

Фебрильные судороги. Механизмы и связь с эпилепсией

Céline M. Dubé^a, Amy L. Brewster^a и Tallie Z. Baram^{a, b, *}

^a Department of Anatomy and Neurobiology, University of California Irvine, Irvine, CA 92697-4475, USA

^b Department of Pediatrics, University of California, Irvine (UC Irvine), Med. Sci. I, ZOT: 4475, Irvine, CA 92697-4475, USA

* Автор для переписки. Адрес: Department of Pediatrics, University of California, Irvine (UC Irvine), Med. Sci. I, ZOT: 4475, Irvine, CA 92697-4475, USA. Tel.: +1 949 824 1131; fax: +1 949 824 1106. E-mail: tallie@uci.edu (T. Z. Baram).

Аннотация

Исследования фебрильных судорог обусловлены двумя основными загадками: во-первых, не было известно, как эти самые распространённые у человека типы приступов генерируются лихорадкой. Во-вторых, эпидемиологические исследования связывают длительные фебрильные приступы с развитием височной эпилепсии, но вопрос о том, действительно ли длительные или рецидивирующие фебрильные судороги вызывают височную эпилепсию, остаётся нерешённым. Для исследования этих вопросов была разработана модель длительных (комплексных) фебрильных судорог у детёнышей крыс и мышей, что позволяет осуществить механистическое рассмотрение потенциальных причинно-следственных связей между жаром и судорогами, а также между фебрильными судорогами и лимбической эпилепсией. Хотя модель опиралась на гипертермию, было обнаружено, что индуцированная гипертермией секреция эндогенных медиаторов жара, включая интерлейкин-1 β способствовала возникновению этих «фебрильных» судорог. Кроме того, длительные экспериментальные фебрильные судороги спровоцировали развитие эпилепсии у трети животных. Исследования механизмов этого эпилептогенеза показали, что в процесс могут быть вовлечены экспрессия специфических ионных (HCN) каналы и эндоканнабиноидной сигнализации. Они могут обеспечить новые цели снабдь для вмешательства в эпилептогенной процесса. Это может обеспечить создание новых целевых препаратов для прерывания процесса эпилептогенеза.

Ключевые слова:

Жар, Эпилептогенез, Животные модели, Приступы, Гиппокамп, Ионные каналы, Воспаление, Развитие.

1. Введение

Фебрильные судороги (ФС), обычно определяемые как судороги, проявляющиеся во время жара и в условиях отсутствия очевидной инвазивной инфекции центральной нервной системы (ЦНС), являются наиболее частым типом конвульсивных событий у младенцев и маленьких детей [1]. ФС длящиеся менее 10 минут [2, 3] или 15 минут [4] не ассоциированы

с развитием последующей эпилепсии или когнитивных нарушений в проспективных или ретроспективных исследованиях [5-7]. Однако последствия длительных ФС, одной из форм сложных ФС, являются дискуссионными [2, 8]. Ретроспективные исследования нашли связь между продолжительными ФС и последующей височной парциальной эпилепсией (ВПЭ) [9-12]. Однако проспективные исследования не смогли обозначить продолжительные ФС в качестве сильного кандидата в причины ВПЭ [13].

Если длительные ФС ответственны за развитие ВПЭ, то существует сильный побудительный мотив для их недопущения. Недопущение этих приступов возможно на основе понимания методов, посредством которых жар ведёт к развитию судорог. Это требует понимания патофизиологии ФС, а противоречия относительно клинического прогноза длительных ФС предоставляют побудительный мотив для разработки животных моделей для этого типа приступов. Такие модели предоставляют возможности прямого исследования потенциальных механизмов развития и последствий этих приступов при помощи множества исследовательских инструментов.

2. Как жар запускает приступы?

Фебрильные судороги проявляются исключительно возраст-зависимым образом, поддерживая строгий вклад факторов, которые селективно характеризуют определённые этапы развития мозга [14, 15] (см. Табл. 1 с описанием механизмов развития фебрильных судорог). В некоторых случаях эти судороги являются семейными, а в иных проявляются спорадически, что предполагает, что как генетические факторы, так и факторы окружения делают вклад в их развитие [16]. Вклад окружения, то есть увеличение температуры мозга (гипертермия), в генерацию судорог стал очевидным после использования животных моделей, в которых гипертермия вела к проявлению судорог практически у всех крыс и мышей. Это подтверждает, что генетическая предрасположенность не является необходимой для индукции таких приступов [17-20]. С другой стороны, тот факт, что различным линиям мышей требуется различная температура для возникновения судорог (температурный судорожный порог, [21]), строго говорит о том, что генетический фон может влиять на восприимчивость к развитию судорог при жаре (хотя при достаточно большой температуре во всех протестированных линиях развивались судороги).

За восприимчивость к фебрильным судорогам ответственны несколько генов, включая те, которые кодируют натриевые каналы [22, 23], рецепторы ГАМК-А [24-26] и интерлейкины [27, 28]. В дополнение, вклад в возникновение таких приступов может вносить взаимодействие между несколькими генами более сложным образом.

Повышение температуры мозга само по себе изменяет многие функции нейронов, включая несколько зависимых от температуры ионных каналов [29, 30]. Это должно влиять на запуск нейронами потенциалов действия и вероятность генерирования массивной синхронизированной активности нейронов, то есть приступов. Примечательно, что гипертермия, спровоцированная передозировкой лекарственными препаратами, или горячие ванны часто провоцируют судороги у маленьких детей [31], что показывает, что повышение температуры мозга достаточно для запуска судорог. Очевидно, что жар также включает в себя, кроме повышения температуры мозга, воспалительный процесс, который обусловлен секрецией цитокинов как на периферии, так и в самом мозге [32, 33]. Конечно, было обнаружено, что жар и гипертермия используют одинаковые механизмы для провокации

судорог: запускающий лихорадку пироген интерлейкин-1 β делает вклад в возникновение жара и, наоборот, жар приводит к синтезу этого цитокина в гиппокампусе [34-37]. В дополнение показано, что интерлейкин-1 β увеличивает возбудимость нейронов, действуя как через глутамат, так и через ГАМК [38]. *In vivo* это действие интерлейкина-1 β усиливает действия приступ-провоцирующих агентов [38]. В поддержку важной роли эндогенного интерлейкина-1 β в вопросе генерации фебрильных судорог из экспериментов с мышами получена информация об отсутствии рецепторов для этого цитокина. Намного больший уровень температуры необходим для возникновения гипертермических судорог у таких мышей [21], а сам интерлейкин-1 β запускает судороги у детёнышей крыс и мышей, когда вводится непосредственно в мозг [21]. В дополнение, использование липополисахаридов (ЛПС), бактериальных токсинов, для индуцирования высвобождения эндогенного интерлейкина-1 β у крыс понижает уровень чувствительности к каиновой кислоте, и комбинирование ЛПС с низкой дозой каиновой кислоты ведёт к приступу [39, 40].

Можно заметить, что жар или специфические инфекционные агенты, а особенно ВГЧ-6, могут влиять на вероятность возникновения фебрильных судорог [41, 42]. Наконец, предполагается, что индуцированные гипертермией гипервентиляция и алкоголизм являются центральным элементом процесса генерации фебрильных судорог. Как обсуждается в [43], показано, что алкалоз мозга провоцирует нейронную возбудимость [44, 45] и делает вклад в патофизиологию судорог в моделях, в которых начало приступа отстаёт от жара на большой период (30 мин., [46]). Примечательно, что состояния человеческого организма, ассоциированные с тяжёлым алкоголизмом, включая длительный плач и пилорический стеноз у младенцев, не ассоциированы с запуском судорог.

3. Какой тип приступов индуцируется жаром?

У детей жаром провоцируется широкий поведенческий спектр приступов. Классические фебрильные судороги коротки, а отсутствие моторных феноменов указывает на фокальное происхождение. Другими словами, простые фебрильные судороги не включают движений, ограниченных одной или унилатеральными конечностями. Однако у детей начало фебрильной судороги может быть не распознано вплоть до возникновения движений, так что ранние тонкие компоненты приступа могут быть пропущены. В частности, могут быть пропущены остановка поведения, замешательство, ошеломлённый взгляд или изменённое сознание. Эти проявления могут указывать на возникновение приступа в лимбической системе — области мозга, наиболее чувствительной к приступам.

В крысиных моделях поведенческое и ЭЭГ-начало приступов можно определить без труда и чётко выявить происхождение внутри лимбической цепи: начальные проявления приступа у детёнышей крыс или мышей включают в себя остановку движений, и это заторможенность ассоциирована с потерей отклика на стимулы из окружающей среды. Следующая фаза содержит оральные автоматизмы как типичные лимбические приступы у человека и крыс [47]. Примечательно, что несмотря на то, что у детей начало приступа практически не поддаётся фиксации на ЭЭГ, у мышей съём ЭЭГ показывает, что начало экспериментальных фебрильных судорог происходит в амигдале и гиппокампе. Так что параллельно стадиям 0-3 распространения поведенческого приступа по Racine, биполярные электроды на амигдале, гиппокампе и коре регистрируют последовательности спайков в гиппокампе и амигдале с прогрессирующим увеличением амплитуды [20, 48, 49].

4. Продолжительные фебрильные приступы обуславливают развитие эпилепсии?

Бесчисленные свидетельства, полученные на основе человеческих и животных моделей, подсказывают, что прогноз коротких фебрильных судорог доброкачественный. Однако очень сложно вывести то, что длительные фебрильные судороги и фебрильный эпилептический статус ведут к эпилепсии. В общем смысле проспективные эпидемиологические оценки дали очень мало доказательств такому эпилептогенезу [2, 4, 8], хотя наблюдение на более длительных временных интервалах показывают увеличение вероятности развития эпилепсии [50-53]. В противоположность этому ретроспективный анализ связал историю сложных и в частности длительных фебрильных судорог с развитием височной парциальной эпилепсии [9-12], что подсказывает о том, что фебрильные судороги потенциально делают вклад в эпилептогенез. Несовместимая природа этих данных стимулировало использование животных моделей для изучения этой проблемы более прямым образом.

В животных моделях длительных фебрильных судорог приступы индуцировались в нормальном мозгу крысы (например, [17-21, 39, 40, 45, 48, 54-57]) или у животных, у которых предварительно был инсульт [58, 59]. Первоначальные исследования использовали экспериментальную модель длительных фебрильных судорог у детёнышей крысы без генетических или изначально предрасполагающих факторов или инсультов, при этом применялись перемежающиеся наблюдения и записи ЭЭГ в течение дня [20], и эти исследования не обнаружили начало спонтанных приступов у крыс, у которых вызывались экспериментальные фебрильные судороги. Совсем недавно ночные одновременные записи ЭЭГ показали, что эти приступы вели к лимбической эпилепсии (ВПЭ) примерно у 30 % животных [60]. Дополнительно интериктальные эпилептиформные разряды были зарегистрированы у 15 (88.2 %) из этих животных, которые подвергались экспериментальным длительным фебрильным судорогам. Ни ЭЭГ (более 400 часов записи), ни поведение контрольных животных с нормальной и повышенной температурой, которые испытывали гипертермию, но у которых не было приступов, не демонстрировали каких-либо аномалий [43, 60]. Эти исследования поддерживают эпилептогенную природу длительных фебрильных судорог [43, 60].

5. Каким образом продолжительные фебрильные приступы могут привести к эпилепсии?

Механизмы, посредством которых фебрильный эпилептический статус или длительные фебрильные судороги могут делать вклад в развитие эпилепсии, неизвестны. Использование животных моделей может дать некоторую полезную информацию в этом контексте. Длительные экспериментальные фебрильные судороги вели к преходящему повреждению нейронов [19]. Интересно то, что повреждённые нейроны были расположены в том же распределении, какое происходит при потере клеток и глии, обнаруживаемой у людей с мезиальным височным склерозом (МВС). Однако вовлечённые нейроны не умирали, что подтверждено подсчётом нейронов [19, 60, 61], а острый апоптоз не

наблюдался даже после судорог длительностью 60 минут [19]. Нейрогенез также не наблюдался после таких приступов [56, 61-63], и разрастание мшистых волокон было минимальным [61] и не как источник процесса эпилептогенеза.

Вслед за экспериментальными длительными судорогами происходили некоторые молекулярные и функциональные изменения, которые могли обеспечить механизмы для гипервозбудимости гиппокампа, обусловленной приступами [20, 64, 65]. Полный спектр молекулярных изменений, индуцированных приступами в животных моделях пока ещё в процессе исследования; однако уже установлены постоянные изменения в экспрессии специфичных генов, таких как гены ионных каналов и рецепторов эндоканнабиоидов [55].

Экспериментальные длительные фебрильные судороги быстро приводили к изменению кальциевого сигнала в нейронах гиппокампа посредством формирования проницаемого для ионов кальция AMPA-каналов, обязательных для GluR2-субъединиц [66]. Показано, что этот изменённый маршрут вхождения кальция внутрь клетки ведёт к запуску значительного количества внутриклеточных сигнальных каскадов, кульминация которых заключается в изменении экспрессии генов [67-69]. Одним из последствий является изменение экспрессии ионных каналов, отвечающих за свойства I_h , катионный ток, включаемый гиперполяризацией, который делает вклад в поддержание мембранного потенциала, подпороговых осцилляций и интеграцию дендритов [46, 65]. Это изменение в I_h обеспечивало зависимый от частоты возврат деполяризации в ответ на входную гиперполяризацию, который увеличивался после судорог [64, 65]. На молекулярном уровне изменения в I_h проявлялись в виде постоянно изменённой экспрессии активируемых посредством гиперполяризации цикл-нуклеотид-зависимых каналов (HCN), которые проводят этот ток. Наблюдалось уменьшение экспрессии изоформы HCN1, равно как и увеличение формирования гетеромерных каналов HCN1/HCN2, количество которых на 200 % выше в CA1-регионе гиппокампа у животных, испытывавших длительные фебрильные судороги по сравнению с контрольными экземплярами [49, 70]. Релевантность изменений в HCN-каналах и I_h в эпилептогенезе человека неясна, однако найдено, что экспрессия канала HCN1 также изменена в гиппокампе, полученном из пациентов с височной парциальной эпилепсией и мезиальным височным склерозом, часто с положительным анамнезом по приступам в раннем детстве [71]. Это подсказывает, что экспрессия HCN-каналов также влияет на височную парциальную эпилепсию у человека. Таким же образом можно спекулятивно предположить, что мутации в генах HCN-каналов, которые изменяют ток I_h , должны обнаруживаться у людей с эпилепсией.

Вторым изменением, вызванным длительными фебрильными судорогами, которое обуславливает гипервозбудимость, является изменение сигнального каскада энноканнабиоидов. По сути, приступы увеличивают количество пресинаптических каннабиоидных рецепторов типа 1, которые усиливают ретроградное ингибирование высвобождения ГАМК, что обуславливает гипервозбудимость [55]. Предполагается, что могут обнаружиться много других постоянных изменений в экспрессии генов после экспериментальных длительных приступов и, возможно, у человека после длительных фебрильных судорог. Потенциально, общие регуляторные механизмы могут руководить этими изменениями, а потому результирующее изменение внутренней нейронной возбудимости и ответов нейронов на общий вход могут делать вклад в генерацию гипервозбудимого состояния, ассоциированного со спонтанными судорогами.

6. Выводы

Судороги, провоцируемые жаром, являются частым явлением и учат нас механизмам возникновения приступов в ранней жизни. В то время как простые фебрильные судороги являются доброкачественными, патофизиология фебрильных судорог должна изучаться так, чтобы длительные фебрильные судороги и их потенциальные последствия понимались нами лучше. Животные модели предоставляют надежду разъяснения механизмов простых и длительных фебрильных судорог, равно как и включения понимания проэпилептических последствий длительных фебрильных судорог.

Благодарности

Авторы благодарят мисс Joy Calara за прекрасную помощь редактора. Работа выполнена при поддержке гранта NIH № R37 NS35439.

Список литературы

1. Stafstrom C. E. *The incidence and prevalence of febrile seizures*. In: Baram T. Z.; Shinnar S., editors. *Febrile seizures*. San Diego: Academic Press; 2002. p. 1-25.
2. Annegers J. F., Hauser W. A., Shirts S. B., Kurland L. T. *Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions*. *N Engl J Med* 1987; 316:493-498. [PubMed: 3807992]
3. Berg A. T., Shinnar S., Darefsky A. S., Holford T. R., Shapiro E. D., Salomon M. E. et al. *Predictors of recurrent febrile seizures: a prospective cohort study*. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151:371-378. [PubMed:9111436]
4. Nelson K. B., Ellenberg J. H.. *Prognosis in children with febrile seizures*. *Pediatrics* 1978; 61:720-727. [PubMed: 662510]
5. Verity C. M., Butler N. R., Golding J. *Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth*. II - Medical history and intellectual ability at 5 years of age. *Br Med J* 1985; 290:1311-1315. [PubMed:3922470]
6. Verity C. M., Greenwood R., Golding J. *Long-term intellectual and behavioral outcomes of children with febrile convulsions*. *N Engl J Med* 1998; 338:1723-1728. [PubMed: 9624192]
7. Berg A. T., Shinnar S. *Unprovoked seizures in children with febrile seizures: short-term outcome*. *Neurology* 1996; 47:562-568. [PubMed: 8757039]
8. Berg A. T., Shinnar S. *Complex febrile seizures*. *Epilepsia* 1996; 37:126-133. [PubMed: 8635422]
9. Cendes F., Andermann F., Dubeau F., Gloor P., Evans A., Jones-Gotman M. et al. *Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures, and temporal lobe epilepsy: an MRI volumetric study*. *Neurology* 1993; 43:1083-1087. [PubMed: 8170546]
10. French J. A., Williamson P. D., Thadani V. M., Darcey T. M., Mattson R. H., Spencer S. S. et al. *Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination*. *Ann Neurol* 1993; 34:774-780. [PubMed: 8250525]
11. Hamati-Haddad A., Abou-Khalil B. *Epilepsy diagnosis and localization in patients with antecedent childhood febrile convulsions*. *Neurology* 1998; 50:917-922. [PubMed: 9566372]

12. Theodore W. H., Bhatia S., Hatta J., Fazilat S., DeCarli C., Bookheimer S. Y. et al. *Hippocampal atrophy, epilepsy duration, and febrile seizures in patients with partial seizures.* Neurology 1999; 52:132-136. [PubMed: 9921860]
13. Shinnar S., Berg A. T., Moshe S. L., Shinnar R. *How long do new-onset seizures in children last?* Ann Neurol 2001; 49:659-664. [PubMed: 11357957]
14. Dzhala V. I., Talos D. M., Sdrulla D. A., Brumback A. C., Mathews G. C., Benke T. A. et al. *NKCC1 transporter facilitates seizures in the developing brain.* Nat Med 2005; 11:1205-1213. [PubMed: 16227993]
15. Le Van Quyen M., Khalilov I., Ben-Ari Y. *The dark side of high-frequency oscillations in the developing brain.* Trends Neurosci 2006; 29:419-427. [PubMed: 16793147]
16. Berg A. T., Shinnar S., Levy S. R., Testa F. M. *Childhood-onset epilepsy with and without preceding febrile seizures.* Neurology 1999; 53:1742-1748. [PubMed: 10563622]
17. Holtzman D., Obana K., Olson J. *Hyperthermia-induced seizures in the rat pup: a model for febrile convulsions in children.* Science 1981; 213:1034-1036. [PubMed: 7268407]
18. Morimoto T., Nagao H., Sano N., Takahashi M., Matsuda H.. *Electroencephalographic study of rat hyperthermic seizures.* Epilepsia 1991; 32:289-293. [PubMed: 2044491]
19. Toth Z., Yan X. X., Haftoglou S., Ribak C. E., Baram T. Z. *Seizure-induced neuronal injury: vulnerability to febrile seizures in an immature rat model.* J Neurosci 1998; 18:4285-4294. [PubMed: 9592105]
20. Dubé C., Chen K., Eghbal-Ahmadi M., Brunson K. L., Soltesz I., Baram T. Z.. *Prolonged febrile seizures in immature rat model enhance hippocampal excitability long-term.* Ann Neurol 2000; 47:336-344. [PubMed: 10716253]
21. Dubé C., Vezzani A., Behrens M., Bartfai T., Baram T. Z.. *Interleukin-1beta contributes to the generation of experimental febrile seizures.* Ann Neurol 2005; 57:152-155. [PubMed: 15622539]
22. Wallace R. H., Wang D. W., Singh R., Scheffer I. E., George A. L. Jr., Phillips H. A. et al. *Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel beta1 subunit gene SCN1B.* Nat Genet 1998; 19:366-370. [PubMed: 9697698]
23. Escayg A., MacDonald B. T., Meisler M. H., Baulac S., Huberfeld G., An-Gourfinkel I. et al. *Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2.* Nat Genet 2000; 24:343-345. [PubMed: 10742094]
24. Harkin L. A., Bowser D. N., Dibbens L. M., Singh R., Phillips F., Wallace R. H. et al. *Truncation of the GABA(A)-receptor gamma2 subunit in a family with generalized epilepsy with febrile seizures plus.* Am J Hum Genet 2002; 70:530-536. [PubMed: 11748509]
25. Audenaert D., Schwartz E., Claeys K. G., Claes L., Deprez L., Suls A. et al. *A novel GABRG2 mutation associated with febrile seizures.* Neurology 2006; 67:687-690. [PubMed: 16924025]
26. Kang J. Q., Shen W., Macdonald R. L.. *Why does fever trigger febrile seizures? GABAA receptor gamma2 subunit mutations associated with idiopathic generalized epilepsies have temperature-dependent trafficking deficiencies.* J Neurosci 2006; 26:2590-2597. [PubMed: 16510738]
27. Virta M., Hurme M., Helminen M. *Increased frequency of interleukin-1beta (-511) allele 2 in febrile seizures.* Pediatr Neurol 2002; 26:192-195. [PubMed: 11955925]
28. Tan N. C., Mulley J. C., Berkovic S. F. *Genetic association studies in epilepsy: "the truth is out there".* Epilepsia 2004; 45:1429-1442. [PubMed: 15509244]
29. Moser E., Mathiesen I., Andersen P. *Association between brain temperature and dentate field potentials in exploring and swimming rats.* Science 1993; 259:1324-1326. [PubMed: 8446900]

30. Shibasaki K., Suzuki M., Mizuno A., Tominaga M. *Effects of body temperature on neural activity in the hippocampus: regulation of resting membrane potentials by transient receptor potential vanilloid 4*. J Neurosci 2007; 27:1566-1575. [PubMed: 17301165]
31. Fukuda M., Morimoto T., Nagao H., Kida K. *Clinical study of epilepsy with severe febrile seizures and seizures induced by hot water bath*. Brain Dev 1997; 19:212-216. [PubMed: 9134194]
32. Cartmell T., Luheshi G. N., Rothwell N. J. *Brain sites of action of endogenous interleukin-1 in the febrile response to localized inflammation in the rat*. J Physiol 1999; 518:585-594. [PubMed: 10381603]
33. Alheim K., Bartfai T. *The interleukin-1 system: receptors, ligands, and ICE in the brain and their involvement in the fever response*. Ann NY Acad Sci 1998; 840:51-58. [PubMed: 9629236]
34. Takao T., Tracey D. E., Mitchell W. M., De Souza E. B. *Interleukin-1 receptors in mouse brain: Characterization and neuronal localization*. Endocrinology 1990; 127:3070-3078. [PubMed: 2147409]
35. Ban E., Milon G., Prudhomme N., Fillion G., Haour F. *Receptors for interleukin-1 (alpha and beta) in mouse brain: mapping and neuronal localization in hippocampus*. Neuroscience 1991; 43:21-30. [PubMed: 1833666]
36. Cartmell T., Southgate T., Rees G. S., Castro M. G., Loweinstein P. R., Luheshi G. N. *Interleukin-1 mediates a rapid inflammatory response after injection of adenoviral vectors into the brain*. J Neurosci 1999; 19:1517-1523. [PubMed: 9952427]
37. Gatti S., Vezzani A., Bartfai T. *Mechanisms of fever and febrile seizures: putative role of interleukin-1 system*. In: Baram, T.Z.; Shinnar, S., editors. Febrile seizures. San Diego: Academic Press; 2002. p. 169-188.
38. Vezzani A., Granata T. *Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence*. Epilepsia 2005; 46:1724-1743. [PubMed: 16302852]
39. Heida J. G., Boissé L., Pittman Q. J. *Lipopolysaccharide-induced febrile convulsions in the rat: short-term sequelae*. Epilepsia 2004; 45:1317-1329. [PubMed: 15509232]
40. Heida J. G., Pittman Q. J. *Causal links between brain cytokines and experimental febrile convulsions in the rat*. Epilepsia 2005; 46:1906-1913. [PubMed: 16393156]
41. Barone S. R., Kaplan M. H., Krilov L. R. *Human herpesvirus-6 infection in children with first febrile seizures*. J Pediatr 1995; 127:95-97. [PubMed: 7608818]
42. Zerr D. M., Meier A. S., Selke S. S., Frenkel L. M., Huang M. L., Wald A. et al. *A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection*. N Engl J Med 2005; 352:768-776. [PubMed: 15728809]
43. Dubé C. M., Brewster A. L., Richichi C., Zha Q., Baram T. Z. *Fever, febrile seizures and epilepsy*. Trends Neurosci 2007; 30:490-496. [PubMed: 17897728]
44. Aram J. A., Lodge D. *Epileptiform activity induced by alkalosis in rat neocortical slices: block by antagonists of N-methyl-D-aspartate*. Neurosci Lett 1987; 83:345-350. [PubMed: 2894627]
45. Balestrino M., Somjen C. G. *Concentration of carbon dioxide, interstitial pH and synaptic transmission in hippocampal formation of the rat*. J Physiol 1988; 396:247-266. [PubMed: 2842490]
46. Schuchmann S., Schmitz D., Rivera C., Vanhatalo S., Salmen B., Mackie K. et al. *Experimental febrile seizures are precipitated by a hyperthermia-induced respiratory alkalosis*. Nat Med 2006; 12:817-823. [PubMed: 16819552]
47. Racine R. J. *Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1972; 32:281-294. [PubMed: 4110397]

48. Baram T. Z., Gerth A., Schultz L. *Febrile seizures: an appropriate-aged model suitable for long-term studies*. Dev Brain Res 1997; 98:265-270. [PubMed: 9051269]
49. Brewster A., Bender R. A., Chen Y., Dubé C., Eghbal-Ahmadi M., Baram T. Z. *Developmental febrile seizures modulate hippocampal gene expression of hyperpolarization-activated channels in an isoform- and cell-specific manner*. J Neurosci 2002; 22:4591-4599. [PubMed: 12040066]
50. Annegers J. F., Hauser W. A., Elveback L. R., Kurland L. T. *The risk of epilepsy following febrile convulsions*. Neurology 1979; 29:297-303. [PubMed: 571973]
51. Verity C. M., Ross E. M., Golding J. *Outcome of childhood status epilepticus and lengthy febrile convulsions: findings of national cohort study*. Br Med J 1993; 307:225-228. [PubMed: 8369681]
52. Raspall-Chaure M., Chin R. F., Neville B. G., Scott R. C. *Outcome of paediatric convulsive status epilepticus: a systematic review*. Lancet Neurol 2006; 5:769-779. [PubMed: 16914405]
53. Provenzale J. M., Barboriak D. P., VanLandingham K., MacFall J., Delong D., Lewis D. V. *Hippocampal MRI signal hyperintensity after febrile status epilepticus is predictive of subsequent mesial temporal sclerosis*. Am J Roentgenol 2008; 190:976-983. [PubMed: 18356445]
54. Chang Y. C., Huang A. M., Kuo Y. M., Wang S. T., Chang Y. Y., Huang C. C. *Febrile seizures impair memory and cAMP response-element binding protein activation*. Ann Neurol 2003; 54:706-718. [PubMed: 14681880]
55. Chen K., Ratzliff A., Hilgenberg L., Gulyas A., Freund T. F., Smith M. et al. *Long-term plasticity of endocannabinoid signaling induced by developmental febrile seizures*. Neuron 2003; 14(39):599-611. [PubMed: 12925275]
56. Lemmens E. M., Lubbers T., Schijns O. E., Beuls E. A., Hoogland G. *Gender differences in febrile seizure-induced proliferation and survival in the rat dentate gyrus*. Epilepsia 2005; 46:1603-1612. [PubMed: 16190931]
57. Kamal A., Notenboom R. G., de Graan P. N., Ramakers G. M. *Persistent changes in action potential broadening and the slow afterhyperpolarization in rat CA1 pyramidal cells after febrile seizures*. Eur J Neurosci 2006; 23:2230-2234. [PubMed: 16630069]
58. Germano I. M., Zhang Y. F., Sperber E. F., Moshé S. L. *Neuronal migration disorders increase susceptibility to hyperthermia-induced seizures in developing rats*. Epilepsia 1996; 37:902-910. [PubMed: 8814104]
59. Scantlebury M. H., Gibbs S. A., Foadjo B., Lema P., Psarropoulou C., Carmant L. *Febrile seizures in the predisposed brain: a new model of temporal lobe epilepsy*. Ann Neurol 2005; 58:41-49. [PubMed: 15940665]
60. Dubé C., Richichi C., Bender R. A., Chung G., Litt B., Baram T. Z. *Temporal lobe epilepsy after experimental prolonged febrile seizures: prospective analysis*. Brain 2006; 129:911-922. [PubMed: 16446281]
61. Bender R. A., Dubé C., Gonzalez-Vega R., Mina E. W., Baram T. Z. *Mossy fiber plasticity and enhanced hippocampal excitability, without hippocampal cell loss or altered neurogenesis, in an animal model of prolonged febrile seizures*. Hippocampus 2003; 13:399-412. [PubMed: 12722980]
62. Jiang W., Duong T. M., de Lanerolle N. C. *The neuropathology of hyperthermic seizures in the rat*. Epilepsia 1999; 40:5-19. [PubMed: 9924896]
63. Baram T. Z., Eghbal-Ahmadi M., Bender R. A. *Is neuronal death required for seizure-induced epileptogenesis in the immature brain? Prog Brain Res 2002; 135:365-375. [PubMed: 12143355]*

64. Chen K., Baram T. Z., Soltesz I. *Febrile seizures in the developing brain result in persistent modification of neuronal excitability in limbic circuits*. Nat Med 1999; 5:888-894. [PubMed: 10426311]
65. Chen K., Aradi I., Thon N., Eghbal-Ahmadi M., Baram T. Z., Soltesz I. *Persistently modified h-channels after complex febrile seizures convert the seizure-induced enhancement of inhibition to hyperexcitability*. Nat Med 2001; 7:331-337. [PubMed: 11231632]
66. Richichi C., Brewster A. L., Bender R. A., Simeone T. A., Zha Q., Yin H. Z. et al. *Mechanisms of seizure-induced 'transcriptional channelopathy' of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide gated (HCN) channels*. Neurobiol Dis 2008; 29:297-305. [PubMed: 17964174]
67. Pellegrini-Giampietro D. E., Gorter J. A., Bennett M. V., Zukin R. S. *The GluR2 (GluR-B) hypothesis: Ca(2+)-permeable AMPA receptors in neurological disorders*. Trends Neurosci 1997; 20:464-470. [PubMed: 9347614]
68. Sanchez R. M., Dai W., Levada R. E., Lippman J. J., Jensen F. E. *AMPA/kainate receptor-mediated downregulation of GABAergic synaptic transmission by calcineurin after seizures in the developing rat brain*. J Neurosci 2005; 25:3442-3451. [PubMed: 15800199]
69. Isaac J. T., Ashby M., McBain C. J. *The role of the GluR2 subunit in AMPA receptor function and synaptic plasticity*. Neuron 2007; 54:859-871. [PubMed: 17582328]
70. Brewster A. L., Bernard J. A., Gall C. M., Baram T. Z. *Formation of heteromeric hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) channels in the hippocampus is regulated by developmental seizures*. Neurobiol Dis 2005; 19:200-207. [PubMed: 15837575]
71. Bender R. A., Soleymani S. V., Brewster A. L., Nguyen S. T., Beck H., Mathern G. W. et al. *Enhanced expression of a specific hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation channel (HCN) in surviving dentate gyrus granule cells of human and experimental epileptic hippocampus*. J Neurosci 2003; 23:6826-6836. [PubMed: 12890777]
72. Kim J. A., Gibson H. E., Kauer J. A., Connors B. W. *TRPV1 channels enhance susceptibility to febrile seizures*. Annual meeting of the Society for Neuroscience; November 15-19; Washington DC. 2008. Abstr Soc Neurosci # 628.1
73. Tütüncüoğlu S., Kütükçüler N., Kepe L., Coker C., Berdeli A., Tekgül H. *Proinflammatory cytokines, prostaglandins and zinc in febrile convulsions*. Pediatr Int 2001; 43:235-239. [PubMed: 11380915]
74. Haspolat S., Mihçi E., Coşkun M., Gümüşlü S., Ozben T., Yeğın O. *Interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha, and nitrite levels in febrile seizures*. J Child Neurol 2002; 17:749-751. [PubMed: 12546429]
75. Lahat E., Livne M., Barr J., Katz Y. *Interleukin-1beta levels in serum and cerebrospinal fluid of children with febrile seizures*. Pediatr Neurol 1997; 17:34-36. [PubMed: 9308973]
76. Ichiyama T., Nishikawa M., Yoshitomi T., Hayashi T., Furukawa S. *Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-6 in cerebrospinal fluid from children with prolonged febrile seizures. Comparison with acute encephalitis/encephalopathy*. Neurology 1998; 50:407-411. [PubMed: 9484363]
77. Morimoto T., Fukuda M., Aibara Y., Nagao H., Kida K. *The influence of blood gas changes on hyperthermia-induced seizures in developing rats*. Dev Brain Res 1996; 92:77-80. [PubMed: 8861725]
78. Berg A. T. *Are febrile seizures provoked by a rapid rise in temperature?* Am J Dis Child 1993; 147:1101-1103. [PubMed: 8213683]

Таблица 1. Механизмы запуска фебрильных судорог

Механизм	Животные модели	Люди
----------	-----------------	------

Повышение температуры мозга	<p>Активация зависимых от температуры каналов, включая временные потенциал-рецепторы ваниллоидов [30, 72]</p> <p>Модуляция амплитуды и кинетики ионных токов [29]</p>	Гипертермия, обусловленная горячей ванной и антихолинергическими лекарственными препаратами [31]
Медиаторы жара: интерлейкин-1 β	<p>Повышение температуры судорожного порога у мышей, у которых отсутствует ген IL1RI [21]</p> <p>Повышение уровня гиппокампального интерлейкина-1β в начале фебрильной судороги [40]</p> <p>Экзогенный IL1-RA ингибирует фебрильную судорогу [40]</p>	<p>Увеличение частоты аллели, усиливающей производство интерлейкина-1β у детей с фебрильными судорогами [27]</p> <p>Повышение интерлейкина-1β в ликворе у детей с фебрильными судорогами [73, 74]</p> <p>Однако отсутствует повышение интерлейкина-1β в ликворе у детей с фебрильными судорогами по свидетельству [75, 76]</p>
Генетические факторы	<p>Температура судорожного порога зависит от породы мышей [21]</p> <p>Мутации в γ2-субъединице рецепторов ГАМК-A [26]</p>	У пациентов с GEFS+ обнаружены мутации в γ 2-субъединице рецепторов ГАМК-A и натриевых каналах (SCN1A и SCN1B) [22-25]
Гипервентиляция и алкалоз, обусловленный гипертермией	Алкалоз может провоцировать фебрильные судороги [46, 77]	Противоречивая информация [78]