하루 중 열성 경련의 발생 양상에 관한 분석

대구파티마병원 소아청소년과¹, 경북대학교 어린이병원 소아청소년과²

김구태¹ · 변준철¹ · 권순학²

Diurnal Variation of Febrile Seizures

Purpose: Febrile seizures are the most common type of seizure disorders in children. The aim of this study is to understand the diurnal variation of febrile seizures by analyzing the differences in frequency, pattern and severity according to time.

Methods: This is a prospective single-centered specialized questionnaire-based study. Three hundred and sixty-two children diagnosed with febrile seizure from May, 2011 to May, 2013 in emergency center of Daegu Fatima Hospital were involved. We evaluated the diurnal occurrence of febrile seizures for age, sex, body temperature, time of occurrence, duration, type, and family history.

Results: Febrile seizures occurred more in the afternoon. The incidence of febrile seizures between 2 pm and 6 pm (group II) was approximately three times more ($P=0.001$) than that of between 2 am and 6 am (group I). The distribution curve revealed that the peak occurrence of febrile seizures was between 4 pm and 5 pm. The proportion of patients with body temperature over 40 °C was significantly higher in group I than group II ($P=0.03$). There was no statistically significant difference for temperature, duration and type of seizures between two groups.

Conclusion: Febrile seizures showed diurnal change in the frequency of occurrence. They seem to occur in the afternoon more frequently when the body temperature set point is elevated physiologically. Although the property and severity of febrile seizure was not altered by circadian rhythm of body temperature, its diurnal change in the frequency of occurrence might be attributable to a change in the thermoregulatory set point.

Key Words: Febrile seizure, Diurnal variation, Circadian rhythm, Child

Gutae Kim, MD¹, Junchul Byun, MD¹, Soonhak Kwon, MD²

¹Department of Pediatrics, Daegu Fatima Hospital, Daegu, Korea

²Department of Pediatrics, Kyungpook National University Children's Hospital and School of Medicine, Daegu, Korea

We announced this report as an oral presentation in the Annual Symposium of the Korean Child Neurology Society, 2016.

Submitted: 23 May, 2016

Revised: 9 June, 2016

Accepted: 26 June, 2016

Correspondence to Soonhak Kwon, MD
Department of Pediatrics, Kyungpook National University Children's Hospital and School of Medicine, 807 Hogook-Ro, Buk-Gu, Daegu, 41404, Korea
Tel: +82-53-200-2168, Fax: +82-53-200-2029
E-mail: shkwon@knu.ac.kr

서론

소아에서 열을 동반한 경련은 응급실을 찾는 주된 증상으로 중추신경계 감염에 의한 경련이나 뇌전증 환자에서 열에 의해 촉발된 경련과 열성 경련(febrile seizure)을 감별하는 것이 중요하다. 열성 경련은 소아에서 발생하는 가장 흔한 경련 질환으로 주로 생후 6개월에서 5세 사이에 많이 발생하고 전체 소아의 2-5%에서 발생한다^{1,2)}. 대부분의 열성 경련은 양성이고 자기 한정성(self-limiting)이기 때문에 이에 대한 치료가 필요하지 않다³⁾. 경련 발작과 같은 뇌전증 현상의 계절적 발생률과 하루 중 발생률에 대해 많이 보고되었다⁴⁻⁷⁾. 열성 경련의 발생률은 호흡기 바이러스가 유행하는 11-1월, 바이러스 장염이 흔한 7-8월에 두번의 최고치를 보인다⁸⁾. 그러나 하루 중 열성 경련의 발생 분포에 관한 연구는 많지 않다. 계절별 일광 시간과 열성 경련 발생 사이의 상관관계에 관한 연구가 있고⁹⁾, 일본에서 보고된 하루 중 시간대별 열성 경련의 발생 분포

에 관한 연구가 있으나¹⁰⁾ 아직 국내에는 관련 보고가 없다. 우리는 생리적인 일주기 리듬(circadian rhythm)의 변화에 따른 열성 경련의 발생 빈도에 차이가 있을 것으로 생각하고, 하루 중 열성 경련의 발생 빈도를 시간대별로 분석하고 고빈도 구간과 저빈도 구간 사이에 경련의 양상 차이가 존재하는지 알아보았다.

대상 및 방법

1. 대상

2011년 5월부터 2013년 5월까지 대구파티마병원 소아청소년과 응급실에 열을 동반한 경련으로 방문한 환자 가운데 중추신경계 감염으로 인한 이차적 경련 환자와 뇌파검사에서 이상을 보인 환자를 제외한 만 3개월 이상 5세 이하의 소아청소년 환자 362명을 대상으로 하였다.

2. 방법

열성 경련에 대한 진단적 근거는 1980년 NIH 정의에 따라 3개월부터 5세까지의 소아에서 중추신경계 감염이나 명확한 원인 없이 고열이 나면서 경련 발작을 하는 경우 열성 경련으로 진단을 내렸다¹¹⁾. 열성 경련으로 진단받은 환자의 보호자나 경련을 목격한 가족에게 본 연구를 위해 고안된 질문지를 바탕으로 병력을 청취하여 나이, 성별, 체온, 열성 경련의 발생 시간, 경련 지속 시간, 경련 양상, 단순/복합 발작 여부, 과거 열성 경련 병력을 조사하였다. 하루 중 발생 빈도를 비교하기 위하여 경련 발생 시각을 한 시간 단위로 구분하였다. 부분 발작, 15분 이상 지속하는 발작, 24시간 이내 재발 가운데 한 가지 이상에 해당하면 복합 열성 경련으로 분류하였다.

3. 통계

24시간을 주기로 한 시간 간격으로 열성 경련 발생 빈도를 집계하였다. GraphPad Prism version 6.04 for Windows (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA)를 사용하여 분포 곡선 그래프를 작성하고, 경련 발생이 많은 시간대와 적은 시간대의 경련 특성을 비교하기 위해 IBM SPSS Statistics version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 사용하여 student's t-test, chi-square test를 시행하였다. *P* 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결과

1. 연구 대상의 특징

조사 기간 동안 열성 경련으로 확인된 소아청소년은 총 362명이었. 전체 환자 중 남자 190명(52.5%), 여자 172명(47.5%)으로 남녀 비는 1.1:1로 비슷하였다. 월령별로는 3-12개월 50명(13.8%), 13-24개월 165명(45.6%), 25-36개월 81명(22.4%), 37-48개월 42명(11.6%), 49-60개월 24명(6.6%)으로 열성 경련이 호발하는 것으로 알려진 18개월을 포함하는 13-24개월 나이의 환자가 가장 많았다. 경련은 모두 전

신 발작의 형태였으며 강직형(tonic) 3명(0.8%), 간대형(clonic) 2명(0.6%), 강직간대형(tonic-clonic) 336명(92.8%), 무긴장형(atonic) 3명(0.8%), 전신형 지속적 열성 경련(generalized tonic-clonic prolonged febrile seizure) 18명(5.0%)으로 강직간대 발작이 가장 많았다. 단순 열성 경련 환자는 337명(93.1%), 복합 열성 경련 환자는 25명(6.9%)이었다(Table 1).

2. 열성 경련의 하루 중 빈도 분석

열성 경련의 시간대별 발생 빈도를 집계하여 이를 바탕으로 분포 곡선을 작성하였다(Fig. 1). 열성 경련은 새벽 시간에 적게 발생하였고, 오후에 많이 발생하였다. 분포 곡선으로 추정된 최고 빈도 시각은 오후 4시(16-17시), 최저 빈도 시각은 새벽 4시(04-05시)였으며, 오후 2시부터 6시 사이의 열성 경련 발생 빈도는 새벽 2시부터 6시 사이의 빈도에 비해 3배 가까이 높았다($P=0.001$).

Table 1. Demographic Characteristics of the Subjects (N=362)

Characteristic	No. (%)
Male : Female	190:172 (52.5:47.5)
Seizure type	337 (93.1)
Simple	25 (6.9)
Complex	3 (0.8)
Type of febrile seizure	2 (0.6)
Tonic	336 (92.8)
Clonic	3 (0.8)
Tonic-clonic	3 (0.8)
Atonic	18 (5.0)
SE, GTC	50 (13.8)
Age (months)	165 (45.6)
03-12	81 (22.4)
13-24	42 (11.6)
25-36	24 (6.6)
37-48	
49-60	

SE, status epilepticus; GTC, generalized tonic-clonic.

Fig. 1. Diurnal variation in the occurrence of pediatric febrile seizures. Each dot indicates the occurrence of febrile seizure at each hourly interval during a day. The distribution curve is represented by $y=0.00007x^5-0.0032x^4+0.0323x^3+0.2701x^2-3.339x+13.96$ ($R^2=0.9256$).

Table 2. Characteristics of Febrile Seizures according to Diurnal Variation

Characteristic		Group I (N=27)	Group II (N=93)	P-value
Age	<12 months	6	12	0.23
	≥12 months	21	81	
Sex	Male	15	46	0.58
	Female	12	47	
Family history of febrile seizures	Positive	3	15	0.52
	Negative	24	78	
Family history of epilepsy	Positive	0	2	0.44
	Negative	27	91	
Type	Simple	25	85	0.84
	Complex	2	8	
Duration	<15 minutes	25	86	0.98
	≥15 minutes	2	7	
Body temperature	< 40°C	20	84	0.03*
	≥ 40°C	7	9	

Group I: febrile seizures between 2 am and 6 am, Group II: febrile seizures between 2 pm and 6 pm.

*Significant at $P<0.05$.

Table 3. Mean Duration of Febrile Seizure and Body Temperature between Two Groups by Diurnal Variation

	Group I	Group II	P-value
Body temperature (°C)	39.1 (SD 0.9)	38.9 (SD 0.86)	0.21
Duration (minutes)	3.3 (SD 3.94)	5.11 (SD 6.61)	0.08

Group I: febrile seizures between 2 am and 6 am, Group II: febrile seizures between 2 pm and 6 pm.

SD, standard deviation.

3. 시간대에 따른 열성 경련의 임상 양상 및 중증도

열성 경련이 발생한 시간대에 따라 임상 양상과 중증도에 차이가 있는지 알아보기 위하여 열성 경련이 적게 발생하는 시간인 새벽 2시에서 6시 사이(I군)와 열성 경련이 많이 발생하는 시간인 오후 2시에서 6시 사이(II군)로 나누었다(Table 2, 3). I군의 환자는 27명, II군의 환자는 93명이었고, 월령 12개월 미만과 이상은 I군에서 각각 6명, 21명이었고, II군에서 각각 12명, 81명으로 두 군에서 연령별 분포는 통계적으로 유의한 차이가 없었다($P=0.23$). 성별은 I군에서 남자 15명, 여자 12명, II군에서 남자 46명, 여자 47명으로 차이가 없었다($P=0.58$). 열성 경련의 가족력이 있는 환자는 I군에서 3명, II군에서 15명이었고, 뇌전증의 가족력을 가진 환자는 I군 0명, II군 2명으로 열성 경련의 가족력($P=0.52$)과 뇌전증의 가족력($P=0.44$)은 두 군에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 15분 이상 지속하는 경련은 I군 2명, II군 7명으로 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다($P=0.98$). I군과 II군의 평균 경련 지속 시간은 각각 3.3(표준편차 3.94)분, 5.11(표준편차 6.61)분으로 유의한 차이가 없었다($P=0.08$).

체온 40°C 이상의 고열을 동반한 열성 경련 환자의 비율은 I군 27명 중 7명, II군 93명 중 9명으로 I군에서 통계적으로 유의하게 높았다($P=0.03$). 경련 당시의 평균 체온은 I군 39.1°C (표준편차 0.9), II군 38.9°C (표준편차 0.86)로 통계적으로 유의한 차이가 없었다($P=0.21$).

고찰

본 연구의 목적은 열성 경련 발생의 하루 중 변동(diurnal variation)을 확인하는 것이다. 소아의 열성 경련은 오후에 많이 발생하고 새벽에 적게 발생하였는데, 빈도 분포 곡선(Fig. 1)에서 보는 바와 같이 최고 빈도 시각은 오후 4시, 최저 빈도 시각은 새벽 4시였다. 이는 오후 4시에 발생한 열성 경련이 새벽 4시에 비해 다섯 배 가까이 많았다는 일본의 연구 결과와 비슷하다¹⁰⁾. 이탈리아 연구에서는 오후 5시부터 8시 사이에 첫 열성 경련이 가장 많은 것으로 보고되었고¹²⁾, 핀란드에서는 오후 6시에서 10시 사이에 가장 빈발한 것으로 보고되어 본 연구와는 시간 차이를 보였다⁹⁾.

앞서 보고된 세 연구와 우리의 연구에서 열성 경련이 빈번히 발생한 시간은 공통적으로 심부 체온이 높은 시간대이다. 심부 체온은 일주기 리듬에 따라 새벽부터 이른 아침에 가장 낮고, 이후 오르기 시작하여 오후 늦게 가장 높다¹³⁾. 수면을 취하는 동안 체온은 다소 낮아진다. 심부 체온의 주기성 리듬에 의해 야간에는 체온이 더욱 낮아진다¹⁴⁾. 이러한 체온조절 기준점의 변화는 하루 중 열성 경련의 발생 차이와 관련이 있을 것으로 여겨진다. 체온조절 기준점이 높은 오후에는 심부 체온이 열성 경련을 초래하는 역치 체온에 상대적으로 가까우므로 심부 체온이 낮은 새벽 시간과 비교하면 더 많은 경련 빈도를 보일 수 있다.

열성 경련의 병태생리에서 정상적인 체온 변화의 역할에 대한 논의가 있었다^{10,12,15)}. 일주기 리듬은 생후 4주가 지나면 등장하는데, 열성 경련이 흔한 6세 이하에서는 성인보다 일주기 체온 변화가 크지 않고 안정적이다¹⁶⁾. 본 연구에서 열성 경련이 빈번한 시간대(II군)에 비해 드문 시간대(I군)에서 12개월 미만의 환자 비율이 다소 증가한 것은 이 월령대에서는 유아기에 비해서 체온의 일주기 변동폭이 크지 않고 안정적인 것과 관련이 있을 것으로 추측된다. 평균 체온은 통계적으로 유의한 차이가 없었으며, Ogihara 등¹⁰⁾의 연구에서도 체온의 차이는 없었다.

생후 3개월 무렵이 되면 뇌의 송과체(pineal gland)에서 멜라토닌

이 일주기 변동 양상으로 분비되고 이는 심부 체온의 일주기 변동과 반대이다¹⁷⁾. 멜라토닌 분비의 이상이나 생성의 감소는 수면 장애와 관련이 있으며¹⁸⁾, 수면장애는 심부 체온의 변화에 상관 관계가 있음이 여러 연구를 통해 알려졌다^{19,20)}. 혈장 멜라토닌은 낮 동안 낮은 농도로 유지되다가 늦은 저녁부터 증가하기 시작하여 자정에서 새벽 5시 사이에 가장 높은 농도로 유지된다²¹⁾. 이 시간은 우리 연구에서 열성 경련이 가장 적게 발생한 시간과 일치한다.

멜라토닌의 항경련 작용에 대한 가능성을 제시한 보고가 있으며²²⁻²⁴⁾, 열성 경련이 있는 소아와 건강한 소아 사이에 멜라토닌 농도 차이가 없다는 보고도 있다²⁵⁾. 건강한 소아와 뇌전증 소아 및 열성 경련 소아를 대상으로 멜라토닌의 농도를 측정된 연구에서 멜라토닌의 농도는 세 군 모두 주간과 비교하면 야간에 높았고, 최고 농도를 기록한 시각은 새벽 4시였다²⁶⁾. 본 연구에서는 멜라토닌의 농도를 측정하지 않아 열성 경련 발생과 멜라토닌 농도와의 상관관계를 밝힐 수 없었으나, 열성 경련의 하루 중 발생 빈도에서 멜라토닌 농도와 심부 체온의 변동 주기와 유사한 일주기 변동을 확인하였다.

경련 지속 시간과 복합 열성 경련의 비율은 I군과 II군에서 유의한 차이가 없었다. 일주기 리듬은 열성 경련의 발생 빈도에 영향을 미칠 수 있지만, 중증도와 경련 형태에 대해서는 상관관계가 없었다. 소아 뇌전증 환자에서 전신 발작은 형태별로 일주기 변화를 보이고, 특히 전신 강직간대성 발작은 오전 6시부터 9시 사이에 호발하였다²⁷⁾. 본 연구에서 열성 경련의 가장 흔한 형태는 전신 강직간대성 발작이었고 흔한 발생 시각은 오후 4시 전후로 차이를 보였다. 열성 경련은 체온의 증가가 주된 요인이므로 열성 경련으로 인한 발작과 뇌전증 발작의 호발 시간이 다른 것은 발작을 유발하는 기전에 기인한 것으로 추측된다.

두 군에서 체온이 40℃ 이상인 환자는 I군에서 통계적으로 유의하게 많았으나 평균 체온은 두 군에서 차이가 없었다. 열성 경련의 발생은 체온의 가파른 증가보다 높은 체온 자체와 더 관련이 있다는 보고가 있었다²⁸⁾. 본 연구에서 두 군 사이의 평균 체온이 비슷하게 관찰된 것은 이러한 주장의 근거가 된다.

본 연구는 단일 기관의 환자를 대상으로 이루어졌으며, 열성 경련의 발생에 영향을 줄 수 있는 변수에 대해 충분히 고려하지 못한 한계점을 가진다. Pavlidou 등²⁹⁾의 연구에 의하면 발열 12시간 이내에 열성 경련을 하는 빈도가 가장 높았고, 12시간 이내의 발열 기간은 열성 경련 재발의 중요한 위험 요인이었다. Mikkonen 등⁹⁾의 연구에서는 열성 경련의 계절적 발생 빈도 차이가 계절별 발열 빈도와 관련이 있었다. Zarowski 등²⁷⁾은 뇌전증 환자들의 전신 발작 형태가 낮과 밤, 그리고 각성과 수면에 따라 차이가 있음을 보고했다. 따라서 발열 기간과 수면 상태 등이 열성 경련 발생에서 교란 변수로 작용했을 가능성에 대한 확인이 필요하며, 해열제 복용, 거주 환경 등 체온에 영향을 미치는 요인들을 포함한 추가 연구가 필요하다.

대부분의 열성 경련은 예후가 좋은 양성 경련 질환이고 지속 시간도 짧다. 하지만 환자나 보호자는 경련의 발생에 매우 불안해한다. 첫 경련을 경험한 이후 지속하는 미열이나 고열에 매우 불안함을 느끼고 재발을 염려한다. 따라서 열성 경련에 대한 충분한 정보를 제공하고 안심시키는 것이 중요한데, 열성 경련이 많이 발생하는 시간에 대한

정보는 보호자가 고열과 열성 경련 발생에 대처하는데 도움이 될 것으로 여겨진다.

요약

목적: 열성 경련은 소아에서 가장 흔한 경련 질환으로 발생 기전은 명확하지 않으나 체온의 상승이 주요 인자로 알려진다. 체온은 생리학적으로 일중 변동을 보인다. 본 연구를 통하여 시간대별 열성 경련 발생 빈도, 발생 시각에 따른 양상 및 중증도의 차이를 분석하여 열성 경련의 일중 변동을 이해하고자 한다.

방법: 2011년 5월부터 2013년 5월까지 고열을 동반한 경련으로 대구파티마병원 소아청소년과 응급실을 방문한 소아의 보호자에게 본 연구를 위해 고안된 질문지를 바탕으로 병력을 청취하였다. 방문한 모든 환자 가운데 열성 경련으로 진단받은 362명을 대상으로 나이, 성별, 체온, 열성 경련의 발생 시각, 지속 시간, 단순/복합 열성 경련 여부, 가족력 등을 비교 분석하였다.

결과: 열성 경련으로 확인된 소아는 모두 362명이었다. 열성 경련은 오후에 많이 발생하였고 새벽에 적게 발생하였다. 열성 경련이 가장 많이 발생한 오후 2시부터 6시 사이(II군)의 빈도는 가장 적게 발생한 새벽 2시부터 6시 사이(I군)의 빈도에 비해 3배 가까이 높았다($P=0.001$). 체온 40℃ 이상의 고열을 동반한 열성 경련 환자의 비율은 경련이 흔한 오후 시간에 비해 드문 새벽 시간에 통계적으로 유의하게 높았다($P=0.03$). 두 시간대 사이에서 경련 당시의 체온과 경련 지속 시간, 단순/복합 열성 경련 여부는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

결론: 열성 경련은 하루 중 빈도 변화를 보이며 상대적으로 체온이 높은 오후에 많이 발생하였고, 체온 40℃ 이상의 고열이 있으면 새벽에도 열성 경련이 잘 발생할 수 있다. 하루 중 체온 변화가 열성 경련의 양상과 중증도에 영향을 미치지 않지만, 시간대별 열성 경련의 발생 빈도 변화는 체온의 일주기 리듬과 유사하였다.

References

- 1) Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures American Academy of Pediatrics. Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics* 2008;121;1281-6.
- 2) Sugai K. Current management of febrile seizures in Japan: an overview. *Brain Dev* 2010;32:64-70.
- 3) Baumann RJ, Duffner PK. Treatment of children with simple febrile seizures: the AAP practice parameter. *American Academy of Pediatrics. Pediatr Neurol* 2000;23:11-7.
- 4) Langdon-Down M, Brain WR. Time of day in relation to convulsions in epilepsy. *Lancet* 1929;213:1029-32.
- 5) Quigg M. Circadian rhythms: interactions with seizures and epilepsy. *Epilepsy Res* 2000;42:43-55.

- 6) Torrey EF, Miller J, Rawlings R, Yolken RH. Seasonal birth patterns of neurological disorders. *Neuroepidemiology* 2000;19: 177-85.
- 7) Durazzo TS, Spencer SS, Duckrow RB, Novotny EJ, Spencer DD, Zaveri HP. Temporal distributions of seizure occurrence from various epileptogenic regions. *Neurology* 2008;70:1265-71.
- 8) Stafstrom CE. The incidences and prevalence of febrile seizures. In: Baram TZ, Shinnar S, editors. *Febrile seizures*. San Diego: Academic Press, 2002: 1-25.
- 9) Mikkonen K, Uhari M, Pokka T, Rantala H. Diurnal and seasonal occurrence of febrile seizures. *Pediatr Neurol* 2015;52:424-7.
- 10) Ogihara M, Shirakawa S, Miyajima T, Takekuma K, Hoshika A. Diurnal variation in febrile convulsions. *Pediatr Neurol* 2010;42: 409-12.
- 11) American Academy of Pediatrics. Consensus statement. Febrile seizures: long-term management of children with fever-associated seizures. *Pediatrics* 1980;66:1009-12.
- 12) Manfredini R, Vergine G, Boari B, Faggioli R, Borgna-Pignatti C. Circadian and seasonal variation of first febrile seizures. *J Pediatr* 2004;145:838-9.
- 13) Scales WE, Vander AJ, Brown MB, Kluger MJ. Human circadian rhythms in temperature, trace metals, and blood variables. *J Appl Physiol* 1988;65:1840-6.
- 14) Czeisler CA. The human circadian timing system and sleep-wake regulation. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and practice of sleep medicine*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000: 353-74.
- 15) Tsuboi T, Okada S. Seasonal variation of febrile convulsion in Japan. *Acta Neurol Scand* 1984;69:285-92.
- 16) Garcia J, Rosen G, Mahowald M. Circadian rhythms and circadian rhythm disorders in children and adolescents. *Semin Pediatr Neurol* 2001;8:229-40.
- 17) Saarela S, Reiter RJ. Function of melatonin in thermoregulatory processes. *Life Sci* 1994; 54:295-311.
- 18) Haimov I, Laudon M, Zisapel N, Souroujon M, Nof D, Shlitner A, et al. Sleep disorders and melatonin rhythms in elderly people. *BMJ* 1994;309:167.
- 19) Lack LC, Gradisar M, Van Someren EJ, Wright HR, Lushington K. The relationship between insomnia and body temperatures. *Sleep Med Rev* 2008;12:307-17.
- 20) Morris M, Lack L, Dawson D. Sleep-onset insomniacs have delayed temperature rhythms. *Sleep* 1990;13:1-14.
- 21) Benloucif S, Burgess HJ, Klerman EB, Lewy AJ, Middleton B, Murphy PJ, et al. Measuring melatonin in humans. *J Clin Sleep Med* 2008;4:66-9.
- 22) Molina-Carballo A, Munoz-Hoyos A, Sanchez-Forte M, Uberos-Fernandez J, Moreno-Madrid F, Acuna-Castroviejo D. Melatonin increases following convulsive seizures may be related to its anticonvulsant properties at physiological concentrations. *Neuropediatrics* 2007;38:122-5.
- 23) Banach M, Gurdziel E, Jedrych M, Borowicz KK. Melatonin in experimental seizures and epilepsy. *Pharmacol Rep* 2011;63:1-11.
- 24) Munoz-Hoyos A, Sanchez-Forte M, Molina-Carballo A, Escames G, Martin-Medina E, Reiter RJ, et al. Melatonin's role as an anticonvulsant and neuronal protector: experimental and clinical evidence. *J Child Neurol* 1998;13:501-9.
- 25) Mahyar A, Ayazi P, Dalirani R, Gholami N, Daneshkohan MM, Mohammadi N, et al. Melatonin's effect in febrile seizures and epilepsy. *Iran J Child Neurol* 2014;8:24-9.
- 26) Ardura J, Andres J, Garmendia JR, Ardura F. Melatonin in epilepsy and febrile seizures. *J Child Neurol* 2010;25:888-91.
- 27) Zarowski M, Loddenkemper T, Vendrame M, Alexopoulos AV, Wyllie E, Kothare SV. Circadian distribution and sleep/wake patterns of generalized seizures in children. *Epilepsia* 2011;52:1076-83.
- 28) Berg AT. Are febrile seizures provoked by a rapid rise in temperature? *Am J Dis Child* 1993;147:1101-3.
- 29) Pavlidou E, Tzitziridou M, Kontopoulos E, Panteliadis CP. Which factors determine febrile seizure recurrence? A prospective study. *Brain Dev* 2008;30:7-13.