

Sindrom Epilepsi Pada Anak

Risa Vera¹, Mas Ayu Rita Dewi¹, Nursiah²

1. Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Rumah sakit Moehammad Hoesin Palembang
2. Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

Abstrak

Insiden epilepsi belum diketahui secara pasti, namun epilepsi paling sering terjadi pada masa bayi dan anak. Pada tahun 1981, International League of Epilepsy (ILAE) membuat klasifikasi epilepsi berdasarkan tipe kejang yaitu kejang parsial, kejang umum dan kejang yang tak terklasifikasi. Dengan menggunakan klasifikasi ini, diagnosis lebih mudah ditegakkan. Namun kelemahannya, seorang pasien bisa saja mengalami beberapa jenis kejang sekaligus, baik terjadi bersamaan maupun pada waktu yang berlainan, sehingga diagnosis epilepsi menjadi kurang tepat dan terapi menjadi tidak adekuat. Untuk lebih mempertajam diagnosis, pada tahun 1989 ILAE merevisi klasifikasi epilepsi menjadi sindrom epilepsi berdasarkan sekumpulan tanda dan gejala yang muncul bersamaan dalam suatu serangan epilepsi. Dengan menggunakan sistem klasifikasi ILAE tahun 1989, diagnosis epilepsi menjadi lebih tepat dan tatalaksana yang diberikanpun menjadi lebih terarah. Dengan demikian prognosis penyakit akan lebih baik dan kualitas hidup penderita epilepsi menjadi lebih optimal.

Kata kunci: epilepsi, sindrom epilepsi, klasifikasi, kejang, anak

Abstract

Incidence of epilepsy is still unknown, but the highest incidence is in infant and children. In 1981, International League of Epilepsy (ILAE) classified epilepsy based on the seizure type, including partial epilepsy, general epilepsy and unclassified epilepsy. When using this classification, the diagnosis is easy to make. Unfortunately, a patient could have more than one seizure type whether it happened at the same time or at different time, so epilepsy could be misdiagnosed and lead to inadequate therapy. To give more accurate diagnosis, in 1989 ILAE revised the classification into epilepsy syndrome based on signs and symptoms that appear in the epileptic seizure. With this classification, the diagnosis and therapy are more accurate so the prognosis and quality of life will be more optimal.

Key words: epilepsy, epilepsy syndrome, classification, seizure, children

1. Pendahuluan

Sindrom epilepsi adalah bentuk klasifikasi epilepsi berupa sekumpulan tanda dan gejala yang muncul bersamaan dalam suatu serangan epilepsi. Klasifikasi sindrom epilepsi ini diperkenalkan oleh *International League Against Epilepsy* (ILAE) pada tahun 1989, yang disusun berdasarkan usia/onset saat terjadi kejang, tipe kejang, status neurologis, faktor pencetus, gejala dan tanda fisik maupun mental, riwayat keluarga, gambaran EEG, prognosis serta respon terhadap pengobatan¹.

Insiden sindrom epilepsi belum diketahui secara pasti. Annegers (1996) melaporkan insiden epilepsi idiopatik berkaitan dengan lokasi (*idiopathic localized-related*) sebesar 1,7 per 100.000, insiden epilepsi simptomatik

berkaitan lokasi (*symptomatic localized-related*) sebesar 13,6 per 100.000. Sindrom epilepsi yang paling sering ditemukan pada masa anak adalah epilepsi Rolandic².

2. Pembahasan

Walaupun terdiri dari berbagai bentuk dan ukuran, semua sel saraf mengandung tiga komponen penting. Komponen pertama adalah somatodendrit yang mengandung nukleus untuk mengatur metabolisme sel, komponen kedua adalah akson yang bercabang-cabang, dimana ujung-ujung akson akan membentuk komponen ketiga, yaitu terminal sinaptik. Terminal sinaptik ini akan mengeluarkan neurotransmitter ke dalam celah sinaptik. Di seberang celah sinaptik, terdapat membran postsinaptik yang mengandung reseptor pengikat neurotransmitter³⁻⁷. Jika neurotransmitter yang dilepaskan

berikatan dengan reseptor, maka akan terjadi perubahan lokal pada sistem elektrik neuron. Perubahan tersebut dapat berupa eksitasi maupun inhibisi pada impuls saraf, sehingga terjadi aksi potensial yang dapat menimbulkan serangan epilepsi^{3,4,7}

Patofisiologi berdasarkan mekanisme eksitasi. Patofisiologi epilepsi berdasarkan mekanisme imbalanceksitasi dan inhibisi. Aktivitas kejang sangat dipengaruhi oleh perubahan eksitabilitas sel-sel saraf dan hubungan antar sel-sel saraf. Kejang dapat dipicu oleh eksitasi ataupun inhibisi pada sel saraf⁸⁻¹¹. Glutamat yang dilepaskan dari terminal presinaps akan berikatan dengan reseptor glutamat yang disebut reseptor inotropik glutamat (iGluRs) yang memiliki beberapa sub tipe yaitu NMDA (*N-methyl-D-aspartate*) dan non-NMDA (kainate dan *amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole propionic acid* atau AMPA)^{12,13,14}.

Ikatan glutamat dengan reseptor non-NMDA akan menghasilkan neurotransmisi eksitasi tipe cepat yang disebut *excitatory postsynaptic potential* (EPSP). Sementara itu, ikatan glutamat dengan reseptor NMDA akan menghasilkan tipe EPSP yang lebih lambat¹².

Patofisiologi berdasarkan mekanisme inhibisi. Neurotransmitter inhibisi primer pada otak adalah GABA. GABA yang dilepaskan akan berikatan dengan reseptor GABA_A dan menyebabkan masuknya ion Cl⁻ ke dalam sel neuron. Masuknya ion Cl⁻ ini akan meningkatkan muatan negatif dalam neuron postsinaps dan mengakibatkan hiperpolarisasi, perubahan pada potensial membran ini disebut *inhibitory postsynaptic potential* (IPSP). Reseptor GABA_B terletak pada terminal presinaptik dan membran postsinaptik. Jika diaktifkan oleh GABA presinaptik maupun postsinaptik maka reseptor GABA_B akan menyebabkan IPSP. IPSP berperan dalam menurunkan cetusan elektrik sel saraf. Penurunan komponen sistem GABA-IPSP ini akan mengakibatkan eksitasi dan mencetuskan epilepsi¹²⁻¹⁴.

Patofisiologi berdasarkan mekanisme sinkronisasi. Epilepsi dapat diakibatkan oleh gangguan sinkronisasi sel-sel saraf berupa hipersinkronisasi. Hipersinkronisasi terjadi akibat keterlibatan sejumlah besar neuron yang berdekatan dan menghasilkan cetusan elektrik yang abnormal. Potensial aksi yang terjadi pada satu sel neuron akan disebarkan ke neuron-neuron lain yang berdekatan dan pada akhirnya akan terjadi bangkitan elektrik yang berlebihan dan bersifat berulang^{12,13}.

Patofisiologi berdasarkan mekanisme iktogenesis. Mekanisme iktogenesis terjadi akibat perubahan plastisitas seluler dan sinaps serta akibat perubahan pada lingkungan ekstraseluler. Mekanisme iktogenesis diawali dengan adanya sel-sel neuron abnormal yang mempengaruhi neuron-neuron sekitarnya dan membentuk suatu *critical mass*, yang bertanggung jawab dalam mekanisme epilepsi. Sampai saat ini teori tentang iktogenesis ini masih diperdebatkan¹²⁻

¹⁴. Eksitabilitas merupakan kunci utama pada mekanisme iktogenesis, eksitasi dapat berasal dari neuron individual, lingkungan neuronal atau populasi neuronal. Ketiga penyebab ini berinteraksi satu sama lain selama satu episode iktal tertentu^{12,13}.

Patofisiologi berdasarkan mekanisme epileptogenesis. Bangkitan epilepsi dicetuskan oleh suatu sumber di otak yang dinamakan fokus epileptogenik, yang berasal dari sekelompok sel neuron yang abnormal di otak dan memiliki lepas muatan listrik yang berlebihan sehingga mengalami hipersinkronisasi¹¹⁻¹⁴.

Patofisiologi berdasarkan mekanisme peralihan interiktal-iktal. Mekanisme yang memproduksi sinyal, sinkronisasi dan penyebaran aktivitas sel saraf termasuk kedalam teori transisi interiktal-iktal. Dari berbagai penelitian, mekanisme transisi ini tidak berdiri sendiri melainkan hasil dari beberapa interaksi mekanisme yang berbeda. Terdapat dua teori mengenai transisi interiktal-iktal, yaitu mekanisme nonsinaptik dan sinaptik. Pada nonsinaptik adanya aktivitas iktal-interiktal yang berulang menyebabkan peningkatan kalium ekstrasel sehingga eksitabilitas neuron meningkat. Aktivitas pompa Na-K sangat berperan dalam mengatur eksitabilitas neuronal. Hipoksia atau iskemia dapat menyebabkan kegagalan pompa Na-K sehingga meningkatkan transisi interiktal-iktal. Engelborghs melaporkan bahwa gangguan sinkronisasi juga berperan penting pada transisi interiktal-iktal^{12,13}.

Teori sinaptik ini menyebutkan bahwa penurunan efektivitas mekanisme inhibisi sinaps ataupun peningkatan aktivitas eksitasi sinaps dapat mencetuskan epilepsi^{12,13}.

Patofisiologi berdasarkan mekanisme neurokimiawi. Mekanisme epilepsi sangat dipengaruhi oleh keadaan neurokimia pada sel-sel saraf, misalnya sifat neurotransmitter yang dilepaskan, ataupun adanya faktor tertentu yang menyebabkan gangguan keseimbangan neurokimia seperti pemakaian obat-obatan. Selain GABA dan glutamat yang merupakan neurotransmitter penting dalam epilepsi, terdapat beberapa produk kimiawi lain yang juga ikut berperan seperti misalnya golongan opioid yang dapat menyebabkan inhibisi interneuron, ataupun katekolamin yang dapat menurunkan ambang kejang. Selain itu gangguan elektrolit akibat kegagalan pengaturan pompa ionik juga ikut mencetuskan serangan epilepsi¹⁴. Beberapa zat kimia terbukti dapat memicu terjadinya epilepsi, yaitu *alumina hydroxide gel* yang menyebabkan degenerasi neuron, kematian neuron dan penurunan aktivitas GABAergik, pilokapin yang menyebabkan pembengkakan pada dendrit, soma dan astrosit, dan pada tahap akhir menyebabkan kematian sel. Asam kainat terbukti dapat menginduksi kejang dengan cara memacu reseptor EAA (*excitatory amino acid*)¹⁴.

Patofisiologi berdasarkan mekanisme imun. Teori mengenai mekanisme imun masih jarang diperbincangkan

dan masih memerlukan pembuktian lebih lanjut. Teori ini menyebutkan bahwa reaksi imunologis atau inflamasi menyebabkan berbagai penyakit neurologis termasuk epilepsi. Reaksi inflamasi pada sistem saraf pusat merupakan akibat dari aktivasi sistem imun adaptif maupun nonadaptif. Penelitian yang dilakukan pada binatang percobaan memperlihatkan bahwa selama aktivitas epilepsi terjadi pelepasan mediator inflamasi oleh mikroglia, astrosit dan neuron¹²⁻¹⁴.

Pemeriksaan Penunjang.

Elektroensefalografi (EEG).

Pemeriksaan EEG tidak sepenuhnya mendukung ataupun menyingkirkan diagnosis epilepsi, kurang lebih 5% pasien tanpa epilepsi mempunyai kelainan EEG berupa aktivitas epilepsi pada rekaman EEG, dan hanya 50% pasien dengan epilepsi memiliki aktivitas epileptiform pada rekaman EEG pertamanya¹¹. EEG sangat berperan dalam menegakkan diagnosis epilepsi dan memberikan informasi berkaitan dengan sindrom epilepsi, serta dalam menentukan lokasi atau fokus kejang khususnya pada kasus-kasus kejang fokal¹⁵⁻¹⁷. Prosedur standar yang digunakan pada pemeriksaan EEG adalah rekaman EEG saat tidur (*sleep deprivation*), pada kondisi hiperventilasi dan stimulasi fotik, dimana ketiga keadaan tersebut dapat mendeteksi aktivitas epileptiform. Selain ketiga prosedur standar diatas dikenal pula rekaman Video-EEG dan *ambulatory EEG*, yang dapat memperlihatkan aktivitas elektrik pada otak selama kejang berlangsung^{11,15-17}.

MRI.

MRI merupakan pemeriksaan pencitraan yang sangat penting pada kasus-kasus epilepsi karena MRI dapat memperlihatkan struktur otak dengan sensitivitas yang tinggi. Gambaran yang dihasilkan oleh MRI dapat digunakan untuk membedakan kelainan pada otak, seperti gangguan perkembangan otak (sklerosis hipokampus, disgenesis kortikal), tumor otak, kelainan pembuluh darah otak (hemangioma kavernosa) serta abnormalitas lainnya¹⁸. Meskipun MRI memiliki banyak keunggulan, pemeriksaan dengan MRI tidak dilakukan pada semua jenis epilepsi. MRI tidak dianjurkan pada sindrom epilepsi dengan kejang umum karena jenis epilepsi ini biasanya bukan disebabkan oleh gangguan struktural. Demikian juga halnya dengan BETCS, karena BETCS tidak disebabkan oleh gangguan pada otak¹⁸.

CT Scan.

Walaupun CT Scan sering memberikan hasil yang normal pada kebanyakan kasus epilepsi, CT Scan merupakan pemeriksaan penunjang yang cukup penting karena dapat menunjukkan kelainan pada otak seperti atrofi jaringan otak, jaringan parut, tumor dan kelainan pada pembuluh darah otak¹⁹.

Klasifikasi Sindrom Epilepsi. Klasifikasi internasional epilepsi dan sindrom epilepsi disusun oleh ILAE pada tahun 1989 adalah sebagai berikut^{1,20}.

1. Epilepsi dan Sindrom epilepsi lokal (localized related)
 - Idiopatik (primer)
 - A. Epilepsi benigna dengan gelombang pakudaerah temporal
 - B. Epilepsi dengan gelombang paroksismal daerah oksipital
 - C. *Primary Reading Epilepsy*
 - Simptomatik (sekunder)
 - A. Epilepsi parsialis kontinua kronik progresif pada anak (Sindrom Kojewnikoff's)
 - B. Sindrom dengan bangkitan yang dipresipitasi rangsangan tertentu
 - C. Epilepsi dan sindrom lain berdasarkan lokasi dan etiologi
 1. Epilepsi lobus temporalis
 2. Epilepsi lobus frontalis
 3. Epilepsi lobus parietalis
 4. Epilepsi lobus oksipitalis
 - Kriptogenik
2. Epilepsi dan sindrom epilepsi umum
 - Idiopatik
 - A. Kejang neonatus familial benigna
 - B. Kejang neonatus benigna
 - C. Epilepsi mioklonik pada bayi
 - D. Epilepsi lena pada anak (*pyknolepsy*)
 - E. Epilepsi lena pada remaja
 - F. Epilepsi mioklonik pada remaja
 - G. Epilepsi dengan bangkitan tonik klonik saat terjaga
 - H. Epilepsi umum idiopatik lain yang tidak termasuk salah satu diatas
 - I. Epilepsi yang dipresipitasi faktor tertentu
 - Idiopatik dan/atau simptomatik
 - A. Sindrom West (*infantile spasms*)
 - B. Sindrom Lennox-Gastaut
 - C. Epilepsi mioklonik astatik
 - D. Epilepsi lena mioklonik
 - Simptomatik
 - A. Etiologi non spesifik
 - a. Ensefalopati mioklonik dini
 - b. Ensefalopati infantile dini dengan *burst suppression*
 - c. Epilepsi simptomatik lain yang tidak termasuk diatas
 - B. Etiologi spesifik
Bangkitan epilepsi sebagai komplikasi penyakit lain
3. Epilepsi dan sindrom epilepsy yang tak dapat ditentukan fokal atau umum
 - Bangkitan umum dan fokal
 - A. Bangkitan neonatal
 - B. Epilepsi mioklonik berat pada bayi
 - C. Epilepsi dengan gelombang paku kontinyu selama tidur dalam

- D. Epilepsi afasia didapat (Sindrom Landau-Kleffner)
 - E. Epilepsi yang tidak terklasifikasi selain diatas
- Tanpa gambaran tegas fokal atau umum
4. Sindrom khusus
- Berkaitan dengan situasi tertentu
 - A. Kejang demam
 - B. Bangkitan kejang terjadi hanya sekali
 - C. Bangkitan kejang yang terjadi akibat keadaan tertentu seperti stress, perubahan hormonal, obat, alkohol, kurang tidur
 - Kejang terisolasi atau Status epileptikus terisolasi

Penatalaksanaan. Tujuan utama terapi epilepsi tidak hanya menghentikan atau mengurangi frekuensi serangan, tapi juga mencegah timbulnya efek samping dan mencegah komplikasi sehingga tercapai kualitas hidup yang optimal bagi penderita²⁰. Terapi utama pada epilepsi adalah penggunaan obat anti epilepsi (OAE). Beberapa kasus tertentu memerlukan terapi selain OAE, contohnya pada Sindrom West yang memerlukan tambahan terapi *Adrenocorticotrophic Hormone* (ACTH). Obat antiepilepsi yang paling sering digunakan adalah golongan benzodiazepine, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin dan asam valproat. Saat ini telah dikenal berbagai OAE terbaru yaitu lamotrigin, vigabatrin, topiramate, gabapentin, levetiracetam dan pregabalin.^{11,20}

Beberapa OAE bekerja pada sistem inhibisi. Fenobarbital dan benzodiazepin bekerja pada reseptor GABA_A, mempengaruhi inhibisi dengan cara meningkatkan influksi ion Cl⁻ melalui reseptor GABA. Vigabatrin bekerja dengan cara menghambat degradasi enzim GABA transaminase sehingga meningkatkan konsentrasi GABA. Tiagabine mencegah *reuptake* GABA pada terminal presinaps. Beberapa OAE memiliki efek eksitasi neuronal. Fenitoin, karbamazepin dan lamotrigin memblok channel sodium dan menurunkan eksitasi neuronal, sementara etosuksimid memblok aliran kalsium.^{21,22}

Terapi epilepsi dimulai dengan monoterapi menggunakan OAE yang dipilih sesuai jenis bangkitan dan jenis sindrom epilepsi, kondisi penderita dan ketersediaan obat.²⁰ Penghentian OAE pada penderita epilepsi dilakukan jika penderita telah bebas kejang selama minimal dua tahun dan gambaran EEG tidak didapatkan kelainan. Penghentian OAE dimulai dari satu OAE yang bukan OAE utama, dengan penurunan dosis yang dilakukan secara bertahap, yaitu dosis diturunkan 25 % dari dosis semulasetiap bulan dalam jangka waktu 6 bulan.^{20,22,23}

Pada penderita yang tidak terkontrol dengan OAE tapi tidak memenuhi persyaratan pembedahan dapat disarankan penggunaan *vagal nerve stimulator* (VNS), yaitu alat serupa *pacemaker* yang ditanam dibawah kulit didekat nervus vagus, yang berguna untuk mengontrol kejang, terutama jenis kejang dengan manifestasi berupa gerakan mengunyah atau mengecap. Mekanisme kerja alat ini

belum diketahui secara pasti, namun efektivitasnya hampir sama dengan OAE walaupun tidak menjamin penderita bebas kejang sepenuhnya. Keuntungan alat ini adalah tidak menimbulkan gejala neurotoksisitas seperti halnya OAE. Efek samping yang dapat terjadi berupa batuk, suara serak, bradikardi dan apnoe pada saat tidur.²³⁻²⁵

Terapi diet ketogenik sangat dianjurkan untuk penderita epilepsi, pertamakali diperkenalkan pada tahun 1920. Diet ketogenik merupakan diet rendah gula dan protein namun mengandung lemak yang tinggi. Komposisi nutrisi yang terdapat dalam diet ketogenik menyebabkan pembakaran lemak yang tinggi sehingga dapat meningkatkan kadar keton dalam darah. Telah diketahui sebelumnya bahwa keton dapat meminimalkan rangsangan pada sistem saraf pusat. Kelemahan dari terapi diet ini adalah sering terjadi gangguan pencernaan seperti mual dan diare, malnutrisi dan pembentukan batu saluran kemih karena diet ini seringkali mengandung asam urat tinggi. Terapi diet ini dapat menurunkan kejadian kejang sebesar 25-50 %.^{24,25}

3. Kesimpulan dan Saran

Sindrom epilepsi merupakan bentuk klasifikasi epilepsi pada anak yang ditentukan berdasarkan usia/onset saat terjadi kejang, tipe kejang, status neurologis, faktor pencetus, gejala dan tanda fisik maupun mental, riwayat keluarga, gambaran EEG, prognosis serta respon terhadap pengobatan. Klasifikasi ini merupakan panduan untuk menentukan diagnosis epilepsi yang lebih akurat, sehingga tatalaksana yang diberikan kepada penderita akan tepat dan terarah. Dengan demikian, prognosis penyakit dan kualitas hidup penderita epilepsi dapat lebih optimal.

Daftar Acuan

1. Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989;30:389-99.
2. Engel J, Pedley T. Introduction: What is epilepsy? In: Engel J, Pedley T, editors. *Epilepsy, a comprehensive text book*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, William and Wilkins; 2008. p. 9-11.
3. Sabbatini RM. Neurons and synapses : the history of its discovery. *Brain & mind magazine*; 2007(17): 89-96.
4. Manford M. Practical guide to epilepsy. Burlington; 2003. p. 3-7.
5. Marieb E. Essentials of human anatomy and physiology. 1988. p. 88-92, 117-25.
6. Neurotransmitters. [Online]. 2008 [Cited 2007]; Available from URL: <http://en.wikipedia.org/w/neurotransmitter>
7. Neurotransmitter and neuroactive peptides. [Online]. 2008 [Cited 2008]; Available from URL :<http://faculty.washington.edu/chudler/ap>

8. Engel J et al. Neurobiology of epilepsy. In: Engel J, Pedley T, editors. *Epilepsy, a comprehensive text book*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincot, William and Willkins; 2008. p 219-89.
9. Engelborghs et al. Pathophysiology of epilepsy. *Acta Neurol Bel* 2000;100:201-213.
10. Stafsttom E. Back to basic: the pathophysiology of epileptic seizure, a primer for pediatrician. *Pediatrics in review* 1998;(19): 342-51.
11. Lumbantobing SM. Etiologi dan faal sakitan epilepsi. Dalam: *Buku ajar neurologi*. Edisi kedua. FKUI 2007. p. 197-203.
12. Nair D. Epilepsy. In: *Disease Management Project*. [Online]. 2008 [Cited on 2003 May]; Available from URL: <http://www.clevelandclinic/medicalpubs/diseasemanagement>.
13. Avanzini G, Treiman D, Engel J. Animal model of acquired epilepsies and status epilepticus. In: Engel J, Pedley T, editors. *Epilepsy, a comprehensive text book*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincot, Wiiliam and Willkins; 2008. p. 415-44.
14. Vezzani A, Paltola J, Janigro D. Inflammation. In: Engel J, Pedley T, editors. *Epilepsy, a comprehensive text book*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincot, Wiiliam and Willkins; 2008. p. 267-76.
15. Chang B, Loweinstwein B. Epilepsy. *New England Journal Medicine* 2003;(349):1257-66.
16. Aurlienetal. EEG background activity described by a large computerized database. *Clinical Neurophysiology* 2004;115(3):665-73.
17. Epstein H, Charles M. Timeline of the history of EEG and associated fields. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1983;106:173-76.
18. Detre J. fMRI: Applications in epilepsy. *Epilepsia* 2004;(45):26-31.
19. Rallam DK. Investigating epilepsy: CT and MRI in epilepsy. *Nepal Journal of Neuroscience* 2004:67-72.
20. Kelompok studi epilepsi. *Pedoman tatalaksana epilepsi*. Edisi kedua. Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia. 2007.
21. Rang HP. *Pharmacology*. 2005:474-93
22. Chongtrakul S. *Managing childhood epilepsy*. *Drug and therapeutics bulletin*. 2001.
23. Kalra V. Management of childhood epilepsy. *Indian Journal of Paediatrics* 2003(7):147-51.
24. Panayiotopoulos C. *The epilepsies: Seizures, syndrome and management*. Oxford: Blandon Medical Publishing; 2005.
25. Guerrini R, Farmeggiani L, Kaminska A, Dulac O. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescent. *Epilepsia* 2002:105-112