

# Epilepsija i komorbiditeti

---

Relja, Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:105:261489>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-16**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Lucija Relja**

# **Epilepsija i komorbiditeti**

**Diplomski rad**



Zagreb, 2024.

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 2023/2024.

## POPIS KRATICA

AD – Alzheimerova bolest  
ADHD – poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću  
AEL – antiepileptički lijekovi  
ASD – spektar autističnih poremećaja  
BESA – Brain Electric Source Analysis  
BOLD – Blood Oxygen Level Dependent  
CAA – cerebralna amiloidna angiopatija  
CBD – kortikobazalna degeneracija  
CPAP – kontinuirani pozitivni tlak dišnih putova  
CSD – kortikalna šireća depresija  
DALY – disability-adjusted life year  
DBS – duboka moždana stimulacija  
DLB – demencija Lewyjevih tjelešaca  
DNET – disembrioplastični neuroepitelni tumor  
EEG – elektroencefalografija  
EKG – elektrokardiogram  
ESI – epilepsy-specific comorbidity index  
ESS – Epworth Sleepiness Scale  
FHM – obiteljska hemiplegična migrena  
FHS – Framingham Heart Study  
FTD – frontotemporalna lobarna degeneracija  
GABA – gama-aminomaslačna kiselina  
GAD – glutamat dekarboksilaza  
HLA – humani leukocitni antigen  
ILAE – International League Against Epilepsy  
IQ – kvocijent inteligencije  
LBD – bolest Lewyjevih tjelešaca  
MEG – magnetoencefalografija  
MRI – magnetic resonance imaging  
MS – multipla skleroza  
MSA – multipla sistemska atrofija  
MSCT – višeslojna kompjutorizirana tomografija  
NDDI-E – Inventar depresije neuroloških poremećaja za epilepsiju  
PD – Parkinsonova bolest  
PET-a – pozitronska emisijska tomografija  
PNEN – psihogeni neepileptički napadaji  
PSP – progresivna supranuklearna paraliza  
PSQI – Pittsburgh Sleep Quality Indeks  
RAS – renin-angiotenzin sustav  
RLS – sindrom nemirnih nogu  
RRMS – relapsno-remitentna multipla skleroza  
SE – epileptički status  
SEEG – stereoelektroencefalografija  
SLE – sistemski eritemski lupus

SNRI – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina  
SPECT – Single Photon Emission Computed Tomography  
SPMS – sekundarno progresivna multipla skleroza  
SSRI – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina  
SUDEP – nagla neočekivana smrt kod epilepsije  
WAIS – Wechslerova skala inteligencije odraslih  
WHO – World Health Organization

## SADRŽAJ

Sažetak

Summary

1. EPILEPSIJA .....	1
1.1. Uvod i definicija .....	1
1.2. Epidemiologija .....	2
1.3. Etiologija i patofiziologija .....	2
1.4. Klasifikacija .....	3
1.5. Kliničke manifestacije .....	5
1.6. Diferencijalna dijagnoza .....	5
1.7. Dijagnostika .....	6
1.8. Liječenje .....	8
1.8.1. Farmakološko liječenje .....	8
1.8.2. Neurokirurško liječenje .....	9
2. KOMORBIDITETI .....	11
2.1. Uvod .....	11
2.2. Epilepsija i neurorazvojni poremećaji .....	12
2.3. Epilepsija i bolesti krvnih žila .....	13
2.4. Epilepsija i neurodegenerativne bolesti .....	16
2.5. Epilepsija i migrena .....	17
2.6. Epilepsija i multipla skleroza .....	17
2.7. Epilepsija i autoimune bolesti .....	18
2.8. Epilepsija i tumori mozga .....	19
2.9. Epilepsija i psihički poremećaji .....	20
2.10. Epilepsija i poremećaji spavanja .....	23
2.11. Epilepsija i COVID-19 .....	24
2.12. Specifičnosti epilepsije u starijoj životnoj dobi .....	25
3. Zaključak .....	27
4. Zahvale .....	28
5. Popis literature .....	29
6. Životopis .....	37

## **Sažetak**

### **Epilepsija i komorbiditeti**

**Autor: Lucija Relja**

Epilepsija je kronična bolest mozga koju karakteriziraju ponavljajući neprovocirani napadaji. Trajna sklonost generiranju epileptičkih napadaja pripisuje se abnormalnoj moždanoj električnoj aktivnosti. Procjenjuje se da 50 milijuna ljudi diljem svijeta boluje od epilepsije što je čini jednim od najčešćih neuroloških poremećaja. Iako pogađa osobe svih dobnih skupina, ipak se najčešće dijagnosticira kod djece i starijih od 65 godina. Općenito, incidencija i prevalencija su neznatno više kod muškaraca nego kod žena. Tijekom povijesti pacijenti s epilepsijom bili su izloženi društvenoj stigmi prouzrokovanoj nerazumijevanjem etiologije napadaja. Bitno je istaknuti da se kod približno 70% pacijenata uspostavlja zadovoljavajuća kontrola epileptičkih napadaja ako se bolest pravodobno dijagnosticira i liječi. Postavljanje dijagnoze epilepsije može predstavljati izazov čak i iskusnim kliničarima. Prema smjernicama Međunarodne lige protiv epilepsije (ILAE) dijagnoza se uglavnom postavlja nakon dva neprovocirana epileptička napadaja koja su se dogodila u vremenskom razmaku duljem od 24 sata. Zlatni standard u dijagnostici epilepsije je elektroencefalografija (EEG) kojom se bilježi abnormalni električni signal koji proizvode oštećene stanice mozga. Uzimanje detaljne anamneze i izvođenje slikovnih pretraga mozga doprinose postavljanju ispravne dijagnoze i započinjanju prikladne terapije. Antiepileptički lijekovi (AEL) su najčešće korištena metoda liječenja epilepsije dok se kirurški postupci razmatraju ako kontrola napadaja nije postignuta lijekovima i promjenom životnih navika. Komorbiditet se odnosi na stanje koje postoji istovremeno s glavnom bolesti i često zahtijeva kompleksan klinički pristup. Sve je više dokaza koji ukazuju da se brojna somatska i psihijatrijska stanja pojavljuju u pacijenata s epilepsijom. Prisutnost komorbiditeta u epilepsiji, koji su sastavni dio aktualne ILAE klasifikacije, povezana je s lošijim kliničkim ishodom, kvalitetom života i većom potrošnjom zdravstvenih resursa.

Ključne riječi: dijagnoza; epilepsija; komorbiditeti; napadaj

## **Summary**

### **Epilepsy and comorbidities**

**Author: Lucija Relja**

Epilepsy is a chronic brain condition characterized by recurrent unprovoked seizures. Enduring predisposition to generate epileptic seizures is attributed to abnormal electrical brain activity. It affects an estimated 50 million people worldwide which makes it one of the most common neurological disorders. Even though it affects individuals of all ages, it is most commonly diagnosed in children and people over the age of 65. In general, men have slightly higher incidence and prevalence of epilepsy than women. Throughout the history epileptic patients experienced social stigma associated with misunderstanding the origin of the seizures. It is important to note that up to 70% of people living with epilepsy could achieve good seizure control, if properly diagnosed and treated. Epilepsy can be challenging to diagnose even for experienced clinicians. According to the International League Against Epilepsy (ILAE) guidelines it is mainly defined as at least two unprovoked seizures occurring at least 24 hours apart. The gold standard diagnostic method for epilepsy is electroencephalography (EEG) which can detect abnormal electrical signals produced by damaged brain cells. Taking a detailed medical history and performing brain imaging methods contribute to making an accurate diagnosis and initiation of proper medical treatment. Antiepileptic drugs (AEDs) or anticonvulsants are the most commonly used treatment for epilepsy while surgical procedures are considered if the seizure control is not achieved with medications and lifestyle changes. Comorbidity refers to the condition that coexist with a disease of interest and often requires more complex clinical management. An increasing amount of evidence suggests the significant co-occurrence of epilepsy and multiple somatic and psychiatric conditions. The presence of epilepsy-associated comorbidities, which are part of the current ILAE classification, is associated with poorer clinical outcomes, decreased quality of life and greater use of health resources.

Keywords: diagnosis; epilepsy; comorbidities; seizure



# 1. EPILEPSIJA

## 1.1. Uvod i definicija

Riječ epilepsija dolazi od grčke riječi *epilambanein* koja označava napadaj ili obuzetost (1–3). Tijekom povijesti poimana je kao intrigantna i nadnaravna bolest zbog nepredvidivosti i iznenadne pojave napadaja (3). U mezopotamskim tekstovima nalazi se prvi poznati zapis o epilepsiji koji datira iz 2000. godine prije nove ere (1,4). U djelu *O svetoj bolesti* nastalom pod Hipokratovim utjecajem odbacuje se dotadašnje vjerovanje o nadnaravnom podrijetlu epilepsije. Hipokrat je smatrao kako je riječ o nasljednom poremećaju mozga, no pretpostavio je pogrešan patofiziološki mehanizam nastanka (4,5). Nova saznanja i napredak medicine tijekom 18. i 19. stoljeća omogućila su napuštanje prvotnih praznovjernih teorija kojima se objašnjavala etiologija epilepsije te okretanje znanstvenom pristupu (4).

Epilepsija je jedna od najčešćih neuroloških bolesti (3,6). Radi se o kroničnom moždanom poremećaju koji karakterizira trajna predispozicija generiranju napadaja. Ponavljajući napadaji ostavljaju neurobiološke, kognitivne, psihološke i socijalne posljedice koje utječu na kvalitetu života oboljelog (2,6). S obzirom na uzrok, demografiju oboljenja, kliničke simptome, liječenje i prognozu epilepsija je izuzetno heterogena bolest (7).

Prema Međunarodnoj ligi protiv epilepsije (ILAE) dijagnozu je moguće postaviti nakon pojave dvaju ili više neprovociranih ili refleksnih epileptičkih napadaja u međusobnom vremenskom razmaku duljem od 24 sata, a iznimno već poslije prvog napadaja (2,6). Liječenje epilepsije je uspješnije ako se bolest dijagnosticira u ranoj fazi jer to omogućuje rano započinjanje terapije. Primjerenom terapijom moguće je postići trajnu remisiju, a jedan dio bolesnika može nakon određenog vremena prestati uzimati antiepileptičke lijekove (AEL) (2).

Epileptički napadaj (lat. *ictus epilepticus*) karakterizira pojava prolaznih neuroloških simptoma i/ili znakova (biheviornalnih, somatosenzoričkih, motoričkih, vidnih) koji su nastali abnormalnom ekcesivnom ili sinkronom neuronalnom moždanom aktivnosti. Kliničke manifestacije mogu biti iktalne (za vrijeme napadaja), postiktalne (neposredno po završetku napadaja) i interiktalne (između epizoda napadaja) (3). Epileptički napadaji dijele se na akutne simptomatske (provocirane), neprovocirane i refleksne. Često su praćeni kvantitativnim ili kvalitativnim poremećajem svijesti, iako u nekim napadajima stanje svijesti može biti u potpunosti očuvano. Pojava epileptičkog napadaja ne podrazumijeva da osoba boluje od epilepsije budući da on može biti izazvan nekim drugim stanjem. Tada je riječ o provociranim epileptičkim napadajima koji se ne liječe AEL-ima budući da su klinička manifestacija nekog drugog osnovnog stanja koje je nužno liječiti (npr. metabolički poremećaj, infektivno stanje, trauma glave, strukturalno oštećenje...) (2). Neprovocirane napadaje karakterizira odsutnost precipitirajućih faktora, odnosno pojavljuju se neovisno o postojećim rizičnim čimbenicima pacijenata oboljelih od bolesti središnjeg živčanog sustava (6).

## 1.2. Epidemiologija

Epilepsija zahvaća čak 1% ukupne populacije. Procjenjuje se da je u Republici Hrvatskoj 40 000 oboljelih osoba, u Europi šest milijuna, a u svijetu 50 milijuna. Vjerojatnost razvoja epilepsije tijekom života iznosi 3 do 5%, s tim da je važno naglasiti kako izolirani epileptički napadaj istovremeno ne označava i dijagnozu epilepsije (3). Svaki dvadeseti čovjek doživjet će epileptički napadaj, a svaki pedeseti će bolovati od epilepsije (2). Incidencija i prevalencija epilepsije veće su kod osoba muškog spola i kod osoba starije životne dobi. Trendovi pokazuju povećanje učestalosti epilepsije kod osoba starije životne dobi što je sukladno većem riziku obolijevanja od ostalih epileptogenih stanja. Suprotno tome, zabilježen je pad slučajeva epilepsije kod osoba najmlađe životne dobi što je u korelaciji s poboljšanjem perinatalne njege i boljom kontrolom infektivnih bolesti (6).

Incidencija epilepsije razlikuje se u pojedinim dijelovima svijeta. U razvijenim područjima iznosi oko 50 – 80 novooboljelih na 100000 stanovnika godišnje, a u slabije razvijenim i do 190 novooboljelih na 100000 stanovnika (2).

Prema izvješću Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO) epilepsija je imala udio od 0.5% ukupnog broja godina života prilagođenih na nesposobnost (engl. *disability-adjusted life year*, DALY) (8).

Mortalitet u općoj populaciji iznosi 1 – 4 na 100000 stanovnika godišnje (2). Preuranjena smrtnost je dvaput do triput veća u odnosu na opću populaciju, a većinom je vezana uz strukturalnu epilepsiju (9).

## 1.3. Etiologija i patofiziologija

Napredak medicinske genetike i razvoj dijagnostičkih metoda omogućio je pouzdanije utvrđivanje uzroka epileptogeneze. U većini slučajeva epilepsija je uzrokovana multifaktorijalno (10). Etiologija epilepsije nepoznata je u polovici slučajeva (6). U dosadašnjoj literaturi postoji etiološka podjela epilepsija na sljedeće četiri kategorije (10):

1. idiopatske (dokazan ili pretpostavljen dominantni genetski uzrok)
2. simptomatske (uzrokovane određenim stanjem u podlozi, primjerice: razvojne anomalije, cerebralna trauma, tumori, cerebrovaskularni poremećaji...)
3. provocirane (postoji dominantni sistemski ili okolišni čimbenik koji uzrokuje epileptičke napadaje, ovdje se ubrajaju i refleksne epilepsije)
4. kriptogene (uzrok nije utvrđen, obuhvaća 40% epilepsija u odraslih)

Prema ILAE klasifikaciji epilepsija iz 2017. godine koju danas koristimo u kliničkoj praksi etiološki ih dijelimo na: strukturalne, genske, infektivne, metaboličke, imunološke i nepoznate (2,3,11–13).

Etiologija epilepsije razlikuje se među dobnim skupinama. Kod djece je najčešće uzrokovana genskim čimbenicima, oštećenjima nastalima prilikom perinatalnog inzulta i malformacijama u kortikalnom razvoju. U odraslih bez genetske predispozicije obično

se razvija uslijed oštećenja nastalih zbog traumatskih ozljeda glave, encefalitisa/meningitisa i tumora mozga. Kod osoba starije životne dobi uglavnom je posljedica primarnih neurodegenerativnih stanja, traumatskih ozljeda glave i tumora mozga (11).

Etiologija je najbolji prognostički čimbenik za ponavljanje napadaja. Primjerice, petogodišnja remisija češće je zabilježena kod epilepsija nepoznatog uzroka u odnosu na strukturalnu epilepsiju (6).

Ostale prognostičke čimbenike čine vrsta epileptičkog napadaja, epileptiformne abnormalnosti elektroencefalografskog nalaza, broj doživljenih napadaja prije početka liječenja i rani odgovor na lijekove (6,14).

Poznavanje etiologije je važno kako bi se odabrao adekvatan terapijski pristup. Kirurške metode važne su u liječenju strukturalnih epilepsija dok se kod genskih provodi genetsko savjetovanje i uvođenje ciljanih lijekova (12).

Patofiziološki epilepsija je rekurentni paroksizimalni poremećaj funkcije središnjeg živčanog sustava kod kojeg postoji abnormalna aktivnost neurona i glija stanica (3,7). Epileptički fokus je ishodište epileptičkih napadaja i najčešće je lokaliziran u korteksu. U novije vrijeme, zahvaljujući napretku neuroradioloških i neurofizioloških invazivnih metoda, koristi se pojam epileptogene mreže, koji označava regije mozga koje su odgovorne za nastanak i propagaciju epileptičke aktivnosti. Epileptogeneza je proces koji opisuje hiperekscitabilnost određene regije mozga i sposobnost spontanog generiranja epileptičkih napadaja. Najosjetljivija područja mozga su hipokampus, entorinalni korteks i amigdala (tzv. mezijalno područje ili medijalni temporalni režanj) (3).

Ovisno jesu li u početnoj fazi napadaja moždane hemisfere zahvaćene unilateralno ili bilateralno, epileptički napadaji mogu biti: žarišni, generalizirani ili nepoznatog podrijetla (6).

Za razliku od generaliziranih napadaja koji započinju simultano bilateralno, žarišni epileptički napadaji započinju u ograničenoj regiji mozga (3).

Mehanizmi nastanka generaliziranih napadaja su (3):

- a) abnormalni odgovor hiperekscitabilnih kortikalnih neurona na inicijalno normalan talamički podražaj
- b) primarno supkortikalnim pokretanjem pojačane podražljivosti kortikalnih neurona
- c) abnormalna kortikalna inervacija iz supkortikalnih struktura

#### **1.4. Klasifikacija**

Određivanje klasifikacije epilepsije je od iznimne važnosti u odabiru primjerene terapije (13).

Prema smjernicama ILAE iz 2017. godine, epilepsije prema etiologiji dijelimo na (2,3,11–13):

- 1) genske – uzrokovane kromosomskim i genskim abnormalnostima

- 2) strukturalne
  - a) kongenitalne malformacije kortikalnog razvoja
  - b) vaskularne malformacije
  - c) hipokampalna skleroza
  - d) hipoksijsko-ishemijske strukturalne abnormalnosti mozga
  - e) traumatske ozljede mozga
  - f) tumori mozga (najčešće glioneuronalni tumori: DNET (disembrioplastični neuroepitelni tumor) i gangliogliomi)
  - g) porencefaličke ciste
- 3) metaboličke
- 4) imunosno posredovane
- 5) uzrokovane infekcijama središnjeg živčanog sustava
- 6) nepoznate etiologije

Karakteristike napadaja su ključne za njihovu klasifikaciju. Zbog potrebe za standardiziranom klasifikacijom, davne 1964. godine ILAE je započela s izradom jedinstvene međunarodne klasifikacije. Sve donedavno se upotrebljavala pojednostavljena klasifikacija ILAE-a iz 1981. i 1989. godine. Određivanje vrste napadaja i epileptičnog sindroma temelji se na kliničkoj prezentaciji, elektroencefalografskom nalazu, neuroslikovnim metodama i rezultatima molekularno-genskih analiza. Revizija klasifikacije napravljena je 2010. godine, a 2017. je objavljena najnovija operativna (praktična) klasifikacija epileptičnih napadaja (13).

TABLICA 1. Operativna klasifikacija epileptičnih napadaja (ILAE, 2017.)

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

Modificirano prema Fisher RS, i sur., 2017. (3,13,15)

## **1.5. Kliničke manifestacije**

Žarišni napadaji su predominantna vrsta napadaja zabilježenih u djece i odraslih, a najčešće su praćeni poremećajem stanja svijesti (6).

Aktivna epilepsija definirana je pojavom epileptičkog napadaja unutar zadnjih pet godina ili uzimanjem redovne antiepileptičke terapije (6). Osoba više nema epilepsiju ako ne prima terapiju zadnjih pet godina, a tijekom zadnjih deset nije imala epileptički napadaj. Ako je dijagnosticiran epileptični sindrom ovisan o dobi, smatra se da osoba nema epilepsiju kada prođe tu dob. Međutim, ne može se sa sigurnošću tvrditi da neće doći do povratka bolesti (13).

Prema Sanderu, kako navodi Beghi (6), pacijenti se svrstavaju u jednu od četiri prognostičke skupine:

1. izvrsna prognoza (20-30%) obilježena velikom vjerojatnošću spontane remisije
2. dobra prognoza (30-40%) obilježena mogućom spontanom remisijom i dobrim odgovorom na terapiju lijekovima
3. nesigurna prognoza (10-20%) obilježena dobrim odgovorom na terapiju, no dolazi do ponovne pojave napadaja nakon prestanka uzimanja terapije
4. loša prognoza (oko 20%) obilježena lošim odgovorom na intenzivnu terapiju

Epilepsija ima relativno nizak mortalitet. Međutim, postoje razlike ovisno o dobi oboljelih i vrsti napadaja. Rizik od smrti je veći nego kod opće populacije, a uzroci smrti direktno povezani s epilepsijom su nagla neočekivana smrt kod epilepsije (SUDEP), epileptički status (SE), nenamjerne ozlijede i suicid (6).

SE je hitno neurološko stanje koje zahtijeva neodložno zbrinjavanje zbog rizika od visokog morbiditeta i mortaliteta. U prošlosti je definirano kao klinička ili encefalografska aktivnost napadaja dulja od trideset minuta. Prema smjernicama Društva za neurokričnu skrb danas se definira kao dugotrajan napadaj ili više napadaja zaredom prilikom kojih osoba ne dolazi k svijesti u trajanju pet ili više minuta (16).

U liječenju epileptičkog statusa najvažnije je utvrditi vitalne parametre i započeti terapijske mjere usmjerene njihovoj stabilizaciji. Prva linija liječenja su intravenski benzodiazepini, a druga antiepileptici. U manjem broju slučajeva postavlja se dijagnoza refrakternog epileptičkog statusa koji ne odgovara na liječenje zbog čega je potrebna intravenska primjena anestetika (17).

## **1.6. Diferencijalna dijagnoza**

Diferencijalna dijagnoza epilepsija obuhvaćaju brojna klinička stanja koja se očituju promjenom svijesti i/ili ponašanja (6). Njihova zastupljenost se razlikuje među pojedinim dobnim skupinama (18). Neispravno postavljanje dijagnoze epilepsije je

učestala pojava. Zlatni standard u dijagnostici je monitoriranje napadaja putem video-EEG-a (19–21). Ima mogućnost identifikacije epileptogenih fokusa i kada se klasični EEG činio uredan (21). Međutim, video-EEG ponekad ne zabilježi napadaj i postoje teškoće u razlučivanju psihogenih neepileptičkih napadaja (PNEN) od pojedinih vrsta epileptičnih napadaja frontalnog režnja (20).

Kod bolničkih pacijenata PNEN je najčešći klinički entitet koji se pogrešno dijagnosticira kao epilepsija. Među vanbolničkim pacijentima češće je riječ o sinkopi. Tome doprinosi pogrešna interpretacija EEG nalaza (9,22). Ugriz lateralne strane jezika govori u prilog dijagnozi epilepsije, dok se ugriz anteriornog dijela uočava kod sinkope ili PNEN-a. Urinarna inkontinencija se ponekad javlja u sinkopi dok je kod PNEN-a rijetka. Ipak, ne postoji klinički znak kojim se sa sigurnošću može razlikovati epileptički i neepileptički napadaj (18). PNEN je vrsta funkcionalnih neuroloških poremećaja/konverzivnih poremećaja u kojima se bolesnici prezentiraju napadajima sličnima onima u epilepsiji, međutim ne bilježe se promjene u kortikalnoj aktivnosti (23). Epilepsija i PNEN mogu koegzistirati te se napadaji javljaju istovremeno ili se PNEN razvijaju nakon epileptičkog napadaja (24).

Prema istraživanju Lempert i Brevern, u 80% sudionika u kojih je izazvana sinkopa izvođenjem Valsavina manevra razvili su se mioklonički trzaji (25).

Posebno je teško postaviti ispravnu dijagnozu u djece mlađe od pet godina jer kod njih diferencijalne dijagnoze uključuju refleksne anoksične napadaje, tikove i manirizme. Kod starije djece u obzir dolaze vazovagalna sinkopa, srčane aritmije, PNEN i paradoksalne diskinezije (19).

Kliničke manifestacije narkolepsije tip 1 također se mogu misinterpretirati kao simptomi epilepsije (18).

Potrebno je razlikovati epilepsiju od paroksizimalne distonije. Najčešće se prezentira iznenadnim repetitivnim pokretima i abnormalnim položajem te je samoograničavajućeg karaktera (18).

Ostale diferencijalne dijagnoze su hipoglikemija, napadaji panike, tranzitorna ishemijska ataka i paroksizimalni poremećaji sna (22).

## 1.7. Dijagnostika

Klinička definicija epilepsije koju je 2014. godine predložio ILAE uključuje (13,26):

- 1) dva neprovocirana (ili refleksna) napadaja u vremenskom razmaku duljem od 24 sata
- 2) jedan neprovocirani (ili refleksni) napadaj s vjerojatnošću ponavljanja napadaja sličnom općem riziku od njihova ponavljanja (barem 60%) nakon dva neprovocirana napadaja tijekom narednih 10 godina
- 3) dijagnosticiran epileptički sindrom

Inicijalnom procjenom bolesnika nastoje se dobiti anamnestički i heteroanamnestički podaci. Također je važno napraviti neurološki i fizikalni pregled. U obradu je uključena laboratorijska evaluacija kojom se provjerava razina glukoze u serumu, kompletna krvna slika i ostali relevantni biokemijski parametri. Potrebno je učiniti elektrokardiogram (EKG) kako bi se utvrdilo potencijalno postojanje aritmija (13).

U slučaju pojave febriliteta, promjene mentalnog statusa ili glavobolje, potrebno je učiniti analizu likvora radi isključenja infektivnog zbivanja središnjeg živčanog sustava (3).

Višeslojnu kompjutoriziranu tomografiju (MSCT) mozga je nužno učiniti svakom pacijentu koji se prvi put prezentira epileptičkim napadajem radi isključenja strukturalnih promjena parenhima mozga, primjerice onih uzrokovanih moždanim udarom (3).

MSCT obično nije dovoljan za postavljanje dijagnoze te je potrebno napraviti i MR pregled mozga koji je bolji za vizualizaciju diskretnih patoloških promjena (27).

U dijagnostičkoj obradi vrlo je važno determinirati neuroanatomsku lokalizaciju napadaja, koja se može odrediti prema kliničkoj slici i dijagnostičkim metodama. U kliničkoj praksi koristi se MR mozga na uređaju visoke rezolucije 3T (3). MR služi za otkrivanje strukturnih poremećaja u podlozi razvoja epilepsija što je važno u planiranju neurokirurških zahvata. U indiciranim slučajevima može se učiniti predoperativno funkcijsko MR snimanje na uređaju 3T primjenom BOLD (engl. *Blood Oxygen Level Dependent*) sekvencija. Korisno je u određivanju lokalizacije govornog, primarnog motoričkog i primarnog osjetnog korteksa kako bi se prevenirali neželjeni poslijeoperacijski neurološki ispadi (3).

U postavljanju dijagnoze epilepsije uz kliničke karakteristike napadaja važan je i nalaz EEG-a. Međutim, uredan nalaz EEG-a ne isključuje mogućnost da osoba boluje od epilepsije. Osjetljivost EEG-a u dijagnostici epilepsije iznosi 25-56%, a specifičnost 78-98%. Standardna EEG registracija traje 20-30 minuta i tijekom snimanja se ne moraju nužno pojaviti specifične elektroencefalografske promjene koje bi ukazivale na postojeću patologiju (3).

EEG-om se lokalizira iktalna i interiktalna aktivnost u 50% slučajeva. Aktivacijske tehnike (hiperventilacija, foto stimulacija, san ili deprivacija sna) omogućuju povećanje detekcije epileptičke aktivnosti na gotovo 90% (3).

Preporuka je EEG snimati s otvorenim i zatvorenim očima. Paroksizmalna aktivnost se u nekim slučajevima pojavljuje samo ako su oči otvorene. Zatvaranje očiju omogućuje otklanjanje interponiranog signala velike amplitude koji se generira pokretima očiju. Međutim, kod zatvorenih očiju alfa-ritam može prekriti pojavu nekih drugih ritmova (3).

Pacijenta se može uputiti na dugotrajno EEG monitoriranje koje traje od nekoliko sati do nekoliko dana. Provodi se ako klasično EEG snimanje s aktivacijskim tehnikama nije dalo informaciju o epileptogenoj aktivnosti. Koriste se portabilni EEG uređaji ili se snimanje provodi u EEG laboratorijima. U diferencijaciji različitih vrsta epilepsija te isključivanju epileptičkih napadaja korisna je kombinacija klasičnog EEG snimanja i istovremenog videosnimanja – kontinuirano video-EEG poligrafsko monitoriranje. BESA (engl. *Brain Electric Source Analysis*) je program koji služi za dodatnu obradu klasično snimljenog EEG-a (3).

Farmakorezistentnu epilepsiju ima 20-30% bolesnika. Ako su kandidati za neurokirurško liječenje, potrebno je, uz ranije spomenuto kontinuirano video-EEG poligrafsko monitoriranje, napraviti dodatne pretrage poput funkcijskog MR mozga s

MR traktografijom na uređaju 3T, neurofunkcionalne pretrage poput SPECT-a (engl. *Single Photon Emission Computed Tomography*) i PET-a (pozitronska emisijska tomografija) mozga, MEG (magnetoencefalografiju) te neuropsihološko testiranje. Određena skupina bolesnika može se podvrgnuti semiinvazivnom i invazivnom video-EEG poligrafskom monitoriranju (3).

## 1.8. Liječenje

### 1.8.1. Farmakološko liječenje

Liječenje započinje malom dozom jednog lijeka čija se doza postupno povećava do zadovoljavajućeg učinka ili pojave nepodnošljivih nuspojava. Zamjenska monoterapija se preporučuje ako je bolesnik bio suradljiv, primao optimalnu dozu, ali se lijek nije pokazao učinkovitim. Tada se uvodi monoterapija alternativnim AEL-om prve ili druge linije. Ako niti monoterapijom, u kojoj je promijenjeno dva ili više AEL-a, nije došlo do željenog učinka, preporučuje se istovremena primjena dvaju AEL-a (28).

Željeni učinci antiepileptičke farmakoterapije su (28):

1. kontrola napadaja
2. izbjegavanje nuspojava
3. održavanje ili obnavljanje kvalitete života

Prilikom razvoja novih AEL-a, nastoji se sintetizirati lijekove koji će biti indicirani u liječenju određenog kliničkog epileptičkog fenotipa, a ne epilepsije kao simptoma ili sindroma. Mehanizam djelovanja može se temeljiti na modifikaciji o voltaži ovisnih ionskih kanala, porastu inhibitornih i smanjenju aktivnosti ekscitacijskih neurotransmitera ili na vezanju na protein sinaptičkih vezikula 2A čime utječu na otpuštanje neurotransmitera (29).

Profilaktična primjena nije opravdana te se AEL uvode nakon postavljanja dijagnoze epilepsije ovisno o vrsti napadaja, karakteristikama bolesnika i regulatorno specifičnim čimbenicima (28).

Rani početak terapije omogućuje uspješniju kontrolu bolesti. Valproat je lijek izbora kod primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja. Iznimka su žene koje planiraju trudnoću ili su u prvom trimestru. Kod njih lijek izbora je levetiracetam s obzirom na potencijalno teratogeno djelovanje valproata. Za pacijente sa žarišnim epilepsijama primjenjuje se karbamazepin, okskarbazepin ili lamotrigin koji blokiraju o voltaži ovisne ionske kanale natrija (29).

Antiepileptici uglavnom imaju uzak „terapijski prozor“ (29). Individualizacije terapije je važna zbog razlika u farmakokinetici i interakcije s drugim lijekovima koje osoba koristi. Nastoji se izbjeći nepotrebnu politerapiju kako bi se mogućnost neželjene interakcije svela na minimum (3).

U odnosu na klasične AEL, lijekovi nove generacije imaju manje nuspojava. Lijekovi stare generacije upotrebljavaju se s oprezom s obzirom na mogući učinak na



kognitivno funkcioniranje i teratogenost. Cilj je poboljšati djelotvornost novijih lijekova te dodatno smanjiti njihove nuspojave (3).

Postoji povezanost između određenih tipova humanih leukocitnih antigena (HLA) te nuspojava poput kožnih reakcija i oštećenja jetre (3).

Trećina osoba s epilepsijom nema zadovoljavajuću kontrolu napadaja primjenom dostupnih AEL-a. Farmakorezistentna ili tvrdokorna epilepsija podrazumijeva nezadovoljavajući odgovor na primjenu optimalnih doza dvaju AEL-a. Uvođenjem trećeg lijeka kontrola napadaja postiže se oko 4% slučajeva. Djeca, trudnice i starije osobe su pod posebnim rizikom budući da su osjetljivije na djelovanje AEL-a. U liječenju epilepsije refrakterne na lijekove preostaje mogućnost kirurškog liječenja ili korištenje nekih sofisticiranih uređaja (3).

Neki od mogućih mehanizama farmakorezistencije su genetski polimorfizmi, promjene u farmakokinetici, inicijalna manifestacija bolesti težom kliničkom slikom i promjene u mreži neurona (30).

Varijabilnost u odgovoru na medikamentoznu terapiju dijelom je uvjetovana genskim čimbenicima. U fazi I metabolizma najvažniji su genski polimorfizmi enzima citokroma P-450 (CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4/5), a u fazi II varijabilnosti enzima uridin-difosfoglukuronil transferaze (3).

Ukidanje farmakoterapije treba biti individualno prilagođeno pacijentu s obzirom na to da ne postoje službene smjernice. Potrebno je razmotriti duljinu perioda bez napada, dob bolesnika (djeca općenito imaju manji rizik relapsa od odraslih), trajanje aktivne bolesti, vrstu epileptičkih napadaja, etiologiju, neurološki deficit, EEG nalaz i u konačnici stav bolesnika. U slučaju monoterapije lijek treba postupno ukidati, a u slučaju politerapije treba ukidati jedan po jedan lijek (28).

### **1.8.2. Neurokirurško liječenje**

Liječenje epilepsija zahtijeva multidisciplinarni timski pristup u kojem sudjeluju neurolog, neuroradiolog, neurokirurg, specijalist nuklearne medicine, psiholog i psihijatar. Kirurško liječenje epilepsije postaje sve učinkovitije, sigurnije i manje invazivno (31).

Za početak razmatranja za predoperativnu obradu moraju biti ispunjena tri glavna kriterija (3):

1. pacijent (ili roditelj/staratelj ako se radi o djetetu ili osobi s mentalnim oštećenjem) shvaća cilj predoperativne obrade, spreman je na njezine rizike i potencijalni kirurški zahvat
2. pacijent boluje od farmakorezistentne epilepsije koja se očituje onesposobljavajućim napadajima i smanjenjem kvalitete života
3. dostupni elektroklinički i slikovni kriteriji podupiru mogućnost kirurške resekcije

Epileptogena zona je područje moždanog tkiva koje generira spontane napadaje. Cilj je što preciznije lokalizirati epileptogenu zonu kako bi se postigla eliminacija epileptičkih napadaja (3).

Indikacije za invazivno EEG snimanje su nepodudarnost kliničke slike, elektroencefalografskog nalaza i/ili neuroradiološkog nalaza (3). Dodatna je indikacija mapiranje planirane resekcije, ako se epileptogena zona nalazi u blizini motoričkog i jezičnog kortikalnog područja (3,31).

Invazivno EEG snimanje može se primijeniti samo na određena mjesta i zato je u predoperativnoj obradi potrebno postaviti jasnu i temeljitu sumnju na lokalizaciju jedne ili više epileptogenih zona (3).

Najčešće se primjenjuju dvije vrste invazivne obrade (3):

1. subduralne elektrode (strip i grid elektrode)
2. stereoelektroencefalografija (SEEG) upotrebom dubokih elektroda

Kirurški kandidati mogu se podijeliti na (31):

1. "laki" - vrlo visoka mogućnost da se postigne potpuna redukcija napadaja nakon operacije (80%)
2. "umjereno teški" - velika mogućnost da se postigne potpuna redukcija napadaja nakon operacije (60%), rizik perioperativnih komplikacija veći nego u prethodnoj kategoriji
3. "vrlo teški" - smanjena mogućnost postizanja potpune redukcije napadaja nakon operacije (<50%) te značajan rizik da će se postoperativno razviti neurološki/neuropsihološki deficit
4. kandidati za palijativno kirurško liječenje - postizanja redukcije napadaja samo za određene podtipove epileptičkih napadaja
5. nekirurški kandidati – ne postoji realna mogućnost redukcije napadaja operativnim putem, a kod operacije dolazi do sigurnih neprihvatljivih neuroloških deficita

Kirurško liječenje epilepsije dijeli se na resekcijsku kirurgiju i funkcionalnu kirurgiju. Kirurškom resekcijom nastoji se ukloniti epileptogena zona. Funkcijski postupci za smanjenje simptoma opravdani su u slučaju prevelikog rizika ili nemogućnosti resekcijskog liječenja. Primjerice, stimulacija vagalnog živca djeluje intermitentno i može se uključiti na zahtjev kod predosjećaja napadaja. Radi izbjegavanja kardiogenih nuspojava, elektroda se postavlja oko lijevog vagalnog živca. Nuspojave su promuklost i kašljanje. Nakon godinu dana broj napadaja se smanji na polovicu. Pozitivno utječe i u liječenju depresije (3). Duboka moždana stimulacija (DBS) se također temelji na neuromodulaciji i koristi u liječenju pacijenata s farmakorezistentnom epilepsijom (32). Najveći uspjeh postignut je neurostimulacijom anteriorne i centromedijane jezgre talamusa (32,33).

Modernim tehnikama kirurškog liječenja bolesnika s farmakorezistentnom epilepsijom postignut je najveći uspjeh u liječenju bolesnika s epilepsijom temporalnog režnja, a posebno onih s hipokampalnom sklerozom (31).

## 2. KOMORBIDITETI

### 2.1. Uvod

Više od polovice mlađih odraslih boluje od barem jednog kroničnog zdravstvenog stanja (34). Broj kroničnih bolesti povećava se sa starenjem (35).

Komorbidity se definiraju kao oboljenja koja su pridružena osnovnoj bolesti. Naziv komorbiditet ima široki opseg značenja. Može se odnositi na zasebna stanja, bolesti i sindrome koja se javljaju uz glavnu bolest (7).

Brojne somatske, psihijatrijske i kognitivne bolesti se pojavljuju češće u oboljelih od epilepsije nego u općoj populaciji (36).

Približno 50% odraslih s epilepsijom ima barem jedan komorbiditet (7). Njihova važnost u kliničkom pristupu bolesniku je istaknuta i u činjenici da su sastavni dio aktualne ILAE klasifikacije epilepsije (15). Nekoliko istraživanja je utvrdilo da se pojedina stanja pojavljuju i do osam puta češće u oboljelih od epilepsije u odnosu na ostatak populacije. Unatoč tome, još uvijek se raspoloživo podataka o učinkovitom odabiru metoda probira komorbiditeta (7).

Rezultati pokazuju da su najčešći komorbiditeti u osoba oboljelih od epilepsije anksioznost i veliki depresivni poremećaj, čiji se postotak povećava sa starošću. Unatoč značajnoj učestalosti, u kliničkoj praksi anksioznost i depresija su još uvijek slabo prepoznate kod oboljelih od epilepsije. U odraslih su česti komorbiditeti hipertenzija (18.2%), moždani udar (14.5%), srčana bolest (11%), dijabetes (10.2%) i artritis (9.2%) (37).

Brojni komorbiditeti imaju značajan utjecaj na terapijski pristup koji je kompleksan i nije ograničen isključivo na kontrolu napadaja (38). Komorbiditeti kao što su jetrene i bubrežne bolesti utječu na izbor povoljnog antiepileptika (7).

U pacijenata s depresijom kao komorbiditetom postoje potencijalne poteškoće u kontroli bolesti, budući da se antidepresivi ponekad izbjegavaju prepisivati zbog nepredvidivog učinka i straha od negativnog utjecaja na pojavu napadaja (39).

Komorbidity mogu omogućiti i ranije otkrivanje epilepsije. Primjerice, ako osoba ima neoplastičnu leziju mozga, epilepsija će se moći otkriti ranije zbog redovitog praćenja i obavljanja pretraga. Neophodno je pravovremeno dijagnosticirati i liječiti komorbiditete zato što mogu predisponirati nepovoljan klinički ishod epileptičkih napadaja i kvalitete života. Liječenjem komorbiditeta postiže se bolja kontrola epileptičkih napadaja. Isto vrijedi i za obrnutu situaciju, liječenjem epileptičkih napadaja postiže se povoljan učinak na komorbiditetna stanja. Daljnja istraživanja komorbiditeta doprinijet će boljem razumijevanju same epilepsije (7).

Genetički čimbenici mogu djelovati kao modifikatori međusobnog utjecaja epilepsije i komorbiditeta (7).

Charlson i Elixhauser su najčešće korišteni indeksi za procjenu utjecaja komorbiditeta na bolnički mortalitet, duljinu bolničkog boravka i hospitalizacijskih troškova. Prisutnim komorbiditetima se dodjeljuju bodovi te se na temelju njihovog zbroja predviđa individualna prognoza pacijenta (7,40,41).

Također postoji indeks komorbiditeta specifičan za epilepsiju (engl. *epilepsy-specific comorbidity index*, ESI). Dodjeljuju se prognostički bodovi za brojna stanja: poremećaji plućne cirkulacije, hipertenzija, srčane aritmije, kongestivno zatajenje srca, periferna

vaskularna bolest, bubrežna bolest, solidni tumori bez metastaza, paraplegija i hemiplegija, aspiracijska pneumonija, demencija, tumor mozga, anoksična ozljeda mozga, umjerena i teška jetrena bolest i metastatski rak. Veći broj bodova povezan je s većim mortalitetom (7,42,43).

Komorbiditeti su povezani s povećanim mortalitetom i smanjenim funkcionalnim statusom (44). Smrt kod oboljelih od epilepsije najčešće je posljedica komorbiditeta poput neoplastičnih procesa, kardiovaskularnih ili cerebrovaskularnih bolesti (7,45).

## 2.2. Epilepsija i neurorazvojni poremećaji

Neurorazvojni poremećaji obuhvaćaju široku skupinu stanja od specifičnih poremećaja učenja do intelektualnih poteškoća koje narušavaju samostalno funkcioniranje u društvu. Tijekom posljednjih desetljeća učestalost se neurorazvojnih poremećaja izuzetno povećala (46).

Nepravilnosti u razvoju mozga očituju se kognitivnim i komunikacijskim teškoćama, poremećajima ponašanja i motoričkim poteškoćama. Ne postoje biomarkeri za njihovo međusobno razlikovanje te se dijagnosticiraju na temelju kliničke prezentacije (47).

U ovu skupinu ubrajaju se poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću (engl. *attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD), autizam, cerebralna paraliza i brojna druga stanja koja se manifestiraju neurološkim i psihičkim smetnjama (48).

Učestalost neurorazvojnih poremećaja kod pacijenata s epilepsijom može se objasniti dokazima o postojanju zajedničkih genetskih karakteristika. One obuhvaćaju kromosomske abnormalnosti, varijacije u broju kopija i monogenske bolesti (49).

Epilepsija i neurorazvojni poremećaji mogu biti rezultati genetskih i epigenetskih patofizioloških mehanizama koji utječu na sinaptičku plastičnost (50).

Među djecom i mladima oboljelima od epilepsije je veća prevalencija neurorazvojnih poremećaja koji obuhvaćaju poremećaje iz autističnog spektra, intelektualnih poteškoća i ADHD. Unatoč visokoj prevalenciji i negativnom učinku na tijek epilepsije, često se događa propust u dijagnostici navedenih komorbiditeta, a pacijenti su bez adekvatne terapije. Spomenuta skupina pacijenata sklona je smanjenoj toleranciji antiepileptika te se kod njih češće javljaju nuspojave i pojava napadaja (51).

Dugogodišnja anamneza epileptičke aktivnosti također može doprinijeti razvoju intelektualnih i bihevioralnih teškoća. U podlozi epilepsije mogu biti različite genetske, strukturne, metaboličke i upalne promjene. Učestali epileptički napadaji mogu dovesti do strukturnih i funkcionalnih moždanih promjena što utječe na neurološki razvoj i pad kognitivne funkcije tijekom vremena (50).

Spektar autističnih poremećaja (engl. *autism spectrum disorder*, ASD) karakteriziraju teškoće u komunikaciji i interakciji te jednolična i ponavljajuća ponašanja. Procijenjena prevalencija u populaciji je 0.75-1.1%. Osobe s poremećajima iz spektra autizma imaju rizik od razvoja epilepsije 2.7-44.4% tijekom života, što predstavlja sedam puta veći rizik od ostatka populacije. Koegzistiranje ovih stanja posebice je zabilježeno kod osoba s intelektualnim teškoćama, a češće je i kod osoba ženskog spola, starije dobi, nižeg socioekonomskog statusa i kod osoba s pozitivnom obiteljskom anamnezom ASD-a (52). Intelektualne teškoće definiraju se kao deficit u intelektualnom i adaptivnom funkcioniranju (53). Prema Wechslerovoj skali inteligencije odraslih (engl.

*Wechsler Adult Intelligence Scale*, WAIS), koja mjeri intelektualno funkcioniranje, kod osoba s intelektualnim teškoćama karakterističan je IQ (kvocijent inteligencije)  $\leq 75$  (54). Predstavljaju glavni rizični čimbenik razvoja epilepsija kod osoba s poremećajem iz autističnog spektra jer podižu rizik čak 3 do 5 puta (52).

Dosadašnja istraživanja su utvrdila dvije teorije koje objašnjavaju veću pojavnost komorbiditeta iz ASD-a kod oboljelih od epilepsije. Rani epileptički napadaji mogu utjecati na sinaptičku plastičnost koja je odgovorna za učenje i ponašanje. Ekscitacijski/inhibicijski disbalans koji se bilježi prilikom napadaja može uzrokovati trajna fiziološka i funkcijska oštećenja prilikom neurorazvoja. Može doći do abnormalne sinaptičke reorganizacije i disfunkcije kortikalnih neurona. Druga teorija pretpostavlja podležeći neurološki poremećaj koji pojedince predisponira razvoju i epilepsije i ASD-a. Naime, u oba stanja pronađene su abnormalnosti u regulaciji transkripcije gena, staničnom rastu i funkciji sinaptičkih kanala (52).

Postoje brojni genetski poremećaji kod kojih je češće usporedno postojanje epilepsije i ASD-a. Tu spadaju Rettov sindrom, sindrom fragilnog X kromosoma i kompleks tuberozne skleroze (55). Neki od specifičnih epileptičkih sindroma kod kojih je češća pojava ASD-a su infantilni spazmi i Dravet sindrom (52).

### **2.3. Epilepsija i bolesti krvnih žila**

U osoba starije životne dobi najčešće su cerebrovaskularne bolesti u podlozi epilepsija (56). Uzrokuju 30-50% novonastalih epilepsija (57). Njihova se incidencija povećava sa starenjem. Očekuje se porast prevalencije epilepsije zbog sve većeg udjela osoba starije životne dobi u populaciji. Cerebrovaskularne bolesti uz koje se epilepsija obično pojavljuje su ishemijski moždani udar, cerebralno krvarenje, postreperfuzijsko stanje (nakon trombolize ili trombektomije) te bolesti malih krvnih žila zbog arterioskleroze (56).

Povećanje očekivane životne dobi omogućeno je boljim standardom liječenja bolesti poput moždanog udara. Prediktori razvoja epilepsije nakon moždanog udara su mlađa dob, kortikalna zahvaćenost, proširenost i ozbiljnost lezija nakon moždanog udara te hemoragijska komponenta (56).

Smatra se da su genetski faktori uzrok 30% epilepsija. Primjerice, CD40-1C/T polimorfizam povezuje se s povećanom sklonosti razvoju epilepsija nakon moždanog udara (57).

Ranim epileptičkim napadajima smatraju se oni do kojih dolazi unutar sedam dana od moždanog udara, dok se kasnima smatraju oni nakon tog razdoblja. Povezani su s povećanim morbiditetom i mortalitetom (56).

U prvih godinu dana nakon moždanog udara, rizik razvoja epilepsije je 20 puta veći nego u općoj populaciji (57).

Epileptogeneza je posljedica degeneracije neurona i stvaranja glijalnog ožiljka. Epilepsija nakon ishemijskog moždanog udara obično nastaje na području koje nije u potpunosti nekrotizirano. Zbog narušavanja krvno-moždane barijere hemoragija nakon ishemijskog inzulata je izuzetno važna (57).

U Oxfordshire kohortnoj studiji proučavala se pojava epileptičkih napadaja poslije moždanog udara. Napadaji su učestaliji nakon primarnog intracerebralnog ili subarahnoidalnog krvarenja nego nakon cerebralnog ishemijskog infarkta (58).

Epilepsija je obično posljedica kortikalnog venskog krvarenja. Nadalje, češće se razvija nakon subarahnoidalnog nego nakon intrakranijskog krvarenja (57).

Osobe s procijenjenom očuvanom sposobnosti prema *Oxford handicap scale* nakon mjesec dana imale su mali rizik od razvoja epileptičkih napadaja u budućnosti (58).

Frontalni i temporalni režanj su karakteristična mjesta epileptogeneze što objašnjava povećanu incidenciju napadaja nakon potpunog infarkta prednje moždane cirkulacije. Rizik razvoja napadaja nakon dvije godine u tom slučaju iznosi 34% (između 12% i 57%) (58).

Gubitak određenih sposobnosti može biti prediktor razvoja epilepsije nakon moždanog udara. U čimbenike rizika spadaju zanemarivanje vidnog polja i disfazija (57).

Nažalost, još je premalo podataka o uspješnosti prevencije razvoja epilepsije nakon moždanog udara i nema jedinstvenog konsenzusa o odabiru antiepileptika. Epilepsija se može prezentirati i desetljeće nakon inzulta (59).

Arteriovenske i kavernoze malformacije se također mogu prezentirati moždanim udarom i epilepsijom. Napadaji su često posljedica manjih kortikalnih hemoragija, no sam napadaj može biti upozoravajući simptom prijetećeg krvarenja. Odabir metode liječenja arteriovenske malformacije ovisi o njezinoj anatomiji, arterijskog opskrbi, venskoj drenaži, prisutnosti aneurizmi, stenoze ili variksa. Endovaskularna embolizacija je uobičajena zasebna metoda izbora ili prethodi konačnom kirurškom zbrinjavanju (59).

Među ostala stanja koje se mogu prezentirati moždanim udarom i napadajima ubrajamo Takayasu arteritis, mitohondrijske poremećaje i hiperhomocisteinemiju. Potonja se zbog sklonosti razvoju tromboza prezentira moždanim udarima u ranoj dobi. Osim karakterističnih arterijskih okluzija, skloni su razvoju tromboze kortikalnih vena i venskih sinusa. Sekundarna krvarenja su učestala (59).

Osim bolesti velikih krvnih žila, bolesti malih krvnih žila i mikrovaskularne bolesti mogu uzrokovati epilepsiju. Rizik za razvoj epilepsije imaju bolesnici s leukoaraiozom i lakunarnim infarktima kod kojih se razvio kognitivni poremećaj. Leukoaraiosa i lakunarni infarkti su povezani s cerebralnim mikrovaskularnim promjenama (57).

Cerebralna amiloidna angiopatija (CAA) bolest je malih krvnih žila koja se javlja kod starijih, a posljedica je odlaganja  $\beta$ -amiloida na stijenkama arterija. U manjeg dijela pacijenata odlaganje potakne autoimuni upalni odgovor što iziskuje uvođenje imunosupresivne terapije. Prezentira se rekurentnim napadajima koji su ponekad praćeni kortikalnim intracerebralnim krvarenjima (59,60).

Rizični faktori za cerebrovaskularne bolesti povezani su s razvojem epilepsije, čak i ako se ne razvije moždani udar. Među njima najveći utjecaj imaju visoki krvni tlak, visoki kolesterol, koronarna i periferna arterijska bolest (61). Tome doprinose navike poput pušenja i konzumacije alkohola (57).

Kronično povišen krvni tlak oštećuje moždano tkivo zbog čega dolazi do sniženja epileptogenog praga i razvoja epilepsije (62).

Kod oboljelih od epilepsije povišen je rizik akutnog infarkta miokarda i iznenadne srčane smrti. Antiepileptici imaju štetan učinak na elektrofiziologiju srčanih stanica i na cirkulirajuće lipide. Epilepsija pojačava učinak simpatikusa što može izazvati aritmije i disregulaciju krvnog tlaka. Unatoč tome, prevalencija hipertenzije se ne razlikuje od opće populacije. Krvni tlak se privremeno povisi tijekom napadaja, iako se ponekad može i sniziti (63). Napadaji inicijalno mogu pogoršati posljedice moždanog udara ako se razvije akutna hipertenzija (59).

Prema istraživanju Goit i sur. (64), sistolički tlak se nije razlikovao od kontrolne skupine, dok su dijastolički tlak, srčani puls i respiratorna frekvencija bili značajno viši kod pacijenata oboljelih od epilepsije.

Starije osobe obično imaju kardiovaskularne bolesti u komorbiditetu. Rizik od moždanog udara kao posljedice tromboembolijskog incidenta srčane etiologije je dvostruko veći nego kod venske tromboze (57).

Janszky i sur. (65) su dokazali peterostruki rizik razvoja akutnog infarkta miokarda u oboljelih od epilepsije te je tom slučaju prognoza lošija nego kod pacijenata bez epilepsije.

Pretpostavlja se da je u nekim slučajevima nedijagnosticirani infarkt miokarda zapravo bio uzrok SUDEP-a (66). SUDEP predstavlja veliki zdravstveni problem budući da čini 18% smrti kod oboljelih od epilepsije. Neke teorije govore o mogućem utjecaju renin-angiotenzin (RAS) i simpatičkog sustava za koje je već poznato da sudjeluju u patogenezi hipertenzije i kardiovaskularnih bolesti. Epileptički napadaj dovodi do pojačanja simpatičkog tonusa što posljedično može povisiti krvni tlak (67).

Renoux i sur. su proveli populacijsku kohortnu studiju kojom su utvrdili da dugotrajno uzimanje antiepileptika (>24 mjeseca), koji induciraju citokrom P450 enzime, blago povisuje rizik razvoja infarkta miokarda. Povećani rizik za razvoj ishemijskog moždanog udara nije bio utvrđen (68).

Godine 2020. u literaturu je uveden klinički entitet „epileptično srce“ koji predstavlja oštećenje srca i koronarne vaskulature uzrokovano kardiotoksičnim učinkom katekolamina i ponavljanom hipoksijom. Dodatan negativan utjecaj mogu imati pojedini AEL. Induktori citokroma P450 mogu nepovoljno utjecati na lipidni profil, a blokatori natrijevih kanala mogu imati proaritmogena svojstva. Moguća je interakcija antiepileptika s antikoagulantnim i antitrombocitnim lijekovima, stoga je potrebno paziti na pravilan odabir lijekova i njihovo doziranje. Ovo se posebice odnosi na potentne induktore jetrenih enzima, poput karbamazepina, fenobarbitona, fenitoina i primidona, koji mogu smanjiti razine istodobno primijenjenih lijekova u terapiji. Zbog sve veće primjene novih oralnih antikoagulantnih lijekova, preporučeno je korištenje zonisamida, lamotrigina i lakozamida budući da nemaju klinički relevantne interakcije s navedenom skupinom lijekova (69,70).

## 2.4. Epilepsija i neurodegenerativne bolesti

Neurodegenerativne bolesti su karakteristične za stariju populaciju. Predstavljaju rizični čimbenik za razvoj epilepsije budući da je učestalost epilepsije u oboljelih peterostruko do deseterostruko veća. Primarne neurodegenerativne bolesti uzrokuju 10-20% epilepsija u starijih. Pretpostavlja se da je ta brojka veća jer su kliničke manifestacije epilepsije često neprepoznate i pogrešno dijagnosticirane. Incidencija epilepsija raste sa starenjem i tada se javlja čak 25% novonastalih epilepsija (57).

Polovica epilepsija kod starijih osoba je nepoznata uzroka. Procjenjuje se da su neurodegenerativne bolesti drugi najčešći uzrok poslije moždanog udara. Postoje pretpostavke da određen udio epilepsija nepoznatog uzroka zapravo uzrokuju presimptomatske neurodegenerativne bolesti. Neurodegenerativne bolesti koje se javljaju kod starijih su Alzheimerova bolest (AD), frontotemporalna lobarna degeneracija (FTLD), bolest Lewyjevih tjelešaca (LBD) u koju spadaju Parkinsonova bolest (PD) i demencija Lewyjevih tjelešaca (DLB), kortikobazalna degeneracija (CBD), progresivna supranuklearna paraliza (PSP) i multipla sistemska atrofija (MSA) (71).

Najučestaliji neurodegenerativni poremećaji su amiloidoze, taupautije, alfa-sinukleopatije i TDP-43 proteinopatije. Temeljna patohistološka značajka su nepravilnosti konformacije proteina te njihova abnormalna stanična i neuroanatomska raspodjela i nakupljanje. Posljedično dolazi do progresivne disfunkcije i smrti neurona zbog oksidativnog stresa, programirane stanične smrti i neuroinflamacije. Ove promjene obično nastupaju prije kliničkih znakova bolesti. S obzirom na kliničku sliku poremećaji se najčešće očituju ekstrapiramidalnim, piramidalnim i kognitivnim simptomima (72).

Neurodegenerativne bolesti i epilepsija potencijalno dijele neke zajedničke patofiziološke mehanizme nastanka i time međusobno utječu na razvoj bolesti. Neurodegenerativne bolesti obuhvaćaju brojna stanja koja imaju različitu epidemiologiju, patofiziološki mehanizam, kliničku sliku i liječenje. Teško je identificirati pojavu neurodegenerativnih bolesti u ranom stadiju, bez klinički razvijenih simptoma zbog toga što ne postoje anatomske ili biokemijske markeri. Poveznica kriptogene epilepsije i neurodegenerativne bolesti ponekad se može uspostaviti tek retrospektivno. Framingham Heart Study (FHS) je dokazala dvostruko veću šansu razvoja demencije kod epilepsije te sličan rizik u obratnom slučaju (73).

AD čini 60-70% svih demencija (73). AD se razvija zbog nakupljanja nevaskularnog ekstracelularnog fibrilarnog amiloida  $\beta$  koji stvara takozvane senilne plakove i intraneuronalnih neurofibrilarnih čvorova koji se sastoje od hiperfosforiliranog tau proteina (74). Epileptički napadaji se javljaju u 13% pacijenata. 90% napadaja su žarišni napadaji s poremećajem svjesnosti s ili bez prelaska u bilateralne toničko-kloničke napadaje. Međutim, smatra se da nekonvulzivni napadaji često prođu



nezapaženo. Raniji razvoj AD-a je povezan s ranijim mogućim nastupom epileptičkih napadaja (73).

DLB je treća najčešća demencija nakon AD-a i vaskularne demencije (73).

Osobe s Downovim sindromom imaju sklonost ranijem razvoju demencije. Polovica će ih razviti epilepsiju. Pojava epilepsije u Downovu sindromu ima bimodalnu distribuciju. 40% pacijenata razvije epilepsiju u dojenačkom razdoblju te se prezentira spazmima i toničkim napadajima. 40% pacijenata simptome razvija u trećem desetljeću života zajedno sa simptomima demencije (73).

Rizik za razvoj epilepsije kod PD-a je veći ako postoji još neki komorbiditet koji potiče razvoj napadaja (73).

FTD s parkinsonizmom vezana za kromosomom 17q se povezuje s razvojem epilepsije (73).

## 2.5. Epilepsija i migrena

Glavobolja se često javlja kod pacijenata oboljelih od epilepsije (75,76). Kod njih je prevalencija migrene 26% (75). Postiktalna epileptička glavobolja češća je od preiktalne i iktalne (75,76).

Migrena je primarna, funkcionalna i periodična glavobolja čije je trajanje između 4 i 72 sata. Glavobolja je srednje jaka do jaka, a pogoršava se tijekom fizičke aktivnosti. Može biti praćena simptomima poput mučnine, povraćanja, fotofobije i fonofobije. Epidemiološki podatci pokazuju da je prevalencija u općoj populaciji oko 14% što se smatra manjim brojem nego što uistinu jest s obzirom na poteškoće u postavljanju dijagnoze (77).

Hipotezu o povezanosti ovih bolesti podupire teorija o mogućoj zajedničkoj patogenetskoj podlozi koja se temelji na hiperekscitabilnosti neurona i abnormalnostima ionskih kanala. Disbalans između ekscitatornih molekula poput glutamata i inhibitornih poput gama-aminomaslačne kiseline (GABA) dokazan je u epilepsiji i migreni (76).

Pretpostavlja se da fenomen migrenske aure uzrokuje prolazni val kortikalne neuronalne depolarizacije, odnosno kortikalna šireća depresija (engl. *cortical spreading depression*, CSD). Ona dovodi do oligemije (hipoperfuzije) nakon čega u fazi glavobolje dolazi do hiperperfuzije (78). Aure i glavobolje mogu uzrokovati epileptičke napadaje (76).

U diferencijalnoj dijagnozi migrenske aure, posebice vizualne, potrebno je razmišljati o epilepsiji jer imaju preklapajuće simptome (75).

U obiteljskoj hemiplegičnoj migreni (FHM), rijetkom autosomno dominantnom obliku migrene s aurom, ova dva stanja mogu koegzistirati (75).

Brojni antiepileptici djelotvorni su u liječenju migrena. Antiepileptici koji se koriste u klasičnoj profilaksi migrene su topiramata i valproat. U trudnoći je dokazano njihovo štetno djelovanje na plod pa se tad izbjegavaju (75).

## 2.6. Epilepsija i multipla skleroza

Multipla skleroza (MS) je najčešća upalna bolest središnjeg živčanog sustava (79).

Riječ je o kroničnoj demijelinizirajućoj bolesti (80).

Zabilježen je porast incidencije, a žene obolijevaju češće (81). Multipla skleroza se očituje različitim simptomima ovisno o lokalizaciji lezije i trajanju bolesti (82).

Pacijenti nerijetko istovremeno boluju i od drugih autoimunih ili neuroloških bolesti (79). Prevalencija epilepsije je između 0.5% i 10.8%, a epileptički napadaji su 3 do 6 puta češći nego u općoj populaciji (83). Dijagnoza epilepsije obično se postavi deset godina nakon dijagnoze MS-a (79).

Uzrok epileptičkih napadaja je nedovoljno razjašnjen. Međutim, pretpostavlja se da ulogu u patogenezi imaju kortikalna i jukstakortikalna upala, demijelinizacija i atrofija (80). Hipoteze o patofiziološkom mehanizmu nastanka epilepsije kod oboljelih od MS-a temelje se na poremećaju ekscitatorno-inhibitornog balansa neurotransmitora, ionskom disbalansu koji vodi do hiperekscitabilnosti i kroničnoj upali (79).

Češći je razvoj epileptičkog statusa, ali je rezistencija na antiepileptike rjeđa pojava (80).

Ranim uvođenjem imunomodulatorne/imunosupresivne terapije smanjila se prevalencija epilepsije u oboljelih od multiple skleroze (79).

Istraživanja učestalosti pojedinih vrsta epileptičkih napadaja koji se javljaju u multiploj sklerozi se međusobno razlikuju. Neka su utvrdila kako su najčešći žarišni napadaji s prelaskom u bilateralne toničko-kloničke napadaje, dok druga pokazuju kako su najčešći primarno generalizirani toničko-klonički napadaji. Teško je odrediti prognozu napadaja kod ovih pacijenata (80).

Aktivna epilepsija nosi rizik progresije MS iz relapsno-remitentne multiple skleroze (RRMS) u sekundarno progresivnu multiplu sklerozu (SPMS) (84).

Epileptički napadaji mogu biti prva klinička prezentacija multiple skleroze jer se demijelinizirani plakovi u mozgu ponašaju kao epileptička žarišta (85).

Ovisno o odnosu epileptičkih napadaja i aktivnosti MS-a, pacijenti se dijele u tri skupine (85):

- a) oni kod kojih su napadaji povezani s relapsom MS-a
- b) oni kod kojih napadaji nisu povezani s relapsom MS-a
- c) oni kod kojih su učestali napadaji povezani s kognitivnom deterioracijom

## **2.7. Epilepsija i autoimune bolesti**

Autoimune bolesti koje zahvaćaju središnji živčani sustav mogu se prezentirati kao sistemske bolesti ili kao izolirani sindrom. U 30% pacijenata nastup epilepsije prethodi dijagnozi autoimune bolesti. Osobe dječje dobi koje boluju od autoimunih poremećaja imaju peterostruki rizik razvoja epilepsije (86).

Sistemske autoimune bolesti često zahvaćaju i središnji i periferni živčani sustav. Određivanje patofizioloških mehanizama epileptogeneze je nužan korak kako bi se odabrala adekvatna ciljana terapija. Direktni učinak na tkivo mozga može biti putem antineuronalnih antitijela, imunokompleksa i citokina. Utjecaj mogu imati i metabolički poremećaji, infekcije, komplikacije u terapiji te patološka krvožilna stanja poput trombotskih poremećaja, embolije, vaskulitisa i prisutnosti antikardiolipinskih protutijela (87).

ILAE je u klasifikaciju epilepsija na temelju šest etioloških faktora uvrstila i autoimuni mehanizam (88). Od 2017. godine prema preporukama ILAE-a, epilepsija autoimune etiologije je ona kod koje su napadaji posljedica podležećeg autoimunog poremećaja (89). Smatra se da je 5% slučajeva žarišne epilepsije nepoznatog uzroka imunološki posredovano (88).

Pretpostavlja se da protutijela uglavnom imaju ulogu u patogenezi stanja lokaliziranih u temporalnom režnju s kliničkom slikom limbičkog encefalitisa ili kronične mediotemporalne epilepsije. Ako je zahvaćeno veće područje mozga onda se prezentiraju kao difuzne encefalopatije s napadajima (90).

U epileptogenezi su najvažnija antitijela usmjerena protiv antigena na stanicama neurona. Postoje i protutijela usmjerena na intracelularne antigene kao što su protutijela na glutamat dekarboksilazu (GAD). Javljaju se u 80% oboljelih od šećerne bolesti tip 1, a pronađena su i kod pacijenata s autoimunim poliendokrinim sindromom. Nadalje, GAD protutijela pronađena su kod pacijenata s akutnom ili subakutnim nastupom napadaja gdje su zahvaćene mezijalne temporalne strukture, primjerice kod limbičkog encefalitisa. Međutim, pronađena su i kod kronične epilepsije bez razvijene kliničke slike ili MRI dokaza aktivne upale u središnjem živčanom sustavu (90).

Među sistemskim autoimunim bolestima, rizik od razvoja epilepsije je najveći kod sistemskog eritemskog lupusa (SLE) i dijabetesa melitusa tip 1 (91).

Ostale sistemske autoimune bolesti kod kojih se pojavljuje epilepsija su: Sjogrenov sindrom, granulomatozni poliangitis, sarkoidoza, celijakija, Crohnova bolest, Behcetova bolest i druge (87).

Napadaji se javljaju u 7-40% pacijenata oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa. Najčešće je riječ o generaliziranim toničko-kloničkim napadajima. Epileptički napadaji i psihoze uvršteni su među 11 primarnih dijagnostičkih kriterija ove bolesti te su povezani s višim morbiditetom i mortalitetom (87).

Bitno je paziti na interakciju imunosupresivne i antiepileptičke terapije (91). Razvojem istraživanja imunomodulatori se sve više uključuju u liječenju epilepsije refrakterne na lijekove (88). Za epilepsiju autoimune etiologije karakteristična je refrakternost na antiepileptike. Nije jasno stajalište o prednostima određenih antiepileptika, ali je kod pacijenata vidljiv povoljan odgovor na istodobno primanje imunoterapije (89).

## **2.8. Epilepsija i tumori mozga**

Epilepsija ponekad može biti jedini simptom tumora mozga (92).

Incidencija epilepsije kod tumora mozga iznosi 35-70%. Epilepsija povezana s tumorima mozga čini 12% stečenih epilepsija i 4-10% svih epilepsija. Epilepsija je najčešće manifestacija tumora mozga niskog gradusa (93).

Neoplazme mozga i epilepsija dijele slične patofiziološke mehanizme nastanka poput genetskih mutacija BRAF, IDH i PIK3A. Također, utvrđena je povećana ekscitabilnost neurona, poremećaj inhibitornih mehanizama, upala, hemodinamski poremećaji i disfunkcija astrocita (93).

Epilepsija povezana s tumorima dijeli se u dvije skupine ovisno o prisutnosti ostalih simptoma poput neuroloških ispada. Tumori bez drugih simptoma obično su niskog gradusa i javljaju se kod djece i mladih, dok drugu skupinu čine oni visokog gradusa koji se češće javljaju u osoba srednje životne dobi i starijih (92).

Najbolju prognozu imaju glioneuralni tumori kod kojih su napadaji i najčešći (70-80%). Obično su frontotemporalne ili inzularne lokalizacije (94). Može biti prisutan i poremećaj kortikalnog razvoja kao što je kortikalna displazija i poremećaji migracije neurona (92).

Napadaje uzrokuju i gliomi (60-75% pacijenata s tumorom niskog gradusa), meningeomi (20-50%) i metastaze (20-35%) (94). Žarišni napadaji s poremećajem svjesnosti češći su kod tumora temporalnog režnja dok je prelazak u bilateralne toničko-kloničke napadaje češći kod ekstratemporalne lokalizacije (95).

Istraživanja najučinkovitijeg antiepileptika u ovoj skupini pacijenata pokazuju kontradiktorne rezultate. Određenom postotku pacijenata antiepileptici pomažu u suzbijanju napadaja i pritom ne povećavaju rizik daljnjeg razvoja tumora (93). Ipak, epilepsija etiološki povezana s tumorima ima slabiji odgovor na terapiju antiepilepticima što potvrđuje činjenica da je u 30% slučajeva farmakorezistentna. Ishod je bolji ako se napravi kirurška resekcija. Smatra se da bi kirurško liječenje trebalo biti što ranije, neovisno o farmakorezistenciji. Time bi se izbjegle dugoročne posljedice epileptičkih napadaja, nuspojave antiepileptika i progresija tumora (92).

Na povoljan tijek u liječenju epilepsije kod tumora mozga utječe vrsta tumora, mogućnost potpune resekcije, rana kirurška terapija i odsutnost generaliziranih napadaja. Nakon kirurškog liječenja, čak 60-90% pacijenata više nema epileptičke napadaje (94).

## **2.9. Epilepsija i psihički poremećaji**

Još je Gowers 1881. godine primijetio učestalost bihevioralnih i psihičkih simptoma kod osoba oboljelih od epilepsije koji su posljedica podležeće bolesti, lijekova i samih napadaja. Važnost prepoznavanja poremećaja iz psihijatrijske domene kod osoba oboljelih od epilepsije posljednjih godina dobiva sve više na značaju. Uzroci koji vode disregulaciji i posljedičnom generiranju napadaja mogu utjecati i na razvoj disfunkcije mehanizama odgovornih za kontrolu raspoloženja i ponašanja (96).

Pretpostavlja se da 29-55% oboljelih od epilepsije ispunjava kriterije za dijagnozu psihičkog poremećaja (97).

Psihijatrijski komorbiditeti kod epilepsije razlikuju se po težini kliničke slike, a pojavljuju se kod pacijenata svih dobnih skupina (98). Ovisno o vremenskom odnosu prema napadaju, simptomi mogu biti preiktalni (prije napadaja), iktalni (tijekom napadaja) i postiktalni (nakon napadaja) (99).

Interiktalni psihijatrijski simptomi neovisni su o epileptičkom napadaju, dok su periiktalni vremenski povezani s pojavom napadaja. Ijatrogeni se povezuju s liječenjem. Dvije posljednje navedene skupine simptoma podupiru teoriju o zajedničkoj neurobiološkoj etiologiji epileptičkih i psihijatrijskih simptoma. Psihijatrijske bolesti povisuju rizik od razvoja farmakorezistentne epilepsije, češćeg ponavljanja napadaja i ranog mortaliteta (100).

Veza između epilepsije i psihijatrijskih simptoma je dvojaka. Postoji povećana incidencija psihijatrijskih bolesti prije i nakon pojave epilepsije (100).

Poremećaji raspoloženja vodeći su psihijatrijski komorbiditet kod epilepsije, a slijede ih skupina anksioznih poremećaja. Iako se poremećaji raspoloženja najčešće javljaju nakon pojave epilepsije, neka istraživanja dokazala su da mogu prethoditi razvoju epilepsije. U pacijenata s epilepsijom depresija je najčešće zabilježen poremećaj raspoloženja (98).

Simptomi depresije su loše raspoloženje, nesposobnost doživljavanja zadovoljstva, promjene u koncentraciji, apetitu i spavanju te suicidalnost. Rizični čimbenici za razvoj depresije uključuju mlađu životnu dob, ženski spol, niži socioekonomski status i pozitivnu obiteljsku anamnezu depresije (101).

Mogu se proučavati četiri kategorije čimbenika povezanosti epilepsije i depresije (98):

- 1) epilepsija (dob pojavljivanja, etiologija, vrsta)
- 2) psihosocijalna (prilagodba na bolest, stigma i diskriminacija, stresni životni događaji)
- 3) terapija (monoterapija ili politerapija, uzimanje barbiturata, krvni nalazi)
- 4) sociodemografski podaci (dob, spol, edukacija)

Prva kategorija čimbenika najčešće je proučavana, no pokazala je najmanju korelaciju između ova dva stanja (98). Dio istraživanja pokazuje da su preostali čimbenici pouzdaniji prediktori prognoze epilepsije i psihijatrijskih komorbiditeta (102).

Razvojem metoda probira za depresiju omogućen je korak naprijed u adekvatnoj skrbi. Jedan od psihometrijskih testova koji se koristi je Inventar depresije neuroloških poremećaja za epilepsiju (engl. *Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy*, NDDI-E) (102).

Epilepsija temporalnog režnja najčešća je vrsta epilepsije kod odraslih. Komorbiditeti poput depresije i anksioznosti mogu biti direktno povezani s fokalnom hiperekscitabilnošću bilateralnog temporalnog područja (101,103).

Cilj je na vrijeme otkriti pacijente s depresijom budući da antidepresivi osim djelotvornog učinka u liječenju depresije, imaju i povoljan učinak u liječenju epilepsije (102).

Starije generacije antidepresiva poput tricikličkih antidepresiva i bupropiona povezane su povećanjem frekvencije napadaja što posljedično dovodi do lošije kontrole bolesti. Međutim, nove generacije antidepresiva poput selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI) i selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) blagotvorno djeluju na liječenje epilepsije i imaju manji učinak na ekscitabilnost. SSRI i SNRI smatraju se sigurnim lijekovima, no potrebna je određena doza opreza. Istraživanja su proučavala kratkoročni učinak antidepresiva na epileptogenezu na temelju ekscitacijskog praga i frekvencije napadaja. Još uvijek se malo zna o djelovanju tih lijekova prilikom dugogodišnjeg uzimanja (102).

Smatra se da upalni procesi mogu potaknuti patogenezu epilepsije preko upalnih medijatora. Pretpostavlja se da sudjeluju u generiranju i egzacerbaciji napadaja. Primjerice, osobe oboljele od autoimunih poremećaja poput Crohnove bolesti ili vaskulitisa sklonije su razvoju rekurentnih epileptičkih napadaja. Antidepresivi utječu na smanjenje upale (102).

Veliko retrospektivno istraživanje pokazalo je da je uvođenjem antiepileptičke terapije čak 17% pacijenata razvilo neke psihijatrijske i bihevioralne nuspojave. Posljedično je

došlo do prekida uzimanja terapije u 13% slučajeva. Levetiracetam je antiepileptik koji nosi najveći rizik od razvoja depresije kao nuspojave (7.3%) i iritabilnosti (12.5%). Na drugom mjestu se nalazi zonisamid kod kojeg je depresija kao nuspojava zabilježena u 4.3% slučajeva. Levetiracetam se povezuje i s pojavom PNEN-a (101).

PNEN predstavljaju psihosomatsko stanje koje nema epileptiformnu etiologiju, a stres može djelovati kao okidač. Zlatni standard u dijagnostici je video-EEG koji za vrijeme napadaja pokazuje normalnu moždanu aktivnost. Unatoč tome, zbog nedovoljne suradnje u interdisciplinarnoj skrbi, u prosjeku treba čak osam godina da se ovo stanje ispravno dijagnosticira (100).

Stimulacija vagusa pokazala se učinkovitom u liječenju epilepsije i depresije rezistentne na lijekove (104).

Anksiozne poremećaje karakterizira osjećaj straha koji ometa osobu u funkcioniranju, nemir, psihomotorna napetost i umor (101).

Epilepsija je predispozicijski čimbenik za razvoj anksioznosti, ali je i anksioznost predispozicijski čimbenik za razvoj epilepsije. Točna incidencija anksioznih poremećaja među oboljelima od epilepsije je nepoznata. Incidencija raste kod osoba s težom kliničkom slikom. Najčešće se javljaju kod farmakorezistentne epilepsije desnog medijalnog temporalnog režnja. Također, čimbenici rizika su ograničeno znanje o bolesti i stigmatizacija oboljelih. Uzroci mentalnih poremećaja u osoba s epilepsijom mogu biti neurobiološke, psihosocijalne etiologije ili povezani s nuspojavama AEL-a. Kod anksioznih poremećaja i epilepsije zabilježeni su poremećaji vezani uz neurotransmitere poput gama-aminomaslačne kiseline i serotonina (103). Najučestaliji je generalizirani anksiozni poremećaj vremenski neovisan o epileptičkom napadaju. Nerijetko je istodobno prisutan poremećaj raspoloženja, posebice depresija (103).

Periiktalna anksioznost dijeli se na prodromalnu anksioznost, anksioznost vezanu uz sam napadaj te onu koja se javlja satima i danima nakon napadaja. Potonja je često praćena disforijom i konfuzijom. Trećina osoba s postiktalnom imala je i preiktalnu anksioznost. Važno je razlikovati iktalnu anksioznost od neepileptičkog napadaja panike. Neepileptički napadaji panike traju duže (5-10 minuta) od iktalne anksioznosti (0.5-2 minute), povezani su sa stresom, a MRI i EEG nalaz je obično bez patoloških znakova (103).

Psihofarmaci se uključuju ako kognitivno-bihevioralna terapija ne pokazuje zadovoljavajući učinak. Prilikom prepisivanja AEL-a toga treba voditi računa da se nastoji izbjeći one koji imaju negativan učinak na anksiozni poremećaj poput levetiracetama i topiramata (103).

Psihoze karakterizira otuđenje bolesnika od realnosti. Simptomi uključuju neuređen tok i sadržaj misli, halucinacije, deluzije, zaravnjeni afekt, apatiju, anhedoniju, socijalno povlačenje i brojne druge (105).

Osobe s epilepsijom su sklonije razvoju psihotičnih poremećaja šest do dvanaest puta više nego opća populacija (106). Procijenjena prevalencija psihoze u epilepsiji iznosi 5.7% (107).

Temporalna epilepsija je najznačajniji čimbenik rizika, neovisno o težini kliničke slike određenoj prema učestalosti epileptičnih napadaja (105,106).

Kod psihoza u epilepsiji zabilježene su brze promjene raspoloženja dok je afektivna indiferentnost rijetka. Česte su neuobičajene vidne i slušne halucinacije (106).

Ovisno o trajanju, vremenu pojavljivanja psihotičnih epizoda te očuvanosti svijesti razlikujemo epizodične, alternativne i permanentne ili kronične psihoze. Tijekom epizodičnih psihoza stanje svijesti je često izmijenjeno, primjerice za vrijeme i neposredno nakon epileptičkog napadaja. Alternativne psihoze su rijetko stanje kratkog trajanja, no ponekad mogu trajati tjednima. Ne pojavljuju se za vrijeme epileptičkog napadaja, a stanje svijesti može varirati. Prvi ih je opisao Landolt kao „forsiranu EEG normalizaciju“ čime je sugerirao da psihotične epizode nastupaju u razdoblju bez zabilježene epileptične aktivnosti. Okidač može biti početak uzimanja AEL-a, a prekida se elektrokonvulzivnom terapijom. Kod kroničnih (interiktalnih) psihoza stanje svijesti nije poremećeno (105,106).

De novo psihoze koje se javljaju nakon kirurškog liječenja epilepsije su rijetke, a depresija je najčešća psihijatrijska komplikacija temporalne lobektomije (105).

U liječenju je važna multidisciplinarnost i uključivanje psihofarmaka. Pozitivni simptomi najbolje odgovaraju na terapiju antipsihoticima, dok se negativni simptomi uspješnije liječe novijim, atipičnim antipsihoticima (105).

Poseban oprez potreban je prilikom uključivanja antipsihotika prve i druge generacije budući da mogu sniziti prag napadaja (108).

U farmakoterapiji sumračnih i delirantnih epizoda najčešće se koristi haloperidol uz dodatak benzodiazepina, a u stanju jače agitiranosti klopazin. U liječenju navedenih poremećaja indicirana je i primjena novih antipsihotika kao što su olanzapin, risperidon ili kветiapin (97).

Antiepileptici također imaju specifični antipsihotični učinak (97).

## 2.10. Epilepsija i poremećaji spavanja

Pospanost kod osoba oboljelih od epilepsije može biti uzrokovana noćnim napadajima, sedacijom kao nuspojavom antiepileptičkih lijekova, neadekvatnom higijenom sna, nedovoljnom količinom sna i poremećajima spavanja kao komorbiditetima (109). Ekcesivna dnevna pospanost, apneja u snu, nesanica, sindrom nemirnih nogu i parasomnije češće su u osoba oboljelih od epilepsije (110). Stvaraju brojne tegobe i utječu na kvalitetu života (111).

Najčešći komorbiditet u osoba s refrakternom epilepsijom je opstruktivna apneja u snu (109). Liječenje nosnim kontinuiranim pozitivnim tlakom dišnih putova (CPAP) pokazalo je poboljšanje simptoma u liječenju epilepsije s opstruktivnom apnejom. Smanjuje hipoksiju i fragmentaciju sna što posljedično dovodi do bolje kontrole napadaja (112).

Neka istraživanja pokazuju da polovica osoba s epilepsijom boluje od kronične nesanice za koju je izbor liječenja kognitivno-bihevioralna terapija. Sindrom nemirnih nogu (engl. *restless leg syndrome*, RLS) je komorbiditet koji ima štetan učinak na kvalitetu sna. Karakterizira ga nagon za ustajanjem i hodanjem te jaka potreba za pomicanjem nogu, posebice u večernjim satima. Liječenje žarišnih napadaja i sindroma nemirnih nogu se preklapa. Pozitivan učinak su pokazali pregabalin, gabapentin i benzodiazepini. SUDEP je netraumatski događaj povezan sa snom.

Najčešće se javlja u osoba između 15 i 40 godina. Rizični čimbenici su muški spol, refrakтерна epilepsija i politerapija. Točan mehanizam je nepoznat, ali su u nekim slučajevima zabilježeni generalizirani toničko-klonički napadaji (109). Postoje pretpostavke da je SUDEP uzrokovan postiktalnom apnejom (17).

Epileptički napadaji mogu pogoršati arhitekturu sna, ali i navedene bolesti mogu uzrokovati egzacerbacije epileptičkih napadaja. Antiepileptici također mogu pogoršati arhitekturu sna (113). Pacijenti koji su na terapiji lamotriginom imaju povećan rizik od razvoja nesanice, a fenobarbiton je povezan s prekomjernom dnevnom pospanošću. Nuspojava nekih antiepileptika, poput valproata, je razvoj pretilosti koja je rizični čimbenik za razvoj apneje u snu (110). S druge strane, lijek zonisamid se pokazao učinkovit u liječenju bolesnika s epilepsijom koji su pretili, jer njegova primjena dovodi do smanjenja tjelesne mase i opstruktivne apneje u snu (114). Ova stanja se nerijetko propuste dijagnosticirati zbog toga što se umor smatra očekivanom nuspojavom pojedinih antiepileptika. Međutim, neki antiepileptici mogu direktno ili indirektno (redukcijom broja napadaja i boljom kontrolom bolesti) poboljšati kvalitetu spavanja. Korisnije je proučiti učinak lijekova koji se uzimaju kao monoterapija nego politerapija gdje se očekuje međudjelovanje antiepileptičnih lijekova (110).

Objektivna mjerenja najčešće se vrše korištenjem polisomnografije kojom se kvaliteta sna mjeri bilježenjem latencije spavanja, efikasnosti sna i ukupnog vremena spavanja (115). Bodovne ljestvice poput Epworth Sleepiness Scale (ESS) i Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) su najčešće korištene subjektivne mjere procjene (116,117).

## **2.11. Epilepsija i COVID-19**

Novonastali epileptički napadaji uslijed akutne COVID-19 infekcije su rijetki. Najveći broj napadaja zabilježen je kod osoba kod kojih je epilepsija već bila dijagnosticirana i kod osoba koje imaju ozlijede mozga. Epilepsija ne povećava rizik od zaraze, ali je rizik egzacerbacije napadaja veći prilikom infekcije COVID-19 što je vjerojatno multifaktorijalno (118).

Teža klinička slika COVID-19 infekcije rjeđa je u oboljelih od epilepsije nego li kod oboljelih od drugih neuroloških poremećaja poput cerebrovaskularnih bolesti, demencije i multiple skleroze (119). Rizik od razvoja ozbiljnije infekcije je veći ako osoba ima dodatni komorbiditet (120). Primjerice, osobe s preboljenim moždanim udarom imaju oslabljeni imunitet i reduciranu dnevnu aktivnost (119). Podložniji su i epileptički pacijenti iz pedijatrijske populacije s dodatnim neurološkim poremećajima jer su skloniji razvoju pneumonije i ostalih komplikacija respiratornih infekcija (121).

Preporučuje se cijepljenje budući da nema razlike u broju nuspojava u usporedbi s osobama koje nisu oboljele od epilepsije (118). Ako je potrebno dodatno uvođenje lijekova u terapiju COVID-19 infekcije, bitno ih je prilagoditi vrsti i dozi antiepileptika s ciljem smanjenja mogućnosti interakcije lijekova. Osim smanjenja učinkovitosti pojedinih lijekova, zabilježeni su slučajevi smrtonosnih aritmija. Za razliku od karbamazepina, fenitoina i fenobarbitona, koje treba koristiti s oprezom ako je u terapiju uveden remdesivir, levetiracetam ne utječe na djelovanje lijekova protiv COVID-19 (119).



Pacijenti kod kojih su se koristili kortikosteroidi i imunosupresivna terapija u liječenju epilepsije nisu pokazivali rizik za razvoj ozbiljnije COVID-19 infekcije. Naprotiv, u težim slučajevima infekcije razmatrano je njihovo uvođenje kako bi se ograničila burna reakcija imunološkog sustava (119).

## 2.12. Specifičnosti epilepsije u starijoj životnoj dobi

Epilepsije su po učestalosti treća najčešća neurološka bolest u starijoj populaciji, odmah iza cerebrovaskularnih bolesti i demencije (122).

Epidemiološko istraživanje pokazalo je da je godišnja incidencija epilepsije u starijih od 65 godina 240 na 100000 osoba (57).

Dijagnoza epilepsije kod osoba starije životne dobi uspostavlja se u prosjeku osamnaest mjeseci nakon početka simptoma (123).

Moždani udar je najčešći utvrđeni uzrok novonastale epilepsije u starijih. Kod njih su također učestalije psihijatrijske i neurodegenerativne bolesti. Analizom resećiranog moždanog tkiva, posebice dijelova anteriornog temporalnog režnja i mezijalnih struktura, pronađena je povećana akumulacija amiloida  $\beta$  (123). Epileptički napadaji su u 15% slučajeva uzrokovani hipoglikemijom i ostalim sistemskim i metaboličkim poremećajima, 10% ih je uzrokovano tumorima mozga, 5% traumom glave, 1% infekcijama središnjeg živčanog sustava, a značajan broj ih je idiopatske etiologije (122).

Incidencija akutnih simptomatskih i neprovociranih napadaja kod 60-godišnjaka je slična, a porastom životne dobi raste broj neprovociranih napadaja. Žarišni napadaji s poremećajem svjesnosti najučestalija su vrsta napadaja (50%), zatim ih slijede generalizirani toničko-klonički napadaji (25%) i žarišni napadaji s očuvanjem svjesnosti (15%). Žarišni napadaji s prelaskom u bilateralne toničko-kloničke napadaje uglavnom su uzrokovani cerebrovaskularnom etiologijom, dok su primarno generalizirani napadaji posljedica metaboličkih poremećaja (122).

SE je hitno neurološko stanje s visokim morbiditetom i mortalitetom. Incidencija se povećava sa životnom dobi, a smrtnost je najveća među starijom populacijom. U trećine je moždani udar uzrok epileptičkog statusa. Ostali važni uzroci su tumori mozga, trauma i metabolički poremećaji (123).

Konvulzivni SE se često javlja kod epilepsija u starijih povezanih s cerebrovaskularnim bolestima (124).

Rijedak oblik je generalizirani nekonvulzivni SE. Češći je kod žena, a većinom je izazvan početkom uzimanja ili naglim prekidom psihotropnim lijekova (122).

Klinička obrada epileptičkog napadaja u starijoj životnoj dobi uključuje neurološki pregled, EEG i slikovnu dijagnostiku. Najčešći EEG nalaz je fokalno usporavanje (122).

Potrebno je isključiti simptomatske uzroke novonastalih napadaja poput tumora (122). U odnosu na ostale dobne skupine, najvažnije je započeti liječenje s nižom dozom lijekova i onda ju postepeno povećavati po potrebi (122). Time se nastoje izbjeći nuspojave kojima su starije osobe podložnije (125). Primjerice, ako pacijent boluje od aritmija, karbamazepin i fenitoin treba uzimati oprezno jer mogu dovesti do razvoja bradiaritmija (122). U farmakoterapiji treba obratiti pozornost na moguću interakciju

antiepileptičke terapije s ostalim lijekovima koje pacijent uzima. Treba voditi računa i o preostaloj jetrenoj i bubrežnoj funkciji (125).

Cilj antiepileptične terapije u starijih je izbjeći nuspojave i što ranije postići adekvatnu kontrolu bolesti sprečavanjem pojave napadaja (123).

Zbog svega navedenog, najčešće se primjenjuju lamotrigin, levetiracetam, lakozamid, zonisamid, pregabalin i gabapentin. U slučaju epileptičkog statusa nužno je brzo postizanje terapijske doze što je moguće intravenskom primjenom levetiracetama i lakozamida. Nadalje, potrebno je paziti na adekvatnu nadoknadu vitamina D čija je razina često smanjena kod starijih osoba (2).

### **3. Zaključak**

Komorbidity predstavljaju heterogenu skupinu koja obuhvaća brojna somatska i psihijatrijska stanja. Iako su komorbidity učestali kod pacijenata s epilepsijom, još uvijek su prisutne nejasnoće u značaju ovih stanja. Često su prisutni zajednički rizični faktori i patofiziološki mehanizmi nastanka bolesti. Međutim, to nije pravilo jer u podlozi mogu postojati različiti mehanizmi. Približno 50% pacijenata s epilepsijom ima barem jedan komorbiditet. Komorbidity ne utječu samo na kvalitetu života oboljelih, već i na klinički tijek same epilepsije. Generalno su povezani s nepovoljnijim kliničkim ishodom, većim morbiditetom i u konačnici lošijom kvalitetom života. Uzrokuju direktan porast zdravstvenih troškova zbog učestalijih hospitalizacija i izazova u uspostavljanju optimalne strategije liječenja. Poduzimanje preventivnih mjera i adekvatnih metoda probira omogućuje rano otkrivanje istovremeno prisutnih bolesti koje u početku nisu klinički manifestne. Bolje razumijevanje međusobnog utjecaja ovih stanja doprinosi uspjehu u poboljšanju dijagnostike i učinkovitosti terapijskog pristupa.

#### **4. Zahvale**

Zahvaljujem se svojoj mentorici prof. dr. sc. Željki Petelin Gadže na iskazanom povjerenju, suradnji i upućenim savjetima prilikom pisanja ovog diplomskog rada.

Veliko hvala mojoj obitelji na bezuvjetnoj potpori i što ste uvijek vjerovali u mene.

Hvala mojim prijateljima na svim prekrasnim trenucima koje smo proveli skupa.

Hvala svima koje sam susrela na ovome putu. Od svakog sam imala priliku ponešto naučiti i to mi je uvelike pomoglo da upoznam sebe i shvatim čime se želim baviti u životu.

Posebno se zahvaljujem mojoj majci i ocu što ste mi sve pružili. Zahvaljujući vašoj ljubavi sve je ovo bilo moguće i na tome sam vam beskrajno zahvalna.

## 5. Popis literature

1. Khalil N, Benbadis S, Robertson D. Ceasing Antiquated Conceptions: A Telling of the Early and Evolving History of Epilepsy. *Eur Neurol.* 2020;83(3):341–4.
2. Vesna Brinar i suradnici. *Neurologija za medicinare.* Medicinska naklada; Zagreb (2019)
3. Petelin Gadže, Ž., Poljaković,Z., Nanković,S. , Šulentić, V. *Epilepsija : dijagnostički i terapijski pristup.* Medicinska naklada; Zagreb (2019)
4. Magiorkinis E, Diamantis A, Sidiropoulou K, Panteliadis C. Highlights in the History of Epilepsy: The Last 200 Years. *Epilepsy Res Treat.* 2014 Aug 24;2014:1–13.
5. Gross RA. A brief history of epilepsy and its therapy in the western hemisphere. *Epilepsy Res.* 1992 Jul;12(2):65–74.
6. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology.* 2020;54(2):185–91.
7. Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol.* 2016 Jan;15(1):106–15.
8. Beghi E, Giussani G, Nichols E, Abd-Allah F, Abdela J, Abdelalim A, et al. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019 Apr;18(4):357–75.
9. Neligan A, Hauser WA, Sander JW. The epidemiology of the epilepsies. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2012 [cited 2024 May 16]. p. 113–33. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444528988000069>
10. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia.* 2011;52(6):1052–7.
11. Falco-Walter J. Epilepsy-Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. *Semin Neurol.* 2020 Dec;40(6):617–23.
12. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):512–21.
13. Petelin Gadže, Ž., *Klasifikacija epilepsija, Neurologija danas - odabrane teme, Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsiju, Medicus* 2019;28(1):7- 12.
14. Beghi E, Giussani G, Sander JW. The natural history and prognosis of epilepsy. *Epileptic Disord.* 2015 Sep;17(3):243–53.
15. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):522–30.
16. Wylie T, Sandhu DS, Murr NI. Status Epilepticus. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 May 30]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430686/>
17. Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol.* 2015 Jun;14(6):615–24.

18. Leibetseder A, Eisermann M, LaFrance Jr WC, Nobili L, von Oertzen TJ. How to distinguish seizures from non-epileptic manifestations. *Epileptic Disord.* 2020;22(6):716–38.
19. Malmgren K, Reuber M, Appleton R. *Differential Diagnosis of Epilepsy.* Oxf Textb Epilepsy Epileptic Seizures. 2012 Dec 1;81–94.
20. Xiang X, Fang J, Guo Y. Differential diagnosis between epileptic seizures and psychogenic nonepileptic seizures based on semiology. *Acta Epileptol.* 2019 Oct 21;1(1):6.
21. Syed TU, LaFrance WC, Kahriman ES, Hasan SN, Rajasekaran V, Gulati D, et al. Can semiology predict psychogenic nonepileptic seizures? a prospective study. *Ann Neurol.* 2011 Jun;69(6):997–1004.
22. Benbadis S. The differential diagnosis of epilepsy: A critical review. *Epilepsy Behav.* 2009 May;15(1):15–21.
23. Perez DL, LaFrance WC. Nonepileptic Seizures: An Updated Review. *CNS Spectr.* 2016 Jun;21(3):239–46.
24. El-Naggar H, Moloney P, Widdess-Walsh P, Kilbride R, Delanty N, Mullins G. Simultaneous occurrence of nonepileptic and epileptic seizures during a single period of in-patient video-electroencephalographic monitoring. *Epilepsia Open.* 2017 Sep 1;2(4):467–71.
25. Lempert T. The eye movements of syncope. *Neurology.* 1996 Apr;46(4):1086–8.
26. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55(4):475–82.
27. Bujan Kovač A. Značaj postprocesiranja slike magnetske rezonancije mozga u prijeoperacijskoj dijagnostici bolesnika s farmakorezistentnom epilepsijom, University of Zagreb. School of Medicine; 2021. Available from: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:574314>
28. Guidelines for pharmacological treatment of epilepsy. *Liječnički Vjesn* [Internet]. 2021 Dec 28 [cited 2024 Jun 7];143(11–12). Available from: <https://hrcak.srce.hr/269398>
29. Hajnšek S, Kovačević I, Petelin Gadze Z. Epilepsy - Therapeutic guidelines. *Neurol Croat.* 2010 Jan 1;59:35–62.
30. Łukawski K, Czuczwar SJ. Understanding mechanisms of drug resistance in epilepsy and strategies for overcoming it. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2021 Sep 2;17(9):1075–90.
31. Petelin Ž, Hajnšek S, Wellmer J, Mrak G, Radoš M, Paladino J. Smjernice u preoperativnoj dijagnostičkoj obradi bolesnika s farmakorezistentnom epilepsijom. *Neurol Croat.* 2010;59(1–2):23–34.
32. Fisher RS. Deep brain stimulation of thalamus for epilepsy. *Neurobiol Dis.* 2023 Apr 1;179:106045.
33. Gouveia FV, Warsi NM, Suresh H, Matin R, Ibrahim GM. Neurostimulation treatments for epilepsy: Deep brain stimulation, responsive neurostimulation and vagus nerve stimulation. *Neurotherapeutics.* 2024 Apr 1;21(3):e00308.

34. Watson KB, Carlson SA, Loustalot F, Town M, Eke PI, Thomas CW, et al. Chronic Conditions Among Adults Aged 18–34 Years — United States, 2019. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Jul 29;71(30):964–70.
35. Hughes LD, McMurdo MET, Guthrie B. Guidelines for people not for diseases: the challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity. *Age Ageing*. 2013 Jan 1;42(1):62–9.
36. Hermann BP, Struck AF, Busch RM, Reyes A, Kaestner E, McDonald CR. Neurobehavioural comorbidities of epilepsy: towards a network-based precision taxonomy. *Nat Rev Neurol*. 2021 Dec;17(12):731–46.
37. Doherty AJ, Harrison J, Christian DL, Boland P, Harris C, Hill JE, et al. The prevalence of comorbidities in epilepsy: a systematic review. *Br J Neurosci Nurs*. 2022 Apr 2;18(2):98–106.
38. Boro A, Haut S. Medical comorbidities in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2003 Oct;4:2–12.
39. Maguire MJ, Marson AG, Nevitt SJ. Antidepressants for people with epilepsy and depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Apr 16;2021(4):CD010682.
40. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987 Jan;40(5):373–83.
41. Van Walraven C, Austin PC, Jennings A, Quan H, Forster AJ. A Modification of the Elixhauser Comorbidity Measures Into a Point System for Hospital Death Using Administrative Data. *Med Care*. 2009 Jun;47(6):626–33.
42. St. Germaine-Smith C, Liu M, Quan H, Wiebe S, Jette N. Development of an epilepsy-specific risk adjustment comorbidity index. *Epilepsia*. 2011;52(12):2161–7.
43. Keezer MR, Bell GS, Jetté N, Sander JW. The performance of three mortality risk-adjustment comorbidity indices in a community epilepsy cohort. *Epilepsia*. 2015;56(5):e68–72.
44. Gijzen R, Hoeymans N, Schellevis FG, Ruwaard D, Satariano WA, Van Den Bos GAM. Causes and consequences of comorbidity. *J Clin Epidemiol*. 2001 Jul;54(7):661–74.
45. Forsgren L, Hauser WA, Olafsson E, Sander JW a. S, Sillanpää M, Tomson T. Mortality of Epilepsy in Developed Countries: A Review. *Epilepsia*. 2005;46(s11):18–27.
46. Cainelli E, Bisiacchi P. Neurodevelopmental Disorders: Past, Present, and Future. *Children*. 2022 Dec 24;10(1):31.
47. Mullin AP, Gokhale A, Moreno-De-Luca A, Sanyal S, Waddington JL, Faundez V. Neurodevelopmental disorders: mechanisms and boundary definitions from genomes, interactomes and proteomes. *Transl Psychiatry*. 2013 Dec;3(12):e329.
48. Thapar A, Cooper M, Rutter M. Neurodevelopmental disorders. *Lancet Psychiatry*. 2017 Apr;4(4):339–46.
49. Hitomi Shimizu MD, Yoshiro Morimoto MD, Naoki Yamamoto MD, Tatsuyuki Tayama MD, Hiroki Ozawa MD, Akira Imamura MD. Overlap Between Epilepsy and Neurodevelopmental Disorders: Insights from Clinical and Genetic Studies. *Exon Publ*. 2022 Apr 2;41–54.

50. Operto FF, Pastorino GMG, Viggiano A, Dell'Isola GB, Dini G, Verrotti A, et al. Epilepsy and Cognitive Impairment in Childhood and Adolescence: A Mini-Review. *Curr Neuropharmacol*. 2023 Jun 15;21(8):1646–65.
51. De Aveiro B, Winsor A, Davies J, Nicholson TR, Pal DK, Richardson MP, et al. Mental health and neurodevelopmental patient-reported outcome measures (PROMs) for children and young people with epilepsy: A systematic review. *Epilepsy Behav*. 2024 Apr;153:109671.
52. Strasser L, Downes M, Kung J, Cross JH, De Haan M. Prevalence and risk factors for autism spectrum disorder in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(1):19–29.
53. Vasudevan P, Suri M. A clinical approach to developmental delay and intellectual disability. *Clin Med*. 2017 Dec;17(6):558.
54. Reynolds MR, Ingram PB, Seeley JS, Newby KD. Investigating the structure and invariance of the *Wechsler Adult Intelligence Scales, Fourth Edition* in a sample of adults with intellectual disabilities. *Res Dev Disabil*. 2013 Oct 1;34(10):3235–45.
55. Lee BH, Smith T, Paciorkowski AR. Autism spectrum disorder and epilepsy: Disorders with a shared biology. *Epilepsy Behav*. 2015 Jun;47:191–201.
56. Neri S, Gasparini S, Pascarella A, Santangelo D, Cianci V, Mammì A, et al. Epilepsy in Cerebrovascular Diseases: A Narrative Review. *Curr Neuropharmacol*. 2023 Jun 15;21(8):1634–45.
57. Liu S, Yu W, Lü Y. The causes of new-onset epilepsy and seizures in the elderly. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016 Jun 17;12:1425–34.
58. Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Epileptic seizures after a first stroke: the Oxfordshire community stroke project. *BMJ*. 1997 Dec 13;315(7122):1582–7.
59. Bleck TP. Seven Questions About Stroke and Epilepsy. *Epilepsy Curr*. 2012;12(6):225–8.
60. Kozberg MG, Perosa V, Gurol ME, van Veluw SJ. A practical approach to the management of cerebral amyloid angiopathy. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. 2021 Jun;16(4):356–69.
61. Pugh MJV, Knoefel JE, Mortensen EM, Amuan ME, Berlowitz DR, Van Cott AC. New-Onset Epilepsy Risk Factors in Older Veterans. *J Am Geriatr Soc*. 2009 Feb;57(2):237–42.
62. Tchekalarova JD, Ivanova N, Atanasova D, Pechlivanova DM, Lazarov N, Kortenska L, et al. Long-Term Treatment with Losartan Attenuates Seizure Activity and Neuronal Damage Without Affecting Behavioral Changes in a Model of Co-morbid Hypertension and Epilepsy. *Cell Mol Neurobiol*. 2016 Aug;36(6):927–41.
63. Nass RD, Hampel KG, Elger CE, Surges R. Blood Pressure in Seizures and Epilepsy. *Front Neurol*. 2019 May 14;10:501.
64. Goit RK, Jha SK, Pant BN. Alteration of cardiac autonomic function in patients with newly diagnosed epilepsy. *Physiol Rep*. 2016 Jun 7;4(11):e12826.
65. Janszky I, Hallqvist J, Tomson T, Ahlbom A, Mukamal KJ, Ahnve S. Increased risk and worse prognosis of myocardial infarction in patients with prior hospitalization for epilepsy--the Stockholm Heart Epidemiology Program. *Brain J Neurol*. 2009 Oct;132(Pt 10):2798–804.



66. Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53(2):227–33.
67. Szczurkowska PJ, Polonis K, Becari C, Hoffmann M, Narkiewicz K, Chrostowska M. Epilepsy and hypertension: The possible link for sudden unexpected death in epilepsy? *Cardiol J*. 2021 Apr 13;28(2):330–5.
68. Renoux C, Dell’Aniello S, Saarela O, Filion KB, Boivin JF. Antiepileptic drugs and the risk of ischaemic stroke and myocardial infarction: a population-based cohort study. *BMJ Open*. 2015 Aug 12;5(8):e008365.
69. Petelin Gadže Ž, Hodžić A, Bujan Kovač A, Đapić Ivančić B, Mijatović D, Učkar D, et al. Cardiovascular comorbidities in epileptology. *Rad Hrvat Akad Znan Umjet Med Znan*. 2023;84–90.
70. Verrier RL, Pang TD, Nearing BD, Schachter SC. The Epileptic Heart: Concept and clinical evidence. *Epilepsy Behav*. 2020 Apr 1;105:106946.
71. Vöglein J, Kostova I, Arzberger T, Noachtar S, Dieterich M, Herms J, et al. Seizure prevalence in neurodegenerative diseases—a study of autopsy proven cases. *Eur J Neurol*. 2022;29(1):12–8.
72. Dugger BN, Dickson DW. Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017 Jul;9(7):a028035.
73. Neri S, Mastroianni G, Gardella E, Aguglia U, Rubboli G. Epilepsy in neurodegenerative diseases. *Epileptic Disord*. 2022;24(2):249–73.
74. Walton CC, Begelman D, Nguyen W, Andersen JK. Senescence as an Amyloid Cascade: The Amyloid Senescence Hypothesis. *Front Cell Neurosci*. 2020 May 19;14:129.
75. Demarquay G, Rheims S. Relationships between migraine and epilepsy: Pathophysiological mechanisms and clinical implications. *Rev Neurol (Paris)*. 2021 Sep;177(7):791–800.
76. Liao J, Tian X, Wang H, Xiao Z. Epilepsy and migraine—Are they comorbidity? *Genes Dis*. 2018 May 5;5(2):112–8.
77. Mahović D, Bračić M, Jakuš L. Dijagnostički kriteriji i klasifikacija migrene. *Medicus*. 2021 May 17;30(1 Migrena):39–44.
78. Ivkić G. Patofiziologija migrene. *Medicus*. 2021 May 17;30(1 Migrena):17–25.
79. Antal DC, Schreiner TG, Crihan TE, Ignat BE, San Antonio-Arce V, Cuciureanu ID. Seizures and multiple sclerosis-more than an epidemiological association (Review). *Exp Ther Med*. 2022 Sep 23;24(5):689.
80. Mirmosayyeb O, Shaygannejad V, Nehzat N, Mohammadi A, Ghajarzadeh M. Prevalence of Seizure/Epilepsy in Patients with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Prev Med*. 2021 Feb 24;12:14.
81. Ghajarzadeh M, Keshtkar AA, Azimi A, Sahraian MA, Mohammadifar M, Ramagopalan SV. The Effect of Vitamin D Supplements on Clinical and Para-Clinical Outcomes in Patients With Multiple Sclerosis: Protocol for a Systematic Review. *JMIR Res Protoc*. 2019 Apr 22;8(4):e12045.
82. Cheng MY, Wai YY, Ro LS, Wu T. Seizures and multiple sclerosis in Chinese patients: A clinical and magnetic resonance imaging study. *Epilepsy Res*. 2012 Aug;101(1–2):166–73.
83. Poser CM, Brinar VV. Epilepsy and multiple sclerosis. *Epilepsy Behav*. 2003 Feb;4(1):6–12.

84. Benjaminsen E, Myhr KM, Alstadhaug KB. The prevalence and characteristics of epilepsy in patients with multiple sclerosis in Nordland county, Norway. *Seizure - Eur J Epilepsy*. 2017 Nov 1;52:131–5.
85. Moreau Th, Sochurkova D, Lemesle M, Madinier G, Billiar Th, Giroud M, et al. Epilepsy in Patients with Multiple Sclerosis: Radiological-Clinical Correlations. *Epilepsia*. 1998;39(8):893–6.
86. Valencia I. Epilepsy in Systemic Autoimmune Disorders. *Semin Pediatr Neurol*. 2014 Sep;21(3):226–31.
87. Devinsky O, Schein A, Najjar S. Epilepsy Associated with Systemic Autoimmune Disorders. *Epilepsy Curr*. 2013;13(2):62–8.
88. Flammer J, Neziraj T, Rüegg S, Pröbstel AK. Immune Mechanisms in Epileptogenesis: Update on Diagnosis and Treatment of Autoimmune Epilepsy Syndromes. *Drugs*. 2023 Feb 1;83(2):135–58.
89. Geis C, Planagumà J, Carreño M, Graus F, Dalmau J. Autoimmune seizures and epilepsy. *J Clin Invest*. 129(3):926–40.
90. Bien CG, Scheffer IE. Autoantibodies and epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(s3):18–22.
91. Steriade C, Titulaer MJ, Vezzani A, Sander JW, Thijs RD. The association between systemic autoimmune disorders and epilepsy and its clinical implications. *Brain*. 2021 Feb 1;144(2):372–90.
92. Giulioni M, Marucci G, Martinoni M, Marliani AF, Toni F, Bartiromo F, et al. Epilepsy associated tumors: Review article. *World J Clin Cases WJCC*. 2014 Nov 16;2(11):623–41.
93. Aronica E, Ciusani E, Coppola A, Costa C, Russo E, Salmaggi A, et al. Epilepsy and brain tumors: Two sides of the same coin. *J Neurol Sci [Internet]*. 2023 Mar 15 [cited 2024 May 24];446. Available from: [https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(23\)00044-8/fulltext](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(23)00044-8/fulltext)
94. Englot DJ, Chang EF, Vecht CJ. Epilepsy and brain tumors. In: *Handbook of Clinical Neurology [Internet]*. Elsevier; 2016 [cited 2024 May 24]. p. 267–85. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128029978000165>
95. Morris HH, Matkovic Z, Estes ML, Prayson YA, Comair YG, Turnbull J, et al. Ganglioglioma and Intractable Epilepsy: Clinical and Neurophysiologic Features and Predictors of Outcome After Surgery. *Epilepsia*. 1998;39(3):307–13.
96. Berg AT, Altalib HH, Devinsky O. Psychiatric and behavioral comorbidities in epilepsy: A critical reappraisal. *Epilepsia*. 2017;58(7):1123–30.
97. Popović-Knapić V, Begić D, Hotujac L. Psihijatrijski simptomi i sindromi u neurologiji. *Soc Psihijatr*. 2009;37(2):59–68.
98. Hermann BP, Seidenberg M, Bell B. Psychiatric Comorbidity in Chronic Epilepsy: Identification, Consequences, and Treatment of Major Depression. *Epilepsia*. 2000;41(s2):S31–41.
99. Mula M, Monaco F. Ictal and Peri-Ictal Psychopathology. *Behav Neurol*. 2011;24(1):21–5.
100. Reasoner EE, Flandreau EI. The Comorbidity Between Epilepsy and Psychiatric Disorders: Assessing the Integration of Neuropsychiatric Care. *IMPULSE [Internet]*. 2021 Jan 31 [cited 2024 Jun 17];18(1). Available from: <https://impulse.pubpub.org/pub/y166f2xp/release/1>

101. Krishnan V. Depression and Anxiety in the Epilepsies: from Bench to Bedside. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020 Jul 14;20(9):41.
102. Cardamone L, Salzberg M, O'Brien T, Jones N. Antidepressant therapy in epilepsy: can treating the comorbidities affect the underlying disorder? *Br J Pharmacol.* 2013;168(7):1531–54.
103. Tuft M, Henning O, Nakken KO. Epilepsy and anxiety. *Tidsskr Den Nor Laegeforening Tidsskr Prakt Med Ny Raekke.* 2018 Oct 30;138(17).
104. Furmaga H, Carreno FR, Frazer A. Vagal Nerve Stimulation Rapidly Activates Brain-Derived Neurotrophic Factor Receptor TrkB in Rat Brain. *PLoS ONE.* 2012 May 1;7(5):e34844.
105. Nadkarni S, Arnedo V, Devinsky O. Psychosis in epilepsy patients. *Epilepsia.* 2007;48(s9):17–9.
106. Jaballah F, Romdhane I, Nasri J, Ferhi M, Bellazrag N, Saidi Y, et al. Focal epilepsy and psychosis symptoms: A case report and review of the literature. *Ann Med Surg.* 2022 Nov 16;84:104862.
107. Lu E, Pyatka N, Burant CJ, Sajatovic M. Systematic Literature Review of Psychiatric Comorbidities in Adults with Epilepsy. *J Clin Neurol.* 2021 Apr 1;17(2):176–86.
108. Hedges D, Jeppson K, Whitehead P. Antipsychotic medication and seizures: a review. *Drugs Today Barc Spain* 1998. 2003 Jul;39(7):551–7.
109. Moore JL, Carvalho DZ, Louis EKS, Bazil C. Sleep and Epilepsy: a Focused Review of Pathophysiology, Clinical Syndromes, Co-morbidities, and Therapy. *Neurotherapeutics.* 2021 Jan 1;18(1):170–80.
110. Liguori C, Toledo M, Kothare S. Effects of anti-seizure medications on sleep architecture and daytime sleepiness in patients with epilepsy: A literature review. *Sleep Med Rev.* 2021 Dec 1;60:101559.
111. Piperidou C, Karlovasitou A, Triantafyllou N, Terzoudi A, Constantinidis T, Vadikolias K, et al. Influence of sleep disturbance on quality of life of patients with epilepsy. *Seizure.* 2008 Oct 1;17(7):588–94.
112. Pornsriniyom D, Kim HW, Bena J, Andrews ND, Moul D, Foldvary-Schaefer N. Effect of positive airway pressure therapy on seizure control in patients with epilepsy and obstructive sleep apnea. *Epilepsy Behav.* 2014 Aug;37:270–5.
113. Gibbon FM, McCormac E, Gringras P. Sleep and epilepsy: unfortunate bedfellows. *Arch Dis Child.* 2019 Feb 1;104(2):189–92.
114. Eskandari D, Zou D, Karimi M, Stenlöf K, Grote L, Hedner J. Zonisamide reduces obstructive sleep apnoea: a randomised placebo-controlled study. *Eur Respir J.* 2014 Jul 1;44(1):140–9.
115. Tripathi M. Technical notes for digital polysomnography recording in sleep medicine practice. *Ann Indian Acad Neurol.* 2008 Jun;11(2):129.
116. Johns MW. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep.* 1991 Nov 1;14(6):540–5.
117. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989 May;28(2):193–213.
118. Pellinen J, Holmes MG. Evaluation and Treatment of Seizures and Epilepsy During the COVID-19 Pandemic. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2022;22(1):11–7.

119. Kuroda N. Epilepsy and COVID-19: Updated evidence and narrative review. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 May 19];116. Available from: [https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050\(21\)00019-6/fulltext](https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050(21)00019-6/fulltext)
120. Kuroda N. Epilepsy and COVID-19: Associations and important considerations. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2024 May 19];108. Available from: [https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050\(20\)30301-2/fulltext](https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050(20)30301-2/fulltext)
121. Berg AT, Nickels K, Wirrell EC, Geerts AT, Callenbach PMC, Arts WF, et al. Mortality Risks in New-Onset Childhood Epilepsy. *Pediatrics*. 2013 Jul;132(1):124–31.
122. Krämer G. Epilepsy in the elderly: some clinical and pharmacotherapeutic aspects. *Epilepsia*. 2001;42 Suppl 3:55–9.
123. Kotloski RJ, Dowding J, Hermann BP, Sutula TP. Epilepsy and aging. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2019 [cited 2024 May 19]. p. 455–75. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012804766800025X>
124. Pohlmann-Eden B, Hoch DB, Cochius JI, Hennerici MG. Stroke and Epilepsy: Critical Review of the Literature. *Cerebrovasc Dis*. 1996;6(6):332–8.
125. Banach M, Miziak B, Borowicz-Reutt KK, Czuczwar SJ. Advances with extended and controlled release formulations of antiepileptics in the elderly. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 Feb 11;20(3):333–41.

## 6. Životopis

Rođena sam 1. 3. 2000. u Šibeniku. Tamo sam pohađala Osnovnu školu Juraj Šižgorić i opći smjer Gimnazije Antuna Vrančića. Također, završila sam i Osnovnu glazbenu školu Ivan Lukačić.

Tijekom studija bila sam demonstrator iz kolegija Patofiziologija (2021. - 2024.), Klinička propedeutika (2022. - 2024.), Histologija i embriologija (2021. - 2022.) te Pedijatrija, na odjelu neuropedijatrije (2023. - 2024.).

U vodstvu sam Studentske sekcije za infektologiju te sam aktivan član Studentske sekcije za neuroznanost.

Član sam Udruge mladih za P4 medicinu PROMISE koja promiče interdisciplinarnost u biomedicini i unaprjeđenje medicinskog i znanstvenog pristupa. U organizacijskom sam vodstvu volonterskog projekta „Sjeti me se“ čiji je cilj oplemeniti život osobama oboljelima od demencije.

Od samog početka fakulteta aktivno sam uključena u rad udruge CroMSIC. Tijekom akademske godine 2022./2023. obnašala sam dužnost asistenta projekta “Promicanje mentalnog zdravlja – Pogled u sebe”, a trenutno sam član projektnog tima. Ujedno sam kao edukator provodila ciklus od ukupno osam radionica vršnjačke podrške mladima u srednjim školama.

Aktivno sam sudjelovala u nizu studentskih kongresa i stručnih skupova.

Kako bih unaprijedila svoje znanje i praktične vještine, u kolovozu 2023. odradila sam profesionalnu razmjenu u Rio de Janeiru, Brazil u sklopu Međunarodne federacije udruga studenata medicine (IFMSA). Nadalje, odabrana sam za odlazak na profesionalnu razmjenu u Bangkok, Tajland u kolovozu 2024. godine. Nakon toga planiram otići na četveromjesečnu stručnu praksu u Lisabon, Portugal u sklopu Erasmus+ stručne prakse u inozemstvu.

Aktivno se koristim engleskim, talijanskim i portugalskim jezikom.