

# Utjecaj antiepileptičke terapije na promjene u elektroencefalografskom zapisu

---

**Vuksanović, Ana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*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/um:nbn:hr:105:499080>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-20**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana Vuksanović**

**Utjecaj antiepileptičke terapije na promjene u  
elektroencefalografskom zapisu**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Željke Petelin Gadže i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## Popis kratica

EEG	elektroencefalografija
AEL	antiepileptički lijekovi
GABA	gama amino butirična kiselina
RF	retikularna formacija
SŽS	središnji živčani sustav
GAD	glutamatna dekarboksilaza
IEA	interiktalna epileptiformna aktivnost
IFCN	International Federation of Clinical Neurophysiology
qEEG	kvantitativna elektroencefalografija
CBZ	karbamazepin
PB	fenobarbital
OXC	okskarbazepin
PHT	fenitoin
LEV	levetiracetam
VAL	valproat
LTG	lamotrigin
TPM	topiramet

## Sadržaj

Sažetak	1
Summary	2
1. Uvod	2
2. Epilepsija	3
2.1. Definicija	3
2.2. Epidemiologija	3
2.3. Patofiziologija	4
2.4. Etiologija	5
2.5. Klasifikacija	5
3. Antiepileptički lijekovi	6
3.1. Mehanizmi djelovanja	7
3.2. Klasifikacija	8
4. EEG	9
4.1. Definicija	9
4.2. Opis metode	10
4.3. Interpretacija	12
5. Utjecaj terapije AEL na EEG	14
5.1. Upotreba EEG-a u farmakološkim istraživanjima	14
5.2. Utjecaj AEL na normalne moždane ritmove	15
5.3. Utjecaj AEL na IEA	18
6. Zaključak	19
7. Popis Literature	20
8. Životopis	25

## **Sažetak**

### **Utjecaj antiepileptičke terapije na promjene u elektroencefalografskom zapisu**

Antiepileptički lijekovi su lijekovi korišteni u terapiji epilepsije, bolesti koja se očituje abnormalnim neuronskim okidanjima koja rezultiraju pojavom napadaja koji se, ovisno o patofiziološkom mehanizmu nastanka, mogu manifestirati u fokalnom i generaliziranom obliku. Dugogodišnja istraživanja o promjenama moždanih ritmova, pri terapiji AEL, pokazuju da postoji dosljednost u dobivenim rezultatima pojedinih lijekova, ali isto tako i velika varijabilnost ovisna o individualnim osobitostima pacijenta. U obzir treba uzeti da na EEG osim lijeka koji se primjenjuje utječu i dob, spol, emocionalni status, budnost, krvni tlak, kava, pušenje, metabolički status, komorbiditeti, istodobna primjena drugih lijekova i dr. Upravo to može objasniti nedosljednost utjecaja na EEG pojedinih lijekova (npr. valproat). Osnovni zaključak utjecaja AEL je da utječu na suzbijanje neuronskih pražnjenja ovisno o njihovoj koncentraciji u plazmi, dovode do povećanja beta aktivnosti (klonazepam, karbamazepin) te usporavanja pozadinske aktivnosti (karmazepin, fenitoin, gabapentin). EEG još uvijek nije moguće koristiti u praćenju terapije AEL ni za individualno kreiranje terapije zbog nedovoljne istraženosti djelovanja AEL na EEG-zapis te velike varijabilnosti dobivenih rezultata. Za razliku od njega, qEEG koji u obzir uzima koncentracije lijekova, smatra se preciznijim te se smatra potencijalnom metodom korištenom za razvoj strategije liječenja epileptičkih napadaja.

**Ključne riječi:** epilepsija, antiepileptički lijekovi, elektroencefalografija, farmako-EEG, moždani ritmovi

## **Summary**

### **Influence of antiepileptic therapy on changes in electroencephalographic record**

Antiepileptic drugs are drugs used in treatment of epilepsy, a disease manifested by abnormal neuronal triggers that result in seizures which, depending on the pathophysiological mechanism of occurrence, can manifest in focal and generalized form. Long-term research on brain rhythm changes in the treatment of AED shows that there is consistency in the results of individual drugs, but also a large variability depending on the individual characteristics of the patient. It should be taken into account that in addition to the used drug, the EEG is also affected by age, gender, emotional status, alertness, blood pressure, coffee, smoking, metabolic status, comorbidities, concomitant use of other drugs, etc. This may explain the inconsistent effect on the EEG of individual drugs (e.g. valproate). The main conclusion on the influence of AEDs is that they affect the suppression of neuronal discharges depending on their concentration in plasma. Furthermore, they lead to an increase of beta activity (clonazepam, carbamazepine) and deceleration of background activity (carbamazepine, phenytoin, gabapentin). It is still not possible to use EEG in the monitoring of AED therapy or in creating individual therapy due to insufficient research of the effect of AED on the EEG record and the large variability of the obtained results. In contrast, qEEG, which takes drug concentrations into account, is considered more accurate and is a potential method used to develop a strategy for treating epileptic seizures.

**Key words:** epilepsy, antiepileptic drugs, electroencephalography, pharmaco- EEG, brain rhythms

## **1. Uvod**

Elektroencefalografija (EEG) se koristi u razvoju i istraživanju antiepileptičkih lijekova (AEL) kako početno za dijagnozu bolesti tako i za procjenu ishoda bolesti nakon liječenja AEL. Trenutno je uobičajena njegova upotreba za dokumentiranje učinka AEL na prisutnost interiktalnih epileptiformnih aktivnosti ili napadaja, dok kvantitativna analiza još uvijek nije standard. Osim studija koje su EEG-om pokušavale provjeriti učinke AEL na prognozu bolesti i njezinu kliničku sliku, postoje i one koje su preko njega pokušavale predvidjeti reverzibilnost promjena uzrokovanih AEL, otkriti njihove potencijalne nuspojave, neurotoksičnost te utjecaje na kognitivne sposobnosti i dr. (1)

## **2. Epilepsija**

### **2.1. Definicija**

Epilepsija se definira kao pojava najmanje dva ničim isprovocirana epileptična napadaja između kojih je postojao razmak od 24 sata. Oboljela osoba ima trajnu predispoziciju za nastanak napadaja te pati od neurobioloških, kognitivnih, psiholoških i socijalnih posljedica bolesti. Epileptički napadaj se manifestira prolaznom pojavom neuroloških simptoma i znakova kao što su promjena svijesti, nehotični motorički, osjetilni, autonomni ili psihički događaji. (2, 3, 4)



## 2.2. Epidemiologija

Epilepsija pripada među najučestalije neurološke bolesti te zahvaća oko 1% populacije. U svijetu postoji 50 milijuna oboljelih od epilepsije, u Europi ih je 6 milijuna, a u Hrvatskoj 40 000. Bolest se najčešće pojavljuje u dojenačkom razdoblju, oko puberteta, u generativnoj dobi te nakon 65. godine života. (2) Dijete roditelja koji ima genetički uzrokovanu epilepsiju ima šansu od 4% za razvijanje bolesti. (4) Studije upućuju kako se češće pojavljuje među ljudima slabijeg socioekonomskog statusa te da u industrijski razvijenim zemljama opada učestalost pojave u dječjoj dobi te se češće pojavljuje u osoba starije životne dobi. (3)

## 2.3. Patofiziologija

Procesi nastanka epileptogenih izbijanja nisu u potpunosti poznati ponajprije zbog kompleksnosti mozga kao organa. Smatra se da oni nastaju kao posljedica djelovanja normalnih, ali preuveličanih, moždanih mehanizama. (5, 6) Nastanak se opisuje procesom epileptogeneze odnosno razvojem hiperekscitabilnosti pojedinog područja mozga što rezultira sposobnošću tog područja da spontano generira epileptičke napadaje. (2, 6) Hiperekscitabilnost nastaje kao posljedica predominacije ekscitatornih neurotransmitera kao što su glutamat i aspartat ili smanjenjem aktivnosti inhibitornih neurotransmitera kao što je to gama- amino butirična kiselina (GABA). To dovodi do disbalansa između ekscitatornih i inhibitornih struja u neuronima. (7) Taj odnos ekscitacije i inhibicije neurona uvjetuje frekvenciju okidanja

akcijskog potencijala. (8) Kod žarišnih (fokalnih) epilepsija izbijanja kreću iz epileptičkog fokusa, lokaliziranog uglavnom u korteksu, a koji sadrži velik broj patološki promijenjenih neurona. (2) Iz takvih neurona izbija u prosjeku 200-900 akcijskih potencijala u sekundi (dok normalni neuroni izbijaju tek 20-ak akcijskih potencijala). (8, 9) Područje hipokampusa, entorinalnog korteksa te amigdale nazivaju se mezijalno područje, a ubrajaju se u mjesta osjetljivija na epileptogene procese. Ovisno o tome gdje se nalazi epileptogeno žarište, ovisi i klinička slika. (2) Patofiziologija kod generaliziranih poremećaja je složenija, a najvjerojatnije mjesto simultanog bilateralnog podraživanja kreće u talamusu i drugim subkortikalnim strukturama kao što su diencefalon i retikularna formacija (RF), odakle se širi po cijelom korteksu. (2, 9)

#### **2.4. Etiologija**

Jedna od mogućih klasifikacija epilepsija odnosi se na njezin uzrok. Prema njoj se razlikuju sljedeći tipovi epilepsija: 1. genske (posljedica kromosomskih ili genskih abnormalnosti), 2. strukturalne (posljedica kongenitalnih malformacija kortikalnog razvoja, vaskularnih malformacija, hipokampalne skleroze, hipoksijsko- ishemijske strukturalne abnormalnosti mozga, traumatskih ozljeda mozga, tumora mozga, porencefaličnih cista), 3. metaboličke (posljedica neke genske manjkavosti kao što su mitohondrijski poremećaji ili pak stečene kao što je to manjak piridoksina), 4. imunosno posredovane (primjerice kod autoimunskih encefalitisa gdje se pojavljuju protutijela na receptore na membranama neurona), 5. uzrokovane infekcijama središnjeg živčanog sustava (SŽS), 6. nepoznate etiologije (2)

## 2.5. Klasifikacija

Osim prema uzroku, epilepsije se mogu klasificirati i s obzirom na dob (dječja, adolescentna, epilepsija odrasle dobi te kasna epilepsija), okolnosti u kojima je najčešća (pri spavanju, pri budnosti), EEG nalazu i lokalizaciji (generalizirana, fokalna) te s obzirom na kliničke nalaze. U Tablici 1 navedena je nomenklatura za različite kliničke tipove epileptičkih napadaja koju je razvila Internacionalna liga protiv epilepsije, a izvrsna je zbog svoje jednostavnosti. (10)

Žarišni početak	Generalizirani početak	Nepoznati početak
<b>Očuvana/Poremećena svjesnost</b>	<b>Motorički</b> toničko-klonički klonički tonički miokloni mioklono-toničko-klonički mioklono-atonički atonički epileptični spazmi  <b>Nemotorički (apsans)</b> tipični atipični miokloni mioklonus vjeđa	<b>Motorički</b> toničko-klonički epileptični spazmi  <b>Nemotorički</b> prekid aktivnosti
<b>Motorički početak</b> automatizmi atonički klonički epileptični spazmi hiperkinetički miokloni tonički  <b>Nemotorički početak</b> autonomni prekid aktivnosti kognitivni emocionalni senzorni		
<b>Žarišni napadaji s prelaskom u bilateralne toničko-kloničke napadaje</b>		<b>Neklasificirani</b>

Tablica 1. Operativna klasifikacija epileptičnih napadaja (ILAE, 2017. godine) (10)

### **3. Antiepileptički lijekovi**

Antiepileptički lijekovi su lijekovi korišteni u kontroli epilepsije. Zasada, oni mogu samo inhibirati abnormalne hiperekscitabilne neurone i spriječiti napadaj, ali ne mogu otkloniti njihov uzrok. (11) Ipak, uz optimalnu terapiju, moguće je u potpunosti kontrolirati epilepsiju u 75% slučajeva, dok se u 10% slučajeva, unatoč terapiji, napadaji nastavljaju u razmacima od 1 mjesec ili manje.

#### **3.1. Mehanizmi djelovanja**

Većina AEL koristi više isprepletenih mehanizama djelovanja, ali postoje tri osnovna mehanizma te pojedini AEL svoje djelovanje ostvaruju ponajprije kroz jedan od ta tri. (11, 12, 13).

##### **1. Pojačavanje inhibicijskog učinka GABA -e**

a. Pojačavanje aktivacije GABA receptora (Benzodiazepini, Fenobarbital)

b. Inhibicija GABA aminotransferaze; GABA- T (Vigabatrin)

- Radi se o enzimu odgovornom za degradaciju GABA-e što dovodi do povećanja njezine ekstracelularne koncentracije i posljedično toničke inhibicije. (11, 12)

c. Inhibicija GABA transportera, uglavnom izoforme GAT1 (Tiagabin)

- GAT1 je uglavnom eksprimiran na neuronima i glija stanicama prednjeg mozga i hipokampusu te njegova inhibicija sprečava ponovnu pohranu GABA-e u stanice te tako povećava njezinu ekstracelularnu koncentraciju. (11)

##### **2. Inhibicija funkcije natrijevih kanala (Karbamazepin, Fenitoin)**

- Prevencijom daljnjeg ulaska Na<sup>+</sup> iona u neuron produljuje se njegovo inaktivno stanje te tako dovodi do stabilizacije neuralne membrane.

(13)

### 3. Inhibicija funkcije kalcijevih kanala (Etosukcimid)

- Uglavnom se vežu za T- tip Ca<sup>2+</sup> kanala koji se nalaze na neuronima talamusa te njihovom inhibicijom dovode do reduciranja T-tipa struje (struja niskog praga). (11, 13)

Neki AEL ističu se svojim mnogostrukim djelovanjima (Valproat, Topiramet). Valproat inhibira Na<sup>+</sup> i Ca<sup>2+</sup> kanale, veže se na GABA- A receptore, facilitira glutamatnu dekarboksilazu (GAD, enzim odgovoran za sintezu GABA-e), blokira NMDA receptore (glutamatni receptori), te će pri višim dozama imati i inhibitorni efekt na GAT 1 te na GABA transaminazu (pri relativnim dozama koncentracija GABA-e ostaje nepromijenjena).

Topiramet osim inhibicije Na<sup>+</sup> i Ca<sup>2+</sup> kanala te vezanja na GABA-A receptore ima depresivan učinak na glutamatne receptore te se veže na AMPA receptore. Po svom mehanizmu djelovanja, ističe se i Levetiracetam. On djeluje vezanjem na sinaptičke vezikularne proteine (SV 2A) čija je funkcija nedovoljno poznato povezana s modifikacijom sinaptičkog oslobađanja glutamata i GABA-e kroz funkciju vezikula. Važnost pojedinog mehanizma u djelotvornosti AEL se još uvijek ne može sa sigurnošću odrediti. (11,12,13)

### 3.2. Klasifikacija

Najjednostavnija podjela AEL je na klasične (starije) AEL i moderne (novije) AEL i prikazana je u Tablici 2. (11,12)

KLASIČNI AEL	MODERNI AEL
1. Karbamazepin	1. Vigabatrin
2. Fenitoin	2. Lamotrigin
3. Valproat	3. Gabapentin
4. Etosukcimid	4. Pregabalin
5. Fenobarbital	5. Felbamat
6. Benzodiazepini (Klonazepam, Klobazam, Lorazepam, Diazepam)	6. Tiagabin
	7. Topiramat
	8. Levetiracetam
	9. Zonisamid
	10. Okskarbazepin
	11. Lakozamid
	12. Rufinamid
	13. Perampanel
	14. Brivaracetam

Tablica 2 Klasifikacija AEL-a (11)

U novijoj skupini AEL su uglavnom sličnih mehanizama djelovanja kao i oni iz starije skupine. Njihova potencijalna prednost pred starijom generacijom leži u djelotvornosti kod epilepsija koje su rezistentne na starije AEL, bolji farmakokinetički profil, poboljšana podnošljivost, manji potencijal za interakcije te manji štetni učinci. (11, 12)

## **4. EEG**

### **4.1. Definicija**

EEG je metoda bilježenja električne aktivnosti mozga odnosno uvijek prisutne spontane aktivnosti mozga. Na površinu glave se na točno određena mjesta postavljaju elektrode koje mjere sumirani električni potencijal većeg broja neurona iznad kojih se nalaze (a mogu ga prikupljati i iz udaljenijih neurona). Skupljena električna aktivnost se prenosi do pojačala i na kraju do računala gdje se digitalizira radi pohrane i obrade. (2, 14)

### **4.2. Opis metode**

Prije početka snimanja potrebno je abrazivnom pastom s kože glave ukloniti rožnati sloj kako bi se smanjio otpor između kože i elektroda. Za kvalitetu signala bitno je otpor elektroda na početku snimanja namjestiti ispod 5 k $\Omega$  te ga provjeravati tijekom snimanja. Osim toga, kvaliteta će ovisiti i o obliku, mjestu postavljanja i materijalu elektrode. Danas su najviše u upotrebi Ag/AgCl i zlatne disk elektrode. Po načinu postavljanja razlikuju se neinvazivne površinske elektrode i igla elektrode te invazivne ugrađene elektrode. (2) Sustav postavljanja elektroda je standardiziran i preporučan od strane IFCN-a (International Federation of Clinical Neurophysiology). Radi se o internacionalnom 10-20 sustavu koji se sastoji od 21 elektrode. One su nazvane, odnosno označene, s obzirom na svoj položaj. U nazivu elektrode nalaze se brojka i slovo. Brojka označava stranu glave (lijeva ili desna), a slovo režanj iznad kojeg se nalazi. Elektrode s lijeve strane glave su označene neparnim brojem, a one na desnoj strani parnim. Režnjevi su označeni slovima F (frontalni), P (parijetalni), C

(centralni), O (okcipitalni). U 10-20 sustavu ne prikazuju se dovoljno dobro signali iz temporalnog režnja pa se, u slučaju da su potrebne informacije iz tih režnjeva, dodaju neinvazivne elektrode na pozicije T1/T2 te semiinvazivne elektrode nazofaringealno, sfenoidalno i u foramen ovale. (2,14,) EEG zapis pri bilo kojoj voltaži daje valne oblike, ali pri nižim iznosima će biti vidljiviji. Obično se najbolje vide pri naponu od 7,5 mV. Frekvencija otipkavanja bi trebala biti 3-4 puta veća od frekvencije koja se pokušava uhvatiti, a filteri trebaju biti prilagođeni interesnom području kod snimanja EEG-om, a to je od 1 do 70 Hz. (2, 15) Korištenjem niskofrekventnih filtera EEG neće pokazivati signale ispod te frekvencije. Obično se koriste oni od 1 Hz. Visokofrekventni filteri pak neće pokazivati signale iznad odabrane frekvencije. Obično se koriste oni od 35 Hz. (14,15)

Kako bi se izbjegao utjecaj vanjskih smetnji na kvalitetu signala, mogu se koristiti tzv. Notch filteri. Oni izrezuju svu aktivnost iznad 60 Hz. (16). Osim toga, za uklanjanje vanjskih utjecaja koriste se i diferencijalna pojačala. Ona se sastoje od tri elektrode, a to su aktivna koja je postavljena na željenom mjestu na glavi, referentna te elektroda uzemljenja. Pojačavanjem razlike signala snimljenog na aktivnoj i referentnoj elektrodi u odnosu na uzemljenu dolazi do poništavanja istofaznih smetnji iz okoliša što sprječava njihov prijenos dalje u sustav. Tehnika snimanja može biti bipolarna ili monopolarna. Signal dobiven bipolarnom tehnikom prikazuje razliku signala između dvije aktivne elektrode. Kod monopolarne tehnike postoje aktivna i referentna elektroda. Aktivna je postavljena na interesno područje, a referentna na poziciju neutralnu s obzirom na aktivnost SŽS-a i koja nije vezana samo za jednu hemisferu (npr. vrh nosa). O odabiru referentne elektrode treba posebno voditi



računa s obzirom da o tome ovisi izgled dobivenog signala. Kao referentna elektroda se može koristiti i srednja vrijednost signala sa svih elektroda. (2, 14)

Konačno se signal prikazuje na računalu u obliku kanala. Kanal predstavlja signal koji se registrira između dvije fizičke pozicije elektrode. Montažom se prikazuje koje su elektrode povezane u kanale. Minimalno je potrebno 16 kanala da bi se snimio EEG. Najčešće korištena montaža je tzv. "dupla banana". Montaže se najčešće dijele na longitudinalnu bipolarnu, longitudinalnu transverzalnu te montažu prema referentnoj točki. Korištenje više različitih montaža za isto snimanje omogućuje nam sagledavanje iste aktivnosti iz više perspektiva pa onda i veći broj informacija. (2, 17)

### **4.3. Interpretacija**

Očitavanje EEG zapisa, pojednostavljeno rečeno, očekuje uočavanje pozadinske aktivnosti, simetrije valova, promjena koje su ovisne o stanju budnosti te mogućih abnormalnosti valova. (17,18)

Pozadinska aktivnost daje uvid u generalno stanje pacijenta. Najbolje se uočava u posteriornim kanalima, obično okcipitalnom te se snima sa zatvorenim očima.

(18,19,20) Može se registrirati više ritmova različitih frekvencija i amplituda i to alfa (8-12 Hz, 20-60  $\mu$ V), beta (12-30 Hz, 2-20  $\mu$ V), delta (0,5-3,5 Hz, 20-200  $\mu$ V), theta (4-7 Hz, 20-100  $\mu$ V), mu (8-13 Hz, obično 10 Hz) i gama (20-100 Hz, obično 40 Hz) (2,19). Pri tome se alfa ritam pojavljuje u stanju potpune relaksacije, a nestaje s mentalnom i fizičkom aktivnošću. Alfa valovi se kod budne osobe vide nad stražnjim dijelovima glave i smatraju se tada normalnim pozadinskim ritmom, ali u nekim komatoznim stanjima može postojati difuzna alfa aktivnost. Beta ritam se povezuje sa stanjem budnosti i mentalne aktivnosti uglavnom u frontalnim regijama mozga, a

u ranom snu se mogu širiti posteriorno. Fokalno uočena beta aktivnost može upućivati na strukturnu leziju ili tip epilepsije (generalizirana brza aktivnost). Delta ritam se kod zdravih pojavljuje u dubokom snu, a kod budnih osoba upućuje na patologiju u SŽS. Theta ritam se češće javlja kod djece, a kod odraslih u stanju pospanosti ili kod patologije SŽS-a. Mu ritam, iako istih frekvencija kao alfa, nema iste značajke, a pojavljuje se pri zamišljanju ili obavljanju pokreta. Gama ritam se pojavljuje kao odgovor na senzorni podražaj, najizraženije iznad frontalnih i centralnih režnjeva. (2, 17) Abnormalni valovi na EEG-u mogu biti epileptiformni i neepileptiformni. Abnormalnosti uočene na EEG-u uvijek moraju biti i klinički povezane s obzirom da normalni EEG ne isključuje postojanje epilepsije te su mogući uz to i žarišni defekti lubanje koji mogu dovesti do poremećaja ritma nalik epileptiformnim abnormalnostima. (17, 19) Osim toga potrebno je prepoznavati fiziološka i benigna stanja te artefakte koji se mogu prikazati na rezultatima. Epileptiformna aktivnost predstavlja abnormalnost koju se može povezati s klinički prezentiranim napadajem. (17,18) Obično se radi o oštrim valovima, šiljcima ili sporim valovima. Kompleks šiljak-val je kratkog trajanja s oštrim vrškom, a traje 20-70 ms. Val koji slijedi iza šiljka je generiran GABA- B strujama. Šiljci su dužeg trajanja, i to 70-200 ms. Trofazni valovi se mogu vidjeti u metaboličkim encefalopatijama. Radi se o oštrim valovima velikih amplituda koji imaju tri faze gdje je svaka iduća dulja. Prikazuju se difuzno s bifrontalnom dominacijom te su sinkronizirani. (19) U neepileptiformne abnormalnosti ubraja se usporavanje, difuzno usporavanje te fokalno usporavanje. Usporavanje EEG-a može biti na temelju oblika valova pa se naziva polimorfno i ukazuje na strukturnu disfunkciju, ili na temelju frekvencije pa se naziva ritmičko i ukazuje na epileptiformnu disfunkciju. (17, 19)

Difuzno usporavanje može biti u theta ili delta rasponima, a ukazuje na globalnu cerebralnu disfunkciju. Uzroci joj mogu biti sedativi, metaboličke encefalopatije, meningoencefalitis, itd. Fokalno usporavanje upućuje na žarišnu cerebralnu disfunkciju, a može biti kontinuirano ili isprekidano. (18, 19)

## **5. Utjecaj terapije AEL na EEG**

### **5.1. Upotreba EEG-a u farmakološkim istraživanjima**

Upotreba EEG-a u farmakološkim istraživanjima započela je 1924. godine s izumom uređaja, ali još uvijek je nedovoljno zastupljena i to prije svega zbog iskustva koje je pokazalo određene manjkavosti metode. EEG nije dobro prihvaćen kao biomarker, lijekovi imaju varijabilne učinke na EEG, ne postoje standardizirane procedure, velika je varijabilnost među EEG zapisima te je u prošlosti problem bio i to što EEG snimanje ima velike potrebe u smislu pohrane i obrade podataka. ( 20, 21) Ipak, određene studije postoje. Nekvantitativna i polukvantitativna istraživanja učinaka AEL na pozadinsku aktivnost smatraju se neuvjerljivima. Novija pak u obzir uzimaju i kvantitativne mjere. (22) U tome je uvelike pomoglo uvođenje kvantitativne elektroencefalografije (qEEG), metode koja se laički naziva mapiranje mozga. Ova metoda uključuje analizu informacija dobivenih EEG-om kroz digitalnu vizualizaciju. Ona ima mogućnosti pokazati je li aktivnost u mozgu previsoka ili preniska te na koji način neuroni komuniciraju. Iz toga se zatim, s obzirom na dijelove mozga i njihove poznate funkcije, zaključuje o postojanju kognitivnih problema te mogućim načinima poboljšavanja moždanih valova. Takva metoda, za razliku od običnog EEG-a, predstavlja mogućnost biti izvor informacija u kreiranju personaliziranog tretmana

liječenja i praćenja učinaka terapije AEL. (23) Učinak AEL na EEG trebao bi se proučavati kroz vrijeme te u obzir uzimati čimbenike poput dobi, spola, paralelno korišteni lijekovi, težina i tip epilepsije, vrsta i mehanizam djelovanja korištenog AEL, postojeća strukturna oštećenja središnjeg živčanog sustava (SŽS), i dr. Upravo zbog velikog broja varijabli koji mogu utjecati na rezultat, danas dobivene spoznaje nisu od velikog značaja. (20, 21) Interes za farmako- EEG je slab u posljednjih 10 godina te nema puno studija koje opisuju promjene zabilježene utjecajem modernijih AEL. Većina do sada poznatih otkrića uglavnom je promatrala utjecaj AEL pri stanjima relaksacije te postoji prostor za istraživanje promjena pri kognitivnim naporima u cilju dobivanja većeg broja saznanja o mogućim nuspojavama. (21, 22)

## **5.2. Utjecaj AEL na normalne moždane ritmove**

S obzirom na dosadašnje spoznaje, najčešće dobiveni rezultat utjecaja AEL na EEG zapis je usporavanje frekvencija. Dolazi do povećanja delta i theta aktivnosti te smanjenje aktivnosti viših frekvencija, posebice se uočava usporavanje dominantnog ritma. Te promjene su reverzibilne i to se povratak na prvobitno stanje vidi već nakon kratkog prestanka korištenja AEL. (22, 23, 24) Promatrano kod zdravih pojedinaca, do takvih promjena dovode karbamazepin (CBZ), fenobarbital (PB), okskarbazepin (OXZ) te fenitoin (PHT), dok levetiracetam (LEV), valproat (VAL) i lamotrigin (LTG) nisu pokazali promjene u frekvencijama. Takvo stanje sugerira "generaliziranu encefalopatiju" uzrokovanu AEL. (25) Iako još uvijek nije napravljena apsolutna poveznica uočenih promjena s određenim ishodom, sve upućuje na to da ih je moguće povezati s neurotoksičnošću te promjenama u kogniciji. (26) Pokazano je

kako će lijekovi koji djeluju blokiranjem kalcijevih i natrijskih kanala, kao što su primjerice gabapentin i valproat, imati generalno usporavajući učinak te doprinosti pojačavanju delta i theta aktivnosti i smanjivanju alfa aktivnosti. (22, 27, 28) Za većinu AEL-a tipično se uočava povećanje spore aktivnosti ispod 6 Hz te smanjenje brze aktivnosti iznad 6 Hz. (29) Usporavanje alfa ritma snima se u posteriornim dijelovima glave, ponajprije u okcipitalnom režnju, u stanju budnosti. Radi se o usporavanju pozadinske aktivnosti. Najznačajniji utjecaj na njegovo usporavanje imaju PHT, CBZ i PB koji su pripadnici klasične skupine lijekova te jedni od najkorištenijih AEL. (2, 23, 31, 32) Moderni lijekovi kao što su LTG, topiramet (TPM), gabapentin (GBP), pregabalin (PGB), LEV te benzodiazepni (BD) ne pokazuju statistički značajan utjecaj na usporenje alfa ritma. (22, 23, 33) Smatra se kako će usporavanje dominantnog alfa ritma za više od 0,5 Hz definitivno narušiti neuropsihološko stanje. (34) Neke studije ukazuju na mogućnost utjecaja LTG-a na povećanje alfa aktivnosti te je zanimljivo kako se njegovo korištenje u djece povezuje s povećanjem pažnje i koncentracije. (35, 36) Korištenje TPM, iako ne dovodi do usporavanja u alfa moždanoj aktivnosti, uzrokuje izražene kognitivne nuspojave u vidu problema s jezikom i memorijom. Iz toga se dalje zaključilo da on nema generalizirani učinak već specifičnije djelovanje na prefrontalne dijelove mozga i memorijske funkcije. (34, 37) Delta i theta valovi se još nazivaju sporim valovima. Za razliku od alfa valova, oni traju dulje. AEL mogu uzrokovati pojavu intermitentnih ili kontinuiranih sporih valova koji se mogu pojavljivati žarišno ili generalizirano s maksimumom najčešće frontalno, a rjeđe okcipitalno. Intermitentni valovi su oni koji se pojavljuju povremeno te zauzimaju manje od 80% zapisa, a mogu se smatrati utjecajem AEL ako nisu uzrokovani pospanošću. Kontinuirani pak zauzimaju više od

80% zapisa i pojavljuju se bez prekida u mjeri koja se ne smatra fiziološkom s obzirom na dob pacijenta. Spori valovi mogu biti očitovanje djelovanja lijeka te upućivati na njegovu toksičnost, ali treba voditi računa da je njihova pojava na EEG-u jako nespecifična te se može javiti kao posljedica različitih cerebralnih disfunkcija i lezija kao i nekih ekstrakranijalnih uzroka. (20, 21, 38, 39) AEL češće uzrokuju pojavu intermitentnih sporih valova, i to prosječno u nešto više od 50% slučajeva korištenja bilo kojeg AEL, dok kontinuirane uzrokuju tek u nešto više od 18% slučajeva. S pojavom generaliziranih intermitentnih sporih valova se osobito povezuju CBZ te PB i to se tumači kao pojava difuzne encefalopatije. (20, 21) Pojava kontinuiranih sporih valova ukazuje na ozbiljniju encefalopatiju ili abnormalnost. Njihova pojava se rjeđe uočava i ne može se sa sigurnošću povezati s djelovanjem određenog AEL. (38) Dokazano se mogu javiti kao posljedica hiperamonemije nastale zbog korištenja valproata. (40) Predoziranje CBZ-om dovodi do pojave generaliziranih theta-delta sporih valova što se povezuje se potenciranjem GABA-A receptora u talamokortikalnim putevima. (41, 42) Opisano je kako će korištenje gabapentina kroz vrijeme uzrokovati povratak usporenih frekvencija na normalu te povećanje budnosti, koncentracije, pamćenja i reakcije. (43) Postoje istraživanja koja govore o mogućem djelovanju valproata na povećavanje alfa aktivnosti. (44) Najbolje istražen lijek, CBZ, osim što uzrokuje povećanje theta aktivnosti te smanjenje alfa aktivnosti, uzrokuje i povećanje beta aktivnosti. (41, 33) Takvo ponašanje smatra se karakterističnim i za PHT, a ono se povezuje sa slabljenjem pamćenja. (31) Povećanje beta aktivnosti uočeno je i kod nekih benzodiazepina. Diazepam i klonazepam u bolesnika s epilepsijom dovode do poništavanja abnormalnih aktivnosti te povećanja brze beta moždane aktivnosti što se povezuje s boljom

kontrolom napadaja. (21, 45) Barbiturati također dovode do povećanja beta aktivnosti, ali njezino povećanje će izostati u pacijenata s teškim epilepsijama. (22) Valproat dovodi do smanjenja beta aktivnosti i to posebno na stražnjim dijelovima tjemena. (44) Nova kvantitativna istraživanja koja su u obzir uzimala i dozu lijeka pokazuju ovisnost promjena u ritmovima ovisno o dozi. Tako primjerice fenitoin pri niskim dozama dovodi do slabljenja alfa aktivnosti i slabljenja frontalne theta aktivnosti. (21, 46)

### **5.3. Utjecaj AEL na IEA**

Količina interiktalne epileptiformne aktivnosti (IEA) ne korelira uvijek s brojem napadaja pa tako onda i terapija AEL nema uvijek utjecaj na suzbijanje IEA, čak i kada se postigne kontrola napadaja. (21) Akutno suzbijanje količine IEA-a i kontrola napadaja uočava se kod primjene intravenozno ili rektalno BD te kod primjene PHE. Karbamazepin ima varijabilne učinke. Može dovesti do smanjivanja, povećanja količine IEA ili biti bez značajnog utjecaja na IEA unatoč smanjenju napadaja. (47) Uspoređujući CBZ s PHT-om, on povećava broj generaliziranih epileptiformnih izbijanja. PB dovodi do smanjenja IEA za 90% u većine pacijenata s generaliziranim napadajima te će smanjiti broj oštih valova u pacijenata s žarišnim paroksizmalnim napadajima. (48) To smanjenje je tim veće što je veća doza lijeka, a korelira i sa suzbijanjem napadaja. Valproat je pokazao dobre učinke u kontroli napadaja kao i smanjivanju epileptiformne aktivnosti kod apsans napadaja, dok nije jasan njegov utjecaj na IEA kod drugih tipova epilepsija. Gabapentin također pokazuje smanjenje IEA povezano sa smanjenjem broja napadaja, ali je to potvrđeno manjim brojem

studija. Lamotrigin pak ima utjecaj na smanjenje IEA, ali nije uspješno dokazana korelacija tog smanjena sa smanjenjem učestalosti napadaja. (21, 28, 49)

## **6. Zaključak**

Korisnost EEG-a kao metode za dijagnosticiranje epilepsije je velika, ali kod tumačenja utjecaja AEL na rezultate EEG-a treba biti oprezan s obzirom da više čimbenika treba uzeti u obzir pri interpretaciji signala. Kao najčešći nalaz dobiva se usporavanje ritma, odnosno povećanje delta i theta aktivnosti, a smanjenje alfa aktivnosti. Ipak, moguća je i obrnuta pojava, ovisno o koncentraciji lijeka kao i povećanje beta aktivnosti. Promjene uočene na EEG-u povezuju se s njihovim utjecajem na kontrolu napadaja, njihovom neurotoksičnošću te utjecajem na kognitivne funkcije (pamćenje, pažnju, budnost). AEL mogu dovesti do slabljenja ili poboljšanja kognitivnih funkcija. Kvantitativni EEG koji u obzir uzima koncentracije lijekova, smatra se preciznijim za definiranje utjecaja lijekova te se predstavlja kao moguća buduća metoda korištena za razvoj strategije liječenja epileptičkih napadaja. Zasad, EEG ne možemo koristiti za praćenje terapije zbog nedovoljne istraženosti djelovanja AEL na zapis kao i zbog velike varijabilnosti do sada dobivenih rezultata.



## 7. Popis Literature

1. Höller, Y., Helmstaedter, C., & Lehnertz, K. (2018). Quantitative pharmaco-electroencephalography in antiepileptic drug research. *CNS Drugs*, 32(9), 839–848. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0557-x>
2. Petelin Gadže, Ž. , Poljaković, Z. , Nanković, S. , Šulentić, V. (2019.) *Epilepsija: dijagnostički i terapijski pristup*. Medicinska naklada, Zagreb
3. Shorvon, S., Guerrini, R., Cook, M., & Lhatoo, S. (2012). *Oxford textbook of epilepsy and epileptic seizures*. Oxford University Press.
4. Mattle, H., & Mumenthaler, M. (2017). *Fundamentals of neurology: An illustrated guide*. Thieme.
5. Goetz, C. G. (2007). *Textbook of Clinical Neurology*. Elsevier Health Sciences.
6. Shorvon, S. (2010). *Handbook of epilepsy treatment*. John Wiley & Sons.
7. Sazgar, M., & Young, M. G. (2019). *Absolute epilepsy and EEG rotation review: Essentials for trainees*. Springer.
8. Osorio, I., Zaveri, H. P., Frei, M. G., & Arthurs, S. (2016). *Epilepsy: The intersection of neurosciences, biology, mathematics, engineering, and physics*. CRC Press.
9. Das, S. (2019). *Lippincott illustrated reviews physiology*. Wolters kluwer india Pvt Ltd.
10. Petelin Gadže, Ž., Klasifikacija epilepsija, *Neurologija danas – odabrane teme, Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkoga bolničkog centra Zagreb Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsiju*, *Medicus* 2019;28(1):7-12
11. Katzung, B. G., & Trevor, A. J. (2020). *Basic and clinical pharmacology 15e*. McGraw-Hill Education / Medical.
12. Ritter, J. M., Flower, R. J., Henderson, G., Loke, Y. K., MacEwan, D., & Rang, H. P. (2018). *Rang & Dale's pharmacology*. Elsevier Health Sciences.

13. Shanbhag, T., & Shenoy, S. (2020). *Pharmacology for medical graduates, 4th updated edition*.
14. Siuly, S., Li, Y., & Zhang, Y. (2017). *EEG signal analysis and classification: Techniques and applications*. Springer.
15. MD, Dr. S. R. B., MD, Dr. A. M. H., MD, Dr. P. W. K., DO, Dr. W. O. T., Tatum, Dr. W., Benbadis, Dr. S., Husain, Dr. A., & Kaplan, Dr. P. (2007). *Handbook of EEG interpretation*. Demos Medical Publishing.
16. Ebersole, J. S., Husain, A. M., & Nordli, D. R. (2014). *Current practice of clinical electroencephalography*. Wolters Kluwer Health.
17. Wyllie, E., Gupta, A., & Lachhwani, D. K. (2006). *The treatment of epilepsy: Principles & practice*. Lippincott Williams & Wilkins.
18. Husain, A. M., & Sinha, S. R. (2017). *Continuous EEG monitoring: Principles and practice*. Springer.
19. Schomer, D. L., & Silva, F. L. da. (2012). *Niedermeyer's electroencephalography: Basic principles, clinical applications, and related fields*. Lippincott Williams & Wilkins.
20. Anderer, P., Barbanoj, M. J., Saletu, B., & Semlitsch, H. V. (1993). Restriction to a limited set of eeg-target variables may lead to misinterpretation of pharmaco-eeg results. *Neuropsychobiology*, 27(2), 112–116. <https://doi.org/10.1159/000118963>
21. Duncan, J. S. (1987). Antiepileptic drugs and the electroencephalogram. *Epilepsia*, 28(3), 259–266. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1987.tb04216.x>
22. Limotai, C., Phayaph, N., Pattanasilp, B., Mokklaew, J., & Limotai, N. (2020). Effects of antiepileptic drugs on electroencephalography (EEG): Insights and applicability. *Epilepsy & Behavior*, 110, 107161. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107161>
23. Höller, Y., Helmstaedter, C., & Lehnertz, K. (2018). Quantitative pharmaco-electroencephalography in antiepileptic drug research. *CNS Drugs*, 32(9), 839–848. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0557-x>

24. Haas, L. F. (2003). Hans Berger (1873-1941), Richard Caton (1842-1926), and electroencephalography. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(1), 9–9. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.1.9>
25. Clemens, B., Ménes, A., Piros, P., Bessenyei, M., Altmann, A., Jerney, J., Kollár, K., Rosdy, B., Rózsavölgyi, M., Steinecker, K., & Hollódy, K. (2006). Quantitative EEG effects of carbamazepine, oxcarbazepine, valproate, lamotrigine, and possible clinical relevance of the findings. *Epilepsy Research*, 70(2–3), 190–199. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2006.05.003>
26. Aiyer, R., Novakovic, V., & Barkin, R. L. (2016). A systematic review on the impact of psychotropic drugs on electroencephalogram waveforms in psychiatry. *Postgraduate Medicine*, 128(7), 656–664. <https://doi.org/10.1080/00325481.2016.1218261>
27. Salinsky, M. C., Binder, L. M., Oken, B. S., Storzbach, D., Aron, C. R., & Dodrill, C. B. (2002). Effects of gabapentin and carbamazepine on the EEG and cognition in healthy volunteers. *Epilepsia*, 43(5), 482–490. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.22501.x>
28. Sannita, W. G., Gervasio, L., & Zagnoni, P. (1989). Quantitative EEG effects and plasma concentration of sodium valproate: Acute and long-term administration to epileptic patients. *Neuropsychobiology*, 22(4), 231–235. <https://doi.org/10.1159/000118622>
29. Jobert, M., Wilson, F. J., Ruigt, G. S. F., Brunovsky, M., Prichep, L. S., & Drinkenburg, W. H. I. M. (2012). Guidelines for the recording and evaluation of pharmaco-eeeg data in man: The International Pharmaco-EEG Society (IPEG). *Neuropsychobiology*, 66(4), 201–220. <https://doi.org/10.1159/000343478>
30. Wilkus, R. J., Dodrill, C. B., & Troupin, A. S. (1978). Carbamazepine and the electroencephalogram of epileptics: A double blind study in comparison to phenytoin. *Epilepsia*, 19(3), 283–291. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1978.tb04491.x>

31. van Wieringen, A., Binnie, C. D., Meijer, J. W. A., Peck, A. W., & de Vries, J. (1989). Comparison of the effects of lamotrigine and phenytoin on the EEG power spectrum and cortical and brainstem-evoked responses of normal human volunteers. *Neuropsychobiology*, *21*(3), 157–169. <https://doi.org/10.1159/000118570>
32. Meador, K. J., Loring, D. W., Abney, O. L., Allen, M. E., Moore, E. E., Zamrini, E. Y., & King, D. W. (1993). Effects of carbamazepine and phenytoin on EEG and memory in healthy adults. *Epilepsia*, *34*(1), 153–157. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb02389.x>
33. Binnie, C. D., Boas, W. van E., Kasteleijn-Nolste-Trenite, D. G. A., Korte, R. A., Meijer, J. W. A., Meinardi, H., Miller, A. A., Overweg, J., Peck, A. W., Wieringen, A., & Yuen, W. C. (1986). Acute effects of lamotrigine (BW430C) in persons with epilepsy. *Epilepsia*, *27*(3), 248–254. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1986.tb03536.x>
34. Nuwer, M. (1997). Assessment of digital EEG, quantitative EEG, and EEG brain mapping: Report of the American Academy of Neurology and the American Clinical Neurophysiology Society\* [RETIRED]. *Neurology*, *49*(1), 277–292. <https://doi.org/10.1212/wnl.49.1.277>
35. Aldenkamp, A. P., Arends, J., Bootsma, H. P. R., Diepman, L., Hulsman, J., Lambrechts, D., Leenen, L., Majoie, M., Schellekens, A., & deVocht, J. (2002). Randomized double-blind parallel-group study comparing cognitive effects of a low-dose lamotrigine with valproate and placebo in healthy volunteers. *Epilepsia*, *43*(1), 19–26. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.29201.x>
36. Konishi, T., Naganuma, Y., Hongou, K., Murakami, M., Yamatani, M., & Okada, T. (1995). Effects of antiepileptic drugs on EEG background activity in children with epilepsy: Initial phase of therapy. *Clinical Electroencephalography*, *26*(2), 113–119. <https://doi.org/10.1177/155005949502600209>

37. Salinsky, M., Storzbach, D., Oken, B., & Spencer, D. (2007). Topiramate effects on the EEG and alertness in healthy volunteers: A different profile of antiepileptic drug neurotoxicity. *Epilepsy & Behavior*, *10*(3), 463–469.  
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.12.011>
38. Schaul, N., Lueders, H., & Sachdev, K. (1981). Generalized, bilaterally synchronous bursts of slow waves in the EEG. *Archives of Neurology*, *38*(11), 690–692.  
<https://doi.org/10.1001/archneur.1981.00510110050006>
39. Sittig W, Badian M, Rupp W, Taeuber K. The effect of clobazam and diazepam on computer EEG, vigilance and psychomotor performance. In: *Hindmarch I, Stonier PD, eds. Royal Society of Medicine international congress and symposium series no 43. London: Royal Society of Medicine, 1981:39- 40.*
40. Chadwick, D. W., Cumming, W. J. K., Livingstone, I., & Cartlidge, N. E. F. (1979). Acute intoxication with sodium valproate. *Annals of Neurology*, *6*(6), 552–553.  
<https://doi.org/10.1002/ana.410060616>
41. Chauhan, B., Patanvadiya, A., & Dash, G. K. (2017). Carbamazepine toxicity–induced spindle coma: A novel case report. *Clinical Neuropharmacology*, *40*(2), 100–102. <https://doi.org/10.1097/wnf.0000000000000206>
42. Bertram, M., Fabian, C. W., Schwarz, S., & Schwab, S. (1998). Massive carbamazepine overdose: Clinical and neurophysiological findings. *Journal of Neurology*, *245*(11), 745–747. <https://doi.org/10.1007/s004150050279>
43. Salinsky, M. C., Binder, L. M., Oken, B. S., Storzbach, D., Aron, C. R., & Dodrill, C. B. (2002). Effects of gabapentin and carbamazepine on the EEG and cognition in healthy volunteers. *Epilepsia*, *43*(5), 482–490.  
<https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.22501.x>

44. Bruni, J., Wilder, B. J., Bauman, A. W., & Willmore, L. J. (1980). Clinical efficacy and long-term effects of valproic acid therapy on spike-and-wave discharges. *Neurology*, *30*(1), 42–42. <https://doi.org/10.1212/wnl.30.1.42>
45. Browne, T. R., & Penry, J. K. (1973). Benzodiazepines in the treatment of epilepsy A review. *Epilepsia*, *14*(3), 277–310. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1973.tb03965.x>
46. Buchthal, F., Svensmark, O., & Schiller, P. J. (1960). Clinical and electroencephalographic correlations with serum levels of diphenylhydantoin. *Archives of Neurology*, *2*(6), 624–630. <https://doi.org/10.1001/archneur.1960.03840120030004>
47. Gotman, J., & Marciani, M. G. (1985). Electroencephalographic spiking activity, drug levels, and seizure occurrence in epileptic patients. *Annals of Neurology*, *17*(6), 597–603. <https://doi.org/10.1002/ana.410170612>
48. Juul-Jensen, P. (1968). Frequency of recurrence after discontinuance of anticonvulsant therapy in patients with epileptic seizures. *Epilepsia*, *9*(1), 11–16. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1968.tb04953.x>
49. Autret, A., Laffont, F., & Roux, S. (1983). Influence of waking and sleep stages on the inter-ictal paroxysmal activity in partial epilepsy with complex seizures. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *55*(4), 406–410. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(83\)90128-1](https://doi.org/10.1016/0013-4694(83)90128-1)

## 8. Životopis

Rođena sam 25.7. 1995. godine u Slavonskom Brodu. Nakon osnovne škole, 2010. godine, upisujem Opću gimnaziju "Matija Mesić". Tijekom gimnazije pišem za školske novine te sudjelujem u FAB-u. Napokon, 2014. upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom fakulteta zanimala sam se za neuroznanost te sudjelovala u aktivnostima sekcije. Također, imam izrađen znanstveni rad na području neurologije na temu "Depresija i kvaliteta života u pacijenata s epilepsijom". Radim u korisničkoj podršci telekomunikacijske firme Bonbon od 2017. godine. Od izvanfakultetskih aktivnosti, sudjelovala sam u organizaciji "Pričaj mi". Sudjelovala sam u kreiranju knjige "Ostani uz mene" koja govori o palijativnoj medicini sa svojim radom "Ja sam liječnik".