

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

Studij medicine

Sven Čondić

**Poremećaji spoznajnih funkcija u bolesnika
s epilepsijom**

Diplomski rad

Osijek, 2018

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

Studij medicine

Sven Čondić

**Poremećaji spoznajnih funkcija u bolesnika
s epilepsijom**

Diplomski rad

Osijek, 2018

Rad je ostvaren na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek u sklopu ambulateza epilepsiju.

Mentor rada: prof.prim.dr.sc. Davor Jančuljak, dr. med.

Diplomski rad ima 26 stranica i 6 tablica.

Predgovor

Iskreno poštovanje i zahvalu želim iskazati svome mentoru, prof. prim. dr. sc. Davoru Jančuljaku, dr. med., na stručnim savjetima, strpljenju i pomoći pri pisanju diplomskoga rada.

Neizmjereno hvala i mojoj obitelji, nećaku Neu Vlatku i djevojci Karli na neizmjernom strpljenju, podršci i ljubavi koju su mi pružali tijekom studija i što su uvijek bili uz mene.

Sadržaj:

1. UVOD	1
1.1 Obilježja epilepsije	1
1.1.1 Klasifikacija epilepsija	1
1.1.2 Epidemiologija epilepsija.....	2
1.1.3 Patofiziologija epilepsija	2
1.1.4 Klinička slika i dijagnostika epilepsije	3
1.1.5 Liječenje epilepsije	4
1.1.6 Kvaliteta života i epilepsija.....	5
1.2 Kognicija, kognitivni procesi i blagi poremećaj kognitivnih sposobnosti	5
2. CILJEVI RADA	7
3. ISPITANICI I METODE	8
3.1 Ustroj studije.....	8
3.2 Ispitanici	8
3.3 Metode	8
3.4 Statističke metode	8
4. REZULTATI	10
4.1 Obilježja ispitanika.....	10
4.2 Povijest epileptičkih napadaja.....	11
5. RASPRAVA	16
6. ZAKLJUČAK.....	19
7. SAŽETAK.....	20
8. SUMMARY.....	21
9. LITERATURA	22
10. ŽIVOTOPIS.....	26

POPIS POKRATA

ILAE	međunarodna liga protiv epilepsije (engl. <i>International League Against Epilepsy</i>)
GABA	gama – aminomaslačna kiselina (engl. <i>gamma-aminobutyric acid</i>)
EEG	elektroencefalografija (engl. <i>Electroencephalography</i>)
MEG	magnetoencefalografija
AEL	antiepileptički lijekovi
MCI	blagi kognitivni poremećaj (engl. <i>mild cognitive impairment</i>)
MoCA	Montrealska ljestvica kognitivne procjene (engl. <i>Montreal Cognitive Assessment</i>)
IQ	kvocijent inteligencije (engl. <i>intelligence quotient</i>)

1. UVOD

Epilepsija je jedna od najčešćih neuroloških bolesti suvremenog svijeta. Sama riječ „epilepsija“ podrijetlo vuče iz starogrčkog jezika u kojemu je označavala napadaj, obuzetost, napast te opsjednutost. Prva spominjanja ove bolesti pronađena su u iskopinama drevnog Babilona na pločama koje su stare više od 4000 godina i na kojima je opisano više različitih vrsta napadaja te bolesti što će kasnije biti temelj grčkom konceptu opisa ove bolesti. Kod Grka ovu bolest nalazimo spomenutom kao „sveta bolest“ i opisivanom kao nadprirodnim fenomenom. U drugim kulturama staroga vijeka često je povezivana sa zlodusima, mračnim i zlim silama objašnjavana mističnim teorijama zbog uznemiravajuće i zapanjujuće kliničke slike epileptičkog napadaja. Nešto kasnije, grčki mislilac i liječnik Hipokrat, koristeći drugačiji pristup, ukazuje na prirodnu osnovu problema pretpostavljajući da je podrijetlo bolesti ipak u mozgu, a da je za liječenje korisnija dijeta i uporaba lijekova nego magija (1). Duže od 2000 godina vjerovalo se da epilepsiju uzrokuju nadnaravne sile, što je dovelo do velike društvene stigmatizacije i diskriminacije (2). Potkraj 19. stoljeća engleski neurolog John Hughlings Jackson postavlja temelje suvremenog shvaćanja epilepsije i definira ju kao poremećaj suviše brze, učestale i iznenadne neuronske elektrokemijske aktivnosti (3).

1.1 Obilježja epilepsije

S kliničkog stajališta danas je najčešće prihvaćena definicija epilepsije kao bolesti koju karakterizira skup kroničnih neuroloških poremećaja koje obilježavaju epileptički napadaji. Epileptički napadaj povremena je, stereotipna epizoda poremećaja svijesti, ponašanja, emocionalnih reakcija, motorike ili osjetilnih funkcija, kojeg na temelju kliničke slike (i dijagnostičkih pretraga) smatramo posljedicom kortikalnih neuronskih pražnjenja (4). Bolest je posljedica paroksizmalnih epizoda poremećene funkcije sive tvari središnjeg živčanog sustava (neurona). Napadi su ograničenog trajanja i u pravilu reverzibilni. Promjene tijekom epileptičkog napadaja očituju se kao eksces ili deficit somatskih funkcija, a mogu zahvatiti bilo koji tip neuralne ili kognitivne aktivnosti (5).

1.1.1 Klasifikacija epilepsija

Velika heterogenost manifestiranja epilepsije, a uz to i širok spektar mogućih uzroka te bolesti, znatno otežavaju klasifikaciju koja se često nadopunjuje i izmjenjuje. Osobe koje

imaju epileptičke napadaje trebalo bi klasificirati prema vrsti napadaja, osnovnom uzroku, listi epileptičkih simptoma te okolnostima za vrijeme kojih se dogodio napadaj. Vrste napadaja organizirane su prema tome je li izvor napadaja lokaliziran (fokalni napadaj) ili distribuiran (generalizirani napadaj) u mozgu (6). Generalizirani napadaji dijele se prema načinu na koji utječu na tijelo te uključuju: toničko-kloničke ("grand mal") i napadaje odsutnosti ili absans napadaje ("petit mal"), miokloničke, kloničke, toničke te atoničke napadaje. Neki epileptički napadaji, kao epileptički spazmi, nepoznate su vrste (7). Prema smjernicama Internacionalne lige protiv epilepsije – ILAE, iz 2017. godine epilepsije prema etiologiji možemo podijeliti na: genetske, strukturalne, metaboličke, imunološki-posredovane epilepsije, epilepsije uzrokovane infekcijama središnjeg živčanog sustava te epilepsije nepoznate etiologije (8).

1.1.2 Epidemiologija epilepsija

Epilepsija pogađa oko 1% populacije što ju čini jednom od najčešćih neuroloških bolesti. Od epilepsije boluje oko 50 milijuna ljudi u svijetu, 6 milijuna u Europi i oko 40 000 ljudi u Hrvatskoj. Bitno je naglasiti da je učestalost epilepsijskih napadaja bez dijagnosticirane epilepsije oko 20 na 100.000 ljudi u svijetu. Rizik pojavnosti epilepsije tijekom života u prosjeku iznosi 3-5% s najvećom pojavnošću u dojenačkoj i generativnoj dobi te ponovnim porastom u dobi starijoj od 65 godina (9). Posljednjih desetljeća, zahvaljujući napretku ne samo dijagnostičkih procedura nego i terapijskih opcija, epilepsija je postala bolest koja se može dobro liječiti i koja više ne predstavlja stigmatu u društvu kao što je to bilo ranije. Razvojem farmaceutske industrije danas postoji više kvalitetnih antiepileptičkih lijekova te se u oko 65-70% pacijenata bolest može zadovoljavajuće kontrolirati (10). U razvijenim zemljama broj slučajeva godišnje pao je u djece, a narastao u starijih ljudi u razdoblju od 1970-ih do 2003. godine, što se djelomično pripisuje boljem preživljavanju moždanog udara u starijih osoba (11).

1.1.3 Patofiziologija epilepsija

Epileptički napadaj nastaje kao posljedica uneravnoteženosti ekscitacije i inhibicije u mozgu. Ta neravnoteža može nastati kao rezultat promjena moždanih funkcija na više razina: od mutacija gena i unutarstaničnih signalizacijskih kaskada do stvaranja širokih neuronskih krugova. Faktori koji utječu na ekscitacijsko-inhibicijsku ravnotežu mogu biti naslijeđeni i

stečeni. Patologija genetske podloge epilepsije može varirati od poremećaja na razini neuronskih spojeva, poremećaja receptora do poremećenih ionskih kanala(12). Ishemijski moždani udari uz različite traumatske ozljede i ekspanzijske intrakranijske procese također oštećuju neuronske krugove (npr. strukturalna oštećenja hipokampalnih neuronskih krugova kao posljedica febrilnih napadaja ili traume). Mozak u razvoju posebno je izložen napadajima jer se ekscitatorna sinaptička aktivnost uspostavlja ranije nego inhibicijska, a uz to u ranom stadiju razvoja mozga Gama-aminomaslačna kiselina (GABA) ima ekscitacijsko djelovanje, a ne kao u kasnijem stadiju inhibicijsko, što u konačnici ide u korist prekomjernoj neuronskoj ekscitaciji, što dovodi do elektrokemijskog izbijanja neurona (13). Gotovo sve genetski uvjetovanje epilepsije rezultat su složenih poligenских mutacija. Novije spoznaje naglašavaju samosvojne neuronske značajke kao najčešće mehanizme koji uzrokuju prekomjernu podražljivost neurona. Posljedični porast neuronske aktivnosti dovodi do promjena u ionskom okruženju, čime se dodatno povisuje njihova podražljivost. Posljedično raste i frekvencija neuronskog izbijanja, čime nastaje pomak od pojedinačnog prema serijskom izbijanju unutar određene neuronske populacije. Kod porasta frekvencije ovih izbijanja prelazi se kritični prag (“konvulzivni prag”) te dolazi do propagacije tih pražnjenja na susjedna područja, čime nastupaju kliničke manifestacije epileptičkog napadaja. Konačno dolazi do masivne sinkronizacije patološke neuronske aktivnosti, što klinički korelira sa žarišnim ili sekundarno generaliziranim napadajima (14). Napadaj dovodi do brojnih metaboličkih posljedica koje se prvenstveno očituju u porastu moždanog krvnog protoka, povećanoj potrošnji glukoze i kisika. U slučaju produljenog napadaja, metabolički zahtjevi prelaze mogućnosti opskrbe, nastupa anaerobni metabolizam, nakupljanje laktata i cikličkih nukleotida, inhibira se regionalna sinteza bjelančevina – ukratko, dolazi do oštećenja moždanog tkiva (15).

1.1.4 Klinička slika i dijagnostika epilepsije

Pod pojmom kliničke slike epilepsije podrazumijeva se klinička slika epileptičkog napadaja. Epileptičnim napadajima može prethoditi aura osjetilnih ili psihičkih senzacija. Većina epileptičnih napadaja završe spontano nakon 1–2 minute. Postiktalno stanje može se pojaviti nakon napadaja, a karakterizirano je dubokim snom, glavoboljom, agresivnošću, smetenošću i osjetljivošću u mišićima. Jednostavni parcijalni napadaj karakteriziraju motorni, senzorni ili psihomotorni simptomi bez poremećaja svijesti. Kod kompleksnih parcijalnih napadaja aura često prethodi napadaju. Bolesnici mogu gledati u prazno, izvoditi automatske nesvršishodne radnje, ispuštati čudne zvukove i braniti se (16). Motorički simptomi povlače se nakon 1–2

minute, ali smetenost i dezorijentacija nastavljaju se sljedećih 10-ak minuta. Kod generaliziranih napadaja svijest je obično, kao i motorička funkcija, poremećena od početka. Generalizirani konvulzivni epileptični status je toničko-klonički napadaj koji traje 5–10 minuta ili dva ili više napadaja između kojih bolesnik u potpunosti ne dolazi k svijesti. Neliječen epileptični status koji traje >60 minuta može dovesti do trajnog oštećenja mozga; napadaji koji traju još dulje mogu završiti letalno (17). Ljudi koji boluju od epilepsije najčešće imaju uredan neurološki status je jedina manifestacija bolesti sam napadaj. Elektroencefalografija (EEG) mora se učiniti da bi se otkrile karakteristične nepravilnosti u električnoj aktivnosti moždanih stanica koje dovode do epileptičkih napadaja. Dijagnoza se postavlja klinički i ne može se isključiti urednim EEG nalazom (6). EEG teže registrira abnormalnosti ako su napadaji rijetki. Od svih bolesnika za koje je konačno dokazano da imaju epilepsiju, u 30% bolesnika prvi je EEG uredan. Neki bolesnici nikada nisu imali abnormalan EEG nalaz. Kombinirani video-EEG monitoring koji traje do 5 dana može omogućiti da se odredi tip i učestalost epileptičnih utjecati na odabir odgovarajuće terapije (18). Uz standardno snimanje EEG-a, koristi se čitav niz specijalnih tehnika kojima se povisuje osjetljivost metode: različite metode aktivacije patoloških EEG aktivnosti (hiperventilacija, fotostimulacija), kontinuirano 24-satno registriranje EEG-a, polisomnografija (razlikovanje parasomnija i epilepsije), magnetoencefalografija (MEG) (u slučaju kirurškog liječenja epilepsije to je najpouzdanija metoda u detekciji epileptičkih žarišta) (19).

1.1.5 Liječenje epilepsije

Medikamentno liječenje epilepsija isključivo je simptomatsko: antiepileptički lijekovi (AEL) suprimiraju epileptička izbijanja i sprečavaju širenje epileptičkih pražnjenja. Potrebno je odmah naglasiti da ne postoji univerzalni antiepileptički lijek. S druge strane, specifičnost pojedinih lijekova protiv određenih tipova epileptičkih napadaja samo je relativna. U većini slučajeva AEL ne sprečavaju inicijaciju epileptičke aktivnosti, već ograničavaju brzinu širenja te aktivnosti unutar i izvan neke neuronalne populacije (20). U pogledu utjecaja na neuroprijenosnike, potrebno je naglasiti da najveći dio AEL svoj antikonvulzivni učinak ostvaruje potencijacijom GABAergičke aktivnosti u središnjem živčanom sustavu (21). Opća načela liječenja epilepsije ne obuhvaćaju samo medikamentno liječenje. Uz kirurško liječenje epilepsije, postoje i novije metode, poput primjene vagalnog stimulatora. Neki od lijekova koji se koriste jesu: fenobarbital, metilfenobarbital, feniotoin, valproat, karbamazepin i mnogi drugi. Među najčešće spominjanim nuspojavama AEL pojavljuju se kognitivne smetnje,

umor, konfuzija, somnolencija, vrtoglavica, tremor i parestezije (22). Uočeno je da se kod liječenih pacijenata s dijagnosticiranom epilepsijom tijekom vremena smanjuju kognitivne sposobnosti poput pamćenja, matematičkih operacija, koncentracije i slično. Slabljenje intelektualnih sposobnosti i usporenje psihomotornih reakcija također se može povezati s dugotrajnim liječenjem većim količinama AEL (23).

1.1.6 Kvaliteta života i epilepsija

Pojam kvaliteta života u medicini može se definirati kao subjektivni doživljaj pojedinca o življenju prije i nakon medicinske intervencije, odnosno prije bolesti. Problemom kvalitete života u bolesnika s epilepsijom neurolozi se bave već desetak godina i na njemu rade svakim danom sve više (24). Kvaliteta života oboljelih od epilepsije može biti narušena zbog težine i učestalosti napadaja, neprimjerenih reakcija okoline, stigmatizacije i nuspojava antiepileptičkih lijekova, kao i zbog zdravstvenih problema koji mogu nastati kao posljedica epilepsije i ozljeda uzrokovanih epileptičkim napadajima (25). Ključna područja kvalitete života na koja utječe epilepsija uključuju: edukaciju, zaposlivost, neovisnost i socijalnu izolaciju. Djeca koja boluju od epilepsije često ne dobivaju adekvatnu pažnju tijekom školovanja. Stupanj nezaposlenosti osoba koje boluju od epilepsije je otprilike dva do tri puta veći nego stupanj nezaposlenosti opće populacije, također je i veći od stupnja nezaposlenosti ljudi koji boluju od drugih zdravstvenih poteškoća. Kada je riječ o neovisnosti, mnogi se susreću i s problemima fizičkih ograničenja koji mogu ograničiti neovisnost o drugim osobama. Strah od epileptičkog napadaja, kognitivnih posljedica same epilepsije i liječenja bolesti te neučinkovitog tretmana također sputavaju samostalnost oboljelih. Neki od oboljelih nisu u mogućnosti dobiti vozačku dozvolu zbog nekontroliranih i iznenadnih napadaja što im također predstavlja prepreku na putu do samostalnosti. Epilepsija još uvijek predstavlja stigmatu u nekim društvenim krugovima te se zbog toga ljudi oboljeli od epilepsije često osjećaju izolirano, imaju manjka samopouzdanja i pokušavaju sakriti svoje stanje što dovesti do osjećaja bespomoćnosti i depresije (24).

1.2 Kognicija, kognitivni procesi i blagi poremećaj kognitivnih sposobnosti

Kognicija je sposobnost osobe da prima i obrađuje podatke dobivene preko percepcije, iskustva i osjeta te da ih pretvara u znanje. Sami kognitivni procesi su procedure korištene za stjecanje novih spoznaja i donošenje odluka na osnovi stečenih znanja. Percepcija, pažnja,

pamćenje, jezik, logičko zaključivanje, obrada vizualnih i zvučnih podražaja te učenje jednoliko i simultano utječu na stjecanje novih spoznaja i tumačenju podražaja iz vanjskog svijeta (26). Pamćenje općenito označava sposobnost pohranjivanja informacija te njihova korištenja. Sposobnost pamćenja omogućava nam učenje novih informacija te njihovo čuvanje, odnosno prisjećanje starih činjenica i iskustava. Postoji dugotrajno (semantičko, epizodno i proceduralno) i kratkotrajno pamćenje. Razlikujemo tri tipa pozornosti ili pažnje: koncentracija (usmjeravanje pažnje na trenutni zadatak), selektivna pažnja (zadržavanje pažnje na zadatku bez obzira na ometanje) i podijeljena pažnja ili takozvani „multitasking“ (istovremeno obavljanje dva ili više zadataka). Logičko razmišljanje omogućuje donošenje prosudbe o stvarima i događajima, razvijanje ideja i rješavanje problema koristeći nove informacije i postupke. Ovaj način razmišljanja vrlo je važan kod rješavanja apstraktnih problema i situacija te kod donošenja odluka. Obrada vizualnih i zvučnih informacija uključuje poimanje, analizu i razlučivanje kako vidnih tako i zvučnih informacija iz okolnog svijeta u svrhu stvaranja točnije i preciznije percepcije okoline. Sposobnost korištenja jezika i govora ne može se zapravo smatrati jednom kognitivnom vještinom, ono zapravo obuhvaća čitav niz intuitivno korištenih kognitivnih vještina (27). Identifikacija i klasifikacija blagog kognitivnog poremećaja eng. Mild cognitive impairment (MCI) veliki je izazov. Ljudi kojima je otkriven MCI imaju više problema s pamćenjem, pažnjom, snalaženjem i govorom od prosjeka ljudi svoje dobi. MCI nije ograničena samo na smetnje pamćenja, može se očitovati širim kognitivnim poremećajem koji ne mora uključivati samo smetnje pamćenja. Neuropsihologijsko testiranje treba pokriti najmanje 4 kognitivna područja: pamćenje, jezik i govor, pažnja i vizualnoperceptivne funkcije. Pacijenti s MCI ne bi trebali imati smetnje u svakodnevnim životnim aktivnostima (npr. oblačenje, kontrola sfinktera), iako mogu imati blage probleme u izvođenju kompleksnijih zadataka (npr. problemi na radnom mjestu, plaćanje računa) (28).

2. CILJEVI RADA

Osnovni je cilj ovoga istraživanja utvrditi postoje li poremećaji spoznajnih funkcija u osoba s epilepsijom metodom probiranja. Specifični cilj istraživanja je utvrditi povezanost poremećaja spoznajnih funkcija s trajanjem bolesti i uzimanjem antiepileptičke terapije te utvrditi koje su spoznajne funkcije izloženi utjecaju AEL.

3. ISPITANICI I METODE

3.1 Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao prospektivno presječno istraživanje (29).

3.2 Ispitanici

U istraživanju je sudjelovalo 30 bolesnika koji uzimaju antiepileptičku terapiju i koji se liječe u ambulanti za epilepsiju Klinike za neurologiju KBC Osijek. Istraživanje se provodilo od ožujka do svibnja 2018. godine.

3.3 Metode

Kao instrument istraživanja koristio se anonimni anketni upitnik strukturiran za ovo istraživanje i Montrealska ljestvica kognitivne procjene (MoCA). Anonimni upitnik sadrži dva dijela. Prvi dio čine demografski podatci: dob, spol, stručna sprema, zaposlenost i s kim ispitanik živi. Drugi dio sadrži kliničke podatke o epilepsiji: učestalosti i dužinama napadaja, dužini bolovanja od epilepsije, vrsti epilepsije, izloženosti "triggerima" kao što su stres, bljeskajuće svjetlo, dugo gledanje televizije, rad na računalu, alkohol i nesanica. MoCA je osmišljena kao brzi instrument za probir bolesnika s blagim poremećajem kognitivnih funkcija, obuhvaća različite kognitivne domene: pažnju, koncentraciju, pamćenje, jezik, vizuokonstrukcijske sposobnosti, izvršne funkcije, konceptualno mišljenje, računanje i orijentaciju, traje oko 10 minuta i maksimalan broj bodova iznosi 30. Rezultat od 26 bodova i više se smatra normalnim (kognitivno neoštećenim) rezultatom.

3.4 Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Razlike numeričkih varijabli između skupina testirane su Kruskal Wallisovim testom. Ocjena povezanosti dana je Spearmanovim koeficijentom korelacije (30). Sve P vrijednosti dvostrane su. Razina značajnosti postavljena je na $\text{Alpha} = 0,05$. Za statističku analizu koristio se statistički

3. ISPITANICI I METODE

program MedCalc Statistical Software version 18.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium;<http://www.medcalc.org>;2018).

4. REZULTATI**4.1 Obilježja ispitanika**

Istraživanje je provedeno na 30 ispitanika od kojih je 16 (53 %) muškarca i 14 (47 %) žena. Središnja vrijednost dobi (medijan) je 49 godina (interkvartilnog raspona od 33 do 58 godina) u rasponu od 19 do 79 godinu. Više ih je iz grada, a prema razini obrazovanja 18 (60 %) je srednje stručne spreme. Prema radnom statusu zaposleno je 12 (40 %), prema bračnom statusu, u braku je 17 (47 %) ispitanika (Tablica 1).

Tablica 1. Ispitanici prema osnovnim obilježjima

	Broj (%) ispitanika
Spol	
Muškarci	16 (53)
Žene	14 (47)
Mjesto stanovanja	
Selo	13 (43)
Grad	17 (57)
Razina obrazovanja	
bez škole	2 (7)
osnovna škola	7 (23)
srednja škola	18 (60)
viša škola	1 (3)
fakultet	1 (3)
magisterij ili doktorat	1 (3)
Radni status	
Nezaposlen/a	9 (30)
Zaposlen/a	12 (40)
Umirovljen/a	9 (30)
Bračni status	
oženjen/udana	17 (47)
neoženjen/neudana	11 (37)

razveden/a	2 (7)
Ukupno	30 (100)

Od kroničnih bolesti boluje 11 (37%) ispitanika, 3 (10%) ispitanika boluju od hipertenzije, a po jedan (3%) ispitanik boluje od kardiomiopatije, zloćudne novotvorine mokraćnog mjehura, gušterače ili mozga, hemiplegije, dijabetesa, hipotireoze, anemije ili astme.

4.2 Povijest epileptičkih napadaja

Kod 16 (53 %) ispitanika epileptički napadaji počeli su u adolescenciji (13 – 18 godina), a 13 (43 %) ispitanika navodi da im kao okidač epileptičkih napada nije ništa poznato, a za 16 (53 %) to jestresni događaj. Jednom ili više puta mjesečno epileptičke napade ima 16 (53 %) ispitanika, koji za 13 (43 %) ispitanika traju od 60 do 120 sekundi (Tablica 2).

Tablica 2. Ispitanici u odnosu na početak epileptičkih napada, moguće okidače te učestalost i trajanje napada

	Broj (%) ispitanika
Kada su započeli Vaši epileptički napadaji	
u djetinjstvu (3 – 12 godina)	10 (33)
u adolescenciji (13-18 god)	16 (53)
u odrasloj dobi (20-50 god)	4 (13)
Postoji li kakav poznati prethodni događaj ili okidač epileptičkih napadaja?	
ništa poznato	13 (43)
stresni događaj	16 (53)
iscrpljenost (fizička i psihička)	4 (13)
nesanica, neispavanost	1 (3)
Alkohol	1 (3)
meteorološki uvjeti	1 (3)
Koliko često imate epileptičke napadaje?	
Svakodnevno	9 (30)
jednom ili više puta tjedno	5 (17)

4. REZULTATI

jednom ili više puta mjesečno	16 (53)
<hr/>	
Trajanje napadaja?	
do 30 sekundi	11 (37)
60 – 120 sekundi	13 (43)
više od 120 sekundi	6 (20)
<hr/>	

Od početka uzimanja terapije 22 (73 %) ispitanika ne koristi istu antiepileptičku terapiju koja im je mijenjana u prosjeku 3 puta u rasponu od 1 do 10 puta.

Protiv epileptičkih napada koriste u prosjeku 3 lijeka u rasponu od 2 do 6 lijekova.

Nakon napada 21 (70 %) ispitanik navodi promjenu svijesti (zbunjenost, ometenost i dezorijentiranost). Da im simptomi epilepsije utječu na svakodnevno funkcioniranje i kvalitetu života navodi 17 (57 %) ispitanika. Antiepileptičku terapiju od prvog napada uzima 18 (60 %) ispitanika, učestalost kojih se smanjila nakon početka uzimanja terapije kod 26 (87 %) ispitanika. Od početka uzimanja terapije, istu koristi 8 (27 %) ispitanika, a njih 18 (60 %) koristi više lijekova protiv epileptičkih napada (Tablica 3).

Tablica 3. Osjećaj nakon epileptičkog napada i primjena terapije

	Broj (%) ispitanika
Osjećaju nakon napada promjenu svijesti (zbunjenost, ometenost, dezorijentiranost i sl.)	21 (70)
Gore navedeni simptomi utječu na njihovo svakodnevno funkcioniranje i kvalitetu života	17 (57)
Kada ste počeli uzimati antiepileptičku terapiju	
od prvoga napada	18 (60)
mjesec dana od prvoga napada	3 (10)
godinu dana od prvoga napada	6 (20)
ne uzimam terapiju	3 (10)
Smanjila se učestalost napada nakon početka uzimanja antiepileptičke terapije	26 (87)

4. REZULTATI

Koriste istu antiepileptičku terapiju od početka uzimanja	8 (27)
Koriste više lijekova protiv epileptičkih napada	18 (60)

Lijekove za smirenje i spavanje uzima 15 (50 %) ispitanika. Napadi se najčešće javljaju danju, kod 20 (67 %) ispitanika. S obzirom na navike, 20 (67 %) ispitanika konzumira kofein (kava, Coca-Cola), njih 16 (53 %) boravi ispred ekrana, a 11 (37 %) puši. Da su izloženi stresu, navodi 26 (87 %) ispitanika (Tablica 4).

MoCA je osmišljena kao brzi instrument za probir bolesnika s blagim poremećajem kognitivnih funkcija. Medijan ukupnog rezultata za sve spoznajne funkcije za cijelu skupinu iznosi 25 (s velikim interkvartilnim rasponom od 21 do 28) što ukazuje na postojanje blagog kognitivnog poremećaja u većem broju bolesnika. Treba, međutim, napomenuti da je obrazovna struktura ispitanikatakva da većina ima stupanj školovanja s manje od 12 godina što značajno utječe na ishod rezultata ispitivanja spoznajnih funkcija.

Nema značajnih razlika u ispitivanju kognitivnih funkcija u odnosu na to kad je bolest počela, odnosno na duljinu trajanja bolesti. (Tablica 5).

Tablica 4. Ispitanici u odnosu na lijekove koje uzimaju, pojavnost napada, navike i izloženost rizičnim čimbenicima

	Broj (%) ispitanika
Uzimaju lijekove za smirenje ili spavanje	15 (50)
Pojavnost napada	
Pretežito danju	20 (67)
Pretežito noću	4 (13)
Podjednako danju i noću	6 (20)
Navike	

4. REZULTATI

Pušenje	11 (37)
Alkohol	1 (3)
Kofein (kava, Coca-Cola)	20 (67)
Boravak ispred ekrana (TV, računalo)	16 (53)
Noćni rad i izlasci	4 (13)

Jeste li izloženi nekim od sljedećih čimbenika

Stres	26 (87)
Buka	9 (30)
Bljeskajući svjetlosni podražaji	10 (33)

Tablica 5. Kognitivne funkcije (MoCA skala) u odnosu na početak bolesti

	Medijan (interkvartilni raspon)				P*
	u djetinjstvu (3 – 12 godina) (n = 10)	u adolescenciji (13-18 god) (n = 16)	u odrasloj dobi (20-50 god) (n = 4)	Ukupno (n = 30)	
Vizuospecijalne/ izvršne funkcije	2,5 (0,8 - 5)	4 (2,5 - 5)	2,5 (1,3 - 3,8)	4 (2 – 5)	0,15
Imenovanje	3 (3 - 3)	3 (3 - 3)	3 (3 - 3)	3 (3 – 3)	0,65
Pažnja	4 (3 - 5,3)	6 (5 - 6)	4,5 (3,3 - 5)	5 (3 – 6)	0,09
Jezik	1,5 (1 - 2,3)	2 (1,25 - 3)	2 (1,3 - 2,8)	2 (1 – 3)	0,36
Apstraktno mišljenje	1 (1 - 1,3)	2 (1 - 2)	1 (1 - 1,8)	1 (1 – 2)	0,21
Odgođeno sjećanje	4 (2,8 - 4,3)	3,5 (3 - 4,8)	2 (0,5 - 2,8)	3,5 (2 – 4)	0,06
Orijentacija	6 (5,8 - 6)	6 (6 - 6)	5 (2,8 - 5,8)	6 (– 6)	0,07
Ukupno	21 (20,3 - 26,8)	26,5 (22,8 - 28,8)	21 (14,8 - 25)	25 (21 – 28)	0,10

*KruskalWallis test

4. REZULTATI

Značajna je negativna povezanost broja lijekova protiv epileptičkog napada s ukupnom kognitivnom skalom (Spearmanov koeficijent korelacije $Rho = -0,561$, $P = 0,02$), odnosno što je veći broj lijekova koje piju protiv epileptičkih napada to su im lošije vizuospecijalne/ izvršne funkcije (Spearmanov koeficijent korelacije $Rho = -0,602$, $P = 0,008$), pažnja (Spearmanov koeficijent korelacije $Rho = -0,469$, $P = 0,04$), odgođeno sjećanje (Spearmanov koeficijent korelacije $Rho = -0,473$, $P = 0,04$), i ukupna kognitivna skala (Tablica 6).

Tablica 6. Ocjena povezanosti kognitivne skale s brojem lijekova protiv epileptičkih napada

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)
	Broj lijekova protiv epileptičkih napada
Vizuospecijalne/ izvršne funkcije	-0,602 (0,008)
Imenovanje	-
Pažnja	-0,469 (0,04)
Jezik	-0,071 (0,78)
Apstraktno mišljenje	-0,236 (0,35)
Odgođeno sjećanje	-0,473 (0,04)
Orijentacija	-0,016 (0,95)
Ukupno	-0,561 (0,02)

5. RASPRAVA

U istraživanju je sudjelovalo 30 ispitanika od kojih je 16 (53 %) muškog spola i 14 (47 %) ženskog spola. Medijan dobi ispitanika iznosi 49 godina u rasponu od 19 do 79 godina. Premda zbog malog broja ispitanika ne postoji značajna statistička razlika s obzirom na spol, razliku u prevalenciji epilepsije prema spolu na temelju većeg broja ispitanika dokazala je studija rađena u Danskoj na osobama s dijagnosticiranom epilepsijom, koja je pokazala da su osobe ženskog spola sklonije obolijevanju nego osobe muškog spola (31). Druge studije rađene u Americi također pokazuju slične rezultate raspodjele novodijagnosticiranih epilepsija s obzirom na spol, kao i veću sklonost žena ka obolijevanju od generaliziranog oblika epilepsije (32, 33).

Gledajući razinu obrazovanja 16 ispitanika (60%) završilo je srednju školu, dok samo 3 ispitanika (9%) imaju završen viši stupanj obrazovanja, od kojih samo 1 (3%) ima završen fakultet. Od 30 ispitanika 7 (23%) ima završenu osnovnu školu dok 2 (7%) nemaju nikakvo obrazovanje. Premda neka istraživanja navode da ne postoji povezanost između stupnja obrazovanja i prevalencije epilepsije, u istraživanju koje je provedeno na 122 ispitanika podjednakog kvocijenta inteligencije (IQ-a) utvrđeno je da osobe s dijagnosticiranom epilepsijom ostvaruju lošije akademske rezultate kao i konačni stupanj izobrazbe (34). U istraživanju o utjecaju stupnja izobrazbe na sprječavanje smanjenja kognitivnih sposobnosti uočeno je da starost ispitanika ima mnogo veći utjecaj na slabljenje kognitivnih funkcija u osoba s niskim stupnjem obrazovanja. Isto istraživanje također ukazuje i da su ispitanici koji imaju visok i viši stupanj izobrazbe daleko otporniji na rapidno smanjenje kognicije nego oni s niskim stupnjem pogotovo u segmentu jezika i sekundarnog pamćenja, dok u segmentu vizuospacijalne analize i koncentracije nije uočena značajna razlika između grupa (35).

Od ukupnog broja ispitanika koji su sudjelovali u ovom istraživanju, njih 12 (40%) je zaposleno, dok broj nezaposlenih kao i umirovljenih iznosi 9 (30%). Na nisku stopu zaposlenosti ukazuje istraživanje provedeno 2013. godine u Maleziji. Takav negativan trend također pokazuju neke od zemalja nižih prosječnih socioekonomskih uvjeta življenja, u kojima 28.6% poslodavaca izjavljuje da nebi zaposlilo osobu kojoj je dijagnosticirana epilepsija (36, 37). U razvijenijim zemljama poput Njemačke zabilježen je godišnji porast zaposlenosti osoba s epilepsijom, no on je svejedno niži od postotka zaposlenosti zdrave populacije (38).

Najveći broj anketiranih ispitanika u ovom istraživanju, njih 16 (53%), navodi kako su im epileptički napadaji počeli u adolescenciji. Druga istraživanja pokazuju da je najveća učestalost novodijagnosticiranih epilepsija u starijoj životnoj dobi (do 3% stanovništva), dok je u razvijenijim zemljama podjednaka učestalost i ranijoj i starijoj životnoj dobi (do 1% stanovništva) (39,40). U studiji koja se bavila povezanošću stresa s epileptičkim napadajima dokazano je da su ispitanici, koji su izloženi raznim oblicima stresa, skloniji razvijanju epilepsije te da su isti prepoznati kao okidači za epileptičke napadaje, što se podudara s podacima dobivenim u ovom istraživanju gdje 16 (53%) ispitanika subjektivno navodi stresni događaj kao okidač epileptičkog napadaja njih 4 (13%) navodi da prepoznaje psihofizičku iscrpljenost kao mogući uzrok epileptičkog napadaja (41). Također, 16 (53%) ispitanika tvrdi da doživi epileptički napadaj jednom ili više puta mjesečno, dok najveći udio ispitanih osoba 13 (43%) navodi kako epileptički napadaji u prosjeku traju od 60 do 120 sekunda. Slični rezultati dobiveni su u istraživanju koje se provodilo u Velikoj Britaniji i u kojem se istraživala frekvencija epileptičkih napadaja u osoba koje koriste AEL (42).

Veliki postotak pacijenata s dijagnosticiranom epilepsijom koristi politerapiju kao metodu liječenja epilepsije. Iako je liječenje pomoću više AEL-ova, koji ostvaruju učinak različitim mehanizmima djelovanja, potencijalno učinkovitije nego monoterapija, primijećeni su i negativni učinci na kognitivne sposobnosti pacijenata (43). Većina pacijenata ipak je iskusila poboljšanje nakon početka uzimanja terapije, točnije njih 26 (87%). Ovakvi podatci koreliraju s podacima dobivenim u ovome istraživanju u kojem 22 (73%) pacijenta ne koristi istu terapiju od početka liječenja epilepsije. Terapija im je mijenjana u prosjeku 3 puta u rasponu od 1 do 10 puta i u prosjeku koriste 3 AEL-a u rasponu od 2 do 6 AEL-a. Promjenu stanja svijesti poput dezorijentiranosti, zbunjenosti i ometenosti, nakon epileptičkog napadaja prijavilo je 21 (70%) ispitanika što je u korelaciji s više istraživanja u kojima se navodi da se većina osoba nakon epileptičkog napadaja osjeća zbunjeno i ometeno (44).

Lijekove za smirenje i spavanje uzima 15 (50 %) ispitanika. Istraživanje provedeno na klinici za bol pokazuje da se nerijetko kao posljedica upotrebe sedativa javljaju kognitivne disfunkcije poput perceptivne distorzije, psihomotorne i izvršne disfunkcije (45). Od navika koje ispitanici upražnjavaju, njih 20 (67%) konzumira proizvode koji sadrže kofein, 16 (53%) izloženo je svjetlosnim podražajima zbog provođenja vremena ispred ekrana, 11 (37%) puši duhanske proizvode, 4 (13%) je izloženo manjku sna i 1 (3%) konzumira alkohol. Premda je uočeno da u većem postotku kofein i svjetlosni podražaji mogu biti okidač epileptičkih napadaja, veliki dio ispitanika i dalje se izlaže navedenim podražajima (46, 47). Uz navedene

čimbenike kao dodatan okidaču istraživanju o auditivnim podražajima spominje se i buka kojoj je izloženo 9 (30%) ispitanika (48).

Primjenom MoCA-e kao brzog i učinkovitog alata za prepoznavanje i analiziranje blagih kognitivnih poremećaja u osoba s epilepsijom, utvrdili smo da medijan ukupnog rezultata za sve spoznajne funkcije za cijelu skupinu ispitanika iznosi 25 uz veliki interkvartilni raspon od 21 do 28 iz čega se može zaključiti da postoji blagi poremećaj kognitivnih sposobnosti u većeg broja ispitanika. Bitno je napomenuti da je obrazovna struktura ispitanika takva da većina ima stupanj školovanja s manje od 12 godina, njih 9 (30%), što značajno utječe na ishod rezultata ispitivanja spoznajnih funkcija. U studiji rađenoj na 85 osoba koje boluju od epilepsije na Tajlandu medijan ukupnog rezultata za sve spoznajne funkcije za cijelu skupinu ispitanika iznosio je 22 uz interkvartilni raspon od 11 do 30 (49). Nema značajnih razlika u kognitivnim funkcijama u odnosu na duljinu trajanja bolesti, što se također podudara s istraživanjem provedenom na Tajlandu (49).

Analiziranjem podataka dobivenih iz Montrealske ljestvice za kognitivnu procjenu i uspoređivanjem s faktorima koji imaju mogućnost utjecanja na kognitivne sposobnosti pojedinca, uočena je značajna negativna povezanost broja lijekova protiv epileptičkih napadaja s ukupnim rezultatom riješene kognitivne skale, odnosno iz navedenoga se da zaključiti da što je veći broj lijekova koji se koriste u politerapiji protiv epileptičkih napadaja to su im lošije vizuospecijalne/ izvršne funkcije, pažnja, odgođeno sjećanje i ukupna kognitivna skala. Spomenuti podatci koreliraju s podacima istraživanja provedenog na Medicinskom fakultetu na Tajlandu, u kojemu je također uočeno da jedino politerapija izravno utječe na smanjenje kognitivnih sposobnosti u pacijenata s epilepsijom (49).

6. ZAKLJUČAK

- U skupini bolesnika s epilepsijom detektiraju se blaža spoznajna oštećenja pomoću instrumenta probiranja - Montrealskom ljestvicom za procjenu spoznajnih oštećenja.
- Na slabiji rezultat rješavanja spoznajnih zadataka može utjecati nedovoljna obrazovna struktura ispitanika i uzimanje psihotropnih lijekova.
- Spoznajna oštećenja javljaju se neovisno od početka nastanka epilepsije (razdoblja života bolesnika u kojem je doživio prvi epileptični napadaj).
- Postoji negativna povezanost između broja antiepileptičkih lijekova koji pojedini bolesnici uzimaju u terapiji i uspješnosti na ukupnom testu kognitivnog funkcioniranja.
- Bolesnici koji uzimaju manji broj antiepileptičkih lijekova značajno su uspješniji u kognitivnim domenama pažnje, odgođenog pamćenja i vidnoprstornih/izvršnih funkcija nego oni na politerapiji.

7. SAŽETAK

Cilj: Osnovni je cilj ovoga istraživanja utvrditi postoje li poremećaji spoznajnih funkcija u osoba s epilepsijom metodom probiranja. Specifični je cilj istraživanja utvrditi povezanost poremećaja spoznajnih funkcija s trajanjem bolesti i uzimanjem antiepileptičke terapije te utvrditi koje su spoznajne funkcije izloženije utjecaju AEL.

Nacrt istraživanja: Istraživanje je ustrojeno kao prospektivno presječno istraživanje.

Ispitanici i postupci: U istraživanju je sudjelovalo 30 bolesnika koji uzimaju antiepileptičku terapiju i koji se liječe u ambulanti za epilepsiju Klinike za neurologiju KBC Osijek. Kao instrumenti istraživanja koristili su se anonimni anketni upitnik kojim su prikupljeni podatci o demografskim obilježjima bolesnika i podatci o kliničkim varijablama vezanim uz epilepsiju i Montrealska ljestvica kognitivne procjene (MoCA).

Rezultati: Istraživanje je provedeno na 30 ispitanika. Od početka uzimanja terapije 22 (73 %) ispitanika ne koristi istu antiepileptičku terapiju, koja im je mijenjana u prosjeku 3 puta. Protiv epileptičkih napada ispitanici koriste u prosjeku 3 lijeka. Ukupni rezultat koji su ispitanici ostvarili na MoCA testu iznosi 25, uz interkvartilni raspon od 21 do 28. Broj ispitanika koji imaju manje od 12 godina školovanja iznosi 9 (30%). Polovica ispitanika, njih 12 (50%), koristi psihotropne lijekove. Spoznajna oštećenja javljaju se neovisno od početka nastanka epilepsije, odnosno prvog napadaja. Značajna je negativna povezanost broja lijekova protiv epileptičkog napada s ukupnom kognitivnom skalom, odnosno što je veći broj lijekova koje uzimaju protiv epileptičkih napadaja, lošije su im vizuospacijalne/izvršne funkcije, pažnja, odgođeno sjećanje te ukupna kognitivna skala.

Zaključak: Epilepsija i antiepileptički lijekovi utječu na kognitivne sposobnosti oboljelih. Postoji negativna povezanost između broja antiepileptičkih lijekova i uspješnosti na ukupnom testu kognitivnog funkcioniranja. Bolesnici koji uzimaju manje antiepileptičkih lijekova značajnosu uspješniji u kognitivnim domenama pažnje, odgođenog pamćenja i vidnoprstornih/izvršnih funkcija nego oni na politerapiji.

Ključne riječi: epilepsija; antiepileptički lijekovi; kognitivne sposobnosti.

8. SUMMARY

OBJECTIVE: The main purpose of this study was to examine impairment in cognitive functions in patients with epilepsy using the screening method. The specific goal of this research was to determine whether there is correlation between the impairment in cognitive functions and the duration of the disease as well as with the antiepileptic treatment itself, and to determine which cognitive functions are more exposed to the effect of AED.

STUDY DESIGN: The research is organized as a prospective cross-sectional study.

PARTICIPANTS AND METHODS: The research included thirty patients who are using antiepileptic therapy and are treated at the Department for epilepsy, the Clinic of Neurology at Clinical Hospital Center Osijek. The instruments used as research tools to collect data on demographic characteristics of patients and data on clinical variations related to epilepsy included: anonymous questionnaire structured for the purposes of this research and Montreal Cognitive Assessment test (MoCA).

RESULTS: Out of thirty patients included in this study, 16 (53%) were male and 14 (47%) female. 22 (73%) patients have changed their antiepileptic therapy since they started taking it. Their therapy was changed 3 times on average, ranging from 1 to 10 times. Patients are using 3 different types of medication on average, ranging from 2 to 6 different medications. The analysis of MoCA has revealed a negative correlation between the number of drugs patients are taking and total MoCA score (Spearman's correlation coefficient $Rho = -0.561$, $P = 0.02$). These results indicate that the more types of medication patients take, their visual-spatial/executive functions ($Rho = -0.602$, $P = 0.008$), attention ($Rho = -0.469$, $P = 0.04$), delayed memory ($Rho = -0.473$, $P = 0.04$) and total MoCA score are worse.

CONCLUSION: Epilepsy and antiepileptic medications affect cognitive functions of patients with epilepsy. There is a negative correlation between the number of antiepileptic medications and the total MoCA score. Patients who take fewer medications in their therapy have significantly higher score in cognitive domains including concentration, delayed memory and visual-spatial/executive functions than patients taking polytherapy.

Keywords: epilepsy; antiepileptic medications; cognitive abilities.

9. LITERATURA

1. Wolf P. History of epilepsy: nosological concepts and classification. *Epileptic Disord.* 2014 Sep;16(3):261-9.
2. Ali R, Connolly ID, Feroze AH, Awad AJ, Choudhri OA, Grant GA. Epilepsy: A Disruptive Force in History. *World Neurosurg.* 2016 Jun;90:685-690.
3. Karlov VA, Inozemtseva OS. A modern approach to a definition of cryptogenic epilepsy. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2013;113(4 Pt 2):20-1.
4. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015 Jun 1;5(6).
5. Devinski O. Epilepsy. 1. izdanje. New York: Demos Medical Publishing; 2007.
6. Butković Soldo S. Neurorehabilitacijska i restauracijska neurologija. Osijek 2013.
7. Petelin Gadže Ž. Nove smjernice u klasifikaciji i dijagnostici epilepsija // VII. Hrvatski neurološki kongres s međunarodnim sudjelovanjem. Opatija, Hrvatska, 2017. str. 1-1.
8. 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.
9. Ünver 1, Keskin S2, Uysal 2, Ünver 3. The epidemiology of epilepsy in children: a report from a Turkish pediatric neurology clinic. *J Child Neurol.* 2015 May;30(6):698-702.
10. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and Epilepsy: An Overview for Neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015 Jun; 5(6).
11. Neligan A, Hauser WA, Sander JW. The epidemiology of the epilepsies. *Handb Clin Neurol.* 2012;107:113-33.
12. Staley K. Molecular mechanisms of epilepsy. *Nat Neurosci.* 2015 Mar;18(3):367-72.
13. Deprez L, Jansen A, De Jonghe P. Genetic of epilepsy syndromes starting in the first year of life. *Neurology.* 2009;72(3):73-8.
14. Butković – Soldo S, Titlić M. Neurologija. Medicinski fakultet u Osijeku; 2012.
15. Poeck K. Neurologija. Zagreb; 2000.
16. Pachori RB, Patidar S. Epileptic seizure classification in EEG signals using second-order difference plot of intrinsic mode functions. *Comput Methods Programs Biomed.* 2014 Feb;113(2):494-502.
17. Fisher R, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross H, Elger C. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. 14 April 2014.

18. Rosenow F, Klein KM, Hamer HM. Non-invasive EEG evaluation in epilepsy diagnosis. *Expert Rev Neurother*. 2015 Apr;15(4):425-44.
19. Maganti RK, Rutecki P. EEG and epilepsy monitoring. *Continuum (Minneapolis)*. 2013 Jun;19(3 Epilepsy):598-622.
20. Sánchez-Álvarez JC1, Ramos-Lizana J, Machado-Casas IS, Serrano-Castro PJ, Martínez-Antón JL, Ruiz-Giménez J. Combined treatment with antiepileptic drugs. *Andalusian Epilepsy Guide 2015. Rev Neurol*. 2015 Apr 16;60(8):365-79.
21. Sankaraneni R, Lachhwani D. Antiepileptic drugs--a review. *Pediatr Ann*. 2015 Feb;44(2):e36-42.
22. Hernando-Requejo V1, Juárez N, Rovira D, Huertas N, Luciano Z. Antiepileptic polytherapy: clinical outcome after reduction from three to two drugs. Is triple therapy justified? *Acta Neurol Belg*. 2015 Sep;115(3):467-9.
23. Ijff DM, Aldenkamp AP. Cognitive side-effects of antiepileptic drugs in children. *Handb Clin Neurol*. 2013;111:707-18.
24. Šepić-Grahovac D. Nesmanjena kvaliteta života. *Narodni zdravstveni list*. 2000;482-483:19-20
25. Bielen I. Neurorehabilitacijski pristup oboljelima od epilepsije. 5. Hrvatski kongres iz neurorehabilitacije i restauracijske neurologije s međunarodnim sudjelovanjem. *Osijek: Neurol. Croat*. 2015;64(Suppl.2):22-3.
26. Luger .G (1994). *Cognitive science : the science of intelligent systems*, San Diego
27. Blomberg, O. (2011). "Concepts of cognition for cognitive engineering". *International Journal of Aviation Psychology*. 21 (1): 85–104
28. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E (1999). "Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome". *Arch. Neurol*. 56 (3): 303–8.
29. Marušić M. i sur. *Uvod u znanstveni rad u medicini*. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
30. Ivanković D. i sur. *Osnove statističke analize za medicinare*. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
31. Christensen J, Kjeldsen MJ, Andersen H, Friis ML, Sidenius P. Gender Differences in Epilepsy. *Epilepsia*, 46(6):956–960, 2005.
32. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia* 1993;34:453–68.

33. Tsuboi T, Christian W. Epilepsy, a clinical, electroencephalographic and statistical study of 466 patients. Berlin: Springer Verlag Neurology Series, 1976
34. Seidenberg M, Beck N, Geisser M, Giordani B, Sackellares JC, Berent S, Dreifuss FE, Boll TJ. - Academic achievement of children with epilepsy. *Epilepsia*. 1986 Nov-Dec;27(6):753-9.
35. Leibovici D, Ritchie K, Ledesert B, Touchon J. Does Education Level Determine the Course of Cognitive Decline? - Age and Ageing 1996;25:392-39
36. Lim KS1, Wo SW, Wong MH, Tan CT. Impact of epilepsy on employment in Malaysia. *Epilepsy Behav*. 2013 Apr;27(1):130-4. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.12.034. Epub 2013 Feb 14.
37. Hounsossou CH, Queneuille JP, Ibinga E, Preux PM, Dalmay F, Druet-Cabanac M, Houinato D. Knowledge, attitudes, and behavior among key people involved in the employment of people with epilepsy in southern Benin. *Epilepsy Behav*. 2015 Jan;42:153-8. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.10.022. Epub 2014 Nov 20.
38. Korchounov A, Tabatadze T, Spivak D, Rössy W. Epilepsy-related employment prevalence and retirement incidence in the German working population: 1994-2009. *Epilepsy Behav*. 2012 Feb;23(2):162-7.
39. Holmes, Thomas R. Browne, Gregory L. Handbook of epilepsy (4th ed.). 2008. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. p. 7.
40. Brodie, MJ; Elder, AT; Kwan, P. "Epilepsy in later life". 2009. *The Lancet Neurology*. 8 (11): 1019–30.
41. Gélisse P, Genton P, Coubes P, Tang NP, Crespel A. Can emotional stress trigger the onset of epilepsy? *Epilepsy Behav*. 2015 Jul;48:15-20.
42. Moran NF, Poole K, Bell G, Solomon J, Kendall S, McCarthy M, McCormick D, Nashef L, Sander J, Dshorvon S. Epilepsy in the United Kingdom: seizure frequency and severity, anti-epileptic drug utilization and impact on life in 1652 people with epilepsy. *Seizure*. Volume 13, Issue 6, September 2004, Pages 425-433
43. Guberman A. Monotherapy or polytherapy for epilepsy? *Can J Neurol Sci*. 1998 Nov;25(4):S3-8.
44. Blumenfeld H, Meador KJ. Consciousness as a useful concept in epilepsy classification *Epilepsia*. 2014 Aug; 55(8): 1145–1150.

9. LITERATURA

45. Dhingra L, Ebtesam A, Shin J, Scharaga E, Magun M. Cognitive Effects and Sedation. *Pain Medicine*, Volume 16, 1 October 2015, Pages S37–S43.
46. van Koert RR, Bauer PR, Schuitema I, Sander JW, Visser GH. Caffeine and seizures: A systematic review and quantitative analysis. *Epilepsy Behav.* 2018 Mar;80:37-47.
47. Covanis A. Photosensitivity in idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia.* 2005;46 Suppl 9:67-72.
48. Maguire MJ. Music and epilepsy: a critical review. *Epilepsia.* 2012 Jun;53(6):947-61.
49. Phabphal K, Kanjanasatien J. Montreal Cognitive Assessment in cryptogenic epilepsy patients with normal Mini-Mental State Examination scores. *Epileptic Disord.* 2011 Dec;13(4):375-81.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Sven Čondić

Adresa: Zagrebačka 4, 35000 Slavonski Brod

Mobitel: 095 504 2883

E-mail: sven.condic@gmail.com

Datum rođenja: 19. siječnja 1994.

Mjesto rođenja: Slavonski Brod, Hrvatska

OBRAZOVANJE

2000.- 2008. Osnovna škola Ivana Brlić - Mažuranić

2008. - 2012. Opća gimnazija Matija Mesić, Slavonski Brod

2012. – trenutno Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet

ZNANJA I VJEŠTINE

Strani jezici: engleski, njemački

Rad na računalu: Office, Internet

Vozačka dozvola B kategorije