Epilepsy to Dravet Syndrome. *JAMA Neurol.* 73, 8, 1009–1016 (2016). <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0449>.
310. Kao, A., Rao, P.M.: Chapter 13 - Idiopathic generalized epilepsies. In: Stefan, H. and Theodore, W.H. (eds.) *Handbook of Clinical Neurology.* pp. 209–224 Elsevier (2012). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52898-8.00013-6>.
311. Kaputu Kalala Malu, C. et al.: [Epidemiology and characteristics of febrile seizures in children]. *Rev. Med. Liege.* 68, 4, 180–185 (2013).
312. Karatas, H. et al.: Investigation of HSV-1, HSV-2, CMV, HHV-6 and HHV-8 DNA by real-time PCR in surgical resection materials of epilepsy patients with mesial temporal lobe sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 264, 1–2, 151–156 (2008). <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.08.010>.
313. Karimi, A. et al.: Evaluation of Viral (HHV6, Adenovirus, HSV1, Enterovirus) and Bacterial Infection in Children with Febrile Convulsion by Serum PCR and Blood Culture Mofid
407
Children's Hospital, 2016 - 2017. *Arch. Pediatr. Infect. Dis. In Press*, (2018). <https://doi.org/10.5812/pedinfect.63954>.
314. Karimi, P. et al.: Association of iron deficiency anemia and febrile seizure in Asia: A systematic review and meta-analysis. *Iran. J. Neonatol.* 9, 42–52 (2018). <https://doi.org/10.22038/ijn.2018.22323.1264>.
315. Karimi, P., Rashtchizadeh, N.: Oxidative Versus Thrombotic Stimulation of Platelets Differentially activates Signalling Pathways. *J. Cardiovasc. Thorac. Res.* 5, 2, 61–65 (2013). <https://doi.org/10.5681/jcvtr.2013.013>.
316. Karimzadeh, P. et al.: The Best Time for EEG Recording in Febrile Seizure. *Iran. J. Child Neurol.* 8, 1, 20–25 (2014).
317. Kasperaviciute, D. et al.: Epilepsy, hippocampal sclerosis and febrile seizures linked by common genetic variation around SCN1A. *Brain J. Neurol.* 136, Pt 10, 3140–3150 (2013). <https://doi.org/10.1093/brain/awt233>.
318. Katona, I.: Cannabis and Endocannabinoid Signaling in Epilepsy. *Handb. Exp. Pharmacol.* 231, 285–316 (2015). https://doi.org/10.1007/978-3-319-20825-1_10.
319. Kauffman, M.A. et al.: Association study between interleukin 1 beta gene and epileptic disorders: a HuGe review and meta-analysis. *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet.* 10, 2, 83–88 (2008). <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e318161317c>.
320. Kaushansky, K.: The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *J. Clin. Invest.* 115, 12, 3339–3347 (2005). <https://doi.org/10.1172/JCI26674>.
321. Kavčič, A., Rener-Primec, Z.: Predictive Value of Epileptiform Discharges for Subsequent Epilepsy After Febrile Seizures. *J. Child Neurol.* 33, 12, 772–775 (2018). <https://doi.org/10.1177/0883073818787064>.
322. Kavcic, V. et al.: The relationship between baseline EEG spectra power and memory performance in older African Americans endorsing cognitive concerns in a community setting. *Int. J. Psychophysiol. Off. J. Int. Organ. Psychophysiol.* 109, 116–123 (2016). <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2016.09.001>.

323. Kawai, A.T. et al.: Febrile Seizures After 2010–2011 Trivalent Inactivated Influenza Vaccine. *Pediatrics*. 136, 4, e848–e855 (2015). <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0635>.
324. Kawai, T., Akira, S.: The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat. Immunol.* 11, 5, 373–384 (2010). <https://doi.org/10.1038/ni.1863>.
325. Kelly, G.: Body temperature variability (Part 1): a review of the history of body temperature and its variability due to site selection, biological rhythms, fitness, and aging. *Altern. Med. Rev. J. Clin. Ther.* 11, 4, 278–293 (2006).
326. Kent, P. et al.: A comparison of three clustering methods for finding subgroups in MRI, SMS or clinical data: SPSS TwoStep Cluster analysis, Latent Gold and SNOB. *BMC Med. Res. Methodol.* 14, 113 (2014). <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-113>.
327. Khadria, S.S. et al.: Association between serum selenium levels and febrile seizures in Indian children: a case control study. *Int. J. Contemp. Pediatr.* 4, 2, 553–556 (2017). <https://doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20170708>.
328. Khajeh, A. et al.: Serum Zinc Level in Children With Febrile Convulsion, <https://sites.kowsarpub.com/zjrms/articles/5881.html#abstract>, last accessed 2021/03/13.
329. Khan, W.A. et al.: Central Nervous System Manifestations of Childhood Shigellosis: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. *Pediatrics*. 103, 2, e18–e18 (1999). <https://doi.org/10.1542/peds.103.2.e18>.
330. Khoshdel, A. et al.: Selenium and leptin levels in febrile seizure: a case-control study in children. *Korean J. Pediatr.* 56, 2, 80–85 (2013). <https://doi.org/10.3345/kjp.2013.56.2.80>.
331. Kilicaslan, B. et al.: Association between hypocapnia and febrile seizures. *J. Child Neurol.* 29, 5, 599–602 (2014). <https://doi.org/10.1177/0883073813513070>.
332. Killeen, P.R., Jacobs, K.W.: Coal Is Not Black, Snow Is Not White, Food Is Not a Reinforcer: The Roles of Affordances and Dispositions in the Analysis of Behavior. *Behav. Anal.* 40, 1, 17–38 (2017). <https://doi.org/10.1007/s40614-016-0080-7>.
333. Kim, C.H. et al.: An increase in mean platelet volume from baseline is associated with mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *PloS One*. 10, 3, e0119437 (2015). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119437>.
334. Kim, D.-A., Kim, T.-Y.: Controversies over the interpretation of changes of mean platelet volume in rheumatoid arthritis. *Platelets*. 22, 1, 79–80 (2011). <https://doi.org/10.3109/09537101003663758>.
- 408
335. Kim, H. et al.: Clinical and EEG risk factors for subsequent epilepsy in patients with complex febrile seizures. *Epilepsy Res.* 105, 1–2, 158–163 (2013). <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.02.006>.
336. Kim, J.A., Connors, B.W.: High temperatures alter physiological properties of pyramidal cells and inhibitory interneurons in hippocampus. *Front. Cell. Neurosci.* 6, 27 (2012). <https://doi.org/10.3389/fncel.2012.00027>.
337. Kim, K. et al.: Analysis of plasma multiplex cytokines and increased level of IL-10 and IL-1Ra cytokines in febrile seizures. *J. Neuroinflammation*. 14, 1, 200 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0974-7>.
338. Kim, M.J. et al.: Comparison of platelet parameters in thrombocytopenic patients associated with acute myeloid leukemia and primary immune thrombocytopenia. *Blood Coagul. Fibrinolysis Int. J. Haemost. Thromb.* 25, 3, 221–225 (2014). <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000027>.
339. Kira, R. et al.: Genetic susceptibility to febrile seizures: case-control association studies. *Brain Dev.* 32, 1, 57–63 (2010). <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2009.09.018>.

340. Kisacik, B. et al.: Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 75, 3, 291–294 (2008). <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.06.016>.
341. Kılıç, B.: Clinical Features and Evaluation in Terms of Prophylaxis of Patients With Febrile Seizures. *Sisli Etfal Hastan. Tip Bul.* 53, 3, 276–283 (2019). <https://doi.org/10.14744/SEMB.2019.30633>.
342. Klein, N.P. et al.: Measles-containing vaccines and febrile seizures in children age 4 to 6 years. *Pediatrics*. 129, 5, 809–814 (2012). <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3198>.
343. Klein, N.P. et al.: Measles-Mumps-Rubella-Varicella Combination Vaccine and the Risk of Febrile Seizures. *Pediatrics*. (2010). <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0665>.
344. Kloiber, O. et al.: Effect of hypoxia on bicuculline seizures of rat: NMR spectroscopy and bioluminescence imaging. *NMR Biomed.* 6, 5, 333–338 (1993). <https://doi.org/10.1002/nbm.1940060509>.
345. Knudsen, F.U.: Frequent febrile episodes and recurrent febrile convulsions. *Acta Neurol. Scand.* 78, 5, 414–417 (1988). <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1988.tb03678.x>.
346. Knudsen, F.U.: Recurrence risk after first febrile seizure and effect of short term diazepam prophylaxis. *Arch. Dis. Child.* 60, 11, 1045–1049 (1985). <https://doi.org/10.1136/adc.60.11.1045>.
347. Kondo, K. et al.: Association of Human Herpesvirus 6 Infection of the Central Nervous System with Recurrence of Febrile Convulsions. *J. Infect. Dis.* 167, 5, 1197–1200 (1993). <https://doi.org/10.1093/infdis/167.5.1197>.
348. Korniluk, A. et al.: Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old Marker in the Course and Prognosis of Inflammatory Conditions, <https://www.hindawi.com/journals/mi/2019/9213074/>, last accessed 2021/03/13. <https://doi.org/10.1155/2019/9213074>.
349. Kovács, R. et al.: Bioenergetic Mechanisms of Seizure Control. *Front. Cell. Neurosci.* 12, 335 (2018). <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00335>.
350. Krishnan, R. et al.: Iron status among under-five children with first febrile convulsion and subsequent febrile convulsion. *Indian J. Child Health.* 5, 6, 397–401 (2018). <https://doi.org/10.32677/IJCH.2018.v05.i06.002>.
351. Kuang, Y.-Q. et al.: Epileptiform Discharges and Frontal Paroxysmal EEG Abnormality Act as Predictive Marker for Subsequent Epilepsy in Children With Complex Febrile Seizures. *Clin. EEG Neurosci.* 45, 4, 299–303 (2014). <https://doi.org/10.1177/1550059413507568>.
352. Kumar, E.D., Annamalai, T.: Correlation of iron deficiency anemia and events of febrile seizures among children aged 6 months to 5 years. Presented at the IAIM (2017).
353. Kumar, N. et al.: Risk Factors of Recurrence of Febrile Seizures in Children in a Tertiary Care Hospital in Kanpur: A One Year Follow Up Study. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 22, 1, 31–36 (2019). https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_472_17.
354. Kurt, A.N.C. et al.: Dynamic thiol/disulphide homeostasis in children with febrile seizure. *Seizure*. 59, 34–37 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.01.012>.
355. Kuturec, M. et al.: Febrile seizures: is the EEG a useful predictor of recurrences? *Clin. Pediatr. (Phila.)*. 36, 1, 31–36 (1997). <https://doi.org/10.1177/000992289703600105>.
- 409
356. Kwak, B.O. et al.: Relationship between iron deficiency anemia and febrile seizures in children: A systematic review and meta-analysis. *Seizure*. 52, 27–34 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.09.009>.
357. Kwon, A. et al.: Cytokine levels in febrile seizure patients: A systematic review and meta-analysis. *Seizure*. 59, 5–10 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.04.023>.

358. Lahat, E. et al.: Interleukin-1beta levels in serum and cerebrospinal fluid of children with febrile seizures. *Pediatr. Neurol.* 17, 1, 34–36 (1997). [https://doi.org/10.1016/s0887-8994\(97\)00034-9](https://doi.org/10.1016/s0887-8994(97)00034-9).
359. Laino, D. et al.: Management of Pediatric Febrile Seizures. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 15, 10, E2232 (2018). <https://doi.org/10.3390/ijerph15102232>.
360. de Lanerolle, N.C. et al.: A retrospective analysis of hippocampal pathology in human temporal lobe epilepsy: evidence for distinctive patient subcategories. *Epilepsia.* 44, 5, 677–687 (2003). <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2003.32701.x>.
361. Lang, C.H., Dobrescu, C.: Gram-Negative Infection Increases Noninsulin-Mediated Glucose Disposal. *Endocrinology.* 128, 2, 645–653 (1991). <https://doi.org/10.1210/endo-128-2-645>.
362. de Lange, I.M. et al.: Mosaicism of de novo pathogenic SCN1A variants in epilepsy is a frequent phenomenon that correlates with variable phenotypes. *Epilepsia.* 59, 3, 690–703 (2018). <https://doi.org/10.1111/epi.14021>.
363. de Lange, I.M. et al.: Outcomes and comorbidities of SCN1A-related seizure disorders. *Epilepsy Behav. EB.* 90, 252–259 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.09.041>.
364. Larsen, S.B. et al.: Platelet turnover in stable coronary artery disease - influence of thrombopoietin and low-grade inflammation. *PLoS One.* 9, 1, e85566 (2014). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085566>.
365. Le Van Quyen, M. et al.: The dark side of high-frequency oscillations in the developing brain. *Trends Neurosci.* 29, 7, 419–427 (2006). <https://doi.org/10.1016/j.tins.2006.06.001>.
366. Lee, C.Y. et al.: Iron Deficiency Anemia: The Possible Risk Factor of Complex Febrile Seizure and Recurrence of Febrile Seizure. *J. Korean Child Neurol. Soc.* 26, 4, 210–214 (2018). <https://doi.org/2018.26.4.210>.
367. Lee, E.H., Chung, S.: A comparative study of febrile and afebrile seizures associated with mild gastroenteritis. *Brain Dev.* 35, 7, 636–640 (2013). <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2012.09.014>.
368. Lee, J.-Y. et al.: Children Experiencing First-Time or Prolonged Febrile Seizure Are Prone to Stress Hyperglycemia. *J. Child Neurol.* 31, 4, 439–443 (2016). <https://doi.org/10.1177/0883073815597757>.
369. Lee, S.-J. et al.: Impact of varying levels of hyperglycemia on clinicoradiographic outcomes after endovascular reperfusion treatment. *Sci. Rep.* 8, 1, 9832 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28175-6>.
370. Lee, V., Shaikh, F.: Inflammation: Cause or Consequence of Epilepsy? Presented at the March 4 (2019). <https://doi.org/10.5772/intechopen.83428>.
371. Lee, Y.-J. et al.: Large-scale structural alteration of brain in epileptic children with SCN1A mutation. *NeuroImage Clin.* 15, 594–600 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.06.002>.
372. Lefranc, F. et al.: Targeting the alpha 1 subunit of the sodium pump to combat glioblastoma cells. *Neurosurgery.* 62, 1, 211–221; discussion 221–222 (2008). <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000311080.43024.0E>.
373. Leung, A.K. et al.: Febrile seizures: an overview. *Drugs Context.* 7, 212536 (2018). <https://doi.org/10.7573/dic.212536>.
374. Leung, A.K., Robson, W.L.: Febrile convulsions. How dangerous are they? *Postgrad. Med.* 89, 5, 217–218, 221–222, 224 (1991). <https://doi.org/10.1080/00325481.1991.11700905>.
375. Leung, A.K.C., Robson, W.L.M.: Febrile seizures. *J. Pediatr. Health Care Off. Publ. Natl. Assoc. Pediatr. Nurse Assoc. Pract.* 21, 4, 250–255 (2007). <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2006.10.006>.
376. Li, B.-M. et al.: Autism in Dravet syndrome: Prevalence, features, and relationship to the clinical characteristics of epilepsy and mental retardation. *Epilepsy Behav.* 21, 3, 291–295 (2011). <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.04.060>.
377. Li, J. et al.: Combination of Mean Platelet Volume/Platelet Count Ratio and the APACHE II Score Better Predicts the Short-Term Outcome in Patients with Acute Kidney Injury Receiving

Continuous Renal Replacement Therapy. *Kidney Blood Press. Res.* 43, 2, 479–489 (2018). <https://doi.org/10.1159/000488694>.

410

378. Li, J., Shen, X.: Oxidative stress and adipokine levels were significantly correlated in diabetic patients with hyperglycemic crises. *Diabetol. Metab. Syndr.* 11, 13 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0410-5>.

379. Li, T.: Genetic Defects of Voltage-Gated Sodium Channel α Subunit 1 in Dravet Syndrome and the Patients' Response to Antiepileptic Drugs. *Ion Channels Health Sick.* (2018). <https://doi.org/10.5772/intechopen.76390>.

380. Li, X. et al.: The Influence of Vaccine on Febrile Seizure. *Curr. Neuropharmacol.* 16, 1, 59–65 (2018). <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170726115639>.

381. Li, Y. et al.: Nomograms for predicting prognostic value of inflammatory biomarkers in colorectal cancer patients after radical resection. *Int. J. Cancer.* 139, 1, 220–231 (2016). <https://doi.org/10.1002/ijc.30071>.

382. Liao, W.-P. et al.: Partial epilepsy with antecedent febrile seizures and seizure aggravation by antiepileptic drugs: associated with loss of function of Na(v) 1.1. *Epilepsia.* 51, 9, 1669–1678 (2010). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02645.x>.

383. Lin, G.-W. et al.: GAPDH-mediated posttranscriptional regulations of sodium channel *Scn1a* and *Scn3a* genes under seizure and ketogenic diet conditions. *Neuropharmacology.* 113, Pt A, 480–489 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.11.002>.

384. Lipka, K., Bülow, H.-H.: Lactic acidosis following convulsions. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 47, 5, 616–618 (2003). <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2003.00115.x>.

385. Lippi, G. et al.: Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 133, 4, 628–632 (2009). <https://doi.org/10.1043/1543-2165-133.4.628>.

386. Liu, Z. et al.: The role of Mean Platelet Volume/platelet count Ratio and Neutrophil to Lymphocyte Ratio on the risk of Febrile Seizure. *Sci. Rep.* 8, 1, 15123 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33373-3>.

387. Livingston, J.H. et al.: Cerebrospinal fluid nucleotide metabolites following short febrile convulsions. *Dev. Med. Child Neurol.* 31, 2, 161–167 (1989). <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1989.tb03974.x>.

388. Lopatina, T. et al.: Platelet-derived growth factor regulates the secretion of extracellular vesicles by adipose mesenchymal stem cells and enhances their angiogenic potential. *Cell Commun. Signal. CCS.* 12, 26 (2014). <https://doi.org/10.1186/1478-811X-12-26>.

389. Lopez, E. et al.: Relationship between calcium mobilization and platelet α - and δ -granule secretion. A role for TRPC6 in thrombin-evoked δ -granule exocytosis. *Arch. Biochem. Biophys.* 585, 75–81 (2015). <https://doi.org/10.1016/j.abb.2015.09.012>.

390. Losser, M.-R. et al.: Bench-to-bedside review: Glucose and stress conditions in the intensive care unit. *Crit. Care Lond. Engl.* 14, 4, 231 (2010). <https://doi.org/10.1186/cc9100>.

391. Lossin, C. et al.: Epilepsy-associated dysfunction in the voltage-gated neuronal sodium channel *SCN1A*. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 23, 36, 11289–11295 (2003).

392. MacDonald, S.E. et al.: Risk of febrile seizures after first dose of measles-mumps-rubella-varicella vaccine: a population-based cohort study. *CMAJ Can. Med. Assoc. J. J. Assoc. Medicale Can.* 186, 11, 824–829 (2014). <https://doi.org/10.1503/cmaj.140078>.

393. Machlus, K., Italiano, J.: The incredible journey: From megakaryocyte development to platelet formation. *J. Cell Biol.* 201, 785–96 (2013). <https://doi.org/10.1083/jcb.201304054>.

394. Mackowiak, P.A. et al.: A critical appraisal of 98.6 degrees F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. *JAMA*. 268, 12, 1578–1580 (1992).
395. Mackowiak, P.A. et al.: Concepts of fever: recent advances and lingering dogma. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 25, 1, 119–138 (1997). <https://doi.org/10.1086/514520>.
396. Madia, F. et al.: Cryptic chromosome deletions involving SCN1A in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology*. 67, 7, 1230–1235 (2006). <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000238513.70878.54>.
397. Magwenzi, S. et al.: Oxidized LDL activates blood platelets through CD36/NOX2-mediated inhibition of the cGMP/protein kinase G signaling cascade. *Blood*. 125, 17, 2693–2703 (2015). <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-574491>.
398. Mahmoud: High-mobility group box 1 protein serum level in children with febrile seizures, <https://www.mmj.eg.net/article.asp?issn=1110-2098;year=2018;volume=31;issue=3;spage=1005;epage=1010;aualast=Mahmoud>, last accessed 2021/03/13.
- 411
399. Mahyar, A. et al.: A Case-Control Study of the Association Between Serum Copper Level and Febrile Seizures in Children. *Iran. J. Child Neurol.* 6, 1, 23–27 (2012). <https://doi.org/10.22037/ijcn.v6i1.2928>.
400. Malfitano, C. et al.: Hyperglycaemia protects the heart after myocardial infarction: aspects of programmed cell survival and cell death. *Eur. J. Heart Fail.* 12, 7, 659–667 (2010). <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq053>.
401. Maluf, C.B. et al.: Standardization and reference intervals of platelet volume indices: Insight from the Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-BRASIL). *Platelets*. 26, 5, 413–420 (2015). <https://doi.org/10.3109/09537104.2014.942620>.
402. Management, S.C. on Q.I. and, Seizures, S. on F.: Febrile Seizures: Clinical Practice Guideline for the Long-term Management of the Child With Simple Febrile Seizures. *Pediatrics*. 121, 6, 1281–1286 (2008). <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0939>.
403. Manfredini, R. et al.: Circadian and seasonal variation of first febrile seizures. *J. Pediatr.* 145, 6, 838–839 (2004). <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.06.079>.
404. Maniu, I.: Tehnici de analiză a datelor: statistica. Ed. Univ. Lucian Blaga Sibiu (2014).
405. Mantegazza, M. et al.: Identification of an Nav1.1 sodium channel (SCN1A) loss-of-function mutation associated with familial simple febrile seizures. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 102, 50, 18177–18182 (2005). <https://doi.org/10.1073/pnas.0506818102>.
406. Mantovani, A. et al.: Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 11, 8, 519–531 (2011). <https://doi.org/10.1038/nri3024>.
407. Marcy, S.M. et al.: Fever as an adverse event following immunization: case definition and guidelines of data collection, analysis, and presentation. *Vaccine*. 22, 5–6, 551–556 (2004). <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2003.09.007>.
408. Marfella, R. et al.: Acute hyperglycemia induces an oxidative stress in healthy subjects. *J. Clin. Invest.* 108, 4, 635–636 (2001). <https://doi.org/10.1172/JCI13727>.
409. Margari, L. et al.: Association between SCN1A gene polymorphisms and drug resistant epilepsy in pediatric patients. *Seizure*. 55, 30–35 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.01.002>.
410. Margetic, S.: Inflammation and haemostasis. *Biochem. Medica*. 22, 1, 49–62 (2012).
411. Mariani, E. et al.: Platelet-rich plasma affects bacterial growth in vitro. *Cytotherapy*. 16, 9, 1294–1304 (2014). <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2014.06.003>.
412. Marik, P.E.: Precision Glycemic Control in the ICU. *Crit. Care Med.* 44, 7, 1433–1434 (2016). <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001683>.

413. Marik, P.E., Bellomo, R.: Stress hyperglycemia: an essential survival response! *Crit. Care Lond. Engl.* 17, 2, 305 (2013). <https://doi.org/10.1186/cc12514>.
414. Marin, M. et al.: Use of combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep. Morb. Mortal. Wkly. Rep. Recomm. Rep.* 59, RR-3, 1–12 (2010).
415. Marini, C. et al.: Childhood absence epilepsy and febrile seizures: a family with a GABA(A) receptor mutation. *Brain J. Neurol.* 126, Pt 1, 230–240 (2003). <https://doi.org/10.1093/brain/awg018>.
416. Marini, C. et al.: Idiopathic epilepsies with seizures precipitated by fever and SCN1A abnormalities. *Epilepsia.* 48, 9, 1678–1685 (2007). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01122.x>.
417. Marini, C. et al.: SCN1A duplications and deletions detected in Dravet syndrome: implications for molecular diagnosis. *Epilepsia.* 50, 7, 1670–1678 (2009). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02013.x>.
418. Marini, C. et al.: The genetics of Dravet syndrome. *Epilepsia.* 52 Suppl 2, 24–29 (2011). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.02997.x>.
419. Maroso, M. et al.: Toll-like receptor 4 and high-mobility group box-1 are involved in ictogenesis and can be targeted to reduce seizures. *Nat. Med.* 16, 4, 413–419 (2010). <https://doi.org/10.1038/nm.2127>.
420. Martinez-Losa, M. et al.: Nav1.1-Overexpressing Interneuron Transplants Restore Brain Rhythms and Cognition in a Mouse Model of Alzheimer’s Disease. *Neuron.* 98, 1, 75-89.e5 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.02.029>.
421. Martin-Garcia, A.C. et al.: Platelet count and mean platelet volume predict outcome in adults with Eisenmenger syndrome. *Heart.* 104, 1, 45–50 (2018). <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-311144>.
- 412
422. Martinos, M.M. et al.: Recognition memory is impaired in children after prolonged febrile seizures. *Brain J. Neurol.* 135, Pt 10, 3153–3164 (2012). <https://doi.org/10.1093/brain/aws213>.
423. Marzouk, H.: Relevance of hypocapnia to febrile seizures in children. *Egypt. Pediatr. Assoc. Gaz.* 63, 3, 98–102 (2015). <https://doi.org/10.1016/j.epag.2015.08.002>.
424. Mashimo, T. et al.: A missense mutation of the gene encoding voltage-dependent sodium channel (Nav1.1) confers susceptibility to febrile seizures in rats. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 30, 16, 5744–5753 (2010). <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3360-09.2010>.
425. Mathern, G.W. et al.: Influence of the type of initial precipitating injury and at what age it occurs on course and outcome in patients with temporal lobe seizures. *J. Neurosurg.* 82, 2, 220–227 (1995). <https://doi.org/10.3171/jns.1995.82.2.0220>.
426. Maugeri, N. et al.: Neutrophils phagocytose activated platelets in vivo: a phosphatidylserine, P-selectin, and β_2 integrin-dependent cell clearance program. *Blood.* 113, 21, 5254–5265 (2009). <https://doi.org/10.1182/blood-2008-09-180794>.
427. Maytal, J. et al.: The value of early postictal EEG in children with complex febrile seizures. *Epilepsia.* 41, 2, 219–221 (2000). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb00143.x>.
428. Mazarati, A.M.: Respiratory alkalosis: “basic” mechanism of febrile seizures? *Epilepsy Curr.* 7, 1, 25–27 (2007). <https://doi.org/10.1111/j.1535-7511.2007.00158.x>.
429. McClelland, S. et al.: Epileptogenesis after prolonged febrile seizures: mechanisms, biomarkers and therapeutic opportunities. *Neurosci. Lett.* 497, 3, 155–162 (2011). <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.02.032>.
430. McDonald, T. et al.: Impairments in Oxidative Glucose Metabolism in Epilepsy and Metabolic Treatments Thereof. *Front. Cell. Neurosci.* 12, 274 (2018). <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00274>.

431. Meira e Cruz, M. et al.: Hypothalamic Control of Sleep-Wake Circadian Cycle. In: Gordeladze, J.O. and Baloyannis, S.J. (eds.) *Hypothalamus in Health and Diseases*. (2018). <https://doi.org/10.5772/intechopen.79899>.
432. Meisler, M.H. et al.: Sodium channel gene family: epilepsy mutations, gene interactions and modifier effects. *J. Physiol.* 588, Pt 11, 1841–1848 (2010). <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.188482>.
433. Meisler, M.H., Kearney, J.A.: Sodium channel mutations in epilepsy and other neurological disorders. *J. Clin. Invest.* 115, 8, 2010–2017 (2005). <https://doi.org/10.1172/JCI25466>.
434. Meng, H. et al.: The SCN1A mutation database: updating information and analysis of the relationships among genotype, functional alteration, and phenotype. *Hum. Mutat.* 36, 6, 573–580 (2015). <https://doi.org/10.1002/humu.22782>.
435. Mészáros, K. et al.: In vivo glucose utilization by individual tissues during nonlethal hypermetabolic sepsis. *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 2, 15, 3083–3086 (1988). <https://doi.org/10.1096/fasebj.2.15.3056766>.
436. Mikkonen, K. et al.: Diurnal and seasonal occurrence of febrile seizures. *Pediatr. Neurol.* 52, 4, 424–427 (2015). <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.01.001>.
437. Miller-Delaney, S.F.C. et al.: Differential DNA methylation profiles of coding and non-coding genes define hippocampal sclerosis in human temporal lobe epilepsy. *Brain J. Neurol.* 138, Pt 3, 616–631 (2015). <https://doi.org/10.1093/brain/awu373>.
438. Millichap, J.G.: Studies in febrile seizures. I. Height of body temperature as a measure of the febrile-seizure threshold. *Pediatrics.* 23, 1 Pt 1, 76–85 (1959).
439. Millichap, J.G., Millichap, J.J.: Role of viral infections in the etiology of febrile seizures. *Pediatr. Neurol.* 35, 3, 165–172 (2006). <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2006.06.004>.
440. Millichap, J.J., Millichap, J.G.: Diurnal and Seasonal Occurrence of Febrile Seizures. *Pediatr. Neurol. Briefs.* 29, 4, 29 (2015). <https://doi.org/10.15844/pedneurbriefs-29-4-4>.
441. Mishra, O.P. et al.: Cerebrospinal fluid zinc, magnesium, copper and gamma-aminobutyric acid levels in febrile seizures. *J. Pediatr. Neurol.* 5, 1, 39–44 (2007).
442. Mkhize, N.V.P. et al.: The Effect of Quercetin on Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in a Prenatally Stressed Rat Model of Febrile Seizures. *J. Exp. Neurosci.* 11, 1179069517704668 (2017). <https://doi.org/10.1177/1179069517704668>.
443. Mocan, I.: SPSS: introducere în analiza datelor. Ed. Univ. Lucian Blaga, Sibiu (2005).
444. Moghissi, E.S. et al.: American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care.* 32, 6, 1119–1131 (2009). <https://doi.org/10.2337/dc09-9029>.
- 413
445. Mohammadi, M.: Febrile seizures: four steps algorithmic clinical approach. *Iran. J. Pediatr.* 20, 1, 5–15 (2010).
446. Mohammadpour Touserani, F. et al.: HHV-6 and seizure: A systematic review and meta-analysis. *J. Med. Virol.* 89, 1, 161–169 (2017). <https://doi.org/10.1002/jmv.24594>.
447. Mollah, M.A.H. et al.: Zinc concentration in serum and cerebrospinal fluid simultaneously decrease in children with febrile seizure: findings from a prospective study in Bangladesh. *Acta Paediatr. Oslo Nor.* 1992. 97, 12, 1707–1711 (2008). <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.01001.x>.
448. Momen, A. et al.: Comparing prevalence and characteristic of anemia in children with simple versus complex febrile seizures. *Fam. Med. Prim. Care Rev.* 20, 25–28 (2018). <https://doi.org/10.5114/fmpcr.2018.73700>.

449. Monteiro, P.F. et al.: Platelet hyperaggregability in high-fat fed rats: a role for intraplatelet reactive-oxygen species production. *Cardiovasc. Diabetol.* 11, 5 (2012). <https://doi.org/10.1186/1475-2840-11-5>.
450. Moorthy, V. et al.: Measurement of malaria vaccine efficacy in phase III trials: report of a WHO consultation. *Vaccine.* 25, 28, 5115–5123 (2007). <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.01.085>.
451. Moreno-Cabrera, J.M. et al.: Evaluation of CNV detection tools for NGS panel data in genetic diagnostics. *Eur. J. Hum. Genet. EJHG.* 28, 12, 1645–1655 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41431-020-0675-z>.
452. Moser, E. et al.: Association between brain temperature and dentate field potentials in exploring and swimming rats. *Science.* 259, 5099, 1324–1326 (1993). <https://doi.org/10.1126/science.8446900>.
453. Mosili, P. et al.: The Pathogenesis of Fever-Induced Febrile Seizures and Its Current State. *Neurosci. Insights.* 15, 2633105520956973 (2020). <https://doi.org/10.1177/2633105520956973>.
454. Mueller, A. et al.: Low long-term efficacy and tolerability of add-on rufinamide in patients with Dravet syndrome. *Epilepsy Behav. EB.* 21, 3, 282–284 (2011). <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.04.057>.
455. Mukherjee, A., Mukherjee, A.: Febrile convulsion--an overview. *J. Indian Med. Assoc.* 100, 5, 317–319, 326 (2002).
456. Mulley, J.C. et al.: SCN1A mutations and epilepsy. *Hum. Mutat.* 25, 6, 535–542 (2005). <https://doi.org/10.1002/humu.20178>.
457. Munteanu, C., Iliuta, A.: The role of sodium in the body. *Balneo Res. J.* 2, 70–74 (2011). <https://doi.org/10.12680/balneo.2011.1015>.
458. Nabbout, R. et al.: Encephalopathy in children with Dravet syndrome is not a pure consequence of epilepsy. *Orphanet J. Rare Dis.* 8, 1, 176 (2013). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-176>.
459. Nabbout, R. et al.: Spectrum of SCN1A mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology.* 60, 12, 1961–1967 (2003). <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000069463.41870.2f>.
460. Nagao, Y. et al.: A family of generalized epilepsy with febrile seizures plus type 2—a new missense mutation of SCN1A found in the pedigree of several patients with complex febrile seizures. *Epilepsy Res.* 63, 2, 151–156 (2005). <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2004.11.005>.
461. Nakayama, Y. et al.: Usefulness of the neutrophil/lymphocyte ratio measured preoperatively as a predictor of peritoneal metastasis in patients with advanced gastric cancer. *Surg. Today.* 44, 11, 2146–2152 (2014). <https://doi.org/10.1007/s00595-014-0917-1>.
462. Namakin, K. et al.: Serum Trace Elements in Febrile Seizure: A Case-Control Study. *Iran. J. Child Neurol.* 10, 3, 57–60 (2016).
463. Nanjundagowda, V.: Dravet syndrome presenting as west syndrome secondary to SCN1A mutation- a rare report of two cases. Presented at the July 1 (2016).
464. Nasehi, M.M. et al.: Association between Iron Deficiency Anemia and Febrile Seizure: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Pediatr. Rev.* 1, 2, 13–18 (2013).
465. Nass, R.D. et al.: The role of postictal laboratory blood analyses in the diagnosis and prognosis of seizures. *Seizure.* 47, 51–65 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.02.013>.
466. Navaeifar, M.R. et al.: Relation between Febrile Seizure Recurrence and Hyponatremia in Children: A Single-center Trial. *J. Pediatr. Neurosci.* 15, 1, 5–8 (2020). https://doi.org/10.4103/JPN.JPN_4_19.
467. Nelson, K.B., Ellenberg, J.H.: Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N. Engl. J. Med.* 295, 19, 1029–1033 (1976). <https://doi.org/10.1056/NEJM197611042951901>.
- 414
468. Nelson, K.B., Ellenberg, J.H.: Prognosis in children with febrile seizures. *Pediatrics.* 61, 5, 720–727 (1978).

469. Neville, B.G.R., Gindner, D.: Febrile seizures - semiology in humans and animal models: evidence of focality and heterogeneity. *Brain Dev.* 32, 1, 33–36 (2010). <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2009.09.013>.
470. Nicks, B. et al.: Acute Lactic Acidosis. (2018).
471. Niehusmann, P. et al.: Presence of human herpes virus 6 DNA exclusively in temporal lobe epilepsy brain tissue of patients with history of encephalitis. *Epilepsia.* 51, 12, 2478–2483 (2010). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02741.x>.
472. Nigade, R., Khambalkar, D.: Iron deficiency anaemia and its association with febrile seizures. *Int. J. Contemp. Pediatr.* 5, 1120 (2018). <https://doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20181554>.
473. Nikkhah, A. et al.: Differences in Mean Platelet Volume and Platelet Count between Children with Simple and Complex Febrile Seizures. *Iran. J. Child Neurol.* 11, 2, 44–47 (2017).
474. Nikolaus, S. et al.: Increased secretion of pro-inflammatory cytokines by circulating polymorphonuclear neutrophils and regulation by interleukin 10 during intestinal inflammation. *Gut.* 42, 4, 470–476 (1998). <https://doi.org/10.1136/gut.42.4.470>.
475. Nording, H.M. et al.: Platelets in Inflammation and Atherogenesis. *Front. Immunol.* 6, (2015). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00098>.
476. Nordli, D.R. et al.: Acute EEG findings in children with febrile status epilepticus: results of the FEBSTAT study. *Neurology.* 79, 22, 2180–2186 (2012). <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182759766>.
477. Nordli, D.R.: Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus (GEFS+). In: Panayiotopoulos, C.P. (ed.) *Atlas of Epilepsies.* pp. 861–864 Springer London, London (2010). https://doi.org/10.1007/978-1-84882-128-6_123.
478. Nørgaard, M. et al.: Febrile seizures and cognitive function in young adult life: a prevalence study in Danish conscripts. *J. Pediatr.* 155, 3, 404–409 (2009). <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.04.003>.
479. Oakley, J.C. et al.: Insights into pathophysiology and therapy from a mouse model of Dravet syndrome. *Epilepsia.* 52 Suppl 2, 59–61 (2011). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03004.x>.
480. O’Dempsey, T.J. et al.: The effect of temperature reduction on respiratory rate in febrile illnesses. *Arch. Dis. Child.* 68, 4, 492–495 (1993). <https://doi.org/10.1136/adc.68.4.492>.
481. Offringa, M. et al.: Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: A pooled analysis of individual patient data from five studies. *J. Pediatr.* 124, 4, 574–584 (1994). [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)83136-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)83136-1).
482. Offringa, M. et al.: Seizure recurrence after a first febrile seizure: a multivariate approach. *Dev. Med. Child Neurol.* 34, 1, 15–24 (1992). <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1992.tb08559.x>.
483. Offringa, M., Moyer, V.A.: Evidence based paediatrics: Evidence based management of seizures associated with fever. *BMJ.* 323, 7321, 1111–1114 (2001). <https://doi.org/10.1136/bmj.323.7321.1111>.
484. Ogihara, M. et al.: Diurnal variation in febrile convulsions. *Pediatr. Neurol.* 42, 6, 409–412 (2010). <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2010.02.011>.
485. Ohlraun, S. et al.: CARBON DIOXIDE for the treatment of Febrile seizures: rationale, feasibility, and design of the CARDIF-study. *J. Transl. Med.* 11, 157 (2013). <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-157>.
486. Ohno, Y. et al.: Scn1a missense mutation causes limbic hyperexcitability and vulnerability to experimental febrile seizures. *Neurobiol. Dis.* 41, 2, 261–269 (2011). <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2010.09.013>.
487. Okumura, A. et al.: Acute encephalopathy in children with Dravet syndrome. *Epilepsia.* 53, 1, 79–86 (2012). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03311.x>.

488. Örnek, Z. et al.: Comparison of Hemogram Parameters in Febrile Seizures Types. *Düzce Tıp Fakültesi Derg.* 22, (2020). <https://doi.org/10.18678/dtfd.628239>.
489. Orringer, C.E. et al.: Natural history of lactic acidosis after grand-mal seizures. A model for the study of an anion-gap acidosis not associated with hyperkalemia. *N. Engl. J. Med.* 297, 15, 796–799 (1977). <https://doi.org/10.1056/NEJM197710132971502>.
490. Osselaer, J.C. et al.: Platelet distribution width for differential diagnosis of thrombocytosis. *Clin. Chem.* 43, 6 Pt 1, 1072–1076 (1997).
415
491. Osteen, J.D. et al.: Selective spider toxins reveal a role for the Nav1.1 channel in mechanical pain. *Nature.* 534, 7608, 494–499 (2016). <https://doi.org/10.1038/nature17976>.
492. Østergaard, J.R.: Febrile seizures. *Acta Paediatr. Oslo Nor.* 1992. 98, 5, 771–773 (2009). <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01200.x>.
493. Otmakhova, N.A., Lisman, J.E.: Contribution of Ih and GABAB to synaptically induced afterhyperpolarizations in CA1: a brake on the NMDA response. *J. Neurophysiol.* 92, 4, 2027–2039 (2004). <https://doi.org/10.1152/jn.00427.2004>.
494. Ottman, R. et al.: Genetic testing in the epilepsies--report of the ILAE Genetics Commission. *Epilepsia.* 51, 4, 655–670 (2010). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02429.x>.
495. Ouss, L. et al.: Autism spectrum disorder and cognitive profile in children with Dravet syndrome: Delineation of a specific phenotype. *Epilepsia Open.* 4, 1, 40–53 (2018). <https://doi.org/10.1002/epi4.12281>.
496. Oyakhrome, S. et al.: Assessment of fever in African children: implication for malaria trials. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 82, 2, 215–218 (2010). <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2010.09-0419>.
497. Ozaydin, E. et al.: Differences in iron deficiency anemia and mean platelet volume between children with simple and complex febrile seizures. *Seizure.* 21, 3, 211–214 (2012). <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.12.014>.
498. Özkale, M. et al.: Çocuklarda trombosit belirteçleri ve febril konvülsiyon arasındaki ilişki. *Cukurova Med. J. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg.* 41, 23861, 695–701 (2016). <https://doi.org/10.17826/cutf.254196>.
499. Öztürk, Z.A. et al.: Could platelet indices be new biomarkers for inflammatory bowel diseases? *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 17, 3, 334–341 (2013).
500. Pagani, A. et al.: Hcpidin and Anemia: A Tight Relationship. *Front. Physiol.* 10, 1294 (2019). <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01294>.
501. Panayiotopoulos, C.P.: *Benign Childhood Focal Seizures and Related Epileptic Syndromes.* Bladon Medical Publishing (2005).
502. Panayiotopoulos, C.P.: *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management.* Bladon Medical Publishing, Oxfordshire (UK) (2005).
503. Papageorgiou, V. et al.: Association between iron deficiency and febrile seizures. *Eur. J. Paediatr. Neurol. EJPN Off. J. Eur. Paediatr. Neurol. Soc.* 19, 5, 591–596 (2015). <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.05.009>.
504. Papale, L.A. et al.: Altered sleep regulation in a mouse model of SCN1A-derived genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). *Epilepsia.* 54, 4, 625–634 (2013). <https://doi.org/10.1111/epi.12060>.
505. Parihar, R., Ganesh, S.: The SCN1A gene variants and epileptic encephalopathies. *J. Hum. Genet.* 58, 9, 573–580 (2013). <https://doi.org/10.1038/jhg.2013.77>.
506. Patel, A.D., Vidaurre, J.: Complex febrile seizures: a practical guide to evaluation and treatment. *J. Child Neurol.* 28, 6, 762–767 (2013). <https://doi.org/10.1177/0883073813483569>.

507. Patel, H.C. et al.: Neurodegenerative actions of interleukin-1 in the rat brain are mediated through increases in seizure activity. *J. Neurosci. Res.* 83, 3, 385–391 (2006). <https://doi.org/10.1002/jnr.20735>.
508. Patel, N. et al.: Febrile seizures. *BMJ.* 351, h4240 (2015). <https://doi.org/10.1136/bmj.h4240>.
509. Patterson, J.L. et al.: Febrile seizures. *Pediatr. Ann.* 42, 12, 249–254 (2013). <https://doi.org/10.3928/00904481-20131122-09>.
510. Pavlidou, E., Panteliadis, C.: Prognostic factors for subsequent epilepsy in children with febrile seizures. *Epilepsia.* 54, 12, 2101–2107 (2013). <https://doi.org/10.1111/epi.12429>.
511. Pedersen, M. et al.: Human GABRG2 generalized epilepsy: Increased somatosensory and striathalamic connectivity. *Neurol. Genet.* 5, 4, e340 (2019). <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000340>.
512. Pedespan, L.: [Febrile seizures]. *Arch. Pediatr. Organe Off. Soc. Francaise Pediatr.* 14, 4, 394–398 (2007). <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2007.02.005>.
513. Pereira, M. et al.: Acute Iron Deprivation Reprograms Human Macrophage Metabolism and Reduces Inflammation In Vivo. *Cell Rep.* 28, 2, 498–511.e5 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.06.039>.
514. Pernot, F. et al.: Inflammatory changes during epileptogenesis and spontaneous seizures in a mouse model of mesiotemporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 52, 12, 2315–2325 (2011). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03273.x>.
- 416
515. Pino, J.M.V. et al.: Iron-Restricted Diet Affects Brain Ferritin Levels, Dopamine Metabolism and Cellular Prion Protein in a Region-Specific Manner. *Front. Mol. Neurosci.* 10, 145 (2017). <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00145>.
516. Pisacane, A. et al.: Iron deficiency anaemia and febrile convulsions: case-control study in children under 2 years. *BMJ.* 313, 7053, 343 (1996). <https://doi.org/10.1136/bmj.313.7053.343>.
517. Pitkänen, A., Sutula, T.P.: Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. *Lancet Neurol.* 1, 3, 173–181 (2002). [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(02\)00073-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(02)00073-x).
518. Pittau, F. et al.: Prognostic factors in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 50 Suppl 1, 41–44 (2009). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01969.x>.
519. Poduri, A.: HCN1 Gain-Of-Function Mutations – A New Cause of Epileptic Encephalopathy. *Epilepsy Curr.* 14, 6, 348–349 (2014). <https://doi.org/10.5698/1535-7597-14.6.348>.
520. Poffers, M. et al.: Sodium Channel Nav1.3 Is Expressed by Polymorphonuclear Neutrophils during Mouse Heart and Kidney Ischemia In Vivo and Regulates Adhesion, Transmigration, and Chemotaxis of Human and Mouse Neutrophils In Vitro. *Anesthesiology.* 128, 6, 1151–1166 (2018). <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002135>.
521. Ponomarev, E.D.: Fresh Evidence for Platelets as Neuronal and Innate Immune Cells: Their Role in the Activation, Differentiation, and Deactivation of Th1, Th17, and Tregs during Tissue Inflammation. *Front. Immunol.* 9, 406 (2018). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00406>.
522. Portales-Cervantes, L. et al.: The His155Tyr (489C>T) single nucleotide polymorphism of P2RX7 gene confers an enhanced function of P2X7 receptor in immune cells from patients with rheumatoid arthritis. *Cell. Immunol.* 276, 1–2, 168–175 (2012). <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2012.05.005>.
523. Poryo, M. et al.: Dravet syndrome: a new causative SCN1A mutation? *Clin. Case Rep.* 5, 5, 613–615 (2017). <https://doi.org/10.1002/ccr3.787>.
524. Prasad, A.N., Seshia, S.S.: Susceptibility to febrile seizures: more than just a faulty thermostat! *Can. J. Neurol. Sci. J. Can. Sci. Neurol.* 36, 3, 277–279 (2009). <https://doi.org/10.1017/s031716710000696x>.

525. Principi, N., Esposito, S.: Vaccines and febrile seizures. *Expert Rev. Vaccines*. 12, 8, 885–892 (2013). <https://doi.org/10.1586/14760584.2013.814781>.
526. Purnak, T. et al.: Mean platelet volume could be a promising biomarker to monitor dietary compliance in celiac disease. *Ups. J. Med. Sci.* 116, 3, 208–211 (2011). <https://doi.org/10.3109/03009734.2011.581399>.
527. Puskarjov, M. et al.: A variant of KCC2 from patients with febrile seizures impairs neuronal Cl⁻ extrusion and dendritic spine formation. *EMBO Rep.* 15, 6, 723–729 (2014). <https://doi.org/10.1002/embr.201438749>.
528. Qu, L. et al.: Hyperthermia decreases GABAergic synaptic transmission in hippocampal neurons of immature rats. *Neurobiol. Dis.* 27, 3, 320–327 (2007). <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2007.06.003>.
529. Qu, Y. et al.: Nonclassical IL-1 beta secretion stimulated by P2X7 receptors is dependent on inflammasome activation and correlated with exosome release in murine macrophages. *J. Immunol. Baltim. Md 1950.* 179, 3, 1913–1925 (2007). <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.3.1913>.
530. Radzicki, D. et al.: Temperature-Sensitive Cav1.2 Calcium Channels Support Intrinsic Firing of Pyramidal Neurons and Provide a Target for the Treatment of Febrile Seizures. *J. Neurosci.* 33, 24, 9920–9931 (2013). <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5482-12.2013>.
531. Rantala, H. et al.: Factors triggering the first febrile seizure. *Acta Paediatr. Oslo Nor.* 1992. 84, 4, 407–410 (1995). <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1995.tb13660.x>.
532. Rantala, H., Uhari, M.: Risk factors for recurrences of febrile convulsions. *Acta Neurol. Scand.* 90, 3, 207–210 (1994). <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1994.tb02707.x>.
533. Raparelli, V. et al.: Low-grade endotoxemia and platelet activation in cirrhosis. *Hepatology.* 65, 2, 571–581 (2017). <https://doi.org/10.1002/hep.28853>.
534. Rathinam, V.A.K. et al.: Regulation of inflammasome signaling. *Nat. Immunol.* 13, 4, 333–342 (2012). <https://doi.org/10.1038/ni.2237>.
535. Ravizza, T., Vezzani, A.: Status epilepticus induces time-dependent neuronal and astrocytic expression of interleukin-1 receptor type I in the rat limbic system. *Neuroscience.* 137, 1, 301–308 (2006). <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.07.063>.
- 417
536. Reid, C.A. et al.: Synaptic Zn²⁺ and febrile seizure susceptibility. *Br. J. Pharmacol.* 174, 2, 119–125 (2017). <https://doi.org/10.1111/bph.13658>.
537. Rich, S.S. et al.: Complex segregation analysis of febrile convulsions. *Am. J. Hum. Genet.* 41, 2, 249–257 (1987).
538. Richards, S. et al.: Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med.* 17, 5, 405–423 (2015). <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>.
539. Ricobaraza, A. et al.: Epilepsy and neuropsychiatric comorbidities in mice carrying a recurrent Dravet syndrome SCN1A missense mutation. *Sci. Rep.* 9, 1, 14172 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50627-w>.
540. Rizzi, M. et al.: Glia activation and cytokine increase in rat hippocampus by kainic acid-induced status epilepticus during postnatal development. *Neurobiol. Dis.* 14, 3, 494–503 (2003). <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2003.08.001>.
541. Rodríguez-Muñoz, M. et al.: Fenfluramine diminishes NMDA receptor-mediated seizures via its mixed activity at serotonin 5HT_{2A} and type 1 sigma receptors. *Oncotarget.* 9, 34, 23373–23389 (2018). <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25169>.
542. Rodríguez-Núñez, A. et al.: Purine metabolites and pyrimidine bases in cerebrospinal fluid of children with simple febrile seizures. *Dev. Med. Child Neurol.* 33, 10, 908–911 (1991). <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1991.tb14801.x>.

543. Ronco, C. et al. eds: Critical care nephrology. Elsevier Inc, Philadelphia, PA (2018).
544. Rose, A.B.: Introns as Gene Regulators: A Brick on the Accelerator. *Front. Genet.* 9, 672 (2018). <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00672>.
545. Rosman, N.P. et al.: A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures. *N. Engl. J. Med.* 329, 2, 79–84 (1993). <https://doi.org/10.1056/NEJM199307083290202>.
546. Rossi, M.A.: SCN1A and Febrile Seizures in Mesial Temporal Epilepsy: An Early Signal to Guide Prognosis and Treatment? *Epilepsy Curr.* 14, 4, 189–190 (2014). <https://doi.org/10.5698/1535-7597-14.4.189>.
547. Rouault, T.A., Cooperman, S.: Brain iron metabolism. *Semin. Pediatr. Neurol.* 13, 3, 142–148 (2006). <https://doi.org/10.1016/j.spen.2006.08.002>.
548. Rubinstein, M. et al.: Dissecting the phenotypes of Dravet syndrome by gene deletion. *Brain J. Neurol.* 138, Pt 8, 2219–2233 (2015). <https://doi.org/10.1093/brain/awv142>.
549. Sachan, D., Goyal, S.: Association of Hypocapnia in Children with Febrile Seizures. *J. Pediatr. Neurosci.* 13, 4, 388–391 (2018). https://doi.org/10.4103/JPN.JPN_73_18.
550. Sachdev, R. et al.: Establishing biological reference intervals for novel platelet parameters (immature platelet fraction, high immature platelet fraction, platelet distribution width, platelet large cell ratio, platelet-X, plateletcrit, and platelet distribution width) and their correlations among each other. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 57, 2, 231–235 (2014). <https://doi.org/10.4103/0377-4929.134676>.
551. Sadleir, L.G. et al.: Not all SCN1A epileptic encephalopathies are Dravet syndrome: Early profound Thr226Met phenotype. *Neurology.* 89, 10, 1035–1042 (2017). <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004331>.
552. Sadleir, L.G., Scheffer, I.E.: Febrile seizures. *BMJ.* 334, 7588, 307–311 (2007). <https://doi.org/10.1136/bmj.39087.691817.AE>.
553. Safak, S. et al.: Association between mean platelet volume levels and inflammation in SLE patients presented with arthritis. *Afr. Health Sci.* 14, 4, 919–924 (2014). <https://doi.org/10.4314/ahs.v14i4.21>.
554. Saghazadeh, A. et al.: Genetic background of febrile seizures. *Rev. Neurosci.* 25, 1, 129–161 (2014). <https://doi.org/10.1515/revneuro-2013-0053>.
555. Saghazadeh, A. et al.: Possible role of trace elements in epilepsy and febrile seizures: a meta-analysis. *Nutr. Rev.* 73, 11, 760–779 (2015). <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv026>.
556. Sahib, A.M. et al.: The Risk of Iron Deficiency Anemia Contribution To Febrile Seizures Among Children (6-60) Months. *Int. J. Sci. Res. Publ. IJSRP.* 10, 9, 8–11 (2020). <https://doi.org/10.29322/IJSRP.10.09.2020.p10503>.
557. Sahli, M. et al.: Clinical exome sequencing identifies two novel mutations of the SCN1A and SCN2A genes in Moroccan patients with epilepsy: a case series. *J. Med. Case Reports.* 13, 1, 266 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13256-019-2203-8>.
- 418
558. Sakauchi, M. et al.: Mortality in Dravet syndrome: search for risk factors in Japanese patients. *Epilepsia.* 52 Suppl 2, 50–54 (2011). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03002.x>.
559. Sakr: Serum zinc status in febrile seizures, <https://www.azmjg.net/article.asp?issn=1687-1693;year=2018;volume=16;issue=2;spage=156;epage=159;aulast=Sakr>, last accessed 2021/03/13.
560. Salehi, B. et al.: Comparison of Relation between Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children with and without Simple Febrile Seizure Admitted in Arak Central Iran. *Iran. J. Child Neurol.* 10, 4, 56–61 (2016).
561. Salehiomran, M.R., Mahzari, M.: Zinc status in febrile seizure: a case-control study. *Iran. J. Child Neurol.* 7, 4, 20–23 (2013).

562. Salzmann, A. et al.: Carboxypeptidase A6 gene (CPA6) mutations in a recessive familial form of febrile seizures and temporal lobe epilepsy and in sporadic temporal lobe epilepsy. *Hum. Mutat.* 33, 1, 124–135 (2012). <https://doi.org/10.1002/humu.21613>.
563. Sanders, S.J. et al.: De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature*. 485, 7397, 237–241 (2012). <https://doi.org/10.1038/nature10945>.
564. San-Millán, I., Brooks, G.A.: Reexamining cancer metabolism: lactate production for carcinogenesis could be the purpose and explanation of the Warburg Effect. *Carcinogenesis*. 38, 2, 119–133 (2017). <https://doi.org/10.1093/carcin/bgw127>.
565. Sawyer, M. et al.: Vaccines and Febrile Seizures: Quantifying the Risk. *PEDIATRICS*. 138, (2016). <https://doi.org/10.1542/peds.2016-0976>.
566. Scheffer, I.E. et al.: Locus for febrile seizures. *Ann. Neurol.* 47, 6, 840–841 (2000). [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(200006\)47:6<840::aid-ana28>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/1531-8249(200006)47:6<840::aid-ana28>3.0.co;2-v).
567. Scheffer, I.E. et al.: Temporal lobe epilepsy and GEFS+ phenotypes associated with SCN1B mutations. *Brain J. Neurol.* 130, Pt 1, 100–109 (2007). <https://doi.org/10.1093/brain/awl272>.
568. Scheffer, I.E., Berkovic, S.F.: Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain J. Neurol.* 120 (Pt 3), 479–490 (1997). <https://doi.org/10.1093/brain/120.3.479>.
569. Schoonjans, A.-S. et al.: More daytime sleepiness and worse quality of sleep in patients with Dravet Syndrome compared to other epilepsy patients. *Eur. J. Paediatr. Neurol. EJPN Off. J. Eur. Paediatr. Neurol. Soc.* 23, 1, 61–69 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.09.012>.
570. Schubert, J. et al.: Mutations in STX1B, encoding a presynaptic protein, cause fever-associated epilepsy syndromes. *Nat. Genet.* 46, 12, 1327–1332 (2014). <https://doi.org/10.1038/ng.3130>.
571. Schuchmann, S. et al.: Experimental febrile seizures are precipitated by a hyperthermia-induced respiratory alkalosis. *Nat. Med.* 12, 7, 817–823 (2006). <https://doi.org/10.1038/nm1422>.
572. Schuchmann, S. et al.: Respiratory alkalosis in children with febrile seizures. *Epilepsia*. 52, 11, 1949–1955 (2011). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03259.x>.
573. Schutte, S.S. et al.: Model systems for studying cellular mechanisms of SCN1A-related epilepsy. *J. Neurophysiol.* 115, 4, 1755–1766 (2016). <https://doi.org/10.1152/jn.00824.2015>.
574. Seizures, S. on F.: Febrile Seizures: Guideline for the Neurodiagnostic Evaluation of the Child With a Simple Febrile Seizure. *Pediatrics*. 127, 2, 389–394 (2011). <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3318>.
575. Selmer, K.K. et al.: SCN1A mutation screening in adult patients with Lennox-Gastaut syndrome features. *Epilepsy Behav.* EB. 16, 3, 555–557 (2009). <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.08.021>.
576. Sfaihi, L. et al.: Febrile seizures: an epidemiological and outcome study of 482 cases. *Childs Nerv. Syst. ChNS Off. J. Int. Soc. Pediatr. Neurosurg.* 28, 10, 1779–1784 (2012). <https://doi.org/10.1007/s00381-012-1789-6>.
577. Shah, M.M.: Cortical HCN channels: function, trafficking and plasticity. *J. Physiol.* 592, 13, 2711–2719 (2014). <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.270058>.
578. Shah, P.B. et al.: EEG for children with complex febrile seizures. *Cochrane Database Syst. Rev.* 12, CD009196 (2015). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009196.pub3>.
579. Shaikh, A.M. et al.: Association of iron deficiency states and febrile seizures in children—a case control study. *Int. J. Res. Med. Sci.* 6, 3, 869–877 (2018). <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20180606>.
580. Sharafi, R. et al.: Circadian Rhythm and the Seasonal Variation in Childhood Febrile Seizure. *Iran. J. Child Neurol.* 11, 3, 27–30 (2017).
581. Sharif, M.R. et al.: The Relationship Between Iron Deficiency and Febrile Convulsion: A Case-Control Study. *Glob. J. Health Sci.* 8, 2, 185–189 (2015). <https://doi.org/10.5539/gjhs.v8n2p185>.

582. Sherjil, A. et al.: Iron deficiency anaemia--a risk factor for febrile seizures in children. *J. Ayub Med. Coll. Abbottabad JAMC.* 22, 3, 71–73 (2010).
583. Shi, L. et al.: SCN1A and SCN2A polymorphisms are associated with response to valproic acid in Chinese epilepsy patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 75, 5, 655–663 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02633-0>.
584. Shibasaki, K. et al.: Effects of Body Temperature on Neural Activity in the Hippocampus: Regulation of Resting Membrane Potentials by Transient Receptor Potential Vanilloid 4. *J. Neurosci.* 27, 7, 1566–1575 (2007). <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4284-06.2007>.
585. Shin, D.H. et al.: An Increase in Mean Platelet Volume/Platelet Count Ratio Is Associated with Vascular Access Failure in Hemodialysis Patients. *PLOS ONE.* 12, 1, e0170357 (2017). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170357>.
586. Shinnar, S. et al.: MRI abnormalities following febrile status epilepticus in children: the FEBSTAT study. *Neurology.* 79, 9, 871–877 (2012). <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318266fcc5>.
587. Shinnar, S., Glauser, T.A.: Febrile seizures. *J. Child Neurol.* 17 Suppl 1, S44-52 (2002). <https://doi.org/10.1177/08830738020170010601>.
588. Shokrzade, M. et al.: Serum zinc and copper levels in children with febrile convulsion. *Pharm. Biomed. Res.* 2, 19–24 (2016). <https://doi.org/10.18869/acadpub.pbr.2.3.19>.
589. Simpson, H. et al.: Cerebrospinal fluid acid-base status and lactate and pyruvate concentrations after short (less than 30 minutes) first febrile convulsions in children. *Arch. Dis. Child.* 52, 11, 836–843 (1977). <https://doi.org/10.1136/adc.52.11.836>.
590. Singh, N.A. 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.* 5, 9, e1000649 (2009). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000649>.
591. Singh, R. et al.: Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome. *Ann. Neurol.* 45, 1, 75–81 (1999). [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(199901\)45:1<75::aid-art13>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/1531-8249(199901)45:1<75::aid-art13>3.0.co;2-w).
592. Singh, R. et al.: Severe myoclonic epilepsy of infancy: extended spectrum of GEFS+? *Epilepsia.* 42, 7, 837–844 (2001). <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.042007837.x>.
593. Sisodiya, S.: Feverish prospects for seizure genetics. *Nat. Genet.* 46, 12, 1255–1256 (2014). <https://doi.org/10.1038/ng.3150>.
594. Skovbjerg, S. et al.: Gram-positive and gram-negative bacteria induce different patterns of cytokine production in human mononuclear cells irrespective of taxonomic relatedness. *J. Interferon Cytokine Res. Off. J. Int. Soc. Interferon Cytokine Res.* 30, 1, 23–32 (2010). <https://doi.org/10.1089/jir.2009.0033>.
595. Small, E., Clements, C.: Defining fever: likelihood of infection diagnosis as a function of body temperature in the emergency department. *Crit. Care.* 18, Suppl 2, P42 (2014). <https://doi.org/10.1186/cc14045>.
596. Smirnova, T. et al.: Assignment of the human syntaxin 1B gene (STX) to chromosome 16p11.2 by fluorescence in situ hybridization. *Genomics.* 36, 3, 551–553 (1996). <https://doi.org/10.1006/geno.1996.0506>.
597. Sobaniec, W. et al.: Evaluation of the influence of antiepileptic therapy on antioxidant enzyme activity and lipid peroxidation in erythrocytes of children with epilepsy. *J. Child Neurol.* 21, 7, 558–562 (2006). <https://doi.org/10.1177/08830738060210070501>.
598. Soeters, M.R., Soeters, P.B.: The evolutionary benefit of insulin resistance. *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.* 31, 6, 1002–1007 (2012). <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.05.011>.
599. Sofijanov, N. et al.: Febrile seizures: clinical characteristics and initial EEG. *Epilepsia.* 33, 1, 52–57 (1992). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1992.tb02282.x>.

600. Spagnoli, C. et al.: Early infantile SCN1A epileptic encephalopathy: Expanding the genotype-phenotype correlations. *Seizure*. 65, 62–64 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.01.002>.
601. Spagnolo, E. et al.: Gait patterns in Dravet syndrome: Preliminary data of a multicentric longitudinal prospective study. *Gait Posture*. 49, S10–S11 (2016). <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2016.07.037>.
602. Spampanato, J. et al.: Increased neuronal firing in computer simulations of sodium channel mutations that cause generalized epilepsy with febrile seizures plus. *J. Neurophysiol.* 91, 5, 2040–2050 (2004). <https://doi.org/10.1152/jn.00982.2003>.
603. Steel, D. et al.: Dravet syndrome and its mimics: Beyond SCN1A. *Epilepsia*. 58, 11, 1807–1816 (2017). <https://doi.org/10.1111/epi.13889>.
- 420
604. Stein, R. et al.: Hippocampal deletion of Na V 1.1 channels in mice causes thermal seizures and cognitive deficit characteristic of Dravet Syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 116, 201906833 (2019). <https://doi.org/10.1073/pnas.1906833116>.
605. Steinberg, B.E.: Neutrophils: A Therapeutic Target of Local Anesthetics? *Anesthesiology*. 128, 6, 1060–1061 (2018). <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002205>.
606. Stenhouse, S.A.R. et al.: SCN1A Genetic Test for Dravet Syndrome (Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy and its Clinical Subtypes) for use in the Diagnosis, Prognosis, Treatment and Management of Dravet Syndrome. *PLoS Curr.* 5, (2013). <https://doi.org/10.1371/currents.eogt.c553b83d745dd79bfb61eaf35e522b0b>.
607. Stores, G.: When does an EEG contribute to the management of febrile seizures? *Arch. Dis. Child.* 66, 4, 554–557 (1991). <https://doi.org/10.1136/adc.66.4.554>.
608. Stranneheim, H., Lundeberg, J.: Stepping stones in DNA sequencing. *Biotechnol. J.* 7, 9, 1063–1073 (2012). <https://doi.org/10.1002/biot.201200153>.
609. Straussberg, R. et al.: Pro- and anti-inflammatory cytokines in children with febrile convulsions. *Pediatr. Neurol.* 24, 1, 49–53 (2001). [https://doi.org/10.1016/s0887-8994\(00\)00234-4](https://doi.org/10.1016/s0887-8994(00)00234-4).
610. Strehl, U.: What learning theories can teach us in designing neurofeedback treatments. *Front. Hum. Neurosci.* 8, 894 (2014). <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00894>.
611. Striano, P. et al.: Brain MRI findings in severe myoclonic epilepsy in infancy and genotype-phenotype correlations. *Epilepsia*. 48, 6, 1092–1096 (2007). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01020.x>.
612. van Stuijvenberg, M. et al.: Characteristics of the initial seizure in familial febrile seizures. *Arch. Dis. Child.* 80, 2, 178–180 (1999). <https://doi.org/10.1136/adc.80.2.178>.
613. van Stuijvenberg, M. et al.: Temperature, age, and recurrence of febrile seizure. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 152, 12, 1170–1175 (1998). <https://doi.org/10.1001/archpedi.152.12.1170>.
614. Suega, K., Widian, G.R.: Predicting hepcidin level using inflammation markers and iron indicators in patients with anemia of chronic disease. *Hematol. Transfus. Cell Ther.* 41, 4, 342–348 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.htct.2019.03.011>.
615. Suga, S. et al.: Clinical and virological analyses of 21 infants with exanthem subitum (roseola infantum) and central nervous system complications. *Ann. Neurol.* 33, 6, 597–603 (1993). <https://doi.org/10.1002/ana.410330607>.
616. Sugai, K.: Current management of febrile seizures in Japan: an overview. *Brain Dev.* 32, 1, 64–70 (2010). <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2009.09.019>.
617. Suls, A. et al.: Four generations of epilepsy caused by an inherited microdeletion of the SCN1A gene. *Neurology*. 75, 1, 72–76 (2010). <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e62088>.
618. Suls, A. et al.: Microdeletions involving the SCN1A gene may be common in SCN1A-mutation-negative SMEI patients. *Hum. Mutat.* 27, 9, 914–920 (2006). <https://doi.org/10.1002/humu.20350>.

619. Sun, G. et al.: Carbamazepine and topiramate modulation of transient and persistent sodium currents studied in HEK293 cells expressing the Na(v)1.3 alpha-subunit. *Epilepsia*. 48, 4, 774–782 (2007). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01001.x>.
620. Sun, Y. et al.: Risk of febrile seizures and epilepsy after vaccination with diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus, and Haemophilus influenzae type B. *JAMA*. 307, 8, 823–831 (2012). <https://doi.org/10.1001/jama.2012.165>.
621. Symonds, J.D. et al.: Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain J. Neurol.* 142, 8, 2303–2318 (2019). <https://doi.org/10.1093/brain/awz195>.
622. Syndi Seinfeld, D.O., Pellock, J.M.: Recent Research on Febrile Seizures: A Review. *J. Neurol. Neurophysiol.* 4, 165, (2013). <https://doi.org/10.4172/2155-9562.1000165>.
623. Taghizadegan, N. et al.: The Evaluation of Serum Selenium Concentration in Children with Febrile Convulsion. *Sci. J. Ilam Univ. Med. Sci.* 24, 4, 95–103 (2016). <https://doi.org/10.18869/acadpub.sjimu.24.4.95>.
624. Takano, T. et al.: Seizure susceptibility due to antihistamines in febrile seizures. *Pediatr. Neurol.* 42, 4, 277–279 (2010). <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2009.11.001>.
625. Takao, T. et al.: Interleukin-1 receptors in mouse brain: characterization and neuronal localization. *Endocrinology*. 127, 6, 3070–3078 (1990). <https://doi.org/10.1210/endo-127-6-3070>.
626. Takeuchi, O., Akira, S.: Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 140, 6, 805–820 (2010). <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.022>.
- 421
627. Takeyama, H. et al.: Platelet Activation Markers Are Associated with Crohn’s Disease Activity in Patients with Low C-Reactive Protein. *Dig. Dis. Sci.* 60, 11, 3418–3423 (2015). <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3745-2>.
628. Tan, N.C.K. et al.: Genetic association studies in epilepsy: “the truth is out there.” *Epilepsia*. 45, 11, 1429–1442 (2004). <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.22904.x>.
629. Tang, J. et al.: Relationship between common viral upper respiratory tract infections and febrile seizures in children from Suzhou, China. *J. Child Neurol.* 29, 10, 1327–1332 (2014). <https://doi.org/10.1177/0883073813515074>.
630. Tang, Y.-Q. et al.: Antimicrobial peptides from human platelets. *Infect. Immun.* 70, 12, 6524–6533 (2002). <https://doi.org/10.1128/iai.70.12.6524-6533.2002>.
631. Taşoğlu, I. et al.: Usefulness of Neutrophil/Lymphocyte Ratio as a Predictor of Amputation after Embolectomy for Acute Limb Ischemia. *Ann. Vasc. Surg.* 28, 3, 606–613 (2014). <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2012.12.009>.
632. Templeton, A.J. et al.: Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 106, dju124, (2014). <https://doi.org/10.1093/jnci/dju124>.
633. Thachil, J.: Platelets in Inflammatory Disorders: A Pathophysiological and Clinical Perspective. *Semin. Thromb. Hemost.* 41, (2015). <https://doi.org/10.1055/s-0035-1556589>.
634. Thébault-Dagher, F. et al.: Age at first febrile seizure correlates with perinatal maternal emotional symptoms. *Epilepsy Res.* 135, 95–101 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.06.001>.
635. Thilothammal, N. et al.: Risk factors for recurrence of febrile convulsions. *Indian J. Pediatr.* 59, 6, 749–754 (1992). <https://doi.org/10.1007/BF02859414>.
636. Thoman, J.E. et al.: Do serum sodium levels predict febrile seizure recurrence within 24 hours? *Pediatr. Neurol.* 31, 5, 342–344 (2004). <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2004.05.013>.
637. Thompson, C.B., Jakubowski, J.A.: The Pathophysiology and Clinical Relevance of Platelet Heterogeneity. *Blood*. 72, 1, 1–8 (1988). <https://doi.org/10.1182/blood.V72.1.1.1>.

638. Thoresen, M. et al.: Does a sedative dose of chloral hydrate modify the EEG of children with epilepsy? *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 102, 2, 152–157 (1997). [https://doi.org/10.1016/s0921-884x\(96\)96509-1](https://doi.org/10.1016/s0921-884x(96)96509-1).
639. Threatte, G.A.: Usefulness of the Mean Platelet Volume. *Clin. Lab. Med.* 13, 4, 937–950 (1993). [https://doi.org/10.1016/S0272-2712\(18\)30418-9](https://doi.org/10.1016/S0272-2712(18)30418-9).
640. Tian, Y. et al.: A novel inherited STX1B mutation associated with generalized epilepsy with febrile seizures plus: a family analysis and literature review]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi Chin. J. Pediatr.* 57, 3, 206–210 (2019). <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.03.010>.
641. Tilgen, N. et al.: Association analysis between the human interleukin 1beta (-511) gene polymorphism and susceptibility to febrile convulsions. *Neurosci. Lett.* 334, 1, 68–70 (2002). [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(02\)01069-8](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(02)01069-8).
642. Todd, E. et al.: GABAA receptor biogenesis is impaired by the $\gamma 2$ subunit febrile seizure-associated mutation, GABRG2(R177G). *Neurobiol. Dis.* 69, 215–224 (2014). <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.05.013>.
643. Tolner, E.A. et al.: Five percent CO₂ is a potent, fast-acting inhalation anticonvulsant. *Epilepsia.* 52, 1, 104–114 (2011). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02731.x>.
644. Tosun, A. et al.: Ratios of nine risk factors in children with recurrent febrile seizures. *Pediatr. Neurol.* 43, 3, 177–182 (2010). <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2010.05.007>.
645. Toth, Z. et al.: Seizure-induced neuronal injury: vulnerability to febrile seizures in an immature rat model. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 18, 11, 4285–4294 (1998).
646. Traynelis, S.F., Cull-Candy, S.G.: Proton inhibition of N-methyl-D-aspartate receptors in cerebellar neurons. *Nature.* 345, 6273, 347–350 (1990). <https://doi.org/10.1038/345347a0>.
647. Trinka, E. et al.: Childhood febrile convulsions--which factors determine the subsequent epilepsy syndrome? A retrospective study. *Epilepsy Res.* 50, 3, 283–292 (2002). [https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(02\)00083-9](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(02)00083-9).
648. Tsuboi, T., Okada, S.: Exogenous causes of seizures in children: A population study. *Acta Neurol. Scand.* 71, 2, 107–113 (1985). <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1985.tb03174.x>.
649. Tsuboi, T., Okada, S.: Seasonal variation of febrile convulsion in Japan. *Acta Neurol. Scand.* 69, 5, 285–292 (1984). <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1984.tb07814.x>.
650. Tu, Y.-F. et al.: Febrile convulsions increase risk of Tourette syndrome. *Seizure.* 23, 8, 651–656 (2014). <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.05.005>.
- 422
651. Tu, Y.-F. et al.: Postnatal Steroids and Febrile Seizure Susceptibility in Preterm Children. *Pediatrics.* 137, 4, (2016). <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3404>.
652. Unger, E.L. et al.: Dopamine D2 Receptor Expression Is Altered by Changes in Cellular Iron Levels in PC12 Cells and Rat Brain Tissue. *J. Nutr.* 138, 12, 2487–2494 (2008). <https://doi.org/10.3945/jn.108.095224>.
653. Vadlamudi, L. et al.: Timing of De Novo Mutagenesis — A Twin Study of Sodium-Channel Mutations. *N. Engl. J. Med.* 363, 14, 1335–1340 (2010). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910752>.
654. Vagdatli, E. et al.: Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia.* 14, 1, 28–32 (2010).
655. Vahidnia, F. et al.: Maternal smoking, alcohol drinking, and febrile convulsion. *Seizure.* 17, 4, 320–326 (2008). <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.10.003>.
656. Valerio, G. et al.: High prevalence of stress hyperglycaemia in children with febrile seizures and traumatic injuries. *Acta Paediatr. Oslo Nor.* 1992. 90, 6, 618–622 (2001).
657. Vamvakopoulos, J. et al.: Genetic control of IL-1beta bioactivity through differential regulation of the IL-1 receptor antagonist. *Eur. J. Immunol.* 32, 10, 2988–2996 (2002). [https://doi.org/10.1002/1521-4141\(200210\)32:10<2988::AID-IMMU2988>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/1521-4141(200210)32:10<2988::AID-IMMU2988>3.0.CO;2-9).

658. Van Poppel, K. et al.: Mesial temporal sclerosis in a cohort of children with SCN1A gene mutation. *J. Child Neurol.* 27, 7, 893–897 (2012). <https://doi.org/10.1177/0883073811435325>.
659. Vanoye, C.G. et al.: Single-channel properties of human NaV1.1 and mechanism of channel dysfunction in SCN1A-associated epilepsy. *J. Gen. Physiol.* 127, 1, 1–14 (2006). <https://doi.org/10.1085/jgp.200509373>.
660. Verburch, M.E. et al.: Incidence of febrile seizures in The Netherlands. *Neuroepidemiology.* 11, 4–6, 169–172 (1992). <https://doi.org/10.1159/000110928>.
661. Verity, C.M. et al.: Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. I--Prevalence and recurrence in the first five years of life. *Br. Med. J. Clin. Res. Ed.* 290, 6478, 1307–1310 (1985). <https://doi.org/10.1136/bmj.290.6478.1307>.
662. Verity, C.M. et al.: Long-term intellectual and behavioral outcomes of children with febrile convulsions. *N. Engl. J. Med.* 338, 24, 1723–1728 (1998). <https://doi.org/10.1056/NEJM199806113382403>.
663. Verity, C.M., Golding, J.: Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study. *BMJ.* 303, 6814, 1373–1376 (1991). <https://doi.org/10.1136/bmj.303.6814.1373>.
664. Vestergaard, M. et al.: Prenatal exposure to cigarettes, alcohol, and coffee and the risk for febrile seizures. *Pediatrics.* 116, 5, 1089–1094 (2005). <https://doi.org/10.1542/peds.2004-2210>.
665. Vestergaard, M. et al.: Risk factors for febrile convulsions. *Epidemiol. Camb. Mass.* 13, 3, 282–287 (2002). <https://doi.org/10.1097/00001648-200205000-00008>.
666. Vestergaard, M. et al.: The long-term risk of epilepsy after febrile seizures in susceptible subgroups. *Am. J. Epidemiol.* 165, 8, 911–918 (2007). <https://doi.org/10.1093/aje/kwk086>.
667. Vestergaard, M., Christensen, J.: Register-based studies on febrile seizures in Denmark. *Brain Dev.* 31, 5, 372–377 (2009). <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2008.11.012>.
668. Vezyroglou, A. et al.: Focal epilepsy in SCN1A -mutation carrying patients: is there a role for epilepsy surgery? *Dev. Med. Child Neurol.* 62, (2020). <https://doi.org/10.1111/dmcn.14588>.
669. Vezzani, A. et al.: Powerful anticonvulsant action of IL-1 receptor antagonist on intracerebral injection and astrocytic overexpression in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97, 21, 11534–11539 (2000). <https://doi.org/10.1073/pnas.190206797>.
670. Vezzani, A. et al.: The role of inflammation in epilepsy. *Nat. Rev. Neurol.* 7, 1, 31–40 (2011). <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.178>.
671. Vezzani, A., Granata, T.: Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia.* 46, 11, 1724–1743 (2005). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00298.x>.
672. Viana, M.V. et al.: Assessment and treatment of hyperglycemia in critically ill patients. *Rev. Bras. Ter. Intensiva.* 26, 1, 71–76 (2014). <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20140011>.
673. Villeneuve, N. et al.: Cognitive and adaptive evaluation of 21 consecutive patients with Dravet syndrome. *Epilepsy Behav. EB.* 31C, 143–148 (2014). <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.11.021>.
674. Virta, M. et al.: Increased frequency of interleukin-1beta (-511) allele 2 in febrile seizures. *Pediatr. Neurol.* 26, 3, 192–195 (2002). [https://doi.org/10.1016/s0887-8994\(01\)00380-0](https://doi.org/10.1016/s0887-8994(01)00380-0).
- 423
675. Virta, M. et al.: Increased plasma levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with febrile seizures. *Epilepsia.* 43, 8, 920–923 (2002). <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.02002.x>.
676. Visser, A.M. et al.: Febrile seizures and behavioural and cognitive outcomes in preschool children: the Generation R study. *Dev. Med. Child Neurol.* 54, 11, 1006–1011 (2012). <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04405.x>.
677. Visser, A.M. et al.: Fetal growth retardation and risk of febrile seizures. *Pediatrics.* 126, 4, e919–925 (2010). <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0518>.

678. Viviani, B. et al.: Interleukin-1beta enhances NMDA receptor-mediated intracellular calcium increase through activation of the Src family of kinases. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 23, 25, 8692–8700 (2003).
679. Wagner, S., Yarom, Y.: Excitation by GABA in the SCN reaches its time and place (Commentary on Irwin & Allen). *Eur. J. Neurosci.* 30, 8, 1461 (2009). <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.07011.x>.
680. Wahlestedt, C.: Targeting long non-coding RNA to therapeutically upregulate gene expression. *Nat. Rev. Drug Discov.* 12, 6, 433–446 (2013). <https://doi.org/10.1038/nrd4018>.
681. Wallace, A. et al.: Pharmacotherapy for Dravet Syndrome. *Paediatr. Drugs.* 18, 3, 197–208 (2016). <https://doi.org/10.1007/s40272-016-0171-7>.
682. Wallace, R.H. et al.: Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nat. Genet.* 19, 4, 366–370 (1998). <https://doi.org/10.1038/1252>.
683. Wallace, R.H. et al.: Sodium channel α 1-subunit mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy and infantile spasms. *Neurology.* 61, 6, 765–769 (2003). <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000086379.71183.78>.
684. Wang, J. et al.: Distribution and function of voltage-gated sodium channels in the nervous system. *Channels Austin Tex.* 11, 6, 534–554 (2017). <https://doi.org/10.1080/19336950.2017.1380758>.
685. Wang, J. et al.: Gene mutational analysis in a cohort of Chinese children with unexplained epilepsy: Identification of a new KCND3 phenotype and novel genes causing Dravet syndrome. *Seizure.* 66, 26–30 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.01.025>.
686. Wang, P. et al.: Association of interleukin-1 gene polymorphisms with gastric cancer: A meta-analysis. *Int. J. Cancer.* 120, 3, 552–562 (2007). <https://doi.org/10.1002/ijc.22353>.
687. Wang, Z.J. et al.: Association between SCN1A polymorphism rs3812718 and valproic acid resistance in epilepsy children: a case-control study and meta-analysis. *Biosci. Rep.* 38, 6, (2018). <https://doi.org/10.1042/BSR20181654>.
688. Waqar Rabbani, M. et al.: Serum Zinc Level in Children Presenting with Febrile Seizures. *Pak. J. Med. Sci.* 29, 4, 1008–1011 (2013).
689. Waruiru, C., Appleton, R.: Febrile seizures: an update. *Arch. Dis. Child.* 89, 8, 751–756 (2004). <https://doi.org/10.1136/adc.2003.028449>.
690. Weber, Y.G. et al.: Genetic biomarkers in epilepsy. *Neurother. J. Am. Soc. Exp. Neurother.* 11, 2, 324–333 (2014). <https://doi.org/10.1007/s13311-014-0262-5>.
691. Weiss, L.A. et al.: Sodium channels SCN1A, SCN2A and SCN3A in familial autism. *Mol. Psychiatry.* 8, 2, 186–194 (2003). <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001241>.
692. Weiss, S.L. et al.: Extreme stress hyperglycemia during acute illness in a pediatric emergency department. *Pediatr. Emerg. Care.* 26, 9, 626–632 (2010). <https://doi.org/10.1097/PEC.0b013e3181ef0488>.
693. Whitaker, W.R.J. et al.: Comparative distribution of voltage-gated sodium channel proteins in human brain. *Mol. Brain Res.* 88, 1, 37–53 (2001). [https://doi.org/10.1016/S0169-328X\(00\)00289-8](https://doi.org/10.1016/S0169-328X(00)00289-8).
694. Wipfler, P. et al.: The Viral Hypothesis of Mesial Temporal Lobe Epilepsy – Is Human Herpes Virus-6 the Missing Link? A systematic review and meta-analysis. *Seizure - Eur. J. Epilepsy.* 54, 33–40 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.11.015>.
695. Wirrell, E.C. et al.: Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel. *Pediatr. Neurol.* 68, 18-34.e3 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.025>.
696. Wirrell, E.C.: Treatment of Dravet Syndrome. *Can. J. Neurol. Sci. J. Can. Sci. Neurol.* 43 Suppl 3, S13-18 (2016). <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.249>.

697. Wirrell, E.C., Nabbout, R.: Recent Advances in the Drug Treatment of Dravet Syndrome. *CNS Drugs*. 33, 9, 867–881 (2019). <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00666-8>.
698. Wiwanitkit, V.: Plateletcrit, mean platelet volume, platelet distribution width: its expected values and correlation with parallel red blood cell parameters. *Clin. Appl. Thromb. Off. J. Int. Acad. Clin. Appl. Thromb.* 10, 2, 175–178 (2004). <https://doi.org/10.1177/107602960401000208>.
699. Wo, S.B. et al.: Risk for developing epilepsy and epileptiform discharges on EEG in patients with febrile seizures. *Brain Dev.* 35, 4, 307–311 (2013). <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2012.07.014>.
700. Wyers, L. et al.: Gait deviations in patients with dravet syndrome: A systematic review. *Eur. J. Paediatr. Neurol. EJPEN Off. J. Eur. Paediatr. Neurol. Soc.* 23, 3, 357–367 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2019.03.003>.
701. Xing, D. et al.: Expression of neonatal Nav1.5 in human brain astrocytoma and its effect on proliferation, invasion and apoptosis of astrocytoma cells. *Oncol. Rep.* 31, 6, 2692–2700 (2014). <https://doi.org/10.3892/or.2014.3143>.
702. Xu, X. et al.: Amplicon Resequencing Identified Parental Mosaicism for Approximately 10% of “de novo” SCN1A Mutations in Children with Dravet Syndrome. *Hum. Mutat.* 36, 9, 861–872 (2015). <https://doi.org/10.1002/humu.22819>.
703. Yakoub, M. et al.: Early diagnosis of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Brain Dev.* 14, 5, 299–303 (1992). [https://doi.org/10.1016/S0387-7604\(12\)80147-1](https://doi.org/10.1016/S0387-7604(12)80147-1).
704. Yamada, K. et al.: Protective role of ATP-sensitive potassium channels in hypoxia-induced generalized seizure. *Science*. 292, 5521, 1543–1546 (2001). <https://doi.org/10.1126/science.1059829>.
705. Yang, A. et al.: Mean platelet volume as marker of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with stable and unstable angina pectoris. *Thromb. Res.* 117, 4, 371–377 (2006). <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2005.04.004>.
706. Yang, H. et al.: Glycolysis in energy metabolism during seizures. *Neural Regen. Res.* 8, 14, 1316–1326 (2013). <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5374.2013.14.008>.
707. Yazar, A. et al.: Mean Platelet Volume and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio May Be Used as Predictors in Febrile Seizures. *J. Pediatr. Infect. Dis.* 13, 04, 283–286 (2018). <https://doi.org/10.1055/s-0038-1668534>.
708. Yazici, S. et al.: The platelet functions in patients with ankylosing spondylitis: anti-TNF-alpha therapy decreases the mean platelet volume and platelet mass. *Platelets*. 21, 2, 126–131 (2010). <https://doi.org/10.3109/09537100903470306>.
709. Yeşil, A. et al.: Red cell distribution width: a novel marker of activity in inflammatory bowel disease. *Gut Liver*. 5, 4, 460–467 (2011). <https://doi.org/10.5009/gnl.2011.5.4.460>.
710. Yigit, Y. et al.: The role of neutrophil-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width in the classification of febrile seizures. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 21, 3, 554–559 (2017).
711. Yildizdaş, D. et al.: Correlation of simultaneously obtained capillary, venous, and arterial blood gases of patients in a paediatric intensive care unit. *Arch. Dis. Child.* 89, 2, 176–180 (2004). <https://doi.org/10.1136/adc.2002.016261>.
712. Yoshikawa, T. et al.: Human herpesvirus-6 DNA in cerebrospinal fluid of a child with exanthem subitum and meningoencephalitis. *Pediatrics*. 89, 5 Pt 1, 888–890 (1992).
713. Youn, Y. et al.: The role of cytokines in seizures: interleukin (IL)-1 β , IL-1Ra, IL-8, and IL-10. *Korean J. Pediatr.* 56, 7, 271–274 (2013). <https://doi.org/10.3345/kjp.2013.56.7.271>.
714. Yu, M.-J. et al.: Milder phenotype with SCN1A truncation mutation other than SMEI. *Seizure*. 19, 7, 443–445 (2010). <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.06.010>.

715. Yu, X. et al.: Polymorphisms in the interleukin-1 β (IL-1B) and interleukin-1 α (IL-1A) genes on risk of febrile seizures: a meta-analysis. *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* 39, 9, 1529–1536 (2018). <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3449-4>.
716. Yücel, O. et al.: Role of early EEG and neuroimaging in determination of prognosis in children with complex febrile seizure. *Pediatr. Int. Off. J. Jpn. Pediatr. Soc.* 46, 4, 463–467 (2004). <https://doi.org/10.1111/j.1328-8067.2003.01799.x>.
717. Zancan, P. et al.: Clotrimazole inhibits and modulates heterologous association of the key glycolytic enzyme 6-phosphofructo-1-kinase. *Biochem. Pharmacol.* 73, 10, 1520–1527 (2007). <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.01.018>.
718. Zancan, P., Sola-Penna, M.: Regulation of human erythrocyte metabolism by insulin: cellular distribution of 6-phosphofructo-1-kinase and its implication for red blood cell function. *Mol. Genet. Metab.* 86, 3, 401–411 (2005). <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2005.06.011>.
- 425
719. Zareifar, S. et al.: Association between iron status and febrile seizures in children. *Seizure.* 21, 8, 603–605 (2012). <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.06.010>.
720. Zeng, S. et al.: Long-read sequencing identified intronic repeat expansions in SAMD12 from Chinese pedigrees affected with familial cortical myoclonic tremor with epilepsy. *J. Med. Genet.* 56, 4, 265–270 (2019). <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2018-105484>.
721. Zeng, T. et al.: A novel variant in the 3' UTR of human SCN1A gene from a patient with Dravet syndrome decreases mRNA stability mediated by GAPDH's binding. *Hum. Genet.* 133, 6, 801–811 (2014). <https://doi.org/10.1007/s00439-014-1422-8>.
722. Zhang, F. et al.: Combination of platelet count and mean platelet volume (COP-MPV) predicts postoperative prognosis in both resectable early and advanced stage esophageal squamous cell cancer patients. *Tumour Biol. J. Int. Soc. Oncodevelopmental Biol. Med.* 37, 7, 9323–9331 (2016). <https://doi.org/10.1007/s13277-015-4774-3>.
723. Zhang, S. et al.: Use of Platelet Indices for Determining Illness Severity and Predicting Prognosis in Critically Ill Patients. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 128, 15, 2012–2018 (2015). <https://doi.org/10.4103/0366-6999.161346>.
724. Zhang, T. et al.: Are afebrile seizures associated with minor infections a single seizure category? A hospital-based prospective cohort study on outcomes of first afebrile seizure in early childhood. *Epilepsia.* 55, 7, 1001–1008 (2014). <https://doi.org/10.1111/epi.12651>.
725. Zhang, Y. et al.: Association of SCN1A gene polymorphisms with infantile spasms and adrenocorticotrophic hormone responsiveness. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 18, 17, 2500–2506 (2014).
726. Zhang, Y.-H. et al.: Genetic epilepsy with febrile seizures plus: Refining the spectrum. *Neurology.* 89, 12, 1210–1219 (2017). <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004384>.
727. Zhu, G. et al.: Effects of interleukin-1 beta on hippocampal glutamate and GABA releases associated with Ca²⁺-induced Ca²⁺ releasing systems. *Epilepsy Res.* 71, 107–116 (2006). <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2006.05.017>.
728. Ziemann, A.E. et al.: Seizure termination by acidosis depends on ASIC1a. *Nat. Neurosci.* 11, 7, 816–822 (2008). <https://doi.org/10.1038/nn.2132>.
729. Zolaly, M.A.: Histamine H1 antagonists and clinical characteristics of febrile seizures. *Int. J. Gen. Med.* 5, 277–281 (2012). <https://doi.org/10.2147/IJGM.S29320>.
730. Zou, F. et al.: Expanding the phenotypic spectrum of GABRG2 variants: a recurrent GABRG2 missense variant associated with a severe phenotype. *J. Neurogenet.* 31, 1–2, 30–36 (2017). <https://doi.org/10.1080/01677063.2017.1315417>.
731. Zuberi, S.M. et al.: Genotype-phenotype associations in SCN1A-related epilepsies. *Neurology.* 76, 7, 594–600 (2011). <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820c309b>.

732. acidbase.org, <https://acidbase.org/>, last accessed 2021/07/23.
733. ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/>, last accessed 2020/10/16.
734. Dravet syndrome gene therapy, <http://www.draccon.com/dracaena-report/2019/2/25/dravet-syndrome-gene-therapy>, last accessed 2021/03/14.
735. EpilepsyDiagnosis.org, <https://www.epilepsydiagnosis.org/>, last accessed 2020/03/26.
736. Gene: SCN1A (ENSG00000144285) - Summary - Homo_sapiens - Ensembl genome browser 103, http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?g=ENSG00000144285;r=2:165984641-166149214, last accessed 2021/03/14.
737. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 34, 4, 592–596 (1993). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb00433.x>.
738. MLPA Technique - MRC Holland, <https://www.mrcholland.com/technology/mlpa/technique>, last accessed 2021/03/14.
739. OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man, <https://www.omim.org/>, last accessed 2021/03/08.
740. OMIM Phenotypic Series - PS604233, <https://www.omim.org/phenotypicSeries/PS604233>, last accessed 2021/03/14.
741. Our Science – Stoke Therapeutics, <https://www.stoketherapeutics.com/our-science/>, last accessed 2021/03/14.
742. Paediatric Reference Ranges – Microscopic 3e Haematology, <https://microscopic-haematology.com/paediatric-reference-ranges/>, last accessed 2020/07/05.
- 426
743. 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*. 97, 5, 769–772; discussion 773-775 (1996).
744. SCN1A – this is what you need to know | Beyond the Ion Channel, <http://epilepsygenetics.net/the-epilepsioime/scn1a-this-is-what-you-need-to-know/>, (2020).
745. SCN1A mutation database!, <http://scn1a.caae.org.cn/index.php>, last accessed 2021/03/07.
746. Venous blood gases and other alternatives to arterial blood gases - UpToDate, <https://www.uptodate.com/contents/venous-blood-gases-and-other-alternatives-to-arterial-blood-gases>, (2019).