

Dijagnostički i terapijski postupnik prvog epileptičnog napadaja u djece

Mišković, Marina

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:767001>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-22**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Marina Mišković

**Dijagnostički i terapijski postupnik prvog
epileptičnog napadaja u djece**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom prof.dr.sc. Nina Barišić, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./19.

POPIS KORIŠTENIH KRATICA

ILAE – *International League Against Epilepsy*, Međunarodna liga protiv epilepsije

PNEEs – *psychogenic nonepileptic events*, psihogeni neepileptični događaji

NIH – *National Institutes of Health*, Nacionalni institut za zdravlje

AAP – *American Academy of Pediatrics*, Američka pedijatrijska akademija

EEG – elektroencefalogram

GEFS+ – *generalised epilepsy with febrile seizures plus*, generalizirana epilepsija s febrilnim napadajima plus

SCN1 – *sodium voltage-gated channel*, natrijski kanal ovisan o naponu

GABA – gama-aminomaslačna kiselina

HHV6 – humani herpes virus 6

HHV7 – humani herpes virus 7

SŽS – središnji živčani sustav

LP – lumbalna punkcija

MR – magnetska rezonancija

CT – kompjuterizirana tomografija

ABC – *airway, breathing, circulation*/ dišni put, disanje, cirkulacija

ES – epileptični status

i.v. – intravenski

i.m. – intramuskularno

AAN – *American Academy of Neurology*, Američka akademija za neurologiju

Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1. Definicija epileptičnih napadaja.....	1
1.2. Klasifikacija epileptičnih napadaja	1
1.2.1. Žarišni ili fokalni napadaji.....	4
1.2.2. Generalizirani napadaji.....	4
1.2.3. Epileptični napadaji nepoznata tipa.....	5
1.2.4. Provocirani napadaji.....	6
1.2.5. Neprovocirani napadaji	6
1.2.6. Neepileptični napadaji ili paroksizmalni neepileptični događaji	6
2. PRVI EPILEPTIČNI NAPADAJ U FEBRILITETU.....	8
2.1. Definicija i klasifikacija.....	8
2.2. Etiologija.....	9
2.3. Patofiziologija	9
2.4. Dijagnostika	10
2.4.1. Lumbalna punkcija	11
2.4.2. Elektroencefalografija	12
2.4.3. Neuroslikovne metode.....	13
2.5. Terapija	13
2.5.1. Akutna terapija.....	14
2.5.2. Antipiretici	15
2.5.3. Diazepam	15
2.5.4. Kontinuirana terapija.....	16
3. PRVI EPILEPTIČNI NAPADAJ U AFEBRILNOM STANJU.....	18
3.1. Dijagnostika	18
3.1.1. Laboratorijske pretrage	19

3.1.2. Lumbalna punkcija	20
3.1.3. Elektroencefalografija	20
3.1.4. Neuroslikovne pretrage	21
3.2. Terapijski postupci kod prvog epileptičnog napadaja	22
4. EPILEPTIČNI STATUS	25
4.1. Definicija	25
4.2. Klasifikacija	25
4.3. Etiologija	26
4.4. Terapijski postupci	27
4.4.1. Faza stabilizacije (0-5 minuta)	27
4.4.2. Faza incijalne terapije (5-20 minuta)	28
4.4.3. Druga faza terapije (20-40 minuta).....	28
4.4.4. Treća faza terapije (40-60 minuta)	29
5. ZAKLJUČAK	30
6. ZAHVALE.....	31
7. LITERATURA.....	32
8. ŽIVOTOPIS.....	39

SAŽETAK

Dijagnostički i terapijski postupnik prvog epileptičnog napadaja u djece

Marina Mišković

Epileptični su napadaji česta pojava u djece i među najčešćim su neurološkim poremećajima u dječjoj dobi. Prema međunarodno prihvaćenoj klasifikaciji ILAE klasificiramo ih kao provocirane i neprovoćirane. Provoćirani napadaji mogu biti posljedica raznih stanja kao što su vrućica, infektivno zblivanje u središnjem živčanom sustavu ili ozljede. S druge strane, kod neprovoćiranih napadaja ne nalazi se prepoznatljiv uzrok koji bi doveo do napadaja. Febrilne konvulzije najčešći su tip napadaja kod dojenčadi i male djece. Dijagnoza febrilnih konvulzija u većini slučajeva je klinička, a dijagnostički postupci služe kako bi se isključila intrakranijalna infekcija kao potencijalni uzrok napadaja. Djeca s prvim epileptičnim napadajem u febrilitetu ili afebrilnom stanju trebaju uvijek biti pregledana od strane liječnika jer uzrok napadaja može biti i ozbiljno stanje. Pri obradi prvog epileptičnog napadaja ključni su detaljna anamneza/heteroanamneza i klinički pregled te se na njima trebaju temeljiti odluke o provedbi dodatnih dijagnostičkih pretraga. U literaturi nema dovoljno jasnih dokaza kako bi se razvile standardizirane smjernice za svaki korak dijagnostičkog i terapijskog postupka pri obradi prvog napadaja. Međutim, postoje smjernice temeljene na dokazima koje su izdane kao preporuke. Laboratorijski testovi trebaju se provoditi samo ako postoji indikacija ili ako je dijete mlađe od 6 mj. Lumbalna punkcija treba se uvijek napraviti kod sumnje na meningitis ili encefalitis. Neuroslikovne metode preporučuju se ako postoje rizični čimbenici kao što su znakovi žarišnog napadaja ili ako se radi o mlađem djetetu. Benzodiazepini su terapija prvog izbora za zbrinjavanje epileptičnih napadaja. Kliničke prednosti ovih lijekova su učinkovitost, brz početak djelovanja i minimalna toksičnost.

Ključne riječi: epileptični napadaji, dijagnostički postupci, laboratorijski testovi, lumbalna punkcija, neuroslikovne metode, benzodiazepini

SUMMARY

Diagnostic and therapeutic management of a first epileptic seizure in children

Marina Mišković

Epileptic seizures occur frequently in children during childhood and adolescence and they are among the most common neurological disorders of childhood. ILAE classified seizures either as provoked or unprovoked. Provoked seizures can be triggered by many conditions such as fever, infections or injury. On the other hand, unprovoked seizures are not precipitated by any identifiable factor. Febrile seizures are the most common type of convulsions in infants and young children. The diagnosis of a febrile seizure is clinical, and it is important to exclude intracranial infections, in particular after a complex febrile seizure. A first seizure should always be evaluated by health professionals because of a possible serious underlying cause. When a child presents with a first seizure, the most important initial information relies on an adequate history and physical examination. There are insufficient data to develop standardized management of every step of the diagnostic and therapeutic approach to a first epileptic seizure in children. However, laboratory tests should be performed only when clinically indicated or in infants younger than 6 months. Lumbar puncture should always be performed when there is a clinical suspicion of meningitis or encephalitis. Neuroimaging should be routinely performed only when there are risk factors such as young age or focal seizure signs. Benzodiazepines are drugs of the first choice for epileptic seizure and status management. Clinical advantages of these drugs include rapid onset of action, high efficacy rates and minimal toxicity.

Keywords: epileptic seizures, diagnostic management, laboratory tests, lumbar puncture, neuroimaging, benzodiazepines

1. UVOD

1.1. Definicija epileptičnih napadaja

Epileptični i neepileptični napadaji predstavljaju najčešće neurološke poremećaje u pedijatriji, a prevalencija u pedijatrijskoj populaciji iznosi 4-10% (1). Prema Međunarodnoj ligi protiv epilepsije (ILAE – *International League Against Epilepsy*) epileptični napadaj definira se kao „prolazna pojava simptoma i/ili znakova zbog abnormalne, prekomjerne ili sinkrone neuronske aktivnosti u mozgu“ (2). Navedenu aktivnost karakterizira izbijanje električnih potencijala određene skupine neurona koji se potom šire putem neuronskih mreža (3). Naime, istraživanja na životinjskim modelima dokazala su da specifične kortikalne ili supkortikalne mreže imaju veliku ulogu u nastanku i ekspresiji napadaja (4).

S druge strane, neepileptični napadaji ili paroksizmalni neepileptični događaji (PNEEs) mogu se prezentirati sličnim simptomima i znakovima poput epileptičnih napadaja, no u podlozi se ne nalazi poremećaj električnog pražnjenja neurona (5). PNEEs se mogu javiti u okviru fizioloških stanja kao što su spavanje ili uzbuđenje, no javljaju se i pri infekcijama središnjeg živčanog sustava, hipoksiji, poremećajima glikemije, acidobazne ravnoteže itd. (3). Veliki udio PNEEs-a su poremećaji psihogenog porijekla koji se uglavnom javljaju u starije djece i adolescenata, dok su PNEEs vezani uz patofiziološke procese učestaliji u dojenčadi i male djece (6).

1.2. Klasifikacija epileptičnih napadaja

Prvu modernu podjelu epileptičnih napadaja predložio je Gastaut 1964. godine (7), a najnoviju podjelu objavila je Međunarodna liga protiv epilepsije 2017. godine. Prethodne klasifikacije temeljile su se na anatomskim lokalizacijama izvorišta epileptičnih napadaja te su se napadaji nazivali parijetalnim, okcipitalnim, diencefaličkim i sl. (8). Nakon što su moderna istraživanja pokazala da patofiziološki mehanizmi epileptičnih napadaja uključuju poremećaje neuronskih mreža, a ne samo lokalizirane dijelove mozga (9), uvidjela se potreba za novom klasifikacijom. Iz perspektive neuronskih mreža, napadaji bi mogli imati izvorište u

neokortikalnim, talamokortikalnim, limbičkim mrežama ili mrežama moždanog debla (8). Unatoč tome što su znanstvena istraživanja dovela do brojnih novih spoznaja o neuronskim mrežama (10), ta znanja još uvijek nisu dovoljna da bi se na njima temeljila podjela epileptičnih napadaja (8). Međunarodna liga protiv epilepsije 1981. godine objavljuje podjelu koja uključuje: parcijalne napadaje (jednostavne i složene) i razne specifične generalizirane napadaje (11). Ova klasifikacija se održala do danas uz manje preinake u terminologiji i podjeli, a zadnja se dogodila 2017. godine (8).

Tablica 1. prikazuje proširenu verziju navedene klasifikacije koja sve epileptične napadaje svrstava u 3 grupe: žarišni ili fokalni, generalizirani i epileptični napadaji nepoznatog tipa.

Navedena klasifikacija epileptičnih napadaja vrijedi za napadaje u febrilitetu i afebrilnom stanju te za sve dobne skupine.

Tablica 1. Operativna klasifikacija epileptičnih napadaja prema Međunarodnoj ligi protiv epilepsije, 2017.god.

Žarišni početak		Generalizirani početak	Nepoznati početak
Svijest očuvana	Svijest blaže poremećena	Motorički <ul style="list-style-type: none"> • toničko-klonički • klonički • tonički • mioklonički • miokloničko-toničko-klonički • miokloničko-atonički • atonički • epileptični spazmi 	Motorički <ul style="list-style-type: none"> • toničko-klonički • epileptični spazmi
Morički početak <ul style="list-style-type: none"> • automatizmi • atonički • klonički • epileptični spazmi • hiperkinetički • miokloni • tonički 			
Nemotorički početak <ul style="list-style-type: none"> • senzorni • autonomni • kognitivni • emocionalni 		Nemotorički (apsans) <ul style="list-style-type: none"> • tipični • atipični • mioklonički • mioklonus vjeđa 	Neklasificirani^A
Žarišni napadaj s prelaskom u bilateralne toničko-kloničke napadaje			

Modificirano prema Fisher RS i sur., 2017. (8)

^A Zbog neadekvatnih informacija ili nemogućnosti da se napadaji klasificiraju u druge kategorije

1.2.1. Žarišni ili fokalni napadaji

Žarišni ili fokalni napadaji imaju izvorište u neuronskim mrežama korteksa ili supkorteksa jedne hemisfere, ali tijekom napadaja mogu zahvatiti i suprotnu hemisferu. Tijekom trajanja žarišnih napadaja svijest može biti potpuno očuvana, blaže poremećena u obliku smetenosti ili pospanosti te potpuno odsutna ukoliko se radi o generalizaciji žarišnog napadaja (3). Prije su se žarišni napadaji očuvane svijesti nazivali jednostavnim, a napadaji s poremećajima svijesti složenim napadajima. Generalizirani žarišni napadaj je žarišni napadaj u tijeku kojeg je došlo do istovremenog širenja bioelektričnog izbijanja u obje moždane hemisfere (12). Ukoliko se generalizacija dogodi vrlo brzo, takve je napadaje ponekad nemoguće klinički razlikovati od generaliziranih napadaja koji počinju istovremeno u obje moždane hemisfere. Žarišni napadaji kod kojih je svijest očuvana u pravilu traju manje od 60 sekundi, a napadaji kod kojih je svijest blaže poremećena u prosjeku traju manje od 2 minute (13). Znakovi i simptomi koji se javljaju tijekom napadaja omogućavaju prepoznavanje dijela mozga, režnja ili hemisfere u kojoj se nalazi izvorište napadaja. Znakovi žarišnih napadaja mogu biti motorički i autonomni, a simptomi emocionalni, kognitivni, senzorni i bihevioralni.

1.2.2. Generalizirani napadaji

Generalizirani napadaji istovremeno zahvaćaju obje moždane hemisfere od samog početka napadaja. Nastaju obostranim i istodobnim izbijanjem bioelektričnih potencijala iz kortikalnih ili supkortikalnih neuronskih mreža obje hemisfere (3). Ovi napadaji izazivaju gubitak svijesti koji može biti kraćeg ili duljeg trajanja, a primarna podjela uključuje generalizirane napadaje motoričkog početka (konvulzivne) i generalizirane napadaje nemotoričkog početka (nekonvulzivne) (8). Prva grupa napadaja uključuje: toničko-kloničke, kloničke, toničke, miokloničke, miokloničko-toničko-kloničke, miokloničko-atoničke, atoničke i epileptične spazme. Generalizirani toničko-klonički napadaji ili *grand mal* najčešći su generalizirani napadaji, a očituju se potpunim gubitkom svijesti. Započinju jačanjem tonusa muskulature ekstremiteta i trupa koje je praćeno trzanjem udova i mišića lica. Tijekom toničke faze može doći do prestanka disanja i pojave cijanoze, a do oporavka uglavnom dolazi već tijekom kloničke faze koja obično traje kraće od 1 minute (14). U sklopu napadaja može doći i do inkontinencije, a na jeziku ili drugdje u usnoj šupljini može se pronaći trag ugriza.

Mioklonizmi označavaju brze i kratke kontrakcije mišića (do 2 sekunde) koje se uobičajeno javljaju istodobno na objema stranama tijela (3). Generalizirani atonički napadaji karakterizirani su iznenadnim gubitkom tonusa mišića.

Generalizirani napadaji nemotoričkog početka (apsansi) su tipični, atipični, miokloni i apsans s mioklonusom vjeđa. Tipični apsans obilježen je iznenadnim kratkotrajnim gubitkom svijesti u trajanju od 2 do 20 sekundi, a u tijeku kojega osoba usmjeri pogled te prekine aktivnost koju je neposredno obavljala (3). Atipični apsans obilježen je manje naglim gubitkom svijesti, a može biti udružen s automatizmima, gubitkom mišićnog tonusa glave, trupa i udova (12). Miokloni apsans je karakteriziran pojavom ritmičnih trzaja ramena i ruku uz toničku abdukciju, obično bilateralno. Napadaji traju od 10 do 60 sekundi i tipično se javljaju svakodnevno (12). Apsans s mioklonusom vjeđa generalizirani je napadaj obilježen gubitkom svijesti te kratkim, ritmičnim (4-6 Hz) mioklonim trzajima vjeđa uz devijaciju očnih jabulica prema gore te ekstenziju vrata (12).

1.2.3. Epileptični napadaji nepoznata tipa

U ovu kategoriju svrstavaju se napadaji za koje nije jasno utvrđeno radi li se o žarišnim ili o generaliziranim napadajima. Dijelimo ih na motoričke, nemotoričke i neklasificirane. Primjerice, osoba je spavala, bila sama ili su promatrači bili previše zaokupljeni manifestacijama napadaja da bi uočili značajke fokalnog napadaja (8). ILAE stoga uvodi ovu kategoriju jer se smatra da bi trebala postojati mogućnost da se napadaj privremeno klasificira čak i kada se ne zna o kakvom je početku riječ (žarišnom ili generaliziranom) (8). Kategorija neklasificirani napadaji obuhvaća napadaje s takvim obrascima koji onemogućavaju da ih se svrsta u neku drugu kategoriju. Ovoj skupini također pripadaju i napadaji koje je nemoguće svrstati drugdje zbog manjka informacija o samoj manifestaciji napadaja (15).

Prilikom obrade epileptičnog napadaja u febrilitetu ili afebrilnom stanju tri su važne diferencijalne dijagnoze: provocirani napadaji, neprovocirani napadaji i paroksizmalni neepileptični događaji.

1.2.4. Provocirani napadaji

Provocirani se napadaji još nazivaju i akutni simptomatski napadaji, a mogu biti posljedica raznih bolesti i stanja. Najčešće se radi o hipoglikemiji, ozljedama glave, infekcijama SŽS-a, tumorima mozga, izloženosti drogama i toksinima te vrućicama raznih uzroka. Patofiziološki mehanizmi uključuju poremećaj metaboličke homeostaze uslijed koje dolazi do ometanja normalne moždane aktivnosti (16). Incidencija provociranih napadaja iznosi 20-39 slučajeva na 100 000 osoba-godina (17). Kod pacijenata s provociranim napadajem u statusu bi se mogla ustanoviti vrućica, poremećaj svijesti, zakočenost šije, znakovi infekcije, smetnje u govoru, jednostrani gubitak osjeta, mučnina i povraćanje (18). Provocirani napadaji su također i tzv. refleksni napadaji koji mogu biti inducirani fotostimulacijom, hiperventilacijom, nakon neprospavane noći ili čak razmišljanjem, čitanjem ili hodanjem (3).

1.2.5. Nprovocirani napadaji

Nprovocirani napadaji su epileptični napadaji koji se događaju nakon 1. mjeseca života i nisu izazvani nekim akutnim zbivanjem kao provocirani napadaji (16). Incidencija u općoj populaciji iznosi 41-63 slučaja na 100 000 osoba-godina (17). Otprilike 30% svih nprovociranih napadaja posljedica su epileptogene moždane ozljede ili otprije postojećeg progresivnog neurološkog poremećaja. Akutni simptomatski napadaji i nprovocirani napadaji češći su kod djece mlađe od godinu dana i kod odraslih osoba starijih od 65 godina. Generalizirani napadaji su češći u dojenačkoj dobi, a žarišni napadaji u starijoj populaciji (19).

1.2.6. Neepileptični napadaji ili paroksizmalni neepileptični događaji

Neepileptični napadaji mogu se prezentirati sličnim prolaznim simptomima kao i epileptični, ali oni nisu izazvani abnormalnim bioelektričnim izbijanjem neurona. Ovoj skupini pripadaju psihijatrijske dijagnoze kao što su psihogeni neepileptični napadaji i panični napadaji. Procjenjuje se da bi i do 20% pacijenata obrađivanih zbog sumnje na epilepsiju moglo imati

psihogene neepileptične napadaje (20). Ovi se napadaji kod djece mogu prezentirati kao sinkope, gastroezofagealni refluks, parasomnije, afektivni respiratorni cerebralni napadaji i drugi neepileptični događaji. Ono što bi nas u anamnezi moglo navesti da se radi o psihogenim napadajima jest prisutnost čimbenika kao što su psihičko ili fizičko zlostavljanje, samoozljeđivanje, medicinski neobjašnjivi simptomi, psihijatrijske bolesti i otpornost na antiepileptičnu terapiju (18). EEG u ovih pacijenata ne pokazuje znakove abnormalne bioelektrične aktivnosti i neurološki status je uredan.

Još jedna važna diferencijalna dijagnoza su i sinkope koje se tipično prezentiraju kao kratkotrajan gubitak svijesti. Etiološki se može raditi o ortostatskim, vazovagalnim ili kardijalnim sinkopama, a gubitku svijesti mogu prethoditi bol u prsima, palpitacije ili mučnina. Iako se tijekom sinkope mogu pojaviti kratkotrajni mišićni trzaji, oni traju 1 ili 2 sekunde i ne bi se trebali zamijeniti s 30-90 sekundi dugim epileptičnim kloničko-toničkim napadajima (21).

2. PRVI EPILEPTIČNI NAPADAJ U FEBRILITETU

2.1. Definicija i klasifikacija

Febrilne konvulzije najčešći su tip napadaja u dječjoj dobi i različito su definirane od strane američkog Instituta za zdravlje (NIH), Međunarodne lige protiv epilepsije (ILAE) te Američke pedijatrijske akademije (AAP). ILAE je 1993. g. definirala febrilne konvulzije kao „napadaje koji se javljaju u djetinjstvu počevši od navršenih mjesec dana života, u sklopu febriliteta koji nije uzrokovan infekcijom središnjeg živčanog sustava, bez prethodnih novorođenačkih konvulzija i bez zadovoljavanja kriterija drugih akutnih simptomatskih napadaja (22). Najnoviju definiciju predložio je AAP 2008. g. i ona glasi da su febrilne konvulzije napadaji koji se javljaju u febrilne djece, u dobi između 6 i 60 mjeseci, koja nemaju intrakranijalnu infekciju niti boluju od metaboličkih poremećaja, a u anamnezi se ne nalazi prijašnjih napadaja u afebrilnom stanju (23). Procijenjena kumulativna incidencija u SAD-u i zemljama Zapadne Europe iznosi 2-5% (24) s vrhom incidencije u dobi od 18 mjeseci (25).

Febrilne konvulzije se mogu klasificirati kao jednostavne ili složene. Jednostavne febrilne konvulzije javljaju se kao generalizirani tonički ili toničko-klonički tip napadaja koji je kraći od 15 minuta, pri kojemu se ne nalazi znakova žarišnog napadaja i koji se ne ponavlja u idućih 24h, a tijekom i nakon napadaja nalazi se uredan EEG i neurološki status (24). Aksilarna temperatura tijekom napadaja ne prelazi 38,0 °C. Složene febrilne konvulzije karakterizira trajanje napadaja dulje od 15 minuta, ponovljeni napadaj unutar 24h, pojava značajki žarišnog napadaja, EEG i neurološki status mogu biti promijenjeni, a aksilarna temperatura viša je od 38,0 °C (24). Važan kriterij pri klasifikaciji jest i dob djeteta pa ako se radi o djetetu između 6 mjeseci i 5 godina napadaj klasificiramo kao jednostavnu febrilnu konvulziju, a ukoliko se radi o djetetu mlađem od 6 mjeseci ili starijem od 5 godina napadaje klasificiramo kao složene febrilne konvulzije (3).

Većina febrilnih konvulzija javlja se kao generalizirani toničko-klonički napadaj, a 30-35% njih ispunjava barem jedan od kriterija za složene febrilne konvulzije. Epileptični status u febrilitetu, podgrupa složenih febrilnih konvulzija s napadajima duljim od 30 minuta, događa se u oko 5% slučajeva (26).

2.2. Etiologija

Mehanizam nastanka i uzroci koji dovode do pojave febrilnih konvulzija još uvijek su nepoznati, ali čimbenici koji se dovode u vezu s pojavom ovih napadaja su okolišni i genetski (27, 28). Dosadašnje studije su pokazale da su rizični čimbenici za pojavu febrilnih konvulzija muški spol, pozitivna obiteljska anamneza, naglo povišenje temperature i uzrok koji je do toga doveo, prenatalne i natalne komplikacije, niska serumska koncentracija kalcija, natrija ili glukoze, mikrocitna hipokromna anemija te manjak cinka i željeza (29,30). Druge studije su pokazale da bi se moglo raditi o poligenom nasljeđivanju sklonosti ka nastanku febrilnih konvulzija, a u nekim obiteljima pronađen je autosomno-dominantni obrazac nasljeđivanja (31). Pronađeno je pet regija genoma koje se dovodi u vezu s febrilnim konvulzijama. Dvije od njih pet, regije FEB1 i FEB2, pronađene na kromosomima 8 i 19, povezane su samo s pojavom febrilnih konvulzija. Ostale tri regije povezuju se također i sa sindromom generalizirane epilepsije s febrilnim napadajima „plus“ (GEFS+) (32). GEFS+ sindrom prezentira se složenim febrilnim konvulzijama koje se ponekad javljaju i u djece starije od 5 godina, a koja razviju afebrilne napadaje kasnije u djetinjstvu (33). Kod ove djece su pronađene razne mutacije u α -podjedinici natrijskih kanala (SCN1 i B) i γ -podjedinici GABA receptora tipa A (33,34).

Uočena je povezanost febrilnih konvulzija i virusnih infekcija, a osobito onih uzrokovanih HHV-6, HHV-7, virusom gripe, respiratornim sincicijskim virusom i adenovirusima. Također je uočeno da se incidencija febrilnih konvulzija mijenja ovisno o cirkadijanim, sezonskim i geografskim odrednicama (35).

2.3. Patofiziologija

Mehanizmi nastanka febrilnih konvulzija još uvijek su nejasni, no studije na životinjskim modelima pružile su korisne informacije. Prvo, povišena tjelesna temperatura mijenja brojne funkcije neurona uključujući i funkcije nekoliko ionskih kanala ovisnih o temperaturi (36). Posljedica toga mogu biti promjene u podražljivosti koje će izazvati masivnu neuronsku aktivnost, odnosno epileptični napadaj (37). Smatra se da dio mehanizma čine i citokini koji se izlučuju na periferiji i u mozgu u sklopu upalnog procesa (38). Drugo, otkriveno je da

pirogen interleukin-1 β sudjeluje u nastanku vrućice, a vrućica potom potiče sintezu tog istog citokina u hipokampusu (39). Pokazalo se da interleukin-1 β pojačava neuronsku podražljivost djelujući preko neurotransmitera glutamata i GABA-e (40). Važnost endogenog interleukina-1 β u nastanku febrilnih konvulzija pokazala je i studija na miševima kojima su nedostajali receptori za ovaj citokin (41). Ipak, kao najvažniji element u nastanku febrilnih konvulzija predložena je alkalozna kao posljedica hiperventilacije uslijed hipertermije. Naime, alkalozna bi mogla provocirati neuronsku podražljivost te tako pridonijeti patofiziologiji napadaja (42). Međutim, proučavanjem stanja koja u čovjeka dovode do teške alkalozne (produljeni plač ili stenoza pilorusa u dojenčadi) nije nađena učestala pojava napadaja (43).

2.4. Dijagnostika

Svaki epileptični napadaj u djece koji se javlja u febrilitetu zahtjeva određenu dijagnostičku obradu koja će se razlikovati ovisno o dobi djeteta, značajkama napadaja te znakovima i simptomima kojima se dijete prezentira. Preporuke su da se svako dojenče i dijete koje se prezentira s epileptičnim napadajima u febrilitetu zbrine u zdravstvenoj ustanovi II. razine. Ukoliko se radi o novorođenčetu, nerazjašnjenom uzroku febriliteta, složenim febrilnim konvulzijama ili febrilnom epileptičnom statusu preporučuje se obrada u zdravstvenoj ustanovi III. razine (1).

Većina roditelja čija su djeca imala epileptični napadaj u febrilitetu javlja se liječniku u roku 1 sata od pojave napadaja, odnosno nakon što je napadaj završio. Primarna obrada trebala bi biti fokusirana na otkrivanje uzroka febriliteta. U anamnezi je važno saznati koliko je napadaj trajao, kako se prezentirao, koliko je trajala postiktalna faza te je li bilo žarišnih znakova. Također je važno ispitati obiteljsku anamnezu za febrilne konvulzije i epilepsije općenito, utvrditi cijepni status djeteta i je li dijete nedavno bilo liječeno antibioticima. Pri pregledu je bitno ispitati meningealne znakove i utvrditi postoji li promjena razine svijesti (44).

Dijagnostičke pretrage koje se često neracionalno koriste u evaluaciji epileptičnih napadaja u febrilitetu su lumbalna punkcija, elektroencefalografija i neuroslikovne metode. Za početak je važno diferencijalno dijagnostički isključiti infektivno zbiljevanje u SŽS-u u smislu meningitisa ili encefalitisa, pogotovo u dojenčadi i djece mlađe od 3 godine jer u te djece još uvijek nisu razvijeni klinički znakovi meningitičkog sindroma. Tijekom obrade često nije jednostavno

donijeti odluku je li lumbalna punkcija neophodna pri evaluaciji, kao i ostale pretrage. Nakon što se diferencijalno dijagnostički isključi infektivno zbiljevanje u SŽS-u, treba procijeniti kojim pretragama ćemo utvrditi uzrok febriliteta. Naposljetku treba procijeniti radi li se možda o strukturnoj anomaliji SŽS-a koja čini predispoziciju za pojavu epileptičnog napadaja u febrilitetu (45).

2.4.1. Lumbalna punkcija

U djece koja se prezentiraju prvim epileptičnim napadajem u febrilitetu treba detaljnom anamnezom i pregledom utvrditi uzrok febriliteta, te diferencijalno dijagnostički isključiti infekciju SŽS-a (45). Retrospektivna studija koju su proveli Green i kolege, a kojom je obuhvaćeno 486 pedijatrijskih slučajeva bakterijskog meningitisa tijekom 20-godišnjeg razdoblja pokazala je da se 23% (111) te djece prezentiralo napadajem. Samo njih 7% (8) imalo je relativno očuvanu razinu svijesti, a 6 se dodatno prezentiralo nuhalnom rigidnošću, 1 sa produljenim žarišnim napadajem i 1 sa multiplim napadajima te petehijalnim osipom. Zaključak je da djeca kod koje se radi o bakterijskom meningitisu u pravilu imaju pozitivan meningitički sindrom (46).

Američka pedijatrijska akademija (AAP) 2011. godine objavila je nove preporuke kojima je definirano u kojim je slučajevima lumbalna punkcija indicirana kod djece s febrilnim konvulzijama (47).

- 1) Obavezno napraviti lumbalnu punkciju u djece s pozitivnim meningealnim znacima ili drugim simptomima i znakovima koji bi mogli upućivati da se radi o intrakranijalnoj infekciji.
- 2) Lumbalna punkcija indicirana je i kada se radi klinička obrada djeteta u dobi od 6 do 12 mjeseci koje nije cijepljeno protiv *Hemophilus influenzae* tip B i *S. Pneumoniae* ili je cijepljeni status nepoznat.
- 3) Preporuke su da se lumbalna punkcija napravi i kod svakog dojenčeta ili djeteta s epileptičnim napadajem u febrilitetu koje je prethodno liječeno antibioticima jer u tom slučaju meningealni znakovi i simptomi mogu biti prikriveni.

Lumbalnu punkciju bi također trebalo napraviti ukoliko se dijete prezentiralo složenim febrilnim konvulzijama (žarišni napadaj, febrilni epileptični status ili recidivni napadaji unutar 24h) (48).

Zaključak AAP-a je da se rutinska lumbalna punkcija više ne preporučuje ukoliko se radi o djetetu dobrog općeg stanja, koje je redovito cijepljeno, a prezentiralo se jednostavnom febrilnom konvulzijom. Svakako se preporučuje nadzor djeteta prvih nekoliko sati nakon napadaja, a posebno ukoliko nije napravljena lumbalna punkcija (47).

2.4.2. Elektroencefalografija

EEG je od ograničenog značenja pri kliničkoj obradi djece s febrilnim konvulzijama, a promjene se mogu pronaći u 2-86% te djece. Ovako širok raspon mogao bi biti posljedica različite dobi pacijenata, varijabilnih kriterija pri uključivanju slučajeva, različitih definicija abnormalnosti i vremena koje je proteklo od napadaja do izvođenja pretrage. Veća je vjerojatnost da će EEG nakon napadaja biti abnormalan u starije djece s febrilnim konvulzijama, u slučaju pozitivne obiteljske anamneze, u djece kod koje se radi o složenim febrilnim konvulzijama ili otprije poznatim neurorazvojnim abnormalnostima. Premda se u ove djece mogu pronaći promjene u EEG-u, njihova klinička važnost je upitna (37). Nije dokazano da bi rutinski EEG i abnormalnosti u EEG-u nakon prvog epileptičnog napadaja u febrilitetu imali prognostičko značenje za ponavljanje napadaja ili za razvoj epilepsije (47).

Očitavanje EEG-a može biti otežano zbog difuznog pozadinskog usporenja aktivnosti koje može biti prisutno i do 24h nakon napadaja, a čak i do 7 dana nakon febrilnog epileptičnog statusa (37).

Preporuka AAP-a je da se EEG ne bi trebao obavljati rutinski u neurološki zdrave djece s jednostavnim febrilnim konvulzijama (47). Kod djece koja se prezentiraju složenim febrilnim konvulzijama preporuka je da se EEG napravi zbog dijagnostičkog značaja koji može imati u slučaju nekih virusnih meningitisa (49).

2.4.3. Neuroslikovne metode

Na temelju dostupnih dokaza AAP je donio preporuku da se kod prvog jednostavnog epileptičnog napadaja ne izvode pretrage poput kompjuterizirane tomografije (CT) ili magnetske rezonance (MR). Naime, u literaturi se ne nalazi radova koji bi podupirali ili negirali potrebu za obavljanjem ovih pretraga u djece s prvom jednostavnom febrilnom konvulzijom. U ove djece pretraga CT-om nije ni dijagnostički ni terapijski značajna, a s obzirom na zračenje povećava rizik za razvoj tumora. MR pak zahtijeva sedaciju/opću anesteziju i skupa je pretraga. Ekstrapolacijom podataka iz literature o upotrebi CT-a u neurološki zdrave djece koja su se prezentirala generaliziranom epilepsijom vidjelo se da su klinički značajne strukturne anomalije u ovoj populaciji pacijenata rijetke (47).

Ukoliko se radi o složenim febrilnim konvulzijama preporuka je da se napravi pretraga CT-om i/ili MR-om (49). MR visoke rezolucije bi se trebala razmotriti kao rutinska pretraga kod djece s produljenim febrilnim konvulzijama zbog moguće povezanosti tih napadaja i mezijalne temporalne skleroze (34).

2.5. Terapija

Prvi epileptični napadaj u febrilitetu neočekivan je i može se dogoditi u izvanbolničkim i bolničkim uvjetima. Terapijske opcije mogu se podijeliti u tri skupine: 1) akutna terapija; 2) intermitentna; 3) kontinuirana.

2.5.1. Akutna terapija

Ukoliko se prvi napadaj dogodi u kućnom okruženju, upute roditeljima su (49):

1. Ostati miran, ne paničariti
2. Opustiti tijesnu odjeću, osobito na vratu
3. Ako je dijete bez svijesti, postaviti dijete u bočni položaj kako bi se spriječila aspiracija slin ili mogućeg povraćenog sadržaja
4. Ne pokušavati prisilno otvoriti usta
5. Procijeniti trajanje napadaja i promatrati kako se napadaj prezentira
6. Ne davati nikakve lijekove ni tekućinu na usta
7. Kontaktirati pedijatra ili obiteljskog liječnika

Medicinska intervencija će biti potrebna u slučaju da napadaj traje dulje od 5 minuta (50).

Akutne terapijske opcije u bolničkim uvjetima jednake su kao i za napadaj u afebrilnom stanju i opisane su u poglavlju Prvi epileptični napadaj u afebrilnom stanju.

Procjenjeni rizik za ponovnu pojavu febrilne konvulzije je 30-40% (51), a rizični čimbenici su slični za jednostavne i složene febrilne konvulzije (28):

- a) Prva febrilna konvulzija u dobi <15 mj.
- b) Roditelj ili brat/sestra boluju od epilepsije
- c) Roditelj ili brat/sestra u anamnezi imaju febrilne konvulzije
- d) Česta pojava febrilne bolesti
- e) Pojava prve febrilne konvulzije pri nižoj temperaturi

Rekurentni napadaji javit će se u 10% djece bez rizičnih čimbenika, u 25-50% u prisutnosti 1-2 čimbenika, a čak u 50-100% djece ukoliko su prisutna 3 ili više čimbenika (51). Rizik za pojavu epilepsije kod djece koja su se prezentirala jednostavnim febrilnim konvulzijama iznosi 1,5%, a u općoj populaciji djece taj je rizik 0,5%. Rizik recidiva je veći za djecu sa složenim febrilnim konvulzijama i iznosi 4-15% (52).

2.5.2. Antipiretici

Budući da je povišena temperatura očiti okidač za febrilne konvulzije, roditelji, ali i liječnici često smatraju da će profilaktičnom primjenom ibuprofena ili paracetamola na početku febriliteta smanjiti rizik od pojave napadaja. S druge strane, postoji i stav da bi ponovni porast temperature nakon prestanka djelovanja antipiretika mogao povećati rizik za pojavu novog febrilnog napadaja (53). Nekoliko randomiziranih kontroliranih studija pokušalo je dokazati učinkovitost antipiretičke terapije u vidu smanjenja rizika od pojave novog napadaja, ali bezuspješno.

Jedna od njih je provedena u Finskoj i bilo je uključeno 231 dijete s prvom febrilnom konvulzijom u anamnezi. Djeca su podijeljena u 6 grupa ovisno o tome jesu li im roditelji po pojavi febriliteta dali ibuprofen, paracetamol ili placebo te je li primjena bila rektalno ili oralno. Nakon ukupno 2 godine praćenja rezultati su pokazali da nema značajne razlike u incidenciji rekurentnih febrilnih napadaja između placeba i antipiretika (54).

Zaključak je da profilaktična primjena antipiretika ne utječe na incidenciju febrilnih konvulzija, ali to ne znači da se antipiretička terapija u djece ne bi trebala primjenjivati iz drugih razloga (53).

2.5.3. Diazepam

Dvostruko-slijepa kontrolirana studija u kojoj je sudjelovalo 406 djece s prvim febrilnim napadajem u anamnezi pokazala je da profilaktična terapija diazepamom smanjuje incidenciju rekurentnih napadaja. Jednoj grupi se na početku febriliteta dao diazepam oralnim putem (0,33 mg/kg, svakih 8 sati, ukupno 6 doza), a druga grupa je dobila placebo. Nakon dvogodišnjeg praćenja rezultati su pokazali da je rizik za rekurentni napadaj u skupini koja je primala diazepam po osobi-godini manji za 44% (55). U literaturi se mogu naći i radovi u kojima se opisuje uspješno prekidanje febrilnih konvulzija kraćih od 5 minuta rektalno primjenjenim diazepamom ili bukalnim midazolamom. Premda su ovi lijekovi uspješni u prekidanju napadaja, upitno je imaju li ikakav utjecaj na dugoročni ishod (56).

Treba uzeti u obzir i da ovi lijekovi u djece izazivaju brojne nuspojave. Diazepam (primjenjen oralno ili rektalno) i midazolam (primjenjen intranazalno ili bukalno) za nuspojave imaju letargiju, konfuziju, ataksiju i paradoksalnu ekscitabilnost. Respiratorna depresija iznimno je rijetka, čak i pri rektalnoj primjeni, a sedacija uzrokovana ovim benzodiazepinima se očituje i doima kao klinički znak infekcije SŽS-a (23).

Primjena profilaktične terapije diazepamom nije sukladna s prihvaćenim terapijskim postupnicima za febrilne konvulzije, ali se može se razmotriti i primijeniti u djece za koju se procijeni visoki rizik od ponovne pojave napadaja. Rizični čimbenici su pojava prve febrilne konvulzije u ranijoj dobi (<18 mj.), pozitivna obiteljska anamneza, kratak razmak između pojave vrućice i napadaja (<1h), perinatalne komplikacije, temperatura <40 °C pri prvoj febrilnoj konvulziji, žarišni početak i česta pojava bolesti praćenih febrilitetom. Važno je napomenuti i da 2/3 djece koja su imala prvu febrilnu konvulziju neće imati rekurentne napadaje i stoga je profilaktična primjena klizme diazepamom izuzetno rijetko opravdana (53).

2.5.4. Kontinuirana terapija

Kontinuirana terapija koja se u literaturi spominje kao potencijalna terapijska opcija pri liječenju složenih febrilnih konvulzija uključuje nekoliko antiepileptičnih lijekova. Pokazalo se da su fenobarbiton i valproična kiselina učinkoviti u sprječavanju rekurentnih napadaja.

Međutim, uzimajući u obzir moguće rizike i potencijalnu korist antiepileptičnih lijekova, ni intermitentna ni kontinuirana terapija nisu preporučene (opravdane) kod djece s jednostavnim febrilnim konvulzijama (23).

Prema dosadašnjim spoznajama ovi napadaji nisu štetni i ne povećavaju značajno rizik za razvoj epilepsije u budućnosti (43). Premda su fenobarbiton i valproična kiselina učinkoviti, uz njihovu primjenu se vežu mnoge nuspojave. Zabilježeni su slučajevi fatalne hepatotoksičnosti (osobito u djece mlađe od 2 godine), trombocitopenija, promjene tjelesne težine, gastrointestinalni poremećaji, pankreatitis, iritabilnost, letargija, poremećaji spavanja i ataksija (23).

Budući da su nuspojave ovih lijekova prevagnule u odnosu na potencijalnu korist pri njihovom korištenju, njihova primjena nije opravdana ni kod djece s jednostavnim febrilnim

konvulzijama ni kod većine djece sa složenim febrilnim konvulzijama. Svaki slučaj složenih febrilnih konvulzija je individualan te zahtijeva promišljen i temeljit pristup pri odluci o dugoročnoj terapiji (34).

3. PRVI EPILEPTIČNI NAPADAJ U AFEBRILNOM STANJU

Epileptični napadaji u afebrilnom stanju događaju se kod djece svih dobnih skupina i često predstavljaju izazov liječnicima u vidu otkrivanja uzroka, zbrinjavanja i procjene dugoročnog ishoda. Pojam „napadaj“ ne implicira dijagnozu, nego klinički događaj u čijoj je podlozi vremenski ograničen poremećaj funkcije središnjeg živčanog sustava. Ovi napadaji mogu biti znak ozbiljnih poremećaja, ali u većine djece radi se o prolaznim smetnjama. Važno je otkriti uzrok ovih napadaja i započeti liječenje (57).

Epileptični motorni napadaji imaju tri važne komponente: jasan početak i završetak napadaja, kliničke znakove i abnormalnu sinkronu električnu aktivnost mozga. Oni mogu biti posljedica strukturnih poremećaja mozga ili prvi znak epilepsije. Međutim, u literaturi se nalazi podatak da će se do 85. godine 10% populacije prezentirati epileptičnim napadajem u afebrilnom stanju, ali samo njih 4% će dobiti dijagnozu epilepsije (58). Procjenjuje se da 1% svih posjeta hitnim službama čine upravo pacijenti koji se javljaju sa znakovima i simptomima ovih napadaja, a većinom se radi o dojenčadi i mlađoj djeci.

3.1. Dijagnostika

Bolesnike s prvim epileptičnim napadajem u afebrilnom stanju treba odmah pregledati i prekinuti napadaj ukoliko traje dulje od 5 minuta, u izvanbolničkim uvjetima gdje se napadaj dogodio ili u ambulanti primarne zdravstvene zaštite. Djecu potom treba uputiti u ustanovu sekundarne ili (optimalno) tercijarne razine zbrinjavanja (osobito novorođenčad i dojenčad) kako bi se napravila sva potrebna dijagnostika i liječenje (1).

Pažljivo uzeta anamneza ili heteroanamneza često može ukazati radi li se kod djeteta o epileptičnom napadaju ili nekom od neepileptičnih poremećaja. Važno je identificirati događaje koji su prethodili napadaju i procijeniti opće stanje djeteta. Također je važno saznati što više informacija o napadaju: koliko je trajao, koji je mogući okidač i jesu li se tijekom napadaja javili neki pokreti i kako su izgledi ako jesu. Ukoliko je moguće treba isključiti ili potvrditi je li bilo obilježja žarišnog napadaja (unilateralni pokreti, devijacija očnih jabučica, okretanje glave u jednu stranu). Treba saznati i koliko je trajao postiktalni period te napraviti neurološki pregled djeteta. Ovisno o prezentaciji napadaja, suspektnoj etiologiji i dobi djeteta,

u tijeku obrade mogu biti indicirane određene laboratorijske pretrage kao što su toksikološka analiza urina, EKG, lumbalna punkcija, EEG i neuroslikovne metode (18).

3.1.1. Laboratorijske pretrage

Odluka o izvođenju laboratorijskih pretraga treba biti individualno donesena za svako dijete i temeljena na znakovima i simptomima iz anamneze te neurološkog pregleda (59). Istraživanje (klasa I) u koje je bilo uključeno 30-ero djece u dobi od 0 do 18 godina pokazalo je da analiza elektrolita, glikemije, kompletne krvne slike, kreatinina, kalcija i magnezija nije bila od kliničkog značaja, uz isključenje novorođenčadi i dojenčadi mlađe od 6 mj. (60).

Rezultati drugog istraživanje (klasa II) u kojem je sudjelovalo 507 djece s febrilnim napadajima, ali i napadajima u afebrilnom stanju također su pokazali su da laboratorijske pretrage nisu doprinijele postavljanju dijagnoze (59). Od 65-ero djece s prvim epileptičnim napadajem u afebrilnom stanju koja su bila uključena u još jedno istraživanje (klasa II.), jedno dijete je bilo intoksicirano kokainom, a sedmero ih je imalo poremećaj ravnoteže elektrolita. Njih četvero je bilo hiponatremično, a troje hipokalcemično. Od četvero djece s hiponatremijom samo jedno dijete nije imalo specifične simptome. Od troje djece s hipokalcemijom, jedno dijete (dob 4 mj.) je imalo znakove rahitisa, drugo (dob 1 mj.) se prezentiralo multiplim napadajima, a treće (dob 5 godina) je imalo prolongirane žarišne napadaje (59). Iznimku čine dojenčad mlađa od 6 mjeseci jer se u 70% ove djece utvrdila poveznica između hiponatremije i epileptičnog napadaja (61).

U literaturi nema dovoljno dokaza da se kod svakog djeteta s prvim epileptičnim napadajem u afebrilnom stanju nužno moraju provoditi laboratorijske biokemijske i toksikološke pretrage seruma i urina. Međutim, broj analiziranih slučajeva je premalen da bi sa sigurnošću rekli da rutinske laboratorijske pretrage neće biti od koristi pri obradi napadaja. Preporuke su da se glikemija odredi kod svih bolesnika s prvim epileptičnim napadajem, a kod novorođenčadi i dojenčadi treba obavezno utvrditi i vrijednost elektrolita (59).

3.1.2. Lumbalna punkcija

Lumbalna se punkcija često radi pri obradi djece koja su se prezentirala napadajem u febrilitetu radi isključenja infekcije središnjeg živčanog sustava (59). Kriteriji za obavljanje lumbalne punkcije su dob mlađa od 12 mjeseci, terapija antibioticima započeta prije pojave febrilnih konvulzija i neprocijepljenost po kalendaru cijepjenja, epileptički status i uvijek kada se dijete prezentira meningitičkim sindromom (1). Istraživanje tijekom kojeg je analizirano 57 uzoraka cerebrospinalne tekućine djece u dobi od 2 do 24 mjeseca s prvim afebrilnim napadajem pokazalo je da je 12,3% djece imalo više od 5 leukocita u mm^3 . Kod ove djece nije se radilo o infekciji SŽS-a. Razina glukoze u likvor rasla je proporcionalno trajanju napadaja, a kretala se između 32 i 130 mg/dL. Koncentracija proteina je varirala između 9 i 115 mg/dL (59). Smjernice Američke akademije za neurologiju ne navode napadaje u afebrilnom stanju kao indikaciju za lumbalnu punkciju ni kod djece ni kod odraslih (62).

Zaključak je da se lumbalna punkcija nakon prvog epileptičnog napadaja u afebrilnom stanju treba napraviti u dojenčadi mlađe od 12 mjeseci, u sve djece s perzistentnim poremećajem svijesti nepoznata uzroka i u sve djece s pozitivnim meningealnim znacima. Kod djeteta (>6 mj.) s prvim napadajem u afebrilnom stanju lumbalna punkcija je ograničenog značaja i treba ju izvoditi primarno ako postoji sumnja na meningitis ili encefalitis (59).

Lumbalnu punkciju treba razmotriti i kod djece sa zaostajanjem u psihomotornom razvoju kod koje nije moguće primjetiti promjene u neurološkom statusu (1).

3.1.3. Elektroencefalografija

Rezultati većine istraživanja klase I i II potvrđuju da EEG pomaže pri određivanju tipa napadaja i potencijalnog epileptičnog sindroma, kao i pri procjeni rizika za pojavu novog napadaja (59). Preporuke stručnjaka su da se EEG napravi svakom djetetu s prvim napadajem u afebrilnom stanju (63). EEG izveden u roku od 24 sata od napadaja ima najveću vjerojatnost prepoznati i prikazati abnormalnosti, ali treba uzeti u obzir da se neki poremećaji, kao što je postiktalno usporenje, mogu vidjeti između 24 i 48 h te ih treba interpretirati s oprezom (64). EEG može detektirati žarišne lezije koje se ne mogu vidjeti neuroslikovnim pretragama i

prikazati epileptiformne promjene koje mogu pomoći pri postavljanju dijagnoze određenih epileptičnih sindroma. Pronađene abnormalnosti mogle bi biti povezane s većim rizikom za pojavu novog napadaja, što bi se moglo odraziti na određivanje potencijalne terapije. Ova pretraga treba se izvoditi tijekom spavanja i u budnom stanju, koristeći fotičku stimulaciju ili stimulaciju hiperventilacijom. Ukoliko su inicijalni nalazi EEG-a uredni, a klinički se radi o visoko suspektnoj epilepsiji, treba napraviti EEG nakon deprivacije sna (18).

Zaključak je da se EEG kao dio dijagnostičke obrade treba napraviti kod svakog djeteta s prvim neprovociranim napadajem (59).

3.1.4. Neuroslikovne pretrage

Tijekom obrade prvog epileptičnog napadaja slikovne pretrage mogu pružiti korisne informacije, ali ih je važno racionalno koristiti. Kompjuterizirana tomografija (CT) i magnetska rezonancija (MR) pretrage su koje koristimo s ciljem otkrivanja strukturnih poremećaja koji izazivaju epileptične napadaje (1). U literaturi se navodi da se prilikom obrade prvog epileptičnog napadaja abnormalnosti u CT-u i MR-u mogu pronaći u 30% djece, ali većina njih nema utjecaj na donošenje odluka o daljnjim dijagnostičkim i terapijskim postupcima (59). Rezultati istraživanja klase I i II pokazali su da je samo 2% svih pronađenih abnormalnosti kod ove djece bilo od kliničkog značaja te odredilo daljnje terapijske postupke. U većini tih slučajeva slikovne pretrage bile su izvedene jer se radilo o žarišnim napadajima ili su podaci iz anamneze i neurološkog statusa upućivali na to neovisno o napadaju (59). U literaturi nema dovoljno dokaza da bi se izdale smjernice za obavezno provođenje slikovnih pretraga kod sve djece s prvim epileptičnim napadajem bez obzira na podatke iz anamneze i neurološki status. Međutim, jednako tako nema dovoljno dokaza ni da slikovna pretraga nije indicirana, odnosno da se ona ne obavi u sve djece s prvim napadajem u afebrilnom stanju (1).

CT je metoda izbora za obradu prvog epileptičnog napadaja u djeteta kod kojeg u anamnezi postoji podatak o traumi, ako se sumnja na moždani tumor, krvarenje ili intrakranijalnu hipertenziju. Ako se radilo o kratkom napadaju nakon kojeg je neurološki status djeteta uredan, slikovna pretraga se može odgoditi radi pretrage MR-om (65). MR je pretraga tijekom koje se dijete ne izlaže zračenju, a pruža više informacija od CT-a. MR može uputiti

na etiologiju epileptičnih napadaja kao što su fokalna kortikalna displazija, periventrikularna leukomalacija, porencefalija, malformacije mozga, hidrocefalus, krvarenje i tumori (1).

Odluka o provedbi hitne slikovne pretrage kod djeteta s prvim epileptičnim napadajem u afebrilnom stanju treba biti temeljena na anamnezi, djetetovom kliničkom i postiktalnom neurološkom statusu (66).

Indikacije za hitnu neuroslikovnu pretragu kod djece s prvim epileptičnim napadajem u afebrilnom stanju su:

- a) dijete mlađe od 2 godine
- b) žarišni napadaj
- c) postiktalna kljenut (Toddova pareza)
- d) žarišne promjene u EEG-u
- e) znaci i simptomi povećanog intrakranijskog tlaka
- f) epileptični status
- g) trauma glave
- h) epileptični napadaj kod prematurusa (66).

Zaključak je da slikovnu pretragu treba napraviti kod sve djece s prvim epileptičnim napadajem u afebrilnom stanju, a odluka o hitnosti treba biti temeljena na anamnezi, kliničkom i neurološkom statusu djeteta (65).

3.2. Terapijski postupci kod prvog epileptičnog napadaja

Prvi korak pri zbrinjavanju djeteta s epileptičnim napadajem uvijek je ABC (airway, breathing, circulation) pristup. Osobe koje se nalaze uz dijete trebaju provjeriti postoji li strano tijelo u dišnom putu, a potom trebaju pozicionirati glavu tako da dišni put bude otvoren. Nakon toga slijedi provjera disanja i ukoliko dijete ne diše treba započeti kardiopulmonalnu resuscitaciju. Ako dijete diše treba ga staviti u bočni položaj kako bi dišni put ostao otvoren. U slučaju produljenog napadaja treba pozvati hitnu medicinsku službu (67).

Svakom bolesniku koji je u napadaju i bez svijesti treba osigurati 100%-tni kisik (na masku ili nosne nastavke) i uspostaviti periferni venski put. Ako se radi o prvom epileptičnom napadaju

u afebrilitetu treba odrediti glikemiju. Ukoliko se utvrdi hipoglikemija (≤ 3 mmol/L) treba primjeniti 10% glukozu u dozi od 0,5g/kg i.v. ili glukagon u dozi od 0,02mg/kg i.m.(1).

Nakon stabilizacije djeteta važno je utvrditi je li se radilo o epileptičnom napadaju i je li u pitanju prvi takav napadaj kod djeteta. Ključno je uzeti detaljnu heteroanamnezu od osobe koja je prisustvovala napadaju jer se uglavnom na tome temelji odluka da se napadaj proglašuje epileptičnim. Pažljivo uzeta anamneza i neurološki pregled ponekad mogu dovesti do dijagnoze bez daljnje obrade (59).

Lijekovi kojima prekidamo prolongirane napadaje su benzodiazepini, alosterički modulatori GABA-A receptora. Ovi lijekovi aktiviraju vezanje GABA-e na postsinaptičke inhibitorne GABA-A receptore, što dovodi do otvaranja kloridnih kanala, hiperpolarizacije postsinaptičkog neurona i u konačnici do smanjenja neuronske ekscitabilnosti (68). Benzodiazepini prolaze krvno moždanu barijeru nekoliko minuta nakon primjene. Istraživanja na glodavcima pokazala su da neuronska izbijanja bioelektričnog potencijala prestaju 5-10 minuta nakon primjene, a istovremeno se u EEG-u može uočiti postiktalno usporenje. Benzodiazepinska skupina uključuje nekoliko lijekova koji se razlikuju po brzini nastupa i trajanju djelovanja. Midazolam ima brži nastup djelovanja od diazepama i lorazepama, ali lorazepam ima najdulje djelovanje (67).

Pri intravenskoj primjeni preporučene doze za diazepam su 0,1–0,3 mg/kg, a za lorazepam 0,05–0,1 mg/kg. Za prekidanje epileptičnog napadaja u izvanbolničkim uvjetima koriste se pripravci diazepama u obliku klizme, a za djecu do 5 g. doza iznosi 0,5 mg/kg (max. 10 mg) (67). Također postoje i pripravci za intranazalnu i bukalnu primjenu midazolama i lorazepama. Doza lorazepama pri bukalnoj primjeni treba iznositi 0,05–0,1 mg/kg (max. 5 mg), a doza midazolama (bukalno i intranazalno) 0,2–0,5 mg/kg (max. 10 mg) (67).

Rezultati nekoliko randomiziranih kliničkih i prospektivnih kohortnih istraživanja pokazali su da alternativni putevi primjene benzodiazepina u liječenju proluniranog epileptičnog napadaja u izvanbolničkim uvjetima nisu inferiorni i.v. primjeni (69). Veliko multicentrično istraživanje u koje je bilo uključeno 448 djece s prolongiranim epileptičnim napadajem, a čije je liječenje započeto u izvanbolničkim uvjetima pokazalo je da je i.m. midazolam jednako učinkovit kao i i.v. lorazepam (70). Uz to, nekoliko autora istraživalo je postoji li vremenska razlika u prekidanju napadaja između i.v. primjene lijeka i alternativnih puteva primjene (bukalni, intranazalni, i.m.). Rezultati su pokazali da benzodiazepini primjenjeni i.v. imaju brži početak djelovanja, ali postavljanje venskog puta iziskuje određeno vrijeme. Zaključak je

da je ukupno vrijeme potrebno za prekidanje napadaja jednako ili kraće pri i.m., intranazalnoj i bukalnoj primjeni u odnosu na i.v. (69, 70). Istraživanja su također pokazala da midazolam primjenjen intranazalno ili bukalno ima bolji učinak od diazepama rektalno, jer je s diazepamom potrebno dulje vrijeme za prekidanje napadaja, a recidivi su češći (71).

Prekidanje napadaja

Generalizirani motorni epileptični napadaj prekida se ako traje dulje od 4 minute (u 5. minuti od početka napadaja), primjenom diazepama (0,2 mg/kg) i.v. Žarišni motorički napadaj prekida se u 10. min., a za nemotorni epileptični napadaj nije određeno tzv. operativno ili T1 vrijeme (72). U slučaju nemogućnosti postavljanja perifernog venskog puta može se primijeniti i midazolam i.m. u dozi od 0,2 mg/kg, ili klizma diazepama u dozi od 0,5 mg/kg (dob < 5 godina), 0,3 mg/kg (6-11 godina), 0,2 mg/kg (dob > 12 godina) (1). Ako nakon primjene prve doze epileptični napadaj traje dulje od 5 minuta, potrebno je kroz 15-30 sekundi primijeniti drugu dozu koju će činiti 50% prve doze benzodiazepina, a bolesnika treba monitorirati (1). U slučaju da napadaj nakon primjene ovih lijekova ne prestaje, treba primijeniti antiepileptične lijekove prema smjernicama za liječenje epileptičnog statusa.

4. EPILEPTIČNI STATUS

Epileptični status (ES) jedno je od najčešćih hitnih, životno ugrožavajućih medicinskih stanja kod djece, s godišnjom incidencijom od 10 do 73 slučaja na 100 000 djece. Najveća incidencija je u skupini djece mlađe od 2 godine, a procjenjuje se da od ukupnog broja ES 25-40% čine febrilni ES. Smrtnost se kreće od 0 do 7%, a najveća smrtnost je kod akutnih simptomatskih, konvulzivnih ES, kod kojih se u podlozi nalazi infekcija SŽS-a ili ozbiljan neurološki poremećaj (73).

4.1. Definicija

ILAE je 2015. godine objavila novu definiciju i klasifikaciju epileptičnog statusa, pri čemu je nova definicija konceptualno podijeljena na dvije vremenski determinirane operativne dimenzije. Prva, vremenska točka 1 (T1) označava duljinu trajanja napadaja nakon koje je vrlo vjerojatno da će napadaj biti produljen i da treba započeti liječenje. Druga, vremenska točka 2 (T2) pokazuje vrijeme kada je vjerojatan nastanak dugoročnih posljedica kao što su smrt neurona, promjene neuronskih mreža i pojava funkcionalnih poremećaja. Ove vremenske točke razlikuju se ovisno o vrsti napadaja pa tako točka T1 za toničko-klonički napadaj iznosi 5 minuta, za fokalni napadaj s poremećajem svijesti 10 minuta, a za epileptični status tipa apsansa 10-15 minuta. Vrijeme trajanja napadaja nakon kojeg se očekuju dugoročne posljedice za toničko-klonički napadaj je 30 minuta, a za fokalni napadaj s poremećajem svijesti 60 minuta (72).

4.2. Klasifikacija

Prema prijedlogu ILAE, ES klasificiramo prema četiri različita kriterija: tipu epileptičnog statusa, etiologiji, promjenama u EEG-u i dobi pacijenta. Tip ES-a određuje klinička prezentacija, a dvije najvažnije odrednice su prisutnost motoričkih

simptoma i razina poremećaja svijesti. ES s motoričkim simptomima (konvulzivni) mogu biti miokloni, žarišni, tonički, klonički i hiperkinetički. ES bez motoričkih simptoma (nekonvulzivni) su podijeljeni u dvije skupine: s komom i bez kome. Etiološki se svi ES svrstavaju u dvije skupine: simptomatski ES (uzrok poznat) i kriptogeni (uzrok nepoznat). Promjene u iktalnom EEG-u nisu specifične ni za jedan tip ES-a, ali se preporučuje da se opišu prema lokalizaciji, nazivu i morfologiji EEG uzroka. Zadnji kriterij je dob pacijenta: novorođenče (0-30 dana), rano djetinjstvo (1 mj. do 2 god.), djetinjstvo (2-12 god.), adolescencija i odrasla dob (12-59 god.) te starije osobe (>59 god.) (72).

4.3. Etiologija

Etiologija ES-a može biti poznata (simptomatski ES) i nepoznata (kriptogeni ES). Simptomatski ES mogu biti uzrokovani strukturnim, metaboličkim, upalnim, genetičkim i toksičnim poremećajima. Ovisno o uzroku klasificiramo ih na akutni ES (moždani udar, encefalitis, intoksikacija), udaljeni ES (posttraumatski, nakon moždanog udara ili encefalitisa), progresivni ES (intrakranijalni tumori, Laforina bolest) i ES u definiranim epileptičnim sindromima. Radna skupina ILAE napominje da bi se ES čiji uzrok nije poznat trebao klasificirati kao nepoznati ili kriptogeni, a ne kao idiopatski ili genetički. Primjerice, ES kod pacijenta s juvenilnom mioklonom epilepsijom može biti simptomatski zbog neadekvatne terapije antiepileptičnim lijekovima, naglog prestanka uzimanja lijeka ili intoksikacije lijekom (72). Rezultati istraživanja u koje je uključeno 144 djece s ES-om, prosječne dobi 3,4 godine, pokazali su da se u podlozi najčešće radilo o febrilnim konvulzijama (32%). U 29% slučajeva nije pronađen uzrok te su klasificirani kao kriptogeni ES. Od ukupno 24 akutna simptomatska ES-a, u 13 slučajeva se radilo o infekciji SŽS-a. Ostali uzroci su bili vaskularni, poremećaj ravnoteže elektrolita, trauma ili intoksikacija. U podlozi udaljenih epileptičnih statusa radilo se o cerebralnoj disgenezi, mezijalnoj temporalnoj sklerozi, udaljenoj infekciji, metaboličkim poremećajima ili kromosomskim aberacijama (73).

4.4. Terapijski postupci

Istraživanja su pokazala da se 10% djece i adolescenata s prvim epileptičnim napadajem prezentira kao ES (73). Prema definiciji ILAE vremenska točka T2 označava trajanje napadaja nakon kojeg se očekuju strukturna i funkcionalna oštećenja mozga, a procjenjuje se da je to 30 minuta za kloničko-tonički ES, a 60 minuta za žarišni ES (72). Ukoliko napadaj traje dulje od tog perioda stanja koja se mogu javiti kao posljedica ES-a su hipoksija mozga, acidoza, rbdomioliza, akutna kardiomiopatija, neurogeni plućni edem itd. (1). Zbog mogućnosti nastanka tih teških posljedica važno je na vrijeme započeti liječenje. Preporuke su da se definitivna kontrola ES-a provede unutar 30, odnosno 60 minuta od početka napadaja radi sprječavanja ireverzibilnih oštećenja neurona. Vjerojatnost da će napadaj trajati dulje od 60 minuta sa svakom minutom trajanja napadaja raste za 5% (1).

Američko društvo za epilepsiju je 2016. godine objavilo smjernice za liječenje ES-a kod djece i odraslih. Patofiziologija prolongiranih napadaja/epileptičnog statusa i djelovanje antikonvulzivnih lijekova na neuronske receptore je jednako i kod djece i kod odraslih osoba, stoga se ovaj algoritam može primjeniti za sve dobne skupine osim novorođenčadi (50). Terapijski postupci su podijeljeni u 4 faze: faza stabilizacije, faza incijalne terapije, druga faza terapije i treća faza terapije.

4.4.1. Faza stabilizacije (0-5 minuta)

Ova faza je identična zbrinjavanju (prvog) epileptičnog napadaja i uključuje 6 koraka:

- 1) Stabilizacija pacijenta (ABC pristup i neurološki pregled)
- 2) Mjerenje trajanja napadaja i provjera vitalnih funkcija
- 3) Primjena kisika – procijeniti potrebu za intubacijom
- 4) EKG monitoring
- 5) Određivanje razine glukoze u krvi (u slučaju hipoglikemije kod djece mlađe od 2 god. i.v. primjeniti 12,5%-tnu glukožu u dozi 4 mg/kg, a kod djece starije od 2 god. 25%-tnu glukožu u dozi 2 mg/kg)
- 6) Postavljanje perifernog venskog puta i uzimanje uzoraka krvi za određivanje elektrolita, za hematološke i toksikološke pretrage (50).

4.4.2. Faza inicijalne terapije (5-20 minuta)

Ukoliko napadaj traje dulje od 5 minuta treba započeti fazu inicijalne terapije. Ova faza bi trebala trajati do 20. minute trajanja napadaja, do kada bi trebalo procijeniti uspješnost inicijalne terapije. Terapija izbora su benzodiazepini (i.m. midazolam, i.v. diazepam i i.v. lorazepam) zbog dokazane učinkovitosti i sigurnosti (69). U izvanbolničkim uvjetima također se mogu primijeniti diazepam rektalno te midazolam intranazalno i bukalno (74). Preporučene doze lijekova za fazu inicijalne terapije su midazolam 0,15 mg/kg i.m, diazepam 0,2 mg/kg i.v. ili lorazepam 0,1 mg/kg i.v. U literaturi se navodi jednaka učinkovitost ovih lijekova stoga u inicijalnoj fazi treba primijeniti jedan od njih (69).

U izvanbolničkim uvjetima se također mogu primijeniti i diazepam rektalno u dozi 0,5 mg/kg te midazolam (bukalno i intranazalno) u dozi 0,2-0,5 mg/kg (67).

4.4.3. Druga faza terapije (20-40 minuta)

Ova faza započinje nakon 20. minute trajanja ES-a, a nakon 40 minuta trajanja treba ponovno procijeniti uspješnost terapije. Liječenje antiepilepticima druge faze trebalo bi se obavezno provoditi pod nadzorom video EEG monitoringa. Lijekovi izbora u ovoj fazi su fenitoin, valproat ili levetiracetam. Nema jasnih dokaza na temelju kojih bi proglasili jedan od ovih lijekova učinkovitijim od druga dva. Terapija drugog izbora je fenobarbiton, zbog čestih nuspojava. Ovisno o dostupnosti treba izabrati jedan od ovih lijekova te ga primijeniti u dozi prema smjernicama (50) :

- 1) Fenitoin 20 mg/kg i.v.
- 2) Valproat 40 mg/kg i.v.
- 3) Levetiracetam 60 mg/kg i.v.

Ukoliko ni jedan od ovih lijekova nije dostupan može se primijeniti i fenobarbiton i.v u dozi 15 mg/kg.

4.4.4. Treća faza terapije (40-60 minuta)

Zadnja faza započinje nakon što napadaj traje više od 40 minuta, a napominje se kako u literaturi nema dovoljno jasnih dokaza za kvalitetne smjernice (50). U ovoj fazi može se ponoviti druga linija antiepileptičnih lijekova ili infuzija midazolama u početnoj dozi od 0,2 mg/kg intravenski, nakon čega se nastavlja infuzija 0,02- 0,4 mg/kg/sat (1). Treća linija lijekova u ES-u su intravenski opći anestetici, a u literaturi se najčešće navode tiopental i profofol (67).

5. ZAKLJUČAK

Epileptični napadaji česti su neurološki poremećaji u pedijatriji s najvećom incidencijom u dojenčadi i male djece. Prvi epileptični napadaj kod djece treba zbrinuti prema smjernicama, a potom racionalnim izborom pretraga istražiti uzrok napadaja. Terapija izbora za prekidanje napadaja su benzodiazepini. U smjernicama se kao lijekovi prve linije navode diazepam i lorazepam i.v. te midazolam i.m. U izvanbolničkim uvjetima treba primijeniti klizmu diazepamama ili midazolam intranazalno/bukalno.

Nakon zbrinjavanja prvog epileptičnog napadaja u febrilitetu ili afebrilnom stanju, preporuka je da se dijagnostička obrada kod djeteta napravi u zdravstvenoj ustanovi II. kategorije, a kod novorođenčeta i dojenčeta u ustanovi III. kategorije.

Prilikom obrade prvog epileptičnog napadaja kod djece odluka o potrebnim dijagnostičkim pretragama treba se temeljiti na anamnezi i kliničkom pregledu. Smjernice koje donose velika neurološka društva trebaju služiti kao putokaz, ali odluke o dijagnostičkim i terapijskim postupcima treba donositi individualno, ovisno o prezentaciji pojedinog epileptičnog napadaja i stanju djeteta.

6. ZAHVALE

Zahvaljujem mentorici prof.dr.sc. Nini Barišić na stručnoj pomoći i vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada. Zahvaljujem svojoj obitelji na povjerenju i podršci u svakom smislu, kroz sve moje životne izazove i prepreke. Veliko hvala Ivanu na neizmjerne ljubavi i podršci tijekom svih ovih godina studiranja. Zahvaljujem i svim prijateljima koji su me podržavali tijekom izrade ovog rada i držali me u dobrom raspoloženju tijekom našeg zajedničkog puta.

7. LITERATURA

1. Barišić N, Prpić I, Sabol Z, Cvitanović-Šojat L, Juraški RG, Novak M, et al. Epileptički napadaji-dijagnostički i terapijski postupci i razine zbrinjavanja u pedijatriji. *Paediatr Croat.* 2016;60(3):52-66.
2. Fisher RS, Beghi E, Berg A, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia.* 2005;46(10):1698–9.
3. Mardešić D i sur. *Pedijatrija*. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
4. Bear J, Fountain B, Lothmanm EW. Responses of the superficial entorhinal cortex in vitro in slices from naive and chronically epileptic rats. *J Neurophysiol.* 1996;76(5):2928-40.
5. Chen DK, LaFrance WC. Diagnosis and treatment of nonepileptic seizures. *Epilepsy.* 2016;2:116-131.
6. Luat AF, Kamat D, Sivaswamy L. Paroxysmal nonepileptic events in infancy, childhood and adolescence. *Pediatric Annals.* 2015;44(2):18-23.
7. Gastaut H, Caveness WF, Lorentz De Haas AM, McNaughton FL, Magnus O, Merlis JK et al. A proposed International classification of epileptic seizures. *Epilepsia.* 1964;5(4):297–306.
8. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):522-530
9. Blumenfeld H. Issues in clinical epileptology: A view from the bench. 2014;813:63–70.
10. Centeno M, Carmichael DW. Network connectivity in epilepsy: resting state fMRI and EEG-fMRI contributions. *Front Neurol.* 2014;5:93.

11. Penry K. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981;22(4):489–501.
12. <https://www.epilepsydiagnosis.org>
13. Tot A. *Epilepsije i epileptički sindromi u dječjoj dobi*. 2016.
14. <https://epilepsyichicago.org/epilepsy/seizure-types/generalized-seizures/>.
15. Fisher RS, Cross JH, Souza CD, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58(4):531–42.
16. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010;51(4):671–5.
17. Hauser WA, Beghi E. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. *Epilepsia*. 2008;49(SUPPL. 1):8–12.
18. Wilden J, Cohen-Gadol A. Evaluation of first nonfebrile seizures. *Am Fam Physician*. 2012;86(4):334–40.
19. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia*. 1993;34(3):453–8.
20. Duncan R, Razvi S, Mulhern S. Newly presenting psychogenic nonepileptic seizures: incidence, population characteristics, and early outcome from a prospective audit of a first seizure clinic. *Epilepsy Behav*. 2011;20(2):308–11.
21. Benbadis S. The differential diagnosis of epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav*. 2009;15(1):15–21.
22. Commission on Epidemiology and Prognosis ILAE. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia*. 1993;34(4):592–6.
23. Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures. Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics*. 2008;121(6):1281–6.

24. Shellhaas RA, Camfield CS, Camfield PR. Febrile seizures. *Encycl Neurol Sci*. 2014;4240:281–2.
25. Hauser WA. The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia*. 1994;35(Suppl 2):1–6.
26. Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia*. 1996;37(2):126–33.
27. Audenaert D, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. Genes and loci involved in febrile seizures and related epilepsy syndromes. *Hum Mutat*. 2006;27:1122–8.
28. Offringa M, Bossuyt PMM, Lubsen J, Ellenberg JH, Nelson KB, Knudsen FU, et al. Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: a pooled analysis of individual patient data from five studies. *J Pediatr*. 1994;124(4):574–84.
29. Rabbani MW, Ali I, Latif HZ, Basit A, Rabbani MA. Serum zinc level in children presenting with febrile seizures. *Pakistan J Med Sci*. 2013;29(4):1008–11.
30. Sharawat IK, Singh J, Dawman L, Singh A. Evaluation of risk factors associated with first episode febrile seizure. *J Clin Diagnostic Res*. 2016;10(5):SC10–3.
31. Hindocha N, Nabbout R, Elmslie F, Makoff A, Al-Chalabi A, Nashef L. A case report of a family with overlapping features of autosomal dominant febrile seizures and GEFS+. *Epilepsia*. 2009;50(4):937–42.
32. Wallace RH, Wang DW, Singh R, Scheffer IE, George AL Jr, Phillips HA et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet*. 1998;19(4):366-70.
33. Herini ES, Gunadi, Harahap ISK, Yusoff S, Morikawa S, Patria SY, et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) spectrum: clinical manifestations and SCN1A mutations in Indonesian patients. *Epilepsy Res*. 2010;90(1–2):132–9.
34. Patel AD, Vidaurre J. Complex febrile seizures: a practical guide to evaluation and treatment. *J Child Neurol*. 2013;28(6):759–64.
35. Millichap GJ, Millichap JJ. Role of viral infections in the etiology of febrile seizures. *Pediatr Neurol*. 2006;35(3):165-72.
36. Shibasaki K, Suzuki M, Mizuno A, Tominaga M. Effects of body temperature on

- neural activity in the hippocampus: regulation of resting membrane potentials by transient receptor potential vanilloid 4. *J Neurosci.* 2007;27(7):1566–75.
37. Chung S. Febrile seizures. *Aust J Pharm.* 2014;89(1056):66–9.
 38. Cartmell T, Luheshi GN, Rothwell NJ. Brain sites of action of endogenous interleukin-1 in the febrile response to localized inflammation in the rat. *J Physiol.* 1999;518(2):585–94.
 39. Cartmell T, Southgate T, Rees GS, Castro MG, Lowenstein PR, Luheshi GN. Interleukin-1 mediates a rapid inflammatory response after injection of adenoviral vectors into the brain. *J Neurosci.* 1999;19(4):1517–23.
 40. Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. 2005;46(11):1724-43
 41. Dubé C, Vezzani A, Behrens M, Bartfai T, Baram TZ. Interleukin-1 β contributes to the generation of experimental febrile seizures. *Ann Neurol.* 2005;57(1):152–5.
 42. Aram JA, Lodge D. Epileptiform activity induced by alkalosis in rat neocortical slices: block by antagonists of N-methyl-d-aspartate. *Neurosci Lett.* 1987;83(3):345–50.
 43. Dubé CM, Brewster AL, Baram TZ. Febrile seizures: mechanisms and relationship to epilepsy. *Brain Dev.* 2009;31(5):366–71.
 44. Graves RC, Oehler K, Tingle LE, Family B, Residency M. Febrile seizures: risks, evaluation, and prognosis. *Am Fam Physician.* 2012;85(2):149-53.
 45. Oluwabusi T, Sood SK. Update on the management of simple febrile seizures: emphasis on minimal intervention. *Curr Opin Pediatr.* 2012;24(2):259–65.
 46. Hampers LC, Spina LA. Evaluation and management of pediatric febrile seizures in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am.* 2011;29(1):83–93.
 47. American Academy of Pediatrics. Febrile seizures: guideline for the neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics.* 2011;127(2):389–94.
 48. Joint Working Group of the Research Unit of the Royal College of Physicians and the British Paediatric Association. Guidelines for the management of convulsions with fever. *BMJ.* 1991;303(6803):634-6.

49. Capovilla G, Mastrangelo M, Romeo A, Vigevano F. Recommendations for the management of “febrile seizures” ad hoc Task Force of LICE Guidelines Commission. *Epilepsia*. 2009;50(SUPPL. 1):2–6.
50. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society 2016;16(1):48–61.
51. Knudsen FU. Febrile seizures: treatment and prognosis. *Epilepsia*. 2000;41(1):2–9.
52. Sapir D, Leitner Y, Harel S, Kramer U. Unprovoked seizures after complex febrile convulsions. *Brain Dev*. 2000;22(8):484–6.
53. Natsume J, Hamano S ichiro, Iyoda K, Kanemura H, Kubota M, Mimaki M, et al. New guidelines for management of febrile seizures in Japan. *Brain Dev*. 2017;39(1):2–9.
54. Strengell T, Uhari M, Tarkka R, Uusimaa J, Alen R, Lautala P, et al. Antipyretic agents for preventing recurrences of febrile seizures: randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163(9):799–804.
55. Rosman NP, Colton T, Labazzo J, et al. A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures. *N Engl J Med* 1993;329:79-84
56. McIntyre J, Robertson S, Norris E, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;16-22;366(9481):205-10.
57. <https://pedsinreview.aappublications.org>.
58. Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 1996;71(6):576–86.
59. Hirtz D, Ashwal S, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, et al. Evaluating a first nonfebrile seizure. *Neurology*. 2000;55:616–23.
60. Eisner RF, Turnbull TL, Howes DS, Gold IW. Efficacy of a "standard" seizure workup

- in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 1986;15(1):33-9.
61. Farrar HC, Chande VT, Fitzpatrick DF, Shema SJ. Hyponatremia as the cause of seizures in infants: a retrospective analysis of incidence, severity, and clinical predictors. *Ann Emerg Med.* 1995;26(1):42–8.
 62. American Academy of Neurology. Practice parameter: lumbar puncture. *Neurology* 1993;43:625–627.
 63. Gilliam F, Wyllie E. Diagnostic testing of seizure disorders. *Neurol Clin.* 1996;14(1):61–84.
 64. King MA, Newton MR, Jackson GD, Fitt GJ, Mitchell LA, Silvapulle MJ, et al. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet.* 1998;352(9133):1007–11.
 65. Gaillard WD, Chiron C, Helen Cross J, Simon Harvey A, Kuzniecky R, Hertz-Pannier L, et al. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia.* 2009;50(9):2147–53.
 66. Harden CL¹, Huff JS, Schwartz TH, Dubinsky RM, Zimmerman RD, Weinstein S et al. Reassessment: neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007;69(18):1772–80.
 67. De Waele L, Boon P, Ceulemans B, Dan B, Jansen A, Legros B, et al. First line management of prolonged convulsive seizures in children and adults: good practice points. *Acta Neurol Belg.* 2013;113(4):375–80.
 68. Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand.* 2008;118(2):69–86.
 69. Shah MI, Macias CG, Dayan PS, Weik TS, Brown KM, Fuchs SM et al. An evidence-based guideline for pediatric prehospital seizure management using GRADE methodology. *Prehosp Emerg Care.* 2014;18(1):15-24
 70. Silbergleit R¹, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y et al.

Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med.* 2012;366(7):591-60

71. Fişgin T, Gurer Y, Tezic T, Senbil N, Zorlu P, Okuyaz C, et al. Effects of intranasal midazolam and rectal diazepam on acute convulsions in children: Prospective randomized study. *J Child Neurol.* 2002;17(2):123–6.
72. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia.* 2015;56(10):1515–23.
73. Singh RK, Stephens S, Berl MM, Chang T, Brown K, Vezina LG et al. Prospective study of new-onset seizures presenting as status epilepticus in childhood. *Neurology* 2010;74(8):636–42.
74. McMullan J, Sasson C, Pancioli A, Silbergleit R. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis. *Acad Emerg Med.* 2010;17(6):575–82.

8. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 24. travnja 1995. god. u Travniku. Osnovnu školu Davorina Trstenjaka u Hrv. Kostajnici završila sam 2009. god., iste godine sam se upisala u opću gimnaziju Srednje škole Ivana Trnskoga. Nakon maturiranja, 2013. god. upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studiranja radila sam kao student demonstrator iz Kliničke propedeutike te sam sudjelovala u projektu Pogled u sebe koji je 2019. god. osvojio Rektorovu nagradu.