Refrakterni i superrefrakterni epileptički status

Benić, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:819340

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-26**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

MEDICINSKI FAKULTET SVEUČILIŠTA U ZAGREBU

Iva Benić

Refrakterni i superrefrakterni epileptički status

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Zdravke Poljaković-Skurić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021/2022.

Popis kratica

ACNS American Clinical Neurophysiology Society (Američko društvo kliničke neurofiziologije)

AES American Epilepsy Society (Američko društvo za epilepsiju)

AMPA α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionska kiselina

cEEG kontinuirana elektroencefalografija

CT kompjutorizirana tomografija

EEG elektroencefalografija

EKG elektrokardiografija

EMNG elektromioneurografija

FIRES febrile infection-related epilepsy syndrome (epilepsijski sindrom povezan sa povišenom temperaturom)

GABA gama-aminomaslačna kiselina

HS hipokampalna skleroza

ILAE International League Against Epilepsy (Međunarodna liga protiv epilepsije)

KCC2 kalij-klor kotransporter

MR magnetska rezonancija

NCSE non-convulsive status epilepticus (nekonvulzivni epileptički status)

NMDA N-metil-D-aspartat

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

PET pozitronska emisijska tomografija

qEEG kvantitativna elektroencefalografija

RSE refractory status epilepticus (refrakterni epileptički status)

RTG radiografija

SE status epilepticus (epileptički status)

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

SRSE super-refractory status epilepticus (superrefrakterni epileptički status)

Sadržaj

Sažetak .....
Abstract .....
Definicije 1
Patofiziologija 3
Etiologija.....6
Semiologija i podjela RSE i SRSE 9
Dijagnostički algoritam.....13
Uloga elektroencefalografije i trajnog EEG nadzora 16
Terapijske smjernice 19
NORSE i FIRES 23
Prikaz slučaja: superrefrakterni epileptički status 27
Zaključak.....30
Zahvale 32
Literatura.....33
Prilog 1 – Slike.....40
Životopis 42

REFRAKTERNI I SUPERREFRAKTERNI EPILEPTIČKI STATUS

Iva Benić

Sažetak

Epileptički status je hitno stanje u neurologiji visokog mortaliteta i morbiditeta. Refrakteran status je onaj koji ne odgovora na prve dvije linije liječenja dok je superrefrakteran onaj čije je trajanje dulje od 24 sata usprkos primjeni treće linije liječenja to jest anestetika. Njihova prognoza još je lošija. Epileptički status najčešće je posljedica strukturalnih promjena moždanog tkiva, uzrokovan akutnom simptomatskom etiologijom, a na prvom su mjestu cerebrovaskularne bolesti.. Autoimuni, infektivni te paraneoplastički uzroci posebno se povezuju upravo sa refrakternim i superrefrakternim oblicima. Patofiziološke promjene do kojih dolazi u produljenom napadaju podržavaju epileptičku aktivnost. Što napadaj dulje traje manja je vjerojatnost da će se on zaustaviti, a sve slabiji postaje i odgovor na terapiju. Osim toga, raste rizik od ozljede neurona i zaostajanja trajnih neuroloških posljedica, kao i rizik multiorganske disfunkcije. Klinički se epileptički status može podijeliti prema stupnju poremećaja svijesti i prema postojanju motornih simptoma. U refrakternim odnosno superrefrakternim slučajevima često se radi o osobama bez svijesti sa nekonvulzivnim napadajima. Pacijente sa nekonvulzivnim statusom teže je prepoznati, a glavnu ulogu u detekciji epileptičke aktivnosti tada ima elektroencefalogram. Kontinuirani EEG jedna je od ključnih sastavnica u zbrinjavanju pacijenata sa refrakternim i superrefrakternim statusom. Unatoč brojnim lijekovima i dodatnim metodama liječenja, zbrinjavanje tih pacijenata obično je vrlo zahtjevno, a komplikacije su očekivana pojava. Kao posebna skupina izdvaja se NORSE, to jest novonastali refrakterni epileptički status, koji je povezan sa izrazito lošim ishodima. Cilj je ovog rada sažeto prikazati definicije, etiologiju, semiologiju i patofiziologiju te dijagnostički i terapijski pristup kod refrakternog i superrefrakternog epileptičkog statusa te ilustrirati ovaj klinički problem prikazom bolesnika s dijagnozom SRSE iz kliničke prakse.

Ključne riječi: RSE (refrakterni epileptički status), SRSE (superrefrakterni epileptički status), NCSE (nekonvulzivni epileptički status), NORSE (novonastali refrakterni epileptički status), FIRES (epilepsijski sindrom povezan sa povišenom temperaturom)

REFRACTORY AND SUPER-REFRACTORY STATUS EPILEPTICUS

Iva Benić

Abstract

Status epilepticus is a neurological emergency with significant mortality and morbidity. Refractory status epilepticus occurs when seizures persist despite the administration of the first two line medications, while super-refractory status is a seizure that persists despite the treatment with IV anesthetic or a status which does not stop after 24 hours in spite of the third line treatment. Refractory and super-refractory status epilepticus are associated with even worse prognosis. Status epilepticus is most often due to an acute symptomatic etiology. Autoimmune, infectious and paraneoplastic causes are particularly related to refractory and super-refractory cases. Pathophysiological changes in prolonged seizures support the continuation of epileptic activity. Therefore, the longer the seizure lasts it becomes less likely to end, while the response to the treatment becomes weaker and weaker. In addition to that, prolonged epileptic activity results in neuronal injury leaving permanent damage, as well as the increased risk of multiorgan failure. Epileptic status is categorized according to the level of impaired consciousness and the presence of motor symptoms. In refractory and super-refractory patients the loss of consciousness without prominent motor symptoms (non-convulsive SE) can be detected more often. EEG plays the main role in detecting seizures in most cases of non-convulsive SE that are otherwise hard to recognize. Continuous EEG monitoring is one of the key components in care for patients with refractory and super-refractory epileptic status. Despite numerous medications and other therapeutic options, the care of these patients is usually very challenging, with complications being the norm. NORSE stands out as a distinguished subgroup representing new-onset refractory epileptic status and is linked to an extremely poor prognosis. The aim of this paper is to summarize the definitions, etiology, semiology and pathophysiology, as well as the diagnostic and therapeutic approach in refractory and super-refractory status epilepticus and to illustrate this clinical problem with a case report from every-day practice.

Key words: RSE (refractory status epilepticus), SRSE (super-refractory status epilepticus), NCSE (non-convulsive status epilepticus), NORSE (new-onset refractory status epilepticus), FIRES (febrile infection-related epilepsy syndrome)

Definicije

Epileptički status je hitno stanje u neurologiji sa visokim mortalitetom i morbiditetom. Zahtijeva brz početak liječenja (1,2) koji često, a posebno u slučaju refrakternosti na terapiju, uključuje specifične mjere skrbi kao što su liječenje u neurološkoj jedinici intenzivnog liječenja, korištenje kontinuiranog EEG monitoringa, sedacija itd. (3) Iako postoji heterogenost među studijama koje se bave SE odnosno RSE/SRSE (4), smatra se da oko 20-25% pacijenata sa SE razvija RSE (5–7), dok neki bilježe učestalosti i od oko 40%. (8,9) Otprilike 20% RSE progredira u SRSE. (10) U Europi je godišnja incidencija RSE 3,0-7,2 na 100.000 osoba, a SRSE 0,6-1,2 na 100.000 osoba. (11,12) Poznato je da su RSE i SRSE povezani sa duljim boravkom u bolnici, brojnim sistemskim komplikacijama, većim mortalitetom te lošijim ishodom. Mortalitet RSE obično se kreće se u rasponu od 11 % do 30%, a SRSE od 22% do 50%. (13) Unatoč sve boljem razumijevanju ovih kliničkih stanja, posljednjih 30-ak godina (1990-2017) u razvijenim zemljama nije se puno toga promijenilo što se tiče preživljenja. (4)

Prvi znanstveni zapisi o SE isticali su dugotrajnost kao glavnu karakteristiku takvog epileptičkog napadaja. Kako su se o toj temi proširivala teoretska znanja, ali i mogućnosti zbrinjavanja, tako se i definicija SE mijenjala, prateći nove koncepte. (14,15) Clark i Prout prvi su istaknuli neprekinuti poremećaj svijesti kao glavni znak SE, te su 1903. godine opisali SE kao stanje toliko učestalih epileptičnih napadaja da pacijent između njih ostaje u komi. (16) Kinnier Wilson je 1940 u svojem je udžbeniku iz neurologije pri definiranju SE posebno je naglasio da se radi o najopasnijem obliku epileptičkog napadaja. ILAE je 1964. godine pripremila prvu 'Internacionalnu klasifikaciju epileptičnih napadaja' u sklopu koje je objavljenja i prva službena definicija SE: SE je napadaj koji traje dovoljno dugo ili se ponavlja dovoljno često da bude uzrok dugotrajnog epileptičkog stanja. Godine 1981. ta je definicija revidirana i neznatno promijenjena u: napadaj koji traje dovoljno dugo ili se ponavlja dovoljno često da ne dolazi do oporavka. (15) Osnovni problem ILAE definicija bio je nedefiniranje točnog vremenskog okvira za dijagnozu SE, u praksi itekako važnog trenutka što se tiče zbrinjavanja. (14) Američko društvo za epilepsiju tako 1993. godine predlaže konkretan vremenski period te definira SE kao napadaj koji bez prestanka traje 30 minuta ili kao dva ili više uzastopna napadaja između kojih nije došlo do potpunog oporavka svijesti. (15) Prema jednom od prvih istraživanja koje se bavilo pručavanjem i uspoređivanjem učinkovitosti različitih lijekova u

terapiji SE, iz 1998. godine, SE se dijelio u dvije kategorije: na generalizirani konvulzivni SE sa dvije ili više generalizirane konvulzije bez oporavka svijesti između napadaja ili kontinuirani konvulzivni napadaj u trajanju duljem od 10 minuta, te na suptilni generalizirani konvulzivni SE tijekom kojeg pacijent je bez svijesti, ima epileptogenu električnu aktivnosti na EEG-u, sa ili bez konvulzivnih pokreta (trzajevi udova, trupa, lica, tonička devijacija oka, nistagmus). (17) 1999. grupa neurologa predlaže operacionalnu definiciju za potrebe kliničke prakse, za generalizirani konvulzivni SE kod odraslih i djece starije od 5 godina: SE je generalizirani konvulzivni napadaj koji kontinuirano traje barem 5 minuta odnosno 2 ili više takvih napadaja između kojih ne dolazi do potpunog oporavka svijesti. S druge strane, predlaže se i teorijska definicija na temelju tadašnjih spoznaja o patofiziologiji SE, koja glasi da je generalizirani konvulzivni SE stanje kod kojega dolazi do neuspjeha čimbenika koji trebaju zaustaviti generalizirani konvulzivni SE. (14)

2015. godine dogodila se posljednja revizija ILAE definicije SE te je iz teorijske perspektive SE definiran kao dugotrajan ili ponavljajući epileptički napadaj koji je posljedica zakazivanja fiziološkim mehanizama odgovornih za prekid napadaja ili je posljedica aktivacije drugih mehanizama koje dovedu do abnormalno dugih napadaja. Ova je definicija, na temelju dotadašnjih saznanja, uključila konkretne vremenske okvire koji informiraju o tom napadaju i o pristupu liječenju – definirane su dvije vremenske točke, t1, kao vrijeme trajanja epileptičkog napadaja nakon kojeg se on označava kao 'kontinuirana električna aktivnost' te se proglašava statusom, te t2, kao razdoblje trajanja napadaja odnosno statusa nakon kojeg se očekuju dugoročne posljedice u vidu smrti ili ozljede neurona te promjene u putevima mreže neurona. T1 govori o tome kada započeti s terapijom, a t2 o tome s koliko agresivnom terapijom je nužno i opravdano započeti. U slučaju bilateralnog toničko-kloničkog napadaja t1 je 5 minuta, a t2 je 30 minuta. Iako je manje pouzdanih dokaza za ostale oblike SE, za fokalne epileptičke napadaje sa poremećajem svijesti predložen je t1 = 10 minuta, a t2 = 60 minuta. Za apsans je t1 = 10-15 minuta. (1)

Refrakterni epileptički status se trenutno definira kao SE koji ne reagira na primjenu lijekova prve dvije linije liječenja - benzodiazepine te parenteralne antiepileptike kao što je fenitoin, fenobarbiton, levetiracetam, lakozamid ili valproat. (8,18) Superrefrakterni epileptički status je definiran kao SE koji perzistira 24 sata ili više nakon početka primjene anestetske terapije (to jest lijekova koji induciraju komu) odnosno koji se ponovno javlja prilikom pokušaja skidanja pacijenta sa anestetika. (19,20)

Patofiziologija

Tijekom produljenog epileptičkog napadaja u organizmu se događaju brojne promjene fizioloških funkcija. Mijenja se krvni tlak, frekvencija srca, respiratorna funkcija, ravnoteža elektrolita, glikemija, tjelesna temperatura. U početku homeostatski mehanizmi pokušavaju kompenzirati povećane metaboličke zahtjeve mozga za glukozom i kisikom, a kada se radi o konvulzivnom napadaju, i povećane potrebe mišića. (21) Rastu serumske koncentracije kateholamina – adrenalina (kardiovaskularni i metabolički odgovor), a u nešto manjoj mjeri i noradrenalina (vazokonstrikcija) (22) kojima je cilj preusmjeriti krvotok prema metabolički aktivnim ogranima (mozgu i/ili mišićima) te im osigurati adekvatnu opskrbu nutrijentima. Inicijalno dolazi do periferne vazokonstrikcije, hipertenzije, tahikardije, povećane cerebralne perfuzije te hiperglikemije. Kontrakcije mišića i hipertermija koja posljedično nastaje, dodatno povećavaju metaboličke zahtjeve organizma. Postojanje navedenih kompenzatornih mehanizama utvrđeno je i na animalnim i na humanim studijama, no dok animalni modeli pokazuju da sposobnost kompenzacije slabi nakon 20-40 minuta trajanja napadaja, manje je dokaza da se dekompenzacija događa na isti način i kod ljudi. Popuštanjem kompenzatornih mehanizama, ali i zbog produljenog djelovanja njih samih (utjecaj adrenalina i noradrenalina) (21) te zbog utjecaja epileptičke aktivnosti na mozak (23) raste rizik brojnih komplikacija i razvijaju se hipoksija, hipoglikemija, metabolička laktacidoza, kardiovaskularni kolaps, hiperkalemija, ishemija i nekroza, srčane aritmije, hipertermija, rabdomioliza i slično. (21) U mozgu primata tijekom produljenog epileptičkog napadaja nastaju trajna ishemijska oštećenja neurona koja su posljedica interakcije više različitih faktora karakterističnih za fazu dekompenzacije SE, kao što su hipotenzija, hipoksija, hipoglikemija, acidoza i hipertermija. (24) Iako dio oštećenja nastaje posljedično dekompenzaciji, značajnu ozljedu mozga uzrokuje i sama epileptogena aktivnost neurona mehanizmom ekscitotoksičnosti. Epileptička aktivnost uzrokuje smrt neurona progresivnim povećanjem glutamatne ekscitacije, primarno putem aktivacije glutamatnih NMDA receptora (i posljedičnog influksa kalcija u neuron), ali i aktivacijom AMPA te metabotropnih glutamatnih receptora. (23)

Lokalizacija oštećenja moždanog tkiva donekle ovisi o mjestu epileptiformnih izbijanja, ali kod pacijenata sa produljenim epileptičkim napadajima, to jest sa SE, karakteristična je ozljeda hipokampalna skleroza. HS nije jedan klinički entitet, nego je spektar ozljeda hipokampusa koji uključuje gubitak neurona piramidalnog sloja te dentatnog girusa, varijabilni stupanj glioze ('ožiljkavanja'), ali i neurogenezu, selektivnu smrt određenih populacija neurona, sinaptičku

reorganizaciju i promjene ponašanja neurona. Prema ILAE, HS se klasificira u 4 tipa, ovisno o količini i o uzorku izgubljenih neurona. Hipokampus je posebno osjetljiv dio temporalnog režnja, podložan ne samo oštećenjima zbog epileptiformne aktivnosti već i oštećenjima zbog bilo koje druge etiologije. (23) Utjecaj na razvoj HS kao posljedice SE ima i genetika te od ranije postojeće razvojne abnormalnosti hipokampusa. U patofiziologiji epileptičkih napadaja ozljeda hipokampusa ustvari ima dvojaku ulogu budući da se ona smatra posljedicom, ali i uzrokom epilepsije odnosno epileptičkih napadaja. (23) Osim hipokampusa, podložni ozljedama u SE su i korteks, mezijalni temporalni režnjevi, talamus i mali mozak. (25) Iako se većina literature bavi konvulzivnim SE, dokazano je da i nekonvulzivni napadaji uzrokuju ozljedu mozga primata. Opseg moždane ozljede zbog produljenog nekonvulzivnog epileptičkog napadaja, kod kojeg nema utjecaja hiperpireksije i vazodilatacije (hipotenzije) koji nastaju zbog pojačanog rada mišića, je manji. Posebno je pošteđen mali mozak, ali se blaže ozljede nalaze i u korteksu te hipokampusu. (26)

SE ima samoodržavajući karakter. U mozgu u napadaju dolazi do aktivacije mehanizama koji podržavaju epileptičku aktivnost odnosno do zakazivanja fizioloških mehanizama koji bi ju trebali spriječiti. (1) Tijekom SE zamijećena je redukcija inhibitorne transmisije u mozgu (27,28), a porast ekscitatorne (29), pri čemu su kao ekscitatorni neurotransmiteri zabilježeni glutamat, aspartat i acetilkolin, a kao glavni inhibitorni neurotransmiter GABA. (30) Oba se fenomena objašnjavaju promjenom sastava receptora za neurotransmitere na sinaptičkim membranama neurona prilikom dugotrajnog epileptičkog napadaja. Osim što podržavaju samoodrživost, izmjene neurotransmitorskih receptora uvjetuju i terapijsku osjetljivost ili refrakternost. (21) S trajanjem SE smanjuje se broj funkcionalnih GABAa receptora na sinaptičkim membranama hipokampalnih neurona (27,28) do koje dolazi zbog internalizacije tih receptora (27) Na in vitro modelima neurona pokazano je kako je brzina internalizacije modulirana neuronalnom aktivnošću – izbijanja ju povećavaju, dok ju blokada smanjuje. (27) Navedeni bi mehanizam mogao promovirati samoodržavajuće napadaje, ali i objasniti progresivno smanjeni odgovor na benzodiazepine, alosteričke modulatore GABAa receptora, do kojeg dolazi u produljenom napadaju. (27,28) GABA receptori su kanalići kroz koje klor ulazi u stanicu i uzrokuje hiperpolarizaciju. Za GABA posredovanu inhibiciju neurona potrebno je održavati nisku unutarstaničnu koncentraciju klora, a to omogućava kalij-klor kotransporter. (31,32) Epileptička aktivnost inaktivira KCC2 defosforilirajući ga, čime taj kanalić s vremenom trajanja napadaja gubi svoju funkciju. (31) Unutarstanična koncentracija klora raste te stanica postaje rezistentna na lijekove koji svoje djelovanje ostvaruju preko GABA receptora. (32)

Suprotno od internalizacije GABA receptora događa se sa ekscitacijskim NMDA receptorima. Tijekom dugotrajnog epileptičkog napadaja dolazi do rapidne akumulacije NMDA receptora u sinapsama hipokampalnih neurona. NMDA receptori odgovaraju na aktivaciju glutamatom te uzrokuju ekscitacijski odgovor neurona. Povećanje glutamatske ekscitatorne transmisije tijekom dugotrajnog SE doprinosi održavanju RSE te ekscitotoksičnoj ozljedi koja nastaje. Veća gustoća funkcionalnih NMDA receptora na sinasama neurona otvara mogućnost korištenja antagonista tih receptora u terapiji RSE. (29) Tijekom dugotrajnog SE, dolazi i do promjena u izgledu ekscitacijskih glutamatnih AMPA receptora. Na animalnim su modelima takvi refrakterni epileptički napadaju bili prekinuti korištenjem AMPA antagonista. (33)

Nabrojane promjene u ekspresiji pojedinih receptora na membranamu neurona u SE (27–29) objašnjavaju progresivnu farmakorezistenciju na alosteričke modulatore GABAa receptora (34–36) odnosno progresivnu farmakoosjetljivost na antagoniste NMDA receptora (34–38) Odgoda terapije benzodiazepinima više od 30 minuta povezana je sa lošijim odgovorom na terapiju. (21) Dok lijekovima koji djeluju na GABA receptore učinkovitost s vremenom pada, ketaminu, koji je antagonist NMDA receptora učinkovitost s vremenom raste. (37,38) Farmakorezistencija na benzodiazepine osim o vremenu, ovisna je i o dozi. Patofiziološki mehanizam internalizacije GABAa receptora također odgovara zapažanju da je s vremenom trajanja napadaja potrebna sve veća doza diazepama za njegovo zaustavljanje. (34) Za adekvatan odgovor na terapiju (prekid napadaja) potrebno je primijetiti dovoljnu visoku dozu benzodiazepina, što ne bude uvijek slučaj. (39,40)

Etiologija

Osnovno etiološka podjela SE je na status poznatog uzroka (simptomatski SE) i status nepoznatog uzroka (kriptogeni SE). Simptomatski status može se podijeliti prema vremenskoj odrednici (akutni, kronični i progresivni uzrok) te prema tipu poremećaja koji ga je uzrokovao (strukturalni, metabolički, upalni, infektivni, toksični, genetički uzrok). (1) Akutni simptomatski uzroci su ozljede mozga koje uzrokuju SE unutar u prvih 7 dana. (12) To su moždani udar, intoksikacije, encefalitis, metabolički poremećaji, itd.. (1) Kronični simptomatski uzroci su stanja koja izazovu SE više od tjedan dana nakon početne ozljede. (12) Takav SE može biti postinzultni, posttraumatski, postencefalitički, itd.. (1) Progresivni simptomatski uzroci odnose se na bolesti središnjeg živčanog sustava koje su kronične i čiji je tijek progresivan, kao što su intrakranijalni tumori, demencije, itd., u sklopu kojih se mogu javiti i epileptički napadaji. Definirana je i skupina SE koji su dio određenog elektrokliničkog sindroma. Unutar te kategorije sindromi se klasificiraju po dobi budući da se obično karakteristično javljaju u određenoj dobnoj skupini. Primjeri su Dravetin sindrom, febrilni SE, Angelmanov sindrom, juvenilna mioklona epilepsija, itd.. (1)

Osim gore navedene generalizirane podjele, ILAE posebno ističe neke važne specifične uzroke SE, a to su cerebrovaskularne bolesti, infekcije središnjeg živčanog sustava, neurodegenerativne bolesti, intrakranijalni tumori, kortikalne displazije, trauma glave, alkohol i ostale intoksikacije, niska doza antiepileptika, cerebralna hipoksija i anoksija, metabolički poremećaji, autoimuni poremećaji, mitohondrijske bolesti, kromosomske aberacije i genetske abnormalnosti, neurokutani sindromi i ostalo. (1) Svaki patološki čimbenik koji uzrokuje epileptički napadaj može biti uzrokom SE odnosno RSE i SRSE, ako dođe do progresije. (15)

RSE i SRSE mogu se javiti kod osoba koje inače imaju epilepsiju, ali se mogu pojaviti i *de novo* – bez epilepsije u anamnezi. (15,41) Oko polovica svih pacijenata sa SE nije prethodno imalo epilepsiju ili neki od specifičnih epileptičkih sindroma te se kod njih SE razvija kao posljedica neke akutne ili kronične bolesti. (1) Kod pacijenata koji boluju od epilepsije pojavu SE precipitiraju neki metabolički, toksički ili intrinzični faktori. Česti okidači su niska razina antiepileptičke terapije, nedostatak sna, metabolički poremećaj, akutna bolest, vrućica. (15,42) Niske plazmatske koncentracije antiepileptika značajan su uzročni čimbenik do kojeg može doći iz više razloga, kao što su loše propisana terapija, povraćanje ili proljev tijekom akutne bolesti, interakcija lijekova, loša adherencija pacijenta. (42)

U podlozi SE (43), a pogotovo RSE (41) najčešće je akutna simptomatska etiologija. (41,43) Među najčešće specifične uzroke SE odnosno RSE ubrajaju se cerebrovaskularne bolesti te niske doze antiepileptičkih lijekova. (42,44) Ti su uzroci posebno česti u razvijenim zemljama. (44) U zemljama u razvoju s druge strane, vodećim uzrokom smatraju se infekcije centralnog živčanog sustava (44,45) te trauma glave. (44) Općenito, učestalost određenih uzroka SE ovisi o populaciji. (46) Za istaknuti je skupinu autoimunih encefalitisa čiji značaj raste, iako ostaju rijedak uzrok RSE/SRSE. (41) To je skupina širokog spektra kliničkih prezentacija (47), a kada uzrokuju epileptičke napadaje oni su u velikom broju refrakterni na terapiju. (48) Među važnijim predstavnicima su anti-NMDA receptor encefalitis (49), limbički encefalitis (47) i Hashimoto encefalopatija, u sklopu sistemske autoimune bolesti. (41)

Etiologija je jedan od važnijih prognostičkih pokazatelja SE. Kratkoročni mortalitet najveći je kada je SE posljedica akutne ozljede mozga kao što je moždani udar, infekcija ili anoksija. (10) Akutne etiologije općenito imaju veći mortalitet i morbiditet u usporedbi sa drugim etiologijama SE. (42) U usporedbi sa moždanim udarom, infekcijom središnjeg živčanog sustava te anoksičnom ozljedom, nešto je niži mortalitet kod SE koji je posljedica tumora, traume, intoksikacije alkoholom ili drogama. (10,42) Najpovoljnija prognoza očekuje se kod osoba koje inače boluju od epilepsije i kod kojih je SE je provociran nekim okidačem. (10) Kriptogeni SE (bez poznate etiologije) ima varijabilne ishode, ali se generalno povezuje sa niskim mortalitetom (42)

Postojanje komorbiditeta kao što su diabetes mellitus, maligna bolest, kronična srčana, bubrežna ili jetrena bolest, odnosno postojanje komplikacija kao što su poremećaj elektrolita (pogotovo natrija), anoksična ozljeda mozga, pneumonija, sepsa i slično, povezano je sa lošijim ishodima i većim mortalitetom. (42) Kod osoba sa RSE dulji je boravak u bolnici i neurološkoj jedinici intenzivnog liječenja, s čime su povezane komplikacije bolničkog liječenja. (8) SE javlja se bimodalno sa najviše pogođenih u skupini dojenčadi i manje djece odnosno među starijima od 60 godina. (43,50–53) S obzirom trend starenja svjetske populacije i na činjenicu da je upravo među starijom populacijom prisutan najveći broj slučajeva SE, kao i veći broj komorbiditeta, SE postaje sve važniji javnozdravstveni problem. (50) Specifičan uzrok SE koji se povezuje sa dječjom populacijom su febrilne konvulzije. (46) Osim toga, djeca su posebno ugrožena skupina među oboljelima od infektivnog encefalitisa, pod rizikom za pojavu napadaja ili epileptiformnih abnormalnosti u EEG-u su. (45,54). Mutacije gena vrlo se rijetko

nalaze kao uzrok SE odnosno RSE/SRSE, a kada postoje prepoznaju se već u ranoj dobi, kod dojenčadi i male djece sa višestrukim oštećenjima. (55)

Semiologija i podjela RSE i SRSE

Semiologija je prva i glavna stavka u ILAE klasifikaciji SE. Taj se pojam odnosi na podjelu prema kliničkoj manifestaciji, to jest prema znakovima i simptomima s kojima se pacijent prezentira. Dva su taksonomska kriterija koje je potrebno poznavati za ispravnu klasifikaciju različitih kliničkih formi SE, a to su motorna aktivnost i stupanj poremećaja svijesti (kvantitativni ili kvalitativni). Semiološki razlikujemo oblike SE sa izraženim motornim simptomima i oblike bez izraženih motornih simptoma. Za klinički nejasne situacije (npr. akutno konfuzno stanje sa epileptiformnim EEG uzorkom) postoji kategorija neutvrđenog tipa SE (1) Prva velika skupina, koju čine oblici sa izraženim motornim simptomima, uključuje sve konvulzivne forme SE. Dijeli se u 5 kategorija – konvulzivni, miokloničkі, fokalni, tonički i hiperkinetički SE. Konvulzivni SE (CSE) još se zove i toničko-klonički SE, a dijeli se na primarno generalizirani, sekundarno generalizirani - početno fokalni sa evolucijom u bilateralni, ta na tip za koji je nepoznato je li fokalan ili generaliziran. Fokalni motornički SE uključuju ponavljajući fokalni motornički SE – Jacksonov SE, epilepsiju partialis continua, adverzivni SE, okuloklonički SE i iktalnu parezu – fokalni inhibitorni SE. Miokloničkі SE dijeli se ovisno o tome prezentira li se sa ili bez kome. Iako je u novoj klasifikaciji konvulzivni SE zasebna forma, radi ustaljenosti te riječi i dalje je prihvatljivo u praksi se koristiti nazivom 'konvulzivni SE' kada se govori o skupini SE sa izraženim motornim simptomima. (1) Drugu veliku skupinu čine oblici bez izraženih motornih simptoma, koji se grupno nazivaju nekonvulzivnim SE. NCSE dijeli se dalje prema postojanju ili izostanku kome. NCSE sa komom između ostalog uključuje i takozvani 'suptilni' SE, a to je oblik SE sa nepostojećim ili vrlo suptilnim motornim simptomima koji nastaje iz dugotrajnog konvulzivnog SE. NCSE bez kome može biti fokalni ili generalizirani, a može se raditi i o obliku za kojeg je nepoznato je li fokalan ili generaliziran (autonomni SE). Generalizirani NCSE bez kome zove se apsans SE. Razlikuje se tipičan, atipičan i miokloničkі apsans SE. Fokalni NCSE može biti sa poremećajem svijesti, bez poremećaja svijesti ili je riječ o afazičkom SE. Fokalni NCSE bez poremećaja svijesti je aura continua koja se prezentira sa autonomnim, senzornim, vizualnim, olfaktornim, gustatornim, emocionalno-psihičko-doživljajnim ili auditornim simptomima. (1) Tip statusa određuje se već pri prvom kontaktu s pacijentom, no jednom utvrđeni može se s vremenom promijeniti. Dapače, to se često i događa. Fokalni motorni SE zna evoluirati u bilateralni konvulzivni. Generalizirani konvulzivni napadaji nakon nekoliko sati trajanja često prelaze u NCSE u komi, takozvani suptilni SE. Važno je ponavljati neurološki pregled te EEG kako bi se SE ispravno klasificirao. (1)

Klasificirajući SE prema ILAE klasifikaciji iz 2015., bilježi se godišnja incidencija SE sa prominentnim motornim simptomima od 24,0 na 100.000 odraslih osoba. Najčešći tip u toj skupini, ali i općenito je konvulzivni SE sa godišnjom incidencijom 15,8 na 100.000 odraslih osoba. Incidencija NCSE je 12,1 na 100.000 u godini dana. (12)

ILAE je tijekom godina predlagala nekoliko različitih klasifikacija SE. 1981. godine podjela je bila na parcijalni (npr. Jacksonov) i generalizirani SE (npr. apsans ili toničko-klonički), a izrazito lokalizirani motorni status nazivao se epilepsia partialis continua. 2001. godine SE se dijelio na fokalni (epilepsia partialis continua, aura continua, limbički SE – psihomotorni status, i hemikonvulzivni SE sa hemiparezom) i na generalizirani SE (generalizirani toničko-klonički, klonički, apsans, tonički i miokloničkI SE). 1981. izdvojeno je 9 oblika SE: epilepsia partialis continua, SMA SE ("supplementary motor area" SE), aura continua, diskognitivni fokalni SE (psihomotorni, kompleksni parcijalni), toničko-klonički SE, apsans SE, miokloničkI SE, tonički SE i suptilni SE. (1) Ove klasifikacije nisu se pokazale u potpunosti kompatibilnim sa stvarnim kliničkim situacijama i kao takve nisu ulazile u svakodnevnu upotrebu. Kliničari su se koristili jednostavnijom podjelom, koja je bolje odgovarala radu u praksi – na *konvulzivni* i *nekonvulzivni* SE. (56) Prema europskim i američkim kliničkim smjernicama takva je podjela ključna prilikom odabira smjera zbrinjavanja. (57,58) Jedno je retrospektivno istraživanje analiziralo podudarnost između nove klasifikacije ILAE iz 2015. godine i kliničke klasifikacije koja se do tada koristila u istoj ustanovi. Nova službena klasifikacija ILAE pokazala se kompatibilnom sa kliničkom, u slučajevima toničko-kloničkih, miokloničkih, NCSE sa komom i apsans SE. (56) Do značajne razlike došlo je u podjeli fokalnih SE. Fokalni se SE klinički dijelio na jednostavni (bez poremećaja svijesti) i kompleksni (sa poremećajem svijesti) parcijalni SE, a danas dio te skupine pripada motornim, a dio nekonvulzivnim napadajima. (56) Službena ILAE klasifikacija razlikovala je više podskupina fokalnog SE, ali nije uključila podjelu prema stanju svijesti. U novoj klasifikaciji podjela s obzirom na stanje svijesti postoji samo za fokalni NCSE, za motorni ne. (1) Izgleda da je upravo stanje svijesti važan prognostički pokazatelj. (6,12) Na primjer, ponavljajući fokalni motorni napadaji sa poremećajem svijesti dolaze uz značajno viši mortalitet nego taj tip napadaja bez poremećaja svijesti. (56) Što se tiče nekonvulzivnih SE, nova je klasifikacija detaljnije podijelila tu klinički i prognostički vrlo heterogenu skupinu. (56)

NCSE nije jedan klinički entitet nego se radi o spektru stanja sa različitim elektrokliničkim karakteristikama, etiologijama te prognozom. (59) NCSE je napadaj sa minimalnim ili nepostojećim motornim simptomima, a klinička slika može uključivati promjenu mentalnog

statusa, blage trzaje lica, devijaciju oka ili nistagmus. Za dijagnozu je potreban EEG nalaz. (60) S obzirom na velik broj uzoraka na EEG-u, razvijeni su dijagnostički kriteriji koji pomažu pri dijagnozi. Danas se koriste Salzburški kriteriji odnosno kriteriji Američkog neurofiziološkog društva. (61,62) Njihova specifičnost je velika, što znači produciraju mali broj lažno pozitivnih slučajeva NCSE. U praksi je to važno jer treba biti siguran da agresivnu terapiju dobivaju samo oni kojima je to stvarno potrebno, budući da sedacija sama po sebi nije bezopasna. S druge strane, problem je dijagnostičkih kriterija relativno niska osjetljivost pa kod isključivog oslanjanja na njih postoji opasnost od neprepoznavanja svih slučajeva. Iako su kriteriji dobro pomoćno sredstvo za dijagnozu, kliničko iskustvo ostaje ključan faktor pri dijagnosticiranju NCSE. (10) Neke je oblike, kao što su apsans ili suptilni SE lakše prepoznati, dok drugi predstavljaju izazov. (10)

Apsans SE je generalizirani NCSE bez kome. Relativno je rijedak tip SE, a obično se javlja u sklopu apsans epilepsije ili nekog drugog epileptičkog sindroma. Dobro odgovara na terapiju, gotovo nikada ne postaje refrakteran i ima odličnu prognozu. (10) Suptilni SE entitet je koji predstavlja kasnu fazu generaliziranog konvulzivnog SE, u kojoj pacijenti poprimaju kliničku sliku nekonvulzivnog statusa. Pacijenti su obično u komi ili soporu. Diferencijalno dijagnostički u obzir dolazi postiktalna faza generaliziranog konvulzivnog SE koja označava završetak SE, suprotno od suptilnog SE, koji predstavlja kontinuaciju SE. Za dijagnozu je ključan nalaz EEG-a, koji u slučaju suptilnog SE pokazuje epileptiformnu aktivnost. Važno je međusobno razlučiti ta dva stanja kako bi se na vrijeme pristupilo odgovarajućem liječenju ukoliko je zaista riječ o suptilnom SE. (10) Što se tiče fokalnih NCSE sa poremećajem svijesti, ta je skupina prije pripadala kompleksnom parcijalnom SE gdje je činila jedan od najčešćih oblika (uz oblik sa izraženim motornim simptomima - Jacksonov SE) (56) Ishod fokalnog NCSE sa poremećajem svijesti najviše ovisi o etiologiji, a morbiditet se prije može povezati sa poremećajem svijesti i komplikacijama bolesti koja je uzrokovala epileptički napadaj, nego sa samim semiološkim tipom. (10) Najzahtjevniju skupinu čini NCSE kod kritično bolesnih pacijenata. (10) Često se kod kritično bolesnih pacijenata na kontinuiranom EEG monitoringu pronađe epileptička aktivnost, bez ili sa vrlo blago izraženim konvulzijama u kliničkoj slici. (63–65) Takvi slučajevi NCSE koji su posljedica akutnih neuroloških, sistemskih ili metaboličkih poremećaja, bolesti ili traumi, zapravo čine većinu slučajeva NCSE u neurološkim jedinicama intenzivne skrbi. (10) To su kompleksni slučajevi koji mogu biti refrakterni i zahtijevati agresivniju terapiju. Mortalitet i morbiditet im je velik (64), a posljedica je kombinacije dugotrajne epileptičke aktivnosti i podležeće bolesti. (10) NCSE u komi često se ističe kao jedan od prediktora lošeg ishoda i mortaliteta. (6)

Epilepsia partialis continua podskupina je fokalnog motornog SE. Epileptički napadaj može se spontano zaustaviti, ali se ne zaustavi često bude refrakteran na terapiju antiepilepticima te nekada jedina terapijska opcija kirurška resekcija. Uloga antiepileptika je u sprječavanju sekundarne generalizacije. Agresivno liječenje anesteticima se izbjegava, pogotovo kod očuvane svijesti. (10) Puno je različitih oblika miokloničkih SE (MSE). Etiološki se MSE često povezuje s epileptičkim sindromima, a takvi oblici vrlo rijetko postaju refrakterni i gotovo nikad nema potrebe za agresivnim liječenjem i sedacijom. Za razliku od njih, anoksični oblik MSE te oblici koji se javljaju uz teža sistemska oboljenja kao što su zatajivanja vitalnih organa ili teži metabolički poremećaji, imaju lošije ishode. Većina slučajeva anoksičnog MSE završava smrću, a kod MSE koji je posljedica teže bolesti prognoza najviše ovisi o podležećoj bolesti. (10)

Loš se ishod može povezati sa nekonvulzivnim fazama SE. (12,66) Neovisno o tome je li SE progredirao u NCSE ili je od početka bio nekonvulzivan smrtnost je kod tih oblika veća u odnosu na smrtnost kod NCSE koji je progredirao u SE sa izraženim motornim simptomima ili kod SE koji je od početka bio samo oblika sa izraženim motornim simptomima. (12) Izgleda da veći utjecaj na ishod ima semiološki tip u koji status progredira, nego tip na početku napadaja. Semiološka evolucija SE ima utjecaj na ishod, ali točan način na koji se sa određenim ishodom može povezati udio ili redoslijed semioloških tipova sa ili bez izraženih motornih simptoma tijekom SE, još se utvrđuje. (12) Za prognozu je važan i podatak o stupnju svijesti. Od kvantitativnih poremećaja svijesti razlikuje se koma, sopor, somnolencija i budno stanje. Stupanj svijesti najčešće se kvantificira pomoću GCS. (12) Kvalitativni poremećaj svijesti u SE obično uključuje kognitivne smetnje što je povezano sa zahvaćanjem hipokampusa. (23) Lošiji ishodi i veća smrtnost nalaze se kod dubljih poremećaja svijesti. Za razliku od pacijenata koji su u komi, soporu ili su somnolentni, pacijenti kod kojih je očuvana puna svijest ili imaju kognitivne smetnje, imaju bolje preživljenje (12) Koma se, u odnosu na sopor i somnolenciju povezuje sa lošijim ishodom. (10) Precizna semiološka podjela podloga je za ispravno tumačenje prognoze i odabir adekvatnog pristupa zbrinjavanja, a dugoročnim praćenjem podataka o mortalitetu i morbiditetu očekuje se identifikacija uvjerljivih prognostičkih pokazatelja i razvoj sve boljih prognostičkih alata. (56)

Dijagnostički algoritam

Dijagnostičku obradu pacijenta sa epileptičkim statusom treba započeti što je ranije moguće (58) s obzirom na to da s trajanjem napadaja raste rizik nastanka trajnih oštećenja mozga (1). Osim toga, što napadaj dulje traje manja je i vjerojatnost da će samostalno prestati (25) pa posebne napore treba uložiti u što bolje zbrinjavanje u samom početku vodeći se strukturiranim pristupom. Faza stabilizacije trebala bi trajati prvih 5 minuta od početka napadaja, a početno zbrinjavanje uključuje istovremeno odvijanje procjene kliničkog stanja te intervencija stabilizacije. (58) Prva pomoć kod epileptičkog napadaja odnosi se na intervencije koje se uobičajeno poduzimaju u izvanbolničkoj hitnoj službi ili u bolničkom hitnom prijemu. Prateći ABC algoritam, na početku je najvažnije provjeriti vitalne parametre (67) i stabilizirati pacijenta. (58) Potrebno je otvoriti dišni put i dati kisik. (67) Ovisno o uvjetima odlučuje se za neki od postupaka osiguravanja dišnog puta, a u bolničkim uvjetima treba razmotriti ranu intubaciju, pogotovo ako je vjerojatno da će pacijent biti sediran. (58) Početna procjena oksigenacije vrši se pulsnim oksimetrom. (67) Mjeri se krvni tlak, puls, i srčana frekvencija. (58) Otvaraju se dva venska puta putem kojih se uzimaju uzorci za analizu i putem kojih se osigurava početna terapija. Za brzu procjenu glikemije izmjeri se razina glukoze uzimanjem uzorka iz prsta glukometrom. (58) U prvih nekoliko minuta napravi se i osnovni neurološki pregled (67) s ciljem otkrivanja većih neuroloških ispada (58), ali i zbog utvrđivanja tipa napadaja. (1) Vrlo je važno mjeriti vrijeme od početka napadaja kako bi se dobio dojam o stadiju SE. (67)

Nakon početne stabilizacije, inicijalna obrada svih pacijenata sa SE uključuje osnovne laboratorijske pretrage, slikovnu dijagnostiku i EEG snimanje. (58) Obrada se proširuje i specifično usmjerava ovisno o kliničkoj slici i sumnji na određenu etiologiju. (41)

Od laboratorijskih nalaza redovno se naručuju glukoza, acidobazni status, kompletna krvna slika, elektroliti (natrij, kalij, kalcij, magnezij), pokazatelji jetrene i bubrežne (urea, kreatinin) funkcije, albumin, kreatin kinaza te C-reaktivni protein (15), a po potrebi i koagulogram, glikirani hemoglobin, fosfati, pokazatelji tiroidne funkcije, troponin, beta humani korionski gonadotropin i sl.. (25) Kod produljenog napadaja postavlja se urinarni kateter za procjenu diureze, ali i za uzimanje uzoraka urina za analizu. (58) Kod poznate pozitivne anamneze na epilepsiju odmah se provjeravaju koncentracije antiepileptika u plazmi (41) jer njihova niska koncentracija često bude okidač za napadaj. (42) Korisno je odmah napraviti i toksikološku analizu iz krvi i urina. (41) Neke od supstanci koje se povezuju sa pojavom epileptičkih napadaja su antibiotici, triciklički antidepresivi, teofilin, kokain i drugi simpatomimetici, alkohol, organofosfati, itd.. (58)

Među antibioticima koji se povezuju sa neurološkim komplikacijama ističu se jedni od češće propisivanih lijekova – beta-laktami i fluorokinoloni. (68) Treba misliti i na interakcije između lijekova kao uzročni faktor SE, pogotovo kod osoba koje su na stalnoj antiepileptičkoj terapiji odnosno kod starijih koji su na politerapiji. (69) Metabolički panel radi se kod sumnje na urođene greške metabolizma (58) i uključuje laboratorijske pretrage poput određivanja koncentracije laktata, piruvata i amonijaka u plazmi, organskih kiselina u urinu, profila acilkarnitina i sl.. (15) Znakovi koji pobuđuju sumnju na infekciju CNS-a, kao što su vrućica i nagla promjena mentalnog statusa, indikacija su za lumbalnu punkciju. Likvor se mikroskopira i obrađuje biokemijski i mikrobiološki. Osim kod infekcija, likvor pomaže i u dijagnostici autoimunih bolesti te nekih urođenih grešaka metabolizma. (41) Kromosomski mikročip i sekvenciranje sljedeće generacije (panel za epilepsiju) su pretrage kojima se može dokazati genetski uzrok SE. (15) Kod RSE/SRSE, pogotovo kod novonastalog statusa, treba posumnjati i na autoimune uzroke (41) koji se dokazuju pronalaskom specifičnih protutijela, komponenti komplementa, određivanjem količine imunoglobulina, razine krioglobulina, elektroforezom proteina te drugim imunološkim pretragama. (15)

Prva slikovna pretraga je CT (25), kojem se pristupa čim se pacijenta stabilizira (41). Ideja početne slikovne dijagnostike je pronalazak uzroka te probir pacijenata kojima je potrebna hitna intervencija (25) kao što su oni sa intrakranijalnim krvarenjem, edemom, intrakranijalnim tumorom, apscesom, malformacijama mozga, vaskularnim malformacijama ili moždanim udarom. (41) Većina odraslih koji se prezentiraju s prvom epizodom SE, u pozadini imaju vaskularni uzrok pa je CT obavezan dio dijagnostičke obrade epileptičkog statusa. (25) Osim akutnih abnormalnosti, CT otkriva i starije kronične lezije. (41) CT je pretraga odabira u prvim trenutcima zbog svoje brzine i dostupnosti. (25) S druge strane, kasnije u obradi te u težim kliničkim situacijama preferira se MR. U RSE i SRSE poseban je fokus na identificiranju etiologije (15) jer etiologija u nekim slučajevima usmjerava terapiju, a MR preciznije prikazuje strukturu mozga i ima veću osjetljivost otkrivanja lezija. (41) Od koristi mogu biti i drugi modaliteti slikovne dijagnostike kao što su perfuzijske ili metaboličke studije (CT angiografija ili MR angiografija, PET CT, SPECT, MR spektroskopija), koje po potrebi nadopunjuju dijagnostiku. (15,25)

Svima koji se prezentiraju sa epileptičkim statusom snima se EEG. (58) Neke od indikacija za hitni EEG svakako su produljeni napadaj te ako se nakon završetka napadaja pacijent nije vratio u prijašnje funkcionalno stanje. (41) Kontinuirani EEG snima se svim pacijentima sa SE koji se liječe u neurološkoj jedinici intenzivnog liječenja (58) odnosno pacijentima sa

RSE/SRSE. U RSE/SRSE, EEG služi za verifikaciju aktivnog napadaja, ali za praćenje efikasnosti terapije. (15)

Iako je u početnoj procjeni i zbrinjavanju možda važnije dobiti dojam o kliničkom kontekstu (primjerice ima li pacijent anamnezu epilepsije ili ne) (70), kod RSE/SRSE potrebno je maksimalno proširiti dijagnostiku te izvući što je više moguće iz raznih modaliteta laboratorijske, slikovne i elektografske dijagnostike kako bi se došlo do osnovnog uzroka (25), kojeg je ponekad prilično teško otkriti. (41)

Dijagnostika ima ulogu i u ranom prepoznavanju multisistemskih komplikacija koje su redovita pojava kod pacijenata sa RSE/SRSE. (15) Kako bi se prepoznale komplikacije povezane s liječenjem prate se koncentracije lijekova i serumski albumin za dobivanje uvida u razinu antiepileptika u plazmi. Ako je uvedena ketogena dijeta pomno se nadgleda stanje s obzirom na moguće štetne učinke praćenjem acidobaznog statusa, kompletne krvne slike, lipidograma, karnitina, kalcija, alkalne fosfataze, vitamina D, jetrene i bubrežne funkcije, magnezija, selena, bakra, cinka, koagulograma, ketonskih tijela, snimanjem EKG-a te praćenjem pokretljivosti gastrointestinalnog sustava. S obzirom na komplikacije povezane sa boravkom u jedinici intenzivnog liječenja rade se pretrage kojima se prati stanje organizma kao što su kompletna krvna slika, elektroliti, praćenje funkcije bubrega, jetre, pankreasa, praćenje znakova diseminirane vaskularne koagulacije, rabdomiolize, tromboflebitisa i duboke venske tromboze, snimanje RTG toraksa, MR mozga i EMNG-a, uzimanje uzoraka za mikrobiološke kulture, mjerenje kalcija, alkalne fosfataze i izvođenje denzitometrije. (15)

Postoji niz stanja koja imitiraju SE, a u osnovi se ne radi o epileptičkom napadaju. Generalizirani konvulzivni SE diferencijalno se dijagnostički mora razlučiti od psihogenog SE, nekih poremećaja pokreta, maligne hipertermije, neuroleptičkog malignog sindroma i mnogih drugih stanja. Klinička slika slična nekonvulzivnom SE može se javiti u psihijatijskim poremećajima ili encefalopatijama raznih uzroka. (71)

Uloga elektroencefalografije i trajnog EEG nadzora

ILAE je na temelju terminologije Američkog društva kliničke neurofiziologije istaknula najvažnije opisne karakteristike koje se bilježe kod snimanja EEG-a. (25) Za svaki se zapis opisuje lokalizacija, naziv uzorka, morfologija vala, određene vremenski ovisne komponente, ovisnost o podražaju i utjecaj terapijske intervencije. (1) Najvažnije karakteristike su lokalizacija i tip uzorka. (62) Prema lokalizaciji razlikuju se generalizirani (G), lateralizirani (L), bilateralni neovisni (BI), i multifokalni (Mf) napadaj, a tipovi uzoraka koji se povezuju sa epileptičkom aktivnosti mogu biti periodička pražnjenja ("periodic discharges" – PD), ritmički uzorci kao što je ritmička delta aktivnost ("rhythmic delta activity" – RDA), te kompleksi "oštrih valova" ili "šiljak valova" ("spike-and-wave"/"sharp-and-wave" – SW). Morfološki se opisuje oštrina, broj faza, amplituda i polarnost vala na EEG-u, a vezano uz vremenske komponente gleda se prevalencija, frekvencija, trajanje, početak (naglo/postepeno) i dinamika (evoluira, fluktuira, statički) nekog uzorka. Za svaki se uzorak bilježi je li nastao spontano ili je induciran nekim stimulusom te kako odgovara na terapiju. (1)

Interpretacija EEG-a je zahtjevan posao jer još uvijek nije posve jasno koje su sve karakteristike zapisa povezane za epileptičkom aktivnosti. Nije uvijek jednostavno utvrditi radi li se uopće o napadaju odnosno SE (10) ili je uzorak povezan sa nekom drugom patologijom. (25) Što se tiče EEG dijagnoze NCSE, 2013. su razvijeni Salzburški kriteriji prema kojima više od 25 epileptiformnih pražnjenja ("epileptiform discharges" – ED) tijekom 10 sekundi (ED > 2,5 Hz) automatski znači dijagnozu NCSE. Ako u 10 sekundi zapisa, ima manje od 25 ED ili EEG pokazuje ritmičku delta/theta aktivnost frekvencije veće od 0,5 Hz, tada za dijagnozu NCSE mora biti zadovoljen još jedan od kliničkih ili elektrografskih kriterija – to su EEG ili kliničko poboljšanje na antiepileptik, suptilni klinički iktalni fenomen tijekom navedenih EEG uzoraka ili tipična evolucija EEG-a. Kod pacijenata sa već poznatom epileptičkom encefalopatijom, uz promjenu kliničkog stanja, za dijagnozu je dovoljno na EEG-u vidjeti povećanje frekvencije ili izraženosti gore navedenih karakteristika u odnosu na uobičajen zapis, odnosno vidjeti kliničko kao i poboljšanje na EEG-u nakon davanja antiepileptika. (61) ACNS u svojoj najnovijoj EEG terminologiji iz 2021. godine nudi definicije za elektrografski odnosno elektroklinički napadaj/SE, koje su većinski bazirane upravo na Salzburškim kriterijima. (62) Skupina elektrografskih zapisa koji mogu ukazivati na epileptičku aktivnost te uz koje postoji opravdana sumnja da pridonose poremećaju svijesti i ozljedi mozga, ali koji prema kriterijima ne odgovaraju u potpunosti epileptičkom napadaju odnosno SE, objedinjuje se pod nazivom interiktalni kontinuum. Radi se o skupini uzoraka koji označavaju vjerojatni elektrografski

napadaj ili vjerojatni SE. (62) Njihov klinički značaj još nije jasan (15) kao niti kolika je opravdanost agresivne terapije u liječenju. (58) Obično je riječ o raznim periodičnim i ritmičnim uzorcima (15) kao što su lateralizirana periodička pražnjenja (LPD), generalizirana periodička pražnjenja (GPD), bipolarna periodička pražnjenja (BIPD), lateralizirana ritmička delta aktivnost (LRDA), itd.. (72) Njihova interpretacija ovisi o kliničkom kontekstu. (62)

Korištenje video monitoringa paralelno sa EEG-om pomaže u interpretaciji elektografskog zapisa. (58) Iako je vrlo suptilne kliničke manifestacije epileptičkog napadaja lakše primijetiti izravnim promatranjem pacijenta uz krevet, snimljeni video omogućuje naknadno vraćanje na bilo koji trenutak koji je potrebno revidirati. (73) Na kraju se svakom slučaju pristupa individualno, ali korelacija kliničkih karakteristika zabilježenih videom, sa EEG-om značajno može pomoći u procjeni. (25)

EEG ima nekoliko uloga tijekom zbrinjavanja pacijenta sa SE. Prije svega, koristi se za detekciju i potvrdu napadaja (25) i rutinski se snima kod svih pacijenata sa SE. (58) Ključnu ulogu u zbrinjavanju pacijenata sa produljenim i refrakternim oblicima SE ima kontinuirani EEG. (73)

Važna je uloga EEG-a u otkrivanju subkliničkog napadaja odnosno NCSE nakon konvulzivnog SE. (15) Poremećaj svijesti nakon završetka klinički manifestnih napadaja može biti posljedica produljenog postiktalnog stanja, djelovanja antiepileptika, ali i nastavljenog SE, a upravo to je stanje koje se nastoji prepoznati na vrijeme. (73) Važnost monitoriranja električne aktivnosti mozga kod takvih pacijenata očituje se u činjenici da popriličan broj nastavlja imati epileptičku aktivnost bez klinički primjetnih znakova. Unutar 24 sata od završetka generaliziranog SE napadaja u gotovo polovice slučajeva nađe se nekonvulzivni napadaj, a u oko 15% i NCSE. (25) Tipični 30-60-minutni EEG identificira napadaj u svega 45-58% za koje se kasnije otkrije da ih imaju pa cEEG predstavlja bolji odabir. Kontinuirano snimanje EEG-a omogućuje pravovremeno uočavanje produljenog napadaja u ovakvim slučajevima. cEEG je poželjno započeti unutar 10 minuta od završetka konvulzivnog napadaja ako ne dođe do poboljšanja odnosno ako unutar 30 minuta ne dođe do potpunog oporavka. (73) Općenito, kod teško bolesnih pacijenata u komi EEG služi za dijagnozu ili isključivanje NCSE. Pokazalo se da se incidencija elektroepileptičke aktivnosti kod takvih pacijenata kreće u rasponu od 8 do 44%. (25) EEG se također koristi u slučajevima nesigurne dijagnoze, kada pomaže u razlučivanju pravog SE od stanja druge etiologije koji se prezentiraju slično, no kod konvulzija bilo kojeg uzroka nalaz je pun artefakata što otežava interpretaciju i razlikovanje. (25)

Snimanje EEG-a konačno ima ulogu u praćenju učinkovitosti terapije, dostizanja terapijskog cilja te u detekciji relapsa kod pacijenata sa RSE/SRSE. (10) cEEG se snima tijekom cijelog vremena davanja kontinuirane intravenske sedacijske terapije, a interpretira se koliko je moguće često – najmanje svakih 12 sati to jest dva puta dnevno. (73) Kod postavljanja dijagnoze ili sumnje na SE, cEEG treba započeti čim je prije moguće, a idealno unutar prvog sata. (58) Prvi se zapis pregledava odmah, a zatim periodično do kada se ne postigne uspješna kontrola SE. Jednom kada se suprimira napadaj dovoljna je manje učestala kontrola EEG-a. RSE i SRSE zahtijevaju učestaliju kontrolu. (10) Optimalno se cEEG monitoring nastavlja još barem 24 do 48 sati nakon postizanja terapijskog cilja (15) odnosno nakon prekida kontinuirane intravenske terapije. (25) Prilikom pokušaja ukidanja kontinuirane infuzije sedacijskih lijekova, do relapsa dolazi u do 69% slučajeva. (10) Terapijski cilj koji se liječenjem nastoji postići, prati se prvenstveno EEG-om (15) budući da EEG u nekim slučajevima daje točniji uvid u učinak liječenja. (25) Pokazalo se da se sa boljom prognozom povezuje dublja supresija osnovne pozadinske moždane aktivnosti, a ne samo supresija samih napadaja (25) stoga terapijski cilj u RSE/SRSE često nije samo supresija napadaja već i djelomična ("burst-attenuation/suppression") ili kompletna pozadinska supresija ("attenuation/suppression"). (58) Djelomična pozadinska supresija predstavlja oblik EEG zapisa u kojem je omjer atenuacije/supresije i električne aktivnosti mozga više voltaže takav da atenuacija čini 50-99%, dok je kompletna pozadinska supresija atenuacija moždane aktivnosti >99%. (62) U praksi terapijski ciljevi nisu striktno definirani i razlikuju se među ustanovama. (15)

Potrebno je naglasiti kako je za korištenje cEEG-a nužno ostvariti i određene tehničke zahtjeve, a to podrazumijeva opskrbljenost dovoljnim brojem uređeja, kao i postojanje dovoljnog broja educiranog kadra (58), koji bi u realnom vremenu mogli interpretirati nalaze. (25) cEEG generira ogromne količine informacija te se veliki dijelovi zapisa mogu previdjeti, s obzirom na relativno manji broj dnevnih kontrola. U svrhu prikupljanja što više informacija iz kontinuiranog EEG zapisa, razvijen je takozvani kvantitativni EEG. Radi se o strojnoj automatiziranoj analizi zapisa cEEG-a u realnom vremenu. qEEG bilježi pojavnost i trendove uzoraka, njihovih amplituda i frekvencija, koji se pojavljuju za vrijeme snimanja cEEG-a. (25) Drugim riječima, riječ je o kvantitativnoj analizi EEG trendova. Rezultati i opservacije koje producira qEEG potrebno je pronaći i ručno analizirati u običnom EEG zapisu. (15)

Terapijske smjernice

Terapijski plan RSE/SRSE uključuje kontrolu napadaja, održavanje vitalnih funkcija te zbrinjavanje komplikacija do kojih dolazi zbog djelovanja samog napadaja, lijekova te dugotrajnog boravka u bolnici. (15) S odgovarajućom terapijom započinje se odmah po verifikaciji dijagnoze SE, a dijagnostička obrada se nastavlja paralelno sa liječenjem. (58) U početnom i utvrđenom SE cilj terapije je brza terminacija epileptičke aktivnosti jer je pravovremeno liječenje povezano sa manjim mortalitetom i morbiditetom. (67) Kako RSE/SRSE predstavlja stanje u kojem dolazi do ozljede neurona fokus je, osim zaustavljanju napredovanja patoloških procesa koji uzrokuju oštećenja, usmjeren i ublažavanju neizbježnih posljedica produljenog napadaja te očuvanju neurološke funkcije u što većoj mjeri. (15)

2016. godine objavljen je terapijski algoritam Američkog društva za epilepsiju koji je prihvatila i ILAE. Odnosi se na liječenje konvulzivnog ranog SE i utvrđenog SE kod odraslih i djece, izuzev novorođenčadi. (67) Za oblike refrakterne na prve dvije linije liječenja ne postoji dovoljno dokaza za formiranje smjernica (18) te je odabir lijekova u RSE/SRSE baziran je na kliničkom iskustvu i stručnom mišljenju specijalista te na nekolicini objavljenih prikaza slučajeva, serije slučajeva ili malih kliničkih istraživanja. Broj randomiziranih kontroliranih istraživanja na ovu temu je mali, a razina dokaza je niska tako da odgovora na pitanje o tome koja je optimalna terapija za RSE/SRSE nema. (18) Od lijekova se koriste benzodiazepini, barbiturati, antiepileptici i anestetici. (67) Epileptički status treba početi adekvatno zbrinjavati već u izvanbolničkim uvjetima (67), a nastavak liječenja, pogotovo refrakternih slučajeva je u visokospecijaliziranim ustanovama, u jedinicama intenzivnog liječenja. (58)

Početni su terapijski ciljevi u skladu sa osnovnim principima hitne i intenzivne medicine i uključuju osiguravanje respiracijske potpore, oksigenaciju 100%-tnim kisikom, hemodinamičku stabilizaciju, ispravljanje metaboličkog poremećaja, zbrinjavanje vrućice/infekcije, traumatske ozljede mozga i povišenog intrakranijalnog tlaka. Hipoglikemija se ispravlja tiaminom, dekstrozom ili glukagonom. (74) Ova faza stabilizacije traje prvih 5 minuta od početka napadaja. (67)

Nakon 5 minutra trajanja konvulzivnog napadaja on postaje konvulzivni SE i tada treba primijeniti antiepileptičku terapiju prve linije. (67) Benzodiazepini su lijekovi izbora u terapiji ranog SE. (75) AES kao jednako učinkovite, sigurne i tolerabilne, preporučuje intramuskularni midazolam, intravenski lorazepam ili intravenski diazepam. (67) Osim navedenih lijekova u Europi se u prvoj liniji koristi i intravenski klonazepam. (75,76) S obzirom na to da se preferira

intravenski put administracije lijeka obično se najprije koriste lorazepam, diazepam odnosno klonazepam, a tek ukoliko nije moguće uspostaviti venski pristup poseže se za intramuskularnim midazolamom. (77) Prednost je diazepama i midazolama stabilnost na sobnoj temperaturi pa su posebno pogodni za korištenje u izvanbolničkoj hitnoj. (74) Ako navedene opcije nisu dostupne, u obzir dolaze i rektalni diazepam, intranazalni midazolam, bukalni midazolam. Intravenski fenobarbital koristi se u prvoj liniji kada nema drugih lijekova. Lorazepam, diazepam i klonazepam mogu se jednom ponovno aplicirati u punoj dozi, dok se svi ostali lijekovi prve linije daju samo jednom u ovoj fazi. (67,77) Ako 20 minuta od početka napadaja uz primjenu navedenih lijekova nije došlo do odgovora, prelazi se na drugu liniju. (67) Prema hrvatskim smjernicama iz 2010. na sljedeću liniju lijekova prelazi se nakon 30 minuta. (69)

Započinjanje terapije više od 10 minuta od početka napadaja povezano je sa većim mortalitetom i težim tijekom bolesti. Unatoč lošijim ishodima kod kašnjenja s primjenom benzodiazepina, u praksi se oni redovito dobivaju s odgodom. Oko 60% pacijenata prima lijek prve linije tek nakon 30 minuta, a čak 25% nakon 60 minuta trajanja napadaja. Velika meta analiza iz 2020. godine proučavala je učinak objavljenih AES terapijskih smjernica na vremensku odgodu primanja prvog lijeka i izgleda da se stanje nije poboljšalo. Ipak, od objavljivanja tih smjernica povećala se učestalost davanja benzodiazepina u izvanbolničkoj hitnoj. (78) Postoji više smjernica koje se bave temom terapijskog pristupa u SE. Njihove sličnosti su postepeno uvođenje lijekova, od benzodiazepina do intravenske anestezije, ali se razlikuju u predloženom vremenu prelaska na sljedeću liniju**.** (79) Neosporivo je kako se ranije započinjanje terapije povezuje sa većim uspjehom prekidanja SE te sa manjom vjerojatnošću trajnog oštećenja neurona (69), ipak nema sigurnih dokaza oko toga koji su točno vremenski okviri preporučljivi. (79) Dodatan problem vanhospitalnog zbrinjavanja SE predstavlja odstupanje od indiciranih doza lijekova. (78) Često se daju preniske doze benzodiazepina koje ne uspijevaju adekvatno zaustaviti status. (79)

SE koji nije zaustavljen lijekovima prve linije označava se kao uspostavljeni SE. (80) Drugu liniju u liječenju SE uglavnom čine antiepileptici, a primjena je intravenska. Prema smjernicama se preporučuju fosfenitoin, levetiracetam te valproatna kiselina, a mogu se koristiti i fenobarbital (67) (ako ga se prethodno nije dalo), lakozamid i fenitoin. (77) Veliko randomizirano kontrolirano istraživanje pokazalo je da nema razlike u učinkovitosti i sigurnosti između fenitoina, levetiracetama i valproata. (81) Danas se ne zna koji je antiepileptik najbolje koristiti u drugoj liniji jer osim navedenog kliničkog istraživanja nema drugih studija dovoljno

visoke razine dokaza, iz kojih bi se pouzdano moglo zaključivati o optimalnom pristupu u svih pacijenata. (75) Pristup je individualan i treba odvagnuti između mogućih nuspojava i efikasnosti određenog lijeka. (18) Fenobarital vrlo dobro kontrolira napadaj, ali pod cijenu produljene sedacije jer se dugo zadržava u organizmu. Donosi veći rizik od hipoventilacije i hipotenzije u odnosu na benzodiazepine, fenitoin, valproat i levetiracetam. (74) Levetiracetam se ističe kao dobar odabir zbog svog povoljnog farmakološkog profila. Njegove interakcije s drugim lijekovima su uglavnom blage, a osim toga je i jedan od antiepileptika sa najmanje nuspojava. Obično se radi o psihijatrijskim nuspojavama. (69) Valproat je koristan nesedirajući antiepileptik, ali treba paziti na interakcije, dok se infuzije fenitoina i fosfenitoina češće povezuju s kardiovaskularnim nuspojavama kao što su hipotenzija i aritmije. Odabir antiepileptika 2. linije ovisi o kliničkom scenariju, iskustvu kliničara, ali i o lokalnoj dostupnosti tih lijekova. (74)

Gotovo sve osobe sa SE primit će lijekove i prve i druge linije (uz kasniju antiepileptičku terapiju održavanja), čak i ako se status odmah zaustavi. (58) Lijekovi druge linije daju se i u svrhu prevencije novog napadaja, a razlog je velika učestalost ponovne pojave SE kod pacijenata koji su primili samo benzodiazepine. To se posebno odnosi na one koji su liječeni diazepamom ili midazolamom, to jest kratkodjelujućim benzodiazepinima. Iznimke mogu biti pacijenti sa brzo identificiranim i lako rješivim uzrokom statusa (npr. hipoglikemija) te oni liječeni dugodjelujućim benzodiazepinom kao što je lorazepam. (74)

Kada epileptički status ne reagira na prve dvije linije on postaje refrakteran i tada započinje treća terapijska faza. Lijekove treće linije po prilici bi trebalo započeti nakon 40 minuta, vodeći se američkim smjernicama (67) odnosno nakon više od 60 minuta, prema hrvatskim. (69) U ovoj fazi nema dovoljno jasnih dokaza koji bi usmjerili terapiju te su moguće opcije ponavljanje lijeka 2. linije ili pak prelazak na opću anesteziju i kontinuiranu infuziju primjenom propofola, tiopentala, midazolama ili pentobarbitala. (67) Pacijenta je najčešće potrebno intubirati i osigurati mehaničku ventilaciju, a često uvesti i vazopresore za održavanje tlaka, uz ostalu potpornu terapiju. Važno je naglasiti da se intenzitet i trajanje terapije određuje s obzirom na nalaz cEEG-a. (58) Što se tiče odgovora na terapiju, u usporedbi sa inicijalnom, sekundarna je manje učinkovita, a tercijarna još manje. (67)

U liječenju RSE i SRSE koristi i ketamin – anestetik koji učinak ostvaruje blokadom NMDA receptora. (41) Danas se obično počne davati između petog i osmog dana od početka statusa. (82) Ima brz nastup djelovanja i učinak pokazuje već nakon nekoliko sekundi. Ne doprinosi hipotenziji i ne povezuje se sa kardiorespiratornom depresijom (10) pa pozitivno djeluje na

hemodinamsku nestabilnost kritično bolesnih pacijenata sa RSE/SRSE. (83) Smatra se kako ketamin osim toga ima i neuroprotektivno djelovanje, koje se objašnjava blokadom glutamatne transmisije povezane sa nastajanjem ozljede u SE. (84) U liječenju RSE i SRSE pokazao se sigurnim i učinkovitim, a zbog svojeg povoljnog farmakološkog profila razmatra se i njegova ranija primjena u tijeku liječenja SE. (84) Moguće nuspojave ketamina su disocijativna psihoza te pretjerana stimulacija simpatikusa. (18)

U terapiji RSE/SRSE primjenu su našli i brojni nefarmakološki modaliteti liječenja. (75) Jedan od primjerna kojim se postižu dobri rezultati je ketogena dijeta. Radi se o dijeti s visokim udjelom masti i niskim udjelom ugljikohidrata, s ciljem dovođenja organizma u stanje gladovanja kako bi se inducirala proizvodnja ketonskih tijela. (75) Prednosti ketogene dijete su jednostavnost primjene, održavanja i praćenja. Dobro se uklapa sa ostalom antiepileptičkom terapijom i ne doprinosi hemodinamskoj nestabilnosti. (85) Obećavajuće dokaze daju studije koje prijavljuju kako ketogena dijeta pospješuje odgovor na terapiju (75) te da ima neuroprotektivno djelovanje. Stvaranje ketonskih tijela prati se kontroliranjem razina u krvi i urinu. (85) Neželjeni učinci ketogene dijete su metabolička acidoza, hiperlipidemija, konstipacija, hipoglikemija, hiponatremija i gubitak tjelesne težine (75), ali su te nuspojave obično sprječive odnosno rješive. (85) Ketogena se dijeta još uvijek premalo koristi i prekasno se s njom započinje. (15)

Iako postoji dokaza o neuroprotektivnom djelovanju hipotermije danas se ona kao terapijska opcija ne preporučuje. (75) Terapijska je hipotermija jedna od rijetkih dodatnih metoda u liječenju RSE/SRSE čija se učinkovitost istraživala u randomiziranom kontroliranom istraživanju. (15) Prema rezultatima HYBERNATUS studije, koja je proučavala učinak hipotermije od 32 do 34 Celzijeva stupnja na funkcionalni ishod kod pacijenata sa konvulzivnim RSE/SRSE, nije bilo razlike između skupine podvrgavane nižim temperaturama i kontrolne skupine. S druge strane, grupa sa hipotermijom imala je nešto više neželjenih posljedica. (86) Unatoč rezultatima ovog istraživanja, nekoliko je prikaza slučajeva odnosno serija slučajeva pokazalo korist hipotermije u liječenju takvih pacijenata pa terapijska hipotermija ostaje opcija vrijedna dodatnog istraživanja. (87)

Od ostalih metoda koje se koriste u liječenju RSE/SRSE za spomenuti je neuromodulacijske tehnike, neurokirurške operacije, imunoterapiju te inhalacijske anestetike. (15,75) Magnezij sulfat se redovito koristi u eklampsiji, a istražuje se njegova učinkovitost u terapiji SRSE. (18)

NORSE i FIRES

NORSE i FIRES predstavljaju skupinu rijetkih, ali vrlo teških refrakternih slučajeva epileptičkog statusa. (88) Tek odnedavno postoji konsenzus oko točne definicije tih pojmova (73) te je danas još uvijek puno nesigurnosti u vezi uzročnih faktora, optimalnog terapijskog pristupa i prognoze ovih stanja. (88) Znanje o NORSE i FIRES trenutno se uglavnom bazira na retrospektivnim studijama, malim prikazima serija slučajeva te na mišljenjima stručnjaka koji se susreću s takvim pacijentima, a randomiziranih kontroliranih istraživanja nedostaje. (89) U literaturi se često NORSE povezuje sa odraslima, a FIRES sa pedijatrijskim pacijentima (90) što navodi na zaključak da se radi o različitim stanjima. Posljednjih se godina paradigma mijenja te se danas smatra kako se u osnovi radi o istim patofiziološkim procesima. U prilog toj premisi govore sličnosti između NORSE i FIRES kao što su jednako nespecifični nalazi, nejasna etiologija i loša prognoza. (88) Oba stanja povezana su sa vrlo lošim ishodima i gotovo iznimnim slučajevima potpunog oporavka. (91)

2018. godine skupina stručnjaka iz područja epileptologije i intenzivne medicine predložila je definicije za NORSE i FIRES. (90) Potreba sa standardiziranjem terminologije došla je zbog neistoznačnosti u korištenju pojmova u praksi, što je otežavalo uspoređivanje iskustava o tim stanjima. (90) Usklađivanjem termina nastoji se olakšati provođenje istraživanja iz ovoga područja odnosno omogućiti razvoj specifičnih strategija za rano prepoznavanje, pravovremeno adekvatno zbrinjavanje i što uspješnije otkrivanje uzroka pojave RSE to jest postavljanje specifične dijagnoze. (90) Glavni dugoročni cilj je poboljšati kvalitetu skrbi za pacijente sa NORSE i FIRES. (88) NORSE je definiran kao klinička prezentacija novonastalog refrakternog epileptičkog statusa kod pacijenta bez aktivne epilepsije ili drugog već postojećeg neurološkog poremećaja, i bez jasnog akutnog ili aktivnog strukturalnog, toksičkog ili metaboličkog uzroka. Ne radi se o dijagnozi već o skupini karakteristika s određenim sličnostima, koje čine prepoznatljivu kliničku sliku. Za istaknuti je kako se RSE kod osoba sa kroničnim ozljedama mozga ili anamnezom epilepsije koja nije aktivna (bez napadaja zadnjih 10 godina, bez farmakoterapije zadnjih 5 godina) također označuje kao NORSE, dok RSE sa potpuno očuvanom svijesti (primjerice epilepsia partialis continua) ne pripada u NORSE. (90) Pojednostavljeno, pacijent koji se prezentira sa potpuno neočekivanim RSE bez očuvane svijesti označava se kao NORSE. (92) FIRES je poseban entitet unutar skupine NORSE. Predstavlja RSE kojemu je 24 sata do 2 tjedna prije pojave prethodila infekcija sa febrilitetom. U vrijeme pojave SE odnosno RSE febriliteta može, ali ne mora biti. Uključuje sve dobne skupine, a ne samo djecu kao što se povijesno obično prijavljivalo. (90)

Novonastali refrakterni epileptički status se najčešće pojavljuje neočekivano i iznenadno u populaciji mlađih i prethodno zdravih osoba. Pojavi napadaja često prethodi blaga nespecifična infekcija ili infekcija gornjeg dišnog ili gastrointestinalnog sustava. (91) Febrilitet je prisutan u dvije trećine svih slučajeva. (88) Klinička slika karakteristično napreduje - napadaji su u početku rjeđi, a s vremenom postaju dulji i učestaliji sve dok ne progrediraju u SE. Status je uglavnom refrakteran (88), a kod većine i superrefrakteran. (90) Obično je tip napadaja u početku fokalni sa sekundarnom generalizacijom u bilateralni toničko-klonički. (91)

Prema algoritmu NORSE instituta iz 2020. godine dijagnostička obrada ima dvije faze. (91) Prije nego se RSE uopće može definirati kao NORSE potrebno je napraviti osnovnu laboratorijsku dijagnostiku (uključujući i toksikološku analizu te analizu likvora), slikovne pretrage te EEG odnosno svu obradu koja je dio standardnog pristupa u SE. (90) Anamnestički/heteroanamnestički je važno obratiti pažnju na pridružene ili prethodne simptome (prije svega febrilitet), imunosupresiju i stalnu terapiju, a treba ispitati i epidemiološku anamnezu. Obavezno se izvodi detaljan neurološki pregled, MR snimanje, cEEG ili serijsko snimanje rutinskog EEG-a te proširena analiza seruma i likvora. Početne pretrage traju prvih nekoliko dana (24-72 sata). (91) Slučajevi kojima inicijalna dijagnostika ne otkrije uzrok pojave RSE klasificiraju se kao NORSE/FIRES (90), a takvih je oko 20%. Tada kreće detaljnija obrada kojoj je cilj otkriti neki od brojnih rjeđih uzroka SE. (88) Traže se odnosno isključuju se metaboličke, genetske ili mitohondrijske greške, epileptički sindromi, tumori te infekcije. (91) Proširena obrada uključuje serološke, autoimune, metaboličke, genetske testove kao i analizu tumorskih markera. (89) Među najčešće dokazanim uzrocima NORSE ističu se autoimuni, paraneoplastički ili infektivni (virusni) encefalitis. (91) U zbrinjavanju NORSE ključno je posvetiti se otkrivanju uzroka zbog toga što etiologija ima terapijske implikacije i u ovim se slučajevima status često zaustavlja tek pronalaskom i liječenjem njegovog uzroka. (88) Konačno, ako nakon ekstenzivne dijagnostičke obrade (koja može potrajati tjednima) uzrok ne bude otkriven, NORSE se označava kao "kriptogeni", to jest NORSE nepoznate etiologije. (90) Smatra se da do 60% *de novo* RSE pripada skupini kriptogenih NORSE-a. (88) Patofiziološki procesi koji bi objasnili takvo stanje još nisu do kraja razjašnjeni no postojeći dokazi ukazuju na upalni odgovor središnjeg živčanog sustava u pozadini. U nekim je slučajevima pronađena značajna intratekalna produkcija proinflamatornih citokina i kemokina, od kojih nekolicina podržava epileptičku aktivnost neurona. Nagađa se kako su neki pojedinci genetski predisponirani za razvoj NORSE/FIRES (88) no konkretni geni, kao niti okidači za napadaj nisu otkriveni. (91) Važno je od početka razlikovati NORSE od stanja koja ne pripadaju u tu kategoriju, primjerice FIRES treba razlučiti od prolongiranih

febrilnih konvulzija (febrilni SE), koje su kod male djece učestaliji klinički entitet. U febrilnom SE/RSE konvulzije se obično pojavljuju unutar prva 24 sata od početka febriliteta ili febrilitet se uopće prepoznaje tek po pojavi napadaja. (90) Ako je riječ o NORSE/FIRES, poželjno je što ranije napadaj klasificirati kao takav (92), a danas se "dijagnoza" obično postavlja dosta kasno. (88) Jedna od ideja definicija iz 2018. godine upravo je skraćivanje vremena do otkrivanja slučajeva jer što se prije napadaj klasificira kao NORSE/FIRES to je veća vjerojatnost odabira optimalnog pristupa dijagnostici i liječenju. Prema tome, potiče se prepoznavanje slučajeva na temelju definicija, a ne utvrđivanje istih tek nakon dijagnostičke obrade. (91)

Liječenje započinje prema terapijskom algoritmu za SE. Tijekom zbrinjavanja u obzir dolaze svi lijekovi koji se koriste kod RSE/SRSE (91), no ta konvencionalna terapija ne polučuje puno uspjeha. (88) Kontinuirana intravenska infuzija anestetika ili barbiturata može privremeno zaustaviti napadaj, ali su česti relapsi prilikom diskontinuacije. (88) U terapiji NORSE/FIRES koriste se brojne dodatne opcije. (89) S obzirom na podležeću upalu središnjeg živčanog sustava posebno mjesto u liječenju NORSE/FIRES ima imunoterapija. S imunoterapijom trebalo bi započeti čim inicijalne pretrage ne ukazuju na jasnu etiologiju. U prvoj liniji koriste se kortikosteroidi, intravenski imunoglobulini te plazmafereza, a druga linija uključuje biološku terapiju (takrolimus, rituksimab, ciklofosfamid, anakinra (rekombinantni humani interleukin 1)), ali je iskustvo s tim lijekovima ograničeno. (88) Ako je etiologija poznata, liječi se sukladno tome. (91) Kod sumnje na neprepoznatu infekciju empirijski se daju antibiotici i antiviralni lijekovi. (89) Kao dodatna terapija spominje se i ketogena dijeta, kanabidiol i hipotermija. (88) Ketogena dijeta je sigurna i pokazuje dobre rezultate, ali se nedovoljno koristi. (90) Smatra se da ima antiepileptička i protuupalna djelovanja što je u ovim slučajevima od posebne koristi. (91) Što se tiče hipotermije, pokazana su njena neuroprotektivna i antiinflamatorna svojstva – smanjuje količinu proupalnih citokina te čuva krvno-moždanu barijeru. Ipak nedovoljno je istražena opcija u liječenju NORSE. (91) Osim navedenih modaliteta, sve se više koriste i neuromodulacijske tehnike kao što su stimulacija vagalnog živca, elektrokonvulzivna terapija i duboka moždana stimulacija. (89) Trenutno je premalo informacija o korištenju različitih terapijskih opcija u liječenju NORSE i FIRES za formiranje bilo kakvih smjernica. (88) Boravak u bolnici je dugotrajan i mjeri u tjednima odnosno mjesecima. (89)

Općenito, veliku većinu NORSE/FIRES pacijenata očekuje loša prognoza. To može biti smrtni ishod, zaostajanje funkcionalnih oštećenja u rasponu od blažih pa sve do vegetativnog stanja,

a u pravilu se kod svih onih koji se oporave razvija kronična farmakorezistentna epilepsija. Ipak, zabilježeni su i slučajevi gdje se pacijenti u potpunosti oporavljaju. (91)

Prikaz slučaja: superrefrakterni epileptički status

Pacijentica je ženska osoba u dobi od 52 godine. Neudata je, nema djece i živi u Zagrebu.

Na dan prijema prevezena je u bolnicu putem hitne službe koju je sama pozvala jer se loše osjećala. Po dolasku tima hitne medicinske pomoći dolazi do pogoršanja njezine kliničke slike – pacijenticu se nađe na podu, pomokrenu, sa lijevostranom hemiparezom. U tom trenutku ona je pri svijesti i u verbalnom kontaktu, a od simptoma navodi vrtoglavicu. Heteroanamnestički doznaje se o promjenama ponašanja koje su nastupile unazad nekoliko mjeseci, kao što su nestabilno raspoloženje, razdražljivost te pojačana plačljivost. Sadašnjoj bolesti nije prethodila infekcija niti febrilitet. Do sada nije teže bolovala, ali pati do depresivnih tegoba koje liječi po liječniku obiteljske medicine i kronični je potator.

Kod inicijalnog pregleda u bolnici pacijentica je usporenog i otežanog verbalnog kontakta. Prisutna je devijacija pogleda i bulbusa ulijevo te vertikalni nistagmus sa brzom fazom prema dolje ("downbeat nystagmus"). Bilježi se srednje teška lijevostrana hemipareza. Patološki se refleksi ne izazivaju. Od početne dijagnostičke obrade u objedinjenom hitnom bolničkom prijemu učini se laboratorijska analiza krvi, RTG srca i pluća u ležećem položaju, CT mozga, EKG i ehokardiografsko snimanje. Prilikom snimanja CT-a, kojim je isključen akutni moždani udar i postojanje žarišnih lezija, opserviran je klinički manifestan epileptički napadaj. Napadaj započinje trzajevima lica na lijevoj strani, potom se motorički fenomeni pojavljuju bilateralno što sve prolazi nakon jedne minute, bez gubitka svijesti. S obzirom na rezultate inicijalne dijagnostike, pacijentica je primljena u Zavod za intenzivno liječenje Klinike za neurologiju, pod radnom dijagnozom nekonvulzivnog epileptičkog statusa.

U daljnjem tijeku dijagnostičkog postupka učini se lumbalna punkcija, EEG i MR mozga. Na temelju EEG-a i MR-a postavljena je dijagnoza autoimunog encefalitisa. Početni EEG (slika 1) opisuje osnovnu cerebralnu aktivnost theta frekvencije 5-6 Hz, u koju se interponiraju sporije aktivnosti i polimorfne delta aktivnosti. Nalaz bilježi prisutnost dva elektrokliničkinekonvulzivna napadaja, uzorka periodičkih generaliziranih epileptiformnim izbijanja (GPD) sa elementima šiljak-val kompleksa, u trajanju 10 odnosno 20 sekundi, koji se induciraju testom fotostimulacije. Na MR-u sa kontrastom (slika 2) uočava se T2 hiperintenzitet uz znakove blage restrikcije difuzije i bez postkontrastne imbibicije, područja hipokampusa, korpusa amigdale, pulvinara talamusa i korteksa inzule s desne strane, dok se blaže promjene tog tipa uočavaju i unutar korteksa mediobazalnog dijela desnog frontalnog režnja. Nema znakova akutne ishemije, krvarenja ili ekspanzivnih procesa, a pronađene promjene odgovaraju autoimunom,

herpes simplex ili Hashimoto encefalitisu. Dijagnoza autoimunog encefalitisa potvrđena je pronalaskom protutijela u likvoru te isključenjem infektivnog encefalitisa odnosno Hashimotove bolesti.

Zbog izostanka odgovora na prve dvije linije liječenja epileptičkog statusa, pacijentica je analgosedirana, relaksirana i mehanički ventilirana, a zbog izostanka odgovora na treću liniju liječenja njezin status odgovara superrefrakternom epileptičkom statusu. Treći dan hospitalizacije na EEG-u se bilježi učestala prisutnost periodičnih generaliziranih epileptiformnih izbijanja, (frekvencije > 2,5 Hz i amplitude do 130 uV) koji se pojavljuju svake 1-4 sekunde tijekom cijelog vremenskog intervala snimanja, što označava nastavak epileptičke aktivnosti. Do poboljšanja dolazi petog dana kada EEG nalaz pokazuje manje učestalu pojavu periodičnih generaliziranih epileptiformnih izbijanja, manjih amplituda u odnosu na prethodno snimanje. (slika 3) Dodatno se bilježi izraženija atenuirana osnovna cerebralna aktivnost što može biti posljedica sedacije lijekovima. Devetog dana hospitalizacije više nema uzoraka koji bi upućivali na NCSE, a osnovna cerebralna aktivnosti je u theta frekvenciji, sa superponiranom beta aktivnosti te interponiranjem i grupiranjem sporih aktivnosti. (slika 4) Po poboljšanju EEG nalaza i po kliničkom oporavku devetog dana boravka u bolnici pacijentica je ekstubirana, nakon čega je kvantitativno uredne svijesti i kontakta, bez jasne lateralizacije u statusu. Kontrolni MR sa kontrastom jedanaestog dana od prijema pokazuje povišenje signala na T2 i restrikcija difuzije u nešto manjem dijelu mozga u odnosu na prije. Zahvaćeni su vršak i mediobazalni dio temporalnog režnja i hipokampusa, pulvinar talamusa i kaudalni dio inzularnog korteksa. Ipak, sada se prikazuje i hiperintenzitet korteksa cerebeluma što pobuđuje sumnju na paraneoplastički cerebelitis.

Rano u dijagnostičkoj obradi postavljena je sumnja na paraneoplastički proces na koji su u laboratorijskim nalazima upućivali povišeni tumorski markeri CA 125 (jajnik) i CA 15-3 (dojka). Ultrazvuk abdomena, koji je učinjen prvog dan prijema, pokazao je značajno uvećanu jetru, a u projekciji maternice cističnu šupljinu, dok je mokraćni mjehur kateteriziran i prazan. S ciljem pronalaska malignoma, trećeg dana hospitalizacije učinjen je CT toraksa, abdomena i zdjelice. Na dojci je pronađeno nekoliko kalcifikata promjera 1 cm. Prikazuje se masna jetra, uvećanog kraniokaudalnog promjera od 23 cm, ali bez vidljivih fokalnih lezija. U maternici se vizualizira više mioma promjera do 5 cm. Ispred mokraćnog mjehura i maternice nalazi se cistična tvorba 6 x 5 cm, sa mekotkivnom komponentom posteriorno veličine 3 cm, koja je u kontaktu sa uretrom, ali ne i sa ovarijima.

Osim NCSE i navedene ginekološke patologije, pacijentica je imala nekoliko pridruženih dijagnoza. Na temelju nalaza EKG-a (ST elevacija u V2 i Q zupci u V1-V4) i povišenog troponina indicirana je ehokardiografija koja je pokazala nalaz karakterističan za Takotsubo kardiomiopatiju (akinezija apeksa i dvije trećine apikalnih stijenki uz hiperkontraktilnost baze srca). Radi se o tipu dilatativne kardiomiopatije koju prati smanjenje ejekcijske frakcije i klinička slika akutnog zatajivanja srca. U tipičnom tijeku bolesti dolazi do oporavka sistoličke funkcije lijeve klijetke, a u liječenju se koristi antikoagulantna terapija i terapija za akutno srčano zatajivanje. Tijekom hospitalizacije pacijentica razvija anemiju i bilježi se poremećaj koagulograma pa je učinjen CT abdomena i zdjelice, sa angiografijom i aortografijom s pitanjem otkrivanja krvarenja. Pronađen je hematom veličine 8,6 x 4,6 cm te manje zone ekstravazacije kontrasta u smislu aktivnog krvarenja, supraglutealno desno u supkutanom masnom tkivu. U smislu hematoma zadebljan je i opturatorni mišić, ali bez jasnih znakova krvarenja. Terapija se sastoji od primanja koncentrata eritrocita, svježe smrznute plazme, trombocita, fibrinogena, traneksamične kiseline ili drugih faktora koagulacije po potrebi, dok za kirurško liječenje nema indikacija. Liječenje ove pacijentice komplicira se u daljnjem tijeku razvojem bilateralne pneumonije (*P.aeruginosa*) i globalnom respiratornom insuficijencijom uz verifikaciju COVID 19 infekcije, zbog čega je pacijentica nakon poboljšanja kliničke slike NCSE ponovno intubirana te premještena na Odjel za intenzivno liječenje COVID bolesnika.

S obzirom na dijagnozu autoimunog paraneoplastičnog encefalitisa pacijentica je, osim standardnim lijekovima koji se koriste u epileptičkom statusu, dodatno liječenja kortikosteroidima i intravenskom primjenom imunoglobulina. Daljnji terapijski algoritam (po izliječenju COVID19 infekcije) obuhvaća dugotrajnu terapiju antiepilepticima, te daljnju ginekološku obradu i liječenje.

Zaključak

Refrakterni i superrefrakterni oblici epileptičkog statusa predstavljaju klinički vrlo izazovne situacije. Tijek liječenja gotovo je uvijek kompliciran brojnim neželjenim događajima, što zbog prirode osnovne bolesti, što zbog postupaka liječenja kojima su pacijenti izloženi. (15) Produljeni su napadaji povezani sa dekompenzacijom homeostatskih mehanizama, a ozljedi mozga doprinosi i epileptička aktivnost. (78) Komplikacije povezane sa liječenjem odnose se na nuspojave lijekova koji se koriste u terapiji RSE/SRSE te na posljedice dugotrajne hospitalizacije. Glavna opasnost farmakoterapije je kardiorespiratorna depresija. Učinak lijekova koji djeluju na SŽS je sinergistički pa kombinacijom više njih raste rizik preduboke sedacije. (58) Svaki lijek osim toga dolazi uz svoj specifični set nuspojava pa s obzirom na sve to, prilikom liječenja treba misliti na interakcije između lijekova odnosno voditi računa o razlikama u farmakokinetici među pacijentima. Oprez je pogotovo potreban kod starijih i onih sa kroničnim bolestima jetre i bubrega. (18) Tijekom dugotrajne hospitalizacije od komplikacija se najčešće viđaju rekurentne infekcije, elektrolitni disbalans, poremećaj jetrene i bubrežne funkcije, DVT, malapsorpcija i sepsa, (89) a mogu se očekivati i atelektaze, plućni edem, plućna embolija, disfunkcija miokarda, hipertenzija, srčane aritmije, stres ulkusi, gastrointestinalno krvarenje, paralitički ileus i sl.. (71) Često zaostaju dugotrajne sekvele kao što su atrofija mozga i funkcionalna oštećenja, a ponekad se kod pacijenata razvija epilepsija. (23,91) Među prediktorima lošeg ishoda izdvajaju se, osim etiologije, veći broj komplikacija, dulje trajanje napadaja i starija dob. (13) Danas postoji nekoliko bodovnih sustava koji su razvijeni s ciljem predviđanja ishoda, a to su STESS (status epilepticus severity score), modificirani STESS, END-IT (encephalitis-NCSE-diazepam resistance-image abnormalities-tracheal intubation) i EMSE (epidemiology-based mortality score). (75) Što se tiče predviđanja refrakternosti (odgovora na terapiju) niti jedan od alata nije se pokazao dovoljno dobrim stoga se visok rezultat ne može pouzdano shvatiti znakom loše prognoze. Međutim, niski rezultat ide u prilog tome da SE neće postati refraktoran budući da je negativna prediktivna vrijednost tih testova visoka. (3) Smanjenju broja refrakternih slučajeva mogla bi pridonijeti implementacija protokola za brzo postupanje (slično postupnicima kakvi već postoje, primjerice za infarkt miokarda ili moždani udar), s obzirom na to da je epileptički status vremenski osjetljivo hitno stanje u kojem se brže zbrinjavanje povezuje s boljom prognozom. (93) Iako RSE/SRSE uglavnom pogađa stariju populaciju, NORSE, koji se mahom povezuje se izrazito lošom prognozom, prvenstveno se pojavljuje kod djece i mladih. Svojevrstan problem predstavlja činjenica da se radi o rijetkom stanju, o kojem se trenutno malo toga sa sigurnošću može reći.

Za provođenje istraživanja i donošenje zaključka visoke razine dokaza koji bi zaista pridonijeli optimiziranju zbrinjavanja pacijenata sa NORSE i FIRES potrebno je imati veliku bazu podataka. Iz tog razloga radi se na formiranju međunarodnog registra u koji bi se upisivali slučajevi NORSE iz svih dijelova svijeta kako bi se na jednom mjestu prikupio dovoljan broj podataka. (88)

Zahvale

Prije svega bih se željela zahvaliti svojim roditeljima i djedu Rudolfu, na bezuvjetnoj podršci i ljubavi koje su mi uvijek pružali. Neizmjerno sam zahvalna na svemu što su mi omogućili i na svemu što su me naučili.

Od srca zahvaljujem svojom mentorici prof. dr. sc. Zdravki Poljaković-Skurić na velikoj susretljivosti, izdvojenom vremenu, svim savjetima i uputama te na profesionalnom i odgovornom pristupu, koji nevjerojatno puno znače prilikom pisanja diplomskog rada.

Hvala svim dragim prijateljima i bližnjima koji su uvijek "navijali za mene" i koji su ovih šest godina studiranja učinili lakšim i veselijim.

Literatura

1. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia. 2015;56(10):1515–23.

2. Cruickshank M, Imamura M, Booth C, Aucott L, Counsell C, Manson P, et al. Pre-hospital and emergency department treatment of convulsive status epilepticus in adults: an evidence synthesis. Health Technol Assess Winch Engl. 2022 Mar;26(20):1–76.

3. Giovannini G, Monti G, Tondelli M, Marudi A, Valzania F, Leitinger M, et al. Mortality, morbidity and refractoriness prediction in status epilepticus: Comparison of STESS and EMSE scores. Seizure. 2017 Mar;46:31–7.

4. Neligan A, Noyce AJ, Gosavi TD, Shorvon SD, Köhler S, Walker MC. Change in Mortality of Generalized Convulsive Status Epilepticus in High-Income Countries Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Neurol. 2019 Aug 1;76(8):897–905.

5. Legriel S, Mourvillier B, Bele N, Amaro J, Fouet P, Manet P, et al. Outcomes in 140 critically ill patients with status epilepticus. Intensive Care Med. 2008 Mar;34(3):476–80.

6. Baysal L, Feddersen B, Einhellig M, Rémi J, Noachtar S. Does semiology of status epilepticus have an impact on treatment response and outcome? Epilepsy Behav EB. 2018 Apr 13;83:81–6.

7. Novy J, Logroscino G, Rossetti AO. Refractory status epilepticus: a prospective observational study. Epilepsia. 2010 Feb;51(2):251–6.

8. Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Meierkord H. Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005 Apr;76(4):534–9.

9. Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. Refractory status epilepticus: effect of treatment aggressiveness on prognosis. Arch Neurol. 2005 Nov;62(11):1698–702.

10. Rai S, Drislane FW. Treatment of Refractory and Super-refractory Status Epilepticus. Neurother J Am Soc Exp Neurother. 2018 Jul;15(3):697–712.

11. Kantanen AM, Reinikainen M, Parviainen I, Kälviäinen R. Long-term outcome of refractory status epilepticus in adults: A retrospective population-based study. Epilepsy Res. 2017 Jul;133:13–21.

12. Leitinger M, Trinka E, Giovannini G, Zimmermann G, Florea C, Rohracher A, et al. Epidemiology of status epilepticus in adults: A population-based study on incidence, causes, and outcomes. Epilepsia. 2019 Jan;60(1):53–62.

13. Ciurans J, Grau-López L, Jiménez M, Fumanal A, Misis M, Becerra JL. Refractory status epilepticus: Impact of baseline comorbidity and usefulness of STESS and EMSE scoring systems in predicting mortality and functional outcome. Seizure. 2018 Mar;56:98–103.

14. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. Epilepsia. 1999 Jan;40(1):120–2.

15. Samanta D, Garrity L, Arya R. Refractory and Super-refractory Status Epilepticus. Indian Pediatr. 2020 Mar 15;57(3):239–53.

16. Clark LP, Prout TP. Status epilepticus: a clinical and pathological study in epilepsy. Am J Psychiatry. 1903 Oct;60(2):291–306.

17. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. N Engl J Med. 1998 Sep 17;339(12):792–8.

18. Vossler DG, Bainbridge JL, Boggs JG, Novotny EJ, Loddenkemper T, Faught E, et al. Treatment of Refractory Convulsive Status Epilepticus: A Comprehensive Review by the American Epilepsy Society Treatments Committee. Epilepsy Curr. 2020 Sep;20(5):245–64.

19. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. Brain J Neurol. 2011 Oct;134(Pt 10):2802–18.

20. Shorvon S, Trinka E. Status epilepticus—Making progress. Epilepsia. 2011 Oct 1;52 Suppl 8:1–2.

21. Sánchez Fernández I, Goodkin HP, Scott RC. Pathophysiology of convulsive status epilepticus. Seizure. 2019 May;68:16–21.

22. Simon RP, Aminoff MJ, Benowitz NL. Changes in plasma catecholamines after tonic-clonic seizures. Neurology. 1984 Feb;34(2):255–7.

23. Walker MC. Hippocampal Sclerosis: Causes and Prevention. Semin Neurol. 2015 Jun;35(3):193–200.

24. Meldrum BS, Brierley JB. Prolonged Epileptic Seizures in Primates: Ischemic Cell Change and Its Relation to Ictal Physiological Events. Arch Neurol. 1973 Jan 1;28(1):10–7.

25. Craig DP, Mitchell TN, Thomas RH. A tiered strategy for investigating status epilepticus. Seizure. 2020 Feb 1;75:165–73.

26. Meldrum BS, Vigouroux RA, Brierley JB. Systemic Factors and Epileptic Brain Damage: Prolonged Seizures in Paralyzed, Artificially Ventilated Baboons. Arch Neurol. 1973 Aug 1;29(2):82–7.

27. Goodkin HP, Yeh JL, Kapur J. Status epilepticus increases the intracellular accumulation of GABAA receptors. J Neurosci Off J Soc Neurosci. 2005 Jun 8;25(23):5511–20.

28. Naylor DE, Liu H, Wasterlain CG. Trafficking of GABA(A) receptors, loss of inhibition, and a mechanism for pharmacoresistance in status epilepticus. J Neurosci Off J Soc Neurosci. 2005 Aug 24;25(34):7724–33.

29. Naylor DE, Liu H, Niquet J, Wasterlain CG. Rapid surface accumulation of NMDA receptors increases glutamatergic excitation during status epilepticus. Neurobiol Dis. 2013 Jun;54:225–38.

30. Wasterlain CG, Fujikawa DG, Penix L, Sankar R. Pathophysiological mechanisms of brain damage from status epilepticus. Epilepsia. 1993;34 Suppl 1:S37-53.

31. Silayeva L, Deeb TZ, Hines RM, Kelley MR, Munoz MB, Lee HHC, et al. KCC2 activity is critical in limiting the onset and severity of status epilepticus. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Mar 17;112(11):3523–8.

32. Kelley MR, Deeb TZ, Brandon NJ, Dunlop J, Davies PA, Moss SJ. Compromising KCC2 transporter activity enhances the development of continuous seizure activity. Neuropharmacology. 2016 Sep;108:103–10.

33. Rajasekaran K, Todorovic M, Kapur J. Calcium-permeable AMPA receptors are expressed in a rodent model of status epilepticus. Ann Neurol. 2012 Jul;72(1):91–102.

34. Jones DM, Esmaeil N, Maren S, Macdonald RL. Characterization of pharmacoresistance to benzodiazepines in the rat Li-pilocarpine model of status epilepticus. Epilepsy Res. 2002 Aug;50(3):301–12.

35. Kapur J, Macdonald RL. Rapid seizure-induced reduction of benzodiazepine and Zn2+ sensitivity of hippocampal dentate granule cell GABAA receptors. J Neurosci Off J Soc Neurosci. 1997 Oct 1;17(19):7532–40.

36. Walton NY, Treiman DM. Response of status epilepticus induced by lithium and pilocarpine to treatment with diazepam. Exp Neurol. 1988 Aug;101(2):267–75.

37. Borris DJ, Bertram EH, Kapur J. Ketamine controls prolonged status epilepticus. Epilepsy Res. 2000 Dec;42(2–3):117–22.

38. Mazarati AM, Wasterlain CG. N-methyl-D-asparate receptor antagonists abolish the maintenance phase of self-sustaining status epilepticus in rat. Neurosci Lett. 1999 Apr 23;265(3):187–90.

39. Rao SK, Mahulikar A, Ibrahim M, Shah A, Seraji-Bozorgzad N, Mohamed W. Inadequate benzodiazepine dosing may result in progression to refractory and non-convulsive status epilepticus. Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape. 2018 Aug 1;20(4):265–9.

40. Vasquez A, Gaínza-Lein M, Abend NS, Amengual-Gual M, Anderson A, Arya R, et al. First-line medication dosing in pediatric refractory status epilepticus. Neurology. 2020 Nov 10;95(19):e2683–96.

41. Marawar R, Basha M, Mahulikar A, Desai A, Suchdev K, Shah A. Updates in Refractory Status Epilepticus. Crit Care Res Pract. 2018;2018:9768949.

42. Ascoli M, Ferlazzo E, Gasparini S, Mastroianni G, Citraro R, Roberti R, et al. Epidemiology and Outcomes of Status Epilepticus. Int J Gen Med. 2021;14:2965–73.

43. Lv RJ, Wang Q, Cui T, Zhu F, Shao XQ. Status epilepticus-related etiology, incidence and mortality: A meta-analysis. Epilepsy Res. 2017 Oct;136:12–7.

44. Dubey D, Kalita J, Misra UK. Status epilepticus: Refractory and super-refractory. Neurol India. 2017;65(Supplement):S12–7.

45. Misra UK, Kalita J. Seizures in encephalitis: predictors and outcome. Seizure. 2009 Oct;18(8):583–7.

46. Sánchez S, Rincon F. Status Epilepticus: Epidemiology and Public Health Needs. J Clin Med. 2016 Aug 16;5(8):E71.

47. Armangue T, Petit-Pedrol M, Dalmau J. Autoimmune encephalitis in children. J Child Neurol. 2012 Nov;27(11):1460–9.

48. Machado S, Pinto AN, Irani SR. What should you know about limbic encephalitis? Arq Neuropsiquiatr. 2012 Oct;70(10):817–22.

49. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol. 2016 Apr;15(4):391–404.

50. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. Neurology. 1998 Mar;50(3):735–41.

51. Knake S, Rosenow F, Vescovi M, Oertel WH, Mueller HH, Wirbatz A, et al. Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. Epilepsia. 2001 Jun;42(6):714–8.

52. Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPISTAR). Neurology. 2000 Sep 12;55(5):693–7.

53. Bhalla D, Tchalla AE, Mignard C, Marin B, Mignard D, Jallon P, et al. First-ever population-based study on status epilepticus in French Island of La Reunion (France) - incidence and fatality. Seizure. 2014 Oct;23(9):769–73.

54. Gold JJ, Crawford JR, Glaser C, Sheriff H, Wang S, Nespeca M. The role of continuous electroencephalography in childhood encephalitis. Pediatr Neurol. 2014 Apr;50(4):318–23.

55. Bhatnagar M, Shorvon S. Genetic mutations associated with status epilepticus. Epilepsy Behav EB. 2015 Aug;49:104–10.

56. Rossetti AO, Trinka E, Stähli C, Novy J. New ILAE versus previous clinical status epilepticus semiologic classification: Analysis of a hospital-based cohort. Epilepsia. 2016;57(7):1036–41.

57. Meierkord H, Boon P, Engelsen B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. Eur J Neurol. 2010 Mar;17(3):348–55.

58. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. Neurocrit Care. 2012 Aug;17(1):3–23.

59. Lattanzi S, Giovannini G, Brigo F, Orlandi N, Trinka E, Meletti S. Clinical phenotypes within nonconvulsive status epilepticus. Epilepsia. 2021 Sep;62(9):e129–34.

60. Jacq G, Chelly J, Quenot JP, Soulier P, Lesieur O, Beuret P, et al. Multicentre observational status-epilepticus registry: protocol for ICTAL. BMJ Open. 2022 Feb 15;12(2):e059675.

61. Beniczky S, Hirsch LJ, Kaplan PW, Pressler R, Bauer G, Aurlien H, et al. Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus. Epilepsia. 2013 Sep;54 Suppl 6:28–9.

62. Hirsch LJ, Fong MWK, Leitinger M, LaRoche SM, Beniczky S, Abend NS, et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2021 Version. J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc. 2021 Jan 1;38(1):1–29.

63. Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, Emerson RG, Hirsch LJ. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. Neurology. 2004 May 25;62(10):1743–8.

64. Kurtz P, Gaspard N, Wahl AS, Bauer RM, Hirsch LJ, Wunsch H, et al. Continuous electroencephalography in a surgical intensive care unit. Intensive Care Med. 2014 Feb;40(2):228–34.

65. Gilmore EJ, Gaspard N, Choi HA, Cohen E, Burkart KM, Chong DH, et al. Acute brain failure in severe sepsis: a prospective study in the medical intensive care unit utilizing continuous EEG monitoring. Intensive Care Med. 2015 Apr;41(4):686–94.

66. Leitinger M, Trinka E, Gardella E, Rohracher A, Kalss G, Qerama E, et al. Diagnostic accuracy of the Salzburg EEG criteria for non-convulsive status epilepticus: a retrospective study. Lancet Neurol. 2016 Sep;15(10):1054–62.

67. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. Epilepsy Curr. 2016;16(1):48–61.

68. Wanleenuwat P, Suntharampillai N, Iwanowski P. Antibiotic-induced epileptic seizures: mechanisms of action and clinical considerations. Seizure. 2020 Oct;81:167–74.

69. Hajnšek S, Kovačević I, Petelin Ž. Epilepsija – terapijske smjernice. 2010;59:28.

70. Aguglia U, Sueri C, Gasparini S, Beghi E, Labate A, Gambardella A, et al. Relevance of clinical context in the diagnostic-therapeutic approach to status epilepticus. Epilepsia. 2016;57(9):1527–9.

71. Cherian A, Thomas SV. Status epilepticus. Ann Indian Acad Neurol. 2009;12(3):140–53.

72. Tao JX, Qin X, Wang Q. Ictal-interictal continuum: a review of recent advancements. Acta Epileptol. 2020 Aug 31;2(1):13.

73. Herman ST, Abend NS, Bleck TP, Chapman KE, Drislane FW, Emerson RG, et al. Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, part I: indications. J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc. 2015 Apr;32(2):87–95.

74. Drislane FW. Convulsive status epilepticus in adults: Management [Internet]. UpToDate; 2022. [cited 2022 Jun 22]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/convulsive-status-epilepticus-in-adults-management

75. Der-Nigoghossian C, Rubinos C, Alkhachroum A, Claassen J. Status epilepticus - time is brain and treatment considerations. Curr Opin Crit Care. 2019 Dec;25(6):638–46.

76. Shorvon S, Baulac M, Cross H, Trinka E, Walker M, Affairs for the T on SE of the IC for E. The drug treatment of status epilepticus in Europe: Consensus document from a workshop at the first London Colloquium on Status Epilepticus. Epilepsia. 2008;49(7):1277–85.

77. Zdravka Poljaković, Silvio Bašić, Sibila Nanković, Željka Petelin Gadže. Epileptički status (ES). In: Vesna Brinar i suradnici Neurologija za medicinare. Drugo, obnovljeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. p. 278–86.

78. Sánchez Fernández I, Abend NS, Amengual-Gual M, Anderson A, Arya R, Barcia Aguilar C, et al. Association of guideline publication and delays to treatment in pediatric status epilepticus. Neurology. 2020 Sep 1;95(9):e1222–35.

79. Gaínza-Lein M, Fernández IS, Ulate-Campos A, Loddenkemper T, Ostendorf AP. Timing in the treatment of status epilepticus: From basics to the clinic. Seizure. 2019 May 1;68:22–30.

80. Falco-Walter JJ, Bleck T. Treatment of Established Status Epilepticus. J Clin Med. 2016 Apr 25;5(5):E49.

81. Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, Barsan W, Cloyd J, Lowenstein D, et al. Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. N Engl J Med. 2019 Nov 28;381(22):2103–13.

82. Alkhachroum A, Der-Nigoghossian CA, Mathews E, Massad N, Letchinger R, Doyle K, et al. Ketamine to treat super-refractory status epilepticus. Neurology. 2020 Oct 20;95(16):e2286–94.

83. Shrestha GS, Joshi P, Chhetri S, Karn R, Acharya SP. Intravenous ketamine for treatment of super-refractory convulsive status epilepticus with septic shock: A report of two cases. Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med. 2015 May;19(5):283.

84. Fang Y, Wang X. Ketamine for the treatment of refractory status epilepticus. Seizure. 2015 Aug;30:14–20.

85. Williams TJ, Cervenka MC. The role for ketogenic diets in epilepsy and status epilepticus in adults. Clin Neurophysiol Pract. 2017;2:154–60.

86. Legriel S, Pico F, Tran-Dinh YR, Lemiale V, Bedos JP, Resche-Rigon M, et al. Neuroprotective effect of therapeutic hypothermia versus standard care alone after convulsive status epilepticus: protocol of the multicentre randomised controlled trial HYBERNATUS. Ann Intensive Care. 2016 Jun 21;6:54.

87. Legriel S. Hypothermia as a treatment in status epilepticus: A narrative review. Epilepsy Behav EB. 2019 Dec;101(Pt B):106298.

88. Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C, Loddenkemper T, van Baalen A, Lancrenon J, et al. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): State of the art and perspectives. Epilepsia. 2018 Apr;59(4):745–52.

89. Aurangzeb S, Prisco L, Adcock J, Speirs M, Raby S, Westbrook J, et al. New-onset super refractory status epilepticus: A case-series. Seizure. 2020 Feb;75:174–84.

90. Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, Nabbout R, Demeret S, Loddenkemper T, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. Epilepsia. 2018 Apr;59(4):739–44.

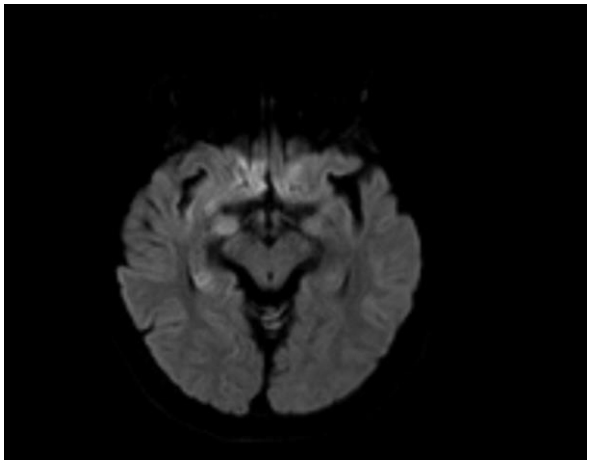
91. Mantoan Ritter L, Nashef L. New-onset refractory status epilepticus (NORSE). Pract Neurol. 2021 Mar 5;practneurol-2020-002534.

92. Nickels K. NORSE Versus FIRES: What's in a Name? Epilepsy Curr. 2018 Oct;18(5):301–3.

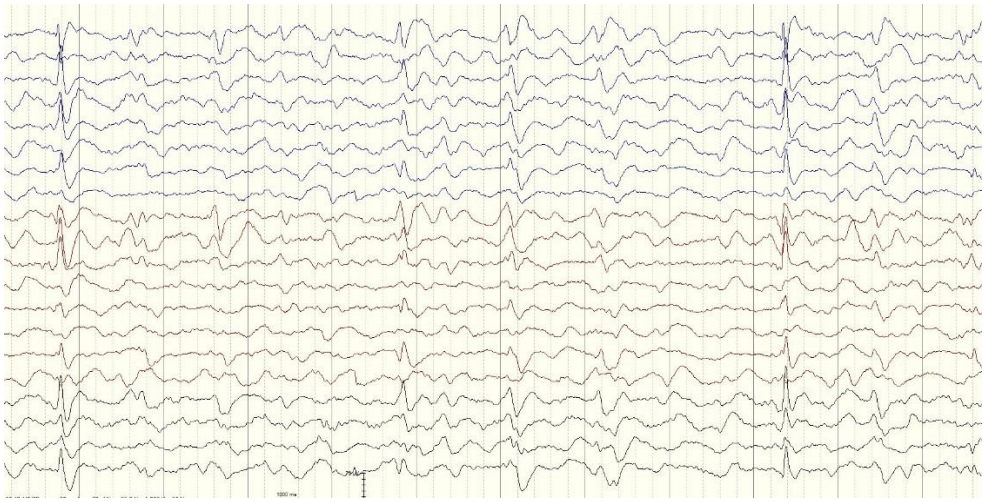
93. Villamar MF, Cook AM, Ke C, Xu Y, Clay JL, Dolbec KS, et al. Status epilepticus alert reduces time to administration of second-line antiseizure medications. Neurol Clin Pract. 2018 Dec;8(6):486–91.

Prilog 1 – Slike

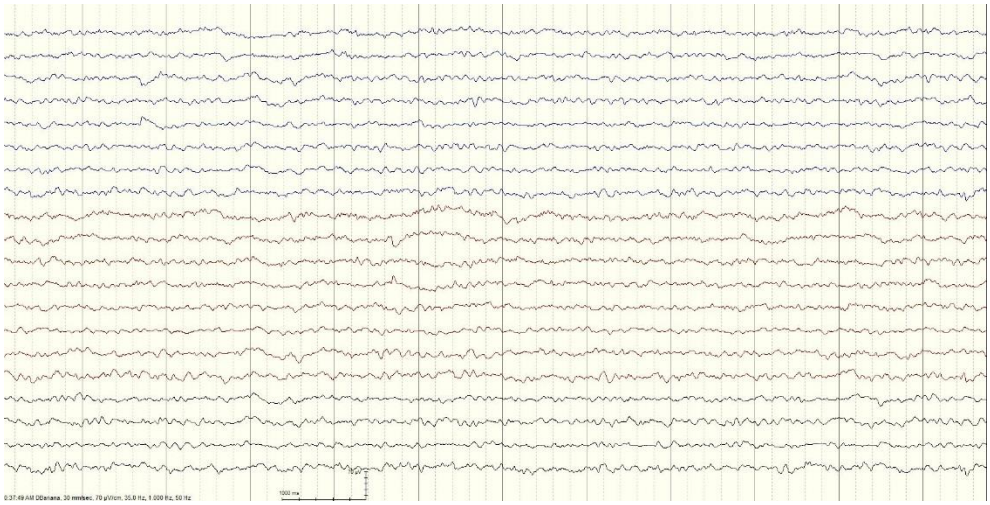
Slika 1. EEG: osnovna cerebralna aktivnost theta frekvencije, uz koju se interponiraju sporije aktivnosti i polimorfne delta aktivnosti.



Slika 2. MR sa kontrastom – T2 hiperintenzitet uz znakove blage restrikcije difuzije područja hipokampusa, korusa amigdale, pulvinara talamusa i korteksa inzule s desne strane.



Slika 3. EEG 5. dan bolesti: atenuirana osnovna cerebralna aktivnost što može biti posljedica sedacije, manje učestala pojava periodičnih generaliziranih epileptiformnih izbijanja.



Slika 4. EEG 9. dan hospitalizacije: više nema uzoraka koji bi upućivali na NCSE, osnovna cerebralna aktivnost je u theta i superponiranoj beta aktivnosti, uz interponiranje grupnih sporijih aktivnosti.

Životopis

Rođena sam 16. rujna 1997. godine u Zagrebu. 2016. godine završila sam XV. Gimnaziju (MIOC) u Zagrebu. Po završetku srednjoškolskog obrazovanja upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studiranja sudjelovala sam na nekoliko znanstvenih kongresa i u pisanju jednog znanstvenog rada. Završila sam StEPP edukaciju iz hitnog zbrinjavanja traumatološkog pacijenta te edukaciju u sklopu CroMSIC projekta "Promicanje mentalnog zdravlja - Pogled u sebe" o problemima u sferi mentalnog zdravlja mladih. Govorim engleski i talijanski jezik.