

PRIDRUŽENI POREMEĆAJI U OBOLJELIH OD DRAVET SINDROMA

Naglič, Nuša

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:451256>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-21**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Nuša Naglič

PRIDRUŽENI POREMEĆAJI U OBOLJELIH OD DRAVET SINDROMA

Diplomski rad

Rijeka, 2019

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Nuša Naglič

PRIDRUŽENI POREMEĆAJI U OBOLJELIH OD DRAVET SINDROMA

Diplomski rad

Rijeka, 2019

Mentor rada: Prof. dr. sc. Igor Prpić, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na
_____, pred povjerenstvom u
sastavu:

1. Doc.dr.sc. Ingrid Škarpa-Prpić, dr. med.

2. Prof.dr.sc. Srđan Banac, dr. med.

3. Izv.prof.dr.sc. Sandro Dessardo, dr. med.

Rad sadrži 49 stranica, 8 slika, 5 tablica, 37 literaturnih navoda

ZAHVALA

Prije svega, velika zahvala ide mom mentoru prof. dr. sc. Igoru Prpiću za stručno vodstvo, za svaku sugestiju, za usmjeravanje, a pogotovo za nesebičnu i velikodušnu pomoć tijekom izrade ovog rada. Zahvaljujem na prilici da sam bila u mogućnosti imati ga za mentora i od njega učiti.

Od srca zahvaljujem svojim roditeljima na bezuvjetnoj ljubavi i podršci koju su mi pružali kroz sve ove godine, oni su dijelili sa mnom suze i smijeh i zaslužni su za svaki moj uspjeh i za sve što jesam.

Posebna zahvala ide svim mojim kolegama, s kojima smo dijelili ove klupe, za sve zabavne trenutke koje smo preživjeli zajedno i bez kojih ne zamišljam niti jednog dana na ovom faksu.

Također, hvala svim najdražim prijateljima u Sloveniju koji su bili kilometrima daleko ali uvijek tu za mene i uz mene u svakom trenutku. I hvala mojoj susjedi koja je uvijek znala kada mi treba napraviti palačinke.

Naposljedku želim naglasiti da ovu diplomu poklanjam svojim roditeljima koji nikada nisu prestali vjerovati u mene te svome psu koji je svaki dan čekao da mu se vratim kući.

SADRŽAJ

| | |
|---|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1. Epilepsija i epileptični sindromi | 1 |
| 1.2. Dravet sindrom | 2 |
| 1.3. Pridruženi poremećaji u Dravet sindromu | 6 |
| 2. CILJEVI | 9 |
| 3. ISPITANICI I METODE | 10 |
| 3.1. Ispitanici | 10 |
| 3.2. Metode | 10 |
| 3.3. Statističke metode | 12 |
| 4. REZULTATI | 13 |
| 4.1. Osnovna obilježja ispitanika | 13 |
| 4.2. Razina i tijek ranog razvoja | 13 |
| 4.3. Razina funkcionalnosti u govoru, samozbrinjavanju i kretanju | 14 |
| 4.4. Poremećaji u ponašanju (bihevioralni poremećaji) | 15 |
| 4.5. Psihijatrijski poremećaji | 17 |
| 4.6. Intelektualni razvojni poremećaj | 18 |
| 4.7. Poremećaji učenja | 19 |
| 4.8. Specifične kognitivne teškoće | 20 |
| 4.9. Funkcionalnost obiteljskih odnosa | 21 |
| 5. RASPRAVA | 23 |
| 6. ZAKLJUČAK | 29 |
| 7. SAŽETAK | 30 |
| 8. SUMMARY | 32 |
| 9. LITERATURA | 34 |
| 10. ŽIVOTOPIS | 40 |
| 11. PRILOZI | 41 |
| 11.1. Prilog 1: DAT (Dravet Asocirane Teškoće) upitnik | 41 |

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

| | |
|------|--|
| EEG | elektroencefalografija |
| ILAE | Internacionalna liga protiv epilepsije (engl. International league against epilepsy) |
| GABA | gama – aminomaslačna kiselina (engl. gamma-aminobutyric acid) |
| CT | kompjuterizirana tomografija (engl. computerised tomography) |
| MRI | magnetska rezonancija (engl. magnetic resonance imaging) |
| ADHD | poremećaj pažnje s hiperaktivnošću (engl. attention deficit hyperactivity disorder) |
| PAS | poremećaj iz autističnog spektra |
| KBC | Klinički bolnički centar |
| DAT | Dravet asociirane teškoće |
| OCD | opsesivno - kompulzivni poremećaj (engl. obsessive – compulsive disorder) |
| IQ | kvocijent inteligencije (engl. intelligence quotient) |

1. UVOD

1.1. Epilepsija i epileptični sindromi

Epilepsija jedna je od najčešćih neuroloških bolesti u dječjoj dobi, koju karakterizira pojava dva ili više neprovociranih epileptička napadaja u vremenskom razmaku duljem od 24 sata. Procjenjuje se da oko 10,5 milijuna djece po cijelom svijetu boluje od epilepsije. Epileptički napadaji predstavljaju stereotipne kliničke manifestacije pretjerane sinkrone, najčešće samoograničavajuće, abnormalne električne aktivnosti neurona u moždanoj kori u trajanju od nekoliko minuta (1-3). Epilepsija u djece razlikuje se od epilepsije u odraslih prema kliničkim manifestacijama epileptičkih napadaja, prisutnosti jedinstvenih obrazaca u elektroencefalogramu (EEG), etiologije te odgovora na antiepileptičku terapiju. Zbog nezrelosti mozga djeca su sklonija epileptičkim napadajima, sa druge strane epileptički napadaji u djece često imaju povoljniju prognozu za razliku od odraslih (4).

Epilepsije se prema klasifikaciji Internacionalne lige protiv epilepsije (ILAE) dijele na generalizirane, žarišne, kombinirane generalizirane i žarišne te nepoznatog početka. U generaliziranoj epilepsiji abnormalna električna izbijanja neurona difuzno zahvaćaju čitavu moždanu koru obje hemisfere mozga sa obično poremećenom svijesti, dok žarišni epileptički napadaji počinju u određenom žarištu moždane kore te se kasnije mogu proširiti kroz čitavu moždanu koru, a svijet može biti održana ili sužena. Uzroci epilepsije su brojni te ih možemo podijeliti na: strukturalne, genetske, infekcijske, metaboličke, imunološke te nepoznate (1).

Epileptični sindromi definirani su karakterističnom kombinacijom kliničkih značajki, znakova i simptoma te elektroencefalografskih obrazaca, sa čestim početkom u djetinjstvu. Poznato je više od 20 epileptičnih sindroma, koji se ponašaju specifičnim okidačima epileptičkih napadaja, dnevnim varijacijama napadaja, različitom prognozom te karakterističnim komorbiditetima.

Prema dobi pojavljivanja prvog epileptičkog napadaja epileptični sindromi razvrstani su u epileptične sindrome novorođenačke dobi, dojenačke dobi, predškolske i školske dobi te adolescencije i odrasle dobi. Jedan od bolje poznatih epileptičnih sindroma sa početkom u dojenačkoj dobi je i Dravet sindrom (1, 4).

Primjenom dijagnostičkih algoritama u obradi novo dijagnosticiranih epilepsija, dvije trećine slučajeva odmah nakon izvršene dijagnostike pripisuje se specifičnim epileptičkim sindromima, preostala trećina dobiva svoju konačnu dijagnozu unutar dvije godine. Rana dijagnoza i liječenje epilepsije, u prvoj liniji farmakoterapijom antiepilepticima, mogu znatno utjecati na klinički tijek i trajanje bolesti (3).

1.2. Dravet sindrom

Dravet sindrom rijedak je i težak oblik tvrdokorne epilepsije karakteriziran pojavnošću različitih vrsta epileptičkih napadaja rezistentnih na liječenje i lošom kognitivnom prognozom te predstavlja 1% svih epilepsija dječje dobi (3). Dotični sindrom je po prvi puta opisan od strane francuske pedijatrice Charlotte Dravet 1978. godine kao teška mioklona epilepsija dojenačke dobi, a porastom broja slučajeva i mogućnosti prepoznavanja njegovih specifičnih karakteristika od 1989. godine prepoznat kao specifični epileptični sindrom (5). Dravet sindrom smatra se rijetkom bolešću koja pogađa 1 na 40 000 djece te predstavlja 7% svih teških oblika epilepsije u djece do 3. godine života (6).

Epileptički napadaji u Dravet sindromu tipično počinju u prvoj godini života inače normalnog djeteta te se nastavljaju kroz djetinjstvo u adolescenciju i odraslu dob. Početkom epileptičkih napadaja razvoj djeteta i EEG nalaz uredni su, a od druge godine života dalje epileptički napadaji praćeni su abnormalnim EEG nalazima te zastojem ili regresijom u razvoju, što progredira s dobi (6). Prvi epileptički napadaj je najčešće klonički, generalizirani ili žarišni, počinje između 4 – 8 mjeseci prve godine života djeteta te je u 35% slučajeva posljedica povišene tjelesne temperature. Ovaj napadaj varijabilan je u svom trajanju, često traje duže

vrijeme pa čak i do 15 minuta te ima tendenciju prijeći u epileptični status. U roku 2 tjedna do 2 mjeseca, prvom epileptičkom napadaju slijedi niz novih ponavljajućih se epileptičkih napadaja koji su prema svojim karakteristikama najčešće hemiklonički produljenog trajanja na koje se može nastaviti epileptični status. Između 1. i 4. godine života nastupa faza pogoršanja epilepsije karakterizirana brojnim epileptičkim napadajima različitih vrsta, sve od miokloničkih napadaja, atipičnog absansa, kompleksnih ili jednostavnih žarišnih napadaja, generaliziranih toničko – kloničkih, generaliziranih kloničkih, do žarišnih epileptičkih napadaja motornih ili autonomnih komponenti, sa ili bez gubitka svijesti djeteta. Elektroencefalografski zapis u toj fazi pokazuje nespecifičnu epileptogenu aktivnost mozga. Zbog sve učestalijih i ustrajnijih epileptičkih napadaja usporavanje psihomotornog razvoja djeteta i pad kvocijenta inteligencije primjećuje se poslije 2. godine života te može biti praćeno poremećajima pažnje, hiperaktivnošću ili autističnim značajkama. Usporavanje psihomotornog razvoja vidljivo je u zastoju razvoja govora te grube i fine motorike. U neke djece prisutni su i određeni neurološki problemi kao što su poteškoće koordinacije, kretanja te problemi s neravnotežom, nespretnošću i hipotonijom. Razdoblje učestalih epileptičkih napadaja i statusa te kognitivne, bihevioralne i psihomotorne deterioracije traje do pete godine života djeteta, nakon čega slijedi stabilizacijsko razdoblje obilježeno smanjenjem broja i težine epileptičkih napadaja, koji se sada najčešće pojavljuju noću te poboljšanje psihomotornog i bihevioralnog razvoja, dok kognitivne poteškoće perzistiraju (7, 8).

Kako epileptički napadaji u Dravet sindromu počinju iznenada u prvoj godini života u inače normalnog i zdravog djeteta, smatra se da osim nekih potencijalnih okidača poput povišene tjelesne temperature, cijepljenja, fotosenzitivnosti, imunološkog odgovora i okolišnih čimbenika, veliku ulogu u Dravet sindromu igraju upravo genetički faktori. Pozitivnu obiteljsku anamnezu na epilepsiju ili febrilne konvulzije ima 64% djece s Dravet sindromom. Čak 70 – 80% djece sa dijagnosticiranim Dravet sindromom ima mutaciju SCN1A gena, u većini slučajeva

nastalom de novo. SCN1A gen nalazi se na 2. kromosomu te sadrži genetski kod za stvaranje proteina, koji formira α podjedinicu naponom reguliranih natrijskih kanala primarno prisutnih na membranama živčanih stanica. Natrijski kanali imaju ulogu u generiranju i prenošenju električnih impulsa te isto tako utječu na stabilnost moždanih stanica. Neadekvatno funkcioniranje tih ionskih kanala može posljedično uzrokovati različit spektar epileptički napadaja sve do Dravet sindroma, ali svaka mutacija SCN1A gena neće rezultirati Dravet sindromom. U djece sa Dravet sindromom otkrivene su i mutacije nekih drugih gena poput mutacija gena za gama-aminomaslačna kiselina (GABA) receptor, mutacija gena za α podjedinicu natrijskog kanala te mutacije SCN1B ili SCN2A gena (6, 9). Gubitak funkcije naponom reguliranih natrijskih kanala smanjuje utok natrijskih iona u živčane stanice te prenošenje električnih impulsa i električnu podražljivost GABAergičnih interneurona, što stvara neravnotežu u omjeru između ekscitacije i inhibicije u neuronskim krugovima te vodi do generalne hiperekscitabilnosti i potencijalno epileptičkih napadaja (10).

Postavljanje dijagnoze Dravet sindroma nije jednostavno te prvenstveno temelji na karakterističnoj kliničkoj slici kojom se prezentira pacijent. U svrhu što ranije dijagnoze i pravovremene adekvatne terapijske intervencije, predložen je bio skup dijagnostičkih kriterija koji uključuju: pozitivnu obiteljsku anamnezu na epilepsiju ili febrilne konvulzije; negativnu osobnu anamnezu djeteta na epilepsiju; početak epileptičkih napadaja u prvoj godini života djeteta u obliku generaliziranih ili unilateralnih kloničkih napadaja; sekundarno pojavljivanje miokloničkih i parcijalnih epileptičkih napadaja; u EEG – u vidljiva epileptička aktivnost mozga, fotosenzitivnost i fokalne anomalije mozga; zastoj u psihomotornom razvoju poslije druge godine života djeteta; istovremeno pojavljivanje ataksije, piramidalnih znakova i interiktalnog mioklonusa; rezistencija na antiepileptičku terapiju; nizak kvocijent inteligencije te poremećaji osobnosti u svih djece pogođene Dravet sindromom (5). Nadalje, u dijagnostici primjenjuje se i genetsko testiranje na SCN1A mutaciju, a prema potrebi i testiranje na ostale

karakteristične mutacije za Dravet sindrom. Neuroslikovnim metodama, kao što je kompjuterizirana tomografija (CT) i magnetska rezonancija (MRI), najčešće se dobije normalan nalaz, i ako u rijetkim slučajevima MRI snimljen u fazi epileptičkog napadaja pokazuje znakove hipokampalne skleroze (7).

Jedna od karakteristika Dravet sindroma je rezistencija na antiepileptičku terapiju. Za što bolju kontrolu epileptičkih napadaja i štetnih posljedica kojih oni donose, kombinacija antiepileptičkih lijekova smatra se najboljim rješenjem, i ako ni jedna terapija u potpunosti ne može postići dugotrajne kontrole konvulzija. Profilaksa infekcija i hipertermije te primjena ketogene dijeta može u neke djece pomoći u kontroli epileptičkih napadaja. Poznato je da antiepileptičke lijekove kojima je cilj djelovati na natrijske kanale, poput fenitoina, karbamazepina, okskarbazepina, lamotrigina, potrebno je izbjegavati radi pogoršanja epileptičkih napadaja. Najučinkovitiji u liječenju djece sa Dravet sindromom pokazali su se valproat, stiripentol, topiramet, kalijev bromid, bezodiazepini, levetiracetam i drugi, odnosno njihove kombinacije (5, 6).

Prognoza Dravet sindroma je u velikoj većini slučajeva nepovoljna zbog epileptičkih napadaja rezistentnih na terapiju, koji prate pojedinca kroz cijeli život. Tipično se tijekom života djeteta napadaji pojavljuju u snu, na tjednoj ili mjesečnoj bazi u obliku kratkih afebrilnih kloničko – toničkih epileptičkih napadaja. Epileptički napadaji najčešće gube na svojoj učestalosti i težini kako dijete raste, u nekim slučajevima i potpuno nestaju, ali najčešće u blažim formama perzistiraju doživotno. Opće poznata činjenica je da skoro svi pacijenti s Dravet sindromom imaju određeni stupanj mentalnog i neurološkog deficita te varijabilnu prisutnost ostalih poteškoća koje prate Dravet sindrom, pa samo mali broj takve djece može u budućnosti voditi samostalan život. Stopa smrtnosti u djece s Dravet sindromom je oko 15% te može biti uzrokovana iznenadnom neočekivanom smrću u epilepsiji, kao posljedica teškog oblika epileptičnog statusa praćenog višeorganskim zatajenjem ili posljedica nesretnog događaja (11).

1.3. Pridruženi poremećaji u Dravet sindromu

Dravet sindrom tipično počinje u prvoj godini života u inače zdravog djeteta urednog psihomotornog i neurološkog statusa, a zastoj ili regresija u razvoju vidljivi su tek nakon druge godine života djeteta. Taj refraktoran oblik epilepsije karakteriziran je čitavim nizom komorbiditetnih teškoća, uključujući kognitivne, bihevioralne, psihijatrijske, motorne poremećaje, poremećaje govora te oštećenje socioemocionalnih sposobnosti. Upravo pridruženi neuropsihijatrijski komorbiditeti predstavljaju najveći teret za obitelj i smanjuju kvalitetu života. Pridruženi poremećaji u Dravet sindromu pokazuju svoju varijabilnost u broju, vrsti i težini, tako svaki pojedinac ima vlastiti profil komorbiditetnih teškoća, koji se može mijenjati tijekom vremena (12).

Djeca koja boluju od Dravet sindroma imaju dakle povišen rizik za brojne komorbiditetne teškoće koje prate taj sindrom. Prema dostupnoj literaturi najčešće prisutni pridruženi poremećaji u Dravet sindromu su kognitivni poremećaji, problemi s govorom, motorička oštećenja te bihevioralni poremećaji od kojih su najčešći autizam i poremećaj pažnje s hiperaktivnošću (ADHD) (13).

Prisutnost kognitivnih poremećaja jedan je od dijagnostičkih kriterija Dravet sindroma. Zastoj ili regresija kognitivnih sposobnosti i psihomotornog razvoja zapaža se nakon druge godine života prethodno normalnog djeteta, koji boluje od dotičnog sindroma, najčešće u vidu nesrazmjera između mentalnog razvoja i kronološke dobi djeteta. Deterioracija kognitivnih funkcija najčešće progredira s dobi, a isto tako je u neke djece poslije 5 ili 6 godine života vidljiva i stagnacija daljnjeg kognitivnog oštećenja. Intelektualna onesposobljenost prisutna je u svih pacijenata s Dravet sindromom, pojavljuje u različitim rasponima od najblažeg do najtežeg oblika, a najčešće je umjerena ili teža. Velika većina djece ima poteškoće u specifičnim funkcijama mozga poput neispravne koherencije pokreta, poremećaje stereopsije, oštećenje izvršnih funkcija mozga, poteškoće verbalnog i vizualnog pamćenja te smanjene mogućnost

planiranja i kategorizacije. Smatra se da poremećaji pro - kognitivnih sposobnosti, pogotovo vizualnih funkcija, koji su prisutni već u prvim mjesecima života djeteta, mogu prethoditi regresiji odnosno zastoju kognitivnih funkcija čak prije definitivne dijagnoze Dravet sindroma. Prema tome uzrok kognitivne deterioracije u djece sa Dravet sindromom je svakako multifaktorijalni, bitnu ulogu u tome imaju tako epileptički napadaji (njihova frekvencija i dužina trajanja) kao i mutacija gena za natrijske kanale. Istovremeno su s kognitivnom deterioracijom često prisutni bihevioralni poremećaji i poremećaji govora (14, 15).

Poremećaji govora i jezika opisivali su se već u prvim izvješćima o Dravet sindromu kao jedni od često prisutnih komorbiditetnih teškoća. U djece koja boluju od tog sindroma primjećuje se kasniji razvoj govora te oštećenja govora različitog intenziteta, poput dizatrije i disfazije, poremećaja u razumijevanju i primjeni jezika te poteškoće u oralnim motornim vještinama. U zahvaćene djece mogu biti prisutni poremećaji u pokretima čeljusti, jezika i usni tijekom govora, može biti prisuta i nekontrolirana salivacija (16, 17).

Potvrđeno je da bihevioralni poremećaji pokazuju određenu povezanost s kognitivnom deterioracijom. Oni u djece s Dravet sindromom uključuju hiperaktivnost, poremećaj pažnje, otežanu koncentraciju, promjene raspoloženja, nagli temperament, suprotno ponašanje, neprihvatanje promjena rutine, teškoće spavanja, povučenost, depresivno raspoloženje, anksioznost, nisko samopoštovanje, impulzivnost te autistične značajke ponašanja. Bihevioralni poremećaji pokazuju visoku stopu učestalost u oboljele djece, a najčešće prisutne su autistične značajke ponašanja, hiperaktivnost, poremećaj pažnje, anksioznost i teškoće u slaganju s vršnjacima. Prognoza bihevioralnih poremećaja je nesigurna, smatra se da teškoće u ponašanju počinju u dječjoj dobi, plato dosegnu u adolescenciji, dok u odrasloj dobi pokazuju tendenciju smanjivanja (18).

Poremećaj iz autističnog spektra (PAS) i ADHD su najčešće prisutni psihijatrijski poremećaji u djece s Dravet sindromom. Ostale psihijatrijske dijagnoze poput anksioznog poremećaja,

psihoze, depresivnog te opsesivno – kompulzivnog poremećaja, mogu biti prisutne u dotičnom sindromu. Djeca s teškim oblicima epileptičkih sindroma, kao što je Dravet sindrom, imaju veliku mogućnost obolijevanja od različitih psihijatrijskih poremećaja, koji najčešće ostaju neprepoznati i nedijagnosticirani, a znatno utječu na kvalitetu života pacijenta i njegove obitelji (19).

Zastoj u razvoju motoričkih funkcija počinje tijekom prvih 6 godina života djeteta s Dravet sindromom i pogoršava se kako dijete raste. Poremećaji u motoričkim funkcijama nastaju zbog zastoja psihomotornih funkcija djeteta te često kronološki prate kognitivnu deterioraciju, a uz njih pojavljuju se i neke neurološke poteškoće poput ataksije, mioklonusa i ekstrapiramidalnih znakova. Brojna izvješća pokazuju zastoj u postizanju vještina grube motorike, pogotovo nekih funkcija koje predstavljaju prekretnice u razvoju djeteta kao što su vještine samostalnog sjedenja i hodanja. Osim vještina grube motorike, znatno jače i češće je zastoj vidljiv u finim motoričkim vještinama. Poteškoće u mobilnosti variraju intenzitetom, od blažim oblika sve do potrebe za korištenjem invalidskih kolica (20).

Komorbidityetne teškoće u djece oboljele od Dravet sindroma brojne su, a najčešće su upravo one koje znatno otežavaju život pojedinca i njegove obitelji, dakle neuropsihijatrijske poteškoće. Ostale komorbidityetne teškoće uključuju još prisutnost kardiovaskularnih bolesti, dentalnih poremećaja, disautonomiju, poremećaje rasta i hranjenja te učestalu prisutnost infekcija. Poteškoće koje prate Dravet sindrom znatno onesposobljuju pojedinca te ukazuju na potrebu za stalnom brigom roditelja i sveobuhvatan pristup zdravstvenog sustava, koji se ne bi trebao fokusirati samo na izolirano liječenje epileptičkih napadaja (12).

2. CILJEVI

Dravet sindromu pridružen je cijeli niz neuropsihijatrijskih teškoća koje uz osnovnu bolest također zahtijevaju liječenje. Oboljele osobe imaju povišen rizik za određene pridružene teškoće, a broj i intenzitet tih teškoća varira individualno. Tako svaki pojedinac sa dijagnozom Dravet sindroma ima specifičan profil asociranih teškoća, promjenljiv s porastom dobi i trajanja bolesti.

Dravet sindrom zahtjeva jasan multidisciplinarni pristup u liječenju usmjeren na zadovoljavanje specifičnih potreba oboljelih i njihove obitelji te iziskuje potrebu za određivanjem profila pridruženih teškoća svakog pojedinca.

U svrhu pružanja sveobuhvatne i cjelovite medicinske skrbi oboljelima od Dravet sindroma, provelo se istraživanje s ciljem ispitivanja specifičnih pokazatelja pridruženih poremećaja u Dravet sindromu, kako bi se dobio uvid u najčešće pridružene poremećaje te odredio prioritet u skrbi i liječenju usklađeno potrebama pacijenta i obitelji.

3. ISPITANICI I METODE

Istraživanje je provedeno u Referentnom centru za epilepsije i konvulzivne bolesti razvojne dobi, Zavoda za dječju neurologiju i dječju psihijatriju Klinike za pedijatriju KBC-a Rijeka te u sudjelovanju sa udrugom Dravet sindrom Hrvatska, u razdoblju od godine dana (od svibnja 2018. do svibnja 2019. godine).

3.1. Ispitanici

U istraživanje su uključena djeca/osobe sa postavljenom dijagnozom Dravet sindroma te njihovi roditelji. Ukupno je, uz suglasnost, u istraživanju sudjelovalo 19 djece/osoba s Dravet sindromom te 21 roditelj.

3.2. Metode

Kao metoda istraživanja koristio se novokreirani izvorni Dravet Asocirane Teškoće (DAT) upitnik, prilog 1, koji ima za cilj obuhvatiti i prikupiti podatke o pridruženim poremećajima u oboljelih od Dravet sindroma, koje se odnose na ponašanje, psihijatrijske poremećaje, neurorazvojne, intelektualne, akademske, neuropsihološke i psihosocijalne sposobnosti.

Skala procjene DAT upitnika obuhvaća 8 područja u kojima je moguće očekivati i otkriti postojanje teškoća pridruženih Dravet sindromu:

1. razina i tijek ranog razvoja;
2. razina funkcionalnosti u govoru, samozbrinjavanju, kretanju;
3. simptomi poremećaja u ponašanju;
4. dijagnoza psihijatrijskih poremećaja
5. intelektualni razvojni poremećaj (intelektualna onesposobljenost);
6. poremećaji učenja;
7. specifične kognitivne teškoće;

8. funkcionalnost obiteljskih odnosa.

U skalu je osim usmjerenih pitanja na koje ispitanik odgovara sa da/ne ili nadopunjavanjem, uključena i procjena intenziteta opterećenosti roditelja/obitelji na skali: 1-10, rangiranje prioriteta prema prosudbi roditelja i otvoreno pitanje koje daje priliku za detekciju individualnih posebnosti, a koje su mogući dodatni otežavajući čimbenik u skrbi o osobi s Dravet sindromom. Nadalje, za svako područje obuhvaćeno pitanjima o prisutnosti teškoća zasebnim se upitima traže podaci o provedenosti procjene i dobivene podrške glede prisutnog problema te upit o želji roditelja za daljnjom podrškom i procjenom vezano za iznesene teškoće.

Prvi sklop pitanja obuhvaća razinu i tijek ranog razvoja djeteta/osobe s Dravet sindromom. Prikupljaju se podaci o kronološkoj dobi (u mjesecima) početka nekih bitnih odrednica u razvoju djeteta poput prvog smiješka, samostalnog sjedenja, hodanja bez pridržavanja, korištenja riječi osim „mama“ i „tata“, korištenja rečenica te usvajanja higijenskih navika tijekom dana i tijekom noći. Činjenica da se neke od navedenih razina ranog razvoja još nisu dogodile posebno se obilježava na za to naznačeno mjesto.

U drugom sklopu pitanja dobivaju se podaci o sadašnjoj razini funkcionalnosti govora, dakle da li je on fluentan, jednostavan ili neverbalan. Isto tako se ispituje razina samozbrinjavanja i mobilnosti osobe oboljele od Dravet sindroma.

Treći sklop pitanja odnosi se na ispitivanje prisutnosti nekih karakterističnih simptoma poremećaja u ponašanju poput depresije, anksioznosti, sramežljivosti, promjena raspoloženja, agresivnih ispada, neprekidnog ponavljanja riječi i fraza, slabog korištenja kontakta pogledom, neslaganja sa vršnjacima, repetitivnog ponašanja, teškoća s hranjenjem i spavanjem te brojnih drugih simptoma.

Prisutnost problema u ponašanju može ukazivati na moguću prisutnost određenih psihičkih poremećaja, pa se zato u četvrtom sklopu ispituje postojanje dijagnosticiranih psihijatrijskih

poremećaja kao što su PAS, ADHD, anksiozni poremećaj, depresivni poremećaj, opsesivno-kompulzivni (OCD) te psihotični poremećaj.

U osoba s Dravet sindromom mogu postojati i teškoće u općem intelektualnom razvoju te se zato peti sklop pitanja odnosi upravo na procjenu intelektualne onesposobljenosti. Pokušava se prikupiti podatke o prolasku i rezultatu formalnog testa za procjenu inteligencije te dobiti uvid o dojmu roditelja u vezi intelektualnih sposobnosti vlastitog djeteta.

Šesti sklop pitanja bavi se prisutnošću poremećaja učenja, odnosno problema u školi u školske djece. Ispituje se postojanje teškoća čitanja, pisanja, gramatike i matematike.

U sedmom sklopu dobivaju se podaci o teškoćama u specifičnim funkcijama mozga kao što su pamćenje, pažnja, obavljanje više zadataka istovremeno, izvršne vještine i orijentiranost.

Zadnji, osmi sklop pitanja prikuplja podatke o funkcionalnosti obiteljskih odnosa, stupnju opterećenja bolesnika, roditelja i obitelji bolešću i pridruženim poremećajima te određivanje prioriteta u zbrinjavanju komorbiditetnih teškoća.

3.3. Statističke metode

Dobiveni podaci direktno su se unosili u dvodimenzionalnu tablicu u programu Excel 2016.

Dobiveni podaci deskriptivno su obrađeni. Rezultati su prikazani za cijelu skupinu te posebno za svako ispitivano područje u realnom broju i postotnom udjelu.

4. REZULTATI

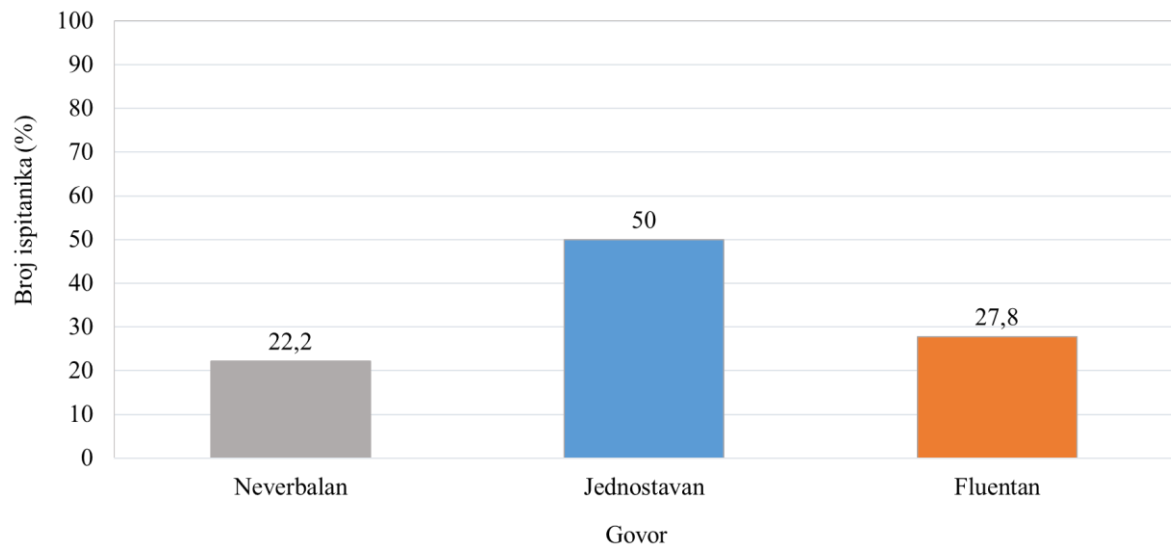
4.1. Osnovna obilježja ispitanika

U istraživanje je uključeno ukupno 19 pacijenata kojima je bila postavljena dijagnoza Dravet sindroma. Unutar ispitivane skupine je 10 (52,63%) muške djece i 9 (47,37%) ženske djece. Raspon dobi ispitanika uključenih u istraživanje je od 2 godine i 1 mjesec (25 mjeseci) do 32 godine i 5 mjeseci (389 mjeseci), od toga 9 (47,37%) ispitanika je predškolske dobi, 7 (36,84%) osnovnoškolske dobi, 1 (5,26%) ispitanik adolescentne i 2 (10,53%) ispitanika odrasle dobi.

4.2. Razina i tijek ranog razvoja

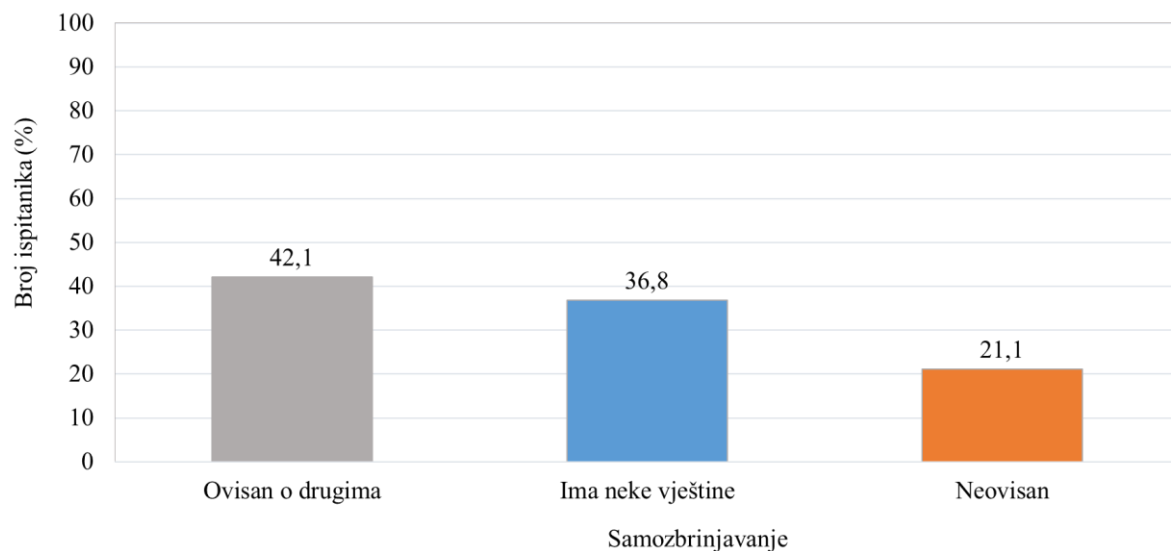
Analizom bitnih odrednica ranog psihomotornog razvoja uočeno je da se prvi smiješak djeteta pojavio u rasponu dobi od 1 – 36 mjeseci s prosjekom od 5,2 mjeseca. U rasponu od 5 – 30 mjeseci djeca su naučila samostalno sjediti, a prosjek njihove dobi kad su počeli samostalno sjediti bio je 8,5 mjeseci. Djeca su naučila hodati bez pridržavanja unutar 10 – 30 mjeseci svog života, u prosjeku je to iznosilo sa 16,6 mjeseci. Na pitanje kad su djeca počela koristiti riječi osim „mama“ i „tata“ pokazalo se da je to bilo između 8 – 60 mjeseci, s prosjekom dobi od 17,3 mjeseca, s tim da se u dvoje djece to do sad još nije dogodilo. Korištenje rečenica od 2 riječi ili kratkih fraza počelo je unutar 12 -36 mjeseci, prosječno 20 mjeseci, dok se u 5 osoba to još nije dogodilo. Četvero djece nije još usvojilo higijenske navike po danu, dok su ostali to naučili u rasponu dobi od 12 – 60 mjeseci s prosjekom od 32,7 mjeseci. Usvajanje higijenskih navika po noći dogodilo se unutar 12 – 144 mjeseci djetetovog života, to prosječno iznosi 48,3 mjeseci, a u 6 osoba se to još nije dogodilo.

4.3. Razina funkcionalnosti u govoru, samozbrinjavanju i kretanju



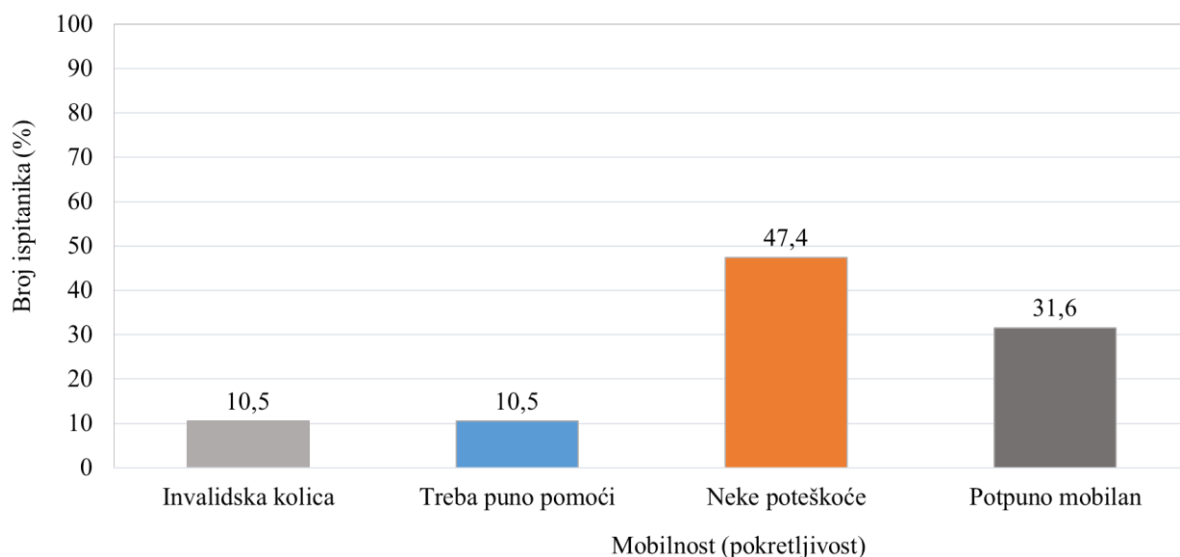
Slika 1. Raspodjela ispitanika u odnosu na razvijenu (dosegnutu) razinu govora

Fluantan govora razvijen je kod 27,8 % ispitanika, dok je u 50% dosegnuta razina jednostavnog govora.



Slika 2. Raspodjela ispitanika u odnosu na samostalnost u zbrinjavanju

42,1% ispitanika potpuno je ovisnih o tuđoj pomoći što se tiče zbrinjavanja, a 21,1% njih može se samostalno brinuti o sebi.



Slika 3. Raspodjela ispitanika u odnosu na razinu mobilnosti (pokretljivosti)

Skoro polovica ispitanika (47,4%) ima neke poteškoće u mobilnosti; njih 31,6% potpuno je mobilnih.

4.4. Poremećaji u ponašanju (bihevioralni poremećaji)

Tablica 1. Rezultati ispitivanja prisutnosti simptoma bihevioralnih poremećaja

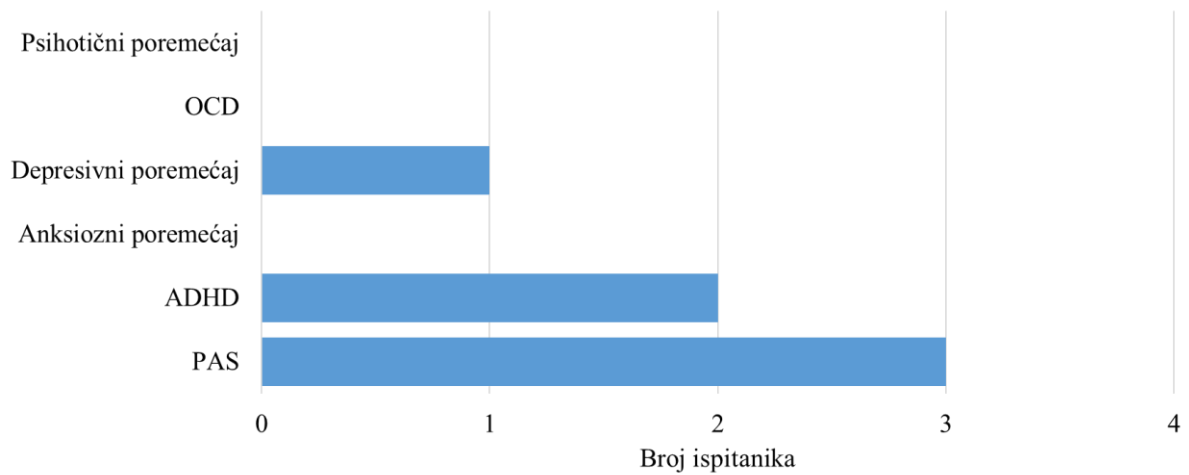
| SIMPTOMI | DA / N (%) | NE / N (%) |
|--|------------|------------|
| Anksioznost | 7 (36,8) | 12 (63,2) |
| Depresivno raspoloženje | 7 (36,8) | 12 (63,2) |
| Ekstremna sramežljivost | 4 (21,1) | 15 (78,9) |
| Promjene raspoloženja | 14 (73,7) | 5 (26,3) |
| Agresivni ispadi | 11 (57,9) | 8 (42,1) |
| Temper tantrumi (nekontrolirani izljevi bijesa) | 8 (42,1) | 11 (57,9) |

| | | |
|---|-----------|-----------|
| Samoozljeđivanje (udaranje, grizenje, grebanje) | 3 (15,8) | 16 (84,2) |
| Izostanak ili kašnjenje razvoja govora u svrhu komunikacije | 11 (57,9) | 8 (42,1) |
| Neprekidno ponavljanje riječi ili fraza | 13 (68,4) | 6 (31,6) |
| Slabo korištenje kontakta pogledom | 8 (42,1) | 11 (57,9) |
| Teškoće u slaganju s vršnjacima | 13 (68,4) | 6 (31,6) |
| Repetitivno (ponavljajuće) ponašanje | 9 (47,4) | 10 (52,6) |
| Krutost ili nefleksibilnost glede obavljanja stvari, neprihvatanje promjena rutine | 13 (72,2) | 5 (27,8) |
| Pojačana aktivnost/hiperaktivnost | 11 (57,9) | 8 (42,1) |
| Teškoće obraćanja pažnje ili koncentracije | 18 (94,7) | 1 (5,3) |
| Nemir ili vrpoljenje | 13 (68,4) | 6 (31,6) |
| Impulzivnost (upadati u riječ, ne čekati na red) | 15 (78,9) | 4 (21,1) |
| Teškoće s hranjenjem | 15 (78,9) | 4 (21,1) |
| Teškoće s spavanjem | 12 (63,2) | 7 (36,8) |

Najčešće prisutni simptomi poremećaja ponašanja u ispitanika su teškoće obraćanja pažnje ili koncentracije (94,7%), impulzivnost (78,9%), teškoće s hranjenjem (78,9%), promjene raspoloženja (73,7%), krutost ili nefleksibilnost glede obavljanja stvari (72,2%), neprekidno ponavljanje riječi ili fraza (68,4%), teškoće u slaganju s vršnjacima (68,4%) te nemir ili vrpoljenje (68,4%).

Devet (47,4) ispitanika prošlo je daljnju procjenu ili dobilo podršku za teškoće u ponašanju, 16 (84,2%) njih želi daljnju procjenu i podršku za dotični problem.

4.5. Psihijatrijski poremećaji



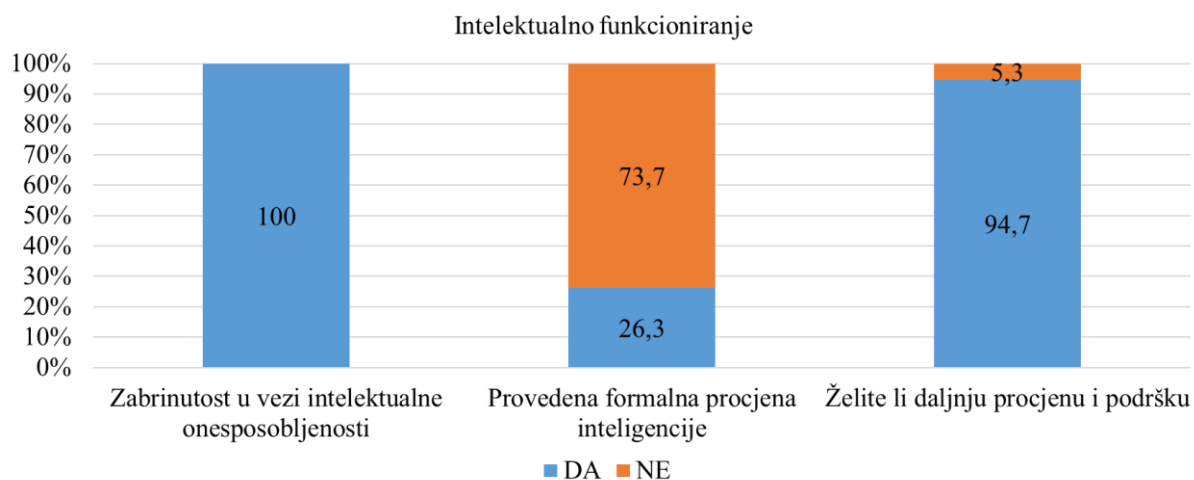
Slika 4. Raspodjela ispitanika u odnosu na dijagnozu psihijatrijskih poremećaja

Najviše ispitanika ima dijagnosticiran poremećaj iz autističnog spektra (PAS), to su tri osobe.

Većina ispitanika nema dijagnosticiran ni jedan psihijatrijski poremećaj.

Ispitanici koji boluju od navedenih psihijatrijskih poremećaja su u 60% slučajeva dobili podršku ili prošli daljnju procjenu vezanu uz njihovu psihijatrijsku dijagnozu, a 80% ispitanika želi daljnju podršku ili procjenu vezano uz to.

4.6. Inteliktualni razvojni poremećaj



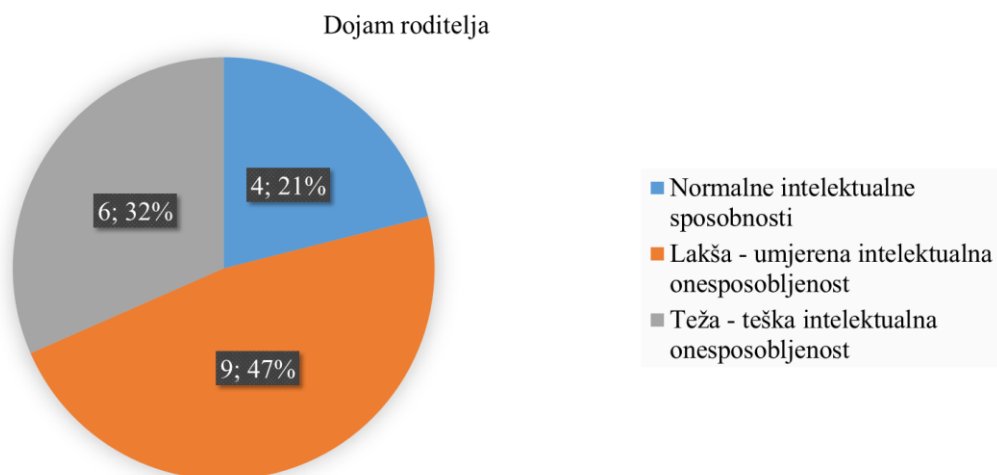
Slika 5. Raspodjela ispitanika u odnosu na zabrinutost u vezi intelektualne onesposobljenosti, provedene formalne procjene inteligencije i želje za daljnjom procjenom i podrškom zbog intelektualne onesposobljenosti

Svi ispitanici izrazili su zabrinutost u vezi intelektualne onesposobljenosti svog djeteta te ih 94,7% želi daljnju procjenu i podršku vezanu uz taj problem. Samo pet (26,3%) ispitanika prošlo je formalnu procjenu inteligencije.

Tablica 2. Rezultati ispitivanja testiranja formalne procjene inteligencije

| Razina intelektualnog funkcioniranja | Broj / ukupno ispitanika |
|--|--------------------------|
| Normalna intelektualna sposobnost (IQ > 80) | 1 / 5 |
| Granična razina intelektualne sposobnosti (IQ 70 - 80) | 1 / 5 |
| Laka intelektualna onesposobljenost (IQ 50 - 69) | 1 / 5 |
| Umjerena intelektualna onesposobljenost (IQ 35 - 49) | 2 / 5 |
| Teža intelektualna onesposobljenost (IQ 21 - 34) | 0 / 5 |
| Teška intelektualna onesposobljenost (IQ < 20) | 0 / 5 |

Od ukupno pet ispitanika koji su prošli formalnu procjenu inteligencije, dvije (40%) osobe pokazale su umjerenu intelektualnu onesposobljenost.



Slika 6. Raspodjela ispitanika u odnosu na njihove intelektualne sposobnosti prema procjeni roditelja

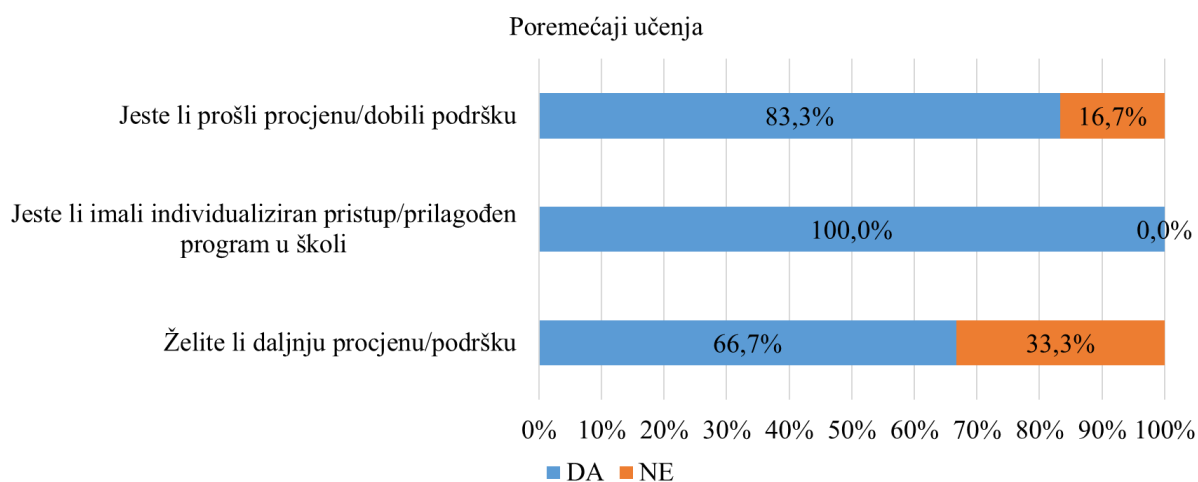
Devet (47%) ispitanika, ostavilo je dojam lakše odnosno umjerene intelektualne onesposobljenosti.

4.7. Poremećaji učenja

Tablica 3. Ispitanici u odnosu na teškoće u čitanju, pisanju, gramatici i matematici

| | DA (broj / ukupno ispitanika) | NE (broj / ukupno ispitanika) | NIJE PRIMJENJIVO (broj / ukupno ispitanika) |
|------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---|
| Čitanje | 5 / 19 | 1 / 19 | 13 / 19 |
| Pisanje | 5 / 19 | 0 / 19 | 14 / 19 |
| Gramatika | 5 / 19 | 0 / 19 | 14 / 19 |
| Matematika | 6 / 19 | 0 / 19 | 13 / 19 |

U većine ispitanika procjena poremećaja u učenju nije primjenjiva, dok ispitanici kod kojih je procjena tih teškoća bila moguća imaju poteškoće na svim ispitivanim područjima.



Slika 7. Raspodjela ispitanika u odnosu na pitanja o procjeni i podršci te mogućnosti individualiziranog pristupa u školi vezano uz poremećaje učenja

Svi ispitanici dobili su dodatnu podršku u školi što se tiče individualiziranog pristupa ili prilagođenog školskog programa.

4.8. Specifične kognitivne teškoće

Tablica 4. Rezultati ispitivanja u odnosu na prisutnost specifičnih kognitivnih teškoća

| SPECIFIČNE KOGNITIVNE TEŠKOĆE | DA (N / %) | NE (N / %) |
|---|-------------------|-------------------|
| Pamćenje | 11 (57,9) | 8 (42,1) |
| Koncentracija | 16 (84,2) | 3 (15,8) |
| „dual tasking“/“multi tasking“ | 12 (66,7) | 6 (33,3) |
| Vizualno – prostorni zadaci | 11 (57,9) | 8 (42,1) |
| Izvršne vještine (organiziranje, planiranje) | 13 (72,2) | 5 (27,8) |
| Dezorijentiranost | 11 (61,1) | 7 (38,9) |

Najčešće prisutne specifične kognitivne teškoće su poremećaji koncentracije (84,2%), te izvršne vještine (72,2%).

Osam (42,1%) ispitanika dobilo je podršku vezanu uz specifične kognitivne teškoće, njih 16 (84,2%) želi daljnju podršku ili procjenu vezano uz te teškoće.

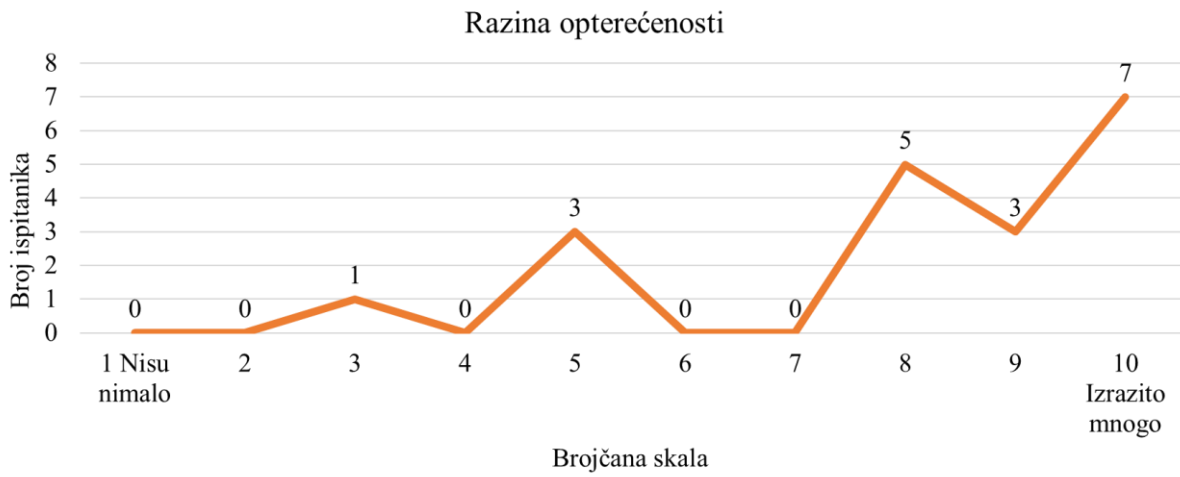
4.9. Funkcionalnost obiteljskih odnosa

Tablica 5. Raspodjela ispitanika u odnosu na pitanja o funkcionalnosti obiteljskih odnosa te mogućnosti i želje za daljnjom procjenom i podrškom

| Pitanja | DA (N / %) | NE (N / %) |
|---|------------|------------|
| Ima li ikakvih problema sa samopoštovanjem | 5 (26,3) | 14 (73,7) |
| Ima li ikakvih problema s vrlo visokom razinom stresa u obitelji | 5 (26,3) | 14 (73,7) |
| Ima li ikakvih problema s vrlo visokom razinom stresa među roditeljima koja vodi do značajnih teškoća u međusobnom odnosu | 4 (21,1) | 15 (78,9) |
| Jesu li Vaše dijete i/ili Vaša obitelj imali daljnju procjenu ili podršku za to | 2 (22,2) | 7 (77,8) |
| Želite li daljnju procjenu ili podršku za to | 7 (77,8) | 2 (22,2) |

Većina ispitanika (73,7%) nema problema s vrlo visokom razinom stresa u obitelji, isto tako 78,9% ispitanika izjavilo je da nema prisutne visoke razine stresa u odnosu između roditelja.

77,8% ispitanika u kojih je prisutna vrlo visoka razina stresa u obiteljskim odnosima željelo bi daljnju procjenu i podršku vezano uz to.



Slika 8. Raspodjela ispitanika u odnosu na razinu opterećenosti bolešću prema brojčanoj skali

Sedam (36,8%) ispitanika, smatra da je obitelj izrazito mnogo opterećena bolešću, odnosno teškoćama koje prate Dravet sindrom.

5. RASPRAVA

Dravet sindrom težak je i tvrdokoran oblik epilepsije karakteriziran ne samo brojnim epileptičkim napadajima, nego i mnogim komorbiditetnim teškoćama čije postojanje smo potvrdili ovim istraživanjem. Podaci prikupljeni od 19 osoba s postavljenom dijagnozom Dravet sindroma ukazuju na postojanje brojnih komorbiditetnih teškoća koje u pojedine osobe variraju svojim intenzitetom i učestalošću te stvaraju potrebu za sveobuhvatnom i individualiziranom medicinskom skrbi. Omjer između ženskog i muškog spola iznosio je 1:1,1 u korist muškoga spola. Slični podaci dobiveni su i u studiji koju su proveli Brunklaus i suradnici (21). Smatra se da Dravet sindrom češće zahvaća dječake nego djevojčice, vidljivo u brojnim studijama provedenoj na djeci koja boluju od dotičnog sindroma, a što možemo povezati sa podacima iz naše studije (22 - 24).

Dravet sindrom jedan je od najtežih oblika epileptične encefalopatije, a pojam epileptična encefalopatija prema ILAE terminologiji označava stanje, kod kojeg epileptički napadaji mogu doprinijeti teškim kognitivnih i bihevioralnih oštećenjima, čak i više od toga što bi se moglo očekivati osnovnom patologijom, a oštećenja pogoršavaju se s vremenom. Smatra se da učestala i jaka epileptiformna aktivnost mozga ometa razvoj djeteta, što se vidi u kognitivnom zastoju ili regresiji, a ponekad je povezana i sa psihijatrijskim i bihevioralnim poremećajima. Tako dijete, koje se je prije normalno razvijalo, sada počinje zaostajati (1).

U korelaciji s ostalim studijama (9, 25), odstupanja u psihomotornom razvoju bila su primijećena u većine djece ali u različitim intenzitetima te najviše istaknuta nakon druge godine života. Samostalno sjedenje i hodanje bez pridržavanja bili su svladani na adekvatnoj dobnoj razini, što nam priča o relativno normalnom psihomotornom razvoju tijekom prve godine života. Vještinu korištenja rečenica od 2 riječi ili kratkih fraza nije uspjelo svladati 5 osoba, odgođeno je bilo i usvajanje higijenskih navika, pogotovo po noći, koje čak u 6 oboljelih do

sada nije bilo svladano. Učinci epileptiformne aktivnosti na mozak u razvoju, pogotovo na njegovu aktivnost i mogućnost trajnog štetnog utjecaja, naravno nisu još sasvim razjašnjeni. Stvaran uzrok encefalopatije obično je nepoznat; može biti posljedica epileptičkih napadaja ili podležećeg uzroka epilepsije ili kombinacija oba navedeno, što svakako treba biti predmet daljnjih istraživanja (26).

Jedna od čestih karakteristika Dravet sindroma je i prisutnost kognitivne deterioracije različitog stupnja, što je pokazala i ova studija gdje je čak u 79% slučajeva prisutno oštećenje kognicije, najčešće procijenjeno kao lakša do umjerena intelektualna onesposobljenost. Testovi za formalnu procjenu inteligencije, kao dobar alat za određivanje kvocijenta inteligencije, bili su korišteni samo u 5 osoba te su pokazali najčešću prisutnost umjerene intelektualne onesposobljenosti (IQ 35 – 49). De Lange i suradnici u svojoj studiji ukazali su na tešku intelektualnu onesposobljenost u skoro polovici ispitanika, dok su naši podaci pokazivali da testom formalne procjene inteligencije teška intelektualna onesposobljenost nije bila registrirana, a prema procjeni roditelja teška intelektualna onesposobljenost bila je prisutna samo u 32% slučajeva (23). Kognitivna deterioracija u Dravet sindromu najčešće pokazuje široki raspon svojih vrijednosti, a najčešće je upravo lakša do umjerena (14).

Istraživanja koja nisu potvrdila korelaciju epileptičkih napadaja s težinom kognitivne deterioracije, otvorila su vrata novim teorijama (27, 28). Nova saznanja prikupljena tijekom brojnih istraživanja pričaju o ulozi disfunkcije naponom reguliranih natrijevih kanala u doprinosu pojave encefalopatije u Dravet sindromu. Tako se Dravet sindrom danas često spominje u kontekstu kanalopatije, a sve više istraživanja pridodaje pažnju SCN1A mutaciji. Disfunkcija naponom reguliranih natrijevih kanala može dovesti do poremećaja funkcije neuronskih mreža, pojave tvrdokornih epileptičkih napadaja i komorbiditetnih teškoća, pa se smatra se da varijabilnost pridruženih komorbiditetnih teškoća ne može biti isključno posljedica epileptičkih napadaja, nego da ovdje svakako bitnu ulogu ima i kanalopatija naponom

reguliranih natrijevih kanala. U istraživanju na mišjim modelima, namjerna disfunkcija natrijskih kanala nije dovela do pojave epileptičkih napadaja ali je rezultirala kognitivnim i drugim pridruženim poremećajima, neovisno o prisutnosti epileptičke aktivnosti. Nadalje, disfunkcija naponom reguliranih natrijevih kanala pokazala je utjecaj na funkciju prefrontalnog korteksa, a smanjena električna podražljivost GABA interneurona u prednjem mozgu rezultirala je bihevioralnim i kognitivnim poremećajima (26).

Prisutnost oštećenja specifičnih kognitivnih funkcija bila je potvrđena u nekim studijama (29, 30), uključujući našu studiju u kojoj su svi ispitanici imali poremećaj barem jedne od specifičnih kognitivnih funkcija, češće više njih, s najvećom učestalošću poremećaja koncentracije (84,2%) i izvršnih vještina (72,2%). Smatra se da jednu od ključnih uloga u nastanku oštećenja specifičnih kognitivnih funkcija u Dravet sindromu ima poremećaj na razini malog mozga, pogotovo zbog česte koegzistencije sa poremećajima motorike koji se pojavljuju u dotičnom sindromu. Smanjena električna podražljivost inhibitornih Purkinjeovih stanica u malom mozgu do koje navodno dovodi poremećaj na razini naponom reguliranih natrijevih kanala rezultira brojnim komorbiditetima, uključujući više kognitivne funkcije kao što su poremećaj pažnje, pamćenje, izvršne vještine i ostali (29). Ricci i suradnici u svom istraživanju predlažu teoriju vulnerabilnosti dorzalnog puta koji povezuje primarni vidni korteks sa parijetalnim korteksom te prenosi informacije vezano uz vizualno – motoričke i vizualno – motorne sposobnosti, a oštećenje tih sposobnosti povezano je upravo s nezrelošću mozga djeteta te posljedično neadekvatnom obradom podražaja u mozgu. Smatra se da su upravo ovi poremećaji prvi koji se pojavljuju u djece s Dravet sindromom prije same dijagnoze i potencijalni su prediktor ove bolesti (30).

Poremećaji učenja prisutni su u svih pacijenata školske dobi, odnosno onih koji pohađaju neki od oblika nastave, na svim ispitivanim područjima (čitanje, pisanje, gramatika, matematika) i prate kognitivnu deterioraciju. Podaci ukazuju na to da vrlo malo (31,6%) oboljele djece pohađa

nastavu koja je u svim slučajevima individualizirana odnosno prilagođena djetetovim potrebama. Battaglia i suradnici u svom istraživanju potvrdili su da skoro svi, osim jedne osobe, koji pohađaju nastavu imaju prilagođen edukacijski program (29). Detaljni podaci o poremećajima vezanima uz učenje, odnosno edukaciju, nisu bili pronađeni u studijama, što iziskuje daljnja istraživanja.

U osobe koja boluje od Dravet sindroma se nakon druge godine života uz kognitivno opadanje istodobno javljaju i brojni bihevioralni poremećaji. Epileptički napadaji do sada smatrali su se glavni uzrokom navedenih poremećaja, a danas je poznato da mutacija SCN1A gena također može imati određeni utjecaj. Različita ekspresija kognitivnih i bihevioralnih te drugih komorbiditetnih teškoća potencijalno može biti posljedica smanjenje ekcitabilnosti različitih vrsta GABAergičnih neurona ili pak posljedica različitih vrsta mutacija. Određenih dio moguće etiologije bihevioralnih i kognitivnih poremećaja pripisuje se i disfunkciji malog mozga, a ne izuzima se ni utjecaj antiepileptičke polifarmacije na mozak u razvoju. No nepoznavanje točnog uzroka otvara mogućnost novih istraživanja u tom smjeru (14). Istraživanje koje su proveli Ragona i suradnici pokazuje šaroliku sliku bihevioralnih poremećaja, uključujući hiperaktivnost, poremećaj pažnje, iritabilnost, agresivno raspoloženje i promjene raspoloženja (31). U našem ispitivanju najviše oboljelih pokazivalo je teškoće obraćanja pažnje ili koncentracije (94,7%), impulzivnost (78,9%) i promjene raspoloženja (73,7%), što se podudara s saznanjima da su u djece s Dravet sindromom više izražena pojačana aktivnost i impulzivnost nego autistični profil ponašanja (32).

Hiperaktivnost s poremećajem pažnje i poremećaj iz autističnog spektra smatraju se najčešćim psihijatrijskim poremećajima prisutnih u Dravet sindromu (33). Slične podatke imamo i iz naše studije gdje mali broj ljudi kojima je bio dijagnosticiran psihijatrijski poremećaj spada u grupu PAS ili ADHD. Podaci iz ostalih istraživanja pokazuju prisutnost PAS u 34% slučajeva i ADHD u 20% pacijenata (13). Definitivan uzrok nastanka psihijatrijskih poremećaja još uvijek

ostaje nepoznat, ali istraživanje koje su proveli Maeda i suradnici priča o mogućoj ulozi SCN1A mutacije koja bi mogla dovesti do promjena u dopaminskom sustavu te doprinijeti pojavi psihijatrijskih poremećaja u Dravet sindromu (34).

Ispitivanjem dosegute razine govora pokazalo se da čak polovica ispitanika upotrebljava u svojoj komunikaciji jednostavan govor, a u samo 22,2% oboljelih govor je neverbalan. Isto tako, ispitivanje Turner i suradnika pokazalo je da najviše ispitanika (75%) koristi govor u svrhu komunikacije, koji je u 69,2% slučajeva blago do umjereno poremećen. Nadalje, neverbalna razina govora je u toj istoj studiji prisutna u 25% bolesnika, što je slično našim podacima. Natrijski kanali regulirani naponom, koje kodira SCN1A nađeni su u područjima mozga odgovornih za govor i jezik, pa tako gubitak podražljivosti GABAergicnih neurona uzrokovan SCN1A mutacijom mogao bi rezultirati poremećajima govora i jezika vidljivih u Dravet sindromu. Moguće je da su i određene strukturne promjene u područjima mozga odgovornih za govor i jezik jedan od uzroka poremećaja govora i jezika (35). Nova saznanja pričaju i o potencijalnoj ulozi malo mozga u nastanku poremećaja govora (29).

Teškoće u mobilnosti različitog stupnja karakteristično se javljaju u Dravet sindromu i to već u najranijoj fazi bolesti, te prema podacima zahvaćaju čak 79% djece (23). De Lange i suradnici objavili su podatke koji ukazuju na to, daje samo mali broj ispitanika od 5% bio potpuno nemobilan, teže poteškoće nađene su u 14% pacijenta, 21% njih bilo je potpuno mobilno, 60% imalo je neke poteškoće u mobilnosti (13). Naši podaci pokazuju sličnu raspodjelu, a najviše ispitanika je isto tako svrstano u grupu bolesnika s nekim teškoćama u mobilnosti. Nastanak tih teškoća još uvijek je nejasan; može nastati kao posljedica epileptičkih napadaja, SCN1A mutacije ili biti uzrokovana antiepileptičkim lijekovima (13, 25).

Zavisnost o tuđoj pomoći česta je značajka Dravet sindroma. Naši podaci pokazuju da je čak 42,1% oboljelih potpuno zavisno o tuđoj pomoći. Slična saznanja dobivena su i u nekim drugim studijama, gdje je čak 54,2% ispitanika potpuno zavisno o drugima (36).

Što se tiče funkcionalnosti obiteljskih odnosa rezultati su pokazali da većina roditelja ne primjećuje veliku razinu stresa u obitelji ili u odnosu među njima i partnerom, no razina opterećenosti obitelji zbog same bolesti je visoka, što stvara potrebu za dodatnom podrškom vezano uz to. Općenito potreba roditelja za dodatnom podrškom i procjenom vezano uz komorbiditetne teškoće, visoka je, no većina njih nema zadovoljavajuću sustavnu podršku i pomoć u svezi ranog prepoznavanja i tretmana pridruženih teškoća. Smatra se da Dravet sindrom značajno utječe na sve aspekte obiteljskog života, a pogotovo na odnose unutar obitelji između partnera i ostale djece. Istraživanja pokazuju da čak više od polovice partnerskih odnosa opterećeno je ovom bolešću, dok odnosi između braće i/ili sestara i oboljelog djeteta mogu istovremeno biti i pozitivni i negativni. Otvara se potreba za što ranijom i boljom podrškom oboljelima i njihovoj obitelji sa strane zdravstvenih djelatnika i ostale društvene zajednice koja bi potencijalno mogla smanjiti stres i opterećenost unutar obitelji (37).

6. ZAKLJUČAK

Na temelju dobivenih rezultata istraživanja mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Dravet sindrom praćen je čitavim nizom komorbiditetnih teškoća: kognitivnih, ponašajnih, obrazovnih, psihosocijalnih i psihijatrijskih.
- Stvaran uzrok pridruženih teškoća nije poznat, no smatra se da određenu ulogu u tome imaju epileptički napadaji, mutacija SCN1A gena i antiepileptička terapija.
- Dravet sindrom češće se javlja u dječaka nego u djevojčica s omjerom 1,1:1.
- Psihomotorni razvoj oboljele djece normalan je do druge godine života, nakon toga razvoj se usporava, što se vidi u usporenom svladavanju korištenja rečenica od 2 riječi ili kratkih fraza i usvajanja higijenskih navika.
- Kognitivna deterioracija najčešće se procjenjuje kao lakša do umjerena intelektualna onesposobljenost (IQ 35 – 49).
- Oštećenje specifičnih kognitivnih funkcija najčešće je vidljivo kao poremećaj koncentracije (84,2%) i izvršnih vještina (72,2%).
- Poremećaji učenja u sve djece zahtijevaju individualno prilagođen nastavni program.
- Bihevioralne poremećaji najčešće se očituju kao poremećaj obraćanja pažnje ili koncentracije (94,7%), impulzivnost (78,9%) i promjene raspoloženja (73,7%).
- PAS i ADHD najčešći su psihijatrijski poremećaji u Dravet sindromu.
- Polovica oboljele djece u komunikaciji koristi jednostavan govor.
- 47,7% oboljelih ima neke poteškoće u mobilnosti.
- Oboljeli su najčešće potpuno ili djelomično ovisni o tuđoj pomoći u zbrinjavanju.
- Visoka razina opterećenosti obitelji bolešću otvara potrebu za zadovoljavajućom sustavnom podrškom i pomoći u svezi ranog prepoznavanja i tretmana pridruženih teškoća te sveobuhvatnu i individualiziranu medicinsku skrb.

7. SAŽETAK

UVOD: Dravet sindrom rijedak je i težak oblik tvrdokorne epilepsije karakteriziran pojavnošću različitih vrsta epileptičkih napadaja koji tipično počinju u prvoj godini života inače normalnog djeteta. Karakteristično se nakon druge godine života javlja zastoj u psihomotornom razvoju i cijeli niz komorbiditetnih teškoća: kognitivnih, ponašajnih, obrazovnih, psihosocijalnih i psihijatrijskih, a koje mogu predstavljati za obitelj najveći teret bolesti.

CILJ: Ispitati specifične pokazatelje pridruženih poremećaja u Dravet sindromu, kako bi se dobio uvid u najčešće pridružene poremećaje te odredio prioritet u skrbi i liječenju usklađeno potrebama pacijenta i obitelji.

ISPITANICI I METODE: U istraživanju koje se provelo se u Referentnom centru za epilepsije i konvulzivne bolesti razvojne dobi, Zavoda za dječju neurologiju i dječju psihijatriju Klinike za pedijatriju KBC-a Rijeka, sudjelovalo je 19 ispitanika s Dravet sindromom. U ovu svrhu koristio se novokreirani izvorni DAT (Dravet Asocirane Teškoće) upitnik kojim se obuhvatilo i prikupilo podatke o pridruženim poremećajima u oboljelih od Dravet sindroma.

REZULTATI: Zastoj u psihomotornom razvoju primijećen je nakon druge godine života. 50% oboljelih koristi jednostavan govor, 42,1% potpuno je zavisno o tuđoj pomoći, 47,4% ima neke poteškoće u mobilnosti. Teškoće obraćanja pažnje (N=18) i impulzivnost (N=15) najčešći su bihevioralni poremećaji. Prisutni psihijatrijski poremećaji su PAS i ADHD. Najčešće je prisutna lakša do umjerena intelektualna onesposobljenost, dok svi imaju poteškoće u učenju. Poremećaji koncentracije (84,2%), izvršne vještine (72,2%), najčešće su specifične kognitivne teškoće. Prisutna je izrazita opterećenost obitelji bolešću.

ZAKLJUČAK: Potvrđila se prisutnost cijelog niza pridruženih teškoća, različitog intenziteta i karakteristika, koje zahtijevaju sveobuhvatnu i cjelovitu medicinsku skrb oboljelih od Dravet sindroma.

KLJUČNE RIJEČI: Dravet sindrom, komorbiditeti, neuropsihijatrijske teškoće

8. SUMMARY

INTRODUCTION: Dravet syndrome is a rare form of severe epilepsy characterized by a variety of epileptic seizures that typically occur during the first year of life in children with no pre-existing developmental impairments. Developmental delay becomes apparent within the second year of life and it is followed by multiple comorbid disorders: congenital, behavioural, educational, psychosocial and psychiatric, that are a significant burden for the families.

AIM: To examine specific indicators of disorders associated with Dravet syndrome in order to get the insight of the most common specific comorbid disorders and to prioritize care and treatment aligned with patient and family needs.

PARTICIPANTS AND METHODS: In the research that took place in Clinical Hospital Centre of Rijeka, the Paediatric Clinic, Division of Paediatric Neurology and Paediatric Psychiatry, Reference Centre for Epilepsy and Convulsive Diseases of Developmental Age, participated 19 patients with Dravet syndrome diagnosis. For this purpose, DAT (Dravet Associated Disorders) questionnaire was formed to implicate and collect data of disorders associated with Dravet syndrome.

RESULTS: The psychomotor development is slower from the second year of life on. 50% of participants is using simple language for communication, 42,1% are entirely dependent on someone else's help, 47,4% have some mobility issues. Difficulties of paying attention (N=18) and impulsiveness (N=15) are the most common behavioural disorders. Present psychiatric disorders are autism spectrum disorder and ADHD. Cognitive disability is between mild and moderate, with all children having educational problems. Concentration issues (84,2%) and executive skills (72,2%) are most commonly observed specific cognitive skill disorders. In most cases the disease is a significant burden for the families.

CONSLUSION: The presence of numerous comorbid disorders various by its intensity and characteristics was confirmed in this research, which require complete and comprehensive care of patients with Dravet syndrome.

KEY WORDS: Dravet syndrome, comorbidities, neuropsychiatric disorders

9. LITERATURA

1. 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* [Internet]. 8.3.2017. [citirano 20.3.2019.]; 2017;58(4):512–521. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5386840/>
2. Sidhu R, Velayudam K, Barnes G. Pediatric seizures. *Pediatr Rev* [Internet]. 1.8.2013. [citirano 20.3.2019.];2013;34(8):333-41. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23908360>
3. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet* [Internet]. 9.2.2006. [citirano 20.3.2019.];2006;11;367(9509):499-524. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16473127>
4. Wilfong A. Seizures and epilepsy in children: Classification, etiology, and clinical features. U: UpToDate, Nordli DR ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2018 [citirano 22.3.2019.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
5. Dravet C. Dravet syndrome history. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 19.4.2011. [citirano 23.3.2019.];2011;53(2):1-6. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21504424>
6. Morse RP. Dravet syndrome: inroads into understanding epileptic encephalopathies. *J Pediatr* [Internet]. 15.12.2010. [citirano 23.3.2019.];2011;158(3):354-9. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21163495>
7. Dravet C, Oguni H. Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy). *Handb Clin Neurol* [Internet]. 25.4.2013. [citirano 23.3.2019.];2013;111:627-33. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23622210>

8. Akiyama M, Kobayashi K, Ohtsuka Y. Dravet syndrome: a genetic epileptic disorder. *Acta Med Okayama* [Internet]. 1.10.2012. [citirano 24.3.2019.];2012;66(5):369-76. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23093055>
9. Wolff M, Cassé-Perrot C, Dravet C. Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome): natural history and neuropsychological findings. *Epilepsia* [Internet]. 7.11.2006. [citirano 26.3.2019.];2006;47(2):45-8. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105460>
10. Catterall WA. Dravet Syndrome: A Sodium Channel Interneuronopathy. *Curr Opin Physiol* [Internet]. 23.12.2017. [citirano 29.3.2019.];2018;2:42-50. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30123852>
11. Scheffer IE. Diagnosis and long-term course of Dravet syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 16.6.2012. [citirano 29.3.2019.];2012;16(1):S5-8. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22704920>
12. Brunklaus A, Dorris L, Zuberi SM. Comorbidities and predictors of health-related quality of life in Dravet syndrome. *Epilepsia* [Internet]. 10.6.2011. [citirano 29.3.2019.];2011;52(8):1476-82. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21668444>
13. Lagae L, Brambilla I, Mingorance A, Gibson E, Battersby A. Quality of life and comorbidities associated with Dravet syndrome severity: a multinational cohort survey. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 6.10.2017. [citirano 1.4.2019.];2018;60(1):63-72. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28984349>
14. Guzzetta F. Cognitive and behavioral characteristics of children with Dravet syndrome: an overview. *Epilepsia* [Internet]. 4.4.2011. [citirano

5.4.2019.];2011;52(2):35-8. Dostupno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21463277>

15. Battaglia D, Ricci D, Chieffo D, Guzzetta F. Outlining a core neuropsychological phenotype for Dravet syndrome. *Epilepsy Res* [Internet]. 10.12.2015. [citirano 5.4.2019.];2016;120:91-7. Dostupno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26808204>

16. Chieffo D, Battaglia D, Lucibello S, Gambardella ML, Moriconi F, Ferrantini G et al. Disorders of early language development in Dravet syndrome. *Epilepsy Behav* [Internet]. 26.11.2015. [citirano 9.4.2019.];2016;54:30-3. Dostupno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26630186>

17. Turner SJ, Brown A, Arpone M, Anderson V, Morgan AT, Scheffer IE. Dysarthria and broader motor speech deficits in Dravet syndrome. *Neurology* [Internet]. 1.2.2017. [citirano 9.4.2019.];2017;88(8):743-749. Dostupno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28148630>

18. Sinoo C, de Lange IM, Westers P, Gunning WB, Jongmans MJ, Brilstra EH. Behavior problems and health-related quality of life in Dravet syndrome. *Epilepsy Behav* [Internet]. 19.12.2018. [citirano 11.4.2019.];2019;90:217-227. Dostupno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30578097>

19. Plioplys S, Dunn DW, Caplan R. 10-year research update review: psychiatric problems in children with epilepsy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 4.1.2010. [citirano 11.4.2019.];2007;46(11):1389-402. Dostupno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18049289>

20. Verheyen K, Verbecque E, Ceulemans B, Schoonjans AS, Van De Walle P, Hallemans A. Motor development in children with Dravet syndrome. *Dev Med Child*

Neurol [Internet]. 15.1.2019. [citirano 11.4.2019.];2019. Dostupno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30644536>

21. Brunklaus A, Ellis R, Reavey E, Forbes GH, Zuberi SM. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. Brain [Internet]. 19.6.2012. [citirano 29.5.2019.];2012;135(8):2329-36. Dostupno na:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22719002>
22. Connolly MB. Dravet Syndrome: Diagnosis and Long-Term Course. Can J Neurol Sci [Internet]. 26.5.2016. [citirano 29.5.2019.];2016;43(3):S3-8. Dostupno na:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27264139>
23. de Lange IM, Gunning B, Sonsma ACM, van Gemert L, van Kempen M, Verbeek NE et al. Outcomes and comorbidities of SCN1A-related seizure disorders. Epilepsy Behav [Internet]. 5.12.2018. [citirano 29.5.2019.];2019;90:252-259. Dostupno na:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30527252>
24. Skluzacek JV, Watts KP, Parsy O, Wical B, Camfield P. Dravet syndrome and parent associations: the IDEA League experience with comorbid conditions, mortality, management, adaptation, and grief. Epilepsia [Internet]. 4.4.2011. [citirano 30.5.2019.];2011;52(2):95-101. Dostupno na:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21463290>
25. Villas N, Meskis MA, Goodliffe S. Dravet syndrome: Characteristics, comorbidities, and caregiver concerns. Epilepsy Behav [Internet]. 18.7.2017. [citirano 30.5.2019.];2017;74:81-86. Dostupno na:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28732259>
26. Brunklaus A, Zuberi SM. Dravet syndrome--from epileptic encephalopathy to channelopathy. Epilepsia [Internet]. 16.5.2014. [citirano 30.5.2019.];2014;55(7):979-84. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24836964>

27. Akiyama M, Kobayashi K, Yoshinaga H, Ohtsuka Y. A long-term follow-up study of Dravet syndrome up to adulthood. *Epilepsia* [Internet]. 22.12.2009. [citirano 31.5.2019.];2010;51(6):1043-52. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20041943>
28. Ragona F, Granata T, Dalla Bernardina B, Offredi F, Darra F, Battaglia D et al. Cognitive development in Dravet syndrome: a retrospective, multicenter study of 26 patients. *Epilepsia* [Internet]. 26.1.2011. [citirano 31.5.2019.];2011;52(2):386-92. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21269283>
29. Battaglia D, Chieffo D, Siracusano R, Waure Cd, Brogna C, Ranalli D et al. Cognitive decline in Dravet syndrome: is there a cerebellar role? *Epilepsy Res* [Internet]. 30.4.2013. [citirano 1.6.2019.];2013;106(1-2):211-21. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23642572>
30. Ricci D, Chieffo D, Battaglia D, Brogna C, Contaldo I, De Clemente V et al. A prospective longitudinal study on visuo-cognitive development in Dravet syndrome: Is there a "dorsal stream vulnerability"? *Epilepsy Res* [Internet]. 28.10.2014. [citirano 1.6.2019.];2015;109:57-64. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25524843>
31. Ragona F, Brazzo D, De Giorgi I, Morbi M, Freri E, Teutonico F et al. Dravet syndrome: early clinical manifestations and cognitive outcome in 37 Italian patients. *Brain Dev* [Internet]. 24.10.2009. [citirano 1.6.2019.];2010;32(1):71-7. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19854600>
32. Ceulemans B. Overall management of patients with Dravet syndrome. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 19.4.2011. [citirano 2.6.2019.];2011;53(2):19-23. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21504428>

33. Van Gemert LJJM, Gunning WB. Dravet Syndrome and Psychiatric Comorbidity. *Pediatr Epilepsy* [Internet]. 20.12.2018. [citirano 2.6.2019.];2018;07(03):103-105. Dostupno na: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0038-1676858.pdf>
34. Maeda H, Chiyonobu T, Yoshida M, Yamashita S, Zuiki M, Kidowaki S et al. Establishment of isogenic iPSCs from an individual with SCN1A mutation mosaicism as a model for investigating neurocognitive impairment in Dravet syndrome. *J Hum Genet* [Internet].4.2.2016. [citirano 3.6.2019.];2016;61(6):565-9. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26841829>
35. Turner SJ, Brown A, Arpone M, Anderson V, Morgan AT, Scheffer IE. Dysarthria and broader motor speech deficits in Dravet syndrome. *Neurology* [Internet]. 1.2.2017. [citirano 3.6.2019.];2017;88(8):743-749. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28148630>
36. Genton P, Velizarova R, Dravet C. Dravet syndrome: the long-term outcome. *Epilepsia* [Internet]. 4.4.2011. [citirano 3.6.2019.];2011;52(2):44-9. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21463279>
37. Nolan KJ, Camfield CS, Camfield PR. Coping with Dravet syndrome: parental experiences with a catastrophic epilepsy. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 14.8.2006. [citirano 4.6.2019.];2006;48(9):761-5. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904024>

10. ŽIVOTOPIS

Nuša Naglič rođena je 08.03.1993 godine u Ljubljani. Osnovnu školu pohađala je u Kočevju od 2000. – 2008. godine, nakon čega iste godine upisuje Gimnaziju Kočevje koju završava 2012. godine. Integrirani preddiplomski i diplomski studij Medicine, Medicinskog fakulteta u Rijeci upisuje 2013. godine te ga završava 2019. godine.

11. PRILOZI

11.1. Prilog 1: DAT (Dravet Asocirane Teškoće) upitnik

DRAVET ASOCIRANE TEŠKOĆE - DAT skala procjene

Dravet sindromu pridružen je niz neuropsihijatrijskih poremećaja koje skraćeno nazivamo DAT (Dravet – Asocirane – Teškoće). Sve osobe oboljele od Dravet sindroma imaju povišen rizik za neke od navedenih teškoća. U nekih će se osoba sa Dravet sindromom javiti manji broj poremećaja, dok će se kod drugih javiti više njih. Zbog toga će svaka osoba s Dravet sindromom imati svoj vlastiti DAT profil i taj se profil može mijenjati tijekom vremena.

Ova je čeklista sastavljena kao pomoć kliničkim timovima, osobama s Dravet sindromom i njihovim obiteljima za:

- a) provjeru postojanja DAT prilikom svakog posjeta liječniku i
- b) ukazivanje na prioritete u skrbi i liječenju – što učiniti slijedeće.

Upute za uporabu

DAT skalu procjene treba ispuniti kliničar s potrebnim znanjem i iskustvom vezanim uz Dravet sindrom, u partnerstvu s osobom oboljelom od Dravet sindroma ili njezinim roditeljima/skrbnicima.

Ispunjavanje traje oko 10 minuta.

Kod pitanja na koja osoba s Dravet sindromom odgovori s DA, kliničar treba ispitati problem dovoljno detaljno da može donijeti odluku o daljnjem postupku procjene ili liječenja.

Potrebno je ispuniti odgovore na sva pitanja.

Podaci o intervjuu:

Ime i prezime osobe s Dravet sindromom : _____

Datum rođenja: dd/mm/gg

Dob: _____

Ime i prezime intervjuera: _____ Datum ispitivanja: _____

Ime i prezime intervjuiranog: _____ (osobno/roditelj/skrbnik/ostalo)

Počnimo

Kao što znate, većina ljudi s Dravet sindromom ima poteškoća u učenju, ponašanju, mentalnom zdravlju, specifičnim aspektima razvoja itd. Koristit ćemo ovu čeklistu kako bismo provjerili javljanje ovih vrsta teškoća.

Postavit ću Vam/Ti veći broj pitanja. Neka će biti bitna, a neka za Vas/Tebe neće uopće biti bitna. Samo odgovorite najbolje što možete. Na kraju intervjua će se provjeriti postoje li još neke dodatne poteškoće koje nismo spomenuli.

Intervju s roditeljima/skrbnicima osobe s Dravet sindromom, počnite s 1. pitanjem.

Kada provodite čeklistu s osobom s Dravet sindromom, počnite s 3. pitanjem.

1. Počinjemo s podacima o razvoju (ime osobe s Dravet sindromom) da bismo dobili uvid o razini i tijeku razvoja. U kojoj je dobi (ime osobe s Dravet sindromom) bio/bila kada je počeo/la

| | Dob | Nije se još dogodilo |
|--|--------------------------|--------------------------|
| a) smiješiti se po prvi put | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b) samostalno sjediti | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c) hodati bez pridržavanja | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d) koristiti riječi osim „mama“ i „tata“ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| e) koristiti rečenicu od 2 riječi ili kratke fraze | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| f) usvojio higijenske navike tijekom dana (nije | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

trebao pelene po danu)

- g) usvojio higijenske navike po noći (bio bez pelena po noći)

2. Koja je (ime osobe s Dravet sindromom) sadašnja razina (molimo označiti)

- a) Govora neverbalan jednostavan jezik fluentan

- b) Samozbrinjavanja ovisan o drugima ima neke vještine brige o sebi neovisan

- c) mobilnosti (pokretljivosti) invalidska kolica treba puno pomoći neke poteškoće potpuno mobilan

3. Razgovarat ćemo o ponašanjima koja zabrinjavaju Vas ili druge osobe. Je li (ime osobe s Dravet sindromom) ikada imao/ima poteškoća s ičim od sljedećeg:

NE DA

- a) anksioznost

- b) depresivno raspoloženje

- c) ekstremna sramežljivost

- d) promjene raspoloženja

- e) agresivni ispadi

- f) temper tantrumi (nekontrolirani izljevi bijesa)

| | | |
|---|--------------------------|--------------------------|
| g) samoozljeđivanje, kao udaranje, grizenje, grebanje samog sebe | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| h) izostanak ili kašnjenje razvoja govora u svrhu komunikacije | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| i) neprekidno ponavljanje riječi ili fraza | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| j) slabo korištenje kontakta pogledom | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| k) teškoće u slaganju s vršnjacima | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| l) repetitivno (ponavljajuće) ponašanje, kao ponavljati stalno istu radnju iz početka | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| m) krutost ili nefleksibilnost glede obavljanja stvari ili neprihvatanje promjena rutine | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| n) pojačana aktivnost/hiperaktivnost, kao biti stalno u pokretu | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| o) teškoće obraćanja pažnje ili koncentracije | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| p) nemir ili vrpoljenje kao vrtjeti se, meškoljiti | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| q) impulzivnost, npr. upadati u riječ, ne čekati na red | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| r) teškoće s hranjenjem, npr. jesti previše ili premalo, jesti neuobičajene stvari | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| s) teškoće sa spavanjem, kao problemi s zaspivanjem ili buđenjem | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Ako je odgovor na ijedno od gore navedenih pitanja DA:

| | | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| Jeste li prošli daljnju procjenu ili dobili podršku za taj problem? | <input type="checkbox"/> NE | <input type="checkbox"/> DA |
|--|-----------------------------|-----------------------------|

| | | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| Želite li daljnju procjenu ili podršku za to? | <input type="checkbox"/> NE | <input type="checkbox"/> DA |
|--|-----------------------------|-----------------------------|

4. Problemi u ponašanju mogu ukazivati na moguću prisutnost određenih psihičkih poremećaja. Ima li /je li (ime osobe s Dravet sindromom) ikada dobio dijagnozu:

NE **DA**

| | | |
|---|--------------------------|--------------------------|
| a) poremećaj iz autističnog spektra (PAS), uključujući autizam, Aspergerov sindrom | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|---|--------------------------|--------------------------|

| | | |
|--|--------------------------|--------------------------|
| b) poremećaj pažnje hiperaktivni poremećaj (ADHD) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|--|--------------------------|--------------------------|

| | | |
|--|--------------------------|--------------------------|
| c) anksiozni poremećaj, uključujući panični poremećaj, fobiju, separacijski anksiozni poremećaj | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|--|--------------------------|--------------------------|

| | | |
|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| d) depresivni poremećaj | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|

| | | |
|---|--------------------------|--------------------------|
| e) opsesivno-kompulzivni poremećaj | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|---|--------------------------|--------------------------|

| | | |
|--|--------------------------|--------------------------|
| f) psihotični poremećaj, uključujući shizofreniju | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|--|--------------------------|--------------------------|

Ako je odgovor na ijedno od gore navedenih pitanja DA:

| | | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| Jeste li prošli daljnju procjenu ili dobili podršku za taj problem? | <input type="checkbox"/> NE | <input type="checkbox"/> DA |
|--|-----------------------------|-----------------------------|

| | | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| Želite li daljnje procjenu ili podršku za to? | <input type="checkbox"/> NE | <input type="checkbox"/> DA |
|--|-----------------------------|-----------------------------|

5. Među osobama s Dravet sindromom mogu postojati značajne teškoće u općem intelektualnom razvoju, mogu imati „intelektualnu onesposobljenost“.

| | | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| a) Jeste li ikada bili zabrinuti za (ime osobe s Dravet sindromom) u vezi toga? | <input type="checkbox"/> NE | <input type="checkbox"/> DA |
|--|-----------------------------|-----------------------------|

b) Je li (ime osobe s Dravet sindromom) ikada imao formalnu procjenu inteligencije IQ tipom testa od strane stručnjaka?

NE

DA

Ako je odgovor DA, što je rezultat pokazao?

Normalne intelektualne sposobnosti (IQ >80)

Granična razina intelektualne sposobnosti (IQ 70-80)

Laka intelektualna onesposobljenost (IQ 50-69)

Umjerena intelektualna onesposobljenost (IQ 35-49)

Teža intelektualna onesposobljenost (IQ 21-34)

Teška intelektualna onesposobljenost (IQ <20)

c) Koji je vaš dojam o (ime osobe s Dravet sindromom) intelektualnim sposobnostima?

normalne intelektualne sposobnosti

lakša - umjerena intelektualna onesposobljenost

teža - teška intelektualna onesposobljenost

d) Želite li daljnju procjenu ili podršku za to?

NE

DA

6. Mnoge od osoba s Dravet sindromom tijekom školske dobi imaju probleme u školi.
 [Za one školske dobi]: Je li (ime osobe s Dravet sindromom) imao/la ili ima teškoća s ičim od navedenog:
 [Za one starije od školske dobi]: Je li (ime osobe s Dravet sindromom) imao/la ili ima teškoća s ičim od navedenog:

| | NIJE PRIMJENJIVO | NE | DA |
|---------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| a) čitanje | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b) pisanje | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c) gramatika | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d) matematika | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Ako je odgovor na ijedno od gore navedenih pitanja DA:

Je li (ime osobe s Dravet sindromom) imao/la daljnju procjenu ili podršku za to? NE DA

Je li (ime osobe s Dravet sindromom) imao/la dodatnu podršku u školi poput individualiziranog pristupa ili prilagođenog programa? NE DA

Želite li daljnju procjenu ili podršku za to? NE DA

7. Većina osoba s Dravet sindromom ima neke teškoće u pojedinim specifičnim funkcijama mozga. Ima li (ime osobe s Dravet sindromom) teškoća s ičim od navedenog:

| | NE | DA |
|--|--------------------------|--------------------------|
| a) pamćenje, npr. prisjećanje događaja koji su se dogodili | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b) pažnja, kao dobra koncentracija, nije mu/joj lako omesti pozornost | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c) „dual-tasking“/“multi-tasking“, kao obavljanje 2 zadataka istovremeno | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

- | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|
| d) Vizualno-prostorni zadaci, npr. slaganje puzli ili slaganje kocaka | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| e) izvršne vještine, kao organiziranje, planiranje, fleksibilno razmišljanje | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| f) dezorijentiranost, npr. ne zna datum ili mjesto gdje se nalazi | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Ako je odgovor na ijedno od gore navedenih pitanja DA:

| | | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| Je li (ime osobe s Dravet sindromom) imao/la ili ima daljnju procjenu ili je dobivao /la ili dobiva podršku za to? | <input type="checkbox"/> NE | <input type="checkbox"/> DA |
|--|-----------------------------|-----------------------------|

| | | |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| Želite li daljnju procjenu ili podršku za to? | <input type="checkbox"/> NE | <input type="checkbox"/> DA |
|---|-----------------------------|-----------------------------|

8. Osim do sada spominjanih mogućih teškoća, Dravet sindrom može imat veliki utjecaj na život čovjeka i na druge načine. Ima li (ime osobe s Dravet sindromom) ikakvih problema s:

NE DA

- | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|
| a) niskim samopouzdanjem | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b) vrlo visokom razinom stresa u obitelji, npr. između braće i sestara | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c) vrlo visokom razinom stresa među roditeljima koja vodi do značajnih teškoća u međusobnom odnosu | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Ako je odgovor na nešto od navedenog DA:

| | | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| Jesu li (ime osobe s Dravet sindromom) i/ili Vaša obitelj imali daljnu procjenu ili podršku za to? | <input type="checkbox"/> NE | <input type="checkbox"/> DA |
|--|-----------------------------|-----------------------------|

| | | |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| Želite li daljnju procjenu ili podršku za to? | <input type="checkbox"/> NE | <input type="checkbox"/> DA |
|---|-----------------------------|-----------------------------|

9. Sveukupno gledajući, u kojoj su mjeri sve gore razmatrane teškoće zamarale, zabrinjavale ili žalostile Vas/dijete/obitelj?

Nisu nimalo 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 *Izrazito mnogo*

10. Od svih gore navedenih tegoba, koji su vaši prioriteti kojima se treba prvo posvetiti?

a)

b)

c)

11. Imate li još nekih briga u vezi DAT-a za (ime osobe s Dravet sindromom) koje nisu spomenute čeklistom?

NE DA

Ako DA, molim vas navedite o kojim se to brigama radi:

Hvala!

12. Intervjuerova prosudba o utjecaju/teretu na pojedinca/dijete/obitelj. Skala 1-10

Nimalo 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 *Izrazito mnogo*
