

57. Karow A, Pajonk FG, Reimer J, Hirdes F, Osterwald C, Naber D, Moritz S. The dilemma of insight into illness in schizophrenia: self- and expert-rated insight and quality of life. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258(3):152–9.
58. Mohamed S, Rosenheck R, McEvoy J, Swartz M, Stroup S, Lieberman JA. Cross-sectional and longitudinal relationships between insight and attitudes toward medication and clinical outcomes in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull* 2009;35(2):336–46.
59. Mutsaers SH, Joyce EM, Hutton SB, Barnes TR. Relationship between insight, cognitive function, social function and symptomatology in schizophrenia: the West London first episode study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006;256(6):356–63.
60. Palmer BA, Pankratz S, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a re-examination. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:247–53.
61. Pompili M, Amador XF, Girardi P i sur. Suicide risk in schizophrenia: learning from the past to change the future. *Ann Gen Psychiatry* 2007;6:10.
62. Barrett EA, Sundet K, Faerden A i sur. Suicidality in first episode psychosis is associated with insight and negative beliefs about psychosis. *Schizophr Res* 2010;123(2–3):257–62.
63. Amador XF, Friedman JH, Kasapis C, Yale SA, Flaum M, Gorman JM. Suicidal behaviour in schizophrenia and its relationship to awareness of illness. *Am J Psychiatry* 1996;153:1185–8.
64. Link BG, Frances TC, Struening E, Shrout PE, Dohrenwend BP. A modified labeling theory approach to mental disorders: an empirical assessment. *Am Sociol Rev* 1989;54:400–23.
65. Endicott J, Nee J, Fleiss J, Cohen J, Williams JB, Simon R. Diagnostic criteria for schizophrenia: reliabilities and agreement between systems. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:884–9.
66. Corrigan PW, Watson AC, Barr L. The self-stigma of mental illness: Implications for self-esteem and self-efficacy. *J Soc Clin Psychol* 2006;25:875–84.
67. Staring AB, Van der Gaag M, Van den Berge M, Duivenvoorden HJ, Mulder CL. Stigma moderates the associations of insight with depressed mood, low self-esteem, and low quality of life in patients with schizophrenia spectrum disorder. *Schizophr Res* 2009;115:363–9.
68. Williams CC. Insight, stigma, and post-diagnosis identities in schizophrenia. *Psychiatry* 2008;71(3):246–56.
69. Xia J, Merinder LB, Belgamwar MR. Psychoeducation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(6):CD002831.
70. Lysaker PH, Tsai J, Maulucci AM, Stanghellini G. Narrative awareness of illness in schizophrenia: Association of different forms of awareness with neurocognition and social function over time. *Conscious Cogn* 2008;17(4):1143–51.
71. Kravetz S, Faust M, David M. Accepting the mental illness label, perceived control over the illness, and quality of life. *Psychiatr Rehabil J* 2000;23:323–32.
72. Prutz L, Heinz Wiedl K, Waldorf M. Stigma as a predictor of insight in schizophrenia. *Psychiatr Res* 2012;198:187–93.
73. Mak WW, Wu CF. Cognitive Insight and Causal Attribution in the Development of Self-Stigma Among Individuals With Schizophrenia. *Psych Serv* 2006;57(12):1800–2.

IZNENADNA I NEOČEKIVANA SMRT U EPILEPSIJI

SUDDEN UNEXPECTED DEATH IN EPILEPSY

ANTUN FERENČIĆ, DRAŽEN CUCULIĆ, VALTER STEMBERGA, IVAN ŠOŠA*

Deskriptori: Epilepsija – komplikacije, patologija, smrtnost; Iznenadna smrt – etiologija, patologija; Sudska patologija; Obdukcija

Sažetak. Pojam „iznenadna smrt u epilepsiji“ (engl. *Sudden Unexpected Death in Epilepsy* – SUDEP) označava iznenadnu, neočekivanu (bez obzira na postojanje evidentiranog napadaja), neposvjedočenu ili posvjedočenu smrt u bolesnika s epilepsijom, koja nije nastupila kao izravna posljedica neke traume. Budući da je iz definicije jasno da uzrok smrti nije očit, ne čudi što ovaj entitet u modernoj forenzici dobiva sve veću važnost. Naime, stručnjak sudske medicine u stvaranju svojih zaključaka rukovodi se uglavnom heteroanamnestičkim podacima, nekim tipičnim ozljedama i toksikološkom analizom. U sudskomedicinskoj praksi smrt pacijenta koji boluje od epilepsije može nastupiti tijekom izvođenja neke od svakodnevnih aktivnosti (poput vožnje ili ronjenja), što naglašava ulogu stručnjaka sudske medicine u utvrđivanju prirode smrti. Stoga smo pregledali literaturu o iznenadnoj i neočekivanoj smrti u epilepsiji, definirali termine, prikazali dosadašnje hipoteze o mehanizmu nastupanja smrti te ulogu suvremenih terapijskih pristupa. Epilepsija može biti povezana s mnogim patološkim stanjima, što na obdukciji treba prepoznati. S obzirom na to da se dijagnoza smrti zbog epilepsije temelji na metodi isključivanja, postoji mogućnost zanemarivanja prave incidencije takvih uzroka smrti.

Descriptors: Epilepsy – complications, pathology, mortality; Death, sudden – etiology, pathology; Forensic pathology; Autopsy

Summary. The term sudden unexpected death in epilepsy, regardless of the existing recorded attacks, represents a sudden, unexpected, witnessed or unwitnessed death in patients with epilepsy, which did not occur as a direct result of some trauma or drowning. As it is clear by definition that the cause of death is not obvious, it is not surprising that this entity is becoming increasingly important in modern forensics. In the creation of this conclusions a forensic expert mainly uses heteroanam-

* **Zavod za sudsku medicinu i kriminalistiku, Medicinski fakultet u Rijeci** (Antun Ferenčić, dr. med.; izv. prof. dr. sc. Dražen Cuculić, dr. med.; izv. prof. dr. sc. Valter Stemberga, dr. med.; dr. sc. Ivan Šoša, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. A. Ferenčić, Zavod za sudsku medicinu i kriminalistiku, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Braće Branchetta 20, 51000 Rijeka; e-mail: antun.ferencic@gmail.com
Primljeno 30. studenoga 2016., prihvaćeno 3. srpnja 2017.

nostic data, some typical injuries and toxicological examination. In forensic practice, the death of a patient suffering from epilepsy can occur during daily activities (such as driving or diving), which emphasizes the role of forensic medicine experts in such cases. Therefore, we conducted a literature review on the topic of sudden and unexpected death in epilepsy, defined terms, and showed the current hypotheses about the mechanism of death, and the role of modern therapeutic approaches. In particular, we review the possible forensic implications and the importance of conducting autopsies.

Liječ Vjesn 2017;139:240–245

Teoretski, svaka smrt izazvana prirodnim uzrocima može, ovisno o okolnostima, biti predmet sudskomedicinskog istraživanja. U praksi, međutim, najčešće je u pitanju iznenadna i neočekivana smrt.^{1,2}

Iznenadna smrt (*mors subita*) podrazumijeva umiranje osobe koja se smatra zdravom, a proces umiranja zbiva se veoma brzo. U nekim slučajevima umiranje je praktično u minutama (*mors momentanea*), dok je u drugima vrijeme ipak nešto duže. Neočekivana smrt odnosi se na situaciju umiranja osobe za koju je poznato da ima neku bolest (često i poznate dijagnoze), ali kliničke manifestacije pogoršanja zdravlja nastaju naglo i neočekivano za takvu vrstu bolesti te se zbog toga pojavljuju sumnje na sudjelovanje nasilnog čimbenika ili pogrešno liječenje.

a) Iznenadna smrt

Iznenadna smrt (engl. *Sudden Death* – SD) nastupa iznenadno i neočekivano u naoko zdravih ljudi ili u onih čija bolest nije toliko teška da bi se očekivao smrtni ishod.³ Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization* – WHO), iznenadna je smrt ona koja je nastupila do 24 sata od nastupanja simptoma koji nisu upućivali na povišenje rizika od smrtnog ishoda.⁴ Njezin najčešći uzrok u razvijenom svijetu jest ishemijska bolest srca.⁵ Najčešći kardijalni mehanizmi kod iznenadne smrti jesu mehanički i aritmični arrest, razdor aorte, ateroskleroza koronarnih žila te infarkt miokarda.^{6–9}

Iznenadne smrti čiji je uzrok patologija središnjega živčanog sustava (SZS) znatno su rjeđe od smrti uzrokovanih poremećajima krvožilnog sustava. Iznenadna smrt zbog epilepsije najčešći je neurološki poremećaj u spektru iznenadne smrti.¹⁰ Netraumatska subarahnoidalna i intracerebralna krvarenja,¹¹ meningitis¹² i tumori¹³ mogu dovesti do iznenadne smrti. Isto tako Ryeov sindrom,^{14,15} hidrocefalus, psihijatrijske bolesti te infarkt moždanog debla mogu se, premda rijetko, pokazati uzrokom cerebralno uvjetovane iznenadne smrti.¹⁶

Iznenadna smrt zbog epilepsije (engl. *Sudden Unexpected Death in Epilepsy* – SUDEP) označava iznenadnu, neočekivanu (bez obzira na postojanje evidentiranog napadaja), neposvjedočenu ili posvjedočenu smrt u bolesnika s epilepsijom, koja nije nastupila kao izravna posljedica neke traume.¹⁷ Zasad je još rijetko i nejasno stanje čija patofiziološka pozadina nije definirana. Pouzdano se zna jedino kako od navedene pojave stradavaju mlade osobe i osobe srednjih godina s epilepsijom,^{18–20} a novija istraživanja usmjerena su prema respiratornoj depresiji, kardijalnim aritmijama i autonomnoj disfunkciji kao uzrocima SUDEP-a.²¹

U oko 30% smrti za vrijeme napadaja postoje svjedoci, dok se oko 50% slučajeva SUDEP-a dogodi dok osoba spava.^{22–24} Ako je smrt posvjedočena, najčešće se dogodi za vrijeme ili nedugo nakon napadaja. Činjenica je da 7 – 17% populacije koja boluje od epilepsije umire od iznenadne smrti,²⁵ a gotovo je 1 – 1,5% svih iznenadnih smrti uzrokovano epilepsijom.³

Osim patoloških stanja krvožilnog sustava i SZS-a, i neke bolesti dišnog te probavnog sustava mogu dovesti do iznenadne i neočekivane smrti.

b) Epilepsija

Epilepsija se definira kao paroksizmalni poremećaj funkcije središnjega živčanog sustava koji je posljedica ponavljanja abnormalnog, ekscitativnog, sinkronog i stereotipnoga neuralnog izbijanja. Takvo ekscitativno izbijanje klinički se manifestira epileptičkim napadajem, a njegovim ponavljanjem dijagnosticira se epilepsija.^{12,17–19,21–26}

To je najčešća neurološka bolest s prevalencijom od 5 do 10 oboljelih na 1000 stanovnika, a incidencijom od oko 50 na 100.000 stanovnika.^{9,18,19,25,27} Epileptički napadaji nastaju zbog primarne disfunkcije središnjega živčanog sustava uzrokovane traumom mozga,^{12,13,28,29} sustavnim bolestima, vaskularnim i ekspanzivnim bolestima mozga ili metaboličkim poremećajima.^{14,15,17,23} Diljem svijeta smrtnost povezana s epilepsijom veliki je javnozdravstveni problem.^{30,31} Mortalitet u osoba s epilepsijom nepoznata uzroka tek je nešto viši u odnosu prema općoj populaciji.³² Osobe koje boluju od epilepsije imaju dva do tri puta viši rizik od iznenadne smrti s obzirom na opću populaciju.^{17,18,25,27,30,33} Smrt je u takvih pacijenata najčešće posljedica osnovnog uzroka epilepsije^{11,34,35} kao što su tumori mozga, stečene ili prirodne metaboličke bolesti, teške ozljede mozga, gušenje, utapanje, aspiracija hrane i *status epilepticus*.

Prema podacima na koje se pozivaju Oehmichen i sur.,³⁶ u 31% slučajeva smrt je nastupila zbog srčanog zatajenja inducirano epileptičkim napadajem, u 20% za vrijeme *statusa epilepticusa*, a u 17% slučajeva zbog ozljeda ili gušenja do kojih je došlo za vrijeme napadaja. Iako je danas, zbog napretka terapijskih mogućnosti, znatno smanjen broj smrtnih ishoda u osoba s dijagnosticiranom epilepsijom, kod njih i dalje postoji povišen rizik od nasilnih smrti (stradanja u prometnim nesrećama, asfiksija i sl.).²¹

Svrha je ovog rada prikazati naš nalaz pregledane literature o iznenadnim i neočekivanim smrtima u epilepsiji, pri čemu ćemo se pažljivo osvrnuti na definirane termine, postojeće hipoteze o mehanizmu nastupanja smrti te ulogu suvremenih terapijskih pristupa. Također ćemo se osvrnuti i na moguće sudskomedicinske implikacije i važnost provođenja obdukcije.

Rezultati pregleda literature i rasprava

a) Patogeneza epilepsije te iznenadne i neočekivane smrti u epilepsiji

Zbog novijih spoznaja o povezanosti epilepsije sa smrtnošću toj se bolesti pridaje sve veća znanstvena i javnozdravstvena pažnja.^{24,26,30,31,33}

Proces nastajanja epilepsije (epileptogeneza) kompleksniji je proces od jednostavne neuronalne podražljivosti,^{37,38} stoga su novija istraživanja usmjerena na molekularnu razinu patogeneze bolesti koja uključuje djelovanje voltažnih kanala, neurotransmitore, neuronalne proteine i promjene u neuronalnoj genskoj ekspresiji.^{37,38}

Konačno definiranje patogeneze naglih i iznenadnih smrti zbog epilepsije i dalje ostaje prijeporno pitanje s obzirom na činjenicu da je većina smrti neposvjedočena.²² Kod starijih osoba ono je povezano s bolestima koje zahvaćaju

više organskih sustava,^{26,33,39} a uslijede zbog epilepsije, dok su takvu vezu kod djece dokazali Sillanpaa i sur. 1992.⁴⁰ Tijekom adolescencije i odrasle dobi smrt najčešće nastupi zbog respiratornog zastoja (apneja) ili srčanih aritmija za vrijeme ili neposredno nakon epileptičkog napadaja.³⁹ Iznenađne i neočekivane smrti u epilepsiji inače imaju dobnu distribuciju koja je najviša negdje od 30. do 40. godine. Viši mortalitet prisutan je u mlađih skupina s epilepsijom, djetelom i zbog očekivano niske stope mortaliteta u toj dobi, zatim u prvih 5 – 10 godina od početka bolesti, uz drugi vršak od 10. do 25. godine nakon postavljanja dijagnoze. Ventrikularne aritmije ipak nisu češće u osoba koje boluju od epilepsije s obzirom na ostatak populacije.^{7–9} Vjeruje se da kardijalne disfunkcije inducirane napadajem, ventrikularna aritmija i asistolija, mogu biti uzrok smrti te da se kao takve mogu smatrati neurokardijalnim smrtima.

Epileptički je napadaj u djece također povezan s prolongiranim intervalima apneje koji dovode do hipoksemije i ishemijske.^{21–23} U studiji od 15 slučajeva gdje je dijagnostički ran SUDEP, od kojih je 12 bilo povezano s konvulzivnim napadajima i respiratornim teškoćama, Langan je sa suradnicima 1998.⁴¹ zaključio da obje, centralna i opstruktivna apneja, utječu na nastanak iznenađne smrti, s time da treba uzeti u obzir da apneja može dovesti do sinusnog aresta ili bradikardije.

b) Čimbenici rizika

Više različitih studija iznjedrilo je određene čimbenike rizika, ali se zbog razlika u metodologiji ne mogu direktno uspoređivati.

Među identificiranim čimbenicima rizika jesu muški spol, nepridržavanje propisane terapije, interakcije s antipsihoticima i alkoholizam.^{6,25,33,42} Iako je SUDEP također pojava u djece koja boluju od epilepsije, kod epilepsija dječje dobi bolja je prognoza osim kod neuroloških impariteta kao što su epileptičke encefalopatije.⁴³

Procjenjuje se da 10 – 20% epileptične djece s neurološkim i kognitivnim deficitima umire do 15. godine, a 20 – 30% do 25. godine, što se ne pridodaje nužno samoj smrtnosti od epilepsije jer uz SUDEP velik dio takve djece umre u nesrećama ili zbog suicida.^{44,45}

Nilsson i sur. sugeriraju da se rizik od iznenađne i neočekivane smrti zbog epilepsije povisuje s porastom broja godišnjih epileptičkih napadaja.⁴⁶ Navode da je rizik oko 10 puta veći kod pacijenata s više od 50 napadaja na godinu nego kod onih koji imaju do 2 napadaja na godinu. Međunarodna liga protiv epilepsije (engl. *International League Against Epilepsy* – ILAE) dokazala je da je godišnja frekvencija generaliziranih toničko-kloničkih napadaja (engl. *generalized tonic-clonic seizures* – GTCS) statistički značajno povezana s rizikom od SUDEP-a s obzirom na populaciju bez GTCS-a.^{42,47,48} Ryvlin i sur. navode povećanu incidenciju iznenađnih smrti zbog epilepsije u pacijenata s noćnim GTCS-ovima.⁴⁹

Vrsta epileptičkih napadaja također je prediktivni faktor za SUDEP. I trajanje epilepsije povezano je s rizikom od SUDEP-a, što je dokazala kontrolna studija na velikoj populaciji. Kod pacijenata koji imaju epilepsiju dulje od 15 godina rizik je viši za 1,95.⁵⁰

c) Antiepileptici i iznenađna smrt zbog epilepsije

Novije studije postavljaju hipoteze o povezanosti antiepileptika (engl. *antiepileptic drugs* – AEDs) i povišenog rizika od SUDEP-a.⁴² Dakako, *a priori* je veoma važno nepri-

državanje propisane terapije, nagli prekid farmakoterapije, politerapija te odabir antiepileptika.^{19,20,25,34,46,48}

U više od polovice iznenađna preminulih bolesnika Klotter i sur. našli su koncentracije antiepileptika niže od onih terapijskih, dok je u još većem broju preminulih bar jedan antiepileptik u sklopu politerapije bio prisutan ispod preporučene razine.⁵¹

Švedski znanstvenici u tzv. štokholmskoj studiji prethodno farmakološki liječenih pacijenata dokazuju da je opasnost od iznenađne smrti 8 puta veća kod onih koji su na politerapiji.⁴⁶ Nedugo nakon njih isto to je dokazano i u prospektivnoj, kohortnoj studiji izvedenoj na američkoj populaciji.²⁵

Poneki antiepileptici, s učinkom na srčanu provodnju, posebno se kritično promatraju kao potencijalni krivci za iznenađnu i neočekivanu smrt. Tu posebno do izražaja dolaze oni koji djeluju na stabilizaciju membrana i autonomnu funkciju srca, poglavito karbamazepin i lamotrigin. Oba ova lijeka, doduše, svaki na svoj način, produljuju QT-interval.^{52,53}

Tako Timmings i sur.⁵⁴ iznenađne smrti u epilepsiji povezuju s češćim propisivanjem karbamazepina. Oni su čak povezali serumske razine karbamazepina iznad 40 μmol/L prilikom posljednje kontrole prije smrtnog ishoda s povišenim rizikom od neočekivane smrti iako su poštovane terapijske doze.

Čak se i trajanje liječenja antiepilepticima dovodi u vezu s iznenađnim i neočekivanim umiranjem, tako ILAE otkriva 2,3 puta viši rizik od SUDEP-a kod pacijenata koji su bili na terapiji lamotriginom više od 16 godina.

d) Okolnosti smrti

Iznenađne smrti zbog epilepsije najčešće su neposvjedočene, što je sudskomedicinski važno. Doduše, rijetke studije u svojim statistikama obrađuju i posvjedočene slučajeve.^{22–24}

U nekoliko studija znatnu većinu osoba koje boluju od epilepsije, a umrle su iznenađna, našli su u ležećem, potrbušnom položaju.^{51,55} Langan i sur. pišu da je prije nastupa smrti u pacijenata zabilježeno otežano disanje.²² Ovim je naglašena važnost pravilnog postavljanja i oslobađanja dišnog sustava bolesnika prilikom epileptičkog napadaja. Ništa manje bitan nije ni nadzor nad bolesnicima koji boluju od epilepsije kako bi se smanjila opasnost od smrti (ovo je osobito bitno kod bolesnika koji su uz epilepsiju i intelektualno oštećeni). A s obzirom na to da su autori u svojoj studiji analizirali pojavnost iznenađnih i neočekivanih smrti zbog epilepsije među djecom u školi za osobe s intelektualnim teškoćama, uočili su potrebu pojačanog nadzora nad takvom djecom.⁴¹

Poznavanje patofizioloških mehanizama koji su podloga za SUDEP, prepoznavanje relevantnih rizičnih faktora i visokorizične populacije vodi k razvoju boljih preventivnih mjera.

e) Sudskomedicinske implikacije iznenađne smrti zbog epilepsije

Malo koji se mrtvozornik tijekom prakse ne sretne s iznenađnom smrti zbog epilepsije za koju kasnije obducent ne nađe morfološke lezije. Kao što smo rekli, smrt osobe koja boluje od epilepsije može nastupiti neočekivano, a da joj ne prethodi *status epilepticus*.

Negdje je, razumljivo, mehanizam umiranja jasan – gušenje za vrijeme ležanja u krevetu kad se lice utisne u

jastuk, a slina i sluz iz respiratornog sustava ovlaže tkaninu oko nosa i usta zbog čega ona hermetički prione uz otvore dišnih putova.⁵⁶ Ako se izuzmu takvi slučajevi, osoba koja boluje od epilepsije može umrijeti bez vidljiva neposrednog uzroka, a mehanizam umiranja nije jasan.⁵⁷

U novije vrijeme SUDEP objektivno može postati predmetom građanskih i kaznenih postupaka diljem svijeta, uključujući i Hrvatsku.

Građanski predmeti mogu implicirati privatne tužbe koje uključuju osiguravajuća društva. Kliničko povjerenstvo odlučuje o smjernicama koje podrazumijevaju uvođenje novih antiepileptika i promjene u terapijskim koncentracijama te o njihovoj uzročno-posljedičnoj vezi sa smrtnim ishodom u bolesnika s epilepsijom.⁵⁸

Kontekst pravnih pitanja može biti prekid uzimanja ili promjene antiepileptika bez upoznavanja pacijenta s mogućim komplikacijama i rizicima zbog nepravilnog uzimanja terapije. Čest problem u rješavanju takvih slučajeva jest kauzalnost vrste i doze lijekova kod preminulih od iznenadne i neočekivane smrti u epilepsiji zbog čega je potrebno naglasiti ulogu toksikologije. Kao primjer merituma sudskomedicinskog vještačenja za iznenadnu smrt zbog epilepsije mogu se navesti kaznena djela u kojima se, postulatima dokazana, epilepsija kod vještačenja prihvaća kao uzrok smrti u žrtve zločina pri kojem su postupci optuženika izazvali epileptički napadaj.^{59,60}

Prilikom upravljanja motornim vozilom osoba koja boluje od epilepsije te ima učestale napadaje vitalni je rizik sebi i drugim sudionicima u prometu.⁶¹ Zaživotne aktivnosti općenito postavljaju takvu osobu u rizičnu skupinu, što najviše dolazi do izražaja za vrijeme aktivnosti u zraku, vodi ili bilo kakvoj vrsti prometa. Postojanje epilepsije ovisno o njezinoj vrsti, trajanju, tvrdokornosti i dobi pacijenta može utjecati na promjene karakternih osobina, što podrazumijeva mogućnost devijantnog ponašanja, primjerice, alkoholiizam i agresivno ponašanje.^{19,25,28,47,55,60,62}

f) Obdukcijski pregled pri sumnji na iznenadnu, neočekivanu smrt zbog epilepsije

U forenzičkoj je praksi poznato da se iznenadna i neočekivana smrt u epilepsiji razlikuje od smrti koja je posljedica traumatske ozljede ili asfiksije zbog kvalitativne i kvantitativne promjene svijesti zbog epileptičkog napadaja.^{1,2,35,36} Stoga je za vrijeme obdukcije, osim vanjskog pregleda zbog mogućih ozljeda, potrebno istražiti moguće znakove ugriza na jeziku, kao i prisutnost petehijalnih krvarenja.^{20,63} Dijagnostici svakako pridonose informacije o okolnostima smrti koje su najčešće dostupne od svjedoka, članova obitelji i prijatelja.⁶²

Prilikom obdukcije znatnu bi pažnju trebalo posvetiti srcu gdje mogu biti prisutna mrljasta žarišta fibroze miokarda, što govori u prilog hipotezi epileptogenih poremećaja u radu srca – hipoksije zbog apneje tijekom napadaja.⁵⁶ Pregled respiratornog trakta može nerijetko upućivati na začepljenje dišnih putova stranim tijelom ili želučanim sadržajem, iako je to čest nalaz i kod gušenja nepovezanih s epilepsijom.^{57,64} Kod iznenadno umrlih zbog epilepsije kongestija pluća relativno je čest nalaz, pri čemu se govori o edemu pluća različita intenziteta.⁶⁵

Uza sve navedeno, pri sumnji na SUDEP, potrebno je napraviti kvantitativnu toksikološku analizu na antiepileptike u serumu i urinu.^{51,55,62,66,67} U mnogim slučajevima (50 – 70%) oboljeli od epilepsije nemaju ni makroskopskih ni mikroskopskih promjena na mozgu koje su patognomonične za bolest (fokalni gubitak Purkinjeovih stanica i gubitak

neurona hipokampusa)⁵⁶ iako je uvijek prisutan nalaz umjerenog ili izraženog edema mozga koji se ne uzima u obzir kod postavljanja dijagnoze zbog svoje nespecifičnosti. S druge strane, Thom i sur. u opsežnoj su studiji na više od polovine izučavanih mozgova uočili makroskopske posebnosti koje bi mogle biti organska podloga iznenadnoj smrti. Radi se tu o razvojnim anomalijama korteksa, malim infarktima i tumorima.⁶⁵

g) Patohistološki pregled pri sumnji na iznenadnu, neočekivanu smrt zbog epilepsije

Patohistološka analiza potvrđuje vrstu identificiranih makroskopskih promjena. Ciljevi neuropatologa koji istražuje mozak preminule osobe koja je bolovala od epilepsije jesu: identificirati leziju koja podupire epileptogenetsku patologiju, istražiti ima li kakvih lezija koje su nastale kao posljedica epilepsije i odrediti je li epilepsija u kojem slučaju pridonijela smrtnom ishodu.

I ovdje srcu treba pridati temeljitu pozornost, budući da je do danas poznato da pacijenti s epilepsijom za vrijeme napadaja najčešće iznenada umiru zbog malignih aritmija.⁶⁵ Histomorfološke studije miokarda pacijenata koji su preminuli od iznenadne i neočekivane smrti u epilepsiji navode perivaskularnu i intersticijalnu fibrozu kao čestu dijagnozu u svojim uzorcima, dok dvije studije u kojima su podaci dobiveni temeljem obdukcija osoba za koje se smatra da su preminule od SUDEP-a, upućuju na prevalenciju neurogenoga plućnog edema kao neposrednog uzroka smrti.^{68,69} Ulogu centralno inducirana respiratornog zatajenja podupiru studije na životinjama.⁴⁹

Nekoliko se patohistoloških nalaza ubraja u posljedice epilepsije, a ne uzroke. U njih ubrajamo gubitak neurona – posebice cerebelarna atrofija u različitoj mjeri, kao i gliozu u određenim poljima hipokampusa, odnosno subpinealno.^{29,65}

Prema smjernicama koje je propisalo Britansko kraljevsko društvo patologa (engl. *The Royal College of Pathologists* – RCP), mozak osobe za koju sumnjamo da je iznenada umrla zbog epilepsije trebao bi se u cijelosti fiksirati 2 – 3 tjedna i potom histološki interpretirati.⁷⁰ Ako to nije moguće, idući najbolji način bio bi fiksirati slojeve koronarnog presjeka debljine 1,5 cm ispred i iza srednjeg mozga 48 do 72 sata.³⁶ Potvrđeno je da u slučaju SUDEP-a nefiksirani preparati pružaju znatno manje informacija koje vode do potvrđivanja relevantne patologije.⁷¹

Zaključak

Valja uvijek računati da se okolnosti smrti od SUDEP-a neće dovoljno dobro dokumentirati. Većina smrti od epilepsije prirodna je, međutim, ako epilepsija dovede do smrtonosne ozljede, tada se smrt kategorizira kao nasilna – nesretni slučaj. Iako postoje različiti mehanizmi za koje se smatra da objašnjavaju SUDEP, nijedan nije općeprihvaćen.

Epilepsija može biti povezana s mnogim patološkim stanjima, na primjer, s malformacijama, tumorima, metaboličkim poremećajima, ishemijama, recentnim ili starim traumama glave te može biti prisutna kao posljedica infekcija središnjega živčanog sustava. S obzirom na to da se dijagnoza smrti zbog epilepsije temelji na metodi isključivanja, postoji mogućnost zanemarivanja prave incidencije takvih uzroka smrti.

Zaključno, obdukcije na pacijentima za koje postoji sumnja na SUDEP trebale bi nužno uključivati pažljivu obradu makroskopskog i mikroskopskog pregleda srca, pluća i fiksanog mozga. Nalaz bi, prema međunarodnoj „dobroj

praksi“, trebao interpretirati neuropatolog. Također, valjani sudskomedicinski zaključak nipošto ne bi trebalo donositi bez kvalitetno izvedene kemijsko-toksikološke analize. Međutim, nedostatak adekvatne izobrazbe nikako ne može biti opravdanje za nedostatak sudskomedicinskog znanja o SUDEP-u, što može ugroziti kvalitetnu istragu takvih smrtnih slučajeva.

SUDEP je relativno podcijenjen i svakako iziskuje veću pažnju kliničara i istraživača. U teoretiziranjima o iznenađnoj smrti zbog epilepsije svakako treba voditi računa i o epigenetici (kao disciplini u genetici koja proučava varijacije u izražaju gena bez promijenjenog materijala DNK), a koja ima važnu ulogu ne samo u stečenim nego i u idiopatskim epilepsijama. Nadalje, u buduću bi studije svakako trebalo uključiti i psihosocijalne čimbenike poput depresije^{72,73} gdje se može uzeti u obzir i novi termin „personalizirane medicine“. Ovim se pojmom nastoje obuhvatiti mehanizmi koji čine genetičku pozadinu pojedinih pacijenata i njezine efekte na reaktivnost i toleranciju na antiepileptike.

Rad je napravljen u Zavodu za sudsku medicinu i kriminalistiku Medicinskog fakulteta u Rijeci.

LITERATURA

- Koehler SA. Natural death in the forensic setting: a study and approach to the autopsy (reply). *Am J Forensic Med Pathol* 2010;31:e1.
- di Luca A, de Matteis V, Marcelli A, Polacco M, Pascali VL, Oliva A. The differential diagnosis between natural death and homicide, an ever-lasting challenge for the forensic pathologist: an exemplar case report. *Am J Forensic Med Pathol* 2017;38(1):14–17.
- Kuller LH. Sudden death—definition and epidemiologic considerations. *Prog Cardiovasc Dis* 1980;23:1–12.
- The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. *J Clin Epidemiol* 1988;41:105–14.
- Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998;98:2334–51.
- Mattioni TA. Long-term prognosis after myocardial infarction. Who is at risk for sudden death? *Postgrad Med* 1992;92:107–8, 11–4.
- Buxton AE, Lee KL, DiCarlo L i sur. Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:1937–45.
- Lin YC, Chang WT, Chen WJ, Lai LP, Lin JL, Wu MH. Control of idiopathic ventricular fibrillation by implantable cardioverter-defibrillator in a child who survived sudden death. *J Formos Med Assoc* 2000;99:576–9.
- Schmitt H, Hurst T, Coch M, Killat H, Wunn B, Waldecker B. Nonsustained, asymptomatic ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease: prognosis and incidence of sudden death of patients who are noninducible by electrophysiological testing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1220–5.
- Leestma JE, Annegers JF, Brodie MJ i sur. Sudden unexplained death in epilepsy: observations from a large clinical development program. *Epilepsia* 1997;38:47–55.
- Roberts CC, Snipes GJ, Ko JM, Roberts WC, Guileyardo JM. Nontraumatic intracerebral hemorrhage unassociated with arterial aneurysmal rupture as a cause of sudden unexpected death. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2014;27:331–3.
- Matschke J, Makrigeorgi-Butera M, Stavrou D. Sudden death in a 35-year-old man with occult malformation of the brain and aseptic meningitis. *Am J Forensic Med Pathol* 2003;24:83–6.
- Buttner A, Winkler PA, Eisenmenger W, Weis S. Colloid cysts of the third ventricle with fatal outcome: a report of two cases and review of the literature. *Int J Legal Med* 1997;110:260–6.
- Pollitt RJ. Disorders of mitochondrial beta-oxidation: prenatal and early postnatal diagnosis and their relevance to Reye's syndrome and sudden infant death. *J Inher Metab Dis* 1989;12 Suppl 1:215–30.
- Shaw W. Possible role of lysolecithins and nonesterified fatty acids in the pathogenesis of Reye's syndrome, sudden infant death syndrome, acute pancreatitis, and diabetic ketoacidosis. *Clin Chem* 1985;31:1109–15.
- Matturri L, Biondo B, Suarez-Mier MP, Rossi L. Brain stem lesions in the sudden infant death syndrome: variability in the hypoplasia of the arcuate nucleus. *Acta Neuropathol* 2002;104:12–20.
- Thom M, Seetah S, Sisodiya S, Koepp M, Scaravilli F. Sudden and unexpected death in epilepsy (SUDEP): evidence of acute neuronal injury using HSP-70 and c-Jun immunohistochemistry. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2003;29:132–43.
- Leestma JE, Walczak T, Hughes JR, Kalekar MB, Teas SS. A prospective study on sudden unexpected death in epilepsy. *Ann Neurol* 1989;26:195–203.
- Tennis P, Cole TB, Annegers JF, Leestma JE, McNutt M, Rajput A. Cohort study of incidence of sudden unexplained death in persons with seizure disorder treated with antiepileptic drugs in Saskatchewan, Canada. *Epilepsia* 1995;36:29–36.
- Leestma JE. Forensic considerations in sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:S63–6.
- Devinsky O, Hesdorffer DC, Thurman DJ, Lhatoo S, Richerson G. Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet Neurol* 2016;15:1075–88.
- Langan Y, Nashef L, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: a series of witnessed deaths. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:211–3.
- Richerson GB, Boison D, Faingold CL, Ryvlin P. From unwitnessed fatality to witnessed rescue: Pharmacologic intervention in sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia* 2016;57 Suppl 1:35–45.
- Rugg-Gunn F, Duncan J, Hjalgrim H, Seyal M, Bateman L. From unwitnessed fatality to witnessed rescue: Nonpharmacologic interventions in sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia* 2016;57 Suppl 1:26–34.
- Walczak TS, Leppik IE, D'Amelio M i sur. Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy: a prospective cohort study. *Neurology* 2001;56:519–25.
- Kiani R, Tyrer F, Jesu A i sur. Mortality from sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) in a cohort of adults with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 2014;58:508–20.
- Annegers JF, Coan SP, Hauser WA, Leestma J, Duffell W, Tarver B. Epilepsy, vagal nerve stimulation by the NCP system, mortality, and sudden, unexpected, unexplained death. *Epilepsia* 1998;39:206–12.
- Jay GW, Leestma JE. Sudden death in epilepsy. A comprehensive review of the literature and proposed mechanisms. *Acta Neurol Scand Suppl* 1981;82:1–66.
- Kelmanson IA. Brain stem gliosis in the victims of sudden infant death syndrome (SIDS): a sign of retarded maturation? *Zentralbl Pathol* 1995;140:449–52.
- Thurman DJ, Hesdorffer DC, French JA. Sudden unexpected death in epilepsy: assessing the public health burden. *Epilepsia* 2014;55:1479–85.
- Stecker EC, Reinier K, Marijon E i sur. Public health burden of sudden cardiac death in the United States. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:212–7.
- Jallon P (ur.). Prognosis of epilepsies. Paris: John Libbey Eurotext; 2003.
- Lhatoo S, Noebels J, Whittemore V; NINDS Center for SUDEP Research. Sudden unexpected death in epilepsy: Identifying risk and preventing mortality. *Epilepsia* 2015;56:1700–6.
- Annegers JF, Coan SP, Hauser WA, Leestma J. Epilepsy, vagal nerve stimulation by the NCP system, all-cause mortality, and sudden, unexpected, unexplained death. *Epilepsia* 2000;41:549–53.
- Ondruschka B, Habeck JO, Hadrich C, Dressler J, Bayer R. Rare cause of natural death in forensic setting: hemophagocytic syndrome. *Int J Legal Med* 2016;130:777–81.
- Oehmichen M, Auer RN, König HG (ur.). Forensic neuropathology and associated neurology. Springer-Verlag Berlin/Heidelberg; 2006.
- Malva JO, Silva AP, Cunha RA. Presynaptic modulation controlling neuronal excitability and epileptogenesis: role of kainate, adenosine and neurotensin Y receptors. *Neurochem Res* 2003;28:1501–15.
- Baram TZ, Eghbal-Ahmadi M, Bender RA. Is neuronal death required for seizure-induced epileptogenesis in the immature brain? *Prog Brain Res* 2002;135:365–75.
- Sheach-Leith V, Stephen AI. The experiences and support needs of adult family members who face a sudden adult death: a qualitative systematic review protocol. *JBIC Database System Rev Implement Rep* 2016;14:93–105.
- Sillanpaa M. Epilepsy in children: prevalence, disability, and handicap. *Epilepsia* 1992;33:444–9.
- Langan Y, Nolan N, Hutchinson M. The incidence of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) in South Dublin and Wicklow. *Seizure* 1998;7:355–8.
- Tomson T, Nashef L, Ryvlin P. Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. *Lancet Neurol* 2008;7:1021–31.
- Eriksson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children. *Epilepsia* 1997;38:1275–82.
- Kemp AM, Sibert JR. Epilepsy in children and the risk of drowning. *Arch Dis Child* 1993;68:684–5.

45. *Donner EJ*. Sudden unexpected death in epilepsy: Who are the children at risk? *Paediatr Child Health* 2014;19:389.
46. *Nilsson L, Farahmand BY, Persson PG, Thiblin I, Tomson T*. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. *Lancet* 1999;353:888–93.
47. *Freitas J, Kaur G, Fernandez GB i sur.* Age-specific periictal electroclinical features of generalized tonic-clonic seizures and potential risk of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Epilepsy Behav* 2013;29:289–94.
48. *Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E i sur.* Do antiepileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase SUDEP risk? A combined analysis. *Epilepsia* 2012;53:249–52.
49. *Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD i sur.* Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol* 2013;12:966–77.
50. *Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E i sur.* Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia* 2011;52:1150–9.
51. *Kloster R, Engelskjon T*. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): a clinical perspective and a search for risk factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:439–44.
52. *Lund A, Gormsen H*. The role of antiepileptics in sudden death in epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1985;72:444–6.
53. *Danielsson BR, Lansdell K, Patmore L, Tomson T*. Effects of the anti-epileptic drugs lamotrigine, topiramate and gabapentin on hERG potassium currents. *Epilepsy Res* 2005;63:17–25.
54. *Timmings PL*. Sudden unexpected death in epilepsy: is carbamazepine implicated? *Seizure* 1998;7:289–91.
55. *Earnest MP, Thomas GE, Eden RA, Hossack KF*. The sudden unexplained death syndrome in epilepsy: demographic, clinical, and post-mortem features. *Epilepsia* 1992;33:310–6.
56. *Saukko PJ, Knight B*. Knight's forensic pathology. 3. izd. London: Arnold Publishers; 2004.
57. *Zečević D*. Sudska medicina i deontologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2004.
58. *Hajnshek S, Kovačević I, Petelin Ž*. Epilepsija – terapijske smjernice. *Neurol Croat* 2010;59:1–2.
59. *Reuben W*. Epilepsy, driving and the pharmaceutical industry—legal responsibility. *Med Law* 2002;21:639–50.
60. *Shostak S, Ottman R*. Ethical, legal, and social dimensions of epilepsy genetics. *Epilepsia* 2006;47:1595–602.
61. *Imataka G, Arisue K*. Epilepsy-related automobile accidents in Japan: legal changes about a precedent and penal regulations. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:491–7.
62. *Nashef L, Garner S, Sander JW, Fish DR, Shorvon SD*. Circumstances of death in sudden death in epilepsy: interviews of bereaved relatives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:349–52.
63. *Brigo F, Storti M, Lochner P i sur.* Tongue biting in epileptic seizures and psychogenic events: an evidence-based perspective. *Epilepsy Behav* 2012;25:251–5.
64. *Belicza M, Tomas D*. Obdukcijnska dijagnostika. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
65. *Thom M, Michalak Z, Wright G i sur.* Audit of practice in sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) post mortems and neuropathological findings. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2016;42:463–76.
66. *Schnabel R, May T, Rambeck B*. Post-mortem determination of anticonvulsant concentrations and lung oedema in the sudden, unexpected death of epileptics. *Seizure* 1997;6:327–8.
67. *Tomson T, Skold AC, Holmgren P, Nilsson L, Danielsson B*. Postmortem changes in blood concentrations of phenytoin and carbamazepine: an experimental study. *Ther Drug Monit* 1998;20:309–12.
68. *Sovari AA, Karagueuzian HS*. Myocardial fibrosis as a risk stratifier for sudden arrhythmic death. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011;9:951–3.
69. *Lecomte D, Fornes P, Fouret P, Nicolas G*. Isolated myocardial fibrosis as a cause of sudden cardiac death and its possible relation to myocarditis. *J Forensic Sci* 1993;38:617–21.
70. *Nashef L, Brown S*. Epilepsy and sudden death. *Lancet* 1996;348:1324–5.
71. *Hefti MM, Cryan JB, Haas EA i sur.* Hippocampal malformation associated with sudden death in early childhood: a neuropathologic study: Part 2 of the investigations of The San Diego SUDC Research Project. *Forensic Sci Med Pathol* 2016;12:14–25.
72. *Hauser RM, Henshall DC, Lubin FD*. The Epigenetics of Epilepsy and Its Progression. *Neuroscientist* 2017;1073858417705840.
73. *Fiest KM, Dykeman J, Patten SB i sur.* Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2013;80:590–9.



Vijesti News



Hrvatsko vertebralno društvo HLZ-a u suradnji
s Klinikom za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
i s Klinikom za neurokirurgiju KBC Sestre milosrdnice

pozivaju vas na simpozij povodom Svjetskog dana kralježnice

SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE BOLESNIKA S VRATOBOLJOM

koji će se održati u utorak, 17. listopada 2017.
u knjižnici HAZU-a, Strossmayerov trg 14, Zagreb, s početkom u 9 sati

Simpozij se održava pod pokroviteljstvom Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti – Razred za medicinske znanosti.

Sudjelovanje na simpoziju vrednovat će se sukladno Pravilniku o trajnom usavršavanju Hrvatske liječničke komore.

Kotizacija: 300 kuna, a za članove Hrvatskoga vertebralnog društva HLZ-a, koji su podmirili članarinu za 2017. besplatno.

Informacije i prijava: Penta d.o.o. Kontakt osoba: Veronika Jurić
telefon: 01-4628601; mob. 091-2015939
e-mail: veronika.juric@penta-zagreb.hr
www.hvdsimp-2017.com

