

Epilepsija i psihoza

Učkar, Dora

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:729548>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-08**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Dora Učkar
Epilepsija i psihoza
Diplomski rad



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Željke Petelin Gadže i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

POPIS KORIŠTENIH KRATICA

AEL – Antiepileptički lijek

AET – Antiepileptička terapija

BAP – Bipolarni afektivni poremećaj

CMV – Citomegalovirus

CNS – Central nervous system

CPK – Kreatinin-fosfokinaza

CPK – Kreatinin-fosfokinaza

CT – Computed tomography

DALY – Disability-adjusted life year

DBS – Deep brain stimulation

DNK – Deoksiribonukleinska kiselina

DSA – Digitalna suptrakcijska angiografija

DSM-5 – Diagnostic and statistical manual of mental disorders

EEG – Elektroencefalografija

EKG – Elektrokardiogram

EKT – Elektrokonzulzivna terapija

FIRES – Febrile infection-related epileptic syndrome

GABA – Gama-aminomaslačna kiselina

GBD – Global burden of disease

HIV - Human immunodeficiency virus

IED – Interictal epileptiform discharges

IIP – Interiktalna psihoza

IL-1 β – Interleukin 1 β

IL-6 – Interleukin 6

ILAE – International League Against Epilepsy

LSD – Dietilamid-lizergička kiselina

MIP – Makrofagni upalni proteini
MKB-11 – Međunarodna klasifikacija bolesti, revizija 11.
MR – Magnetska rezonancija
NCP – NeuroCybernetic Prosthesis
NGS – New generation genome sequencing
NMDA – N-metil-D-aspartat
NRK – Neurokirurško liječenje
PCP – Fenciklidin
PET – Pozitronska emisijska tomografija
PFC – Prefrontal cortex
PIP – Postiktalna psihoza
PNEN – Psihogeni neepileptički napadaj
RNS – Responsive neurostimulation
SEEG – Stereoelectroencephalography
SLE – Sistemski eritemski lupus
SPECT – Single photon emission computed tomography
SUDEP – Sudden unexpected death in epilepsy patients
SV2A – Synaptic vesicle 2A
SŽS – Središnji živčani sustav
TLE – Epilepsija temporalnog režnja
VNS – Vagus nerve stimulation
WES – Whole exome sequencing
WGS – Whole genome sequencing
WHO – World Health Organisation

SAŽETAK

EPILEPSIJA I PSIHOZA

AUTOR: DORA UČKAR

Epilepsija je jedna od najčešćih neuroloških bolesti od koje u svijetu trenutno boluje oko 50 milijuna ljudi, čineći je značajnim medicinskim i socijalnim problemom. Definirana je kao bolest mozga karakterizirana stalnom predispozicijom za nastanak epileptičkih napadaja, uz prateće neurobiološke, psihološke, kognitivne i socijalne posljedice tog stanja. Prema smjernicama Internacionalne lige protiv epilepsije (ILAE) iz 2017. godine, epilepsije prema etiologiji možemo podijeliti na genske, strukturalne, metaboličke, imunosno-posredovane, epilepsije uzrokovane infekcijama središnjeg živčanog sustava (SŽS), te epilepsije nepoznate etiologije. Zahvaljujući napretku dijagnostičkih postupaka i terapijskih opcija, epilepsija je jedna od neuroloških bolesti koja se u većine pacijenata može zadovoljavajuće liječiti. Psihijatrijski poremećaji javljaju se u 20 - 30% osoba s epilepsijom, a stopa psihotičnih poremećaja u ovoj je populaciji 6 do 12 puta veća nego u općoj populaciji. Psihoza nije dijagnoza, već klinički sindrom čije je glavno obilježje pogrešna percepcija stvarnosti koja se manifestira pojavom sumanutosti, halucinacija, dezorganiziranog mišljenja i ponašanja, negativnih simptoma, afektivnih simptoma te abnormalne psihomotorike. Psihoza je relativno rijedak komorbiditet u bolesnika s epilepsijom, ali jedan od najistaknutijih psihotičnih poremećaja zbog drugog zdravstvenog stanja. S obzirom na vremensku povezanost s napadajem, može se podijeliti na iktalnu, postiktalnu (PIP) i interiktalnu (IIP), od kojih je potonja najčešća. Prevalencija psihoze najveća je kod žarišne epilepsije, posebice one koja zahvaća medijalni temporalni režanj. Uzrok nastanka je i dalje nepoznat, a dosadašnja saznanja sugeriraju na zajedničku patofiziološku i genetsku podlogu. Ovaj komorbiditet predstavlja izazov u liječenju i zahtijeva individualan i multidisciplinarni pristup s ciljem pobošljanja kvalitete života pacijenta.

Ključne riječi: epilepsija, ILAE, psihoza, halucinacije, sumanutosti

SUMMARY

EPILEPSY AND PSYCHOSIS

AUTHOR: DORA UČKAR

Epilepsy is one of the most common neurological diseases, currently affecting around 50 million people worldwide, making it a significant medical and social issue. It is defined as a brain disorder characterized by a persistent predisposition to epileptic seizures, accompanied by neurobiological, psychological, cognitive, and social consequences of this condition. According to the 2017 guidelines from the International League Against Epilepsy (ILAE), epilepsy can be classified by etiology as genetic, structural, metabolic, immune-mediated, epilepsy caused by central nervous system (CNS) infections, and epilepsy of unknown etiology. Thanks to advancements in diagnostic procedures and therapeutic options, epilepsy is one of the neurological diseases that can be successfully treated in the majority of patients. Psychiatric disorders occur in 20-30% of people with epilepsy, and the rate of psychotic disorders in this population is 6 to 12 times higher than in the general population. Psychosis is not a diagnosis per se, but a clinical syndrome whose main characteristic is distorted perception of reality, which manifests with delusions, hallucinations, disorganized thinking and behavior, changes in affect, negative symptoms and psychomotoric abnormalities. Psychosis of epilepsy is a rare comorbidity in patients with epilepsy, but one of the most prominent psychotic disorders due to another medical condition. It can be classified according to its temporal relation with seizures as ictal, postictal (PIP) or interictal (IIP), with the latter being the most common. The prevalence of psychosis is highest in patients with focal epilepsy, especially those with medial temporal lobe involvement. The cause of onset remains unknown, and current knowledge suggests a common pathophysiological and genetic basis. This comorbidity presents a challenge in treatment and requires an individualized and multidisciplinary approach to improve the patient's quality of life.

Key words: epilepsy, ILAE, psychosis, hallucinations, delusions

SADRŽAJ

1	EPILEPSIJA	1
1.1	UVOD I DEFINICIJA	1
1.2	EPIDEMIOLOGIJA.....	1
1.3	PATOFIZIOLOGIJA	2
1.4	ETIOLOGIJA.....	3
1.5	KLASIFIKACIJA EPILEPSIJA	4
1.6	DIJAGNOSTIKA EPILEPSIJE	7
1.6.1	EEG.....	10
1.7	LIJEČENJE EPILEPSIJE	10
1.7.1	FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE EPILEPSIJE.....	11
1.7.2	NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE EPILEPSIJE	13
1.7.3	UKIDANJE TERAPIJE.....	14
2	PSIHOZA	16
2.1	UVOD I DEFINICIJE.....	16
2.2	EPIDEMIOLOGIJA.....	18
2.3	ETIOPATOGENEZA	18
2.4	KLINIČKA SLIKA.....	22
2.5	DIJAGNOZA	24
2.6	LIJEČENJE	26
2.7	PROGNOZA	29
3	EPILEPSIJA I PSIHOZA	30
3.1	UVOD	30
3.2	EPIDEMIOLOGIJA.....	30
3.3	ETIOPATOGENEZA	31
3.4	KLINIČKA SLIKA.....	33
3.4.1	IKTALNA PSIHOZA.....	34
3.4.2	POSTIKTALNA PSIHOZA.....	34
3.4.3	INTERIKTALNA PSIHOZA	35
3.5	DIJAGNOZA	36

3.6	LIJEČENJE I PROGNOZA.....	37
4	ZAKLJUČAK.....	39
5	POPIS LITERATURE.....	41
6	ZAHVALE	46
7	ŽIVOTOPIS.....	46

1 EPILEPSIJA

1.1 UVOD I DEFINICIJA

Epilepsija je jedna od najstarijih poznatih bolesti, čiji je ishodišni organ slavno prepoznao još Hipokrat. Prepoznavanje tog fenomena seže u daleku povijest drevne Mezopotamije, pa je tako prvi opis kliničke slike pisan klinastim pismom od strane Asiraca prije 4000 godina. Kroz povijest je bolest dobivala razne pridjeve, te su se napadaji nerijetko pripisivali raznih duhovima i bogovima. Danas je definirana kao bolest karakterizirana trajnom predispozicijom za nastanak epileptičkih napadaja te s neurobiološkim, kognitivnim, psihološkim i socijalnom posljedicama tog stanja. Epileptički napadaj (*ictus epilepticus*) je prolazna pojava neuroloških simptoma i/ili znakova (bihevioralnih, somatosenzoričkih, motoričkih, vidnih) zbog abnormalne ekscitabilne ili sinkrone neuronalne aktivnosti u mozgu (1). Dijelimo ih na neprovocirane i provocirane (akutne simptomatske napadaje). Pojava epileptičkog napadaja ne znači nužno da osoba boluje od epilepsije, već se dijagnoza epilepsije postavlja nakon dva ili više neprovocirana ili refleksna epileptička napadaja u međusobnom vremenskom razmaku duljem od 24 sata. Dijagnozu epilepsije također postavljamo i kod bolesnika s jednim neprovociranim (ili refleksnim) epileptičkim napadajem i s vjerojatnošću daljnjih napadaja slično općem riziku za ponavljanje napadaja (najmanje 60%) nakon dvaju neprovocirana napadaja u sljedećih 10 godina, te kod bolesnika s dijagnozom epileptičkog sindroma (1,2). Ipak, za potrebe populacijskih studija ILAE predlaže da se epilepsija definira kao dva ili više neprovocirana epileptička napadaja nastala u razmaku duljem od 24 sata (3).

1.2 EPIDEMIOLOGIJA

Epilepsija je jedna od najčešćih neuroloških bolesti koja pogađa 1-2% svjetske populacije, a zahvaća osobe svih dobi, rasa, spolova i geografskih lokacija (3,4). Smatra se da u svijetu trenutno od epilepsije boluje više od 50 milijuna ljudi, šest milijuna ljudi u Europi, od čega oko 40 000 u Hrvatskoj, čineći ju značajnim zdravstvenim i socijalnim problemom (2,5). U općoj populaciji aktivnu epilepsiju ima 5 – 10 osoba na 1000 stanovnika, a dijagnoza epilepsije postavi se u oko 2,4 milijuna ljudi godišnje (5). Medijan incidencije pojedinačnog akutnog simptomatskog napadaja iznosi 29–39 na 100 000 osoba svake godine. Najčešći je u najmlađoj dobnoj skupini, odnosno kod dojenčadi, te u starijih osoba. Neki od precipitirajućih čimbenika su

vrućica, infekcije, cerebrovaskularna bolest te traumatska ozljeda mozga (3). Opasnost od razvoja epilepsije tijekom života iznosi između 3 i 5%. a incidencija ima tzv. bimodalnu distribuciju (engl. *U-shape*) s najvećom pojavnošću u dojenačkoj dobi, oko puberteta, u generativnoj dobi, s ponovnim rastom u starijoj dobi, posebice kod osoba starijih od 65 godina života (1,6). Osim toga, potrebno je istaknuti kako su prevalencija i incidencija epilepsije viša u zemljama u razvoju u odnosu na razvijene zemlje. U razvijenim zemljama je incidencija viša u osoba niže socioekonomske klase (3). Prema studiji „Globalno opterećenje bolesti“ (Global Burden of Disease) iz 2016. godine, epilepsija je zaslužna za najmanje 13 milijuna DALY (engl. *Disability-adjusted life year*), koji predstavljaju ukupan broj godina proživljenih s nesposobnošću i izgubljenih zbog bolesti, te je zaslužna za oko 0.5% ukupnog opterećenja bolešću. Od 1990. do 2016. godine pratimo značajan pad u stopi mortaliteta idiopatske epilepsije, te nešto blaži pad u DALY, vjerojatno kao odraz povećane dostupnosti zdravstvenih usluga i unaprjeđenja modaliteta liječenja (3).

1.3 PATOFIZIOLOGIJA

Epileptički napadaj nastaje patološkim naglim, ekcesivnim i hipersinkronim izbijanjem skupine neurona koji su međusobno povezani u epileptogenu mrežu. Ishodište epileptičkog napadaja je epileptički fokus, koji je uglavnom kortikalne lokalizacije i čini ga velik broj patološki promijenjenih deaferentiranih neurona. Proces kojim određena regija mozga tijekom nekog vremena postaje hiperekscitabilna i sposobna spontano generirati epileptičke napadaje naziva se epileptogenezom. Za napadaj nije nužna aktivacija cijele epileptogene mreže, već je dovoljan i samo njezin dio, nakon čega ostatak mreže sudjeluje u propagaciji (širenju) napadaja (2). Žarišni (parcijalni) epileptički napadaji karakterizirani su paroksizmalnim izbijanjem u ograničenoj regiji mozga. Poznato je da su neka područja mozga kao hipokampus, entorinalni korteks i amigdala (tzv. medijalni temporalni režanj) osjetljiviji na epileptogene procese. Generalizirani napadaji najvjerojatnije započinju simultano bilateralno u talamusu i drugim supkortikalnim strukturama (diencefalonu i retikularnoj formaciji moždanog debla) (1).

Na staničnoj razini, temelj epileptičkog napadaja je paroksizmalni depolarizacijski pomak, pri kojem ponavljano izbijanje akcijskog potencijala nije popraćeno uobičajenim refraktornim razdobljem, već nastaje produljena membranska depolarizacija te posljedično pojačano otpuštanje ekscitacijskih neurotransmitora u sinaptičke pukotine. Ovo patološko stanje može biti

uzrokovano kanalopatijama, manjkom inhibicijskih ili viškom ekscitacijskih neurotransmitora, te izlaganjem egzogenim ekscitotoksinima koji u konačnici uzrokuju hiperekscitabilnost neurona. Drugi uzrok može biti manjak inhibitornog podražaja, pri čemu dolazi do prekomjernog okidanja dezinhibiranog neurona. Glutamat je glavni ekscitacijski neurotransmitor, dok je GABA (gama-aminomaslačna kiselina) glavni inhibicijski neurotransmitor (2). Treća hipoteza u centar zbivanja postavlja glijalne stanice, posebice astrocite. Glijalne stanice su glavni modulatori sinaptičkog provođenja i sinkronizacije, a njihova disfunkcija može dovesti do hiperekscitabilnosti neurona. Pretpostavlja se da djeluju lučenjem proupalnih citokina i kemokina i mijenjanjem neuronalne funkcije. Primjeri takvih proupalnih faktora koje luče astrociti i mikroglija su makrofagni upalni proteini (MIP), interleukin 6 (IL-6) i interleukin 1-beta (IL-1 β) (7–9). Iako nema egzaktnih spoznaja o nastanku epileptičkog napadaja u svake pojedine osobe, ono što je jasno je činjenica da oni mogu biti posljedica različitih mehanizama koji dovode do zajedničkog rezultata – disbalansa između neuronalne ekscitacije i inhibicije (2,9). Za razliku od akutnog simptomatskog epileptičkog napadaja, epilepsija je poremećaj središnjeg živčanog sustava karakteriziran trajnom sklonošću neuronske mreže ka spontanom patološkom izbijanju, prema svojem karakteru rekurentan i stereotipan (1,2). Epileptogeneza je, stoga, dugotrajan proces transformacije i širenja tkiva sposobnog za generiranje spontanih napadaja, što posljedično dovodi do razvoja epileptičkog stanja i/ili daljnjeg razvoja epilepsije, nakon što je uspostavljena (10). Ove abnormalne neuronalne mreže mogu biti uzrokovane strukturnim, infektivnim ili metaboličkim poremećajima te posredovane neuroinflamacijom. Tijekom tog procesa pretpostavlja se da dolazi do:

- nekroze inhibitornih ili ekscitacijskih neurona, koji utječu na inhibitorne interneurone,
- prekapčanja neurona nakon nekroze ciljnih neurona,
- klijanja kolateralna aksona, pri čemu se izdanci spajaju bilo na okolne neurone, bilo na sebe samog tvoreći tzv. samoinducirajuće krugove.

Važno je naglasiti da se radi o ireverzibilnom procesu (2).

1.4 ETIOLOGIJA

Etiologija je važan čimbenik u odluci o odabiru terapije, ali i procjeni prognoze. Prethodno su se epilepsije dijelile na idiopatske, simptomatske i kriptogene, međutim zbog nepreciznosti su

zamijenjene ILAE-ovom etiološkom podjelom iz 2017. godine. Prema tome, epilepsije možemo podijeliti na:

- genske epilepsije (posljedica kromosomskih ili genskih abnormalnosti),
- strukturalne epilepsije (posljedica kongenitalne malformacije kortikalnog razvoja, vaskularne malformacije, hipokampalne skleroze, hipoksijsko-ishemijske strukturalne abnormalnosti mozga, traumatskih ozljeda mozga, tumora mozga, porencefaličkih cisti),
- metaboličke epilepsije (posljedica mitohondrijskih poremećaja, peroksisomskih poremećaja, stečenog manjka piridoksina),
- imunosno-posredovane epilepsije (tipično kod Rasmussenovog encefalitisa, raznih autoimunskih encefalitisa, steroidne encefalopatije povezane s tireoidnom bolešću),
- epilepsije uzrokovane infekcijama središnjeg živčanog sustava (posljedica preboljele toksoplazmoze, neurocisticerkoze, infekcije CMV-om, HIV-om), te
- epilepsije nepoznate etiologije (primjerice FIRES – engl. *Febrile infection-related epileptic syndrome*).

U pojedinih bolesnika može djelovati više etioloških čimbenika istovremeno (1,2,11).

1.5 KLASIFIKACIJA EPILEPSIJA

Klasifikacija epileptičkih napadaja, redovno revidirana od strane ILAE-e, odraz je znanstvenih i kliničkih dostignuća postignutih na području etiologije i patofiziologije epilepsija, u današnje vrijeme posebice zahvaljujući napretku neuroslikovne dijagnostike i molekularno-genskog testiranja (11). Ona je ključni klinički alat u procjeni osobe koja se prezentira epileptičkim napadajem. Sukladno tome, u prethodnom je odlomku opisana etiološka podjela epilepsija prema ILAE smjernicama iz 2017. godine.

Klasifikacija epileptičnih napadaja danas se uglavnom temelji na kliničkim karakteristikama (fenomenologiji) napadaja. Epilepsija je bolest poznata još iz doba Babilonskog Carstva te iz doba Hipokrata imamo pisane dokaze o tadašnjem raspoznavanju više vrsta epileptičkih napadaja (12). Grčki liječnik Galen u 2. je stoljeću već razlikovao različite uzroke epilepsije i tako stvorio temelje za razlikovanje idiopatskih i simptomatskih epilepsija, definicija kojih se, dakako, znatno mijenjala kroz vrijeme. Nastojanja da se usavrši klasifikacija epilepsija provode se od strane Međunarodne lige protiv epilepsije (ILAE) gotovo od njenog osnutka 1909. godine,

a poseban zamah doživjela su početkom 60-ih godina prošlog stoljeća pod vodstvom Gaustauta. Iz potrebe za standardizacijom i ujednačenim sistem klasifikacije 1964. godine ILAE objavljuje prvu međunarodnu klasifikaciju epileptičkih napadaja. U klasifikaciji epileptičnih napadaja donedavno se upotrebljavala pojednostavnjena verzija klasifikacije ILAE-a iz 1981. i 1989. godine. Godine 1981. Komisija ILAE, predvođena Dreifussom i Penryjem, zahvaljujući podacima koji su im tad bili dostupni, epileptičke napadaje dijeli na žarišne (fokalne) napadaje, generalizirane napadaje te na različite specifične generalizirane tipove napadaja. Klasifikacija epilepsija i sindroma iz 1989. godine bazirala se na prethodnoj, te je imala velik utjecaj širom svijeta i značajno je utjecala na skrb i istraživanje epilepsije (13,14). Dijagnoza tipa napadaja i epileptičnog sindroma temelji se na kliničkim i elektroencefalografskim (EEG) manifestacijama, uz pomoć neuroslikovnih metoda te rezultata molekularno-genskih analiza u pojedinim slučajevima. Godine 2010. ILAE je predložila reviziju klasifikacije napadaja koja odražava napredak u razumijevanju epilepsije kao poremećaja moždane mreže (engl. *Brain network disorder*). S obzirom na etiologiju “idiopatska” postaje “genska” epilepsija, “simptomatska” postaje “strukturalna”/“metabolička” epilepsija (jasan strukturalni ili metabolički poremećaj ili bolest povezani su s povišenim rizikom od razvoja epilepsije), “kriptogena” epilepsija postaje epilepsija nepoznata uzroka. U navedenoj klasifikaciji zadržani su termini žarišni i generalizirani napadaji koji reflektiraju način početka i kliničke prezentacije. Žarišni napadaji zahvaćaju ograničenu regiju jedne hemisfere mozga, dok generalizirani napadaji počinju u bilateralno distribuiranim mozgovnim mrežama, sinkrono, u objema hemisferama od samog početka napadaja, zahvaćajući kortikalne, ali i supkortikalne strukture. Nadalje, umjesto termina jednostavni i kompleksni parcijalni napadaj predlažu se deskriptivniji termini – npr., umjesto potonjeg, predlaže se termin “žarišni diskognitivni napadaj” koji nisu bili dobro prihvaćeni od strane mnogih stručnjaka.

Godine 2017. ILAE objavljuje novu operativnu (praktičnu) klasifikaciju epileptičnih napadaja utemeljenu na klasifikaciji iz 1981., revidiranu 2010. godine (vidi Tablicu 1). Nova klasifikacija dopušta veću fleksibilnost i transparentnost u imenovanju, a bez fundamentalnih promjena. Istovremeno, pruža okvir za daljnje spoznaje i komunikaciju u kliničkoj uporabi (1). Parcijalni napadaji bivaju zamijenjeni žarišnim, oni nastaju patološkim izbijanjem skupine neurona (neuronske mreže) u jednoj hemisferi, dok su generalizirani napadaji posljedica patološkog izbijanja neuronskih mreža u objema hemisferama. Žarišni napadaji mogu biti ograničeni na dio

jednog režnja ili se širiti u druge dijelove istog režnja, druge režnjeve iste hemisfere, pa čak i u drugu moždanu hemisferu. Mnogobrojni su primjeri širenja epileptičkog napadaja iz medijalnih temporalnih struktura u druge dijelove temporalnog režnja, orbitofrontalnu regiju ili inzulu, zatim brza propagacija iz posteriornog korteksa u frontalni režanj te transformacija žarišnog u generalizirani napadaj (15).

Stoga, prema reviziji ILAE iz 2017. godine epileptičke napadaje dijelimo na tri osnovne skupine:

- Napadaji sa žarišnim početkom,
- Napadaji sa generaliziranim početkom,
- Napadaji s nepoznatim početkom (2).

Napadaji sa žarišnim početkom mogu imati motorički ili nemotorički početak. Osim toga, napadaje sa žarišnim početkom razlikujemo ovisno o stanju svijesti, misleći na kvalitativne poremećaje svijesti. Generalizirani epileptički napadaji, slično žarišnim, dijele se na motoričke i nemotoričke (apsans) i gotovo se uvijek pojavljuju s poremećajem svijesti, s iznimkom miokloničkih napadaja, kod kojih je svijest uglavnom očuvana. Termin „bilateralni“ rabi se za toničko-kloničke napadaje koji propagiraju u obje hemisfere, a „generalizirani“ za napadaje koji simultano započinju u objema hemisferama. Novi tipovi žarišnih napadaja uključuju automatizme, prekid aktivnosti, hiperkinetske, autonomne, kognitivne i emocionalne napadaje, termini poput “diskognitivni”, “jednostavni parcijalni”, “kompleksni parcijalni”, “psihički”, “sekundarno generalizirani” više se ne rabe, atonički, klonički, tonički napadaji, epileptični spazmi te miokloni napadaji mogu biti ili žarišni ili generalizirani, te se dodaju novi tipovi generaliziranih napadaja: apsans s mioklonusom vjeđa, miokloni apsans, mioklono-atonički napadaj, mioklono-toničko-klonički napadaj te epileptični spazmi. Napadaji nepoznata početka mogu imati značajke koje još mogu biti klasificirane (1,15).

Tablica 1. Operativna klasifikacija epileptičkih napadaja ILAE, 2017.

Žarišni početak	Generalizirani početak	Nepoznati početak
Očuvana/poremećena svjesnost	Motorički	Motorički
Motorički početak automatizmi atonički klonički epileptički spazmi hiperkinetički mioklonički tonički	toničko-klonički klonički tonički mioklonički miokloničko-toničko-klonički miokloničko-atonički atonički epileptički spazmi	toničko-klonički epileptički spazmi Nemotorički prekid radnje
Nemotorički početak autonomni prekid radnje kognitivni emocionalni senzorički	Nemotorički (apsans) tipični atipični mioklonički mioklonus vjeđa	Neklasificirani
Žarišni napadaji s prelakom u bilateralne toničko-kloničke napadaje		

Modificirano prema Fisher RS , i sur., 2017. (1,15)

1.6 DIJAGNOSTIKA EPILEPSIJE

Dijagnostika epilepsije i pojedinih epileptičkih sindroma opsežna je i često vrlo kompleksna, pri čemu su uz kliničke značajke napadaja, odnosno anamnestičke i heteroanamnestičke podatke, odlučujući nalaz elektroencefalografije (EEG), kontinuiranoga video-EEG poligrafskoga praćenja te magnetske rezonancije (MR) mozga (1).

Kao što je prije navedeno, epilepsija je 2005. godine konceptualno definirana kao moždani poremećaj karakteriziran trajnom predispozicijom za nastanak epileptičnih napadaja te s neurobiološkim, kognitivnim, psihološkim i socijalnim posljedicama tog stanja. Dijagnoza epilepsije postavlja se nakon dvaju neprovociranih (ili refleksnih) epileptičnih napadaja koji su se dogodili u vremenu duljem od 24 sata. Osim toga, nove smjernice omogućuju postavljanje dijagnoze i kod bolesnika s jednim neprovociranim (ili refleksnim) epileptičnim napadajem i s

vjerojatnošću daljnjih napadaja sličnom općem riziku od njihova ponavljanja (najmanje 60%) nakon dva neprovocirana napadaja u sljedećih deset godina (1, 16). Radi se o bolesnicima koji imaju epileptiformnu aktivnost u EEG-u ili potencijalnu epileptogenu abnormalnost u nalazima neuroradiološke obrade (preboljeli moždani udar, u kojih se epileptični napadaj pojavio najmanje nakon mjesec dana, infekcija središnjega živčanog sustava (SŽS), određeni tipovi traume mozga, tumori mozga, greške kortikalnog razvoja itd.). Definicija također uključuje bolesnike s dijagnozom epileptičnog sindroma. Danas umjesto „moždani poremećaj“ koristimo riječ „bolest“, budući da pojam bolest bolje naglašava važnost epilepsije i pacijentima i liječnicima te društvu u cjelini.

Pojavnost epileptičnih napadaja kreće se od 8 do 10% u populaciji tijekom života, te su česta kauzistika u hitnoj službi, stoga je od iznimne važnosti evaluacija bolesnika i diferenciranje akutnoga simptomatskog (provociranog) napadaja od neprovociranog epileptičnog napadaja. Akutni simptomatski napadaji čine 25 – 30% prvih prezentacija epileptičnih napadaja, a pojam se odnosi na epileptične napadaje koji se javljaju u trenutku nastanka sistemskog poremećaja ili su u bliskome vremenskom odnosu s ozljedom mozga (u jednom tjednu od moždanog udara, traumatske ozljede mozga, anoksične encefalopatije ili intrakranijalne operacije, tijekom infekcije SŽS-a, prilikom prve prezentacije subduralnog hematoma, u 24 sata od nastanka teškoga metaboličkog poremećaja). Česti uzroci akutnih simptomatskih napadaja u odraslih su: akutni ishemijski ili hemoragijski moždani udar, subduralno i subarahnoidalno krvarenje, traumatska ozljeda mozga, hipoksijsko-ishemijska ozljeda, apscesi mozga, meningitis i encefalitis, metabolički poremećaji (hipoglikemija, hiperglikemija, hiponatriemija, hipokalcemija, hipomagneziemija, uremija, hipertireoidizam, intoksikacija lijekovima, otrovanje ili predozi ranje te sindrom ustezanja (npr. od alkohola ili bezodiazepina). Neprovocirani napadaji su napadaji nepoznata uzroka, kao i oni koji se pojavljuju kao posljedica preegzistentne lezije mozga ili progresivnoga neurološkoga poremećaja. U diferencijalnoj dijagnostici bolesnika nakon prvog epileptičkoga napadaja potrebno je isključiti: sinkope, tranzitornu ishemijsku ataku (osobito u osoba starije životne dobi), migrenu, panične napadaje i anksioznost, psihogene neepileptičke napadaje, tranzitornu globalnu amneziju, narkolepsiju s katapleksijom i paroksizmalne poremećaje pokreta.

Inicijalna evaluacija bolesnika započinje iscrpnom anamnezom i heteroanamnezom, neurološkim i fizikalnim pregledom, opisom samoga napadaja i postiktalnoga razdoblja, podataka o prethodnim napadajima, prethodnim bolestima, obiteljskoj anamnezi te lijekovima koje bolesnik uzima. Potrebno je tražiti moguće okidače (*trigere*), ako postoje, poput snažnih emocija, bliješteg svijetla, intenzivnog vježbanja, glasnih zvukova, ali i preispitati postojanje nekih fiziološka stanja poput vrućice, deprivacije sna, stresa, perimenstrualnog razdoblja, kako oni potencijalno snižavaju prag napadaja. Pri neurološkom pregledu potrebno je posebno obratiti pozornost na moguće žarišne ispade. Rezultat neurološkoga pregleda u većine je bolesnika uredan, međutim on može ukazivati na strukturalnu podlogu bolesti. U laboratorijskoj evaluaciji bolesnika s prvim napadajem važni su nalazi glukoze u serumu, kompletne krvne slike i ostalih relevantnih biokemijskih parametara (elektrolita, jetrenih i bubrežnih testova, urina, razine alkohola u serumu i urinu, eventualno amonijaka u serumu i drugih toksikoloških pretraga). Također je potrebno učiniti elektroencefalografiju (EEG), zatim EKG kako bi se utvrdile eventualne aritmije kao uzrok sinkope, kao što je npr. sindrom produljenoga QT-a. Obrada uključuje i neuroslikovne metode, primarno magnetnu rezonanciju (MR) mozga, kompjuteriziranu tomografiju (CT) ili ponekad digitalnu suptraksijsku angiografiju (DSA), te nuklearno-medicinske metode– SPECT (engl. *Single Photon Emission Computed Tomography*) i PET (engl. *Positron Emission Tomograph*) mozga. Neuroslikovne metode koristimo radi utvrđivanja uzroka napadaja, odnosno pronalaska potencijalnog strukturnog poremećaja te u predoperacijskoj obradi bolesnika predviđenih za neurokirurško liječenje (u potonjih bolesnika preporuka je učiniti MR mozga na aparatu visoke rezolucije – 3T). Osim toga, u slučaju pojave febrilnosti, promjene mentalnoga statusa i glavobolje, potrebno je učiniti analizu likvora zbog mogućeg meningitisa/encefalitisa (1,2). Pri obradi bolesnika, najveći diferencijalnodijagnostički problem čine sinkope i psihogeni neepileptički napadaji (PNEN). Stoga je ponekad potrebno učiti i vegetativno testiranje (*tilt table test*) te neuropsihološko testiranje (2). Sve veći značaj u dijagnostici epilepsija ima genetsko testiranje. U posljednja dva desetljeća, napredak u genetičkim tehnikama, kao što su oligonukleotidni nizovi, doveo je do identifikacije uzroka nekoliko epileptičkih sindroma. Više od polovice svih epilepsija ima genetsku osnovu, a defekti pojedinih gena u ionskim kanalima ili receptorima neurotransmitera povezani su s nekoliko nasljednih oblika epilepsije, uključujući one prethodno klasificirane kao "idiopatske", ali također i neke žarišne i specifične epileptičke razvojne encefalopatije. Tradicionalno Sangerovo

sekvenciranje, koje omogućuje izravno određivanje nukleotidnog slijeda egzona pojedinačnog gena, zamijenjeno je sekvencioniranjem nove generacije (engl. *New generation sequencing*, NGS), tehnologijom koja omogućava pregled cjeloukupnog ljudskog genoma te specifične gene od interesa u relativno kratkom vremenskom periodu. Ovisno o širini pretraživanja ljudskog DNA primjenjivost NGS-a bazira se na sekvenciranju cijelog genoma (eng. *Whole genome sequencing – WGS*), samo kodirajućih sekvenca (eng. *Whole exome sequencing – WES*) ili određenih skupina gena, odnosno panela (16).

1.6.1 EEG

Elektroencefalografija je odvođenje i registracija promjene bioelektričnih potencijala koji nastaju aktivnošću mozga. Potencijali prikazuju aktivnost većih skupina neurona. Njihove promjene odvođe se pomoću više elektroda s mekog oglavka na minimalno 20-kanalnom uređaju, a zatim se preko sustava pojačala prenose u uređaj za registraciju (1). Rutinski elektroencefalogram (EEG) najosnovniji je i najjeftiniji test za potvrdu dijagnoze epilepsije, neškodljiv i bezbolan, uz mogućnost ponavljanja (2,17). Glavni cilj rutinskog EEG-a u dijagnozi epilepsije je zabilježiti interiktalne epileptiformne ispade (engl. *interictal epileptiform discharges, IED*). Obično se pojavljuju kao šiljci, oštri valovi i šiljak-val kompleksi. EEG je visoko specifična, ali ne i osjetljiva metoda za dijagnosticiranje epilepsije. Ovisno o tipu epilepsije, specifičnost rutinskog EEG-a za pacijente s epilepsijom je 78 do 98.5%, dok osjetljivost može znatno varirati (25-56%), pa tako pacijenti s Lennox-Gastaut sindromom gotovo uvijek imaju abnormalni EEG s epileptiformnim promjenama, dok pacijenti s frontalnom epilepsijom možda nikada neće imati IED na interiktalnom EEG-u. Važno je naglasiti da je u oko 30% bolesnika s epilepsijom EEG u granicama normale. Osjetljivost je posebno niska u pacijenata s intelektualnim poteškoćama ili strukturalnim ozljedama mozga (1,17). Rutinsko (interiktalno) snimanje traje 20 do 30 minuta i uključuje standardne aktivacijske procedure (fotostimulaciju i hiperventilaciju do 3 minute). U nejasnim slučajevima koristimo se EEG snimanjem tijekom cijelonoćnog spavanja ili snimanjem u usnivanju. Potonje se može postići ili medikamentozno ili deprivacijom spavanja, ili još bolje djelomičnom redukcijom. Po mogućnosti, koristimo se i kontinuiranim višednevnim video EEG monitoriranjem koje je specifičnije i senzitivnije od rutinskog snimanja. Nalaz EEG-a značajan u evaluaciji pacijenta te propisivanju i odabiru adekvatne antiepileptičke terapije (1,2).

1.7 LIJEČENJE EPILEPSIJE

U najvećeg broja bolesnika epileptički napadaji se uspjevaju zadovoljavajuće kontrolirati i liječiti dostupnom antiepileptičkom terapijom (AET). Liječenje epilepsije je simptomatsko, odnosno usmjereno na redukciju ili potpuno zaustavljanje pojava epileptičkih napadaja. U liječenju akutnih simptomatskih napadaja koji nastaju kao posljedica metaboličkih i toksičnih poremećaja, liječenje je usmjereno na normalizaciju podležeg metaboličkog poremećaja. Ako se radi o intrakranijalnim procesima kao uzrocima epileptičkih napadaja, njihovo liječenje može rezultirati prekidom napadaja, no zaostale gliozne promjene mogu uzrokovati kontinuiranu pojavu epileptičkih napadaja.

Prilikom postavljanja dijagnoze i započinjanja liječenja potrebno je bolesnika informirati o prognozi bolesti, životnim ograničenjima, mogućnostima liječenja i samopomoći, mogućim komplikacijama i nuspojava odabranog lijeka, te mogućim neželjenim događajima, uključujući i SUDEP (iznenadna i neočekivana smrt u bolesnika s epilepsijom, engl. *Sudden Unexpected Death in Epilepsy Patients*). Iznimno je važno informirati bolesnika o životnim ograničenjima (poput upravljanja motornim vozilom, noćnog rada, rukovanja opasnim alatima ili strojevima, itd.) povezanim s epilepsijom, dok se bolest ne dovede u kontrolu, ali i o preporučljivom životnom stilu i navikama, prehrani, konzumaciji alkohola, planiranju trudnoće, itd. Osim toga, nužno je upoznati bolesnika i obitelj s provocirajućim čimbenicima rizika i metodama pomoći tijekom epileptičkog napadaja (1,5). Antiepileptička terapija uvodi se nakon postavljanja dijagnoze, stoga profilaktička primjena nije opravdana (5).

1.7.1 FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE EPILEPSIJE

Farmakološko liječenje epilepsija podrazumijeva primjenu antiepileptičkih lijekova (AEL).

Antiepileptička farmakoterapija (AET) ima tri glavna cilja:

- kontrolu napada,
- izbjegavanje nuspojava,
- održavanje ili obnavljanje kvalitete života.

Brojne studije pokazuju da rani početak antiepileptičke terapije povećava vjerojatnost postizanja dobre kontrole epileptičkih napadaja, uzevši u obzir da aktivna epilepsija pokazuje naravnu tendenciju pogoršanja (5). Odluka o uvođenju AEL-a mora biti temeljena na procjeni vjerojatnosti ponavljanja napada, mogućih posljedica za bolesnika uslijed novih napada te koristima, ali i potencijalnoj štetnosti (nuspojave, toksičnost) odabranog AEL-a. Konačna odluka

o uvođenju i odabiru AEL-a donosi se nakon informiranog razgovora s bolesnikom, uz njegov pristanak i suradnju, uz obraćanje pozornosti na psihološki profil bolesnika i mogući psihijatrijski komorbiditet (5). Preferira se monoterapija (primjena jednog AEL-a), kad god je to moguće. Temelj uspješnog liječenja epilepsije jest ispravna dijagnoza epilepsije ili epileptičkog sindroma, stoga liječenje započinje primjenom jednog od AEL-a prve linije za dijagnosticirani oblik bolesti, koji po svojim farmakološkim svojstvima najviše odgovara specifičnim karakteristikama svakoga pojedinog bolesnika (dob, spol, životne navike, intelektualne sposobnosti, komorbiditeti, komedikacija, itd.). Antiepileptici (AEL) se mogu podijeliti u dvije osnovne skupine s obzirom na godinu kad su se pojavili u uporabi. U skupinu klasičnih („starih“, „konvencionalnih“) ubrajaju se: fenobarbiton, metilfenobarbiton, fenitoin, acetazolamid, primidon, etosuksimid, karbamazepin, valproati, klonazepam, piracetam. Karakteristike većine klasičnih lijekova su visoka učinkovitost, ali nedovoljno širok spektar djelovanja s obzirom na tipove epilepsije, veliki potencijal razvoja brojnih nuspojava i interakcija, osobito povećanjem doze lijeka, negativan utjecaj na kognitivne sposobnosti te teratogenost (posebice valproati) (1,2,5). Stoga su oni danas u ograničenoj uporabi. U skupinu „novih“ ili modernih lijekova ubrajaju se: lamotrigin, vigabatrin, gabapentin, felbamat, topiramata, tiagabin, fosfofenitoin, okskarbazepin, levetiracetam, brivaracetam, pregabalin, zonisamid, lakozamid, retigabin i dr. Moderni AEL-i odlikuju se podjednakom učinkovitošću, boljim farmakokinetičkim i farmakodinamičkim svojstvima, uz manje nuspojava i interakcija s drugim lijekovima, ali slabijom učinkovitošću nekih kod novodijagnosticiranih žarišnih epilepsija (1). Prema spektru djelovanja, AEL dijelimo na AEL širokog spektra s dokazanom učinkovitošću kod generaliziranih i žarišnih napada te AEL užeg spektra, koji bolju učinkovitost pokazuju u liječenju pojedinih vrsta napadaja (5). S obzirom na mehanizam djelovanja, sve antiepileptike možemo podijeliti na one koji blokiraju, odnosno modificiraju voltažno ovisne ionske kanale (kalijske, natrijske, kalcijске), one koji djeluju na porast aktivnosti gama-aminomaslačne kiseline (GABA), odnosno smanjenje aktivnosti glutamata, te one koji se vežu na protein sinaptičkih vezikula 2A (SV2A) te utječu na otpuštanje neurotransmitora (1). Većina antiepileptika ima uzak „terapijski prozor“, a titracija AEL-a i određivanje adekvatne doze lijeka za svakoga pojedinog bolesnika je individualna. Cilj je najniža učinkovita doza koja ima minimalni utjecaj na svakodnevni život bolesnika, a kojom se postiže potpuna kontrola napadaja (5). Lijekovi koji se najviše koriste su lamotrigin, levetiracetam, zonisamid, okskarbazepin i

topiramatom (2). Monoterapijom se uspijeva postići dobra kontrola epileptičkih napadaja u polovici bolesnika. S dva ili tri lijeka uspijeva se postići prihvatljiva kontrola napadaja u još 15-20 % bolesnika. Otprilike u tri četvrtine bolesnika, nakon duljeg ili kraćeg uzimanja AEL-a napadaji u potpunosti prestaju, odnosno epilepsija ulazi u trajnu remisiju („riješena je“). Bolesnik u kojega najmanje dva optimalno odabrana antiepileptika (u monoterapiji ili u dualnoj terapiji) u adekvatnim dozama nisu dovela do remisije bolesti zadovoljava ILAE kriterije za farmakorezistentnu epilepsiju. Mogući mehanizmi nastanka farmakorezistencije su mehanizmi vezani uz bolest (poglavito strukturne lezije mozga), mehanizmi vezani uz lijek te farmakogenetički mehanizmi (1,5).

1.7.2 NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE EPILEPSIJE

U pacijenata s farmakorezistentnom epilepsijom indicirano je neurokirurško (NRK) liječenje. Uspješnost NRK liječenja ovisi o vrsti epilepsije, dobi bolesnika i duljini trajanja epilepsije, te o kvaliteti prijeoperacijske obrade. Uz iscrpnu anamnezu, neuroslikovne dijagnostičke metode, analizu interiktalnog EEG-a, prijeoperacijska obrada nužno uključuje psihološko testiranje te kontinuirano, višednevno video EEG nadziranje koje je „zlatni standard“ u prijeoperacijskoj obradi. Dodatne neuroslikovne pretrage su PET mozga i iktalni SPECT. Ponekad je u obradi potrebno i invazivno EEG nadziranje (primjerice kod urednog MR mozga na uređaju 3T) koje je superiorno u detekciji dubokih žarišta i praćenju propagacije napadaja (2). Neurokirurško liječenje epilepsije dijeli se na resektivnu u i funkcionalnu kirurgiju. Resektivna neurokirurgija omogućuje najbolje rezultate, a podrazumijeva uklanjanje epileptogene zone. Najčešće se primjenjuje leziotomija te djelomična resekcija režnja (parcijalna lobektomija), dok se lobektomija i hemisferektomija danas rjeđe primjenjuju. U bolesnika kod kojih resekcija nije moguća, primjenjuju se palijativne metode koje uglavnom smanjuju frekvenciju napadaja. Diskonekcijske metode (korpuskalozotomija, multipla subpijalna resekcija) danas su gotovo napuštene. Neuromodulacijske metode primjenjuju različite stimulatore (vagusni, trigeminalni, duboki moždani) kako bi spriječili nastanak napadaja, dok ablativne tehnike (SEEG-om vođena RF-termokoagulacija, gamma-nož i dr.) djeluju slično resektivnim, budući da koagulacijom razaraju epileptogeno žarište (2,18). Vagusna stimulacija (engl. *Vagus Nerve Stimulation*, VNS) je minimalno invazivna neurokirurška metoda liječenja epilepsija, koja se primjenjuje u bolesnika koji nisu kandidati za resektivno neurokirurško liječenje, i to u bolesnika sa žarišnom epilepsijom s prelaskom u bilateralne toničko-kloničke napadaje, ali i generaliziranom

epilepsijom te Lennox-Gastautovim sindromom (1). Postupak se sastoji od implantacije sustava NeuroCybernetic Prosthesis (NCP) koji se sastoji od pulsno generatora, bipolarne VNS elektrode, programatora s pripadajućim programom za IBM kompatibilne kompjutore, vodilice i magnetne pločice za samoregulaciju. NCP se postavlja na lijevi vagusni živac (srednji cervikalni dio). Stimulacija se radi intermitentno 24 sata na dan po predviđenom protokolu, kojih je mnogo (najčešće 30 sekundi „on“ i 5 minuta „off“ razdoblje). Pretpostavljeni mehanizmi djelovanja su: djelovanje putem izravnih aferentnih projekcija, pri čemu dolazi do povećanje praga podražljivosti preko veza s nucleus tractus solitarii i struktura s kojima je on povezan, neurotransmitska modulacija, kojom se povećava učinkovitost inhibitornih neurotransmitera (GABA, glicin) i smanjuje učinkovitost ekscitatornih neurotransmitera i neuropeptida, neuralna „network“ regulacija, te inhibicija aktivnosti makrofaga preko acetilkolinskih receptora, stišavanjem prevelike protuupalne aktivnosti makrofaga. Nuspojave su većinom prolazne te su posljedica stimulacije gornjeg i rekurentnog laringealnog živca. U kombinaciji s antiepilepticima postiže se smanjenje učestalosti napadaja za oko 40-50%, u pojedinih pacijenata je taj postotak i veći (1,19).

Ketogena dijeta ubraja se u dodatne, suportivne mjere, a temelji se na povećanom unosu masti te niskom unosu ugljikohidrata, sa svrhom indukcije korištenja masti kao primarnog energetskog goriva. Povišena razina ketona u serumu djeluje antikonvulzivno i smanjuje frekvenciju epileptičkih napadaja. Danas se koristi kao adjuvantna terapija u liječenju djece s refraktornom epilepsijom (Dravetin sindrom, infantilni spazmi, epilepsija povezana s tuberoznom sklerozom) (2).

1.7.3 UKIDANJE TERAPIJE

Ukidanje terapije ne treba razmatrati prije isteka perioda od minimalno dvije godine bez epileptičkih napada. Bolesnici koji su bez epileptičkih napadaja tijekom duljeg razdoblja često žele prekinuti AET. Pri tomu treba uzeti u obzir da je, prema podacima multicentričnih kliničkih studija, rizik ponovljenog epileptičkog napadaja nakon prestanka uzimanja terapije oko 34 % (27-43 %). Odrasli pritom imaju veći rizik za ponovljene napadaje u usporedbi s djecom (39 % naspram 31 %). Ne postoje jasne i sigurne smjernice za ukidanje terapije, stoga se ova odluka donosi na individualnoj razini, u dogovoru s bolesnikom i njegovom obitelji uz informiranje o koristima i rizicima ukidanja AET-a. Rizik relapsa nakon ukidanja terapije je velik, a najveći je

tijekom smanjivanja doze i unutar godine dana od prestanka uzimanja AEL-a (5,19). U donošenju odluke o ukidanju terapije potrebno je razmotriti:

- duljinu perioda bez napadaja,
- dob bolesnika (djeca imaju manji rizik relapsa od odraslih osoba),
- trajanje aktivne bolesti (dulji period od početka bolesti do postizanja remisije i veća frekvencija napada povećavaju rizik od relapsa),
- vrstu epileptičkih napada i etiologiju (miokloni napadi, žarišni napadi s prelaskom u bilateralne toničko-kloničke napade te istovremena pojava više vrsta napada povezani su s povećanim rizikom od relapsa, kao i strukturalne promjene parenhima mozga),
- neurološki deficit ili kognitivno oštećenje (povećavaju rizik od relapsa nakon ukidanja terapije)
- elektroencefalografija
- stav bolesnika prema ukidanju terapije.

Terapija se ukida postupno i sporo, preporučljivo tijekom perioda ne kraćeg od šest mjeseci, a često i duljeg. Ukoliko je bolesnik na politerapiji, potrebno je postupno ukidati jedan po jedan antiepileptik (5).

Bolest se smatra uvedenom u trajnu remisiju ukoliko je bolesnik bez napadaja 10 godina ili je pet godina bez antiepileptičke terapije. Iako se ovakvi bolesnici mogu smatrati izliječenim, ovaj termin se izbjegava jer oni i dalje imaju veći rizik od zdrave populacije za ponovno javljanje epilepsije kasnije u životu. Stoga se prema revidiranim preporukama Internacionalne lige protiv epilepsije (ILAE) bolest smatra riješenom (engl. *resolved*), a ne izliječenom. Epilepsija se smatra riješenom i u onih bolesnika koji imaju epileptički sindrom ovisan o dobi te su prošli životnu dob specifičnu za sindrom (1,14).

2 PSIHOZA

2.1 UVOD I DEFINICIJE

Pojam psihoza koristi se preko 170 godina te je postupno evoluirao kao odraz znanstvenog i društvenog konteksta pripadajućeg perioda.(20). Psihoza se kolokvijalno, ali i u kliničkoj praksi koristi kao tzv. „*umbrella term*“ za različita stanja, međutim ona nije dijagnoza unutar međunarodno priznatih klasifikacija, već je priznata kao klinički sindrom, odnosno skup simptoma čije je glavno obilježje prekid veza s realnošću zbog bihevioralnih, emocionalnih i kognitivnih poremećaja. Psihoza predstavlja odmak u iracionalni svijet, gubitak sposobnosti prosudbe realnosti, u kvaliteti ili kvantiteti, barem jedne ili više psihičkih funkcija, bilo koje etiologije. Važna je obavezna prisutnost sumanutih ideja i/ili halucinacija (pozitivni simptomi), a može uključivati i negativne simptome, dezorganizirano mišljenje, kognitivne simptome, afektivne simptome, kao i promjene psihomotorike (21). Psihoteične simptome možemo pronaći u mnogim psihičkim poremećajima i stanjima, a prema tome psihoze ugrubo možemo podijeliti na primarne i sekundarne, ili na idiopatske psihoze, psihoze zbog drugog medicinskog stanja i psihoze uzrokovane drogama (toksične psihoze) (22–24). Primarni psihoteični poremećaji predstavljaju arhetip psihičkih poremećaja te se zbog iznimne šarolikosti i stalno prisutnih kliničkih i dijagnostičkih dvojbi nazivaju i „bolesti s tisuću lica“. Prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti, 11. revizija (MKB-11) u njih ubrajamo shizofreniju, shizoafektivni poremećaj, shizotipni poremećaj, sumanutu poremećaj, akutni i prolazni psihoteični poremećaj i druge nespecificirane shizofrenije (vidi Tablicu 2). Poremećaji u ovoj skupini nazivaju se primarnim psihoteičnim poremećajima jer su psihoteični simptomi njihova definirajuća značajka. Iako se pojave gubitka ili izobličenja stvarnosti javljaju u kontinuumu i mogu se naći u cijeloj populaciji, poremećaji u ovoj skupini predstavljaju obrasce simptoma i ponašanja koji se javljaju s dovoljnom učestalošću i intenzitetom da odstupaju od kulturalnih ili subkulturalnih očekivanja. Ostali poremećaji kod kojih možemo pronaći psihoteične simptome ili psihoteičnu kvalitetu simptoma, ali oni nisu nužni za postavljanje osnovne dijagnoze jesu psihoteične dekompenzacije afektivnih poremećaja, psihoteični poremećaji uvjetovani psihoaktivnim tvarima, organski uvjetovani psihoteični poremećaji (sekundarni psihoteični poremećaji), psihoteične dekompenzacije u okviru demencije, psihoteične dekompenzacije poremećaja ličnosti te postpartalne psihoze (21,22,25,26).

Psihotična epizoda (akutni psihotični poremećaj) podrazumijeva akutni nastanak simptoma iz više dimenzija, uključujući pozitivne (npr. sumanutosti, halucinacije), negativne (npr. afektivna otupjelost, socijalno povlačenje, alogija, anhedonija, avolicija), kognitivne (npr. smetnje pažnje, apstraktnog mišljenja, izvršnih funkcija), afektivne (npr. anksioznost, depresija) i psihomotorne (npr. katatonija, bizarnosti, psihomorna usporenost ili agitacija). Dijagnoza akutnog psihotičnog poremećaja temelji se na kliničkoj slici te se primjenjuju kriteriji Međunarodne klasifikacije bolesti, 11. revizija (MKB-11) i Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje, 5. revizija (DSM-5). Duljina trajanja psihotičnih simptoma važna je odrednica u obama klasifikacijskim sustavima, ali između navedenih klasifikacija postoje brojne razlike. Unatoč deskriptivnim modelima sadržanim u ovim klasifikacijskim sustavima, oni ne omogućuju uvijek da se na temelju kliničke slike prve psihotične epizode utvrdi radi li se o prvoj epizodi shizofrenije ili drugog psihotičnog stanja (26).

Prema pregledanoj literaturi, a u kontekstu ovog rada, važno je ponovo istaknuti da pojam psihoza obuhvaća širok spektar stanja, dok je psihotična epizoda egzaktniji entitet, unatoč tome što se u radovima često koriste naizmjenično.

Tablica 2. Shizofrenija ili drugi primarni psihotični poremećaji, prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti, 11. revizija (25,26)

Shizofrenija ili drugi primarni psihotični poremećaji
6A20 Shizofrenija
6A21 Shizoafektivni poremećaj
6A22 Shizotipni poremećaj
6A23 Akutni i prolazni psihotični poremećaj
6A24 Sumanuti poremećaj
6A25 Simptomatske manifestacije primarnog psihotičnog poremećaja (uzrokovane psihoaktivnim tvarima i sekundarne)
6A2Y Drugi primarni psihotični poremećaj
6A2Z Nespecificirana shizofrenija ili drugi primarni psihotični poremećaj

2.2 EPIDEMIOLOGIJA

Kombinacija bioloških čimbenika poput spola, genetskih čimbenika, obiteljske anamneze psihotičnog poremećaja povećava rizik pojedinaca za razvoj akutne psihoze. Kod osobe s biološkom predispozicijom za psihozu, različiti sociodemografski, okolišni i medicinski čimbenici mogu potaknuti psihotičnu epizodu. Osobe kod kojih je prisutan potencijalni izvor stresa, kao što je fizički stres (npr. prekomjerno konzumiranje alkohola, nepravilna prehrana, neispavanost), okolišni stres (migracija, velike životne promjene), emocionalni stres (npr. poteškoće u društvenim odnosima) ili stresni životni događaj (npr. gubitak voljene osobe, zlostavljanje u djetinjstvu), imaju veću vjerojatnost za razvoj akutne psihoze. Nadalje, studije pokazuju da izloženost psihotropnim drogama (npr. amfetaminima) i kanabisu (tj. marihuani) može povećati podložnost pojedinca na psihozu i tako ubrzati rani početak psihotične epizode (23). U općoj populaciji, ukupna cjeloživotna prevalencija bilo kojeg psihotičnog poremećaja iznosi oko 3%, a jednogodišnja incidencija između 0.01 i 0.035%. Kod 0.21% razvija se sekundarna psihoza zbog nekog drugog medicinskog stanja. Shizofrenija i srodni psihotični poremećaji pogađaju oko 0.87% odraslih osoba te je stopa prevalencije u SAD-u između 0.25% i 0.64%, a epizode se obično javljaju tijekom kasne adolescencije i rane odrasle dobi. Shizoafektivni poremećaj javlja se u 0.32% osoba, dok je prevalencija shizofreniformne psihoze vrlo niska, oko 0.07%. Prevalencija sumanutog poremećaja je oko 0.18% i češće je dijagnosticiran u žena. Kratkotrajni psihotični poremećaj neobično je rijedak u općoj populaciji, a javlja se dvostruko češće kod žena nego kod muškaraca (23,27). Potrebno je istaknuti da se 10 do 15% psihoza javlja prije 18. godine života (psihoze s ranim početkom), a 1 do 3% prije 13. godine (psihoze s vrlo ranim početkom) (27).

2.3 ETIOPATOGENEZA

Psihoza je, prema sadašnjem shvaćanju, klinički sindrom, ona nije nozološka jedinica. Unatoč brojnim istraživanjima i teorijama o etiologiji i patofiziologiji psihotičnih simptoma, još uvijek ne možemo odrediti točne mehanizme koji djeluju u pojedinačnim slučajevima psihotičnih epizoda. Iako su koncept i definicija psihoze karakterizirani temeljnim kliničkim simptomima deluzija, halucinacija i dezorganiziranog razmišljanja, najvjerojatnije su ti simptomi zajednički krajnji ishodi različitih uzroka (primarnih psihijatrijskih bolesti, korištenja psihoaktivnih tvari i raznih medicinskih stanja) i etiopatogenetskih putova, koji svi mogu dovesti do slične kliničke

slike (20,24). Prema Emilu Kraepelinu, ljudski mozak ima samo ograničen broj tipova reakcija (koncept koji se odnosi na Bonhoefferove tipove reakcija) na etiopatogenetski činitelj (28,29). To potvrđuje i učinkovitost antipsihotika na simptome psihoze, neovisno o podležućem psihičkom poremećaju (dijagnozi) (20).

Danas je u literaturi prihvaćena teorija da međudjelovanjem genoma i nepovoljnih okolnosti tijekom neurorazvoja dolazi do poremećene dinamike neuralnih mreža, što dovodi do gubitka povezanosti i usklađenosti među neuronima, a to u konačnici ima za posljedicu poremećaj njihove funkcije. U prilog genskoj komponenti govori činjenica da se ovi poremećaji češće događaju u nekim obiteljima, gdje se „provlače“ kroz generacije. Tako su, primjerice, istraživanja utvrdila da je nasljednost shizofrenije oko 80%. Ovakvi podaci, uz nedvojbeno velik utjecaj nasljeđa, govore u prilog utjecaja i okolišnih čimbenika.

Mnogi psihijatrijski poremećaji, čiji prvi simptomi počinju u mlađoj odrasloj dobi, imaju svoje uzroke u fetalnom razdoblju. Fetalni je razvoj mozga visokoorganiziran proces, koji postavlja temelje kasnijem funkcioniranju mozga. Stoga, čimbenici koji narušavaju ovaj kontinuitet djeluju na njegov razvoj i povećavaju vulnerabilnost na nepovoljne događaje za vrijeme adolescencije. Prenatalni i perinatalni čimbenici koji utječu na razvoj mozga uključuju: izloženost majke zaraznim bolestima (npr. HSV-2, *Toxoplasma gondii*) sa stvaranjem imunskog odgovora, hipoksija, gestacijski dijabetes, mala porođajna težina, majčino uzimanje sredstava ovisnosti, stres, simptomi anksioznosti i depresije u majke, kao i loš nutritivni status majke (26).

Strukturne promjene mozga koje koreliraju s prvom psihotičnom epizodom uključuju atrofiju prefrontalne sive tvari, povećanje moždanih komora, proširenje sulkusa, atrofiju sive tvari prednjeg cingularnog korteksa i temporalnog korteksa, kao i hipokampusa, amigdala te ukupne sive tvari u usporedbi sa zdravim osobama (26,30). Utvrđena je i oslabljena povezanost neurona zbog gubitka bijele tvari, posebice u kortikotalamičnim putevima. Neonatalna lezija hipokampusa remeti razvoj kortikalnih i subkortikalnih mreža ove regije i mijenja funkcionalnu povezanost između hipokampusa i prefrontalnog korteksa (engl. *prefrontal korteks*, PFC). Ova oslabljena funkcionalna povezanost može utjecati na sinaptičko obrezivanje tijekom rane adolescencije, važan proces sazrijevanja živčanih puteva, time dovodeći do aberantnog obrezivanja PFC neurona (31,32). Osim toga, i svaka psihotična epizoda može biti neurotoksična

te uzrokovati strukturne promjene mozga. Novija istraživanja SPECT-om utvrdila su hipoperfuziju u nekoliko područja mozga, od čega je kod prve psihotične epizode najizraženija hipoperfuzija prefrontalog korteksa. Smatra se da postupno, s razvojem bolesti, dolazi do „širenja“ ove pojave u stražnje dijelove mozga (26,30,32).

Dok se mozak dugo smatrao imunoprivilegiranim organom, trenutno se intenzivnije istražuje i uloga neuroinflamacije u razvoju psihoze, a koju mogu uzrokovati različiti čimbenici, poput prenatalne infekcije, stresa, hipoksije i ozljede mozga (26). Prema nedavnim studijama, sistemska upala niskog stupnja i povišeni proupalni citokini, koji potencijalno proizlaze iz genomske predispozicije ili odgovora na čimbenike okoliša, mogu dovesti do astrocitne disfunkcije i/ili aktivacije mikroglije, što dovodi do aberantnog obrezivanja dendrita i sinaptičkih promjena (32,33).

Upotreba kanabisa jedan je od odavno poznatih čimbenika koji utječu na rizik za pojavljivanje psihoze. Konzumacija kanabisa bilo kada tijekom života povećava rizik od nastajanja psihotičnog poremećaja za 1.4 puta, dok ovisnost o kanabisu povisuje taj rizik čak 3.4 puta. Također, osobe koje konzumiraju kanabis imaju raniji početak psihotičnog poremećaja za dvije do tri godine u odnosu na osobe koje ga ne konzumiraju. Uzimanje kanabisa pogoršava tijek psihotičnih poremećaja, uključujući shizofreniju, u smislu većeg broja relapsa i hospitalizacija te više izraženih i brojnijih pozitivnih simptoma. Dietilamid-lizergičke kiseline (LSD) u umjerenim do visokim dozama u zdravih osoba izazivaju kratkotrajne psihotične simptome, ali ne uzrokuju negativne simptome. Fenciklidin (PCP), s druge strane, uzrokuje i pozitivne i negativne simptome. Uzimanje kokaina i metamfetamina može inducirati paranoidne sumanutosti, vidne i slušne halucinacije. Navede supstance uzrokuju psihotične epizode uzrokovane supstancama, dakle radi se o zasebnom entitetu, ali postoji povezanost i sa shizofrenijom. Tako će npr. 34% osoba nakon psihotične epizode uzrokovane kanabisom, 26% halucinogenima te 22% amfetaminima, „prijeći“ u shizofreniju (26).

I traume iz djetinjstva i stresni događaji u odrasloj dobi (npr. smrt voljene osobe, teška bolest ili gubitak posla) snažno su povezani sa psihozom. Model stres-dijateza sugerira da bi osovina hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HPA) mogla biti primarni fiziološki mehanizam koji posreduje u odnosu između psihosocijalnog stresa i psihoza. Određena područja mozga mogu biti osjetljivija na učinke hormona stresa u razdoblju kad se ona najviše razvijaju, npr.

hipokampus (koji prolazi značajan razvoj tijekom prve dvije godine života) može biti osjetljiviji na stresore koji se javljaju tijekom ranog djetinjstva, dok izloženost stresu tijekom kasnog djetinjstva i adolescencije može dovesti do promjena u volumenu amigdale i frontalnog korteksa. Odrasli s poviješću traume u djetinjstvu imaju smanjenu količinu sive tvari u frontalnim i limbičkim mrežama, što se također opaža kod pacijenata s psihozom (32). Od ostalih egzogenih čimbenika, na nastanak psihoze utječu i odrastanje u urbanim sredinama, nepovoljne socioekonomske prilike, migracije, a spominje se i zagađenost zraka (26).

Aberantna dopaminergička aktivnost najistraženiji je i najjasniji uzročni mehanizam nastanka psihoze. Smatra se da su pozitivni psihotični simptomi uzrokovani viškom dopamina u mezolimbičkom traktu. Jedan od najvažnijih rezultata istraživanja u oboljelih od shizofrenije je povećana sinteza dopamina u asocijativnom strijatumu, utvrđena PET snimanjima. Pretpostavlja se da bolesnici zbog pojačane dopaminske aktivnosti u strijatumu ne mogu filtrirati informacije (engl. *sensory gating deficit*), pri čemu korteks biva preplavljen informacijama, uzrokujući sumanutosti i halucinacije. U dopaminskim sinapsama, dopamin se oslobađa u sinaptičku pukotinu i djeluje na D2-receptore na GABA (γ -aminomaslačna kiselina) neuronima. Stimulacija D2-receptora viškom dopamina uzrokuje smanjenje aktivnosti ovih GABA neurona. Budući da su oni inhibicijski, smanjenje njihove aktivnosti dovodi do smanjenja inhibitornog učinka na izlazne neuronske puteve koje oni kontroliraju (26). Svi antipsihotici u upotrebi utječu na središnji dopaminski sustav, uz jasnu korelaciju između afiniteta antipsihotika za D2 receptor i njihove kliničke učinkovitosti. Što je antipsihotik učinkovitiji u blokiranju D2 receptora, to je njegov klinički učinak jači, a nedavne studije sugeriraju i da klinička učinkovitost antipsihotika također može biti posredovana modulacijom aktivnosti D1 receptora (34). Dopaminski sustav ne funkcionira samostalno, već se nalazi u stalnoj, dinamičkoj interakciji s ostalim sustavima. Dopaminski neuroni imaju različite glutamatergičke, gabaerģičke, serotoninergičke i kolinergičke neurone. Disfunkcionalan glutamatergički i gabaerģički prijenos povezuje se s razvojem negativnih simptomima, posebice sa socijalnim povlačenjem. Uravnotežena ekscitacijska (glutamaterģička) i inhibitorna (gabaerģička) neuralna aktivnost potrebna je za sinkronizirane neuralne oscilacije. U shizofreniji je zabilježena povišena razina glutamata i glutamina (metabolita glutamata) u hipokampusu, talamusu i strijatumu, te se pretpostavlja da ova povećana glutamatna transmisija dovodi do ekscitacije koja smanjuje kongitivne sposobnosti. Više je studija otkrilo smanjenu funkciju N-metil-D-aspartat (NMDA) glutamatnog

receptora, posebice na inhibitornim GABA interneuronima u frontalnom korteksu. Uloga GABA-e, važnog inhibitornog neurotransmitora, kompleksna je i nedovoljno razjašnjena. Općenito govoreći, smatra se da povratna sprega između gabaergičke i glutamatergičke disregulacije i ekscitotoksičnosti uzrokovane glutamatom rezultira hipokampalnim hipermetabolizmom i atrofijom, koji utječu na razvoj psihotičnih poremećaja (26,32,34). Pojačana aktivacija serotoninских 5HT_{2A} receptora u korteksu, koji se nalaze na glutamatnim neuronima, povezuje se s nastankom halucinacija (26). Nadalje, postoje dokazi i o neravnoteži acetilkolina, koja je prvi put otkrivena promatrajući učinke pušenja kod bolesnika sa shizofrenijom. Naime, dokazano je da nikotin pojačava učinak acetilkolina, te je kod pušača zabilježeno poboljšanje kliničkih simptoma (35).

Identifikacija ključnih etioloških i patofizioloških -komponen~~ate~~ i njihova međusobna interakcija u razvoju psihoze i dalje predstavljaju izazov.

2.4 KLINIČKA SLIKA

Sumanute ideje su, uz halucinacije, najučestaliji simptom u psihozama. Sumanutosti (deluzije, „fiksirana uvjerenja“) su zablude nedostupne korekciji, za koje je bolesnik uvjeren da su istinite. Bolesnik je njima zaokupljen te se obično i ponaša u skladu s njima, a povezane su s nedostatkom uvida. One nisu nastale na logičkoj osnovi i, koliko god drugim osobama izgledale bizarno i apsurdno, za oboljelu osobu one su realnost i ne mogu se „ispraviti“ nikakvim dokazima ni objašnjenjima. Sumanutosti se uvijek odnose na bolesnika, a mogu biti bizarne (npr. da im se šalju poruke preko televizije, da im je netko ukrao organ bez vidljivog ožiljka), ali i nebizarne, koje je katkad teže prepoznati jer su moguće (npr. ideje o bračnoj nevjeri, o prisluškivanju telefona). Bizarne deluzije su pojave koje su fizički nemoguće ili nisu shvatljive ljudima iz istog kulturnog miljea.

Halucinacije su doživljaji podražaja kojeg nema, uz kvalitetu doživljaja kao da su stvarne. One su živopisne i jasne, imaju punu snagu i učinak percepcije te nisu pod svojevremenom kontrolom. Pojavljuju se pri punoj svijesti, a prema modalitetu mogu biti slušne, vidne, cenestetske, oflaktorne, gustatorne, taktilne, imperativne i druge. Najčešće su slušne halucinacije.

Dezorganizirano se mišljenje odnosi na disocirano mišljenje, te je ono posljedica poremećaja toka asocijacija. U blažem obliku, ovaj se formalni poremećaj mišljenja uočava nakon duljeg

govora. U početku se bolesnika može slijediti, nakon čega se determinirajuća nit gubi. Kod težeg oblika govor je od početka nerazumljiv, bez logičkih poveznica između rečenica.

Dezorganizirano ponašanje jest neobično ponašanje koje nije usmjereno cilju i nema svrhu. Teži oblik toga mogu biti katatona uzbuđenost ili katatona zakočenost. Negativni se psihotični simptomi ponekad teško uočavaju i raščlanjuju od simptoma depresije.

Negativni simptomi označuju sniženje ili prestanak normalnih aktivnosti, interesa, motivacije i želja. Ima ih mnogo, a pet glavnih negativnih simptoma čine: zaravnjen afekt, alogija (smanjena količina govora i spontanijeh elaboracija), anhedonija (nedostatak zadovoljstva u inače ugodnim aktivnostima, ponajprije u planiranju i iščekivanju takvih aktivnosti), autizam (asocijalnost; smanjenje inicijative za formiranje bliskih odnosa s drugim osobama, uključujući i seksualne aktivnosti) te avolicija (smanjena inicijativa i ustrajnost prema svrsihodnim radnjama, gubitak želje i interesa za usmjerenim aktivnostima, uključujući i održavanje osobne higijene).

Kognitivni simptomi uključuju: smanjenu brzinu procesuiranja informacija, povezanu sa smanjenom psihomotornom brzinom, poremećaj pamćenja (radnog, verbalnog, autobiografskog i epizodnog), otežano pohranjivanje i upotreba novih informacija, poremećaj izvršnih funkcija (otežana kontrola i percepcija vlastitog ponašanja, kognitivna fleksibilnost, planiranje), poremećaj pažnje, poremećaj socijalne kognicije (posebice razumijevanje facijalne ekspresije) te poremećaj verbalne fluentnosti.

Od afektivnih simptoma česti su simptomi sniženog raspoloženja i depresije, ali i pesimistična razmišljanja te suicidalnost. Oni su, za razliku od negativnih simptoma, subjektivan doživljaj.

Psihomotorni simptomi ponekad su neprepoznati, u sjeni „impresivnijih“ simptoma poput deluzija i halucinacija. Takvi simptomi mogu biti: povišena psihomotorna aktivnost, snižena psihomotorna aktivnost, poput bradikinezije (odnose se na produljenu latenciju odgovora na pitanja i započinjanja pokreta, povezani su sa socijalnom disfunkcijom); katatoni simptomi (akinezija, stupor i mutizam, ili suprotno, stereotipni pokreti i katatona pomama), neželjeni pokreti (poput diskinezije) te blagi neurološki simptomi (engl. *neurological soft signs*; poput oslabljene koordinacije pokreta) (26,36).

2.5 DIJAGNOZA

Diferencijalna dijagnostika psihoze vrlo je opširna i obuhvaća niz psihijatrijskih dijagnostičkih područja: shizofreniju, shizoafektivni poremećaj, shizotipni poremećaj, perzistirajući sumanutni poremećaj, akutni i prolazni psihotični poremećaj, nespecificiranu shizofreniju, depresiju, maniju, bipolarni afektivni poremećaj (BAP), sekundarni psihotični sindrom (organske psihoze), postpartalnu psihozu, autizam, psihotične simptome u sklopu poremećaja ličnosti itd. Osim toga, psihotični simptomi mogu se pojaviti i u sklopu nekih tjelesnih poremećaja. Diferencijalna dijagnoza psihotičnih simptoma prikazana je u Tablici 3.

Navedena širina upućuje na potrebu za pomnim kliničkim promišljanjem prilikom postavljanja dijagnoze, pri čemu je potrebno poštovati sve specifičnosti dijagnostičkih kriterija prema MKB-11 i DSM 5 (27). Unatoč različitim etiološkim i patofiziološkim hipotezama, dijagnoza psihotičnih poremećaja je klinička i temelji se pretežno na anamnezi, heteroanamnezi, pažljivom fizikalnom i neurološkom pregledu, promatranju ponašanja pacijenta i subjektivnom izvještaju, kao i na rezultatima testa mentalnog stanja (engl. *mental state examination*). Kod svih pacijenata preporuča se odraditi rutinske hematološke i biokemijske pretrage (uključujući glukozu u krvi, ureju i kreatinin, CPK, hepatogram, elektrolite, lipidogram, hormone štitnjače) te toksikološke pretrage urina. Ostale dijagnostičke pretrage, uključujući neuroslikovne pretrage (CT/MR) i elektroencefalografiju (EEG), lumbarnu punkciju, genotipske i serološke procjene (npr. na HIV), provode se kod pacijenata s prvom epizodom psihoze ili s psihotičnim simptomima povezanim s prethodno dijagnosticiranim neurodegenerativnim bolestima, drugim medicinskim stanjima, odnosno onda kad postoji klinička indikacija. Nijedan od ovih testova nije se pokazao dovoljno osjetljivim ili specifičnim za pouzdanu dijagnozu pojedinačnih slučajeva psihoze i ne postoje jedinstvene smjernice utemeljene na dokazima za somatsku obradu psihoze (23,24). Najčešća zamka u dijagnosticiranju psihotičnih kliničkih slika jest brzopletost pri postavljanju i definiranju dijagnoze psihoze sa specifičnom simptomatikom kao što su shizofrene psihoze. Posljedično, uz nepotrebnu stigmatizaciju bolesnika, dolazi do neprikladnog terapijskog planiranja i kliničkog protokola (21).

Prilikom uzimanja anamneze, važno je obratiti pozornost na vremenski tijek simptoma (npr. akutni ili kronični, u odnosu na druge događaje ili promjene). Akutna pojava psihoze, koja traje od nekoliko sati do nekoliko dana, trebala bi usmjeriti na organski uzrok. Prilikom daljnjeg

istraživanja potencijalnih organskih uzroka psihoze, također treba pažljivo razmotriti vremenski odnos simptoma s upotrebom novih lijekova, promjenama doze, upotrebom ili prestankom upotrebe supstanci. Kronični simptomi upućuju na primarnu psihijatrijsku bolest, pa je primjerice prodromalno razdoblje nespecifičnih psihijatrijskih simptoma i funkcionalnog opadanja, nakon čega slijedi postupno razvijajuća (tijekom nekoliko tjedana do mjeseci) psihoza, klasičan obrazac nastanka shizofrenije. Dob pacijenta također utječe na diferencijalnu dijagnozu. Većina psihijatrijskih bolesti (uključujući BAP i shizofreniju) s psihotičnim simptomima razvijaju se u adolescenciji i ranoj odrasloj dobi. Primarni psihijatrijski uzroci novonastale psihoze stoga trebaju biti visoko na popisu potencijalnih uzroka za pacijente ovih dobnih skupina. Kod starijih osoba, delirij, demencija i drugi medicinski ili neurološki uzroci psihoze trebaju biti prioritetni u diferencijalnoj dijagnozi. Kod vrlo male djece potrebno je razmotriti i mogućnost metaboličkog poremećaja i kromosomske ili genetske anomalije. Razumijevanje prethodne medicinske i psihijatrijske anamneze pacijenta, te obiteljske anamneze također pomaže u razlučivanju uzroka psihoze, s obzirom na određena stanja i bolesti koja se češće mogu prezentirati psihotičnim simptomima (vidi Tablicu 3). Nadalje, ključno je razjasniti istovremeno prisutne simptome. Tjelesni simptomi, poput gubitka na masi, vrućice i osipa upućuju na podležeću organsku bolest. Kombinacija nekih simptoma može implicirati na specifičnu bolest; primjerice, prisutnost leptirastog osipa, umora i bolova u zglobovima sugerira na dijagnozu sistemskog eritemskog lupusa (SLE). Pojave abnormalnih pokreta, napadaja, žarišnih deficita i senzornih promjena ukazuju na postojanje neurološke bolesti. Konačno, prisutnost afektivnih simptoma (npr. depresije ili manije) ili negativnih simptoma (npr. avolicija, afektivna zaravnjenost, asocijalnost) često ukazuje na psihijatrijsku bolest (23).

Tablica 3. Diferencijalna dijagnoza psihotičnih simptoma. Preuzeto iz (26).

Poremećaj s psihotičnim obilježjima
Manična epizoda sa psihotičnim simptomima (prva manična epizoda ili ponavljana epizoda manije u sklopu BAP-a)
Depresivna epizoda sa psihotičnim simptomima u sklopu BAP-a
Teška depresivna epizoda sa psihotičnim simptomima, prva epizoda ili u sklopu povratnog depresivnog poremećaja
Organski mentalni poremećaji zbog oštećenja i disfunkcije mozga i tjelesne bolesti (npr. epilepsije)
Organska halucinoza
Organski katatoni poremećaj
Organski poremećaj nalik na shizofreniju
Demencija
Psihotični poremećaj za vrijeme ili kratko vrijeme nakon uzimanja psihoaktivnih tvari
Psihotični poremećaj dulje vrijeme nakon uzimanja psihoaktivnih tvari
Poremećaji ponašanja u vezi s babinjama
Kratkotrajne psihotične epizode kod poremećaja ličnosti

2.6 LIJEČENJE

Suvremeni pristupi liječenju psihotične epizode stavljaju naglasak na potpuni funkcionalni oporavak. To znači da bolesnici mogu ostvariti dobru kvalitetu života, održavati emocionalne veze, raditi te sudjelovati u socijalnom životu. Ti terapijski ciljevi impliciraju nužnost što je moguće ranijeg provođenja adekvatnih i sveobuhvatnih intervencija primjerenih svakomu pojedinom bolesniku. Važno je napomenuti da učinkovita rana intervencija može poboljšati stajalište bolesnika i njegove okoline prema liječenju te na taj način smanjiti sveprisutnu stigmatu vezanu uz psihotične poremećaje (27,37). U većini slučajeva to zahtijeva specijalizirani multimodalni program liječenja koji se sastoji od farmakoterapije, psihosocijalnih intervencija, individualne i grupne psihoterapije, ali i radne terapije, socioterapijskih metoda, treninga kognitivnih vještina, ako je moguće i obiteljske terapije i socijalnih intervencija. Osim toga, nužno je liječiti komorbiditetne poremećaje, poput zlouporabe psihoaktivnih tvari. Apstinencija, posebice od kanabinoida, ali i psihostimulansa (npr. amfetamini), neophodna je za postizanje remisije simptoma i prevenciju relapsa (23,26). Specifične faze liječenja obuhvaćaju liječenje

akutne faze psihoze, smanjivanje rizika od relapsa te promociju oporavka. Liječenje svake akutne faze psihotične epizode provodi se prema sličnim načelima, bez obzira na etiologiju. Provodi se ambulantno ili bolnički, ovisno o težini simptoma. Ciljevi liječenja prve akutne faze psihoze obuhvaćaju praćenje bolesnikova psihičkog stanja, pružanje sigurnosti bolesniku i okolini, osiguravanje terapijskog i suportivnog odnosa s osobom i njegovom obitelji te edukacija o bolesti i načinu liječenja (22). Antipsihotici su osnova liječenja psihoze, bez obzira na genezu, a najdjelotvorniji su u uklanjanju pozitivnih simptoma psihoze (npr. halucinacije, deluzije i agitaciju), dok na negativne simptome (npr. apatija i avolucija) i kognitivna oštećenja djeluju nešto manje. Temeljni mehanizam djelovanja antipsihotika jest antagonističko djelovanje na postsinaptičke dopaminske receptore (prve i druge generacije) ili parcijalno postsinaptičko dopaminsko agonističko/antagonističko djelovanje (treće generacije). Osim djelovanja na dopaminske receptore, antipsihotici prve generacije djeluju i na histaminske i muskarinske receptore. Antipsihotici druge generacije djeluju i na postsinaptičke serotoninske receptore, dok su oni treće generacije parcijalni dopaminski agonisti/antagonisti. Antipsihotici novijih generacija terapija su prvog izbora radi šireg spektra mehanizama djelovanja i bolje podnošljivosti (27). Antipsihotici prve generacije ili „tipični antipsihotici“ (npr. haloperidol, klorpromazin, perfenazin) povezani su s razvojem ekstrapiramidalnih nuspojava (nevoljni mišićni pokreti, tardivna diskinezija), dok antipsihotici druge i treće generacije „atipični antipsihotici“ (npr. risperidon, olanzapin, klonazepin, aripiprazol, lurasidon) imaju nešto bolji sigurnosni profil, a neke od češće zabilježenih nuspojava su povećanje tjelesne mase, dijabetes te dislipidemija, posebice kod olanzapina (24,27,38). Klozapin je atipični antipsihotik koji može imati ozbiljne nuspojave, uključujući napadaje (otprilike 4% pacijenata), miokarditis (1% pacijenata) te agranulocitozu (0.8% pacijenata), stoga je on rezerviran za pacijente otporne na liječenje (npr. trajni psihotični simptomi unatoč dva pokušaja liječenja s dva različita antipsihotika). Općenito, antipsihotici se biraju na temelju iskustva pacijenta s antipsihoticima i profila nuspojava lijekova. U nekih bolesnika s demencijom, poput onih s Parkinsonovom bolešću, antipsihotici koji djeluju na D2 receptore ponekad su kontraindicirani zbog mogućeg pogoršanja ekstrapiramidalnih simptoma. Aripiprazol i risperidon često su prvi izbor zbog povoljnog profila nuspojava. Međutim, agitirani bolesnici imat će više koristi od olanzapina, zbog njegovog sedativnog učinka. Kvetiapin je lijek izbora kod bolesnika s nesanicom, međutim ima izražen antikolinergički učinak. Srčani bolesnici ili oni s kardiovaskularnim čimbenicima

rizika (npr. dijabetes, hipertenzija, dislipidemija) trebali bi izbjegavati antipsihotike koji često izazivaju metaboličke nuspojave (npr. klopazin, olanzapin i kvetiapin) i one povezane s produljenjem QT intervala (npr. ziprasidon, haloperidol i kvetiapin). U kliničkoj je praksi uobičajeno koristiti dva ili više antipsihotika zajedno, međutim korist takve primjene nije dokazana. Antipsihotičko liječenje moguće je dopuniti i stabilizatorom raspoloženja poput litija ili valproata. Osim klopazina, elektrokonvulzivna terapija (EKT) uspješno liječi slučajeve akutne psihoze otporne na liječenje (27,38). Akutna psihoza s agitacijom predstavlja hitno medicinsko stanje. Prvi korak u zbrinjavanju takvog pacijenta jest održavanje sigurnosti pacijenta i onih oko njega, nakon čega slijedi liječenje tehnikama deeskalacije ponašanja i sedativnim antipsihoticima (npr. tabletama koje se brzo otapaju u ustima - olanzapin, risperidon; ili oralni haloperidol). Međutim, ako pacijent nije u mogućnosti ili ne želi uzimati oralne lijekove, može se koristiti intramuskularni olanzapin sam ili intramuskularni haloperidol sa ili bez benzodiazepina (obično lorazepam). Upotreba haloperidola može rezultirati ekstrapiramidalnim sindromom, zbog čega se često se daje intramuskularno s benztropinom ili difenhidraminom kako bi se smanjio ovaj rizik. Fizičke restrikcije mogu biti potrebne za zaštitu pacijenta i onih oko njega u teškim slučajevima agitacije. Međutim, uporaba restrikcija može rezultirati fizičkim i psihološkim posljedicama za pacijenta i zdravstvene radnike (22). Kada se simptomi psihoze stabiliziraju, reevaluacija pozitivnih i negativnih simptoma psihoze, kognitivne funkcije i kvalitete života važna je kako bi se osigurao oporavak od psihoze. Nakon postizanja remisije, slijedi faza oporavka. Ciljevi ove faze jesu aktivno uključivanje osobe u tijek liječenja kroz multimodalne programe liječenja (uključujući zlouporabu psihoaktivnih tvari), poboljšanje suradljivosti, prevencija relapsa, ali i pomoć osobi da preuzme kontrolu nad svojim životom, integrira svoju bolest u aktivan i ispunjen život, ovisno o individualnom kapacitetu. Zajedničko donošenje odluka prilikom odabira odgovarajućeg liječenja može poboljšati suradljivost pacijenta i ishode liječenja. Ovisno o težini, prirodi i etiologiji psihotičnih simptoma, psihijatar, psiholog, liječnik obiteljske medicine i razni specijalisti (uključujući neurologe, reumatologe, endokrinologe ili infektologe) mogu biti uključeni u daljnju skrb (22,38).

2.7 PROGNOZA

Psihotični se simptomi povlače u većine ljudi s prvom psihozom (90% u prvih 12 mjeseci liječenja), ali do 80% osoba ima relaps u idućih pet godina. Primjena dugodjelujućih antipsihotika znatno smanjuje rizik od relapsa, a bolesnici liječeni dugotrajnim programima (više od dvije godine) postižu značajni oporavak u bitno većem broju. Potrebno je jasno objasniti bolesniku i obitelji da postoji rizik od relapsa te je nužno identificirati rizične čimbenike i upozoravajuće znakove relapsa, te educirati bolesnika i obitelj o važnosti uklanjanja rizičnih čimbenika. Zbog svega navedenog preporučuje se terapija održavanja psihofarmacima od najmanje tri do sedam godina nakon prve psihotične epizode. Ukidanje antipsihotika provodi se polagano, kroz više mjeseci, a pri odluci o ukidanju farmakoterapije potrebno je uzeti u obzir loše prognostičke čimbenike, poput lošeg odgovora na terapiju, nuspojava, općeg slabijeg funkcioniranja te duljeg trajanja neliječene psihoze (26). Osim navedenog, loš je ishod povezan s muškim spolom, poviješću komplikacija tijekom porođaja te izraženijim pozitivnim simptomima (39).

3 EPILEPSIJA I PSIHOZA

3.1 UVOD

Osobe s epilepsijom suočavaju se s ozbiljnijim negativnim zdravstvenim ishodima od opće populacije i imaju veći rizik od invaliditeta, loše kvalitete života, stigmatizacije i preuranjene smrtnosti (40). Procjenjuje se da 20 - 30% osoba s epilepsijom ima psihijatrijske komorbiditete, a stopa psihotičnih poremećaja u ovoj je populaciji 6 do 12 puta veća nego u općoj populaciji (41). Psihotični poremećaji predstavljaju relativno rijedak, ali ozbiljan komorbiditet kod bolesnika s epilepsijom. Povezanost između ova dva stanja poznata je godinama i privukla je interes ne samo kliničara i znanstvenika, već i umjetnika i književnika. Naime, u Othellu, William Shakespeare aludira na mogućnost abnormalnog mentalnog stanja nakon konvulzije, a to je također opisao i Dostojevski u svojim romanima, te mnogi drugi nakon njih. Tijekom 20. stoljeća, zanimanje za odnos između epilepsije i psihoze oživljeno je Cerlettijevim razvojem elektrokonvulzivne terapije (EKT) te istaknutim radovima Hansa Landolta o fenomenu prisilne normalizacije (engl. *forced normalization*) (42,43). Različiti čimbenici rizika povezani su sa psihozom povezanom s epilepsijom, kao što je epilepsija temporalnog režnja (TLE), prisutnost psihoze i poremećaja raspoloženja u obiteljskoj anamnezi, rana pojava epileptičkih napadaja, povijest epileptičkog statusa i nekontrolirana epilepsija. Unatoč stoljeća istraživanja odnosa između epilepsije i psihoze, neuropatologija psihoze povezane s epilepsijom ostaje većim dijelom nejasna (44).

3.2 EPIDEMIOLOGIJA

Moderne epidemiološke studije pružile su nam precizniji uvid u komorbiditet psihoze i epilepsije. Sustavni pregled i meta-analiza dosadašnjih saznanja o prevalenciji psihotičnih poremećaja kod osoba s epilepsijom iz 2014. godine ukazao je na prevalenciju od 5.6% u neselektiranim uzorcima ljudi s epilepsijom koja se penjala do oko 7% kod pacijenata s temporalnom epilepsijom, od kojih 5.2% za interiktalnu psihozu i 2.0% za postiktalnu psihozu. Ukupni omjer izgleda za psihozu iznosio je 7.8 u usporedbi s općom populacijom, što potvrđuju i novije studije (45–47). Nedavno istraživanje provedeno na Tajlandu pokazalo je da je prevalencija psihotičnih poremećaja u osoba s epilepsijom čak 8.2% (48). Studije također ukazuju na to da je odnos između epilepsije i psihotičnih poremećaja složeniji nego što se očekivalo. Naime, dvije retrospektivne kohortne studije pokazale su da osobe sa shizofrenijom imaju dvostruko do trostruko povećan rizik od razvoja epilepsije, s incidencijom od 7 na 1000

osoba-godina, neovisno o spolu. Rizik od razvoja psihoze bio je dvostruko veći kod osoba čiji roditelji imaju epilepsiju nego kod osoba bez psihoze u obiteljskoj anamnezi. Istovremeno, rizik od dijagnosticirane generalizirane epilepsije bio je 2.7 puta veći kod osoba čiji roditelji imaju povijest psihoze u odnosu na one koji nemaju. Razlozi za ovaj bidirekcijski odnos su višestruki i vjerojatno povezani s nizom čimbenika (41,45,46).

3.3 ETIOPATOGENEZA

Na pojavu neuropsihijatrijskih poremećaja u bolesnika s epilepsijom utječe nekoliko čimbenika, poput epileptogenog fokusa, početka, trajanja i obrasca napadaja, učestalost napadaja, korištenje antiepileptičkih lijekova te psihosocijalni čimbenici.

Rane studije psihoze povezane s epilepsijom pokazale su povećane stope psihoze kod bolesnika s epilepsijom temporalnog režnja (TLE), s naglaskom na strukturnim promjenama u hipokampusu, ključnoj limbičkoj strukturi mezijalnog temporalnog režnja (46,49,50). Neki istraživači su identificirali smanjenje volumena hipokampusa, dok drugi nisu našli slične rezultate, vjerojatno zbog različitih metoda mjerenja. Novija istraživanja koja su ispravila te nedostatke pokazala su bilateralno smanjeni volumen stražnjih hipokampalnih regija (tijelo i rep hipokampusa) kod pacijenata sa psihozom povezanom s epilepsijom u odnosu na pacijente s epilepsijom bez psihoze. Gubitak volumena u stražnjim hipokampalnim regijama identificiran je i u psihotičnim poremećajima poput shizofrenije te kod bipolarnog poremećaja, što može ukazivati na zajedničku neuropatologiju. Prilikom istraživanja na razini pojedinačnih hipokampalnih polja nisu pronađene značajne razlike u odnosu na kontrolu (pacijente s epilepsijom bez psihoze). Povećane hipokampalne fisure, koje odražavaju nepotpunu fuziju dviju strana fisure, zabilježene su kod epilepsije i shizofrenije. Sukladno tim saznanjima, u studiji iz 2020. godine, koja je promatrala hipokampalne fisure pacijenata s psihozom povezanom s epilepsijom, zabilježeno je povećanje hipokampalnih fisura, posebice desne strane, u odnosu na kontrolu (pacijente s epilepsijom bez psihoze). Prema trenutnim istraživanjima, primarni mehanizam povećanja hipokampalne fisure, nastalog nepotpunim spajanjem hipokampusa, je izloženost mozga prenatalnim i postnatalnim stresorima. Izloženost stresorima u ranoj neurorazvojnoj fazi poznati je faktor rizika za epileptogenezu u hipokampusu te za psihozu. Takva abnormalna fuzija hipokampusa tijekom ranog neurorazvoja, u kombinaciji s konkomitantnim nedovoljnim razvojem tijela i repa hipokampusa može objasniti zašto neki pacijenti s epilepsijom razvijaju

psihozu (51,52). Osim hipokampusa, pronađeno je preklapanje zahvaćenosti neuronskih mreža amigdale kod pacijenata sa shizofrenijom i onih s epilepsijom te povećanje ventrikula, sugerirajući na to da fenotipske manifestacije dijele biološku predispoziciju koja bi mogla biti povezana s abnormalnostima u neurorazvoju. Povećani ventrikuli su uobičajeni kod pacijenata s prvom epizodom psihoze i pacijenata s temporalnom epilepsijom bez psihoze. Kao zajednički mehanizam povezan s povećanim ventrikulima navode se defekti u migraciji neurona. S neurobiološke perspektive, kod temporalne epilepsije s psihozom identificirani su značajni deficiti sive i bijele tvari. Neki od tih deficita sukladni su onima pronađenim kod shizofrenije. Oni uključuju medijalne temporalne strukture, ali se također protežu na lateralne temporalne i ekstratemporalne regije (45,46,52). Iako je većina radova o patofiziologiji i neuroanatomiji psihoze povezane s epilepsijom fokusirana na temporalne epilepsije, nekoliko studija provedeno je i o psihozi kod frontalne epilepsije. Neki pacijenti s oštećenjem frontalnog režnja zbog tumorske tvorbe ili traume razvijaju psihozu nalik shizofreniji, te neuroslikovna i neuropatološka istraživanja sugeriraju na to da frontalni režanj može biti uključen u proces shizofrenije. Utvrđeno je da je klinička semiologija psihoze koja nastaje kod ove epilepsije slična onoj povezanoj s TLE-om, međutim izraženiji su simptomi socijalnog povlačenja, afektivne zaravnjenosti i promjene raspoloženja i karaktera, u odnosu na paranoidne simptome kod temporalne epilepsije (53).

Nedavne genetske studije su pokazale da rijetka genetska mutacija može dovesti ili do epilepsije ili do shizofrenije, pa je tako mikrodelecija u genomskom području 15q 13–14 koje sadrži kod za nikotinski receptor povezana s razvojem epilepsije i shizofrenije (54). Moguće je da su određeni geni, poput onih iz obitelji *leucine-rich glioma-inactivated*, uključeni (45,46). Gen LGI1 kod autosomno dominantne parcijalne epilepsije sa slušnim fenomenima također može igrati ulogu u regulaciji glutaminičke sinaptičke transmisije, procesa koji je uključen u patofiziologiju shizofrenije (45,55). Geni koji kodiraju ionske kanale također mogu biti izvor interesa istraživača. Ionske kanalopatije su poznate kao podloga nekih epilepsija te je pokazano da varijacija unutar gena CACNA1C (koji kodira podjedinicu L-tipa kalcijevog kanala ovisnog o naponu) povezana sa shizofrenijom, kao i s depresijom i bipolarnim afektivnim poremećajem (46).

Predloženo je i da neurotoksični učinak epilepsije može objasniti povezanost između epilepsije i psihoze. Različiti mehanizmi putem kojih se taj učinak može manifestirati uključuju proces „kindlinga“, pri kojem akutni epileptički ispadi mogu uzrokovati promjene u funkciji mozga putem promjena na receptorima i promjena cerebralne perfuzije, drugo, proces „prisilne normalizacije“ (engl. *forced normalization*), pri kojem postoji inverzni odnos između kontrole napadaja i psihotičnih simptoma, i treće, kontinuiranu subiktalnu aktivnost u limbičkom sustavu koja je nedetektabilna na EEG-u, ali dovodi do promjena u mozgu koje rezultiraju psihozom.

Antiepileptički lijekovi također mogu igrati ulogu u razvoju psihoze, osobito među pacijentima s drugim rizičnim čimbenicima kao što su pozitivna obiteljska anamneza ili prijašnja psihijatrijska dijagnoza. Psihoze se povezuju s potencijalnim štetnim učinkom više različitih antiepileptičkih lijekova, što sugerira da fenomen nije specifičan za određeni lijek. Među antiepileptičkim lijekovima koji su povezani s psihozom su etosuksimid, topiramata, vigabatrin, zonisamid i levetiracetam (45,46). Međutim, ne postoje usuglašene definicije ili dijagnostički kriteriji za psihotični poremećaj izazvan antiepileptičkim lijekovima u klasifikacijskim sustavima epileptologije ili psihijatrije. U retrospektivnoj kohortnoj studiji iz 2016. godine istražen je klinički spektar psihotičnog poremećaja izazvanog antiepileptičkim lijekovima u bolesnika s epilepsijom. Rezultati su pokazali da je jedan od sedam pacijenata s epilepsijom kod kojih se razvila psihoza imao psihotični poremećaj izazvan antiepileptičkim lijekovima (AEL). Kao i u prethodnim studijama, ženski spol i zahvaćenost temporalnog režnja bili su značajni rizični čimbenici, ali i upotreba levetiracetama. Dominantni simptomi psihoze izazvane AEL-ovima bili su dezorganizirano mišljenje i ponašanje, te se ova vrsta psihoze razlikovala od ostalih psihotičnih poremećaja povezanih s epilepsijom po boljem ishodu. Zanimljivo je istaknuti da je karbamazepin, u odnosu na levetiracetam i ostale AEL-ove, imao negativnu korelaciju s razvojem psihoze (56). Jedna je studija utvrdila prevalenciju psihoze od 3.7% kod pacijenata nakon što su počeli uzimati topiramata. Visoke početne doze lijekova i brza titracija kod predisponiranih pacijenata sa psihijatrijskom dijagnozom i težom epilepsijom s visokim učestalostima napadaja bili su povezani s većim rizikom (45,46,57).

3.4 KLINIČKA SLIKA

Psihoze zbog epilepsije tradicionalno se dijele ovisno o vremenskoj povezanosti s epileptičkim napadajem na:

- iktalne,
- postiktalne,
- interiktalne (24).

Ponekad se u literaturi spominju i preiktalna i periktalna psihoza. Preiktalna psihoza vrlo je rijetka i nedostaju dokumentirani podaci i konsenzus o samoj pojavi i njenom liječenju.

Periktalna psihoza je širok pojam za koji postoje različite definicije, ali prevladava mišljenje da je to termin koji obuhvaća preiktalne, iktalne i postiktalne psihoze. Razlika u kliničkoj praksi, međutim, još nije utvrđena. Često se koristi kada postoje dijagnostičke dvojbe (53). Važno je napomenuti da trenutno ne postoji međunarodno priznata klasifikacija koja implicitno imenuje navedena stanja kao zasebnu pojavu, te u Dijagnostičkom i statističkom priručniku za duševne poremećaje, 5. revizija (DSM-5) oni pripadaju kategoriji "Psihoteični poremećaji zbog drugog zdravstvenog stanja" (46,58).

3.4.1 IKTALNA PSIHOZA

Iktalna psihoza odnosi se na psihozu koja je istovremeno povezana s epileptičkim izbijanjima u mozgu, te su EEG promjene uočljive prilikom simptoma. Uvid je u bolesnika obično očuvan, pa, strogo govoreći, ovo nije prava psihoza. Većina izbijanja imaju fokus u sljepoočnom (temporalnom) režnju, a psihoteični simptomi su kratkotrajni te obično traju od nekoliko sati do nekoliko dana. Najčešće prisutni simptomi su vizualne ili slušne halucinacije i promjene raspoloženja, poput agitacije, straha i paranoje. Ostali psihoteički fenomeni uključuju depersonalizaciju, derealizaciju i autoskopiju. Neconvulzivni status epilepticus može dovesti do pojave simptoma nalik psihozi (46).

3.4.2 POSTIKTALNA PSIHOZA

Postiktalna psihoza (PIP) tradicionalno se smatrala najčešćom psihozom u epilepsiji, međutim novija istraživanja je stavljaju na drugo mjesto po učestalosti, iza interiktalne psihoze. Smatra se da se javlja kod 2% svih bolesnika s epilepsijom te 7% bolesnika s temporalnom epilepsijom (engl. *temporal lobe epilepsy*, TLE), odnosno oko 2.5 puta rjeđe od interiktalne psihoze (IIP). Ona je specifičan klinički sindrom, a odnosi se na psihozu koja se javlja neposredno nakon napadaja (tipično clustera napadaja) ili unutar jednog tjedna od povratka normalne psihoteičke funkcije, dakle postoji izravna vremenska povezanost između psihoteičnog stanja iznenadnog

početka i precipitirajućih žarišnih ili generaliziranih napadaja. Prema definiciji, psihotični simptomi moraju trajati između 24 sata i 3 mjeseca i osoba mora biti pri punoj svijesti (58,59). Postiktalna psihoza generalno se javlja u bolesnika s dugogodišnjom refraktornom epilepsijom, najčešće nakon 10 do 15 godina, pa je prevalencija kod bolesnika s refraktornom žarišnom epilepsijom iznosi i do 18%. U kliničkoj slici obično su prisutne vidne ili slušne halucinacije, religiozne, grandiozne ili paranoidne sumanutosti, afektivni simptomi, agitacija, te ponekad homicidalno ili suicidalno ponašanje (44,46,60,61). Nerijetko bolesnici tijekom postiktalne psihoze pokušavaju učiniti suicid, zbog čega je iznimno važno prepoznati i adekvatno zbrinuti ovakvo stanje. Postiktalna agresija najčešće je usmjerena prema promatračima i medicinskom osoblju u neposrednom kontaktu. Studija iz 2005. godine otkrila je da su agitacija i agresija češći u postiktalnoj psihozi nego u postiktalnoj konfuziji. Oko 23% postiktalnih psihotičnih epizoda uključivalo je heteroagresiju, a 7% uključivalo je suicidalno ponašanje. Za usporedbu, 1% slučajeva postiktalne konfuzije rezultiralo je nasiljem prema drugima, a nije zabilježeno suicidalno ponašanje. Kod akutne interiktalne psihoze zabilježeno je suicidalno ponašanje u oko 2% ispitanika (60,61). Klinička semiologija epileptičnih napadaja kod osoba koje će vjerojatno razviti PIP najčešće uključuje auru obilježenu osjećajem straha, depersonalizacijom ili dismnezijskim fenomenima te promjenom svijesti. Napadaji su često žarišni s prelaskom u bilateralni toničko-klonički. Prisutnost lucidnog intervala između posljednjeg napada i početka psihotičnih simptoma isključuje jednostavan postiktalni delirij i čini jednu od specifičnih karakteristika PIP-a. EEG abnormalnosti prisutne prije psihoze traju i tijekom psihoze. Faktori rizika za PIP uključuju: dugotrajnu žarišnu epilepsiju, ekstratemporalni početak, bilateralnu epileptiformnu aktivnost, usporavanje EEG pozadinske aktivnosti te osobnu ili obiteljsku anamnezu psihijatrijskih poremećaja. MR mozga često pokazuje strukturalne abnormalnosti. Ishod je karakteriziran povlačenjem psihotičnih simptoma tijekom nekoliko dana (u prosjeku 1 tjedan), s liječenjem ili bez njega (46,59).

3.4.3 INTERIKTALNA PSIHOZA

Interiktalna psihoza (psihoza slična shizofreniji povezana s epilepsijom; IIP) najčešća je od navednih triju vrsta psihoza, a radi se o psihotičnom poremećaju koji bi zadovoljio kriterije za shizofreniju, da nije prisutna epilepsija. Kako nije vremenski povezana s napadajem i njegovim učinkom na mozak, smatra se da je srodnija shizofreniji od postiktalne psihoze te vjerojatno odražava intrinzičnu podložnost mozga psihotičnim poremećajima (53). Ova je psihoza duljeg

trajanja i u 90% slučajeva poprima kroničnu formu, pri čemu su psihotične epizode stereotipne i predvidive kliničke prezentacije. IIP se pojavljuje kod bolesnika s čestim napadajima i onih koji od epilepsije boluju preko 10 godina. Psihotična epizoda obično traje od nekoliko dana do nekoliko tjedana, ali može trajati i nekoliko mjeseci. Najčešće je samolimitirajuća. Simptomi uključuju paranoidne sumanute ideje, mistična iskustva, vidne i slušne halucinacije, ali mogu biti prisutni i afektivni simptomi (24,46,62,63). Smatra se da pacijenti s kroničnom interiktalnom psihozom gotovo uvijek imaju paranoidne simptome, često uz katatoniju, afektivnu zaravnjenost i avoliciju. Klinički je ove simptome teško razlučiti od shizofrenije, ali pacijenti s interiktalnom psihozom u odnosu na one sa shizofrenijom generalno češće imaju vidne halucinacije, akutni nastanak, slabije izražene negativne simptome te su stariji od pacijenata s prvom epizodom shizofrenije (24,46,64). Ponekad su prisutni prodromalni simptomi poput anksioznosti ili socijalnog povlačenja te davanje anksiolitika u ovoj fazi može spriječiti nastanak pune psihoze (46). Snažan faktor rizika za IIP je epilepsija temporalnog režnja s mezijalnom temporalnom sklerozom (62).

3.5 DIJAGNOZA

Trenutno ne postoji međunarodno priznata klasifikacija niti jasni dijagnostički kriteriji za psihozu povezanu s epilepsijom. Taj nedostatak konsenzusa vjerojatno ima posljedice na donošenje odluka o dijagnostici i liječenju bolesnika (24).

Kao što je prethodno navedeno, postavljanje dijagnoze psihoze iziskuje iscrpnu anamnezu i/ili heteroanamnezu, fizikalni i neurološki pregled, procjenu mentalnog statusa te dodatne pretrage koje su vođene kliničkom slikom. U početnim fazama dijagnostike, potrebno je razmotriti ostale moguće uzroke psihoze. Brojna psihijatrijska stanja, uz shizofreniju i ostale primarne psihotične poremećaje, mogu se manifestirati psihozom. To uključuje: maničnu epizodu s psihotičnim simptomima u sklopu BAP-a, depresivnu epizodu s psihotičnim simptomima, demenciju, psihotični poremećaj uvjetovan psihoaktivnim tvarima, autizam, opsesivno-kompulzivni poremećaj, shizotipni i granični poremećaj ličnosti i druge. Psihoza se može pojaviti u kontekstu drugih medicinskih stanja, poput limbičkog encefalitisa (infektivnog ili autoimunog), zloćudne tvorbe mozga, cerebrovaskularnog infarkta, traumatske ozljede mozga ili disbalansa hormona štitnjače. Važno je isključiti i uzimanje dopaminergičkih ili antikolinergičkih lijekova (24,26). U razmatranju se koristimo dosadašnjim spoznajama o karakterističnim kliničkim slikama psihoza

povezanih s epilepsijom, opisanim u prethodnom odlomku. Fizički pregled treba biti usmjeren na potragu za znakovima zlouporabe alkohola ili droga, metaboličkim bolestima ili malignitetom. Neurološki pregled trebao bi uključivati procjenu aktivnosti napadaja, prisustva ekspanzivne tvorbe ili neurodegenerativnog zbivanja. Kod svih pacijenta potrebno je obaviti rutinske biokemijske i hematološke pretrage krvi, toksikološke pretrage urina, koje mogu uključivati alkohol, amfetamine, kanabis, benzodiazepine, opijate, teške metale i dr., prema kliničkoj indikaciji. U sklopu hitnog zbrinjavanja potrebno je napraviti CT glave s kontrastom ili, idealno, MR mozga. Kod sumnje na infektivno zbivanje ili autoimunosnu bolest, a pod uvjetom da nema kontraindikacija, potrebna je analiza cerebrospinalne tekućine. Osnovna elektroencefalografija (EEG) može pomoći u karakterizaciji iktalnih događaja kako bi se isključio nekonvulzivni status epilepticus ili zabilježili specifični obrasci vezani uz limbičke encefalitise. EEG praćenje može biti potrebno kod pacijenata čiji se klinički tijek ne poboljšava ili kod potrebe za anestezijom zbog nedovoljne kontrole napadaja (24).

3.6 LIJEČENJE I PROGNOZA

Akutno liječenje psihoze povezane s epilepsijom uključuje multidisciplinarni pristup s ranim uključivanjem specijalista psihijatrije. Liječenje može zahtijevati brzo smirivanje benzodiazepinima i antipsihoticima, optimizaciju kontrole napadaja te daljnje istraživanje o etiologiji i drugim opcijama liječenja. Izbor lijeka isključivo je individualan i temelji se na specifičnom komorbiditetu i mogućnostima načina primjene, s obzirom na nedostatak dokaza o superiornosti određenog lijeka (24). Liječenje psihoze povezane s epilepsijom može predstavljati izazov, s obzirom na to da antiepileptički lijekovi (AEL) mogu uzrokovati psihijatrijske nuspojave, dok antipsihotici mogu biti epileptogeni. Povrh toga, postoje opsežna preklapanja u profilu nuspojava ovih skupina lijekova. Farmakokinetičke interakcije također su zabrinjavajuće, kako nekoliko AEL-ova sa svojstvima indukcije enzima CYP450 (npr. fenitoin, karbamazepin, barbiturati) ubrzavaju metabolizam antipsihotika, smanjujući tako njihovu učinkovitost. Nejasno je pruža li dijagnostičko razjašnjenje psihoze povezane s epilepsijom znatniju razliku u načinu liječenja, kako nisu provedene dugoročne studije o samoj psihozi i njenim podvrstama, kao ni liječenju (62).

Liječenje iktalne psihoze sastoji se od zaustavljanja napadaja lijekovima poput benzodiazepina. Antipsihotici su kontraindicirani kod iktalne psihoze zbog njihove nedovoljne učinkovitosti u

prekidanju i prevenciji napadaja. Nadalje, antipsihotici potencijalno mogu sniziti prag napadaja uz posljedično povećanje učestalosti iktalnih psihotičnih epizoda (62). Liječenje postiktalne psihoze (PIP) uključuje benzodiazepine ili antipsihotične lijekove u niskim dozama, ili oboje, iako ne postoje dokazi koji bi utvrdili optimalan izbor liječenja. Prema Kanneru, u liječenju PIP-a ključna je rana primjena antipsihotičnih lijekova, iako osobe s PIP-om ne zahtijevaju kroničnu primjenu antipsihotika. Dio pacijenata imat će samo jednu izoliranu epizodu, dok će polovica razviti ponavljajuće epizode. Jedna retrospektivna studija otkrila je da se postiktalna psihoza ponavlja prosječno dva do tri puta godišnje. Važno je pritom educirati članove obitelji da prepoznaju PIP-a i imaju lijekove pri ruci (44,65). Većina pacijenata s postiktalnom psihozom zahtijeva do tri mjeseca liječenja antipsihoticima, pri čemu većina postiže remisiju simptoma što omogućava postupno povlačenje lijekova (24). Između 10% i 25% osoba koje dožive ponavljajuću postiktalnu psihozu na kraju će razviti interiktalnu psihozu (IIP), koja zahtijeva kroničnu primjenu antipsihotičnih lijekova. Prema dosadašnjoj literaturi, atipični antipsihotici predstavljaju izbor liječenja zbog njihove male sklonosti interakcijama s drugim lijekovima, niskog rizika od napadaja i minimalnih motoričkih nuspojava, te je preporučljivo započeti s malom dozom koja se može polagano povećavati (44,65). Antipsihotici prve i druge generacije mogu sniziti prag napadaja, povećavajući vjerojatnost indukcije napadaja. Klorpromazin i lijekovi selektivni na mezolimbicke dopaminske receptore, kao što su klopazin, olanzapin i kvetiapin, povezani su s indukcijom napadaja (44). Prevencija razvoja ponovne postiktalne psihoze zahtijeva redukciju epileptičkih napadaja. S obzirom na to da je većina pacijenata s psihozom povezanom s epilepsijom i bez uspjeha, moguće je razmotriti druge strategije, poput responzivne neurostimulacije (RNS). Podaci o ishodima kirurškog liječenja ovog stanja su ograničeni, no jedno kohortno istraživanje iz 2016. godine otkrilo je da je kirurški zahvat epilepsije smanjio prevalenciju psihoza i psihotičnih simptoma sa 17.5% prije kirurškog zahvata na 4.2% 24 mjeseca nakon kirurškog zahvata. Više od 90% sudionika doživjelo je barem blago smanjenje napadaja. Stoga operativno liječenje ovakvih bolesnika nije isključeno. Svaka PIP epizoda je samoograničavajuća i obično ne traje duže od tjedan dana, međutim ona je hitan slučaj i mora se tako tretirati, s obzirom na brojne rizike (poput heteroagresije i autoagresije) koje donosi (60). U liječenju interiktalne psihoze preporuča se dugoročna primjena antipsihotika s niskim potencijalom za snižavanje praga napadaja, poput risperidona (62).

Kod svih navedenih stanja, vjerojatnost remisije veća je nego u pacijenata s primarnim psihotičnim poremećajem poput shizofrenije (24).

4 ZAKLJUČAK

Epilepsija je vodeća kronična neurološka bolest koja pogađa 1-2% svjetskog stanovništva. Definirana je kao bolest karakterizirana trajnom predispozicijom za nastanak epileptičkih napadaja te s neurobiološkim, kognitivnim, psihološkim i socijalnom posljedicama tog stanja. Epileptički napadaji su prolazne pojave neuroloških simptoma i/ili znakova (bihevioralnih, somatosenzoričkih, motoričkih, vidnih) koje nastaju zbog abnormalne ekcesivne ili sinkrone neuronalne aktivnosti u mozgu. Prema podacima iz literature osobe koje boluju od epilepsije, osim medicinskih problema, izložene su stigmatizaciji, predrasudama, a epilepsija kao bolest predstavlja veliko opterećenje zdravstvenog, ali i socijalnog sustava. Zahvaljujući znanstvenim dostignućima te promicanju važnosti epilepsije, postignut je značajan napredak u vidu poboljšanja kvalitete života te liječenja bolesti i njenih komorbiditeta. Psihotični poremećaji predstavljaju relativno rijedak, ali ozbiljan komorbiditet kod bolesnika s epilepsijom, s prevalencijom od 2 do 9%. Psihoza je klinički sindrom obilježen gubitkom sposobnosti testiranja realiteta, a uključuje pozitivne simptome (sumanute ideje i/ili halucinacije), negativne simptome (avolciju, apatiju, socijalno povlačenje, itd.), dezorganizirano mišljenje i ponašanje, promjene raspoloženja, kognitivne promjene te psihomotoričke simptome. Psihotični simptomi mogu se pojaviti u sklopu primarnih psihoza, poput shizofrenije ili shizoafektivnog poremećaja, ili kao sekundarna pojava u raznim stanjima, poput epilepsije, poremećaja raspoloženja, demencija ili intoksikacije. Na pojavu psihotičnih poremećaja u bolesnika s epilepsijom utječe nekoliko čimbenika, kao što su epileptogeni fokus, početak napadaja, trajanje i obrazac napadaja, učestalost, lijekovi i psihosocijalni čimbenici. Epilepsija temporalnog režnja učestalije je povezana s psihozom od epilepsija drugih ishodišta, a rizik od psihoze također je veći u osoba sa slabo kontroliranim napadajima, epileptičkim statusom, hipokampalnim promjenama, neurorazvojnim poremećajima, ranoj dobi pojavljivanja epilepsije te s obiteljskom anamnezom psihoze ili afektivnog poremećaja. Smatra se da psihotični simptomi smanjuju kvalitetu života, sposobnost obavljanja normalnih svakodnevnih aktivnosti, povećavaju teret njegovatelja ili čak povećavaju smrtnost. Sve to čini ranu dijagnozu i odgovarajuće liječenje ključnima. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se točnije objasnila psihopatologija ovog kompleksnog

komorbiditeta, izbjegle dijagnostičke greške te utvrdile smjernice za optimalno liječenje psihoze koja se javlja u pacijenata s epilepsijom. Holistički pristup je ključan za postizanje općeg blagostanja osoba s epilepsijom i psihozom. To zahtijeva formiranje multidisciplinarnog zdravstvenog tima koji provodi temeljite procjene, implementira potpunu intervenciju i pruža pacijentu i obitelji pravovremenu edukaciju i smjernice.

5 POPIS LITERATURE

1. Petelin Gadže, Ž., Poljaković, Z., Nanković, S., Šulentić, V. Epilepsija : dijagnostički i terapijski pristup. Medicinska naklada; Zagreb (2019)
2. Brinar V. i sur. Neurologija za medicinare. Medicinska naklada; Zagreb (2019)
3. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):185–91.
4. Falco-Walter J. Epilepsy-Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. *Seminars in Neurology*. 2020 Dec;40(6):617–23.
5. Bašić S, Petelin Gadže Ž, Prpić I, Poljaković Z, Malenica M, Gjergja Jureški R, i sur.. Smjernice za farmakološko liječenje epilepsije. *Liječnički vijesnik*. 2021;143(11-12):429-450.
6. Chen Z, Brodie MJ, Ding D, Kwan P. Editorial: Epidemiology of epilepsy and seizures. *Front Epidemiol*. 2023 Aug 30;3:1273163.
7. Patel DC, Tewari BP, Chaunsali L, Sontheimer H. Neuron–glia interactions in the pathophysiology of epilepsy. *Nature Reviews Neuroscience*. 2019 May;20(5):282–97.
9. Chen P, Chen F, Zhou B. Understanding the Role of Glia-Neuron Communication in the Pathophysiology of Epilepsy: A Review. *Journal of Integrative Neuroscience*. 2022 Jul;21(4):102.
10. Boleti AP de A, Cardoso PH de O, Frihling BEF, de Moraes LFRN, Nunes EAC, Mukoyama LTH, et al. Pathophysiology to Risk Factor and Therapeutics to Treatment Strategies on Epilepsy. *Brain Sciences*. 2024;14(1):71.
10. Alyu F, Dikmen M. Inflammatory aspects of epileptogenesis: Contribution of molecular inflammatory mechanisms. *Acta Neuropsychiatrica*. 2017;29(1):6–11.
12. Petelin Gadže, Ž., Klasifikacija epilepsija, *Neurologija danas - odabrane teme, Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsiju, Medicus* 2019;28(1):7-12.
13. Kaculini CM, Tate-Looney AJ, Seifi A. The History of Epilepsy: From Ancient Mystery to Modern Misconception. *Cureus*. 2021 Mar 17;13(3):e13953.
13. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512–21.
14. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–82.

15. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):522–30.
16. Striano P, Minassian BA. From Genetic Testing to Precision Medicine in Epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2020 Apr;17(2):609–15.
17. Benbadis SR, Beniczky S, Bertram E, MacIver S, Moshé SL. The role of EEG in patients with suspected epilepsy. *Epileptic Disorders*. 2020;22(2):143–55.
18. Hajnšek S., Kovačević I., Petelin Gadže Ž. Epilepsija – terapijske smjernice. *Neurologia Croatica*. 2010;59(1-2),35-62.
19. Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *The Lancet Neurology*. 2011;10(5):446–56.
20. Gaebel W, Zielasek J. Focus on psychosis. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2015;17(1):9–18.
21. Glavnina T. Clinical Characteristics and Diagnosis of Psychotic Disorders. *Medicus*. 2017;26:127–31.
22. Lieberman JA, First MB. Psychotic Disorders. *New England Journal of Medicine*. 2018 Jul;379(3):270–80.
23. Vyas CM, Petriceks AH, Paudel S, Donovan AL, Stern TA. Acute Psychosis: Differential Diagnosis, Evaluation, and Management. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2023 Mar 23;25(2):22f03338.
24. Maguire M, Singh J, Marson A. Epilepsy and psychosis: A practical approach. *Practical Neurology*. 2018;18(2):106–14.
26. International Classification of Diseases, Eleventh Revision (ICD-11), World Health Organization (WHO) 2019/2021 <https://icd.who.int/browse11>. Licensed under Creative Commons Attribution-NoDerivatives 3.0 IGO licence (CC BY-ND 3.0 IGO).
27. Begić D. i sur. Psihijatrija. Begić D, ur. Medicinska naklada; Zagreb (2022)
27. Ostojić. Draženka, Silić A, Kos S, Čulo I, Savić A. First Psychotic Episode Treatment. *Medicus*. 2017;151–60.
28. Neumarker KJ. Karl Bonhoeffer and the concept of Symptomatic psychoses. *History of Psychiatry*. 2001 Jun;12(46):213–26.
29. Kraepelin E. Die erscheinungsformen des Irreseins. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*. 1920 Dec;62(1):1–29.

30. Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ, et al. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *The Lancet*. 2003 Jan;361(9354):281–8.
31. Feinberg I. Schizophrenia: Caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *Journal of Psychiatric Research*. 1982 Jan;17(4):319–34.
33. Oliver D, Chesney E, Cullen AE, Davies C, Englund A, Gifford G et al. Exploring causal mechanisms of psychosis risk. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2024 Jul 1;162:105699.
33. Corsi-Zuelli F, Deakin B. Impaired regulatory T cell control of astroglial overdrive and microglial pruning in schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2021 Jun;125:637–53.
34. McCutcheon RA, Krystal JH, Howes OD. Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry*. 2020 Feb;19(1):15–33.
35. Olincy A, Harris JG, Johnson LL, Pender V, Kongs S, Allensworth D, et al. Proof-of-Concept Trial of an $\alpha 7$ Nicotinic Agonist in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 2006 Jun;63(6):630–630.
37. Arciniegas DB. Psychosis. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2015 Jun;21(3):715–36.
38. Singh SP. Outcome measures in early psychosis. *British Journal of Psychiatry*. 2007 Aug;191(50):58–63.
38. Julayanont P, Suryadevara U. Psychosis. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2021 Dec;27(6):1682–711.
39. Emsley R, Oosthuizen PP, Kidd M, Koen L, Niehaus DJH, Turner HJ. Remission in First-Episode Psychosis. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2006 Nov;67(11):1707–12.
41. Jane England M, Liverman CT, Schultz AM, Strawbridge LM, Kessner Austin J, Begley CE, et al. A Summary of the Institute of Medicine Report 1: Epilepsy Across the Spectrum: Promoting Health and Understanding. 2012;25(2):266–76.
41. Lu E, Pyatka N, Burant CJ, Sajatovic M. Systematic Literature Review of Psychiatric Comorbidities in Adults with Epilepsy. *Journal of Clinical Neurology*. 2021 Apr 1;17(2):176–86.
43. Agrawal N, Mula M. Treatment of psychoses in patients with epilepsy: an update. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2019 Jan;9:204512531986296.
44. Trimble MR. *The psychoses of epilepsy*. Raven Press; New York (1991)
45. Sitepu TA, Zalia DM. Acute psychosis in post-seizure epilepsy patient: A case of post-ictal psychosis (PIP). *Advances in Health Sciences Research*. 2023;206–10.

45. Clancy MJ, Clarke MC, Connor DJ, Cannon M, Cotter DR. The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2014 Mar 13;14(1):75.
46. Kim JS, Hong SB, Park KW, Lee ATC. Psychotic Symptoms in Patients With Major Neurological Diseases. *Journal of Clinical Neurology*. 2024 Mar 1;20(2):153–65.
47. Hungwe MM, Lowton K. Assessing the prevalence of psychotic symptoms in epileptic patients at a tertiary clinic. *S Afr J Psychiatr*. 2023 Sep 11;29:2062.
48. Kuladee S, Prachason T, Srisopit P, Trakulchang D, Boongird A, Wisajan P, et al. Prevalence of psychiatric disorders in Thai patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2019 Jan;90:20–4.
49. Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2004 Oct;110(4):207–20.
50. Altshuler L, Rausch R, Delrahim S, Kay J, Crandall P. Temporal Lobe Epilepsy, Temporal Lobectomy, and Major Depression. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 1999 Nov;11(4):436–43.
52. Dean DJ, Orr JM, Bernard JA, Gupta T, Pelletier-Baldelli A, Carol EE, Mittal VA. Hippocampal Shape Abnormalities Predict Symptom Progression in Neuroleptic-Free Youth at Ultrahigh Risk for Psychosis. *Schizophr Bull*. 2016 Jan;42(1):161–9.
52. Allebone J, Kanaan RA, Maller JJ, O'Brien T, Mullen S, Cook M, et al. Enlarged hippocampal fissure in psychosis of epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2020 Oct;111:107290–107290.
53. Adachi N, Onuma T, Nishiwaki S, Murauchi S, Akanuma N, Ishida S, et al. Inter-ictal and post-ictal psychoses in frontal lobe epilepsy: A retrospective comparison with psychoses in temporal lobe epilepsy. *Seizure*. 2000 Jul;9(5):328–35.
54. Helbig I, Mefford HC, Sharp AJ, Guipponi M, Fichera M, Franke A, et al. 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nature Genetics*. 2009 Feb;41(2):160–2.
55. Fukata Y, Adesnik H, Iwanaga T, Brecht DS, Nicoll RA, Fukata M. Epilepsy-Related Ligand/Receptor Complex LGI1 and ADAM22 Regulate Synaptic Transmission. *Science*. 2006 Sep;313(5794):1792–5.
56. Chen Z, Lusicic A, O'Brien TJ, Velakoulis D, Adams SJ, Kwan P. Psychotic disorders induced by antiepileptic drugs in people with epilepsy. *Brain*. 2016 Oct;139(10):2668–78.
57. Mula M, Trimble MR, Lhatoo SD, Sander JWAS. Topiramate and Psychiatric Adverse Events in Patients with Epilepsy. *Epilepsia*. 2003 May;44(5):659–63.
58. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association Publishing; 2022.

59. de Toffol B, Kanemoto K. Clinique et neurobiologie des psychoses post-ictales. *L'Encéphale*. 2016 Oct;42(5):443–7.
60. The International League Against Epilepsy (ILAE). Post-ictal psychosis: Identification, treatment and prevention. *Epigraph*. 2020;22(2).
61. Tadokoro Y, Kanemoto K. Schizophrenia-like psychoses of epilepsy. *Epilepsy and Seizure*. 2012;5(1):1–19.
62. Imtiaz A, Duffy S, Borja B. Diagnostic challenges in a patient presenting with postictal and interictal psychosis: A case report and review. *Psychiatry Research Case Reports*. 2024;3(1):100202
63. Tarrada A, Hingray C, Sachdev P, Le Thien MA, Kanemoto K, de Toffol B. Epileptic psychoses are underrecognized by French neurologists and psychiatrists. *Epilepsy & Behavior*. 2019 Nov;100:106528–106528.
65. Adachi N, Kanemoto K, de Toffol B, Akanuma N, Oshima T, Mohan A, et al. Basic treatment principles for psychotic disorders in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2013 Mar;54(1):19–33.
65. de Toffol B, Trimble M, Hesdorffer DC, Taylor L, Sachdev P, Clancy M, et al. Pharmacotherapy in patients with epilepsy and psychosis. *Epilepsy & Behavior*. 2018 Nov 1;88:54–60.

6 ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici prof. dr. sc. Željki Petelin Gadže na savjetima, dobroj volji i elanu koji su omogućili i inspirirali ovaj rad, ali i daljnje djelovanje na karijernom putu.

Osim toga, zahvaljujem se svojoj obitelji, posebno majci bez koje ništa ne bi bilo moguće, a s njom – sve. Posebna zahvala ide i mojim prijateljima koji su uvijek spremni saslušati moje žalopajke, te mačku Dadi koji je aktivno sudjelovao u svakom trenutku ovog procesa, htjela ja to ili ne.

7 ŽIVOTOPIS

Rođena sam 12.10.1998. u Puli. Osnovnu školu završila sam u OŠ Kaštanjer 2014. godine. Godine 2017. maturirala sam u Općoj gimnaziji u Puli te upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. U akademskoj godini 2018./2019. stekla sam Dekanovu nagradu za akademski uspjeh, a od 5. godine studija aktivno sudjelujem u Studentskoj sekciji za neuroznanost i psihijatriju. U slobodno vrijeme članica sam vodstva studentskog projekta Relaps, interdisciplinarnog tima koji se etablirao kao jedini studentski projekt u Republici Hrvatskoj koji se bavi problematikom ovisnosti.

Kroz srednju školu i studij obavljala sam razne učeničke i studentske poslove. Aktivno se služim engleskim, talijanskim i njemačkim jezikom.