

# Epileptički status

---

Grozdanić, Nadja

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:017239>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-15**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Nadja Grozdanić**

# **Epileptički status**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Zdravke Poljaković-Skurić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022/2023.

## **Popis kratica**

ABCD airway, breathing, circulation, disability (dišni put, disanje, cirkulacija, oštećenje)

CT kompjutorizirana tomografija

EEG elektroencefalografija

EKT elektrokonvulzivna terapija

EMSE epidemiology-based mortality score in status epilepticus (epidemiološki utemeljena ljestvica mortaliteta u epileptičkom statusu)

FIRES febrile infection-related epilepsy syndrome (epileptički sindrom povezan s povišenom temperaturom)

GABA gama-aminomaslačna kiselina

GUK glukoza u krvi

ILAE International League Against Epilepsy (Međunarodna liga protiv epilepsije)

IM intramuskularno

IV intravenski

JIL jedinica intenzivnog liječenja

MR magnetska rezonancija

NCSE non-convulsive status epilepticus (nekonvulzivni epileptički status)

NGS nazogastrična sonda

NORSE new-onset refractory status epilepticus (novonastali refrakterni epileptički status)

SE status epilepticus (epileptički status)

SIRPIDs stimulus-induced rhythmic, periodic, or ictal discharges (stimulusom inducirana ritmička, periodička ili iktalna izbijanja)

SPECT single-photon emission computerized tomography (jednofotonska emisijska kompjuterizirana tomografija)

STESS status epilepticus severity score (ljestvica ozbiljnosti epileptičkog statusa)

## Sadržaj

Sažetak .....	
Abstract .....	
Definicija i klasifikacija .....	1
Epidemiologija, patofiziologija i etiologija .....	4
Dijagnostički algoritam.....	7
Terapijski pristup.....	9
Osnove EEG-a u epileptičkom statusu .....	12
Prognoza nakon epileptičkog statusa i procjenske ljestvice .....	17
Primjeri EEG nalaza .....	19
Zaključak .....	23
Zahvale .....	25
Literatura .....	26

# EPILEPTIČKI STATUS

Nadja Grozdanić

## Sažetak

Epileptički status ozbiljno je neurološko stanje koje zahtijeva hitnu dijagnostiku i liječenje kako bi se izbjegla dugoročna oštećenja centralnog živčanog sustava. Rana dijagnostika, stabilizacija pacijenta i pravovremena terapija ključni su čimbenici u poboljšanju ishoda za pacijente s epileptičkim statusom. Definicija epileptičkog statusa evoluirala je s novim saznanjima o patofiziologiji i tipovima napadaja, te sada uključuje vremenske odrednice t1 i t2 koje pomažu u određivanju pravovremenog liječenja. Klinička dijagnostika epileptičkog statusa uključuje klasifikaciju prema semiologiji, etiologiji, EEG korelatu i dobi pacijenta. Epileptički status se najčešće javlja kod osoba bez prethodne povijesti epilepsije, s većom stopom kod djece, osoba s mentalnim oštećenjima i strukturnim oštećenjima mozga, te je utjecaj dobi, spola, socioekonomskog statusa i okolišnih čimbenika također važan. Dijagnoza epileptičkog statusa uključuje procjenu kliničke slike i stanja svijesti pacijenta te dijagnostičke postupke kao što su EEG snimanje, laboratorijske pretrage krvi i likvora te neuroslikovne pretrage. EEG monitoring iznimno je važan za praćenje statusa i prepoznavanje njegove evolucije, no može biti izazovan u dijagnostici nekonvulzivnog epileptičkog statusa koji se često oslanja isključivo na EEG nalaz. Hitno zbrinjavanje epileptičkog statusa zahtijeva stabilizaciju pacijenta općim mjerama kao što su osiguranje dišnog puta, provjera vitalnih znakova, postavljanje intravenskih puteva, kardioprotekcija i korekcija elektrolitnog disbalansa. Specifične mjere liječenja uključuju primjenu brzodjelujućih benzodiazepina kao prve linije terapije, a u slučaju neuspjeha pristupa se drugoj liniji liječenja s intravenskim antiepilepticima ili u konačnici i anestheticima. Hitna elektroencefalografija indicirana je za pacijente s nejasnim poremećajima svijesti i ključna je za dijagnozu nekonvulzivnog epileptičkog statusa koji često može proći nezapaženo i završiti fatalno. Prognoza epileptičkog statusa ovisi o brojnim faktorima uključujući dob pacijenta, uzrok statusa, trajanje napadaja i stupanj svijesti, a ishod uvelike ovisi o pravovremenoj dijagnostici i liječenju. Epileptički status može biti ozbiljno stanje s visokom stopom smrtnosti i mogućnošću dugotrajnih oštećenja živčanog sustava. Stoga je brza dijagnostika, stabilizacija pacijenta i primjena adekvatne terapije od vitalnog značaja za smanjenje rizika od komplikacija.

Ključne riječi: SE (epileptički status), NCSE (nekonvulzivni epileptički status), EEG (elektroencefalografija)

# STATUS EPILEPTICUS

Nadja Grozdanić

## Abstract

Epileptic status is a serious neurological condition that requires urgent diagnosis and treatment to avoid long-term damage to the central nervous system. Early diagnosis, patient stabilization, and timely therapy are key factors in improving outcomes for patients with epileptic status. The definition of epileptic status has evolved with new knowledge about pathophysiology and seizure types, and now includes time-based criteria (t1 and t2) that help determine timely treatment. Clinical diagnosis of epileptic status involves classification based on semiology, etiology, EEG correlates and patient age. Epileptic status most commonly occurs in individuals without a prior history of epilepsy with higher rates in children, individuals with mental impairments and structural brain abnormalities, and the impact of age, gender, socioeconomic status and environmental factors is also important. Diagnosis of epileptic status involves assessment of the clinical picture and level of consciousness of the patient, as well as diagnostic procedures such as EEG monitoring, blood and cerebrospinal fluid laboratory tests and neuroimaging studies. EEG monitoring is crucial for controlling the status and recognizing its evolution, but it can be challenging in the diagnosis of non-convulsive epileptic status which often relies solely on EEG findings. Urgent management of epileptic status requires patient stabilization with general measures such as securing the airway, checking vital signs, establishing intravenous access, cardioprotection and correction of electrolyte imbalances. Specific treatment measures include the administration of rapidly acting benzodiazepines as first-line therapy, and in case of failure, second-line treatment with intravenous antiepileptic drugs or ultimately, anesthetics. Emergency electroencephalography is indicated for patients with cryptic loss of consciousness and is crucial for diagnosing non-convulsive epileptic status, which can often go unnoticed and result in fatal outcomes. The prognosis of epileptic status depends on numerous factors including patient age, cause of the status, duration of seizures and level of consciousness, and the outcome greatly depends on timely diagnosis and treatment. Epileptic status can be a serious condition with a high mortality rate and the potential for long-term damage to the nervous system. Therefore, rapid diagnosis, patient stabilization, and appropriate therapy are of vital importance in reducing the risk of complications.

Key words: SE (status epilepticus), NCSE (nonconvulsive status epilepticus), EEG (electroencephalography)

## Definicija i klasifikacija

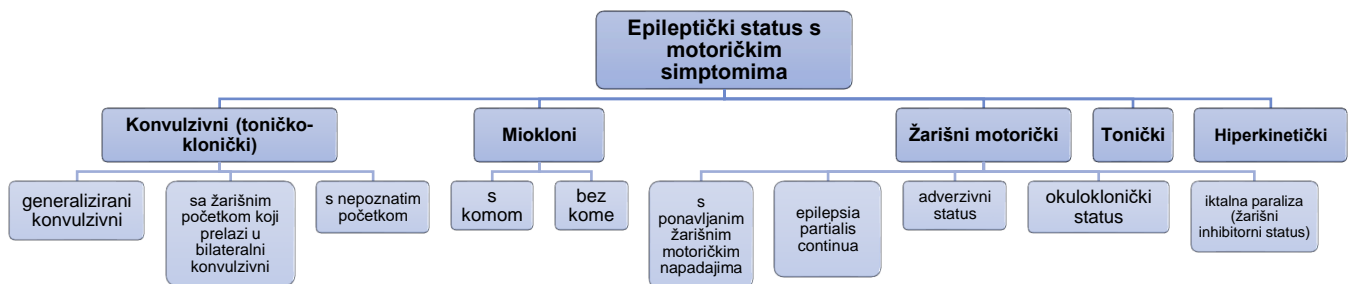
Epileptički status kao akutno stanje koje traje dulje od izoliranih i samoograničavajućih epileptičkih napadaja može uzrokovati dugoročna oštećenja centralnog živčanog sustava i predstavlja jedno od najhitnijih stanja u neurologiji. Definicija epileptičkog statusa tijekom vremena doživjela je mnoge promjene u skladu s novim saznanjima o etiologiji i patofiziološkim mehanizmima u podlozi nastanka ovog stanja te je omogućila njegovo pravovremeno prepoznavanje, preciznu dijagnostičku obradu i rani početak liječenja. (1-4)

U prošlosti je Međunarodna liga za borbu protiv epilepsije (ILAE) prvotno definirala epileptički status kao napadaj koji dovoljno dugo traje ili se ponavlja dovoljno često da dovodi do stabilnog prolongiranog epileptičkog stanja, odnosno stanja u kojem nema mogućnosti oporavka između napadaja. Međutim, s vremenom se javila potreba za preciznijim definiranjem vremena trajanja napadaja i kliničke prezentacije koji karakteriziraju epileptički status pa je tako brojnim revizijama 2015. nastala konačna definicija koja uzima u obzir patofiziologiju i tip epileptičkog statusa, kao i važnost vremenske odrednice donošenja odluka o kliničkom liječenju. Prema tome, epileptički status definiran je kao stanje koje je ili posljedica neuspjeha mehanizama koji prekidaju epileptički napadaj ili inicijacije mehanizama koji abnormalno prolongiraju napadaj (vrijeme t1) i ovisno o duljini trajanja i vrsti napadaja može dovesti do dugotrajnih posljedica (vrijeme t2) poput smrti ili ozljede neurona i promjena unutar neuronalne mreže. (5) Spomenuta je definicija posebna zbog toga što obuhvaća dvije važne vremenske odrednice u skladu s razvojem tijeka samog napadaja. Vremenska odrednica t1 predstavlja vrijeme kada napadaji više ne prestaju spontano i postaju abnormalno produljeni. U kliničkoj praksi iznosi 5 minuta i u tom je trenutku potrebno započeti s liječenjem. Vremenska odrednica t2 iznosi 30 minuta i predstavlja vrijeme nakon kojeg se smatra da dolazi sloma kompenzatornih mehanizama što rezultira ireverzibilnim posljedicama na neurone i neuronalne mreže te je unutar tog vremena potrebno implementirati agresivnije liječenje i po mogućnosti obuzdati napadaj. Ovi vremenski okviri dokazani su za konvulzivni napadaj s poremećajem svijesti, dok je definicija nekonvulzivnog epileptičkog statusa manje konkretna jer njegove vremenske odrednice za sada još nisu u potpunosti razjašnjene. (1-5)

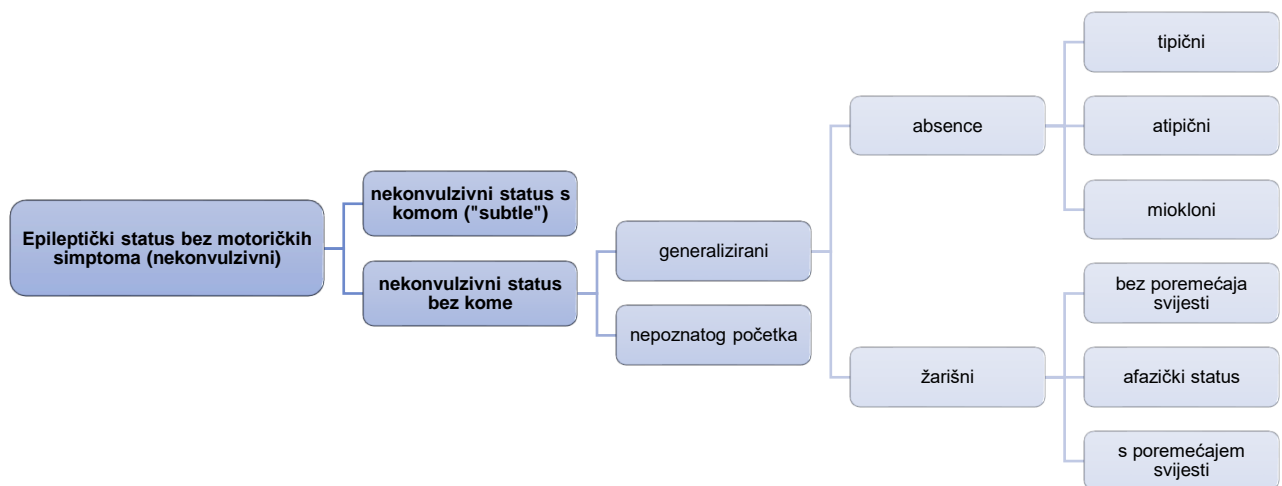
U okviru kliničke dijagnostike epileptičkog statusa i potrebe za što bržim određivanjem njegovog uzroka i odgovarajućeg terapijskog pristupa, svakog pacijenta u epileptičkom statusu bilo bi idealno klasificirati prema četiri osnovice: semiologiji, etiologiji, EEG korelatu i dobi. (5)



Podjela epileptičkog statusa prema semiologiji u skladu s ILAE (2015.) prikazana je na slici 1.1. i 1.2.



Slika 1.1. Podjela epileptičkog statusa prema semiologiji u skladu s klasifikacijom Međunarodne lige za borbu protiv epilepsije (ILAE 2015.)



Slika 1.2. Podjela epileptičkog statusa prema semiologiji u skladu s klasifikacijom Međunarodne lige za borbu protiv epilepsije (ILAE 2015.)

Ovisno o vremenu trajanja statusa i terapijskom algoritmu, epileptički status u kliničkoj praksi također možemo podijeliti na početni, uspostavljeni, refrakterni te superrefrakterni status. Početni i uspostavljeni epileptički status razlikuju se u vremenu postavljanja dijagnoze i započinjanja prve odnosno druge linije liječenja što predstavlja vremenski okvir između vremena  $t_1$  i  $t_2$ , dakle od minimalno 5 do maksimalno 30-60 minuta. U slučaju da status nije reagirao na primjenu prve i druge linije terapije, potrebno je prijeći na agresivniju treću liniju liječenja koja uključuje anestetike, te tada govorimo o refrakternom epileptičkom statusu. Ukoliko niti nakon 24h od primjene anestetika nemamo adekvatan odgovor, radi se o superrefrakternom epileptičkom statusu koji predstavlja stanje perzistirajuće epileptogene aktivnosti i ima loš ishod.

U hitnim uvjetima kliničke prakse često nije moguće odmah razjasniti etiologiju napadaja niti brzo interpretirati EEG snimku, no budući da je epileptički status akutno neurološko stanje podložno dinamičkim promjenama i evoluciji simptomatologije, važno je napomenuti da trajni EEG nadzor predstavlja značajan prognostički čimbenik i služi kao nezaobilazan alat za procjenu učinka terapije. (1-8)

## Epidemiologija, patofiziologija i etiologija

Učestalost pojave epileptičkog statusa je od uvođenja nove definicije Međunarodnog društva za borbu epilepsije (ILAE 2015.) u porastu, pa tako prema austrijskoj studiji godišnja incidencija epileptičkog statusa iznosi 36.1/100 000 osoba, od čega je incidencija epileptičkog statusa s motoričkim simptomima 24.0/100 000 osoba, dok za nekonvulzivni epileptički status iznosi 12.1/100 000 osoba. Od svih prvih epizoda epileptičkog statusa, 7.2/100 000 su refrakterni, a 1.2/100 000 superrefrakterni. (9) Epileptički status se većinom javlja u osoba bez povijesti epileptičkih napadaja u anamnezi, i to najčešće u djece, osoba s mentalnim oštećenjima te osoba sa strukturalnom patologijom mozga, osobito frontalnog režnja. Barem 5% odraslih pacijenata s epilepsijom će u životu imati bar jednu epizodu statusa, dok kod djece taj postotak varira između 10 i 25%. (6-8) Nekonvulzivni epileptički status češće je primijećen u žena, a znatan porast incidencije epileptičkog statusa zabilježen je u osoba starijih od 50 godina. Za usporedbu, prema američkoj studiji iz Rochestera u periodu od 1965. do 1984. koja je koristila staru definiciju, godišnja incidencija epileptičkog statusa iznosila je 18.3/100 000 osoba. Ovakav značajan porast pripisuje se velikoj proporciji nekonvulzivnih epileptičkih statusa te povećanom udjelu starije populacije u razvijenim zemljama. Osim dobi, na učestalost pojave epileptičkog statusa utječu i rasa, socioekonomski status te drugi okolišni čimbenici. Važno je istaknuti i da su smanjenje dijagnostičkog vremenskog kriterija te dostupnost 24-satnog EEG nadzora također važni čimbenici koji dovode do učestalijeg postavljanja dijagnoze. (9) Smrtnost od epileptičkog statusa u raznim studijama kreće se između 5% i 39%, dok u razvijenim zemljama iznosi 15.9% te je povezana s etiologijom nastanka. (1-4) Loš ishod primijećen je u pacijenata s nekonvulzivnim fazama u semiološkoj evoluciji statusa te u osoba s poremećajem svijesti poput somnolencije, stupora i kome. Smatra se da ova dva čimbenika značajno utječu na prognozu. (9)

Patofiziološke promjene tijekom trajanja epileptičkog statusa možemo podijeliti u dvije faze. U prvoj fazi zbog povećanih metaboličkih potreba mozga dolazi do aktivacije kompenzatornih mehanizama koji pokušavaju spriječiti oštećenje neurona. Pojačano se iskorištavaju kisik i glukoza u moždanim stanicama, povećava se aktivnost autonomnog živčanog sustava i cerebralni protok krvi te kardijalni volumen. Kao rezultat, u organizmu dolazi do masivnog otpuštanja katekolamina i posljedične hiperglikemije, laktacidoze, hipertenzije i povećanja centralnog venskog tlaka te tahikardije. Prisutne su i hiperpireksija, hipersalivacija te često i povraćanje i inkontinencija. Nakon 30 - 60 minuta neprekidne epileptogene aktivnosti, epileptički status prelazi u drugu fazu u kojoj kompenzacijski mehanizmi više ne mogu držati

korak s povećanim metaboličkim potrebama mozga zbog čega dolazi do dekompenzacije i posljedičnog gubitka homeostaze. Kako status progredira, sve više raste rizik od ireverzibilnog oštećenja neurona. Ono je posljedica cerebralnog edema i porasta intrakranijalnog tlaka (što uzrokuje cerebralnu hipoksiju i hipoglikemiju) te elektrolitnog i metaboličkog disbalansa u organizmu (koji dovode do hipoksije, hiperglikemije, hiponatrijemije, hipokalijemije te metaboličke i respiratorne acidoze). Hipoksija i srčano zatajenje pogoršavaju već kompromitiranu oksigenaciju centralnog živčanog sustava, a kontinuirana epileptogena izbijanja svojim izravnim ekscitotoksičnim djelovanjem u sklopu kojeg kalcij ulazi u stanicu i pokreće kaskadu apoptoze i nekroze stanica dodatno doprinose sada nezaobilaznom oštećenju mozga. U konačnoj fazi dolazi do plućnog edema, hiperpireksije i diseminirane intravaskularne koagulacije koja dovodi do multiorganskog zatajenja, a difuzni moždani edem uzrokuje daljnji porast intrakranijskog tlaka koji u konačnici dovodi do moždane smrti. (9) Zatajenje GABAergičkog te hiperaktivnost glutaminergičkog sustava predstavljaju bazu za farmakološko liječenje epileptičkog statusa čiji je cilj sprječavanje oštećenja mozga (1-4), zbog čega je izrazito bitna elektroencefalografska kontrola epileptogenih izbijanja tijekom napadaja koja nam omogućuje da se na vrijeme ordinira odgovarajuća terapija. (9)

Etiologija nastanka epileptičkog statusa raznolika je i kompleksna. Neki od najčešćih uzroka su cerebrovaskularne i neurodegenerativne bolesti u razvijenim zemljama, traume i hipoksijske ozljede mozga, infekcije centralnog živčanog sustava (češće u nerazvijenim područjima svijeta), alkohol, intoksikacije, neuzimanje antiepileptičke terapije, metabolički disbalans, intrakranijalni tumori i slično. U rjeđe uzroke nastanka ubrajaju se bolesti s autoimunom podlogom, genetički poremećaji, mitohondrijske bolesti, rijetke infekcije te neki lijekovi. Prema etiologiji, epileptički status možemo podijeliti na simptomatski odnosno uzrokovan poznatim strukturalnim, metaboličkim, upalnim, infektivnim, toksičnim ili genetskim čimbenicima, te na kriptogeni odnosno onaj nepoznatog i nedefiniranog uzroka. Nadalje, simptomatski uzroci epileptičkog statusa dodatno se dijele prema vremenu nastanka na akutne (epileptički status nastao unutar 7 dana od moždanog udara, intoksikacije, infekcije, encefalitisa, prestanka uzimanja terapije itd.), odgođene (npr. posttraumatski) te progresivne (najčešće zbog progresivnih strukturalnih promjena mozga poput tumora, demencija i drugih neurodegenerativnih bolesti). Osim spomenutih uzroka, epileptički status može nastati i u sklopu već definiranih elektrokliničkih sindroma poput West sindroma, Ohtahara sindroma, Angelmanovog sindroma, Lennox-Gastaut sindroma i slično. (1-5)

Kao posebni klinički entiteti ističu se novonastali refrakterni epileptički status, tzv. NORSE (New Onset Refractory Status Epilepticus) te epileptički sindrom povezan s povišenom temperaturom ili FIRES (Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome). NORSE je klinička

prezentacija novonastalog refraktornog epileptičkog statusa u pacijenata bez ranije poznate i aktivne epilepsije ili već postojećih relevantnih neuroloških, metaboličkih ili toksičkih poremećaja. Uključuje i pacijente koji imaju dijagnozu novonastale virusne infekcije ili autoimunog encefalitisa te pacijente s prethodnom ozljedom mozga ili epilepsijom koji su bez napadaja već 10 godina te ne uzimaju anitepileptičku terapiju više od 5 godina, a prezentiraju se s novonastalim refrakternim statusom. FIRES je podkategorija NORSE-a koja uključuje sve dobne skupine i odnosi se na akutni nastup statusa kojem je između 2 tjedna i 24 sata prije nastanka prethodila infekcija s febrilitetom. U trenutku pojave statusa febrilitet može i ne mora biti prisutan. Patofiziološki mehanizmi povezani s nastankom ova dva stanja nisu još poznati, no smatra se da nastaju postinfektivno i posredovani su citokinima. Terapijski odgovor je obično razočaravajuć na većinu lijekova, čak i imunoterapiju, no ketogena dijeta pokazala je određenu učinkovitost u nekim slučajevima. Epileptički status u kliničkoj slici obično slijedi refrakternu multifokalnu epilepsiju bez razdoblja latencije sa značajnim neurološkim sekvelama. (10-14)

## Dijagnostički algoritam

Prvi korak u dijagnostičkom postupku epileptičkog statusa procjena je kliničke slike i inicijalnog stanja svijesti pacijenta. Potrebno je prema konvulzivnoj simptomatologiji što prije utvrditi radi li se o epileptičkom statusu s motoričkim simptomima ili pak nekonvulzivnom epileptičkom statusu s eventualnim poremećajem stanja svijesti budući da taj podatak izrazito utječe na prognozu i ishod epileptičkog statusa. (1-4, 6-9,14)

U inicijalnom pristupu pacijentu bitno je paralelno uz stabilizaciju pacijenta i primjenu odgovarajuće terapije što prije utvrditi etiologiju nastanka epileptičkog statusa. Jedan od najvažnijih dijagnostičkih alata jest EEG tj. elektroencefalografsko snimanje, koje često u hitnim slučajevima nažalost nije dostupno, no ipak ga treba napraviti što je prije moguće jer daje vrlo vrijedne informacije o etiologiji i progresiji statusa te utječe na klinički pristup i daljnju odluku o terapiji. U hitnim situacijama potrebno je odmah laboratorijski provjeriti acidobazni status, koncentraciju glukoze i elektrolite u krvi, te po mogućnosti napraviti osnovnu neuroslikovnu obradu u vidu CT-a mozga. Osim navedenih pretraga, za procjenu etiologije značajni su i nalazi jetrene i bubrežne funkcije, toksikološki nalazi, krvna slika i koagulacija, analiza likvora, detaljne neuroslikovne pretrage (MR, SPECT) te imunološka i genetička obrada, sve po redoslijedu hitnosti ovisno o kliničkim okolnostima i stanju pacijenta. EEG nalaz i dodatna obrada, koliko god bili važni, ni u kojem slučaju ne smiju odgoditi hitno zbrinjavanje pacijenta i primjenu terapije. (1-8)

Ukoliko se epileptički status nastavi usprkos poduzetim mjerama zbrinjavanja i primijenjenoj farmakoterapiji, pacijenta je potrebno prebaciti u jedinicu intenzivnog liječenja na intenzivni 24-satni monitoring vitalnih parametara, oksimetrije, kapnometrije, intraarterijskog i centralnog venskog tlaka te EEG nadzor. Motorička aktivnost se smanjuje kako status progredira, međutim epileptogena elektrografska izbijanja mogu i dalje ostati prisutna, pogotovo u komatoznih i ventiliranih pacijenata, što uzrokuje oštećenja kortikalnih neurona i ostavlja dugoročne posljedice na centralni živčani sustav. Zbog toga je EEG monitoring izrazito važan kako bi se na vrijeme prepoznale eventualne promjene kvalitete epileptičkog statusa i spriječila daljnja oštećenja mozga. (6,7,8)

Posebni dijagnostički izazov predstavlja nekonvulzivni epileptički status s promjenom svijesti. Često je teško klinički razlikovati postiktalno stanje od aktivnog nekonvulzivnog statusa. Budući da se mnoga stanja poput encefalopatije, vaskularnih događaja, intoksikacije, metaboličkog i elektrolitskog disbalansa te pogotovo psihijatrijskih poremećaja mogu klinički prezentirati kao nekonvulzivni epileptički status, dijagnostika uvelike ovisi o elektroencefalografskom nalazu. U praksi se za dijagnozu nekonvulzivnog epileptičkog statusa koriste standardizirani „Salzburški“ EEG kriteriji kao i druga slikovna, laboratorijska i

toksikološka dijagnostika koji zajedno omogućuju sprječavanje pogrešne dijagnoze u pacijenata kod kojih neko drugo podležeće stanje uzrokuje stereotipne EEG promjene. Ukoliko se sumnja na drugi uzrok napadaja, no očekivani slikovni, laboratorijski i toksikološki nalazi ne mogu adekvatno objasniti perzistirajuće specifične promjene u EEG zapisu, govorimo o povećanom elektro-parakliničkom rascjepu uzrokovanom dodatnim opterećenjem napadajima koji u kliničkoj praksi može uvelike pripomoći u pravovremenoj i točnoj dijagnozi nekonzulzivnog epileptičkog statusa. (1-4)

## Terapijski pristup

Zbrinjavanje epileptičkog statusa u hitnim situacijama podrazumijeva paralelnu stabilizaciju pacijenta općim mjerama liječenja i primjenu odgovarajuće specifične terapije.

Pod općim mjerama podrazumijevamo sprječavanje ozljede bolesnika, provjeru vitalnih znakova, osiguranje dišnog puta uz eventualnu intubaciju (ukoliko je poremećaj disanja ireverzibilan), zatim postavljanje perifernog odnosno centralnog venskog puta te postavljanje nazogastrične sonde i urinarnog katetera, kardioprotekciju, kontrolu tlaka i tjelesne temperature, korekciju elektrolitnog disbalansa prema nalazu hitnog laboratorija i eventualnu primjenu intravenske glukoze ili tiamina ukoliko postoji indikacija (hipoglikemija, alkoholizam). (1-8)

Specifične mjere liječenja podrazumijevaju primjenu odgovarajuće medikamentozne terapije i mjera intenzivnog zbrinjavanja prema uspostavljenom terapijskom protokolu. Imajući na umu činjenicu da se rizik cerebralnog oštećenja povećava s trajanjem epileptičke aktivnosti, terapija se primjenjuje u fazama koje odgovaraju fazama progresije epileptičkog statusa. (6,7,8)

U početnoj fazi ranog konvulzivnog epileptičkog statusa unutar prvih 30 minuta kao prva linija liječenja koriste se brzodjelujući benzodiazepini. Konvencionalno se daje diazepam u dozi od 10 mg rektalno u obliku klizme ili intravenski brzinom do 5 mg/min. Doza se po potrebi može ponoviti do 3 puta. Osim diazepam, može se dati i lorazepam u intravenskom bolusu od 4mg koji je pokazao dugotrajniji učinak u odnosu na diazepam. U slučaju prečestog ponavljanja doze, postoji rizik od akumulacije lijeka i nastanka respiratorne depresije i hipotenzije. Kao posebno prikladna terapija ističe se midazolam koji se može dati intramuskularno, intranazalno ili u obliku bukalnog spreja u dozi 5-10 mg. (1-8,14) Bukalna primjena midazolama pokazala se jednako efektivna u zaustavljanju epileptičkog statusa kao rektalni diazepam, međutim, zbog svog kratkog poluvremena eliminacije u 20-30% slučajeva neće uspjeti zaustaviti status. Izrazitu pažnju treba pridodati dozama lijekova jer se pokazalo da kod velikog broja pacijenata kod kojih epileptički status nije bio prekinut nakon prve linije terapije, primijenjena doza benzodiazepina nije bila dovoljno velika da zaustavi napadaj. (1-4)

Nakon 30 minuta neprestane epileptičke aktivnosti govori se o uspostavljenom epileptičkom statusu te se pristupa drugoj liniji liječenja koja obuhvaća intravenske antiepileptike.

Fenobarbital se pokazao kao najefikasniji u prekidanju i kontroli epileptičkog statusa, a daje se u dozi od 20 mg/kg ponavljano u infuziji. Alternativa su levetiracetam u bolusu 1000-3000



mg (maksimalno 4500 mg u jednoj dozi, tj. 9000 mg/dan) ili lakozamid u bolusu 200-400 mg koji su kardiorespiratorno sigurniji, imaju manje nuspojave te manje interakcija s drugim lijekovima. (1-8,14)

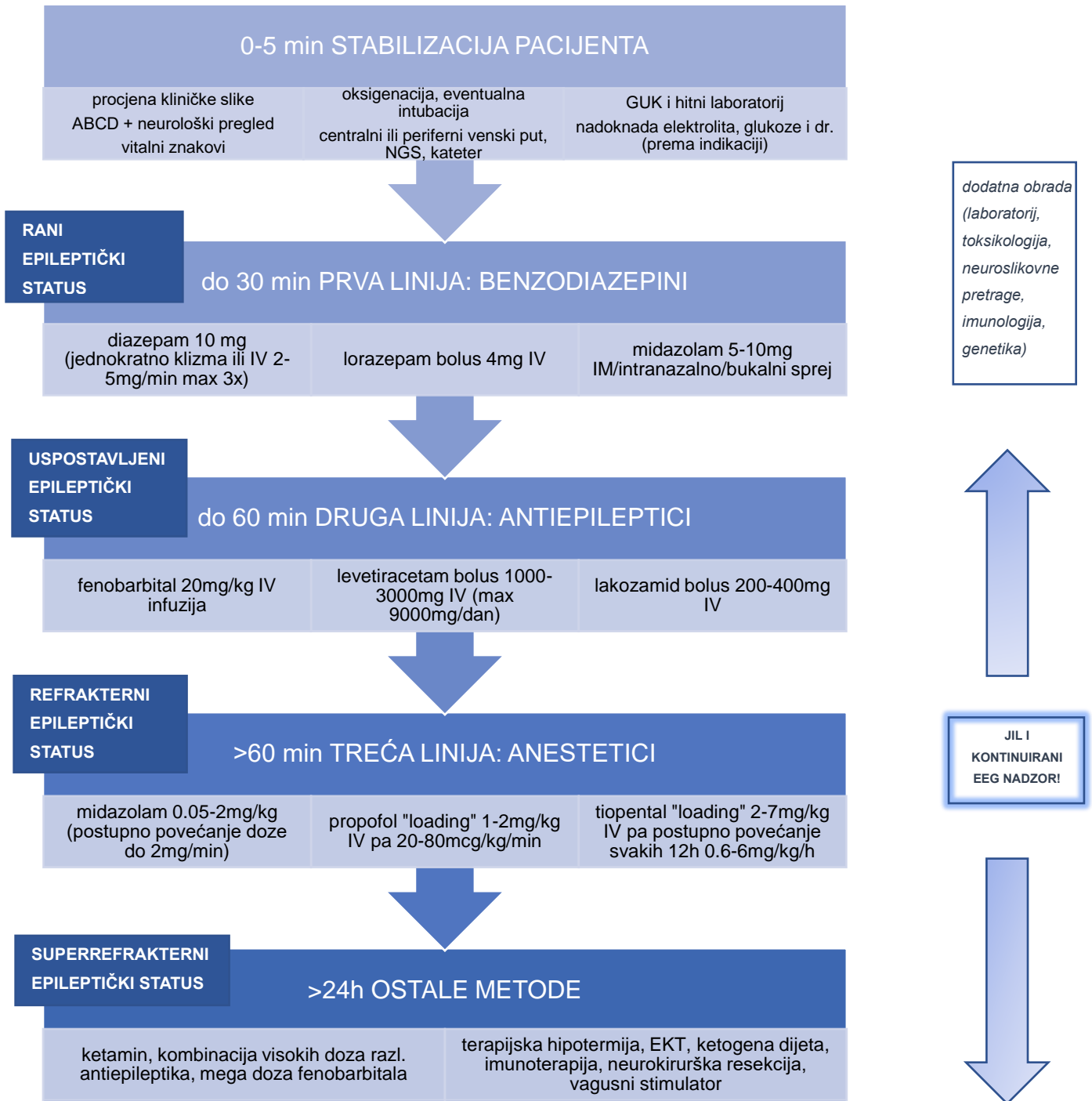
Ukoliko se uz primjenu prve i druge linije liječenja ne uspostavi kontrola nad napadajima, epileptički status prelazi u refrakterni i pacijenta je potrebno prebaciti u jedinicu intenzivnog liječenja na intenzivno zbrinjavanje i monitoring vitalnih funkcija. Ukoliko ovakvo stanje potraje 7 dana ili više, govori se o prolongiranom refrakternom epileptičkom statusu. U ovoj fazi kao treća linija liječenja potrebna je primjena intravenskih anestetika, a u tu svrhu koriste se midazolam (0.05-2 mg/kg s postupnim povećanjem doze do kontinuirane infuzije 2mg/min), propofol (inicijalno u „loading“ dozi 1-2 mg/kg, a zatim 20-80 mcg/kg/min) te tiopental (2-7 mg/kg „loading“ doza, a zatim prijeći na infuziju 0.6-6 mg/kg/h uz postupno povećanje doze svakih 12h zbog velike tendencije akumulacije i opasnosti od nastanka duboke hipotenzije). Cilj anestezije je postići terapijsku komu, odnosno dubina sedacije trebala bi biti tolika da potpuno zaustavi epileptogenu kliničku sliku i aktivnost na EEG-u sve do pojave „burst suppression“ uzorka. Mehanička ventilacija i kontinuirani EEG nadzor moždane aktivnosti u ovoj su fazi neizostavni. Prognoza kod pacijenata u anesteziji puno je lošija i povezana je s visokim morbiditetom i mortalitetom, zbog čega je potrebno terapijski odgovor pažljivo evaluirati na dnevnoj bazi sve dok se kliničkom procjenom i EEG-om ne uspije dokazati „burst suppression“ uzorak u trajanju od 24h. U tom se trenutku liječenje smatra uspješnim, terapija se može početi postupno ukidati i pacijenta pripremiti za odvajanje s mehaničke ventilacije. (1-8,14,15)

Ukoliko primjena anestetika traje dulje od 24h bez poboljšanja, radi se o superrefrakternom epileptičkom statusu, a ako traje barem 7 dana, govori se o prolongiranom superrefrakternom statusu. Predložene mjere liječenja uključuju primjenu ketamina, kombinacije visokih doza različitih antiepileptika te mega dozu fenobarbitala koja se pokazala prikladnom za dugoročnu uporabu jer uzrokuje manju depresiju respiracije u usporedbi s drugim anestheticima. Za superrefraktorni status koji je otporan na navedene metode liječenja, u obzir se mogu uzeti i terapijska hipotermija, elektrokonvulzivna terapija, ketogena dijeta, imunoterapija, neurokirurška resekcija epileptogenog žarišta te vagusna stimulacija. (1-4,14)

Što se tiče liječenja nekonvulzivnog epileptičkog statusa, ne postoji univerzalni konsenzus. Cilj je svakako prevenirati eskalaciju terapije prema anestheticima kako bi se smanjilo opterećenje lijekovima u osoba koje su na respiratoru na intenzivnoj njezi i koje bi zbog postojećih komorbiditeta bilo teško odvojiti s mehaničke ventilacije. U tu svrhu koristi se kombinacija dvaju ili više već spomenutih antikonvulzivnih lijekova, ovisno o vrsti

nekonvulzivnog statusa. Najčešće se koriste benzodiazepini i antiepileptici kao levetiracetam i lakozamid, te fenitoin i valproat kojih nema na hrvatskom tržištu. (1-8,14)

Dijagnostički i terapijski algoritam pristupa pacijentu s epileptičkim statusom naveden je na slici 2.



Slika 2. Dijagnostički i terapijski algoritam pristupa pacijentu s epileptičkim statusom

## Osnove EEG-a u epileptičkom statusu

Indikacija za hitnu elektroencefalografiju jesu svi pacijenti s nejasnim poremećajima svijesti. Strukturalna i funkcionalna oštećenja uzlaznog retikularnog aktivirajućeg sustava, temporolimbickog sistema i kortikosubkortikalnih veza dovode do promjena razine svijesti, a poznato je da EEG zapis korelira sa stupnjem i dubinom poremećaja svijesti te se koristi za prognoziranje ishoda poremećaja. Najveći značaj ima u dijagnostici nekonvulzivnog epileptičkog statusa kod kojeg poremećaj svijesti, ako postoji, može progredirati od blago promijenjenog do kome i gdje osim popratnih vegetativnih, bihevioralnih i subjektivnih neuroloških simptoma nema drugih vidljivih motoričkih i kliničkih manifestacija. Kod takvih pacijenata elektroencefalografija je neophodna za postavljanje dijagnoze epileptičkog statusa. Neconvulzivni epileptički status čest je kod pacijenata s komom s prevalecijom od 5 do čak 48%. Problem je razlučiti je li komu uzrokovao sam epileptički status ili pak neko drugo podležeće stanje. Također se postavlja pitanje koliko je aktivna epileptogena aktivnost doprinijela dubini kome, pogoršava li ona prognozu, te koju epileptiformnu aktivnost treba liječiti. (15)

EEG zapis u bolesnika s promijenjenom svijesti ovisi o dubini poremećaja. U plićim stadijima kome poput somnolencije i stupora, kao i kod dubokih lezija medijalnih struktura odnosno talamokortikalnih puteva, vidljiva je smanjena alfa aktivnost i povećana količina theta valova, a često se javlja i intermitentna ritmička delta aktivnost i to više frontalno nego posteriorno. Uzorci koji reagiraju na vanjski stimulus označavaju bolju prognozu od nereaktivnih i sporih grafoelemenata. U dubljim poremećajima svijesti javljaju se difuzna i lateralizirajuća produžena sporovalna izbijanja bez vremensko-prostorne evolucije te SIRPIDs odnosno stimulusom inducirana ritmička, periodička ili iktalna izbijanja. Opisani uzorci mogu se javiti i kod bolesnika s epilepsijom, no ne predstavljaju jasan iktalni element. Svaki iktalni uzorak s tipičnom vremensko-prostornom evolucijom ili epileptiformna izbijanja brža od 2.5 Hz u komatoznog pacijenta upućuju na sumnju na NCSE! (15)

Nekonvulzivni epileptički status se prema razini svijesti klasificira na absence status, žarišni status s poremećajem svijesti, te nemotorički status sa ili bez poremećaja svijesti. Kod absence statusa pojavljuju se kontinuirana generalizirana epileptiformna izbijanja uz najčešće blago sumračno stanje ili stupor, a koji mogu ponekad biti praćeni mioklonusima i ambulatornim automatizmima te varijabilnom amnezijom. Češći je kod već postojeće epilepsije i precipitiran je toksičnim ili metaboličkim faktorima. Za razliku od toga, žarišni status s poremećajem svijesti pokazuje lateralizirana epileptiformna izbijanja uz varijabilnu razinu promjena svijesti, od blagog poremećaja do dugotrajnog stupora i kome, što sve može i ne mora biti praćeno promjenama ponašanja u smislu pojačanog straha, agresije ili

iritabilnosti te automatizmima ili fokalnim motoričkim fenomenima. Kao treća skupina ističe se tzv "subtle" epileptički status koji predstavlja zadnji stadij prolongiranog konvulzivnog statusa i znak je lošeg ishoda. Radi se zapravo o elektrokliničkoj disocijaciji s opadajućim motoričkim fenomenima uz produljenu iktalnu EEG aktivnost. (6,7,8,15)

Epileptiformna izbijanja obilježje su EEG zapisa u epileptičkom statusu, no s vremenom mogu prevladati i neepileptiformni ritmički uzorci, što ukazuje na činjenicu da ne postoje specifični iktalni uzorci za vrijeme epileptičkog statusa. Iz tog razloga u svrhu opisivanja EEG uzorka u epileptičkom statusu predložena je posebna terminologija koja obuhvaća lokalizaciju uzorka, naziv grafoelementa, morfologiju, značajke povezane s vremenom, modulaciju te utjecaj terapije na EEG. (5)

Generalizirana periodička ritmička izbijanja često se nalaze u bolesnika s dubokim poremećajem svijesti zbog oštećenja talamokortikalnih puteva ili kortikalnih inhibitornih neurona koje može biti razne etiologije. Najčešće se radi metaboličkom disbalansu, ishemijskim oštećenjima, intoksikacijama ili produljenom trajanju statusa. Izbijanja su relativno uniformne morfologije i trajanja i javljaju se u relativno redovitim intervalima. Frekvencije su od 0.3 do nekoliko Hz te imaju najviše tri faze, a mogu se prikazati slično šiljak-val kompleksu kao nalaz EEG-a u absence statusu. U oba slučaja ovakav uzorak ne pokazuje ni vremensku ni prostornu evoluciju, no klinički postoji razlika, jer absence status nema dubokog poremećaja svijesti i uz ovakav nalaz EEG-a pokazuje dobar odgovor na antiepileptičku terapiju. Ritmička delta aktivnost predstavlja ponavljajuće uniformne spore valove bez jasnog intervala ponavljanja s frekvencijom manjom od 4 Hz, a klinički su značajni ako ih se detektira u više od 50% uzorka uz korelaciju s kliničkom slikom suptilnih motoričkih manifestacija (devijacija očiju, trzajevi lica). (15)

Lateralizirana periodička izbijanja nalazimo u širokom rasponu razina svijesti te mogu i ne moraju predstavljati iktalni uzorak. Najčešća etiologija uključuje encefalitis, moždani udar, traumatu, subarahnoidalno krvarenje, tumore i intoksikacije. (15) Frekvencije su manje od 1 Hz i javljaju se svakih par sekundi, a neki čak i u intervalima do 10 sekundi. (14) U korelatu s neuroslikovnim i kliničkim nalazom mogu upućivati na status, pogotovo ako su frekvencijom brži od 2 Hz što upućuje na pad parcijalnog tlaka kisika u intersticiju mozga i slamanje kompenzatornih mehanizama. (1-4) U komi su često praćeni razdobljima difuznog usporenja i naizmjenično neovisnim bilateralnim ili multifokalnim lateraliziranim periodičkim izbijanjima, ali mogu se javiti i sa superponiranom brzom aktivnošću. (15)

Trifazički valovi mogu se naći specifično u metaboličkim encefalopatijama, ali i u komi raznih uzroka. Radi se o kontinuiranim generaliziranim ritmičkim izbijanjima trifazičke morfologije i

frekvencije od 2 Hz. Takvi valovi mogu se vidjeti i u progresivnim epilepsijama poput Lennox-Gastaut sindroma. Danas su važan dijagnostički pokazatelj za nekonvulzivni status ako su lokalizirani ili lateralizirani te ako odgovaraju na primijenjenu terapiju. (15)

Alfa i theta koma uzorak povezani su sa strukturalnim oštećenjem moždanog debla, a javljaju se i nakon generalizirane hipoksijske ozljede. Alfa uzorak u komi difuzan je, bolje se vidi anteriorno i ne reagira na vanjske podražaje za razliku od alfa uzorka u budnosti. Bitno ga je razlikovati od sporih vretena u apaličkom sindromu te ostataka alfa aktivnosti u minimalno svjesnim stanjima. I alfa i theta uzorak u komi prolazni su i obično evoluiraju u niskovoltažni ili izoelektrični EEG kao znak blizine moždane smrti. Ne pokazuju vremensku i prostornu evoluciju i rijetko se viđaju za vrijeme iktalnog perioda. (15)

“Burst suppression” uzorak opisuje se kao suprimiranje generaliziranih izbijanja. Prvotno je definiran kao mjerilo dubine anestezije, no danas je poznato da se javlja u dubokim stadijima kome i predstavlja izmjenu generaliziranih intermitentnih sekvenci visokovoltažnih sporih ili zašiljenih valova različitih frekvencija (“burst”) s razdobljem gotovo izoelektrične aktivnosti (“suppression”) koji mogu trajati od nekoliko sekundi do nekoliko minuta. Obično se javljaju simetrično. Ovakav uzorak vezan je sa smanjenom metaboličkom aktivnosti mozga i nalazi se u slučaju intoksikacije, encefalopatije i hipotermije, a poznat je i kao patognomoničan loš prognostički znak u hipoksijskoj ozljedi mozga nakon kardiopulmonalnog aresta. Hipokapnija produljuje period supresije i skraćuje burst dok istodobno povećava njihovu amplitudu i frekvenciju. Osoba je u dubokoj komi te se eventualno mogu uočiti miokloni trzajevi u rukama, nogama ili licu. Ovakav se uzorak preporuča postići prilikom liječenja refrakternog i superrefrakternog epileptičkog statusa anestetima pri čemu mora obuhvaćati minimalno 50% snimke, period supresije treba trajati barem 5-10 sekundi, a burst valovi moraju biti monoformni i amplitude manje od 125 mikroV. “Burst suppression” uzorak potrebno je održati minimalno tijekom 24 sata prije nego što se anestetik počne postupno ukidati. (1-4,6-8,15)

U jedinicama za intenzivno liječenje neophodan je kontinuirani EEG nadzor za dijagnozu i praćenje uspješnosti liječenja pacijenata s epileptičkim statusom. Kontinuirano praćenje značajno olakšava otkrivanje subkliničke epileptiformne aktivnosti pacijenata u kritičnom stanju koja može biti znak lošeg ishoda. Dostupan je u obliku osnovnog trajnog 24-satnog nadzora ili trajnog video EEG nadzora te kao intermitentno snimanje u trajanju od 20 do 30 minuta. Postavljanje dijagnoze nekonvulzivnog epileptičkog statusa u bolesnika s komom vrlo je komplicirano i zahtijeva multidisciplinarnu suradnju. Inicijalno snimanje mora biti

više kanalno. Iktalni uzorak generaliziranih ili lateraliziranih periodičkih izbijanja frekvencije manje od 2.5 Hz ili ritmička sporovalna aktivnost brža od 0.5 Hz predstavljaju granicu nekonvulzivnog statusa, dok je za potpunu dijagnozu potreban barem još jedan od sljedećih kriterija: suptilni klinički iktalni fenomeni (diskretni elektrografski napadaj u trajanju duljem od 10 sekundi ili pak rekurentna ritmička epileptiformna aktivnost), tipična fluktuacija i vremensko-prostorna evolucija (promjena frekvencije, lokalizacije ili morfologije) ili pozitivan odgovor na terapiju unutar 10 min od primjene antiepileptika. (15)

Fluktuacijama podrazumijevamo barem tri promjene frekvencije za minimalno 0.5/s, lokalizacije za barem jednu standardnu interelektrodnu udaljenost ili morfologije u razmaku od maksimalno jedne minute, a koje se ne mogu kvalificirati kao evolucija. Ukazuju na mogući nekonvulzivni epileptički status, ali predstavljaju bolji prognostički znak od stacionarnog nalaza. U literaturi su opisane sljedeće vrste fluktuacija: blokiranje trifazičnih generaliziranih ritmičkih izbijanja kombinirano s naglašenim superponiranim frekvencijama niske amplitude unutar alfa raspona, izravnavanje theta koma uzorka, blokiranje theta frekvencija superponiranih na generaliziranim periodičkim izbijanjima, blokiranje generaliziranih periodičkih izbijanja te pojava niza polišiljaka. (15)

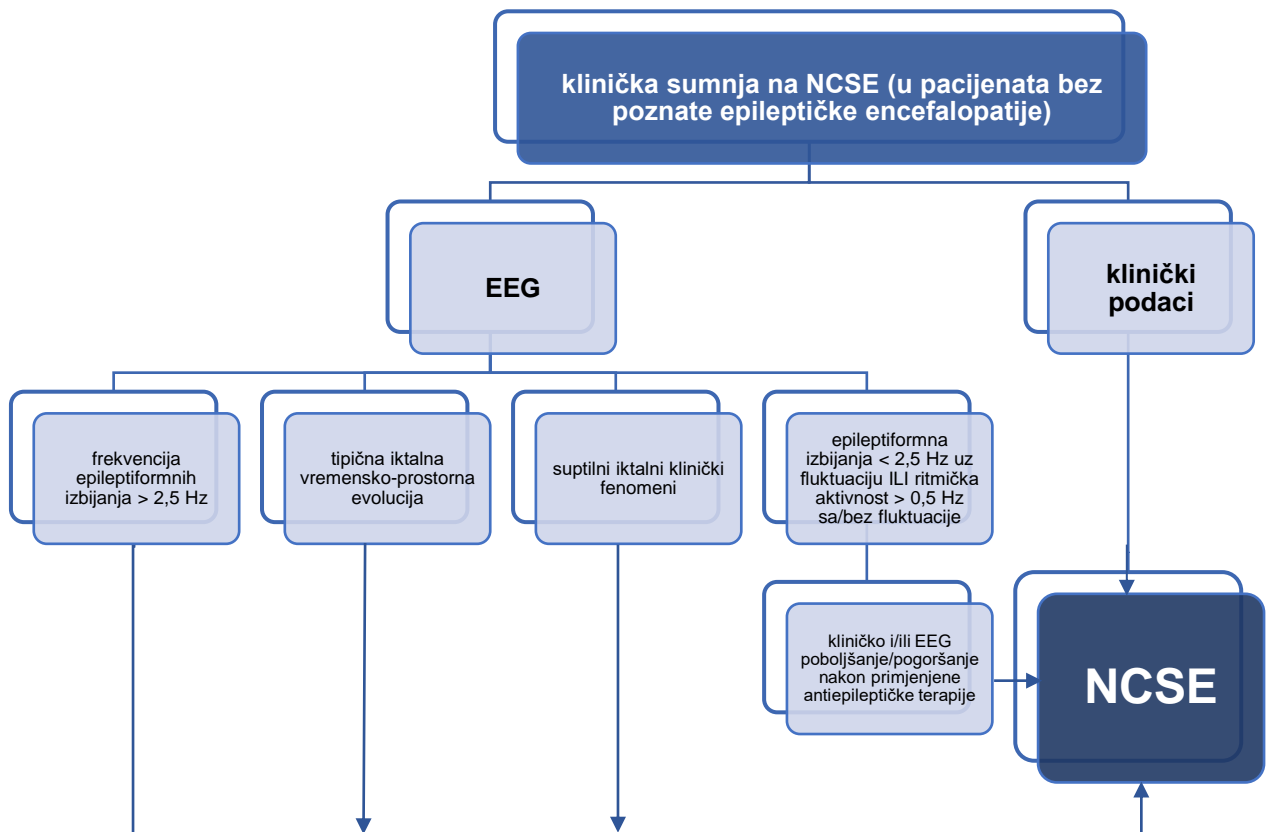
Tranzicija EEG nalaza predstavlja dugotrajnije promjene EEG zapisa iz lošijeg u gore ili obrnuto i definira se kao promjena morfologije uzorka iz jednog u drugu vrstu ili promjena frekvencije za više od 1 Hz s intervalom dužim od jedne minute. Tranzicija iz neevoluirajućeg u evoluirajući zapis u komatoznog pacijenta smatra se prema nekim autorima kao znak nekonvulzivnog epileptičkog statusa. (15)

Evolucija EEG zapisa opisuje se kao minimalno dvije sukcesivne promjene bilo frekvencije (u istom smjeru za barem 0.5/s), bilo morfologije uzorka u novi i do sad neviđeni ili promjene lokacije (širenje u ili iz barem dvije različite standardne 10-20 elektrodne lokacije). (15)

U svrhu olakšavanja zahtjevnog procesa dijagnoze nekonvulzivnog epileptičkog statusa u kliničkoj praksi, stručnjaci su konsenzusom 2013. godine razvili "Salzburške" kriterije za dijagnozu nekonvulzivnog epileptičkog statusa u pacijenata s komom. Ti su kriteriji u raznim testiranjima pokazali senzitivnost od više od 97%, specifičnost od gotovo 96% te dijagnostička preciznost veću od 96% u pacijenata s kliničkim znakovima nekonvulzivnog epileptičkog statusa. (8) Američko društvo kliničke neurofiziologije je 2021. godine uključilo Salzburške kriterije u svoju najnoviju reviziju EEG terminologije. Prema toj reviziji, epileptiformna izbijanja i evoluirajući uzorak zapisa ukazuju na mogući elektrografski epileptički status, dok vremenski određeni korelat kliničke slike i EEG-a uz poboljšanje nakon primjene antiepileptičke terapije određuje elektroklinički epileptički status. Uz ova dva entiteta uvodi se i pojam interiktalni kontinuum koji ustvari predstavlja mogući elektrografski

epileptički status i obuhvaća skupinu EEG zapisa koji mogu ukazivati na epileptičku aktivnost te uz koje postoji sumnja da pridonose poremećaju svijesti i ozljedi mozga, ali prema kriterijima ne odgovaraju u potpunosti epileptičkom napadaju. (1-4)

Algoritam dijagnostike nekonvulzivnog epileptičkog statusa prema modificiranim Salzburškim kriterijima prikazan je na slici 3.



Slika 3. Algoritam dijagnostike nekonvulzivnog epileptičkog statusa prema modificiranim Salzburškim kriterijima (prilagođeno iz "Which EEG patterns in coma are nonconvulsive status epilepticus?", Trinka E., Leitinger M., *Epilepsy & Behavior*, 2015)

## Prognoza nakon epileptičkog statusa i procjenske ljestvice

Smrtnost posljedično epileptičkom statusu još uvijek je visoka. U prosjeku iznosi oko 16%, a u slučaju refrakternog epileptičkog statusa čak i do 40%. Smrtnost u najvećem dijelu ovisi o dobi pacijenta i etiologiji nastanka statusa. Akutni i progresivni uzroci epileptičkog statusa poput hipoksije i anoksije, vaskularnih događaja, tumora, metaboličkog disbalansa, intoksikacije i traume češće završavaju smrću. Djeca i stariji od 65 godina posebno su ranjive skupine, potonji najčešće zbog zakašnjele ili pogrešno postavljene dijagnoze, kasnog početka liječenja i postishemijskih promjena mozga. Jedan od najvažnijih čimbenika koji utječe na morbiditet i mortalitet jest duljina trajanja statusa i brzina primjene ciljane terapije jer rizik od ireverzibilnog moždanog oštećenja raste što je status dulje izvan kontrole. Moždane funkcionalne rezerve se zbog opterećenja napadajima troše što dovodi do strukturalnog i funkcionalnog oštećenja i u konačnici neuronalne smrti. Drugi važni faktori koji utječu na prognozu jesu simptomatologija i evolucija progresije statusa te inicijalno stanje svijesti pacijenta. Epileptički statusi konvulzivne simptomatologije generalno imaju bolju prognozu od nekonvulzivnih, a puno lošiji ishod primijećen je u pacijenata kod kojih je nekonvulzivni epileptički status prešao u konvulzivni i obrnuto. Također, epileptički status s inicijalno promijenjenim stanjem svijesti u vidu somnolencije, stupora ili kome pokazuje vrlo visoku smrtnost u usporedbi sa statusom gdje je osoba pri svijesti ili narušene kognicije. (1-4,9)

Najčešće komplikacije nakon epileptičkog statusa povezane su s intubacijom i mehaničkom ventilacijom, pogotovo u pacijenata s refrakternim statusom koji se liječe u jedinici intenzivnog liječenja. Oni su i češće podložni tvrdokornim bolničkim infekcijama pluća, kože i mokraćnog sustava koje dodatno povećavaju smrtnost. Neposredne komplikacije sloma kompenzatornih mehanizama u epileptičkom statusu zahvaćaju gotovo sve organske sustave. U centralnom živčanom sustavu, hipoksijska i metabolička ozljeda mozga te oštećenje uslijed opterećenja napadajima dovode do razvoja citotoksičnog edema mozga i porasta intrakranijalnog tlaka, a može doći i do tromboze cerebralnih venskih sinusa te razvoja intrakranijskog krvarenja ili infarkta. Oštećenje autonomnog živčanog sustava dovodi do hiperpireksije, pojačanog znojenja te razvoja hiper- i hipotenzije što izravno utječe na kardiovaskularni sustav. Moguć je razvoj zatajenja srca, aritmija, pa čak i kardiogenog šoka i aresta. Respiratorni sustav također je zahvaćen gdje postoji opasnost od plućne hipertenzije i embolije, plućnog edema, aspiracijske pneumonije, bronhalne hipersekrecije i bronhoopstrukcije te respiratornog aresta. Sistemski, vidljivo je metaboličko urušavanje u vidu dehidracije, značajnog elektrolitskog disbalansa (poglavito hiponatrijemije, hiperkalijemije i hipoglikemije), akutnog jetrenog i bubrežnog zatajenja i akutnog



pankreatitisa, a u konačnici dolazi do rabdmiolize, diseminirane intravaskularne koagulacije i multiorganskog zatajenja. (6,7,8)

Za procjenu ishoda epileptičkog statusa i posljedičnu odluku o agresivnosti liječenja koriste se prognostičke ljestvice, a STESS ljestvica („status epilepticus severity score“) ističe se kao jedna od najjednostavnijih i najpouzdanijih za primjenu u kliničkoj praksi. Bazira se na procjeni inicijalne razine svijesti, kliničke prezentacije, dobi i anamnestičkog podatka o poznatoj epilepsiji. STESS ljestvica i bodovanje prikazani su u tablici 1. Osim STESS ljestvice, postoji i EMSE ljestvica („epidemiology-based mortality score in status epilepticus“) koja opširnije razrađuje postojeće kategorije STESS ljestvice, pa se tako dodaje bod za svako desetljeće života, uzima se u obzir ne samo klinička prezentacija nego i različita etiologija nastanka statusa, a gledaju se i EEG nalazi i komorbiditeti. Konačno, u jednoj retrospektivnoj kohortnoj studiji testirala se i prediktivna sposobnost procjenske ljestvica END-IT koja boduje prisutnost encefalitisa, progresiju statusa iz konvulzivnog u nekonvulzivni, rezistenciju na terapiju diazepamom, abnormalnost slikovnih nalaza te potrebu za endotrahealnom intubacijom. (1-4)

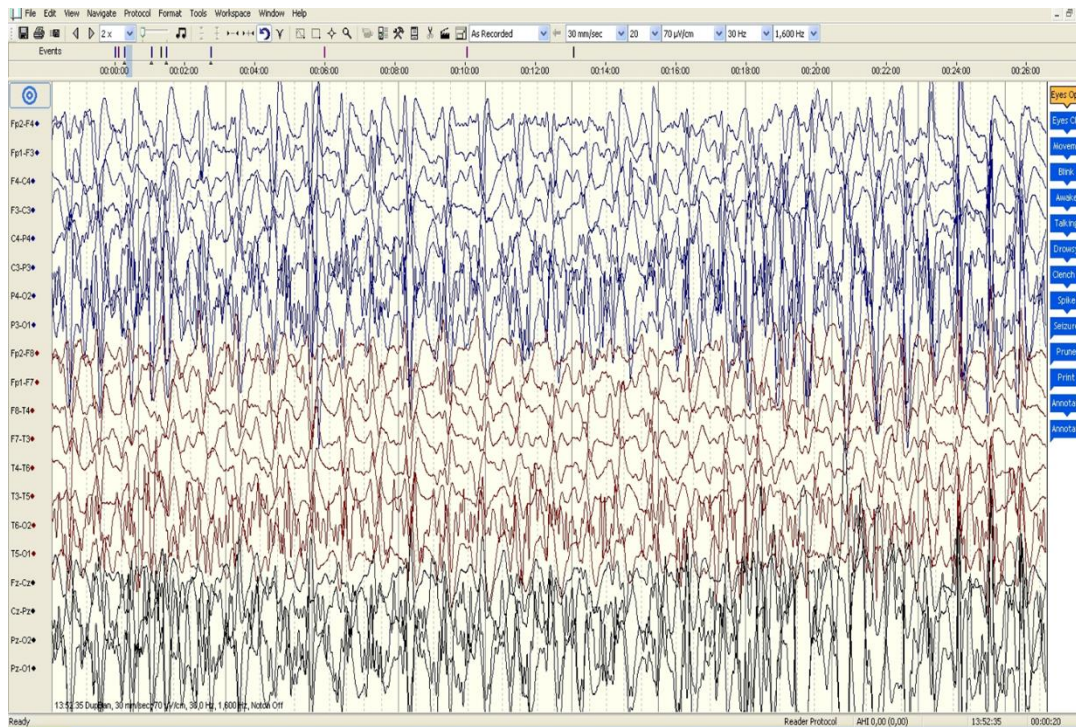
Tablica 1. STESS ljestvica i prikaz bodovanja

PARAMETAR	ZNAČAJKA	STESS OCJENA
Stanje svijesti	uredno stanje svijesti ili somnolencija	0
	stupor ili koma	1
Klinička prezentacija (najgori tip napadaja)	žarišni ( <i>simple-partial, complex-partial, absence, miokloni</i> )	0
	generalizirani konvulzivni	1
	započeo kao nekonvulzivni	2
Dob	do 65 godina	0
	> 65 godina	1
Epilepsija u anamnezi	pozitivna	0
	prva prezentacija bolesti	1
Ukupno		<b>0 – 6 bodova:</b> povoljan rezultat <b>0-2</b> boda, <b>3 ili više</b> bodova znači povećan rizik za negativan ishod

## Primjeri EEG nalaza

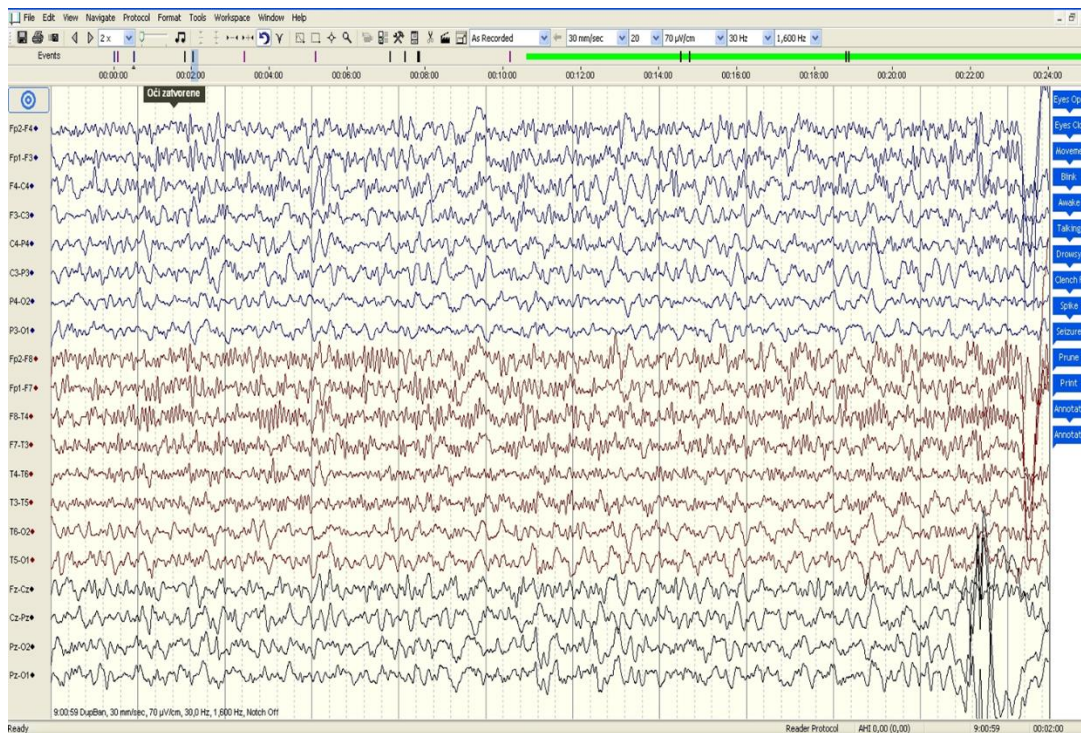
U nastavku slijede primjeri EEG nalaza preuzeti iz arhive Klinike za neurologiju KBC Zagreb.

Slika 4.

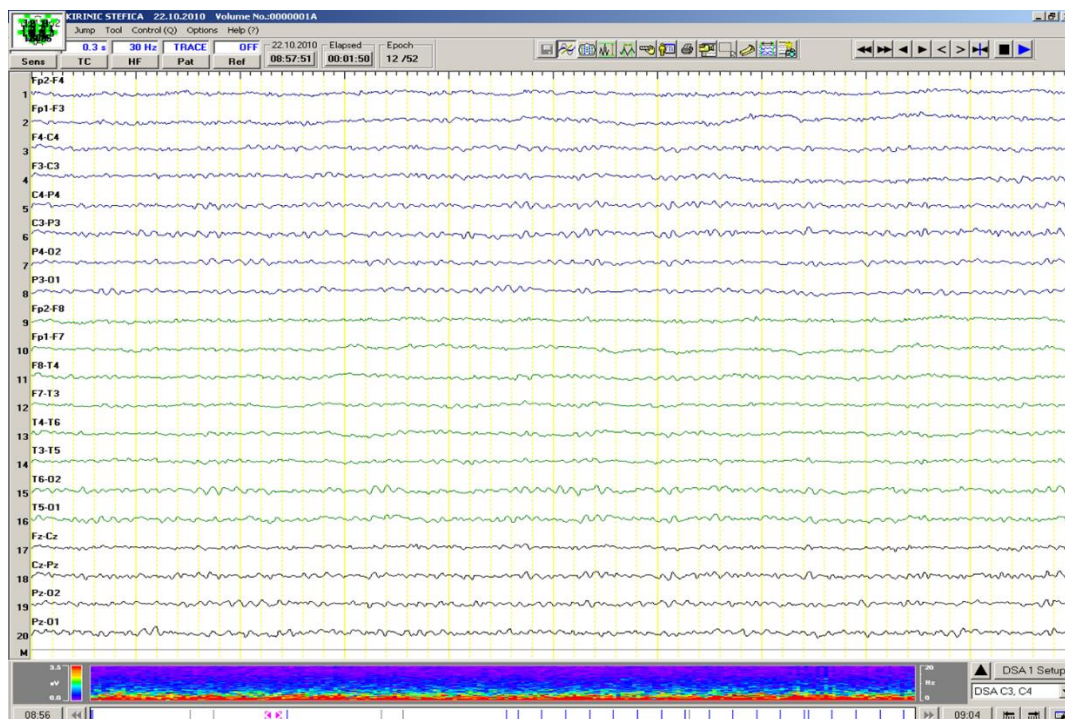


- I. Elektroencefalografski nalaz epileptičkog statusa sa kliničkim korelatom. Nalaz je difuzno dizritmički paroksizmalno promijenjen sa paroksizmima šiljak-val kompleksa u trajanju od više od 10-ak sekundi.





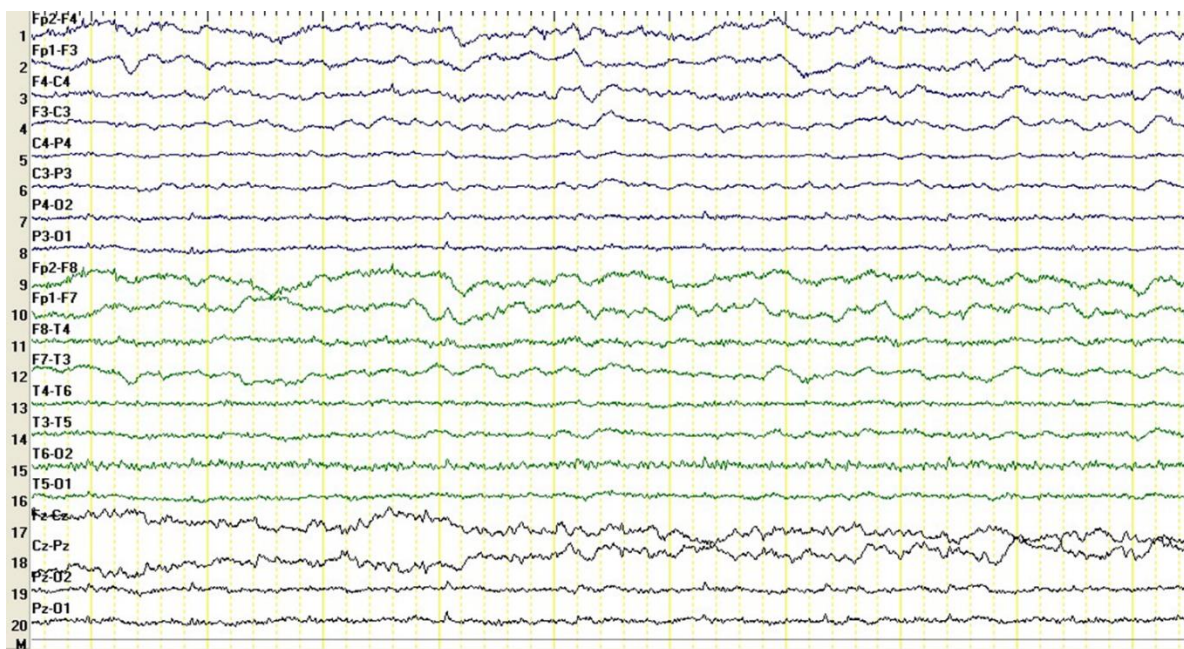
II. Snimak istog bolesnika nakon primjene antiepileptičke terapije (druga linija liječenja). Klinički dolazi do oporavka stanja svijesti, elektroencefalografski nalaz više ne odgovara epileptičkom statusu.



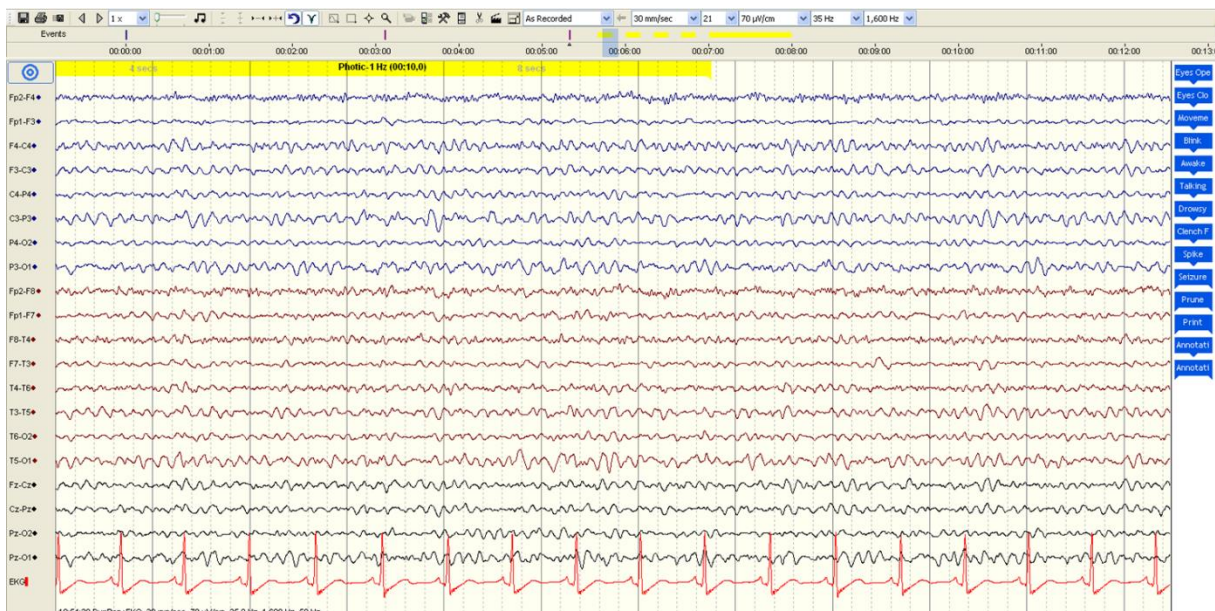
III. Nalaz EEG-a istog bolesnika nakon klinički potpunog oporavka, sada bez epileptiformnih grafoelemenata, uz primjenu parenteralnih antiepileptika (levetiracetam, lacosamide) 6 dana od inicijalnog snimanja.



Slika 5.



- I. Periodička lateralizirajuća epileptička izbijanja sporih valova frontalno kod bolesnika nakon reanimacije i i klinički suspektnog nekonvulzivnog statusa. Dijagnoza postavljena na osnovu kliničko-elektroencefalografskog korelata.



- II. Isti bolesnik nakon primjene antiepileptičke terapije gdje se uočava značajno poboljšanje pozadinske aktivnosti, uz prisutnu lateralizaciju lijevo temporookcipitalno.



- III. Klinički oporavak svijesti, elektroencefalografski lakše difuzno dizritmički promijenjen nalaz sa žarišnim promjenama lijevo i naznačenom paroksizmalnom tendencijom.

## Zaključak

Epileptički status zbog svoje varijabilne prezentacije te zahtjevne dijagnostike predstavlja značajan izazov u kliničkoj praksi, pri čemu se nekonvulzivni epileptički status posebno ističe zbog svojih suptilnih i atipičnih kliničkih manifestacija. Definicija i klasifikacija epileptičkog statusa koje je pružio ILAE, kao i Salzburški kriteriji dijagnostike te razne nove studije pružaju vrijedne uvide u ovu bolest te predstavljaju vrlo važan alat u lakšem i bržem dijagnosticiranju i liječenju ovog hitnog i opasnog stanja.

Dijagnostika i upravljanje epileptičkim statusom zahtijevaju sveobuhvatan i interdisciplinarni pristup, a brzo prepoznavanje i liječenje ključni su kako bi se spriječile komplikacije i optimizirali ishodi za pacijenta. Pravilna dijagnoza i pravovremeno liječenje epileptičkog statusa mogu biti izazovni zbog nekoliko faktora. Kao prvo, klinička prezentacija epileptičkog statusa široko varira, od konvulzivnih napadaja s očitim motoričkim simptomima do nekonvulzivnog statusa sa suptilnim ili nimalo uočljivim vanjskim znakovima. To može otežati njegovo prepoznavanje i dijagnosticiranje, posebno u slučajevima nekonvulzivnog statusa gdje se napadaji mogu otkriti samo putem kontinuiranog praćenja elektroencefalografijom. Neconvulzivni status vrlo lako prolazi nezapaženo bez kontinuiranog praćenja jer se može javiti u različitim obrascima koji možda nisu vidljivi na kliničkom pregledu, naročito u pacijenata s nejasnim poremećajima svijesti te pacijenata u dubokoj komi. EEG praćenje ima ključnu ulogu u identifikaciji i upravljanju i konvulzivnog i nekonvulzivnog epileptičkog statusa jer može otkriti prisutnost napadaja čak i kada on nije klinički evidentan te pomoći usmjeriti daljnje odluke o liječenju.

Nadalje, epileptički status može imati višestruke temeljne uzroke, a točno i pravovremeno utvrđivanje temeljnog uzroka ključno je za odgovarajuće liječenje. Međutim, takvi slučajevi često zahtijevaju opsežnu dijagnostičku obradu, uključujući slikovne pretrage, laboratorijske testove i kliničku evaluaciju, što može biti vremenski zahtjevno i odgoditi pravovremeno liječenje. Elektroencefalografski monitoring i praćenje epileptičkog statusa uistinu su nezamjenjivi u kliničkoj praksi jer pomažu u ranoj identifikaciji tipa epileptičkog statusa, prilagođavanju odabira i doziranja antiepileptičkih lijekova te usmjeravanju kroz korake polaganog prekidanja liječenja nakon što su napadaji dovedeni pod kontrolu. Služi kao vrijedan alat u dijagnostičkom i terapijskom arsenalu za epileptički status omogućujući liječnicima donošenje informiranih odluka i optimiziranje skrbi za pacijenta.

Izazovi u optimalnoj upotrebi EEG praćenja i dalje su prisutni u kliničkoj praksi, uključujući dostupnost, pristupačnost i tumačenje nalaza. Pristup specijaliziranim centrima za epilepsiju i kontinuiranom EEG praćenju često nije dostupan svim zdravstvenim ustanovama, što može otežati brzu dijagnozu i utjecati na ishod pacijenta, pogotovo onih s nekonvulzivnim

epileptičkim statusom gdje je kontinuirani EEG monitoring ključan za postavljanje dijagnoze i pravovremeni početak liječenja. Osim toga, liječenje epileptičkog statusa zahtijeva brz i agresivan pristup, no odabir odgovarajućih antiepileptičkih lijekova i njihova primjena mogu biti zahtjevni jer nema konsenzusa o idealnom protokolu liječenja. Iz tog razloga, pravodoban EEG nalaz izrazito je bitan jer olakšava kliničku procjenu stanja pacijenta te omogućava točnije i efikasnije liječenje.

Uzevši sve u obzir, daljnja istraživanja i edukacija liječnika potrebni su kako bi se promicala prikladna upotreba EEG praćenja u dijagnostici i zbrinjavanju epileptičkog statusa, pogotovo s naglaskom na nekonvulzivni status, te poboljšali ishodi za pacijenta. Liječnici trebaju biti svjesni važnosti EEG praćenja i uključiti EEG monitoring kao sastavni dio dijagnostičkog i terapijskog pristupa epileptičkom statusu u njegovim konvulzivnim i nekonvulzivnim oblicima. Iznimno je važno poboljšati pristup dijagnostičkim resursima i razviti standardizirane pristupe liječenju kako bi se optimizirala dijagnostika i liječenje epileptičkog statusa te postigao najbolji mogući ishod za pacijenta.



## Zahvale

Prije svega, željela bih se zahvaliti svojim roditeljima i svojoj sestri. Dogurali smo do kraja zajedno usprkos svim neprilikama i hvala vam što niste odustali od mene čak i kada ja jesam. Hvala mom Didi koji je cijelo vrijeme vjerovao u mene. Hvala mojoj Micki što postoji!

Svesrdno zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Zdravki Poljaković-Skurić na njezinoj profesionalnosti i ukazanom povjerenju, strpljenju te izdvojenom vremenu i trudu bez kojih bi pisanje ovog rada bilo neizmjereno teže.

Veliko hvala mom dečku Jasminu i najboljim prijateljima Petri, Adri, Dariji i Mini na njihovoj bezuvjetnoj podršci. Mogu sa sigurnošću reći da bez vas ovaj fakultet nikada ne bih završila.

Za kraj, hvala svim mojim prijateljima i kolegama s ove i prošlih godina na novim iskustvima i korisnim savjetima koji su ovo vrijeme studiranja učinili lakšim i podnošljivijim. Nadam se da ćemo i dalje uspješno surađivati.



## Literatura

1. Trinka E, Leitinger M. Management of status epilepticus, refractory status epilepticus, and super-refractory status epilepticus. *Continuum (Minneap Minn)*. 2022;28(2):559–602.
2. Marawar R, Basha M, Mahulikar A, Desai A, Suchdev K, Shah A. Updates in Refractory Status Epilepticus. *Crit Care Res Pract*. 2018 May 8;2018:9768949.
3. Hocker SE, Britton JW, Mandrekar JN, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Predictors of outcome in refractory status epilepticus. *JAMA Neurol*. 2013 Jan;70(1):72-7.
4. Chateauneuf AL, Moyer JD, Jacq G, Cavelot S, Bedos JP, Legriél S. Super-refractory status epilepticus: epidemiology, early predictors, and outcomes. *Intensive Care Med*. 2017 Oct;43(10):1532-1534.
5. 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.
6. Shorvon S. The management of status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70 Suppl 2(Suppl 2):II22-7.
7. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain*. 2011 Oct;134(Pt 10):2802-18. 3b
8. Claassen J, Goldstein JN. Emergency Neurological Life Support: Status Epilepticus. *Neurocrit Care*. 2017 Sep;27(Suppl 1):152-158.
9. Leitinger M, Trinka E, Giovannini G, Zimmermann G, Florea C, Rohrachner A, et al. Epidemiology of status epilepticus in adults: A population-based study on incidence, causes, and outcomes. *Epilepsia*. 2019;60(1):53–62.
10. Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, Nabbout R, Demeret S, Loddenkemper T, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia*. 2018;59(4):739–44.
11. Nickels K. NORSE versus FIRES: What's in a name? *Epilepsy Curr*. 2018;18(5):301–3.

12. Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, Cabrera Kang C, Probasco JC, Jongeling AC, Meyers E, Espinera A, Haas KF, Schmitt SE, Gerard EE, Gofton T, Kaplan PW, Lee JW, Legros B, Szaflarski JP, Westover BM, LaRoche SM, Hirsch LJ; Critical Care EEG Monitoring Research Consortium (CCEMRC). New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome. *Neurology*. 2015 Nov 3;85(18):1604-13.
13. Wilder-Smith EP, Lim EC, Teoh HL, Sharma VK, Tan JJ, Chan BP, Ong BK. The NORSE (new-onset refractory status epilepticus) syndrome: defining a disease entity. *Ann Acad Med Singap*. 2005 Aug;34(7):417-20.
14. Lee SK. Diagnosis and treatment of status epilepticus. *J Epilepsy Res*. 2020;10(2):45–54.
15. Trinkka E, Leitinger M. Which EEG patterns in coma are nonconvulsive status epilepticus? *Epilepsy Behav*. 2015;49:203–22.