Nová klasifikácia epileptických záchvatov a epilepsií ILAE 2017

doc. MUDr. Vladimír Donáth, PhD.
II. neurologická klinika SZU a FNsP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

Neurol. prax, 2018;19(1):35-39

Úvod

Klasifikácia epileptických záchvatov a epilepsie má mimoriadny význam pre klinikov, výskumníkov, pacientov a ich rodiny, ako aj pre opatrovateľské tímy. Umožňuje a zlepšuje možnosti vzájomnej komunikácie.

V roku 2017 vzhľadom na rozvoj nových klinických skúseností Medzinárodná liga proti epilepsii (ILAE) iniciovala nový operatívny systém klasifikácie typov záchvatov a epilepsií. Od zmien sa očakáva zlepšenie intuitívnosti, transparentnosti a všestrannosti systému klasifikácie, pričom sa do klasifikácie umožňuje zaradenie predtým nezaraditeľných typov záchvatov a epilepsií.

Definícia záchvatov a epilepsie

Epileptický záchvat sa koncepčne definuje ako: „*prechodný výskyt príznakov a/alebo symptómov v dôsledku abnormne nadmernej alebo synchrónnej neurónovej aktivity v mozgu*“. Táto definícia bola ILAE aktualizovaná naposledy v roku 2005 a nezmenila sa ani v roku 2014, keď došlo k aktualizácii definície epilepsie.

Za epilepsiu sa považuje, ak má postihnutý epileptický záchvat a jeho mozog „vykazuje patologickú a trvalú tendenciu k opakovanému výskytu záchvatov“. *Epilepsia sa definuje ako stav, pri ktorom* má jednotlivec: 1) najmenej dva neprovokované alebo reflexné *záchvaty > 24 hodín od seba*, 2) *jeden nevyprovokovaný alebo reflexný záchvat a pravdepodobnosť ďalšieho záchvatu podobného všeobecnej recidíve rizika po dvoch neprovokovaných záchvatoch* (≥ 60 %) *počas nasledujúcich 10 rokov alebo* 3) *epileptický syndróm*. Hodnota 60 % sa považuje za najnižšiu hranicu konfidenčného intervalu. Pravdepodobnosť ďalšieho záchvatu zvyšuje: 1) epileptiformná aktivita v EEG alebo 2) potenciálne epileptogénne abnormality v neurozobrazovacích metodikách.

Nová základná klasifikácia záchvatov

Základná klasifikácia je **skrátenou formou rozšírenej verzie.** Nová základná klasifikácia záchvatov stavia na troch kľúčových funkciách:

1. Určenie začiatku záchvatov v mozgu.
2. Zhodnotenie úrovne vedomia počas záchvatu.
3. Ďalšie vlastnosti záchvatov.

1. Určenie miesta začiatku záchvatov

Prvým krokom je určenie (vymedzenie) záchvatov podľa toho, akým spôsobom v mozgu začínajú. Typ začiatku záchvatu je dôležitý, pretože ovplyvňuje výber liekov, možnosti pre epileptochirurgiu, ďalšie možné príčiny a vyhliadky.

- *Fokálne záchvaty*: predtým nazývané parciálne záchvaty, začínajú v určitej oblasti alebo v sieti buniek na jednej strane mozgu.
- *Generalizované záchvaty*: predtým nazývané primárne generalizované, zahŕňajú neuronálne siete na oboch stranách mozgu hneď na začiatku záchvatu.
- *Záchvat s neznámym začiatkom/nástupom*. Ide o situáciu, keď začiatok záchvatu nie je známy. Ak sa objaví nová informácia, typ záchvatu sa neskôr môže zmeniť.
- *Fokálny záchvat prechádzajúci do bilaterálneho tonicko-klonického*. Ide o záchvat, ktorý začína na jednej strane alebo časti mozgu a šíri sa na obidve strany. Ide o nový termín pre pôvodný názov sekundárne generalizovaný záchvat. Tento nový termín sa vzťahuje iba na začiatok záchvatu a obojstranné šírenie.

2. Opis stavu vedomia

Druhým krokom je ohodnotenie stavu vedomia, čo má okrem významu pre klasifikačný postup aj praktický význam (bezpečnosť počas záchvatov, zamestnateľnosť, zásah do vzdelávania a učenia). V originálnom anglickom texte sa v súčasnosti používa výraz *awareness* miesto pôvodného *consciousness*. V slovenčine navrhujeme zjednodušenie v zmysle pojmu *s/bez poruchy vedomia*.

- *Fokálny* záchvat *bez poruchy vedomia* definujeme v prípade, keď si postihnutý uvedomuje sám seba a svoje okolie, aj keď nie je počas záchvatu schopný hovoriť alebo reagovať. Tento stav nahrádza pôvodný termín simplexný parciálny záchvat.
- *Fokálny záchvat s poruchou vedomia*: ak je kedykoľvek počas záchvatu vedomie narušené alebo ovplyvnené, ak si postihnutý neuvedomuje, čo sa stalo. Uvedený stav nahrádza starý termín parciálny komplexný záchvat.
- *Generalizované záchvaty*: predpokladá sa, že vždy je prítomná porucha vedomia, preto v týchto prípadoch nie sú potrebné špeciálne pojmy.
- Ak *nie je porucha vedomia známa* – napríklad k záchvatu dôjde bez očitých svedkov – stav vedomia nehodnotíme.
- V českom preklade sa odporúča uvádzať klasifikáciu poruchy vedomia oddelene (za čiarkou) od klasifikácie ostatných kategórií, napríklad „*záchvat fokálny emočný, s poruchou vedomia*“. Tento spôsob navrhujeme prevziať aj do slovenčiny.

3. Opis motorických a iných symptómov pri fokálnych záchvatoch

Počas fokálneho záchvatu sa môže vyskytnúť väčší počet motorických príznakov. V tomto základnom systéme sa záchvaty rozdeľujú na skupiny, ktoré zahŕňajú motorické prejavy.

- *Fokálne motorické záchvaty*: v priebehu záchvatu nastane určitý druh pohybu. Napríklad zášklby, trhanie, tonické pohyby časti tela alebo automatické pohyby, ako lízanie pier, rúk, chôdza, beh.
- *Fokálne záchvaty bez motorických prejavov*. Tento typ záchvatov má na začiatku iné príznaky, napríklad zmeny pocitu, emócie, myslenia alebo skúsenosti.
- *Fokálne záchvaty s alebo bez poruchy vedomia* je možné podkategorizovať ako s motorickým alebo nemotorickým začiatkom.
- *Aury*: termín aura opisuje symptómy, ktoré postihnutý môže cítiť na začiatku záchvatu, nie je zaradený novej klasifikácii. Napriek tomu sa môže tento termín používať aj naďalej. Dôležité je vedieť, že vo väčšine prípadov môžu byť tieto skoré príznaky začiatkom záchvatu.

4. Opis generalizovaných záchvatov

Záchvaty, ktoré začínajú na oboch stranách mozgu, sa nazývajú *záchvaty s generalizovaným začiatkom/nástupom*. Môžu byť motorické alebo nemotorické.

- *Generalizovaný motorický záchvat*: pojem generalizovaný tonicko-klonický záchvat sa stále používa na opis záchvatov s tonickými, klonickými prejavmi.
- Mnohé z týchto pojmov sa nezmenili a pridalo sa niekoľko nových výrazov (obrázok 1).
- *Generalizované záchvaty bez motorických prejavov*: ide predovšetkým o záchvaty s absenciou, tento pojem zodpovedá starému výrazu „petit mal“. Tieto záchvaty zahŕňajú krátke zmeny vo vedomí, zapozeranie sa a niektoré sa môžu prejavovať automatickými alebo opakovanými pohybmi, ako oblizovanie pier a pod.

Obrázok 1. Základná verzia klasifikácie epileptických záchvatov 2017

5. Opis záchvatov s neznámym začiatkom

Keď začiatok záchvatu nie je známy, nová klasifikácia ešte poskytuje spôsob, ako opísať, či sú prejavy motorické alebo nemotorické.

Nová rozšírená klasifikácia záchvatov

Rozšírená klasifikácia vychádza z opísanej základnej klasifikácie, pričom rozširuje kategórie „motorických“ a „bez motorických prejavov“ vo všetkých troch typoch záchvatov (fokálne, generalizované a s neznámym začiatkom). Vertikálna organizácia fokálnych záchvatov nie je hierarchická.

1. Pri klasifikácii fokálnych motorických záchvatov najskôr určujeme, či **došlo k narušeniu vedomia.** V takom prípade ide o *fokálny záchvat s poruchou vedomia*. V prípadoch, keď nie známa porucha vedomia alebo ju nemožno posúdiť (napríklad počas krátkeho fokálneho atonického záchvatu), môžeme hodnotenie vedomia vynechať.

   Fokálne záchvaty s alebo bez poruchy vedomia môžeme prípadne ďalej klasifikovať podľa pridania jedného z termínov s *motorickými* alebo *bez motorických prejavov*, čo odráža prvý výrazný príznak alebo symptóm pri záchvate.

   Atonické záchvaty a epileptické spazmy zvyčajne nevyžadujú špecifikáciu vedomia. Kognitívne záchvaty zahŕňajú poruchy reči alebo iné kognitívne domény, alebo pozitívne prejavy, ako je napríklad *déjà vu*, halucinácie, ilúzie alebo iné deformácie vnímania. Emocionálne záchvaty zahŕňajú úzkosť, strach, radosť, iné emócie. Záchvat nemusíme klasifikovať napríklad z dôvodu nedostatočných informácií alebo pre neschopnosť kategorizácie záchvatových príznakov.
2. Ďalšia úroveň klasifikácie vychádza z **prvého príznaku záchvatu,** aj keď nejde o najvýraznejší prejav. Prvý príznak označuje záchvatový fokus alebo sieť. Výnimkou je *fokálny záchvat so zárazom správania (focal behavior arrest seizure)*, ktorého prejavom je záraz správania počas celého záchvatu. Ďalšie klasifikátory (napríklad automatizmy, emocionálne) sú uvedené na obrázku 2.

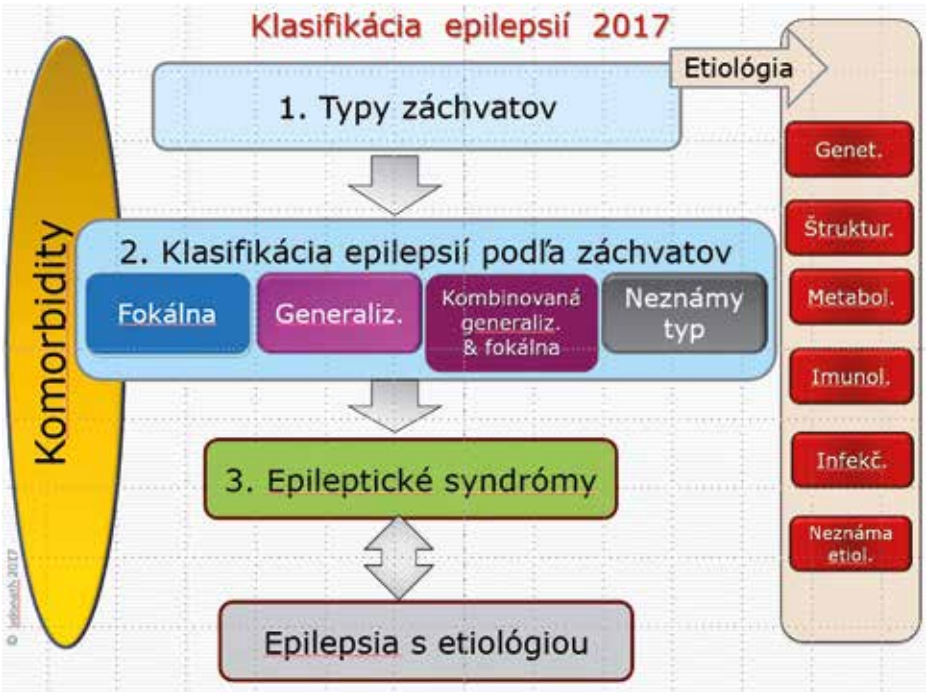
Klasifikáciu záchvatov možno doplniť zo zoznamu deskriptorov záchvatov alebo voľným textom. Na ilustráciu možno uviesť príklad: *fokálny záchvat emočný bez poruchy vedomia, s hypestézou ľavej tváre*. Zoznam deskriptorov je uverejnený v Fisher RS, Cross JH, D‘Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Schulze-Bonhage A, Somerville E, Sperling M, Yacubian EM, Zuberi SM. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. Epilepsia 2017 Apr;58(4):531-542.

Klasifikácia epilepsie

Klasifikácia epilepsie sa vzťahuje na všetky vekové skupiny. Po klasifikácii typu záchvatu by sa mal klinický lekár zamerať na určenie typu epilepsie a po-

Obrázok 2. Rozšírená verzia klasifikácie epileptických záchvatov 2017

Obrázok 3. Klasifikácia epilepsií 2017



kiaľ je to možné aj epileptického syndrómu. Pacientom, ktorí nespĺňajú kritériá epilepsie (napríklad izolovaný záchvat), by sme mali klasifikovať iba typ záchvatu a klasifikáciu by sme mali v tomto bode zastaviť. Pre klasifikáciu typu epilepsie musí pacient spĺňať definíciu epilepsie, ktorú sme vyššie uviedli. Na druhej strane, aj keby boli splnené kritériá epilepsie, vždy budú existovať pacienti, ktorých typ záchvatov je síce klasifikovateľný, ale typ ich epilepsie sa klasifikovať nedá.

Praktický postup

1. Po určení, či vôbec ide o epilepsiu, je potrebné realizovať klasifikáciu epilepsie.
2. Ďalším krokom je klasifikácia typu záchvatu.
3. Klasifikácia typu epilepsie je širšia ako klasifikácia záchvatu, pretože existuje možnosť viacerých typov záchvatov. Klasifikácia epilepsie zahŕňa informácie o celkovom klinickom stave a vyšetrovacích metodikách. Epilepsia sa klasifikuje ako: **1) fokálna, 2) generalizovaná, 3) kombinovaná generalizovaná a fokálna a 4) neznámy typ.**
   a) *Fokálne epilepsie* zahŕňajú unifokálne a multifokálne záchvaty, ako aj záchvaty postihujúce jednu hemisféru. Môžeme zistiť rad fokálnych typov záchvatov vrátane fokálnych záchvatov s alebo bez poruchy vedomia, fokálnych s alebo bez motorických prejavov, bilaterálne tonicko-klonické záchvaty. EEG môže zachytiť typické ohnisko epileptiformných výbojov, ale diagnózu realizujeme na základe na klinických príznakov, ktoré môže podporiť EEG nález.
   b) *Generalizovaná epilepsia* sa diagnostikuje na základe klinických údajov s podporou EEG nálezu typických interiktálnych výbojov EEG. Na základe poznania, že existujú epileptické syndrómy s generalizovanými aj fokálnymi záchvatmi, ako je napríklad Dravetovej a Lennox-Gastautov syndróm, sa vytvorila nová skupina „*kombinovanej generalizovanej a fokálnej epilepsie*“.
4. Nasledujúcim krokom je určenie epileptického syndrómu. **Epileptické syndrómy** sa vzťahujú na zoskupenie znakov (typ záchvatu, EEG, neurozobrazovacie nálezy, niekedy prognóza), ktoré sa vyskytujú spoločne. Mnohé z nich majú známe názvy. Diagnostika epileptického syndrómu je často sofistikovanejšia ako samotná diagnóza typu epilepsie. Aj keď existuje rad dobre známych epileptických syndrómov, ILAE doposiaľ neklasifikovala ich formálny zoznam.

Etiológia epilepsie

Už pri prvom kontakte s pacientom, ktorý má epilepsiu, sa odporúča zvážiť etiológia záchvatov. Ak jej určenie nie je spočiatku jasné, etiológia by sa mala prehodnotiť na všetkých ďalších rozhodovacích miestach. Pracovná skupina ILAE (ILAE Task Force) definovala šesť etiologických kategórií s možnosťami ďalšieho manažmentu. Ide o kategórie: 1. štrukturálna; 2. genetická; 3. infekčná; 4. metabolická; 5. imunologická

a 6. neznáma. Nejde o hierarchický postup. U jedného pacienta sa môže súčasne vyskytovať viacero etiológií (napríklad tuberózna skleróza má etiológiu štrukturálnu aj genetickú).

1. **Štrukturálna etiológia.** Nález pri neurozobrazovacích metodikách vedie k adekvátnemu podozreniu, že je schopný spôsobiť záchvaty u pacientov v dôsledku zhodného EEG a klinického stavu. K príkladom patrí relatívne časté objavovanie záchvatov meziálneho temporálneho laloku s hippokampálnou sklerózou alebo asociácia gelastických záchvatov s hypotalamickým hamartómom, či Rasmussenov syndróm s hemikonvulznou-hemiplegickou epilepsiou.
2. **Genetická etiológia.** Koncepcia genetickej epilepsie spočíva v znalosti, že priamo vyplýva zo známej alebo predpokladanej genetickej mutácie, v ktorej sú záchvaty hlavným príznakom poruchy. Epilepsie, na ktorých sa podieľala genetická etiológia, sú dosť rôznorodé a vo väčšine prípadov ešte nie sú známe základné gény. Prípady relevantnej rodinnej histórie spolu s typickými klinickými údajmi (EEG, semiológia záchvatov) aj bez molekulárnej genetiky môžu stačiť na klasifikáciu genetickej etiológie. Určenie príčiny genetického variantu je náročné. Viacerí pacienti majú varianty neznámeho významu. Genetická choroba a varianty často vznikajú *de novo* a nie sú zdedené, potom nemusí byť rodinná anamnéza prínosom.
3. **Infekčná etiológia.** Koncepcia infekčnej etiológia vyplýva zo skutočnosti, že viaceré známe infekcie majú záchvaty ako hlavný symptóm poruchy. Infekčná etiológia sa vzťahuje na pacienta s epilepsiou, nie na pacienta so záchvatmi, ktoré sú následkom akútnej infekcie. Pacient s akútnou infekciou a záchvatmi, ktorý nemá epilepsiu – má záchvaty provokované infekciou (a preto by sme nemali robiť klasifikáciu typu epilepsie). Príkladom infekčných etiológií sú: neurocysticerkóza, HIV, cytomegalovírus, cerebrálna toxoplazmóza, pričom pri mnohých by sa mohla tiež zvážiť štrukturálna etiológia. Infekčná etiológia sa môže týkať aj postinfekčného vývoja epilepsie, ako napríklad pri vírusovej encefalitíde, ktorá po akútnej infekcii vedie k záchvatom. Pacientov so záchvatmi v dôsledku vyriešenej infekcie by sme mali klasifikovať ako infekčné príčiny epilepsie.
4. **Metabolická etiológia** sa vzťahuje sa na pacientov s epilepsiou, ktorých epilepsiu spôsobuje metabolická porucha. V prípade prechodnej metabolickej poruchy, ktorá vedie k akútnym symptomatickým záchvatom, avšak tieto by sa inak neobjavili, ju nemožno klasifikovať ako epilepsiu. Niektoré z metabolických epilepsií sú genetické v etiológii, ale iné môžu byť získané, napríklad nedostatok cerebrálnej kyseliny listovej. Identifikácia špecifických metabolických príčin epilepsie je mimoriadne dôležitá z dovôdu možnosti špecifických terapií a potenciálnej prevencie intelektuálneho postihnutia.
5. **Imunitná etiológia.** Koncepcia imunitnej epilepsie spočíva v priamom dôsledku imunitnej poruchy, pri ktorej sú záchvaty hlavným príznakom poruchy. Imunitnú etiológiu môžeme zvážiť v prípade, že existujú dôkazy o autoimunitne sprostredkovanom zápale centrálneho nervového systému. Do tohto okruhu spadá anti-NMDA (N-metyl-D-aspartát) encefalitída receptora a anti-LGI1 encefalitída. Táto etiologická podskupina si zaslúži určitú kategóriu, najmä vzhľadom na jej riešenie cielenou imunoterapiou.
6. **Neznáma etiológia** prichádza do úvahy u pacientov, ktorých etiológia ostáva nejasná. Neznáme znamená, že príčina epilepsie ešte nie je známa. V tejto kategórii nie je možné stanoviť špecifickú diagnózu okrem základnej elektroklinickej semiológie, ako je epilepsia frontálneho laloku. Rozsah, čo možno nájsť, závisí od rozsahu, ktorý má lekár k dispozícii. To sa líši v rôznych zdravotníckych zariadeniach a v rôznych krajinách.

Komorbidity

Viaceré epilepsie sa spájajú s komorbiditami, ako sú problémy s učením, správaním či problémy psychologického charakteru. Tieto kolíšu od typu závažnosti príznakov – od jemných ťažkostí s učením k závažnejším problémom s mentálnym postihnutím, od psychiatrických charakteristík, ako sú poruchy autistického spektra a depresia, až po psychosociálne dopady. Rovnako ako pri etiológii je dôležité, aby sa u každého pacienta s epilepsiou v každej etape klasifikácie zvážila existencia prípadnej komorbidity, čo má umožniť nielen včasnú identifikáciu, diagnostiku, ale aj vhodné riešenie.

Vývojové a/alebo epileptické encefalopatie

Termín „epileptická encefalopatia“ definuje stav, pri ktorom samotná epileptická aktivita prispieva k vzniku kognitívnych a behaviorálnych porúch, ktoré sú výraznejšie, ako by sa dalo očakávať od základnej patológie (napríklad kortikálna malformácia). Spomalenie vývoja môže predchádzať objaveniu sa epileptických záchvatov. Na druhej strane, epileptiformná aktivita môže zapríčiniť spomalenie vývoja u jednotlivca s normálnym vývojom alebo existujúcim vývojovým oneskorením. Nie vždy sa dá rozlíšiť, aký podiel má na celkovom klinickom obraze epileptická alebo vývojová zložka. Kľúčová súčasť tohto konceptu spočíva v možnosti, že zlepšenie epileptiformnej aktivity môže mať potenciál vylepšiť vývojové dôsledky poruchy. Z komorbidít prichádza do úvahy detská mozgová obrna, autizmus, genetické poruchy.

Pokiaľ ide o mnohé z dobre rozpoznaných vývojových a epileptických encefalopatií genetického pôvodu, môžeme ich pomenovať názvom génu spolu so slovom encefalopatia, ako napríklad „*STXBP1* encefalopatia“ alebo „*KCNQ2* encefalopatia“.

Epilepsie so spontánnou remisiou a farmakoresponzívne epilepsie

Názov „benígne“ sa pre epilepsie v angličtine nahrádza termínom „self-limited“ (čo možno veľmi voľne preložiť ako epilepsie so spontánnou remisiou), ako aj termínom „farmakoresponzívne“. Termín „spontánne remisie“ odkazuje na pravdepodobne spontánne vyriešenie syndrómu a „farmakoresponzívne“ znamená, že epileptický syndróm sa bude pravdepodobne dať dobre kontro-

lovať vhodnou antiepileptickou liečbou. Samozrejme, že ostane veľký počet pacientov, ktorí nebudú mať epilepsiu ani so spontánnou remisiou, ani farmakoresponzívnu.

Vyššie sme uviedli, že ILAE zatiaľ nestanovila formálnu klasifikáciu epileptických syndrómov. Každopádne, pojmy „malígne“ a „katastrofické“ sa viac nebudú používať.

Záver

Od nových klasifikácií očakávame zlepšenie chápania diagnóz záchvatov a epilepsie pacientmi, lekármi i výskumníkmi. K dosiahnutiu tohto konsenzu viedla významná a komplexná diskusia, ktorá priniesla aktualizáciu klasifikácií. Na druhej strane, prijatie a pravidelné používanie týchto nových klasifikácií bude vyžadovať, aby epileptológovia a ostatní lekári pochopili výhody, ktoré sme opísali vyššie.

Literatúra

Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology 2005–2009. Epilepsia 2010; 51: 676–685.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electrographic classification of epileptic seizures. Epilepsia 1981; 22: 489–501.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 1989; 30: 389–399.

Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia 2014 Apr; 55(4): 475–482.

Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia 2017 Apr; 58(4): 522–530.

Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Schulze-Bonhage A, Somerville E, Sperling M, Yacubian EM, Zuberi SM. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. Epilepsia 2017 Apr; 58(4): 531–542.

Gastaut H, et al. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. A proposed international classification of epileptic seizures. Epilepsia 1964; 5: 297–30.

Jessica J, Falco-WalteraIngrid E, Schefferb R, Fisher S. The new definition and classification of seizures and epilepsy. Epilepsy Research 2018 Jan; 139: 73–79.

Marusič P, Ošlejšková H, Brázdil M, Brožová K, Hadač J, Hovorka J, Komárek V, Kršek P, Rektor I, Tomášek M, Vojtěch Z, Zárubová J. Nové klasifikace epileptických záchvatů a epilepsií ILAE 2017. Neurol. praxi 2018; 19(1): 32–36.

Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia 2017 Apr; 58(4): 512–521.

doc. MUDr. Vladimír Donáth, PhD.
II. neurologická klinika SZU
a FNsP F. D. Roosevelta
Nám. L. Svobodu 1, 975 17
Banská Bystrica
vdonath@isternet.sk