

Anestezija u bolesnika s epilepsijom

Radevski, Filip

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:594546>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-05**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Filip Radevski

Anestezija u bolesnika s epilepsijom

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Ante Sekulića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

Popis kratica

AAA – awake-awake-awake, budan-budan-budan

BIS – bispektralni indeks

CT – kompjuterizirana tomografija

ECoG – elektrokortikografija

EKG - elektrokardiografija

EEG – elektroencefalografija

fMR – funkcionalna magnetska rezonancija

GABA – gama-aminomaslačna kiselina

ILAE – International League Against Epilepsy

MAC – nadzirana anesteziološka skrb

MAK – minimalna alveolarna koncentracija

MR – magnetska rezonancija

NICE – National Institute for Health and Care Excellence

NMDA – N-metil-D-asparaginska kiselina

PET – pozitronska emisijska tomografija

SAS – asleep-awake-asleep, san-budan-san

SPECT – jednofotonska emisijska kompjuterizirana tomografija

SŽS – središnji živčani sustav

SADRŽAJ

SAŽETAK.....	V
SUMMARY.....	VI
1. UVOD.....	1
2. EPILEPSIJA.....	2
2.1. Uvod u povijest epilepsije.....	2
2.2. Definicija epilepsije.....	2
2.3. Epidemiologija epilepsije.....	3
2.4. Etiologija i patofiziološki mehanizmi epilepsije.....	4
2.5. Klasifikacija napadaja.....	5
2.6. Klinička slika epilepsije.....	7
2.7. Dijagnoza epilepsije.....	8
2.8. Liječenje epilepsije.....	10
3. UTJECAJ ANTIEPILEPTIKA NA ANESTEZIJU.....	14
4. LIJEKOVI U ANESTEZIJI I NJIHOV UTJECAJ NA EPILEPSIJU.....	14
4.1. Intravenski anestetici.....	14
4.2. Inhalacijski anestetici.....	17
4.3. Neuromuskularni blokatori.....	18
4.4. Opioidni analgetici.....	19
4.5. Lokalni anestetici.....	20
5. KIRURŠKO LIJEČENJE EPILEPSIJE.....	20
5.1. Metode kirurškog liječenja epilepsije.....	21
5.2. Prijeoperacijske pretrage.....	22
5.3. Tehnike kod kirurškog liječenja epilepsije.....	22
6. ZAKLJUČAK.....	26
ZAHVALE.....	27
LITERATURA.....	28
ŽIVOTOPIS.....	33

SAŽETAK

Naslov rada: Anestezija u bolesnika s epilepsijom

Autor: Filip Radevski

Epilepsija je neurološki poremećaj karakteriziran predispozicijom za nastanak abnormalnih ekscesivnih i sinkronih neuronalnih izbijanja koja vode do epileptičkih napadaja koji mogu biti značajno opterećenje za bolesnike, a potencijalno su i životno ugrožavajući. Epilepsija je česta bolest s incidencijom od 50 slučaja na 100.000 osoba po godini u razvijenim zemljama i prevalencijom od 4 do 10 slučaja na 1000 osoba po godini. Lijekovi korišteni u anesteziji često imaju utjecaj, bilo pozitivan ili negativan, na epilepsiju i epileptičke napadaje. Važno je da je anesteziološki pristup kirurškom bolesniku s epilepsijom prilagođen njegovoj bolesti kako bi se izbjegli neželjeni događaji poput epileptičkih napadaja i epileptičkog statusa, bilo za vrijeme ili neposredno nakon operacije. Pri kirurškom liječenju epilepsije je širok izbor kirurških i anestezioloških tehnika koje trebaju biti pažljivo odabrane za pojedinačnog bolesnika i njegove potrebe. U bolesnika s epilepsijom kod kojih neinvazivni EEG i neuroradiološke slikovne metode poput MR-a ili CT-a nisu dovoljne za lokalizaciju epileptogenih lezija, ili kod kojih se lezija nalazi blizu ključnih područja mozga, pristupa se budnoj kraniotomiji uz korištenje invazivne elektrokortikografije ili kortikalnog mapiranja prilikom kojih je ključno prilagoditi utjecaj anestezije na neurofiziološke funkcije kako epileptiformna aktivnost ne bi bila suprimirana što bi onemogućilo izvođenje zahvata.

Ključne riječi: anestezija, epilepsija, anestetici, kirurško liječenje epilepsije

SUMMARY

Title: Anesthesia in patients with epilepsy

Author: Filip Radevski

Epilepsy is a neurological disorder characterized by a predisposition for the occurrence of abnormal excessive and synchronous neuronal discharges that lead to epileptic seizures, which can be a significant burden for the patient, and can be potentially life endangering. Epilepsy is a common disease with an incidence of 50 cases per 100,000 people per year in developed countries and a prevalence of 4 to 10 cases per 1000 people per year. Drugs used in anesthesia often have an effect, whether positive or negative, on epilepsy and epileptic seizures. It is important that the anesthesiological approach to a surgical patient with epilepsy is adapted to his condition in order to avoid undesirable events such as epileptic seizures or status epilepticus, whether during or immediately after surgery. With the surgical treatment of epilepsy, there is a wide selection of surgical and anesthesiological techniques that need to be carefully chosen for each individual patient and his needs. In patients with epilepsy in whom noninvasive EEG and neuroradiological imaging methods like MRI and CT are not sufficient for the localization of epileptogenic lesions, or in those in whom the lesion is located near key areas of the brain, awake craniotomy can be used along with invasive electrocorticography or cortical mapping during which it is critical to adapt the effects of anesthesia on neurophysiological functions so that epileptiform activity would not be suppressed which would make the procedure impossible.

Key words: anesthesia, epilepsy, anesthetic drugs, surgical treatment of epilepsy

1. UVOD

Epilepsija je jedna od najčešćih neuroloških bolesti sa znatnim nepovoljnim utjecajem na život bolesnika. S obzirom na to da postoji nezanemariv udio bolesnika s farmakorezistentnom epilepsijom (kod 30% bolesnika monoterapija nije dovoljna za kontrolu bolesti), bolest se liječi i kirurškim putem. (1) U ovom radu ću prvo proći kroz osnove epilepsije i epileptičkih napadaja, njihovu klasifikaciju, patofiziološku podlogu, te kroz dijagnostiku i metode liječenja epilepsije. Zatim ću se kratko osvrnuti na moguće učinke antiepileptika na anesteziju i anesteziološke lijekove, nakon čega slijedi pregled lijekova korištenih u anesteziji i njihov utjecaj na epilepsiju bilo zbog njihovih antikonvulzivnih ili prokonvulzivnih svojstava. Na kraju ću opisati kirurške metode koje se primjenjuju u liječenju epilepsije, prijeoperacijsku pripremu bolesnika s epilepsijom, metode nadzora neurofizioloških funkcija i dubine anestezije poput ECoG-a i BIS-a, te anesteziološke posebnosti, potrebe i tehnike u kirurških bolesnika s epilepsijom. Anestetici kao lijekovi s djelovanjem na središnji živčani sustav moraju biti oprezno i razumno birani i dozirani u bolesnika s neurološkom bolesti poput epilepsije, naročito za vrijeme osjetljivih neurokirurških zahvata poput budne kraniotomije kako bi se izbjegli neželjeni događaji poput epileptičkih napada i remećenja kvalitetnog monitoringa i mapiranja pogrešnim izborom anestezioloških agensa.

2. EPILEPSIJA

2.1. Uvod u povijest epilepsije

Epilepsija je jedna od najranije opisanih bolesti. Prvi pisani opis epilepsije je nađen na akademskim pločama datiranim nekih 1000 godina pr. Kr., uz pretpostavljeno djelovanje zloćudnih nadnaravnih bića kao uzroka bolesti, dok se već u drevnoj Indiji nagađa o mozgu kao izvorištu epileptičkih napadaja. Jedan od najstariji babilonskih medicinskih tekstova navodi detaljne opise *grand mal* napadaja, postiktalnih stanja, epileptičkog statusa, parcijalnih napadaja, itd. Sam naziv bolesti dolazi od grčke riječi *epilambanein* što se prevodi kao “napasti” ili “prigrabiti”. (2) U 19. stoljeću, Hughlings Jackson se približava suvremenom shvaćanju epilepsije koju opisuje kao “povremeno, naglo, ekscesivno, rapidno i lokalno pražnjenje sive tvari”. (3)

2.2. Definicija epilepsije

Epilepsija je naziv za skupinu neuroloških poremećaja obilježenih predispozicijom za nastanak abnormalnih ponavljajućih, nepredvidljivih, pretjeranih i/ili sinkronih neuronalnih izbijanja koja vode do epileptičkih napadaja. Epileptički napadaji su prolazne pojave znakova i simptoma koje zahvaćaju osjetne, motoričke, autonomne i kognitivne funkcije neurološkog sustava, svijest, emocionalno stanje i sjećanje. Epileptički napadaji (*ictus*) se najčešće pojavljuju s jasnim početkom i krajem koji se razaznaju na temelju kliničke slike i EEG nalaza. (4)

Izveštaj ILAE-e (International League Against Epilepsy) iz 2014. godine (5) predlaže praktičnu definiciju epilepsije kao bolesti mozga definirane prisutnošću bilo kojeg od tri uvjeta:

1) pojavom barem dva neprovocirana epileptička napadaja s razmakom većim od 24 sata;

2) pojavom jednog neprovociranog epileptičkog napadaja uz vjerojatnost pojave danjih napadaja od barem 60% nakon dva neprovocirana napadaja, kroz sljedećih 10 godina;

3) postavljenom dijagnozom epileptičkog sindroma;

Epilepsija se smatra *završenom* kod izostanka epileptičkih napadaja kroz barem 10 godina, uz neuzimanje antiepileptičke terapije kroz posljednjih 5 godina. Ranije spomenuti izraz "neprovocirani napadaj" se odnosi na napadaje koje nisu provocirani pojavama koje bi smanjile epileptogeni prag poput, na primjer, potresa mozga, febriliteta ili sindroma ustezanja kod ovisnosti o alkoholu. (5)

Status epilepticus je ranije definiran kao posebni oblik epileptičkog napadaja trajanja duljeg od 30 minuta ili prisustvo dva ili više napadaja između kojih je odsutan potpuni oporavak (6), međutim, kasnije definicije, radi hitnosti stanja i potrebe ranijeg liječenja, definiraju epileptički status kao napadaje koji traju 5 ili više minuta ili kao ponavljajuće epizode napadaja u 5-minutom intervalu bez povratka na fiziološko stanje. Promijenjena definicija je opravdana time da većina "normalnih" epileptičkih napadaja ne traje dulje od 3 minute, a skoro svi prestanu unutar 5 minuta. (7)

2.3. Epidemiologija epilepsije

Incidencija epilepsije u razvijenim zemljama se procjenjuje na oko 50 slučajeva na 100.000 osoba po godini dok se u nerazvijenim zemljama procjenjuje na 100 - 200 slučajeva na 100.000 osoba po godini. Prevalencija u razvijenim zemljama je 4 - 10 na 1000 osoba. (8) Dvije trećine osoba u razvijenim zemljama će postići dugotrajnu

remisiju bolesti, dok trećina boluje od epilepsije otporne na lijekove. (9,10) Na području Republike Hrvatske, prikupljanjem podataka liječnika primarne zdravstvene skrbi, dobivena je prevalencija aktivne epilepsije od 5,5 na 1000 osoba. (11) Rizik pojave epileptičkog napadaja za svaku osobu tijekom cijelog života je 3-5%. (1)

2.4. Etiologija i patofiziološki mehanizmi epilepsije

Razlikovanje etioloških čimbenika epilepsije je važno radi samog pristupa liječenju, premda se u trećine bolesnih ne može ustvrditi specifičan razlog nastanka bolesti. Epileptogeneza je naziv za samu pojavu da određena regija mozga postane hiperekscitabilna i započne generirati epileptičke napadaje. Neka područja mozga, poput mezijalnog područja ili medijalnog temporalnog režanja (uključuje hipokampus, entorinalni korteks, amigdalu) su sklonija epileptogenim procesima od drugih. Ono što dovodi do pojave epileptogenog područja mogu biti genetski poremećaji, traumatske ozljede, intrakranijalne novotvorevine, cerebrovaskularni inzult te niz prenatalnih, perinatalnih i postnatalnih oštećenja mozga, često uslijed traume, infekcija ili anoksije. (1)

U razumijevanju mehanizma nastanka epilepsije od posebne su važnosti inhibitorni neuroprijenosnik GABA (gama-aminomaslačna kiselina), te ekscitatorni neuroprijenosnici glutamat i aspartat. GABA djelovanjem na kloridne kanale dovodi do ulaza klora u stanicu, hiperpolarizacije te inhibicije nastanka akcijskog potencijala, dok glutamat i aspartat djelovanjem na prolaz natrija i kalcija prema unutrašnjosti stanice imaju suprotni učinak depolarizacije i poticanja nastanka akcijskog potencijala. Pretpostavlja se da je neravnoteža GABA-posredovane inhibicije i glutamat-posredovane ekscitacije uzrok neuronalne hiperekscitabilnosti koja u konačnici vodi do nastanka epileptičkog napadaja. (12) Od važnosti je i uloga krvno-moždane barijere

u epileptogenezi. Dokazana je povezanost oštećenja krvno-moždane barijere i nastupa epileptičkog napadaja, prvenstveno zbog toga što kod poremećene funkcije krvno-moždane barijere dolazi do ulaza serumskog albumina u moždani parenhim te se remeti i regulacija koncentracija kalija i glutamata. (13)

Kod fokalnih epileptičkih napadaja do paroksizmalnih izbijanja kortikalnih neurona dolazi u ograničenoj regiji mozga, što određuje i simptomatologiju napadaja, dok generalizirani napadaji započinju na širem području talamusa, diencefalona i retikularne formacije moždanog debla. (1)

2.5. Klasifikacija napadaja

Za razlikovanje vrsta epileptičkih napadaja se koristi klasifikacija koju je predložila ILAE. Osnovna klasifikacija je objavljena 1981. godine, a 2010. i 2017. godine objavljena su revidirane verzije s promijenjenim nazivljem i dodatkom novih vrsta fokalnih napadaja. U toj se klasifikaciji epileptički napadaji dijele primarno na temelju kliničkih znakova i iktalnog EEG nalaza. (14,15)

U tim klasifikacijama se navode:

- 1) fokalni napadaji – s izvorištem u jednoj regiji mozga
 - a. s obzirom na stanje svijesti mogu biti s očuvanom svijesti (jednostavni parcijalni) ili s poremećenom svijesti (kompleksni parcijalni)
 - b. s obzirom prirodu simptoma

- i. napadaji s motoričkim smetnjama - klonički, mioklonički, atonički, tonički, hiperkinetski, s automatizmima
 - ii. napadaji s nemotoričkim smetnjama - autonomni, kognitivni, emocionalni, osjetni

- c. posebna podvrsta su fokalni napadaji s prijelazom u bilateralni konvulzivni napadaj (tonički, klonički, toničko-klonički), stariji naziv je sekundarni generalizirani napadaj

2) generalizirani napadaji – ishodište uključuje većinu ili cijeli mozak

a. motorički

- i. tonički
- ii. klonički
- iii. toničko-klonički (*grand mal*)
- iv. mioklonički
- v. mioklonički-tonički-klonički
- vi. atonički

b. nemotorički – apsans (*petit mal*)

- i. tipični
- ii. atipični
- iii. apsans posebnih osobina

3) neklasificirani ili nepoznatog ishodišta

Pojam bilateralnog toničko-kloničkog napadaja se koristi da se označi napadaj prilikom kojeg dolazi do širenja ishodišta u obje hemisfere mozga kroz trajanje napadaja dok kod generaliziranog napadaja ishodište istovremeno uključuje obje hemisfere od samog početka napadaja. (16)

2.6. Klinička slika epilepsije

Motoričke smetnje koje nastupaju kod fokalnih napadaja uključuju atoničke pojave (gubitak tonusa mišića, rezultiraju naglim padom pacijenta), toničke grčeve (produženo povišenje tonusa), kloničke grčeve (ritmički grčevi s kratkotrajnim pauzama), miokloničke grčeve (slične kloničkim, ali s nepravilnijim vremenskim razmacima). Javljaju se i automatizmi, što su nesvrhovite, nekoordinirane i stereotipne radnje poput žvakanja, mljackanja, dodirivanja i gužvanja određenog dijela odjeće i slično. (16) Od autonomnih simptoma, moguće su pojave inkontinencije, crvenila ili bljedoće, znojenja, piloerekcije i povraćanja. Psihički simptomi mogu biti vrlo raznoliki i uključivati dismnestičke pojave (*deja vu*, *jama is vu*), kognitivne poremećaje poput depersonalizacije, afektivne poremećaje poput pojave straha, euforije, depresije i drugo. Fokalni napadaji mogu započeti aurom koja prethodi poremećaju svijesti, to je posebno karakteristično za fokalne napadaje s mezijalnim temporalnim ishodištem koji se razvijaju postupno kroz 2 do 10 minuta. Aure uključuju simptome poput uzlaznih epigastričnih senzacija, olfaktornih senzacija, pojave iluzija percepcije i afektivnih simptoma od koji se često javlja panični strah. Kod aure fokalnog epileptičkog napadaja s ishodištem u parijetalnom režnju se češći simptomi poput osjećaja mravinjanja i utrnulosti ekstremiteta te vrtoglavice. Kod apsansa, koji se ubraja u generalizirane epileptičke napadaje, javlja se nagli gubitak svijesti i prestanak motoričke aktivnosti uz očuvan tonus mišića, te nastavak motoričke aktivnosti nakon

završetka apsansa. Apsans obično traje oko 10 sekundi ili kraće zbog čega može u početku prolaziti neprimijećen, a često se prvi put prezentira još u djetinjstvu. Apsans napadaji se mogu ponavljati veliki broj puta tijekom jednog dana te mogu biti praćeni promjenama tonusa i automatizmima. Na EEG-u je karakterističan obrazac šiljak-val frekvencije 2,5 do 3,5 Hz. Generalizirani epileptički napadaji s motoričkim simptomima se javljaju sa sličnim vrstama grčeva kao i fokalni, ali uz zahvaćanje šire muskulature i gubitak svijesti. Kod generaliziranog toničko-kloničkog epileptičkog napadaja (*grand mal*), koji je najdramatičniji tip napadaja, se prvo javlja tonička faza s rigidnosti u trajanju 15-30 sekundi, nakon koje slijedi faza intenzivnih kloničkih grčeva koji usporavaju kroz 1 do 2 minute. (1)

S obzirom na lokalizaciju ishodišta fokalnog epileptičkog napadaja, kod napadaja s ishodištem u područja temporalnog režnja se javljaju automatizmi, *deja vu*, *jamais vu*, afektivni poremećaji poput straha i ljutnje, osjećaj derealizacije te halucinacije mirisa, okusa ili zvuka. Kod napadaja s ishodištem u frontalnom režnju češći su motoričke smetnje poput Jacksonovog hoda (postepeno širenje na druge dijelove tijela, na primjer, sa stopala se proširi na cijelu nogu) i smetnji govora. Kod napadaja s ishodištem u parijetalnom režnju češće su osjetne smetnje poput mravinjanja, trnjenja, rijetko i pojave boli. U slučaju zahvaćanja precentralnog girusa se isto javljaju motoričke smetnje. Kod napadaja s ishodištem u okcipitalnom režnju, prisutne su vizualne smetnje poput bljeskanja svjetlosti pred očima. (1)

2.7. Dijagnoza epilepsije

Mogućnosti u dijagnostici epilepsije uključuju klinički pregled i anamnezu, neurofiziološku dijagnostiku (nativni EEG u trajanju 20 minuta na minimalno 16-kanalnom aparatu, EEG-videopoligrafija, polisomnografija, invazivno EEG-

monitoriranje), neuroradiološku dijagnostiku (CT, MR, fMR) i neurofunkcionalnu dijagnostiku (PET, SPECT). Od dijagnostičkih postupaka mogu još biti korišteni i angiografija te neuropsihološko testiranje. U anamnezi i heteroanamnezi mogu biti prisutni opisi uobičajene epileptičke aktivnosti, inkontinencije, ugrizi jezika, pojava aure prije gubitka svijesti te zbunjenosti, glavobolje i bolova u mišićima nakon povratka svijesti. Potrebno je i istražiti moguće rizične čimbenike poput prethodnih trauma glave, korištenja droga, pozitivne obiteljske anamneze i prisutnost drugih neuroloških poremećaja. (1)

Neinvazivni EEG je ključni dijagnostički alat kod epilepsije, naročito kod pristupa pacijentu s gubitkom svijesti neutvrđenog uzroka. Interiktalni EEG (nalaz EEG-a između epileptičkih napadaja) i iktalni EEG (nalaz EEG-a za vrijeme epileptičkog napadaja) uz kliničku evaluaciju mogu često biti dovoljni za postavljanja dijagnoze epilepsije i određivanje vrste epileptičkog napadaja. Treba ipak uzeti u obzir da neinvazivni EEG može propustiti interiktalna epileptiformna izbijanja koja se nalaze u dubljim, meziobazalnim dijelovima mozga. (17) Neka istraživanja navode da kod prvog rađenog EEG nalaza nakon prvog nastupa epileptičkog napadaja, epileptiformne abnormalnosti na EEG-u će biti prisutne u 12 do 50% odraslih, a 18 do 56% djece. EEG nalaz dobiven nakon perioda deprivacije snom će poboljšati vjerojatnost detekcije epileptiformnih abnormalnosti, tako da će 34% djece i 35% odraslih pacijenata koji su prethodno imali normalan EEG nalaz prilikom standardnog snimanja, nakon deprivacije snom ipak imati zabilježene epileptiformne pojave na EEG-u. (18)

Neuroradiološka dijagnostika je preporučena nakon pojave prvog neprovociranog epileptičkog napadaja kod osoba s rizičnim faktorima poput

poremećaja krvarenja, hidrocefalusa, nedavne traume glave, povijesti malignih bolesti ili cerebrovaskularnog infarkta i drugih. MR je preferirani modalitet zbog veće osjetljivosti od CT-a, posebno za otkrivanje specifičnih stanja koji su mogući uzroci epilepsije poput mezijalne temporalne skleroze, vaskularnih malformacija i razvojnih anomalija, ali i CT je korisna metoda, naročito kod sumnje na krvarenje, te otkriva strukturne lezije u trećine odraslih nakon prvog epileptičkog napadaja. (19)

Laboratorijska dijagnostika se koristi ovisno o pacijentu i njegovim komorbiditetima. Kod dijabetičara je preporučena evaluacija glukoze u plazmi, kod pacijenata s cirozom je relevantan nalaz amonijaka u serumu te jetrenih i bubrežnih testova. Lumbalna punkcija nije rutinska pretraga kod sumnje na epileptični napadaj, ali u slučaju pojave febrilnosti, metalnog statusa i glavobolje, što bi upućivalo na moguću infekciju središnjeg živčanog sustava, se isto preporučuje. (19) Za razlikovanje generaliziranog toničko-kloničkog ili kompleksnog parcijalnog epileptičkog napadaja od psihogenog ne-epileptičkog napadaja se može mjeriti razina serumskog prolaktina. Mjeren 10 do 20 minuta nakon epileptičkog napadaja, prolaktin često bude barem dvostruko viši od normalne razine. (20)

2.8. Liječenje epilepsije

2.8.1. Medikamentozno liječenje epilepsije

Liječenje epilepsije antiepileptičkim ili antikonvulzivnim lijekovima je prvenstveno simptomatsko, s ciljem poboljšanja kontrole ili povlačenja epileptičkih napadaja. Mehanizmi djelovanja antiepileptika se temelje na poticanje inhibicijskog učinka GABA-e ili inhibiranje ekscitacijskog učinka glutamata. U 70% liječenih se postiže dobra kontrola bolesti već kod monoterapije, u 30% je potrebna politerapija, a 5% boluje od farmakorezistentne terapije koja zahtijeva kirurško liječenje. (1)

Tablica 1. Pregled mehanizma učinka i primjene nekih antiepileptika (*GTK - generalizirane toničko-kloničke konvulzije, PN - parcijalni napadaj, GN - generalizirani napadaji, SE - status epilepticus, MK - mioklonički napadaji, IS - infantilni spazmi*), izrađeno prema podacima iz (21)

Lijek	Mehanizam učinka	Primjenjuje se kod	Skupina lijekova
diazepam	pozitivni alosterički modulator i agonist GABAA-receptora	SE, grupirani napadaji	benzodiazepin
etosukcimid	blokada T-tipa Ca-kanala talamičkih neurona	apsans	ciklički ureid
felbamat	antagonist NMDA-receptora	PN	
fenitoin	smanjeno oslobađanje glutamata, blokada Na-kanala	GTK, PN	ciklički ureid
fenobarbital	pojačava aktivnost GABAA-receptora	GTK, PN, SE, MK, GN	barbiturat
gabapentin	blokada Ca-kanala i ekscitacijske transmisije	GTK, PN, GN	GABA derivat
karbamazepin	smanjeno oslobađanje glutamata, blokada Na-kanala	GTK, PN	triciklički

klonazepam	pozitivni alosterički modulator i agonist GABAA-receptora	apsans, MK, IS	benzodiazepin
lamotrigin	smanjeno oslobađanje glutamata, blokada Na- kanala, blokada Ca-kanala	GTK, GN, PN, apsans	
levetiracetam	modificira otpuštanje glutamata i GABA preko sinaptičkog vezikularnog proteina (SV2)	GTK, PN, GN	
pregabalin	blokada Ca-kanala i ekscitacijske transmisije	PN	GABA derivat
tiagabin	inhibicija ponovne pohrane GABA	PN	
topiromat	inhibicija ekscitacije glutamatnih receptora kainatom	GTK, PN, GN, apsans	
valproat	potiče sintezu i blokira degradaciju GABA-e	GTK, PN, GN, apsans, MK	

U smjernicama objavljenim 2012. godine od strane NICE (National Institute for Health and Care Excellence) preporučeni su lijekovi prvog izbora za liječenje različitih vrsta epileptičkih napadaja. Preporučeno je da se terapija antiepilepticima općenito započne nakon drugog epileptičkog napadaja, a već nakon prvog kod osoba s neurološkim deficitom, sa sigurno dokazanom snimljenom epileptiformnom aktivnošću na EEG-u i kod osoba u kojih su neuroradiološki otkrivene strukturalne abnormalnosti mozga. (22)

Za liječenje fokalnih napadaja, prvi izbor su lamotrigin ili karbamazepin, kod netolerancije istih preporučeni su levetiracetam ili valproat. Za liječenje generaliziranih toničko-kloničkih napadaja, preporučuju se u prvoj liniji lamotrigin ili valproat, a u drugoj liniji levetiracetam ili karbamazepin. Za liječenje absansa, preporučeni su u prvoj liniji etosukcimid ili valproat, a u drugoj liniji lamotrigin. Za liječenje miokloničkih napadaja, preporučeni su u prvoj liniji valproat, a u drugoj liniji levetiracetam ili topiramet. Za liječenje toničkih ili atoničkih napadaja, u prvoj liniji se preporučuje valproat, a u drugoj liniji lamotrigin. Potrebno je napomenuti da je valproat teratogen, te se ne preporučuje trudnicama, djevojčicama i ženama reproduktivne dobi. (22)

2.8.2. Kirurško liječenje epilepsije

U pacijenata koji boluju od farmakorezistentne epilepsije može se pristupiti kirurškom liječenju. Kirurgija epilepsije uključuje resektivne metode prilikom kojih se u potpunosti uklanja epileptogeno područje mozga čime potpuno prestaju napadaji, te funkcionalne metode koje su više oblik simptomatskog liječenja nego kurativnog. Resektivne metode uključuju resekciju temporalnog režnja, leziotomiju, neokortikalne resekcije i hemisferotomiju. Funkcionalne metode uključuju korpuskalozotomiju,

multiplu subpijalnu transekciju, gamma nož radiokirurgiju, topektomiju te vagalnu i talamičku stimulaciju. (23) Metode će biti detaljnije opisane u 5. poglavlju ovoga rada.

3. UTJECAJ ANTIEPILEPTIKA NA ANESTEZIJU

Glavne interakcija između antiepileptika i lijekova korištenih u anesteziji su preko indukcije i inhibicije citokrom P450 izoenzima čime se mijenja hepatski metabolizam lijekova. (24) Antiepileptici prve generacije, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital i primidon, posebno su snažni induktori jetrenih enzima, dok valproat inhibira citokrom P450 izoenzime. Nadalje, neki antiepileptici su izrazito skloni vezanju za proteine plazme čime mogu utjecati na dostupnost tih mjesta drugim lijekovima. Lamotrigin, levetiracetam i pregabalin nemaju značajnog utjecaja na jetrene enzime pa pokazuju manje interakcija s drugim lijekovima. (25) Kao primjer se može uzeti propofol, intravenski anestetik čiji se metabolizam odvija primarno u jetri. U metabolizmu propofola primarno sudjeluju P450 izoforme CYP2B6 i CYP2C9 (26), iste izoforme uključene u metabolizam mnogih antiepileptika. Jedno je istraživanje pokazalo da je u pacijenata liječenim različitim antiepilepticima bila potrebna manja doza propofola za postizanje anestetičkog učinka te dulje vrijeme za buđenje, smatra se da je interakcija bila posredovana kompetitivnom inhibicijom citokrom P450 izoenzima. (27) Za antiepileptik fenitoin je pokazano da povećava osjetljivost na neuromuskularne blokatore poput verkuronija. (28)

4. LIJEKOVI U ANESTEZIJI I NJIHOV UTJECAJ NA EPILEPSIJU

4.1. Intravenski anestetici

4.1.1. Tiopental

Tiopental je barbiturat koji je standardni izbor za indukciju anestezije. Kratkog je djelovanja, brzog nastupa i brzog oporavka (5 - 10 min) kod bolus doze zbog brze preraspodjele lijeka u mišiće i masno tkiva. Mehanizam učinka je posredovan djelovanjem na GABAA-receptorski kloridni kanal. Uzrokuje značajnu kardiovaskularnu depresiju. Ima antikonvulzivna svojstva što kombinirano s brzim nastupom ga čini kvalitetnim izborom kod bolesnika s epilepsijom. Metabolizira se jetrom i induktor je jetrenih mikrosomalnih enzima čime može djelovati na antiepileptike poput fenitoina ubrzanjem njegovog metabolizma. (29,30) Tiopental rijetko može izazvati ekscitatorne učinke na SŽS (jedno istraživanje navodi 16,6%) u obliku šiljaka na EEG-u, no bez pojave mioklonizma i drugih epileptičkih aktivnosti. (31) Pokazao je i primjenu u liječenju refrakternog epileptičkog statusa. (24)

4.1.2. Propofol

Propofol je supstituirani isopropilfenol koji se koristi u obliku 1%-tne emulzije u vodenoj otopini sojina ulja, glicerola i lecitina. Često je korišten intravenski anestetik, posebno u jednodnevnoj kirurgiji. Brzog je nastupa i oporavka (5 - 7 min), te se koristi za indukciju i održavanje anestezije. Metabolizira se putem jetre znatno brže od tiopentala. Može dovoditi do hipotenzije i depresije disanja. Ima antiepileptička svojstva, s time da može voditi do pojave spontanih ekscitacijskih pokreta subkortikalnog ishodišta. (29,30) Ekscitatorni učinci na SŽS vidljivi na EEG-u su vrlo rijetki (5,5%). (31) Pojave mioklonizama prilikom primjene su moguće, ali nisu povezane s epileptiformnom aktivnosti. (32) Kao i tiopental, može biti primijenjen u liječenju refrakternog epileptičkog statusa. (24)

4.1.3. Etomidat

Etomidat je karboksilirani imidazol, brzog nastupa i umjereno brzog oporavka (4 - 8 min). Mehanizma učinka se zasniva na pojačanje GABA djelovanja. Zbog stabilizirajućeg djelovanja na kardiovaskularni sustav i minimalne depresije disanja, prigodan je izbor u kardiovaskularno nestabilnih bolesnika. Pokazuje visoku učestalost pojave miokloničke aktivnosti. Pojava takvih mioklonizama može biti kontrolirana istovremenom primjerno opioda ili benzodiazepina. (29,30) S obzirom na prokonvulzivna svojstva pri terapijskim dozama, nije preporučena njegova primjena u bolesnika s epilepsijom, unatoč antikonvulzivnim svojstvima pri visokim dozama. (32) Pojava epileptiformne aktivnosti na EEG-u je primijećena kod bolesnika s epilepsijom temporalnog režnja. (33)

4.1.4. Ketamin

Ketamin je fenciklidinski derivat (arilcikloheksilamin) u obliku racemične smjese dva enantiomera. Umjereno je brzog nastupa i oporavka (10 - 20 min). Uzrokuje kardiovaskularnu stimulaciju što može biti korisno u gerijatrijske populacije. Kod oporavka se može pojaviti psihomotorička agitacija uz dezorijentaciju i osjetilne iluzije što je negativno utjecalo na popularnost ketamina. Blokator je NMDA-receptora po čemu se razlikuje od ostalih intravenskih anestetika. Korištenjem ketamina pacijenta se dovodi u stanje disocijativne anestezije prilikom koje se gubi povezanost talamokortikalnog i limbičkog sustava. (29,30) Pri svojim anestetskim dozama ima antikonvulzivna svojstva, ali u niskim dozama kao onih koje se koriste prilikom uvoda u anesteziju, može djelovati prokonvulzivno. (34)

4.1.5. Benzodiazepini

Od benzodiazepina su midazolam, diazepam i lorazepam često korišteni kao anestetici. Primjenjuju se za predoperacijsku medikaciju, za uvod u anesteziju i za

postizanje sedacije bez gubitka svijesti. Korisni su i zbog svojeg amnezijuskog učinka. Mehanizam djelovanja se temelji na pozitivnoj modulaciji GABAA-receptora. Midazolam je topljiv u vodi pa je prigodan za intravensku primjenu, ima spori nastup i opravak (15 min) u usporedbi s drugim anestetima, ali je bržeg nastupa i kraćeg poluvijeka kad se uspoređuje s ostalim benzodiazepinima. Zbog antikonvulzivnog djelovanja, benzodiazepini se koriste i kao antiepileptici. Značajna je interakcija s fentanilom koji ometa metabolizam midazolama putem CYP3A inhibicije. (29,30) Flumazenil je antagonist benzodiazepinima i koristi se za poništavanje njihovog učinka kad je to potrebno, ali treba uzeti u obzir da su prilikom korištenja flumazenila moguće pojave generaliziranih konvulzija u bolesnika s epilepsijom kod kojih je korišten diazepam. (35)

4.2. Inhalacijski anestetici

Pri usporedbi inhalacijskih anestetika bitna je MAK vrijednost pojedinih lijekova. MAK ili minimalna alveolarna koncentracija anestetika je „medijan koncentracija anestetika koja uzrokuje imobilnost u 50% bolesnika izloženih noksičnom stimulusu (npr. kirurški rez).” (29)

4.2.1. Dušikov oksidul (N_2O)

Dušikov oksidul je plin bez boja i slatkastog mirisa. Ima slabo anestetsko djelovanje i najvišu MAK vrijednost (>100) što ga čini pogodnim u ulozi plina nositelja za druge anestetike. Ne metabolizira se u organizmu već se izlučuje u nepromijenjenom obliku plućima. (29,30)

4.2.2. Halotan

Halotan je bezbojna tekućina, specifičnog mirisa, bez iritirajućeg djelovanja. Sporog je nastupa i oporavka. Nema analgezijski učinak, a izaziva kardiovaskularnu i respiracijsku depresiju. (29,30) Može suprimirati interiktalnu epileptiformnu aktivnost na ECoG-u. (36)

4.2.3. Halogenirani eteri – izofluran, desfluran, sevofluran

Izofluran je bezbojna tekućina s iritirajućim djelovanjem na respiratornu sluznicu što ga čini nepogodnim za uvod u anesteziju. Ima neznatan utjecaj na moždani protok i intrakranijalni tlak što je korisno kod neurokirurške anestezije. Uz enfluran, pokazuje depresijski učinak na EEG u dozi 1 do 1,5 MAK-a. Enfluran, koji se sve manje koristi, pokazuje i pojavu šiljak-val kompleksa te miokloničke trzaje. Desfluran i sevofluran se noviji i hlapljiviji anestetici s bržim nastupom i oporavkom u usporedbi s izofluranom i halotanom. (29,30) Za sevofluran je pokazano da izaziva epileptiformne promjene na EEG-u i pojavu konvulzivne aktivnosti, no ako se koristi kombinirano s dušikovim oksidulom je i dalje siguran za primjenu. Preporučuje se koristiti ga u koncentracijama ispod 1.5 MAK-a kod bolesnika s epilepsijom. (37)

4.3. Neuromuskularni blokatori

4.3.1. Depolarizirajući neuromuskularni blokatori

Sukcinilkolin je, kao i svi neuromuskularni blokatori, spoj sličan acetilkolinu, neuroprijenosniku odgovornim za prijenos živčanog podražaja na neuromuskularnoj spojnici. Jedini je lijek koji se i dalje koristi u skupini depolarizirajućih blokatora koji učinak postižu depolarizacijom završne motoričke ploče dugotrajnim vezanjem za nikotinske receptore. Uzrokuje prvo privremene kontrakcija, nakon čega slijedi mlohava kljenut mišića. Ponekad se koristi za smanjenje intenziteta motoričkih

manifestacija epileptičkih konvulzija i epileptičkog statusa, ali primarna primjena je prilikom endotrahealne intubacije. (30,38)

4.3.2. Nedepolarizirajući neuromuskularni blokatori

Nedepolarizirajući lijekovi učinak postižu kao kompetitivni antagonisti nikotinskih receptora. Predstavnici benzilizokinolinske skupine uključuju tubokirarin, atrakurij i cistrakurij, dok su predstavnici aminosteroidne skupine vekuronij, rokuronij i pankuronij. (30,38)

Neuromuskularni blokatori ne pokazuju ni antikonvulzivna ni prokonvulzivna svojstva. (24) Oprez je potreban jedino kod mogućih utjecaja antiepileptika na indukciju jetrenih enzima. (34)

4.4. Opioidni analgetici

Opioidi svoj učinak postižu agonističkim djelovanjem na μ , κ i δ -opiodne receptore. Za učinak na središnji živčani sustav su najvažniji μ -receptori preko kojih se postiže analgezija i sedacija. U anesteziji se opioidi mogu koristiti kao premedikacija prije operacije, intraoperativno ili kao regionalni analgetici primjenom u epiduralni prostor. Fentanil je jedan od najčešće korištenih. (39) Većina opioda posjeduje neka prokonvulzivna svojstva, iako se i dalje koriste u bolesnika s epilepsijom. Meperidin i tramadol se ipak preporučuju izbjegavati kod epilepsije. (34) Za fentanil i alfentalil je pokazano da potiču epileptiformnu aktivnost, što može biti korisno za lokalizaciju epileptogenih lokusa za vrijeme kirurškog liječenja epilepsije. (40)

4.5. Lokalni anestetici

Mehanizam djelovanja lokalnih anestetika se primarno svodi na blokadu Nakanala na živčanim membranama čime se uspori ili blokira širenje akcijskog potencijala. Lidokain je aminoamidni anestetik, koji je ujedno primjenjiv i kao antiepileptik. Ima široku primjenu u kratkim zahvatima, epiduralnoj i spinalnoj anesteziji. Trajanje učinka mu je nekih 30 do 60 minuta. Bupivakain je isto aminoamidni anestetik duljeg trajanja od lidokaina, nekih 3 do 10 sati. Prokain je aminoester koji se koristi za vrlo kratke zahvate, trajanja 15 do 30 minuta, te je slabe jačine. (30,41)

Kod primjene lokalnih anestetika u većim količinama, posebice u blizini kralježnične moždine, moguće su pojave neurotoksičnosti, uključujući i nastup toničko-kloničkih grčeva zbog depresije kortikalnih inhibicijskih puteva. Tu se kao profilaksa mogu primijeniti benzodiazepini, a prilikom samog napadaja mogu se koristiti tiopental i propofol. (41)

5. KIRURŠKO LIJEČENJE EPILEPSIJE

Kirurškom liječenju epilepsije se pristupa prvenstveno kod farmakorezistentne epilepsije. ILAE kao uvjet definiranja farmakorezistentne epilepsije navodi neuspjeh liječenja epilepsije s barem dva preporučena antiepileptika, korištenih kao monoterapiju ili kombinirano, s ciljem postizanja povlačenja epileptičkih napadaja. (42) S obzirom na uspjehe kirurškog liječenja (oko 60% ima potpuni izostanak novih epileptičkih napadaj kroz 5 ili više godina) i niske stope mortaliteta, preporučuje se što ranija evaluacija za kirurško liječenje u djece s fokalnom epilepsijom. (43)

5.1. Metode kirurškog liječenja epilepsije

5.1.1. Resektivne kirurške metode

Resekcija temporalnog režnja je najčešće primijenjena metoda, radi se o uklanjanju dijela temporalnog režnja, najčešće prednjeg dijela, s ciljem uklanjanja epileptogene lezije. Oko 70% pacijenata će biti potpuno izliječeno od epileptičkih napadaja. Postoje rizici od nastanka kognitivnih deficita poput poteškoća pamćenja nakon zahvata. Neokortikalne resekcije mogu uključivati jedan režanj ili više njih, opseg zahvata se može odrediti invazivnim EEG-om kojim se traži lokacija epileptogenog područja. Nakon temporalnih resekcija, najčešća metoda su resekcije frontalnog režnja. Leziotomijom se pokušava poštediti što veći dio moždanog tkiva, te se koristi kod manjih i dobro ograničenih epileptogenih lezija poput kavernoma. Hemisferektomija je resekcija temporalnog režnja i središnjeg korteksa, s odvajanjem frontalnog i okcipitalnog korteksa od subkorteksa i korpus kalozuma. Metoda se najčešće koristi u liječenju djece, uglavnom samo djece kod koje je prethodno prisutna hemipareza i metoda je zadnjeg izbora. (23,44)

5.1.2. Funkcionalne kirurške metode

Funkcionalni zahvati su palijativne prirode i koriste se kad nije moguće pristupiti resektivnim zahvatima. Multiple subpialne resekcije se koriste kad se epileptogena lezija nalazi u kritički važnim moždanim strukturama, radi se niz vertikalnih incizija sive tvari s razmacima od 4 mm kako bi se prekinule horizontalne kortikalne veze. Korpuskalozotomija se primjenjuje kod teških generaliziranih napadaja, rijetko kod fokalnih, najčešće u pacijenata koji boluju od mentalne retardacije. Najbolji učinak se postiže za toničke i atoničke napadaje. Za duboka moždana stimulaciju se mogu koristiti talamički stimulatori s elektrodom postavljenom u jezgrama talamusa. Od

drugih stimulatora se može koristiti i vagalni stimulator, posebno za fokalnu epilepsiju, ali to ne spada u sferu neurokirurških zahvata. Još jedna od metoda je gama nož kirurgija koja je od koristi za liječenje meziotemporalne skleroze koja je čest uzrok epilepsije. (23,44)

5.2. Prijeoperacijske pretrage

Prije samog zahvata, potrebno je ustvrditi prirodu epileptogeneze pojedinačnog pacijenta, ustvrditi postoji li jedno epileptogeno žarište, te postoje li druge strukturalne ili funkcijske abnormalnosti mozga. Uz detaljno uzimanje anamneze i pregled povijesti bolesti pacijenta o prirodi njegovih epileptičkih napadaja, preporučljivo je obaviti MR ili CT snimanje, EEG snimanje, posebno video-EEG s poligrafijom s ciljem lokaliziranja intraiktalne epileptičke aktivnosti. Traga se za mogućim vaskularnim malformacijama, tumorima, razvojnim malformacijama, hipokampalnoj sklerozi i drugima. Preporučljivo je neuropsihijatrijsko konzultiranje za otkrivanje i liječenje psihijatrijskih komorbiditeta, te za određivanje znakova postojanja deficita kognitivne funkcije. Mogu biti potrebni fMR ili Wada test. Wada testom se određuje lateralizacija funkcija poput govora i sjećanja intrakarotidnom aplikacijom natrijeva amobarbitala u jednu zatim drugu karotidu uz EEG praćenje. Zbog potencijanih štetnih nuspojava se rjeđe koristi, a fMR preuzima njegovu ulogu. Kod urednog nalaza MR-a, koriste se iktalni SPECT i interiktalni PET s ciljem traženja područja hipometabolizma ili smanjenog krvnog protoka kako bi se pronašlo mjesto ishodišta napadaja. (1,23)

5.3. Tehnike kod kirurškog liječenja epilepsije

5.3.1. Monitoring i mapiranje

Uz standardne tehnike anesteziološkog monitoringa, poput tlaka, temperature, pulsne oksimetrije, kapnografije i EKG-a, kod kirurgije epilepsije se koriste razne tehnike za nadzor neurofizioloških funkcija i struktura. (45)

5.3.1.1. ECoG

Kad neinvazivne EEG metode nisu dovoljne za kvalitetno utvrđivanje lokalizacije epileptogenog područja može se koristiti ekstraoperativni ili intraoperativni ECoG (elektrokortikografija). Radi se o invazivnoj EEG metodi prilikom koje se elektrode postavljaju direktno na izloženu površinu mozga. Elektrode se postavljaju ili pojedinačno uz pomoć Montreal okvira ili, jednostavnije, korištenjem plastičnih mreža s unaprijed postavljenim elektrodama. (36) Omogućuje lokalizaciju epileptogenog područja te mapiranje kortikalnih funkcija. ECoG se može koristiti i za direktnu stimulaciju mozga čime se mogu jasno ograničiti (mapirati) regije mozga s ključnim funkcijama koje je potrebno poštediti. (46) Epileptiformne pojave na ECoGu uključuju šiljke, polišiljke, oštre valove, šiljke-valove i druge kombinacije. (36)

Bitno je imati na umu utjecaj anestetika na ECoG, te koristiti anestetike koji neće suprimirati epileptiformna izbijanja za vrijeme snimanja. Propofol, na primjer, može smanjiti epileptiformnu aktivnost zbog čega je preporučeno prekinuti infuziju 15 minuta prije snimanja. Sevofluran, s druge strane, može značajno povećati pojavu šiljaka na ECoG-u. (47)

5.3.1.2. BIS

Bispektralni indeks (BIS) je vrijednost izvedena iz EEG podataka i koristi se za nadzor dubine anestezije. U budnih osoba BIS vrijednost je 90 do 100, dok bi BIS od 0 ukazivao na potpunu supresiju kortikalne aktivnosti. Pri 70 je pacijent u dubokoj

sedaciji, pri 60 u općoj anesteziji, a pri 40 ulazi u duboko hipnotičko stanje. Razina između 40 i 60 bi bila primjerena za opću anesteziju. (48) BIS nadzor omogućuje kontrolirano titriranje anestetika tako da minimalne efektivne doze mogu biti upotrijebljene za održavanje željene razine anestezije. (49)

5.3.1.3. Električno stimulacijsko mapiranje

Intraoperativnim električnim mapiranjem za vrijeme kraniotomije se mogu locirati granice specifičnih regija putem izravne stimulacije elektrodama što je naročito bitno kod resekcija u blizini regija odgovornih za ključne funkcije poput govora radi minimaliziranja oštećenja tkiva tijekom zahvata. (50)

5.3.2. Opća anestezija

Prilikom korištenja opće anestezije je ključno balansirati održavanje primjerene dubine anestezije s mogućim neželjenim učincima anestetika na ECoG. Propofol, izofluran i desfluran mogu biti sigurno korišteni bez pojave šiljaka, a potrebno je prestati ili smanjiti kontinuirano davanje anestetika prije samog ECoG snimanja. U indukciju se mogu uključiti opioidi. Benzodiazepine je potrebno izbjegavati radi snažnog učinka na smanjenje interiktalne epileptiformne aktivnosti na ECoG-u. Za vrijeme ECoG snimanja, može biti potrebna primjena neuromuskularnih blokatora radi imobilizacije. U slučaju manjka spontane pojave intraiktalne epileptiformne aktivnosti, ona se može inducirati farmakološkim putem, na primjer, primjenom alfentanila ili etomidata. (36) Intraoperativni napadaju mogu biti liječeni intravenski propofolom ili midazolamom. (33)

5.3.3. Budna kraniotomija

Kada se epileptogena lezija nalazi u blizini struktura koje su ključne za osjet, govor i slične bitne funkcije može se koristiti budna kraniotomija koja omogućuje kvalitetniju lokalizaciju žarišne lezije ECoG-om i kortikalno mapiranje govornih i osjetnomotorički bitnih područja mozga te kvalitetnu resekciju uz minimaliziranje oštećenja moždanog tkiva. (51) U izboru pacijenata je ključna suradljivost i motivacija, te se anksioznost i afektivni poremećaji smatraju relativnom kontraindikacijom. (52) Bitno je izbjegavati korištenje benzodiazepina koji suprimiraju aktivnost epileptogenih žarišta. Može se koristiti propofol, ali ne 15 minuta prije ECoG-a. Deksmetomidin ima najmanji učinak na epileptiformnu aktivnost, te se isto primjenjuje. (36) Ciljane BIS vrijednosti za budnu kraniotomiju su 65 do 85. (51)

Tehnike anestezije korištene prilikom budne kraniotomije uključuju MAC (monitored anesthesia care, nadzirana anesteziološka skrb), SAS (awake-asleep-awake), AAA (awake-awake-awake) i druge varijante. (53)

MAC podrazumijeva održavanje budne sedacije, kontroliranim doziranjem propofola, opioida ili deksmedetomidina. Propofol se prestaje davati nekih 15 minuta prije ECoG-a ili kortikalnog mapiranja. Disanje je spontano. (33) Prilikom SAS se pacijent uvodi u opću anesteziju radi otvaranje dure, budi se radi izvođenja mapiranja, te se ponovno uvodi u anesteziju radi obavljanja zahvata. Za vrijeme nebudnih faza, koristi se laringealna maska ili endotrahealni tubus za održavanje ventilacije. (51,53) Neke od prednosti korištenja laringealne maske umjesto endotrahealne intubacije su lakše pozicioniranje s obzirom na nepraktičan položaj pacijenta te manja pojava kašlja prilikom buđenja. (54) Može se koristiti totalna intravenska anestezija propofolom i fentanilom. Prilikom AAA tehnike se ne koristi sedacija, samo lokalna i regionalna anestezija, te je ključna motivacija, psihološka priprema i smirenost pacijenta. (51,53)

Za blok skalpa, prilikom početka zahvata, može se primijeniti infiltracija bupivakainom, uz dodatak adrenalina radi produljenja trajanja bloka i smanjenja rasta koncentracije u plazmi. (51) Mučnina i povraćanje su moguće nuspojave za vrijeme zahvata, pa je preporučljivo korištenje antiemetika, a zbog prevencije mogućih epileptičkih napadaja jedna od preporuka je predoperacijska intravenska primjena levetiracetama, uz kontrola mogućih napadaja midazolamom. (55) Uz to, može se koristiti i irigacija operacijskog područja hladnom fiziološkom otopinom za zaustavljanje napadaja. (36)

6. ZAKLJUČAK

Epilepsija je neurološka bolest koja se manifestira epileptičkim napadajima uzrokovanim abnormalnim neuronalnim izbijanjima koja su patogenetski povezana s neravnotežnom neuroprijenosnika poput GABA-e i glutamata. S obzirom na to da veliki broj lijekova u anesteziji postižu svoj učinak djelovanjem na iste neuroprijenosnike, ili na drugi način djeluju na središnji živčani sustav, očekivano je da će epilepsija i anestezija imati dodirne točke. Potrebno je strogo uzeti u obzir poželjne i neželjene učinke anestetika na epilepsiju. To je naročito bitno kod kirurškog liječenja epilepsije gdje je potreban poseban anesteziološki pristup liječenju bolesnika.

ZAHVALE

Zahvaljujem se svom mentoru, prof. dr. sc. Anti Sekuliću na pomoći i savjetima prilikom izrade diplomskog rada. Zahvaljujem se obitelji i prijateljima, naročito Tei, na svoj pruženoj podršci za vrijeme studija.

LITERATURA

1. Brinar V, Hajnšek S, Lušić I, Bašić S. Paroksizmalni poremećaji svijesti. U: Brinar V, urednik. Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 240–71.
2. Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity. *Epilepsy Behav* EB. siječanj 2010.;17(1):103–8.
3. Jackson JH. The Lumleian Lectures on Convulsive Seizures. *Br Med J*. 12. travanj 1890.;1(1528):821–7.
4. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, i ostali. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. travanj 2005.;46(4):470–2.
5. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, i ostali. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. travanj 2014.;55(4):475–82.
6. Treatment of Convulsive Status Epilepticus: Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA*. 18. kolovoz 1993.;270(7):854.
7. Al-Mufti F, Claassen J. Neurocritical care: status epilepticus review. *Crit Care Clin*. listopad 2014.;30(4):751–64.
8. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol*. travanj 2003.;16(2):165–70.
9. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet Lond Engl*. 16. veljača 2019.;393(10172):689–701.
10. Bell GS, Neligan A, Giavasi C, Keezer MR, Novy J, Peacock JL, i ostali. Outcome of seizures in the general population after 25 years: a prospective follow-up, observational cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. kolovoz 2016.;87(8):843–50.
11. Bielen I, Cvitanovic-Sojat L, Bergman-Markovic B, Kosicek M, Planjar-Prvan M, Vuksic L, i ostali. Prevalence of epilepsy in Croatia: a population-based survey. *Acta Neurol Scand*. prosinac 2007.;116(6):361–7.
12. Leach JP, Davenport RJ. Neurology. U: Ralston SH, Penman ID, Strachan MWJ, Hobson, Richard P, urednici. *Davidson's Principles and Practice of Medicine*. 23. izd. Edinburgh: Elsevier; 2018. str. 1061–146.
13. Marchi N, Granata T, Ghosh C, Janigro D. Blood-brain barrier dysfunction and epilepsy: pathophysiologic role and therapeutic approaches. *Epilepsia*. studeni 2012.;53(11):1877–86.

14. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. kolovoz 1981.;22(4):489–501.
15. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, i ostali. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. travanj 2017.;58(4):522–30.
16. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, i ostali. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. travanj 2017.;58(4):531–42.
17. Rosenow F, Klein KM, Hamer HM. Non-invasive EEG evaluation in epilepsy diagnosis. *Expert Rev Neurother*. travanj 2015.;15(4):425–44.
18. Wirrell EC. Prognostic significance of interictal epileptiform discharges in newly diagnosed seizure disorders. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc*. kolovoz 2010.;27(4):239–48.
19. Wilden JA, Cohen-Gadol AA. Evaluation of first nonfebrile seizures. *Am Fam Physician*. 15. kolovoz 2012.;86(4):334–40.
20. Chen DK, So YT, Fisher RS, Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 13. rujan 2005.;65(5):668–75.
21. Porter RJ, Meldrum BS. Antiepileptici. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, urednici. *Temeljna i klinička farmakologija*. 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 399–422.
22. Epilepsies: diagnosis and management [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021 [citirano 20. lipanj 2021.]. (National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines). Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553536/>
23. Duncan JS. Epilepsy surgery. *Clin Med Lond Engl*. travanj 2007.;7(2):137–42.
24. Perks A, Cheema S, Mohanraj R. Anaesthesia and epilepsy. *Br J Anaesth*. travanj 2012.;108(4):562–71.
25. Bloor M, Nandi R, Thomas M. Antiepileptic drugs and anesthesia. *Paediatr Anaesth*. ožujak 2017.;27(3):248–50.
26. Sahinovic MM, Struys MMRF, Absalom AR. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clin Pharmacokinet*. 2018.;57(12):1539–58.

27. Ouchi K, Sugiyama K. Required propofol dose for anesthesia and time to emerge are affected by the use of antiepileptics: prospective cohort study. *BMC Anesthesiol.* 2015.;15:34.
28. Wright PMC, McCarthy G, Szenohradszky J, Sharma ML, Caldwell JE. Influence of chronic phenytoin administration on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium. *Anesthesiology.* ožujak 2004.;100(3):626–33.
29. White PF, Trevor AJ. Opći anestetici. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, urednici. *Temeljna i klinička farmakologija.* 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 423–38.
30. Karadža V, Majerić-Kogler V, Perić M, Popović L, Šakić K, Vegar-Brozović V. *Klinička anesteziologija i reanimatologija.* Zagreb: Katedra za anesteziologiju i reanimatologiju; 2004.
31. Reddy RV, Moorthy SS, Dierdorf SF, Deitch RD, Link L. Excitatory effects and electroencephalographic correlation of etomidate, thiopental, methohexital, and propofol. *Anesth Analg.* studeni 1993.;77(5):1008–11.
32. Maranhão MVM, Gomes EA, de Carvalho PE. Epilepsy and anesthesia. *Rev Bras Anesthesiol.* travanj 2011.;61(2):232–41, 242–54, 124–36.
33. Shetty A, Pardeshi S, Shah VM, Kulkarni A. Anesthesia considerations in epilepsy surgery. *Int J Surg Lond Engl.* prosinac 2016.;36(Pt B):454–9.
34. Carter EL, Adapa RM. Adult epilepsy and anaesthesia. *BJA Educ.* 01. lipanj 2015.;15(3):111–7.
35. Ng KO, Tang GJ, Hseu SS, Hsing CH, Lee TY. Seizure after reversal of benzodiazepine treatment with flumazenil: a report of two cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi Chin Med J Free China Ed.* lipanj 1994.;53(6):383–7.
36. Chui J, Manninen P, Valiante T, Venkatraghavan L. The anesthetic considerations of intraoperative electrocorticography during epilepsy surgery. *Anesth Analg.* kolovoz 2013.;117(2):479–86.
37. Iijima T, Nakamura Z, Iwao Y, Sankawa H. The epileptogenic properties of the volatile anesthetics sevoflurane and isoflurane in patients with epilepsy. *Anesth Analg.* listopad 2000.;91(4):989–95.
38. White PF, Katzung BG. Relaksatori skeletnih mišića. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, urednici. *Temeljna i klinička farmakologija.* 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 451–68.
39. Schumacher MA, Basbaum AI, Way WL. Opioidni analgetici i antagonisti. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, urednici. *Temeljna i klinička farmakologija.* 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 531–52.

40. Manninen PH, Burke SJ, Wennberg R, Lozano AM, El Beheiry H. Intraoperative localization of an epileptogenic focus with alfentanil and fentanyl. *Anesth Analg.* svibanj 1999.;88(5):1101–6.
41. Katzung BG, White PF. Lokalni anestetici. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, urednici. *Temeljna i klinička farmakologija*. 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 439–50.
42. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, i ostali. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. lipanj 2010.;51(6):1069–77.
43. Braun KPJ, Cross JH. Pediatric epilepsy surgery: the earlier the better. *Expert Rev Neurother.* travanj 2018.;18(4):261–3.
44. Noachtar S, Borggraefe I. Epilepsy surgery: a critical review. *Epilepsy Behav EB.* svibanj 2009.;15(1):66–72.
45. Merchant R, Chartrand D, Dain S, Dobson G, Kurrek MM, Lagacé A, i ostali. *Guidelines to the Practice of Anesthesia - Revised Edition 2016*. *Can J Anaesth J Can Anesth.* siječanj 2016.;63(1):86–112.
46. Kuruvilla A, Flink R. Intraoperative electrocorticography in epilepsy surgery: useful or not? *Seizure.* prosinac 2003.;12(8):577–84.
47. Lamsal R, Rath GP. Pediatric neuroanesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* listopad 2018.;31(5):539–43.
48. Bispectral Index Monitor. *Ont Health Technol Assess Ser.* 01. lipanj 2004.;4(9):1–70.
49. Hans P, Bonhomme V, Born JD, Maertens de Noordhoudt A, Brichant JF, Dewandre PY. Target-controlled infusion of propofol and remifentanil combined with bispectral index monitoring for awake craniotomy. *Anaesthesia.* ožujak 2000.;55(3):255–9.
50. Niesen AD, Jacob AK, Aho LE, Botten EJ, Nase KE, Nelson JM, i ostali. Perioperative seizures in patients with a history of a seizure disorder. *Anesth Analg.* rujan 2010.;111(3):729–35.
51. Özlü O. Anaesthesiologist's Approach to Awake Craniotomy. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* kolovoz 2018.;46(4):250–6.
52. Erickson KM, Cole DJ. Anesthetic considerations for awake craniotomy for epilepsy and functional neurosurgery. *Anesthesiol Clin.* lipanj 2012.;30(2):241–68.
53. Stevanovic A, Rossaint R, Veldeman M, Bilotta F, Coburn M. *Anaesthesia Management for Awake Craniotomy: Systematic Review and Meta-Analysis.* *PloS One.* 2016.;11(5):e0156448.

54. Ghazanwy M, Chakrabarti R, Tewari A, Sinha A. Awake craniotomy: A qualitative review and future challenges. Saudi J Anaesth. listopad 2014.;8(4):529–39.
55. Akay A, Islekel S. Awake Craniotomy Procedure: Its Effects on Neurological Morbidity and Recommendations. Turk Neurosurg. 2018.;28(2):186–92.

ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Puli, 04.05.1993. Nakon završene Osnovne škole Šimuna Kožičića Benje u Zadru, upisujem 2008. godine Gimnaziju Franje Petrića u Zadru, nakon čega se upisujem 2012. godine na Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Za vrijeme studiranja sam sudjelovao u istraživačkom radu na Zavodu za farmakologiju pod vodstvom prof. Predraga Sikirića u sklopu čega sam aktivno sudjelovao i na CROSS (Croatian Student Summit) kongresima znanstvenim sažetcima.