

Damjan Osredkar<sup>1</sup>, David Neubauer<sup>2</sup>

# Najpogostejše epilepsije po neonatalnem obdobju

## *Common Epilepsies in the Postneonatal Period*

---

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** epileptični napad, epilepsija, epileptični sindrom, otrok, elektroencefalografija

V Sloveniji ima približno 2.500 otrok epilepsijo. O epilepsiji govorimo, kadar se neizzivani epileptični napadi ponavljajo. Etiologija in naravni potek epilepsij sta različna. Prognostično lahko razdelimo epilepsije v štiri večje skupine (benigne, farmakosenzitivne, farmakoodvisne in farmakorezistentne epilepsije). Najpogosteje jih zdravimo s protiepileptičnimi zdravili. Zgoden odgovor na protiepileptična zdravila je dober prognostični kazalnik remisije, ne glede na etiologijo. Opredelitev epileptičnega sindroma je pomembna pri odločanju glede dodatnih diagnostičnih preiskav, izbiri protiepileptičnih zdravil in drugih terapevtskih ukrepov, s prognostičnega vidika. Razpoznan epileptični sindrom včasih družini prizadetega otroka omogoča genetsko svetovanje.

---

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** seizure, epilepsy, epileptic syndrome, child, electroencephalography

Approximately 2,500 children in Slovenia have epilepsy. Epilepsy is diagnosed when unprovoked seizures recur. The etiologies and natural courses of epilepsies are variable. Prognostically, epilepsies are divided into four major groups (benign, pharmacosensitive, pharmacodependent and pharmacoresistant). Epilepsies are most commonly treated with antiepileptic drugs. Prompt response to antiepileptic drugs is a good prognostic sign for remission, regardless of the etiology. Defining the epileptic syndrome is important for deciding what diagnostic tests are needed and for choosing the right antiepileptic drugs and other therapeutic means, as well as from the prognostic point of view. A recognized epileptic syndrome can be helpful for the patient's family because it allows for genetic counselling.

---

<sup>1</sup> Doc. dr. Damjan Osredkar, dr. med., Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana; damjan.osredkar@kclj.si

<sup>2</sup> Prof. dr. David Neubauer, dr. med., Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana

## UVOD

Epileptični napad je klinični izraz nenormalne, pretirane in sinhronne aktivnosti nevronov, ki običajno ležijo v sivi možganovini možganske skorje. Ta nenormalna paroksizmalna aktivnost je prehodna in ponavadi spontano preneha v nekaj sekundah do minutah (1). O epilepsiji govorimo, kadar se neizzvani epileptični napadi ponavljajo. Vzroki epilepsij pri otrocih so zelo raznoliki, prav tako so lahko zelo različne tudi klinične slike.

Epileptične napade opisujemo s standardno terminologijo. Kjer je to mogoče, jih klasificiramo v različne vrste epilepsij in sindromov, saj na ta način lahko bolje usmerimo preiskave in zdravljenje, poleg tega pa lahko tudi natančneje napovemo kasnejši razvojno-nevrološki izid (2). Epilepsija je lahko v osnovi generalizirana – vsi epileptični napadi in spremembe na elektroencefalogramu (EEG) so generalizirane, ali žariščna – klinične in EEG-spremembe kažejo na možnost žariščnega izvora (3). Ta delitev ni vedno enostavna ali očitna. Idiopatske epilepsije niso povezane s strukturnimi spremembami v možganih, temveč s kompleksno genetsko predispozicijo ali, redkeje, kot posledica mutacije enega samega gena. Simptomatske epilepsije so posledica možganske okvare, ki pa je vedno ne moremo odkriti s slikovnimi preiskavami možganov. Izraz kriptogena epilepsija pomeni epilepsijo, za katero menimo, da je simptomatska, vendar tega s preiskavami ne moremo dokazati.

## EPIDEMIOLOGIJA

Na svetu ima epilepsijo približno 10,5 milijona otrok, mlajših od 15 let. To predstavlja 25 % vseh bolnikov z epilepsijo. Populacijske študije ocenjujejo, da je letna pogostnost epilepsije, ki se začne v otroškem obdobju, med 61–124/100.000 v državah v razvoju in 41–50/100.000 prebivalcev v razvitih državah. Pogostnost z leti pada, s 150/100.000 v prvem letu življenja na 45–50/100.000 po devetem letu starosti (4). V Evropi in Severni Ameriki je razširjenost epilepsije v otroškem obdobju 3,6–6,5/1.000 (4). V Sloveniji ima epilepsijo približno 2.500 otrok od skupno 20.000 bolnikov z epilepsijo (5). Pri več kot polovici bol-

nikov z epilepsijo se je ta pojavila pred 18. letom starosti (6).

Pogostost pojavljanja posameznih oblik epileptičnih napadov, epilepsij in epileptičnih sindromov ni povsem raziskana. Najpogostejši sindrom, ki ga spremljajo epileptični napadi, so vročinski krči, ki prizadenejo 2–4 % vseh otrok v starosti med 3 meseci in 5 leti, vendar vročinskih krčev običajno ne štejemo med »prave« epilepsije (7). Med epilepsijami v otroškem obdobju so najpogostejše simptomatske žariščne epilepsije (približno 40 % vseh epilepsij pri otrocih), ki jim sledijo benigna Rolandična epilepsija (ali epilepsija otroškega obdobja s centrotemporalnimi trni; 8–23 %), absence (7–12 %), infantilni spazmi (3,9–9 %), sindrom Lennox-Gastaut (2,9 %), mioklonično-astatična epilepsija (2 %) in druge (8–12).

## VZROKI

Molekularnogenetske in slikovne raziskave so v zadnjih letih veliko prispevale k razumevanju vzrokov in patofizioloških mehanizmov epilepsij v otroški dobi. Kljub temu pa lahko natančno opredelimo etiologijo le v 25–40 % primerov in zato velik del epilepsij ostaja etiolško nepojasnjen (13).

Za podroben pregled odkritih genov, ki so povezani z epilepsijami, svetujemo branje članka Guerrini ter Poduri in Lowenstein (14, 15). Mutacije posameznih genov lahko povzročijo nastanek epilepsije, vendar so epileptični napadi pri isti mutaciji lahko fenotipsko različni, kot so tudi fenotipsko podobni napadi lahko posledica različnih genotipov. Fenotipska raznolikost je lahko posledica modificirajočih genov, polimorfizmov, ki določajo fenotipsko ekspresijo, ali dejavnikov iz okolja. Vendar pa večina idiopatskih epilepsij ni posledica mutacije enega samega gena, zaradi česar je pojavljanje le-teh pri več članih iste družine redko, običajnejši so sporadični primeri (14). Sorojenci prizadetih otrok imajo 4–10 % tveganje za pojav idiopatske epilepsije (16).

Tudi kromosomske nepravilnosti so pomemben vzrok za epilepsije v otroškem obdobju, zato je preiskava kariotipa pri otrocih pomembna (17). Med najpogostejše sindrome, ki so povezani z epilepsijo, sodita, npr. sindrom Angelman (sindrom »vesele lutke« –

pri teh bolnikih se pojavlja epileptični status mioklonizmov ali absenc) in obročasti kromosom 20 (pojavljajo se dolgotrajni napadi neodzivnosti, ki se ne odzivajo dobro na antikonvulzivno zdravljenje).

Malformacije možganske skorje so razlog za vsaj 40 % trdovratnih epilepsij v otroškem obdobju (18). Nekatere malformacije so povezane z mutacijami posameznih genov, npr. nekatere oblike lizencefalij (nepopolne razbrazdanosti možganske skorje; npr. mutacija v genu *ARX*) ali tuberozna skleroza (prisotnost t. i. kortikalnih tuberos; mutacija v genih *TSC1* ali *TSC2*) (19). Staršem otrok s tovrstnimi težavami je na razpolago genetsko svetovanje.

Med druge oblike malformacij, ki jih pogosto spremlja epilepsija, sodijo hemimegalencefalija (ena od možganskih polobel je povečana in strukturno spremenjena), žariščna kortikalna displazija (motena organiziranost možganske skorje po plasteh), periventrikularna nodularna hiperplazija (subependimarno so prisotni otoki sive možganovine), subkortikalna pasasta heterotopija (pas sive možganovine, ki leži v centralni beli možganovini), agirija in pahigirija (odsotnost oziroma zmanjšano število možganskih vijug), polimikrogirija (drobne možganske vijuge in zadebelitve skorje), shizencefalija (eno- ali obojestransko razcepljena možganska hemisfera), sindrom Sturge-Weber (venski hemangiomi leptomening, ki je v 90 % povezan z ipsilateralnim nevusom flammeusom na koži) in drugi (20–22).

Cerebralna paraliza je prav tako pogosto povezana z epilepsijo, saj ima 50 % bolnikov s tetra- ali hemiplegijo in 26 % bolnikov s spastično diplegijo ali diskinetično obliko cerebralne paralize epileptične napade (23). Pri več kot 15 % bolnikov se pojavijo infantilni spazmi (23). Le 12,9 % bolnikov doseže remisijo dveh ali več let (24). Otroci s cerebralno paralizo in epilepsijo imajo nižji inteligenčni kvocient in več težav s spominom kot otroci s cerebralno paralizo brez epilepsije, tudi če je pri slednjih lezija večja kot pri prvih (25).

Hipokampusna skleroza, skleroza Ammonovega roga in mezialna temporalna skleroza so entitete, pri katerih pride do glioze in izgube nevronov v določenih delih možganov. Zaradi spremenjenih nevronske mreže v teh

predelih so epileptični napadi pogosti. V redkih primerih so lahko dolgotrajni vročinski krči razlog za mezialno temporalno sklerozo in posledično epilepsijo senčnega režnja (26).

Okužbe osrednjega živčevja so prav tako možen vzrok epilepsije (14). Pri 35 % bolnikov z bakterijskim meningitisom se bodo pojavili akutni simptomatski krči, a le 5,4 % bolnikov bo kasneje imelo kot posledico epilepsijo (27). Tudi poškodba glave je lahko razlog za pojav akutnih travmatskih krčev ali, predvsem pri hujših poškodbah, kasnejše epilepsije (28). Epilepsijo lahko povzročijo tudi možganski tumorji, presnovne motnje in drugi redkejši vzroki (29, 30).

## NARAVNI POTEK

Ko otroci doživijo prvi generaliziran ali žariščen tonično-kloničen epileptični napad brez jasnega sprožilnega dejavnika, je skupno tveganje za ponovitev epileptičnega napada v prvih osmih letih 42 %, vendar se le 3 % ponovnih epileptičnih napadov zgodi več kot 5 let po prvem dogodku (31). Kazalci višjega tveganja ponovnega napada so: nakazan simptomatski vzrok epileptičnega napada, nenormalen posnetek EEG, epileptični napad, ki se pojavi v spanju, anamnestični podatek o vročinskih krčih in postiktična pareza (31).

Približno 64 % otrok, ki je doživelo epileptični napad, bo v odrasli dobi v remisiji (vsaj pet let brez napadov) (32). Od teh jih bo le 16 % še prejemale protiepileptična zdravila (PEZ). Približno 75 % bolnikov vseh starosti doseže remisijo z uporabo PEZ, toda poizku - si, da bi takšno zdravljenje po treh letih ukinili, pri 25 % bolnikov vodijo v relaps (33). Pogostost relapsov se zelo razlikuje za različne vrste epilepsij: 0 % pri benigni rolandični epilepsiji, 12 % pri absencah v otroštvu, 29 % pri žariščnih simptomatskih epilepsijah in 80 % za juvenilno mioklonično epilepsijo (14).

## PROGNOZA

Večino otrok z epilepsijo lahko razvrstimo v štiri večje prognostične skupine (34). V prvo skupino sodijo benigne epilepsije (približno 20–30 %), na primer benigna rolandična epilepsija, pri katerih se trajna remisija pojavi po nekaj letih in pri kateri se v nekaterih pri -

merih lahko celo ognemo zdravljenju s PEZ. V drugo skupino sodijo epilepsije, ki se dobro odzovejo na PEZ (farmakosenzitivne epilepsije, približno 30%). Sem sodijo npr. absence, ki se pojavijo v otroškem obdobju, pri katerih je običajno sorazmerno enostavno s PEZ doseči odsotnost epileptičnih napadov. Trajno remisijo dosežemo po ukinitvi PEZ po nekaj letih zdravljenja.

V tretjo skupino sodijo od PEZ odvisne epilepsije (farmakoodvisne epilepsije, približno 20%), pri katerih s PEZ dosežemo odsotnost epileptičnih napadov, vendar pa kljub temu ne pride do trajne remisije brez uporabe PEZ. Sem sodijo, npr. juvenilna mioklonična epilepsija in veliko simptomatskih žariščnih epilepsij. Kadar bolniki prenehajo z jemanjem PEZ, pride do ponovnega pojava epileptičnih napadov, zato morajo jemati PEZ praviloma vse življenje.

V četrto skupino sodijo trdovratne epilepsije (tudi farmakorezistentne ali refraktorne epilepsije, približno 13–17%), ki se na PEZ ne odzivajo dobro (35). V Sloveniji ima trdovratno obliko epilepsije približno 25–30% odraslih bolnikov, medtem ko natančnega podatka za otroke nimamo (5). Prognoza bolnikov s trdovratno epilepsijo je običajno slaba.

Čeprav je mogoče benigne in večino farmakosenzitivnih epilepsij razpoznati že kmalu po pričetku pojavljanja epileptičnih napadov, je pri drugih oblikah otroških epilepsij pogosto mogoče govoriti o farmakosenzitivnosti, farmakoodvisnosti ali farmakorezistentnosti le retrospektivno (14). Kljub temu pa lahko neodzivnost epilepsije na PEZ včasih napovemo že zgodaj, če ne dobimo pričakovane odziva na ustrezne prve terapevtske ukrepe (36).

Zgoden odgovor na PEZ (75–100% zmanjšanje pogostosti epileptičnih napadov v prvih treh mesecih po pričetku zdravljenja) je dober prognostični kazalnik remisije, ne glede na vzrok (32). Pri idiopatskih in domnevno simptomatskih epilepsijah je remisija trikrat verjetnejša kot pri simptomatskih oblikah (32).

## DIAGNOSTICIRANJE

V dveh tretjinah primerov lahko epilepsijo razvrstimo v specifičen epileptičen sindrom relativno zgodaj, običajno po tem, ko vzamemo natančno anamnezo, pregledamo otroka

in njegovo zdravstveno dokumentacijo, posnamemo EEG in, kadar je to potrebno, opravimo slikovno preiskavo možganov (11, 37). Pri približno 30% ostalih bolnikov pridemo do bolj specifične opredelitve epilepsije v naslednjih dveh letih (10).

Podrobna anamneza je ključnega pomena v diagnostičnem procesu. Pomemben je opis dogajanja pred epileptičnim napadom, med njim in po njem, kar imenujemo tudi semiologija epileptičnega napada. Posebne pomena je podroben opis prvih iktičnih manifestacij, saj lahko potencialno kaže na anatomske izvor napada.

Poleg tega so pomembni tudi podatki o otrokovem razvoju, jemanju PEZ, možnih sprožilnih dejavnikih, heteroanamnestični podatki o prisotnosti epilepsij v družini in videozapisi epileptičnih napadov, ki jih starši posnamejo sami. Natančen nevrološki pregled otroka je sestavni del diagnostičnega procesa in mora vsebovati tudi pregled kože, oči in meritev obsega glave. Mednarodna liga proti epilepsiji (angl. *International League Against Epilepsy*, ILAE) je predlagala diagnostično shemo ter uporabo standardiziranih terminov in konceptov za opis posameznih bolnikov (3).

Postavitev diagnoze epilepsije je včasih otežena zaradi prekrivanja kliničnih znakov s številnimi neepileptičnimi paroksizmalnimi dogodki, kot so refleksni anoksični napadi, zamolkovanje (afektni napadi), kardiogena sinkopa, gastroezofagealni refluks, psihogeni psevdoepileptični napadi, paroksizmalne diskinezije (na primer distonični in horeoatetotični napadi), benigni infantilni mioklonus, gratifikacijski vzorec obnašanja, migrena, nočne more in nočna grozavost.

S preiskavo EEG lahko odkrijemo epileptično možgansko električno aktivnost, vendar je osnova za postavitev diagnoze epilepsije klinična slika, saj lahko spremembe na posnetku EEG vidimo tudi pri 5–8% zdravih otrok (38). Video EEG-snemanje je zlati standard, pomembne informacije pa nam dajo tudi kardiogram, respirogram, elektromiogram, elektrookulogram, poizkus s poglobljenim dihanjem in svetlobnim draženjem ter poleg snemanja v budnosti tudi snemanje v spanju. Pogosto je za natančno opredelitev epileptičnih napadov potrebno dolgotrajno video

EEG-snemanje oziroma telemetrija, saj imamo na tak način več možnosti, da posamezno epileptični/e napad/e. Normalen posnetek EEG ne izključuje prisotnosti epilepsije, če je klinična slika zelo sumljiva zanj, saj lahko izvira epileptiformna aktivnost tudi iz globljih delov možganskih struktur, ki jih s površinskimi elektrodami, nameščenimi na skalp, ne moremo zaznati.

Slikovne preiskave, tako strukturne (predvsem magnetnoresonančno (MR) slikanje možganov) kot funkcionalne (MR-spektroskopija, funkcionalna MR-preiskava, pozitronska emisijska tomografija), imajo pomembno vlogo pri obravnavi bolnika z epilepsijo. S pomočjo slikovnih preiskav lahko ugotovimo etiološki vzrok epilepsije, hkrati pa lahko natančneje opredelimo obliko epilepsije in usmerimo terapevtske ukrepe. Vloga računalniške tomografije (angl. *computered tomography*, CT) je omejena predvsem na urgentno obravnavo, kadar MR-preiskava ni takoj dostopna in kadar iščemo kalcinacije v možganih, ki jih z MR-preiskavo težje zaznamo.

Otroci z epilepsijo imajo lahko številne pridružene težave, kot so zastajanje v razvoju, težave v šoli, težave z gibanjem, psihiatrična obolenja itd. Obravnavo otroka s hujšo obliko epilepsije mora biti tako timska: glede na potrebe so v tim vključeni nevrolog, izkušen na področju epilepsij v otroškem obdobju, nevrofiziolog, nevrolog, nevrokirurg, psihiater, nevropsiholog, klinični farmakolog, specializirani nevrofiziološki asistenti, socialni delavec, specialni pedagog in rehabilitacijski svetovalec.

## EPILEPTIČNI SINDROMI

Epileptični sindrom je skupek simptomov in znakov, ki določajo specifično epileptično stanje. Epileptični sindromi se klasificirajo glede na vrsto epileptičnih napadov, čas in okoliščine pojavljanja napadov, starost ob prvem napadu, EEG-nenormalnosti, spremljajoče klinične znake in slikovne preiskave možganov (3, 14). ILAE je izdelala klasifikacijski sistem, ki olajša prepoznavo epileptičnih sindromov in jih razvršča po tem, v katerem starostnem obdobju se pojavijo prvi epileptični napadi (2). Epileptični sindromi se pojavijo v specifičnih fazah razvoja možganov, ne glede na etiologijo napadov.

Pri encefalopatskih sindromih lahko pogosto spremljamo prehajanje enega epileptičnega sindroma v drugega z dozorevanjem možganov otroka. Velik del otrok s sindromom Ohtahara bo npr. kasneje imelo sindrom West in še kasneje sindrom Lennox-Gastaut, vendar trenutno ne poznamo nevrobiološkega razloga za takšno napredovanje (39). Opredelitev epileptičnega sindroma je pomembna pri odločanju glede dodatnih diagnostičnih preiskav, izbiri PEZ in drugih terapevtskih ukrepov, s prognostičnega vidika in ker razpoznan epileptični sindrom včasih družini prizadetega otroka omogoča genetsko svetovanje.

## OSNOVNA NAČELA ZDRAVLJENJA

Za zdravljenje epilepsij imamo na razpolago številna PEZ, ki imajo različna prijemališča in tako različni spekter delovanja, vendar za mnoga natančnega mehanizma delovanja ne poznamo. Zdravila načeloma delujejo na različne kanale (npr. natrijevi, kalijeve kanali), receptorje (npr. za  $\gamma$ -aminomasleno kislino (angl. *gamma aminobutyric acid*, GABA) ali glutamat), transporterje (npr. GABA transporter) itd. ter s tem spremenijo prag za vzdražnost živčnih celic. Poznavanje osnovnega mehanizma in spektra delovanja PEZ, njihovih stranskih učinkov in predvsem prava sindromska diagnoza so glavna vodila pri odločanju glede najustreznejšega zdravljenja (14). Pogosto je izbira pravega PEZ še posebej težavna pri otrocih, saj je podatkov randomiziranih raziskav malo ali pa jih je težko vrednotiti, poleg tega pa mnoga PEZ niso registrirana za uporabo pri otrocih.

Odločitev, kdaj pričeti s PEZ, ni vedno lahka. Če je le mogoče, poizkusimo epilepsijo zdraviti z enim samim PEZ. Kadar PEZ prvega izbora za določeno obliko epilepsije ne deluje, poizkusimo z drugimi. Nema lokrat pa je za uspešno preprečevanje potrebna kombinacija PEZ, vendar je treba paziti, saj obstaja tveganje, da se napadi poslabšajo pri jemanju velikega števila PEZ (40). Z novjšimi PEZ imamo manj izkušenj kot s starejšimi, vendar imajo pogosto manj stranskih učinkov. Tudi cilji zdravljenja so za različne oblike epilepsij različni. Za epilepsije, pri katerih praviloma

dosežemo odsotnost epileptičnih napadov, želimo to doseči, če je le mogoče, z enim samim PEZ in brez stranskih učinkov. PEZ naj bi poleg tega bil še nezahteven za jemanje in poceni. Pri težkih oblikah epilepsij je pogosto razumen cilj že zmanjšanje števila epileptičnih napadov in izboljšana kvaliteta življenja otroka z epilepsijo.

Kdaj s protiepileptičnim zdravljenjem zaključiti, je odvisno od številnih dejavnikov, praviloma pa želimo, da je otrok vsaj dve leti v remisiji (41). Pri trdovratnih epilepsijah lahko včasih zmanjšamo število epileptičnih napadov s ketogeno dieto – prehrano, bogato z maščobami, s čimer v telesu vzdržujemo ketozo, podobno kot ob stradanju. Nekatrim otrokom s trdovratno epilepsijo lahko pomagamo s kirurškim zdravljenjem (42).

Kljub temu da so vročinski krči najpogostejša oblika epileptičnih napadov v otroškem obdobju, saj prizadanejo 2–4% vseh otrok v starosti med 3 meseci in 5 leti, jih v tem besedilu avtorji ne bomo natančneje opisovali,

saj je o njih precej objavljenega tudi v slovenski strokovni literaturi (7, 43, 44). Prav tako so izpuščeni sindromi, ki se lahko pričnejo pojavljati že v obdobju novorojenčka, saj so opisani v članku Krči in epilepsije v novorojenčkovem obdobju in zdravljenje epileptičnega statusa pri otrocih. Opisali pa bomo simptomatske žariščne epilepsije, ki so druga najpogostejša oblika epilepsij pri otrocih (glej odstavek o epidemiologiji), benigno rolandično epilepsijo, absence in nekaj najhujših epileptičnih sindromov v otroškem obdobju. Za pregled epileptičnih sindromov, razvrščenih po starostnih obdobjih, v katerih se pojavljajo, glej tabelo 1.

## ŽARIŠČNE EPILEPSIJE

### Simptomatske žariščne epilepsije

Simptomatske žariščne epilepsije delimo po semiologiji napadov glede na možganski reženj, iz katerega epileptični napadi izvirajo. Pomembna je predvsem prva manifestacija

Tabela 1. Epileptični sindromi, razvrščeni po starostnih obdobjih, v katerih se pojavljajo (45).

Obdobje novorojenčka	<ul style="list-style-type: none"> <li>• benigni idiopatski krči novorojenčka</li> <li>• benigni familiarni krči novorojenčka in dojenčka</li> <li>• zgodnja dojenčkova epileptična ecefalopatija: sindrom Ohtahara</li> <li>• zgodnja mioklonična epileptična ecefalopatija</li> </ul>
Obdobje dojenčka/malčka	<ul style="list-style-type: none"> <li>• infantilni spazmi – sindrom West</li> <li>• mioklonična epilepsija dojenčka</li> <li>• huda mioklonična epilepsija dojenčka – sindrom Dravet</li> <li>• mioklonična ecefalopatija neprogresivnih bolezni</li> </ul>
Predmladostniško obdobje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• benigna otroška epilepsija s centrotemporalnimi trni – rolandična epilepsija</li> <li>• benigna otroška epilepsija zatilnega režnja z zgodnjim pričetkom – vrste Panayiotopoulos</li> <li>• otroška epilepsija zatilnega režnja s poznim pričetkom – vrste Gastaut</li> <li>• mioklonično-astatična epilepsija</li> <li>• sindrom Lennox-Gastaut</li> <li>• epileptična ecefalopatija z neprekinjenim kompleksom trn-val v spanju (vključno s sindromom Landau-Kleffner)</li> <li>• otroške absence</li> <li>• avtosomno dominantna nočna epilepsija čelnega režnja</li> <li>• familiarne epilepsije senčnega režnja</li> <li>• generalizirane epilepsije z vročinskimi krči plus</li> </ul>
Mladostniško obdobje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• juvenilne absence</li> <li>• juvenilna mioklonična epilepsija</li> </ul>
Stanja, ki so manj jasno vezana na starostno obdobje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sindrom Rasmussen</li> <li>• progresivne mioklonične epilepsije</li> </ul>

epileptičnega napada, saj ta kaže na mesto izvora. Epileptogeno žarišče je sicer lahko povezano v mrežo, ki povezuje več možganskih režnjev. Časovni potek dogodkov je vezan z mestom izvora in področji širjenja izbruha epileptiformne možganske aktivnosti. Zavest je ob žariščnem epileptičnem napadu lahko motena (takrat govorimo o kompleksnem žariščnem epileptičnem napadu) ali pa ne (preprost žariščen epileptični napad), vendar odsotnost zavesti sama po sebi ne kaže na mesto izvora (14). Postiktična zaspanost je pri teh napadih pogosta. Včasih si s preiskavama EEG ali MR-možganov ne moremo pomagati glede lokalizacije mesta izvora, čeprav sta ti dve preiskavi sicer velikega pomena pri iskanju tovrstnih sprememb.

Pri epilepsiji mezialnega dela senčnega režnja je najpogosteje prisotna skleroza hipokampus, ki jo lahko prikažemo s preiskavo MR-možganov (46). Epileptični napadi se običajno pričnejo pojavljati od 5. do 10. leta. Začnejo se z nenavadnim občutkom v epigastriju, ki mu sledi strah, avtomatizmi v področju ust (cmokljanje, zvečenje, požiranje), motena zavest s strmenjem in postiktična zmedenost (47). Kadar je vpletena dominantna polobla (običajno leva), je prisotna tudi afazija. Pri manjših otrocih se lahko napad kaže le kot borbene gibanje (hipomotorični napadi) (48). Motnje spomina so pogoste. Pogosto so take epilepsije farmakorezistentne, kirurško zdravljenje pa je lahko uspešno pri 80 % bolnikov (47).

Pri epilepsiji čelnega režnja so napadi običajno kratki (do nekaj deset sekund) in povezani s spanjem. Med napadom se bolniki nenadoma zbudijo, odprejo oči in delujejo prestrašeno, zavest je lahko motena. Pogosto so pridruženi tudi motorični fenomeni, ki se običajno kažejo kot asimetrična, tonična drža ali avtomatizmi (49). S semiološkega vidika so napadi pri posameznem bolniku zelo stereotipni. Pri budnem otroku se lahko epilepsija čelnega režnja kaže kot nenaden padec oziroma izguba tonusa.

Simptomatsko epilepsijo zatilnega režnja je pri otrocih pogosto težko odkriti, saj širjenje napada lahko zabiše prvotne znake. Zanj so značilne vidne halucinacije, ki so vezane predvsem na periferni del vidnega polja, pogosto pa se pojavi tudi deviacija pogleda v stran.

Kirurško zdravljenje je lahko uspešno (50). Najuspešnejša PEZ za zdravljenje simptomatskih žariščnih epileptičnih napadov so okskarbamazepin, karbamazepin, topiramid, lamotrigin, fenitoin in valproat (51).

## **Benigna rolandična epilepsija**

Idiopatske žariščne epilepsije so najpogostejši epileptični sindromi v otroškem obdobju. Med njimi je najpogostejša benigna rolandična epilepsija ali benigna epilepsija otroškega obdobja s centro-temporalnimi trni (14). Zanj je značilno, da se napadi pojavijo v starosti med 3. in 13. letom, remisija se pojavi v mladostniškem obdobju, prognoza pa je odlična. Napadi se značilno pojavijo v prve pol ure po uspanju in prebudijo otroka iz spanja. Prisoten je lateraliziran krč obraza, otrok pogosto ne more govoriti (anartrija) ali pa se oglašča z neartikuliranimi glasovi, se slini, vendar ob tem zavest ni vedno motena. Včasih ima težave tudi z gibanjem ipsilateralne zgornje okončine.

Na posnetku EEG vidimo bifazne centro-temporalne trne, ki se v spanju lahko pojavljajo obojestransko. Število epileptičnih napadov je lahko zelo različno, velikokrat pa se je jemanju PEZ mogoče ogniti, za kar se odločimo, če so napadi redki in če se javljajo le v spanju (52). Pri benigni rolandični epilepsiji napadi namreč ob vstopu v adolescenco pogosto spontano prenehajo.

## **Sindrom Panayiotopoulos**

Sindrom Panayiotopoulos je epileptični sindrom, ki sodi med benigne epilepsije otroškega obdobja z zatilnimi trni. Pojavlja se v povprečni starosti 5 let, v razponu od 1. do 14. leta. Zanj so značilni predvsem znaki motenega delovanja avtonomnega živčevja (53). Bruhanje se pojavi pri 70–85 % epileptičnih napadov, med druge pogoste znake pa spadajo bledica, mioza, inkontinenca, kašljanje, pretirano slinjenje, tahikardija in motnje vida. S trajanjem epileptičnega napada se pogosto pojavi motnja zavesti s strmenjem ter odklonom glave in oči v stran. Epileptični napadi se pogosto pojavljajo ponoči. Pri 75 % bolnikov lahko v interiktičnem EEG-posnetku vidimo zatilne trne. Prognoza je običajno dobra. Zaradi prekrivajočih se kliničnih znakov je sin-

drom Panayiotopoulos včasih težko ločiti od sinkope, encefalitisa, migrene ali gastroenteritisa.

## GENERALIZIRANE EPILEPSIJE

### Absence

Absence so pogosta oblika generaliziranih epileptičnih napadov pri otrocih in se kot prevladujoča oblika epileptičnih napadov pojavljajo v sklopu različnih epileptičnih sindromov, ki imajo precej različne klinične slike in prognoze. Med idiopatske generalizirane epilepsije z absencami sodijo otroška in juvenilna epilepsija z absencami ter juvenilna mioklonična epilepsija. Pri teh epileptičnih sindromih se pojavljajo t. i. tipične absence, ki jih na EEG spremljajo generalizirani izbruhi kompleksov trn-počasen val s frekvenco 3 Hz.

Atipične absence se lahko pojavljajo pri simptomatskih ali domnevno simptomatskih generaliziranih epilepsijah (npr. pri sindromu Lennox-Gastaut; glej spodaj). Na EEG se pojavljajo kompleksi trn-počasen val s frekvenco 1,5–2,5 Hz ter hitra aktivnost, pogosto pa so izbruhi epileptiformne aktivnosti asimetrični. Atipične absence pogosto spremlja tudi izguba aksialnega mišičnega tonusa in s tem povezani padci glave ali padci po tleh.

Otroška epilepsija z absencami se običajno pojavi med 5. in 7. letom in se pogosto pojavlja pri več družinskih članih, kar govori v prid genetski etiologiji. Med napadi se otroci za kratek čas zastrmijo, njihova aktivnost v tem času zastane, se ne odzivajo in se dogodka po koncu ne spomnijo. Pojavi se lahko na stotine napadov na dan v obliki zastrmitev, ki običajno trajajo do 10 sekund, sproži pa jih lahko poglobljeno dihanje. Do odrasle dobe otroške absence izzvenijo v 90 %, zgođen ali pozen pojav (< 4 ali > 9 let), neodzivnost na PEZ in fotosenzitivnost pa so povezani z manj ugodnim izidom (14).

Juvenilna epilepsija z absencami se najpogosteje pojavi med 10. in 12. letom in je pogosto povezana s prebujanjem, ko je napadov največ. Pri 80 % bolnikov se pojavijo tudi generalizirani tonično-klonični napadi, ki jih lahko spodbudi pomanjkanje spanja, pri približno 50 % pa je prisotna tudi fotosenzitivnost (54). Kljub temu, da se juvenilna epilepsija z absencami običajno odlično odzove

na zdravljenje s PEZ (celo v nizkih odmerkih), pa je pogostost relapsa po ukinitvi zdravljenja zelo velika (> 90 %).

Etosukcimid in valproat sta oba približno enako učinkovita za zdravljenje absenc, vendar ima etosukcimid manj stranskih učinkov (55).

### Infantilni spazmi – sindrom West

Infantilni spazmi se običajno pojavijo v starosti med 4. in 8. mesecem, ko se možgani še intenzivno razvijajo (56). Infantilni spazmi so kratkotrajni (0,5–2 sekundi) epileptični napadi, ki se običajno pojavljajo v nekajminutnih serijah. So relativno stereotipni pri posameznem bolniku, po obliki pa so lahko fleksijski, ekstenzijski ali mešani. Za razliko od miokloničnih zgibkov trajajo nekoliko dlje časa, vendar ne tako dolgo kot tonični epileptični napadi (57). Infantilnim spazmom so lahko pridružene tudi avtonomne in žariščne komponente, kot so premori v dihanju ali obrat oči. Večina otrok z infantilnimi spazmi ima kognitivni in razvojni zaostanek, pri čemer ima 70 % bolnikov prisoten razvojni zaostanek že pred pojavom infantilnih spazmov (38).

Etiologija infantilnih spazmov je zelo raznolika in jo sestavljajo malformacije skorje, hipoksično-ishemična encefalopatija, poškodbe glave, prirojene napake presnove, meningitis/encefalitis, kromosomske nepravilnosti (še posebej trisomija 21) in tuberozna skleroza (58, 59).

Najpogostejši vzorec EEG, povezan z infantilnimi spazmi, je hipsaritmija – izrazito kaotična, visokonapetostna in počasna možganska električna aktivnost, z nacepljenim večžariščnim pojavljanjem trnov (60). Hipsaritmčni vzorec predstavlja širjenje epileptiformne aktivnosti preko več možganskih predelov v času, ko imajo možgani slabo razvite inhibitorne mreže. Hipsaritmčni vzorec na posnetku EEG, ki je prisoten več kot tri tedne, je slab prognostični kazalec (61). Hipsaritmčni vzorec je lahko odsoten pri hudih možganskih lezijah, kot sta tuberozna skleroza in lizencefalija.

Prognoza infantilnih spazmov je bolj odvisna od etiološkega vzroka kot od zdravljenja, vendar pa hiter pričetek zdravljenja po začetku napadov lahko ugodno vpliva na prognozo.



Slabi prognostični kazalniki so pojav infantilnih spazmov pred 3. mesecem starosti, predhodni epileptični napadi in relaps po začnem dobrem odzivu na zdravljenje, medtem ko so ugodni kazalci normalen MR-možganov, prisotnost značilne hipsaritnije in ugoden odziv na zdravljenje (14).

Najuspešnejši sta zdravljenji z vigabatrinom ali adrenokortikotropnim hormonom. Hormonsko zdravljenje je učinkovitejše pri prekinjanju epileptičnih napadov kot vigabatrin, vendar dolgoročni učinek ni jasen (62). Prav tako ima vlogo pri zdravljenju infantilnih spazmov ketogena dieta (63).

### **Huda mioklonična epilepsija dojenčka - sindrom Dravet**

Huda mioklonična epilepsija dojenčka ali sindrom Dravet se pojavi pri dojenčkih, ki se normalno ali celo nadpovprečno hitro razvijajo (39). Dolgotrajni, generalizirani ali unilateralni žariščni tonično-klonični napadi se običajno pojavijo v prvem letu življenja. Spremlja jih povišana telesna temperatura, zato ima večina teh bolnikov sprva diagnozo kompleksnih vročinskih krčev. V družini teh bolnikov so vročinski krči pogosti, saj jih najdemo v približno 30% primerov (64). Pri približno 60% bolnikov je prisotna mutacija v genu *SCN1A*, ki je povezana z okvaro natrijevega kanalčka (65). Epileptične napade lahko včasih sproži rahlo povišana telesna temperatura, kot se to zgodi pri kopanju v vroči kopeli ali pri fizičnem naporu. Kasneje se pričnejo pojavljati epileptični napadi tudi v afebrilnem stanju z miokloničnimi in žariščnimi napadi ter atipičnimi absencami.

Pri teh bolnikih je posnetek EEG sprva normalen. Z razvojem številnih vrst napadov se spremeni tudi posnetek EEG, saj se pojavijo večžariščne spremembe in generalizirani multipli trni, trni in počasni valovi. Z razvojem teh oblik epileptičnih napadov in sprememb na posnetku EEG se ustavi razvoj bolnika ali pride celo do regresije v razvoju (39). Bolniki imajo po drugem letu starosti pogosto težave zaradi hiperkinetičnosti in z učenjem. Nenormalne nevrološke znake, npr. znake, povezane s kortikospinalno progno, najdemo pri 80% bolnikov (66).

Epizode epileptičnega statusa so pogoste in farmakološko zdravljenje je velikokrat neu-

činkovito. Najučinkovitejše je zdravljenje s fenobarbitonom, valproatom, benzodiazepini in topiramatom, medtem ko lahko zdravljenje s karbamazepinom, fenitoinom ali z lamotriginom napade poslabša (14).

### **Sindrom Lennox-Gastaut**

Sindrom Lennox-Gastaut je epileptična encefalopatija, ki se običajno pojavi med 3. in 6. letom starosti, a se lahko redkeje pojavi tudi med 1. in 8. letom starosti (39). Za pojav sindroma Lennox-Gastaut je več razlogov, kot so hipoksija, poškodba, malformacija, okužba ali tuberozna skleroza. Približno 40% bolnikov je imelo predhodno infantilne spazme (38). Pojavljajo se različne vrste epileptičnih napadov, kot so tonični, atonični, atipične absence, mioklonični in generalizirani tonično-klonični napadi. Pri sindromu Lennox-Gastaut je pogosto prisoten tudi kognitivni upad, še posebej pri bolnikih, ki imajo pogoste napade in ponavljajoče se epileptične statuse. V teh primerih je epilepsija napredujoča. Kognitivni upad je hujši pri otrocih z zgodnjim pojavom napadov (67).

Na tipičnem posnetku EEG so prisotni počasni, generalizirani kompleksni trn-val s frekvenco 1,5–2,5 Hz, ki so poudarjeni v dremežu in spanju (67). Na posnetku so pogosto prisotni tudi visokofrekventni (10–20 Hz) multipli trni, ki spremljajo tonične napade in se pojavljajo predvsem v spanju.

Optimalnega zdravljenja sindroma Lennox-Gastaut ne poznamo, priporočljivo pa je pričeti s širokospektralnimi PEZ, kakršni so valproat ali benzodiazepini (ali kombinacija obojih) (14). Ketogena dieta in stimulacija vagusnega živca sta lahko v nekaterih primerih koristna terapevtska ukrepa (68).

### **Mioklonično-astatična epilepsija Doose**

Mioklonično-astatična epilepsija Doose je sindrom idiopatske generalizirane epilepsije, ki se običajno pojavi med 1. in 5. letom starosti, pogosteje pri dečkih kot pri deklicah v razmerju 2:1 (69). Običajno se pri teh otrocih sprva pojavijo generalizirani tonično-klonični epileptični napadi, ki so lahko povezani s povišano telesno temperaturo. Kasneje se pojavijo mioklonični in mioklonično-astatični epilep-

tični napadi, ki se kažejo s kinkanjem, klecanjem in padci med hojo (69).

Sprva bolniki rastejo in se razvijajo normalno, postopoma pa se pričnejo pojavljati motnje izvedbenih sposobnosti, težave s pozornostjo in koncentracijo, hiperaktivnost in impulzivnost. Prognoza je različna, saj nekateri bolniki dosežejo stanje popolne remisije, vsaj ena tretjina bolnikov pa razvije sindrom Lennox-Gastaut. Pojav nočnih toničnih napadov je povezan s slabšo prognozo (69).

Posnetek EEG običajno pokaže generalizirane, neredne multiple trne in trne ter izbruhe počasne aktivnosti s frekvenco 2–3 Hz brez žariščnega poudarka. V osnovni bioelektrični možganski aktivnosti prevladujejo ritmi s frekvenco 4–7 Hz.

Prepoznavanje epileptičnih sindromov ni lahka naloga, še posebej težko pa je ločevanje med mioklonično-astatično epilepsijo in sindromom Lennox-Gastaut. Na splošno velja, da je razvoj pred pojavom mioklonično-astatične epilepsije normalen, bolezen pa ni povezana z nevrološkimi izpadi ali nevro-metabolnimi oziroma nevrodegenerativnimi boleznimi. Mioklonično-astatična epilepsija je le redko povezana z žariščnimi ali toničnimi epileptičnimi napadi. Posnetek EEG običajno kaže generalizirane spremembe brez žariščnih napravnosti, v osnovni možganski aktivnosti pa ponavadi najdemo ritme, ki so normalni za starost (39). Zdravili prvega izbo-

ra sta valproat in etosukcimid, pogosto ju dajemo sočasno (70).

## **Progressivne mioklonične epilepsije**

Progressivne mioklonične epilepsije so skupina redkih boleznih, pri katerih so v ospredju napredujoče nevrološke težave in regresija v razvoju. Večina progresivnih miokloničnih epilepsij je povezanih z genetskim vzrokom (71). Sprva se pri tej obliki epilepsij pogosto pojavljajo tonično-klonični napadi ob povišani telesni temperaturi. Kasneje se razvijejo različne oblike epileptičnih napadov, od žariščnih do generaliziranih, miokloničnih, generalizirano tonično-klonični in atonično-tonični napadi ter atipične absence (39).

Zaradi tega je pri teh bolnikih pogosto sprva težko ločiti, ali gre za mioklonično-astatično epilepsijo, sindrom Lennox-Gastaut, sindrom Dravet ali progresivno mioklonično epilepsijo. Vendar pa je pri teh otrocih mioklonus pogosto fragmentaren, večžariščen in se pogosto sproži z določeno držo ali zunanjim dražljajem, kot so svetloba, dotik ali zvok. Poleg trdovratne epilepsije se pri progresivnih miokloničnih epilepsijah pojavljajo izguba vida, ataksija in izpadi, povezani s kortikospinalno prognozo, ter kognitivni izpadi (39). Posnetek EEG značilno pokaže upočasnjeno možgansko električno aktivnost, generalizirane epileptiformne izbruhe različnih oblik in fotosenzitivnost (64).

## **LITERATURA**

1. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, et al. How long do new-onset seizures in children last? *Ann Neurol.* 2001; 49 (5): 659–64.
2. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia.* 1989; 30 (4): 389–99.
3. Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2001; 42 (6): 796–803.
4. Forsgren L. Incidence and prevalence. In: Wallace SJ, Farrell K, eds. *Epilepsy in children.* 2nd ed. London: Arnold; 2004. p. 21–5.
5. Lorber B, Krajnc N, Ravnik IM, et al. Mnogi obrazi epilepsije. In: *Liga proti epilepsiji Slovenije.* Ljubljana: European Epilepsy Day; 2011.
6. Ravnik IM. Kratek stik v možganih. *Naša lekarna.* 2006; 1 (6): 38–42.
7. Wallace SJ. Febrile seizures. In: Wallace SJ, Farrell K, eds. *Epilepsy in children.* 2nd ed. London: Arnold; 2004. p. 123–30.
8. Berg AT, Langfitt J, Shinnar S, et al. How long does it take for partial epilepsy to become intractable? *Neurology.* 2003; 60 (2): 186–90.

9. Kramer U, Nevo Y, Neufeld MY, et al. Epidemiology of epilepsy in childhood: a cohort of 440 consecutive patients. *Pediatr Neurol.* 1998; 18 (1): 46–50.
10. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, et al. How well can epilepsy syndromes be identified at diagnosis?: A reassessment 2 years after initial diagnosis. *Epilepsia.* 2000; 41 (10): 1269–75.
11. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, et al. Newly diagnosed epilepsy in children: presentation at diagnosis. *Epilepsia.* 1999; 40 (4): 445–52.
12. Kaminska A, Ickowicz A, Plouin P, et al. Delineation of cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome and myoclonic astatic epilepsy using multiple correspondence analysis. *Epilepsy Res.* 1999; 36 (1): 15–29.
13. Cowan LD. The epidemiology of the epilepsies in children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002; 8 (3): 171–81.
14. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet.* 2006; 367 (9509): 499–524.
15. Poduri A, Lowenstein D. Epilepsy genetics-past, present, and future. *Curr Opin Genet Dev.* V tisku 2011.
16. Annegers JF, Hauser WA, Anderson VE, et al. The risks of seizure disorders among relatives of patients with childhood onset epilepsy. *Neurology.* 1982; 32 (2): 174–9.
17. Singh R, Gardner RJ, Crossland KM, et al. Chromosomal abnormalities and epilepsy: a review for clinicians and gene hunters. *Epilepsia.* 2002; 43 (2): 127–40.
18. Kuzniecky R, Murro A, King D, et al. Magnetic resonance imaging in childhood intractable partial epilepsies: pathologic correlations. *Neurology.* 1993; 43 (4): 681–7.
19. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology.* 2005; 65 (12): 1873–87.
20. Rener-Primec Z, Kopač Š, Neubauer D, et al. Infantilni spazmi – vloga kortikalnih lezij, nove možnosti diagnostike in zdravljenje. *Slov pediatr.* 1997; 5: 17–20.
21. Gleeson JG. Classical lissencephaly and double cortex (subcortical band heterotopia): LIS1 and doublecortin. *Curr Opin Neurol.* 2000; 13 (2): 121–5.
22. Arzimanoglou AA, Andermann F, Aicardi J, et al. Sturge-Weber syndrome: indications and results of surgery in 20 patients. *Neurology.* 2000; 55 (10): 1472–9.
23. Hadjipanayis A, Hadjichristodoulou C, Youroukos S. Epilepsy in patients with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 1997; 39 (10): 659–63.
24. Delgado MR, Riel A, Mills J, et al. Discontinuation of antiepileptic drug treatment after two seizure-free years in children with cerebral palsy. *Pediatrics.* 1996; 97 (2): 192–7.
25. Vargha-Khadem F, Isaacs E, van der Werf S, et al. Development of intelligence and memory in children with hemiplegic cerebral palsy. The deleterious consequences of early seizures. *Brain.* 1992; 115 (Pt 1): 315–29.
26. Van Landingham KE, Heinz ER, Cavazos JE, et al. Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal injury after prolonged focal febrile convulsions. *Ann Neurol.* 1998; 43 (4): 413–26.
27. Pomeroy SL, Holmes SJ, Dodge PR, et al. Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med.* 1990; 323 (24): 1651–7.
28. Lorber B. Epileptični napadi po poškodbi glave in popoškodbena epilepsija. In: Komadina R, Smrkolj V, Pavlovčič V, eds. Zbornik izbranih predavanj Simpozija o poškodbah otroškega skeleta in poškodbah nevrokraniuma in možganov; 2009 Mar 13–14; Portorož. Celje: Splošna bolnišnica Celje; c2009. p. 263–5.
29. Prayson RA. Tumours arising in the setting of paediatric chronic epilepsy. *Pathology.* 2010; 42 (5): 426–31.
30. Wolf NI, Garcia-Cazorla A, Hoffmann GF. Epilepsy and inborn errors of metabolism in children. *J Inher Metab Dis.* 2009; 32 (5): 609–17.
31. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, et al. The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. *Pediatrics.* 1996; 98 (2 Pt 1): 216–25.
32. Sillanpaa M. Long-term outcome of epilepsy. *Epileptic Disord.* 2000; 2 (2): 79–88.
33. Schmidt D, Gram L. A practical guide to when (and how) to withdraw antiepileptic drugs in seizure-free patients. *Drugs.* 1996; 52 (6): 870–4.
34. Sander JW. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. *Epilepsia.* 1993; 34 (6): 1007–16.
35. Ravnik IM. Trdovratne epilepsije pri otrocih in mladostnikih. *Med Razgl.* 1998; 37 (4): 141–6.
36. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000; 342 (5): 314–9.
37. King MA, Newton MR, Jackson GD, et al. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet.* 1998; 352 (9133): 1007–11.
38. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Aicardi's epilepsy in children. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
39. Zupanc ML. Clinical evaluation and diagnosis of severe epilepsy syndromes of early childhood. *J Child Neurol.* 2009; 24 Suppl 8: 6–14.
40. Guerrini R, Arzimanoglou A, Brouwer O. Rationale for treating epilepsy in children. *Epileptic Disord.* 2002; 4 Suppl 2: 9–21.

41. Sirven JI, Sperling M, Wingerchuk DM. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001 (3): CD001902.
42. Tretnjak V, Ravnik IM, Krajnc N. Kirurško zdravljenje epilepsij z začetkom v otroškem obdobju. *Slov Pediatr.* 2010; 17 Suppl 1: 214–8.
43. Neubauer D. Vročina, vročinski krči in bakteriemija. *JAMA.* 2002; 10 (5): 295–6.
44. Bregant T. Vročinski krči. *Slov Pediatr.* 2009; 16 (1): 4–10.
45. Muthugovindan D, Hartman AL. Pediatric epilepsy syndromes. *Neurologist.* 2010; 16 (4): 223–37.
46. Harvey AS, Berkovic SF, Wrennall JA, et al. Temporal lobe epilepsy in childhood: clinical, EEG, and neuroimaging findings and syndrome classification in a cohort with new-onset seizures. *Neurology.* 1997; 49 (4): 960–8.
47. Mohamed A, Wyllie E, Ruggieri P, et al. Temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis in pediatric candidates for epilepsy surgery. *Neurology.* 2001; 56 (12): 1643–9.
48. Hamer HM, Wyllie E, Luders HO, et al. Symptomatology of epileptic seizures in the first three years of life. *Epilepsia.* 1999; 40 (7): 837–44.
49. Vigeveno F, Fusco L. Hypnic tonic postural seizures in healthy children provide evidence for a partial epileptic syndrome of frontal lobe origin. *Epilepsia.* 1993; 34 (1): 110–9.
50. Tandon N, Alexopoulos AV, Warbel A, et al. Occipital epilepsy: spatial categorization and surgical management. *J Neurosurg.* 2009; 110 (2): 306–18.
51. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2006; 47 (7): 1094–120.
52. Ambrosetto G, Tassinari CA. Antiepileptic drug treatment of benign childhood epilepsy with rolandic spikes: is it necessary? *Epilepsia.* 1990; 31 (6): 802–5.
53. Covanis A. Panayiotopoulos syndrome: a benign childhood autonomic epilepsy frequently imitating encephalitis, syncope, migraine, sleep disorder, or gastroenteritis. *Pediatrics.* 2006; 118 (4): e1237–43.
54. Lu Y, Waltz S, Stenzel K, et al. Photosensitivity in epileptic syndromes of childhood and adolescence. *Epileptic Disord.* 2008; 10 (2): 136–43.
55. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med.* 2010; 362 (9): 790–9.
56. Ohtahara S, Yamatogi Y. Ohtahara syndrome: with special reference to its developmental aspects for differentiating from early myoclonic encephalopathy. *Epilepsy Res.* 2006; 70 Suppl 1: 58–67.
57. Lombroso CT. A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations. *Epilepsia.* 1983; 24 (2): 135–58.
58. Ohtahara S, Yamatogi Y. Severe encephalopathic epilepsy in infants: West syndrome. In: Pellock JM, Dodson WE, Bourgeois BFD, eds. *Pediatric Epilepsy: Diagnosis and Therapy.* New York: Demos Medical Publishing; 2001. p. 177–91.
59. Primec ZR, Kopač Š, Neubauer D. Epidemiologic features of infantile spasms in Slovenia. *Epilepsia.* 2002; 43 (2): 183–7.
60. Lux AL, Osborne JP. A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group. *Epilepsia.* 2004; 45 (11): 1416–28.
61. Primec ZR, Stare J, Neubauer D. The risk of lower mental outcome in infantile spasms increases after three weeks of hypsarrhythmia duration. *Epilepsia.* 2006; 47 (12): 2202–5.
62. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 (4): CD001770.
63. Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR, et al. Efficacy of the ketogenic diet for infantile spasms. *Pediatrics.* 2002; 109 (5): 780–3.
64. Wheless JW. Managing severe epilepsy syndromes of early childhood. *J Child Neurol.* 2009; 24 Suppl 8: 24–32.
65. Nabbout R, Gennaro E, Dalla Bernardina B, et al. Spectrum of SCN1A mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology.* 2003; 60 (12): 1961–7.
66. Guerrini R, Aicardi J. Epileptic encephalopathies with myoclonic seizures in infants and children (severe myoclonic epilepsy and myoclonic-astatic epilepsy). *J Clin Neurophysiol.* 2003; 20 (6): 449–61.
67. Dulac O, N'Guyen T. The Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia.* 1993; 34 Suppl 7: 7–17.
68. Trevathan E. Infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *J Child Neurol.* 2002; 17 Suppl 2: 9–22.
69. Doose H. Myoclonic-astatic epilepsy. *Epilepsy Res Suppl.* 1992; 6: 163–8.
70. Oguni H, Tanaka T, Hayashi K, et al. Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. *Neuropediatrics.* 2002; 33 (3): 122–32.
71. Shahwan A, Farrell M, Delanty N. Progressive myoclonic epilepsies: a review of genetic and therapeutic aspects. *Lancet Neurol.* 2005; 4 (4): 239–48.