

# Dravets syndrom som årsak til epilepsi og utviklingshemning

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Dravets syndrom er en alvorlig, genetisk betinget epileptisk encefalopati som debuterer første leveår. Vi vil her gi en oversikt over genetikk, klinisk bilde og behandling ved dette syndromet.

**Materiale og metode.** Artikkelen er basert på et søk i PubMed frem til april 2011 i tillegg til egne kliniske erfaringer med pasientgruppen.

**Resultater.** Dravets syndrom bør mistenkes hos barn med feberutløste hemikonvulsjoner eller generaliserte tonisk-kloniske anfall i første leveår. Etter hvert dukker det opp andre anfallsformer uten ledsagende feber, for eksempel myklonier, atypiske absenser, ev. også fokale anfall. De fleste utvikler omfattende kognitive og motoriske problemer. I voksen alder er det kliniske bildet ofte uspesifikt. Den kliniske diagnosen styrkes av funn ved genetisk testing; 70–80 % av pasientene har mutasjoner i natriumkanalgenet *SCN1A*. Det er vanskelig å oppnå anfallskontroll. Valproat, benzodiazepiner og stiripentol kan ha en anfallsdempende effekt. Natriumkanalblokkerne lamotrigin og karbamazepin kan forsterke anfallstendensen.

**Fortolkning.** Vi mener Dravets syndrom er en underrapportert tilstand hos både barn og voksne med alvorlig epilepsi og utviklingshemning. Kliniske opplysninger fra spedbarnsalder er vesentlig. Det er viktig å stille diagnosen tidlig for å kunne gi riktig behandling og genetisk veiledning.

### Caroline Lund

caroline.lund@oslo-universitetssykehus.no  
Nasjonalt kompetansesenter for sjeldne epilepsirelaterte diagnoser  
Oslo universitetssykehus  
og  
Avdeling for kompleks epilepsi – SSE  
Oslo universitetssykehus

### Anna Bremer

Habiliteringsavdelingen  
Drammen sykehus

### Morten I. Lossius

Avdeling for kompleks epilepsi – SSE  
Oslo universitetssykehus

### Kaja Kristine Selmer

Avdeling for medisinsk genetikk  
Oslo universitetssykehus

### Eylert Brodtkorb

Avdeling for neurologi og neurofysiologi  
St. Olavs hospital  
og  
Institutt for nevromedisin  
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

### Karl O. Nakken

Avdeling for kompleks epilepsi – SSE  
Oslo universitetssykehus

Dravets syndrom er en epileptisk encefalopati. Ved epileptiske encefalopatier ses progredierende cerebrale skader, primært på grunn av den epileptiske aktiviteten, men også på grunn av hyppige og langvarige epileptiske anfall. Slike encefalopatier debuterer som regel i tidlig barnealder og blir også kalt «katastrofale epilepsier». I barnealderen har de et karakteristisk forløp og typiske EEG-funn, mens det kliniske bildet i voksen alder er mer vanskelig gjenkjennelig. Dersom man ikke kjenner til barnas tidlige sykehistorie, vil man hos mange voksne pasienter med epilepsi og utviklingshemning ende opp med en uspesifikk diagnose.

Hensikten med denne artikkelen er å øke oppmerksomheten rundt Dravets syndrom med håp om at flere pasienter med dette syndromet vil kunne bli diagnostisert.

## Materiale og metode

Artikkelen er basert på et litteratursøk i PubMed frem til april 2011 med bruk av søkeordene «Dravet syndrome» og «Severe myoclonic epilepsy of infancy». Videre bygger den på egne erfaringer med pasientgruppen ved Avdeling for kompleks epilepsi – SSE ved Oslo universitetssykehus og ved Avdeling for neurologi og neurofysiologi ved St. Olavs hospital i Trondheim.

## Historikk

Dravets syndrom ble første gang beskrevet i 1978 (1) og anerkjent som eget epilepsisyndrom i 1989 under navnet «Severe myoclonic epilepsy of infancy» (SMEI) (2). Senere er det beskrevet flere barn med et liknende sykdomsbilde uten myklonier, kalt SMEI borderline (SMEB) (3). I 2001 fant man at mange av barna hadde mutasjoner i natriumkanalgenet *SCN1A* (4). Forekomsten av slike mutasjoner var nesten like høy ved SMEB som ved SMEI (5), og det er nå enighet om å benytte samlebetegnelsen Dravets syndrom om begge pasientkategoriene. Det er i de senere år beskrevet flere epilepsi- og anfallsformer som skyldes mutasjoner i natriumkanalgenet *SCN1A* – fra isolerte feberkramper som det mest uskyldige til svært alvorlige epilepsiformer som Dravets syndrom (6, 7).

## Epidemiologi

Insidensen av Dravets syndrom er anslått til 1 : 20 000–40 000 (8, 9). Prevalenstallene er usikre. Rundt 10–20 % av barna dør før voksen alder (10, 11). Mange av dødsfallene er anfallsrelaterte, og det er høy forekomst av plutselig uventet død (SUDEP) (12–14).

## Dravets syndrom hos barn

Tilstanden debuterer i 1. leveår hos et tidligere friskt barn. De første anfallene utløses som regel av feber eller overoppheting og ytrer seg som langtrukne generaliserte eller unilaterale tonisk-kloniske anfall (tab 1). Initialt er interiktalt EEG vanligvis normalt. Fra 2. eller 3. leveår dukker det opp flere nye anfallstyper, og kognitiv og motorisk utvikling stagnerer (12). Myklonier, atypiske absenser, atoniske og fokale anfall er vanlig. Toniske anfall kan forekomme, men er sjeldne.

## Hovedbudskap

- Langvarige feberkramper i første leveår, utvikling av multiple anfallsformer og forsinket utvikling er typisk for barn med Dravets syndrom
- Voksne pasienter preges av kognitiv svikt og nattlige krampeanfall
- Dravets syndrom er sannsynligvis underdiagnostisert blant personer med intractabel epilepsi og utviklingshemning
- Mutasjoner i natriumkanalgenet *SCN1A* støtter diagnosen

dent (1). Langvarige anfall, inkludert status epilepticus, både av konvulsiv og ikke-konvulsiv type, ses hyppig.

I EEG ses fra andre leveår polymorf epileptiform aktivitet, både generalisert og fokal. Typisk er generalisert spike-wave eller rask polyspike-wave-aktivitet (10, 12). Fotosensitivitet forekommer hos opptil 42 % (10).

Både anfallsmønsteret og symptomforløpet kan likne på Lennox-Gastauts syndrom, men EEG-funnene er forskjellige (12). Initialt kan det være vanskelig å skille disse barna fra barn med uskyldige feberkramper, men ved Dravets syndrom er anfallene som oftest av lengre varighet, og krampene kan være unilaterale eller sideskiftende. Differensialdiagnoser fremgår av ramme 1 (15).

Både infeksjoner og vaksinasjoner kan utløse anfall, og mange med såkalt vaksineencefalopati har vist seg å ha Dravets syndrom (16). Hos mange ses etter hvert atferdsproblemer med hyperaktivitet, redusert oppmerksomhet og autistiske trekk (17). Med årene tilkommer motoriske problemer, særlig ataksi og pyramidale tegn (18).

Lav forekomst av status epilepticus og relativt få krampeanfall i de første leveårene kan være gode prognostiske tegn for den kognitive utviklingen (17), mens tidlig debut av absenser og myoklonier er assosiert med dårlig kognitiv fungering senere (18).

**Dravets syndrom hos voksne**

Voksne med Dravets syndrom mangler mange av de karakteristiske trekkene fra barnealderen (13, 14, 19). Man bør imidlertid være oppmerksom på at voksne utviklingshemmede med alvorlig epilepsi kan ha dette syndromet, og informasjon om feberkramper og anfallsstart i første leveår bør vekke mistanke. I voksen alder er nattlige krampeanfall vanlig, mens andre anfallstyper gjerne avtar i frekvens med årene (14, 19). I en studie ble 16 % anfallsfrie i voksen alder, mens 20 % opplevde tvert om anfallsforverring (13). Kun noen få fortsetter å ha myoklonier. Feberutløste anfall kan forekomme også i voksen alder (tab1).

Bakgrunnsaktiviteten i EEG i voksen alder blir som oftest langsommere som uttrykk for en diffus encefalopati. Tendensen til generalisert epileptiform aktivitet

avtar, mens multifokale forandringer blir mer fremtredende (10, 14).

Ataksi, tremor, dysartri og pyramidale og ekstrapyramidale tegn opptrer hos 50–87 % av voksne pasienter (10, 13, 19). Noen utvikler skoliose, mens andre får feilstillinger i beina med gangvansker i ungdomsårene (crouch gait) (ramme 2) (7). Normale kognitive evner ses helt unntaksvis (19).

**Genetikk**

Den vanligste årsaken til Dravets syndrom er heterozygote mutasjoner i *SCN1A*, et gen som koder for  $\alpha$ -subenheten av en nevronal spenningsregulert natriumkanal. Slike mutasjoner identifiseres hos rundt 70–80 % av pasientene (6). Mer enn 700 ulike mutasjoner i *SCN1A* er identifisert (www.molgen.ua.ac.be/SCN1AMutations/). I tillegg finnes en mengde variasjoner i *SCN1A*-genet med uklar kliniske betydning. Mer enn 90 % av mutasjonene opptrer de novo, mens 5–10 % har arvelige mutasjoner (4). Vanligvis er foreldrene til barn som arver *SCN1A*-mutasjonene friske, eller de har en lett epilepsi. Det er også beskrevet foreldre som selv har en sykehistorie forenlig med mildt Dravets syndrom og som får barn med en alvorlig Dravet-fenotype (20). Mosaikk av sykdomsmutasjonen hos affiserte foreldre kan i en del tilfeller forklare hvorfor barna får et mer alvorlig forløp (6).

Mutasjoner i *SCN1A*-genet er imidlertid ikke patogenomisk for Dravets syndrom. Slike mutasjoner ble første gang funnet hos to familier med en mildere epilepsiform, nemlig generalisert epilepsi med feberkramper pluss (GEFS+) (21). Ved GEFS+ finnes oftest missensmutasjoner, mens det ved Dravets syndrom også foreligger nonsensmutasjoner med skift i leserammen eller større delesjoner. Disse antas generelt å ha en mer alvorlig effekt på proteinets funksjon enn de fleste missensmutasjoner (7). Nylig er det funnet mutasjoner også i et annet gen, *PDCH19*, hos jenter med et Dravet-liknende sykdomsbilde (22). Dessuten er det hos et fåtall pasienter med klinisk Dravets syndrom funnet mutasjoner i andre ionekanalgener, *SCN1B*, *SCN2A* eller *GABRG2* (7).

Fordi 20–30 % av pasientene med Dra-

**Ramme 1**

**Differensialdiagnoser ved Dravets syndrom modifisert etter Dravet 2011 (15)**

- Feberkramper
- Generalisert epilepsi med feberkramper pluss (GEFS+)
- Myoklon-astatisk epilepsi (Dooses syndrom)
- Progressiv myoklon epilepsi
- Tidlig kryptogen fokal epilepsi
- Benign myoklon epilepsi
- Epilepsi og utviklingshemning hos kvinner med *PDCH19*-mutasjoner
- Lennox-Gastauts syndrom

vets syndrom ikke har mutasjon i *SCN1A*-genet, må diagnosen hos disse bygge på typisk sykdomsutvikling i de første leveårene. Ved atypiske former er funn av *SCN1A*-mutasjon særlig viktig for diagnosen. Også blant voksne med en uspesifikk epileptisk encefalopati og manglende opplysninger om symptomer i tidlige barneår, kan genetiske testing være aktuelt.

I Norge analyseres *SCN1A*-genet ved Avdeling for medisinsk genetikk, Oslo universitetssykehus.

**Behandling**

Basert på klinisk erfaring mener man at valproat og benzodiazepiner har best anfallsdempende effekt (23). I åpne studier er det også rapportert om bedring med topiramet og levetiracetam (24, 25). Stiripentol er nylig markedsført som et spesialpreparat ved Dravets syndrom og har i kombinasjon med valproat og klobazam vist effekt i en randomisert placebokontrollert studie (26). Muligens kan effekten avta etter småbarnsalder (27), men voksne kan også ha nytte av stiripentol (28).

Natriumkanalblokkere som karbamazepin og lamotrigin kan gi paradokse effekter med økning av anfall, særlig av myoklonier (29,

**Tabell 1** Typiske symptomer og funn ved Dravets syndrom i ulike aldre

Alder	1. leveår	2.–4. leveår	Sen barndom/ungdom	Voksen
Anfallstyper	Langvarige febrile anfall	Multiple anfallstyper	Avtagende frekvens av myoklonier, atoniske anfall, fokale anfall og atypiske absenser	Nattlige generaliserte tonisk-kloniske anfall (GTK)
Feberutløste anfall	++++	+++	++	+
Utvikling	Normal	Stagnasjon	Utviklingshemning. Begynnende gangvansker og nevrologiske utfall	Utviklingshemning. Gangvansker, pyramidale og ekstrapyramidale utfall
EEG	Ofte normalt	Polymorf epileptiform aktivitet. Generalisert spike-wave- eller rask polyspike-wave-aktivitet	Langsommere bakgrunnsaktivitet. Multifokale forandringer erstatter generalisert epileptiform aktivitet	Langsommere bakgrunnsaktivitet. Multifokale forandringer erstatter generalisert epileptiform aktivitet

## Ramme 2

## Kasuistikk

En mann i 20-årene fikk diagnosen Dravets syndrom i voksen alder. På grunn av tidlig sykehistorie forenlig med tilstanden ble det utført undersøkelse av *SCN1A*-genet som viste en missensmutasjon.

Svangerskap og fødsel var upåfallende. Han utviklet seg normalt frem til fire måneders alder da han fikk kramper i forbindelse med feber etter trippelvaksine. Senere hadde han gjentatte krampeanfall, både spontant og ved feber. I toårsalderen ble han verre da han ble fast medisinert med karbamazepin. Valproat hadde ikke sikker effekt på anfallene. Etter hvert fikk han myoklonier og fokale anfall. I begynnelsen av tenårene brukte han ketogen diett i drøyt to år i tillegg til levetiracetam og topiramet. Anfallssituasjonen ble da bedre. Ved siden av enkelte myoklonier og fjernhetsepisoder hadde han nå kun noen sjeldne nattlige krampeanfall. Med tillegg av stiripentol, har det i løpet av nesten et år ikke vært observert krampeanfall.

Den psykomotoriske utviklingen var forsinket fra tre års alder, og han utviklet autistiske trekk. Han fungerer nå som alvorlig utviklingshemmet uten aktivt språk. Fra begynnelsen av tenårene fikk han redusert gangfunksjon. Han går med flekterte knær og har en tendens til å gå på innsiden av fotbladene (bilde). EEG har vist multifokale og bilaterale spikes og «sharp-waves».



Feilstillinger i beina med pronasjon i ankler og fleksjon i knær (crouch gait).  
Foto Eylert Brodtkorb

30). Den patofysiologiske mekanismen består sannsynligvis av en hemning av GABAerge interneuroner, slik at hemmende mekanismer blir mindre effektive (31). Våre erfaringer tilsier at den uheldige effekten av natriumkanalblokkere ikke alltid vedvarer i voksen alder.

Ketogen diett kan ha en gunstig anfallsdempende effekt (32). En åpen studie viste god effekt av vagusstimulering (33), mens våre egne erfaringer med vagusstimulering hittil har vært skuffende.

For å unngå status epilepticus bør man hos disse pasientene være ekstra påpasselig med å unngå anfallsutløsende faktorer som stress og hypertermi. Videre anbefales tidlig behandling av feberepisoder og rask akuttbehandling ved anfall (34). Til tross for at vaksinasjoner kan gi temperaturstigning, og dermed risiko for epileptiske anfall, anbefales vaksinasjoner da potensielle infeksjoner anses som farligere (34).

Det er viktig å stille diagnosen så tidlig som mulig slik at man kan starte med anbefalt antiepileptisk behandling, og dessuten unngå medikamenter som forverrer tilstanden. Det kan se ut som om pasienter diagnostisert de seneste årene har et noe «snillere» forløp enn tidligere (12, 14). Dette kan skyldes en mer optimal antiepileptisk behandling, men også at mildere former nå diagnostiseres etter at gentesting er blitt mulig.

## Avsluttende kommentarer

Hos mange utviklingshemmede pasienter med alvorlig epilepsi har man ikke funnet noen bakenforliggende årsak. Hvor mange av disse som har Dravets syndrom vet vi

ikke, men trolig er tilstanden underdiagnostisert både hos barn og hos voksne. Det er viktig å stille diagnosen tidlig av flere grunner: for det første for å iverksette optimal behandling, for det andre for å unngå ressurskrevende operasjonsutredninger og for det tredje for å kunne gi genetisk informasjon og veiledning til pårørende.

*Pasientens foreldre har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.*

## Caroline Lund (f. 1971)

er under utdanning i nevrologi og har i flere år arbeidet ved Avdeling for kompleks epilepsi – SSE ved Oslo universitetssykehus. I nåværende stilling som stipendiat ved Oslo universitetssykehus/Universitetet i Oslo, fordyper hun seg innen fagområdet epilepsi og genetik.

**Oppgitte interessekonflikter:** Forfatteren har mottatt økonomisk støtte fra UCB.

## Anna Bremer (f. 1960)

er spesialist i pediatri og arbeidet flere år ved Barneavdelingen SSE, er nå 2011 overlege ved Habiliteringsavdelingen, Drammen sykehus.

**Ingen oppgitte interessekonflikter.**

## Morten I. Lossius (f. 1962)

er dr.med., spesialist i nevrologi, overlege ved Avdeling for kompleks epilepsi – SSE og leder av forskningsgruppen «kompleks epilepsi» ved Oslo universitetssykehus.

**Oppgitte interessekonflikter:** Forfatteren har mottatt støtte til reise til epilepsikongress/møter fra UCB Pharma, GSK og Eisai.

## Kaja Kristine Selmer (f. 1974)

er dr.med. i emnet epilepsi og genetik. Hun jobber nå som postdoktor ved Avdeling for medisinsk genetik, Oslo universitetssykehus.

**Ingen oppgitte interessekonflikter.**

## Eylert Brodtkorb (f. 1948)

er spesialist i nevrologi, overlege ved Avdeling for nevrologi og neurofysiologi og professor ved Institutt for nevromedisin.

**Ingen oppgitte interessekonflikter.**

## Karl O. Nakken (f. 1945)

er dr.med., spesialist i nevrologi og med spesialkompetanse innen epileptologi. Han er medisinsk ansvarlig ved Avdeling for kompleks epilepsi – SSE ved Oslo universitetssykehus.

**Oppgitte interessekonflikter:** Forfatteren har mottatt finansiell støtte til reiser til epilepsikonferanser fra GlaxoSmithKline, Eisai og UCB Pharma.

## Litteratur

1. Dravet C. Les epilepsies graves de l'enfant. *Vie Med* 1978; 8: 543–8.
2. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389–99.
3. Oguni H, Hayashi K, Awaya Y et al. Severe myoclonic epilepsy in infants—a review based on the Tokyo Women's Medical University series of 84 cases. *Brain Dev* 2001; 23: 736–48.
4. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B et al. De novo mutations in the sodium-channel gene *SCN1A* cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1327–32.
5. Harkin LA, McMahon JM, Iona X et al. The spectrum of *SCN1A*-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain* 2007; 130: 843–52.

>>>

6. Marini C, Scheffer IE, Nabbout R et al. The genetics of Dravet syndrome. *Epilepsia* 2011; 52 (suppl 2): 24–9.
7. Morse RP. Dravet syndrome: inroads into understanding epileptic encephalopathies. *J Pediatr* 2011; 158: 354–9.
8. Hurst DL. Epidemiology of severe myoclonic epilepsy of infancy. *Epilepsia* 1990; 31: 397–400.
9. Yakoub M, Dulac O, Jambaqué I et al. Early diagnosis of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Brain Dev* 1992; 14: 299–303.
10. Dravet C, Daquin G, Battaglia D. Severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome). I: Nikanorova M, Genton P, Sabers A, red. Long-term evolution of epileptic encephalopathies. Surrey: John Libbey; 2009: 29–38.
11. Sakauchi M, Oguni H, Kato I et al. Mortality in Dravet syndrome: search for risk factors in Japanese patients. *Epilepsia* 2011; 52 (suppl 2): 50–4.
12. Dravet C, Bureau M, Guerrini R et al. Severe myoclonic epilepsy in infants. I: Roger J, Bureau M, Dravet C, red. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. London: John Libbey; 1992: 29–38.
13. Akiyama M, Kobayashi K, Yoshinaga H et al. A long-term follow-up study of Dravet syndrome up to adulthood. *Epilepsia* 2010; 51: 1043–52.
14. Genton P, Velizarova R, Dravet C. Dravet syndrome: the long-term outcome. *Epilepsia* 2011; 52 (suppl 2): 44–9.
15. Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia* 2011; 52 (suppl 2): 3–9.
16. Berkovic SF, Harkin L, McMahon JM et al. De-novo mutations of the sodium channel gene SCN1A in alleged vaccine encephalopathy: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 488–92.
17. Wolff M, Cassé-Perrot C, Dravet C. Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome): natural history and neuropsychological findings. *Epilepsia* 2006; 47 (suppl 2): 45–8.
18. Ragona F. Cognitive development in children with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2011; 52 (suppl 2): 39–43.
19. Jansen FE, Sadleir LG, Harkin LA et al. Severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome): recognition and diagnosis in adults. *Neurology* 2006; 67: 2224–6.
20. Verbeek NE, van Kempen M, Gunning WB et al. Adults with a history of possible Dravet syndrome: An illustration of the importance of analysis of the SCN1A gene. *Epilepsia* 2011; 52: e23–5.
21. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997; 120: 479–90.
22. Depienne C, Bouteiller D, Keren B et al. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in PCDH19 resembles Dravet syndrome but mainly affects females. *PLoS Genet* 2009; 5: e1000381.
23. Chiron C. Current therapeutic procedures in Dravet syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53 (suppl 2): 16–8.
24. Coppola G, Capovilla G, Montagnini A et al. Topiramate as add-on drug in severe myoclonic epilepsy in infancy: an Italian multicenter open trial. *Epilepsy Res* 2002; 49: 45–8.
25. Striano P, Coppola A, Pezzella M et al. An open-label trial of levetiracetam in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology* 2007; 69: 250–4.
26. Chiron C, Marchand MC, Tran A et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomized placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet* 2000; 356: 1638–42.
27. Thanh TN, Chiron C, Dellatolas G et al. [Long-term efficacy and tolerance of stiripentol in severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet's syndrome)]. *Arch Pediatr* 2002; 9: 1120–7.
28. Inoue Y, Ohtsuka Y, Oguni H et al. Stiripentol open study in Japanese patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2009; 50: 2362–8.
29. Guerrini R, Dravet C, Genton P et al. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 508–12.
30. Horn CS, Ater SB, Hurst DL. Carbamazepine-exacerbated epilepsy in children and adolescents. *Pediatr Neurol* 1986; 2: 340–5.
31. Yu FH, Mantegazza M, Westenbroek RE et al. Reduced sodium current in GABA-ergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Nat Neurosci* 2006; 9: 1142–9.
32. Caraballo RH, Cersósimo RO, Sakr D et al. Ketogenic diet in patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2005; 46: 1539–44.
33. Zamponi N, Passamonti C, Cappanera S et al. Clinical course of young patients with Dravet syndrome after vagal nerve stimulation. *Eur J Paediatr Neurol* 2011; 15: 8–14.
34. Ceulemans B. Overall management of patients with Dravet syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53 (suppl 2): 19–23.

*Mottatt 29.4. 2011, første revisjon innsendt 22.8. 2011, godkjent 13.10. 2011. Medisinsk redaktør Siri Lunde.*