

POSTTRAUMATSKE EPILEPSIJE: USPOREDBA TERAPIJE STANDARDNIM ANTIEPILEPTICIMA I ANTIEPILEPTICIMA NOVE GENERACIJE

Šapina, Lidija

Doctoral thesis / Disertacija

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:475841>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-08**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

Lidija Šapina

**POSTTRAUMATSKE EPILEPSIJE: USPOREDBA TERAPIJE
STANDARDNIM ANTIEPILEPTICIMA I ANTIEPILEPTICIMA NOVE
GENERACIJE**

Doktorska disertacija

Osijek, 2017.

Mentor rada: prof. dr. sc. Silva Butković Soldo, dr. med.

Rad ima 77 listova.

ZAHVALE

Zahvaljujem se prof.dr.sc. Silvi Butković Soldo na stručnoj pomoći, podršci, ukazanom povjerenju i kolegijalnosti pri izradi ove doktorske disertacije.

Zahvaljujem se kolegama i prijateljima, te cjelokupnom osoblju Odjela neurologije na pomoći i podršci pri izradi ove doktorske disertacije.

Zahvaljujem se svojoj sjevci i sjevku na strpljivosti, pomoći i savjetima tijekom izrade ove doktorske disertacije.

Neizmjerne zahvaljujem svojoj obitelji: suprugu Krešimiru, sinovima Josipu i Zvonimiru, na bezuvjetnoj pomoći i sugestijama, tijekom cijelog dokorskog studija, a napose pri izradi ove disertacije.

Sadržaj

1. Uvod	1
1.1. Definicija epilepsije	1
1.2. Epidemiologija epilepsija	1
1.3. Klasifikacija epilepsija	1
1.4. Podjela epileptičkih napada prema ishodištu	2
1.5. Dijagnostika epilepsija	5
1.6. Trauma mozga	7
1.6.1. Epidemiologija trauma mozga	8
1.6.2. Mehanizmi traume mozga	9
1.6.3. Tipovi moždanih oštećenja	11
1.6.4. Rane posljedice traume mozga	12
1.6.5. Kasne posljedice traume mozga	13
1.7. Posttraumatske epilepsije	14
1.7.1. Definicija posttraumatske epilepsije	14
1.7.2. Epidemiologija posttraumatskih epilepsija	14
1.8. Terapija epilepsija	15
1.8.1. Početak primjene antiepileptične terapije	16
1.8.2. Liječenje generaliziranih epilepsija	16
1.8.3. Liječenje parcijalnih epilepsija	17
1.8.4. Politerapija epilepsija	17
1.8.5. Liječenje epileptičkog statusa	18
1.8.6. Standardni antiepileptici	18
1.8.7. Antiepileptici nove generacije	21
1.8.8. Neurokirurško liječenje epilepsija	23
1.9. Psihijatrijski komorbiditeti i epilepsija	23
2. Hipoteze	26
3. Ciljevi istraživanja	27
4. Ispitanici i metode istraživanja	28
4.1. Ustroj studije	28
4.2. Ispitanici	28
4.3. Metode	30
4.4. Statističke metode	31

5. Rezultati	32
6. Rasprava	55
7. Zaključci	65
8. Sažetak	66
9. Summary	68
10. Literatura	70
11. Životopis	76

POPIS KRATICA

SSRI	selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina
SHBH	vezujući protein za spolne hormone
EPA	elementarni parcijalni napadaji
CPA	kompleksni parcijalni napadaji
GS	sekundarna generalizacija
PTE	posttraumatske epilepsije
PET	pozitronska emisijska tomografija
SPECT	<i>single photon emission tomography</i> (jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija)
GABA	<i>gamma amino-butiric acid</i> (gama amino-maslačna kiselina)

POPIS TABLICA

Tablica 1.1. Relativni rizik napadaja pri terapijskoj primjeni psihotropnih lijekova .	24
Tablica 5.1. Raspodjela ispitanika prema spolu i skupinama	32
Tablica 5.2. Dob ispitanika prema skupinama	32
Tablica 5.3. Psihički status ispitanika	33
Tablica 5.4. Ispitanici prema fenotipu epileptičnog napada.....	35
Tablica 5.5. Raspodjela ispitanika prema CT/MR nalazu	36
Tablica 5.6. Propisana terapija prema skupinama	36
Tablica 5.7. Ispitanici prema antiepilepticima nove generacije ili standardnim antiepilepticima prema skupinama	37
Tablica 5.8. Ispitanici prema broju napada prije i poslije provedene terapije	38
Tablica 5.9. Promjena u broju epileptičnih napada godišnje prije i poslije uvođenja terapije unutar pojedinih skupina	39
Tablica 5.10. Promjene u broju epileptičnih napada godišnje prije i poslije uvođenja standardne terapije unutar pojedinih skupina	40
Tablica 5.11. Promjene u broju epileptičnih napada godišnje prije i poslije uvođenja terapije antiepilepticima nove generacije unutar pojedinih skupina	41
Tablica 5.12. EEG nalaz kod ispitanika s idiopatskom epilepsijom prije i poslije uvođenja terapije prema vrsti terapije.....	45
Tablica 5.13. EEG nalaz kod ispitanika s posttraumatskom epilepsijom prije i poslije uvođenja terapije prema vrsti terapije	45
Tablica 5.14. Vrijeme do remisije u mjesecima prema skupinama	46
Tablica 5.15. Vrijeme do remisije u mjesecima prema vrsti terapije i skupinama ispitanika	46
Tablica 5.16. Vrijeme do remisije uz terapiju standardnim antiepilepticima sa psihijatrijskim komorbiditeom ili bez njega.....	49
Tablica 5.17. Vrijeme do remisije uz terapiju antiepilepticima nove generacije sa psihijatrijskim komorbiditetom ili bez njega	49
Tablica 5.18. Koncentracija karbamazepina u serumu [mg/mL] prema nalazu EEG-a tijekom titiranja i u remisiji u odnosu na skupine.....	50

Tablica 5.19. Koncentracija valproata [mmol/L] prema nalazu EEG-a tijekom titiranja i u remisiji u odnosu na skupine.....	51
Tablica 5.20. Koncentracija lamotrigina [mg/L] prema nalazu EEG-a tijekom titiranja i u remisiji u odnosu na skupine.....	52
Tablica 5.21. Koncentracija antiepileptika u krvi prema skupinama	53
Tablica 5.22. Dnevna doza antiepileptika	53
Tablica 5.23. Propisana terapija prema skupinama	54

POPIS SLIKA

Slika 5.1. Raspodjela ispitanika s postraumatskom epilepsijom prema težini traume	34
Slika 5.2. Podjela epileptičnih napada prema vremenu proteklom od traume mozga	34
Slika 5.3. Uredan EEG	42
Slika 5.4. Difuzno dizritmičan EEG	42
Slika 5.5. EEG s fokusom zatiljno lijevo	43
Slika 5.6. Paroksizmaln promijenjen EEG	43
Slika 5.7. Vrijeme do postizanja remisije u skupini oboljelih od posttraumatske epilepsije liječenih standardnim i antiepilepticima nove generacije	47
Slika 5.8. Vrijeme do postizanja remisije u skupini oboljelih od idiopatske epilepsije liječenih standardnim i antiepilepticima nove generacije	48

1. EPILEPSIJE

1.1. Definicija epilepsije

Epilepsija je paroksizmalni poremećaj funkcije središnjeg živčanog sustava koji je po svom karakteru rekurentan, stereotipan i povezan s ekscesivnim, sinhronim i u početku ograničenim neuronalnim izbijanjima (1).

1.2. Epidemiologija epilepsija

Epilepsija je jedna od najčešćih neuroloških bolesti, u prilog čemu govori i podatak da 50 milijuna ljudi u svijetu i najmanje 6 milijuna ljudi u Europi boluje od epilepsije, a 15 milijuna ljudi u određenom razdoblju života dobit će epileptični napad. Prevalencija epilepsije 10 puta je veća od prevalencije multiple skleroze i iznosi 50-100/1000 stanovnika, a iz toga su isključene osobe koje su doživjele febrilne konvulzije i izolirani epileptični napadi (1).

Prognoza bolesti je uglavnom dobra. Prosječno trajanje bolesti je 10 godina, ali u 50% oboljelih manje od 2 godine. U 20-30% oboljelih epilepsija postoji doživotno. Ishod se uglavnom može predvidjeti prema ranom uzorku epileptičnog fenotipa. Uz pravodobno započeto liječenje i optimalan izbor antiepileptika ili njihove kombinacije, 75% oboljelih može biti bez napada i živjeti kvalitetnim životom (2).

1.3. Klasifikacija epilepsija

Jedna od priznatih klasifikacija epilepsija je klasifikacija ILAE (engl. *International League Against Epilepsy*) iz 1985.g. i ona je bila u rutinskoj uporabi za podjelu epilepsija i epileptičnih sindroma do ove godine, kada je objavljena nova ILAE klasifikacija epilepsija (3).

Epilepsije i epileptični sindromi su prema klasifikaciji iz 1985.g. podijeljeni na:

1. Ovisne o lokalizaciji (fokalne, parcijalne):

1.1. Idiopatske, ovisne o dobi (benigne epilepsije dječje dobi s centrotemporalnim šiljcima, epilepsija dječje dobi s okcipitalnim paroksizmima)

1.2. Simptomatske

2. Generalizirane epilepsije i sindromi

- Idiopatske, ovisne o dobi (benigne neonatalne familijarne konvulzije, benigne neonatalne konvulzije, benigne mioklone epilepsije u ranom djetinjstvu, apsansi u djetinjstvu (piknolepsija), juvenilni apsansi, juvenilna mioklona epilepsija (impulzivni petit mal), epilepsija s grand mal napadima pri buđenju)

2.2. Idiopatski i/ili simptomatski

(Westov sindrom, Lennox-Gastatutov sindrom, epilepsia s mioklono-astatskim napadima, epilepsia s mioklonim apsansima)

2.3. Simptomatski

2.3.1. Rana mioklona encefalopatija nespecifične etiologije

2.3.2. Specifični sindromi

3. Epilepsije i sindromi neodređeni fokalni ili generalizirani

3.1 s generaliziranim i fokalnim napadima (neonatalni napadi, teška mioklona epilepsija u ranom djetinjstvu, epilepsija kompleksima sporih šiljak-val kompleksa u spavanju, stečena epileptična afazija (Landau-Kleffner syndrome))

3.2 samo s generaliziranim ili fokalnim napadima

4. Specijalni sindromi

4.1. napadi ovisni o situacijama (febrilne konvulzije, izolirani, neisprovocirani epileptički napad)

4.2. Epilepsije karakterizirane specifičnim načinom izazivanja napada
-refleksne epilepsije

4.3. Kronična progresivna parcijalna kontinuirana epilepsija djetinjstva (1).

1.4. Podjela epileptičnih napadaja prema ishodištu

Prema ILAE klasifikaciji epileptičnih napadaja i epileptičnih sindroma iz 1985., revidiranoj 2010.g. koja se uvijek žila u kliničkoj praksi, a u uporabi je bila do ove godine, epileptični napadaji su se dijelili prema ishodištu i to:

Parcijalni napadaji s elementarnom simptomatologijom (EPA-eng. *Elementary Partial attacks*) manifestiraju se bez poremećaja svijesti, s motornim, somatosenzornim ili specijalnim senzornim simptomima (npr. Jacksonov hod), autonomnom simptomatologijom, psihičkim simptomima, ovisno o režnju u kojem se nalazi ishodište ili fokus napadaja. Dominantno psihosenzorni simptomi uz određeni

stupanj poremećaja svijesti. Psihički simptomi su: disfazički poremećaji, dismnestički simptomi (*deja-vu*, *deja-vecu*, *deja entendu* ili *jamais* varijante), kognitivni fenomeni (*dreamy states*, distorzije vremena i prostora, fenomeni depersonalizacije i derealizacije, afektivni simptomi (srdžba, bijes, strah, itd.) i strukturirane halucinacije svih modaliteta osjeta(1).

Epilepsije frontalnog režnja

Epilepsije frontalnog režnja mogu biti elementarne parcijalne, kompleksne parcijalne ili sekundarno generalizirane ili kombinacije svih navedenih oblika. Simptomi i znakovi koji upućuju na epilepsiju frontalnog režnja su: učestalost napadaja, često u snu, kratko trajanje napadaja, bez postiktalne konfuzije ili uz minimalnu postiktalnu konfuziju nakon kompleksnog parcijalnog napada, brza sekundarna generalizacija, izražene motorne manifestacije kao što su toničke ili posturalne, kompleksni gesturalni automatizmi (automatizmi kretanja)(npr. pedaliranje) na početku napadaja, česti padovi tijekom napadaja i česti epileptični status.

Epileptični napadaji s kompleksnom simptomatologijom(engl. *CPA-Complex Partial Attacks*) se u kliničkoj praksi dijele na napadaje temporalnog i ekstratemporalnog ishodišta (1, 11).

Epilepsije temporalnog režnja

Kompleksne parcijalne epilepsije (CPA) s ishodištem u temporalnom režnju su najčešće i čine 50-70% svih CPA, a manifestiraju se klasičnim trijasom simptoma: aura, temporalni pseudoabsence, automatizmi

Najčešći uzroci temporalnih epilepsija su: febrilne konvulzije, genske mutacije voltažno ovisnih ionskih kanala i GABA-ergičkih receptora, hipokampalna skleroza, tumori, krvožilne malformacije, infekcije, postinzultna stanja, posttraumatske gliotične promjene, te sve aktualnije fokalne kortikalne displazije.

Temporalne epilepsije imaju prepoznatljivu fenomenologija:

-temporalni pseudoabsence, psihomotorna simptomatologija ili automatizmi, psihosenzorni simptomi, psihički simptomi. Temporalni pseudoabsence je arest započete radnje, kao posljedica reakcije hipokampusa i amigdala, a karakterizira ga zagledanost praćena zbunjenošću, oraalimentarnim automatizmima koji mogu biti

predominantno eupraksički, tj. dobro adaptirani, dispraksički, a najčešće su nastavak prethodne aktivnosti. Njihovo ishodište su amigdala ili periamigdalarna regija.

Meziotemporalne epilepsije (engl.*mesioTemporal Lobe Epilepsy- mTLE*) počinju uglavnom u kasnom djetinjstvu ili adolescenciji i pretpostavlja se da je uzrok hipokampalna skleroza i klinički često preegzistentne kompleksne febrilne konvulzije. Aura je u 90% bolesnika karakterizirana visceralnim simptomima (epigastrična nelagoda), olfaktivnim senzacijama te dismnestičkim i afektivnim simptomima (strah, panika), autonomnim simptomima: borborigmi, crvenilo ili bljedilo lica, podrigivanjem, prestanak disanja, širenje zjenica, ponekad iluzijama, a napad se često sekundarno generaliziraju (1). Za temporalni pseudoabsence su tipični oroalimentarni ili gesturalni automatizmi. Postiktalno bolesnik je konfuzan, dezorjentiran uz motornu nefluentnu disfaziju (7).

Lateralne temporalne epilepsije su klinički karakterizirane tipičnom aurom- strukturirane halucinacije (auditorne, kompleksne vizualne, smetnje percepcije i poremećaj govora, rjeđe gustatorne ili olfaktorne halucinacije) ili iluzije veličine (mikropsija/makropsija), oblika, težine, razdaljine ili zvukova. Motorni iktalni simptomi uključuju kloničke kontrakcije lične muskulature, grimasiranje, automatizme ruku i prstiju s distoničkom posturom gornjeg ekstremiteta te bilateralnim angažmanom donjih ekstremiteta, a nerijetko se sekundarno generaliziraju (1,6).

Epilepsije parijetalnog režnja

Epilepsije parijetalnog režnja najčešće su karakterizirane elementarnim parcijalnim napadajima sa sekundarnom generalizacijom: pozitivni fenomeni (trnci, osjećaj strujanja, neodgodiva želja za pomicanjem dijela tijela, osjećaj da se dio tijela pomaknuo, senzacije na jeziku i/ili licu, bol), negativni fenomeni (gubitak mišićnog tonusa, utrnulost, osjećaj nedostatka dijela tijela, neprepoznavanje dijela tijela - asomatognozija). Rjeđe se javljaju: vidni fenomeni kao metamorfopsija (distorzija slike), strukturirane vidne halucinacije, konfuzija, vrtoglavica, prostorna dezorjentiranost, smetnje razumijevanja govora i izgovaranja, rotacija tijela. Napadaji zahvaćaju dijelove tijela koji imaju veliku kortikalnu prezentaciju (ruka, noga, lice) i često se šire prema postcentralnom girusu uzrokujući senzorni Jacksonov hod (senzorni simptomi zahvaćenih područja) (6,7).

Epilepsije okcipitalnog režnja

Epilepsije okcipitalnog režnja karakteriziraju pozitivni i negativni vidni fenomeni. Pozitivni fenomeni obuhvaćaju vidne halucinacije koje se opisuju kao svjetlost ili svjetlost u boji. Negativni fenomeni uključuju: amaurozu, skotome, i hemianopsiju. Također se javljaju: tonički ili klonički trzaji očnih jabučica, devaajcija glave, treptanje, nistagmoidni pokreti očiju. Ishodište napada je kontralateralni okcipitalni režanj.

Epileptični status

Epileptični status je stanje u kojem se epileptični napadaji ponavljaju, a između napada bolesnik se dolazi k svijesti ili jedan dugi epileptični napad koji traje duže od 5 minuta. Tipovi epileptičnog statusa su: toničko-klonički, elementarni parcijalni, kompleksni parcijalni, *absence*. Najčešći oblik statusa je toničko-klonički epileptični status i najzahtjevniji za liječenje obzirom da je tijekom epileptičnog statusa bolesnik životno ugrožen. Epileptični status koji traje duže od 30 minuta može prouzrokovati trajno moždano oštećenje, osobito epileptogeno aktivnog hipokampusu zbog oslobađanja ekscitatornog neurotransmitora glutamata (10, 58, 60).

Farmakorezistentne epilepsije

Neosjetljivost na lijekove ili farmakorezistencija ili *multiple drug resistance* je neosjetljivost na lijekove koji se vežu na različite receptore i imaju različit mehanizam djelovanja. Prediktori farmakorezistencije su: etiologija, trajanje epilepsije, klinički fenotip, frekvencija napada, broj prethodno neučinkovitih antiepileptičnih lijekova (AET), neurološki i psihijatrijski status (68,76). Najbolji prognostički čimbenik farmakorezistentnosti je inicijalni odgovor na AET. Oko 15% epilepsija su farmakorezistentne epilepsije. Kirurškim liječenjem uspijeva se staviti pod kontrolu 5% epilepsija, dok 10 % ostaje refraktorno na bilo kakvu terapiju (10, 41,55,59,64).

1.5. Dijagnostika epilepsija

Dijagnoza posttraumatske epilepsije postavlja se nakon doživljena 2 epileptična napada, neisprovocirana uz jasan anamnestički podatak o doživljenoj traumi glave,

uz pomoć EEG-a, te neuroradiološke obradu (CT mozga i MR mozga) koja nam uglavnom ukazuje na ožiljne (gliotične) promjene.

Elektroencefalografija

Elektroencefalografija (EEG) je široko primjenjivana i bitna pomoćna dijagnostička metoda koja registrira bioelektričnu aktivnost mozga elektrodama s kože glave, uz primjenu aparata koji pojačavaju vrlo malene razlike potencijala kao cerebralne ritmove i prikazuju ih u obliku kontinuiranih krivulja. Cerebralni ritmovi razlikuju se obzirom na amplitudu, frekvenciju i oblik, te dio mozga u kojem se registriraju. EEG se kombinira s drugim elektrofiziološkim registracijama fizioloških parametara: elektrookulogramom (EOG), elektronistagmogramom (ENG), elektromiogramom (EMG) ili simultano registracijom kardiovaskularnih aktivnosti (EKG, krvni tlak), ritma i dubine disanja i sl. U tom slučaju govorimo o poligrafiji. Poligrafija specifične namjene je *polisomnografija*: analiza procesa spavanja i sanjanja uz simultanu analizu EEG-a i drugih bioloških parametara. Elektroencefalografičari ocm suvremene elektroencefalografije smatraju Hansa Bergera (1873-1941). Berger je prvi pokazao mogućnost mjerenja akcijskih struja mozga. Prve valove pri zatvorenim očima nazvao je „alfa ritam“, a nakon otvaranja očiju javio se brži ritam koji je nazvao „ beta ritam“. Gibbs je prvi opisao šiljak-val komplekse kod epilepsije petit-mal. Na taj način EEG je ušla u kliničku dijagnostiku. U EEG-u možemo razlikovati nekoliko osnovnih ritmova: „alfa ritam“-frekvencije 8-13 Hz, osnovni ritam najbolje je izražen iznad posteriornih , osobito okcipitalnih područja, otvaranjem očiju blokira se „alfa ritam“ i javlja, „beta ritam“ - frekvencije 14-17 Hz (srednje brzi), 18-30 Hz (brzi), su fiziološki ritmovi i predstavljaju fazu fizičke i /ili psihičke aktivnosti, „theta aktivnost“- frekvencije 4-7 Hz, normalnim se smatra periodično javljanje iznad prednjih temporalnih područja zbog jednostavnije građe kore temporalnog režnja, no kontinuirano javljanje viših amplituda, iznad svih drugih područja osim prednjih temporalnih, predstavljaju veći ili manji stupanj abnormalnosti, „delta aktivnost“- frekvencije 1 /2-3 Hz, uvijek je patološki u odrasle osobe i žarišno pojavljivanje može biti znak abnormalnosti (tumor, trauma, moždani udar), a difuzna abnormalnost se nalazi kod različitih tipova poremećaja svijesti (koma). Pri snimanju EEG-a koriste se aktivacijske metode: fiziološke (hiperventilacija), fizikalno senzorične (intermitentna fotostimulacija), kemijsko- farmakološke. U kliničkoj praksi koristimo prve dvije (4,67).

Neuroradiološka obrada

Kompjutorizirana tomografija ili CT mozga neophodna je dijagnostička metoda kojom dokazujemo ili isključujemo postojanje patomorfološkog supstrata u području mozga kao što su atrofije, tumori, krvarenja, ožiljne promjene, kontuzijska žarišta.

Magnetska rezonanca mozga po protokolu za epilepsije pomaže u otkrivanju promjena izgleda hipokampusa i postavljanju dijagnoze mezijalne temporalne skleroze. Također je važna u otkrivanju promjena koje CT-om mozga nisu bile uočljive kao što su heterotopije (8, 70).

Minnesota multifazični inventar ličnosti

MMPI: Minnesota multifazični inventar ličnosti (MMPI-2) je najčešće korišten i istraživani inventar ličnosti na svijetu, te najčešća mjera psihopatologije u istraživanjima. MMPI-2 je standard za objektivno mjerenje psihopatologije u nizu različitih situacija: na klinikama, u savjetovanju, pri dijagnosticiranju mentalnih poremećaja i pri odabiru odgovarajućeg tretmana, te je namijenjen:

1. ispitivanju psihopatologije u bolesnika kada su prisutni problemi osobne i socijalne prilagodbe ili se sumnja na njihovo postojanje,
2. otkrivanju odgovarajućeg tretmana i mogućih poteškoća na početku tretmana
3. kod psihološke disfunkcije (7,15).

1.6. Trauma mozga

Trauma mozga zahvaća dio središnjeg živčanog sustava. Klinička podjela trauma mozga je kompleksna i može se promatrati s kliničkog aspekta, patoanatomskog i sudskomedicinskog aspekta (9).

Ozljede glave dijele se na zatvorene i otvorene. Zatvorene ozljede glave su ozljede kod kojih je očuvan integritet dure mater, ne i kosti lubanje, a mozak je sačuvan od direktnog djelovanja sile. Zatvorene ozljede mozga dijele se prema težini na:

-blagu traumatu glave: ozljede glave bez prijeloma kostiju glave, uz moguću posttraumatsku (retrogradnu) amneziju kraću od 30 minuta i nije povezana s povećanim rizikom za razvoj epilepsije uz nizak rizik pojave epilepsije..

-srednjetešku traumu glave: ozljeda glave s prijelomom kostiju glave i uz posttraumatsku (retrogradnu) amneziju dulju od 30 min, ali kraću od 24 sata, uz rizik pojave epilepsije 1-4%.

-tešku traumu glave: ozljeda glave s posttraumatskom (retrogradnom) amnezijom duljom od 24 sata, intrakranijalne hematome ili kontuziju mozga uz rizik pojave epilepsije 10-15%

J.L.Pettit je predložio podjelu zatvorenih ozljeda glave koja se zadržala do danas, a to su: commotio cerebri (potres mozga) , contusio cerebri (nagnječenje mozga), compressio cerebri (pritisak na mozak). Potres mozga dalje se dijeli na: blagi srednje teški i teški (9,73,74).

Otvorene ozljede glave su sve one ozljede glave kod kojih je došlo do oštećenja kože i sluznice. Karakteristika ovih ozljeda je to što osim prijeloma kostiju lubanje, oštećenja mekih tkiva mozga i moždanih ovojnica, postoji realna opasnost od ulaska infektivnog uzročnika i komplikacija kao što su meningitis ili menigoencefalitis s posljedičnim oštećenjima kranijalnih živaca. U odnosu na intrakranijalne strukture postoji i podjela ovih ozljeda na penetrantne i nepenetrantne ozljede. Penetrantne ozljede karakterizira ozljeda i kostiju lubanje i dure. Nepenetrantne ozljede glave karakterizira neoštećena dura, dok ostale meke strukture mogu biti zahvaćene (9).

Najčešće su posljedica ratnih ozljeda s prijelomima kostiju lubanje, s dislokacijom koštanih ulomaka (impresijski prijelomi) ili bez dislokacije koštanih ulomaka, uz epiduralne, subduralne, intracerebralne hematome, subarahnoidalna krvarenja (9).

1.6.1. Epidemiologija trauma mozga

Ozljede glave u mirnodopskim uvjetima uglavnom su zatvorene ozljede i posljedica su suvremenog i ubrzanog načina života kao što su ozljede glave u prometnim nesrećama sa stradavanjem u prometu, kod kuće npr. padovi u nivou ili s visine, niz stepenice, na radnom mjestu, sportske ozljede (npr.u boksu) (48,54,56,57,65). Epilepsije prouzrokovane zatvorenim ozljedom glave čine između 2% i 12 % svih epilepsije. U SAD godišnje blagu traumu glave doživi 825 od 100 000 ljudi, od čega 100-200 bude zaprimljeno u bolnicu (4,47). Rani epileptički napadaji nakon zatvorene ozljede glave događaju se u 2-6% zaprimljenih u bolnicu zbog epilepsije i sugeriraju težu ozljedu mozga (7). Rizik za razvoj posttraumatske epilepsije je najveći nakon

otvorenih ozljeda glave, a posebno ukoliko su oštećeni frontalni i temporalni režnjevi mozga, iako su i parijetalni i okcipitalni režnjevi epileptogeni (7). Otvorena ozljeda mozga ili čak sumnja na takvu ozljedu razlog je hitnih pregleda i hospitalizacija, dok zatvorena trauma mozga često ostaje neprepoznata, s trajnim neurološkim i psihičkim posljedicama (4,62,75).

1.6.2. Mehanizmi traume mozga

Trauma mozga može dovesti do dva različita modela ozljede mozga.

Prvi model je ozljeda glave, odnosno mozga u uvjetima fiksirane glave.

Udarac ima učinak lokalne kontuzije. Kontuzija može biti površinska, s prijelomom ili bez prijeloma kosti na mjestu udarca, ovisno o snazi i brzini traumatizirajuće sile. Prijelom kostiju lubanje može biti bez dislokacije i s dislokacijom koštanih ulomaka. U slučaju dislokacije koštanih ulomaka dolazi do impresije kosti i kompresije mozgovine ispod mjesta prijeloma, s nizom tkivnih promjena dominantno laceracija, ruptura parenhima i krvarenja uzrokovanih traumatskim rupturama krvnih žila. Kompresivni učinak može biti penetrirajući, kada se ozljeda nalazi duboko, a kada se radi o šiljatom predmetu ili metku, perforirajući učinak. U tom slučaju govorimo o strijelnom ili ubodnom kanalu. To je lokalni traumatski događaj, a funkcionalni defekt u takvim uvjetima ozljede mozga je fokalni i uglavnom strogo koreliran s lokalizacijom oštećenja moždanog parenhima (4).

Fokalna kontuzija u uvjetima fiksirane glave ima utjecaj na mozgovinu, ali i na moždane ovojnice, te izaziva lokalno subarahnoidalno krvarenje koje se širi likvorskim prostorom preko čitavog mozga i uzrokuje niz komplikacija kao što su : unutrašnji hidrocefalus, kompresije kranijalnih živaca i povećanje intrakranijskog tlaka. Fokalna kontuzija može dovesti do lokalnih istezanja i pucanja mosnih vena, te nastanka subduralnog hematoma. Venskog je podrijetla, polaganije nastaje, ima manju tendenciju širenja i ostaje ograničen na jednom području, pritšćući mozak i uzrokujući pomak mozga u stranu. Polagana ekspanzija i relativno brza koagulacija dovode do razmjerno ranog okruženja subduralnoga hematoma fibrinskom membranom, stvarajući tako zatvoren sustav koji vlastitom kompresijom djeluje u smislu prestanka venskog krvarenja uz sklonost recidivirajućim krvarenjima u subduralni hematom i njegovom povećanju zbog nakupljanja transudata u centralnim područjima nakon raspada krvnih stanica.

Fokalna kontuzija glave može dovesti do epiduralnog hematoma na mjestu udarca. To je arterijsko krvarenje koje nastaje traumatskom rupturom ogranka srednje meningealne arterije ili okcipitalne arterije, koje se nalaze u duri, utisnuti u udubljenja i kanale koštane kalote, kao posljedica jačih udaraca s prijelomom kostiju lubanje i pomakom koštanih ulomaka, a posebno je osjetljiva sljepoočna regija, zbog tanke ljuske sljepoočne kosti i većeg broja arterijskih ogranaka. Ograničeno je na šire područje udarca, ali zbog arterijskog podrijetla predstavlja opasnu komplikaciju traume glave, jer u pravilu ne prestaje dok ne izazove masivne kompresije i pomake moždanog tkiva uz posljedičnu transtentorijsku hernijaciju.

Subakutni i kronični tijek fokalnih kontuzija karakteriziran je resorpcijom krvi, resorpcijom i fagocitozom laceriranih nekrotičnih tkivnih masa, a u okolini dolazi do proliferacije tkiva koje demarkira, inkapsulira i ciktrizira defekt. Penetrirajuće ozljede površine mozga zacjeljuje tako da se vezivni ožiljak dure i meke opne spajaju s glijalnim ožiljkom mozga u jedan kompleks i upravo takvi kompleksni ožiljci s depozitima hemosiderina često predstavljaju epileptični fokus (32,49,66).

Drugi model traume mozga biomehanički se bitno razlikuje od prvog. Traumatski događaj odvija se u uvjetima prirodno pokretljive glave, a traumatizirajuća sila pri udarcu pokrene čitavu glavu i da joj ubrzanje ili akceleraciju. Stoga se i naziva „trauma ubrzanja“ ili „akceleracijska trauma“. Primjer takve ozljede je pad s udarcem glave o tlo. Glava ima fizikalnu „akceleraciju“ pri pokretu padanja, a traumatski događaj je naglo zaustavljanje (deceleracija) tj.udarac na mjestu konflikta glave s podlogom. Mozak doživljava sekundarno pomicanje, sekundarnu „akceleraciju“ koja u tom trenutku poremeti cijeli mozak, tzv. „totalnu traumozga“. Traumatizirajuća sila se prevodi intrakranijski u silu linearne translacije. Mjesto udarca se prema francuskim autorima naziva *coup*. Zbog kretanja na mjestu udarca, te zaostajanja moždanih masa, one se natiskuju na kost, uz povišenje tlaka uslijed povećanog pritiska moždanog tkiva. To je mjesto primarne kontuzije. Pri tome dolazi do kondenzacije tkiva koje se pomiče u smjeru udara i posljedica je „sekundarne akceleracije mozga“. To dovodi do još većeg traumatizirajućeg događaja. Linerano zaostajanje mozga na mjestu udarca dovodi do natiskivanja moždanih masa na suprotnoj strani od mjesta udarca (*contre-coup*) odvaja mozak od kosti i rasteže moždanu masu stvarajući negativni usisni učinak. Posljedice su na mjestu suprotnom od udarca razrjeđenje moždanog tkiva zbog sila razvlačenja i trganja, te pucanje i

ruptura parenhima i malih krvnih žila. Neposredno nakon tog događaja dolazi do kretanja u suprotnom smjeru, mozak se vraća u prijašnji položaj, ali tako naglo da udara o suprotni pol i stvara se negativni tlak na udarnom mjestu, čime se pojačava učinak primarne traume, no slijed zbivanja je nepovoljniji na mjestu protuudarca, jer je jači negativni trgajući učinak na tome mjestu od kompresivnog kondenzacijskog traumatskog učinka na mjestu primarne traume. Uslijed anatomske fiksacije glave za vrat te ekscentričnog položaja fiksacije svaki udarac u glavu dovodi do nepravilnih kružnih, rotacijskih i angularnih kretanja koja u unutrašnjosti lubanje stvaraju sekundarna kretanja, a zovemo ih rotacijska i angularna akceleracija. Zbog rotacijskih kretanja, površina mozga klizi po unutrašnjoj površini kosti, a posebno je to izraženo na mjestu protuudarca u drugoj fazi (faza pozitivnog tlaka). Nepravilnosti unutrašnjosti kostiju lubanje kao što su prednja i srednja lubanjska jama, dovodi do još većeg oštećenja, pa su na tim mjestima i oštećenja tipa *contre-coup* opsežna i značajna. Ako je mjesto protuudarca zatiljno (okcipitalno), u kontaktu s mekim i elastičnim tentorijem, oštećenja će biti minimalna ili će izostati. Oštećenja na mjestu *coup* i *contre coup* u pravilu su površinska. Oko takvih lezija nakon nekoliko sati javlja se edem vazogenog tipa uz posljedično povećanje kompresivnog i destruktivnog učinka samih žarišta krvarenja. Biomehanička osnova ove traume je deformacija mozga u cijelosti, kao i ventrikularnog sustava koji može podnijeti značajnu deformaciju (4,5).

1.6.3. Tipovi moždanih oštećenja

Osim *coup* i *contre-coup* oštećenja na povišini mozga, ako smjer linearne translacije akceleracije ide duž većeg dijametra ovalne lubanjske šupljine (fronto-okcipitalno ili okcipito-frontalno) dolazi do takve deformacije mozga da se ekvatorijska područja „rastežu“, jer se osovina mozga naglo smanji. Posljedica je oštećenje struktura koje spajaju hemisfere, a to su *corpus callosum*, *massa intermedia*, *septum pellucidum*, *fornix*. Pritom u latero-lateralnom kretanju nastaju u lateralnim područjima ventrikularnog sustava promjene slične *coup* i *contre-coup* mehanizmima. Rastezanje *corpuse callosuma* uzrokuje oštećenje *gyrusa cinguli*, te okoline treće moždane komore. Tako nastaje uzorak dubokih cerebralnih oštećenja koja su nazvana „dubokom cerebralnom traumom“. Pojavljuje se pri djelovanju sile linearne translacije u smjeru dugog dijametra glave, a u tom su slučaju deformacije mozga

najveće. Oštećenja periventrikularnih područja uzrokuju hernijaciju hipokampusa i kompresiju moždanog debla. Paraventrikularna oštećenja su i hematomi u bazalnim ganglijima i talamusu zbog kompresivnih učinaka. Deformacije moždanog tkiva kod latero-lateralnih udaraca su manje, javlja se uglavnom *coup* i *contre-coup*, a periaksijalne duboke zone su pošteđenije.

Oštećenja moždanog debla posljedica su trauma ubrzanja. Sile linearne translacije aksijalnog smjera dovode do aksijalnih pomaka moždane mase, a kao posljedica nastaje oštećenje područja u kojem se mozak veže za moždano deblo uz izravnu ozljedu moždanog debla o oštri rub tentorija. To je prisutno kod fronto-okcipitalnih smjerova linearne translacije i kod okomitih smjerova od verteksa glave prema dolje. Moždana masa se utiskuje u otvor tentorija, rasteže se mezencefalom, a njegovi površni dijelovi udaraju o rubove tentorija. Najvećim gibanjima izložen je tegmentum mezencefalona, posebno oko akvedukta, u području kaudalnih kolikula lamine kvadrigemine i u ventralnom području tegmentuma mezencefalona. Izravni kontakt površine ponsa s rubom tentorija dovodi do oštećenja poznatog pod nazivom Kernohanova usjeklina. Promjene koje pritom nastaju slične su svim drugim traumatskim promjenama: pucanja krvnih žila, laceracija parenhimnih elemenata uz prekid tj. diskonekciju neuralnih elemenata u moždanom deblu što, obzirom na složenu anatomiju moždanog debla, može imati vrlo teške i nagle posljedice. Kod akceleracijske traume moždano deblo je kritično mjesto za neposrednu prognozu ishoda akutnog stadija, a najmanje promjene u mezencefalonu očituju se poremećajem svijesti, a ono što žargonski nazivamo „potres mozga“, zapravo može biti reverzibilni poremećaj mezencefaličkih struktura. Mezencefalom i moždano deblo odgovorni su za teške kliničke slike akutne akceleracijske traume i za ranu smrt.

Oštećenja nižih regija moždanog debla, tj. donjeg dijela ponsa i gornjeg dijela medule oblongate mogu dovesti do kardiorespiratornih zatajenja s posljedičnom moždanom smrću. Zbog svega navedenog akceleracijska trauma mnogo je značajnija od deceleracijske traume (4,5,9,46).

1.6.4. Rane posljedice traume mozga

Prvi učinak akceleracijske traume je usporavanje cirkulacije s venskim zastojem, što pridonosi nastanku perifokalnog vazogenog edema mozga. U ranoj posttraumatskoj fazi supratentorijalno povećanje intrakranijalnog tlaka (subduralni ili epiduralni ili

intracerebralni hematoma) može dovesti do utisnuća hipokampusa u tentorijski otvor (transtentorijska hernijacija). To ugrožava funkciju moždanog debla, jer u mezencefalonu i ponsu mogu nastati sekundarna oštećenja. I primarna oštećenja moždanog debla i sekundarne promjene opasne su po život, a klinički ih je nemoguće razlikovati.

Drugi učinak je povećanje intrakranijalnog tlaka u ranim posttraumatskim fazama, uz kompresiju velikih krvnih žila baze mozga, s opsežnim infarktima u području opskrbe pojedinih arterija. Najčešće je zahvaćeno irigacijsko područje stražnje cerebralne arterije u području fisure kalkarine zbog hernijacije hipokampus kroz otvor tentorija.

Treća ozbiljna sekundarna komplikacija traume ubrzanja je hidrocefalus. Ukoliko je sila linearne translacije djelovala u smjeru dugog dijametra glave, nastaju razdori koroidne tele i pleksusa III. i lateralnih komora, uz posljedično intraventrikularno krvarenje s prijelazom krvi likvorom na hemsifere velikog mozga i s blokadom resorpcije likvora. To se događa i kod relativno blagih akceleracija, pa vjerojatno predstavlja jedan od uzroka normotenzivnog hidrocefalusa (4,8,9).

Pri procjeni stanja svijesti primjenjuje se Glasgowska ljestvica za ocjenu svijesti (GCS) a temelji se na ocjenjivanju reagiranja na tri područja: otvaranje očiju, motorički i verbalni odgovori.

Otvaranje očiju: 4. Spontano, 3. na govor, 2 na bol, 1 je odsutno.

Motorički odgovor: 6-adekvatan, 5 lokalizira bol, 4 odmiče se od bolnog podražaja, 3 fleksija na bol (dekortikacija), 2 ekstenzija na bol (decerebracija), 1 odsutan.

Verbalni odgovor: 5 adekvatan, 4 konfuzan, 3 neadekvatan, 2 neartikuliran, 1 odsutan. Skala se jedinstavno primjenjuje i relativno je pouzdana u procjeni ishoda moždane traume (4).

1.6.5. Kasne posljedice traume mozga

Posttraumatska encefalopatija je pojam koji obuhvaća posttraumatska stanja u kojima postoje jasni motorički, osjetni, senzorički, intelektualni deficiti, afektivni poremećaji, koji se lako dovode u vezu s doživljenom traumom. CT mozga pokazuje jasne žarišne lezije, atrofije ili proširenja komornog sustava.

Postkomocijski sindrom je termin koji označava posttraumatska stanja bez žarišnih neuroloških deficita. Sastoji se od promjenjivih neuroloških i psiholoških simptoma: glavobolja, mučnina, povraćanje, bol u vratu, vrtoglavice, smetnje ravnoteže, pojačan

umor i brzo zamaranje pri fizičkoj aktivnosti, otežana koncentracija, smetnje pamćenja, iritabilnost, anksioznost, preosjetljivost na zvuk i svjetlo, sklonost depresivnim stanjima, promjene u prehrani, smetnje sna, a česte su oscilacije tjelesne težine. Ovo stanje zahtijeva kompleksnu obradu oftalmologa, otorinolaringologa, psihologa i psihijatra.

Normotenzivni hidrocefalus čest je u bolesnika s doživljenom kranio-cerebralnom traumom, ali i kao posljedica subarahnoidalnog krvarenja, meningitisa. Osnovni mehanizam nastanka je smanjena resorpcija cerebrospinalnog likvora. Simptomi su: postupno pogoršanje intelektualnih funkcija do demencije, motoričke smetnje, nespretan hod, gubitak ravnoteže, a kasnije i pojava piramidnih znakova. Dijagnoza se postavlja temeljem CT nalaza. Terapija je neurokirurška operacija postavljanja ventrikulo-atrijalne ili ventrikulo-peritonealne anastomoze (tipa Pudenz) radi uspostavljanja normalnog tlaka likvora u moždanim komorama.

Posttraumatska epilepsija je česta komplikacija traume mozga. Ubraja se u simptomatske epileptične napadaje. Ostale posljedice traume mozga su: tromboza venskih sinusa, heterotopne osifikacije, spasticitet, poremećaj hoda, gastrointestinalne i genitourinarne komplikacije, agitiranost (4,5,9).

Glasgow outcome scale (GOC) predviđa prognozu od rehabilitacije do povratka na posao i svakodnevni život bodujući 5 kategorija: 5-dobar oporavak, 4-srednjeteška nesposobnost, 3-teška nesposobnost, 2-vegetativno stanje, 1-smrt (16).

1.7. Posttraumatska epilepsija

1.7.1. Definicija posttraumatske epilepsije

Posttraumatska epilepsija je simptomatska epilepsija jasnog i poznatog uzroka odnosno strukturalnog ili funkcionalnog poremećaja mozga koji izaziva epileptičke napade, a to je trauma mozga.

1.7.2. Epidemiologija posttraumatskih epilepsija

Posttraumatski epileptički napadaji prema vremenu pojavnosti u odnosu na doživljenu traumu glave, tradicionalno se dijele na neposredne, rane i kasne.

Neposredni epileptički napadaji se događaju unutar 24 sata od doživljene traume glave. Rani se događaju od 24 sata do 7 dana nakon doživljene traume glave. Kasni napadi se događaju tjedan dana i kasnije od doživljene traume glave (8, 39, 50).

Dijagnoza posttraumatske epilepsije postavlja se nakon doživljena 2 epileptična napada, uz jasan anamnestički ili heteroanamnestički podatak o doživljenoj traumi glave, uz dijagnostičke pretrage: EEG, neuroradiološku obradu (CT mozga i MR mozga) koje nam ukazuju na ožiljne (gliotične) promjene različite lokalizacije, a klinička slika epilepsije odnosno fenotip epileptičnih napadaja ovisit će o lokalizaciji moždanog oštećenja (ishodište u frontalnom, sljepoočnom, parijetalnom ili okcipitalnom režnju) (10,18,35,51). Bolesnici s otvorenom ozljedom glave s prostrijelnim, ubodnim i eksplozivnim ranama imaju rizik pojave posttraumatske epilepsije 30-50%. Oko 50-55 % bolesnika doživi prvi epileptični napadaj unutar prvih 12 mj od doživljene traume mozga, najčešće unutar 4-8 mj, nakon traume mozga, a njih ukupno 85% unutar prve 2 godine od doživljene traume mozga (17,53,72).

1.8. Terapija epilepsija

Pretpostavke za uspješno liječenje epilepsija su: što bolja definicija kliničkog fenotipa ili epileptičnog sindroma, što ranije uključiti antiepileptičnu terapiju u optimalnoj dozi ili prema potrebi racionalnu dualnu terapiju, voditi računa o specifičnim populacijama kao što su: žene generativne dobi i bolesnici starije dobne skupine, s obzirom na fiziološke specifičnosti, komorbiditet i interakcije lijekova(10).

Četiri osnovne skupine antiepileptika obzirom na godinu početka uporabe su:

I.generacija: fenobarbiton, metilfenobarbiton, primidon

II. generacija: karbamazepin, fenitoin, sultiam

III. generacija: etosuksimid, valproati

IV. generacija: lamotrigin, topiramat, pregabalin, gabapentin.

Antiepileptici I. generacije su najstariji, a antiepileptici IV: generacije su najnoviji, a u svakodnevnoj kliničkoj praksi antiepileptici prvih triju generacija nazivaju se "standardnim", „konvencionalnim“ ili „starim“ antiepilepticima, dok se antiepileptici IV. generacije nazivaju „novim“ ili antiepilepticima nove generacije. „Novi“ antiepileptici odlikuju se boljim farmakokinetičkim osobinama od „starih“ antiepileptika, imaju manje nuspojave, a kliničke studije ukazuju na manju učinkovitost kod novodijagnosticiranih parcijalnih epilepsija (9,10,23,24,38).

1.8.1. Početak primjene antiepileptične terapije

Antiepileptičnu terapiju primjenjuje se već nakon doživljenog prvog epileptičnog napadaja nakon procjene rizika za ponavljanje epileptične atake i to u slučaju: pozitivnog herediteta, pozitivne anamneze: febrilne konvulzije, *pavor nocturnus*, kraniocerebralna trauma, trajni neurološki deficit, psihomotorna retardacija, infekcija središnjeg živčanog sustava, kronični metabolički poremećaj i drugi ozbiljni komorbiditeti koji predstavljaju visokorizičnu skupinu s 80-90% vjerojatnosti pojave drugog epileptičnog napada (9).

U početku primjene antiepileptičke terapije monoterapija (primjena jednog lijeka) ima prednost pred politerapijom (primjena više lijekova istodobno). Cilj je postići potpunu kontrolu epileptičkih napada (remisiju epilepsije) najnižom učinkovitom dozom koja se dobro tolerira. Monoterapijom se uspijeva postići dobra kontrola epileptičkih napada u 70% bolesnika. S 2 ili 3 lijeka postiže se prihvatljiva kontrola napada u još 15% bolesnika. Ostaje 15% bolesnika čija se epilepsija ne može zadovoljavajuće kontrolirati lijekovima. Kirurškim se liječenjem uspijeva staviti pod kontrolu još 5% bolesnika, a preostalih 10% refrakturno je na bilo kakvo liječenje(9, 27,34,69).

1.8.2. Liječenje generaliziranih epilepsija

Kod svih vrsta generaliziranih epileptičkih napada indicirani su valproati. Metilfenobarbiton je indiciran kod simptomatskih generaliziranih toničko-kloničkih epilepsija, uz po potrebi dodatak lamotrigina, karbamazepina ili topiramata. Kod idiopatskih toničko-kloničkih generaliziranih epileptičnih napada na prvom se mjestu preporučuju valproati, zatim levetiracetam. Kod idiopatskih toničko-kloničkih napadaja s benignim tijekom kao monoterapija se može koristiti lamotrigin, uz dodatak metilfenobarbitona i primidona. Terapija drugog izbora kod generaliziranih epileptičnih napada su topiramat, klonazepam, karbamazepin, fenitoin, metilfenobarbiton, primidon, lamotrigin. Kod atoničkih napada lijekovi izbora su valproati, levetiracetam, a kao dodatna terapija se koriste lamotrigin i topiramat. Kod mioklonih napada lijek izbora su valproati, klonazepam, dok lamotrigin treba izbjegavati. Karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin,

metifenobarbiton i primidon se ne preporučuju kod *absence*-a i mioklonih napadaja, jer ih mogu dodatno agravirati. Topiramatom je druga linija liječenja svih vrsta generaliziranih napada. Prema preporukama Tudur Smith prvi lijek izbora kod primarno generaliziranih toničko-klonički napadaja su valproati uz napomenu potencijalne teratogenosti i oprez pri primjeni u mlađih žena koje planiraju trudnoću ili su u prvom trimestru trudnoće, tada je prvi izbor levetiracetam (13).

1.8.3. Liječenje parcijalnih epilepsija

Prvi izbor u liječenju parcijalnih epilepsija (jednostavnih i kompleksnih) su karbamazepin, karbamazepin s postupnim otpuštanjem u istoj dozi, okskarbazepin, fenitoin, zatim sultiam i lakozamid. Drugi izbor kao monoterapija ili adjuvantna terapija su lamotrigin, topiramatom, valproati, fenobarbiton i primidon. Kao dodatni lijekovi u liječenju parcijalnih epilepsija mogu se koristiti gabapentin, pregabalin, levetiracetam. Po preporukama Tudur Smith za bolesnike s parcijalnim epilepsijama prvi lijek izbora su karbamazepin, okskarbazepin i lamotrigin kojima je primarni mehanizma djelovanja blokada voltažnih Na⁺ ionskih kanala (10, 13).

1.8.4. Politerapija epilepsija

Politerapija je nužna kod farmakorezistentnih oblika epilepsije prema principu jedan standardni i jedan dodatni antiepileptik ili čak trojna terapija. Kombinacije pojedinih lijekova smatraju se poželjnima ako imaju sinergističko djelovanje zbog različitih mehanizama djelovanja, a nemaju značajnih interakcija. Poželjnim se smatraju koadministracija valproata sa karbamazepinom, lamotriginom, topiramatom, gabapentinom i li etosuksimidom, zatim kombinacija karbamazepina s valproatima, lamotriginom, metilfenobarbitonom ili gabapentinom. U politerapiji lamotrigin je najučinkovitiji u kombinaciji s valproatima s obzirom da valproat inhibira metabolizam lamotrigina što utječe na porast terapijske učinkovitosti istog te je stoga učinkovit i u manjoj dozi. Preporučuje se izbjegavanje klinički nepoželjnih kombinacija antiepileptika kojima se reducira terapijska učinkovitost, a potencira veća incidencija nuspojava. Fenitoin i karbamazepin su blokatori natrijskih ionskih kanala, te njihova kombinacija nije poželjna. Valproati pojačavaju nuspojave topiramata, a istodobna primjena može povisiti koncentraciju amonijaka. Oprez je potreban pri koadministraciji lamotrigina i karbamazepina, jer lamotrigin potencira simptoma

neurotoksičnosti karbamazepina kao što su: glavobolje, dvoslike i ataksija. Visok teratogeni potencijal imaju kombinacije valproata i metifenobarbitona, te valproati i lamotrigin, a ako je karbamazepin dio trojne terapije, teratogeni potencijal dodatno raste. Pojedini antiepileptici mogu selektivno agravirati epileptične napade. Barbiturati mogu agravirati *absence* i toničke napadaje. Karbamazepin i okskarbazepin *absence*, mioklone, toničke i kloničke napade. Fenitoin i gabapentin mioklone napade. Lamotrigin može agravirati mioklone napade (10,13,26,43).

1.8.5. Liječenje epileptičnog statusa

Terapija epileptičnog statusa ovisi o fazi statusa u kojoj se bolesnik nalazi. U tzv. premonitornoj fazi (izvan bolnice) preporučuje se diazepam, u ranoj fazi (0-30 min.). Oprez je potreban kod benzodiazepina zbog kumulacije što može izazvati respiratornu depresiju, izrazitu hipotenziju i kardiovaskularni kolaps. Tada treba primijeniti antidot flumazenil . U terapiji razvijenog epileptičnog statusa koji traje 30-60 min. treba primijeniti levetiracetam ili fenobarbiton. Ako je otežano postavljanje venskog puta, lijek treba primijeniti putem nazogastrične sonde. U slučaju refraktornog epileptičnog statusa, bolesnika se uvodi u opću anesteziju apliciranjem propofola, tiopental i pentobarbital. Kod parcijalnog epileptičnog statusa prva linija odabira su benzodiazepini i.v., a anestezija se ne preporučuje. (10,13).

1.8.6. Standardni antiepileptici

Karbamazepin

Mehanizam djelovanja: blokira voltažne ionske natrijske kanale, ali djeluje i na monoaminske, acetilkolinske i NMDA receptore, te na taj način blokira izbijanje kortikalnih neurona. Indiciran je kao lijek je prvog izbora u liječenju parcijalnih epilepsija (idiopatskih ili simptomatskih sa sekundarnom generalizacijom), primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja, često kontraindiciran u idiopatskim generaliziranim epilepsijama i epileptičnim encefalopatijama. Može agravirati *absence*, mioklonizme i atoničke napadaje. Apsorpcija lijeka nakon oralne primjene je spora, ali potpuna koja se dodatno usporuje, ako se lijek uzima nakon obroka. Inducira jetrene enzime i potrebna je stalna prilagodba doze jer se poluvijek eliminacije prvih nekoliko tjedana kod kontinuirane primjene smanjuje sa 36 sati na 8 – 12 sati. Metabolizira se u jetri, a najvažniji metabolit je karbamazepin-10,11-

epoksid, koji ima znatan antikonvulzivni učinak, dok učinak ostalih metabolita nije poznat. Početna doza je 200 mg/dan, svakih tjedan dana se povećava za 200 mg do doze 800-1200 mg/dan (max 1800 mg) podijeljeno u dvije doze na dan. Interakcije: induktori enzima kao fenobarbiton, metilfenobarbiton, fenitoin, primidon reduciraju koncentraciju karbamazepina u plazmi, valproati uzrokuju porast karbamazepin 10,11 epoksida. U kombinaciji s lamotriginom mogući su neurotoksični simptomi: glavobolja, mučnina, dvoslike, ataksija. Nuspojave: sedacija, glavobolja, dvoslike, zamagljen vid, osip, gastrointestinalne smetnje, hiponatremija, lezija jetre, neutropenija, poremećaj srčanog ritma, idiosinkratske reakcije (10, 71).

Valproati

Mehanizam djelovanja: multipli, inhibicija voltažnih ionskih natrijskih i kalcijevih kanala, pojačava inhibitorni učinak GABA-e, a smanjuje ekscitatornu aktivnost glutamata. Kliničke indikacije: širok spektar djelovanja kod svih vrsta epilepsija. Lijek je prvog izbora kod idiopatskih ili simptomatskih generaliziranih epilepsija kao i kod fotosenzitivnih epilepsija. Učinkovitiji je kod generaliziranih epilepsija u usporedbi sa svim antiepilepticima osim levetiracetamom. Kod parcijalnih epilepsija se može koristiti kao dodatna terapija. Poluvrijeme eliminacije iznosi 9 – 18 sati. Doziranje i titracija: početna doza je 250 mg/dan, svaka 3 dana se povećava za 250 mg do doze 1000-1500 mg/dan (max.do 3000mg/dan). U jednoj, dvije ili tri dnevne doze ovisno o formulaciji (s postupnim otpuštanjem). Interakcije: povećava koncentraciju lamotrigina u plazmi 2-3 puta, te etosuksimida, fenobarbitona i metilfenobarbitona u plazmi, induktori enzima (karbamazepina, fenitoin, fenobarbiton i metilfenobarbiton) mogu smanjiti koncentraciju valproata u plazmi za 30-50%. Nuspojave: mučnina, povraćanje, porast amonijaka, encefalopatija, hormonski poremećaji, sindrom policističnih ovarija, lezija jetre, akutni pankreatitis, tremor, trombocitopenija, neutropenija, aplastična anemija, difuzna alopecija, porast tjelesne mase, umor, kognitivne smetnje. Oprez kod žena i djece zbog visokog teratogenog potencijala (10,12).

Benzodiazepini

Mehanizam djelovanja: pojačavaju učinak GABA-e. Indikacije: širok spektar djelovanja: antikonvulzivno, čak u epileptičnom statusu i.v. 10 mg, po 2 mg i.v. u

bolusu, anksiolitik, miorelaksans, sindrom ustezanja. Doze: uobičajeno 5-15 mg/dan, max.do 80 mg/dan. Od benzodiazepina za liječenje epilepsije koriste se diazepam, lorazepam, klonazepam (dugodjelujući lijek efikasan za liječenje apsansa), nitrazepam, klorazepat dikalij, klobazam. Inducira jetrene enzime. Nuspojave: sedativni učinak, razvoj tolerancije i ovisnosti (10).

Fenitoin

Mehanizam djelovanja: inhibira voltažne ionske natrijske kanale. Kliničke indikacije: lijek drugog izbora u parcijalnim epilepsijama sa ili bez sekundarne generalizacije, lijek izbora kod parcijalnog ili toničko-kloničkog epileptičnog statusa za i.v.ili i.m. primjenu. Farmakokinetika fenitoina ovisi o njegovoj farmaceutskoj formulaciji. Apsorpcija fenitoin natrija je nakon oralne primjene potpuna. Intramuskularna primjena se ne preporučuje jer dolazi do precipitiranja u mišiće. Akumulira se u mozgu, jetri, mišićima. Inducira jetrene enzime. Veći dio se metabolizira u jetri i izlučuje urinom. Doziranje: početna 100 mg/navečer, prosječna doza 200-400 mg/dan podijeljeno na 2-3 dnevne doze. Interakcije: smanjuje koncentraciju karbamazepina, lamotrigina, topiramata, valproata, okskarbazepina u plazmi, povećava koncentraciju fenobarbitona i metilfenobarbitona. Nuspojave: ataksija, letargija, encefalopatija, gingivalna hiperplazija s krvarenjem iz desni, hirutizam, dismorfizam (10).

Fenobarbiton i metilfenobarbiton

Mehanizam djelovanja: inhibira natrijeve i kalcijevih voltažnih kanala, antagonist je AMPA receptora, pojačava inhibiciju posredovanu GABA-om i inhibira glutamat. Kliničke indikacije: dodatna terapija za parcijalne i generalizirane napade rezistentne na „nove“ lijekove, neonatalne i febrilne konvulzije, epileptični status. Inducira jetrene enzime. Doziranje: početna doza metilfenobarbitona je 50 mg navečer, preporučena doza je 100-400 mg/dan, a fenobarbitona početna doza je 25 mg, doza 50-200 mg/dan. Interakcije: smanjuje koncentraciju karbamazepina, lamotrigina, fenitoina, valproata. Nuspojave: umor, megaloblastična anemija, sedacija (10, 42).

Acetazolamid

Mehanizam djelovanja: inhibitor karboanhidraze, dovodi do povećanja intracelularnog CO₂ i pada pH te posljedično, moždane acidoze i depresije

neuronalne aktivnosti. Kliničke indikacije: dodatna terapija različitih vrsta epileptičnih napadaja: *absence*, mioklonizmi, generalizirani toničko-klonički napadaji, rjeđe i parcijalni napadaji, intermitentno kod katamenijalnih epilepsije (epilepsije koje se javljaju oko i za vrijeme menstruacije). Poluvrijeme eliminacije iznosi 9 – 18 sati. Uglavnom se izlučuje urinom u obliku glukuronida. Doziranje: početna doza 250 mg/dan uz postupno povećanje 500-750 mg/dan podijeljeno u 2 ili 3 dnevne doze. Interakcije: reducira koncentraciju karbamazepina, a u kombinaciji s karbamazepinom i okskarbazepinom povećava rizik hiponatremije, izbjegavati uporabu s drugim inhibitorima karboanhidraze (topiramat, sultiam, zonisamid). Nuspojave: crvenilo, letargija, anoreksija, parestezije, pojačana diureza, idiosinkratske reakcije (osip, aplastična anemija, Stevens-Johnsonov sindrom), metabolička acidoza, nefrolitijaza, bubrežno zatajenje (10).

1.8.7. Antiepileptici nove generacije

Lamotrigin

Mehanizam djelovanja: inhibira voltažne natrijske i kalcijske kanale, te inhibira otpuštanje glutamata. Kliničke indikacije: širok spektar djelovanja. Primjena kod parcijalnih i generaliziranih epilepsija, idiopatskih ili simptomatskih, te epileptičkih encefalopatija, a u psihijatriji kog bipolarnog-afektivnog poremećaja (38). U monoterapiji je manje učinkovit od karbamazepina, ali se bolje podnosi. Pri visokim dozama zasićuje se nosač što ga čini sigurnijim za primjenu, jer je pojava štetnih učinaka kod predoziranja teško dostižna. Metabolizira se u jetri konjugacijom, ne utječe na enzime jetre. Nema interakcija s drugim lijekovima. Zbog kratkog poluvremena eliminacije (5 – 8 sati), mora se primjenjivati dva do tri puta na dan. Doziranje: početna doza je 25 mg/dan, preporučena doza je 100-200 mg/dan podijeljeno u dvije dnevne doze. Interakcije: valproati inhibiraju metabolizam lamotrigina i povećavaju njegovu koncentraciju u plazmi, karbamazepin, fenitoin, metilfenobarbiton i fenobarbiton ubrzavaju njegovu eliminaciju. Nuspojave: ataksija, umor, mučnina, reakcija preosjetljivosti (10,38).

Topiramat

Mehanizam djelovanja: multipli, blokira voltažne ionske natrijske kanale, pojačava inhibitornu aktivnost GABA-e, smanjuje ekscitatornu aktivnost glutamata, inhibira enzim karboanhidrazu. Kliničke indikacije: dodatna terapija parcijalnih epilepsija, infantilnih spazama, ne kod idiopatskih epilepsija, agravira *absence*. Izlučuje se nepromijenjen urinom, a tek manji se dio metabolizira hidrosilacijom i hidrolizom i konjugacijom, te nema aktivnih metabolita. Doziranje: dnevna doza iznosi 100-400 mg. Interakcije: može povećati koncentraciju fenitoina u plazmi, a karbamazepin može sniziti koncentraciju topiramata u plazmi. Nuspojave: somnolencija, mentalno usporenje, smetnje govora, gubitak težine (10,24).

Okskarbazepin

Mehanizam djelovanja: inhibira voltažne ionske natrijeve kanale, utječe na voltažne ionske kalijeve kanale, N-tip kalcijevih kanala, te NMDA receptore. Kliničke indikacije: monoterapija ili dodatna terapija svih vrsta parcijalnih napada sa ili bez sekundarne generalizacije, agravira mioklonizme i *absence*. Djeluje na enzime jetre. Doziranje: početna doza 150 mg/dan, prosječna dnevna doza 900-1200 mg/dan podijeljeno u dvije doze. Interakcije: smanjuje koncentraciju lamotrigina, povećava koncentraciju fenitoina. Nuspojave: glavobolja, vrtoglavica, umor, mučnina, somnolencija, ataksija, osip, hiponatrijemija, srčane aritmije (8,10).

Gabapentin

Mehanizam djelovanja: moduliraju otpuštanje GABA-e, djeluju na voltažne kalcijeve kanale smanjujući otpuštanje glutamata. Kliničke indikacije: parcijalne epilepsije, kontraindiciran kod generaliziranih epilepsija, agravira generalizirane toničko-kloničke napadaje, mioklonizme, *absence*. Izlučuje se putem bubrega nepromijenjen. Doziranje: početna doza je 300 mg/dan, prosječna doza 900-1800 mg/dan, max. 2400 mg /dan podijeljeno u 3 dnevne doze. Interakcije: tranzitorne i klinički neznčajne. Nuspojave: porast apetita i tjelesne težine, vrtoglavica, glavobolja (8,10).

Pregabalin

Mehanizam djelovanja: moduliraju otpuštanje GABA-e, djeluju na voltažne kalcijeve kanale smanjujući otpuštanje glutamata. Kliničke indikacije: dodatna terapija parcijalnih epilepsija. Pregabalin se ne metabolizira u jetri i izlučuje se neizmijenjen mokraćom. Primjenjuje se 2 do 3 puta na dan zbog poluvremena eliminacije od 4 – 7 sati. Pregabalin je potentniji od gabapentina. Kod pacijenata za oštećenom funkcijom bubrega potreban je dodatni oprez jer se oba lijeka izlučuju urinom. Dnevna doza je 150-600 mg. Interakcije: nisu klinički značajne. Nuspojave: somnolencija, vrtoglavica, porast apetita, dvoslike.

Levetiracetam

Mehanizam djelovanja: Veže se na protein sinaptičkih vezikula 2A (SV2A), modificira otpuštanje glutamata i GABA-e. Kliničke indikacije: visoko učinkovit i širokog spektra, u terapiji svih parcijalnih ili generaliziranih napada, idiopatskih ili simptomaskih epileptičnih sindroma. Primjena je oralne i intravenska. Metabolizira se putem jetre, uglavnom se izlučuje urinom u nepromijenjenom obliku. Početna doza je 500 mg/dan, prosječna doza 500-3000mg/dan u dvije doze. Interakcije nisu klinički značajne. Nuspojave su sedacija, ataksija, omaglica, agitacija, anksioznost.

1.8.8. Neurokirurško liječenje epilepsija

Neurokirurško liječenje epilepsija primjenjuje se kod farmakorezistentnih epilepsija. Potrebno je obaviti detaljan neurološki pregled, utvrditi klinički fenotip napada, lokalizirati ishodište epileptičnog napada, snimiti neinvazivni i invazivni EEG. Neurokirurške metode liječenja epilepsije su: 1. resektivna neurokirurgija (temporalna i frontalna leziotomija-leziotomija „plus“), 2. diskonekcijska kalozotomija, 3. hemisferektomija, 4. multiple subpialne transekcije, 5. „gamma knife“ radiokirurgija, 6. topektomija, 7. vagusna stimulacija (10, 31, 33, 55, 64).

1.9. Psihijatrijski komorbiditeti i epilepsija

Najčešći psihijatrijski komorbiditeti kod oboljelih od epilepsije su: psihoza, anksioznost i depresija, posttraumatski stresni poremećaj (PTSP).

Psihoza se javlja i u općoj populaciji i kod epileptičara simptomima: progoniteljski, grandiozni, s tjelesnim i religioznim sumanutostima kao što su: obmane, priviđenja i katatonija. Afektivni simptomi su također česti: povišeno i sniženo raspoloženje. Psihoza u epilepsiji liječi se antipsihoticima, a pri izboru antiepileptika nužno je poznavati rizik snižavanja epileptogenog praga i međudjelovanja s lijekovima (7). Depresija je kod epileptičara često je zanemareno zbog tendencije bolesnika da umanjuje psihijatrijske tegobe zbog straha od stigmatiziranja, atipične prezentacije depresije u epilepsiji i propusta kliničara glede postavljanja pitanja o psihijatrijskim tegobama bolesnika ili umanjivanje njihove važnosti. Simptomi afektivnih poremećaja su: depresivno raspoloženje, gubitak energije, nejasni bolovi, nesanica, podražljivost, povišeno raspoloženje, strah i tjeskoba. Sve su to depresivni ekvivalenti (7). Depesija najbolje se liječi optimizacijom antidepresivne terapije te primjenom antiepileptika (stabilizatora raspoloženja) (7).

Tablica 1.1. Relativni rizik napadaja pri terapijskoj primjeni psihotropnih lijekova

Antipsihotici		
Visok rizik	Srednji rizik	Nizak rizik
Klorpromazin	Olanzapin	Haloperidol
Klozapin	Kvetiapin	Risperidon
Antidepresivi		
Visok rizik	Srednji rizik	Nizak rizik
Bupropion	Venlafaksin	Fluoksetin
Klomipramin		Mirtazapin
Maprotilin		Paroksetin
		Sertalin

Anksiozni poremećaj je češći kod epileptičara s napadajima koji se lijekovima teško kontroliraju. Anksioznost je i nuspojava antiepileptičnih lijekova kod bolesnika na terapiji topiramatom, vigabatrinom i felbamatom. Strah od smrti, oštećenje mozga i mentalna deterioracija su posebno upečatljive tjeskobe u istraživanju epileptičara.

Roditelji djece epileptičara mogu razviti druge skupine anksioznosti koje mogu voditi ka pretjeranoj zaštiti ili pretjeranoj popustljivosti, prenoseći strepnje na svoju djecu, a epileptičar može usvojiti pasivan, žrtveni stav, koji može voditi k anksioznosti i depresiji (7). Anksiozni poremećaj može se prezentirati autonomnim simptomima (npr. palpitacije, tahikardija, otežano disanje, treskanje, crvenilo ili bljedilo, mučnina i uzlazna epigastrična nelagoda) (7). Generalizirani anksiozni poremećaj (GAP) je češći među bolesnicima s parcijalnim napadajima i žarištem u limbičkom sustavu (7). Posttraumatski stresni poremećaj je psihološka posljedica izlaganja životno ugrožavajućoj situaciji koja može biti fizička ili psihička ili prijetnja fizičkom integritetu osobe. U središtu traume je nametljivo sjećanje na središnji stresni (nasilni) događaj, kao npr. prasak puške, vriskovi, ubod nožem, eksplozija mine, ranjavanje, zvukovi sirena, zvukovi zrakoplova. Nasilna djela djeluju pogubnije na žrtvu od posljedica prirodnih katastrofa, jer žrtve nasilja imaju osjećaj da su namjerno odabrane kao cilj zlostavljanja. Za žrtve zlostavljanja društveni svijet postaje opasnim mjestom u kojem ljudi iz okoline predstavljaju prijetnju sigurnosti. U pamćenje žrtve urezuje se obrazac ljudske okrutnosti zbog koje napadnuta osoba sa strahom gleda sve što imalo nalikuje napadu koji je izazvao traumu.

Osnovni simptomi PTSP-a jesu: Ponovno proživljavanje traumatskog događaja - npr. kroz sjećanja na događaje, kroz snove..., neki svakodnevni događaj potakne sjećanje na traumatski događaj, aktivira se lučenje hormona stresa, žrtvi pred očima sjevaju prizori iz prošlosti, tijelo preplavljuje istim osim osjećajima koje je osjetila tijekom izvorne traume: tijelo se počne preznojavati, javi se osjećaj straha, groznica, drhtanje. Osobe kod kojih je hormon stresa preobilan ne prilagođavaju se i reagiraju uvijek jednako, preintenzivno. Za razliku od osoba koje nisu doživjele jak traumatski događaj i koje se svakodnevnim sresovima prilagođavaju. Izbjegavanje svih podsjetnika na traumu, npr. izbjegavanje odlaska na mjesto gdje se trauma dogodila, izbjegavanje gledanja filmova s takvim sadržajem. Pojačana je podražljivost: razdražljivost i snižen prag tolerancije na frustraciju. PTSP se liječi psihofarmakoterapijom i psihoterapijom (14). Istraživanja provedena na hrvatskim ratnim veteranima pokazala su da je moguće razlikovati ispitanike s PTSP-om prema MMPI profilu. Intenzivniji PTSP povezan je sa simptomima kao što su agresija, izljevi bijesa, ljutnja, hostilnost, nepovjerenje, dok je manje intenzivan PTSP uglavnom povezan s depresivnim simptomima. Različiti intenzitet PTSP-a ima različite simptome (15,16)

2. HIPOTEZE

Temeljem provedenog istraživanja postavljene su hipoteze:

H1 Terapija antiepilepticima nove generacije dovodi do ranije i potpunije remisije bolesti - posttraumatska epilepsija - uzrokovane kraniocerebralnom traumom.

H2 Prisutnost psihijatrijskih komorbiditeta produžuje vrijeme do pojave remisije bolesti posttraumatska epilepsija, neovisno o vrsti antiepileptične terapije.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Ispitati postoji li razlika u pojavnosti remisije epilepsije između skupina bolesnika s epilepsijom obzirom na terapiju.
2. Ispitati postoji li razlika u pojavnosti remisije s obzirom na psihijatrijske komorbiditete.
3. Ispitati postoji li razlika u postizanju remisije epilepsije između skupina bolesnika s obzirom na terapiju i psihijatrijske komorbiditete.

4. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA

4.1. Ustroj studije

Analizom podataka iz baze podataka Ambulante za epilepsiju Opće bolnice „Dr. Josip Bečević“ u Slavonskom Brodu varijable su se prikupljale temeljem dostupne medicinske dokumentacije, bolničkog informacijskog sustava, anamneze, heteroanamneze, neurološkog i psihijatrijskog statusa, neuroradiološke obrade (MR mozga i CT mozga), elektroencefalografskog snimanja : inicijalni EEG (učinjen unutar 24 sata od doživljene kranio cerebralne traume za eksperimentalnu skupinu, a za kontrolnu skupinu nakon prvog pregleda neurologa) i kontrolni EEG (učinjen nakon 5 godina primjene antiepileptične terapije u obje skupine ispitanika), evidencijom tipa i učestalosti epileptičnih napadaja tako što su bolesnici ili članovi njihovih obitelji vodili dnevnik pojave epileptičnih napada, uz učinjeni psihijatrijski pregled i provedeno neuropsihologijsko testiranje (*Minnesota Multiphasic Personality Inventory* - MMPI), te serumsku koncentraciju određenih nama dostupnih antiepileptika (karbamazepin, valproati, lamotrigin). Podatci su prikupljeni dijelom retrospektivno, dijelom prospektivno. Retrospektivno su prikupljeni od 1988.g. do 2003.g., a od 2003.g. do 2008.g. prospektivno. Bolesnici uključeni u istraživanje 2008.g. kontrolirani su do 2013.g. za potrebe istraživanja. Prikupili su se podaci o učinku uvedene antiepileptične terapije na ishod liječenja. Kao prediktor uspješnosti liječenja koristila se usporedba inicijalnog EEG nalaza u odnosu na kontrolni EEG te klinička slika. Prije uključivanja u istraživanje, svi potencijalni ispitanici bili su kontaktirani te su nakon ispunjavanja Informiranog pristanka oni koji su ispunili uvjete, bili uključeni u istraživanje. Osobni podaci ispitanika se ne objavljuju.

4.2. Ispitanici

Eksperimentalnu skupinu činilo je 113 bolesnika oboljelih od posttraumatske epilepsije, koji su doživjeli kranio cerebralnu traumu različitog intenziteta, na MR mozga gliozne ili atrofične promjene, a obrađeni su i praćeni u Ambulanti za epilepsije 1988.- 2013.

Kontrolnu skupinu činilo je 113 bolesnika oboljelih od idiopatske epilepsije različitog ishodišta (parcijalne epilepsije frontalnog, sljepoočnog, tjemenog ili okcipitalnog

ishodišta sa ili bez sekundarne generalizacije) urednog nalaza MR mozga, obrađeni i neurološki praćeni u Ambulanti za epilepsije 1988.- 2013.

Uzorak je prigodan.

Podaci su prikupljeni dijelom retrospektivno, dijelom prospektivno. Pri oblikovanju kriterija za uključivanje i isključivanje vodili smo se preporukama Hrvatskog neurološkog društva o klinička slika, klasifikaciji i terapiji epilepsija iz 2010 . koji su tada vrijedili (1,10).

Kriteriji za uključivanje ispitanika u istraživanje:

- bolesnici koji su doživjeli kraniocerebralnu traumu u razdoblju od 1988. do 2008.
- bolesnici koji imaju gliozne ili atrofične promjene na MR mozga
- bolesnici koji su prema medicinskoj dokumentaciji prije uključivanja u studiju neurološki zdravi, odnosno bez bolesti vezanih uz središnji živčani sustav, odnosno bez jasnih psihijatrijskih komorbiditeta.

Kriteriji za isključivanje:

- bolesnici koji su prije doživljene kraniocerebralne traume bolovali od epilepsije ili druge neurološke, poglavito progresivne bolesti
- bolesnici koji su liječeni zbog psihijatrijskih poremećaja ili je u njihovoj povijesti bolesti bila registrirana mentalna retardacija bilo kojeg stupnja.

U kontrolnu skupinu je uključeno 113 oboljelih od idiopatske epilepsije,

- uredan MR mozga

Svaka grupa (i eksperimentalna i kontrolna) je dodatno podijeljene u 2 podgrupe, u jednoj podgrupi bolesnici su bili tretirani standardnim antiepilepticima, a u drugoj antiepilepticima nove generacije, tako što su oni kojima je već uvedena terapija standardnim antiepilepticima ostali na istoj terapiji, a novoregistriranim bolesnicima primjenjivana je terapija antiepilepticima nove generacije.

Popis varijabli:

1. Dob, spol ispitanika
2. Vrsta, lokalizacija i opsežnost kranio cerebralne traume (neuroradiološka verifikacija strukturalnog oštećenja mozga / CT i MR /)
3. Nalaz EEG-a: inicijalni te kontrolni EEG po postizanju remisije
4. Vrijeme pojave epileptičnih napadaja proteklo od vremena doživljene traume
5. Klinički fenotipovi - vrste napadaja
6. Učestalost napadaja
7. Primijenjena antiepileptična terapija (konvencionalna i terapija antiepilepticima nove generacije)
8. Postignuta djelomična ili potpuna remisija
9. Psihički status bolesnika (psihijatrijski pregled, psihologijski intervju, MMPI).
10. Serumska koncentracija određenih nama dostupnih antiepileptika (karbamazepin, valproati, lamotrigin)
11. Prosječne doze primijenjenih antiepileptika (karbamazepin, valproati, lamotrigin)

4.3. Metode

Temeljem anamneze, neurološkog statusa, neuroradiološke obrade (MR mozga ili CT mozga), elektroencefalografskog snimanja (EEG), analiziraju se tip i učestalost epileptičnih napadaja, analiziraju se psihijatrijski nalaz i provedeno psihološko testiranje, prosječne doze primijenjenih antiepileptika, prosječne serumske koncentracije određenih primijenjenih antiepileptika, te se prati učinak antiepileptične terapije i postizanje remisije bolesti.

Svi podatci analiziraju se retrospektivno i navedeni su u bazi podataka Ambulante za epilepsije.

EEG: Elektroencefalografska snimanja provedena su na uređaju TG Nervus, V3-44 kanalni, Hewlett-Packard. Elektroencefalogram predstavlja električnu aktivnost mozga snimljenu pomoću elektroda plasiranih na skalp. Kategorije promjena EEG-a su podijeljene na: 1. uredan, 2. difuzno dizritmičan, 3. fokalno promijenjen, 4. difuzno dizritmičan s fokusom, 5. difuzno paroksizmalno dizritmičan.

MR: Svi ispitanici učinili su pregled magnetskom rezonancom na uređaju Magnetom Essenza, Siemens, Germany, jakosti magnetskog polja 1.5 T. MR sekvence uključivale su T1, T2 i FLAIR sekvence, sa specifičnim parametrima: za T2 i FLAIR 3 mm debeli slojevi bez razmaka. Dodatno su učinjene snimke na uređaju Magnetom Trio, Siemens, Germany, jakosti magnetskog polja 3 T.

CT: Svi ispitanici učinili su inicijalno kompjutoriziranu tomografiju mozga na uređaju Definition AS, Siemens, Germany, 128-slojni.

MMPI: Minnesota multifazični inventar ličnosti (MMPI-2) je najčešće korišten i istraživani inventar ličnosti na svijetu, te najčešća mjera psihopatologije u istraživanjima. MMPI-2 je standard za objektivno mjerenje psihopatologije u nizu različitih situacija.

Koncentracija lijekova u krvi određivana je uređajem marke Abbott Architect CI 4000 za karbamazepin, valproate i lamotrigin. Referentne vrijednosti za karbamazepin je 4.00-10.00 mg/mL, za valproate 21.7-998.6 mmol/L, za lamotrigin 3.00-14.00 mg/L.

4.4. Statističke metode

Kategorijski podatci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Hi-kvadrat testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Razlike numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Mann-Whitney U testom, Kruskal Wallis testom i Studentovim t-testom. Razlike EEG nalaza, i dijagnoze ispitanika prije i poslije uvođenja terapije testirale su se testom marginalne homogenosti. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na $\alpha = 0,05$. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 14.12.0 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2014).

Za uočavanje srednjeg efekta u razlici numeričkih varijabli, uz razinu značajnosti od 0.05 i snagu 0.8, minimalna potrebna veličina uzorka je 159 ispitanika (izračun napravljen pomoću programa G*Power inačica 3.1.2, Franz Faul, Sveučilište u Kielu, Njemačka).

5. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 226 ispitanika, od kojih je 113 (50 %) s idiopatskom epilepsijom (parcijalna epilepsija frontalnog, temporalnog, parijetalnog ili okcipitalnog ishodišta sa ili bez sekundarne generalizacije), u daljnjem tekstu IE, a 113 (50 %) s posttraumatskom epilepsijom (PTE). Prema spolu, 139 (61,5 %) ispitanika su muškarci, značajnije češće s posttraumatskom epilepsijom u odnosu na žene, njih 93 (82,3%) (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$) (Tablica 5.1).

Tablica 5.1. Raspodjela ispitanika prema spolu i skupinama

Spol ispitanika	Broj (%) ispitanika			P [‡]
	IE [*]	PTE [†]	Ukupno	
Muškarci	46 (40,7)	93 (82,3)	139 (61,5)	< 0,001
Žene	67 (59,3)	20 (17,7)	87 (38,5)	
Ukupno	113 (100)	113 (100)	226 (100)	

* idiopatska epilepsija; †posttraumatska epilepsija; ‡Fisherov egzaktni test

Medijan dobi ispitanika je 24 godine (interkvartilnog raspona od 21 do 35 godina) u rasponu od 18 do 65 godina, bez značajnih razlika u dobi prema skupinama (Tablica 5.2).

Tablica 5.2. Dob ispitanika prema skupinama

	Medijan (interkvartilni raspon)			P [‡]
	IE [*]	PTE [†]	Ukupno	
Dob ispitanika [godine]	22 (20 - 27)	32 (23 - 43)	24 (21 - 35)	0,09

* idiopatska epilepsija; †posttraumatska epilepsija; ‡Mann Whitney U test

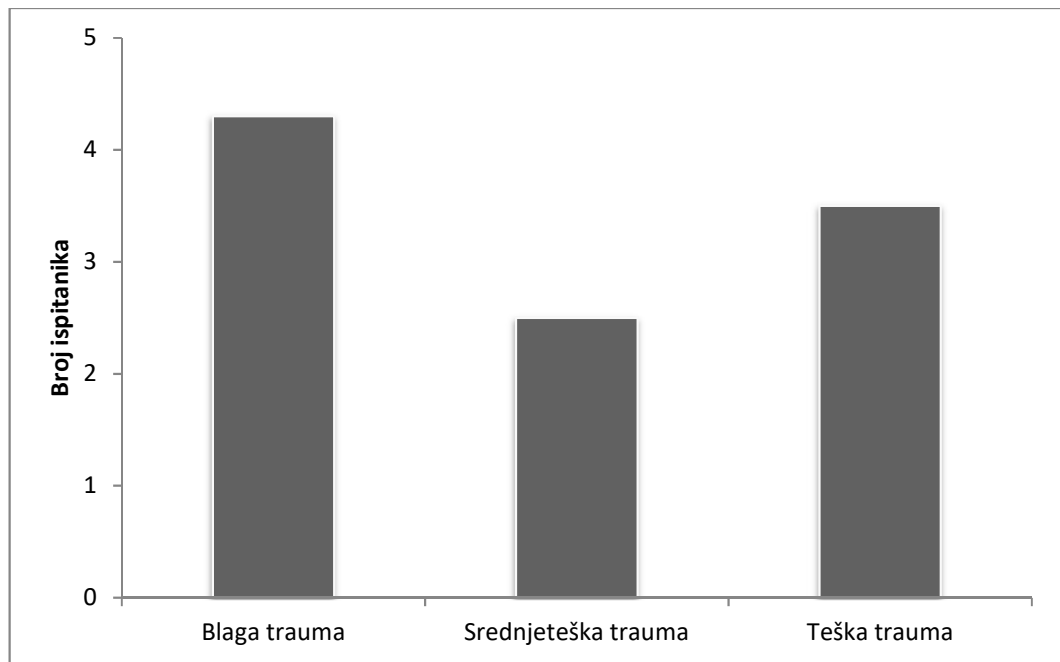
Prema psihičkom statusu, uredan nalaz ima 81 (35,8 %) ispitanika, s psihozom je 33 (14,6 %) ispitanika, dok je 112 (49,6 %) s anksiozno - depresivnim poremećajem, značajno više ispitanika s posttraumatskom epilepsijom, njih 69 (61,1 %) (Hi-kvadrat test, $P = 0,001$) (Tablica 5.3).

Tablica 5.3. Psihički status ispitanika

Psihički status	Broj (%) ispitanika			P [‡]
	IE [*]	PTE [†]	Ukupno	
Uredan	53 (46,9)	28 (24,8)	81 (35,8)	
Anksiozno depresivni	43 (38,1)	69 (61,1)	112 (49,6)	0,001
Psihoza	17 (15)	16 (14,2)	33 (14,6)	
Ukupno	113 (100)	113 (100)	226 (100)	

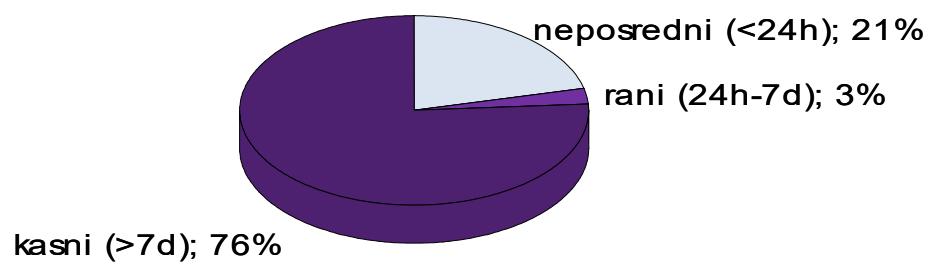
* idiopatska epilepsija; †posttraumatska epilepsija; ‡Hi-kvadrat test

S obzirom na težinu doživljene kraniocerebralne traume kod pacijenata s posttraumatskom epilepsijom, blagu traumu imalo je 58 (51,3 %) ispitanika, srednjetešku traumu 6 (5,3 %), a tešku 49 (43,4 %) ispitanika (Slika 5.1)



Slika 5.1. Raspodjela ispitanika s posttraumatskom epilepsijom prema težini traume

Neposrednu pojavu epileptičnih napada doživjelo je 21% ispitanika oboljelih od posttraumatske epilepsije, ranu 3%, a kasnu 76% oboljelih od posttraumatske epilepsije.



5.2. Podjela epileptičnih napada prema vremenu proteklom od traume mozga

Prema fenotipu epileptičkih ataka, najučestalije su kompleksne parcijalne atake koje se sekundarno generaliziraju, kod 97 (42,9 %) ispitanika, značajno više u kontrolnoj skupini kod ispitanika s idiopatskom epilepsijom, dok elementarne parcijalne + kompleksne parcijalne sa sekundarnom generalizacijom značajno češće imaju ispitanici s posttraumatskom epilepsijom (Fisherov egzaktni test, $P = 0,009$) (Tablica 5.4)

Tablica 5.4. Ispitanici prema fenotipu pojave epileptičkog napada

	Broj (%) ispitanika			P‡
	IE*	PTE†	Ukupno	
Fenotip epileptičkih ataka				
Elementarni parcijalni napad (EPA)	3 (3)	8 (7)	11 (5)	
Kompleksni parcijalni napad (CPA)	9 (8)	9 (8)	18 (8)	
EPA+CPA+Generalizirani toničko- klonički napad (GTKA)	31 (27)	42 (37)	73 (32)	0,009
EPA koji se sekundarno generalizira	4 (3,5)	12 (10,6)	16 (7,1)	
CPA koji se sekundarno generalizira	57 (50,4)	40 (35,4)	97 (42,9)	
Mješoviti napadi (EPA,CPA, EPA+GS,CPA+GS)	9 (8)	2 (1,8)	11 (4,9)	
Ukupno	113 (100)	113 (100)	226 (100)	

* idiopatska epilepsija; †posttraumatska epilepsija; ‡Fisherov egzaktni test

Uredan nalaz CT/MR imaju svi ispitanici s idiopatskom epilepsijom, dok ispitanici s posttraumatskom epilepsijom značajnije više imaju gliozu, atrofiju ili i jedno i drugo (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$) (Tablica 5.5).

Tablica 5.5. Raspodjela ispitanika prema CT/ MR nalazu

Nalaz CT/ MR	Broj (%) ispitanika			P [‡]
	IE*	PTE [†]	Ukupno	
Uredan	113 (100)	30 (27)	143 (63)	< 0,001
Glioza	0	64 (57)	64 (28)	
Atrofija	0	12 (11)	12 (5)	
Glioza i atrofija	0	7 (6,2)	7 (3,1)	
Ukupno	113 (100)	113 (100)	226 (100)	

* idiopatska epilepsija; †posttraumatska epilepsija; ‡Fisherov egzaktni test

Tablica 5.6. Propisana terapija prema skupinama

Propisana terapija	Broj (%) ispitanika			P [‡]
	IE*	PTE [†]	Ukupno	
Karbamazepin	46 (40.6)	51 (45.1)	97 (42.9)	< 0,001
karbamazepin+valproat	6 (5)	10 (8.8)	16 (7.1)	
karbamazepin+valproat+metilfenobarbital	11 (10.5)	0	11 (4.9)	
karbamazepin+lamotrigin	14 (12.3)	9 (8)	23 (10.2)	
karbamazepin+valproat+ lamotrigin+topiramet	10 (8.8)	1 (0,9)	11 (4.9)	
karbamazepin+valproat+metilfenobarbital +lamotrigin	3 (2.6)	1 (0,9)	4 (1.7)	
Lamotrigin	3 (2.6)	24 (21.2)	27 (12)	
karbamazepin+valproat+lamotrigin+topiramet	3 (2.6)	0	3 (1.3)	
lamotrigin+topiramet	0	1 (0,9)	1 (0,4)	
antiepileptična terapija + psihijatrijska th.	17 (15)	16 (14.2)	33 (14.6)	
Ukupno	113 (100)	113 (100)	226 (100)	

* idiopatska epilepsija; †posttraumatska epilepsija; ‡Fisherov egzaktni test

Najučestalija propisana terapija je kod 97 (43 %) ispitanika jedan standardni antiepileptik, značajnije češće kod ispitanika s idiopatskom epilepsijom, ili jedan novi antiepileptik značajno više kod posttraumatske epilepsije, kod 26 (23 %) ispitanika (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$) (Tablica 5.6).

Prema propisanoj terapiji od ukupnog broja ispitanika 120 (53 %) ispitanika koristi karbamazepin kao standardni antiepileptik, a 106 (47 %) lamotrigin kao antiepileptik nove generacije ili kombinaciju karbamazepina kao standardnog antiepileptika i lamotrigina, topiramata, levetiracetama kao antiepileptika nove generacije, bez značajne razlike prema skupinama (Tablica 5.7).

Tablica 5.7. Ispitanici prema antiepilepticima nove generacije ili standardnim antiepilepticima prema skupinama

Propisana terapija	Broj (%) ispitanika			P [‡]
	IE*	PTE [†]	Ukupno	
Standardni antiepileptik (karbamazepin, valproat, metilfenobarbiton)	53 (47)	67 (59)	120 (53)	0,08
Antiepileptik nove generacije (lamotrigin, topiramat, levetiracetam)	60 (53)	46 (41)	106 (47)	
Ukupno	113 (100)	113 (100)	226 (100)	

* idiopatska epilepsija; † posttraumatska epilepsija; ‡ Fisherov egzaktni test

Prije provedene terapije 104 (46 %) ispitanika imalo je 4 - 5 epileptičnih napada godišnje, značajno manje ispitanici s posttraumatskom epilepsijom (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$), a nakon provedene terapije od ukupno 141 (62 %) ispitanika s remisijom bolesti, značajno je više, njih 85 (75 %) ispitanika s posttraumatskom epilepsijom (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$) (Tablica 5.8).

Tablica 5.8. Ispitanici prema broju epileptičnih napada godišnje prije i poslije provedene terapije prema skupinama

	Broj (%) ispitanika			P‡
	IE*	PTE†	Ukupno	
Broj napada prije terapije				
1 - 3 napada	34 (30)	49 (43)	83 (37)	
4 - 5 napada	79 (70)	25 (22)	104 (46)	< 0,001
6 - 10 napada	0	39 (35)	39 (17)	
Broj napada poslije terapije				
Remisija	56 (50)	85 (75)	141 (62)	
1 - 3 napada godišnje	49 (43)	21 (19)	70 (31)	< 0,001
4 - 5 napada godišnje	8 (7)	0	8 (4)	
6 - 10 napada godišnje	0	7 (6,2)	7 (3,1)	
Ukupno	113(100)	113(100)	226 (100)	

*idiopatska epilepsija; †posttraumatska epilepsija; ‡Fisherov egzaktni test

Značajna je promjena u broju epileptičnih napada ataka prije i poslije provedene terapije, u obje skupine ispitanika (Test marginalne homogenosti, $P < 0,001$).

U skupini ispitanika s idiopatskom epilepsijom prije terapije 34 (30 %) ima 1 - 3 atake godišnje, a poslije terapije njih 49 (43 %), a remisiju ima 56 (50 %) ispitanika. Kod ispitanika s posttraumatskom epilepsijom u remisiji nakon terapije je 85 (75,2 %) ispitanika, 6 - 10 epileptičnih napada prije terapije imalo je 39 (34,5 %) ispitanika, a nakon terapije samo 7 (6,2 %) (Tablica 5.8.).

Tablica 5.9. Promjena u broju epileptičnih napada godišnje prije i poslije uvođenja terapije unutar pojedinih skupina

Broj napada		Broj (%) ispitanika prije uvođenja terapije				P [‡]
		1 - 3 napada	4 - 5 napada	6 - 10 napada	Ukupno	
IE* poslije terapije	remisija	18 (53)	38 (48)	0	56 (50)	< 0,001
	1 - 3 napada godišnje	13 (38)	36 (46)	0	49 (43)	
	4 - 5 napada godišnje	3 (9)	5 (6)	0	8 (7,1)	
	Ukupno	34 (100)	79 (100)	0	113 (100)	
PTE [†] poslije terapije	remisija	39 (79,6)	17 (68)	29 (74,4)	85 (75,2)	< 0,001
	1 - 3 napada godišnje	6 (12,2)	8 (32)	7 (17,9)	21 (18,6)	
	6 - 10 napada godišnje	4 (8,2)	0	3 (7,7)	7 (6,2)	
	Ukupno	49 (100)	25 (100)	39 (100)	113 (100)	

* idiopatske epilepsije; †posttraumatska epilepsija; ‡Test marginalne homogenosti

Razlike u broju epileptičnih napada prije i poslije provedene terapije standardnim antiepilepticima značajna je u obje skupine ispitanika (Test marginalne homogenosti, $P < 0,001$). Kod ispitanika s idiopatskom epilepsijom remisiju je postiglo 36 (67,9 %) ispitanika, a značajno se smanjio i broj ispitanika s 4 - 5 prije terapije, kojih je prije terapije bilo 39 (34,5 %), a poslije terapije niti jedan. Remisiju je postiglo 49 (73,1 %) ispitanika s posttraumatskom epilepsijom, a od 20 (17,7 %) ispitanika sa 6 – 10 napada, značajno se smanjio broj poslije terapije na 5 (7,5 %) ispitanika (Tablica 5.9.)

Tablica 5.10. Promjena u broju napada godišnje prije i poslije uvođenja standardne terapije unutar pojedinih skupina

Broj napada - standardna terapija		Broj (%) ispitanika prije uvođenja terapije				P‡
		1 - 3 napada	4 - 5 napada	6 - 10 napada	Ukupno	
IE*	Remisija	11 (79)	25 (64)	0	36 (67,9)	< 0,001
	1 - 3 napada godišnje	3 (21)	14 (36)	0	17 (32,1)	
	Ukupno	14 (100)	39 (100)	0	53 (100)	
PTE†	Remisija	22 (73,3)	12 (70,6)	15 (75)	49 (73,1)	< 0,001
	1 - 3 napada godišnje	5 (16,7)	5 (29,4)	3 (15)	13 (19,4)	
	6 - 10 napada godišnje	3 (10)	0	2 (10)	5 (7,5)	
	Ukupno	30 (100)	17 (100)	20 (100)	67 (100)	

* idiopatska epilepsija; †posttraumatska epilepsija; ‡Test marginalne homogenosti

Razlike u broju epileptičnih napada prije i poslije provedene nove terapije značajna je u obje skupine ispitanika (Test marginalne homogenosti, $P < 0,001$).

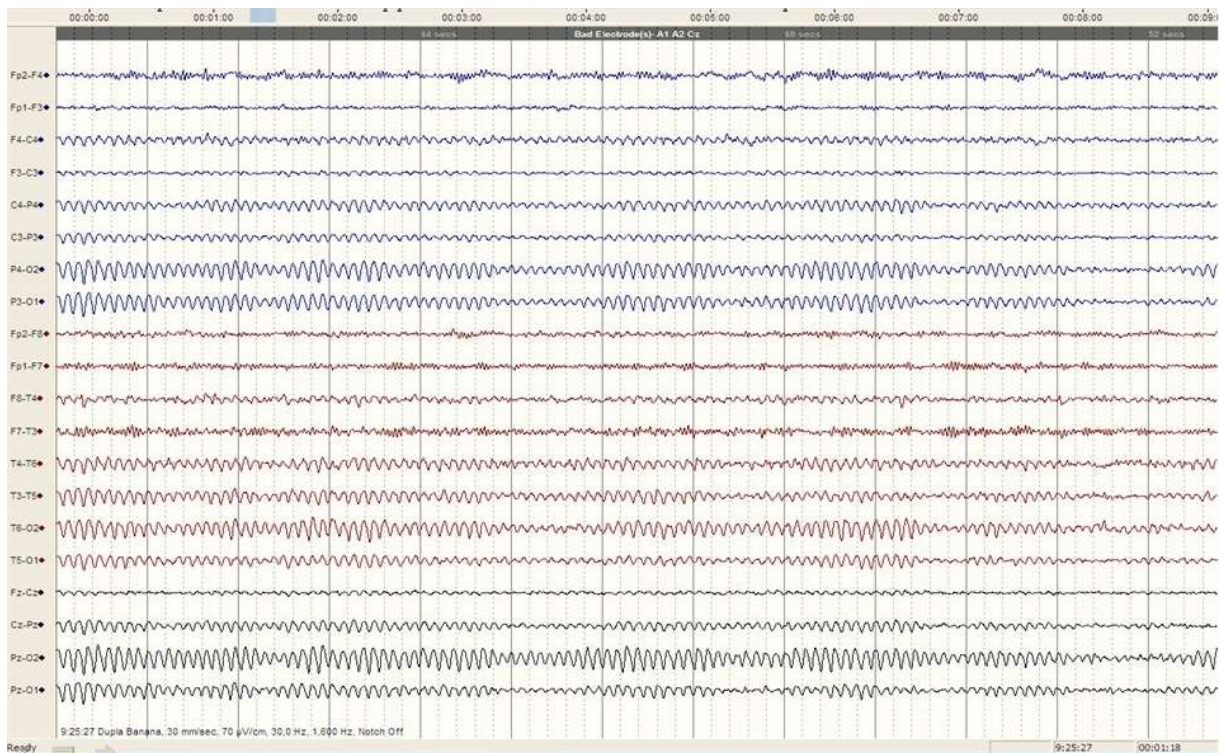
Remisiju je postiglo 36 (78,3 %) ispitanika s idiopatskom epilepsijom, te 49 (73,1%) oboljelih od posttraumatske epilepsije. a od 19 (16,8 %) ispitanika sa 6 - 10 napada godišnje, značajno se smanjio broj poslije terapije na 2 (4,3 %) ispitanika (Tablica 5.10).

Tablica 5.11. Promjena u broju epileptičnih napada godišnje prije i poslije uvođenja terapije antiepilepticima nove generacije unutar pojedinih skupina

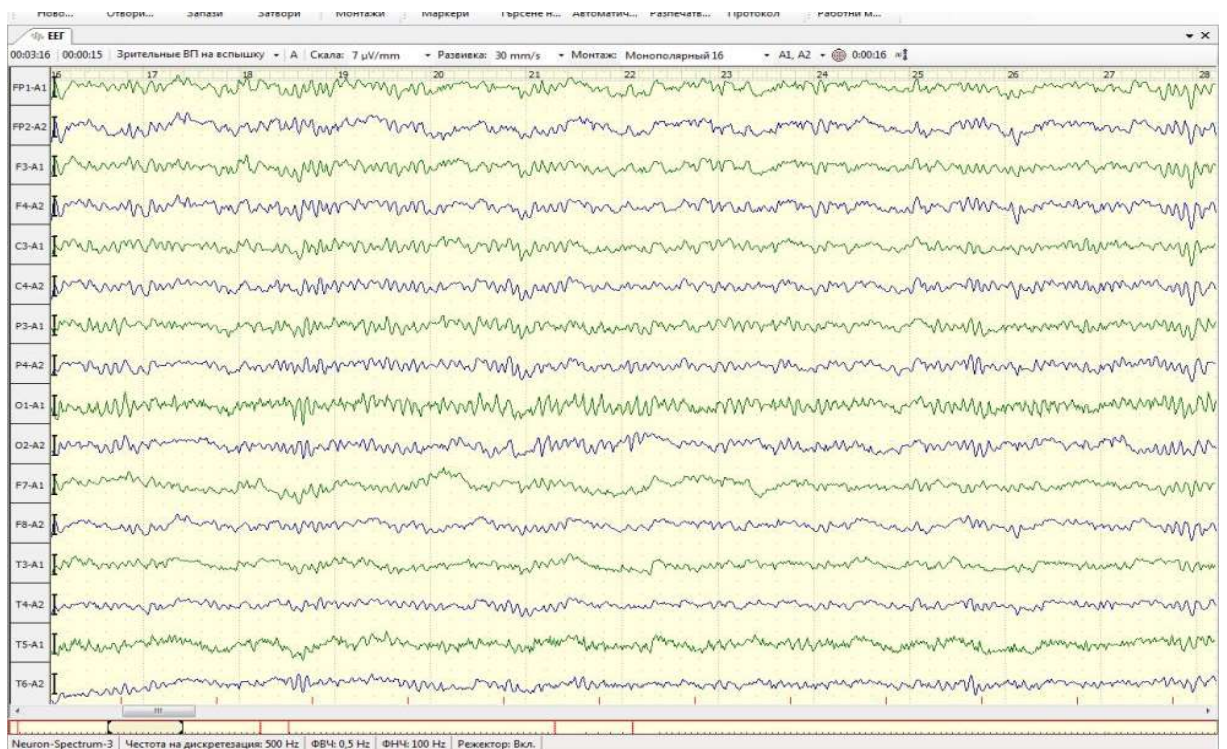
Broj napada antiepileptici generacije	- nove	Broj (%) ispitanika prije uvođenja terapije				P [‡]
		1 - 3 napada	4 - 5 napada	6 - 10 napada	Ukupno	
	remisija	7 (35)	13 (32,5)	0	20 (33,3)	
IE* poslije terapije	1 - 3 napada godišnje	10 (50)	22 (55)	0	32 (53,3)	< 0,001
	4 - 5 napada godišnje	3 (15)	5 (12,5)	0	8 (13,3)	
	Ukupno	20 (100)	40 (100)	0	60 (100)	
	remisija	17 (89,5)	5 (62,5)	14 (73,7)	36 (78,3)	
PTE [†] poslije terapije	1 - 3 napada godišnje	1 (5,3)	3 (37,5)	4 (21,1)	8 (17,4)	< 0,001
	6 - 10 napada godišnje	1 (5,3)	0	1 (5,3)	2 (4,3)	
	Ukupno	19 (100)	8 (100)	19 (100)	46 (100)	

* idiopatska epilepsija; [†]posttraumatska epilepsija; [‡]Test marginalne homogenosti

Nakon provedene terapije antiepilepticima nove generacije, 20 (33,3%) ispitanika oboljelih od idiopatske epilepsije postiglo je remisiju, te 36 (78,3%) oboljelih od posttraumatske epilepsije (Tablica 5.11)



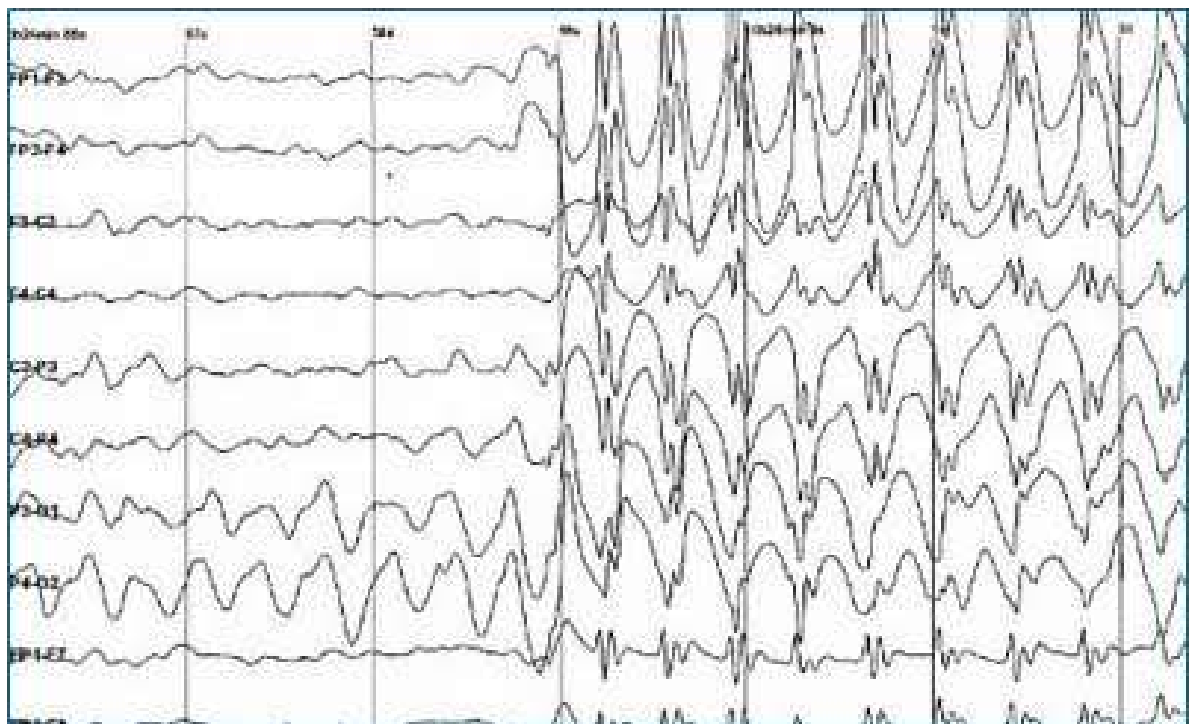
Slika 5.3. Uredan EEG nalaz



5.4. Difuzno dizritmičan EEG



Slika 5.5. EEG s fokusom zatiljno lijevo



Slika 5.6. Paroksizmalno promijenjen EEG

Kod ispitanika s idiopatskom epilepsijom nema značajnih razlika u EEG nalazu prije uvođenja terapije i u remisiji prema vrsti terapije (Tablica 5.12).

Tablica 5.12. EEG nalaz kod ispitanika s idiopatskom epilepsijom prije i poslije uvođenja terapije prema vrsti terapije

EEG nalaz kod IE*	Broj (%) ispitanika			P†
	Standardni antiepileptik	Antiepileptik nove generacije	Ukupno	
Prije terapije				
Uredan	0	0	0	
Difuzno dizritmičan	2 (4)	4 (7)	6 (5)	
Fokalno promijenjen	2 (4)	2 (3)	4 (4)	
Difuzno dizritmičan fokusom s	40 (75)	34 (57)	74 (65,5)	0,17
Difuzno dizritmičan paroksizmalno	9 (17)	20 (33,3)	29 (25,7)	
	53 (100)	60 (100)	113 (100)	
U remisiji				
Uredan	0	0	0	
Difuzno dizritmičan	3 (6)	6 (10)	9 (8)	
Fokalno promijenjen	4 (8)	2 (3)	6 (5)	
Difuzno dizritmičan fokusom s	15 (28)	11 (18)	26 (23)	0,37
Difuzno dizritmičan paroksizmalno	31 (58,5)	41 (68,3)	72 (63,7)	
Ukupno	53 (100)	60 (100)	113 (100)	

* idiopatska epilepsija; †Fisherov egzaktni test

Kod ispitanika s posttraumatskom epilepsijom, prije uvođenja terapije nema značajnih razlika, ali u remisiji od ukupno 24 (21,2 %) difuzno dizritmičnih nalaza, i 33 (29,2 %) fokalno promijenjenih nalaza, značajno češće ih imaju ispitanici na terapiji antiepilepticima nove generacije (Fisherov egzaktni test, $P = 0,009$) (Tablica 5.13.).

Tablica 5.13. EEG nalaz kod ispitanika s posttraumatskom epilepsijom prije i poslije uvođenja terapije prema vrsti terapije

EEG nalaz kod PTE*	Broj (%) ispitanika			p‡
	Standardni antiepileptik	Antiepileptik nove generacije	Ukupno	
Prije terapije				
Uredan	1 (1,5)	0	1 (0,9)	0,17
Difuzni dizritmičan	2 (3)	5 (10,9)	7 (6,2)	
Fokalno promijenjen	32 (47,8)	17 (37)	49 (43,4)	
Difuzno dizritmičan fokusom	s 29 (43,3)	23 (50)	52 (46)	
Difuzno paroksizmalno dizritmičan	3 (4,5)	1 (2,2)	4 (3,5)	
	67 (100)	46 (100)	113 (100)	
U remisiji				
Uredan	0	0	0	0,009
Difuzni dizritmičan	10 (14,9)	14 (30,4)	24 (21,2)	
Fokalno promijenjen	17 (25,4)	16 (34,8)	33 (29,2)	
Difuzno dizritmičan fokusom	s 1 (1,5)	2 (4,3)	3 (2,7)	
Difuzno paroksizmalno dizritmičan	39 (58,2)	14 (30,4)	53 (46,9)	
Ukupno	67 (100)	46 (100)	113 (100)	

* posttraumatska epilepsija; ‡Fisherov egzaktni test

Središnja vrijednost (medijan) vremena remisije kod ispitanika s idiopatskom epilepsijom je 4 mjeseca (interkvartilnog raspona od 4 do 5 mjeseci) u rasponu od 1 do 5 mjeseci, što je značajno duže od vremena remisije ispitanika s posttraumatskom epilepsijom (Mann Whitney U test, $P < 0,001$) (Tablica 5.14).

Tablica 5.14. Vrijeme do remisije u mjesecima prema skupinama

	Medijan (interkvartilni raspon)		P‡
	IE*	PTE†	
Vrijeme do remisije [mjeseci]	4 (4 - 5)	2 (1 - 2)	< 0,001

* idiopatska epilepsija; †posttraumatska epilepsija; ‡Mann Whitney U test

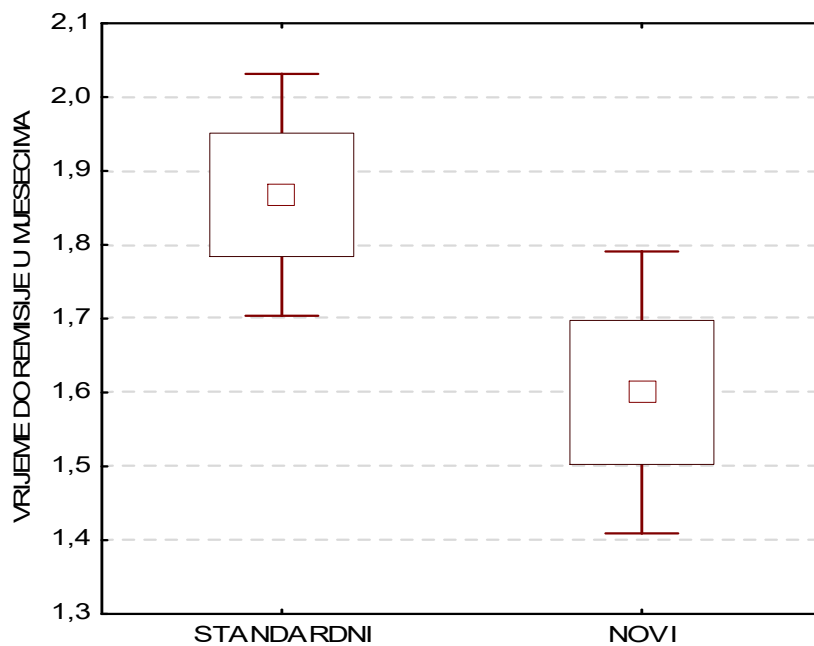
Središnja vrijednost (medijan) vremena remisije kod ispitanika s idiopatskom epilepsijom kod standardne terapije je 4 mjeseca (interkvartilnog raspona od 4 do 5 mjeseci) u rasponu od 1 do 5 mjeseci, a kod antiepileptika nove generacije u rasponu od 3 do 5 mjeseci. Kod ispitanika s posttraumatskom epilepsijom medijan vremena remisije je 4 mj (interkvartilni raspon 3-5) a kod primjene antiepileptika nove generacije medijan 2 mjeseca (interkvartilnog raspona od 1 do 2 mjeseca). (Tablica 5.15).

Tablica 5.15. Vrijeme do remisije u mjesecima prema vrsti terapije i skupinama ispitanika

Vrijeme do remisije [mjeseci]	Medijan (minimum - maksimum)		P‡
	Standardne terapije	Antiepileptici nove generacije	
IE*	4 (1 - 5)	4 (3 - 5)	0,79
PTE†	4 (3 - 5)	2 (1 - 3)	0,25

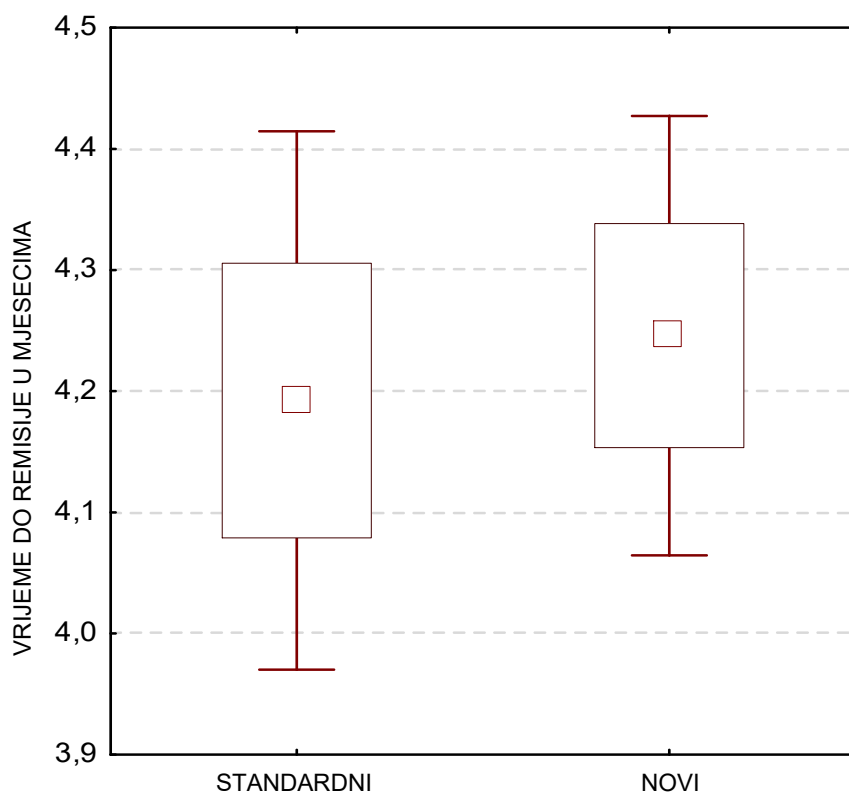
* idiopatska epilepsija; †posttraumatska epilepsija; ‡Mann Whitney U test

Vrijeme koje je bilo potrebno za postizanje remisije u bolesnika oboljelih od posttraumatske epilepsije kod kojih je postignuta remisija (50 na standardnoj terapiji i 35 na terapiji antiepilepticima nove generacije) analizirali smo i Studentovim t-testom za nezavisne uzorke dokazane su statistički značajne razlike u korist skupine na terapiji novom generacijom antiepileptika tj. uz statističku značajnost na razini $p < 0.05$ dokazano je da je ta skupina nešto ranije postizala remisiju (Slika 5.7.).



Slika 5.7. Vrijeme do postizanja remisije u skupini oboljelih od posttraumatske epilepsije liječenih standardnim i antiepilepticima nove generacije (Studentov T-test).

U skupini ispitanika s posttraumatskom epilepsijom koja je podijeljena u podskupine na terapiji standardnim i antiepilepticima nove generacije vrijeme do remisije je bilo statistički značajno kraće kod pacijenata na terapiji antiepilepticima nove generacije nego na terapiji standardnim antiepilepticima ($1,6 \pm 0,69$ mjeseci vs. $1,87 \pm 1,11$ mjeseci; $t=2,06$ uz $p=0,041$) (Slika 5.7.)



Slika 5.8. Vrijeme postizanja remisije u skupini oboljelih od idiopatske epilepsije liječenih standardnim i antiepilepticima nove generacije (Studentov t-test)

U skupini oboljelih od idiopatske epilepsije nije bilo razlike u vremenu postizanja remisije bolesti obzirom na primijenjenu terapiju standardnim ili antiepilepticima nove generacije (Slika 5.8)

Tablica 5.16. Vrijeme do remisije uz terapiju standardnim antiepilepticima s psihijatrijskim komorbiditetom ili bez njega (Studentov t-test)

	SA BEZ KOM.	SA S KOM.	SD. BEZ KOM.	SD. S KOM.	P
vrijeme do remisije (mj.)	2,59	3,46	1,31	1,48	0,007*

Tablica 5.17. Vrijeme do remisije uz terapiju antiepilepticima nove generacije s psihijatrijskim komorbiditetom ili bez njega (Studentov t-test)

	NA BEZ KOM.	NA S KOM.	SD. BEZ KOM.	SD. S KOM.	P
Vrijeme do remisije (mj.)	2,08	3,40	1,33	1,42	0,001*

I u skupini na standardnoj terapiji kao i u skupini na antiepilepticima nove generacije prisustvo komorbiditeta (psihijatrijska dijagnoza) statistički je značajno produžavalo prosječno vrijeme do postizanja remisije.

U remisiji značajno su veće koncentracije *karbamazepina* kod ispitanika s difuzno dizritmičkim nalazom, medijana 8,5 mg/mL (interkvartilnog raspona od 7,25 mg/mL do 9 mg/mL) u odnosu na fokalno promijenjen ili difuzno paroksizmalno dizritmičan (Kruskal Wallis test, $P = 0,03$) (Tablica 5.18).

Tablica 5.18. Koncentracija *karbamazepina* [mg/mL] u serumu prema nalazu EEG-a tijekom titiranja i u remisiji u obje skupine

Koncentracija <i>karbamazepina</i> u serumu prema EEG nalazu	Medijan (interkvartilni raspon) [mg/mL]				P‡
	IE*	P§	PTE†	P§	
Prije terapije					
Uredan	-		-		-
Difuzno dizritmičan	8(n = 1)		-		-
Fokalno promijenjen	7 (5 – 8)		7 (5 – 8)		0,59
Difuzno dizritmičan s fokusom	6 (5 – 7)	0,61	-	-	-
Difuzno paroksizmalno dizritmičan	7 (5 – 8)		-		-
U remisiji					
Uredan	-		-		-
Difuzno dizritmičan	8,5 (7,25 – 9)		-		-
Fokalno promijenjen	6 (5 – 7)		7 (5 – 8)		0,42
Difuzno dizritmičan s fokusom	-	0,03	-	-	-
Difuzno paroksizmalno dizritmičan	7 (5 – 8)		-		-

*idiopatska epilepsija; †posttraumatska epilepsija; ‡Mann Whitney U test; §Kruskal Wallis test

U remisiji značajno su veće koncentracije *valproata*, kod fokalno promijenjenog nalaza, kod ispitanika s posttraumatskom epilepsijom, medijana 475 mmol/L (interkvartilnog raspona od 335 mmol/L do 662 mmol/L) u odnosu na ispitanike s idiopatskom epilepsijom (Mann Whitney U test, P = 0,03) (Tablica 5.19.).

Tablica 5.19. Koncentracija *valproata* [mmol/L] u serumu prema nalazu EEG-a tijekom titriranja i u remisiji u obje skupine

Koncentracija <i>valproata</i> u serumu prema EEG nalazu	Medijan (interkvartilni raspon) [mmol/L]				P‡
	IE*	P§	PTE†	P§	
Prije terapije					
Uredan	-		-		-
Difuzno dizritmičan	-		-		-
Fokalno promijenjen	348 (204 – 556)		475 (335 – 662)		0,22
Difuzno dizritmičan s fokusom	494 (250,5 – 663,75)	0,49	-	-	-
Difuzno paroksizmalno dizritmičan	475 (335 – 662)		-		-
U remisiji					
Uredan	-		-		-
Difuzno dizritmičan	667 (n = 1)		-		-
Fokalno promijenjen	223 (81,95 – 493,5)	0,12	475 (335 – 662)		0,03
Difuzno dizritmičan s fokusom	-		-		-
Difuzno paroksizmalno dizritmičan	531 (324 – 565)		-		-

*idiopatska epilepsija; †posttraumatska epilepsija; ‡Mann Whitney U test; §Kruskal Wallis test

Prije terapije i u remisiji nema značajnih razlika prema EEG nalazu unutar skupina ispitanika kojima je primijenjen lamotrigin. (Mann Whitney U test, Kruskal-Wallis test) (Tablica 5.20).

Tablica 5.20. Koncentracija *lamotrigina* [mg/L] u serumu prema nalazu EEG-a tijekom titriranja i u remisiji u obje skupine

Koncentracija <i>lamotrigina</i> u serumu prema EEG nalazu	Medijan (interkvartilni raspon) [mg/L]				P [‡]
	IE [*]	P [§]	PTE [†]	P [§]	
Prije terapije					
Uredan	-		-		-
Difuzno dizritmičan	5,5 (3,75 – 4,5)		-		-
Fokalno promijenjen	6,5 (6 – 7,25)		7 (5,5 – 8)		0,57
Difuzno dizritmičan s fokusom	6 (6 – 8)	0,22	-	-	-
Difuzno paroksizmalno dizritmičan	-		-		-
U remisiji					
Uredan	-		-		-
Difuzno dizritmičan	6 (5,5 – 7)		-		-
Fokalno promijenjen	6 (6 – 7,25)	0,28	7 (5,5 – 8)		0,28
Difuzno dizritmičan s fokusom	-		-		-
Difuzno paroksizmalno dizritmičan	7 (6 – 8)		-		-

*idiopatska epilepsija; †posttraumatska epilepsija; ‡Mann Whitney U test; §Kruskal Wallis test

Koncentracija karbamazepina i lamotrigina u serumu nije se razlikovala između skupina, dok je koncentracija valproata u serumu bila značajno viša u skupini oboljelih od posttraumatske epilepsije. Koncentracije svim lijekova u serumu bile su unutar referentnih vrijednosti (Tablica 5.21).

Tablica 5.21. Koncentracija antiepileptika u serumu prema skupinama

	Medijan (interkvartilni raspon)		P [‡]
	IE [*]	PTE [†]	
Karbamazepina [mg/mL]	7 (5 – 8)	7 (5 – 8)	0,78
Valproat [mmol/L]	348 (272 – 609)	475 (335 – 662)	0,25
Lamotrigina [mg/L]	6 (6 – 8)	7 (5,5 – 8)	0,33

*idiopatska epilepsija; †posttraumatska epilepsija; ‡Mann Whitney U test

Prosječna dnevna doza karbamazepina bila je značajno viša u skupini oboljelih od posttraumatske epilepsije, a u istoj skupini viša je bila i doza lamotrigina, dok je doza valproata u obje skupine bolesnika bila jednaka (Tablica 5.22.).

Tablica 5.22. Prosječna dnevna doza antiepileptika

	Medijan (interkvartilni raspon)		P [‡]
	IE [*]	PTE [†]	
Karbamazepina [mg/mL]	400 (400 – 800)	800 (400 – 800)	0,19
Valproat [mmol/L]	1000 (500 – 1000)	1000 (800 – 1000)	0,11
Lamotrigina [mg/L]	100 (100 – 100)	175 (50 – 200)	0,15

*idiopatska epilepsija; †posttraumatska epilepsija; ‡Mann Whitney U test

Samo standardni antiepileptik koristilo je ukupno 120 (76,9 %) ispitanika, a samo novi njih 36 (23,1 %). Ispitanici s idiopatskom epilepsijom značajno su manje samo pod terapijom standardnim antiepilepticima njih 53 (85.5%), dok samo nove antiepileptike značajno više kao terapiju imaju ispitanici s posttraumatskom epilepsijom, njih 27 (28.7%) (Fisherov egzaktni test, P = 0,03) (Tablica 5.23.).

Tablica 5.23. Propisana terapija prema skupinama

Propisana terapija	Broj (%) ispitanika			P‡
	IE*	PTE†	Ukupno	
Standardni antiepileptik	53 (85,5)	67 (71,3)	120 (76,9)	0,03
Antiepileptik nove generacije	9 (14,5)	27 (28,7)	36 (23,1)	
Ukupno	62 (100)	94 (100)	156 (100)	

* parcijalna epilepsija sa ili bez sekundarne generalizacije; †posttraumatska epilepsija; ‡Fisherov egzaktni test

Od ukupnog broja ispitanika 71 (31%) ispitanik koristio je kombinaciju standardnih antiepileptika i antiepileptika nove generacije, od toga 19 (8%), ispitanika oboljelih od posttraumatske epilepsije i 52 (23%) ispitanika oboljela od parcijalne epilepsije sa ili bez sekundarne generalizacije.

Od ukupnog broja ispitanika 71 (31%) ispitanik koristio je kombinaciju standardnih antiepileptika i antiepileptika nove generacije, od toga 19 (8%), ispitanika oboljelih od posttraumatske epilepsije i 52 (23%) ispitanika oboljela od idiopatske epilepsije.

Tijekom procesa titriranja terapije određenom broju ispitanika antiepileptična terapije je promijenjena zbog neučinkovitosti ili nuspojava, i to od ukupnog broja bolesnika kod 59 bolesnika (26%), prema skupinama u 34 bolesnika (15%) oboljela od idiopatske epilepsije i u 25 oboljelih (11%) od posttraumatske epilepsije.

Od ukupnog broja ispitanika grupi ispitanika s idiopatskom epilepsijom sa ili bez sekundarne generalizacije, antidepresive je uzimalo 8 ispitanika(3.5%), anksiolitike 5 ispitanika (2.2%), 5 ispitanika je uzimalo antipsihotike (2.2%), dok je u grupi oboljelih od posttraumatske epilepsije 8 ispitanika (3.5%) uzimalo antidepresive, 7 (3.1%) anksiolitike, 1 (0.4%) je uzimao antipsihotik.

6. RASPRAVA

Prema podacima iz Ambulante za epilepsije Opće bolnice "Dr. Josip Benčević", oboljelih od epilepsije je 1000, a oboljelih od posttraumatske epilepsije je 113, što čini udio 11,3%. Broj oboljelih od idiopatske epilepsije iznosio je 113, što također čini 11,3%. U literaturi našla sam podatak o udjelu oboljelih od posttraumatske epilepsije u ukupnom broju oboljelih od epilepsije 6-10%, a udio oboljelih od parcijalne epilepsije sa ili bez sekundarne generalizacije u literaturnim podacima kretao se od 6% - 15% (8). Viši broj oboljelih od posttraumatske epilepsije u odnosu na literaturne podatke objašnjavam ratnim stradanjima mladih vojnika tijekom Domovinskog rata 1991.- 1996.g. Slična studija rađena je u Sjedinjenim Američkim Državama i obuhvatila je vijetnamske ratne veterane (17). Studije Szaflarskog i Nazzala i drugih istraživača ukazuju da je oko 6% oboljelih od epilepsije razvilo posttraumatsku epilepsiju s anamnezom prethodne traume glave različitog intenziteta (22).

U studiji provedenoj u University of Colorado Health Science Center, Frey i suradnici navode važnost ranog prepoznavanja čimbenika rizika za razvoj posttraumatske epilepsije kao što su intracerebralni hematomi, subduralni i epiduralni hematomi, ali i otežavajućih dodatnih čimbenika kao što su razvoj encefalopatije i uzimanja alkohola (20,27).

Prema spolu, više je bilo muškaraca u odnosu na žene u omjeru 61.5% : 38.5%, u ukupnom uzorku ispitanika, kao i kod ispitanika s posttraumatskom epilepsijom 82.3%:17.7%, dok je kod ispitanika s idiopatskom epilepsijom više je bilo žena u odnosu na muškarce u omjeru 59.3%:40.7%(Fisherov egzaktni test), (Tablica 5.1). To je vjerojatno posljedica ratnih kranio-cerebralnih ozljeda doživljenih tijekom Domovinskog rata kojima su bili izloženi mladi vojnici, ali i mironodopskih prometnih i sportskih ozljeda kojima su izloženiji mladi muškarci. Slične rezultate dobili su i Raymont, Pohlmann-Eden i drugi istraživači (17,27).

Medijan životne dobi ispitanika obje skupine epilepsija iznosi 24 godine, uz interkvartilni raspon od 21 do 35 godina (Mann Whitney U test) (Tablica 5.2). U literaturi podaci variraju od 16-40 godine života (19, 45, 53, 63).

Psihičke promjene u smislu anksiozno-depresivnog poremećaja bile su izražene kod ispitanika s posttraumatskom epilepsijom u 69 ispitanika (61.1%). Uredan psihički status u obje skupine imala je 1/3 ispitanika, točnije 81 ispitanik (35.8%), 46.9% oboljelih od idiopatske epilepsije, te 24.8% oboljelih od posttraumatske epilepsije. Anksiozno-depresivni poremećaj bio je izražen kod 49.6% ispitanika u ukupnom uzorku, od toga u skupini idiopatskih epilepsija 38.1%, a u skupini posttraumatskih epilepsija 61.1%. Psihozu je razvilo 14.6% ukupnog broja ispitanika, od toga ispitanici s idiopatskom epilepsijom 15%, a ispitanici s posttraumatskom epilepsijom u 14.2% slučajeva. (Hi-kvadrat-test, $P=0.001$) (Tablica 5.3). Najčešći komorbiditeti zabilježeni u literaturi su anksiozno-depresivni poremećaj, psihoza, koji se negdje razdvojeno promatraju kao anksioznost i depresija, iako je njihovo razdvajanje često nemoguće zbog preklapanja simptoma, te PTSP (15). Moguće objašnjenje je postojanje glioznih promjena u mozgu koje utječu na psihičku stabilnost ispitanika zbog same ozljede mozga, ali i zbog lokalizacije oštećenja u mozgu koje utječe na psihičko stanje ispitanika.

Najviše ispitanika, nešto više od polovine oboljelih od posttraumatske epilepsije, 58 ispitanika (51.3%), doživjelo je blagu kraniocerebralnu traumu, dakle zatvorenu traumu glave, a tešku 49 ispitanika (43.6%), što također predstavlja visok postotak. Najmanje ih je doživjelo srednjetešku kraniocerebralnu traumu, što je sukladno i podacima iz literature (Slika 5.1) (8).

Prema vremenu pojave epileptičnih napadaja nakon doživljene kraniocerebralne traume 86 ispitanika (76%) oboljelih od posttraumatske epilepsije doživjelo je kasni epileptični napadaj, 24 ispitanika (21%) neposredni, a samo 3 ispitanika (3%) rani epileptični napadaj (Slika 5.2). Pojavnost ranih epileptičnih napada prema literaturi iznosila je 2.6%-16.3%, a razlike su ovisile o dizajnu studija. Prema istraživanju Raymonta 45 – 56 % (17), a prema istraživanju Freya 86 % bolesnika koji su doživjeli kasni epileptični napadaj, u sljedeće dvije godine razvit će i drugi epileptični napadaj, dakle bolest (27). Više od 90% posttraumatskih epilepsija razvilo se unutar 10 godina od doživljene kraniocerebralne traume, a kod nas 76%, te je u korelaciji s višestrukim čimbenicima rizika: gubitak volumena mozga, metalno strano tijelo u mozgu, hematomi mozga i trajni neurološki deficit (21,50). Brojne epidemiološke studije istraživale su posttraumatske epileptične napadaje i uvelike pridonijele

obogaćivanju i proširivanju spoznaja o učestalosti, prirodi i čimbenicima rizika za razvoj posttraumatske epilepsije kao posljedica traumatske ozljede mozga (32,49,50,52). Rezultati u literaturi variraju od 45% do 86% u korist kasnih epileptičnih napadaja (29,30,36,37,51).

Prema fenotipu epileptičnih napada među ispitanicima s idiopatskom epilepsijom dominirali su kompleksni parcijalni napadaji sa sekundarnom generalizacijom u 57 ispitanika (50.4%), a u ispitanika oboljelih od posttraumatske epilepsije najčešći su bili elementarni parcijalni s kompleksnim parcijalnim napadima koji se sekundarno generaliziraju 42 ispitanika (37%) (Fisherov egzaktni test, $P=0.009$).

Ispitanici oboljeli od posttraumatske epilepsije najčešće su imali gliozne promjene mozga verificirane CT-om i MR-om mozga, u 64 ispitanika (57%), posljedično doživljenoj traumi mozga tj. strukturalnom oštećenju mozga.

Najčešće propisivana terapija bila je barem jedan standardni antiepileptik u 97 ispitanika (43%) i to dominantno kod ispitanika s idiopatskom epilepsijom, a u skupini oboljelih od posttraumatske epilepsije propisivani su standardni antiepileptici u a antiepileptici nove generacije, u 24 ispitanika (21%%) (Fisherov egzaktni test, $P<0.001$) (Tablica 5.6). Samo standardni antiepileptici primijenjeni su jedan ili više kod oboljelih od posttraumatske epilepsije u 67 (59%) slučajeva, a samo jedan ili više antiepileptika nove generacije u 46 (41%) slučajeva. Široko su primjenjivani u neurologiji i psihijatriji, te su vrlo često u uporabi zbog istodobnog antiepileptičnog i psihostabilizacijskog učinka (23-25). Pojavom antiepileptika nove generacije započela je nova era u liječenju epilepsija zbog njihova relativno brzog titriranja, svojstva neuroprotekcije, lake podnošljivosti, neštetnosti za više organa i organskih sustava: probavni posebno jetru, krvotvorni i središnji živčani sustav (28,44).

Analizirajući propisanu terapiju ukupnog broja ispitanika 120 ispitanika (53%) uzima standardne antiepileptike, dok 36 ispitanika (16%) samo antiepileptike nove generacije, a 70 bolesnika (31%) uzima kombinaciju standardnog antiepileptika i antiepileptika nove generacije. Najmanje ispitanika uzima kombinaciju 2 antiepileptika nove generacije. U studiji Raymona i drugih istraživača vidljivo je da su se antiepileptici nove generacije rijetko propisivali i o njihovoj učinkovitosti nisu imali

zabilježena iskustva (17). U studiji Keletta i drugih istraživača, topiramat i lamotrigin se ističu kao moćni antiepileptici u liječenju generaliziranih epileptičnih napadaja, uz napomenu nuspojava koje može uzrokovati topiramat (npr. snižavanje kognitivnog funkcioniranja, usporenost) (24). Levetiracetam se preporuča i u liječenju i u profilaksi epileptičnih napadaja u prvih 7 dana nakon doživljene kranocerebralne traume, s početkom unutar prva 24 sata, intravenskom primjenom lijeka u 2 doze (23, 25, 28). Studija je pokazala da je jednako učinkovit kao i fenitoin (23). Profilaktička primjenu fenitoina, fenobarbitala i karbamazepina opravdana je samo u profilaksi neposrednih i ranih napadaja, dok trajna primjena antiepileptika dolazi u obzir nakon postavljene dijagnoze posttraumatske epilepsije (27,34). U studiji koja je uspoređivala levetiracetam i fenitoin te topiramat u profilaksi ranih epileptičnih napadaja, fenitoin je bio ekonomski isplativiji u terapiji u odnosu na levetiracetam, ali i uz izražene teške nuspojave (preosjetljivost kože, indukcija jetrenih enzima), dok kod levetiracetama nisu zabilježene nikakve nuspojave. Naprotiv, levetiracetam, gabapentin i drugi antiepileptici skupine nove generacije pokazali su se „neštetnim“ za organizam, jer ne uzrokuju uspavanost, oštećenje jetre, kožne promjene, poremećaje u krvnoj slici, kognitivne smetnje, i osim topiramata, jednostavno se uvode i doziraju (23,44).

Prema broju epileptičnih ataka prije uvođenja antiepileptične terapije, među ispitanicima oboljelim od posttraumatske epilepsije najviše je bilo onih koji su doživljavali 1-3 napada godišnje prije javljanja liječniku, 49 ispitanika (43%), a među ispitanicima oboljelim od idiopatske epilepsije najviše je bilo onih s 4-5 epileptičnih napada godišnje, 79 ispitanika (70%) (Fisherov egzaktni test, $P < 0.001$). U skupini posttraumatskih epilepsija, 39 ispitanika (35%) doživjelo je između 6 i 10 napada. Uvođenjem antiepileptične terapije značajno se prorijedio broj epileptičnih napadaja u obje skupine. Među oboljelima od idiopatske epilepsije 49 ispitanika (43%) smanjen je broj epileptičnih napada od 1 do 3 godišnje, a samo je 8 ispitanika (7%) imalo i dalje isti broj napada, 4-5 godišnje. Treba napomenuti da je kriterij postavljanja dijagnoze epilepsije 2 doživljena epileptična napada. Neki bolesnici javili su se liječniku nakon 3 i više epileptičnih napada, te im je stoga i antiepileptična terapija uvedena kasnije.

Nakon provedene antiepileptične terapije u trajanju 5 godina značajno je napomenuti da je u skupini posttraumatskih epilepsija liječenih antiepilepticima nove generacije značajno više ispitanika postiglo remisiju bolesti, njih 36 (32%), u odnosu na 20 ispitanika oboljelih od idiopatske epilepsije (18%) (Fisherov egzaktni test, $P < 0.001$). Znači da je u skupini ispitanika oboljelih od posttraumatske epilepsije terapija antiepilepticima nove generacije bila učinkovitija u odnosu na ispitanike u skupini idiopatskih epilepsija.

U obje skupine bolesnika uz antiepileptičnu terapiju nakon 5 godina broj epileptičnih napada značajno je smanjen, te je u skupini idiopatskih epilepsija 85 ispitanika (2.5%) postiglo remisiju. (Test marginalne homogenosti, $P < 0.001$). Značajno se manji broj epileptičnih napada u obje skupine ispitanika (Tablica 5.11., Tablica 5.12).

Uz primjenu standardne antiepileptične terapije, u skupini posttraumatskih epilepsija potpunu remisiju postiglo je 49 ispitanika (73.1%), a u skupini idiopatskih epilepsija potpunu remisiju postiglo je 36 ispitanika (67.9%) (Tablica 5.12). Mogli bismo zaključiti da je antiepileptična terapije standardnim antiepilepticima bila učinkovitija u skupini ispitanika oboljelih od posttraumatske epilepsije.

Uz primjenu antiepileptične terapije nove generacije, u skupini posttraumatskih epilepsija remisiju postiglo je 36 ispitanika (32%) a u skupini idiopatskih epilepsija remisiju je postiglo 20 ispitanika (18%%) (Tablica 5.13). Možemo zaključiti da je terapija antiepilepticima nove generacije učinkovitija bila kod ispitanika oboljelih od posttraumatske epilepsije, jer je više ispitanika postiglo remisiju bolesti.

Prije uvođenja antiepileptične terapije EEG nalaz je bio difuzno dizritmički i fokalno promijenjen kod 126 ispitanika (55.8%), a fokalno promijenjen značajno češće kod ispitanika s posttraumatskom epilepsijom (Fisherov egzaktni test, $P < 0.001$).

Nakon postizanja remisije EEG nalaz je bio najčešće difuzno dizritmički paroksizmalno promijenjen, kod 125 ispitanika (55,3%), češće kod ispitanika s parcijalnim epileptičnim atakama sa ili bez sekundarne generalizacije, nego kod ispitanika sa posttraumatskom epilepsijom. Kod ispitanika s idiopatskom epilepsijom

nema značajnih razlika u EEG nalazu prije uvođenja terapije i u remisiji bez obzira na vrstu primijenjene terapije (Tablica 5.15). Nasuprot tome, kod ispitanika sa posttraumatskom epilepsijom značajno je više difuzno paroksizmalno dizritmičkih nalaza uz terapiju standardnim antiepileptikom, njih 39 (58.2%), a uz terapiju antiepileptikom nove generacije značajno je više fokalno promijenjenih nalaza, njih 16 (34,8%) (Tablica 5.16). EEG nalaz u razdoblju remisije može biti pogoršan, što nije u korelaciji s kliničkom slikom. Studije Jonesa i drugih istraživača koji su pratili EEG nalaze u bolesnika koji su doživjeli tešku kranio cerebralnu traumu i liječeni su levetiracetamom. EEG nalaze su podijelili na normalne i abnormalne, a abnormalni su se dalje dijelili na: epileptični status, paroksizmalan i naznačeno paroksizmalan. Autori nisu dokazali poboljšanje u nalazu EEG-a, nego čak i pogoršanje nalaz EEG-a, ali bez kliničkog pogoršanja. Kao nedostatak te studije navodi se izostanak medicinskog praćenja oboljelih u smislu eventualnog razvoja posttraumatske epilepsije (25). Studija Shetty-ja koja analizira učinkovitost levetiracetama nakon traumatske ozljede mozga ukazuje na njegovu neuromodulatornu i neuroinhibitornu ulogu, te na taj način ukazuje na njegovu pozitivnu ulogu u kognitivnom i motornom oporavku, ali je zabilježeno pogoršanje elektroencefalografskog nalaz, što nije bilo u korelaciji s kliničkom slikom bolesnika. Nakon traumatske ozljede mozga, mozak prolazi kroz brojne elektrofiziološke promjene. Najčešće korištene tehnike za procjenu ovih promjena uključuju elektroencefalografiju (EEG) i evocirane potencijale. Na životinjskim modelima, EEG koji slijedi neposredno nakon traumatske ozljede mozga može pokazati difuzno usporavanje ili može biti niskovoltažni ili visokovoltažni EEG (28). Kod ljudi, EEG promjene povezane s blagom traumatskom ozljedom mozga relativno su suptilne (10,42). Područja glioznih promjena uz depozite hemosiderina važan su prediktor razvoja posttraumatske epilepsije (49,50,52).

Središnja vrijednost (medijan) vremena postizanja remisije u skupini ispitanika s idiopatskom epilepsijom iznosio je 4 mj (intervartilni raspon od 4 do 5 mj.) što je značajno duže od prosječnog vremena remisije ispitanika s posttraumatskom epilepsijom kod kojih je središnja vrijednost (medijan) vremena remisije iznosila 2 mj. (interkvartilni raspon 1-2) (Mann Whitney U test, $P < 0.001$). Prema Studentovom T testu središnja vrijednost (medijan) vremena postizanja remisije u skupini ispitanika s idiopatskom epilepsijom na terapiji standardnim antiepilepticima iznosio je 4 mj.

(interkvartilni raspon 4-5 mj.), a pri primjeni antiepileptika nove generacije 3 do 5 mj. Prema Studentovom T-testu bolesnici oboljeli od posttraumatske epilepsije liječeni antiepilepticima nove generacije postigli su remisiju ranije u odnosu na bolesnike liječene standardnim antiepilepticima (do 3 mjeseca u odnosu na 3 - 5 mjeseci). Psihijatrijski komorbiditet produljuje vrijeme postizanja remisije u obje podskupine – za 3,4 mjeseca.

Iz tih podataka možemo zaključiti da su ispitanici oboljeli od posttraumatske epilepsije značajno ranije postizali remisiju bolesti u odnosu na ispitanike oboljele od idiopatske epilepsije. Mogući razlog je taj što su ispitanici oboljeli od posttraumatske epilepsije zapravo rođeni s neuroanatomski dobro razvijenim središnjim živčanim sustavom, tj. mozgom, a tijekom života stekli su ozljedu mozga, s dokazanim patomorfološkim supstratom, koji predstavlja ishodište epileptičnih napada. Oboljeli od idiopatskih epilepsija koji nemaju patomorfološki supstrat dokazan neuroradiološkim procedurama vjerojatno, vjerojatno su genetički ili metabolički predisponirani za tu bolest.

Analizirali smo koncentracije antiepileptika u serumu: karbamazepina, valproata i lamotrigin. U remisiji značajno su veće koncentracije *karbamazepina* kod ispitanika s difuzno dizritmičkim nalazom u odnosu na fokalno promijenjen ili difuzno paroksizmalno dizritmičan (Kruskal Wallis test, $P = 0,03$). U remisiji su koncentracije *valproata* značajno veće, kod fokalno promijenjenog nalaza, kod ispitanika s posttraumatskom epilepsijom u odnosu na ispitanike s idiopatskom epilepsijom (Mann Whitney U test, $P = 0,03$). U remisiji nema značajnih razlika uz primjenu lamotrigina prema EEG nalazu unutar skupina, niti kod ispitanika s idiopatskom epilepsijom, niti kod ispitanika s posttraumatskom epilepsijom (Mann Whitney U test, Kruskal Wallis).

Koncentracija lijekova u krvi u remisiji podjednaka je u obje skupine bolesnika za karbamazepin i lamotrigin, dok je koncentracija valproata nešto viša u oboljelih od posttraumatske epilepsije, a koncentracije lijekova su bile unutar referentnih vrijednosti (Mann Whitney U test). Analizom dnevnih doza antiepileptika u obje skupine bolesnika, više doze karbamazepina i lamotrigina ordinirane su ispitanicima

oboljelim od posttraumatske epilepsije, dok su dnevne doze valproata jednake u obje skupine (Mann Whitney U test, Kruskal Wallis test).

Analizom „čistih skupina“ tj. skupine samo na terapiji standardnim antiepileptikom i skupine samo na terapiji antiepilepticima nove generacije, dobili smo slijedeći rezultat: samo standardni antiepileptik koristilo je ukupno 120 (76,9 %) ispitanika, a samo antiepileptik nove generacije njih 36 (23,1 %). Ispitanici s posttraumatskom epilepsijom značajno su manje samo pod terapijom standardnim antiepilepticima, njih 49 (43,4%) dok je samo antiepileptik nove generacije koristilo 36 (32%). Kod ispitanika s idiopatskom epilepsijom samo standardne antiepileptike koristilo je 36 ispitanika (32%), a antiepileptike nove generacije 20 ispitanika (18%). (Fisherov egzaktni test, $P = 0,03$). Od ukupnog broja ispitanika 71 (31%) ispitanik koristio je kombinaciju standardnih antiepileptika i antiepileptika nove generacije, od toga 19 (8%), ispitanika oboljelih od posttraumatske epilepsije i 52 (23%) ispitanika oboljela od idiopatske epilepsije. Tijekom procesa liječenja određenom broju ispitanika antiepileptična terapije je promijenjena zbog neučinkovitosti ili nuspojava, i to od ukupnog broja bolesnika kod 59 bolesnika (26%), prema skupinama u 34 bolesnika (15%) oboljela od idiopatske epilepsije i u 25 oboljelih (11%) od posttraumatske epilepsije. Kombinacija antiepileptične i psihijatrijske terapije primijenjena je u 17 ispitanika (15%) oboljelih od idiopatske epilepsije, te u 16 (14,2%) ispitanika oboljelih od posttraumatske epilepsije. U ukupnom broju 33 ispitanika (14,6%) uzimalo je uz antiepileptičnu terapiju i specifičnu psihijatrijsku terapiju. Od ukupnog broja ispitanika grupi ispitanika s idiopatskom epilepsijom, antidepresive je uzimalo 8 ispitanika (3,5%), anksiolitike 5 ispitanika (2,2%), 5 ispitanika je uzimalo antipsihotike (2,2%), dok je u grupi oboljelih od posttraumatske epilepsije 8 ispitanika (3,5%) uzimalo antidepresive, 7 (3,1%) anksiolitike, 1 (0,4%) je uzimao antipsihotik. Više antipsihotika primijenjivano je u grupi ispitanika oboljelih od idiopatske epilepsije.

Ovo istraživanje djelomično nam je pomoglo u rasvjetljavanju uloge antiepileptika nove generacije u odnosu na standardne antiepileptike u oboljelih od posttraumatske epilepsije i idiopatske epilepsije. Standardni antiepileptici imaju široku primjenu u neurologiji i psihijatriji uz polagano titriranje i povisivanje doze lijekova djelujući kao antiepileptici i psihostabilizatori. Istodobno, antiepileptici nove generacije pokazali su

se poželjnim lijekovima u neurologiji. To je temeljeno na boljim farmakokinetičkim svojstvima uz manje nuspojave, iako se navodi i njihova slabija učinkovitost u novodijagnosticiranim parcijalnim epilepsijama (10). Nakon traume mozga, neovisno o stupnju težine, odvija se „tihi period epileptogeneze“ u kojem niz međusobno uvjetovanih događaja vodi samo ka jednom cilju: stvaranju epileptičnog fokusa (8). Odlaganje hemosiderina, peroksidacija lipida, ekscitotoksično djelovanje na DNK uzrokuju epileptički napad čiji će fenotip ovisiti i lokalizaciji oštećenja mozga, ali i o veličini tog oštećenja (32,49,61,63). Sva istraživanja do sada nisu uspjela preduhitriti razvoj posttraumatske epilepsije, ali ukoliko se ona već razvije, imamo mogućnost primjene lijekova koji neće djelovati samo antiepileptogeno, nego i neuroprotektivno (10,55). Zaštititi će oštećenu živčanu stanicu i onemogućiti nastajanje patoloških sinapsi u mozgu, te u daljnjem tijeku spriječiti i druge moguće poremećaje ili bolesti vezane uz primarno oštećenje mozga: gubitak koncentracije, pad intelektualnih kapaciteta, neurološki deficit. Osim toga, ti lijekovi se značajno bolje podnose, jer ne sediraju bolesnike, oštećuju jetru, krvotorni sustav, probavni sustav. Primjena ovih lijekova omogućuje bolju kvalitetu života bolesnika u smislu prilagodbe terapije dobi i profesiji bolesnika te nastavka obavljanja svakodnevnih poslova uz dobru uklapljenost u socijalnu sredinu u kojoj žive i u obitelj (10).

Pravilnim odabirom antiepileptične terapije postiže se krajnji cilj svakog neurologa, a to je težnja monoterapiji u terapijskoj dozi, kad god je to moguće. Smanjuje se i broj nepotrebnih hospitalizacija, što je višestruko korisno u socijalnom smislu, jer bolesnik je suradljiviji pri primjeni terapije. U ekonomskom smislu troškovi liječenja se ne povećavaju nepotrebno.

Ovo istraživanje moglo bi pridonijeti oblikovanju baze podataka oboljelih od epilepsije općenito. Ovim istraživanjem potvrdili smo hipotezu da antiepileptici nove generacije dovode do ranijeg postizanja remisije bolesti posttraumatska epilepsija. Psihijatrijski komorbiditeti produžili su vrijeme postizanja remisije bolesti prema rezultatima dobivenim našim istraživanjem. Psihijatrijsku terapiju antipsihoticima treba uvesti u slučaju psihotičnih promjena, te antidepresivima i anksioliticima kod anksiozno-depresivnih poremećaja u kojima antiepileptici kao psihostabilizatori nisu djelotvorni. Ovo istraživanje moglo bi biti osnova za neka buduća istraživanja u dodatnom rasvjetljavanju uloge antiepileptika u pojedinim tipovima epilepsija, uz napomenu

brojnih ograničenja ove studije, kao što: dugo trajanje studije, nemogućnost kontroliranja koncentracije lijekova (antiepileptika) u serumu kao potvrde redovitog uzimanja lijekova, stalno pojavljivanje novih lijekova za liječenje epilepsija uz nepoznavanje kliničkog utjecaja na komorbiditete, cijena lijeka tj. nemogućnost bolesnika da participira u osiguranju terapije i sl.

7. ZAKLJUČCI

1. Bolesnici oboljeli od posttraumatske epilepsije liječeni antiepilepticima nove generacije, u odnosu na bolesnike liječene standardnim antiepilepticima, postigli su remisiju statistički značajno ranije, to jest unutar prva 3 mjeseca od početka primjene terapije, dok su bolesnici liječeni standardnim antiepilepticima postigli remisiju unutar 3 do 5 mjeseci od početka primjene terapije.

2. Psihijatrijski komorbiditeti produžili su vrijeme postizanja remisije u obje skupine bolesnika (za 3 mjeseca) neovisno o vrsti primijenjene antiepileptične terapije.

8.SAŽETAK

Ciljevi: Oboljeli od posttraumatske epilepsije postižu remisiju brže pri primjeni antiepileptika nove generacije u odnosu na standardne antiepileptike.

Nacrt studije: Podatci su prikupljeni djelomično retrospektivno (1988. – 2003.), djelomično prospektivno (2003. – 2008.), istraživanje je završeno 2013.g. Analizirali smo: anamnezu, kliničku sliku, neuroradiološku obradu (CT/MR mozga), EEG (inicijalni i kontrolni), psihologijsko testiranje, psihijatrijski pregled. Podijeljeni su u dvije skupine: na terapiji standardnim antiepilepticima i na terapiji antiepilepticima nove generacije. Analizirano je vrijeme potrebno za postizanje remisije bolesti u obje podskupine, na terapiji standardnim antiepilepticima i antiepilepticima nove generacije, promjene u EEG-u prije i nakon provedene antiepileptične terapije, te utjecaj psihijatrijskih komorbiditeta na vrijeme postizanja remisije bolesti.

Ispitanici i metode: U istraživanju je sudjelovalo 226 ispitanika. 113 ispitanika s doživljenom traumom glave u periodu od 1998. do 2008. i dokazanom posttraumatskom epilepsijom (PTE), praćeni do 2013, MR s patomorfološkim supstratom, obrađeni i praćeni u Ambulanti za epilepsije od 1988. do 2013. Kontrolnu skupinu činilo je 113 bolesnika oboljelih od idiopatske epilepsije (IE), MR bez patomorfološkog supstrata.

Rezultati: Bolesnici oboljeli od posttraumatske epilepsije liječeni antiepilepticima nove generacije postigli su remisiju ranije u odnosu na bolesnike iste skupine koji su liječeni standardnim antiepilepticima (3 mjeseca u odnosu na 3 - 5 mjeseci). Psihijatrijski komorbiditet produljuje vrijeme postizanja remisije u obje podskupine bolesnika – za 3,4 mjeseca.

Zaključak: Terapija antiepilepticima nove generacije u odnosu na terapiju standardnim antiepilepticima dovodi do ranije remisije bolesti posttraumatska epilepsija. Psihijatrijski komorbiditeti produljuju vrijeme postizanja remisije u obje podskupine bolesnika, na terapiji antiepilepticima nove generacije i standardnim antiepilepticima.

Ključne riječi: epilepsija, traumatska ozljeda mozga, terapija

9.SUMMARY

POSTTRAUMATIC EPILEPSIES: COMPARISON OF THERAPY WITH STANDARD ANTIPILEPTICS AND ANTIPILEPTICS OF NEW GENERATION

Objectives: Patients with posttraumatic epilepsy achieved remission faster with coadministration new generation of antiepileptic drugs (AEDs) than with standard antiepileptics.

Study design: Data collected partly retrospective (1988-2003), partly prospective (2003-2008). The research completed at 2013. The study included 226 patients: 113 with posttraumatic epilepsy (PTE) and 113 with idiopathic epilepsy (IE). We analyzed: a medical history, clinical presentation, neuroradiology (CT / MRI), EEG (initial and control), psychological testing, psychiatric examination. All respondents are divided into two groups: on the therapy with standard antiepileptics (AED) and on the therapy of new generation antiepileptics. The time required to achieve remission of the disease in both subgroups with standard AED and new generation AED, EEG changes before and after AED therapy and the influence of psychiatric comorbidities at the time of remission of the disease were analyzed.

Patients and methods: The study included 113 patients with head trauma experienced in the period from 1988 to 2008 and the proven posttraumatic epilepsy, followed by 2013, MRI positive, 18 years and older, treated and followed up at the Outpatient Department for epilepsy 1988 - 2013 . The control group consisted of 113 patients with IE, MRI negative, 18 years and older.

Results: : Patients suffering from posttraumatic epilepsy treated with antiepileptic drugs of the new generation have achieved remission earlier than patients treated with standard antiepileptics (up to 3 months compared to 3-5 months). Psychiatric comorbidity prolonged time to achieve remission in both subgroups - 3.4 months.

Conclusion: The treatment with new generation antiepileptic drugs leads to earlier remission posttraumatic epilepsy. Psychiatric comorbidity prolong the time to achieve remission in both subgroups.

Key words: epilepsy, trauma brain injury, therapy

10. LITERATURA

1. Hajnšek, S. Epilepsije: klasifikacija i klinička slika. *Neurol Croat.* 2010; 5 (12):5-21
2. Engel J, Pedley TA. *Epilepsy: a comprehensive textbook.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008.
3. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, i sur. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58(4):512-521. Doi:10.1111/epi.13709.
4. Barac B, i sur. *Neurologija.* Medicinska biblioteka, 2. izmijenjeno i prošireno izdanje, 1992.
5. Grčević N. Topography and pathogenic mechanisms of lesions of „inner cerebral trauma“. *RAD JAZU* 402:634-641, 1970.
6. Browne TR, Holmes GL. *Handbook of Epilepsy.* 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004.
7. Ettinger A., Devinsky O. *Managing epilepsy and co-existing disorders.* Butterworth-Heinemann, 2002.
8. Shorvon S. *Handbook of epilepsy treatment.* 2nd edition. Blackwell Publishing, 2005: 44-45.
9. Butković Soldo S. Korelacija ranih kliničkih znakova i morfoloških promjena nakon unutarnje cerebralne traume, magistarski rad, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 1991.
10. Hajnšek S., Kovačević I., Petelin Ž. Epilepsija-terapijske smjernice. *Neurol. Croat.* Vol. 59, 1-2, 2010.
11. Panayiotopoulos CP. *Principles of therapy in the epilepsies.* London: Springer, 2010; 187-96.
12. Musicco M, Beghi E, Solari A, Viani F. Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. First Seizure Trial Group (FIRST Group). *Neurology.* 1997;49:991-8.
13. Tudur Smith S, Marson AG, Chadwick DW, Williamson PR. Multiple treatment comparisons in epilepsy monotherapy trials. *Lancet* 1999; 623-6.
14. Goleman D. *Emocionalna inteligencija.* Mozaik knjiga, 1997.
15. Begić D, Jokić-Begić N. Heterogeneity of posttraumatic stress disorder symptoms in Croatian war veterans: Retrospective study. *Croatian Medical Journal.* 2007; 48(2).pp133-139.

16. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*, 1975; 1 (7905): 480-484.
17. Raymont V., Salazar AM, Lipsky R., Goldman D., Tasick G., PA, Grafman J. Correlates of posttraumatic epilepsy 35 years following combat brain injury. *Neurology*. 2010; 75:224-229.
18. Kwan P., Brodie MJ. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on?. *Seizure*. 2000 Oct;9(7):464-8
19. Christensen J. The epidemiology of posttraumatic epilepsy. *Semin Neurol* 2015; 218-222.
20. Frey CL. Epidemiology of posttraumatic epilepsy: a critical review. *Epilepsia* 2003; 44(11-17).
21. Pitkanen A., Immonen R. Epilepsy related to traumatic brain injury. *Neurotherapeutics*. 2014; 4:286-296.
22. Szaflarski J., Nazzari Y., Dreier L. Post-traumatic epilepsy: current and emerging treatment options. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2014; 10:1469-1477.
23. Inaba K., Menaker J., Branco CB, Gooch J., Okoye TO, Herrold J. A prospective multicenter comparison of levetiracetam versus phenytoin for early posttraumatic seizure prophylaxis. *Trauma Acute Care Surg* 2010; 74(3):766-773.
24. Kellett WM, Smith FD, Stockton AP, Chadwick WD. Topiramate in clinical practice: first years postlicensing experience in a specialist epilepsy clinic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66:759-763.
25. Jones EK, Puccio AM, Harshman HJ, Falcione B., Benedict N., Jankowitz BT. Levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis in severe traumatic brain injury. *Neurosurg Focus* 2008; 25(4):1-5.
26. French AJ, Kanner MA, Bautista J., Abou-Khalil B., Browne T., Harden LC et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new onset epilepsy: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee and quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society, *Neurology* 2004; 62:1252-1260.
27. Pohlmann-Eden B., Bruckmeier J. Predictors and dynamics of posttraumatic epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 1997; 95:257-262.
28. Ashok Shetty K. Prospects of levetiracetam as a neuroprotective drug against status epilepticus, traumatic brain injury, and stroke. *Frontiers in Neurology*. 2013; 4:172.

29. Kharatishvili I., Pitkanen A. Posttraumatic epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2010; 23:183-188.
30. Prince AD, Parada I., Graber K. Traumatic brain injury and posttraumatic epilepsy, *Jaspers Basic Mechanisms og the Epilepsies* 2012, Fourth Edition, NCBI Bookshelf Online Book Version.
31. Hakimian S., Kershenovich A., Miller WJ, Ojemann JG, Hebb OA, D'Ambrosio R. Long-term outcome of extratemporal resection in posttraumatic epilepsy. *Neurosurg Focus*. 2012 ; 32(3):1-9.
32. Willmore LJ. Posttraumatic epilepsy: what's contusion got to do with it?. *Epilepsy Curr*. 2012; 12(3):87-91.
33. Storti FS, Formaggio E., Franchini E., Bongiovanni GL, Cerini R, Fiaschi A. A multimodal imaging approach to the evaluation of post-traumatic epilepsy. *Magn Reson Mater Phy*. 2012; 25:345-360.
34. Ferguson LP, Smith MG, Wannmaker BB, Thurman JD, Pickelsimer EE, Selassie WA. A population-based study of risk of epilepsy after hospitalization for traumatic brain injury. *Epilepsia*. 2010; 51(5):891-898.
35. Kapidzic A., Vidovic M., Sinanovic O. Localisation of war craniocerebral injury as risk factor for posttraumatic epilepsy. *Med Arh*. 2011; 65(6):343-344.
36. Timofeev I., Bazhenov M., Avramescu S., Nita AD. Post-traumatic epilepsy: the roles of synaptic plasticity. *Neuroscientist*. 2010; 16(1):19-27.
37. Lowenstein HD. Epilepsy after head injury: an overview. *Epilepsia*. 2009; 50(2): 4-9.
38. Šepić-Grahovac D., Grahovac T., Ružić-Baršić A., Ružić K., Dadić-Hero E. Lamotrigine treatment of a patient affected by epilepsy and anxiety disorder. *Psychiatria Danubina*. 2011; 23(1):111-113.
39. Gupta YK, Gupta M. Post traumatic epilepsy: a review of scientific evidence. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2006; 50(1):7-16.
40. Marson GA, Al-Kharusi MA, Alwaidh M., Appleton R., Baker AG, Chadwick WD. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369(9566):1000-1015.
41. Irimia A., Darell Van Horn J. Epileptogenic focus localization in treatment-resistant post-traumatic epilepsy. *Journal of clinical neuroscience*. 2015; 22:627-631.
42. Mellion SA, Bennett KS, Ellsworth GL, Moore K., Riva-Cambria J., Metzger RR.

- High-dose barbiturates for refractory intracranial hypertension in children with severe traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med*. 2013; 14(3):239-47.
43. Szaflarski J, Nazzal Y, Dreer L. Post-traumatic epilepsy: current and emerging treatment options. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2014; 10: 1469-1477.
44. Shetty. Prospects of levetiracetam as a neuroprotective drug against status epilepticus, traumatic brain injury, and stroke. *Frontiers in Neurology*. 2013; 4: 1-6.
45. Pisani F, Pavlidis E, Facini C, La Morgia C, Fusco C, Cantalupo G. A 15-year epileptogenic period after perinatal brain injury. *Funct Neurol*. 2017 Jan/Mar;32(1):49-53.
46. Finan JD, Sundaresh SN, Elkin BS, McKhann GM 2nd, Morrison B 3rd. Regional mechanical properties of human brain tissue for computational models of traumatic brain injury. *Acta Biomater*. 2017 Mar 27. pii: S1742-7061(17)30207-6. doi: 10.1016/j.actbio.2017.
47. Erin D. Bigler. Traumatic brain injury, neuroimaging, and neurodegeneration. *Front Hum Neurosci*. 2013; 7: 395. doi: 10.3389/fnhum.2013.00395
48. Ling H, Hardy J, Zetterberg H. Neurological consequences of traumatic brain injuries in sports. *Mol Cell Neurosci*. 2015 May;66(Pt B):114-22.
49. Sahu S, Nag DS, Swain A, Samaddar DP. Biochemical changes in the injured brain. *World J Biol Chem*. 2017 Feb 26;8(1):21-31.
50. Glushakova OY, Johnson D, Hayes RL. Delayed increases in microvascular pathology after experimental traumatic brain injury are associated with prolonged inflammation, blood-brain barrier disruption, and progressive white matter damage. *J Neurotrauma*. 2014 Jul 1;31(13):1180-93.
51. Rizvi S, Ladino LD, Hernandez-Ronquillo L, Téllez-Zenteno JF. Epidemiology of early stages of epilepsy: Risk of seizure recurrence after a first seizure. *Seizure*. 2017 Feb 14. pii: S1059-1311(17)30118-8. doi: 10.1016/j.seizure.2017.02.006.
52. Fukata Y, Fukata M. Epilepsy and synaptic proteins. *Curr Opin Neurobiol*. 2017 Feb 17;45:1-8.
53. Nguyen R, Fiest KM, McChesney J, Kwon CS, Jette N, Frolkis AD, Atta C, Mah S, Dhaliwal H, Reid A, Pringsheim T, Dykeman J, Gallagher C. The International Incidence of Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Neurol Sci*. 2016 Nov;43(6):774-785..

54. Tsuji S. Participation of People with Epilepsy in Sports. *Brain Nerve*. 2017 Feb;69(2):151-158.
55. 11. Bialer M, Johannessen SI, Levy RH *et al*. Progress report on neww antiepileptic drugs: A summary oft he ninth Eilat Conference. *Epilepsy Res*. 2009; 83: 8.
56. Guekht A, Zharkinbekova N, Shpak A, Hauser WA. Epilepsy and treatment gap in urban and rural areas of the Southern Kazakhstan in adults. *Epilepsy Behav*. 2017 Feb;67:98-104.
57. Durand E, Watier L, Lécu A, Fix M, Weiss JJ, Chevignard M, et al. Traumatic brain injury among female offenders in a prison population: results of the FleuryTBI study. *Brain Behav*. 2016 Oct 21;7(1):e00535. doi: 10.1002/brb3.535.
58. Ossemann M, Bruls E, de Borchgrave V et al. Guidelines for the management of epilepsy in the elderly. *Acta Neurol Belg* 2006; 106: 111-6.
59. Parker Jones O, Voets NL, Adcock JE, Stacey R, Jbabdi S. Resting connectivity predicts task activation in pre-surgical populations. *Neuroimage Clin*. 2016 Dec 24;13:378-385. doi: 10.1016/j.nicl.2016.12.028.
60. Scott RC, Besag FN, Neville BG. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 623-6.
61. Birnbaum AK, Leppik IE, Svensden K, Eberly LE. Prevalence of epilepsy/seizures as a comorbidity of neurologic disorders in nursing homes. *Neurology*. 2017 Feb 21;88(8):750-757.
62. Beckmans K, Crunelle C, Van Ingelgom S, Michiels K, Dierckx E, Vancoillie P, et al. Persistent cognitive deficits after whiplash injury: a comparative study with mild traumatic brain injury patients and healthy volunteers. *Acta Neurol Belg*. 2017 Jan 19. doi: 10.1007/s13760-017-0745-3.
63. Webster KM, Sun M, Crack P, O'Brien TJ, Shultz SR, Semple BD. Inflammation in epileptogenesis after traumatic brain injury. *J Neuroinflammation*. 2017 Jan 13;14(1):10.
64. Ułamek-Kozioł M, Pluta R, Bogucka-Kocka A, Czuczwar SJ. To treat or not to treat drug-refractory epilepsy by the ketogenic diet? That is the question. *Ann Agric Environ Med*. 2016 Dec 23;23(4):533-536.
65. Dubey D, McRae PA, Rankin-Gee EK, Baranov E, Wandrey L, Rogers S, et al. Increased metalloproteinase activity in the hippocampus following status epilepticus.

Epilepsy Res. 2017 Mar 1;132:50-58.

66. Ling H, Hardy J, Zetterberg H. Neurological consequences of traumatic brain injuries in sports. *Mol Cell Neurosci*. 2015 May;66(Pt B):114-22.

67. Park A, Chapman M, McCredie VA, Debicki D, Gofton T, Norton L, et al. EEG utilization in Canadian intensive care units: A multicentre prospective observational study. *Seizure*. 2016 Dec;43:42-47.

68. Wang JY, Gu R, Qu H, Li M, Chen L, et al. The relationship between the occurrence of intractable epilepsy with glial cells and myelin sheath - an experimental study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Nov;20(21):4516-4524.

69. Gavvala JR, Schuele SU. New-Onset Seizure in Adults and Adolescents: A Review. *JAMA*. 2016 Dec 27;316(24):2657-2668.

70. Obusez EC, Lowe M, Oh SH, Wang I, Jennifer Bullen, Ruggieri P, et al. MR of intracranial pathology: Preliminary observations and comparisons to 3T and 1.5T. *Neuroimage*. 2016 Nov 30. pii: S1053-8119(16)30648-6.

71. Acikgoz M, Paksu MS, Guzel A, Alacam A, Alacam F. Severe Carbamazepine Intoxication in Children: Analysis of a 40-Case Series. *Med Sci Monit*. 2016 Dec 2;22:4729-4735.

72. Birnbaum AK, Leppik IE, Svensden K, Eberly LE. Prevalence of epilepsy/seizures as a comorbidity of neurologic disorders in nursing homes. *Neurology*. 2017 Feb 21;88(8):750-757.

73. Beeckmans K, Crunelle C, Van Ingelgom S, Michiels K, Dierckx E, Vancoillie P, et al. Persistent cognitive deficits after whiplash injury: a comparative study with mild traumatic brain injury patients and healthy volunteers. *Acta Neurol Belg*. 2017 Jan 19. doi: 10.1007/s13760-017-0745-3.

74. Webster KM, Sun M, Crack P, O'Brien TJ, Shultz SR, Semple BD. Inflammation in epileptogenesis after traumatic brain injury. *J Neuroinflammation*. 2017 Jan 13;14(1):10.

75. Xu T, Yu X, Ou S, Liu X, Yuan J, Huang H, et al. Risk factors for posttraumatic epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2017 Feb;67:1-6.

76. Ułamek-Kozioł M, Pluta R, Bogucka-Kocka A, Czuczwar SJ. To treat or not to treat drug-refractory epilepsy by the ketogenic diet? That is the question. *Ann Agric Environ Med*. 2016 Dec 23;23(4):533-536.

11. ŽIVOTOPIS

Lidija Šapina je rođena 3. veljače 1974. u Slavonskom Brodu. Hrvatica je, majka dvojice sinova, Josipa i Zvonimira. U trajnom je radnom odnosu u Općoj bolnici „Dr. Josip Benčević“ u Slavonskom Brodu na Odjelu neurologije.

Obrazovanje

1989. završila je Osnovnu školu „Blaž Tadijanović“ u Podvinju (pored Slavanskog Broda).

1993. završila je Prirodoslovno-matematičku gimnaziju „Matija Mesić“ u Slavonskom Brodu.

1999. položila je završni ispit na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

1999. zaposlila se u Općoj bolnici „Dr. Josip Benčević“ i nakon položenog državnog ispita (2001.) započela specijalizaciju iz neurologije.

2005. položila je specijalistički ispit iz neurologije u Klinici za neurologiju KBC-a Zagreb.

2007. upisala poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta „Josip Juraj Strossmayer“ u Osijeku.

2016. postala je primarijus.

16.02.2017. obranila je temu doktorske disertacije pod nazivom „ Posttraumatske epilepsije: usporedba terapije standardnim antiepilepticima i antiepilepticima nove generacije“.

Članstvo u stručnim i znanstvenim društvima

Članica je Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ) i Hrvatske liječničke komore (HLK).

Članica je Hrvatskog neurološkog društva (HND).

Članica je Hrvatskog društva za neurofiziologiju.

Zaposlenje

Zaposlena je u Službi za živčane bolesti Opće bolnice „Dr. Josip Bečević“, kao specijalist neurolog. Uže područje rada joj je epileptologija.

Sudjelovala je na mnogim stručnim i znanstvenim skupovima u zemlji i inozemstvu kao aktivna i pasivna sudionica.

Završila je poslijediplomski tečaj iz EEG-a i epileptologije te evociranih potencijala.

Sudjelovala je na brojnim domaćim i međunarodnim stručnim skupovima, autor je 10 stručnih radova objavljenih u domaćim i stranim časopisima.