

# Utjecaj antiepileptične terapije na razinu tjelesne aktivnosti u bolesnika s epilepsijom.

---

**Teskera, Margareta**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Kinesiology / Sveučilište u Zagrebu, Kineziološki fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:117:552826>

*Rights / Prava:* [Attribution-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-15**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Kinesiology, University of Zagreb - KIFoREP](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**KINEZIOLOŠKI FAKULTET**

(studij za stjecanje akademskog naziva :

magistar kineziologije)

Margareta Teskera

**UTJECAJ ANTIPILEPTIČNE TERAPIJE NA  
RAZINU TJELESNE SPOSOBNOSTI U  
BOLESNIKA SA EPILEPSIJOM**

Diplomski rad

**Mentor:**

**Izv.prof.dr.sc Iris Zavoreo**

Zagreb, lipanj, 2019

Ovim potpisima se potvrđuje da je ovo završna verzija diplomskog rada koja je obranjena pred Povjerenstvom, s unesenim korekcijama koje je Povjerenstvo zahtijevalo na obrani te da je ova tiskana verzija istovjetna elektroničkoj verziji predanoj u Knjižnici

Mentor:

Izv.prof.dr.sc Iris Zavoreo

Studentica :

Margareta Teskera

## Zahvala

Ovim putem želim se zahvaliti slijedećim osobama za pomoć i potporu prilikom pisanja diplomskog rada kao i samom završetku studija :

**Iris Zavoreo**, mojoj mentorici, zahvaljujem se na suradnji, mentorstvu, podršci i maksimalnoj dostupnosti oko svih stručnih i administrativnih stvari prilikom pisanja ovog diplomskog rada. Hvala svim ispitanicima KBC " Sestre milosrdnice" odjela za neurologiju koji su sudjelovali u istraživanju.

Posebna zahvala mojim roditeljima, **Tereziji i Božidaru**, koji su mi omogućili cijeli proces studiranja, bili uz mene kao najveća podrška i potpora i u dobrim i lošim trenucima. Hvala mojim sestrama, **Maji i Andrei**, koje su mi pružile potporu i čuvale leđa kada je to bilo najpotrebnije.

Najveća zahvala ide **Mateu Ćorluka**, osobi koja je bila uz mene svaki dan i u svakom trenutku tijekom studiranja i završetka studija.

## UTJECAJ ANTIPILEPTIČNE TERAPIJA NA RAZINU TJELESNE SPOSOBNOSTI U BOLESNIKA S EPILEPSIJOM

### Sažetak

Epilepsija je jedna od najčešćih neuroloških poremećaja čija je karakteristika epileptični napad. Uzroci nastanka epilepsije su raznoliki, od različitih mehaničkih trauma i oštećenja mozga, do metaboličkih ili prehrambenih poremećaja te velikih svjetlosnih i zvukovnih podražaja. Primjenom adekvatne dijagnostike stanja bolesnika, određuje se dijagnoza i daljnje liječenje. Najčešće je to farmakološko liječenje primjenom određenih antiepileptika kroz mono ili politerapiju. Cilj ovog diplomskog rada bio je ispitati utjecaj antiepileptika i ostalih parametara na razinu tjelesne aktivnosti kod osoba sa epilepsijom. Uzorak ispitanika činilo je 40 osoba oboljelih od epilepsije, 21 muškarac i 19 žena prosječne dobi od 24 do 45 godina ( $35.15 \pm 10.01$ ), a istraživanje je provedeno u KBC "Sestre milosrdnice" na odjelu neurologije, u Zagrebu. Testiranje se provodilo putem IPAQ upitnika koji je sadržavao 5 varijabli : posao, prijevoz, kućanski poslovi i briga za obitelj, sport i sportska rekreacija, vrijeme provedeno sjedeći. Korištene su i varijable o trajanju bolesti, učestalosti napada, vrsti epileptičnog napadaja te vrsti liječenja koje su dio općih podataka iz dokumentacije ispitanika. Dobiveni rezultati prikazuju kako je najčešća niska razina TA kod osoba sa statusom nezaposlen, koji boluju više od 15 godina i imaju više od 15 napada tijekom godine. Kod osoba sa generaliziranim napadima također je zabilježena niska razina TA, a visoka TA kod osoba sa žarišnim napadima. Muškarci za razliku od žena više bilježe visoku razinu TA kao i zaposlene osobe. Bolesnici liječeni monoterapijom više prakticiraju višu razinu TA za razliku od onih koji koriste više od dva antiepileptika, politerapija, u svom liječenju gdje je zabilježena niska razina TA.

Ključne riječi : neuroni, živčani sustav, poremećaji, epilepsija, antiepileptici, tjelesna aktivnost

## **EFFECTS OF ANTIEPILEPTIC DRUGS ON THE LEVEL OF PHYSICAL FITNESS IN PATIENTS WITH EPILEPSY**

### **Summary**

Epilepsy is one of the most common neurological disorders whose characteristic is an epileptic seizure. The causes of adult onset epilepsy are very varied, ranging from mechanical traumas and brain damage, to metabolic or nutritional disorders and large-scale light and sound stimuli. Diagnosis is obtained upon the use of adequate diagnostic tests to evaluate patient condition and a further course of treatment is selected. It is most commonly pharmacological treatment through the use of specific antiepileptic drugs by resorting to mono or polytherapy. The specific objective of this graduate thesis was to examine the effects of antiepileptic drugs and other parameters on the level of physical activity in people with epilepsy. The sample of respondents comprised of 40 people suffering from epilepsy, 21 men and 19 women whose average age was from 24 to 45 years old ( $35.15 \pm 10.01$ ), while the research was conducted at Sestre milosrdnice University Hospital Centre at the Department of Neurology in Zagreb. The tests were conducted through the IPAQ questionnaire that comprised of 5 domains: work, transport, household chores and care for the family, sporting activities and recreation, as well as sedentary time. Disease duration variable was also used, as well as variables on incidence of seizure, type of epileptic seizure and type of treatment, which are included in general information provided in medical record documentation. According to the findings, unemployed persons suffering from epilepsy for over 15 years with over 15 seizures throughout the year most frequently showed low levels of physical activity. Low levels of physical activity have also been identified in persons with generalised seizures, while persons with focal seizures show high levels of physical activity. Men and employed persons more frequently show high levels of physical activity, as opposed to women. Patients on monotherapy more frequently show higher levels of physical activity, as opposed to those using more than two antiepileptic drugs, i.e. those on polytherapy, who show low levels of physical activity.

**Keywords:** neurons, nervous system, disorders, epilepsy, antiepileptic drugs, physical activity

## Sadržaj:

1.uvod.....	7
1.1povijesni pregled epilepsije.....	8
1.2 uzroci i patofiziologija.....	10
1.3. klasifikacija.....	13
1.4.vrste epileptičnih napada.....	16
1.4.1. generalizirani napadaj.....	16
1.4.2. parcijalni napadaj.....	18
2. dijagnoza i liječenje.....	20
2.1. farmakološko liječenje.....	21
2.2. kiruško liječenje.....	27
3. ciljevi i hipoteze.....	28
4.metode istraživanja.....	29
4.1. uzorak ispitanika.....	29
4.2.opis protokola.....	29
4.3.opis mjernih instrumenata i varijabli.....	29
4.4.metode obrade podataka.....	30
5. rezultati.....	31
6.rasprava.....	34
7.zaključak.....	36
8.literatura.....	38

## 1. uvod

Epilepsija se definira kao skup neuroloških smetnji koji se javljaju zbog abnormalnih, ponavljajućih poremećaja u funkciji živčanog sustava čija je karakteristika epileptički napadaj. Ona nije bolest u klasičnom smislu te riječi, nego skup simptoma koji uzrokuju napadaj(5). Epileptički napadaj ili atak označava povremeno, neregulirano, ekscesivno pražnjenje (izbijanje) živčanih stanica u različitim dijelovima mozga. Ovisno o tome u kojem dijelu mozga se poremećaji pojavljuju, tako se i napadaji različito manifestiraju : gubitak ili promjena stanja svijesti, abnormalna motorička aktivnost ( najčešće konvulzije), psihički i osjetni poremećaji, promijenjeno ponašanje i/ili poremećaji autonomnog živčanog sustava (Demarin i Trkanjec 2008.). Epilepsija je uz glavobolju jedna od najčešćih primarnih bolesti živčanog sustava. Prema Europskoj deklaraciji o epilepsiji donešenoj 2011. godine u Europi od epilepsije boluje 6 000 000 ljudi, a svake je godine 300 000 novodijagnosticiranih osoba, dok je u Hrvatskoj ta brojka na 40 000. Incidencija , broj novodijagnosticiranih epilepsija u jednoj godini, prema Bielenu i suradnicima (2007.) znatno je niža u Hrvatskoj u odnosu na ostale europske zemlje i iznosi 50 na 100 000 stanovnika 3. Najveća incidencija je u skupinama od 7 i 65 godina.

Uzroci nastanka epilepsije i epileptičnih napada raznoliki su, od velikih podražaja ( jaki zvukovi, bljeskovi svijetla, video igre ) do onih manjih kao što su dodiri tijela. Neki od većih podražaja, primjerice neki lijekovi, niska razina kisika u krvi ili niska razina glukoze u krvi može potaknuti napadaj čak i kod ljudi koji ne boluju od epilepsije (Medicinski priručnik za pacijente) .

Dijagnoza epilepsije utvrđuje se pomoću raznih postupaka, od uzimanja osobne i obiteljske anamneze, te pregleda samog bolesnika do EEG pretrage koja se smatra najznačajnijom tijekom dijagnostičke obrade pacijenta (Demarin i Trkanjec 2008., str 190-211). Liječenje epilepsija može se svrstati u dvije skupine : 1. medikamentno liječenje, odnosno primjena antiepileptika i 2. kirurško liječenje, koje je rjeđe u upotrebi. Primjena antiepileptika mogu izazvati nuspojave koje su specifične za određene lijekove.

Bavljenje sportom i tjelesnom aktivnošću (TA) osoba s epilepsijom u prošlosti je bilo znatno ograničeno, pa su te osobe bile u lošijem zdravstvenom stanju u odnosu na opću populaciju. Tijekom povijesti osobe oboljele od epilepsije bile su karakterizirane kao opsjednute raznim zlim duhovima pa su zbog toga bile izolirane od zajednica pa čak i zatvarane. 70-ih godina dolazi do potpunog obrata i umjesto ograničavanja osobe sa epilepsijom potiču se da se



uključuje u sportsku aktivnost. (Pimentel, Tojal, i Morgado, 2015). Iako brojna istraživanja pokazuju dobrobiti redovite TA kod pacijenata sa epilepsijom, često se postavlja pitanje može li tjelesna aktivnost dovesti do povećanja broja ili pojave epileptičkih napada (Pimentel, Tojal, i Morgado, 2015). Odgovor su dala istraživanja koja potvrđuju smanjenje broja i učestalosti napada, pozitivan učinak na motivaciju, samopouzdanje te kognitivnu i psihološku funkciju osoba s epilepsijom.

## 1.1 Povijesni pregled epilepsije

Riječ "epilepsija" dolazi od grčkog glagola "epilambanein" i znači "biti napadnut, savladan, obuzet". Prvi zapisi o epilepsiji pojavljuju se na kamenim pločama koje su pronađene u Babilonu. Njih 5 od 40 dalo je detaljan opis epilepsije. U starom vijeku vjerovalo se da je epilepsija "sveta bolest" (*morbus sacer*), ali se Hipokrat, grčki liječnik, u razdoblju od 460.-377. g.p.n.e. suprotstavio tom vjerovanju smatrajući da je uzrok epilepsije prirodan te je povezao napadaje sa zbivanjem u mozgu, što je opisao u svom tekstu "O svetoj bolesti". Spoznao je da je jedan od uzroka epilepsije nasljeđe, zabilježio je njezine karakteristike te je primjetio da su posljedice teže ako se bolest pojavi u mlađoj dobnoj skupini. Također se smatralo da je epilepsija pod nadzorom Mjeseca pa se nazivala i Mjesečevom bolesti (Demarin i Trkanjec 2008., str 190-211). U srednjem se vijeku vjerovalo da su osobe koje su imale epilepsiju bile opsjednute đavlom i zlim duhovima pa su u svrhu liječenja bili primjenjivani egzorcizmi. Jedna od kletvi na katoličku crkvu, koju je bacio Martin Luther King, bila je epilepsija.

Dalje kroz povijest pojavila se teorija koja je opisala epilepsiju kao poremećaj u rasporedu tjelesnih tekućina - krvi, žući (crvena i crna) te sluzi koji je za posljedicu imao nakupljanje sluzi u žilama koje tekućinu vode do glave, a pjena na ustima je označavala nakupljanje sluzi u glavi. Rimski liječnik Galen smatrao je kako su grčevi koji se pojavljuju tijekom epileptičkog napada posljedica širenja sluzi po tijelu te se za liječenje koristila metoda podvezivanja udova pa čak i njihova amputacija. Kao najdrastičnija metoda spominjanja je trepanacija lubanje kako bi sluz izašla van.

Tijekom 19. stoljeća mozak dolazi u centar pažnje kao jedino ishodište epileptičkih napada. Vodeću ulogu imao je engleski neurolog John Hughlings Jackson koji je opisao epileptički napadaj kao prekomjernu aktivaciju moždanog tkiva. Uz Jacksona, ruski neurolog Aleksej

Jakovljevič Koževnik dao je svoj doprinos u području epilepsije opisajući velike piramidne stanice u kori velikog mozga, lokalizirajući jezgre moždanih živaca te opisajući poseban oblik kortikalne epilepsije *Koževnikova epilepsija*(6) . Sir William Gowers u svojoj knjizi "*Manual of Diseases of the Nervous System*" ,koja danas neurolozima služi kao "biblija" prilikom postavljanja dijagnoza, napisao je različite dijagnoze bolesti živčanog sustava. Opisao je Gowersov znak(znak mišićne slabosti), Gowersov trakt (lat. tractus spinocerebellaris anterior) te Gowersov sindrom( situacijska vazovagalna sinkopa). Prvi lijek koji je imao učinka na konvulzije je bromid i proizveden je sredinom 1800.-tih,a prva moderna farmakološka terapija fenobarbitalom razvijena je 1912., dok se feniton počeo upotrebljavati 1938.godine(Hrvatska enciklopedija).

Za neke povijesne osobe poput Aleksandra Velikog, Gaja Julija Cezara ,Pascala,Napoleona,Paganinija,Dostojevskog te van Gogha pretpostavljalo se ili se znalo da su bolovali od epilepsije.

## 1.2. Uzroci i patofiziologija

Uzorci nastanka epilepsije i epileptičkih napada su raznoliki i ovise o tome u kojoj se životnoj dobi pojavljuju. Postoje utjecaji koji izazivaju napadaje kod ljudi bez epilepsije, a čiji uzrok nije epilepsija i takva stanja nazivaju se paroksizmalna stanja slična epilepsiji. Takva stanja su: narkolepsija, migrena, paroksizmalna trbušna bol, afektivni respiratorni spazmi, napadi hipercijanoze, drhtavice (tremora), kardiovaskularne sinkope, konverzivni napadi, paroksizmalni vertigo, neuralgija trigeminus. (Demarin, V. i suradnici 1998.) Kod većine osoba s početnim stanjem epilepsije ne može se utvrditi uzrok ili poremećaji koji su odgovorni za pokretanje ili nastanak napadaja. Takvi napadaji nazivaju se *idiopatski* napadaji jer se pojavljuju bez poznatog uzroka i najčešće se pojavljuju u djetinjstvu i u mladosti. S druge strane napadaji koji imaju poznat uzrok nastajanja nazivaju se *simptomatski* te oni mogu biti različitih vrsta, pr. genetski i porođajni faktori (kongenitalne anomalije, perinatalni faktori), infektivne bolesti poput meningoencefalitisa i intrakranijskog apscesa, faktori uzrokovani toksinima kao što su metali, alkohol, ugljični monoksid i alergijske bolesti. U nekim slučajevima se dijagnostičkim postupkom može utvrditi morfološki uzrok pa tada govorimo o makrofaktorima (lezije mozga, akutne i kronične infekcije mozga i sl.), dok se mikrofaktorima primjenom dijagnostike ne može odrediti uzrok. Česti uzrok epileptičnim napadajima su i mehanička oštećenja i traume mozga poput subduralnog ili epiduralnog hematoma, sinkopa, ateroskleroza, subarahnoidalno krvarenje, kao i poremećaji ravnoteže elektrolita i tekućina, metabolizma ugljikohidrata, masnoća a tada je riječ o metaboličkim ili prehranbenim poremećajima. Pojam *prigodni (provocirani) napadaj*, prema Krameru (2009.), označava napadaj koji se pojavljuje samo u određenim prilikama i zbog toga se ne svrstava u epilepsije. Pojavljuje se u posebnim uvjetima ili ima nekakav prepoznatljiv povod. Najčešće se pojavljuju u dječjoj dobi uzrokovani visokom tjelesnom temperaturom, ili u mladenaštvu zbog nedostatka sna te prestankom konzumacije alkohola. Ova vrsta napada najčešće se pojavljuju u obliku "grand-mal" epileptičkog ataka, ali jednako tako mogu biti i žarišni napadaji s poremećajem ili bez poremećaja svijesti te pojedinačni tonički napadaji (Kramer, G. 2009). U tablici 1. su prikazani česti okidači prigodnih napadaja

Tablica 1. Česti okidači prigodnih –provociranih napadaja

<b>Bolesti</b>	<b>Ponašanje</b>	<b>Okolina</b>
Tjelesna temperatura(do 5.godine)	Propust uzimanja lijekova	Samo kod nekih posebno osjetljivih ljudi :
Ozlijede glave	Nedostatak tekućine	-svjetlosni podražaj,pr. u diskotekama
Moždani tumori	Nedostatak sna	-televizija i video igre
Upale moždanih ovojnica	Prestanak konzumiranja alkohola	-glazba
Moždani udari	Pretjeran stres i opuštanje koje slijedi	-tjelesna iscrpljenost
Moždana krvarenja	Prestanak uzimanja lijekova	
Poremećaji metabolizma		

Preuzeto iz knjige Dijagnoza epilepsija

Potvrđeno je kako neki lijekovi koji djeluju na živčani sustav poput antihipnotika, droga, anestetika te antimalaritika mogu biti uzroci nastanka epileptičkog napadaja i zbog toga je potrebno obratiti posebnu pozornost prilikom njihovog korištenja. Također se smatra da i oksidativni stres može biti jedan od uzroka pojavnosti ataka. Znanstvenici iz Meksika proveli su istraživanje u kojem su otkrili da kainična kiselina koja se pojavljuje kao produkt oksidativnog stresa ,povisuje količinu interleucina-1 i c-fos transkripcijskog čimbenika i sukladno tome može se zaključiti da produkti oksidacijskog stresa mogu potencirati upalni odgovor u mozgu koji može biti uzrok električnog izbijanja stanica neurona(Cardenas-Rodriguez i suradnici 2013). Međutim, kada je riječ o nasljeđivanju epilepsije, ona se ne može naslijediti nego samo predispozicija za epileptičko reagiranje uzrokovano različitim podražajima. Kod parcijalnih napadaja genetika ima vrlo mali utjecaj dok je kod generaliziranih napadaja taj činitelj daleko značajniji. Ukoliko jedan od roditelja boluje od epilepsije veća je mogućnost da će dijete razviti predispoziciju za epileptičko reagiranje na manje snažnije okolinske faktore nego djeca zdravih roditelja.

Mehanizam nastanka izbijanja stanica neurona leži u preosjetljivosti živčanih stanica. Epileptogeneza(proces pretvaranja normalnih stanica neurona i živčanih mreža u hiperekscetabilnu) može trajati mjesecima pa čak i godinama. Dio mozga koji je oštećen zbog nekog od prethodno navedenih razloga dovodi do snižavanja praga podražljivosti neuronskih

mreža u zahvaćenom području sve dok ne dovede do izbijanja električnih impulsa, odnosno epileptičnog napada, i time postaju epileptogena žarišta. Najčešći uzrok preosjetljivosti stanica je poremećaj u regulaciji provodljivosti natrij i kalcij iona, odnosno ionskih kanala na membranama živčanih stanica koji postaju previše propusni za ione koji iz izvanstanične tekućine ulaze u stanicu i uzrokuju depolarizaciju što stanicu čini podložnijom učestalom izbijanju električnih impulsa. Otvaranjem natrijevih kanala i masivnim ulaskom natrija u stanicu dovodi uzastopnih akcijskih potencijala i neuronskog izbijanja (Mudrovčić, M i suradnici 2015). Mnogi drugi poremećaji, primjerice poremećaji membranskih receptora, neurotransmitera u stanici, proteina i gena, pH citoplazme mogu dovesti do nekontroliranog izbijanja živčanih stanica. Nakon oštećenja neurona uzrokovane ozljedom, traumom ili infekcijom dolazi do promijene u strukturi neurona, a pri tome se misli na njihov nestanak i odumiranje zbog čega se više neće tvoriti iste neuronske mreže kao oni što su nestali pa se i to smatra kao jedan od uzroka nestabilnosti i preosjetljivosti živčanih stanica. Također za nastanak epileptičnog napada potrebna je i predominacija ekscitacijskih sustava ili smanjenje inhibicijske aktivnosti koje dovode do širenja patološke aktivnosti u okolna područja (Demarin i Trkanjec 2008., str 190-211) S obzirom na veliki broj mogućih uzroka epileptičnog napada najprije treba razlučiti radi li se zaista o epileptičnom napadaju ili o nekom od stanja koje mu može nalikovati.

### 1.3. klasifikacija epileptičnih napadaja

S obzirom na tijek bolesti, epilepsija se može podijeliti idiopatsku i simptomatsku. Idiopatska epilepsija je vrsta epilepsije čiji uzrok nije poznat. Najčešće se pojavljuje u djetinjstvu i mladenačkoj dobi između 2. i 14. godine života, a najčešće su posljedica postpartalne traume te promjenama na mozgu. One epilepsije koje se pojavljuju u starijoj životnoj dobi češće su sekundarnog obilježja, primjerice nakon neke bolesti mozga ( infekcije, traume ili tumora). Međunarodna liga protiv epilepsije (*International League Against Epilepsy- ILAE*) izdala je klasifikaciju epileptičkih napadaja prema EEG nalazima i kliničkoj slici

ILAE klasifikacija (Demarin i Trkanjec 2008., str 190-211)

#### I. PARCIJALNI NAPADAJI

##### a) jednostavni parcijalni napadaji

- s motoričkim simptomima ( Jacksonovi napadaji)
- sa senzornim (osjetnim) simptomima
- S autonomnim simptomima
- sa psihičkim simptomima

##### b) kompleksni parcijalni napadaji

- s jednostavnim početkom i naknadnim poremećajem svijesti
- s poremećajem svijesti na početku

##### c) parcijalni napadaji koji se sekundarno generaliziraju

- jednostavni napadaji koji se generaliziraju
- kompleksni napadaji koji se generaliziraju
- jednostavni napadaji koji prelaze u kompleksne koji se generaliziraju

Tablica 3. Operativna klasifikacija epileptičnih napadaja ILAE, 2017. god.

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

## II. GENERALIZIRANI NAPADAJI

a) Apsansi(petit mal)

-tipični

-atipični

b)toničko-klonički napadaji (grand mal)

c)tonički napadaji

d)klonički napadaji

e)mioklonički napadaji

f)atonički ( astatički) napadaji

III. NEKLASIFICIRANI NAPADAJI

IV. POSEBNI SINDROMI



#### 1.4. vrste epileptičnih napada

Epileptički napadaji mogu biti ili parcijalni (fokalni, žarišni) ili generalizirani. Kod *parcijalnog* napadaja epileptogena aktivnost mozga je ograničena na samo jedan, određeni dio mozga i nije povezan sa gubitkom svijesti te su često povezani sa strukturalnim oštećenjem dijela mozga. Nazivaju se i žarišnim napadajima zbog toga što postoji žarište/fokus odakle kreće napadaj, a fokus može biti jednostavan ili kompleksan. Jednostavni parcijalni napadaj karakterizira motorni, senzorni ili psihički simptomi te se sastoji od kontrakcija mišića samo jednog dijela tijela koji se ponavljaju i osoba je pri svijesti, dok je kod kompleksnog napadaja potpuni obrat, osoba gubi svijest i kontakt sa okolinom zbog promjene ponašanja, primjer senzorne iluzije, iznenadne emocije ili neuobičajen miris, i zbog toga se naziva još i psihomotorni napadaji ili napadaji temporalnog režnja. Generalizirane napadaje karakterizira potpuni gubitak svijesti odmah na početku napadaja, a sam napadaj može različito trajati. Dije se na konvulzne i ne konvulzne napadaje. Generalizirani napadaji započinju najčešće izbijanjem neurona u prednjem dijelu moždanog debla-centrencefalitičke epilepsije i simetrično se šire na centar za svijest i cijelu koru velikog mozga (Demarin i Trkanjec 2008., str 190-211)

##### 1.4.1. Generalizirani napadaji

###### *Generalizirani toničko-klonički napadaj ( " grand- mal " )*

Franc. "grand- mal" (veliko zlo, veliki napad) najdramatičniji je oblik epileptičnih napadaja. Pojavljuje se kod polovice svih epilepsija, a najčešće skupa s drugim oblicima napadaja. Nastaje kao posljedica metaboličkih poremećaja. Vrlo često napadaj započne bez prethodnih predznaka, no kod manjeg broja oboljelih ipak predhodi nekakav predznak, tzv. **aura** (pr. Govorne smetnje, trnci u rukama). Tijek napadaja odvija se kroz tri faze, a započinje gubitkom svijesti nakon čega slijedi **tonička faza** (povećana napetost mišića), potom klonički grčevi-**klonička faza**, te se na kraju bolesnik nalazi u **fazi terminalnog sna / kome**.

**Tonička faza** : osoba gubi svijest, pada na pod pri čemu se može ozlijediti. Javlja se generalizirani tonički grč svih dijelova tijela koji prvo pogodi mišiće lica, a zatim mišiće ruku, nogu i ostalih dijelova tijela. Oči su najčešće otvorene, ruke flektirane u zglobu lakta dok su trup i noge u ekstenziji/fleksiji. Zbog grčenja mišića u području grla dolazi do prestanka disanja pa osobe najčešće poplave u licu. Prilikom forsiranog izdaha čuje se stenjanje, odnosno dolazi do inicijalnog krika. Tonička faza traje otprilike 10-15 sekundi.

Nakon razdoblja toničkog spazma slijedi faza kloničkih grčeva, **klonička faza**, koja traje otprilike 30-60 sekundi. Zbog mišićnog umora javljaju se tremori, a zatim sinkronizirani i ritmički grčevi svih mišića tijela. U ovoj fazi najčešće dolazi do pojačanog lučenja slina koja može dovesti do pojave pjene na ustima, a zbog ugriza za jezik ili usnicu može postati krvava. Simpatički tonus je povećan što uzrokuje ubrzanje rada srca te povišenje krvnog tlaka. Pred kraj napadaja osoba se zna i pomokriti te izbaciti stolicu nesvjesno. Također kako se bliži kraj napadaja tako se i smanjuje učestalost grčeva i njihova amplituda sve do potpunog prestanka.

Tada slijedi zadnja faza a to je **faza terminalnog sna ili terminalne kome**. To znači da su mišići potpuno opušteni, osoba je mirna ali nije pri svijesti i nalazi se u dubokom snu ili komi. Nakon što se probudi i osvijesti bolesnik se ne sjeća da se dogodio napadaj, često je razdražljiv i ljut te žele da ih se ostavi nasamo. Događa se i to da se par dana kasnije žale na glavobolju, bolove u mišićima te vrtoglavicu. Generalizirani toničko-klonički napadaji koji se pojavljuju u dječjoj dobi odvijaju se u drugačijem obliku nego kod odraslih. Tonička faza traje duže od kloničke, znakovi nisu simetrični za obje strane tijela i manje su žestoki. (Kramer, G. 2009.)

#### *Generalizirani mali napadaji ( "pettit mal" )*

Za razliku od grand-mal-a, generalizirani mali napadaji su puno manje dramatični epileptički napadaji koji se pojavljuju prvenstveno u dječjoj dobi te adolescenciji. Karakterizira ih kratkotrajni gubitak svijesti bez predhodne aure nakon čega osoba vrlo brzo dolazi do povratka svijesti. Traje otprilike 10-15 sekundi. Razlikuje se *tipični apsans* i *atipični apsans*.

**Tipični apsansi** pojavljuju se kod djece u dobi od 4-8 godina a obilježje mu je kratkotrajan gubitak svijesti i prekid aktivnosti, počinje naglo i prestaje naglo te nema gubitka tonusa mišića. Može biti popraćen manjim znakovima kao što su treptaji vjeđa, ritmičnim pomicanjem prstiju ili ruku te dijete vidljivo ima ukočen pogled. Nakon toga dijete normalno nastavlja aktivnost koju je započelo prije napada i nije svjestan da se napadaj dogodio. Svjetlosni podražaj i hiperventilacija česti su uzroci "pettit-mal-a".

**Juvenilni apsansi** slične su simptomatologije kao i tipični apsansi, ali ono što se razlikuje je to da će 80% oboljelih u starijoj životnoj dobi razviti grand-mal napadaj.

**Atipični apsans** je vrsta malog napadaja koja se razlikuje od tipičnog u tome što je gubitak svijesti dužeg trajanja te je popraćen izraženijim motoričkim simptomima (Demarin i Trkanjec 2008.,str 190-211). Često su povezani sa neurološkim disfunkcijama primjerice mentalnom retardacijom i sa strukturalnim poremećajima mozga.

**Mioklonički napadaj** uzrokuju svjetlosni ili zvučni podražaji, promjena položaja tijela, stanje pospanosti. Govorimo o ritmičnim,kratkotrajnim te ne voljnim kontrakcijama mišića udova, jedan ili više, dio tijela ili čitavo tijelo nakon gubitka svijesti. Povezani su sa metaboličkim promjenama i oštećenjima živčanog sustava. Ne rijetko se javljaju tijekom noći

**Atonički napadaj** karakterizira iznenadni gubitak tonusa posturalnih mišića (Demarin i Trkanjec 2008.,str 190-211) zbog čega osoba pada na tlo i može se ozlijediti. Traje svega nekoliko sekundi. Skupa sa miokloničkim napadajem sličan je Lennox-Gastautovim sindromom te se pojavljuju kod osoba sa poremećajem u razvoju.

#### *1.4.2 Parcijalni (žarišni,fokalni) napadaji*

Fokalni napadaji su oni napadaji koji nastaju u točno određenom dijelu mozga. Bitno je odrediti lokalizaciju žarišta i u vezi s time manifestaciju samog napadaja. Parcijalni napadaj može: ostati na jednom dijelu , širiti se u okolna područja ili se preći u generalizirane konvulzije (Demarin,V. i suradnici(1998.). Žarište napadaja može biti bilo koje područje moždane kore i zbog toga se električno izbijanje neurona može očitovati u najrazličitijim oblicima. Oko 60 % napadaja odnosi se na parcijalne. Fokalni napadaji mogu se podijeliti na one s mezijalnim temporalnim iskohištem(područje hipokampus) i one s nekortikalnim središtem (Mudrovčić,M i sur. 2015) U adolescenciji i odrasloj životnoj dobi najčešći su napadaji oni s mezijalnim temporalnim ishodištem dok su oni s nekortikalnim učestaliji u dječjoj i starijoj dobi. Također žarišni napadaji prema ILAE dijele se na one bez poremećaja svijesti i s poremećajem svijesti.

Oni napadaji *bez poremećaja svijesti* zahvaćaju samo jedan dio mozga uz očuvanu svijest, pr. Kada je zahvaćena precentralna vijuga osoba će imati grčenje mišića lica. Takva vrsta napadaja može uznapredovati u žarišni napadaj s gubitkom svijesti, a napadaj bez poremećaja svijesti najčešće je "aura" jedino koje se bolesnik sjeća. "Aure" mogu biti različite od trnaca u rukama,neugodnih mirisa do vidnih halucinacija. Simptomi aura pružaju informaciju o izvoru napadaja, pa tako mučnina iz želuca upućuje na slijepoočni režanj kao izvor napadaja, dok

svjetlosni bljeskovi upućuju na zatiljni režanj. (Kramer ,G.(2009). Razlikuje se pet oblika : motorički,senzorni,psihički, osjetni te vegetativni. Najpoznatiji oblik motoričkog napadaja je Jacksonov napadaj. Popraćen je sa mišićnim trzajima koji se šire iz jednog dijela noge ili ruke na čitavu stranu tijela. To širenje naziva se i **Jacksonovim hodom ili maršem**.

Žarišni napadaji *s poremećajem svijesti* češće su nazivani i kao "kompleksni" napadaji. Atak započinje aurom ,primjerice vidne halucinacije, psihički doživljaji poput "deja vu" te stanja koja su popraćena nemirom,agresijom i bijesom, nakon čega osoba gubi mogućnost normalne komunikacije sa okolinom, nije u sposoban tipično odgovarati na podražaje i gubi svijest u trajanju otprilike 1-3 minute. Tipičan kompleksan napadaj svoj izvor ima u slijepoočnom režnju. Najčešći uzroci ovakvim napadajima su simptomatski te su vezani uz dob osobe.

## 1. Dijagnoza i liječenje

Dijagnoza epilepsije zasniva se na uzimanju podataka od osobe koja je oboljela (autoanamneza) te okoline u kojoj ona biva (heteroanamneza). Na temelju ove dvije anamneze moguće je osnovati sumnju na određenu vrstu napadaja. Prilikom uzimanja anamneze od pogođene osobe vrlo je bitno da ona opiše kako su se pojavile i razvile tegobe, pr. Kada se prvi puta desilo nešto što izgleda kao napadaj, koliko je trajalo, koliko je ukupno bilo takvih situacija. Osoba koja je svjedočila ovakvom stanju igra vrlo bitnu ulogu jer može opisati tijek napadaja i sve što se dogodilo za vrijeme trajanja epizode. Također bitne su informacije o prijašnjim bolestima, pogotovo ako je postojala trauma glave, infekcije, porođajne komplikacije, poremećaji metabolizma, konzumacija alkohola ili droga. Nakon što se uzmu sve potrebne informacije i nakon što je bolesnik pregledan, potrebno je učiniti dijagnostičke pretrage. Najpoznatija i najučinkovitija pretraga je elektroencefalografija (EEG).

EEG je dijagnostička metoda mjerenja aktivnosti moždanih valova. Služi za postavljanje dijagnoze, praćenje bolesti te prognoziranje epilepsije. Jednostavna je i bezbolna metoda. Određeni broj elektroda pričvrste se na točno određeno mjesto na glavi kako bi se izmjerile promjene u električnim impulsima mozga. Nalaz EEG-a sastoji se od valova različitih duljina i frekvencija, a za epilepsiju su tipični tzv. šiljci. Svaki napadaj ima karakterističan zapis, pr. Tijekom apsansa šiljak-val kompleksi su frekvencije 3 Hz, a visokovoltazna izbijanja multiplih šiljaka bilježi se kod grand mal napadaja. Kako je u većini slučajeva teško snimiti EEG tijekom napadaja jer su oni ne predvidivi, često se upotrebljavaju metode provokacije kao što su hiperventilacija, fotostimulacija ili snimanje nakon što osoba nije spavala cijelu noć.

Od ostalih metoda tijekom dijagnostičke obrade uobičajene su slikovne pretrage, odnosno CT i/ili MR mozga. Magnetska rezonanca značajna je zbog toga što se može pouzdano utvrditi postoji li na mozgu kakvo strukturalno oštećenje, primjerice tumori, oštećenja nakon moždanog udara, malaformacije krvnih žila. Ako postoji onda je takvo oštećeno tkivo ili okolna tkiva često izvor/žarište epileptičnih napadaja.

Kompjuterska tomografija ili CT u današnje vrijeme nije često korištena metoda. Liječnici najčešće odaberu MR kao pouzdaniju metodu, ne samo zbog toga što je kod MR-a zračenje manje štetnije nego i zbog točnosti i preciznosti. CT se koristi za potvrđivanje ili otklanjanje sumnje za većim tumorima ili u hitnim slučajevima kao što su moždano krvarenje i infarkt.

Neuropsihološki pregled također je jedan od bitnijih dijelova dijagnostike epilepsije. Naime, veza između mozga i načina ponašanja kod bolesnika sa epilepsijom od bitne je važnosti. Kod nekih napadaja pojavljuju se "aure", odnosno predosjećaji, poput naglih prekida aktivnosti, gledanje u jednu točku te halucinacije, nakon čega slijedi "pravi" epileptički napadaj. No međutim kod nekih osoba takvi psihički ispadi su znak djelomično slabijeg funkcioniranja, ali ne i epilepsije. Stoga uz EEG nalaz i nalaz neuropsihološkog pregleda može se isključiti ili utvrditi stvarno postojanje epilepsije.

Liječenje osoba sa epilepsijom provodi se na dva načina : 1. Farmakološko liječenje ,odnosno primjena antiepileptika, ili 2. Neurokiruškim zahvatom na epileptogenoj zoni mozga. U praksi je češća primjena antiepileptika nego operacija mozga jer postoje određeni uvjeti koje osoba treba ispuniti da bi bio kandidat za neurokiruško liječenje. Cilj liječenja je potpuna remisija napadaja. Provodi se individualnim pristupom prema osobi s obzirom na to da su uzroci napadaja različiti.

### 1.1.Farmakološko liječenje

Antiepileptici su lijekovi koji se koriste u liječenju epilepsija. Njihov cilj je kontrola napada bez značajnog djelovanja nuspojava koje lijek ima. Prof.dr.Ivo Lušić u svom radu Epilepsije spominje primjenu AEL isključivo kod simptomatskih epilepsija zbog toga što sprječavaju širenje električnih izbijanja živčanih stanica. Prema godini početka upotrebljavanja dijele se u dvije skupine : "stari antiepileptici" i "novi antiepileptici" . Od 1912.-1978. Godine redom su se upotrebljavali : Fenobarbiton, Metilfenobarbiton, Fenitoin, Acetazolamid, Primidon, Etosuksimid, Sultiam, Karbamazepin, Klobazam, Piracetam te se oni svrstavaju u skupinu "starih antiepileptika". Skupinu "novih antiepileptika" čine lijekovi koji su bili u primjeni od 1989.-2009. Godine a oni su : Vigabatrin, Lamotrigin, Gabapentin, Felbamat, Topiramet, Tiagabin, Fosfofenitoin, Okskarbazepin, Levetiracetam, Pregabalin, Zonisamid, Rufinamid, Stiripentol, Lakozamid, Eslikarbazepin acetat (Hajnšek,Kovačević,Petelin, 2010). Određeni AEL primjenjuje se za određenu vrstu napadaja te svaki AEL ima određeni mehanizam djelovanja, pa su tako glavni mehanizmi djelovanja:utjecaj na provodljivost natrij-kalij kanala, koncentraciju GBA kiseline te otpuštanje neurotransmitera, kao novi mehanizam djelovanja. Kod novodijagnosticiranih epilepsija u proces liječenja započinje se primjenom AEL za napadaj koji osoba ima. Na početku se daje manja doza lijeka koja se postupno povećava sve dok se ne postigne kontrola napada ili dok se ne pojave neke nuspojave.

Ukoliko se pokaže da prvi AEL nije učinkovit ili ga bolesnik ne podnosi preporuča se zamjena lijeka za AEL druge ili treće linije ovisno o karakteristikama osobe i dijagnozi. Monoterapija, liječenje samo jednim lijekom, najčešće je primjenjivana vrsta liječenja, dok se kombinacija dva tri ili više lijekova, politerapija, upotrebljava u manjem broju slučajeva, odnosno u slučajevima rezistentnih epilepsija. Prednosti monoterapije su manja toksičnost, manji broj mogućih nuspojava, te postoji slobodan prostor za izbor drugog lijeka (Lušić, I.) što potvrđuju i brojna istraživanja (Guberman (1998), Schmidt i Gram (1995)). Politerapija se u principu ne preporučuje zbog niza mogućih nuspojava, veće toksičnosti te nepovoljnih interakcija.

### *Valporat (VPA)*

Mehanizam djelovanja : povećava koncentraciju GABA-e, smanjuje propusnost za natrij, a povećava propusnost membrana za kalcijeve ione, što smanjuje podražljivost i izbijanje neurona. Metabolizira se u jetri, gdje inhibira vlastiti metabolizam i metabolizam drugih antiepileptika ( PHT, PB, CBZ) i može povećati njihovu koncentraciju, pa i njihove nuspojave()

Doziranje : 20-60 mg/kg dnevno (1)

Nuspojave : mučnina, povraćanje, ataksija, tremor, porast tjelesne mase, gastrointestinalne tegobe, anemija, hormonski poremećaji, policističnost ovarija, akutna nekroza jetre, trombocitopenija

### *Levetiracetam ( LEV)*

Mehanizam djelovanja : antiepileptik novije generacije, utječe na otpuštanje neurotransmitera i veže se na protein smipatičkih vezikula 2A (Hajnšek, Kovačević, Petelin, 2010)

Doziranje : 500-3000 mg

Nuspojave : antiepileptik s vjerovatno najmanje nuspojava, a one koje se pojavljuju su: glavobolja, vrtoglavica, somnolencija, astenija, infekcije dišnih puteva, poremećaj ponašanja (anksioznost, agitacija)

### *Topiramat (TPM)*

Mehanizam djelovanja : blokira voltažno ovisne natrijske kanale, pojačava inhibitornu aktivnost GABA-e, smanjuje ekscitatornu aktivnost glutamata, inhibira enzim karboanhidrazu (Hajnssek, Kovačević, Petelin, 2010)

Doziranje: 200-400 mg u dvije doze dnevno

Nuspojave: umor, smetnje govora, somnolencija, ozbiljni poremećaji koncentracije, pamćenja i pažnje te ponašanja, gubitak težine, bol u abdomenu, oligohidroza, hipertermija

### *Karbamazepin (CBZ)*

Mehanizam djelovanja : inhibira izbijanje kortikalnih neurona na način da blokira voltažno ovisne ionske Na kanale

Doziranje : 800-1200 mg u dvije doze dnevno

Nuspojave : oslabljen vid, dvoslike, glavobolja, tremor, ataksija, impotencija, Stevens-Johnsonov sindrom

### *Klonazepam (CNZ)*

Mehanizam djelovanja : potencira učinak GABA-e otvaranjem kloridnog kanala GABA-receptora, što dovodi do ulaska klorida i hiperpolarizacije neurona. (Demarin i Trkanjec 2008)

Doziranje : 0,1-0,2 mg/ kg (Demarin i Trkanjec 2008)

Nuspojave : anoreksija, sedacija, poremećaj koordinacije i koncentracije, umor, hiperaktivnost, hipotonija

### *Klobazam (CLB)*

Mehanizam djelovanja : agonist GABA-receptora



Doziranje : 5-10 mg, do max doze od 40 mg u dvije doze dnevno(Hajnšek,Kovačević,Petelin, 2010)

Nuspojave : mučnina, umor, vrtoglavica, glavobolja, suha usta, poremećaj ponašanja, depresija

#### *Fenitoin (PHT)*

Mehanizam djelovanja : smanjuje depolarizaciju na način da smanji provodljivost natrijskih kanala

Doziranje : 200-400 mg/ dan podjeljeno u dvije ili tri doze (Hajnšek,Kovačević,Petelin, 2010)

Nuspojave : ataksija, dvoslike, vrtoglavica, konfuzija, umor, trombocitopenija, lezija jetre, leukopenija

#### *Fenobarbiton (PB) i metilfenobarbiton (MPB)*

Mehanizam djelovanja : vezanje za GABA-receptore, regulacija o voltaži ovisne natrijeve kanale, inhibira glutamat, reducira presinaptički unos kalcija

Doziranje : 50- 200 mg tijekom dana u jednoj ili dvije doze (Hajnšek,Kovačević,Petelin, 2010)

Nuspojave : ataksija, sedacija, konfuzija, agresija, depresija, poremećaj koncentracije i kognitivnih funkcija ,poremećaj ponašanja, osip, trombocitopenija, Stevens-.Johnsonov sindrom

#### *Lamotrigin (LTG)*

Mehanizam djelovanja : inhibira voltažno ovisne natrijeve kanale

Doziranje : 100-200 mg u dvije doze dnevno(Hajnšek,Kovačević,Petelin, 2010)

Nuspojave : glavobolja, vrtoglavica, mučnina, povraćanje, tremor, ataksija, dvoslike, srčane aritmije, anksioznost

### *Okskarbazepin (OXC)*

Mehanizam djelovanja : putem aktivnog metabolita inhibira voltažno ovisne natrijeve kanale

Doziranje : 900-1200 mg/dan u više doza(Hajnšek,Kovačević,Petelin, 2010)

Nuspojave : mučnina,glavobolja,umor,vrtoglavice, somnolencija,dvoslika, Stevens-Johnsonov sindrom, ataksija,osip

### *Lakozamid( LCM)*

Mehanizam djelovanja : veže se za sporo inaktivirajuće ionske kanale ovisne o voltaži

Doziranje : 100/200- 400mg u dvije dozne dnevno(Hajnšek,Kovačević,Petelin, 2010)

Nuspojave : mučnina,vrtoglavica,dvoslike, glavobolja

### *Zonisamid (ZON)*

Mehanizam djelovanja : blokira o voltaži ovisne kanale natrija i kalcija, smanjuje ekscitatornu aktivnost glutamata

Doziranje : 400-600 mg podjeljeno u dvije doze po danu (Hajnšek,Kovačević,Petelin, 2010)

Nuspojave : mučnina,proljev,sedacija, vrtoglavica, agitacija,tremor,ataksija,vidne halucinacije,hipertermija,osip

### *Pregabalin (PGB)*

Mehanizam djelovanja : utječe na otpuštanje neurotransmitora vežući se na alfa-2-delta proteinsku pojedincu voltažno ovisnih ionskih kanala

Doziranje : 150-600 mg u dvije ili tri doze dnevno(Hajnšek,Kovačević,Petelin, 2010)

Nuspojave : somnolencija,ataksija,vrtoglavica,dvoslike,ataksija,zamagljen vid, porast tjelesne mase i apetita

*Gabapentin ( GBP)*

Mehanizam djelovanja : isti kao kod PGB-a

Doziranje : 900- 1800 mg u tri doze dnevno(Hajnšek,Kovačević,Petelin, 2010)

Nuspojave : vrtoglavica, mučnina, dvoslike,umor, porast tjelesne težine i apetita,nistagmus, glavobolja,poremećaj ponašanja

*Primidon (PRM)*

Mehanizam djelovanja : primarno vezanje za GABA a receptore putem aktivnog metabolita fenobarbitala (PB) te blokiranje o voltaži ovisnih natrijskih kanala

Doziranje : 250-1000 mg/dan primjenom u više doza (Hajnšek,Kovačević,Petelin, 2010)

Nuspojave : mučnina,vrtoglavica, sedacija,smetnje vida, nistagmus, glavobolja, Dupuytrenova kontraktura

## 1.2. Kiruško liječenje

Kiruško liječenje epilepsija provodi se kod pacijenata kojima primjena antiepileptika ne pomaže u kontroli epileptičnih napadaja. Kandidati za operativno liječenje su osobe koje boluju od farmakorezistentne epilepsije, epilepsije kod koje napadaji ne prestaju iako je pacijent liječen sa dva različita antiepileptika. Cilj neurokirušskog zahvata na lokaliziranom žarištu epilepsije je ukloniti moždane stanice koje uzrokuju napadaje, ili ako to nije moguće, prekinuti ili oslabiti putove kojima se epileptička aktivnost širi na druge stanice (Kramer, 2009)

Prilikom odabira kandidata za kiruško liječenje, osoba treba ispuniti određene uvjete. Prvi se odnosi na to da pacijent boluje od farmakorezistentne epilepsije. Drugi uvjet je utjecaj napadaja na svakodnevne aktivnosti i mogućnost normalnog funkcioniranja, a određuje se na temelju niza parametara, pr. Frekvencija napadaja i učestalost, nuspojave antiepileptika te utjecaj napadaja na pacijentov život, dok se treći uvjet odnosi na etiologiju epilepsije.

Kako bi se pristupilo operativnom zahvatu pacijent se prije svega dijagnostički obrađuje, a Petelin Ž. sa svojim suradnicima u svome radu dali su smjernice prilikom dijagnostičke obrade, pri čemu je MR pokazala najveći uspjeh. Moderne tehnike u dijagnostičkoj obradi pacijenta prije operacije dijele se na neinvazivne i invazivne. U mogućnost kiruškog liječenja spadaju parcijalni napadaji sa temporalnim ili ekstratemporalnim ishodištem, a čiji uzrok može biti tumor, venska malaformacija ili poremećaj kortikalnog razvoja (Mudrovčić i sur. 2015.)

## 2. Cilj rada

Cilj ovog diplomskog rada je ispitati utjecaj antiepileptične terapije i ostalih parametara na razinu tjelesne aktivnosti kod bolesnika sa epilepsijom.

### 3. METODE ISTRAŽIVANJA

#### 3.1. Uzorak ispitanika

U ovom istraživanju sudjelovalo je 40 osoba oboljelih od epilepsije, 21 muškarac i 19 žena prosječne dobi od 24 do 45 godina ( $35.15 \pm 10.01$ )

#### 3.2. Uzorak varijabli

Uzorak varijabli čini hrvatska verzija internacionalnog upitnika o tjelesnoj aktivnosti (IPAQ-International Physical Activity Questionnaire). Upitnik se sastoji od 5 varijabli : Posao, prijevoz, kućanski poslovi i briga za obitelj, sport i sportska rekreacija, vrijeme provedeno sjedeći. Također, korištene su i varijable o trajanju bolesti, učestalosti napada, vrsti epileptičnog napadaja te vrsti liječenja koje su dio općih podataka iz dokumentacije ispitanika.

#### 3.3. Opis protokola mjerenja

Istraživanje je provedeno u Kliničkom bolničkom centru "Sestre Milosrdnice" na odjelu za neurologiju u Zagrebu .

#### 3.4. Opis testova i varijabli

##### 3.4.1. International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)

Ovaj upitnik služi za mjerenje tjelesne aktivnosti vezane uz zdravlje te se podatci uspoređuju na međunarodnoj razini. Procjenjuje se tjelesna aktivnost populacije od 15 do 69 godine i preporuke su da se ne ispituju osobe mlađe ili starije od navedene dobne granice. Prvi puta je korišten u Ženevi 1998.g na opsežnom istraživanju pouzdanosti i valjanosti tijekom 2002. Godine u više zemalja, a rezultati su pokazali kako te mjere imaju prihvatljiva mjerna svojstva za primjenu na međunarodnoj razini. Upitnik ima dužu i kraću verziju, te se ispitivanje može provesti telefonskim putem ili samostalnim ispunjavanjem . u ovom istraživanju korišten je duža verzija koja se sastoji od 5 kategorija, a to su : posao, prijevoz, kućanski poslovi i briga za obitelj, sport i sportska rekreacija te vrijeme provedeno sjedeći. Varijable se procjenjuju na

način da se vrednuje intenzitet, a on je podijeljen na hodanje, vožnju bicikla te umjerenu i visoku tjelesnu aktivnost, a ukupni rezultat dobio se zbrajanjem trajanja (minute) te učestalosti (u danima) navedenog intenziteta. Za svaku vrstu tjelesne aktivnosti postoji određena energetska potrošnja koja se mjeri metaboličkim ekvivalentom tjelesne aktivnosti, MET, pa se hodanje izražava sa 3.3 MET-a, vožnja biciklom sa 6.0 MET-a, dok je umjerena tjelesna aktivnost izražena sa 4.0 MET-a, a visoka sa 8.0 MET-a (  $1 \text{ MET} = 3.5 \text{ ml O}_2 \cdot \text{min} \cdot \text{kg}$ ). Vrijednost svake pojedine varijable računala se tako da se množila vrijednost MET-a sa trajanjem aktivnosti u minutama/satima i broja dana u tjednu, a konačni rezultat IPAQ upitnika dobiva se zbrajanjem rezultata svake varijable. (Compendium of Physical Activities)

### 3.5. Metoda obrade podataka

Podatci su obrađeni u programu Statistica, a za analizu je korištena analiza varijance ANOVA, te Hi kvadrat test.

#### 4. Rezultati

Tablica 4. Demografski podatci ispitanika(ANOVA)

Demografski podatak	Vrijednost
Dob (godine-aritmetička sredina $\pm$ SD)	35.15 $\pm$ 10.01
Spol (ukupan broj muškarci/žene)	21/19
Zaposleni (%)	64,13%
Nezaposleni (%)	35.87%
Edukacija $\leq$ 12 godina (%)	23,12%
Edukacija $\geq$ 12 godina (%)	76.88%
U braku (%)	46.15%
Nisu u braku (%)	53.85%
Imaju djecu (%)	26.17%
Nemaju djecu (%)	73.83%
Trajanje bolesti (godine aritmetička sredina $\pm$ SD)	9.12 $\pm$ 6.03
Učestalost napada (po godini aritmetička sredina $\pm$ SD)	8.28. $\pm$ 7.56
Generalizirani napadi	32,52%
Žarišni napadi	56.41%
Monoterapija (%)	56.12%
Politerapija (%)	43.88%

Rezultati dobiveni u ovom istraživanju pokazuju da je 2/3 ispitanika radno sposobno, odnosno da su zaposleni bez obzira na to što im je dijagnoza epilepsija. Također zanimljiv podatak je i to da su ispitanici, njih 76.88%, uspješno završili neki vid edukacije u trajanju duže od 12 godina uz redovitu kontrolu napada primjenom antiepileptika. Podatak o tome da 53.78 % ispitanika nije u braku govori nam kako se osobe oboljele od epilepsije teže odlučuju u stupanje u bračnu zajednicu, kao i da se rjeđe odlučuju na potomstvo s obzirom na to velika većina ispitanika nema djecu. Trajanje bolesti je u prosjeku 9 godina, a učestalost napada



procjenjuje se oko 8 tijekom godine, dok je jedan ispitanik doživio njih najviše 15 godišnje. Najzastupljenija vrsta napadaja su žarišni, dok su generalizirani napadi manje zastupljeni. Što se tiče liječenja ispitanici većinom koriste jedan antiepileptik(monoterapija),a njih 43.88 % koriste politerapiju kao sredstvo kontrole napada.

Tablica 5. Odnos varijabli promatranih u IPAQ upitniku (Hi kvadrat)

<b>Demografski podatak</b>	<b>Niska razina tjelesne aktivnosti</b>	<b>Umjeren razina tjelesne aktivnosti</b>	<b>Visoka razina tjelesne aktivnosti</b>	<b>p vrijednost*</b>
<b>Dob</b>	32%	31%	30%	0.57
<b>Spol</b>				
Žene	34%	34%	32%	0.62
Muškarci	32%	33%	35%	0.59
<b>Zaposlenje</b>				
Zaposleni	22%	36%	42%	0.01
Nezaposleni	44%	38%	18%	0.02
<b>Edukacija</b>				
Edukacija ≤12 godina (%)	26%	33%	45%	0.01
Edukacija ≥12 godina (%)	46%	27%	27%	0.02
<b>Bračni status</b>				
U braku (%)	33%	31%	30%	0.12
Nisu u braku (%)	29%	35%	36%	0.15
<b>Potomstvo</b>				
Imaju djecu (%)	38%	29%	33%	0.09
Nemaju djecu (%)	29%	36%	35%	0.34
<b>Trajanje bolesti</b>				

≤ 15 godina	33%	31%	34%	0.81
≥ 15 godina	66%	17%	16%	0.01
<b>Učestalost napada</b>				
≤ 15 napada	34%	40%	26%	0.03
≥ 15 napada	85%	10%	5%	0.01
<b>Vrsta napada</b>				
Generalizirani napadi	66%	24%	10%	0.01
Žarišni napadi	19%	37%	44%	0.04
<b>Vrsta terapije</b>				
Monoterapija (%)	21%	23%	56%	0.02
Politerapija (%)	33%	31%	36%	0.07

*p<0.5. p-vrijednosti smatraju se statistički značajnima*

U tablici 5. vidljivi su odnosi između promatranih varijabli koje su vrednovane u IPAQ upitniku i tjelesne aktivnosti niske, umjerene i visoke razine. Muškarci i žene podjednako se slabo bave tjelesnom aktivnošću što nam ukazuje i p vrijednost tih varijabli. Statistički značajna razlika pronalazi se kod osoba sa statusom zaposlenih koji više prakticiraju visoku razinu tjelesne aktivnosti, dok je razina TA niska kod ne zaposlenih ljudi. Osobe sa edukacijom manjom od 12 godina također više prakticiraju TA više razine, nego osobe čija edukacija seže preko 12 godina. Njihova TA većinom je niže razine. Kada je riječ o ispitanicima koji su u bračnoj zajednici vidljivo je da je tjelesna aktivnost manje primjenjivana nego kod onih koji nisu u bračnoj zajednici, te se oni bave visokom razinom TA. Rezultati pokazuju nisku razinu tjelesne aktivnosti kod osoba sa djecom u odnosu na osobe bez potomstva koje se više bave TA umjerenog intenziteta. TA niskog intenziteta zastupljena je kod ispitanika čije je trajanje bolesti više od 15 godina, kao i oni koji imaju više od 15 napada godišnje. Različita razina TA vidljiva je kod različitih vrsta napada, stoga je visoka razina zastupljena kod osoba sa žarišnim napadajem, a niska kod generaliziranih. Također, primjena terapije djeluje na razinu TA. Rezultati pokazuju kako se osobe liječene jednim lijekom(monoterapija) bave visokom razinom TA više nego oni koji koriste politerapiju.

## 5. RASPRAVA

Život osoba sa epilepsijom tijekom prošlosti nije bio ni malo lagan. U većini kultura bile su karakterizirane kao da su opsjednute te su često bile izolirane iz zajednice, katkad i zatvarane te im je bila ograničena mogućnost bavljenja TA što je rezultiralo i slabijim zdravstvenim statusom bolesnika. Kako je vrijeme odmicalo, brojna istraživanja upućuju na to da se osobe uključuju u različite oblike TA. Rašić (2017.) navodi mnogobrojne pozitivne učinke TA kod osoba sa epilepsijom, kao što su smanjenje učestalosti napada, unaprjeđenje aerobnog kapaciteta i kardiovaskularnog sustava te općenito kvalitete života. Anksioznost i depresija najčešći su psihički poremećaji s kojima se bolesnici susreću te TA ima pozitivan efekt i u području mentalnog zdravlja. Naime, razina endorfina, hormona sreće, povećava se za vrijeme TA te na taj način povezana sa redukcijom stanja anksioznosti, dok na depresiju ima utjecaj razina serotonina koja se također povećava tijekom TA objašnjava Häfele, Feritas, da Silva i Rombaldi(2017). Za razliku od ispitanika u europskoj studiji Baker, Jacoby, Buck, Stalgis i Monneta(2005) koji kažu da se kvaliteta života treba više unaprijediti većom kontrolom napada, ispitanici Hanžek (2015) uz primjerenu i kontroliranu TA imaju bolju kvalitetu života od osoba koje se ne bave TA. Kontrola epileptičnih napada primarni je zadatak antiepileptika, određenih lijekova za pojedinu vrstu napada. Naše istraživanje je pokazalo kako se ispitanici bave višom razinom TA kada koriste samo jedan lijek(monoterapija) za kontrolu napada zbog manje mogućnosti pojavljivanja nuspojava što određeni antiepileptik izaziva. Oni koji su farmakorezistentni koriste politerapiju kao način liječenja. Takvi ispitanici se globalno manje bave TA zbog mogućnosti pojavljivanja većeg broja nuspojava pošto je riječ o kombinaciji dva ili više lijekova. Kvaliteta života također je ocijenjena kao bolja kod ispitanika koji su koristili monoterapiju u odnosu na politerapiju ,uočavaju Pimpalkhute, Bajait, Dakhale, Sontakke, Jaiswal i Kinge(2015). TA nižeg intenziteta, poput hodanja, uočava se kod osoba sa generaliziranim napadima. Dobiveni rezultati kod žarišnih napada su potpuno različiti te se ispitanici bave visokom razinom TA. Kada je riječ o zaposlenju, osobe sa epilepsijom zbog bolesti su etiktirani te ih poslodavci rjeđe zapošljavaju. ako je uspostavljena adekvatna kontrola napada , prikazuje Jakob(1995) u svome istraživanju, oni dobro obavljaju svoj posao, dok status zaposlenosti uvelike utječe na razinu TA. Zbog lošije kontrole napada, nuspojava lijeka kao i psihičkih problema što uzrokuje sama epilepsija, niska razina TA zastupljena je kod nezaposlenih ljudi u odnosu na zaposlene čija je razina TA visoka. Stigma bolesti koja prati osobe sa epilepsijom dosta utječe na njihovo samopouzdanje, društveni život i bračni status. Brak je manje zastupljen u osoba sa

epilepsijom nego kod zdravih ljudi što pokazuju i naši rezultati, a razlog tomu je veliki utjecaj epilepsije na emocionalni i psihički status oboljelih osoba. Iako je bračno zajedništvo bitan faktor u poboljšanju kvalitete života bolesnika, ženske osobe imaju veću mogućnost da neće stupiti u bračnu zajednicu i ako stupe veća je stopa razvoda nego kod muškaraca sa istom dijagnozom prikazuju Terdus, Fonesca i Pereira (2015.) u svom radu. Vidljiva je razlika u razini TA u različitom bračnom statusu gdje se vjenčane osobe globalno manje bave TA nego osobe koje nisi u braku, čija je razina TA visoka. Teže se odlučuju i za potomstvo zbog straha da im potomak neće genetski naslijediti predispoziciju za epilepsiju. Na razinu TA utječu i razni čimbenici epilepsije poput trajanje bolesti kao i učestalost napada. Utjecaj TA na aerobni kapacitet osoba sa epilepsijom potvrđen je u programu intenzivnog vježbanja tijekom 4 tjedna u eksperimentu Nakken, Bjørholt, Johannessen, LoSyning i Lind (1990) gdje je zabilježen porast VO<sub>2</sub>max. Program je utjecao i na smanjenje učestalosti napada, ali se razina antiepileptika u krvi nije promijenila. Aerobnim načinom vježbanja, odnosno niskim intenzitetom, utječe se na smanjenje učestalosti napada i to je razlog zašto je razina TA niskog intenziteta više zastupljena kod osoba koje imaju više od 15 napada godišnje. Veća mogućnost ozljeđivanja povezana je sa učestalosti napada te je i to jedan od razloga niskog intenziteta TA. Trajanje bolesti uvelike određuje TA pa je tako zabilježena niska razina ako bolest traje duže od 15 godina neovisno o učestalosti napada. Na razinu TA utječu brojni faktori, od različitih vrsta napada, vrste liječenja pa sve do čimbenika iz svakodnevnog života. Uz primjerenu kontrolu napada antiepilepticima i uz njihove nuspojave, razina TA može se povećavati prateći napredak pacijenta te sami utjecaj antiepileptika na njegovo cjelokupno stanje. Ovaj rad može biti poticaj za daljnja istraživanja utjecaja pojedinih antiepileptika na razinu TA kod bolesnika sa epilepsijom.

## 6. ZAKLJUČAK

Epilepsija i njezin nastanak kroz povijest različito se tumačio, od prvih zapisa na kamenim pločama, do vjerovanja u starom vijeku kako je to "sveta bolest". U srednjem vijeku osobe oboljele od epilepsije bile su etiketirane kao opsjednute te su ih ljudi zatvarali u različite prostorije i odvajali od zajednice. TA im je bila ograničena pa su takve osobe bile u lošijem zdravstvenom stanju u odnosu na ostalu populaciju. Bitno otkriće dogodilo se u 19.stoljeću kada je centar pažnje postao mozak kao jedino ishodište epileptičnih napada. Engleski neurolog John Hughlings Jackson objasnio je epileptični napad kao prekomjernu aktivaciju moždanog tkiva. Daljnja istraživanja dovela su do detaljnih opisa nastanka bolesti kao i otkrića lijekova, pa je prvi otkriveni lijek bio bromid, a prva moderna farmakologija razvijena je tijekom 19. i 20.stoljeća. uzroci nastanka su mnogobrojni, od trauma mozga, bilo ono mehaničko ili kemijsko, do raznih podražaja koji uzrokuju izbijanje električnih impulsa neuronskih mreža. Razlozi neuronskih izbijanja leže u preosjetljivosti tih stanica, odnosno poremećaj u regulaciji provodljivosti ionskih kanala. Nekada nije moguće odrediti uzrok, pa se takva epilepsija naziva idiopatska, dok je simptomatska ona kojoj je uzrok poznat. Vrste epileptičnih napada dijele se na generalizirane i parcijalne(žarišne) napade. Najpoznatiji generalizirani napad je tzv. veliki napad ( "Grand mal " ). On je ujedno i najdramatičniji zbog svoje kliničke slike u kojoj dolazi gubitka svijesti, grčenja mišića i na kraju faze terminalnog sna. Parcijalni napadi imaju svoje žarište, odnosno točno mjesto nastanka. Primjerenom dijagnostičkom obradom pacijenta određuje se vrsta epilepsije i vrsta epileptičnih napada. Najučinkovitija metoda je metoda EEG-a, gdje se mjeri aktivnost moždanih valova. Nakon postavljene dijagnoze određuje se tijek liječenja. Ono je najčešće farmakološko, primjena mono ili politerapije, dok je kiruško liječenje primjenjivano kod farmakorezistentnih osoba. Cilj liječenja je potpuna remisija napada. Za određeni napad koriste se određeni antiepileptici, poput valporata, karbamazepina i lamotrigina za generalizirane napade te karbamazepin, okskarbazepin i feniton za parcijalne napade. Kako se u prošlosti TA nije preporučavala osobama oboljelim od epilepsije, danas se sugerira na njezinu primjenu zbog raznih dobrobiti. Pozitivan efekt TA odnosi se na smanjenje učestalosti i broja napada, utjecaj na motivaciju, razvoj socijalnog i društvenog života te kognitivnog i psihološkog aspekta osobe. Razina TA u ovom istraživanju uvelike je određena vrstom napada, godinama bolesti, količini napada godišnje, vrstom liječenja te socijalnim okolnostima ispitanika. Osobe sa generaliziranim napadom prakticiraju nisku razinu TA kao i nezaposlene osobe,

osobe koje boluju duže od 15 godina te imaju više od 15 napada godišnje. Također oni koji se liječe s dva ili više antiepileptika prakticiraju nisku razinu TA zbog više nuspojava koji se mogu pojaviti te veće kontrole napada. Oni koji su duže godina bili educirani kao i oni koji su zaposleni, prakticiraju višu razinu TA. Samim time što su zaposleni imaju veće samopouzdanje i motivaciju kako za bavljenjem TA tako i za skladnijim načinom života. Razlog primjene visoke razine TA kod bolesnika sa žarišnim napadom leži u tome što je uzrok njihove epilepsije poznat, točno je određen dio mozga koji je epileptogena zona pa je i kontrola napada bolja, a ako su liječeni samo jednim antiepileptikom manja je mogućnost za pojavu štetnih posljedica lijeka. S daljnjim istraživanjima pojedinih antiepileptika, njihovih nuspojava i utjecaja na TA uvelike će se poboljšati kvaliteta života osoba sa epilepsijom

## 7. LITERATURA

Almeida Souza Tedrus ,G.M.,Corrêa , L., Fonseca, R., Pereira,B. (2015)*Marital status of patients with epilepsy: Factors and quality of life*. Seizure, vol. 27 ( str.66-70) dostupno na : [doi.org/10.1016/j.seizure.2015.02.028](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.02.028)

Baker,G.A, Jacoby,A., Buck,D., Stalgis,C.,Monnet,D. (1997) *Quality of life of people with Epilepsy : A European Study*. Epilepsia 38( 3 ) (str.353-362) dostupno na : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9070599>

Bielen,I., Cvitanović-Sojat,L., Bergman-Marković,B., Kosiček,M., Planjar-Prvan,M., Vukšić,L.,Miketek,G.,Matek,P. (22 August 2007) the 'Collaborative Group for Study Epilepsy Epidemiology in Croatia' *Prevalence of epilepsy in Croatia : a population-based survey* , Acta Neurologica Scandinavica, 116(6): (str. 361-367) dostupno na : [doi.org/10.1111/j.1600-0404.2007.00881.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2007.00881.x)

Cardenas-Rodriguez,N., Huerta-Gertrudis, B., Rivera-Espinosa,L., Montesinos-Correa, H., Bandala ,C., Carmona-Aparicio,L., Coballase-Urrutia, E. (2013) *Role of oxidative stress in refractory epilepsy: evidence in patients and experimental Models*. International Journal of Molecular Science, 14(1) (str. 1455-1476)  
Compendium of Physical Activities <https://sites.google.com/site/theipaq/scoring-protocol>

Demarin,V i Trkanjec,Z. (2008.) *Neurologija za stomatologe*, Zagreb, str. 190-211.

Demarin,V. i suradnici(1998.) *Priručnik iz neurologije*,Zagreb str.151.-201.

Epilepsija.(n.d) U Wikipedia. Dostupno na : <https://hr.wikipedia.org/wiki/Epilepsija>  
Guberman,A. *Monotherapy or Polytherapy for epilepsy?* (1998.),Canadian Journal of Neurological Sciences, 25( 54 ) (str.3-8) dostupno na <https://doi.org/10.1017/S0317167100034892>

Häfele,C.A., Feritas, M.P., da Silva, M.C, Rombaldi, A.J.(2017) *Are physical activity levels associated with better health outcomes in people with epilepsy ?* Epilepsy & Behavior 72 (str. 28-34) dostupno na : [10.1016/j.yebeh.2017.04.038](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.04.038)

Hanžek,J. (2015.) Utjecaj tjeleovježbe na kvalitetu života kod osoba s epilepsijom (diplomski rad) . Kineziološki fakultet, Zagreb

Hrvatska enciklopedija (2012) dostupno na : <http://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?id=33615>

Kramer ,G.(2009) *Dijagnoza epilepsija*, Naklada slap

Medicinski priručnik za pacijente. Dostupno na : <http://www.msdprirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/bolesti-mozga-i-zivcanog-sustava/poremecaji-s-epilepticnim-napadajem/epilepsija>

Mudrovčić,M., Toljan,K.,Popović,J., Njirić,N., Stručić,M., Horvat Velić,E., Đerke,F. (2015) *Epilepsija*. Gyrus, 3(4) (str.176-195) dostupno na : [doi.org/10.17486/gyr.3.1015](https://doi.org/10.17486/gyr.3.1015)

Nakken, K.O., Bjørholt,P.G., Johannessen, S.I., LoSyning,T., Lind,E. (1990) *Effect of Physical Training on Aerobic Capacity, Seizure Occurrence, and Serum Level of Antiepileptic Drugs in Adults with Epilepsy* . Epilepsia, 31(1) (str.88-94) dostupno na : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2303017>

Pimentel, J., Tojal,R., Morgado,J. (2015) *Epilepsy and physical exercise* , Seizure, 25, (str. 87-94) dostupno na : [doi.org/10.1016/j.seizure.2014.09.015](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.09.015)

Prof.dr. Ivo Lušić: E P I L E P S I J E

dostupno na : <https://www.scribd.com/document/28473311/Prof-dr-Ivo-Lu%C5%A1i%C4%87-E-P-I-L>



S.Hajňšek, I.Kovačević, Ź.Petelin ( 2010) *Epilepsija-terapijske smjernice*, Neurol. Croat. 59(1-2) (str.35-52) dostupno na : [http://neurologiacroatia.com/hr/pdf/1-2\\_neuro\\_2010-3.pdf](http://neurologiacroatia.com/hr/pdf/1-2_neuro_2010-3.pdf)

Schmidt,D., Gram,L. (1995.) *Monotherapy versus Polytherapy in Epilepsy*. CNS Drugs, 3(3) (str.194-208) dostupno na : <https://link.springer.com/article/10.2165/00023210-199503030-00005>

Smjernice za farmakološko liječenje epilepsije, radna skupina dostupno na : [http://www.ilae.com.hr/assets/\\_smjernice-za-farmakolo%C5%A1ko-lije%C4%8Denje-epilepsije.pdf](http://www.ilae.com.hr/assets/_smjernice-za-farmakolo%C5%A1ko-lije%C4%8Denje-epilepsije.pdf)

Ź.Petelin,S. Hajňšek, J. Wellmer 1 , G. Mrak 2 , M. Radoš 3 , J. Paladino (2010) *Smjernice u preoprativnoj dijagnostičkoj obradi bolesnika s farmakorezistentnom epilepsijom* , Neurol. Croat. 59 (1-2) (str.23-34) dostupno na : <https://www.bib.irb.hr/504034>