

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Ivana I. Berisavac

**PROCENA RANE PROGNOZE BOLESNIKA  
OBOLELIH OD METABOLIČKE  
ENCEFALOPATIJE**

doktorska disertacija

Beograd, 2016.

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Ivana I. Berisavac

**PROCENA RANE PROGNOZE BOLESNIKA  
OBOLELIH OD METABOLIČKE  
ENCEFALOPATIJE**

doktorska disertacija

Beograd, 2016.

UNIVERSITY OF BELGRADE

MEDICAL FACULTY

Ivana I. Berisavac

**EARLY ASSESSMENT AND PROGNOSIS IN  
PATIENTS WITH METABOLIC  
ENCEPHALOPATHY**

doctoral disertation

Belgrade, 2016.

**Podaci o mentor i članovima komisije:**

**Mentor:** Prof.dr Dejana Jovanović, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

**Članovi komisije:**

1. Prof.dr Ljiljana Beslać-Bumbaširević, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
2. Prof. dr Dragoslav Sokić, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
3. Prof. dr Ranko Raičević, Vojnomedicinska Akademija, Beograd

## **ZAHVALNICA:**

Zahvaljujem se mojoj mentorki Prof.dr D.Jovanović, koja me je tokom izrade ove doktorske disertacije nesebično podržavala, bodrila i pomagala. Njen odnos prema meni prevazišao je odnos mentora, ona je bila pravi prijatelj.

Hvala kolegama sa odeljenja Urgentne neurologije, koji su zajedno samnom radili na regrutovanju što većeg broja bolesnika.

Hvala sestrama iz EEG kabineta koje su pedantno i savesno snimale svaki EEG.

Zahvaljujem se članovima komisije na pametnim i kolegijalnim savetima, kao i prijateljskom odnosu tokom izrade ove teze.

Ogromnu zahvalnost dugujem mom Milanu, koji mi je bio glavni oslonac i pomoć tokom ovog dugog perioda istraživanja i rada.

Najveću zahvalnost dugujem mojim roditeljima, koji su moj večiti uzor, moj ponos i moja snaga. Mama i tata hvala vam.

Rad posvećujem mojim roditeljima s ljubavlju

# PROCENA RANE PROGONE BOLESNIKA OBOLELIH OD METABOLIČKE ENCEFALOPATIJE

## SAŽETAK

**Cilj:** Ciljevi rada su da se: utvrdji letalitet bolesnika sa metaboličkom encefalopatijom tokom perioda bolničkog lečenja, definišu klinički faktori rizika za smrtni ishod bolesnika sa metaboličkom encefalopatijom u periodu bolničkog lečenja, utvrde EEG promena kod bolesnika sa metaboličkom encefalopatijom koji su preživeli i bolesnika sa letalnim ishodom bolesti, prati ishod i stepen oporavka i preživljavanja bolesnika sa metaboličkom encefalopatijom tokom boravka u bolnici i tri meseca od nastanka simptoma encefalopatije i da se utvrdi mentalno funkcionisanje preživelih bolesnika sa metaboličkom encefalopatijom tokom perioda lečenja i posle tri meseca od nastanka simptoma encefalopatije.

**Metodologija:** U ovu studiju uključeno je 129 bolesnika, starijih od 18 godina koji su imali klinički i elektrofiziološki (EEG) dijagnostifikovanu encefalopatiju. Bolesnici su lečeni u Urgentnom Centru, Kliničkog Centra Srbije u Beogradu u Jedinicima intenzivne nege (JIN) a na odeljenjima Urgentne neurologije, Koronarnoj jedinici kardiologije, Medaboličkoj jedinici, Jedinici opšte i intenzive internističke nege i Urgentnoj nefrologiji. Regrutacija bolesnika je trajala 2008.godine do 2015.godine. Svim bolesnicima su na prijemu u bolnicu radjene: Glaskow Coma Score (GSC), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II), Richmond Agitation Sedation Scale (RASS), Confussion Assessment Mehod for Intensive Care Unit (CAM-ICU) skala. Bolesnicima je uziman serum za gasne analize krvi, krvnu sliku i biohemijske analize a ukoliko je bilo potrebno uzimane su i specifične analize krvi, likvora i urina. Ispitanicima je pored inicijalnog EEGa, ponavljano EEG snimanje u zavisnosti od stanja svesti (poboljšanje ili pogoršanje). Svaki bolesnik imao je bar tri EEG snimka (početak bolesti-promena stanja svesti-kraj hospizalizacije), dok je većina njih imala po nekoliko snimaka. Na taj način se pratio stepen oporavka ili pogoršanja encefalopatije tokom perioda lečenja. EEG je rađen i na optustu iz bolnice (na kraju hospitalizacije) kao i nakon tri meseca na kontrolnom pregledu od postavljanja dijagnoze, čime se procenjivao stepen oporavka od metaboličke encefalopatije. Svim bolesnicima je na otpustu iz bolnice radjen Mini Mental Skor (MMS) i Modifikovana Rankin Skala (MRS), čime se procenjivalo mentalno

funkcionisanje i funkcionalni oporavak u momentu otpusta iz bolnice i na kontroli nakon tri meseca od preležane metaboličke encefalopatije.

**Rezultati:** Rezultati su pokazali da je bolnički mortalitet od metaboličke encefalopatije iznosio 25,6%, a da je tromesečni moratalitet uvećan za 12,4% i iznosio je 38%. Glavni klinički faktori za nastanak ove bolesti bili su: starije žene ( $p=0,002$ ) i raniji komorbiditeti ( $p=0,020$ ) i prisustvo hronične terapije ( $p=0,016$ ). Faktori koji su tokom bolničkog lečenja uticali na smrtni ishod bolesti bili su: GCS na prijemu u bolnicu ( $p<0,0001$ ), RASS ( $p<0,0001$ ), APACHE II ( $p<0,0001$ ), potreba za intubacijom prvog dana hospitalizacije i u pogoršanju ( $p=0,001$ ;  $p<0,0001$ ), potrebi za mehaničkom ventilacijom ( $p<0,0001$ ), dužina mehaničke ventilacije ( $p=0,042$ ), bronhopneumonija ( $p<0,0001$ ), pojava delirijuma ( $p=0,001$ ) i dužina trajanja delirijum ( $p=0,007$ ). Pojava epileptičkih napada nije uticala na preživljavanje ( $p=0,243$ ), ali broj napada jeste. Bolesnici koji su imali deset i više napada imali su veću smrtnost ( $p=0,011$ ), kao i bolesnici a serijom napada ( $p=0,006$ ). Nekonvulzivni epileptički status bio je zabaležen u svega 3,9% bolesnika, od koji je 80% imalo smrtni ishod ( $p=0,039$ ). EEG na prijemu u bolnicu je pokazao da su bolesnici preživele grupe imali najzastupljenije delta (42,5%) i teta (33,8%) , dok su kod bolesnika umrle grupe dominirali TW (40,8%) i delta (34,7%) talasi ( $p=0,004$ ). U promeni stanja svesti EEG je kod preživele grupe opisivao najviše teta aktivnost (50%) i uredan nalaz (23,8%), dok su kod bolesnika umrle grupe dominirali TW (38,8%) i predominantna delta (28,6%) aktivnost uz povećanje superije osnovne aktivnosti (16,3%) ( $p<0,0001$ ). Na kraju hospitalizacije bolesnici preživele grupe imali u 58,8% uredan EEG, dok je 27,5% njih imao teta aktivnost, dok su bolesnici umrle grupe imali 38,8% TW a u 16,3% je zabeležena supresija osnovne aktivnosti ( $p<0,0001$ ). Nakon tri meseca od postavljanja dijagnoze bolesti 70,8% bolesnika imalo je uredan EE dok je 29,2% i dalje imalo encefalopatiju. Od svih vrsta metablične encefalopatije, septična encefalopatija je bila povezana sa povećanom smrtnošću ( $p=0,002$ ), a bolesnici koji su imali kombinovane forme encefalopatije (dve li više združene) imali su smrtnost od 41% ( $p<0,0001$ ). MRS na otpustu i nakon tri meseca je predstavljao statistički značajnu razliku u smislu poboljšanja funkcionalnog oporavka ( $p=0,003$ ), dok je MMSE predstvaljao visoko statistički značajnu razliku u smislu odustva kognitivnog deficita kod najvećeg broja bolesnika ( $p<0,0001$ ). Koristeći Coxov proporcionalni Hazard model rezultati su pokazali da su najznačajniji faktori rizika bili: starost, prisustvo bronhopneumonije, intubacije i delirijum.

**Zaključak:** Metabolička encefalopatija je uzročnik intrahospitalnog mortaliteta u 25,6% bolesnika, dok je ukupni mortalitet nakon tri meseca od postavljanja dijagnoze iznosio 38%.



Rezultati su pokazali da su nezavisni faktori rizika za smrtni ishod kod obolelih od metaboličke encefalopatije bili starost, prisustvo bronhopneumonije, potreba za intubacijom i pojava delirijuma.

**Ključne reči:** metabolička encefalopatija, EEG encefalopatija, GCS

**Naučna oblast:** neurologija

# ASSESSMENT OF EARLY PROGNOSIS IN PATIENTS WITH METABOLIC ENCEPHALOPATHY

## Abstract

**Objective:** The study aims were as follows: to establish the mortality in patients with metabolic encephalopathy during hospitalization; to define clinical risk factors for lethal outcome in patients with metabolic encephalopathy during hospitalization; to establish differences in EEG patterns of patients with metabolic encephalopathy who survived and those who died; to follow up outcome, recovery level and survival of patients with metabolic encephalopathy during hospitalization and three months from the outset of encephalopathy and to establish mental functions of survivors from metabolic encephalopathy during hospitalization and three months from the outset of encephalopathy symptoms.

**Methodology:** Study included 120 patients older than 18, who had clinically and electrophysiologically (EEG) confirmed encephalopathy diagnosis. Patients were recruited from 2008 to 2015 at Neurology Intensive Care Unit, Coronary Unit, Internal Medicine Intensive Care Unit, Nephrology Intensive Care Unit and Metabolic Disorders Unit, Emergency Center, Clinical Center of Serbia, Belgrade. At the admission all the patients were subjected to estimation of Glasgow Comma Score (GCS), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II), Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) and Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit (CAM-ICU) scale. Blood samples for biochemistry, arterial blood gases, complete blood count, and cerebrospinal liquid and urine samples were taken for analysis. After initial EEG, repeated EEG records were made at the time points when consciousness level changed (improvement or deterioration). Every patient have had at least three EEGs (initial, change of consciousness, end of hospitalization), and majority had more, for the purposes of monitoring of recovery or deterioration of encephalopathy during hospitalization. Patients who survived had EEG before discharge from hospital and three months later as the control check up aimed to estimate degree of metabolic encephalopathy recovery. At the discharge from hospital all the patients were tested by Mini Mental Score (MMS) and Modified Rankin Scale (MRS) in order to estimate mental functions and functional recovery both at the discharge and three months later.

**Results:** In hospital metabolic encephalopathy mortality rate was 25,6%, three months later mortality increased for 12,4%, rounding total mortality of 38%. Especially vulnerable

population were elderly women ( $p = 0,002$ ), patients with presence of co-morbidities ( $p=0,02$ ) and previous therapy ( $p=0,016$ ). Factors that shown unfavorable impact on outcome during hospitalization were: GCS at the admission ( $p<0,0001$ ), RASS ( $p<0,0001$ ), APACHE II ( $p<0,0001$ ), need for intubation on the hospital admission ( $p=0,001$ ) and during deterioration ( $p<0,0001$ ), mechanical ventilation ( $p<0,0001$ ) and mechanical ventilation duration ( $p=0,042$ ), bronchopneumonia ( $p<0,0001$ ), delirium occurrence ( $p=0,001$ ) and delirium duration ( $p=0,007$ ). Seizure occurrence had no significant impact on survival ( $p=0,243$ ), but total number of seizures had. Patients with 10 or more seizures had greater mortality ( $p=0,011$ ), as well as the patients with series of seizures ( $p=0,006$ ). Non convulsive epilepsy seizure was recorded in 3.9% out of patients and 80% out of these patients had lethal outcome ( $p=0,039$ ). Analysis of EEG at the admission shown that survivors had the most often delta (42,5%), theta (33,8%) activity, and patients who died had predominantly TW (38,8%) and delta (34,7%) waves ( $p=0,004$ ). At the change of consciousness, survivors EEG shown mostly theta activity (50%) and normal finding (23,8%), while patients who died had predominantly TW (38,8%) and delta activity (28,6%) with increase in suppression (16,3%) ( $p<0,0001$ ). At the end of hospitalization survivors had normal EEG (58,8%) and 27,5% had theta activity. Patients who died had mostly TW (38,8%) and 16,3% out of them had suppression ( $p<0,0001$ ). Three months after diagnosis of encephalopathy 70,8% had normal EEG while 29.2% still had EEG encephalopathy. Septic encephalopathy had higher mortality ( $p=0,002$ ) than other forms of metabolic encephalopathy. Patients with mixed forms of encephalopathy (two or more) had mortality of 41% ( $p<0,0001$ ). MRS at discharge from hospital and three months later shown significant difference ( $p=0,003$ ), as well as MMSE ( $p<0,0001$ ). Cox proportional Hazard model shown age, bronchopneumonia, intubation and delirium were significant risk factors for lethal outcome.

**Conclusions:** Metabolic encephalopathy had in- hospital morality of 25,6% and three months after encephalopathy diagnosis total morality of 38%. Independent risk factors for lethal outcome in metabolic encephalopathy patients were age, bronchopneumonia presence, need for intubation and delirium occurrence.

**Key words:** metabolic encephalopathy, EEG encephalopathy, GCS.

**Scientific field:** neurology.

## **SADRŽAJ:**

1. Uvod.....	1
1.1. Istorijat .....	2
1.2. Epidemiologija.....	3
1.3. Kasifikacija.....	4
1.4. Etiološke karakteristike nastanka encefalopatija.....	5
1.5. Etiopatogeneza.....	5
1.5.1. Hipoksična encefalopatija.....	5
1.5.2. Ishemijska encefalopatija.....	6
1.5.3. Sistemske bolesti.....	8
1.5.3.1. Hepatična encefalopatija.....	8
1.5.3.2. Uremijska encefalopatija.....	8
1.5.3.3. Endokrini poremećaji (hipo i hiperglikemija, hiperosmolarna stanja)...	9
1.5.3.4. Pankreasna encefalopatija.....	11
1.5.3.5. Malnutricija (deficit vitamina).....	11
1.5.3.6. Poremećaj tečnosti, acidobaznog statusa i elektrolita.....	12
1.5.3.7. Vaskulitisi.....	15
1.5.3.8. Septična encefalopatija.....	15
1.5.3.9. Malignitet.....	16
1.5.4. Toksični agensi.....	17
1.6. Klinička slika.....	18
1.6.1. Neurološki simptomi i znaci.....	18
1.6.1.1. Globalni znaci.....	18
1.6.1.2. Fokalni znaci.....	20

1.6.1.3. Drugi simptomi i znaci.....	20.
1.6.2. Psihičke izmene ponašanja.....	21
1.7. Dijagnoza.....	22
1.7.1. Gasne analize krvi i acidobazni status.....	22
1.7.2. Laboratorijske analize krvi.....	22
1.7.3. Elektroencefalografija (EEG).....	23
1.7.4. Neuroimidžing metode.....	27
1.7.5. Dijagnostički protokol metaboličke encefalopatije.....	28
1.8. Terapija.....	28
1.9. Prognoza i ishod.....	29
2. Ciljevi rada.....	31
3. Materijal i metode.....	33
3.1. Tip studije.....	34
3.2. Mesto i vreme istraživanja.....	34
3.3. Selekcija ispitanika.....	34
3.4. Instrumenti merenja.....	36
3.5. Statističke analize.....	41
4. Rezultati .....	42
4.1. Regrutacija bolesnika.....	43
4.2. Period praćenja.....	43
4.3. Preživljavanje bolesnika.....	43
4.4. Demografski podaci.....	44
4.5. Kliničke karakteristike.....	47
4.5.1. Vitalni parametri.....	47

4.5.2. GCS.....	47
4.5.3. RASS.....	52
4.5.4. APACHE II skor.....	52
4.5.5. Neurološki nalaz.....	53
4.5.6. Potreba za intubacijom i mehaničkom ventilacijom.....	61
4.6. Epileptički napadi.....	65
4.7. EEG promene i encefalopatija.....	67
4.8. Delirijum.....	75
4.9. Radiološka dijagnostika.....	78
4.10. Laboratorisjke i imunološke analize.....	80
4.11. Vrste encefalopatije.....	81
4.11.1. Septična encefalopatija.....	82
4.11.2. Poremećaj elektrolita.....	85
4.11.3. Uremijska encefalopatija.....	86
4.11.4. Hepatična encefalopatija.....	87
4.11.6. Ostale encefalopatije.....	88
4.12. MRS.....	89
4.13. MMSE.....	90
4.14. Preživljavanje bolesnika.....	91
4.15. Faktori rizika za smrtni ishod.....	92
5. Diskusija.....	96
5.1. Demografske karakteristike.....	97
5.2. Kliničke karakteristike.....	100
5.3. Intubacija i potreba za mehaničkom ventilacijom.....	105

5.4. Epileptički napadi.....	107
5.5. EEG promene i encefalopatija.....	109
5.6. Delirijum.....	113
5.7. Dijagnostičke procedure.....	115
5.8. Laboratorijske i imunološke analize.....	116
5.9. Različite vrste encefalopatije.....	117
5.10. MRS.....	120
5.11. MMSE.....	121
5.12. Preživljavanje.....	122
5.13. Faktori rizika za smrtni ishod.....	122
6. Zaključak.....	124.
7. Literatura.....	128
Spisak skraćenica.....	156
Prilozi.....	160
Biografija o autoru . . . . .	178

# 1. Uvod



## 1.1. Istorijat

Reč encefalopatija potiče od Grčke reči *ενκεφάλη* (unutar glave) i *πάθος* (patnja). Stari Grci koristili su ovu reč, kada su hteli da označe neku bolest ili patnju u glavi (1).

Prvi put u kliničkoj praksi reči „metabolička encefalopatija“ koristi Kinner Wilson 1912. godine pokušavajući da objasni kliničko stanje, koje može nastati usled različitih uzroka, a u kome je moždana aktivnost oštećena bez postojanja strukturnih abnormalnosti (2). Na ovaj način, Wilson je definisao metaboličke encefalopatije kao sindrom a ne kao bolest, u kojoj postoji globalna cerebralna disfunkcija uzrokovana sistemskim stresom. Bolest može varirati u kliničkoj slici od blagog mentalnog poremećaja preko delirijuma, duboke kome i decerebracione rigidnosti. Prezentacija kliničke slike zavisi od metaboličkog poremećaja (2). Početkom XX veka, počinje era istraživanja i zainteresovanosti za metaboličke encefalopatije. Različiti autori se trude da što preciznije definišu ovaj simptom. Klaus Kunze navodi da je ovaj termin korišćen različito tokom godina, pa se u nekim radovima može naći da je encefalopatija specifično stanje mozga koje nije uzrokovano inflamacijom (3). Encefalopatije po njemu predstavljaju difuznu multifokalnu cerebralnu disfunkciju koja može nastati kao posledica poremećaja različitih organa ili faktora (3). Drugi smatraju da ona čini spektar suptilnih kognitivnih promena, koje progrediraju do različitih sindroma moždanih poremećaja, a koji mogu da uzrokuju komu ili moždanu smrt (4). Posner navodi da se termin encefalopatija generalno koristi u opisivanju difuzne cerebralne disfunkcije sa poremećajem u kortikalnoj funkciji i poremećajem stanja svesti, koje se kreće od vrlo blagih poremećaja do kome (5). Po Aminoffu poremećaji stanja svesti koji se viđaju u encefalopatijama, posledica su disfunkcije obe cerebralne hemisfere ili retikuloaktivirajućeg sistema moždanog stabla (6). One su generalno sistemski poremećaji koji difuzno zahvataju mozak, mada neki regioni mogu biti više zahvaćeni (6). Svesnost po Sanapu ne postoji ukoliko ne posoji zajednička aktivnost retikuloaktivirajućeg sistema i cerebralnog korteksa (7). Medjutim, ukoliko se ova ravnoteže poremeti nekom noksom, javljaju se metabolički poremećaji koji remete talamokortikalno funkcionisanje i nastaje metabolička encefalopatija (7).

Iz svega gore navedenog, može se zaključiti da metaboličke encefalopatije predstavljaju privremeni ili trajni simptom, koji se manifestuje različitom kliničkom slikom, od veoma blagih poremećaja, preko delirijuma do smrtnog ishoda, a posledica je difuzne moždane disfunkcije.

## 1.2. Epidemiologija

Epidemiološki podaci metaboličkih encefalopatija, zavise od uzroka njihovog nastanka. Tako je najčešći uzrok hipoksično ishemijske encefalopatije srčani zastoj usled (srčanog infarkta ili aritmija). Podaci za Sjedinjene Američke Države (SAD) pokazuju da svake godine oko pola miliona ljudi doživi srčani zastoj i to oko 380.000 van bolnice a 210.000 bolesnika u bolnici (8). Bazirano na prospektivnim studijama u Severnoj Americi, Evropi i Aziji, incidenca srčanog zastoja je između 50-100 na 100000 stanovnika godišnje (9). Hepatična encefalopatija (HE) razvije se kod 80% bolesnika sa nekom formom ciroze jetre. U bolesnika sa minimalnom cirozom, ona će biti zastupljena u 28%, (10) dok će oni sa dekompenzovanom bolešću jetre encefalopatiju razviti u 50-70%. (11). Faktori rizika za razvoj HE uvećavaju se sa godinama od postavljanja dijagnoze ciroze (12). U prvih 5 godina encefalopatija se javlja u 5 do 21% bolesnika (12). Oni koji su već jednom imali HE imaju 40% veću šansu da je razviju ponovo (12). Broj bolesnika sa cirozom jetre se povećava, pa podaci iz 40 zdravstvenih ustanova u SADu tokom 2005-2009.godine pokazuju da je broj bolesnika sa cirozom jetre iznosio 110000 (13). Nakon plasiranja transjugularnog intrahepatičnog portosistemskog šanta, encefalopatiju će razviti 10-50% pacijenata, što predstavlja i srednju jednogodišnju incidencu (12,14). Uremijska encefalopatija se javlja u 5% do 7% bolesnika sa akutnim oštećenjem bubrega dok se kod osoba sa vrednošću uree preko 50mmol/l, pojava encefalopatije očekuje u 40% obolelih (15). Tačan podatak pojave dijalizne demencije udružene sa encefalopatijom je nepoznat. Zna se da se ona javlja kod bolesnika koji su duži vremenski period na program hemodijalize (HD) (15). Pankreatična encefalopatija je retka bolest ali se smatra da se javlja u 18,2% bolesnika i pored lečenja (16).

Asfiksija kao posledica suicida za 2010.godinu iznosila je otprilike 38000 bolesnika u SAD na 100000 stanovnika, što je predstavljalo 16% povećanje u odnosu na 2000.godinu (17). Davljenje se u SAD završi smrtnim ishodom u oko 6000-8000 na 100000 stanovnika godišnje (18). Wernickeova encefalopatija (WE) se javlja u 0,8% do 2,4% bolesnika opšte populacije, a incidenca iznosi od 1,7%-2,8, dok je šansa za nastanak WE kod bolesnika sa hroničnom upotrebom alkohola preko 80% (19,20). Prevalenca WE iznosi oko 2%, a odnos žena prema muškarcima je 1:7, dok je prosečna starost oko 50 godina (19,20).

Pojava hiponatremije je mala u opštoj populaciji i njena prevalenca iznosi 1,7% (21), Medjutim, pojava hiponatremije u bolničkim uslovima, naročito u intenzivnim negama

(IN) je visoka i kreće se od 30-40% za Na manji od 135mEq/L, a 25-30% za Na manji od 125mEq/l (21). Sepsa je najčešća komplikacija bolničkog lečenja. Smatra se da će 50% bolesnika koji se leče u bolnicama razviti septični sindrom (22), dok će septičnu encefalopatiju imati 9-71% bolesnik. Septična encefalopatija je najzastupljenija u hirurškim IN (kardiohirurškim i ortopedskim) (23). Bolesnici koji imaju sepsu i poremećaj kognicije, imaju 23% veću šansu da dobiju septičnu encefalopatiju u odnosu na one sa očuvanom kognicijom (22). Paraneoplastični neurološki sindromi se javljaju u 1 na 10000 bolesnika sa malignitetom, dok se encefalopatija razvija u manje od 10% (24). Oni se nalaze u 10% nemetastatskih tumora, 3-5% pacijenata sa sitnoćelijskim karcinomom pluća, oko 1% kod bolesnica sa karcinomom dojke (24).

### 1.3. Klasifikacija

Kaplan i Rossetti dele encefalopatije *prema mestu i vremenu nastanka kliničkih manifestacija* encefalopatije u četiri grupe. Prvu grupu čine pacijenti koji se leče u urgentnim službama (25). Kod ovih bolesnika encefalopatija se najčešće vidja uzrokovana trovanjem lekovima, insuficijencijom bubrega, jetre, pluća ili srca. Potom se vidja usled elektrilnog disbalansa, interkurentnih infekcija (urinarne ili respiratorne), trovanja alkoholom ili toksinima, usled predoziranosti narkoticima, kod iktalnih i postiktalnih stanja, kod primarnih infekcija centralnog nervnog sistema (CNS), prosttraumatskih i psihogenih stanja (25).

Encefalopatije se *po vremenu nastanka* mogu podeliti na akutne i hronične. Akutne encefalopatije nastaju usled akutno nastale hipoksije, ishemije, sistemskih bolesti i toksina, dok su hronične posledica postepene progresije gubitka funkcije i strukture nervnih ćelija. One se mogu videti kod progresivnih neurodegenerativnih bolesti kao što su Alzheimerove bolesti, Parkinsonove bolesti, frontotemporalnih demencija i amiotrofične lateralne skleroze još poznate kao Lou Gehringova bolest (26). Međutim, hronične encefalopatije se često mogu videti i kod traumatskih stanja, pa su doble naziv hronične traumatske encefalopatije (27). To su stanja progresivne neurodegeneracije mozga nastale kao posledica repetitivnih udaraca u glavu. Vidjaju se kod američkih fudbalera, boksera, fudbalera, hokejaša i profesionalnih rvača (27). U ovom radu biće reči samo o akutnim encefalopatijama.

## **1.4. Etiološke karakteristike nastanka encefalopatija**

Etološki faktori nastanka metaboličke encefalopatije mogu biti različiti. Najčešće se navode kao uzroci hipoksija, globalna ishemija, sistemske bolesti i toksini (3).

Kao posledica smanjenja kiseonika u mozgu nastaje hipoksija koja se pored akutnih, može videti i u okviru nekih hroničnih stanja kao što su anemija, plućne bolesti ili alveolarna hipoventilacija (3,28). Ishemija se vidja kod kardiovaskularnih bolesti (uključujući srčani zastoj), Stoke Adamsovog sindroma, srčanih aritmija, hipersenzitivnog karotodnog sinusa, mikrovaskularnih bolesti, hiperviskoznog sindroma, hipo i hipertenzije (3,28). Od sistemskih bolesti, encefalopatija se najčešće vidja kod bolesti jetre, bubrega, pankreasa (gastrointestinalne bolesti), malnutricije (deficit vitamina), endokrine disfunkcije (hiper i hipoglikemija, hiperosmolarno stanje), acidobaznih, elektrolitnih i drugih poremećaja tečnosti, vaskulitisa, infekcija i seapse, maligniteta (paraneoplastični sindromi).

Encefalopatija se može javiti u okviru delovanja toksičnih agenasa kao što su alkohol, sedativi (barbiturati, narkotici, sredstava za smirenje), psihijatrijski lekovi (triciklični antidepressivi, antiholinergici, droge, fenotijazini, MAO inhibitori), teških metala, organskih fosfata, rastvarača i drugih lekova (kortikosteroidi, penicilin, antikonvulzivi) (3,28).

## **1.5. Etiopatogeneza encefalopatija**

### ***1.5.1. Hipoksična encefalopatija***

Hipoksična encefalopatija nastaje usled respiratorne insuficijencije koja je obično posledica plućnih komplikacija ili globalnog srčanog popuštanja. Retencija ugljen dioksida (CO<sub>2</sub>) ili izolovana hipoksija su najčešći uzroci ove bolesti koja dovodi do razvoja encefalopatije (2). Bolest je reverzibilna ako se na vreme koriguju parametri kiseonika i ugljendioksida (2). Najčešće bolesti koje dovode do ovog poremećaja su: hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP),, trovanje ugljenmonoksidom i bolesti koje dovode do hipoksije usled paralize respiratorne muskulature (Guillain Barre sindrom, Myastenia gravis)(28).

Kod HOBP je u osnovi hipoksemija koju bolesnici mogu dugo da tolerišu (2). Međutim kada je snabdevanje kiseonikom znatno redukovano u plućima dolazi do

nagomilavanja CO<sub>2</sub> i nastaje hiperkapnija. Hiperkapnija predstavlja povećanje parcijalnog pritiska CO<sub>2</sub> u arterijskoj krvi odnosno, kada je pritisak je veći od 60mmHg (2). Hiperkapnija uzrokuje kompenzatornu cerebralnu vazodilataciju i povećanje cerebralnog protoka, kao reakciju na acidozu u cerebrospinalnoj tečnosti (2). U daljem toku dolazi do neuronskog poremećaja, tj do povećane ekscitabilnosti i poremećaja neuronskog metabolizma (2). Encefalopatija kod respiratorne acidoze nastaje se niskim vrednostima pH krvi manjim od 7,2 (2).

Sa druge strane, ukoliko je u osnovi hipokapnija, kao posledica hiperventilacije, javlja se cerebralna vazokontrkcija i smanjenje cerebralnog protoka (6). Kod trovanja ugljenmonoksidom (CO), u organizmu se stvara kompeticija izmedju CO i kiseonika (O<sub>2</sub>) za vezivanje hemoglobina (Hb). Naime CO ima 200 puta veći afinitet za Hb, brže se vezuje za njega i dalje uslovljava poremećaj tkivne oksigenacije (2). Tkivna hipoksija podstiče stvaranje CO i peroksi nitrita preko N metil D aspartata (NMDA) što izaziva aktivaciju endotela i trombocita (2). Posledično dolazi do stvaranja citotoksičnog edema, uključivanja imunih medijatora neutrofilne aktivacije, lipidne peroksidacije i slom moždane vaskularizacije sa apoptozom (2).

### ***1.5.2. Ishemijska encefalopatija***

Ishemijska encefalopatija se češće naziva i hipoksično ishemijska encefalopatija (HIE), obzirom da se radi o mehanizmima koji su povezani. HIE predstavlja sindrom akutnog globalnog moždanog oštećenja nastalog usled redukcije ili gubitka protoka krvi ili snabdevanja kiseonika i nutritijenasa (29). Medicinska stanja koja često vode ka hipoksično ishemijskoj encefalopatiji su: akutni srčani zastoje, srčani infarkti, ventrikularne aritmije, masivna spoljašnja i unutrašnja krvarenja i ugušenje (davljenje, vešanje, aspiracija, kompresija traheje ili trahelana opstrukcija)(28).

Različiti načini nastanka HIE dele zajednički patofiziološki mehanizam, gde je globalno moždano oštećenje posledica smanjenja ili gubitka snabdevanja kiseonikom koji uslovljava nastanak encefalopatije. Ovaj gubitak kiseonika dovodi do neuronskog izumiranja, što uslovljava smanjenje produkcije adenzin trifosfata (ATP), a ovaj do ćelijskog „gladovanja“, tj. do gubitka energije i gubitka ćelijskog integriteta (29). Svi ovo procesi

uslovljavaju nekontrolisano otpuštanje inhibitornih neurotransmitera koji povećavaju delovanje gama amino buterne kiseline (GABA), glicina i glutamata (30). Glutamat svoju ekscitotoksičnost ostvaruje preko preko N-metil D aspartat receptora (NMDA R), dolazi do ulaska kalcijuma (Ca) u ćeliju, koji dalje pogodije oštećenju (30). Ova kaskada dovodi do stvaranja neuronske azot oksid sintaze koja pokreće oslobađanje slobodnih radikala. Kiseonični slobodni radikali dovode do DNK fragmentacije, proteinske oksidacije, lipidne peroksidacije i poremećaj mitohondrijalnog respiratornog lanca, što vodi ka oksidativnom stresu. Oksidativni stres uslovljava produkciju citokina - interleukina (IL-1, IL-6, IL-8) i tumor faktor nekroze alfa (TFN- $\alpha$ ), ekspresiju adhezivnih leukocitnih molekula i mikrovaskularnu disfunkciju. Nastaje sekundarno oštećenje mozga, citotoksični edem, oštećenje jonskih pumpi, oštećenje ćelijske membrane i kretanja ćelijske tečnosti sa oštećenjem funkcije akvaporina i započinjanje apoptotičnih procesa (30).

Svi ovi procesi uslovljavaju pad cerebralne perfuzije (globalna ishemija), potpuni prekid u snabdevanju energijom, nastanak ćelijske smrti i akumulaciju mlečne kiseline i drugih toksičnih metabolita (31). Intracelularna smrt u mozgu je selektivna, te se najveća oštećenja javljaju u CA-1 hipokampalnim neuronima, kaudatusu, putamenu i neokorteksu uz relativnu pošteđenost moždanog stabla (29).

U praksi se kao uzrok HIE najčešće vidjaju ventrikularni poremećaji i srčani zastoj. Kod poremećaja srčanog ritma bilo da su hronični atrioventrikularni poremećaji ili blokovi providjenja ili čak paroksizmi tahikardija ili ventrikularnih aritmija, može da se javi Stokes Adamsovo sindrom sa iznenadnim kardiocirkulatornim kolapsom (32). Medjutim u kom pravcu će ići bolest isključivo zavisi od trajanja poremećaja. Ukoliko npr. srčani zastoj traje manje od 1 minute, stanje je reverzibilno, medjutim ukoliko traje od 1 do 5 minuta, kompletni oporavak je moguć, ali je vrlo redak. Naime ovakav poremećaj u daljem toku prati demijelinizacija u mozgu sa izraženim kognitivnim deficitom uz postojanje neuroloških simptoma (6). Ukoliko srčani zastoj traje duže od 5 minuta, onda se javljaju ireverzibilna oštećenja mozga koja sigurno vode ka prolongiranoj komi (6).

Hipertenzivna encefalopatija se najčešće javlja kod prethodno normotenzivnih ljudi čiji je srednji arterijski pritisak (SAP) veći do 130mmHg ili sistolni veći od 180mmHg. U osnovi bolesti je vazokonstrikcija na visok krvni pritisak usled prevazilaženjagornje granice cerebralne autoregulacije koja smanjuje protok krvi u mozak i posledično smanjuje snabdevanje mozga kiseonikom (3).

### ***1.5.3. Sistemske bolesti***

#### ***1.5.3.1. Hepatična encefalopatija***

Hepatična encefalopatija (HE) predstavlja spektar različitih simptoma koji se vidjaju kod bolesnika sa oštećenjem jetre ili portno sistemskog šanta (33). Postoje tri tipa HE: tip A u kome se javlja akutno popuštanje jetre, tip B sa bajpasom ili šantom i tip C kod hroničnih oštećenja jetre (33). U osnovi ovog poremećaja je insuficijencija jetre ili povećan portni pritisak sa portosistemskim tokom krvi koji uslovljavaju povećanu produkciju toksičnih metabolita i lažnih neurotransmitera koji dovode do nastanka encefalopatije (33). Za nastanak ovog tipa encefalopatije najviše se okrivljuje amonijak i njegovi metaboliti, merkaptani, kratki i srednji lanci masnih kiselina i fenoli (34). Oko 40% dnevnog amonijaka produkuje se iz creva, a 50-60% preko sistemske deaminacije iz amino kiselina. Amonijak služi jetri za detoksikaciju (2). Međutim, u hepatocelularnoj disfunkciji koncentracija amonijaka u jetri i krvi se povećava i putem krvi dolazi do krvno moždane barijere, gde prolaskom kroz nju, dospeva u astrocite (2,34). Najznačajniji neurotransmiter koji uzrokuje slom krvno moždane barijere kod HE je gama aminoibuterna kiselina (GABA)(16B). Astrociti su jedine ćelije u mozgu koje imaju mogućnost metabolizma amonijaka, preko svog enzima glutamin sintetaze iz endoplazmatskog retikuluma astrocita, koji konvertuje glutamat i amonijak u glutamin uz pomoć ATPa (35). Pošto je glutamin osmolitan, voda uslovljava njegov ulazak u astrocite, što dovodi do njihovog bubrenje i stvaranja cerebralnog edema. Dalje se javlja niz kaskada ekscitotoksičnosti sa stvaranjem oksidativnog sresa, NO i oštećenja ćelije (34). Merkaptani povećavaju nivo amonijaka u krvi inhibicijom enzima ureaza ciklusa, dok masne kiseline kratkih i srednjih lanaca i fenoli imaju sinergistično dejstvo sa amonijakom. Nagomilavanje inhibitornih i lažnih neurotransmitera uz smanjeno stvaranje ekscitatornih neurotransmitera, onemogućava adekvatno korišćenje glukoze i ima veliki značaj u nastanku hepatične encefalopatije (34).

#### ***1.5.3.2. Uremijska encefalopatija***

Kod bolesnika sa oštećenjem bubrega, encefalopatija se javlja kao problem uzrokovan uremijom, deficitom tiamina, dijalizom, reakcijom na transplantaciju, hipertenzijom,

disbalansom tečnosti i elektrolita ili toksičnošću lekova. Smatra se da uremijska encefalopatija (UE) nastaje kada se koncentracija kreatinina svakodnevno poveća za  $100\mu\text{mol/l}$  na dan, u specijalnim okolnostima i  $400\mu\text{mol/l}$  na dan (3). UE se javlja kod akutnog i hroničnog oštećenja bubrega, posle transplantacije, nakon dijalize ili kod dijalizne demencije. Mehanizam nastanka ove bolesti je multifaktorijalan u kome učestvuju hormonski poremećaji, oksidativni stres, akumulacija metabolita, poremećaj balansa ekscitatornih i inhibitornih neurotransmitera kao i intermedijalnih mebatolita (15). Neka istraživanja govore da je u nastanku UE najznačajniji paratiroidni hormon (PTH), čija je koncentracija povišena (36). Povećanje koncentracije PTH dovodi do povećanja Ca u kortikalnim ćelijama mozga, što uslovljava poremećaj membranske permeabilnosti i posledično uslovljava oksidativni stres (36). Azot oksid, kao medijator oksidativnog stresa, dalje vodi stvaranju niza patoloških procesa koji uslovljavaju citotoksičnost (15). Bubrežna insuficijencija dovodi do akumulacije različitih metabolita tzv. uremičnih toksina kao što su nitrotirozin, jedinjenja gvanidina i kinurenina (15). Smatra se da su najznačajniji neurotransmiteri u UE serotonin, kateholamini, acetilnolin, GABA, glicin i ekscitatorne aminokiseline (15).

Kod UE se vidja fenomen nazvan dijalizni disekvilibrijum, koji nastaje neposredno posle ili par sati posle dijalize, a znak je naglog stvaranja edema usled razlike u osmotskoj koncentraciji između mozga i krvi (2). Može se videti i progresivna dijalizna encefalopatija ili dijalizna demencija, koja se javlja kod bolesnika koji su na stalnim dijalizama a u osnovi bolesti je neurotoksičnost za aluminijum (3).

#### ***1.5.3.3. Endokrini poremećaji (hipo i hiperglikemija i hiperosmolarna stanja)***

U kliničkoj praksi najčešće se vidjaju diabetičnana ketoacidoza i hipoglikemijska encefalopatija, dok je znatno redje zastupljena Hashimoto encefalopatija (37).

Hipoglikemijska encefalopatije nastaje kada nivo glukoze u serumu padne ispod optimalnog nivoa ( $2,5\text{mmol/l}$ ) koji je potreban mozgu za normalno funkcionisanje (37). Kada je nivo glukoze u krvi nizak ( $2,5\text{mmol/l}$  i manji) dolazi do pada cerebralnog metabolizma mnogo brže nego kada postoji potreba mozga za kiseonikom (37). U stanjima u kojima nema glukoze, mozak nalazi druge supstrate koje može koristi u ishrani, uključuje se u ciklus trikarboksilne aminokiseline i koristi kao alternativnu energiju druge aminokiseline, naročito



glutamin i glutamat (37). Njihovim korišćenjem teži se održavanju cerebralnog protoka i energije. Međutim, kada koncentracija glukoze u krvi i dalje pada (ispod 2mmol/l) i ne oporavlja se, nivoi ATPa počinju da se troše. Smanjuje se stvaranje ATPa, piruvata i laktata što dovodi do nemogućnosti sinteze neurotransmitera (acetilholina, GABA-e i glutamata). Smatra se da slika encefalopatije počinje da se ispoljava u momentu kada nema stvaranja neurotransmitera (37). Korišćenjem aminokiselina glutamata i glutamina kao alternativnu energiju uslovljava se stvaranje aspartata i amonijaka u mozgu, a hipoglikemija ekstracelularno povećava stvaranje GABAe, glutamata i dopamina, što uslovljava mikrodijalizu u mozgu (37). Međutim, kod teške hipoglikemije, kada koncentracija glikemije dodje na 1mmol/l i ispod 1mmol/l, aktivira se ekscitotoksičnost glutamata, koja povećava produkciju glutamata, uslovljava membransku depolarizaciju i dovodi do ćelijska (neuronska) smrti. Ova ćelijska smrt nije globalna već ima predilekciono mesto za hipokampalne i kortikalne strukture a može dovesti do hipoglikemijskog insulta (37). Mehanizam odgovoran za neuronsku smrt je prevashodno ekscitotoksičnost glutamata (37).

Kod hiperglikemije mehanizmi nastanka su drugačiji, pa se hiperglikemija može videti kod dijabetične ketoacidoze (DKA) i neketotične hiperosmolarne hiperglikemije (NKH) koje predstavljaju simptome dekompenzovanog dijabetesa. Encefalopatija se češće javlja kod NKH sa vrednostima glukoze u krvi većim od 33mmol/l (2). Dijabetična ketoacidoza nastaje kao posledica deficita insulina, što dovodi do povećanja nivoa hormona glukagona, kortizola i kateholamina (38). Bez mogućnosti da iskoristi glukozu, organizmu su potrebni alternativni mehanizmi. Povećava se aktivnost lipaze, koja oslobadja masne kiseline. Deo njih se konvertuje u acetil koenzimA i ulazi u Krebsov ciklus za proizvodnju energije, a deo se deli na ketone (aceton,  $\beta$ -hidroksibutirat) koji se mogu koristiti u energiji. Glikogen i proteini se katabolišu radi formiranja glukoze (38). Svi zajedno dovode do hiperglikemije, što uslovljava osmotsku diurezu, dehidrataciju, metaboličku acidozu i hiperosmolarno stanje (38).

Ranije korišćeni nazivi "miksedomsko ludilo", "encefalopatija udružena sa autoimunim tireoiditisom" ili "steroidima uzrokovana encefalopatija sa antitelima na tireoperoksidazu", danas se nazivaju zajedničkim imenom Hashimoto encefalopatija (HaE). Savremena saznanja o HaE upućuju, da bolest nije direktno u koreaciji sa bolešću tiroidne žlezde. Patogeneza njenog nastanka, nije u potpunosti razjašnjena, ali se smatra da su u mehanizme njenog nastanka uključeni autoimuni cerebralni vaskulitis, globalna hipoperfuzija, vaskulitis centralnog nervnog sistema (CNS) i primarna demijelinizacija (2). Naime smatra se da se u bolesti remeti cerebralna perfuzija i stvara poremećaj metabolizma moždanih ćelija

(39). Kod bolesnika sa HaE pronađen je u mozgu autoantigen (Ag) koji se nalazi na amino terminalnom kraju alfa enolaze (AE) i visok nivo antitela (At) protiv tog Ag, što je sugerisalo da su auto At učestvovala u patogenezi HaE. Prezentacija AE je pronađena od 68% do 83% HaE bolesnika (40,41). Sa druge strane, patogeneza HaE može se objasniti i pronalaskom u cerebrospinalnoj tečnosti tiroidnih At, ali i antineuronalnih At, koja pokrećući autoimuni odgovor dovode do vaskularnog i neuronskog oštećenja, koje uslovljava neuronsku smrt (42).

#### ***1.5.3.4. Pankreasna encefalopatija***

Pankreasna encefalopatija (PE) je retka komplikacija akutnog pankreatitisa koja dovodi do difuzne cerebralne demijelinizacije i drugih patoloških promena u tkivu mozga. U osnovi bolesti je stvaranje citotoksičnog edema, hemoragičnih fokusa i fokusa malacije (16). U PE dolazi do povećanja koncentracije pankreatina, tripsina, elastina, lipaze i fosforilaze A2 (PLA2) koji ulaze u cirkulaciju i menjaju normalno funkcionisanje krvno moždane barijere (16). Permeabilnost se menja, a štetne supstance dovode po oštećenja mozga (16).

Neke fosforilaze A2 sa proteinskim neurotropizmom, mogu direktno delovati na nivo fosfolipida moždanih ćelija i uzrokovati edem ćelija, fokalnu hemoragičnu nekrozu, meningelanu inflamaciju sa ozbiljnim demijelinizacionim promenama aksona i sekundarno uloviti poremećaj metabolizma neurona (16). Povećanje permeabilnosti krvno moždane barijere uslovljava ulazak u moždani parenhim senzitivisanih krvnih T ćelija koje dovode do demijelinizacije (16). Aktivacija PLA2 je glavni mehanizam u pankreasnoj encefalopatiji i uslovljava inhibiciju neurotransmitera (acetilholina), koji dalje vrše poremećaj neuromišićne transmisije (16). Ovaj process PE nije izolovan, on povlači za sobom niz reakcija u vidu smanjenja insulina u krvi, a povećanja šećera, osmotske diureze, smanjenje krvnog volumena i glomerulske filtracije, te hepaticnu i renalnu disfunkciju kao i srčanu depresiju (16).

#### ***1.5.3.5. Malnutricija (deficit vitamina)***

Deficit Vitamina B1 (tiamin) se vidja kod hroničnih alkoholičara, hirurških intervencija želuca i gastrointestinalnog trakta, HIVa i stečene imunodeficijencije i kod dugih

iscrpljujućih dijeta, proliva i povraćnja (43). Poremećaj u kome postoji nedostatak tiamina uslovljava deficit energije u ćelijama, fokalnu acidozu, regionalno povećanje glutamata i ćelijsku smrt, što pogoduje stvaranju encefalopatije. Kod hroničnih alkoholičara kod kojih je bolest najčešće zastupljena, etanol oštećuje intestinalnu mukozu iz koje se absorbuje tiamin (43). Tiamin se u normalnim uslovima putem krvi prenosi do cerebrospinalne tečnosti tako što prelazi krvno moždanu barijeru i dospeva u neuron (43). Usled nedostatka tiamina u mozgu nastaju brojne lezije a predilekciona mesta su talamus, periakveduktalni region i mamilarna tela (44). Normalno, transport tiamina ide preko natrijum (Na) transportnog sistema u pravcu normalnog pH gradijenta do membrane što uslovljava održavanje normalne homeostaze tiamina. Da bi ušao u mozak, tiamin mora ući u cerebrospinalnu tečnost tako što prelazi krvno moždanu barijeru i dospeva do neurona u kojima se transportuje do mitohondrija i jedra u čemu mu pomažu različiti mehanizmi i enzimski sistemi (43). Međutim, u nedostatku tiamina, javljaju se promene u mitohondrijama, nastaje stvaranje NO iz vaskularnih endotelih ćelija, što uslovljava oksidativni stres i ćelijsku smrt (43). Menja se funkcionisanje različitih neurotransmitera kao što su acetilholin, GABA, glutamat, aspartat i 5 hidroksi triptamin (5-HT) (44). Smatra se da oštećenje funkcionisanja 5-HT upravo utiče na bihevioralne promene bolesnika (43).

Postoje brojni mehanizmi koji objašnjavaju selektivan gubitak neurona, kao što su disfunkcija energetske ćelijske sistema, slom krvno moždane barijere, poremećaj transmisije glutamata i NMDA, nagomilavanje prekursora amiloidu sličnih proteina, indukcija azotoksida i oksidativni stress (43).

Podaci iz literature govore o mogućem postojanju akutne i subakutne encefalopatije kod deficita B3 (niacin) i veoma retko kod deficita B12 (obično hronične forme) (45).

#### ***1.5.3.6. Poremećaj tečnosti, acidobaznog statusa i elektrolita***

Nastanak encefalopatije uzrokovan poremećajem acidobaznog statusa ili elektrolitima, povlači za sobom niz kaskada u organizmu, koje uključuju oštećenje i drugih organa, prevashodno bubrežne funkcije (46).

U normalnom serumu i telesnim tečnostima, osmolalnost se kreće u opsegu od 275 do 295mOsm/kg. Međutim u određenim patološkim stanjima, osmolalnost se povećava i iznosi

preko 325mOsm/kg (47). Hiperosmolarnost (hipertonicitet) ukazuje na povećanje ekstracelularnih osmola i preuzimanje vode iz ćelija osmozom (47). Elektrolitni poremećaji koji mogu da dovedu do encefalopatije vidjanju se kod hiper- i hiponatrijemije, hiper- i hipokalcemije, hiper- i hipomagnezijemije i fosfatemija (2).

Hiponatrijemija nastaje kada je nivo serumskog Na < 135mEq/l ili u hroničnim stanjima <125mEq/l (26). Ona može biti izotonična (kod hiperproteinemije ili hiperlipidemije), hipertonična (npr. hiperglikemija i manitol) i hipotonična (oštećenje izlučivanja tečnosti u srčanim poremećajima ili stanjima, kod sindroma neadekvatnog lučenja antidiuretskog hormona (SIADH) ili kod psihogenog preteranog uzimanja vode i tečnosti)(21). Hiponatrijemija smanjuje osmolalnost u ekstracelularnom prostoru i osmotski gradijent intracelularnog prostora što dovodi do ulaska vode u ćeliju, povećanje njene veličine i uzrokuje moždani edem. U trenutku kada se razvije edem, mogu nastupiti znaci encefalopatije (21). Ovaj process je reverzibilan ukoliko se na vreme reguliše hiponatrijemija i smanji edem. To podrazumeva povećanje osmolalnosti u intracelularnom prostoru uz izmeštanje vode iz intracelularnog u ekstracelularni proctor (21). Regulacija moždanog edema sprovodi se smanjenjem koncentracije intersticijalnog natrijuma (Na<sup>+</sup>) i intracelularne koncentracije kalijuma (K<sup>+</sup>) i hlora (Cl<sup>-</sup>) i organskih materija kao što su taurin, keratin i glutamin. Arginin vazopresin (AVP) je primarni regulator osmolalnosti plazme i ukupne vode u organizmu. Oslobođanje AVP uslovljava povećanje osmolalnosti a smanjenje krvnog pritiska ili krvnog volumena (21). Brza korekcija akutno nastale hiponatrijemije je životno spasavajuća dok je brza korekcija hronično nastale hiponatrijemije ugrožavajuća.

Hipernatrijemija nastaje kada je nivo serumskog Na >145mEq/l. U tkivima hipernatrijemija dovodi do gubitka intracelularne vode dovodeći do ćelijske dehidracije (48). Nervni sistem je jedinstven u tome što je u stanju da generiše (ili akumulira iz ekstracelularnog prostora) rastvorene supstance kao što su aminokiseline (glutamat, taurin, glutamin), polioli, metilamini (holin) i smanji ćelijsku dehidraciju (process traje 24h-48h) (48). U trajaju hipernatrijemije, dolazi do oslobođanja antidiuretskog hormona (ADH), javlja se žeđ, a bubreg zadržava unetu vodu, čime se trudi da kompenzije hipernatrijemiju i dovede Na na normalnu vrednost (48). Medjtim kada nema adekvatnog nadoknadjivanja vode, nema ni adekvatnog lučenja ADH, pa dolazi do gubitka hipotoničnosti tečnosti i raste koncentracija Na (48). Kada je hipernatrijemija >160mEq/l mehanizmi kompenzacije se prekidaju i nastaje encefalopatija (2).

Ekstracelularni kalcijum (Ca) ima značajnu ulogu u interakciji paratiroidnog hormona (PTH), vitamina D, kalcitonina, magnezijuma (Mg), fosfata i Ca. Njegov disbalans nikada nije izolovan, on je uvek povezan sa poremećajima drugih elektrolita, hormona ili organa (2). Koncentracija Ca u organizmu iznosi od 2,1 do 2,5 mmol/l (2). Otprilike oko polovina Ca u serumu nalazi se vezan za plazma proteine, najviše za albumin, mala količina Ca vezana je u kompleksu za druge jone kao što su citrati i sulfati dok druga polovina Ca cirkuliše u serumu kao slobodan kalcijumov jon (49). Upravo ovakav Ca koji cirkuliše je najznačajniji u neuromišićnoj kontraktilnosti, procesima koagulacije i drugim ćelijskim aktivnostima (49). Acidoza povećava jonizovani Ca smanjenjem vezivanja Ca jona u albumin, dok alkalozu smanjuje jonizovani Ca tako što povećava vezivanje jona Ca sa albuminom (49). U hiperkalcemiji koncentracija Ca > 3mmol/l, dok encefalopatiju izaziva koncentracija koja je veća od 4mmol/l (2). Ona nastaje kada je koncentracija Ca u krvi veća od one koja se odstranjuje, tako što je povećana apsorpcija Ca u kostima (parathormon-PTH) ili je povećana apsorpcija iz gastrointestinalnog sistema (49). Hiperkalcemija ometa glomerulsku filtraciju i sekreciju na distalnim tubulima. Ona se najčešće vidja kod maligniteta dojke, pluća, bubrega, multiplog mijeloma ili solitarnih tumora. U kliničkoj praksi često je udružena sa hipierparatireoidizmom (2). Hipokalcemija se vidja kada serumski Ca padne ispod < 1,8mmol/l a u kliničkoj praksi kod hipoparatireoidizma, sepse, rabdomiolize, ciroze (2) Ona je najčešće rezultat neadekvatne aktivnosti vitamina D i paratiroidnog hormona, što uslovljava smanjenu apsorpciju, povećan katabolizam i oštećenje renalne i hepatične hidroksoilacije (50).

Magnezijum (Mg) igra značajnu ulogu u ćeljskoj funkciji, uključujući DNK i proteinsku sintezu, glukozu i metabolizam masti, oksidativnu fosforilaciju, neuromišićnu ekscitabilnost i enzimsku aktivnost (51). Najveći procenat Mg se nalazi intracelularno (99%), dok se svega 1% nalazi ekstracelularno. Bubrež je najznačajniji za homeostazu Mg jer se 90% Mg resorbuje preko nefrona (51). Normalna koncentracija Mg iznosi od 0,7 do 0,8mmol/l. U slučaju hipomagnezijemije, kada se Mg gubi u preteranoj količini preko bubrega, neurološke manifestacije nastaju kada je koncentracija manja od 0,5mmol/l (2). Ona se javlja najčešće kod kritično obolelih, septičnih, dijabetične ketoacidoze, malapsorbcije ili usled primene nekih lekova (ciklosporin A, takrolimus, aminoglikozidi itd) (30). Kod hipermagnezijemije neurološke manifestacije nastaju kada je koncentracija veća od 2-3,5mmol/l i povezane su sa bubrežnim popuštanjem (2).

Hipofosfatemija se definiše kada je koncentracija fosfora manja od 2,5mg/dl, dok se encefalopatija javlja u slučaju koncentracije < 1,5mg/dl (2). Hipofosfatemija se najčešće vidja

kod kritično oboljelih pacijenata, septičnih, na mehaničkoj ventilaciji, kod metaboličke acidoze, alkoholičara. U osnovi bolesti je poremećaj intestinalne apsorpcije, renalne reapsorpcije ili poremećaj redistribucije između intra i ekstracelularnog prostora (2).

#### ***1.5.3.7. Vaskulitisi***

Postoje različite forme vaskulitisa koje mogu dati encefalopatski nalaz. U kliničkoj praksi vidajmo primarne vaskulitise CNS koji su obično vezani sa male i srednje krvne sudove i prezentuju se autoimunom encefalopatijom sa ili bez multiplih cerebralnih infarkta (52). Sekundarni vaskulitisi daju retko encefalopatije, kao i vaskulitisi velikih krvnih sudova, kao što je gigantocelilarni (temporalni) arteritis, međutim kada se javi encefalopatija ona obično vodi u moždani udar (52,53). Sistemske autoimmune bolesti mogu uzrokovati encefalopatiju ali vrlo retko. Ona se vidja kod meningoencefalitisa, sistemskog lupusa eritematosusa (SLE), Sjegrenovog sindroma, Bechcetove bolesti i smatra se da encefalopatija nastaje kao posledica širenja bolesti na CNS (54,55).

#### ***1.5.3.8. Septična encefalopatija***

Sepsa udružena sa encefalopatijom predstavlja jednu od najčešćih komplikacija koja se vidja u Intenzivnim negama. Ona predstavlja multifaktorijalni sindrom koji se odlikuje difuznom cerebralnom disfunkcijom indukovanom sistemskim odgovorom na infekciju bez kliničkih i laboratorijskih pokazatelja direktne infekcije mozga ili nekog drugog tipa encefalopatije (56). Patofiziološki mehanizmi nastanka sepse nisu u potpunosti razjašnjeni ali se smatra da je po sredi inflamacija koja dovodi do endotelne aktivacije koja menja propustljivost krvno moždane barijere i dovodi do propuštanja inflamatornih medijatora (citokini, hemokini) u parenhim mozga (57). Ovi inflamatorni medijatori, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1, transformišući factor rasta beta (TGF  $\beta$ ), dovode do oksidativnog stresa i mitohondrijalne disfunkcije uzrokujući promene u neurotransmisiji, što uslovljava apoptozu (57). U eksperimentalnim uslovima sepse, pokazano je da inflamatorni medijatori menjaju funkcija holinergičkog, beta adrenergičkog, serotoninergičkog i GABAergeričkog sistema prevashodno u neokorteksu i hipokampusu. Neuroinflamatorni proces uključuje oslobađanje aminokiselina,

hiperglikemiju, povećanje neurotoksičnosti farmakoloških agenasa, hemodinamske izmene, koagulopatiju i hipoksemiju (57). Smatra se da smanjenje razgranatih lanaca aminokiselina (leucin, izoleucini i valin), može biti povezan sa povećanjem koncentracije aromatičnih aminokiselina, što se odlikuje encefalopatijom kod septičnih pacijenata (58)

Ceo mehanizam nastanka septične encefalopatije je reverzibilan ukoliko se na vreme reaguje. Sistem autoregulacije odigrava se na nivo arteriola (57).

### ***1.5.3.9. Malignitet***

Encefalopatija je čest pratilac bolesnika sa kancerom, a uzroci njenog nastanka mogu biti različiti, nespecifični i specifični. U osnovi nespecifične bolesti leži elektrolitni disbalans, hipoksija, hiperamonijemija, deficit tiamina i delovanje toksina (24). Strukturne lezije kao što su metastaze ili venske tromboze mogu povećavati intrakranijalni pritisak i usloviti kliničku sliku koja liči na encefalopatiju (24). Medjutim, pored tih nespecifičnih uzroka, postoje i visoko specifični sindromi koji su povezani sa malignitetom a uzrokuju encefalopatiju. Paraneoplastični neurološki sindromi (PNS) uzrokovani su nemetastaskom manifestacijom neoplazme van CNS. Oni mogu biti imunski posredovani i udruženi sa cirkulišućim anti neuronalnim antitelima (At), citotoksičnim T ćelijama i u kombinaciji sa specifičnim tumorima (24). Postmortem studije ovih pacijenata pokazale su postojanje At protiv intracelularnog targeta uz infiltraciju T ćelija oko izmenjenog tkiva u CNSu (24). U paraneoplastične neurološke sindrome spadaju sitnoćelijski karcinom pluća, karcinom dojke ili ovarijuma, karcinomi testisa, Non Hodgkin limfom itd. U neimnusi zavisnim bolestima PNS, encefalopatija može nastati indukovana tumorskim produktima, a može biti i rezultat direktne kompeticije između CNSa i tumora tzv. karcinoid encefalopatija. Ovakvom kompeticijom nastaje triptofan koja dalje produkuje neuronaskom oštećenju (59). Dva tipična slučaja koja uzrokuju encefalopatiju kod postojanja maligniteta su posteriorni reverzibilni encefalopatija sindrom (PRES) i progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) (24).

PRES je dobio naziv po lokalizaciji promena u mozgu koje su obično u okcipitoparijetalnim regionima. Bolest nastaje relativno naglo obično posle kombinovne ili pojedinačne hemioterapije (cisplatina), sa povećanjem krvnog pritiska i uključivanjem vazokonstriktornih autoregulatornih mehanizama (60). Medjutim, kako su oni limitirani,

dolazi do sloma krvno moždane barijere, hiperperfuzije, oštećenja kapilarne mreže, izlaska tečnosti i nastanka vazogenog edema (60). Druga teorija zasniva se na aktivnosti ćelijskog imunskog sistema, gde dolazi do produkcije inflamatornih citokina (IL-1, TNF  $\alpha$ , interferon gama (INF $\gamma$ )), endotelne aktivacije i oštećenja koje vode ka vaskulopatiji sa vazokonstrukcijom i hipoperfuziji koja uslovljava ishemiju kao mogući ishod (60).

PML je demijelinizaciona bolest sa zahvatanjem bele mase mozga. U kliničkoj praksi najčešće se vidja kod hronične limfocitne leukemije, AIDSa i pacijenata sa Hodgkinovim limfomom (24). Kod ovih bolesnika, nadjene su intranuklearne partikule u oligodendrocitima koje su identifikovane kao forma papovavirusa (JVC virus nazvan po donoru) (61). Infekcija oligodendrocita i astrocita dovodi do lize ćelija, koje posledično dovode do demijelinizacije (24). Smatra se da bolest počinje sa primarnom infekcijom JVC virusa koja je obično još u detinjstvu, potom nastupa period duge latence, pa reaktivnosti JVC virusa i na kraju invazije u mozak (62).

#### **1.5.4. Toksični agensi**

Toksične encefalopatije nastaju kao posledica produženog izlaganja organizma toksinima i javljaju se u vidu difuzne akutne, hronične toksične i vaskularne encefalopatije (63). Akutne difuzne encefalopatije nastaju relativno brzo jer je većina toksičnih agenasa liposolubilna i lako prolazi preko membrane (63). Cerebralni korkets je vulnerabilniji na toksine nego ostali delovi mozga, što uslovljava njihov lak ulazak (organski rastvarači, anestetici, CO, vodonik sulfid, cijanid), promenu u funkciji ćelijske membrane i difuzno moždano oštećenje (63). Teški metali izazivaju akutne encefalopatije (metil žive, teraetil olova, kalaj) i što je duža izloženost, teže je oštećenje moždane funkcije i svesti (63). Ove encefalopatije su uglavom povezane sa poremećajem memorijskih funkcija. Trovanje ugljendisulfidom uslovljava nastanak vaskularnih encefalopatija koje se obično manifestuju sa multiplim moždanim udarima i hipertenzijom (64).

Različiti lekovi mogu uzrokovati promene u moždanom funkcionisanju, tako što dovode do promena u cerebralnom metabolizmu, ali ne dovode do strukturnih lezija, čime se objašnjava reverzibilnost (65). Smatra se da je po sredi delovanje medikamentne citotoksičnosti i neurotoksičnosti koja povećava aktivnost nurotransmitera (glutamata i



glutamina), a kao krajnju efekat javlja se citotoksični i vazogeni edem (66). Tako kod analgetika i anestetika, neurotoksičnost je opisana kod morfina, propafola, ketamina, gama hidroksibutirata (65). Od antibiotika encefalopatiju mogu uzrokovati cefepim, metronidazol, ceftriakson, cefuroksim, ceftazidim, klaritromicin, hinoloni, penicilini (65). Mnogi antiepileptici mogu izazvati encefalopatiju, kao što su: karbapin, gabapentin, levetiracetam, lamotrigin, fenitoin, primidon, topiramata, valproična kisenina i vigabatrin (65). Najviše opisivana do sada valproična kiselina može da uzrokuje encefalopatiju preko indukcije hepatične disfunkcije ali i preko indukcije hiperamonijemije zaobilazeći hepatičnu funkciju (67). Poremećaj je reverzibilan i povlači se sa isključivanjem leka (67). Od ostalih lekova postoje slučajevi usled upotrebe aciklovira, amitriptilina, 5-fluouracila, ifosfamida, takrolimusa, intravenskih imunoglobulina (IvIg), neuroleptika (litijum, haloperidol, kombinacija litijuma i riseridona) itd (65).

## **1.6. Klinička slika**

Klinička slika metaboličkih encefalopatija može se podeliti na neurološke simptome i znake i psihičke izmene ponašanja. U neurološke simptome ubrajamo globalne, fokalne i druge cerebralne znake (3,28).

### **1.6.1. Neurološki simptomi i znaci**

#### ***1.6.1.1. Globalni znaci***

U početnoj fazi bolesti javlja se blaži poremećaj stanja svesti, kognitivne izmene ponašanja, stanja konfuznosti i autonomni poremećaji (3,28). Bolesnici vremenom postaju razdražljivi, naprasni u ponašanju, delirantni, dezorjentisani u vremenu i prostoru, imaju halucinacije, nepoverljivi su, žale se na nespecifične simptome kao što je glavobolja, mučnina i nesvestica (3,28). Mogu se videti i srčane aritmije i poremećaji disanja. Najčešći poremećaji stanja svesti po Glasgow Coma Scor (GCS) kreću se između 11-14 (28). Kako bolest odmiče i klinička slika se obogaćuje, pa se u uznapredovalim fazama bolesti mogu videti oralni i facijalni automatizmi, epileptički napadi i epileptički status (28,68). Postoje svi tipovi

epileptičkih napada od prostih i kompleksnih parcijalnih do generalizovanih epileptičkih napada (68). Oni su zastupljeni u 10-20% kritično obolelih bolesnika (70), dok su kao komplikacija lečenja u svim JIN prisutni u 3,3% bolesnika (69). Najčešći uzroci njihovog javljanja su neadekvatna doza antiepileptičke terapije ili alkohol, ali se mogu videti kod moždanog udara, infekcija centralnog nervnog sistema, metaboličkih poremećaja, trauma glave, sepse i akutne intoksikacije lekovima. Najčešći epileptički napadi u JIN su generalizovani toničko klonički (69).

Poremećaji stanja svesti uzrokovani epileptičkim napadom mogu biti vrlo suptilni, neprepoznatljivi u vidu neadekvatnog govora ili prestanka govora, repetitivnog ponavljanja motorne ili verbalne aktivnosti, bizarnog i delirantnog ponašanja i kome (71). Na postojanje epileptičkog napada indikativno je i postojanje nistagmusa, treperenje očima, devijacija očnih jabučica, tremuloznost, mioklonus, autonomna nestabilnost (71). Mogu se videti i negativni fenomeni kao neglekt, apraksija, afazija, amnezija, homonimna hemianopsija i hemipareza (71). Kod bolesnika kritično obolelih koji ranije nikada nisu imali epileptičke napade, kao znak akutne bolesti često se javlja epileptični status (69). Epileptički status može biti konvulzivni i nekonvulzivni. Nekonvulzivni napadi se u 48% slučajeva javljaju iza konvulzivnih, dok su kod bolesnika se encefalopatijom nekonvulzivni i konvulzivni epileptički status zastupljeni u 37% bolesnika (71). Nekonvulzivni status se javlja u 8% do 34% bolesnika lečenih u JIN i predstavlja najopasniju komplikaciju lečenja (69,68). U momentu prijema u JIN bolesnici imaju povećan rizik za nastanak nekonvulzivnog statusa (19-34%) (71), a više od 10% bolesnika sa nerazjašnjenim uzrokom kome ima nekonvulzivni epileptični status (72).

U daljem produbljivanju i napredovanju bolesti, javljaju se i drugi globalni znaci, pa se u neurološkom nalazu mogu videti patološki refleksi sa palmotalnim refleksom i refleksom pućenja, promene pokreta, tremor, multifokalni mioklonus i poremećaj mišićnog tonusa (paratonija)(3,28). GCS kod bolesnika u ovoj fazi bolesti je obično između 8 i 10 (3,28). U najtežim fazama bolesti vidjaju se poremećaji disanja sa Cheyne Stokesovim disanjem, srčane aritmije, dekortikaciona i decerebraciona rigidnost, duboka koma i smrt, GCS je ispod 8 (3,28).

### **1.6.1.2. Fokalni znaci**

Fokalni znaci koji se vidjaju kod encefalopatija se mogu podeliti na one koji potiču od strane hemisfere i one znake koji potiču od strane moždanog stabla (3,28). Hemisferični znaci su poremećaji vida, afazija, apraksija, hemispasticitet, hemiataksija, hemisenzorni sindromi, promene u mušičnim refleksima i tonusu (3,28). U znake od strane moždanog stabla spadaju poremećaj funkcije kranijalnih nerava (poremećaj funkcije zenica, paralize i pareze očnih pokreta), poremećaj funkcije moždanog stabla, nistagmus, dizartrija, disfagija, respiratorni poremećaji, ataksija, pareza, senzorni sindromi (hemi, kvadri, alterni, kvadrispastični sindromi, patološki refleksi, mioklonus) (3,28)

### **1.6.1.3 Drugi simptomi i znaci**

Mišićne slabosti na gornjim ili donjim ekstremitetima uz hipotoniju i snižene ili ugašene mišićne reflekse jedan su od vodećih znakova endokrinih i elektrolitnih bolesti (endokrine polineuropatije i miopatije) (73). Hiperkelijemije daju paralize ili pareze mišića ruku i nogu (74). Mišićni krampovi, spazmi, miotonija, distonija, horea i atetozna vidjaju se kod hipertireoidizma (73). Miopatije i polineuropatije kritično obolelih sa ugašenim mišićnim refleksima se vidjaju u 70% bolesnika na septičnom encefalopatijom (56). Retinopatije se mogu videti kod pankreatitisa, a oftalmoplegija kod Wernickeove encefalopatije (16,43). Učestali epileptički napadi i to najčešće kompleksni parcijalni ili mioklonički napadi, javljaju se kod posthipoksičnih stanja (75). Ovde se vidja i simetrični parkinsonizam, kao akinetsko rigidni sindrom uz distoniju (75). Posturalni akcioni tremor, asteriksisi, multifokalni i stimulus senzitivni mioklonus su jedan od vodećih znakova renalne i hepatične encefalopatije (2). Progresivni ekstrapiramidni znaci obično upućuju na hepatocerebralnu degeneraciju, hipobilirubinemiju i kernikterus, dok se cerebelarni znaci vidjaju kod paraneoplastičnih sindroma, hipotireoidizma i hipotermije (28,24). To su česti padovi usled netobilnosti, ataksije stajanja i hoda, dizartrija i disfagija (24,28). Povišen tonus uz pojavu gegenhalten fenomena vidja se kod hepatične, uremijske i septične encefalopatije (2,3). Nagle izmene svesti uz konfuznost i dezorijentaciju vidjaju se kod trovanja ugljen monoksidom (76).

## 1.6.2. Psihičke izmene ponašanja

Encefalopatija obično počinje sa psihičkim izmenama ponašanja u vidu kvantitativnih (budnost, somnolencija, sopor, koma (GCS 8-14)) i kvalitativnih izmena svesti. Kvalitativne se ogledaju u vidu poremećaja orijentacije, memorije, pamćenja, mišljenja, percepcije, afekta, psihomotorne aktivnosti (3,28). Bolesnici mogu biti depresivni, apatični, nemaju volje za bilo kakvom radnjom ili aktivnošću, a sa druge strane sumnjičavi, nepoverljivi, agresivni, sa halucinacijama i iluzijama (3). Imaju poremećaj orijentacije u prostoru, prema sebi i prema ličnostima, oštećenje kratkoročne i dugoročne memorije, perseveracije, inkohherentno mišljenje, problem u sklapanju rečenica, problem rešavanja situacija, apatija, anmestičnost, intelektualna deterioracija i demencija (3). Sumnjičavost, naprasitost, eksplozivnost u ponašanju, temporospacijalna dezorijentacija, vizuelne halucinacije, suicidalnost, depresivnost, bipolarni poremećaji i progresivna demencija vidjaju se kod rene i hepatične encefalopatije (34,68). Wernikeova encefalopatija odlikuje se izrazitom agresivnošću, agitacijom, insomnijom, konfabulacijama i halucinacijama (43).

Medjutim, najzastupljeniji klinički simptom metaboličkih encefalopatija je **delirijum** koji se može javiti u svim fazama bolesti i smatra se sinonimom encefalopatije (77,78,79). Delirijum je akutni reverzibilni mentalni poremećaj koji se odlikuje smanjenom sposobnošću održavanja pažnje, dezorganizovanim mišljenjem, inkohherentnim govorom, dezorijentacijom u vremenu, prostoru i prema ličnostima (78,79). On se javlja u 11%-14% bolesnika u opštoj populaciji a u 20%-50% starijih hospitalizovanih bolesnika, dok je njegova zastupljenost u jedinicama intenzivnih nega još veća i iznosi 45% do 87% (77,78). Najzastupljeniji je kod osoba starijih od 65 godina, muškog pola, osoba sa kognitivnim poremećajima, istorijom delirijuma, demencije i depresije (78). Osoba sa čestim padovima ili smanjenom fizičkom aktivnošću i imobilnošću, kod osoba sa poremećajem vida i sluha, malnutricije, dehidracije. Tipična je klinička slika osoba sa zloupotrebom veće količine lekova, alkohola, kod oštećenja bubrega, jetre, moždanih udara, terminalnih bolesti i laboratoriskih disbalansa (78,79). Delirijum je zastupljen u tri subtipa, hiperaktivni (uznemireni, agresivni, hoće da ustanu, bore se, viču), hipoaktivni (mirni, tihi, vezani za postelju, ne govore) i mešana forma (kombinacije prethodne dve forme) (79). U kliničkoj praksi najčešće se vidja mešana forma bolesti (oko 55%), dok je hipoaktivni delirijum najopasniji (oko 40%) jer se često previdi a najizloženije su mu starije osobe (79). Medjutim, u poslednje vreme se naročito velika pažnja poklanja subsindromskoj formi delirijuma koja ne ispunjava sve kriterijume delirijuma (smanjena

koncentracija, dezorganizacija mišljenja, anksioznost, uznemirenost, pospanost, iritabilnost i noćne more), ima uredan neurološki nalaz ali otežava oporavak od bolesti (79). Delirijum produžava bolničke dane, povećava komplikacije lečenja i povećava smrtnost ukoliko se blagovremeno ne prepozna i leči (78).

## **1.7. Dijagnoza**

Dijagnoza metaboličke encefalopatije postavlja se na osnovu gasnih analiza krvi, laboratorijskih analiza krvi, elektroencefalografije (EEG) i neuroimaging metoda kompjuterizovane tomografije mozga (CT) ili magnetne rezonance (MRI). U selektivnim slučajevima rade se likvorološka ispitivanja i toksikološke analize krvi i urina.

### ***1.7.1. Gasne analize krvi i acidobazni status***

Gasne analize krvi koriste se za procenu respiratorne, kardiocirkulatorne i metaboličke funkcije. U urgentnim službama one su vrlo značajne, jer mogu da daju brz odgovor o sadržaju kiseonika i ugljendioksida u krvi i razgraniče da li se kod bolesnika radi o respiratornim ili metaboličkim poremećajima (80). Pa tako respiratornu acidozu vidjamo kod hronične i opstruktivne bolesti pluća, hipoventilacije, plućnog edema, a metaboličku acidozu kod ketoacidoze, laktičke acidoze, predoziranosti lekovima, uremije itd (80). Gasne analize daju i brzu orijentaciju o elektrolitnom statusu (Na, K, glikemija) i bikarbonatima. Tako se povišene vrednosti bikarbonata mogu videti kod metaboličke alkaloze odnosno učestalog povraćanja, prolongirane terapije kalijumom, diureticima i kortikosteroidima, dok su snižene vrednosti znak metaboličke acidoze (80).

### ***1.7.2. Laboratorijske analize krvi***

Laboratorijske analize krvi podrazumevaju kompletna krvna slika i biohemijske analize. U krvnoj slici dobijamo podatak o postojanju anemije, hematoloških indeksa,

leukocitoze ili leukopenije, trombocitoze ili trombocitopenije. Ubrzana sedimentacija obično govori u prilog postojanja infekcije, ali i autoimunih poremećaja. Prisutna je u različitim vrstama anemije, tireoiditisa, nefrotskog sindroma, srčane bolesti, maligniteta itd (81). U biohemijskim analizama krvi analiziramo vrednosti glikemije, uree, kreatinina, mokraćne kiseline, bilirubina, elektrolita, transaminaza, gama glutamil transveraze, laktat dehidrogenaze, kreatin kinaze, C reaktivnog proteina. Povišene vrednosti uree, kreatinina i mokraćne kiseline uz poremećaj funkcije elektrolita i anemiju ukazuju na bubrežnu bolest (82). Hiponatrijemiju obično vidjamo kod bolesnika sa malignitetom, srčanim popuštanjem, malnutricijom, na hroničnoj terapiji npr diureticima (83). Povišenu temperaturu prate povišene vrednosti inflamacije (leukociti, C reaktivni protein, prokalcitonin) i drugih laboratorijskih parametara (anemija, diseminovana intravaskularna koagulacija-DIK, povećanje transaminaza, bilirubina itd) koje vidjamo kod sepse (84). Ukoliko biohemijske analize krvi ne objasne razlog nastanka poremećaja stanja svesti, onda pribegavamo uzimanju drugih specifičnih analiza kao što su: amonijum jon, fosfor, pankreasni enzimi, virusi, toksini i lekovi, antitela, tumor markeri itd. Sepsa ima svoje markere a to su neuron specifična endolaza (NSE) i S100 beta. NSE je gama izomer citoplazmatskih glikolitičkih enzima i nalazi se u neuronalnim i neuroektodermalnim ćelija, koji se otpušta u krv i cerebrospinalnu tečnost tokom oštećenja mozga (84). Kalcijum vezujući protein je S 100 beta izomer koga proizvode astrociti u CNSu, ali zbog svog neuroektodermalnog i mezodermalnog porekla, proizvode ga i hondrociti, adipociti i melanociti (84). U specifične analize spadaju i antineuralna At (anti Hu, anti Yo, anti Ri, anti Ma itd) koja su znak prisustva maligniteta i vidjaju se kod bolesnika sa sitnoćelijskim karcinomom pluća, ovarijalnim i karcinomom dojke, Hodgkinovim limfomom (24).

### ***1.7.3. Elektroencefalografija (EEG)***

EEG je najznačajnija metoda u dokazvanju encefalopatija, i bez nje ne postoji dijagnoza ove bolesti. EEG u encefalopatiji dovodi do: usporenja osnovne aktivnosti, izostanka reaktivnosti, gubitka brzih ritmova uz pojavu difuzne spore aktivnosti (teta, delta), pojave specifičnih obrazaca fokalnih ili generalizovanih, intermitentne supresije aktivnosti i elektrokortikalne tišine (45,47). On nije specifičan u dijagnozi encefalopatija, ali određene bolesti mogu imati neke EEG karakteristike. Kod bolesnika sa hipoglikemijom EEG beleži difuznu teta aktivnost uz moguću pojavu specifičnih obrazaca kao što je frontalna

intermitentna ritmička delta aktivnost (FIRDA) ili pojavu šiljaka, oštih talasa pa čak i šiljak talas kompleksa fokalno iznad temporalnih regiona (21). U hiponatrijemiji EEG ukazuje na globalno sporu teta aktivnost sa pojavom paroksizama delta aktivnosti, FIRDE, paroksizama ili periodične pojave delta aktivnosti i pojavu periodične lateralizovane epileptična aktivnosti (PLEDS) (21). Kod hipokalemije vidjamo difuznu sporu aktivnost sa pojavom paroksizmalne delta/teta aktivnosti kao i pojavu fokalnih paroksizama oštih talasa i šiljak talasa tokom perioda hiperventilacije (HV) (48). U hiperkalcemiji se pored spore teta aktivnosti mogu videti i epileptički obrasci u vidu šiljaka i oštih talasa, ali se kod izuzetno visokih vrednosti kalcijuma (preko 6 mmol/l) u okcipitalnim regionima mogu pojaviti oštar spor talas kompleksi sugerišući na vazospazam sa vazokonstrikcijom u posteriornoj cirkulaciji (85). Bolesnici sa cirozom jetre u EEGu imaju difuznu sporu teta delta aktivnost, pojavu trifazičnih talasa (TW) nad prednjim regionima uz druge epileptične obrasce u vidu šiljaka ili oštih talasa (49). Medjutim, trifazični talasi nisu tipični samo za hepatičnu encefalopatiju, oni se mogu videti i kod bolesnika sa uremijom, septičnom encefalopatijom, anoksijom i hiperosmolarnih stanja (86).

Proučavajući EEG kod encefalopatija Young i autori dele metabolične encefalopatije prema EEGu na 5 kategorija: 1. normalan EEG, 2. prekomerna teta (prekomerni, niže voltirani, generalizovani talasi >4Hz ali <8Hz), 3. predominantna delta (umereni ili visokovoltirani talasi od 4Hz ili manji), 4. trifazični talasi (bilo da su tipični ili atipični trifazični talasi, uglavnom abnormalni), 5. supresija (nema aktivnosti koja prelazi 20 $\mu$ V na bipolarnim ili referentnim montažama (ne pokazuje elektrokortikalnu tišinu) ili supresija osnovne aktivnosti (BSP))(87).

Pojava prekomerne teta aktivnosti (4-7Hz) obično se može videti u svim metaboličkim encefalopatijama, dok prognoza zavisi od tipa encefalopatija (86,25). Tako se „benigna“ teta aktivnost vidja kod kod bolesnika sa kortikalnom disfunkcijom kao što je demencija ili blažih i umerenih formi encefalopatija (88). Medjutim, ukoliko se teta spora aktivnost nadje kod bolesnika nakon kardiopulmonalne reanimacije bez prisustva reaktivnosti na spoljašnje stimulse, onda je ona uvek znak loše prognoze (89,88).

Strukturalne lezije subkortikalne bele mase i teške forme encefalopatije imaju isti EEG obrazac sa pojavom predominantne difuzne delta aktivnosti (1-3Hz), ali sa različitom prognozom (86,88). Delta obrazac mogu imati hepatična, uremijska, septična encefalopatija sa potencijalnom reverzibilnom prognozom (71). Mejdutim ako se delta aktivnost nadje kod

ishemijskih encefalopatija uz pojavu visoko voltirane delta aktivnosti, onda ona ukazuje na loš ishod (86,88).

Trifazični talasi (TW) predstavljaju repetitivni elektrografski kompleks koji se sastoji iz tri faze: prva počinje sa niskom negativnom amplitudom iza koje sledi visoka pozitivna amplituda sa strmim opadanjem sekundarne faze a nastavlja se manjom amplitudom završne negativne faze (86). Tipično se javljaju kompleksi sa dve, tri ili četiri faze varijabilne amplitude zmeđu 1,5Hz do 2,5Hz (86). TW se mogu videti kod talamokortikalnih lezija, kortikalnih i subkortikalnih lezija bele mase (90). Najčešće su zastupljeni u frontalno centralnim ili frontalno okcipitalnim regionima, dok je okcipitofrontalna zastupljenost najredja (90). Vidjaju se kod metaboličkih i nemetaboličkih stanja (vaskularne lezije, traume glave, intrakranijalni tumori) i demencija (90). Prognostički značaj TW je kontroverzan, sa jedne strane mogu biti znak loše prognoze, a sa druge prognoza zavisi od stanja u kome se javljaju (89,88,90,25). Medjutim, najznačajniji prognostički faktor za TW jeste EEG reaktivnost koja je u korelaciji sa preživljavanjem (90).

Supresija električne aktivnosti ukazuje na postojanje niskovoltirane nekad i zaravljene EEG aktivnosti, dok su obrasci pražnjenja na zaravnjenoj osnovnoj aktivnosti (burst suppression BSP) generalizovani, sinhroni visoko voltirani „prasci“ ili „eksplozije“ iregularne aktivnosti, koji prekidaju ovu supresiju (88). Supresija i BSP su obično proporcionalni težini kliničke slike i znak su lošeg ishoda bolesti (88). Medjutim, supresija može da se javi kod duboke sedacije (anestetici), uz periodičnu pojavu BSP (90). Nekad sedacija može biti toliko duboka da se BSP postepeno smanjuju i gube, te EEG postaje izoelektričan (90). BSP se mogu videti kod septične i hipokčno anoksične encefalopatije, teške trauma glave (88).

Kod bolesnika sa encefalopatijom na EEGu često vidjamo epileptičku i neepileptičku aktivnost. Epileptička aktivnost može biti konvulzivna i nekonvulzivna u vidu pojedinačnog napada, serije napada ili epileptičkog statusa. Kod bolesnika se encefalopatijom epileptički status konvulzivni i nekonvulzivni javlja se u 37% (71), od kojih preko 75% otpada na nekonvulzivni status (NKES)(29G). Na EEGu nekonvulzivni status razlikujemo kao generalizovani i fokalni (parcijalni) (86). Generalizovani nekonvulzivni status se vidi kao kontinuirano, generalizovano, bilateralno sinhronizovano epileptičko pražnjenje. Iako su pražnjenja predominantno ateriorna, može se videti i pomeranje aktivnosti sa širenjem anteroposteriorno (86). Aktivnost je obično spora tipično od 1-3Hz, medjutim u redjim slučajevima može se naći pojava bilateralne brze aktivnosti veće od 10Hz sa generalizovanom pojavom šiljak spor talasa, polišiljak kompleksa ili polišiljak sporih talasa (86). Kod fokalnih



pražnjenja, iktalna aktivnost je na jednoj strani, obično temporalni region, mada redje može zahvatiti i frontalni. Kada EEG počne generalizovano a potom se nastavlja fokalnom aktivnošću ili obrnuto, krene fokalno pa se završi sa generalizacijom, onda ovaj obrazac predstavlja sekundarnu generalizaciju fokalnog nekonvulzivnog statusa (86).

U mešane obrasce tj epileptičke i neepileptičke obrasce spadaju periodični obrasci tj pražnjenja, kao što su generalizovano periodično epileptično pražnjenje (GPEDs ili GPDs), periodično lateralizovano epileptično pražnjenje (PLEDs ili LPDs) i bilaterana nezavisna periodična pražnjenja (BiPEDs ili BiPDs) (89). PLEDs uvek predstavljaju patološke obrasce koji su povezani sa strukturnim abnormalnostima uključujući infekcije, neoplazme, ishemije, hemoragije i anoksične encefalopatije (91). Generalno, pokazatelj su loše prognoze, a u 70% bolesnika javljaju se sa epileptičkim napadima, povezani sa povećanjem metabolizma glukoze i toka krvi zbog čega se nazivaju iktalnim fenomenima. Međutim, oni se mogu videti i kao interiktalni fenomeni jer se pojavljuju u EEGu pre napada, dok posle napada i sedativne terapije kao da nestaju i povlače se (91). Postoje opisi koji sugerišu i na postojanje hroničnih PLEDs (91). BiPEDs su periodični, nezavisni i istovremeno se pojavljuju na obe hemisfere. Redji su od PLEDs ali njihovo pojavljivanje znatno više povećava rizik za epileptični napad, premećaj stanja svesti i mortalitet (91). GPEDs su rasporedjeni generalizovano i mogu se javiti kao iktalni, interiktalni ali i neepileptični obrasci. Najčešće se vidjaju kod anoksičnih/metaboličkih i infektivnih stanja, antero-posteriorno ili postero-anteriorno rasporedjeni, i njihovo postojanje je povezano sa poremećajem mentalnog statusa (91).

Neepileptičke EEG abnormalnosti ukazuju na promene kortiko subkrotikalnih struktura (92). To su spore aktivnosti, koje se prema prezentaciji dele na fokalne i generalizovane. Fokalne se obično vidjaju kod moždanih oštećenja kao što su masivne ekspanzije ili spororastući tumori, dok su generalizovane prisutne kod bolesnika sa toksično metaboličkim encefalopatijama i kome (92). Generalizovani obrasci su obično intermitentni ritmični manevi delta aktivnosti (IRDA), koji se mogu naći frontalno, okcipitalno ili temporano, pa se u odnosu na lokalizaciju zovu FIRDA, OIRDA ili TIRDA. Od njih se najviše vidja FIRDA kod metaboličkom encefalopatijom, encefalitisa, ranih stadijuma kome i degenerativnih bolesti koja je prisutna bilateralno i sinhromo (frekvencije od 2,5 do 3Hz) (92). OIRDA je zastupljena kod dece a TIRDA kod hipokampalne atrofije, mezijalne temporalne skleroze i ekstratemporalnih epilepsija (92).

#### ***1.7.4. Neuroimidžing metode***

U diferencijalnoj dijagnozi encefalopatija neophodne dijagnostičke metode su kompjuterizovanu tomografiju (CT) glave ili magnetna rezonancija (MR) glave. Metode su značajne u dijagnozi poremećaja stanja svesti, jer na taj način isključuju strukturne lezije kao njihov uzrok. Na CTu ili MRu endokranijuma bolesnika sa encefalopatijom, uglavnom se opisuje uredan nalaz, ali se u zavisnosti od faze bolesti mogu naći i difuzni ili fokalni edem. Mogu se videti i promene intenziteta signala kao hipo ili hiperintenzitet određenih regija mozga. Regija bazalnih ganglija, talamusa, cerebralnog korteksa i bele mase hemisfera su obično meta toksičnih ili stečenih metaboličkih encefalopatija (93).

Kod bolesnika sa hepatičnom encefalopatijom u T1 sekvenci opisuje se hiperintenzni signal globusa palidusa, subtalamičkih regiona i moždanog stabla, ali se može videti u T2 sekvenci i difuzni edem u kortikalnim regionima kao hiperintenzitet uz poštedu perirolandičnih i okcipitalnih regiona (94). Duboka bela masa može biti promenjena sa pojavom hiperintenziteta na T2 sekvenci u regiji capsule interne, corone radiate i spleniuma, a lezije ukazuju na restrikciju difuzije (93).

Difuzni edem je čest pratilac bolesnika sa hipoksično-ishemijskom encefalopatijom. U prvim satima od nastanka akcidenta, bolesnici obično imaju uredan nalaz CTa glave, međjutim nakon 24h nalaz se menja. Registruje se difuzno cerebralno oštećenje sa smanjenom atenuacijom signala u poredjenju sa moždanim stablom ili cerebelumom, što je obično znak difuznog edema i loše prognoze (95).

Bolesnici sa hipoglikemijskom encefalopatijom imaju selektivnu neuronalnu nekrozu pa su im poštedjeni regioni malog mozga, moždanog stabla i talamusa, dok su regioni cerebralnog korteksa, kaudatusa i putamena zahvaćeni, što se vidi na T2 sekvenci MR u vidu hiperintenziteta signala (96). Kod bolesnika sa posteriornim reverzibilnim encefalopatija sindromom (PRES), na CTu ili MR glave se mogu videti promene u beloju masi u vidu hiperintenziteta (MR) ili hipodenzitet (CT), naročito okcipitalnih i parijetalnih regiona, mada su prisutne i u frontalnom i zadnjem temporalnom regionu, dok su najređe u cerebelumu (95). CT može pokazati obostrane rasute i slivene hipodenzne lezije u obe hemisfere, dok se na MR promene vide u T1 i T2 sekvenci uglavnom bez restrikcije difuzije. Ukoliko postoji restrikcija u difuziji, onda je ona obično povezana sa lošom prognozom (95,97).

Bolesnici sa uremijom mogu imati reverzibilne znake na CT/MR nalazima. U pogoršanju bolesti sa povišenim vrednostima azotnih materija bolesnici ispoljavaju najčešće

neurološke simptome (konfuzija, demencija, poremećaj govora i hoda, akcioni tremor, multifokalni mioklonus) dok se na CTu vidi hipodenzne promene u beloj masi a na MR u T2 sekvenci hiperintenzitet signala u bazalnim ganglijama obostrano, kapsili interni i periventrikularnoj beloj masi (98). Ukoliko se pristupi blagovremenoj dijalizi, promene mogu biti reverzibilne nakon 3-4 meseca (98).

#### ***1.7.5. Dijagnostički protokol metaboličkih encefalopatija***

Ukoliko razlog nastanka encefalopatije nije poznat onda se radi definisanja uzroka bolesti, sprovode hitne terapijske procedure: obezbeđivanje adekvatne respiracije i cirkulacije, gasne analize, laboratorijske analize krvi, analize krvi i urina na toksine (6). Kod kome ili akutnih poremećaja stanja svesti bez poznatog uzroka preduzima se terapija korekcije hipoglikemije, antagonista benzodijazepina i/ili opijata (nalokson NoI i.v.) uz prevenciju Wernikeove encefalopatije (tiamin 1000mg i.v.). Ukoliko se jave epileptički napadi, oni se leče benzodijazepinima ili ukoliko ne postoji reakcija na terapiju uvode se antiepileptici. Sledeći korak podrazumeva rentgen (RTG) srca i pluća, kompjuterizovanu tomografiju (CT) glave, EEG i lumbalnu punkciju (ukoliko postoji sumnja na infekciju ili subarahnoidalnu hemoragiju)(6). Ukoliko i dalje ne postoji otkriven uzrok encefalopatije, onda se proširuju ispitivanja sa uzimanjem specifičnih analize krvi (amonijum jon, tumor marker, virusološke analize krvi, C reaktivni protein i prokalcitonin, toksikološke analize itd).

#### **1.8. Terapija**

Terapija metaboličkih encefalopatija nije uniformna i zavisi od vrste encefalopatije. Ukoliko je uzrok nastanka poremećaja poznat, terapija se sastoji u što bržem otklanjanju nokse. Tako se uremijska encefalopatija leči dijalizom (99) a encefalopatija uzrokovana tireotoksičnom krizom glukokortikoidima i plazmaferezom (100). Ukoliko se radi o hiponatrijemiji, vrši se restrikcija tečnosti i nadoknada Na, pri čemu se ne nadoknadjuje više od 12mEq/L/dan, jer intenzivna nadoknada može usloviti nastanak centralne pontine mijelinolize i pogodovati daljem razvoju encefalopatije (101). Hepatična encefalopatija podrazumeva niz terapijskih procedura u cilju smanjenja nivoa amonijaka u krvi (neapsorbujući disaharidi, antibiotici, nutritiensi itd) (34), dok se kod hipoksično anoksične

encefalopatije sprovodi hipotermija, hemodinamska stabilnost, održavanje srednjeg arterijskog pritiska između 70-100mmHg, intravensko davanje hladnih rastvora, borba protiv cerebralnog edema, epileptičkih napada itd (30).

## 1.9. Prognoza i ishod

Preživljavanje bolesnika sa metaboličkom encefalopatijom je različito i zavisi od uzroka koji izaziva bolest. Tako 80% pacijenata sa Wernikeovom encefalopatijom ima šansu da preživi, dok 75% njih ima trajna oštećenja mozga i razvije znake Korsakovjeve psihoze (43). Pankreatična encefalopatija ima smrtnost od 48% do 67%, međutim smrtnost zavisi od vremena započinjanja terapije (16). Akutno oštećenje bubrega nastaje u 5% do 7% svih hospitalnih bolesnika, dok je mortalitet između 20-70%. Smatra se da je mortalitet veći ukoliko bolesnici imaju uremijsku encefalopatiju i strajeg su doba (15). Mortalitet septične encefalopatije iznosi od 10% do 50% (1) i on je povišen kod bolesnika sa kognitivnim poremećaja (49%) dok je kod onih bez poremećaja kognicije 32% (22). Eilderman i autori navode da je smrtnost od septične encefalopatija u korelaciji sa GCS, pa će oni bolesnici čiji je GCS između 3 i 8 imati smrtnost od 63%, dok oni sa skorom 15 imaju 16% (18).

Hiponatrijemija se javlja u 30-40% hospitalnih bolesnika za  $Na < 135 \text{mEq/l}$ . Odnos kvota bolničkog mortaliteta kod hiponatrijemije manje od  $135 \text{mEq/l}$  i hiponatrijemije manje od  $120 \text{mEq/l}$  iznosi 1,47, tj veći je kod onih sa višim vrednostima natrijuma (21). Da je ova tvrdnja tačna govori podatak da je mortalitet bolesnika sa natrijumom između  $120-124 \text{mEq/l}$  11,2%, dok je za vrednosti natrijuma manje od  $115 \text{mEq/l}$  iznosila 6,8% (21).

Oko 80% srčanih zastoja nastaje u kući sa smrtnošću oko 90%, dok od 44% srčana zastoja sa restitucijom u bolnici, 17% ima šanse za oporavak (102). Prognoza bolesnika od hipoksično anoksične encefalopatije kao posledice srčanog zastoja, ne zavisi samo od vremena potrebnog za restituciju, već i od drugih faktora. Najznačajni među njima su primena terapijske hipotermije ( $32-34^{\circ}\text{C}$ ) u prvih 24-48h od akcidenta, održavanje hemodinamske stabilnosti bez oscilacija u srednjem arterijskom pritisku, pojava cerebralnog edema sa ili bez hernijacije, epileptičkih napada, naročito nekonvulzivnog statusa, bilateralnog odsustva kortikalnog odgovora na somatosenzornim evociranim potencijalima u prva 72h itd (30).

Preživljavanje bolesnika sa hepatičnom encefalopatijom na godišnjem nivou je različito i zavisi od faze bolesti. Ukoliko se radi o bolesnicima sa akutnim popuštanjem bubrega i hepatičnom encefalopatijom u sklopu predoziranja paracetamolom, kod hepatitisa A ili šokne jetre, preživljavanje se kreće oko 50%. Medjutim kod bolesnika sa epizodičnom hepatičnom encefalopatijom i cirozom jetre preživljavanje na godišnjem nivou iznosi 46% dok je na trogodišnjem nivou 23% (103). Ukoliko postoji ciroza jetre udružena sa krvarenjem iz esofagealnih varika, mortalitet takve hepatične encefalopatije je vići od 57% (103). Kod bolesnika sa HE i akutnim ili hroničnim ošteženjem jetre smrtnost iznosi oko 50% (103). Hiperkalcemija ima još lošiju prognozu iz razloga što se povećanje vrednosti serumskog Ca vezuje obično za malignitet (Hodgkinov limfom, multipli mijelom, karcinomi pluća i dojke itd). Tako je smrtnost opisana u 50% bolesnika u roku od mesec dana, dok se nakon tri meseca ona popela na 75% (104).

Duboka i produžena hipoglikemija, snižena ili povišena telesna temperatura i nizak nivo mlečne kiseline tokom hipoglikemijske encefalopatije, mogu biti prediktori lošeg ishoda bolesti a mortalitet se kreće između 23,7% do 46% (105,106).

## 2. Ciljevi rada

Planom istraživanja predviđeni su sledeći ciljevi:

1. Utvrđivanje letaliteta pacijenata sa metaboličkom encefalopatijom tokom perioda bolničkog lečenja,
2. Definisane kliničkih faktora rizika za smrtni ishod bolesnika sa metaboličkom encefalopatijom u periodu bolničkog lečenja,
3. Utvrđivanje EEG promena kod bolesnika sa metaboličkom encefalopatijom koji su preživeli i bolesnika sa letalnim ishodom bolesti,
4. Praćenje ishoda i stepena oporavka i preživljavanja bolesnika sa metaboličkom encefalopatijom tokom boravka u bolnici i tri meseca od nastanka simptoma encefalopatije,
5. Utvrđivanje mentalnog funkcionisanja preživelih bolesnika sa metaboličkom encefalopatijom tokom perioda lečenja i posle tri meseca od nastanka simptoma encefalopatije.

### 3. Materijal i metode



### **3.1 Tip studije**

Ovo je prospektivna, kohortna i opservaciona studija koja je imala za cilj da utvrdi stepen preživljavanja bolesnika sa metaboličkom encefalopatijom u periodu bolničkog lečenja, a potom tokom prospektivnog praćenja u naredna tri meseca od nastupanja encefalopatije, ustanovi stepen njihovog oporavka i ishod.

### **3.2 Mesto i vreme istraživanja**

Studija je sprovedena u Urgentom Centru, Kliničkog Centra Srbije Beograd na neurološkom i internističkim odeljenjima u Jedinicama intenzivne nege (JIN). Svi bolesnici su boravili u JIN Urgentne neurologije, Koronarnoj jedinici kardiologije, Medaboličkoj jedinici, Jedinici opšte i intenzive internističke nege i Urgentnoj nefrologiji. Rekrutacija bolesnika je trajala od 2008.godine do kraja 2015.godine.

### **3.3 Selekcija ispitanika**

U ovu studiju je uključeno 129 bolesnika starijih od 18 godina koji su imali klinički i elektrofiziološki (EEG) dijagnostikovanu encefalopatiju. Svi bolesnici stratifikovani su prema ishodu u dve grupe: grupu I su činili bolesnici koji su preživeli hospitalizaciju i grupu II bolesnici koji su umrli.

Klinički kriterijumi za ulazak bolesnika u studiju (inkluzioni kriterijumi) bili su: postojanje akutnog ili subakutnog kvalitativnog ili kvantitativnog poremećaja stanja svesti sa ili bez epileptičkih napada, bez znakova novonastalog, akutnog vaskularnog akcidenta (klinički i CT verifikacijom).

Kriterijumi za isključivanje bolesnika iz studije (ekskluzioni kriterijumi) bili su: bolesnici mlađji od 18 godina, primarna povreda mozga (cerebralna trauma, cerebralni infarkti i hemoragija, intracerebralni tumori i apscesi) i akutne psihijatrijske bolesti (psihoza).

Encefalopatija na EEGu je definisana ukoliko postoji: 1) desinhronizacija brze aktivnosti, 2) povećanje ritmičnosti i voltaže spore aktivnosti naročito delta talasa, 3) umetanje spore aktivnosti u brzu aktivnost, sa povećanjem delta aktivnosti, 4) pojava obrazaca pražnjenja na zaravnjenoj osnovnoj aktivnosti (BSP) uz postojanje supresije električne aktivnosti na dubljim nivoima, 5) supresija i izoelektrični EEG (86).

Svi bolesnici sa postojanjem encefalopatije na EEGu podeljeni su u četiri kategorije prema Youngovim kretirijumima (87). To su: prekomerna teta, dominantna delta, trifazični talasi i supresija osnovne aktivnosti uz postojanje obrazaca pražnjenja na zaravnjenoj osnovnoj aktivnosti (BSP) (87). Bolesnici su pored encefalopatskog nalaza na EEGu imali i neepileptičke, epileptičke i mešane (epileptičko neepileptičke) obrasce.

Oni koji su imali IRDA, FIDRA, TIRDA ili bilo koju drugu intermitentnu delta aktivnost svrstani su u neepileptičke obrasce, dok su oni sa PLEDs, GPEDs i BiPEDs, svrstani su u mešane obrasce. Promene sa šiljcima, oštrim talasima, šiljak talas kompleksima, šiljak spor talas kompleksima, polišiljcima, svrstani su u epileptičke obrasce. Pored epileptičkih obrazaca, bolesnici su imali i epileptičke napade, koji su klasifikovani kao fokalni, fokalni sa sekundarnom generalizacijom, generalizovani napadi i epileptički status. Epileptički status je dalje podeljen na konvulzivni i nekonvulzivni.

EEG je radjen na aparatu Valor T 40, Natus Middleton, WI 53562 (USA). Svako snimanje trajalo je oko 30 minuta, uz korišćenje srebrno hlorid disk elektroda koje su postavljene prema Internacionalnom sistemu 10-20. Bolesnici su stimulisani verbalnim nalogom, otvorite ili zatvorite oči, a ukoliko nije postojala verbalna komunikacija, vršen je pritisak na sternum ili na nokat pacijenta čime se bi se procenjivala reaktivnost.

Kod svih bolesnika na prijemu a potom i tokom hospitalizacije, u zavisnosti od promene stanja svesti (pogoršanje), uradjen je CT endokranijuma jednom ili više puta, sa ciljem isključivanja alternativnih uzroka.

Dizajn studije podrazumevao je svakodnevni obilazak, selekciju i ispitivanje bolesnika prema unapred isplaniranom protokolu u Jedinicama neurološke i internističkih intenzivnih nega (kardiologija, metabolička jedicina, jedinica intenzivnog internističkog lečenja i urgentna nefrologija), tokom perioda od 7 godina i njihove kontrole i praćenje u prva tri meseca nakon dijagnostifikovane encefalopatije.

### 3.4 Instrumenti merenja

Za sve ispitanike u studiji sa klinički i EEG dijagnostikovanom encefalopatijom popunjen je specijalno dizajniran upitnik koji se sastoji od opštih kliničkih i demografskih podataka (uzrast, pol, zanimanje, mesto boravka, ranije bolesti, lekovi koje uzimaju, operacije itd), kao i brojnih testova i skala (Prilog 1).

Od primenjivanih skala u ovoj studiji korišćene su: Glasgow Coma Score (GCS), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II), Richmong Agitation Sedaton Score (RASS), Confussion Assessment Method for Intensive Care Unit (CAM-ICU), Mini mental skor (MMS) i Modifikovana Rankin skala (MRS).

Za procenu stanja budnosti korišćena je Glasgow Coma Score (GCS) (Prilog 2). Ovom skalom se procenjuje najbolji očni odgovor, najbolji motorni odgovor i najbolji verbalni odgovor na verbalni nalog ili bolni stimulus. Maksimalan skor je 15 što znači da bolesnik spontano otvara oči, izvršava naloge, normalno govori, a najmanji skor je 3 u kome ne postoji otvaranje očiju, nema motornog odgovora i ne postoji mogućnos govora (107). GCS je radjen odmah na prijemu i ponavljan svakodnevno i više puta tokom dana, čime se procenjivala promena (poboljšanje ili pogoršanje) stanja svesti tokom perioda lečenja (Prilog 2).

Za procenu stope mortaliteta bolesnika lečenih u JIN, korišćena je Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II skala (APACHE II). Ovo je visoko primenljiva skala koja se koristi u intenzivnim negama u prvih 24h. Skala ima za cilj procenu stope mortaliteta na osnovu demografskih, laboratorijskih i kliničkih parametara (109). APACHE II skor sastoji se od podataka o godinama pacijenta, sadašnjem zdravstvenom stanju, hroničnim bolestima i GCS. U skalu se beleže sledeće varijable: telesna temperature, puls, broj respiracija u minuti, srednji arterijski pritisak, oksigenacija, parcijalni pritisak kiseonika i uglendioksida, saturacija, vrednost Le, Er, Hb, Na, K i kreatinina. Na osnovu unesenih vrednosti, kompjuterski se izračunava stopa mortaliteta, pa što je skor veći i mortalitet je veći i obrnuto (Prilog 3).

Skala za procenu agitacije i sedacije u JIN jeste Richmong Agitation Sedaton Score (RASS) skala. RASS predstavlja skalu čiji se skor kreće od -5 do +4, gde -5 predstavlja duboku sedaciju u kojoj se ne može uspostaviti kontakt sa pacijentom, a +4 izrazitu agresivnost u kojoj pacijent viče, pokušava ga ustane, čupa i kida sve oko sebe (Prilog 4).

Po uspostavljanju stanja budnosti primenjuje se Confussion Assessment Method for Intensive Care Unit (CAM-ICU) skala. CAM-ICU skala služi za procenu stepena konfuznosti i delirijuma u JIN (110). Skala se služi brzom procenom mentalnog statusa, pažnje, mišljenja i svesti i postavlja jednostavna pitanja i naloge. Na taj način skalom se razgraničavaju drugi mentalni poremećaji od delirijuma (Prilog 5). Skala se primenjuje zajedno sa RASS skorom koji treba da je u opsegu od +4 do -3. Ukoliko je RASS veće (>) ili jednako (=) od -3 pacijent je testabilan, dok skor -4 i -5 predstavlja duboku sedaciju ili komu i obustavlja se dalje testiranje (pacijent ne reaguje na govor, fizičku stimulaciju i ne saradjuje u testiranju). CAM-ICU skala se primenjuje kod pacijenata sa i bez tubusa, sa ili bez mehaničke ventilacije, kod dementnih (110,111). Ona se sastoji iz četiri seta pitanja: I za procenu fluktuacije mentalnog statusa; II za poremećaj pažnje; III za izmenu nivoa svesti i IV za dezorganizovano mišljenje. Kada pacijent ima pozitivan odgovor na prva tri seta pitanja smatra se da je delirijum pozitivan (110).

Na otpustu iz bolnice, pacijentima koji su se oporavili radjeni su Mini Mental Skor (MMS) radi procene mentalnog statusa i Modifikovana Rankin skala (MRS), skala funkcionalne onesposobljenosti radi procene u kojoj meri su pacijenti ostali onesposobljeni nakon metaboličke encefalopatije (112,113).

MMS je dugo primenjivana skala kako u neurologiji tako i u psihijatriji, a služi za brzu procenu kognitivnog oštećenja (112). Skala se sastoji iz jedanaest pitanja koja se odnose na prostornu i vremensku orijentaciju, pažnju, verbalno pamćenje i prisećanje (verbalna memorija), imenovanje, ponavljanje, vršenje složenih naloga kao što su trostruki nalog, precrtavanje, praćenje verbalnih instrukcija i pisanje (Prilog 6). Svako pitanje nosi određene poene, pa maksimalan skor iznosi 30. Ukoliko je broj osvojenih poena između 26 i 30, kod pacijenta nema kognitivnog deficita. Skor od 25 do 20 ukazuje na blag kognitivni deficit gde pacijent može imati teškoće u svakodnevnim aktivnostima ali je sposoban da živi sam bez nadzora. Ukoliko je skor između 19 i 10 onda postoji umeren kognitivni poremećaj gde pacijent nije u stanju da živi sam, dok skor ispod 10 ukazuje na težak kognitivni deficit gde je neophodna stalni nadzor druge osobe (114).

MRS je skala za procenu funkcionalnog oporavka nakon moždanog udara, ali se danas koristi i kod drugih bolesti koje su imale motornu onesposobljenost (trauma) (112). Da bi se tačno procenio skor koji je rangiran od 0 do 5, gde 0 predstavlja odsustvo tegoba, a 5 težak stepen invaliditeta u kome je pacijent vezan za postelju i potreban mu je stalan nadzor, koriste se dodatna pitanja u kojima se saznaje kakva je motorna aktivnost. To su pitanja vezana za

pokrete u ruci, nozi, hodu, mogućnosti obavljanja svakodnevnih aktivnosti, oblačenja, održavanja higijene i slično (Prilog 7) (113).

Pacijenti koji su preživeli metaboličku encefalopatiju su nakon tri meseca od početka simptoma encefalopatije bili podvrgnuti kontrolnom pregledu sa EEG snimanjem, MMS i MRS čime se procenjivala rana prognoza nakon metabolične encefalopatije.

Od serumskih analiza rađene su gasne analize krvi i laboratorijske analize krvi, dok su u zavisnosti od potrebe rađene i specifične serološke analize, likvorološke analize, hemokulture, urinokulture, brisevi grla, nosa, rana i tubusa, kao i druga zasejavanja bioloških materijala.

Gasne analize krvi sa acidobaznim statusom uzimane su u momentu prijema u bolnicu kod svih pacijenata, čime je procenjivana je respiratorna, kardiocirkularna i metabolička funkcija (108). Za ove analize uzima se arterijska krv u vakutajnere koji su prethodno heparinizirani ili u specijalno napravljene špriceve koji u sebi sadrže heparin da bi se izbegla koagulacija krvi. Epruvete (špricevi) se potom ubacuju u gasni analizator GEM Premier 300 (Instrumentation Laboratory Makler, USA Lexington), koji automatski izračunava sadržaj kiseonika i uglendioksida, pH krvi, elektrolitni status, bikarbonate, saturaciju.

Osnovni laboratorijski parametri uzimane su od momenta prijema u bolnicu i tokom dalje hospitalizacije. To su kompletna krvna slika (KKS) sa analizama leukocita (Le), trombocita (Tr), hemoglobina (Hb), hematokrita (Ht), eritrocita (Er), srednjeg volumena Er (MCV), sedimentacije (SE) i biohemijske analize krvi: glikemija (Glu), natrijum (Na), kalijum (K), kalcijum (Ca), hlor (Cl), urea, kreatinin, mokraćna kiselina, bilirubin ukupni i direktni, aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT), kreatin kinaza (CK), laktat dehidrogenaza (LDH), C reaktivni protein (CRP), gama-glutamil transveraza (gama GT), ukupni proteini, albumin.

Za uzimanje venske krvi uzorci krvi su sakupljeni u vakumirane epruvete (BDVacutainer Systems, Franklin Lakes, New Jersey) sa kalijum EDTA kao antikoagulans za određivanje ćelija krvi, a citrat EDTA kao antikoagulans za određivanje parametara hemostaze (PT, aPTT, fibrinogen, D dimer). Krvne ćelije su određene pomoću automatskog hematološkog analizatora ADVIA 2120i (Siemens Healthcare Diagnostics, Erlangen, Germany) korišćenjem komercijalnog reagensa. Komercijalni testovi (Siemens Healthcare Diagnostics, Erlangen, Germany) su korišćeni za određivanje parametara hemostaze na analizatoru BCS XP koagulacije (Siemens Healthcare Diagnostics, Erlangen, Germany). Uzorci krvi za rutinske testove određivanja biohemijskih analiza (glukoza, urea, kreatinin,

mokraćna kiselina, ukupni i direktni bilirubin, ukupni protein, albumin, natrijum, kalijum, hlor, kalcijum, aspartat aminotransferaza, alanin aminotransferaza, alkalna fosfataza, gama glutamil transferaza, amilaza, lipaza, keratin kinaza, laktat dehidrogenaza), određivanje C reaktivnog protein i prokalcitonin su ostavljeni da se zgrušavaju na sobnoj temperature tokom 30 minuta a zatim centrifugirani na 400 rpm tokom 10 minuta, da bi se dobio uzorak seruma. Serumi rutinskih biohemijskih parametara, C reaktivnog proteina i prokalcitonina, mereni su korišćenjem automatskog komercijalnog testa na Roche Cobas 6000 analizatoru (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

Ukoliko gasne analize krvi i osnovne laboratorijske analize krvi nisu ukazale na abnormalnost koja bi mogla biti uzrok poremećaja stanja svesti, onda su se uzimale specifične analize krvi i likvorološka ispitivanja. U ove analize spadaju: hormoni štitne žlezde (tiroksin T3 i T4, tiroidno stimulirajući hormon (TSH)); amonijum jon ( $\text{NH}_4^+$ ); prokalcitonin, pankreasne amilaze i lipase, marker popuštanja srčane funkcije (BNP), tumor makreri (TuM) i pregled likvora (citobiohemijski pregled likvora, imunologija likvora, virusologija, bakretiologija i gljivice u likvoru).

Bolesnicima je uzimana urinokultura, hemokultura, brisevi grla, nosa i tubusa.

Za uzimanje biološkog materijala korišćeni su zatvoreni sistemi (Vacutainer tubes, BD Vacutainer Systems, Franklin Lakes, New Jersey). Koncentracije TSH, FT4, FT3, antiTg i antiTPO antitela, tumorskih markera AFP, CEA, CA19-9, CA15-3, CA125, određivani su u serumu komercijalnim testom proizvođača Roche na analizatoru Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Germany). Koncentracija glukoze i ukupnih proteina u likvoru određivana je komercijalnim testom proizvođača Roche na analizatoru Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Germany). Broj eritrocita i leukocita u likvoru određen je mikroskopiranjem. Hemijski pregled urina, kao i pregled sedimenta urina urađeni su na automatskom analizatoru za analizu urina Iris i ChemVELOCITY/IQ Elite 200 (Beckman Coulter, USA).

Pri uzimanju materijala za urinokulturu, zasejavanje se vršilo odmah uzimanjem 100-tog dela mililitra (10 mikrolitara) koji se aplikuje na podlogu koja omogućava rast bakterija u laboratorijskim uslovima. Podloge koje su korišćene bile su tečne i čvrste. Tečne obično služe za sve uzorke, dok se za inkubaciju material prebacuje na čvrste podloge. Na čvrstim podlogama se dobijaju pojedinačne kolonije za koje se određuju antibiogrami.

Urin podloge su uglavnom opšte hranljive neselektivne podloge, hromogeni agar (za razlikovanje veličine, oblika i boje bakterije), MacConkey podloga za gram negativne (–)

bakterije i krvne ploče na kojima rastu gram pozitivne (+) i gram – bakterije. Vrednosti koje su veće od  $10^5$  CFU (colony forming units)/ml označene su kao značajne.

Za analizu kulture guše korišćene su krvne ploče i sabouraud podloge za gljivice (*candida albicans*), dok su se za analizu brisa rane koristile krvne podloge, MacConkey podloge, selektivne diferencijalne podloge za stafilokokne infekcije, sabouraud podloge za gljive i tečna podloga hranljivi bujon za umnožavanje bakterija. Za analizu brisa tubusa i aspirata bronha korišćene su krvna ploča, sabouraud podloge, MacConkey podloge i kvantifikacija za stafilokoke i gram – bakterije. Za sve vrednosti veće od  $10^6$  CFU/ml za bris tubusa i vrednosti veće od  $10^3$  CFU/ml za aspirat bronha označene su kao značajne.

Rezultati hemokulture dobijeni su zasejavanjem krvi na tečnoj podlozi koja se inkubira u aparatu BacT/Alert 3D (Durham NC, USA). Ovaj aparat je potpuno automatizovan sistem za inkubaciju hemokultura koji omogućava praćenje i rast a signalizira pozitivnost hemokulture.

Ispitanicima je pored inicijalnog EEGa, ponavljano EEG snimanje u zavisnosti od stanja svesti (da li se ono poboljšavalo ili pogoršavalo). Svaki bolesnik imao je bar tri EEG snimka na početku bolesti, u danu promene stanja svesti i na kraju/poslednjem danu hospitalizacije, dok je većina njih imala po nekoliko snimaka u zavisnosti od promene stanja svesti. Na taj način se pratio stepen oporavka ili pogoršanja encefalopatije tokom perioda lečenja. EEG je radjen i na optustu iz bolnice (na kraju hospitalizacije) kao i nakon tri meseca na kontrolnom pregledu od postavljanja dijagnoze encefalopatije, čime se procenjivao stepen oporavka od metaboličke encefalopatije.

Svim bolesnicima su tokom hospitalizacije, pored CTa glave uradjene i druge radiološke metode: rentgen (RTG) srca i pluća, ultrazvuk (UZ) abdomena, a nekima u zavisnosti od indikacija i magnetna rezonanca endokranijuma (MR). Dijagnostika je ponavljana tokom hospitalizacije u zavisnosti od potrebe i stanja bolesnika.

Na osnovu dobijenih laboratorijskih i drugih različitih dijagnostičkih procedura, sve encefalopatije su podeljene u 4 podgrupa: hipoksične, ishemijske, sistemske i toksične.

### 3.5. Statističke analize

Ispitivane varijable i letalitet je bio procenjivan na prijemu i 3 meseca od početka simptoma encefalopatije (opseg od 80 do 100 dana). Posmatrana obeležja su prikazana merama centralne tendencije sa korespondirajućim 95% intervalima poverenja i vrednostima standardne devijacije i standardne greške.

U cilju analize podataka dobijenih kliničkim istraživanjem kreirana je datoteka uz pomoć statističkog paketa programa SPSS 20.0 for Windows. Podaci su zatim analizirani korišćenjem sledećih statističkih metoda: tabeliranje i grafičko prikazivanje i metodi deskriptivne statistike. Od analitičkih statističkih metoda korišćene su sledeći:

1. Studentov T test test za numerička obeležja i normalnu raspodelu
2. Pearsonov  $X^2$  test za kategorička obeležja i poređenje neparametrijskog tipa varijabli
3. Analiza varijanse za testiranje numeričkih obeležja i značajnosti razlike
4. Mann-Whitney test za kategoričke varijable kod ordinarnih obeležja
5. Wilcoxonov test za poređenje neparametarskih varijabli
6. Kaplan Meierova metoda korišćena je za preživljavanje u određenom vremenskom periodu
7. Long Rankov neparametrijski test za poređenje preživljavanja
8. Sidakov test za međugrupno poredjenje
9. Cox proporcijalni hazard model za procenu faktora rizika

Signifikantna vrednost je definisana ako je  $p < 0,05$  za posmatranu varijablu.



## 4. Rezultati

#### **4.1. Rekrutacija bolesnika**

Studija je regrutovala 129 bolesnika sa metaboličkom encefalopatijom od kojih su njih 71 (55%) bili muškaraci, a 58 (45%) su bile žene. Raspon godina starosti ispitanika je bio od 18 do 90, sa prosečnim godinama starosti od  $60,8 \pm 18,2$ . Prosečna starost muškaraca je bila  $61,2 \pm 15,8$  a žena  $61,3 \pm 20,8$  godine. Nije bilo statistički značajne razlika u prosečnoj starosti bolesnika na početku bolesti između polova ( $p=0,790$ ).

Prema mestu prebivališta bilo je 83,7% bolesnika iz grada a 16,3% sa sela.

Grupu I činilo je 80 (62,0%) bolesnika koji su preživeli u periodu hospitalizacije a u Grupi II 49 (38,0%) koji su u ovom periodu umrli.

#### **4.2. Period praćenja**

Dužina hospitalizacije iznosila je ukupno 2 do 84 dana (medijana=13), za grupu preživelih 2 do 84 dana (medijana=14) a za grupu umrlih 3 do 67 dana (medijana=11).

Prosečno vreme praćenja bolesnika iznosilo je 3 do 100 dana (medijana=88), za grupu preživelih 81 do 100 dana (medijana=92) a za grupu umrlih 3 do 83 dana (medijana=23).

#### **4.3. Preživljavanje bolesnika**

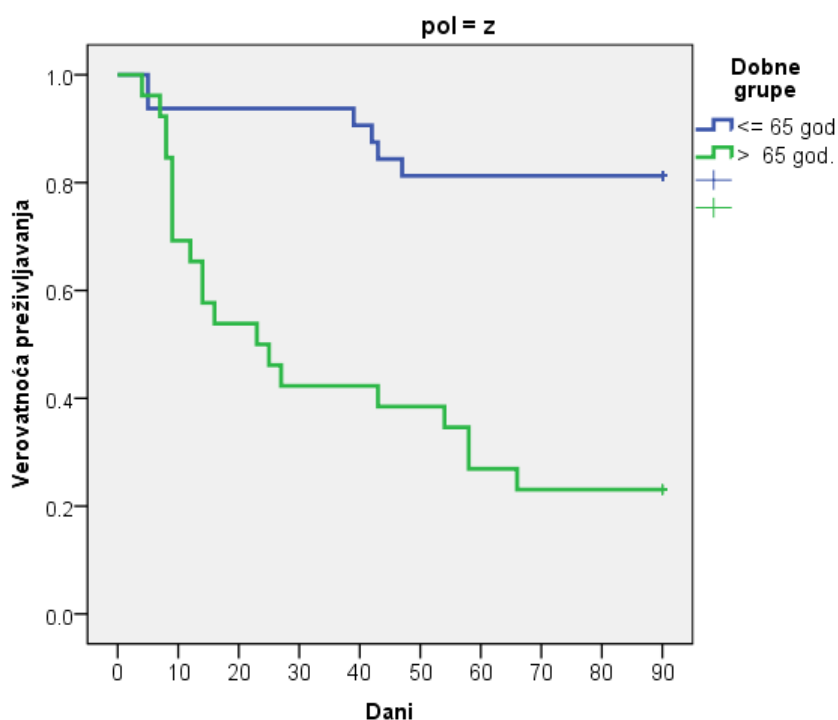
Period hospitalizacije je preživelo 96 bolesnika (74,4%), dok je preminulo njih 33 (25,6%). Naknadno, u periodu praćenja do 3 meseca, umrlo je još 15 (11,6%) bolesnika. U grupi preživelih bilo je 32 žene i 48 muškaraca a u grupi umrlih 26 žena i 23 muškaraca.

#### 4.4. Demografski podaci

Preživelih muškaraca je bilo 48 (67,6%) dok je preživelih žena bilo 32 (55,2%). Long Rankovom metodom, nije pokazana statistički značajna razlika u preživljavanju između muškaraca i žena ( $p=0,265$ ).

Od 48 (67,6%) preživelih muškaraca, njih 26 (66,7%) je imalo 65 godina i manje. Preživelih žena bilo je 32 (55,2%), od kojih je njih 26 (81,3%) imalo 65 godina i manje. Kaplan Meier-ovom metodom nije pokazana statistički značajna razlika u preživljavanju muškaraca starijih i mlađih od 65 godina ( $p>0,05$ ), ali je postojala statistički značajna razlika u preživljavanju žena ( $p=0,002$ ). Žene starije od 65 godina su imale statistički značajno manju šansu za preživljavanje u period od 3 meseca u poređenju sa ženama mlađim od 65 godina (Grafikon 1).

Grafikon 1. Preživljavanje kod žena u odnosu na godine starosti



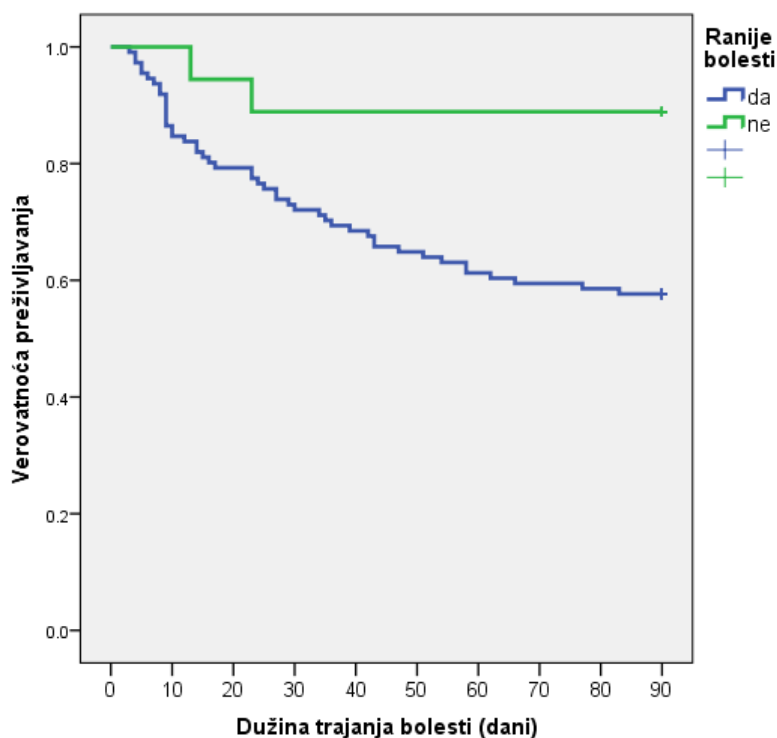
Komorbidityti su registrovani kod ukupno 111 (86%) bolesnika, kod 64 (57,7%) preživelih bolesnika i 47 (42,3%) umrlih. Distribucija komorbiditeta među grupama prikazana je u Tabeli 1. Preživeli i umrli bolesnici su se statistički razlikovali samo u pogledu postojanja plućnih bolesti koje su značajno češće bile registrovane kod umrlih bolesnika

( $p=0,033$ ). Log Rankovom metodom pokazana je statistički značajna razlika u preživljavanju bolesnika sa ili bez prisustva ranijih bolesti ( $p=0,020$ )(Grafikon 2).

Tabela 1. Zastupljenost komorbiditeta izmedju preživelih i umrlih bolesnika

Komorbiditeti	Ishod bolesti				P
	Preživeli		Umrli		
	N	%	N	%	
Hipertenzija	39	48,8	31	63,3	0,558
Dijabetes mellitus	16	20,0	13	26,5	0,828
Srčane bolesti	14	17,5	17	34,7	0,134
Moždani udari	7	8,8	6	12,2	1,000
Bubežne bolesti	9	11,3	5	10,2	0,774
Infekcije unutar 3 nedelje	4	5,0	5	10,2	0,490
Epilepsije	15	18,8	5	10,2	0,132
Bolesti štitne žlezde	7	8,8	1	2,0	0,135
Plućne bolesti	2	2,5	7	14,3	<b>0,033</b>
Maligniteti	4	5,0	4	8,2	0,720
Operacije	29	36,3	15	30,6	0,569

Grafikon 2. Preživljavanje bolesnika sa ranijim bolestima



Poredeći navike bolesnika po grupama, izvršena je podela u četiri kategorije: pušenje, alkohol, pušenje i alkohol i zloupotreba narkotika. Pearsonovim  $X^2$  testom nije pokazana statistički značajna razlika u postojanju pušenja, alkohola, pušenja i alkohola i zloupotrebe narkoticima i preživljavanju između grupe preživelih i umrlih bolesnika (Tabela 2).

Tabela 2. Zastupljenost navika između grupe preživelih i umrlih bolesnika

Navike bolesnika	Ukupno/%	Preživeli	Umrli	P
<b>Pušenje</b>	17/13,2%	13	4	0,283
<b>Alkohol</b>	9/7,0%	7	2	0,481
<b>Pušenje i alkohol</b>	20/5,5%	12	8	1,00
<b>Narkotici</b>	2/1,6%	2	0	0,525

## 4.5. Kliničke karakteristike

### 4.5.1 Vitalni parametri

Studentovim T testom nije pokazana statistički značajna razlika u preživljavanju bolesnika u odnosu na vitalne parametar pri prijemu u bolnicu. Rezultati su predstavljeni u Tabeli 3.

Tabela 3. Vitalni parametari na prijemu u bolnicu između preživelih i umrlih bolesnika

Vitalni parametri	Preživeli	Umrli	P
Sistolni krvni pritisak	138,0 ± 32,0	137,2 ± 30,3	0,251
Dijastolni krvni pritisak	82,7 ± 18,0	83,1 ± 22,2	0,881
Srčana frekvencija	93,7 ± 17,8	97,8 ± 22,2	0,899
Teterna temperatura	37,7 ± 4,1	37,0 ± 0,8	0,255

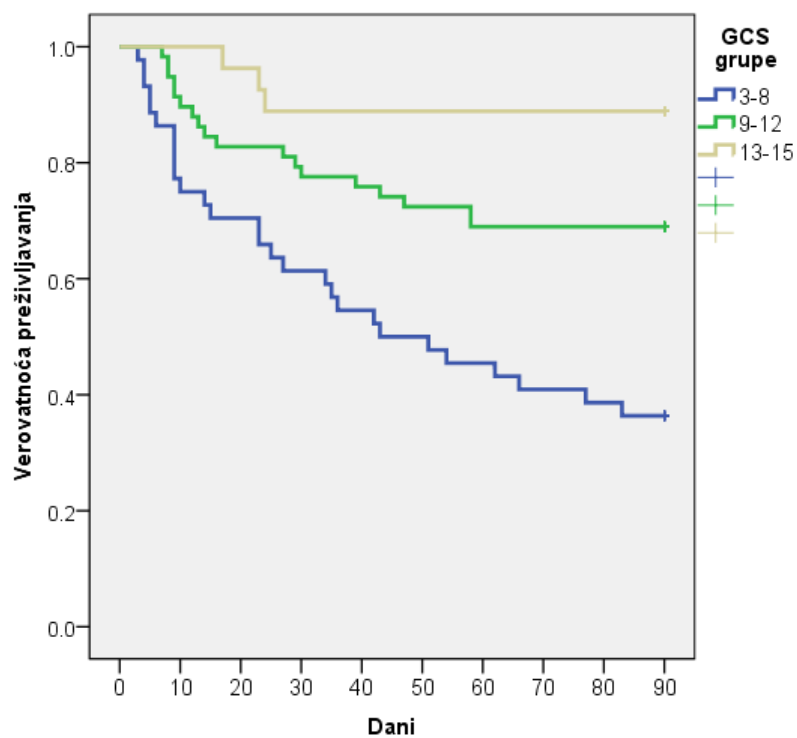
### 4.5.2. GCS

Prema vrednostima GCS na prijemu u bolnicu, bolesnici su podeljeni u 3 grupe: 1. GCS 15-13, 2. GCS 12-9, 3. GCS 8-3. Log Rankovim testom pokazana je visoko statistički značajna manja šansa bolesnika sa nižim vrednostima GCS skora za preživljavanje u period praćenja od 3 meseca (Tabela 5, Grafikon 4).

Tabela 4. Prijemna vrednost GCS po ispitivanim grupama (preživeli vs umrli)

GCS grupe	Broj	Umrli (%)	Preživeli (%)	P
3-8	44	28 (63,6)	16 (36,4)	<0,0001
9-12	58	18 (31,0)	40 (69,0)	0,001
13-15	27	3 (11,1)	24 (88,9)	0,053
Ukupno	129	49 (38,0)	80 (62,0)	

Grafikon 3. Prijemna vrednost GCS po ispitivanim grupama

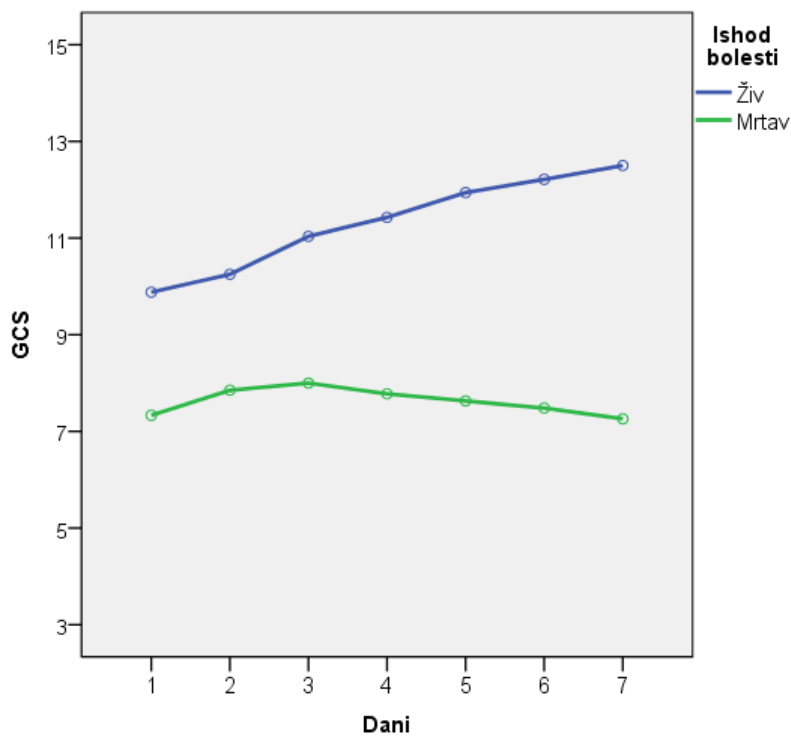


Sidakovim testom za medjugrupno poredjenje, pokazana je statistički značajna i visoka statistički značajna razlika u preživljavanju i visini GCS skora izmedju grupa u period od 2 do 7 dana hospitalizacije. Rezultati su prikazani u Tabeli 5 (Grafikon 4).

Tabela 5. Promena GCS u prvih 7 dana hospitalizacije kod umrlih i preživelih bolesnika

GCS u prvih 7 dana hospitalizacije			
Dani	Ishod bolesti	Srednja vrednost	P
1	Preživeli	9,9±3,0	0,366
	Umrli	7,3±3,3	
2	Preživeli	10,3±3,1	0,015
	Umrli	7,9±3,0	
3	Preživeli	11,0±3,1	0,013
	Umrli	8,0±2,8	
4	Preživeli	11,4±3,0	0,006
	Umrli	7,8±2,7	
5	Preživeli	11,9±2,9	0,004
	Umrli	7,6±2,8	
6	Preživeli	12,2±2,8	0,003
	Umrli	7,58±2,7	
7	Preživeli	12,5±2,7	0,019
	Umrli	7,3±2,9	

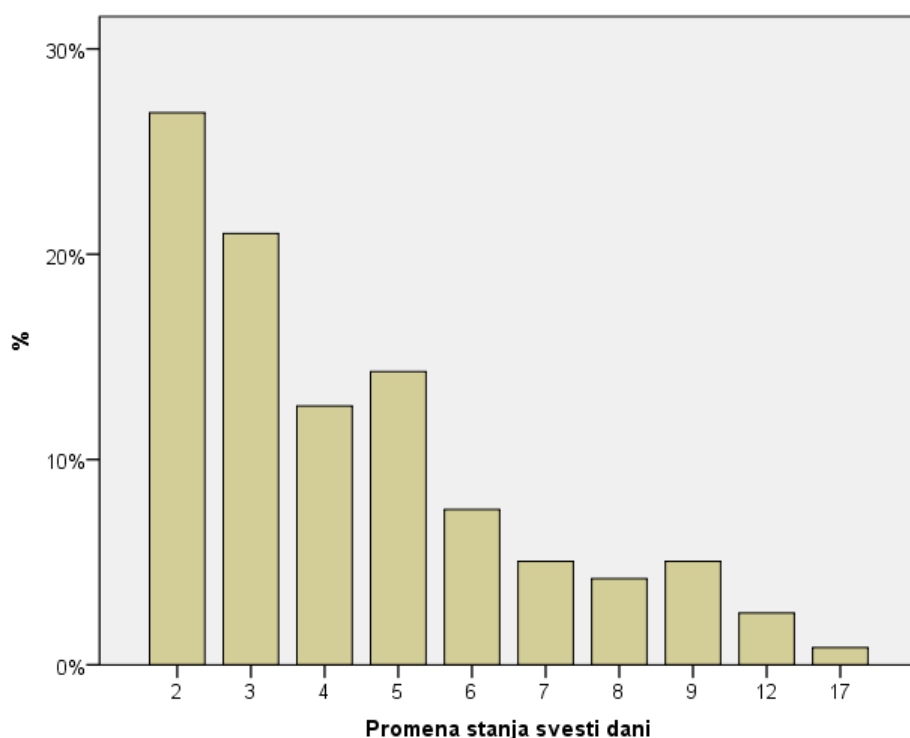
Grafikon 4. Promena GCS tokom prvih 7 dana hospitalizacije kod umrlih i preživelih bolesnika





Promena stanja svesti praćena GCS skalom, najviše se javljala izmedju drugog i petog dana hospitalizacije. Drugog dana hospitalizacije promenu stanja svesti imalo je 26,9% bolesnika, trećeg 21%, četvrtog 12,6%, a petog 14,3% bolesnika. Od šestog dana (7,6%) pa nadalje tokom hospitalizacije, promena stanja svesti kod bolesnika bila je manje izražena (5,0%-0,8%) (Grafikon 5).

Grafikon 5. Promena stanja svesti kod bolesnika tokom hospitalizacije po danima



Promene stanja svesti merene pomoću GCS beležene su na početku hospitalizacije, u danu promene stanja svesti (poboljšanje ili pogoršanje) i na kraju hospitalizacije (Tabela 6). Promena stanja svesti bila je zastupljena kod 119 (92,2%) bolesnika, dok se kod 10 (7,8%) bolesnika nije menjala tokom cele hospitalizacije.

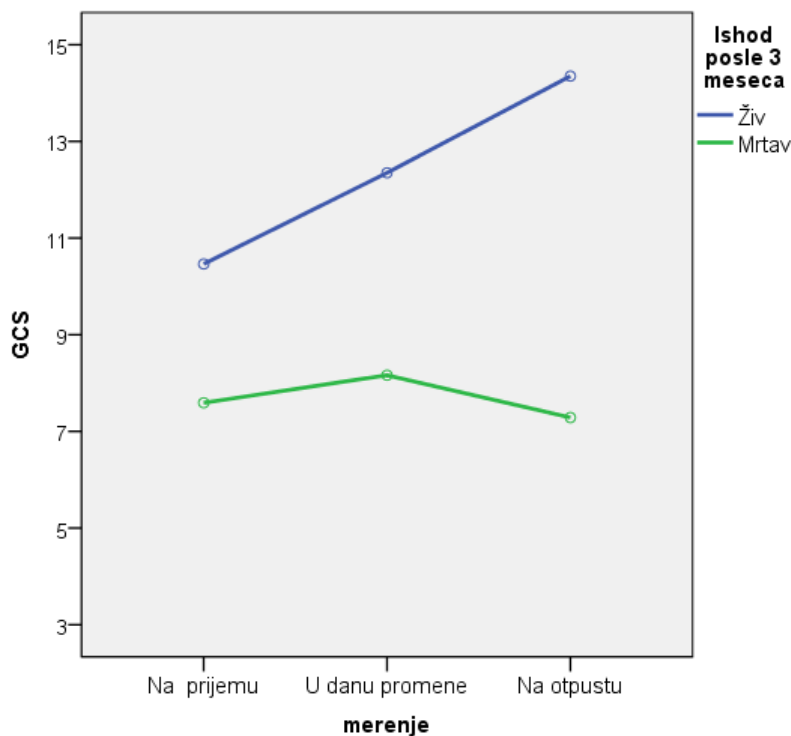
Promena stanja svesti dešavala se izmedju drugog i sedamnaestog dana (medijana=4). U grupi preživelih promena stanja svesti dešavala se izmedju 2 i 17 dana (medijana=4) a u grupi umrlih izmedju 2 i 14 dana (medijana=3,5). Mann Whitneyjevim testom nije pokazana statistički značajna razlika u dužini intervala kada se desila promena stanja svesti tokom hospitalizacije ( $p=0,858$ ).

Tabela 6. Srednje vrednosti GCS izmedju grupa na prijemu, pri promeni stanja svesti i na kraju hospitalizacije

	<b>Ishod bolesti</b>	$\bar{x}$	<b>SD</b>
<b>CGS na prijemu u bolnicu</b>	Preživeli	10,5	2,9
	Umrli	7,6	3,0
	Ukupno	9,4	3,2
<b>CGS u danu promene stanja svesti</b>	Preživeli	12,4	2,7
	Umrli	8,2	3,0
	Ukupno	10,8	3,5
<b>CGS na kraju hospitalizacije</b>	Preživeli	14,4	1,0
	Umrli	7,3	3,6
	Ukupno	11,7	4,2

Primenom analize varijanse za ponovljena merenja dobijena je statistički značajna razlika u GCS u odnosu na ishod bolensika ( $F = 148.037$ ;  $p < 0,001$ ), prema vremenu određivanja GCS ( $F = 24,905$ ;  $p < 0,001$ ) i u interakciji oba faktora ( $F = 34,142$ ;  $p < 0,001$ ). Prosečne vrednosti GCS bile su veće u grupi preživelih gde dolazi do porasta vrednosti GCS iz merenja u merenje dok u grupi umrlih, prosečne vrednosti GCS blago rastu do drugog merenja da bi u trećem merenju pale ispod početnih (Grafikon 6).

Grafikon 6. Promene u GCS izmedju preživelih i umrlih bolensika u momentu prijema u bolnicu, u danu promene stanja svesti i na kraju hospitalizacije



#### 4.5.3 RASS

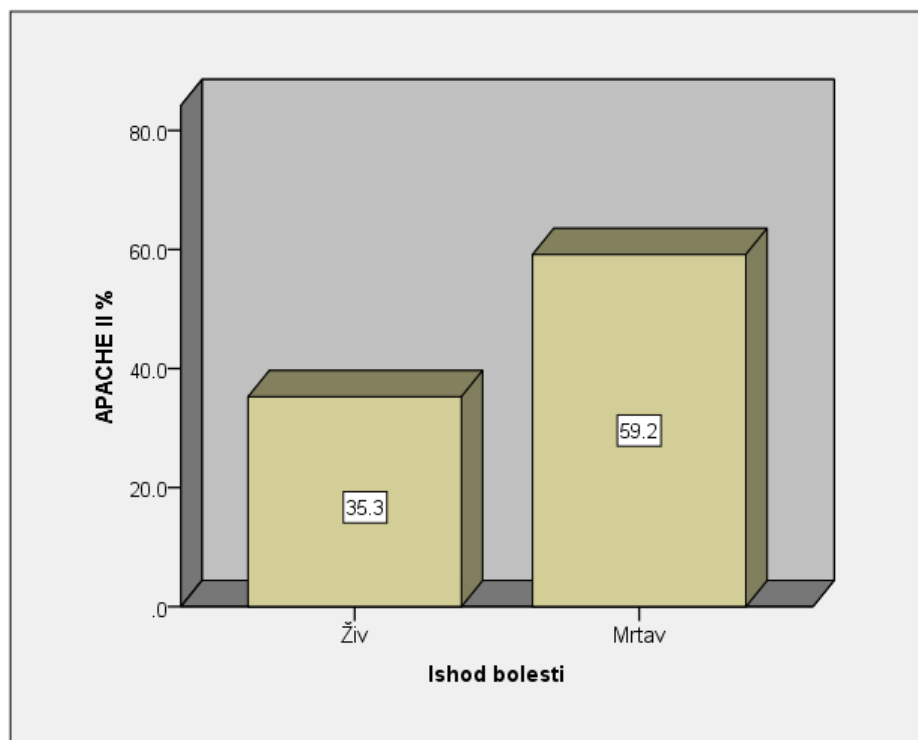
RASS skor za dubinu sedacije na prijemu u bolnicu kretao se izmedju -4 i +4. U grupi preživelih najčešća vrednost RASSa iznosila je nula (0)(budan i miran) dok je u grupi umrlih on iznosio -2 (lakša sedacija). Studentovim T testom pokazane su visoko statistički značajno veće vrednosti RASS skora na prijemu u bolnicu kod umrlih u poredjenju sa preživelim bolesnicima (0,31 kod preživelih vs -1,86 kod umrlih bolensika;  $p < 0,0001$ )

#### 4.5.4. APACHE II Skor

APACHE II skor se pri prijemu u bolnicu kretao izmedju 4 i 38 poena. U grupi preživelih iznosio je od 4 do 38 poena ( $35,3 \pm 17,9\%$ ) (medijana=19) a u grupi umrlih od 15 do

38 poena ( $59,2 \pm 16,0\%$ ) (medijana=27). Studentovim T testom pokazane su visoko statistički značajno više vrednosti APACHE II skora pri prijemu u bolnicu kod umrlih u odnosu na preživle bolesnike (umrli 59,2% vs preživeli 35,3%;  $p < 0,0001$ ) (grafikon 7).

Grafikon 7. APACHE II score na prijemu u bolnicu izmedju preživelih i umrlih bolesnika



#### 4.5.5. Neurološki nalaz

Meningelani znaci su na prijemu u bolnicu bili pozitivni kod ukupno 5 bolesnika (3,9%) (2 (2,5%) iz grupe preživelih i 3 (6,1%) iz grupe umrlih). Pearsonovim  $X^2$  testom nije pokazana statistički značajna razlika u preživljavanju i postojanju pozitivnih meningelanih znakova na prijemu u bolnicu ( $p=0,367$ ).

U promeni stanja svesti meningelani znaci su bili pozitivni samo kod jednog bolesnika (2,0%) iz umrle grupe, a na kraju hospitalizacije, niko nije imao pozitivne meningelane znake.

Pearsonovim  $X^2$  testom nije pokazana statistički značajna razlika u preživljavanju i postojanju pozitivnih meningelanih znakova u danu promene stanja svesti ( $p=1,00$ ) i na kraju hospitalizacije izmedju preživelih i umrlih bolesnika.

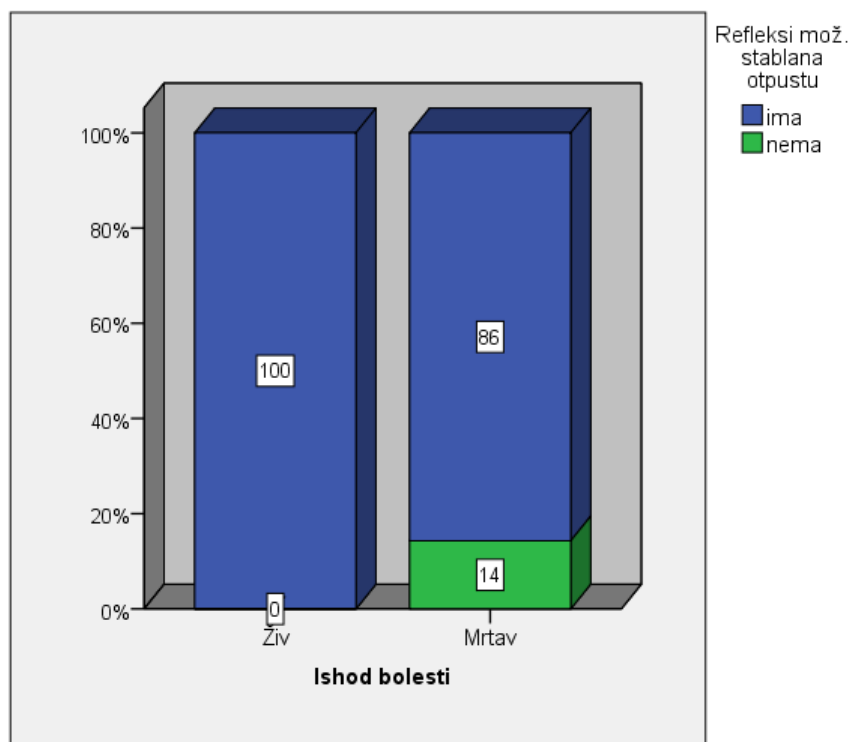
Akutni fokalni neurološki deficit zabeležen je na prijemu kod ukupno 30 (23,3%) bolesnika (12 (15,0%) iz grupe preživelih i 18 (36,8%) iz grupe umrlih). Pearsonovim  $X^2$  testom nije pokazana statistički značajna razlika u preživljavanju i postojanju akutnog fokalnog neurološkog deficita pri prijemu u bolnicu ( $p=0,832$ ).

Akutni fokalni neurološki deficit nije se menjao u danu promene stanja svesti, niti na kraju hospitalizacije ( $p=0,832$ ).

Prisutan znak Babinskog imalo je ukupno 10 (7,6%) bolesnika od kojih je kod 8 (6,2%) bolesnika znak Babinskog bio pozitivan bilateralno (4 iz grupe preživelih i 4 iz grupe umrlih), a kod 2 (1,6%) bolesnika unilateralno (po jedan bolesnik iz svake grupe). Pearsonovim  $X^2$  testom, nije pokazana statistički značajna razlika u postojanju znaka Babinskog na prijemu u bolnicu kod preživelih i umrlih bolesnika ( $p=0,862$ ). U danu promene stanja svesti, postojanje znaka Babinskog je bilo isto rasprostranjeno kao i na prijemu, dok je na otpustu znak Babinskog imalo ukuno 8 bolesnika (6,2%) (po 4 iz svake grupe) i prisutan je bio bilateralno ( $p=0,709$ ).

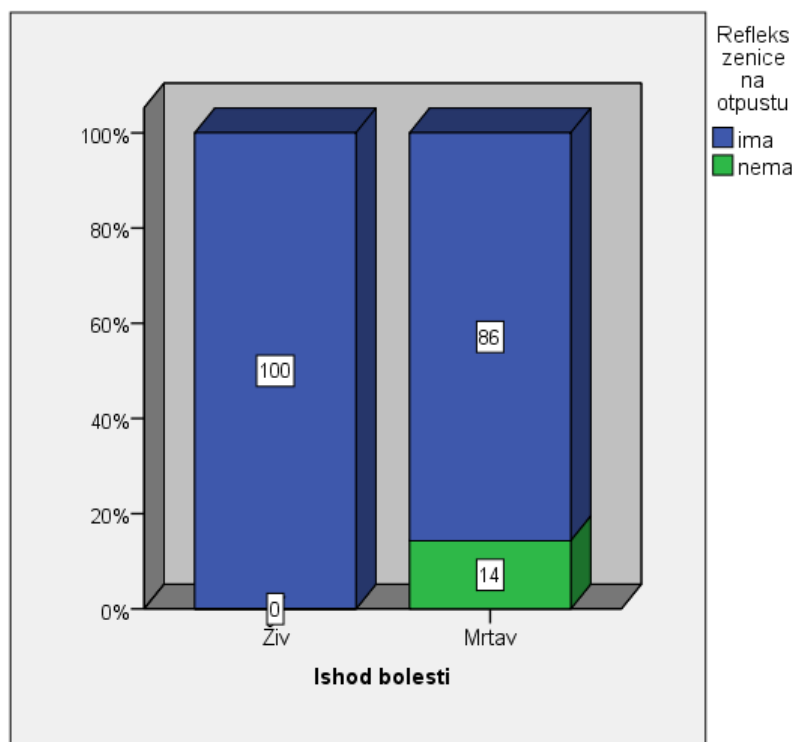
Prisutne reflekse moždanog stabla na prijemu u bolnicu imali su svi bolesnici, sem jednog bolesnika iz grupe umrlih. Pearsonovim  $X^2$  testom nije pokazana statistički značajna razlika u preživljavanju posle tri meseca i prisustvu pozitivnih refleksa moždanog stabla na prijemu u bolnicu ( $p=1,00$ ). U danu promene stanja svesti, ovaj odnos je ostao isti, dok je u poslednjem danu hospitalizacije 122 (94,6%) bolesnika imalo prisutne reflekse moždanog stabla (svi iz grupe preživelih i 42 iz grupe umrlih), odnosno 7 (14,3%) bolesnika je imalo ugašene reflekse moždanog stabla (svi iz grupe umrlih). Pearsonovim  $X^2$  testom pokazana je visoka statistički značajna razlika u prisustvu pozitivnih refleksa moždanog stable na kraju hospitalizacije između grupa ( $p=0,001$ ) (Grafikon 8).

Grafikon 8. Refleks moždanog stabla na kraju hospitalizacije



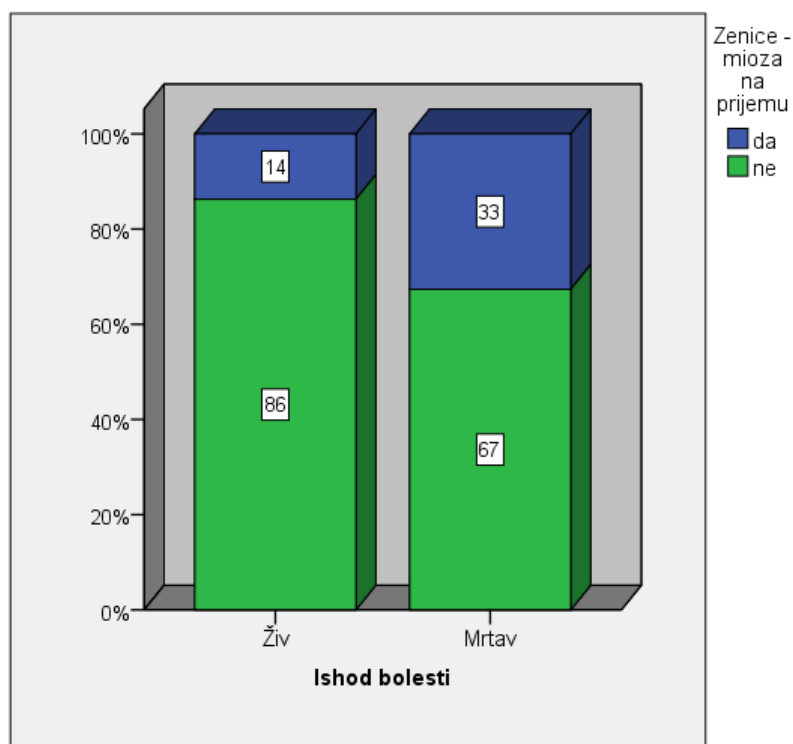
Očuvan refleks zenica na svetlost postojao je kod svih bolesnika na prijemu u bolnicu, sem kod jendog bolesnika iz grupe umrlih. Pearsonovim  $X^2$  testom nije pokazana statistički značajna razlika u preživljavanju bolesnika sa očuvanim refleksom zenica na svetlost na prijemu u bolnicu ( $p=1,00$ ). U danu promene stanja svesti, ovaj odnos je ostao isti, dok je u poslednjem danu hospitalizacije 122 (94,6%) bolesnika je imalo očuvan reflex zenica na svetlost (svi iz grupe preživelih i 42 (85,7%) iz grupe umrlih). Pearsonovim  $X^2$  testom pokazana je visoka statistički značajna razlika u preživljavanju i postojanju reakcije zenica na svetlost na kraju hospitalizacije ( $p=0,001$ ) (Grafikon 9).

Grafikon 9. Refleks zenica na svetlost na kraju hospitalizacije



Miotične zenice na prijemu u bolnicu imalo je 27 (20,9%) bolesnika od kojih 11 (13,8%) iz grupe preživelih i 16 (32,7%) iz grupe umrlih. Pearsonovim  $X^2$  testom pokazano je statistički značajno češće prisustvo miotičnih zenica na prijemu u bolnicu kod umrlih bolesnika ( $p=0,016$ ) (Grafikon 10).

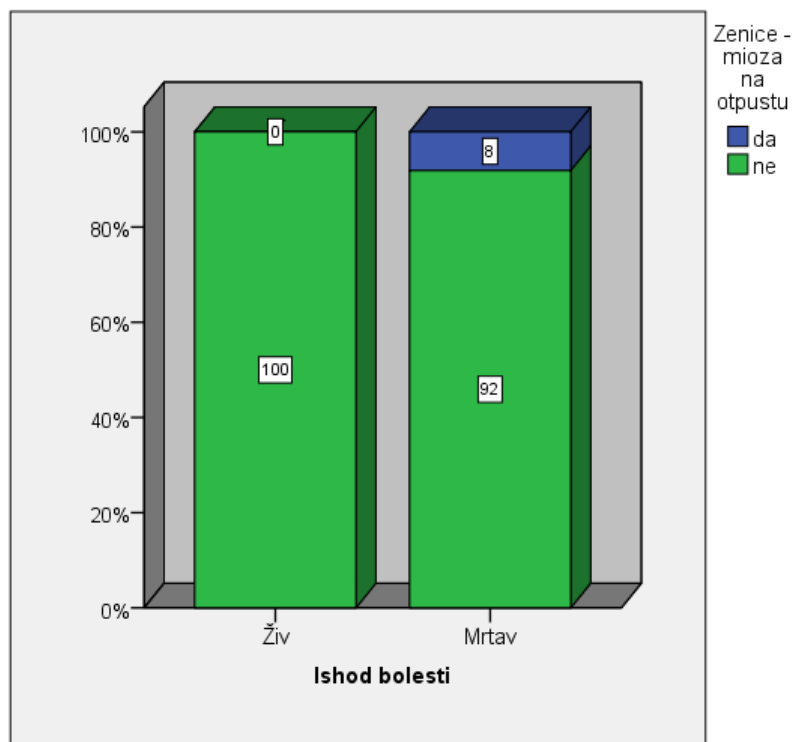
Grafikon 10. Prisustvo miotičnih zenice na prijemu u bolnicu



U danu promene stanja svesti 5 (3,9%) bolesnika je imalo miotične zenice (1 (1,25%) iz grupe preživelih i 4 (8,2%) iz grupe umrlih), da bi u poslednjem danu hospitalizacije 4 (8,2%) bolesnika imalo miotične zenice i to svi iz grupe umrlih. Pearsonovim  $X^2$  testom nije pokazana statistički značajna razlika u preživljavanju bolesnika i prisustvu miotičnih zenica u danu promene stanja svesti ( $p=0,069$ ), ali je pokazana statistički značajno češće prisustvo miotičnih zenica na kraju hospitalizacije kod umrlih bolesnika (8% vs 0%;  $p=0,019$ )(Grafikon 11).

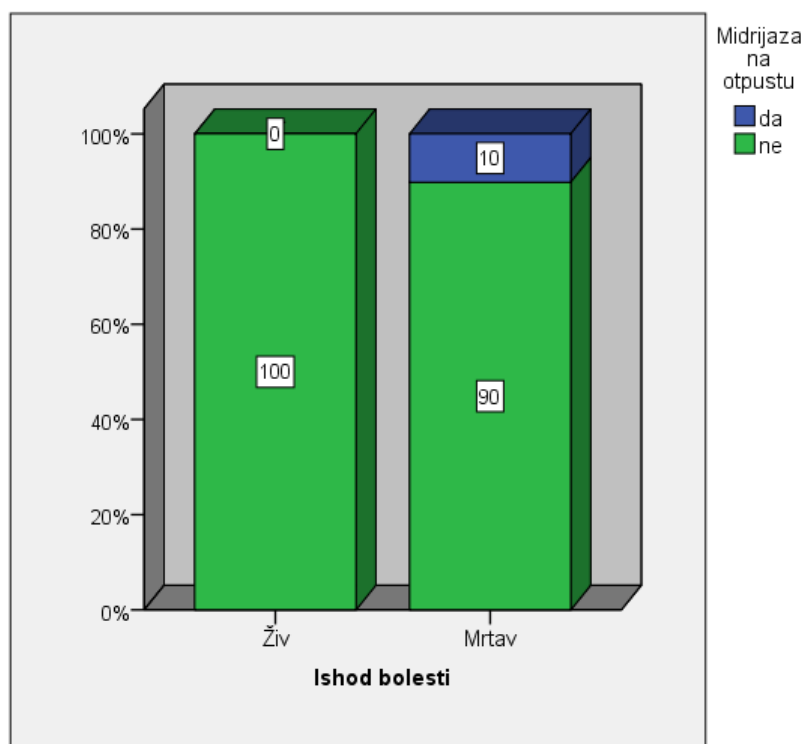


Grafikon 11. Prisustvo miotičnih zenice kod bolesnika obe grupe na kraju hospitalizacije



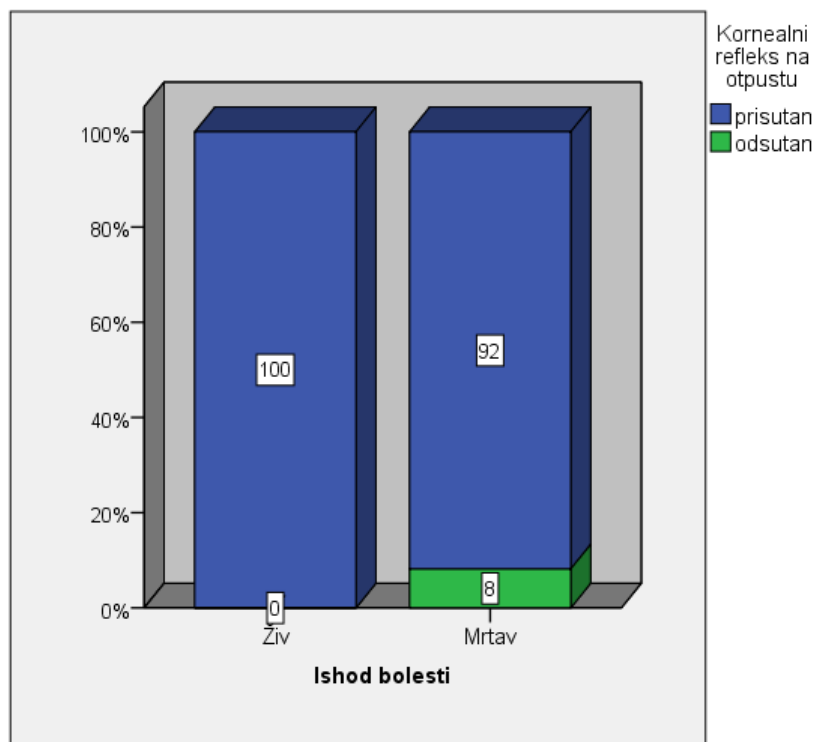
Midrijatične zenice je na prijemu imao samo jedan (1,25%) bolesnik iz grupe preživelih, dok je u promeni stanja svesti midrijaza bila prisutna kod 2 (4,1%) bolesnika iz grupe umrlih, a u poslednjem danu hospitalizacije postojala je kod 5 (10,2%) bolesnika iz grupe umrlih. Pearsonovim  $X^2$  testom nije pokazana statistički značajna razlika u preživljavanju u odnosu na postojanje midrijatičnih zenica na prijemu u bolnicu i u danu promene stanja svesti ( $p=1,00$ ;  $p=0,142$ ), ali je pokazana statistički značajna razlika u preživljavanju i postojanju midrijaze na kraju hospitalizacije ( $p=0,007$ )(Grafikon 12).

Grafikon 12. Prisustvo midrijatičnih zenica na kraju hospitalizacije



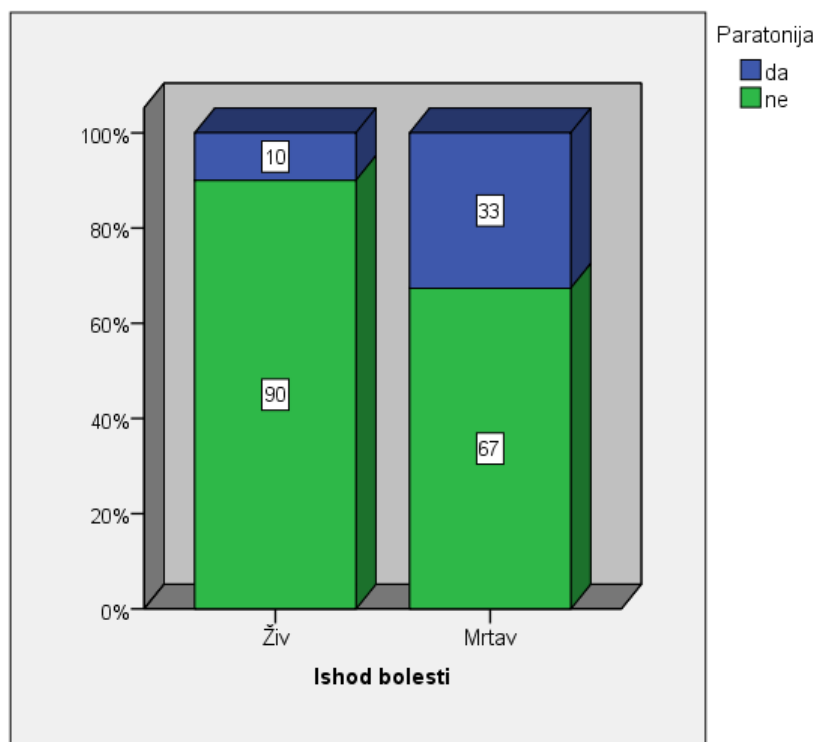
Kornealni refleks je bio prisutan kod 128 (99,2%) bolesnika na prijemu u bolnicu i to kod 79 (98,6%) iz grupe preživelih i 49 (100%) iz grupe umrlih. Pearsonovim  $X^2$  testom nije pokazana je statistički značajna razlika u prisustvu kornealnog refleksa na prijemu u bolnicu i preživljavanju bolesnika ( $p=1,00$ ). U danu promene stanja svesti, ovaj odnos je ostao isti ( $p=1,00$ ), da bi na kraju hospitalizacije 125 (96,9%) bolesnika imalo pozitivan kornealni refleks (svi iz grupe preživelih i 45 (91,8%) iz grupe umrlih), odnosno 4 (8,2%) iz grupe umrlih je imalo odsutan kornealni refleks. Pearsonovim  $X^2$  testom pokazano je statistički značajno češće preživljavanje bolesnika kod prisustnog kornealnog refleksa na kraju hospitalizacije ( $p=0,019$ )(Grafikon 13).

Grafikon 13. Prisustvo kornealnog refleksa na kraju hospitalizacije kod preživelih i umrlih bolesnika



Ukupno 32 (24,8%) bolesnika imalo je paratoniju u neurološkom nalazu i to 8 (10,0%) iz grupe preživelih i 24 (49,0%) iz grupe umrlih. Pearsonovim  $X^2$  testom pokazano je statistički značajno češće preživljavanje bolesnika u odsustvu paratonije u neurološkom nalazu ( $p=0,002$ )(Grafikon 14).

Grafikon 14. Prisustvo paratonije u neurološkom nalazu kod preživelih i umrlih bolesnika



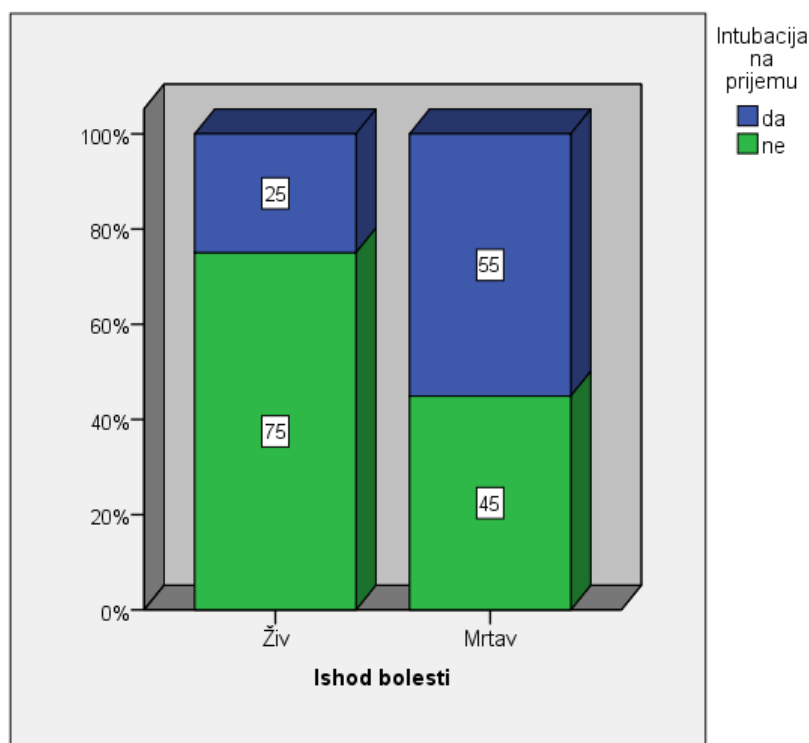
#### 4.5.6 Potreba za intubacijom i mehaničkom ventilacijom

Tokom hospitalizacije ukupno 73 (56,6%) bolesnika je bilo intubirano od toga 27 (33,8%) iz grupe preživelih i 46 (93,9%) iz grupe umrlih. Pearsonovim  $X^2$  testom pokazana je visoka statistički značajna razlika u potrebi za intubacijom između grupe preživelih i grupe umrlih tokom hospitalizacije ( $p < 0,0001$ ).

Bolesnici su intubirani između prvog i 39 dana (medijana=1), u grupi preživelih između 1 i 4 dana (medijana=1), a u grupi umrlih između 1 i 39 dana (medijana=1). Mann-Whitneyevim testom nije pokazana statistički značajna razlika u potrebi za intubacijom i preživljavanju u vremenu (danima) između grupa ( $p=0,132$ ). Trajanje intubacije kretalo se između 1 i 31 dan (medijana=6), za grupu preživelih između 2 i 24 dana (medijana=5) i za grupu umrlih između 1 do 31 dan (medijana=9). Mann-Whitney-jevim testom, nije pokazana statistički značajna razlika u trajanju intubacije i preživljavanju bolesnika ( $p=0,085$ ).

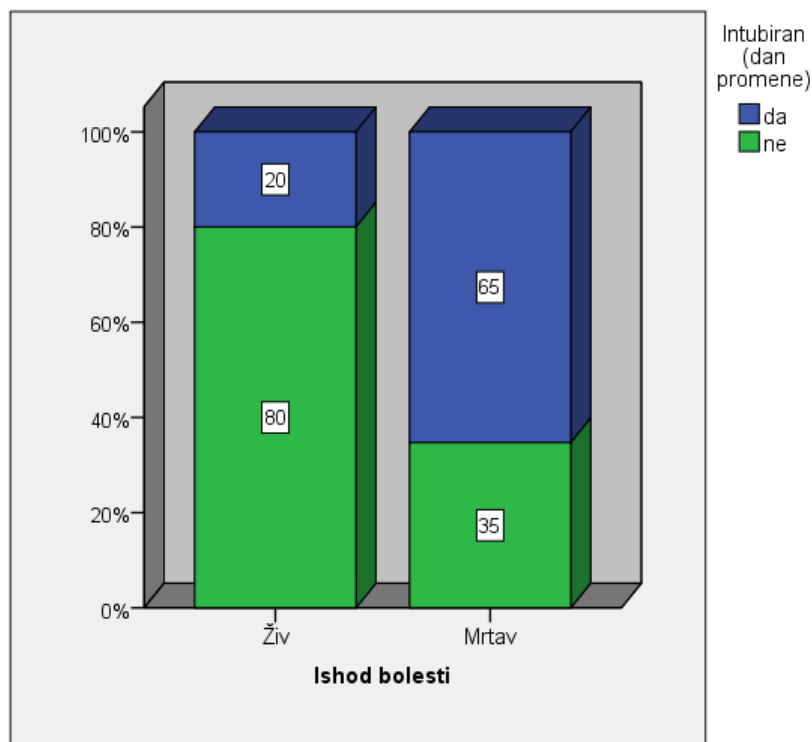
Prvog dana hospitalizacije intubirano je ukupno 47 (36,4%) bolesnika (20 (25%) iz grupe preživelih i 27 (55,1%) iz grupe umrlih). Pearsonovim X<sup>2</sup> testom pokazana je statistički značajna razika u preživljavanju i potrebi za intubacijom prvog dana hospitalizacije između grupa (p=0,001)(Grafikon 15).

Grafikon 15. Potreba za intubacijom prvog dana hospitalizacije između grupa



U danu promene stanja svesti intubirano je 48 (37,2%) bolesnika (16 (20%) iz grupe preživelih i 32 (65,3%) iz grupe umrlih). Pearsonovim X<sup>2</sup> testom pokazana je visoka statistički značajna razlika u preživljavanju i potrebi za intubacijom u promeni stanja svesti između grupa (p<0,0001)(Grafikon 16).

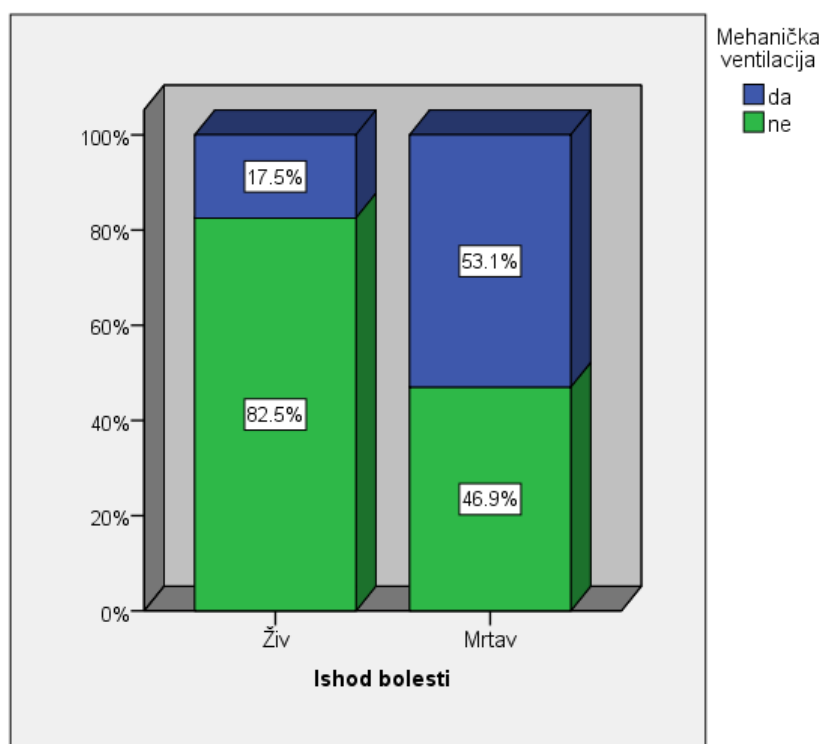
Grafikon 16. Potreba za intubacijom u promeni stanja svesti izmedju bolesnika preživele i umrle grupe



U poslednjem danu hospitalizacije 69,4% bolesnika iz grupe umrlih bilo je intubirano.

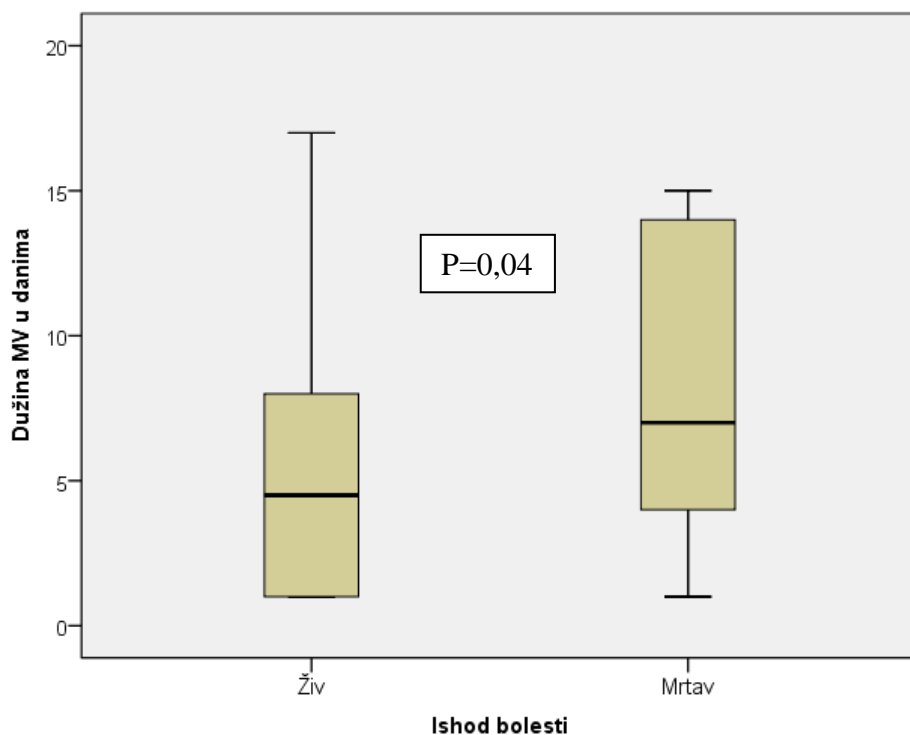
Kod 40 (31%) bolesnika je u periodu promene stanja svesti bila neophodna mehanička ventilacija. U grupu preživelih 14 (17,5%) bolesnika imalo je potrebu za mehaničkom ventilacijom, dok je u grupi umrlih bilo njih 26 (53,1%). Pearsonovim  $X^2$  testom pokazana je visoko statistički značajna razlika u preživljavanju i potrebi za mehaničkom ventilacijom izmedju grupa ( $p < 0,0001$ ) (grafikon 17).

Grafikon 17. Potreba za mehaničkom ventilacijom tokom hospitalizacije izmedju grupa



Dužina mehaničke ventilacije kretala se od 1 do 57 dana (medijana=6). U grupi preživjelih dužina mehaničke ventilacije iznosila je od 1 do 17 dana (medijana=4,5), a u grupu umrlih od 1 do 57 dana (medijana=7). Mann-Whitny-jevim testom, pokazana je statistički značajna razlika u preživljavanju bolesnika i dužini mehaničke ventilacije tokom hospitalizacije ( $p=0,042$ ) (grafikon 18).

Grafikon 18. Dužina mehaničke ventilacije i preživljavanje tokom hospitalizacije izmedju grupa



#### 4.6. Epileptični napadi

Epileptični napadi su se javili kod ukupno 69 (53,5%) bolesnika i to kod 46 (57,5%) iz grupe preživlih i 23 (47,0%) iz grupe umrlih. Pearsonovim  $X^2$  testom nije pokazana statistički značajna razlika u preživljavanju bolesnika i prisustvu epileptičkih napada ( $p=0,243$ ).

Epileptički napadi su se javljali izmedju prvog i 25. dana hospitalizacije (medijana=1). Kod bolesnika iz grupe preživelih epileptički napadi su se javljali izmedju 1-17 dana (medijana=1), a kod bolesnika iz grupe umrlih izmedju 1-25 dana (medijana=1), sa najvećom učestalošću pojave prvog dana hospitalizacije. Mann-Whitney-jevim testom nije pokazana statistički značajna razlika u preživljavanju bolesnika i vremenu pojave epileptičkih napada ( $p=0,801$ ).

Kod ukupno 23 (17,8%) bolesnika 12 (15%) iz grupe preživelih i 11 (22,5%) iz grupe umrlih epileptički napadi su se javljali pored prvog dana i tokom dalje hospitalizacije, dok je njih 46



(35,7%), (34 (42,5%) iz grupe preživelih i 12 (24,5%) iz grupe umrlih) epileptičke napade imalo samo prvog dana hospitalizacije. Pearsonovim  $X^2$  testom nije pokazana statistički značajna razlika u preživljavanju bolesnika i učestalosti epileptičkih napada tokom dalje hospitalizacije ( $p=0,071$ ).

U odnosu na broj epileptičkih napada, bolesnici su svrstani u tri kategorije: I 1-4 napada, II 5-9 napada, III  $\geq 10$  napada. Rezultati su prikazani u Tabeli 8. Pearsonovim  $X^2$  testom pokazana je statistički značajno redja pojava napada (1-4) kod preživelih bolesnika ( $p=0,011$ )(Tabela 7).

Tabela 7. Poredjenje učestalosti broja epileptičkih napada izmedju grupa

		Ishod bolesti		P	
		Preživeli	Umrli		
<b>Poredjenje učestalosti broja epileptičkih napada:</b>	<b>1-4 puta</b>	N	33	9	<b>0.011</b>
		%	75,0%	39,1%	
	<b>5-9 puta</b>	N	2	4	
		%	4,5%	17,4%	
	<b>10 i više puta</b>	N	9	10	
		%	20,5%	43,5%	
<b>Ukupno</b>		N	44	23	
		%	100,0%	100,0%	

Distribucija različitih tipova epileptičkih napada izmedju grupa prikazana je u Tabeli 8.

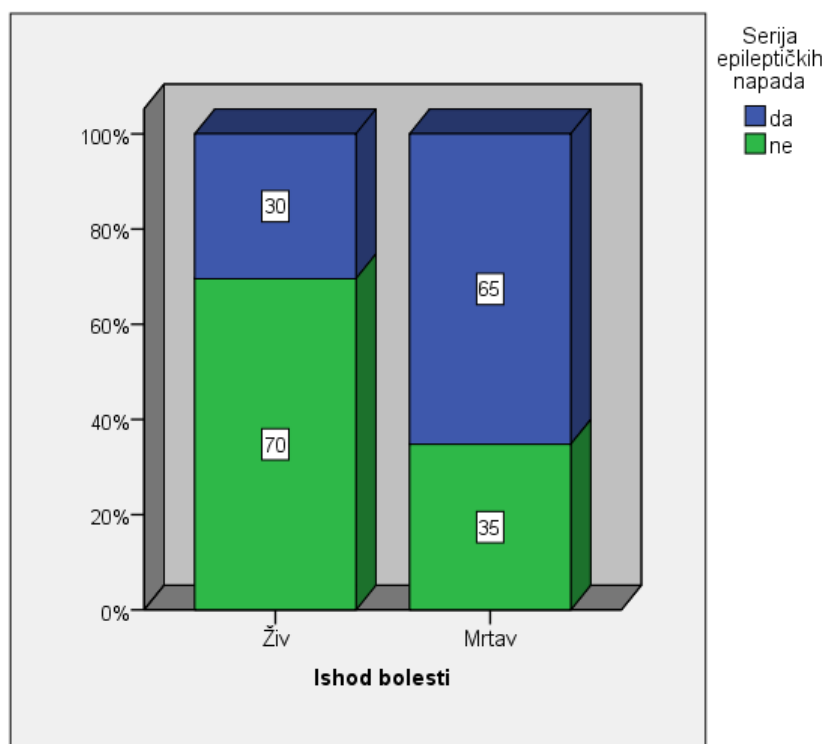
Tabela 8. Distribucija različitih tipova epileptičkih napada izmedju grupe preživelih I umrlih bolesnika

Tipovi epileptičkih napada	Preživeli N (%)	Umrli N (%)	P
<b>Fokalni napadi</b>	13/16,3%	10/20,4%)	0.206
<b>Generalizovani napadi</b>	30/37,5%	13/26,5%	0.482
<b>Fokalni sa sekundarnom generalizacijom</b>	12/15,0%	6/12,2%	1.00
<b>Epileptički status</b>	5/6,3%	4/8,2%	1.00
<b>Ukupno</b>	80/100%	49/100%	

Konvulzivni epileptički status je bio zabeležen kod 4 bolesnika (3,1%) (po 2 bolesnika iz svake grupe, preživelih 2,5% vs umrli 4,1%;  $p=0,634$ ), dok je nekonvulzivni bio prisutan kod ukupno 5 bolesnika (3,9%) (jedan bolesnik iz grupe preživelih i 4 bolesnika iz grupe umrlih; 0,8% vs 8,2%;  $p=0,049$ ). Pearsonovim  $X^2$  testom, pokazana je statistički značajno češća pojava nekonvulzivnog epileptičkog statusa kod umrlih bolesnika.

Od ukupno 69 bolesnika sa epileptičkim napadima, njih 29 (42,1%) je imalo seriju epileptičkih napada. Pearsonovim  $X^2$  testom pokazana je statistički značajno veća učestalost serije epileptičkih napada kod umrlih bolesnika ( $p=0,006$ )(Grafikon 19).

Grafikon 19. Prisustvo serije epileptičkih napada izmedju preživelih i umrlih bolesnika



#### 4.7. EEG promene i encefalopatija

Znake encefalopatskog nalaza na EEGu imali su svi bolesnici na početku hospitalizacije. Rezultati rasprostranjenosti različitih tipova encefalopatija u početku bolesti prikazani su u Tabeli 9. Pearsonovim  $X^2$  testom pokazana je statistički značajna razlika u

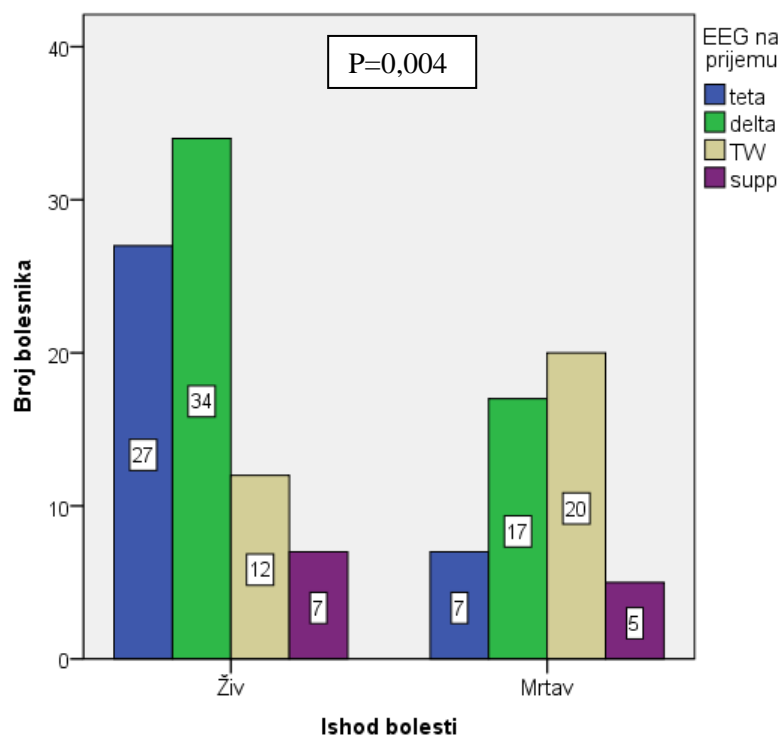
preživljavanju bolesnika i tipu encefalopatije ( $p=0,004$ )(Grafikon 20). Reaktivnost nije postojala kod 26 bolesnika (13 iz grupe preživelih i 12 z grupe umrlih,  $p=0,261$ )

Tabela 9. Rasporostranjenost vrsta encefalopatija na prijemu u bolnicu izmedju preživelih i umrlih bolesnika

			Ishod bolesti		Ukupno
			Preživeli	Umrli	
EEG na prijemu u bolnicu	teta	N	27	7	34
		%	33,8%	14,3%	26,4%
	delta	N	34	17	51
		%	42,5%	34,7%	39,5%
	TW	N	12	20	32
		%	15,0%	40,8%	24,8%
	supp	N	7	5	12
		%	8,7%	10,2%	9,3%
Ukupno		N	80	49	129
		%	100.0%	100.0%	100.0%

TW-trifazični talasi; supp-supresija osnovne aktivnosti

Grafikon 20. EEG kod bolesnika preživele i umrle grupe u postavljanju dijagnoze encefalopatije



U promeni stanja svesti, dolazi do promene u EEG nalazu, pa je kod 20 naših bolesnika zabeležen uredan EEG nalaz. Zastupljenost ostalih EEG zapisa prikazan je u grafikonu 21. Pearsonovim X2 testom pokazana je visoka statistički značajna razlika u opisu EEGa u danu promene stanja svesti i preživljavanju izmedju grupa ( $p < 0,0001$ ) (Tablea 10, Grafikon 21). Umrli bolesnici su značajno češće imali registrovanu delta aktivnost, TW i supresiju osnovne aktivnosti. Reaktivnost nije postojala u 22 bolesnika (3 iz grupe preživelih i 19 iz grupe umrlih,  $p < 0,0001$ ).

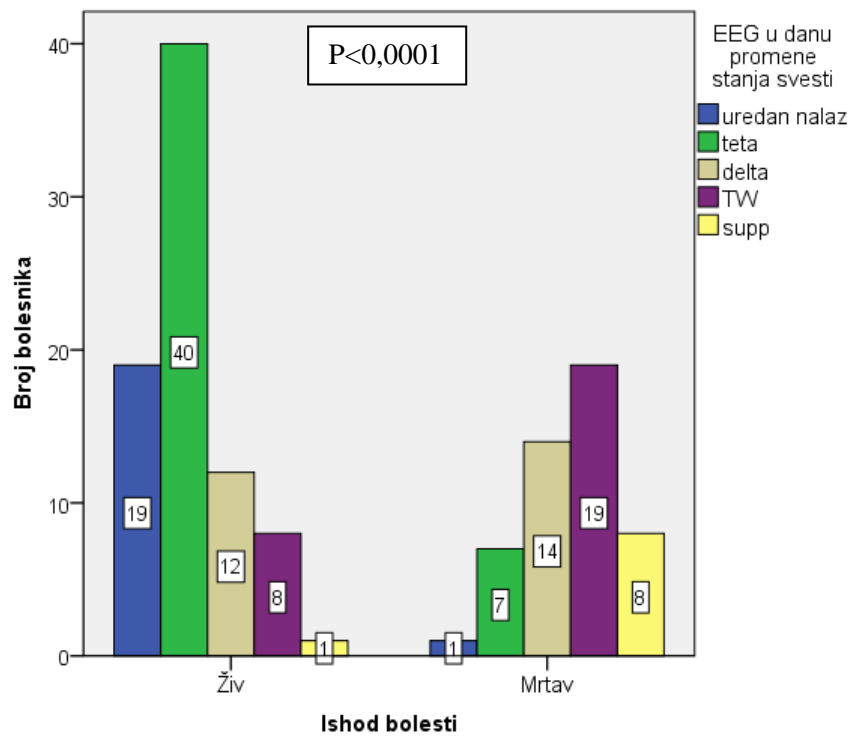
Na Slikama 1,2,3 i 4 prikazani su tipični EEG obrasci encefalopatija.

Tabela 10. Rasprostranjenost encefalopatija u danu promene stanja svesti izmedju grupe preživelih i umrlih bolensika

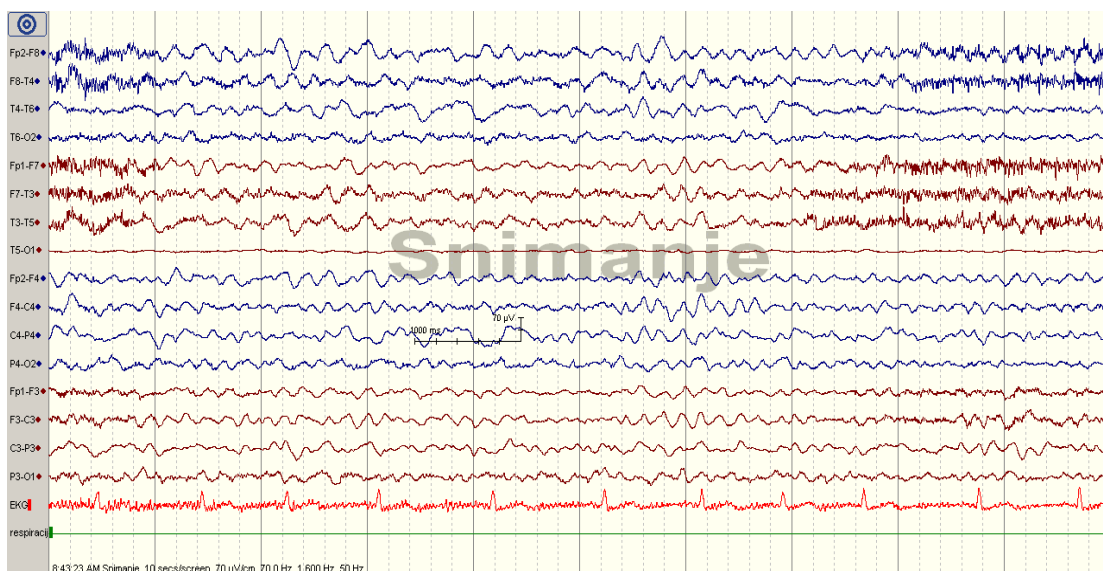
			Ishod posle 3 meseca		Ukupno	
			Preživeli	Umrli		
EEG u danu promene stanja svesti	uredan nalaz	N	19	1	20	
		%	23,8%	2,0%	15,5%	
	Teta	N	40	7	47	
		%	50,0%	14,3%	36,4%	
	Delta	N	12	14	26	
		%	15,0%	28,6%	20,2%	
	TW	N	8	19	27	
		%	10,0%	38,8%	20,9%	
	supp	N	1	8	9	
		%	1,2%	16,3%	7%	
	Ukupno		N	80	49	129
			%	100,0%	100,0%	100,0%

TW- trifazični talasi; spp- supresija osnovne aktivnosti

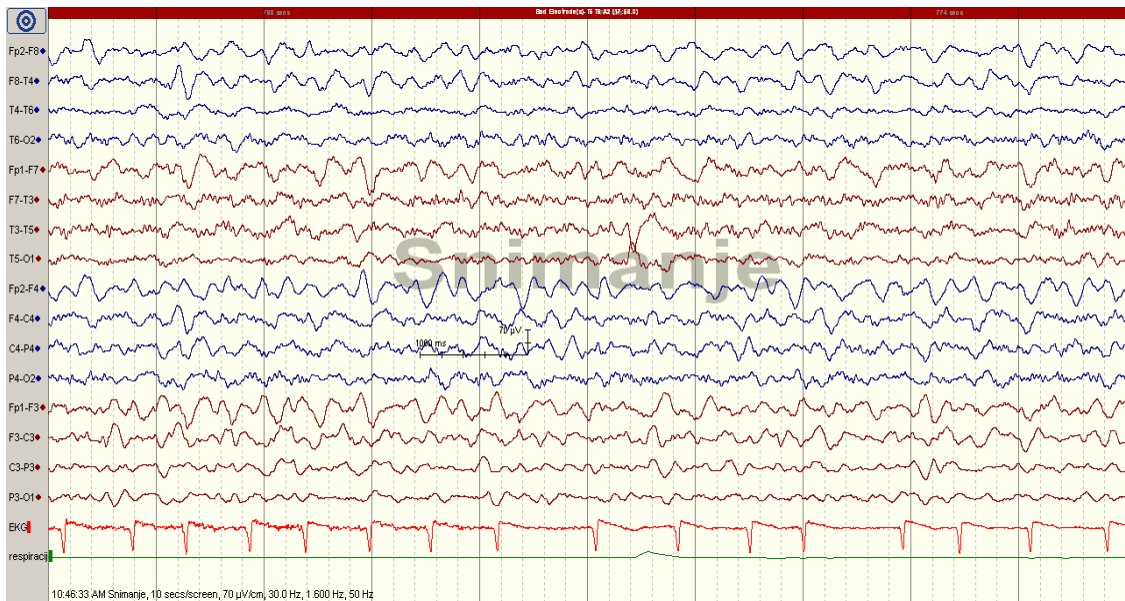
Grafikon 21. EEG encefalopatija u danu promene stanja svesti izmedju grupa preživelih i umrlih bolesnika (p<0,0001)



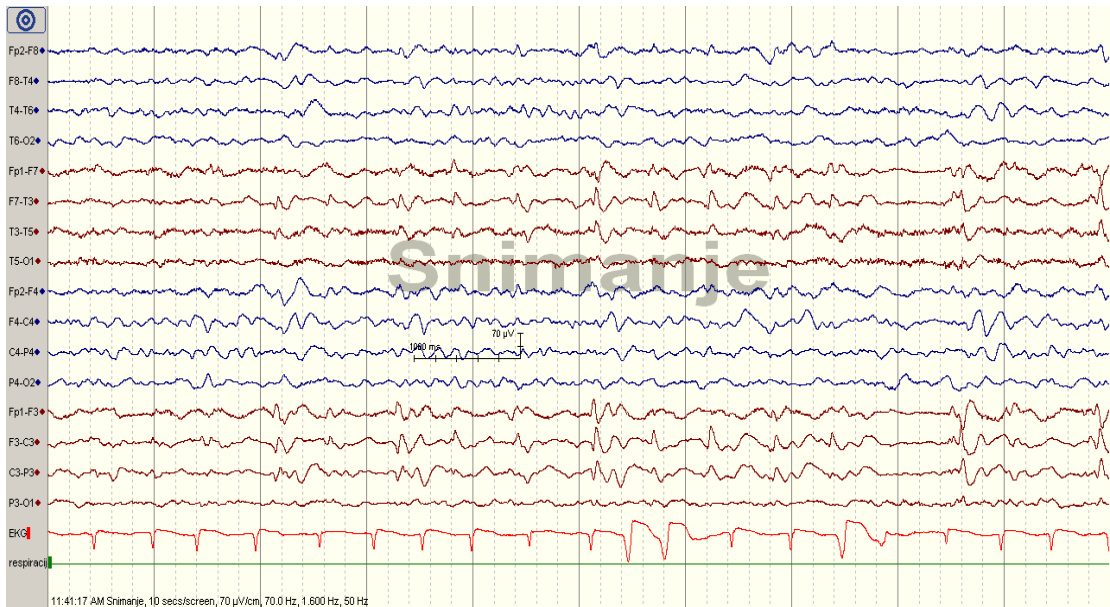
Slika 1. Predominantna teta aktivnost kod bolesnika preživele grupe



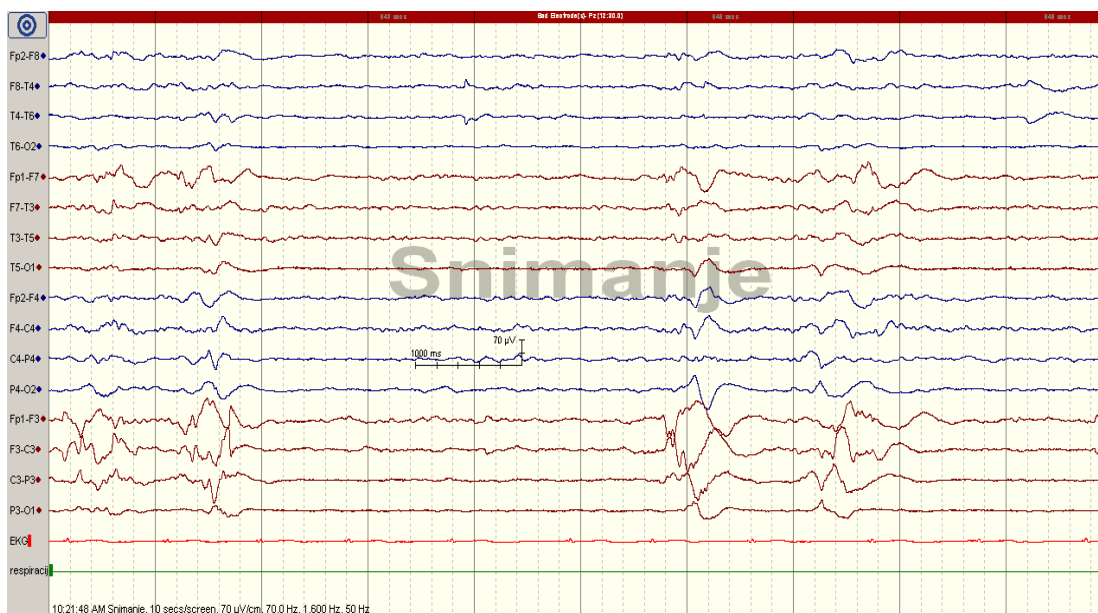
Slika 2. Predominantna delta aktivnost nad anterinim regionima prikazana EEGom kod bolesnika preživele grupe



Slika 3. TW talasi kod bolesnika sa hepatičnom encefalopatijom



Slika 4. Supresija osnovne aktivnosti sa BSP kod bolesnika umrle grupe



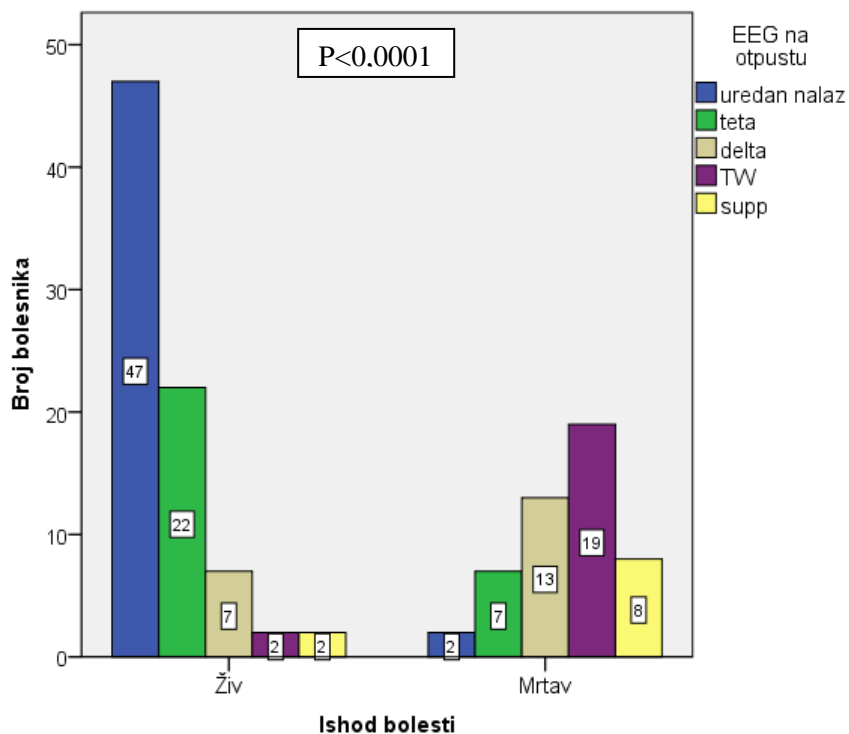
U posljednjem danu hospitalizacije/na otpustu iz bolnice, došlo je do promene u nalazu EEGu izmedju grupa. Uredan EEG nalaz zabeležen je kod 47 bolesnika koji su preživeli hospitalizaciju i kod samo dvoje iz grupe umrlih (Tabela 12). Pearsonovim  $X^2$  testom pokazana je visoka statistički značajna razlika u preživljavanju bolesnika i nalazu EEGa na kraju hospitalizacije/otpustu iz bolnice ( $p < 0,0001$ ) (Tabela 11, Grafikon 22). Reaktivnost nije postojala u 22 bolesnika (3 iz grupe preživelih i 19 iz grupe umrlih,  $p < 0,0001$ ).

Tabela 11. EEG encefalopatija u poslednjem danu hospitalizacije/na otpustu iz bolnice izmedju grupe preživelih i umrlih bolesnika

			Ishod posle 3 meseca		Ukupno
			Preživeli	Umrli	
EEG na otpustu	uredan nalaz	N	47	2	49
		%	58,8%	4,1%	38,0%
	Teta	N	22	7	29
		%	27,5%	14,3%	22,5%
	Delta	N	7	13	20
		%	8,7%	26,6%	15,5%
	TW	N	2	19	21
		%	2,5%	38,8%	16,3%
	Supp	N	2	8	10
		%	2,5%	16,3%	7,7%
Ukupno		N	80	49	129
		%	100,0%	100,0%	100,0%

TW- trifazični talsi; supp- supresija osnovne aktivnosti

Grafikon 22. EEG encefalopatija u poslednjem danu hospitalizacije/na otpustu iz bolnice izmedju grupe preživelih i umrlih bolesnika





Kod svih preživelih bolesnika, EEG na otpustu iz bolnice klasifikovan je u dve kategorije, uredan nalaz i prekomerna teta aktivnost. Uredan EEG nalaz imalo je 49 (51%) bolesnika dok je prekomerna teta encefalopatija opisana kod 47 (49%) njih.

Tri meseca od postavljanja dijagnoze metaboličke encefalopatije, kontrolni EEG je uradjen kod 72 bolesnika. Ukupno 51 (70,8%) bolesnik je imao uredan EEG nalaz, dok je njih 21 (29,2%) imalo encefalopatiju na EEGu (teta encefalopatiju) (Tabela 12).

Tabela 12. EEG na otpustu iz bolnice i tri meseca nakon postavljanja dijagnoze metaboličke encefalopatije (ME) na kontrolnom pregledu

EEG na otpustu iz bolnice		EEG nakon tri meseca od postavljanja dijagnoze ME	
Uredan nalaz 49 (51.0%)	Encefalopatija 47 (49.0%)	Uredan 51 (70.8%)	Encefalopatija 21 (29.2%)
Ukupno 96 (100.0%)		Ukupno 72 (100.0%)	

Pored encefalopatskog EEGa bolesnici su na EEGu imali i epileptičke, neepileptičke i mešane obrasce.

Epileptičke promene na EEGu bile su zastupljene kod 14 (10,9%) bolesnika (po 7 iz svake grupe) i označene su kao šiljci (kod 5 preživelih i 3 iz grupe umrlih), šiljak talas kompleksi (kod 2 preživelih i 3 iz grupe umrlih) i šiljak spor talas kompleksi (kod 1 iz grupe umrlih). Pearsonovim X<sup>2</sup> testom nije pokazana statistički značajna razlika u preživljavanju bolesnika i postojanju epileptičkih promena na EEGu (p=0,481).

U danu promene stanja svesti i na kraju hospitalizacije/poslednjem danu hospitalizacije, pojava epileptičkih grafoelemenata ostaje ista u grpi preživelih i umrlih. Pearsonovim X<sup>2</sup> testom nije pokazana statistički značajna razlika u preživljavanju bolesnika i zastupljenosti epileptičkih obrazaca u danu promene stanja svesti (p=0,377) i na otpustu iz bolnice/poslednjem danu hospitalizacije (p=0,325).

Neepileptički obrasci (FIRDA, IRDA, OIRDA, TIRDA) su zabeleženi u obe grupe bolesnika. U početku bolenti IRDA je opisana kod 12 bolesnika (9,3%) (7 iz grupe preživelih i 5 iz grupe umrlih; p=1,0). FIDRA kod 8 bolesnika (6,2%) (5 iz grupe preživelih i 3 iz grupe umrlih; p=1,0), TIRDA kod 3 bolesnika (2,3%) (2 iz grupe preživelih i 1 iz grupe umrlih; p=1,0) i OIRDA kod jednog bolesnika iz grupe umrlih. U promeni stanja svesti IRDA

je bila prisutna u 14 (10,9%) bolesnika (8 iz grupe preživelih i 6 iz grupe umrlih;  $p=1,0$ ), a FIRDA kod 9 bolesnika (6,8%) (6 iz grupe preživelih i 3 iz grupe umrlih;  $p=0,708$ ), TIRDA kod 3 (2,3%) (1 uz grupe preživelih i 2 iz grupe umrlih;  $p=1,0$ ) i OIRDA kod 2 bolesnika (1,6%) (po jedan iz svake grupe;  $p=1,0$ ).

Mešani obrasci (PLEDs, BiPEDs, GPEDs) na početku bolesti nisu zabeleži ni kod jednog bolesnika, dok su u pogoršanju PLEDs zabeleženi kod jednog bolesnika iz grupe umrlih a u poslednjem danu hospitalizacije su zabeleženi BiPEDs kod jednog bolesnika takodje iz grupe umrlih.

#### 4.8. Delirijum

Delirijum je bio zastupljen kod 79 (61,2%) bolesnika i to kod 54 (67,5%) iz grupe preživelih i 25 (51,0%) iz grupe umrlih. Pearsonovim  $X^2$  testom nije pokazana statistički znajna razlika u učestalosti delirijuma kod preživelih i umrlih bolesnika ( $p=0,0951$ ) (Tabela 13).

Tabela 13. Zastupljenost delirijuma izmedju grupe preživelih i umrlih bolensika

Ishod bolesti		Ukupno (%)	Živi N(%)	Mrtvi N (%)	P
Delirijum	DA	79	54	25	0,095
	%	61,2%	67,5%	51,0%	
NE	50	26	24		
	%	38,8%	32,5%	49,0%	
Ukupno		129	80	49	
		100,0%	100,0%	100,0%	

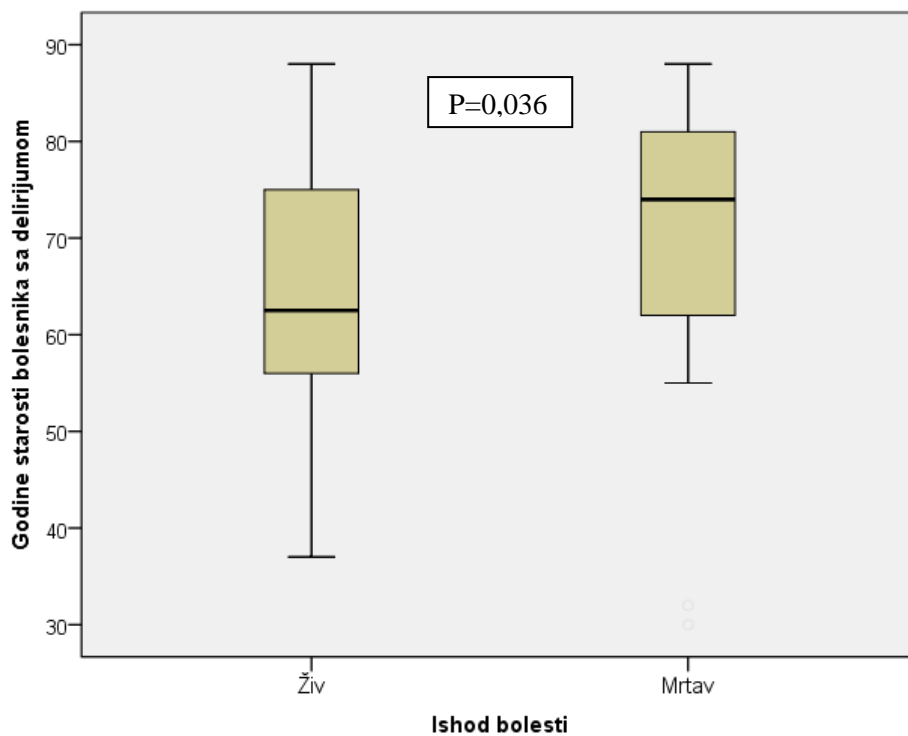
Procena postojanja delirijuma pomoću CAM-ICU skale nije mogla biti učinjena kod 18 (14%) bolesnika, i to kod 14 (10,9%) bolesnika zbog odsustva svesti tokom cele hospitalizacije i 4 (3,1%) zbog nemogućnosti govora (troje njih je bilo sa mentalnom retardacijom a jedan bolesnik je bio afazičan).

U grupi bolesnika sa delirijumom, bilo je ukupno 48 muškaraca (35 iz grupe preživelih i 13 iz grupe umrlih) i 31 žena (19 iz grupe preživelih i 12 iz grupe umrlih). Pearsonovim  $X^2$

testom nije pokazana statistički značajna razlika u preživljavanju bolesnika i zastupljenosti u polu ( $p=0,278$ ).

Bolesnici sa delirijumom bili su stari prosečno  $65,8 \pm 13,8$  godina, u grupi preživelih  $63,6 \pm 12,8$  a u grupi umrlih  $70,5 \pm 15,0$ . Studentovim T testom pokazano je statistički značajno veće preživljavanje mlađih bolesnika sa delirijumom ( $p=0,036$ )(Grafikon 23).

Grafikon 23. Prosečne godine starosti bolesnika sa delirijumom kod preživelih i umrlih bolesnika



Poredeći godine bolesnika sa delirijumom, njih 37 (46,8%) je imalo 65 godina i manje, a 42 (53,2%) bolesnika je bilo starije od 65 godina. Pearsonovim  $X^2$  testom pokazana je statistički značajna veća smrtnost kod bolesnika starijih od 65 godina ( $p=0,022$ ) (Tabela 14).

Tabela 14. Preživljavanje bolesnika sa delirijumom u odnosu na godine starosti

			Ishod bolesti (posle 3 meseca)		Ukupno	P
			Živ	Mrtav		
Dobne grupe	<=65	N	30	7	37	<b>0,022</b>
		%	55,6%	28,0%	46,8%	
	> 65	N	24	18	42	
		%	44,4%	72,0%	53,2%	
Svega	N	54	25	79		
	%	100,0%	100,0%	100,0%		

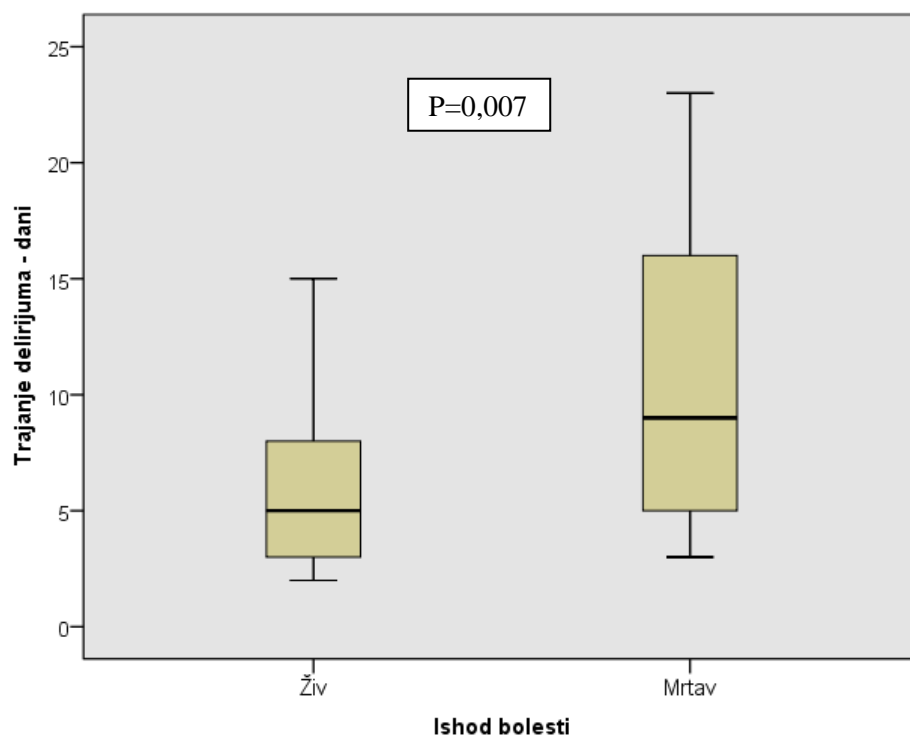
Ukupno 24 (30,4%) bolesnika sa delirijumom je bilo na MV, i to 9 (16,7%) iz grupe preživelih i 15 (60,0%) iz grupe umrlih. Pearsonovim  $X^2$  testom pokazana je visoka statistička značajna razlika u preživljavanju bolesnika i prisustvu mehaničke ventilacije ( $p < 0,0001$ ) (Tabela 15).

Tabela 15. Prisustvo mehaničke ventilacije kod bolesnika sa delirijumom

Delirijum i MV			Ishod bolesti (posle 3 meseca)		Ukupno	P
			Živ	Mrtav		
DA	N	9	15	24	<b>0,0001</b>	
	%	16,7%	60,0%	30,4%		
NE	N	45	10	55		
	%	83,3%	40,0%	69,6%		
Svega	N	54	25	79		
	%	100,0%	100,0%	100,0%		

Trajanje delirijuma iznosilo je od 2 do 87 dana (medijana=6), i to u grupi preživelih od 2 do 87 dana (medijana=5), a u grupi umrlih od 3 do 66 dana (medijana=9). Mann-Whitney-jev testom pokazano je statistički značajno duže trajanje delirijuma kod umrlih bolesnika ( $p=0,007$ ) Grafikon 24.

Grafikon 24. Trajanje delirijuma u danima izmedju preživelih i umrlih bolesnika



#### 4.9. Radiološka dijagnostika

Pearsonovim  $X^2$  testom nije pokazana statistički značajna razlika u preživljavanju i nalazu CTa glave izmedju preživelih i umrlih bolesnika na prijemu u bolnicu i danu promene stanja svesti ( $p=0,799$ ;  $p=0,109$ ) (Tabela 16).

Tabela 16. CT glave kod preživelih i umrlih bolesnika u danu promene stanja svetsi

Dijagnostika		Ishod bolesti		Ukupno	P
		Preživeli	Umrli		
CT glave	uredan nalaz	N	34	11	45
		%	42,5%	22,5%	34,9%
	fokalni edem	N	2	1	3
		%	2,5%	2,0%	2,3%
	difuzni edem	N	6	3	9
		%	7,5%	6,1%	7,0%
	reduktivne promene	N	30	30	60
		%	37,5%	61,2%	46,5%
	Drugo	N	8	4	12
		%	10,0%	8,2%	9,3%
Ukupno		N	80	49	129
		%	62.0%	38.0%	100.0%

Kod 29 (22,5%) bolesnika uradjena je MR glave, čiji je opis klasifikovan u pet kategorija (reduktivne promene, meningoencefalitis, posteriorni reverzibilni encefalopatija sindrom (PRES), leukoencefalopatija i drugo). Reduktivne promene zabeležene su kod 7 naših bolesnika (5 preživelih, 2 umrlih), meningoencefalitis kod 7 bolesnika (7 preživelih), PRES kod jednog bolesnika (1 preživeli), leukoencefalopatija kod 6 bolesnika (3 preživelih i 3 umrlih) i drugo (ciste, raniji moždani udari, ex vacuo hidrocefalus) kod 8 bolesnika (7 preživelih i 1 iz umrle grupe). Pearsonovim  $X^2$  testom nije pokazana statistički značajna razlika u preživljavanju i nalazu MRa glave ( $p=0,261$ ).

Svim bolesnicima je u na prijemu u bolnicu uradjen RTG srca i pluća. Ukupno 55 (42,6%) bolesnika je imalo patološki nalaz na RTGu pluća, dok je njih 74 (57,4%) imalo uredan nalaz. U grupi preživelih uredan nalaz je bio zabeležen kod 61 (76,3%) bolesnika, dok je broj bolesnika u grupi umrlih sa urednim nalazom bio 13 (26,5%). Bronhopneumonija i pleuralni izliv bili su zastupljeni kod 19 (23,8%) preživelih bolesnika, dok je u grupi umrlih bilo njih 36 (73,5%). Poredeći nalaze RTG srca i pluća, Pearsonovim  $X^2$  testom pokazana je visoko statistički značajna razlika u prisustvu bronhopneumonije i pleuralnog izliva kod umrlih bolesnika ( $p<0,0001$ ;  $p=0,031$ ) (Tabela 17).

Tabela 17. Zastupljenost RTG srca i pluća na prijemu u bolnicu kod preživelih i umrlih bolesnika

<b>RTG srca i pluća</b>	<b>Preživeli N (%)</b>	<b>Umrli N (%)</b>	<b>P</b>
<b>Bronhopneumonija</b>	12 15,0%	34 69,4%	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Atalektaza</b>	2 2,5%	5 10,2%	0.104
<b>Izliv</b>	5 6,3%	10 20,4%	<b>0.031</b>
Ukupno	19 23,8%	36 73,5%	

U danu promene stanja svesti bronhopneumoniju na RTGu srca i pluća imalo 43 (33,4%) bolesnika od toga 11 (13,8%) iz grupe preživelih i 33 (67,3%) iz grupe umrlih. Pearsonovim X<sup>2</sup> testom pokazana je visoko statistički značajna razlika u prisustvu bronhopneumonije kod umrlih bolesnika (p<0,0001)

UZ abdomena u danu promene stanja svesti uradjen je kod svih naših bolesnika. U zavisnosti od opisa, nalaz je podeljen u tri kategorije: uredan nalaz, prisustvo ascitesa i drugo. Uredan nalaz bio je zastupljen kod 91 (70,5%) bolesnika, 58 (72,5%) iz grupe preživelih i 33 (67,3%) iz grupe umrlih. Ascites je bio zastupljen kod 20 (15,5%) bolesnika, 13 (16,3%) iz grupe preživelih i 7 (14,3%) iz grupe umrlih, dok su drugi nalazi (postojanje kalkuloze žučne kese ili bubrezima) postojali kod 18 (14,0%) pacijenata i to po 9 (11,3% vs 18,4%) iz svake grupe. Pearsonovim X<sup>2</sup> testom, nije pokazana statistički značajna razlika u preživaljavanju bolesnika i nalazu na UZ abdomena (p=0,524).

#### **4.10. Laboratorijske i imunološke analize likvora**

Kod 55 (42,6%) bolesnika u danu pogoršanja stanja svesti uradjena je lumbalna punkcija (LP). Citobiohemijski nalaz likvora bio je uredan kod 31 (24,0%) bolesnika (22 (27,5%) iz grupe preživelih i 9 (18,4%) iz grupe umrlih), hiperproteinorahija sa pleocitozom i hipoglikorahijom kod 1 (2,0%) bolesnika iz grupe umrlih, hiperproteinorahija sa pleocitozom i urednom glikorahijom kod 8 (6,2%) bolesnika (6 (7,5%) iz grupe preživelih i 2 (4,1%) iz

grupe umrlih) i izolovana hiperproteinorahija kod 15 (11,6%) bolesnika (7 (8,6%) iz grupe preživelih i 8 (16,3%) iz grupe umrlih). Pearsonovim  $X^2$  testom nije pokazana statistički značajna razlika u preživljavanju bolesnika i citobiohemijskom nalazu likvora u danu promene stanja svesti ( $p=0,332$ ).

Izoelektrično fokusiranje likvora uradjeno je kod 40 (31,0%) bolesnika. Uredan nalaz je opisan kod 35 (27,1%) bolesnika (25 (31,3%) iz grupe preživelih i 10 (20,4%) iz grupe umrlih), prisustvo oligoklonalnih traka u likvoru opisano je kod 2 (2,5%) bolesnika iz grupe preživelih, prisustvo intratekalne sinteze likvora opisano je kod 1 (2,0%) bolesnika iz grupe umrlih a sistemska imunska aktivacija kod 2 (1,6%) bolesnika, (po 1 iz svake grupe, 1,3% vs 2,0%). Pearsonovim  $X^2$  testom nije pokazana statistički značajna razlika u imunologiji likvora kod preživelih i umrlih bolesnika ( $p=0,370$ ).

#### 4.11. Vrste encefalopatija

Vrste encefalopatija medju grupama prikazane su u Tabeli 18. Pearsonovim  $X^2$  testom nije pokazana statistički značajna razlika u preživljavanju bolesnika sa različitim vrstama encefalopatije ( $p=0,073$ ), ali je primećeno najčešće javljanje sistemskih encefalopatija u obe grupe.

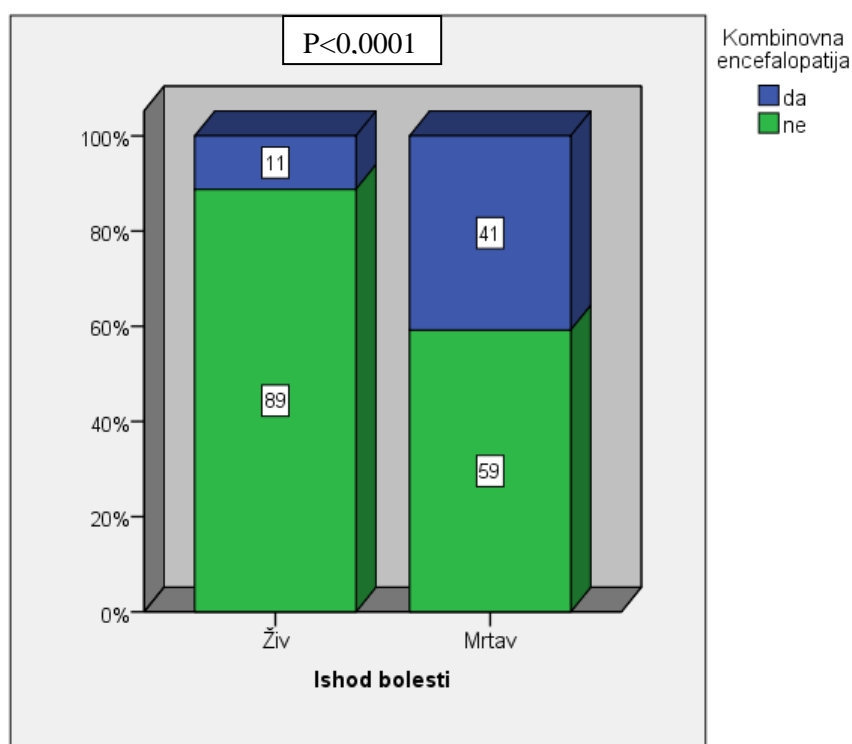
Tabela 18. Rasprostranjenost različitih vrsta encefalopatija izmedju grupe preživelih i umrlih bolesnika

			Ishod bolesti		Ukupno	P
			Preživeli	Umrli		
Encefalopatije	Hipoksične	N	2	5	7	0.073
		%	2,5%	10,2%	5,4%	
	Ishemijske	N	9	4	13	
		%	11,3%	8,2%	10,1%	
	Sistemske	N	63	40	103	
		%	78,7%	81,6%	79,8%	
	Toksične	N	6	0	6	
		%	7,5%	0,0%	4,7%	
Ukupno	N	80	49	129	0.073	
	%	100,0%	100,0%	100,0%		



Kod 29 (22,5%) bolesnika zabeleženo je postojanje mešane forme encefalopatije (postojanje dve ili više vrste bolesti) i to kod 9 (11,3%) bolesnika koji su preživeli hospitalizaciju i 20 (40,8%) koji su umrli. Pearsonovim testom pokazana je visoko statistički češće prisustvo mešovite forme encefalopatije kod umrlih bolesnika ( $p < 0,0001$ ) (Grafikon 25)

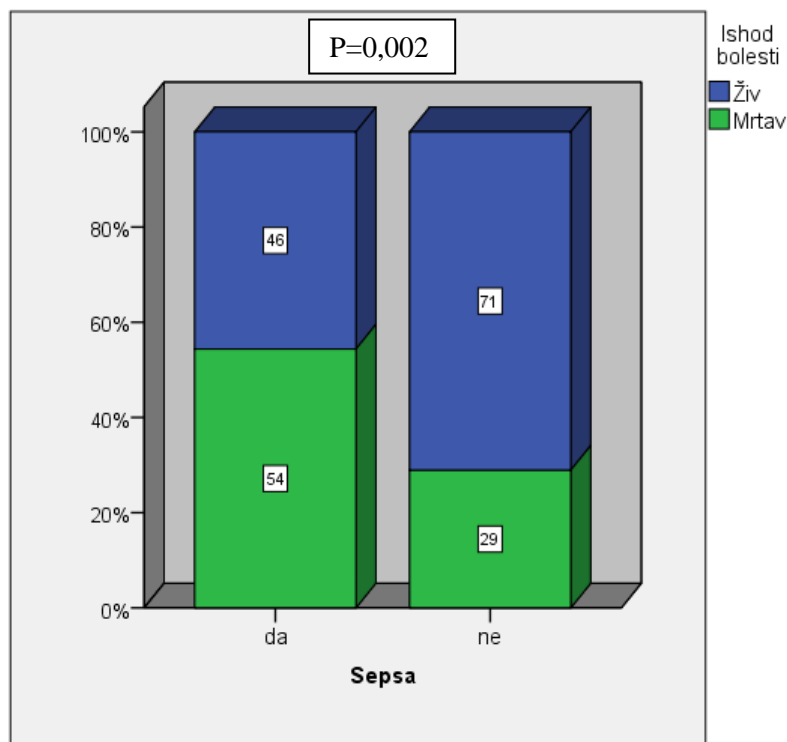
Grafikon 25. Zastupljenost mešane forme encefalopatije medju grupama preživelih i umrlih bolesnika



#### 4.11.1 Septična encefalopatija

Septična encefalopatija bila je zastupljena kod 46 (35,7%) bolesnika. Rezultati rasprostranjenosti septičke encefalopatije izmedju preživelih i umrlih bolesnika prikazani su u Tabeli 17. Pearsonovim  $X^2$  testom pokazana je statistički značajna razlika i znatno češći smrtni ishod kod bolesnika sa septičnom encefalopatijom ( $p = 0,002$ ). Grafikon 26.

Grafikon 26. Rasprostranjenost septičke encefalopatije kod preživelih i umrlih bolesnika



Od 46 (35,7%) bolesnika sa SE, njih 34 (26,4%) (18 (22,5%) iz grupe preživelih i 16 (32,7%) iz grupe umrlih) je imalo nozokomijalnu infekciju, dok je njih 12 (9,3%) (9 (11,3%) iz grupe preživelih i 3 (6,1%) iz grupe umrlih) infekciju dobilo u bolnici. Pearsonovim X<sup>2</sup> testom nije pokazana statistički značajna razlika u preživljavanju bolesnika i poreklu infekcije (p=0,307).

Od 26,4% bolesnika sa nozokomijalnom infekcijom, svega njih 18 (53,0%) je lečilo infekciju. Nozokomijalna infekcija je trajala između 1 i 12 dana, prosečno 3,6±2,6. Kod bolesnika preživele grupe i bolesnika umrle grupe, broj dana trajanja nozokomijalne infekcije se razlikovao. Studentovim T testom pokazana je statistički značajna razlika u preživljavanju bolesnika sa kraćim trajanjem nozokomijalne sepse (p=0,001) (Tabela 19).

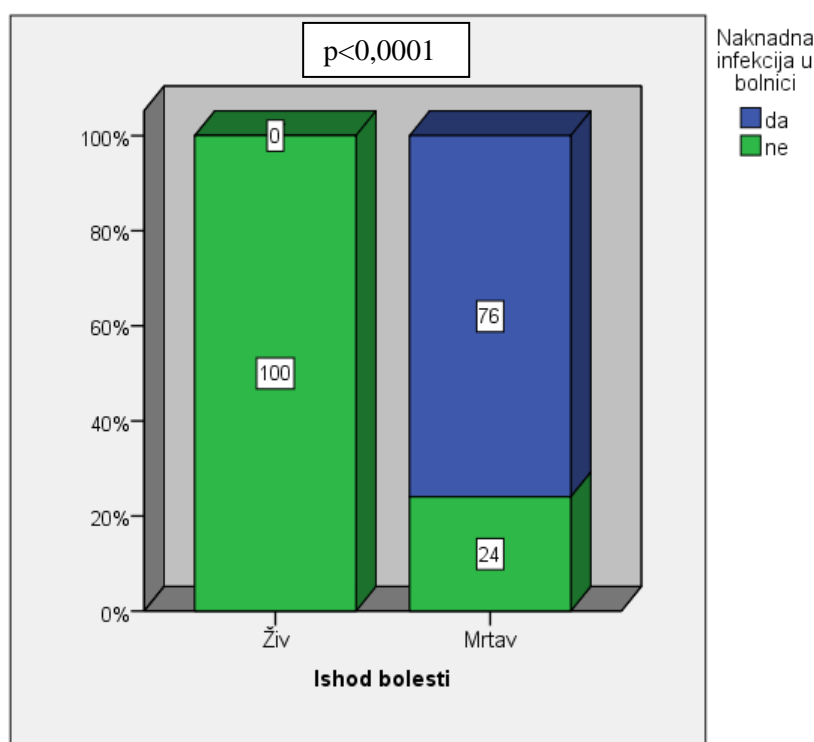
Tabela 19. Trajanje nozokomijalne infekcije kod preživelih i umrlih bolesnika

	Ishod bolesti	N	Mean	SD	P
<b>Trajanje nozokomijalne infekcije (dani)</b>	Preživeli	18	2.28	1.13	
	Umrli	16	5.13	2.94	<b>0.001</b>

Infekcija u bolnici zabaležena je kod 14 (10,8%) bolesnika i to kod 9 (11,3%) iz grupe preživelih i 5 (10,2%) iz grupe umrlih. Pearsonovim  $X^2$  testom nije pokazana statistički značajna razlika u preživljavanju bolesnika sa intrahospitalnom infekcijom ( $p=0,749$ ).

Ukupno 19 (14,7%) bolesnika je nakon izlečenja infekcije dobilo naknadnu sepsu. Pearsonovim  $X^2$  testom pokazana je visoko specifična statistički značajna razlika u znatno češćem smrtnom ishodu bolesnika sa naknadnom sepsom ( $p<0,0001$ ). Rezultati su prikazani u Grafikonu 27.

Grafikon 27. Zastupljenost ponovne sepse tokom hospitalizacije između grupa



Svi bolesnici sa sepsom imali su povišenu telesnu temperature (TT) i povišene laboratorijske biomarkere sepse (CRP, leukociti, prokalcitonin, sedimentacija). Poredeći ove varijable medju grupama Mann Whintneyevim testom nije pokazana statistički značajna razlika izmdju preživelih i umrlih bolesnika u pogledu vrednosti telesne temperature i biomarkera sepse ( $p=0,823$ ;  $p=0,202$ ;  $p=0,110$ ;  $p=0,354$ ;  $p=0,776$ ). Rezultati su prikazani u Tabeli 20.

Tabela 20. Vrednosti TT i biomarketa sepse izmedju grupe preživelih i umrlih bolesnika

	<b>Ishod bolesti</b>	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>P</b>
<b>Vrednost TT u sepsi</b>	Preživeli	27	38,8	0,9	0,823
	Umrli	19	38,7	1,0	
<b>CRP u sepsi</b>	Preživeli	26	187,4	90,9	0,202
	Umrli	19	225,1	102,0	
<b>Le u sepsi</b>	Preživeli	26	17,2	7,7	0,110
	Umrli	19	20,2	7,5	
<b>Prokalcitonin u sepsi</b>	Preživeli	24	4,9	6,1	0,354
	Umrli	17	10,2	16,0	
<b>SE u sepsi</b>	Preživeli	25	70,4	35,1	0,776
	Umrli	19	72,0	34,	

#### 4.11.2. Poremećaj elektrolita

Poremećaj elektrolita kao razlog encefalopatije imalo je 26 (20,2%) bolesnika i to 18 (22,5%) iz grupe preživelih i 8 (16,3%) iz grupe umrlih. Pearsonovim  $X^2$  testom nije pokazana statistički značajna razlika u preživljavanju bolesnika i poremećaju elektrolita ( $p=0,615$ )

Tabela 21. Zastupljenost poremećaja elektrolita kod preživelih i umrlih bolesnika

	<b>Ishod bolesti</b>	<b>N</b>	<b>Ukupno (%)</b>	<b>P</b>
<b>Hipo Na</b>	Preživeli	9	11/8,5%	0,531
	Umrli	2		
<b>Hiper Na</b>	Preživeli	3	5/3,9%	0,712
	Umrli	2		
<b>Hipo K</b>	Preživeli	3	4/3,1%	0,757
	Umrli	1		
<b>Hiper K</b>	Preživeli	1	1/0,8%	0,757
	Umrli	0		
<b>Hipo Ca</b>	Preživeli	3	4/3,1%	0,757
	Umrli	1		
<b>Hiper Ca</b>	Preživeli	1	1/0,8%	0,757
	Umrli	0		

### 4.11.3 Uremijska encefalopatija

Uremijska encefalopatija zabeležena je kod 20 (15,5%) bolesnika, i to kod 14 (17,5%) bolesnika iz grupe preživelih i 6 (12,2%) bolesnika iz grupe umrlih. Pearsonovim  $X^2$  testom nije pokazana statistički značajna razlika u preživljavanju bolesnika i postojanju bubrežne insuficijencije ( $p=0,781$ ).

U zavisnosti od tipa bubrežne insuficijencije bolesnici su podeljeni u dve kategorije: akutna bubrežna insuficijencija (ABI) i hronična bubrežna insuficijencija (HBI). ABI je bila zastupljena kod 7 (5,4%) bolesnika (4 (5,0%) iz grupe preživelih i 3 (6,1%) iz grupe umrlih) dok je HBI bila zastupljena u 13 (10,1%) bolesnika (7 (8,8%) iz grupe preživelih i 6 (12,2%) iz grupe umrlih). Pearsonovim  $X^2$  testom nije pokazana statistički značajna razlika u preživljavanju bolesnika i tipu bubrežne insuficijencije ( $p=0,888$ ).

Kod 13 (10,1%) bolesnika koji su imali HBI, njih 7 (8,8%) je lečeno hemodijalizom (5 iz grupe preživelih i 2 iz grupe umrlih) dok je 6 (12,2%) lečeno konzervativno (po 3 iz svake grupe). Pearsonovim  $X^2$  testom nije pokazana statistički značajna razlika u načinu lečenja HBI i preživljavanju bolesnika ( $p=0,412$ ).

Vrednosti uree u uremijskoj encefalopatiji kretale su se prosečno od 36-37mmol/l a kreatinina 118-138 mikromola/l. Kod 14 (17,5%) preživelih bolesnika urea se kretala od  $37,0 \pm 16,6$ , a kod 6 (12,2%) iz grupe umrlih od  $36,3 \pm 21,1$ , dok su vrednosti kreatinina u grupi preživelih iznosile od  $117,8 \pm 311,6$ , a u grupi umrlih  $138,3 \pm 319,7$ . Mann Whitney-jevim testom nije pokazana statistički značajna razlika u preživljavanju bolesnika u odnosu na vrednostima uree i kreatinina ( $p=0,710$ ;  $p=0,659$ ) (Tabela 20).

Vrednosti kalijuma (K) kretale su se prosečno oko 6mmol/l, a natrijuma (Na) od 141-144mmol/l kod bolesnika sa uremijskom encefalopatijom. Kod preživelih bolesnika vrednosti K iznosile su  $6,1 \pm 1,4$ , dok su u grupi umrlih vrednosti K iznosile  $6,2 \pm 1,6$ . Vrednosti Na kod preživele grupe iznosile su  $141,0 \pm 6,8$ , a kod umrle grupe  $143,8 \pm 7,6$ . Studentovim T testom nije pokazana statistički značajna razlika u preživljavanju bolesnika i vrednosti K i Na u uremijskoj encefalopatiji ( $p=0,913$ ;  $p=0,417$ ) (Tabela 22).

Tabela 22. Vrednosti azotnih materija kod bolesnika za uremijskom encefalopatijom

	Ishod bolesti	N	Mean	SD	P
<b>Urea u akutnoj boleti</b>	Preživeli	14	37,0	16,6	0,710
	Umrli	6	36,3	21,1	
<b>Kreatinin u akutnoj boleti</b>	Preživeli	96	117,3	311,6	0,659
	Uredni	33	138,3	319,7	
<b>K (kalijum)</b>	Preživeli	14	6,1	1,4	0,913
	Umrli	6	6,2	1,6	
<b>Na (natrijum)</b>	Preživeli	14	141,0	6,8	0,417
	Umrli	6	143,8	7,6	

#### 4.11.4 Hepatična encefalopatija

Ukupno 20 (15,5%) bolesnika je imalo hepatičnu encefalopatiju (HE), od koji je 17 (21,3%) bolesnika preživelo a 3 (6,1%) je umrlo. Paersonovim  $X^2$  testom nije pokazana statistički značajna razlika u preživljavanju bolesnika sa HE ( $p=0,280$ ).

Mann-Whitney-evim testom nije pokazana statistički značajna razlika u preživljavanju bolesnika i vrednostima jetrinih laboratorijskih parametara krvi ( $p=0,074$ ;  $p=0,179$ ,  $p=0,402$ ,  $p=0,441$ ;  $p=0,131$ ;  $p=0,737$ ). Rezultati su prikazani u tabeli 23.

Tabela 23. Vrednosti jetrinih parametara u HE izmedju grupa preživelih i umrlih bolensika

	Ishod bolesti	N	Mean	SD	P
<b>AST</b>	Preživeli	16	74,1	52,7	0,074
	Umrli	3	1221,3	1063,3	
<b>ALT</b>	Preživeli	16	69,0	91,8	0,179
	Umrli	3	1239,3	1340,8	
<b>Gama GT</b>	Preživeli	16	246,3	301,0	0,402
	Umrli	3	444,0	505,8	
<b>Amonijum jon</b>	Preživeli	16	104,0	38,8	0,441
	Umrli	3	126,3	38,3	
<b>Trombociti</b>	Preživeli	16	91,3	49,7	0,131
	Umrli	3	45,0	24,5	
<b>Ukupni bilirubin</b>	Preživeli	16	97,0	99,7	0,737
	Umrli	3	72,7	36,0	

U zavisnosti od tipa oboljenja jetre bolesnici su podeljeni u tri kategorije: hepatitis, ciroza jetre i drugo. Hepatitis je imao jedan bolesnik iz grupe preživelih (1,3%), ciroza jetre je bila zastupljena kod 15 (11,6%) bolesnika i to kod 12 (15,0%) iz grupe preživelih i 3 (6,1%) iz grupe umrlih, dok su drugi razlozi oštećenja jetre bili zastupljeni kod 3 (3,8%) bolesnika iz grupe preživelih. Pearsonovim X2 testom nije pokazana statistički značajna razlika u preživljavanju bolesnika i uzroku oštećenja jetre ( $p=1,00$ ).

#### **4.11.5 Ostale encefalopatije**

Virusne encefalopatije imalo je 12 (9,3%) bolesnika od koji je kod 6 izolovan virus kao uzrok bolesti, dok je kod drugih 6 virus ostao nepoznat.

Hipoksična encefalopatija zabeležena je kod 11 (8,5%) bolesnika. Iznenadni srčani zastoj bez ranijih srčanih bolesti bio je zastupljen kod 4 bolesnika, iznenadni srčani zastoj sa ranijim srčanim bolestima kod jednog bolesnika, fibrilacija komora kod 3 a masivni srčani infarkt kod 2 bolesnika. Srčana radnja je uspostavljena kod svih bolesnika nakon srčane reanimacije i to kod 6 za manje od 1 minuta, kod 1 između 1-2 minuta, kod 2 od 2-5 minuta i kod 2 bolesnika za duže od 5 minuta.

Ukupno 9 (7,0%) bolesnika je encefalopatiju dobilo kao posledicu poremećaja u funkciji štitne žlezde i to 8 (10%) iz grupe preživelih i 1 (2,0%) iz grupe umrlih. Pearsonovim X2 testom nije pokazana statistički značajna razlika u preživljavanju bolesnika i bolesti štitne žlezde ( $p=0,446$ ).

Hipertenzivnu encefalopatiju imalo je ukupno 9 (7,0%) bolesnika. Kod 4 (3,1%) bolesnika je prva vrednost pritiska iznosila između 140-190mmHg sistolni i 90-110mmHg dijastolni kada su dobili encefalopatiju a petoro (3,9%) njih imalo je sistolni pritisak preko 200mmHg dok je dijastolni uznosio preko 100mmHg. Četvoro bolesnika lečeno je sa jednim lekom, troje sa 3 leka a dvoje se uopšte nije lečilo. Šest bolesnika navodili su da su i ranije imali skokove pritiska, dok se kod troje to nije dešavalo. Na pitanje koliko često imaju hipertenzivnu krizu, troje njih je reklo manje od 10 godišnje, troje između 10-20 godišnje i

troje preko 30 godišnje. Hipotenzivnu krizu imao je samo jedan bolesnik koja je bila izazvana lekovima. Niko od bolesnika nije imao ortostatsku hipotenziju.

Hronična opstruktivna bolest pluća kao uzrok respiratorine encefalopatije bila je zastupljena kod 4 (3,1%) bolesnika, dok u grupi nije bilo utopljenika i vešanika.

Lekovima uzrokovane encefalopatije bile su zastupljene kod 4 (3,1%) bolesnika od kojih je dvoje imalo encefalopatiju kao posledicu upotrebe valproata a dvoje kao posledicu uzimanja droga. Bolesnici koji su koristili valproičnu kiselinu, imali su uredan nivo leka u krvi, dok su bolesnici koji su koristili droge imali povišen nivo opijata u krvi.

Hipo i hperglikemija kao uzrok encefalopatije bili su zastupljeni kod 4 (3,1%), bolesnika od kojih su svi bili na terapiji i svi su imali dijabetes melitus. Dvoje bolesnika sa hipoglikemijom (1,6%), imalo je vrednosti glikemije manje od 0,5mmol/l a dvoje sa hiperglikemijom (1,6%) imalu su vrednosti glikemije preko 50mmol/l.

Encefalopatija kao posledica eklampsije bila je zastupljena kod 3 (2,3%) bolesnice.

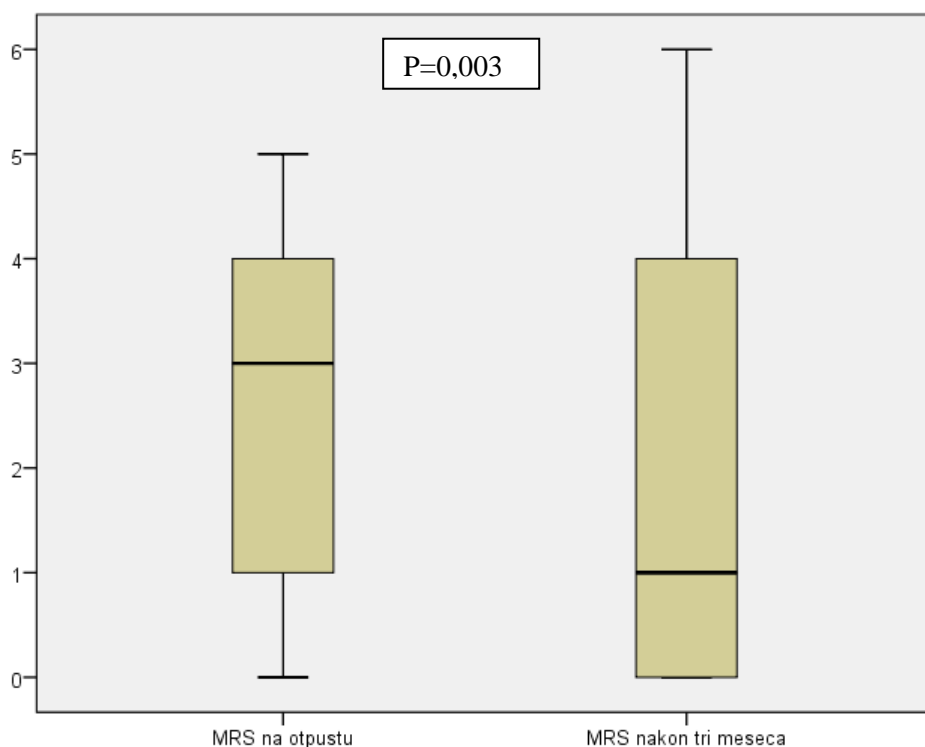
Pankreasnu encefalopatiju imalo je dvoje (1,6%) bolesnika i svi su imali povišene vrednosti gama GT, alkaline fosfataze i alfa amilaze.

#### **4.12. MRS**

Na otpustu iz bolnice, MRS 0-1 imalo je 26 (27,1%) bolesnika, 0-2 43 (44,8%) bolesnika, a od 3-5 53 (55,2%) bolesnika. Nakon tri meseca na kontrolnim pregledu MRS se kretao od 0-1 43 (58,9%) bolesnika, 0-2 57 (78,1%) bolesnika i 3-5 16 (21,9%) bolesnika. Wilcoxonovim testom sume rangova, pokazana je statistički značajna razlika u MRS na otpustu i na kontrolnom pregledu nakon tri meseca ( $p=0,003$ )(Grafikon 28).



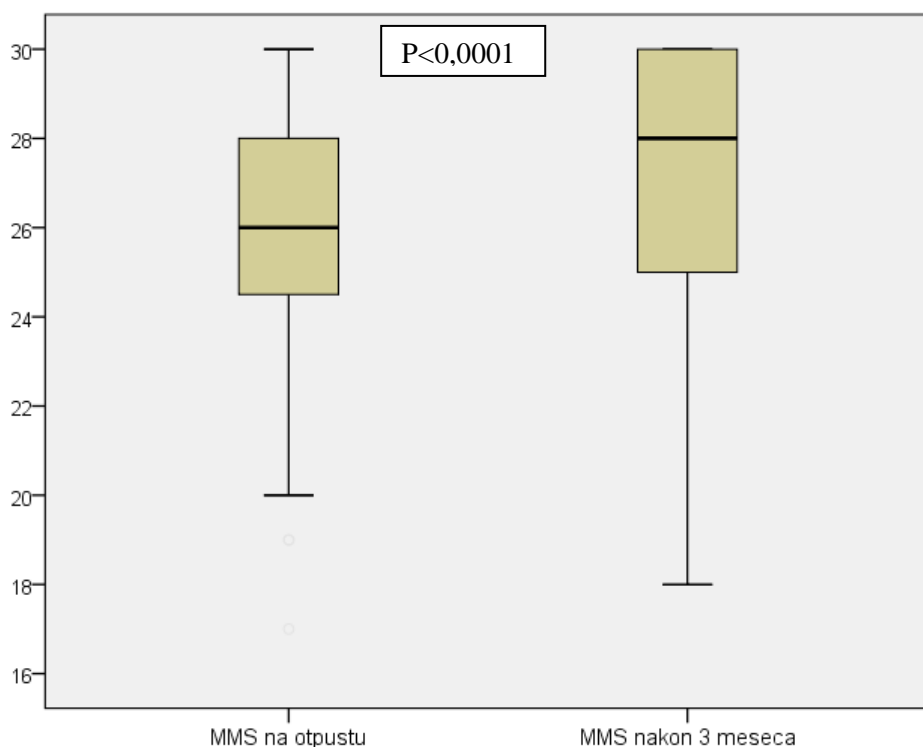
Grafikon 28. Poredjenje MRS na otpustu iz bolnice i na kontroli nakon 3 meseca



#### 4.13. MMSE

Na otpustu iz bolnice kod svih preživelih a testabilnih bolesnika (86 bolesnika (89,6%)) uradjen je MMSE. MMSE izmedju 26-30 imalo je 43 (50,0%) bolesnika, 25-20 32 (37,2%) bolesnika, 19-11 9 (10,5%) bolesnika a  $\leq 10$  2 (2,3%) bolesnika. Nakon tri meseca na kontroli MMSE 26-30 imalo je 49 (73,1%) bolesnika, 25-20 15 (22,4%) bolesnika, 19-11 1 (1,5%) bolesnik i  $\leq 10$  dva (3,0%) bolensika. Wilcoxonovim testom sume rangova dobijena je visoko statistički značajna razlika u vrednostima MMSE na otpustu iz bolnice i nakon tri meseca na kontroli ( $p < 0,0001$ )(Grafikon 29).

Grafikon 29. Poređenje MMSE na otpustu iz bolnice i na kontroli nakon tri meseca



#### 4.14. Preživljavanje bolesnika

Tri meseca nakon postavljanja dijagnoze metaboličke encefalopatije ukupno je preživelo 62% bolesnika (procenat se smanjo na dodatnih 12,4% u periodu od otpusta iz bolnice do kontrolnog pregleda), a ukupni mortalitet iznosio je 38%.

Verovatnoća preživljavanja metaboličke encefalopatije u period od tri meseca iznosi 80,4% (standardna greška iznosi 2,28%, interval poverenja 95% iznosi 75,9%-84,9%) (Grafikon 27).

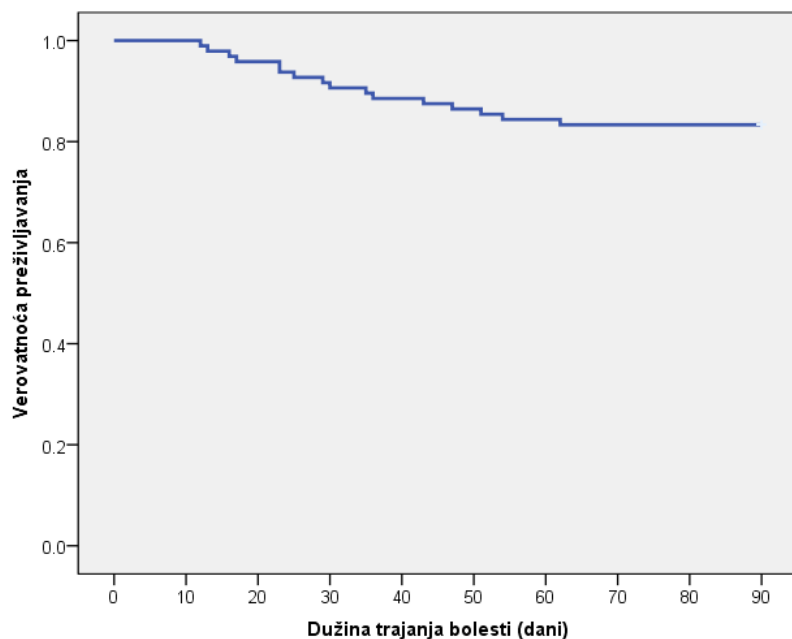
Verovatnoća preživljavanja od 80% obuhvatila je dve podgrupe bolesnika (iz grupe I preživelih):

Podgrupa I: Bolesnici koji su preživeli hospitalno lečenje i imali kontrolu tri meseca od postavljanja dijagnoze (62% od ukupnog broja bolensika);

Podgrupa II: Bolesnici koji su preživeli hospitalno lečenje i umrli su do planirane kontrole (12,4% od ukupnog broja bolesnika).

Podgrupa jedan čini 80% ukupnog broja preživelih, što se vidu u Grafikonu 30.

Grafikon 30. Verovatnoća preživljavanja metaboličke encefalopatije (Kaplan-Meier kriva)



#### 4.15. Faktori rizika za smrtni ishod

Cox proporcionalnim Hazard modelom određeni su faktori rizika za nastanak smrtnog ishoda za bolesnike sa metaboličkom encefalopatijom. Testirana su četiri modela. Prvim modelom su testirane varijable koje se odnose na predispozicije pacijenata koje su bile prisutne u momentu prijema u bolnicu: dobne grupe, pol, GCS, ranije bolesti i prisustvo bronhopneumonije. Rezltati su prikazani u tabeli 24.

Tabela 24. Cox proporcionalni Hazard model za kliničke i demografske karakteristike za prijem u bolnicu

	B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
<b>Dobne grupe</b>	0,564	0,317	3,167	1	0,075	1,758	0,944	3,274
<b>Pol</b>	0,208	0,296	0,496	1	0,481	1,232	0,689	2,201
<b>GCS</b>	-0,853	0,229	13,850	1	<b>0,000</b>	0,426	0,272	0,668
<b>Ranije bolesti</b>	-0,660	0,770	0,736	1	0,391	0,517	0,114	2,336
<b>Bronhopneumonija</b>	-1,584	0,325	23,813	1	<b>0,000</b>	0,205	0,109	0,388

Kao najznačajniji faktori rizika, pokazali su se GCS i prisustvo bronhopneumonije. Tako pri prijemu u bolnicu registrovane veće vrednosti GCS nose 2,3 puta veće šanse za preživljavanje (HR 0,426; 95% CI 0,272 – 0,668,  $p < 0.001$ ), a odsustvo bronhopneumonije smanjuje rizik smrtnog ishoda za 4,8 puta (HR 0,205; 95% CI 0,109-0,388;  $p < 0,001$ ). Prikazana je granično signifikantna razlika za dobne grupe.

Poredjenje varijabli koje su oslikavale prisustvo komplikacija i klinički tok bolesti tokom hospitalizacije, je prikazano u tabeli 25.

Tabela 25. Cox proporcionalni Hazard model za komplikacije tokom hospitalizacije

	B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
<b>Intubacija</b>	-2,513	0,553	20,668	1	<b>0,000</b>	0,081	0,027	0,239
<b>MV</b>	-0,042	0,303	0,020	1	0,889	0,958	0,529	1,737
<b>Delirijum</b>	0,594	0,187	10,090	1	<b>0,001</b>	1,812	1,256	2,615

Signifikantni faktori rizika za nastanak smrtnog ishoda bolesnika sa metaboličkom encefalopatijom, bili su pojava delirijuma (HR 1,81; 95% CI 1,256-2,615;  $p = 0,001$ ) i potreba za intubacijom (12 puta).

Poredjenje varijabli koje su oslikavale tip encefalopatije na prijemu u bolnicu, prisustvo epileptičkih napada i sepse tokom hospitalizacije prikazano je u tabeli 26.

Tabela 26. Cox proporcionalni Hazard model za EEG na prijemu u bolnicu, pojavu epileptičkih napada i pojavu sepse

	B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
<b>EEG na prijemu u bolnicu</b>	0,394	0,148	7,033	1	<b>0,008</b>	1,482	1,108	1,983
<b>Epileptički napadi</b>	0,406	0,287	2,006	1	0,157	1,501	0,856	2,633
<b>Sepsa</b>	-0,702	0,288	5,926	1	<b>0,015</b>	0,496	0,282	0,872

Prisustvo karakterističnih EEG obrazaca (TW i delta talasi) na prijemu u bolnicu (HR 1,482; 95%CI 1,108-1,983; p=0,008) je bio značajan factor rizika za smrtni ishod. Odsustvo sepse je smanjivalo verovatnoću smrtnog ishoda za skoro 50% (HR 0,496; 95% CI; 0,282-0,872; p=0,015).

Završni Coxov model je testirao značaj faktora rizika koji su se pokazali kao značajni na prethodnim modelima primenom retrogradne analize. Rezultati su prikazani u tabeli 27.

Tabela 27. Cox proporcionalni Hazard model (Backward analysis)

	B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
<b>Dobne grupe</b>	0,743	0,328	5,133	1	<b>0,023</b>	2,102	1,105	3,996
<b>GCS</b>	-0,332	0,267	1,538	1	0,215	0,718	0,425	1,212
<b>Bronhopneumonija</b>	-0,938	0,363	6,683	1	<b>0,010</b>	0,391	0,192	0,797
<b>Intubacija</b>	-1,742	0,607	8,220	1	<b>0,004</b>	0,175	0,053	0,576
<b>Delirijum</b>	0,485	0,193	6,330	1	<b>0,012</b>	1,623	1,113	2,368
<b>EEG na prijemu u bolnicu</b>	0,042	0,176	0,057	1	0,811	1,043	0,739	1,473
<b>Sepsa</b>	-0,219	0,294	0,554	1	0,457	0,804	0,452	1,429

Iz rezultata se vidi da su nezavisni faktori rizika za smrtni ishod kod obolelih od metaboličke encefalopatije bili starost (HR 2,102; 95% CI 1,105-3,996; p=0,023), prisustvo delirijuma (HR 1,623; 95% CI 1,113-2,368; p=0,012). Prisustvo bronhopneumonije je povećavalo šansu za smrtni ishod za 2,5 puta (HR 0,391; 95% CI 0,192-0,797; p=0,010), a potreba za intubacijom je povećavala šansu za smrtnim ishodom 5,7 puta (HR 0,175; 95% CI 0,053-0,576; p=0,004).

## 4. Diskusija

Naša studija utvrdila je koliki je letalitet bolesnika sa metaboličkom encefalopatijom i koji su klinički faktori bili odgovorni za smrtni ishod bolesti u periodu hospitalizacije. Ona je pokazala koje su bile EEG karakteristike bolesnika sa metaboličkom encefalopatijom koji su preživeli hospitalizaciju i bolesnika koji su bolest završili letalno. Pored toga, u našem istraživanju je pokazano kakav je bio mentalni i funkcionalni status na otpustu iz bolnice kao i tri meseca nakon preležane metaboličke encefalopatije. Coxovim proporcionalnim Hazard modelom određeni su faktori rizika za nastanak smrtnog ishoda kod bolesnika obolelih od metaboličke encefalopatije.

### **5.1. Demografske karakteristike**

U našoj studiji pokazana je razlika u preživljavanju u godinama između muškaraca i žena. Starije žene koje su obolele od encefalopatije imale su veću smrtnost. Podaci o povezanosti pola i godina sa preživljavanjem, do sada nisu bili poznati, ali postoje studije koje su povezivale različite vrste encefalopatija sa rasprostranjenošću među polovima. Tako studija Arieffa i autora navodi da su žene u menstrualnom periodu i deca pre puberteta bili znatno izloženi nastanku oštećenja mozga kod encefalopatije uzrokovane hiponatrijemijom (115). Ayus i autori sa druge strane navode, da se encefalopatija uzrokovana hiponatrijemijom u bolničkim uslovima javlja podjednako u oba pola međutim, ukoliko ovaj tip encefalopatije zahvati menstrualne žene, one će biti u riziku većem od 25 puta za smrtni ishod u odnosu na žene u menopauznom periodu (116). Razlog smrtnog ishoda menstrualnih žena leži u poremećaju hormonskog statusa (115,116). Estrogeni utiču na poremećaj u zapremini moždanih ćelija smanjujući aktivnost Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP-aze pumpe i inhibiraju izlazak Na iz astrocita mozga. Ovo dalje uslovljava pokretanje vazokonstriktornog efekta arginin vazopresina (AVP) koji je više izražen u ženskom mozgu nego u muškom, što dovodi do povećanja cerebralne vazokonstrukcije sa posledičnom sekundarnom globalnom hipoksijom (116). Sklonost žena ka nastanku hiponatriemije pokazuju i druge studije koje su pratile hiponatrijemijsku encefalopatiju kod mladih devojaka nakon uzimanja ekstazija (199). Encefalopatija je najverovatnije nastala zbog uzimanja veće doze ekstazija i neadekvatne sekrecije arginin vazopresina (AVP) koji indukuje metabolizam ekstazija. Van Dijken sa saradnicima smatra da poremećaj nastaje i zbog postojanja jakog serotonergičkog odgovora



koji povećava nivo iskorišćavanja ekstatija, povećavajući nivo cirkulišućih kopeptina (markera sekrecije AVP). Povećana aktivnosti estrogena stimuliše sekreciju AVP i povećava senzitivnost ka ADH koji dalje uslovljava ekspresiju u bubrežnim vazopresornim receptorima (200).

U dečijim encefalopatijama bolest je obično vezana za nasleđivanje. Tako se rana epileptična encefalopatija viđa skoro isključivo kod mladih ženskih osoba (devojčica) koje u sebi nose mutaciju na WD receptoru 45 (WDR45), dok muški pol (dečaci) ima veću smrtnost (119). Uticaj pola na kliničku sliku objašnjavaju Yamada i Ueda, koji su pratili decu obolelu od glomerulonefritisa, Alportovog sindroma, lupus nefritisa, nefroze i nakon transplantacije bubrega (201). Studija je pokazala da su devojčice imale težu neurološku kliničku sliku, češće su razvijale PRES i sindrom reverzibilne cerebralne vazokonstrukcije. Razlog za ovako nešto leži u manjem broju interneuronskih veza a većoj difuzibilnosti parijetookcipitalnih regiona u odnosu na dečake (201). Hepatična encefalopatije kao posledica alkoholne zloupotrebe je češće povezana sa muškim polom (117,118). Međutim u muslimanskim zemljama gde alkohol nije dozvoljen u svakodnevnoj upotrebi, navodi se da su opstipacija i krvarenje iz gornjih partija gastrointestinalnog trakta bili glavni faktori razvoja bolesti (202). Odnos muškaraca prema ženama je bio 3:1,1 a krvarenje i infekcije su bili češći razlog za oboljevanje žena, dok su dugogodišnja opstipacija i starija životna dob bili češći kod muškaraca (202).

U studiji je pokazano da je većina bolesnika imala ranije komorbiditete, te da je preživljavanje bolesnika sa metaboličkom encefalopatijom zavisilo od prisustva ranijih bolesti. Druge studije (118, 120) potvrđuju ovu tvrdnju i povezuju komorbiditete sa stvaranjem većeg broja komplikacija i smrtnim ishodom bolesti. Tako je u studiji Butta i autora pokazano da su hepatičnu encefalopatiju najčešće dobijali stariji muškarci sa šećernom bolešću i dekompenzivanom cirozom jetre (118). Jansen (120) navodi povezanost lošijeg ishoda bolesnika sa dijabetes mellitusom ali i kardiovaskularnim bolestima, venskim trombozama, krvarenjem iz gastrointestinalnog trakta, epileptičnim napadima, hroničnom bubrežnom slabošću, mentalnim i psihijatrijskim poremećajima (120). Međutim, Elderman negira povezanost komorbiditeta kod bolesnika sa septičnom encefalopatijom (121). U radu Stevensa i autora ranije bolesti imale su značajnu ulogu u ishodu i one su se mogle ispoljiti u svakom životnom dobu. Autor smatra da je samo pitanje okidača za pokretanje poremećaja koji dovodi do izmene u metaboličkom statusu, pa navodi da su to obično neprimetni razlozi

kao što je preterana fizička aktivnost, groznica, duži period posta, stanje nakon operacije itd. (122).

Naša studija je pokazala, da su bolesnici sa ranijim plućnim bolestima imali veću sklonost ka smrtnom ishodu. Studija Jonga i autora opisala je postojanje smrtnog ishoda u 64,3% muškaraca sa hroničnom zloupotrebom alkohola i upalom pluća. Studija je pratila 28 muškarca, od kojih je njih 11 imalo 100% mortalitet usled infekcije pluća *Klebsiella pneumoniae* (203). Ford opisuje smrtni ishod 68-godišnjeg muškarca sa pulmonalnom hipertenzijom i hepatičnom encefalopatijom (204), a Suarez Ortega smrtni ishod kod muškarca sa HOBP, hipokalijemijom i encefalopatijom na terapiji teofilinom (205). Grupa autora sa Tajlanda prati različite tipove Influenca virusa i zaključuje da je 35% bolesnika imalo upalu pluća dijagnostifikovanu rentgenom, od čega je 95% završilo bolest smrtnim ishodom (206).

U ovoj studiji pokazano je postojanje značajne razlike u prebivalištu između grupa. Mišljenja smo da je ova razlika nastala kao posledica selekcionе greške, jer se u našem centru većinom hospitalizuju bolesnici koji žive u Beogradu.

Vitalni parametri pri prijemu (krvni pritisak, srčana frekvenca i telesna temperatura) nisu pokazali značajan uticaj na ishod bolesnika sa metaboličkom encefalopatijom što potvrđuju i druge studije (2,3,4). Međutim, oni mogu imati uticaj na ishod nekih vrsta encefalopatija kao što su hipoksično ishemijska, hipertenzivna, hepatična i hipoglikemijska (123,124,125,126). Pa tako u studiji Scotta i autora kod bolesnika sa akutnim oštećenjem jetre, povišen krvni pritisak, prevashodno sistolni, može dovesti do povećanja intrakranijalnog pritiska a ovaj do cerebralnog edema što pogoršava kliničku sliku hepatične encefalopatije (125). U radu Ikede i autora povišena telesna temperatura (preko 37C), imala je loš prognostički značaj kod bolesnika sa hipoglikemijom u odnosu na grupu koja je bila u hipotermiji (126). Infekcija je loš prognostički faktor i za bolesnike sa hepatičnom encefalopatijom. Tako bolesnici koji su imali sistemski inflamatorni odgovor (SIRS) a bolovali od ciroze jetre, imali su poremećenu bubrežnu funkciju sa skokom vrednosti uree i kreatinina, poremećaj u funkciji bilirubina, proteina, veću sklonost ka hepatorenalnom sindromu, hepatičnoj encefalopatiji i smrtnom ishodu (207). Moragas ističe da je hipotenzija kod bolesnika sa hipoksično ishemijskom encefalopatijom faktor koji pogoduje daljem razvoju globalne ishemije (123).

Pušenje, alkohol i narkotici nisu imali uticaj na ishod metaboličnih encefalopatija u ovoj studiji što potvrđuju i drugi autori (208) ali su narkotici (ekstazi, heroin) i alkohol mogli da utiču na nastanak toksičnih encefalopatija (43,209,210).

## 5.2. Kliničke karakteristike

U prvom danu hospitalizacije GCS bolesnika sa metaboličkom encefalopatijom bila je približno istih vrednosti (GCS između 7 i 9), međutim kako je bolest odmicala GCS se menjala između grupa. Te promene najviše nastaju između drugog i sedmog dana hospitalizacije da bi od osmog dana one bile manje izražene. Prosečne vrednosti GCS u ovoj studiji bile su veće u grupi preživelih gde dolazi do porasta vrednosti GCS iz dana u dan tokom hospitalizacije. U grupi umrlih prosečne vrednosti GCS blago rastu u prvim danima hospitalizacije (od prvog do trećeg dana) da bi između trećeg i sedmog dana došlo do postepenog pada. Ovako velike promene u prvih 7 dana hospitalizacije mogu se tumačiti na više načina: napredovanje bolesti, reakcija na terapiju, stvaranje komplikacija. Naša studija je pokazala, da što je GCS bio veći i prognoza je bila bolja i obratno što je vrednost bila manja, smrtnost je bila veća. Pa je tako kod GCS između 13-15 smrtnost zabeležena u 11,1% bolesnika, GCS između 9-12 kod 31%, GCS 3-8 kod 63,6% bolesnika. Naši podaci su u skladu i sa studijom Eidelmana i autora (121), koji nalaze da su bolesnici sa GCS između 13-14 imali 20% šanse za mortalitet, dok je kod bolesnika sa GCS između 3 i 8 smrtnost iznosila 63% (121). Isti autor je pratio i GCS kod bolesnika sa septičnom encefalopatijom na mehaničkoj ventilaciji, pa je zaključio da su oni koji kojih je GCS bila između 3-8, imali su 100% mortalitet, dok je skor 13-14 imao mortalitet od 60% (121).

Primena GCS skale u prognozi bolesti je velika. Nekad se smatralo da je GCS skala primenljiva samo kod bolesnika sa traumom, da bi Plum i autori pokazali njen značaj i kod netraumatizovanih koma (128). Heinz i Rollnik navode značaj GCS u ishodu hipoksično ishemijskih encefalopatija, pa bolesnici koji su na prijemu u bolnicu imali  $GCS \geq 12$ , imali su dobru prognozu, dok su oni sa vrednostima  $GCS \leq 8$  imali loš ishod bolesti (129). Značaj GCS ogleda se i u prikazu West Haven criteria (WHC) hepatične encefalopatije naročito između skora III i IV (somnolencija i koma) (130). Obzirom na njeno vrlo lako i brzo

korišćenje, mogućnost korišćenja više puta tokom dana, procene poboljšanja ili pogoršanja na primenu terapije studje ističu njen značaj u proceni prognoze bolesti (131).

Primenom RASS skale kod bolesnika naše studije na početku hospitalizacije pokazano je da je vrednost skora imala značajnu ulogu u preživljavanju bolesnika. Tako je najveći broj preživelih bolesnika imao RASS skor nula (budan i miran) dok je kod umrlih taj skor iznosio -2 (lakša sedacija, probudi se na poziv). Rezultati ukazuju, da bolesnici koji nisu bili uznemireni i agitirani, nisu bili ni sedirani i imali su bolji ishod bolesti. Da je to tačno, potvrđuju i drugi autori, koji navode da agitacija povećava broj dana u intenzivnoj nezi, povećava neplaniranu potrebu za sedacijom i intubaciju, pogoduje razvoju bolničkih infekcija i uslovljava lošiji ishod bolesti (134). Sedacija sa jedne strane snižava intrakranijalni pritisak, srčani ritam, sistolni i dijastolni pritisak, ali sa druge strane dovodi do neplanirane intubacije, produžava period intubacije, uslovlja potrebu za mehaničkom ventilacijom, produžava period bolničkog lečenja, pojavu komplikacija, produžava dužinu lečenja i povećava cenu lečenja (132,133,211,212). Medjutim studija Trivedi i Iyera objašnjava da vrednost RASS skora ne mora ukazivati na ishod bolesti upravo iz razloga što ne znači da su bolesnici sa najvećim skorom najbolesniji (136). Ovu tvrdnju demantuju drugi radovi koji prateći sedaciju pomoću RASS skora navode da je RASS upravo bio proporcionalan vrednostima GCS i da je duboka rana sedacija u prvih 48h kod starijih osoba, imala veću potrebu za MV, duže vreme provedeno na MV, duže vreme provedeno u bolnici i veću smrtnost (137).

U cilju predviđanja ishoda bolesti kod bolesnika koji se leče u intenzivnoj nezi korišćena je APACHE II skala, koja je u našoj studiji pokazala da je postojala znatna razlika u skoru između preživelih i umrlih bolesnika. Bolesnici sa smrtnim ishodom bolesti imali su u prvih 24h znatno veći skor (15-38) u odnosu na preživele bolesnike. Ovakav rezultat potvrđuju i druge studije koje navode da skor između 3-10 ima 11% šansu za mortalitet dok skor preko 40 ima 92% mortalitet (138). Studija Gilani i autora navodi da je prosečan APACHE II skor kod bolesnika u hirurškoj intenzivnoj nezi, koji su preživeli hospitalizaciju iznosio 17 a kod onih koji su završili smrtno 26,1 (213), a Niskanen i autori da je nakon akutnog srčanog zastoja sa reanimacijom APACHE II skor 9 i manji imao 22% mortalitet dok skor veći od 25 je imao 85% mortalitet (214). Drugi autori ističu, da je predikcija mortaliteta pomoću APACHE II skale bila približno ista sa registrovanim mortalitetom tokom bolničkog lečenja (138,139).

U neurološkom nalazu na prijemu registrovana je pojava akutnog piramidnog deficita kod 30 bolesnika. Osam bolesnika je imalo bilateralno pozitivan Babinski patološki plantrani odgovor, a dvoje unilateralno, dok je 5 bolesnika imalo pozitivne meningelane znake. Prisustvo neuroloških simptoma u ovoj studiji nije bilo povezano sa ishodom bolesti. Potojanje akutnog neurološkog deficita kod bolesnika sa metaboličkom encefalopatijom opisivan je od strane mnogih autora (3,6,8). Tako studija Cadranela i autora navodi prisustvo hemipareze ili hemiplegije kod skoro 83% bolesnika sa hepatičnom encefalopatijom uz povlačenje deficita kod 17% bolesnika tokom hospitalizacije, a kod 87% preživelih bolesnika, deficit se povukao u periodu od 6 meseci (215). Svi bolesnici su imali uredne imidžing metode (CT/MR glave) i nijedan od njih nije imao akutni moždani udar (215). Lewis pravi razliku u neurološkim poremećajima kod bolesnika sa minimalnom i izraženom hepatičnom encefalopatijom, pa navodi da se fokalni neurološki deficit iako redak može naći kod bolesnika sa izraženom hepatičnom encefalopatijom u vidu hemipareza, hipertonijske, hiperrefleksije i patološkog plantrani odgovora (Babinski), dok se kod minimalne hepatične encefalopatije uglavnom viđaju poremećaji vezani za kogniciju i vizospacijalne funkcije (216). Poremećaji stanja svesti i sindromi slični moždanom udaru opisani su kod bolesnika sa hiperglikemijom ili hipoglikemijama (217). Yoshino i autori navode da je hemipareza veoma retka posledica hipoglikemije i javlja se u svega 4,2% bolesnika. Autori opisuju slučaj starijeg muškarca sa hipoglikemijom, dizatrijom i desnostranom hemiparezom (218). Razlog nastanka hemipareze nije u potpunosti razjašnjen ali se smatra da se ona obično javlja kod bolesnika sa DM tipom 2. Hemipareza najverovatnije nastaje usled vazospazma krvnih sudova i otkazivanja mehanizama autoregulacije, koji stvaraju akutni neurološki piramidni deficit (218). Hipoglikemijski spazam cerebralnih krvnih sudova mogao bi da objasni tranzitornost nalaza, međutim u produženim stanjima hipoglikemije u mozgu može nastati i ćelijsko oštećenje slično kao kod hipoksije. Yoshino i autori dalje ističu češću pojavu desnostranih hemipareza (66%) u odnosu na levostrane (34%), ali bez jasnog objašnjenja (218). Hemipareze se mogu videti i kod 38% bolesnika sa HSV encefalitisom, kod subakutne encefalopatije sa epileptičnim napadima i hroničnim alkoholizmom, ali i kod bolesnika sa hipoksičnom encefalopatijom (219,229,221). Kasahata opisuje 68-godišnju bolesnicu sa kvadriparezom, kortikalnim slepilom i obostranim znakom Babinskog koji su nastali nakon srčanog zastoja (221). Bilateralni znak Babinskog sa kvadriparesom i pojačanim mišićnim refleksima opisan je kod akutno nastale encefalopatije nakon respiratorne infekcije virusima Influeca B, varičela, HSV, rubela i adenovirusima. Razlog nastanka ove encefalopatije nije

razjašnjen, ali se smatra da je po sredi imunološki posredovana reakcija nakon prethodne virusne infekcije (222).

Paratonija je u našoj studiji postojala kod skoro 25% bolesnika ove studije, od kojih se kod 67% završila smrtnim ishodom bolesti. Postojanje paratonije opisuje se kod bolesnika sa septičnom encefalopatijom i predstavlja jedan od najčešćih motornih znakova (58,87,140). Paratonija je prisutna kod starijih bolesnika sa kognitivnim deficitom tj kod demencija. Ona je prisutna u 5% bolesnika sa početnom demencijom i u 100% bolesnika sa razvijenom kliničkom slikom demencije (141). Paratonija se vidja u fazi napredovanja bolesti kod hepatične encefalopatije i kod bolesnika sa uremijom i predstavlja znak frontalne disfunkcije (223,224,225). Mortalitet bolesnika sa paratonijom je povećan ali ne samo zbog paratonije, već iz razloga što se ona javlja kod starijih bolesnika, prethodno iscrpljenih ranijim bolestima, otežano pokretnih ili nepokretnih, koji imaju progresivan kognitivni deficit (223,224)

Očuvan refleks moždanog stabla i refleks zenica na svetlost bili su prisutni na početku hospitalizacije kod svih naših bolesnika sem kod jednog iz grupe umrlih, da bi se na kraju hospitalizacije taj broj povećao sedam puta u korist umrlih. Prisustvo očuvanih ili ugašenih refleksa moždanog stabla povezano je sa aktivnošću retikuloaktivirajućeg sistema (142). Miotične zenice su bile na početku hospitalizacije zastupljene kod 13,7% bolesnika iz grupe preživelih u odnosu na 32,6% bolesnika iz grupe umrlih. Taj odnos se smanjivao tokom hospitalizacije, pa je na kraju 8% bolesnika iz umrle grupe imalo miotične zenice.

Koliko god da je reakcija zenica na svetlost, prisustvo kornelanog refleksa i refleksa moždanog stabla u dijagnozi i uzroku strukturnih koma karakteristična, kod metaboličkih i farmakoloških uzroka kome nalazi mogu biti vrlo različiti (224). Svaki metabolički poremećaj može dovesti do poremećaja stanja svesti sa prisustvom miotičnih zenica, koje je teško razlikovati od dijencefaličnih lezija. Međutim, zenice su kod metaboličkih poremećaja uvek reaktivne na svetlost. Refleks zenica na svetlost je jedan od najotpornijih moždanih odgovora tokom metaboličke encefalopatije, što znači da ukoliko je bolesnik u komi i ima znake depresije moždanog stabla, a ima očuvan refleks zenica na svetlost, razlog njegove kome će biti najverovatnije metabolički poremećaj (224). Uske miotične reaktivne zenice viđaju se kod primene sedativnih lekova. Opijati uslovljavaju izraženu miozu koju je teško razlikovati od zenica kod pontinih lezija. Međutim, primena opioidnih antagonista brzo uzrokuje njihovo širenje. Primena antihistaminika dovodi do posledične mioze usled blokade centralnih histaminskih H1R (receptora) (226). Nekada veoma duboka koma uzrokovana intoksikacijom

lekovima može izvršiti supresiju na moždano stablo i dovesti do pojave ugašenih refleksa zenica na svetlost i simulirati moždanu smrt (224). Prisustvo miotičnih zenica tokom hospitalizacije kod obe grupe naših bolesnika upravo se može objasniti dobokom sedacijom. Duboka sedacija postiže se primenom sedativno hipnotičkih lekova, čime se vrši inhibicija simpatikusa (227). Svi bolesnici naše studije koji su primili sedaciju, bili su sedirani na prijemu u bolnicu propofolom. Propofol kao ultrabrzi sedativni hipnotički anestetik uvodi u anesteziju za svega 30 sekundi do 1 min, zbog čega je i u pogodan u sedaciji. On je GABA agonist, ali svoj efekat ostvaruje i preko inhibicije NMDA receptora i modulacijom sporig ulaska Ca u ćeliju preko Ca kanala (228). Studija grupe autora opisuje miotične zenice i odsustvo reaktivnosti zenica u 46,7% bolesnika kod sedacije propofolom. Okulocefalični odgovor bio je odsutan kod 93,3% bolesnika, a okulovestibulni u 100%. Nijedan bolesnik nije imao spontane pokrete bulbusa (229). Tan i autori su mišljenja da nekad nastanak miotičnih zenica nema jasno objašnjenje, što pokazuju kod bolesnika sa akutno nastalom reverzibilnom encefalopatijom i skleromiksedemom, čije su zenice tokom perioda encefalopatije bile miotične i reaktivne (230).

Kornealni refleks u našoj studiji nije bio prisutan kod ukupno dva bolesnika na početku hospitalizacije, po jedan iz svake grupe, da bi na kraju hospitalizacije bio ugašen kod 8,2% bolesnika umrle grupe. Odsustvo kornelanog refleksa opisan je kod 70% bolesnika sediranih propofolom a Lenart i Garrity navode da gubitak kornelanog refleksa kod bolesnika u komi nastaje između ostalog usled neadekvatne higijene kornee, pa su bolesnici razvijali keratitis i kornelani ablaziju (229,231). Neki autori navode da je odsustvo kornelanog refleksa kod bolesnika u komi uvek znak moždane smrti (232).

U ovoj studiji midrijatične zenice su bile prisutne na kraju hospitalizacije u 10,2% umrlih bolesnika. U toku epileptičkog napada jedna ili obe zenice mogu biti tranzitorno uvećane (oko 15-20 minuta) i loše reagovati na svetlost (224). Tokom hipoksije ili globalne ishemije ili tokom akutnog srčanog zastoja, zenice su obično široke, midrijatične i fiksirane usled delovanja sistemskih efekata kateholamina sa jedne strane, a sa druge strane, usled osiromašenog metaboličkog odgovora mozga zbog ishemije ili hipoksije (224). Zenice koje ostaju midrijatične i neraktivne nekoliko minuta nakon uspešne reanimacije su pokazatelj profuzne ishemije mozga i znak su loše prognoze (224). Medjutim, midrijatične zenice ne moraju biti registrovane samo kod bolesnika sa lošim ishodom bolesti. Neki autori opisuju

midrijatične zenice kod bolesnika sa akutnom encefalopatijom uzrokovanom virusnom respiratornom infekcijom tranzitnog karaktera u trajanju od 3-4 dana (233).

Promena u veličini i reaktivnosti zenica može nastati usled toksičnog efekta etanola, benzodijazepina, barbiturata, neuroleptika, usled trovanja ugljen monoksidom i kod različitih metabličkih poremećaja (hipoglikemija, hiperglikemija, hipo i hipernatrijemija, hiperkalcemija itd) (143,144,145).

### **5.3. Intubacija i potreba za mehaničkom ventilacijom**

U našoj studiji 56,6% bolesnika bilo je intubirano tokom hospitalizacije, od čega 94% bolesnika iz umrle grupe. Vreme intubacije, za razliku od dužine trajanja, je bilo od ključnog značaja za preživljavanje bolesnika. Potreba za intubacijom u prvom danu hospitalizacije, kao i u danu promene stanja svesti (usled pogoršanja neurološkog ili somatskog statusa) su predstavljali vodeće faktore rizika za preživljavanje. Značaj vremena intubacije ističu i drugu autori koji navode da je blagovremena intubacija kod bolesnika sa akutnim srčanim zastojom uslovlila 46% preživljavanje, dok je kasnija intubacija imala preživljavanje od svega 23% (234).

Na početku bolesti, ukupno 25% bolesnika preživele grupe bili su intubirani, da bi se vremenom taj procenat izgubio. U grupi umrlih prvog dana hospitalizacije intubirano je 55% bolesnika da bi na kraju hospitalizacije intubirani bolesnika bilo 69%. U studiji Sancheza i autora praćeno je preživljavanje traumatizovanih i netraumatizovanih intubiranih bolesnika lečenih u jedinici intenzivne neurološke nege. Ukupno 38,6% bolesnika umrlo je prvog dana nakon intubacije (u prvih 24h), a intrahospitalna smrtnost je bila duplo veća kod netraumatizovanih pacijenata (146). Razlog povećane smrtnosti netraumatizovanih bolesnika leži u starijem životnom dobu, iscrpljujućim ranijim bolestima, septičnim stanjem i stanju nakon preležanog srčanog infarkta (146). Ukupan mortalitet intubiranih bolesnika naše studije iznosio je 69%, za razliku od drugih studija čiji je mortalitet u neurološkoj jedinici intenzivne nege (JINN) znatno manji (147,148,149). Tako studija Kima i autora navodi mortalitet od 15%, dok studije Broessnera i Nfora imaju mortalitet 18%-26,6% (147,148,149). Ovako mali mortalitet u odnosu na našu studiju može se objasniti različitom patologijom



bolesnika, ali i prevshodno time da su studije pratile ukupan mortalitet u JINN a ne samo intubirane bolesnike. Sa druge strane, studije su pratile samo cerebrovaskularne bolesnike tj bolesnike sa akutnim moždanim udarom ishemijskim i hemoragijskim, subduralnim, subarahnoidalnim i epiuralnim hematomima, dok je Kimova studija imala i nekoliko bolesnika sa Guillain Barre sindromom (147,148,149). Nijedna od njih nije pratila pacijente sa metaboličkom encefalopatijom. Rezultate slične našoj studiji pokazuje rad Jibera i autora koji navode da je ukupan mortalitet bolesnika lečenih u JIN usled različitih komplikacija bolesti iznosio 61% (150). Ovo je bila velika studija u opštoj intenzivnoj nezi koja je podrazumevala i hirurške i nehirurške bolesnike, sa različitim etiologijama bolesti, u 7 medicinskih centara na jugu Francuske a ukupno intubiranih bolesnika tokom hospitalizacije bilo je 73% (150).

Ukupno 55% intubiranih bolesnika naše studije, imali su potrebu za mehaničkom ventilacijom, dok je smrtnost bolesnika na MV iznosila 53%. Ovako velika smrtnost bolesnika naše studije može tumačiti između ostalog i starijem životnom dobu umrlih bolesnika (preko 65 godina). Ove podtake potvrđuju i drugi autori. Tako studija Labrinosa i autora navodi potrebu za mehaničkom ventilacijom kod 72% bolesnika starijih od 60 godina, dok je studija Meidersa i autora je pratila potrebu za mehaničkom ventilacijom starijih bolesnika od 70.godina i zaključila da je 58% njih imalo smrtni ishod bolesti (235,236). Smrtnost bolensika na mehaničkoj ventilaciji je različita u zavisnosti od studija i kreće se od 20-68% (237,238,239).

Smrtnost bolesnika na mehaničkoj ventilaciji, zavisila je i od dužine trajanja mehaničke ventilacije, pa je u našoj studiji ona iznosila od 1 do 57 dana. Povećan mortalitet kod produžene mehaničke ventilacije opisivan je i u drugim studijama (240,241). Medjutim ovako dug boravak na mehaničkoj ventilaciji opisuje i studija Bigatella i autora kod kojih je mehanička ventilacija trajala od 6 do 51 dan, a bila je posledica somatskih komplikacija bolesti (srčani i respiratorini poremećaji) (153). Produženo vreme mehaničke ventilacije u rajanju od 3 do 7 nedelja, opisuje i studija iz Saudijske Arabije koja je pratila traumatizovane pacijente u JIN (242). Lai i autori tokom devetogodišnjeg perioda posmatranja, prate mortalitet bolesnika sa prolongiranom mehaničkom ventilacijom u opštoj IN, te zaključuju da je on iznosio svega 17,6%, ali je kod 70% bolesnika zavisio isključivo od komorbiditeta (243). Drugi studije navode znatno veći mortalitet od 28-65% koji je povezan sa godinama, komorbiditetima, plućnim problemima i režimom mehaničke ventilacije (240,244).

## 5.4. Epileptički napadi

Epileptički napadi su se javili u 53,5% naših bolesnika i to približno u sličnoj raspodeli u obe grupe (57,5% preživelih vs 47% umrlih bolesnika). Generalizovani epileptički napadi bili su zastupljeni u 33% bolesnika, fokalni u 18% a epileptički status je bio prisutan kod svega 7% bolesnika. Generalizovani epileptički napadi tj generalizovani kloničko tonički (GTK) napadi predstavljaju najčešće epileptičke napade, što navode i drugi autori (154,155,156). Tako u Indijskoj studiji GTK napade imalo je 33% bolesnika dok su fokalni bili zastupljeni u svega 9% (245).

U našoj studiji napadi su se javljali između prvog i dvadesetpetog dana hospitalizacije sa najvećom učestalošću pojave prvog dana hospitalizacije. Broj epileptičkih napada bio je različit među grupama, ali je najveći broj bolesnika (33%) imalo manje od 4 napada tokom hospitalizacije. Takvih bolesnika bilo je 75% u preživeloj grupi. Jedan epileptični napad u životu se javlja u opštoj populaciji u 8-10%, dok ukupno 3% njih ima šansu da razvije epilepsiju (246). Ovakav napad (akutni simptomatski ili provocirani napad) je obično posledica moždanog poremećaja i ima tendencu vraćanja u 3-10% bolesnika. Međutim, ukoliko je prvi napad neprovociran, šansa za njegovo vraćanje je 30-50%. Najčešći provokativni uzročnici su metabolički i toksični poremećaji, dok su najzastupljeniji provokativni faktori povišena telesna temperatura, ekscesivno uzimanje alkohola ili droga, hipoglikemija, elektrolitni disbalans, lekovi i trauma (246). U studiji Varelasa i autora koji su pratili bolesnike iz opšte intenzivne nege (IN), metaboličke abnormalnosti i smanjenje antiepileptičkih lekova bili su uzrok 33% epileptičkih napada. Akutni moždani udar je bio razlog za epileptičke napade u 9-39%, a intoksikacija lekovima u 14,5% bolesnika (247). Pojava epileptičkih napada u prvih 24-48h od provokativnog faktora u 70% slučajeva ima promene u EEGu. Ukoliko se napadi jave u kasnijim danima od nastanka, EEG će uglavnom biti uredan, dok jedino EEG nakon deprivacije spavanja u 13-31% bolesnika može ukazati na pojave patoloških promena (246).

Sa druge strane, naša studija je zabeležila da je najveći broj epileptičkih napada (10 i više) bilo u grupi umrlih bolesnika (44%). Ronner i autori navode da se epileptični napadi javljaju u 10-20% kritično obolelih bolesnika, a Betjemann i Lowenstein ističu da su oni najzastupljeniji kod bolesnika sa metaboličkim poremećajima (15%) i hipoksijom (13%) (154, 155). Rizik od epileptičkih napada kao komplikacija lečenja u JIN je oko 3,3%, dok je incidenca još veća. Druge studije ističu da se epileptički napadi javljaju u 3-5% svih urgentnih

službi, dok su kod bolesnika sa već postojećom epilepsijom prisutni u 2-16% (247). Najveća incidenca pojava epileptičkih napada je u prvoj godini života ili preko 60-te godine i zavisi od tipa napada, pa se u tom uzrastu parcijalni epileptički status javlja u 25% bolesnika, a nekonvulzivni napadi u 4-26% (247).

Autori se slažu da je najveći problem u IN prepoznavanje i lečenje nekonvulzivnih napada ili statusa (156). U ovoj studiji epileptički status bio je prisutan u svega 7% bolesnika, od kojih je 57% njih imalo smrtni ishod bolesti. U momentu prijema u JIN bolesnici imaju povećan rizik za nastanak nekonvulzivnog napada ili statusa i on iznosi 19-34% (156). Više od 10% bolesnika sa nerazjašnjenim uzrokom kome ima nekonvulzivni epileptički status, dok se kod bolesnika sa metaboličkom encefalopatijom konvulzivni i nekonvulzivni status javljaju u 37% (156, 157). Druge studije navode pojavu nekonvulzivnog statusa kod komatoznih bolesnika i do 48% (248). Ziai i Kaplan ističu da je najčešći epileptički status u JIN nekonvulzivni statusa i da se javlja u 8-34% bolesnika sa poremećajem stanja svetsi, dok je njihov mortalitet kod starijih osoba veći od 57% (158). Young navodi da je smrtnost od epileptičkog statusa preko 75% ukoliko se kasni u dijagnozi više od 24h (249).

U ovoj studiji oko 4% bolesnika imalo je nekonvulzivni epileptični status, dok je 80% njih završilo smrtnim ishodom. Ovako velika smrtnost može se objasniti etiologijom bolesti, starosnoj dobi bolesnika, komplikacijama tokom bolničkog lečenja i somatskim i neurološkim pogoršanjem bolesti, što potvrđuju i druge studije (159). Mali procenat pojave nekonvulzivnog statusa u našoj studiji, može se objasniti nepostojanjem kontinuiranog EEG (cEEG) monitoringa. Nepostojanje ovakvog monitoringa u IN onemogućava adekvatnu detekciju i lečenje nekonvulzivnog epileptičkog statusa, pa je šansa da se on previdi mnogo veća (165). Njegov značaj ogleda se u tome što cEEG u trajanju od tri dana detektuje 27% nekonvulzivnih statusa za razliku od 30min EEG koji detektuje svega 11% njih (250). Naša studija je detektovala 4% nekonvulzivnih statusa uz pomoć 30-minutnog EEG monitoringa. Druga studija navodi 56% detektovanih nekonvulzivnih epileptičkih statusa u jednom satu pomoću standardnog EEGa u poređenju sa 94% u 48h cEEG monitoringa, kod bolesnika sa akutnom intracerebralnom hemoragijom (251).

Od ukupno 5 bolesnika koji su imali nekonvulzivni status, samo je jedan bolesnik preživio, a od ostalih četvoro, dvoje su bili sa anoksičnom encefalopatijom, jedan sa multiorganskim poremećajima i jedan sa encefalitisom. Anoksija i epileptični status povezani su sa velikim mortalitetom od 71%, dok kod osoba starijih od 65 godina, mortalitet doseže i 92% (160). Delanty i autori su opisali seriju bolesnika sa epileptičkim statusom i multiplim organskim poremećajima uz mortalitet od 61% (161). Druge studije ukazuju na veću

zastupljenost nekonvulzivnog statusa u 35-42% kod bolesnika sa hipoksično ishemijskim poremećajima, dok se kod akutne toksične encefalopatije javlja u 5-25% (252,253).

Povezanost epileptičkih napada i epileptičkog statusa sa neuroinfekcijom opisana je i u mnogim studijama (162, 163), a velika studija grupe autora otkriva visok titar GABA A receptora u serumu i cerebrospinalnoj tečnosti bolesnika sa encefalitisom, koji izaziva selektivno smanjenje sinaptičkih receptora GABA<sub>A</sub> i smatra se odgovornim za pojavu epileptičkih napada ili refraktornog statusa (164).

## **5.5. EEG promene i encefalopatija**

Poremećaj stanja svesti bio je u korelaciji sa težinom EEG promena, pa što je budnost bila manja EEG je ukazivao na sporiju aktivnost (166). Težina EEG promena kod naših bolesnika bila je proporcionalna težini encefalopatije. Koristeći Youngove kriterijume (167) za dijagnozu encefalopatija EEGom, naši rezultati pokazuju da je već u prvom danu EEG pokazao statistički značajnu razliku u opisu među grupama. Bolesnici preživele grupe na početku hospitalizacije imali su najzastupljeniju delta (42,5%) i teta (33,8%) aktivnost, dok su kod bolesnika umrle grupe dominirali TW (40,8%) i delta (34,7%) talasi. Kako je bolest odmicala, javljalo se poboljšanje ili pogoršanje, menjao se i EEG. U danu promene stanja svesti, najčešće između drugog i sedmog dana hospitalizacije, kod bolesnika preživele grupe najzastupljeniji su bili prekomerna teta aktivnost (50%) i uredan nalaz (23,8%), dok su kod bolesnika umrle grupe dominirali TW (38,8%) i predominantna delta (28,6%) aktivnost uz povećanje superije osnovne aktivnosti (16,3%). Na kraju hospitalizacije bolesnici preživele grupe imali u 58,8% uredan EEG, dok je 27,5% njih imao teta aktivnost, a bolesnici umre grupe imali su u 38,8% TW a u 16,3% je zabeležena supresija osnovne aktivnosti.

Zastupljenost generalizovane spore aktivnosti ukazuje na poremećaje koji se javljaju između korteksa i talamusa, što bi značilo da su obe kortikalne i subkortikalne strukture zahvaćene (92). Tako je nastajanje delta talasa pod kontrolom retikularne formacije preko talamusa, odnosno preko suprahijazmatičnih jedra iz korteksa (254). Ova generalizovana spora aktivnost se viđa kod toksičnih i metaboličnih encefalopatija, ali i kod plićih koma i dubokih lezija srednje linije (92). Neki autori smatraju da su ovakvi obrasci povezani sa stanjima bolesti koje utiču na kortikalne i subkortikalne neurone (255). Spora generalizovana teta i delta aktivnost nije specifična za određene vrste encefalopatije, pa se javlja kako kod

degenerativnih stanja tako i u drugih različitih toksičnih i metaboličkih poremećaja i uvek se vidja u budnosti (69).

Prognoza generalizovane spore aktivnosti će zavisiti od bolesti kojom je uzrokovana, pa je tako u studiji Younga i autora mortalitet kod bolesnika sa septičnom encefalopatijom zavisio od EEG promena. Bolesnici koji su imali teta encefalopatiju imali su 19% šanse za mortalitet, delta 36%, trifazične talase 50% a superiju osnovne aktivnosti u 67% (167). U prvom danu hospitalizacije 9,3% naših bolesnika je imalo supresiju na EEGu, od toga je ona bila zastupljena u grupi živih u 8,7% bolesnika. Kod ovih bolesnika EEG je urađen u prvim satima po prijemu u bolnicu. Kako je kod 3,1% bolesnika zabeležen konvulzivni epileptički status, a kod ostalih (4,7%) izražena agitacija i uznemirenost, svi bolesnici su sedirani pre prijema na odeljenje. Sedacija je uglavnom učinjena propofolom. Supresija koja se pojavila na prvom EEGu upravo se može objasniti dubokom sedacijom, što potvrđuju i druge studije (168). Watson i autori su pratili EEG promene kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji, od kojih je 39,2% imalo supresiju osnovne aktivnosti i BSP. Oni navode da je kod čak 54% bolesnika supresija osnovne aktivnosti registrovana u prvih 72h boravka u IN. Dalje objašnjavaju da je veoma duboka sedacija povezana sa upotrebom anestetika (propofol), te da su EEG promene predstavljene periodima supresije EEG aktivnosti sa BSP (169). U preterano dubokoj sedaciji periodi BSP se sve više smanjuju a potom i nestaju, tako da EEG može biti i izoelektričan. Preterana sedacija kod npr. kritično obolelih na MV može uticati na povećanje smrtnosti (169). Supresija osnovne aktivnosti se može javiti kod anoksije, kardiopulmonalne restitucije, kod neonatusa sa neurološkim problemima gde je uvek povezana sa lošim ishodom bolesti. U daljem toku hospitalizacije broj bolesnika sa supresijom u našoj studiji je rastao u grupi umrlih, pa je tako na kraju hospitalizacije ona zabaležena u 16,3% bolesnika. Mortalitet bolesnika sa supresijom u IN je duplo veći nego kod onih koji je nemaju (169). Supresija osnovne aktivnosti ukazuje na težinu kliničke slike i vodi ka lošem ishodu bolesti (169). Tako Watson i autori navode da će u prvih 6 meseci nakon bolničkog lečenja 59% bolesnika sa supresijom osnovne aktivnosti završiti smrtnim ishodom (169).

Trifazične talase je u početku bolesti imalo 15% bolesnika preživele grupe dok su u 40,8% zabeleženi u umrloj grupi. Taj odnos se znatno redukovao u grupi preživelih, pa su na kraju hospitalizacije oni bili prisutni u svega 2,5% dok je njihov procenat ostao sličan u grupi umrlih (38,8%). Po mišljenju Younga i autora, trifazični talasi su znak teškog stepena encefalopatije i vidjaju se kod bolesnika sa lošom prognozom (167). Medjutim, ova tvrdnja ne mora biti tačna, obzirom da postoje druge studije koje to demantuju. U radu Suttera i

autora koji su izučavali TW kod pacijenata sa akutnom encefalopatijom, navodi se da se TW mogu naći posle epileptičkog napada sa pojavom oštrijih talasa i temporalnom evolucijom a nekad ih je vrlo teško razlikovati od iktalnog ritma (170). Oni se dalje mogu videti kod hepatične encefalopatije i kome, postiktalnih stanja, septične encefalopatije, steroidima uzrokovane encefalopatije, autoimunog Hashimoto tireoiditisa, toksičnih encefalopatija i infarkta moždanog stabla (170). Međutim prognoza bolensika sa TW ne zavisi on njihove prezentacije, obzirom da oni mogu biti udruženi sa strukturnim lezijama mozga (bolesti bele mase ili subkortikalnih struktura, kod demencija) (171). Prognoza TW zavisi od postojanja EEG reaktivnosti (144). U našoj studiji EEG reaktivnost na početku bolesti nije imalo 20,2% bolesnika dok je na kraju ona iznosila 17,1% i to kod 86,4% iz grupe umrlih. Rana studija Younga i autora nije navodila reaktivnost kao bitan faktor za ishod bolesti, čak je sugerisala suprotno (167). Međutim, ovu tvrdnju demantovali su drugi autori, koji navode da su EEG reaktivnost i MV upravo najznačajniji faktori za smrtni ishod bolesti (144). Kurtz i autori opisuju veliku grupu bolesnika u hirurškoj IN sa sepsom, od kojih 28 bolesnika nisu imali EEG reaktivnosti i svega troje njih je preživelo (172). U našoj studiji 2,3% bolesnika preživele grupe imali su supresiju osnovne aktivnosti na kraju hospitalizacije. To su bili bolesnici koji su prevedeni u druge bolnice i samo jedan od njih je preživeo period od tri meseca praćenja metaboličke encefalopatije.

U našoj studiji PLEDs/BiPED su zabeleženi kod dva bolensika umrle grupe i to kod jednog u pogoršanju stanja svesti, a kod drugog na kraju hospitalizacije (1 PLEDs i 1 BiPEDs). Jedan bolesnik je bio sa sepsom a drugi sa paraneoplastičnim sindromom. Oba naša bolesnika su imala eileptične napade dok su se kod bolesnika sa BiPLEDs-om oni ponavljali tokom cele hospitalizacije. Pojava i značaj PLEDs u EEG je i dalje kontroverzna. Kontinuiranim EEG praćenjem bolesnika u opštoj JIN, Oddo i autori nalaze povezanost epileptičkih napada i PLEDs (165). Kod 22% bolensika PLEDs su bili povezani sa epileptičkim napadima a 32% njih je bilo septično. Smrtnost bolesnika sa PLEDsom i epilepsijom iznosila je 90% za razliku od bolesnika sa epileptičnim napadima bez PLEDsa gde je iznosila 40%, te su autori zaključili da su PLEDs u bliskoj povezanosti sa smrtnim ishodom (165). PLEDs se opisuju i kod različitih strukturnih abnormalnosti (infekcija, neoplazma, ishemija, hemoragija), ali ih mnogi povezuju isključivo sa epileptičkom aktivnošću (173), ili ih smatraju iktalnim fenomenima (173). Opšte misljenje je da su PLEDs povezani sa lošim ishodom bolesti (158,166,173).

Epileptične promene zabeležene su u 10,9% bolesnika i označene su kao šiljci, šiljak talas kompleksi i šiljakspor talas kompleksi. Epileptični interiktalni obrasci zabeleženi su 50% bolesnika sa epilepsijom, a pojava epileptičkih napada dve godine nakon zabeležene interiktalne aktivnosti zabeležena je kod 27% bolesnika ukoliko je kontrolni EEG bio u granicama normale, kod 37% kod koji je EEG pokazivao nespecifičnu aktivnost i 58% ukoliko postoje epileptičke aktivnosti (256,257). Interiktalna epileptička fokalna aktivnost opisana je kod bolesnika sa hiper i hipoglikemijom, a oštar-spot talas kompleksi difuzni ili nad okcipitalnim regionima kod bolesnika sa hiperkalcemijom koji su sugerisali na vazospazam u posteriornoj cirkulaciji tj na vazokonstrikciju zbog visokih vrednosti Ca (86). Endokrini poremećaji kao što su hiper i hipotireoidizam mogu praviti u EEGu šiljke i oštre talase, a bilateralni šiljak talasa kompleksi vidjaju se kod uremije (258). Šiljci, oštri talasi i polišiljci u trajanju do 1sek mogu se videti kod dijalizne encefalopatije (259).

Neepileptični obrasci IRDA (FIRDA, TIRDA, OIRDA) zabeleženi su u 9,3% bolesnika na početku bolesti i 10,9% u danu promene stanja svesti. Najzastupljenija je bila FIRDA koja se javlja bilateralno i u sinhronim manervima nad frontalnim regionima frekvencije od 2,5-3,0 Hz (92). Ona je prvi put detaljno opisana od strane Cobba 1945.god. i inicijalno je viđena kod dubokih lezija srednje linije i tumora zadnje fose (260). U početku se smatralo da je FIRDA posledica povećanog intrakranijalnog pritiska, da bi kasnije studije demantovale ovu tvrdnju (92). Ona se vidja u različitim premećajima, toksično metaboličkim, degenerativnim i kod svih stanja koja zahvataju korteks i subkortikalne strukture. Tako grupa autora opisuje FIRDAu u 35% bolesnika sa tumorom mozga, 19% kod cerebrovaskularnih poremećaja i 13% kod epilepsija nepoznatog uzroka (261). Svi autori generalno zaključuju da se FIRDA javlja u velikom broju različitih patoloških stanja udruženih sa intrakranijalnim lezijama (naročito asimetričnim) i encefalopatijama ali i kod osoba koje nisu bolesne (92,260,261). OIRDA se javila samo kod dva bolesnika naše grupe i to kod oba sa PRESom. Ona predstvalja leziju okcipitalnih regiona uz nekad zahvatanje posteriornih zadnjih komora (92). OIRDA je obično prisutna kod dečijih epilepsija i to kod generalizovanih absansnih napada ili kloničko toničkih napada, a opisna je i kod dece sa tipičnim apsansima što predstavlja dobru prognozu (262). Kada EEG pokaže unilateralnu FIRDAu i OIRDAu, to generalno ukazuje na fokalnu a ne na difunzu leziju, a ponekad i na kontralateralnu patologiju (92). Međutim kada se zbog fokalne lezije predstavlja kao bilateralna i asimetrična, onda je ova lezija obično blizu treće komore, diencefalona, mezencefalona, moždanog stable i cerebeluma (92). Temporalna intermitentna ritmična aktivnost TIRDA je lokalizovana kako

joj samo ima kaže u temporalnim regionima i može biti potencijalno epileptogena u ipsilateralnom region (263). TIRDA se javila u 2,3% naših bolesnika. Nekad se smatralo da je TIRDA striktno vezana za epilepsije temporalnog regiona, tj za hipokampalnu atrofiju i meziotemporalnu sklerozu, međjutim pokazano je njihovo prisustvo i u ekstratemporalnim epilepsijama (92). Danas se zna da se IRDA ne ubrajaju u epileptičku aktivnost i da se ona može naći i kod strukturalnih promena koje zahvataju lateralne komore (92).

## 5.6. Delirijum

Delirijum je bio zastupljen kod 61,2% naših bolesnika od toga kod 67,5% iz grupe preživelih i 51% iz grupe umrlih. Ova razlika u broju i zastupljenosti delirijuma izmedju grupa preživelih i umrlih može se objasniti nemogućnosti procene delirijuma kod 14% bolesnika koji su tokom cele hospitalizacije bili u poremećenog stanja svesti. Ovi bolnici su imali RASS -4 ili -5 i nije bilo moguće primeniti CAM- ICU skalu za testiranje delirijuma.

Ukupno 78% bolesnika koji su bili u dubokoj komi pripadali su umrloj grupi. Bolesnici koji se leče u JIN su vrlo prijemčivi da razviju delirijum, te podaci iz literature govore da se on javlja 45-87% ovih bolesnika (77,78). Ukoliko se tu dodaju multiple sistemske bolesti, komorbiditeti, sedativi i mehanička ventilacija, onda je šansa za razvoj delirijuma još veća (77,78). Boravak u IN svakim danom povećava šansu za razvoj delijuma za 26% (264). Incidenca delirijuma je različita i kreće se od 20-50% za pacijente u JIN koji nisu intubirani dok je taj procenat znatno veći kod intubiranih bolesnika i iznosi 60-83% (174).

Da li će neko razviti delirijum ili ne, zavisi od mnogo faktora, kao što su godine, pol, kognitivni status, demencija, depresija, imobilnost, dehidracija, malnutricija itd (175). U našoj studiji delirijum je bio zastupljeniji kod muškaraca, a veća smrtnost zabeležena je kod bolesnika starijih od 65 godina. Podaci iz literatutre govore da bolesnici uzrasta od 18 do 55 godina, imaju 0,5% šanse da razviju delirijum dok se taj procenat povećava sa godinama, i iznosi 55% za preko 77 godina (176, 177). Katramados navodi da će se delirijum razviti ukoliko se radi o oblelom muškarcu, starijem od 70 godina, sa lošim funkcionalim statusom, koji koristi veći broju lekova, psihički je labilan, ima oštećen sluhom i vid i ima raniju istoriju delirijuma (4). Mnoge studije potvrđju ovu teoriju (178,180,182,183).



Smatra se da u patofiziološkoj osnovi nastanka delirijuma leži veliki broj različitih mehanizama, među kojima su najznačajniji neurotransmitterski, inflamatorni, metabolički poremećaji, elektrolitni poremećaji, psihološki stresovi i genetski faktori (78). Mnogi neurotransmiteri su odgovorni za nastanak delirijuma, ali se najčešće optužuju holinerški deficit ili dopaminergička aktivnost ili oba (78). Međutim, za nastanak delirijuma odgovorni su i drugi neurotransmiteri, kao što su GABA, melantonin, serotonin, glutamat, epinefrin i norepinefrin (78). Inflamacija vrši indirektnu ulogu u nastanku delirijuma preko inflamatornih citokina, uslovljavajući endotelnu aktivaciju, oštećenja protoka krvi i neuronsku smrt (265). U psihološke stresove ubrajaju se kortizol, neopterin, hipoksija i S100 $\beta$ , dok se u poslednje vreme sve više govori o genetskim faktorima apolipoproteinu E, glukokortikoidnim R, dopaminergičkim transporterima itd. (78),

Ukupno 30,4% delirantnih bolesnika je bilo na MV od čega je njih 60% bilo iz umrle grupe. Znatno veća smrtnost bolesnika sa delirijum u odnosu na nedelirantne bolesnike potvrđena je i u drugim studijama. (184,185,266). U našoj studiji smrtnost bolesnika sa delirijumom na mehaničkoj ventilaciji bila 3,5 puta veća, kod Elya smrtnost je bila veća 3 puta a kod Salluha 2 puta (184,266).

Trajanje delirijuma u našoj studiji iznosilo je 2 do 87 dana i bilo je znatno duže u grupi umrlih bolesnika. Da je dužina trajanja delirijuma povezana sa povećanim mortalitetom, potvrđuju i druge studije. U studiji Rocckwooda delirijum je trajao od 3 do 81 dan (178). U velikoj psihijatrijskoj studiji, delirijum je trajao manje od 24h u 20% bolesnika, 3 do 5 dana kod 17%, a više od 30 dana kod 13% bolesnika (179). Koponen i autori opisuju delirijum kod starijih psihijatrijskih bolesnika prosečnog trajanja 20 dana (3-81 dan) (180), a Koizumi opisuje duže trajanje delirijuma kod bolesnika koji su imali elektrolitni disbalans (26 dana) u odnosu na one koji ga nisu imali (9 dana) (181). Trajanje delirijuma kod 47% bolesnika je duže od 7 dana (182), dok je kod Pissani i autora delirijum trajao do 46 dana (183). Produženo trajanje delirijuma kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji opisuje studija Brahmbhatta i autora koji su pratili pojavu delirijuma nakon sedacije kod bolesnika van i na mehaničkoj ventilaciji i zaključili da je delirijum trajao duplo duže kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji (267). Razlog za ovako produženo trajanje leži kako u predispozicijama bolesnika za razvoj delirijum, tako i u brojnim drugim komplikacijama. (178,180,182,183,184,266,267).

## 5.7. Dijagnostičke procedure

U ovoj studiji nalaz na CTu glave nije bio prognostički znak ishoda bolesnika sa metaboličkom encefalopatijom. Ukupno 35% bolesnika je imalo uredan nalaz na CTu glave, što opisuju i druge studije (268,269). Fokalni edem je u našoj studiji bio prisutan u 2,3% bolesnika i difuzni edem u 7%, sa podjednakom raspodelom između preživelih i umrlih bolesnika. Reverzibilnost fokalnog i difuznog edema opisuju i drugi autori. Tako je studija Oechsnera i autora opisala je postojanje reverzibilnog difuznog edema kod bolesnika sa hereditarnom osteodistrofijom i hipoparatiroidizmom. Razlog za nastanak globalnog edema bila je hipokalcemija a promene su se u potpunosti povukle nakon terapije kalcijomom (270). Fokalni edem opisan je kod virusnog encefalitisa sa predilekcijom nad temporalnim regionima, čija se reverzibilnost ogledala u reakciji na terapiju (269).

MR kao dopunska dijagnostička procedura učinjena je kod 22,5% naših bolesnika. Nalazi MRa endokrinijuma nisu bili povezani sa ishodom bolesti. Hanson i Duprez smatraju da je MR kao dijagnostička metoda značajnija od CT kod bolesnika sa toksičnom encefalopatijom jer ona može pokazati bolju razliku između bele i sive mase koja je od ključne važnosti s obzirom da je siva masa više podložna anoksičnim i ishemijskim povredama zbog svojih viših metaboličkih zahteva za kisonikom i glikozom (271). Chang s druge strane navodi da bi samo funkcionalna MR mogla imati značaja o kompromitaciji struktura mozga tokom bolesti (272).

U našoj studiji patološki nalaz na RTGa pluća uticao je na ishod bolesti. Tako je na početku bolesti 42,6% bolesnika imalo patološki nalaz na plućima, koji je bio zastupljen u 73,5% bolesnika umrle grupe. Ukupno 69,4% bolesnika umrle grupe je imalo bronhopneumoniju. Značaj bronhopneumonije u ishodu bolesti navode i drugi autori (186, 187). U našoj studiji bronhopneumonija bila je zastupljena u 33,6% bolesnika na prijemu u bolnicu da bi se u pogoršanju ona javila u skoro istom procentu (33,4%), što bi se moglo objasniti da su bolesnici sa nozokomijalnom pneumonijom imali istu smrtnost kao i oni sa pneumonijom nastalom u bolnici. Ove rezultate podržava studija Marrie i autora koja je pratila ishod bolesnika sa bronhopneumonijom nastalom van i tokom bolničkog lečenja (188). Najveći broj naših bolesnika sa bronhopneumonijom bio je na mehaničkoj ventilaciji. Druge studije koje su se bavile ishodom bolesnika sa pneumonijom navode da je preživljavanje nosokomijalne pneumonije isti kao i ishod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji bez

pneumonije (42% vs 37%), dok Gadani i autori ističu da je naveća smrtnost bolesnika sa pneumonijom i mehaničkom ventilacijom (189,273). Bolesnici sa pneumonijom i primenjenom mehaničkom ventilacijom u prvih 96h od nastanka bolesti, imali se manju stopu mortaliteta (27%), u odnosu na one sa kasnim početkom preko 96h, čiji je mortalitet iznosio 73% (190). U velikoj studiji Rella i autora, poređen je ishod pneumonije na mehaničkoj ventilaciji sa pneumonijom van mehaničke ventilacije. Studija je pokazala da je mortalitet obe grupe bio približno isti, ali su bolesnici na mehaničkoj ventilaciji imali produženi boravak na istoj, duži boravak u JIN i duže trajanje bolničkog lečenja (273).

U našoj studiji pleuralni izliv bio je zastupljen u 20,4% umrlih bolesnika i predstavljao je značajan faktor rizika za smrtni ishod bolesti. Ishod pleuralnog izliva bio je različit u drugim studijama, što je zavisilo od njegovog uzroka i bolesti koje su ga izazvale. Tako je pleuralni izliv bio loše prognoze kod bolesnika sa malignitetom, embolijom pluća i srčanim popuštanjem (274).

UZ abdomena kod najvećeg broja bolesnika ove studije imao je uredan nalaz dok je ascites opisan u 15,5% sa podjednakom zastupljenošću u obe grupe bolesnika. Ova dijagnostička procedura nije bila povezana sa prognozom metaboličke encefalopatije, ali je bila povezana sa dijagnozom ciroze jetre (275). Razlog je netoksičnost dijagnostičke procedure, lakoća u izvodjenu i zaobilaznje CT dijagnostike koja zahteva aplikaciju kontrasta što nije preporučljivo jer ovi bolesnici imaju i oštećenje bubrega. Doplerom se dobro registruje uvećanje jetre i ascites a dopler protok je obično snižen u portnoj cirkulaciji (276).

## **5.8. Laboratorijske i imunološke analize likvora**

Kod ukupno 42,6% bolesnika tokom hospitalizacije učinjena je lumbalna punkcija. Uredan nalaz je zabeležen kod većine bolesnika, a 18,6% je imalo patološki nalaz likvora. Ovaj nalaz se ogledao u postojanju hiperproteinurije sa i bez pleocitoze i sa i bez hipoglikurije. Vrednosti likvoroloških analiza nisu bile od značaja za ishod bolesti, ali su bile od značaja za dijagnozu bolesti što potvrđuju i druge studije (277,278). Hiperproteinurija se javlja u različitim stanjima, kod encefalitisa, meningitisa, paraneoplastičnih sindroma, subarahnoidalne hemoragije, trauma, tumora i svih bolesti koje dovode do narušavanja hematoencefalne barijere (279,280,281).

Izoelektrično fokusiranje likvora urađeno je kod 31% bolesnika, od kojih je najveći procenat imao uredan nalaz, dok je patološki nalaz opisan u 3,9% bolesnika. Zastupljenost oligoklonalnih IgG traka u likvoru nije specifično za određenu vrstu bolesti. Prisustvo traka opisivan je u različitim bolestima kao što su multipla skleroza, herpes simpleks encefalitis, subakutni sklerozirajući encefalitis ali i kod bolesnika sa cerebrovaskularnim bolestima, idiopatskim epileptičkim napadima, idiopatskim vertigom i gliomima CNSa (282).

Obzirom na mali broj bolesnika sa patološkim nalazom izoelektričnog fokusiranja likvora i podjednakom zastupljenošću kod bolesnika obe grupe, nije bilo moguće veće poređenje među grupama.

## **5.9. Različite vrste encefalopatija**

Na osnovu tipa encefalopatije, svi bolesnici naše studije podeljeni su u 4 grupe: ishemijske, hipoksične, sistemske i toksične. Studija nije pokazala razliku u preživljavanju u odnosu na formu encefalopatije. Međutim 22,5% naših bolesnika svrstano je u formu kombinovana encefalopatija, što znači da su bolesnici imali više potencijanih uzročnika od kojih je svaki za sebe mogao dati encefalopatiju. To su bili npr. bolesnici sa sepsom i uremijskom encefalopatijom, bubrežnom i hepatičnom encefalopatija, hipoglikemija i sepsa itd. Čak 40,8% bolesnika sa postojanjem kombinovane encefalopatije završilo je smrtnim ishodom. Ovakva kombinacija encefalopatija nije opisivana u dosadašnjim radovima. Opisana je pojava septične encefalopatije sa razvojem septičnog šoka u kome je u terminalnoj fazi bolesti došlo do poremećaja u funkciji bubreža, jetre, elektrolita i koagulacije, praćenih hipotenzijom i multiorganskim popuštanjem, pa se klinička slika komplikuje različitim simptomima i znacima (283). Smrtnost od septičnog šoka kreće se od 20-50% u zavisnosti od studija i najzastupljenija je kod starijih bolesnika, iscrpljenih bolesću, sa skorašnjim hirurškim intervencijama ili skorašnjom infekcijom (284,285,286).

Ukupno 35,7% naših bolesnika je imalo septičnu encefalopatiju, od kojih je 54% bolesnika završilo smrtnim ishodom bolesti. Zastupljenost septične encefalopatije kreće se od 8-70% u zavisnosti od studije, dok je njena smrtnost 10-50% (1,22). Preživljavanje sistemske sepse je različito, ali u najvećoj meri zavisi od vremena započinjanja terapije, te tako Sprung navodi da terapiju treba započeti pre nego se jave plućni i bubrežni poremećaji tj pre nego što

dođe do multiorganskog poremećaja (22). Najveći broj bolesnika sa sepsom infekciju je donelo od kuće (26,4%), dok je 9,3% bolesnika infekciju dobilo u bolnici. Slični rezultati našim, dobijeni su u studiji Hugonnet i autora koji su pokazali da je nozokomijalna infekcija imala dva puta veći mortalitet (287). Međutim, druge studije imaju drugačije rezultate i navode da je procenat nosokomijalne infekcije znatno manji i iznosi oko 3 do 27%, dok u JIN iznosi 17,2 do 14,3% (165). Mortalitet septične encefalopatije u našoj studiji je iznosila 54% što je pokazano i od strane drugih autora u kojima se mortalitet kretao od 28,6% do 63% (193,194). U ovoj studiji nije pokazana razlika u preživljavanju bolesnika u poreklu infekcije, ali je postojala značajna razlika u vremenu lečenja infekcije. Bolesnici sa nozokomijanom sepsom koji su imali smrtni ishod počeli su da leče infekciju tek posle 5 dana i više dok su u preživeloj grupi infekciju lečili u drugom danu. Preživljavanje nozokomijalne infekcije, zavisilo je od dužine trajanja infekcije pre dolaska u bolnicu, što potvrđuju Garner i autori (191).

Medjutim 41,3% bolesnika je nakon izlečenja primarne sepse imalo recidiv sepse u bolnici, od čega je 76% njih završilo bolest smrtnim ishodom. Recidiv sepse opisuje se u studiji Guirgisa i autora u 52% bolesnika nakon 90 dana od lečenja primarne sepse (288). Rosental navodi da se u IN nalaze bolesnici sa multiorganskim poremećajima koji ukoliko su preživeli septični sindrom jednom, njihov organizam je postao slab, iscrpljen, u katabolizmu, imunokompromitovan, te su jako skloni stalnim infekcijama i recidivu sepse (289).

Svi bolesnici sa sepsom imali su povišene biomarkere sepse, ali bez razlike između grupa. Značaj postojanja pozitivnih biomarkera sepse u dijagnozi opisan je i od strane drugih autora. Oni ističu značaj CRPa i prokalcitonina kao parametra praćenja reakcije organizma na terapiju, ali ne opisuju povezanost smrtnog ishoda sa vrednostima ovih biomarkera (290). Studija Charlesa i Gibota opisuje značaj presepsina u prognozi sepse u prvih 28 dana bolesti (291).

U našoj studiji 20,2% bolesnika imalo je encefalopatiju uzrokovanu poremećajem elektrolita. To su bili poremećaji Na, Ca i K, sa najvećom pojavom hiponatrijemije. Pojava elektrolitnog disbalansa u IN opisana je i od strane drugih autora. Jedan od najčešćih poremećaja je hiponatrijemija koja se javlja u 38-50% bolesnika u neurološkim i neurohirškim intenzivnim negama (292). Ona se vidi najčešće kod subarahnoidalnih hemoragija, cerebrovaskularnih akcidenata, tumora mozga i trauma, uslovljavajući sekundarnu hiponatrijemiju u odnosu na sindrom neadekvatne sekrecije ADH ili sindrom cerebralnog gubitka soli (CSW) koji su posledica oslobađanja ADH ili natriuretskih peptida iz

mozga kao odgovor na povredu (292). Međutim i pored tako velike zastupljenosti hiponatrijemije u IN, encefalopatija je dosta retka i čini oko 1% bolesnika sa najvećom zastupljnošću u postoperativnim stanjima, kao posledice dugog trajanja hiponatrijemije i njena smrtnost iznosi 35% (292,293).

Uremijska encefalopatija bila je zastupljena u 15,5% bolesnika. Svi bolesnici imali su povišene azotne materije i elektrolite u krvi a u zavisnosti od bubrežne slabosti bili su podeljenji na akutnu ili hroničnu bubrežnu insuficijenciju. Bolesnici su lečeni heomodijalizom ili konzervativnom terapijom. U studiji nije bilo razlike u preživljavanju između grupa. Uremijska encefalopatija se u dečijem uzrastu javlja u oko 40% bolesnika dok je kod odraslih manje zastupljena i uglavnom se viđa kod bolesnika koji već imaju HBI i kod kojih se dijaliza ne primeni na vreme ili kod bolesnika dijaliznim disekvilbrijumom i dijaliznom demencijom (294,295). Vrednosti kreatinina, uree i naročito glomerulske filtracije su bitne za nastanak encefalopatije, te autori smatraju da će ona nastati kada je nivo glomerulske filtracije veći od 15ml/min (296,297). Encefalopatija je reverzibilna ukoliko se na vreme započne sa dijalizom (298).

Hepatična encefalopatija je bila zastupljena u 15,5% bolesnika. Svi bolesnici su imali povišene vrednosti jetrih enzima, kao i povišene vrednosti  $\text{NH}_4^+$  jona i bilirubina, sa anemijom i trombocitopenijom u krvnoj slici. Bolesnici su bili uglavnom hronični korisnici alkoholnih pića a ciroza jetre je kao uzrok encefalopatije bila je prisutna u 80% bolesnika. U ovoj studiji nije nađena razlika između grupe preživelih i umrlih kako tokom hospitalizacije tako i tokom perioda praćenja što se može objasniti kratkim vremenskim periodom praćenja. Podaci iz literature govore da se hepatična encefalopatija javlja u oko 20% bolesnika sa cirozom jetre, dok je njihovo preživljavanje svega 23% u prvih tri godine (99). Najveća zastupljenost ove encefalopatije je upravo kod bolesnika sa cirozom jetre i zloupitrebom alkohola, ali u poslednje vreme u svetu raste procenat nealkoholnih ciroza kao posledice Hepatitisa C i drugih infektivnih bolesti (299).

Ostale encefalopatije bile su zastupljene u znatno manjem procentu, te nije moglo biti učinjeno adekvatno poređenje bolesnika. Virusna encefalopatija javila se u 9,3% bolesnika sa encefalitisom, hipoksična u 8,5%, hipertenzivna i Hashimoto encefalopatija nađene su u po 7% bolesnika, respiratorna insuficijencija uzrokovana HOBPom u 3,1%, hipo i hiperglikemija, encefalopatija uzrokovana lekovima u 3,1%, eklampsija u 2,3% i pankreasna encefalopatija u 1,5%.

Različite studije opisuju različite virusne encefalopatije kod Influenca A, RNK virusa (norovirusna) i kod alkoholičara sa rabijesom (300,301,302). Velika Indijska studija u trajanju od godinu dana opisala je 127 dece sa akutnim početkom febrilne encefalopatije iza koje su stajale različite infektivne bolesti (leptospiroza, malarija, pneumokok itd) (303). Pulmonarna encefalopatija opisana je kod bolesnika sa HOBP i acidozom tj sa vrednostima pH krvi ispod 7,2 (304) a hipoksična najviše nakon akutnog srčanog zastoja (305).

Kod bolesnika sa hipertenzivnom encefalopatijom na MRu glave se tipično opisuju hiperintenzivne promene u beloj masi i to u parijetookcipitalnim regionima, koje su reverzibilne. Smatra se da je po sredi vazogeni edem kao posledica oštećenja krvno moždane barijere i ekstravazacije tečnosti i proteina usled prolongirane hipertenzije i otkazivanja mehanizama autoregulacije (306). Nastanak hipoglikemijske encefalopatije je vrlo redak a za nju je odgovorna produžena hipoglikemija. Transport glukoze u neuronske ćelije je oštećen zbog čega dolazi do pada u stvaranju ATPa i posledično do neuronske smrti (307). Lekovima uzrokovana encefalopatija opisana je u našoj studiji kod 4 bolesnika od kojih su dvoje imali encefalopatiju uzrokovanu valproatima. Vrednosti transaminaza i komplekte laboratorije bile su u granicama normalne osim vrednosti amonijum jona koji je bio povišen. Oba bolesnika bila su na politerapiji antiepilepticima, i nakon isključivanja valproata iz terapije za 3-4 dana došlo je do normalizacije neurološkog statusa i EEGa. Ovakvi rezultati dobijeni su i u drugim studijama (67).

## 5.10. MRS

Naša studija je pratila kolika je vrednost MRSa na otpustu iz bolnice kod bolesnika koji su preživeli encefalopatiju i nakon tri meseca na kontroli. Vrednosti MRS su podeljene u analizirane u dve kategorije, MRS 0-2 (<3, dobar funkcionalni ishod, nezavisnost) i MRS 3-5 (>3, loš funkcionalni ishod, zavisnost od drugih osoba). Na otpustu iz bolnice 44,8% bolesnika imalo je MRS<3 dok je na kontroli skor iznosio 78,1%, a MRS≥3 na otpustu bio je prisutan kod 55,2% dok je na kontroli iznosio 21,9%. Ovakvi rezultati ukazuju da je tri meseca nakon preležane bolesti došlo do značajnog funkcionalnog oporavka bolesnika sa metaboličkom encefalopatijom. Funkcionalni oporavak nakon akutne febrilne encefalopatije kod dece opisuju i grupa Indijskih naučnika koja je pratila ishod bolesti i MRS u periodu od mesec dana. Autori zaključuju da je funkcionalni oporavak kod dece postojao već nakon

mesec dana, tako što je  $MRS \geq 3$  na otpustu iz bolnice bio 13,5% a nakon mesec dana je iznosio 5,8%, dok je  $MRS < 3$  je bio na otpustu kod 86,5% a nakon mesec dana 94,2% (308). Drugačije rezultate dobila je grupa Francuskih autora koja je pratila ishod bolesti i funkcionalni oporavak 90 dana nakon otpusta iz bolnice bolesnika sa različitim formama encefalitisa koji su lečeni u IN. Autori su zaključili da je nakon 90 dana  $MRS$  0-3 bio kod 75% bolesnika a  $MRS$  4-6 kod 25%, odnosno da se radilo o teškoj formi bolesti (309).

## 5.11. MMSE

MMSE je na otpustu iz bolnicu kod 50% bolesnika iznosio 26-30, kod 37,2% 25-20, kod 10,5% 19-11 i  $MMSE < 10$  kod 2,3% bolesnika. Nakon tri meseca od postavljanja dijagnoze metaboličke encefalopatije rezultati MMSE su ukazali da je kod većine bolesnika došlo do poboljšanja mentalnog statusa. Ukuno 73,1% bolesnika je imalo uredan mentalni status a 22,4% je imalo blagi kognitivni deficit, što je ukazivalo da su ovi bolesnici sposobni za samostalno funkcionisanje. Umeren kognitivni deficit zabeležen je kod 1,5% bolesnika a težak kod 3% bolesnika što je upućivalo da oni nisu mogli samostalno da funkcionišu i bio im je neophodan stalni nadzora od strane druge osobe (114).

MMSE kod hepatičnih pacijenata u studiji Chorriasa i autora je bio niži kod bolesnika koji su imali EEG promene tj encefalopatiju i bili starijeg uzrasta (197). Druge studije objašnjavaju da je razlika u MMSE kod bolesnika sa cirozom jetre bila u zavisnosti od težine bolesti. Poređenje je izvršeno prema Child-Plugh klasifikaciji hepatične encefalopatije na tip A, B i C. Bolesnici sa skorom A nisu imali hepatičnu encefalopatiju, dok su bolesnici sa skorom B i C imali znake encefalopatije. Prosečan MMSE kod A i B tipa iznosio je 27 dok je kod tipa C iznosio 24. Studija je zaključila da se MMSE menja sa napredovanjem bolesti, ali MMSE nije pokazao razlike u rezultatu između bolesnika sa minimalnom hepatičnom encefalopatijom i bez nje. Razlika je postojala samo u tipu C ali je ona bila vrlo mala, te se MMSE nije pokazao specifičan i senzitivan u detekciji mentalnog funkcionisanja kod bolesnika sa izraženom formom hepatične encefalopatije. Autori zaključuju da skala nije pogodna za pravljenje razlike između minimalne i izražene forme hepatične encefalopatije (198). Studija Portugalskih autora poredila je MMSE kod bolesnika sa HOBP i zdravih kontrola te je našla da je MMSE kod HOBP iznosio prosečno 26, a kod kontrola 28. Studija



zaključuje da i pored jasnih razlika u kognitivnom padu bolesnika sa HOBP nije bilo značajne razlike u zbirnom rezultatu MMSE (310).

## **5.12. Preživljavanje**

Od ukupnog broja bolesnika koji su preživeli hospitalno lečenje i mali kontrolu nakon tri meseca od postavljanja dijagoze, preživelo je ukupno 80,4%, što je pokazano Kaplan Meier krivom (Grafikon 30).

Preživljavanje bolesnika sa metaboličkom encefalopatijom do sada nije zbirno praćeno, ali podaci iz literature pokazuju da postoje veoma velike razlike u preživljavanju različitih formi encefalopatija (1,3). Tako do 80% bolesnika sa Wernikeovom encefalopatijom ima povoljan ishod tokom lećenja, dok je kod pankreasne encefalopatije preživljavanje oko 50% (16,43). Bolesnici sa septičnom encefalopatijom preživljavaju od 50-70% (1), dok je kod uremisjke encefalopatije preživljavanje tokom bolničkog lećenja svega 30% (15). Preživljavanje bolesnika sa anoksičnom encefalopatijom je malo i iznosi od 10 do 30% (30), dok je kod hepatične encefalopatije na godišnjem nivou do 50% (103).

## **5.13. Faktori rizika za smrtni ishod bolesti**

Analiza faktora rizika za smrtni ishod bolesti testirala je 4 modela.

Prvi model odnosio se na predispozicije pacijenata (dobne grupe, pol, GCS, ranije bolesti i bronhopneumoniju). U ovom modelu kao signifikantni faktori rizika za smrtni ishod, pokazali su se GCS i bronhopneumonija. Rezultati su očekivani obzirom na postojanje velikog broja studija koje imaju iste rezultate. (121,128-130,186-190).

U ovom modelu dobne grupe su prikazalee granično signifikantnu vrednost ( $p=0,07$ ), što je zahtevalo njihovo uključenje u kasniju stepenastu analizu.

Drugi model činile su varijable koje su se odlikovale komplikacijama (intubacija, mehanička ventilacija i delirijum) i kliničkim tokom bolesti. Signifikantni faktori rizika u

ovom modelu su bili pojava delirijuma i potreba za intubacijom, što je u skladu sa ranije objavljenim studijama. (77,78,147,148,150,174-178,235-237).

Posebno interesantno se pokazala uloga delirijuma kao faktora rizika za smrtni ishod. Njega je bilo moguće odrediti samo kod bolesnika koji nisu bili u komi. Kako se poremećaj svesti praćen RASS pokazao kao signifikantan faktor rizika za smrtni ishod, tako je procena delirijuma bila moguća samo kod bolesnika sa skorom većim od -3 ( $RASS \geq -3$ ). Ovo predstavlja potencijalni izvor selekcionarne greške. Bez obzira na to, delirijum se pokazao kao nezavisatan faktor rizika za smrtni ishod bolesti.

Treći model varijabli je oslikavala karakteristike encefalopatija na prijemu (EEG karakteristike, epileptičke napade i sepsa). Prisustvo karakterističnih EEG obrazaca na prijemu u bolnicu, TW i delta talasa, povećavalo je verovatnoću smrtnog ishoda za 48%, što je pokazano i u drugim studijama (144,170-172). Prisustvo sepse je dvostruko povećavalo verovatnoću smrtnog ishoda, što potvrđuju i drugi autori (165,191,193,194).

Završni model je testirao retrogradnu stepenastu analizu Coxovog modela u kojoj su uključene varijable koje su se pokazale signifikantnim u prethodnim modelima.

Nezavisni faktori rizika za smrtni ishod su bili starosne grupe, delirijum, bronhopneumonija i potreba za intubacijom. Stariji od 65 godina imali su 2,1 puta veću šansu za smrtni ishod, pacijenti sa delirijumom 1,65 puta veću šansu za smrtni ishod, prisustvo bronhopneumonije je povećavalo 2,5 puta šansu za smrtni ishod, a potreba za intubacijom je povećavala smrtni ishod za 5,7 puta. Ovi podaci su u skladu sa ranije publikovanim studijama (77,78,147,148,150,174-178,187-189,235-237,273).

Prednost ovog istraživanja je u tome što je jasno odredila i kvantifikovala uticaj kliničkih faktora na ishod metaboličke encefalopatije.

## 6. Zaključci

- Bolnički letalitet bolesnika sa metaboličkom encefalopatijom iznosio je 25,6%
- Glavni klinički faktori rizika za smrtni ishod bili su: GCS na prijemu u bolnicu i u promeni stanja svesti, RASS i APACHE II skor u prvih 24h od prijema u bolnicu, odsustvo refleksa zenica na svetlost, odsustvo refleksa moždanog stabla, prisustvo midrijaze, prisustvo paratonije, potreba za intubacijom, mehanička ventilacija, bronhopneumonija, pojava više od deset epileptičkih napada, serije epileptičkih napada, nekonvulzivnog statusa i prisustvo delirijuma
- Bolesnici koji su imali teta encefalopatske promene na EEG imalu su bolje preživljavanje u odnosu na one sa delta talasima i trifazičnim talasima
- Ukupno preživljavanje u bolnici iznosilo je 74,4%, dok je tromesečno preživljavanje nakon preležane metaboličke encefalopatije iznosilo 62%
- Funkcionalni motorini status meren MRS skalom na kraju bolničkog lečenja upućivao je na težak stepen invaliditeta kod 55,2% preživelih bolesnika, da bi nakon tri meseca od postavljanja dijagnoze metaboličke encefalopatije težak stepen invaliditeta zaostao kod samo 21,9% preživelih bolesnika, što upućuje na mogućnost dodatnog oporavka ovih bolesnika
- Mentalni status meren MMSE skalom na kraju bolničkog lečenja upućivao je da svega 50% bolesnika nije imao kognitivni deficit, da bi nakon tri meseca od postavljanja dijagnoze metaboličke encefalopatije uredan kognitivni status bio kod 73,1% bolesnika, što takođe upućuje na mogućnost dodatnog oporavka
- Najveće promene stanja svesti merene GCS dešavale su se između drugog i sedmog dana hospitalizacije
- Prisutan refleks zenica na svetlost na kraju hospitalizacije upućivao je na bolje preživljavanje bolesnika, u odnosu na one koji su imali ugašen refleks zenica na svetlost

- Prisustvo midrijatičnih zenica na početku hospitalizacije uticalo je na smrtni ishod bolesti
- Odsustvo miotičnih zenica na kraju hospitalizacije upućivalo je na bolji ishod bolesti
- Pozitivan kornealni refleks na kraju hospitalizacije upućivao je na bolju prognozu bolesti u odnosu na one koji su imali ugašen kornealni refleks
- Potreba za intubacijom prvog dana hospitalizacije i u promeni stanja svesti imala je lošije preživljavanje u odnosu na bolesnike koji nisu bili intubirani
- Potreba za mehaničkom ventilacijom u promeni stanja svesti imala je lošije preživljavanje bolesnika u odnosu na one koji nisu imali potrebu za mehaničkom ventilacijom
- Dužina mehaničke ventilacije bila je od značaja u preživljavanju bolesnika. Bolesnici koji su duže vreme proveli na mehaničkoj ventilaciji imali su češće smrtni ishod bolesti
- Bolesnici sa manje od 4 epileptička napada tokom hospitalizacije imali su bolje preživljavanje u odnosu na one koji su imali veći broj napada
- Bolesnici koji su u promeni stanja svesti imali češće teta encefalopatiju i uredan EEG nalaz imali su veću šansu za preživljavanjem, dok oni sa pojavom TW i delta encefalopatijom su imali češći smrtni ishod
- Bolesnici koji su u poslednjem danu hospitalizacije imali češće TW, delta talase i supresiju osnovne aktivnosti na EEGu imali su češće smrtni ishod u odnosu na one sa urednim nalazom i teta encefalopatijom
- Bolesnici koji nisu imali reaktivnost praćenu EEGom u promeni stanja svesti i na kraju hospitalizacije imali su znatno veću smrtnost u odnosu na bolesnike koji su imali očuvanu reaktivnost
- Bolesnici koji su bili stariji od 70 godina i imali klinički sliku delirijuma, imali su znatno veću smrtnost u odnosu na mlađe bolesnike bez delirijuma

- Bolesnici koji su imali delirijum i bili na mehaničkoj ventilaciji imali su znatno veću smrtnost u odnosu na bolesnike bez mehaničke ventilacije
- Bolesnici koji su imali delirijum i duži boravak na mehaničkoj ventilaciji imali su veću smrtnost u odnosu na bolesnike sa kraćim boravkom na mehaničkoj ventilaciji
- Bolesnici koji su imali prisutnu bronhopneumoniju i pleuralni izliv na prijemu u bolnicu imali su veći smrtni ishod u odnosu na one koji nisu imali patološki nalaz na RTGu pluća
- Bolesnici koji su imali bronhopneumoniju u promeni stanja svesti imali su veći smrtni ishod u odnosu na one bez bronhopneumonije
- Bolesnici koji su imali kombinovanu formu encefalopatije odnosno više potencijalnih uzroka koji su mogli da dovedu do nastanka encefalopatije, imali su veću smrtnost u odnosu na one sa jednim tipom encefalopatije
- Bolesnici koji su imali septičnu encefalopatiju, imali su veću smrtnost u odnosu na bolesnike sa drugim tipovima encefalopatije
- Bolesnici koji su imali kraće trajanje nozokomijalne sepse imali su bolje preživljavanje u odnosu na one sa dužim trajanjem nozokomijalne sepse
- Bolesnici koji su imali recidiv sepse imali su znatno veću smrtnost u odnosu na one bez recidiva sepse
- Analiza Cox proporcionalnim Hazard modelom je pokazala da su nezavisni faktori rizika za smrtni ishod obolelih od metaboličke encefalopatije bili starost, prisustvo bronhopneumonije, prisustvo delirijuma i potreba za intubacijom

## 7. Literatura

1. Papadopoulos MC, Davies DC, Moss RF, Tighe D, Bennett ED. Pathophysiology of septic encephalopathy: a review. *Crit Care Med* 2000;28(8):3019-24.
2. Angel MJ and Young GB. Metabolic encephalopathies. *Handb Clin Neurol* 2011;29(4):837-882.
3. Kunze K. Metabolic Encephalopathy. *J Neurol* 2002; 249:1150-1159.
4. Katramados A and Panayiotis NV. Encephalopathy. In: Torbey M, ed. *Neurocritical Care: cambridge University Press* 2010: 220-226.
5. Posner JB, Saper CB, Schiff ND, Plum F. Plum and Posrens diagnosis of stupor and coma. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2007.
6. Aminoff AJ. Anoxic, metabolic and toxic encephalopathy. In *Neurology Web Med Sciec VII* January 2003. DOI10.2310/7900.1242.  
from:<http://edmedia.emory.edu/GStaton/Anoxic,%20Metabolic,%20and%20Toxic%20Encephalopathies.pdf>
7. Sanap MN et Worthley LIG. Neurologic Complications od critical illness: Part I. Altered States od consciousness and metablic encephalopathies. *Critical care and Resuscitation* 2002;4:119-132.
- 8.Go AS, Mozaffarian D, Roger VL. Heart Disease and stroke statistics – 2013 update a report from the American heart association. *Circulation* 2013;127:231-240.
9. Fishman GI, Chugh SS, Dimarco JP. Sidden cardiac death predication and prevention: report from a National Heart, lung and blood institute and heart rhythm society workshop. *Cirkulation* 2010;122(22):2335-2348.
10. Stewart CA, Smith GE. Minimal hepatic encephalopathy. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:677-685.
11. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 1999 May;30(5):890-895.
12. Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension: update 2009. *HEPATOLOGY* 2010;51:306. 37.



13. Stepanova M, Mishra A, Venkatesan C, Younossi ZM. In-hospital mortality and economic burden associated with hepatic encephalopathy in the United States from 2005 to 2009. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1034-1041.
14. Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM, De SA, Cerini F, Farcomeni A, et al. Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2738-2746.
15. Scaini G, Ferreira GK, Streck EL. Mechanismus underlying uremic encephalopathy. *Rev Bras Ter Intensiva* 2010;22(2):206-211.
16. Akwe JA, Westney GE, Fongeh TS. Pancreatic encephalopathy. *Am J Case Rep* 2008;9:399-403.
17. Baker SP, Hu G, Wilcox HC, Baker TD. Increase in suicide by hanging/suffocation in the U.S. 2000-2010. *Am J Prev Med* 2013;44(2):146-149.
18. Warner DS, Warner MA. Drowning: Update 2009. *Anesthesiology* 2009;110(6):1390-1401.
19. Donnino MW, Vega J, Miller J, et al. Myths and misconceptions of Wernicke's encephalopathy: what every emergency physician should know. *Ann Emerg Med*. 2007 Dec. 50(6):715-721.
20. [Guideline] Day E, Bentham PW, Callaghan R, Kuruvilla T, George S. Thiamine for prevention and treatment of Wernicke- Korsakoff Syndrome in people who abuse alcohol (Cochrane Review ). *The Cochrane Library*. 2013. 7:1-20.
21. Buffington MA, Abreo K. Hyponatremia: A review. *Jour Int Care Med* 2015; oi: 0885066614566794.
22. Sprung CL, Peduzzi PN, Shatney CH, Schein RM, Wilson MF, Sheagren JN, et al. Impact Of Encephalopathy On Mortality In The Sepsis Syndrome. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *Crit Care Med*. 1990;18:801–806..
23. (Chaudhry N, Duggal AK. Sepsis associated encephalopathy. Hindawi Publishing Corporation *Advance Medicine* 2014; <http://dx.doi.org/10.1155/2014/762320>.

24. Laperie L, Sieben A, Santens P, Van Belle S. Neoplasm related encephalopathies. *Miscellanea on encephalopathies – A second look* 2012. [Cdn.interchopen.com/pdfs-wm/35735.pdf](http://Cdn.interchopen.com/pdfs-wm/35735.pdf)
25. Kaplan PW and Rossetti AO. EEG patterns and imaging correlation in encephalopathy: encephalopathy part II. *Jour Clin Neurophysiol* 2011;28(4):233-251.
26. Faden AI and Loane DJ. Chronic Neurodegeneration After Traumatic Brain Injury: Alzheimer Disease, Chronic Traumatic Encephalopathy, or Persistent Neuroinflammation? *Neurotherapeutics* (2015) 12:143–150
27. Sulle M and Greenwald BD. Chronic traumatic encephalopathy: a review. *Hindawi Pblish C orp Rehabilitation Research Practice* 2012;9 pages.
28. Supanc V, Vargek-Solter V, Demarin V. Metabolic encephalopathies. *Acta Clin Croat* 2003;42(4):351-357.
29. Fishman GI, Chugh SS, Dimarco JP, et al. Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop. *Circulation* 2010;122(22):2335–48.
30. Mulder M and Geocadin RG. Hypoxic ischemic encephalopathy in adults. *Neurocritical Care Soc Review Course* 2013. Available from: [www.neurocriticalcare.org/sites/default/files/pdfs/23.HIE.final.pdf](http://www.neurocriticalcare.org/sites/default/files/pdfs/23.HIE.final.pdf)
31. MacDonald JF, Xiong ZG, Jackson MF. Paradox of Ca<sup>2+</sup> signaling, cell death and stroke. *Trends Neurosci* 2006;29:75-81.
32. Sigurd B, Sandoe E. Management of Stokes-Adams syndrome. *Cardiology*. 1990;77(3):195-208.
33. Frederick RT. Current concepts in the pathophysiology and management of hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Hepatol* 2011;7(4):222-233.
34. Prakash , Mullen KD. Mechanismus, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Gastroeneterol Hepatol* 2010;7:515-525.
35. Cooper AJ, Pulm F. Biochemistry and physiology of brain amonia. *Physiol Rev* 1987;67:440-519.
36. Fraster CL, Arieff AI. Metabolic encephalopathy as complication of renal failure: mechanismus and mediators. *New Horiz* 1994;2(4):518-526.

37. Butterworth RF. Hypoglycemic Encephalopathy. In: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, et al., editors. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. 6th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK28273/>
38. Westerberg DP. Diabetic ketoacidosis: evaluation and treatment. *Am Fam Physician* 2013;87(5):337-346.
39. Payer J, Petrovic T, Lisy Lumobir, Langer P. Hashimoto encephalopathy: a rare intricate syndrome. *Int J Endocrinol Metab* 2012;10(2):506-514.
40. Fujii A, Yoneda M, Ito T, Yamamura O, Satomi S, Higa H. Autoantibodies against the amino terminal of alpha-enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol* 2005;162:130-136.
41. Yoneda M, Fujii A, Ito T, Yokoyama H, Nagakawa H, Kuriyama M. High prevalence of serum autoantibodies against the amino terminal of alpha enolase in Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol* 2017;185:195-200.
42. Gini B, Lovato L, Cianti R, Cecotti L, Marconi S, Anghileri. Novel autoantigens recognized by CSF IgG from Hashimoto's encephalitis revealed by a proteomic approach. *J Neuroimmunol* 2008;196:153-158.
43. Thomson AD, Marshall EJ. The natural history and pathophysiology of Wernicke's encephalopathy and Korsakoff's psychosis. *Alcohol Alcoholism* 2006;41(2):151-158.
- 22A. Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 1975; 12: 189-198.
44. Andrade CA, Lucato LT, da Graça Morais Martin M, Marques-Dias MJ, Pezzi Portela LA, Gattás GS, da Costa Leite C. Non alcoholic Wernicke's encephalopathy: broadening the clinicoradiological spectrum. *British J Radiol* 2010;83:437-446.
45. Kumar N. Acute and subacute encephalopathies: deficiency state (nutritional). *Semin Neurol* 2001;31(2):161-183. Abstract
46. Burn DJ, Bates D. Neurology and the kidney. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65(6):810-821.
47. Latcha S, Lubetzky M, Weinstein AM. Severe hyperosmolality and hypernatremia in an adiposy young woman. *Clin Nephrol* 2011;76(5):407-411.

48. Agrawal V, Agarwal M, Joshi SR, Ghosh AK. Hyponatremia and hypernatremia: disorders of water balance. *JAPI* 2008;56:956-964.
49. Shane E, Irani D. In *American Society for Bone and Mineral Research 2006. Hypercalcemia: pathogenesis, clinical manifestation, differential diagnosis and management. Chapter 26:176-180.*
50. Fong J, Khan A. Hypocalcemia: update in diagnosis and management for primary care. *Can Fam Physician* 2012;58:158-162.
51. Assadi F. Hypomagnesemia: An evidence based approach to clinical case. *Iranian Journal of Kidney Disease* 2010;4(1):13-19.
52. Calabrese LH, Duna GF, Lie JT. Vasculitis in the central nervous system. *Arthritis Rheum* 1997;40(7):1189-1201
53. Salvarani C, Giannini C, Miller DV, Hunder G. Giant cell arteritis: Involvement of intracranial arteries. *Arthritis Rheum* 2006;55(6):985-989
54. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994;120(11):919-929
55. Soliotis FC, Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Central nervous system involvement in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2004;63(6):616-620
56. Chaudhry N, Duggal AK. Sepsis associated encephalopathy: review article. *Hindawi Publishing Advance in Medicine* 2014:<http://dx.doi.org/10.1155/2014/762320>.
57. Sharshar T, Polito A, Checinski A, Stevens RD. Septic associated encephalopathy- everything starts at a microlevel. *Crit Care* 2010;14:199-200.
58. Basler T, Meier-Hellmann A, Bredle D, Reinhart K. Amino acid imbalance early in septic encephalopathy. *Intensive Care Med* 2002;28(3):293-298.
59. Laperie LD, Tansens A, Lemmens GM, Van Belle S. Carcinoid encephalopathy: A single entity or a spectrum of different disorders? *Acta Oncologica* 2010;2:268-270.
60. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, Part 2: Controversies surrounding Pathophysiology of Vasogenic edema. *Amer Jour Neuroradiol* 2008;29(6):1043-1049.
61. Padgett BL, Malaker DL, ZuRhein GM, Eckroade RJ, Dessel BH. Cultivation of papovavirus-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet* 1971;7712:1257-1260.

62. Brew BJ, Davies NW, Cinque P, Clifford DB, Ath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other forms of JC virus disease. *Nature Review Neurology* 2010;6(12):667-679.
63. Kim Y, Kim JW. Toxic encephalopathy. *Saf Health Work* 2012;3:243-156.
64. Tolonen M. Vascular effects of carbon disulfide: a review. *Scand J Work Environ Health* 1975;1:63-77.
65. Hansen N. Drug induced encephalopathy 2012. <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/35733.pdf>
66. Wada A, Yoshida R, Oda K, Fukuba E, Uchida E & Kitagaki H. (2005). Acute encephalopathy associated with intravenous immunoglobulin therapy. *AJNR* 2005;26(9); 2311-2315.
67. Vema R, Kori P. Valproate induced encephalopathy with predominant pancerebellar syndrome. *Indian J Pharmacol* 2012;44(1):129-130.)
68. Matos Moreira J, Mendonça da Matta S, Melo e Kummer A, Barbosa IG, Teixeira AL, Simões e Silva AC. Neuropsychiatric disorders and renal diseases: an update. *J Bras Nefrol* 2014;36(3):396-400
69. Ziai WC, Kaplan PW. Seizures and status epilepticus in the intensive care unit. *Semin Neurol* 2008;28:668-681.
70. Ronner HE, Ponten SC, Stam CJ, Uitdehaag BM. Inter-observer variability of the EEG diagnosis of seizure in comatose patients. *Seizure* 2009;18:257-263.
71. LaRoche SM. Seizure and encephalopathy. *Semin neurol* 2011;31:194-201.
72. Smith SJM. EEG in neurological conditions other than epilepsy: when does it help, what does it add?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(2):8-12.
73. Yu J. Endocrine disorders in neurologic manifestation. *Annals Pediatric Endocrinol Metabol* 2014;19:184-190.
74. Samuels MA, Seifter JL. Encephalopathie caused by electrolit disorders. *Semin Neurol* 2011;31:135–138.
75. Rosseti AO, Logroscino G., Liaudet L, Ruffieux C, Ribordy V, Schaller MD, Despland PA, Oddo M. Status epilepticus: an independent outcome predictor after cerebral anoxia. *Neurology* 2007;69(3):255-260.

76. Antonelli Incalzi R, Marra C, Giordano A, Calcagni ML, Cappa A, Basso S, Pagliari G, Fuso L. Cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease: a neuropsychological and SPECT study. *J Neurol* 2003;250:325–32.
77. Cavallazi R, Saad M, Marik PE. Delirium in the ICU: an overview. *Annals of Intensive Care* 2012;2:49. <http://www.annalsofintensivecare.com/content/2/1/49>.
78. Inouye SH, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet* 2014;383:911-922.
79. Kalabalik J, Brunetti L, El-Srougy R. Intensive care unit delirium: a review of the literature. *Jour Pharmacy Practice* 2014;27(2):195-207.
80. Verma AK and Roach P. The interpretation of arterial blood gases. *Aust Prescr* 2010;33:124.129.
81. Bochen K, Krasowska A, Milaniuk S, Kulczyńska M, Prystupa A, Dzida G. Erythrocyte sedimentation rate – an old marker with new applications. *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research* 2011;5(2):50-55.
82. Scaini G , Kozuchovski Ferreira G , Streck EL. Mechanisms underlying uremic encephalopathy. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2010; 22(2):206-211.
83. Nagler EV, Vanmassenhove J , Van der Veer SN, Nistor I, Van Biesen W, Webster AC, Vanholder R. Diagnosis and treatment of hyponatremia: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMC Medicine* 2014; 12:231.
84. Zenaide PV et Gusmao-Flores D. Biomarkers in septic encephalopathy: a systematic review of clinical studies. *Rev Bras Ter Intensiva* 2013;25:56-62.
85. Kaplan PW. Reversible hypercalcemic cerebral vasoconstriction with seizures and blindness: a paradigm for eclampsia. *Clin Electroencephalogr* 1998; 29:120 –3.
86. Kaplan PW. The EEG in metabolic encephalopathy and coma. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2004; 21( 5):307-318.
87. Young GB, Bolton CF, Archibald YM, Austin TW, Wella GA. The electroencephalogram in sepsis associated encephalopathy. *J Clin Neurophysiol* 1992;9(1):145-152.
88. Sutter R, Kaplan PW. Electroencephalographic patterns in coma: when things slow down. *Epileptologie* 2012;29:201-209.
89. Rossetti AO. The role of EEG for the prognostication of patients in the intensive care unit. *Epileptologie* 2014;31:58-67.

90. Watson PL, Shintani AK, Tyson R, Pandharipande PP, Pun BT, Ely EW. Presence of electroencephalogram burst suppression in sedated, critically ill patients is associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2008;36(12):3171-3177.
91. Lee JW. EEG in the ICU: What should one treat, what not?. *Epileptologie* 2012;29:210-217.
92. Cosenza Andraus ME, Alves-Leon SV. Non epileptiform EEG abnormalities. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69(5):829-835.
93. Sharma P, Eesa M, Scot JN. Toxic and Acquired Metabolic Encephalopathies: MRI Appearance. *AJR* 2009; 193:879–886.
94. Rovira A, Alonso J, Córdoba J. MR Imaging Findings in Hepatic Encephalopathy. *AJNR* 2008; 29:1612-1621.
95. Bathla G, Hegde AN. MRI and CT appearances in metabolic encephalopathies due to systemic diseases in adults. *Clinical Radiology* 2013;68; 545-554.
96. Hegde AN, Mohan S, Lath N et al. Differential diagnosis for bilateral abnormalities of the basal ganglia and thalamus. *RadioGraphics* 2011;31:5-30.
97. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome. Part I. Fundamental imaging the clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:1036-1042.
98. Okada J, Yoshikawa K, Matsuo H, Kanno K, Oouchi M. Reversible MRI and CT findings in uremic encephalopathy. *Neuroradiology* 1991;33:524-526.
99. Brouns R, De Deyn PP. Neurological complications in renal failure: a review. *Clin. Neurol. Neurosurg* 2004;107(1):1-16.
100. Schiess N, Prado CA. Hashimoto encephalopathy. *An NY Acad Sci* 2008;1142:254-265.
101. Sterns RH, Silver S, Kleinschmidt-DeMasters BK, Pojani AM. Current perspective in the management of hyponatremia: prevention of CPM. *Expert Rev Neurother* 2007;7:1791-1797.
102. Young B. Neurological prognosis after cardiac arrest. *N Engl Med* 2009;361(6):605-611.
103. Garcia-Martinez R, Simon-Talero M, Cordoba J. Prognostic assessment in patients with hepatic encephalopathy. *Disease Markers* 2011;31:171-179.

104. Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, Campbell J, Boyle IT. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med* 1990;112:499–504.
105. Ikeda T, Takahashi a T, Sato A, Tanaka H, Igarashi S, Fujita N, Kuwabara T, Kanazawa M, Nishizawa M, Shimohata T. Predictors of outcome in hypoglycemic encephalopathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;101(2):159-163.
106. Witsch J, Neugebauer H, Flechsenhar J, Juttler E. Hypoglycemic encephalopathy: a case series and literature review on outcome determination. *J Neurol* 2012;259:2172–2181.
107. Matis G and Birbilis T. The Glasgow Coma Scale- a brief review Past, present, future. *Acta neurol belg* 2008;108:75-89.
108. Verma AK and Roach P. The interpretation of arterial blood gases. *Aust Prescr* 2010;33:124-129.
109. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13(10):818-829.
110. Metod za procenu konfuznosti u JIN (Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit- CAMI-ICU) <http://www.icudelirium.org/docs/serbian-CAM-ICU-manual.pdf>.
111. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Hart RP, Dittus R. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA* 2001;286(21):2703-10.
112. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 1975;12:189-198.
113. Wilson LJT, Harendran A, Grant M, Baird T, Schultz UGR, Muir KW, Bone I. Improving the assessment of outcomes in stroke: Use of a structured interview to assign grades on the Modified Rankin Scale. *Stroke* 2002;33:2243-2246.
114. Vertesi A, Lever JA, Molloy DW, Sanderson B, Tuttle I, Pokoradi L, Principi E. Standardized Mini-Mental State Examination: Use and interpretation. *Can Fam Physician* 2001;47:2018-2023.
115. Arief AI, Kozniewska E, Roberts TP, Vexler ZS, Ayus JC, Kucharczyk J. Age, gender, and vasopressin affect survival and brain adaptation in rats with metabolic encephalopathy.



- Am Jour Physiol - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology 1995;268(5): 1143-1152.
116. (Ayus JC, Wheeler JM and Arieff AI. Postoperative Hyponatremic Encephalopathy in Menstruant Women. *Ann Internal Med* 1992;117(11):891-897).
117. (Gad YZ. Precipitating factors of hepatic encephalopathy: An experience at Mansoura Specialized Medical Hospital, Egypt. *Ann Trop Med Public Health* [serial online] 2012 [cited 2016 Jun 18 ];5:330-334 Available from: <http://www.atmph.org/text.asp?2012/5/4/330/102044>).
118. . ( Butt Z, Jadoon NA, Salaria ON, Mushtaq K, Riaz IB, Shahzad A, Hashmi AM, Sarwar S. Diabetes Mellitus and Decompensated Cirrhosis: Risk of Hepatic Encephalopathy in Different Age Groups. *Journal of Diabetes* 2013;5(4):449-455.)
119. Abidi A, Mignon-Ravix C, Cacciagli P, Girard N, Milh M and Villard L. Early-onset epileptic encephalopathy as the initial clinical presentation of WDR45 deletion in a male patient. *European Journal of Human Genetics* 2016;24:615-618).
120. Jepsen P. Comorbidity in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014 June 21; 20(23): 7223-7230)
121. Eidelman LA, Putterman D, Putterman C, Spuring CL. The spectrums of sepsis encephalopathy: definition, etiologies and mortalities. *JAMA* 1996;275(6):470-473).
122. Stevens RD. Brain disorders in clinical illness- Chapter 34. "Metabolic encephalopathies: inborn errors of metabolism causing encephalopathies in adults".2013:344-353.)
123. Moragas Garirriado M and Gascon Bayarri J. Hypoxic encephalopathy. 2012. [http://cdn.intechopen.com/pdfs/35737/intech-hypoxic\\_encephalopathy.pdf](http://cdn.intechopen.com/pdfs/35737/intech-hypoxic_encephalopathy.pdf).
124. Aggarwal M. Hypertensive crisis: hypertensive emergencies and urgencies. *Cardiol Clin.* 2006. 24:135-46.
125. Scott TR, Kronsten VT, Hughes RD, et al; Pathophysiology of cerebral oedema in acute liver failure. *World J Gastroenterol* 2013;19(48):9240-9255.
126. Ikeda T, Takahashi T, Sato A, Tanaka H, Igarashi S, Fujita N, Kuwabara T, Kanazawa M, Nishizawa M, Shimohata T. Predictors of outcome in hypoglycemic

encephalopathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2013.05.007>)

127. Spapen H, Nguyen DN, Troubleyn J, Huyghens L, Schiettecatte J. Drotrecogin alf (activated) may attenuate severe sepsis associated encephalopathy in clinical septic shock. *Crit Care* 2010;14:R54.)

128. Plum F, Levy DE: Predicting prognosis in coma: can one improve medical decisions? *Am J Med* 1978; 65:224–226.)

129. Heinz UE and Rollnik JD. Outcome and prognosis of hypoxic brain damage patients undergoing neurological early rehabilitation. *BMC Res Notes*. 2015; 8: 243.  
doi: 10.1186/s13104-015-1175-z

130. Hassanein T, Blei AT, Perry W, Hilsabeck R, Stange J, Larsen FS, Brown RS Jr, Caldwell S, McGuire B, Nevens F, Fontana R. Performance of the hepatic encephalopathy scoring algorithm in a clinical trial of patients with cirrhosis and severe hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2009;104(6):1392-1400.

131. Grmec Š and Gašparović V. Comparison of APACHE II, MEES and Glasgow Coma Scale in patients with nontraumatic coma for prediction of mortality. *Critical Care* 2001, 5:19–23).

132. Rowe K and Fletcher S. Sedation in the intensive care unit. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* 2008;8(2):50-55. Strom T. Sedation in the ICU. *Dan Med J* 2012;59(5):44-58.

133. Wagner B and O'Hara DA. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Sedatives and Analgesics in the Treatment of Agitated Critically Ill Patients. *Clinical Pharmacokinetics* 1997;33(6):426-453.

134. Jaber S, Chanques G, Altairac C, Sebbane M, Vergne C, Perrigault PF, Eledjam JJ. A Prospective Study of Agitation in a Medical-Surgical ICU<sup>\*</sup>: Incidence, Risk Factors, and Outcomes. *Chest* 2005;128(4):2749-2757)

135. Eidelman LA, Putterman D, Putterman C, Sprug CL. The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, Etiologies And Mortalities. *JAMA* 1996;14(275):470-473.

136. Trivedi V and Iyer VN. Utility of the Richmond Agitation-Sedation Scale in evaluation of acute neurologic dysfunction in the intensive care unit. *J Thorac Dis.* 2016; 8(5): 292–294.
137. Sobreira Tanaka LM, Pontes Azevedo LC, Park M, Schettino G, Nassar Jr AP, Réa-Neto A, Tannous L, de Souza-Dantas VC, Torelly A, Lisboa T, Piras C, Bruzzi Carvalho F, de Oliveira Maia M, Poianas Giannini F, Ribeiro Machado F, Dal-Pizzol F, Ribeiro de Carvalho AG, dos Santos RB, Marzocchi Tierno PFGM, Soares M, Salluh JIF. Early sedation and clinical outcomes of mechanically ventilated patients: a prospective multicenter cohort study. *Critical Care* 2014;18:R156. DOI: 10.1186/cc13995
138. Naved S, Siddiqui S, Khan F. APACHE-II Score Correlation With Mortality And Length Of Stay In An Intensive Care Unit. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan* 2011;21(1):4-8.
139. Markgraf R, Deutschinoff G, Pientka L, Scholten T. Comparison of acute physiology and chronic health evaluations II and III and simplified acute physiology score II: a prospective cohort study evaluating these methods to predict outcome in a German interdisciplinary intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28:26-33.
140. Wilson JX and Young GB. Sepsis-associated encephalopathy: evolving concepts. *Neurol J Southeast Asia* 2003;8:65-76)
141. (Hobbelen JSM, Verhey FRJ, Bor JHJ, de Bie RA, Koopmans RTCM. Passive movement therapy in patients with moderate to severe paraparesis; study protocol of a randomised clinical trial (ISRCTN43069940). *BMC Geriatrics* 2007; 7:30. doi:10.1186/1471-2318-7-30).
142. (Schwartz ARL and Roth T..Neurophysiology of Sleep and Wakefulness: Basic Science and Clinical Implications. *Curr Neuropharmacol.* 2008; 6(4): 367–378)
143. (Edlow JA, Rabinstein A, Traub SJ. Diagnosis of reversible causes of coma. *Lancet.* 2014; S0140- 6736(13)62184-4. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62184-4.
144. Owen AM, Schiff ND, Laureys S. A new era of coma and consciousness science. *Prog Brain Res.* 2009;177:399-411.

145. Rowe K and Fletcher S. Sedation in the intensive care unit. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* 2008;8(2):50-55. Strom T. Sedation in the ICU. *Dan Med J* 2012;59(5):44-58.)
146. (Sanchez LD, Goudie JS, De la Pena J, Ban K, Fisher J. Mortality after emergency department intubation. *Int J Emerg Med* 2008;1:131–133.)
147. (Kim Y, Kwon SB, Park HJ, Kim MJ, Hong SS, Kang SY, Jung S, Hwang SH. Predictors of functional outcome of patients in neurological intensive care unit. *Neurology Asia* 2012; 17(3):219 – 225.
148. Broessner G, Helbok R, Lackner P, Mitterberger M, Beer R, Engelhardt K, Brenneis C, Pfausler B, Schmutzhard E. Survival and long-term functional outcome in 1,155 consecutive neurocritical care patients. *Crit Care Med* 2007; 35:2025-30.
149. Nfor TK, Walsh TS, Prescott RJ. The impact of organ failures and their relationship with outcome in intensive care: analysis of a prospective multicentre database of adult admissions. *Anaesthesia* 2006; 61:731-8)
150. (Jaber S, Amraoui J, Lefrant JY, Arich C, Cohendy R, Landreau L, Calvet Y, Capdevila X, Mahamat A, Eledjam JJ. Clinical Practice and Risk Factors For Immediate Complications Of Endotracheal Intubation In the Intensive Care Unit: A Prospective, Multiple-Center Study. *Crit Care Med* 2006;34(9):2355-2361.
151. (Zamzam MA, Abd El Aziz AA, Elhefnawy MY, Shaheen NA. Study of the characteristics and outcomes of patients on mechanical ventilation in the intensive care unit of EL-Mahalla Chest Hospital. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 2015;64:693–701.
152. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE, Benito S, Epstein SK, Apezteguía C, Nightingale P, Arroliga AC, Tobin MJ for the Mechanical Ventilation International Study Group. Characteristics and Outcomes in Adult Patients Receiving Mechanical Ventilation A 28-Day International Study. *JAMA*. 2002;287(3):345-355).
153. (Bigatello LM, Stelfox HT, Berra L, Schmidt U, Gettings EM. Outcome of Patients Undergoing Prolonged Mechanical Ventilation After Critical Illness. *Crit Care Med* 2007;35(11):2491-2497).

154. (Ronner HE, Ponten SC, Stam CJ, Uitdehaag BM. Inter-observer variability of the EEG diagnosis of seizure in comatose patients. *Seizure* 2009;18:257-263.
155. Betjemann JP and Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol* 2015; 14: 615–24).
156. LaRoche SM. Seizure and encephalopathy. *Semin neurol* 2011;31:194-201..
157. Smith SJM. EEG in neurological conditions other than epilepsy: when does it help, what does it add?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(2):8-12.
158. Ziai WC and Kaplan PW. Seizures and status epilepticus in the intensive care unit. *Semin Neurol* 2008;28:668-681.
159. Towne AR, Pellock JM, Ko D, DeLorenzo RJ.. Determinants of mortality in status epilepticus. *Epilepsia*1994;35: 27–34
160. Boggs JG. Mortality Associated with Status Epilepticus. *Epilepsy Curr* 2004;4(1):25–27.
161. Delanty N, French JA, Labar DR, Pedley TA, Rowan AJ.. Status epilepticus arising de novo in hospitalized patients: an analysis of 41 patients. *Seizure* 2001;10: 116–119
162. Lowenstein DH, Walker M, Waterhouse E. Status Epilepticus in the Setting of Acute Encephalitis. *Epilepsy Currents Supplem* 2014;14(1): 43–49.
163. Glaser CA, Gilliam S, Honarmand S, Tureen JH, Lowenstein DH, Anderson LJ, Bollen AW, Solbrig MV. Refractory status epilepticus in suspect encephalitis. *Neurocrit Care*. 2008;9(1):74-82.
164. Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, Bataller L, Cellucci T, Davis R, McCracken L, Martinez-Hernandez E, Mason WP, Kruer MC, Ritacco DG, Grisold W, Meaney BF, Alcalá C, Sillevs-Smitt P, Titulaer MJ, Balice-Gordon R, Graus F, Dalmau J. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2014;13(3):276-286..
165. Oddo M, Carrera E, Classen J, Mayer SA, Hirsh LJ. Continuous electroencephalography in the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2009;37(6):2051-2056.

166. Hosokawa K, Gaspard N, Su F, Oddo M, Vincent JL, Taccone FS. Clinical neurophysiological assessment of sepsis-associated brain dysfunction: a systematic review. *Critical Care* 2014;18:674-686.).
167. Young GB, Bolton CF, Archibald YM, Austin TW, Wella GA. The electroencephalogram in sepsis associated encephalopathy. *J Clin Neurophysiol* 1992;9(1):145-152.).
168. Hoffman WE and Edelman G. Comparison of isoflurane and desflurane anesthetic depth using burst suppression of the electroencephalogram in neurological patients. *Anest Analg* 1995;81(4):811-816.)
169. Watson PL, Shintani AK, Tyson R, Pandharipande PP, Pun BT, Ely EW. Presence of electroencephalogram burst suppression in sedated, critically ill patients is associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2008;36(12):3171-3177).
170. Sutter E, Stevens RD, Kaplan PW. Significance of triphasic waves in patients with acute encephalopathy: A nine-year cohort study. *Clin Neurophysiol* 2013;124:1952-1958)
171. Bahamon-Dussan JE, Celesia GG, Grigg-Damberger MM. Prognostic significance of EEG triphasic waves in patients with altered state of consciousness. *J Clin Neurophysiol* 1989;6(4):313-319.)
172. Kurtz P, Gaspard N, Wahl AS, Bauer RM, Hirsh LJ, Wunsch H, Classen J: Continuous electroencephalography in surgical intensive care unit. *Intensive Care Med* 2014;40:228-234.
173. Lee JW. EEG in the ICU: What should one treat, what not?. *Epileptologie* 2012;29:210-217.
174. Cavallazzi R, Sad M, Mark PE. Delirium in the ICU: an overview. *Annals of Intensive Care* 2012;2:49 (pages 11).
175. Choi JG. Delirium in the intensive care unit. *Korean J Anesthesiol* 2013;65(3):195-202.).
176. Kalabalik J, Brunetti L, El-Srougy R. Intensive Care Unit Delirium: A Review of the Literature. *Journal of Pharmacy Practice* 2014; 27:195-207.
177. Inouye SK, Westendorp RGJ, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet* 2014;383:911-922.).

178. Rockwood k. The occurrence and duration of symptoms in elderly patients with delirium. *Journal of Gerontology: Medical Sciences* 1993;48(4):162-166.).
179. Sirois F. Delirium:100 cases. *Can J Psychiatry* 1988;33:375-378.).
180. Koponen H, Stenbreck U, Mathala E Soininen H, Reinikanen K, Riekkinen PJ. Delirium among elderly persons admitted to a psychiatric hospital: clinic course during the acute stage and one year follow up. *Acta Psych Scand* 1989;79:579-85.
181. Koizumi J, Shiraishi H, Suzuki T. Duration of delirium shortened by the correction of electrolyte imbalanc. *Jpn J Psych Neurol* 1988;42:81-88).
182. Rockwood K. Aacute confusion in elderly medical pateints. *J Am Geriatric Soc* 1989;37:150-154),
183. Pisani MA, Kong SJY, Kasl SV, Murphy TE, Araujo KLB, Van Ness PH. Days of Delirium Are Associated with 1-Year Mortality in an Older Intensive Care Unit Population. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2009;180(11): 1092-1097.).
184. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS. Delirium as a predictor of mortality in mechanical ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004;204(14):1753-1762.
185. Lin SM, Liu CY, Wang CH, Lin HC, Huang CD, Huang PY, Fang YF, Shieh MH, Kuo HP. The impact of delirium on the survival of mechanically ventilades patients. *Cit Care Med* 2004;32(11)2254-2259.
186. AlOtair HA, Hussein MA, Elhoseny MA, Alzeer AH, Khan MF. Severe pneumonia requiring ICU admission: Revisited. *Journal of Taibah University Medical Sciences* 2015;10(3):293-299.
187. Almirall J, Mesalles E, Klamburg J, Parra O, Agudo A. Prognostic factors of pneumonia requiring admission to the intensive care unit. *Chest* 1995;107(2):511-6.
188. Marrie TT, Shariatzadeh MR. Community-acquired pneumonia requiring admission to an intensive care unit: a descriptive study. *Med Baltim* 2007;86(2):103-111.

189. J. Karhu, T.I. Ala-Kokko, P. Ylipalosaari, P. Ohtonen, J.J. Laurila, H. Syrjälä  
Hospital and long-term outcomes of ICU-treated severe community- and hospital-acquired,  
and ventilator-associated pneumonia patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55(10):1254–  
1260
190. Gadani H, Vyas A and Kumar Kar A. A study of ventilator-associated pneumonia:  
Incidence, outcome, risk factors and measures to be taken for prevention. *Indian J Anaesth.*  
2010;54(6):535–540.
191. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for  
nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988;16:128–40.).
192. Dashner FD, Frey P, Wolff G, Baumann PC, Suter P. Nosocomial infections in  
intensive care wards: A multicenter prospective study. *Intensive Care Med*  
1982;8(1):5-9.
193. Eiseman B, Beart R, Norton L. Multiple organ failure. *Surg Gynecol Obstet* 1977;  
144:323-326.
194. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermonte G, Carcillo J, Pinsky MR.  
Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and  
associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-1310.).
195. Ewertsen C, Kondziella D, Danielsen ER, Thomsen C. Good outcome after posterior  
reversible encephalopathy syndrome (PRES) despite elevated cerebral lactate: a case report.  
*Acta Radiol Open* 2015;4(6):1-4.)
196. Salvan M, Vion-Dury J, Confort-Gouny S, Nicoli F, Lamoureux S, Cozzone PJ. Brain  
proton magnetic resonance spectroscopy in HIV-related encephalopathy: identification of  
evolving metabolic patterns in relation to dementia and therapy. *AIDS Res Hum  
Retroviruses* 1997; 10;13(12):1055-1066.
197. Corrias M, Turco M, D. Rui M, Gatta A, Angeli A, Merkel C, Amodio P, Schiff S,  
Montagnese S. Covert Hepatic Encephalopathy: Does the Mini-Mental State Examination  
Help? *J Clin Exp Hepatol* 2014;4(2):89–93.
198. Koziarska D, Wunsch E, Milkiewicz M, Wojcicki M, Nowacki P, Milkiewicz P. Mini-  
Mental State Examination in patients with hepatic encephalopathy and liver cirrhosis: a



- prospective, quantified electroencephalography study. *BMC Gastroenterology* 2013;13:107.  
DOI: 10.1186/1471-230X-13-107
199. Moritz ML, Kalantar-Zadeh K and Ayus JC. Ecstasy associated hyponatremia: why are women at risk? *Nephrol Dial Transplant* 2013;0:1-5.
200. van Dijken GD, Blom RE, Hene RJ et al. High incidence of mild hyponatremia in females using ecstasy at a rave party. *Nephrol Dial Transplant* 2013 [Epub ahead of print]
201. (Yamada A and Ueda N. Age and gender may affect posterior reversible encephalopathy syndrome in renal disease. *Pediatr Nephrol* 2012;27(2):277-283
202. Afzal S and Ahmad M. Precipitating factors of hepatic coma. *Annals* 2011;17(3):213-217.
203. Jong GM, Hsiue TR, Chen CR, Chang HY, Chen CW. Rapidly Fatal Outcome of Bacteremic *Klebsiella pneumoniae* Pneumonia in Alcoholics. *Chest*. 1995;107(1):214-217.
204. Ford TJ, Fong MW, Cheah BC, Alexopolous C. Pulmonary hypertension and hepatic encephalopathy: lethal complications of Rendu-Osler-Weber disease. *J R Coll Physicians Edinb* 2014;44(2):126-129.
205. Suarez Ortega S, Rodríguez Perdomo E, Parrilla Diaz J, Ayala Galan E, Artiles Vizcaino J, Melado Sanchez P. [Encephalopathy, convulsions and hypopotassemia in theophylline poisoning: a case analysis]. *Arch Bronconeumol* 1995;31(7):368-370. Abstract.
206. Hanshaoworakul W, Simmerman JM, Narueponjirakul U, Sanasuttipun W, Shinde V, Kaewchana S, Areechokechai D, Levy J, Ungchusak K. Severe Human Influenza Infections in Thailand: Oseltamivir Treatment and Risk Factors for Fatal Outcome. *PLoS ONE* 2009; 4(6): e6051. doi:10.1371/journal.pone.0006051
207. Cazzaniga M, Dionigi E, Gobbo G, Fioretti A, Monti V, Salerno F. The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: Relationship with their in-hospital outcome. *J Hepatol* 2009;51(3):475–482.
208. El-Zayadi, AR. Heavy smoking and liver. *World Journal of Gastroenterology*. 2006; 12(38):6098-6101.
209. Moritz ML, Kalantar-Zadeh K and Ayus JC. Ecstasy associated hyponatremia: why are women at risk? *Nephrol Dial Transplant* 2013;0:1-5.

210. Kriegstein AR, Shungu DC, Millar WS. Leukoencephalopathy and raised brain lactate from heroin vapor inhalation ("chasing the dragon"). *Neurology* 1999; 53:1765.
211. Carson SS, Kress JP, Rodgers JE, et al. A randomized trial of intermittent lorazepam versus propofol with daily interruption in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med*. 2006;34:1326-1332.
212. Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet*. 2010;375(9713):475-480.
213. Gilani MT, Razavi M and Azad AM. A comparison of simplified Acute Physiology Score II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III scoring system in predicting mortality and length of stay at surgical intensive care unit. *Niger Med J* 2014;55(2):144-147.
214. Niskanen M, Kari A, Nikki P, Iisalo E, Kaukinen L, Rauhala V, Saarela E, Halinen M. Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE II) and Glasgow coma scores as predictors of outcome from intensive care after cardiac arrest. *Crit Care Med* 1991;19(12):1465-1473.
215. Cadranel JF, Lebiez E, Di Martino V, Bernard B, El Koury S, Tourbah A, Pidoux B, Valla D, Opolon P. Focal neurological signs in hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: an underestimated entity? *Am J Gastroenterol*. 2001; 96(2):515-8
216. Lewis M and Howdle PD. The neurology of liver failure. *QJ MED* 2003;96:623-633.
217. Weisberg LA, Garcia C, Strub L. Neurological complication in systemic disease. In: *Essentials of clinical neurology*. Aspen publication 1989; pp 2201-2232.
218. Yoshino T, Meguro S, Soeda Y, Itoh A, Kawai T, Itoh H. A case of hypoglycemic hemiparesis and literature review. *Ups J Med Sci*. 2012;117(3):347–351.
219. Whitley RJ, Soong SJ, Linneman CJr, Liu C, Razin G, Alford CA. Herpes simplex encephalitis. *Clinical Assessment*. *JAMA* 1982;15;247(3):317-320.
220. LaRoche SM and Shivdat-Nanhoe R. Subacute encephalopathy and seizure in alcoholic (SEAS) presenting with non-convulsive status epilepticus. *Seizure* 2011;20(6):505-508.
221. Kasahata N, Kawamura M, Shiota J, Araki S, Sugita K. Hypoxic encephalopathy with quadriplegia and cortical blindness. *Rinsho Shinkeigaku* 1994;34(10):1026-1030. Abstract.

222. Papais Alvarenga RM, Carvalho Neri V, Mendonca T, Camargo S. Acute encephalopathy with bilateral thalamotegmental involvement and a benign course: a case report from Brazil. *BMJ Case Reports* 2011;doi:10.1136/bcr.09.2010.3350..
223. Badajatia N and Kim PY. Hepatic disease. In: *Merritts Neurology* (Powland LP and Padley TA). Press 2010; pp 1011.
224. Plum JB and Posner F. *Diagnosis od stupor and Coma*. Oxford University Press 2007; pp.224-229.
225. Beversdorf DQ and Heilman KM, Facilitory paratonia and frontaln lobe function. *Neurology* 1998;51(4):968-971..
226. Hou RH, Scaife J, Freeman C, Langley RW, Szabadi E, Bradshaw CM. Relationship between sedation and pupillary function: comparison of diazepam and diphenhydramine. *Br J Clin Pharmacol*. 2006 Jun; 61(6): 752–760.
227. Krastel H, Alexandridis E, Rating D. Sleep modifies anticholinergic mydriasis. *Ophthalmologe* 1996;93(4):476-478. Abstract.
228. San-Juan D, Chaippa KH, Cole AJ. Propofol and the electroencephalogram. *Clin Neurophysiol* 2010, doi:10.1016/j.clinph.2009.12.016.
229. Ordas-Bandera CM, Sanchez-Marcos C, Janeiro-Lumbreras D, Jimenez-Martin MJ, Muniz-Castrillo S, Cuadrado-Perez ML, Porta-Etessam J. [Neurological examination in patients undergoing sedation with propofol: a descriptive study]. *Rev Neurol*. 2014; 16;58(12):536-40.Abstract.
230. Tan E, Lau N, Yung A. Sleromixloedema: a case for unexplained encephalopathy and myositis. *Cim Exp Dermatol* 2010;35(7):746-748.
231. Lenart SB, Garrity JA. Eye care for patients receiving neuromuscular blocking agents or propofol during mechanical ventilation. *Am J Crit Care*. 2000;9(3):188-91.
232. Goila AK and Pawar M. The diagnosis of bran death. *Indian J Crit Care Med* 2009;13(1):7-11.
233. Papais Alvarenga RM, Carvalho Neri V, Mendonca T, Camargo S. Acute encephalopathy with bilateral thalamotegmental involvement and a benign course: a case report from Brazil. *BMJ Case Reports* 2011;doi:10.1136/bcr.09.2010.3350.

234. Shy BD, Rea TD, Becker LJ, Eisenberg MS. Time to intubation and survival in prehospital cardiac arrest. *Prehosp Emerg Care.* 2004;8(4):394-399.
235. Labrinos J, Cohen IL, Fein IA et al. The impact,of age on disposition for mechanically ventilated patients: an examination of 41926 patients. *Chest* 1992;102:149.
236. Meinders AJ, Van der Hoeven JG, Mainders AE. The outcome pf prolonges mechanical bentilation in elderly patients: are the efforts worthwhile? *Age and Ageing* 1996;25:353-358.
237. Cook D, Rocker G, Marshall J, Sjokvist P, Dodek P, Griffith L, Freitag A, Varon J, Bradley C, Levy M, Finfer S, Hamielec C, McMullin J, Weaver B, Walter S, Guyatt G. Withdrawal of mechanical ventilation in anticipation of death in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2003;18;349(12):1123-1132
238. Pranikoff T, Hirschl RB, Steimle CN, Anderson HL 3rd, Bartlett RH. Mortality is directly related to the duration of mechanical ventilation before the initiation of extracorporeal life support for severe respiratory failure. *Crit Care Med.* 1997;25(1):28-32.
239. Gajic O, Afessa B, Thompson BT, Frutos-Vivar F, Malinchoc M, Rubenfeld GD, Esteban A, Anzueto A, Hubmayr RD Prediction of death and prolonged mechanical ventilation in acute lung injury. *Crit Care.* 2007;11(3):R53.
240. Carson SS, Kahn JM, Hough CL, Seeley EJ, White DB, Douglas IS, Cox CE, Caldwell E, Bangdiwala SI, Garrett JM, Rubenfeld GD. A multicenter mortality prediction model for patients receiving prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2012;40(4):1171-1176.
241. Meinders AJ, Van der Hoeven JG, Mainders AE. The outcome pf prolonges mechanical bentilation in elderly patients: are the efforts worthwhile? *Age and Ageing* 1996;25:353-358.
242. Mahafza T, Batarseh S, Bsoul N, Massad E, Qudaisat I, Al-Layla E. Early vs. late tracheostomy for the ICU patients: Experience in a referral hospital. *Saudi J Anaesth.* 2012;6(2):152–154.
243. Lai CC, Shieh NM, Chiang SR, Chiang KH, Weng SF, Ho CH, Tseng KL, Chen KC. The outcomes and prognostic factors of patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Sci. Rep* 2016;6: 28034; doi: 10.1038/srep28034.
244. Loss SH, de Oliveira RP, Maccari JG, Savi A, Boniatti MM, Hetzel MP, Dallegrave DM, de Campos Balzano P, Oliveira ES, Höher JA, Torelly AP, Teixeira C. The reality of

patients requiring prolonged mechanical ventilation: a multicenter study. *Rev Bras Ter Intensiva* 2015;27:26–35.

245. Rai V, Jetli S, Rai N, Padma MV, Tripathi M. Continuous EEG predictors of outcome in patients with altered sensorium *Seizure* 2013;22: 656–661.

246. Pohlmann Eden B, Beghi E, Camfield C, Camfield P. The first epileptic seizure its management in adults and children. *BMJ* 2006;332:339-342.

247. Varelas PN, Spanaki MV, Mirski MA. Status Epilepticus: An Update. *Curr Neurol Neurosci Rep* (2013) 13:357 DOI 10.1007/s11910-013-0357-0.

248. Banu SA. EEG in ICU: A monitoring tool for critically ill patient *Bangladesh Crit Care J* March 2014; 2 (1): 28-34.

249. Young GB, Jordan KG, Doig GS. An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: An investigation of variables associated with mortality. *Neurology* 1996;47(1):83-9.

250. Pandian JD, Cascino GD, So EL, Manno E, Fulgham JR. Digital video-electroencephalographic monitoring in the neurological–neurosurgical intensive care unit: clinical features and outcome. *Archives of Neurology* 2004;61(7):1090–1094.

251. Claassen J, Jette N, Chum F, Green R, Schmidt M, Choi H, Jirsch J, Frontera JA, Connolly ES, Emerson RG, Mayer SA, Hirsch LJ. Electrographic seizures and periodic discharges after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007;69(13):1356–1365.

252. Wright WL, Geocadin RG. Postresuscitative intensive care: neuroprotective strategies after cardiac arrest. *Semin Neurol* 2006;26:396–402.

253. Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, Garnett LK, Brown AJ, Smith JR Jr, DeLorenzo RJ. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 2000;54:340–345.

254. Maquet P, Degueldre C, Delfiore G, Aerts J, Peters JM, Luxen A. Functional neuroanatomy of human slow wave sleep. *Journal of Neuroscience* 1997;17(8):2807-2812.

255. Schaul N. The fundamental neural mechanism of electroencephalography. *Electroencephalog Clin Neurophysiol* 1998;106:101-107.

256. Smith SJM. EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76: Suppl II:ii2–ii7. doi: 10.1136/jnnp.2005.069245.
257. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology* 1991;41:965–972.
258. Faigle R, Sutter R, Kaplan PW. The electroencephalography of encephalopathy in patients with endocrine and metabolic disorders. *J Clin Neurophysiol* 2013;30(5):doi:10.1097/WNP.0b013e3182a73db9.
259. Lederman RJ and Henry CE. Progressive dialysis encephalopathy. *Ann Neurol* 1978;4:199-204.
260. Cobb WA. Rhythmic slow discharges in the electroencephalogram. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1945;8:65 abstract
261. Fisch BJ, Klass DW. The diagnostic specificity of triphasic waves. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1988;70:1-8.
262. Guilhoto LMFF, Manreza MLG, Yacubian EMT. Occipital intermittent rhythmic delta activity in absence epilepsy. *Arq Neuropsiquiar* 2006;64:193-197.
263. GenarroGD, Quarato PP, Onorati P. Localizing significance of temporal intermittent rhythmic delta activity (TIRDA) in during-resistant focal epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2003;114:70-78.
264. Van Rompaey B, Elseviers MM, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Truijen S, Bossaert L. Risk factor for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study. *Critical Care* 2009;13:R77. Doi:10.1186/cc7892.
265. Lauretani F, Cega GP, Maggio M, Nardelli A, Saccavini M, Ferrucci I. Capturing side-effect of medication to identify persons at risk of delirium. *Aging Clin Exp Res* 2010;22:456-458.
266. Salluh JIF, Wang H, Schneider EB, Nagaraja N, Yenokyan G, Damluji A, Serafim RB, Stevens RD. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h2538. doi: 10.1136/bmj.h2538.

267. Bahmbhatt N, Murugan R, Milbrandt E. Early mobilization improves functional outcomes in critically ill patients. *Critical Care* 2010;14:321-324
268. Cotena S and *Piazza O*. Sepsis-Associated Encephalopathy. *Transl Med UniSa*. 2012;2: 20–27.
269. Kennedy PGE. Viral encephalitis: causes, differential diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:i10-i15 doi:10.1136/jnnp.2003.034280.
270. Oechsner M, Pfeiffer G, Timmermann K, Krömer H, Stürenburg HJ, Kunze K. Acute reversible encephalopathy with brain edema and serial seizures in pseudohypoparathyroidism. *Nervenarzt*. 1996;67(10):875-9. Abstract
271. Hantson P, Duprez T. The value of morphological neuroimaging after acute exposure to toxic substances. *Toxicol Rev*. 2006;25:87–98.
272. Chang Y, Song HJ, Lee JJ, Seo JH, Kim JH, Lee HJ, Kim HJ, Kim Y, Ahn JH, Park SJ, Kwon JH, Jeong KS, Jung DK. Neuroplastic changes within the brains of manganese-exposed welders: recruiting additional neural resources for successful motor performance. *Occup Environ Med*. 2010;67:809–815
273. Rello J, Quintana E, Ausina V, Castella J, Luquin M, Nieto A, Prats G. Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Chest*. 1991;100(2):439-444.
274. Marel M, Zrustova M, Stasny B, Light RW. The incidence of pleural effusion in a well-defined region. Epidemiologic study in central Bohemia. *Chest*. 1993;104(5):1486-1489.
275. Heidelbaugh JJ, and Bruderly M. Cirrhosis and Chronic Liver Failure: Part I. Diagnosis and Evaluation. *American Family Physician* 2008;75(5):756-762.
276. Heidelbaugh JJ, and Bruderly M. Cirrhosis and Chronic Liver Failure: Part I. Diagnosis and Evaluation. *American Family Physician* 2008;75(5):756-762.
277. Navas L and Wang E. A Review of Tuberculous Meningitis in a Canadian Pediatric Hospital. *Canadian Journal of Infectious Diseases* 1991;2:(4):155-160.
278. Giordano C, Clerc M, Doutriaux C, Piquemal M. Gamma-Globulins Patterns in CSF of Inflammatory Neurological Diseases in Tropical Africa. *Eur Neurol* 1978;17:160–165).

279. Benjamin LA, Kelly M, Cohen D, Slomomn LT. Detection of herpes viruses in the cerebrospinal fluid of adults with suspected virus meningitis in Malawi. *Infection* 2012;41(1).Doi:10.1007/s15010-012-0292-z.
280. De Meyer G, Shapiro F, Vanderstichele H. Diagnosis-independent Alzheimer disease biomarker signature in cognitively normal elderly people. *Archives of Neurology* 2010;67(8):949–956. JHerskovits AZ, Growdon JH. Sharpen that needle. *Archives of Neurology* 2010; 67(8):918–920.
281. Wang Y. Detection of tumor-derived DNA in cerebrospinal fluid of patients with primary tumors of the brain and spinal cord. *PNAS* 2015;112(31):9704–9709.
282. Chu AB, Sever JL, Madden DL, Iivanainen M, Leon M, Wallen W, Brooks BR, Lee YJ, Houff S. Oligoclonal IgG bands in cerebrospinal fluid in various neurological diseases. *Ann Neurol*. 1983;13(4):434-439.
283. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA*. 1995;274(12):968-74.
284. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med*. 2012; 366(22):2055-2064.
285. Levy MM, Artigas A, Phillips GS, Rhodes A, Beale R, Osborn T. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(12):919-924.
286. Opal SM, Laterre PF, Francois B, LaRosa SP, Angus DC, Mira JP, et al. Effect of eritoran, an antagonist of MD2-TLR4, on mortality in patients with severe sepsis: the ACCESS randomized trial. *JAMA*. 2013; 309(11):1154-1162
287. Hugonnet S, Sax H, Eggimann P, Chevrolet JC, Pittet D. Nosocomial Bloodstream Infection and Clinical Sepsis. *Research* 2004;1:76-81.
288. Guirgis F, Brakenridge S, Sutchu S, Khadpe J, Robinson T, Westenbarger R, Topp ST, Kalynych CJ, Reynolds J, Dodani S, Moore FA, Jones AE. The long-term burden of severe sepsis and septic shock: Sepsis recidivism and organ dysfunction. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*: 2016;doi: 10.1097/TA. Abstract.



289. Rosenthal MD and Moore FA. Persistent inflammation immunosuppression and catabolism: evolution of multiple organ dysfunction. *Surgical infection* 2016;17(2):167-172
290. Pierrakos C and Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*. 2010;14(1):R15. doi: 10.1186/cc8872.
291. Charles PE and Gibot S. Predicting outcome in patients with sepsis: new biomarkers for old expectations. *Crit Care* 2014;18(1):108. Doi 10.1186/cc13723.
292. Giuliani C and Peri A. Effect of hyponatremia on the brain. *J Clin Med* 2014;3:1163-1177.
293. Kozniowska E, Podlecka A, Rafalowska J. Hyponatremic encephalopathy-some experimental and clinical findings. *Folia Neuropathol* 2003;41(1):41-45.
294. Nomoto K, Scurlock C, Bronster D. Dexmedetomidine controls twitch-convulsive syndrome in the course of uremic encephalopathy. *J Clin Anesth*. 2011;23(8):646-8.
295. Mahoney CA and Arieff AI. Uremic encephalopathies: clinical, biochemical and experimental features. *Am J Kidney Dis* 1982;2(3):324-226.
296. Brouns R, De Deyn PP. Neurological complications in renal failure: a review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004;107(1):1-16.
297. Arieff AI. Nervous system manifestations of renal failure. Schrier RW, ed. *Diseases of the Kidney*. Lippincott; 2007; 2460-2482.
298. De Deyn PP, Vanholder R, Eloot S, et al. Guanidino compounds as uremic (neuro)toxins. *Semin Dial*. 2009;22(4):340-345.
299. Ellul MA, Gholkar SA, Cross TJ. Hepatic encephalopathy due to liver cirrhosis. *BMJ* 2015;351:h4187.
300. Steininger C, Popow-Kraupp T, Laferl H, Seiser A, Godl I, Djamshidian S, Puchhammer Stockl E. Acute Encephalopathy Associated with Influenza A Virus Infection. *Clin Infect Dis* 2003;36(5):567-574.
301. Kimura E, Goto H, Migita A, Harada S, Yamashita S, Hirano T. An adult norovirus related encephalopathy/encephalopathy with mild clinical manifestation. *BMJ* 2010. doi:10.1136/bcr.03.2010.2784.
302. Brauer E and O'Horo JC. An acute progressive encephalopathy *WMJ* 2012;111(2):66-67.

303. Bhalla A, Suri V, Varma S, Sharma N, Mahi S, Singh P, Khandelwal NK. Acute febrile encephalopathy in adults from North West India. *J Emerg Trauma Shock* 2010;3(3):220-224.
304. Bulger RJ, Schrier RW, Arend WP, Swanson AG. Spinal-fluid acidosis and the diagnosis of pulmonary encephalopathy. *N Engl J Med* 1966;247:433-437.
305. Young GB. Neurologic Prognosis after Cardiac Arrest. *N Engl J Med* 2009;361:605-611.
306. Park JH, Kim SM, Shin HW, An SJ. Hypertensive brainstem encephalopathy involving deep supratentorial regions: does only blood pressure matter? *Neurology International* 2010;2(9):38-41.
307. Witsch J, Neugebauer H, Flechenhar J, Juttler E. Hypoglycemic encephalopathy: a case and literature review on outcome determination. *J Neurol* 2012;259:2172-2181.
308. Modi A, Atam V, Jain N, Gutch M, Verma R. The etiological diagnosis and outcome in patients of acute febrile encephalopathy: a prospective observational study at tertiary care center. *Neurol India*. 2012;60(2):168-173.
309. Sonneviller R, Gaultb N, de Montmollina E, Kleine IF, Mariottea E, Chemama S, Tubachb F, Mourvilliera B, Timsita JF, Wolffa M, Bouadmaa L. Clinical spectrum and outcomes of patients with encephalitis requiring intensive care. *European Journal of Neurology* 2015;22:6–16.
310. Pinto de Lima OM, de Oliveira-Souza R, da Rosa Santos O, de Moraes PA, de Sá1 LF, Nascimento OJM. Subclinical encephalopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65(4-B):1154-1157.

## SPISAK SKRAĆENICA:

JIN- jedinica intenzivne nege

UC- urgentni centar

KCS- Klinički Centar Srbije

APACHE II- Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II skalom

RASS- Richmond Agitation Sedation Scale

CAM-ICU- Confussion Assessment Method for Imergency Care Unit

HE- hepatična encefalopatija

WE- Wernike encefalopatija

HaE- Hashimoto encefalopatija

PE- pankreasna encefalopatija

SE- septična encefalopatija

HIE- hipoksično ishemijska encefalopatija

UE- uremijska encefalopatija

CNS- centralni nervni system

HD- hemodijaliza

MAO- monoamino oksidaza

CO<sub>2</sub>- ugljendioksid

CO- ugljenmonoksid

HOBP- hronična opstruktivna bolest pluća

ATP- adenzin trifosfat

Hb- hemoglobin

NMDA- N metal D aspartat

NMDA R- N metal D aspartat receptor

GABA- gaba amino buterna kiselina

IL- interleukin

TFN  $\alpha$ - tumor factor nekroze alfa

INF  $\gamma$ - interferon gama

TGF  $\beta$ - factor rasta beta

SAP- srednji arterijski pritisak

PTH-parathormon

DKA- dijabetična ketoacidoza

NKHH- neketotična hiperosmolarna hiperglikemija

Ag- antigen

At- antitelo

AE- alfa enolaza

PLA2- fosfolipaza A2

HIV- virus humane imunodeficijencije

AIDS- sindrom stečene imunodeficijencije

Na- natrijum

K- kalijum

Ca- kalcijum

Mg- magnezijum

5-HT- 5 hidroksi triptamin

Vit B12- tiamin

Vit B3- niacin

SIADH- sindrom neadekvatne apsorpcije antidiuretskog hormona

ADH- antidiuretski hormone

AVP- arginin vazopresin

TuM- tumor marker

BNP- marker srčanog popuštanja

DNK- dezoksiribonukleinska kiselina

SLE- sistemski lupus eritematodus

PNS- paraneoplastični neurološki sindromi

PRES- posteroirni reverzibilni encefalopatije sindrom

PML- progresivna multifokalna leukoencefalopatija

JVC- grupa papova virusa

GCS- Glasgow koma skor

EEG- elektroencefalografija

FIRDA- frontalna intermitentna ritmična delta aktivnost

IRDA- intermitentna ritmična delta aktivnost

OIRDA- okcipitalna intermitentna ritmična delta aktivnost

PLEDs- periodična lateralizovana epileptična aktivnost

BiPEDs- bilateralna periodična epileptična aktivnost

GPED- generalizovana periodična epileptična aktivnost

HV- hiperventilacija

FS- fotostimulacija

TW- trifasic waves- trifazični talasi

BSP- burst suppression patern

NKES- nekonvulzivni epileptički status

CT- kompjuterizovana tomografija

MRI- magnetna rezonancija

T1 I T2- sekvence na magnetnoj rezonanciji

## Prilog 1. Protokol za ispitivanje bolesnika sa metaboličkom encefalopatijom

### I Demografske karakteristike bolesnika

1. Ime i prezime \_\_\_\_\_
2. Pol \_\_\_\_\_
3. Godine života \_\_\_\_\_
4. Grad/Selo \_\_\_\_\_
5. Br. telefona \_\_\_\_\_

### II Kriterijumi za postavljenje dijagnoze

Inkluzioni kriterijumi za bolesnike sa metaboličkom encefalopatijom (obavezno sva tri):

- |   |    |    |
|---|----|----|
| a) Izmena svesti/Epileptičk napadi          | DA | NE |
| b) Encefalopatski EEG                       | DA | NE |
| c) CT glave- bez akutnih strukturnih lezija | DA | NE |

### III Skale koje se koriste pri inicijalnom pregledu (datum \_\_\_\_\_/dan \_\_\_\_\_)

1. GCS \_\_\_\_\_
2. APACHE 2 \_\_\_\_\_

### IV Skale koje se koriste nakon uspostavljanja stanja svesti i ekstubacije

3. GCS (Glasgow Coma Score) \_\_\_\_\_ (datum \_\_\_\_\_/dan \_\_\_\_\_)
4. RASS (Richmond Agitation Sedation Scale) \_\_\_\_\_ (datum \_\_\_\_\_/dan \_\_\_\_\_)
5. CAM-ICU (Confusion Assessment Method in Imergency Care Unit) \_\_\_\_\_ (datum \_\_\_\_\_/dan \_\_\_\_\_)

### V Kliničke karakteristike, ranije bolesti, navike

1. Klinička slika bolesnika (stavljeno tabelarno i ubeležen datum \_\_\_\_\_/dan \_\_\_\_\_)
  - a) GCS \_\_\_\_\_

- |   |    |            |            |
|---|----|------------|------------|
| b) Meningealni znaci                    | DA |            | NE         |
| c) Fokalni neurološki deficit           | DA | LEVO DESNO | NE         |
| d) Pozitivan znak Babinskog             | DA | BILAT.     | UNILAT. NE |
| g) Refleksi moždanog stabla             |    |            |            |
| - refleks zenica na svestlost           | DA | UNILAT.    | BILAT.     |
|   | NE | UNILAT.    | BILAT.     |
| - zenice:- mioza                        | DA | UNILAT.    | BILAT. NE  |
| - midrijaza                             | DA | UNILAT.    | BILAT. NE  |
|   |    |            |            |
| - kornealni refleks, prisutan           | DA | UNILAT.    | BILAT. NE  |
| - Refleks tubusa, prisuatn              | DA | NE         |            |
|   |    |            |            |
| h) epileptički napadi                   | DA | NE         |            |
| - Ako DA, kog dana_____                 |    |            |            |
| - epi napadi - fokalni                  |    | DA         | NE         |
| - generalizovani                        |    | DA         | NE         |
| - parc.sa sek.generalizacijom           | DA |            | NE         |
| - serija napada                         | DA | NE         |            |
| - epi status                            | DA | NE         |            |
| - nekonvulzivni status (na osnovu EEGa) | DA |            | NE         |

## 2. Ranije bolesti:

- |  |    |    |
|--|----|----|
| a) Hipertenzija                          | DA | NE |
| b) Dijabetes                             | DA | NE |
| c) Srčane bolesti                        | DA | NE |
| d) Bubrežna insuficijencija              | DA | NE |
| e) Hipotireoza                           | DA | NE |
| f) Infektivne bolesti unutar tri nedelje | DA | NE |
| g) Epilepsija                            | DA | NE |
| h) Drugo_____                            |    |    |
| i) Operacije                             | DA | NE |
| Ako Da, koje_____                        |    |    |
| j) Hronična terapija:                    | DA | NE |
| Ako da koja_____                         |    |    |



\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

k) Navike :

a) Pušenje DA NE

b) Alkohol DA NE

c) Droge DA NE

d) Drugo \_\_\_\_\_

**V I Promena stanja svesti- GCS koja će biti svakodnevno radjena (datum \_\_\_/dan \_\_\_)**

1. Kog dana hospitalizacije je klinička slika počela da se menja \_\_\_\_\_
2. Stanje svesti se poboljšava, GCS \_\_\_\_\_ (datum \_\_\_\_\_/dan \_\_\_\_\_)
3. Stanje svesti se pogoršava, GCS \_\_\_\_\_ (datum \_\_\_\_\_/dan \_\_\_\_\_)

Dan							
GCS							

**VII Dijagnostika**

1. Dijagnostičke procedure:

a) EEG glave – Klasifikacija encefalopatija:

1. *Prekomerna teta*
2. *Predominantna delta*
3. *Trifazični talasi*
4. *Supresija osnovne aktivnosti i BSP*

b) Specifične EEG aktivnosti:

1. Epileptični: šiljci, oštri talasi, šiljak talas kompleksi, šiljak spor talas kompleksi, polišiljci itd
2. Neepileptični: FIRDA, IRDA, OIRDA, IRDA
3. Mešani obrasci: PLEDs, GPLEDs, BiPLEDs

Dan							
EEG							
Specifični							

obraci							
--------	--	--	--	--	--	--	--

c) CT glave (datum \_\_\_\_\_/dan \_\_\_\_\_)

1. Uredan nalaz
2. edem        NE    DA-    FOKALNI    DIFUZAN
3. drugo

Ponavljani CT glave (datum \_\_\_\_\_/dan \_\_\_\_\_)

1. Uredan nalaz
2. Edem    NE    DA-    FOKALNI            DIFUZAN
3. Drugo

- c) MR endokranijuma
1. Uredan nalaz
  2. Reduktivne promene
  3. Stari lakunarni infarkti
  4. Drugo \_\_\_\_\_

- d) RTG srca i pluća
1. Uredan nalaz
  2. Bronhopneumonija/pleuralni izliv
  3. Drugo \_\_\_\_\_

- e) EHO abdomena
1. Uredan nalaz
  2. \_\_\_\_\_

- f) Likvor-citobiohemijski nalaz
1. Uredan nalaz
  2. hiperproteinorahija sa pleocitozom i hipoglikorah.
  3. hipeproetinorahija sa pleocitozom bez hipoglikora.
  4. izolovana hiperproteinoahija
  5. \_\_\_\_\_

- g) IEF likvora
- normalan
  - oligoklonalne trake u likvoru serum uredn
  - paralelne oligoklonalne trake u likvoru i serumu
  - sistemska aktivacija

h) druga likvorološka ispitivanja\_\_\_\_\_

i) druga ispitivanja \_\_\_\_\_

## VII Metaboličke Encefalopatije - Uzroci

### 1. Glikemija

- a) uredan nalaz glikemije NE DA vrednost\_\_\_\_\_
- b) hipoglikemija NE DA vrednost\_\_\_\_\_
- c) hiperglikemija NE DA vrednost\_\_\_\_\_
- d) DM (šećerka bolest)dijagnostifikovana DA NE
- Tablete NE DA koje\_\_\_\_\_
  - Insulin NE DA koji\_\_\_\_\_
  - vrednost glikemije\_\_\_\_\_ I dan i dan kada se osvestio\_\_\_\_\_
  - HbA1C\_\_\_\_\_
  - Ketoacidoza NE DA vrednost\_\_\_\_\_
  - Drugo\_\_\_\_\_

### 2. Štitna žlezda:

#### a) Hipotireoza

- Koje lekove uzima i u kojoj dozi\_\_\_\_\_
- Naša vrednost T3, T4 i TSH\_\_\_\_\_
- At (At TPO i At TgAt) NE DA vrednost\_\_\_\_\_

#### b) hipertireoza

- Koje lekove uzima i u kojoj dozi\_\_\_\_\_
- Naše vrednosti T3, T4 i TSH \_\_\_\_\_
- At (At TPO i At TgAt) NE DA vrednost\_\_\_\_\_

#### c) Eutireoidan

### 3. Bubrežna funkcija:

- a) uredna vrednost bubrežne funkcije :DA NE vrednosti\_\_\_\_\_
- b) ABI NE DA
- c) HBI dijaliza NE DA- HD PD
- d) Transplantirani NE DA- kada\_\_\_\_\_
- e) Prve vrednosti: Urea\_\_\_\_\_, Kreatinin\_\_\_\_\_

f) Koliko mokri: <100ml/24h <600ml/24h >3000ml/24h

g) Drugo \_\_\_\_\_

#### 4. Jetrina funkcija

a) Nema bolesnu jetru NE DA

b) Ima poremećaj funkcije jetre NE DA vrednosti \_\_\_\_\_

c) Ima cirozu jetre NE DA vrednosti \_\_\_\_\_

d) Prve vrednosti AST \_\_\_\_\_ ALT \_\_\_\_\_ Gama GT \_\_\_\_\_

e) Amonijum jon vrednost \_\_\_\_\_ normalan nalaz

f) Drugo \_\_\_\_\_

#### 5. Pankreas

a) Da li postoji poremećaj funkcije pankreasa NE DA od kada \_\_\_\_\_

b) Da li su nastali akutno NE DA od kada \_\_\_\_\_

c) Ako DA, šta ih je izazvalo \_\_\_\_\_

d) Ako NE, šta je bilo ranije \_\_\_\_\_

e) Koje su vrednosti Gama GT \_\_\_\_\_, AF \_\_\_\_\_, Alfa amilaze \_\_\_\_\_

f) Kako je lečen: konzervativno NE DA čime \_\_\_\_\_

g) Drugo \_\_\_\_\_

#### 6. Elektroliti (vrednost i čime su uzrokovani)

a) uredne vrednosti elektrolita NE DA koje vrednosti \_\_\_\_\_

b) hiponatrijemija NE DA vrednost \_\_\_\_\_ uzrok \_\_\_\_\_

c) hipernatrijemija NE DA vrednost \_\_\_\_\_ uzrok \_\_\_\_\_

d) hipokalemija NE DA vrednost \_\_\_\_\_ uzrok \_\_\_\_\_

e) hiperkalemija NE DA vrednost \_\_\_\_\_ uzrok \_\_\_\_\_

f) hipokalcemija NE DA vrednost \_\_\_\_\_ uzrok \_\_\_\_\_

g) hiperkalcemija NE DA vrednost \_\_\_\_\_ uzrok \_\_\_\_\_

h) drugo \_\_\_\_\_

#### 7. Hipertenzivne

a) uredne vrednosti pritiska DA NE vrednosti \_\_\_\_\_

b) jedan lek NE DA koji \_\_\_\_\_

c) dva leka NE DA koja \_\_\_\_\_

d) tri leka NE DA koja \_\_\_\_\_

- e) više od tri lek a NE DA koja\_\_\_\_\_
- f) Prva vrednosti TA \_\_\_\_\_
- g) Ranije hipertenzivna kriza NE DA vrednost\_\_\_\_\_
- h) Ako da, koliko često: \_\_\_\_\_
- i) Česte hipotenzije NE DA vrednost\_\_\_\_\_
- j) Ako Da, čime su izazivane:-Lekovima NE DA kojim\_\_\_\_\_
- Drugo\_\_\_\_\_
- k) Ortostatska hipotenzija NE DA vrednost\_\_\_\_\_

### 8. Sepsa

- a) uredne vrednosti TT NE DA vrednost\_\_\_\_\_
- b) povišena TT(max vrednost) NE DA vrednost\_\_\_\_\_
- c) TT ispod 36C NE DA vrednost\_\_\_\_\_
- d) povišeni faktori zapaljenja NE DA koji\_\_\_\_\_
- CRP\_\_\_\_\_, Le\_\_\_\_, Prokalcitonin\_\_\_\_\_, SE\_\_\_\_ Tr\_\_\_\_\_
- INR\_\_\_\_\_, PT\_\_\_\_\_, PTT\_\_\_\_\_.
- e) uzrok infekcije: urin\_\_\_\_\_
- Krv\_\_\_\_\_
- Pluća \_\_\_\_\_
- Dekubit\_\_\_\_\_
- CVK/Vena\_\_\_\_\_
- Drugo\_\_\_\_\_
- g) Veštačka ventilacija NE DA datum\_\_\_\_\_/dan\_\_\_\_\_
- h) Doapminska infuzija NE DA datum\_\_\_\_\_/dan\_\_\_\_\_

### 9. Hipoksično-Anoksična

- a) iznenadni srčani zastoj
- bez podataka o ranijim srčanim poremećajima DA NE
- sa masivnim infarktom srca DA NE
- zbog ventrikularne fibrilacije DA NE
- iz drugih razloga\_\_\_\_\_
- b) srčana funkcija uspostavljena- za manje od 1min DA NE
- između 1-2min DA NE

- između 2-5min      DA    NE
- preko 5min        DA    NE
- nepoznato         DA    NE

c) vešnici, utopljenici \_\_\_\_\_

10. Paraneoplastični sindromi i imunodeficijenta stanja

- a) Da li postoje ranije neoplastične bolesti    NE    DA    koje\_\_\_\_\_
- b) Da li postoje ranija imunodeficijenta stanja NE        DA    koja\_\_\_\_\_
- c) Da li postoji paraneoplastični sy: NE    DA    koji\_\_\_\_\_
- d) Prisustvo antineuronalnih At:    NE    DA    vrednost\_\_\_\_\_

11. Endogeni toksini (Lekovi, droge, alkohol- uzrokovane encefalopatije)

- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- Kada je poslednji put uzео lek i koju dozu \_\_\_\_\_
- Kada je uvedena terapija \_\_\_\_\_

12. Nutritivne

- Da li postoji podatak o poremećaju u ishrani    NE    DA    koji\_\_\_\_\_
- Koliko dugo postoji \_\_\_\_\_
- Da li je lečen i čime \_\_\_\_\_
- Drugo \_\_\_\_\_

13. Druge vrste metaboličkih encefalopatije

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**VIII Etiologija bolesti**

Upisati razlog nastanka encefalopatije:

- a) Elektroliti, upisati koji (\_\_\_\_\_)
- b) Glikemija
- c) Hepatične

- d) Bubrežne
- e) Štitna žlezda
- f) Pankreas
- g) Hipertenzivne
- h) Hpoksičko-anoksične
- i) Septične
- j) Paraneoplastične i imunodeficijentne
- k) Nutritivne
- l) Endogeni toksini
- m) Druge encefalopatije\_\_\_\_\_
- n) Kombinovane encefalopatije (koje)\_\_\_\_\_

### **IX Ishod bolesti**

- a) Živ
  - b) Mrtav      NE      DA      kog dana je nastupila - datum\_\_\_\_\_/dan\_\_\_\_\_
- Koji je uzrok smrtnog ishoda bolesti\_\_\_\_\_

### **X Stanje na otpustu:**

- a) EEG\_\_\_\_\_ (datum\_\_\_\_\_/dan\_\_\_\_\_)
- b) MMS\_\_\_\_\_ (datum\_\_\_\_\_/dan\_\_\_\_\_)
- c) MRS\_\_\_\_\_ (datum\_\_\_\_\_/dan\_\_\_\_\_)

### **XI Stanje posle 90 dana:**

- a) EEG\_\_\_\_\_
- b) MMS\_\_\_\_\_
- c) MRS\_\_\_\_\_

Prilog 2. Glasgow Coma Score (GCS)

<b>NAJBOLJI OČNI ODGOVOR</b>	<b>Ocena</b>
Spontano	4
Na govor	3
Na bol	2
Nema odgovora	1
<b>NAJBOLJI MOTORNI ODGOVOR</b>	
Izvršava naloge	6
Lokalizuje bol	5
Odmiče se od bolnog nadražaja	4
Fleksija na bolnu draž (dekortikacija)	3
Ekstenzija na bolnu draž (decerebracija)	2
Nema odgovora	1
<b>NAJBOLJI VERBALNI ODGOVOR</b>	
Spontani govor	5
Konfuzan govor	4
Nerazumljive reči	3
Nerazumljivi glasovi	2
Nemogućnost govora	1



Prilog 3. **APACHE II skor- skor procene mortaliteta u JIN**

Godine starosti	
GCS	
Telesna temperature C	
Srednji arterijski pritisak (SAP) (mmHg) (2 x dijastolni TA + sistolni TA)/3	
Srčana frekvencija (bpm)	
Broj respiracija u minuti (bpm)	
FiO2 (%)	
PaO2 (mmHg)	
Arterijska pH krvi	
Na (mEq/l)	
K (mEq/l)	
Kreatinin (μmol/L)	
Akutna bubrežna insuficijencija	DA NE
Hematokrit (%)	
Leukociti (WBC)	x10 <sup>9</sup> /L
Ozbiljno oštećenje nekog organa ili imunodeficijencija	DA NE
IZRAČUNAVANJE	

Prilog 4. **Richmond Skala za sedaciju I agitaciju**

<b>+ 4 ratoboran</b>	Ratoboran, agresivan, opasan za osoblje, više
<b>+3 veoma agitiran</b>	Agresivan, pokušava da skine tubus ili kateter
<b>+2 agitiran</b>	Ima povremene nesvrshodne pokrete ruku I nogu, bori se sa mašinom
<b>+1 nemiran</b>	Anksiozan, prestrašen, pokreti nisu agresivni
<b>0 budan i miran</b>	Obraća panju na naloge druge osobe
<b>-1 pospan</b>	Nije u potpunosti budan, ali se budi na poziv (otvori oči I drži ih otvoreno > 10sek.
<b>-2 lakša sedacija</b>	Obično se probudi na poziv, oči su otvorene manje od <10sek
<b>-3 umerena sedacija</b>	Postoje pokreti ili otvaranje očiju na poziv ali se kontakt očima ne uspostavlja
<b>-4 duboka sedacija</b>	Ne odgovara na poziv, ali se pokreće (ekstremiteti) i otvori oči na fizičku stimulaciju
<b>-5 ne budi se</b>	Bez odgovora na glas i fizičku stimulaciju

Prilog 5. CAM-ICU

1. Akutni promena ili fluktuiranje mentalnog statusa	zbir	Obeleži ovde ako postoji
<p>Da li se mentalni status pacijenta razlikuje od bazičnog stanja pacijenta?</p> <p>Ili</p> <p>Da li je pacijent imao bilo kakvu izmenu mentalnog statusa u poslednjih 24 časa evidentiranu kao promena na sedacija/nivo svesti skali (tj., RASS/SAS), GCS, ili prethodna procena delirijuma?</p>	<p>Odgovor na bilo koje pitanje DA→</p>	<p><input type="checkbox"/></p>
<b>2. Poremećaj pažnje</b>		
<p><b>Slovni test pažnje</b></p> <p><b>Uputstva:</b> Recite pacijentu, “Čitaću vam niz od 10 slova. Kad god čujete glas ‘A,’ stegnite moju ruku.”</p> <p>Čitajte slova sa liste koja sledi normalnim tonom, sa pauzama od 3 sekunde.</p> <p><b>S A V E A H A A R T</b> ili <b>C A S A B L A N C A</b> ili <b>A B A D B A D A A Y</b></p> <p>Greške se računaju kada pacijent propusti da stegne ruku na glas “A” i kada pacijent steže ruku na drugi glas koji nije “A.”</p>	<p>Broj grešaka</p> <p>&gt;2 →</p>	<p><input type="checkbox"/></p>
<b>3. Izmenjen nivo svesti</b>		
<p>Postoji ako je aktuelni RASS zbir različit od nule</p>	<p>RASS skor sve osim 0 →</p>	<p><input type="checkbox"/></p>

#### 4. Dezorganizovano mišljenje

<b>Da/Ne Pitanja</b> (Pogledaj obuku za korisnike za alternativnu grupu pitanja)		Skor/poeni
<p>1. Da li će kamen plutati na vodi?</p> <p>2. Da li u moru postoje ribe?</p> <p>3. Da li je jedan kilogram teži od dva kilograma?</p> <p>4. Da li možete koristiti čekić za zakucavanje eksera?</p> <p><b>Greške se računaju kada pacijent netačno odgovori na pitanje.</b></p> <p><b>Nalog</b></p> <p>Recite pacijentu:</p> <p>“Podignite ovoliko prstiju” (Podignite 2 prsta ispred pacijenta)</p> <p>“Sada, učinite isto drugom rukom” (Ne ponavljajte broj prstiju)</p> <p>Ako pacijent ne može da pomera obe ruke, za drugi deo naloga naložite pacijentu</p> <p>“Podignite još jedan prst”</p> <p><b>Greška se računa ako pacijent ne može da izvrši ceo nalog.</b></p>	Ako bolesnik u pitanjima sa Da I Ne ima veći ukupan broj grešaka  >1 →	<input type="checkbox"/>

<b>Ukupni CAM-ICU</b>  <b>Odlika 1 plus 2 ili prisustvo 3 ili 4 = CAM-ICU pozitivan</b>	Krterijumi zadovoljeni  →	<input type="checkbox"/> CAM ICU pozitivan (delirijum postoji)
	Kriterijumi nisu zadovoljeni  →	<input type="checkbox"/> CAM ICU negativan (mena delirijuma)

Prilog 6. **Mini Mental Skor (MMS)**

**ORIJENTACIJA**

**VREMENSKA ORIJENTACIJA ( 5 poena)**

1. Recite mi današnji datum ili koji je dan u mesecu !	
2. Kažite mi koja je godina !	
3. Recite mi koji je mesec !	
4. Recite mi koji je danas dan (u nedelji)	
5. Recite mi koliko je sati !	

**PROSTORNA ORIJENTACIJA ( 5 poena)**

1. Recite mi naziv ove ustanove .	
2. Recite mi na kom se spratu sada nalazimo.	
3. Recite mi u kom se gradu nalazimo.	
4 Recite mi kako se zove naša republika	
5. Recite mi kako se zove naša država.	

**VERBALNO PAMĆENJE ( 3 poena)**

"Sada ću testirati vaše pamćenje; reći ću vam tri reči, a zatim ih vi ponovite za mnom. Kasnije ću od vas tražiti da ih ponovo kažete zato ih zapamtite".(6 pokušaja dok ne zapamti sve tri reči)

lopta	
zastava	
Drvo	

**PAŽNJA (serija po 7) ( 5 poena)**

1."Ajde da probamo da računamo, počnite od 100 i brojte unazad u skokovima po 7 /ili sada oduzimajte od 100-7, tako redom nastavite da oduzimate po 7 sve dok vam ne kažem da stanete".

93, 86, 79, 72, 65
--------------------

ili

2. "Sada probajte reči VRATA da kažete unazad".

(ATARV -5 poena);ili vidite instrukcije: zapišite odgovor koji je dat.

### **VERBALNA MEMORIJA – PRISEĆANJE ( 3 poena)**

1."Da li se sećate tri reči koje sam vam malo pre rekla? Recite koje su to bile reči.Probajte!"

### **IMENOVANJE ( 2 poena)**

1."Recite mi šta je ovo!"

pokazati - sat ; olovku

### **PONAVLJANJE ( 1 poen)**

Zamolite ispitanika da ponovi;

1. Molim vas ponovite posle mene:"**Nema ali i niti ako**"

### **TROSTRUKI NALOG ( 3 poena)**

Dajte ispitaniku list hartije i recite:"Uzmite ovaj papir desnom rukom, savite ga na pola i stavite na pod".

### **PRAĆENJE VERBALNIH INSTRUKCIJA ( 1 poen)**

1." Molim vas pročitajte ovu rečenicu i uradite to!"

"ZATVORITE OČI ".

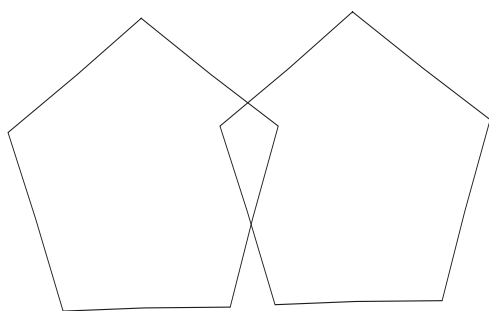
### **PISANJE ( 1 poen)**

1. "Na ovom listu papira ispred vas, napišite neku rečenicu,bilo koju"

---

### **PRECRTAVANJE ( 1 poen)**

1."Sada ću tražiti od vas da precrtate ovu sliku".



## Prilog 7. **Modifikovana Rankin skala (MRS)**

0. Bez simptoma

1. nema značajnog invaliditeta uprkos simptomima, može da obavlja sve uobičajene poslove i aktivnosti

2. Blaga invalidnost, nije u stanju da obavlja sve poslove i aktivnosti, ali je u stanju da brine o sebi i poslovima bez pomoći

3. srednji stepen invaliditeta, potrebna mu je neka vrsta pomoći ali je u stanju da hoda bez pomoći

4. umereno teški stepen invaliditeta, nije sposoban da hoda bez pomoći i nesposoban je da brine o sebi i svojim potrebama bez tuđe pomoći

5. težak stepen invalidnosti, vezan je za postelji, ne hoda i potrebna mu je stalna nega i pažnja druge osobe

6. mrtav



## BIOGRAFIJA O AUTORU:

Ivana I. Berisavac

Rodjena 19. marta 1973. godine u Beogradu, Srbija

Osnovnu i srednju školu završila je u Beogradu sa odličnim uspehom, a Medicinski fakultet u Beogradu upisala je školske 1992/93. godine i završila 1999. godine sa prosečnom ocenom 9,54. Od oktobra 2000. godine stalno je zaposlena na Klinici za neurologiju Kliničkog Centra Srbije. Specijalizaciju iz oblasti neurologije upisala je 2001 i specijalistički ispit položila novembra 2005. godine sa odličnim uspehom. Od decembra 2005 radi kao specijalista neurologije na odeljenju neurologije Urgentnog Centra.

Magistarsku tezu po nazivom „Distonija plus sindromi“ odbranila je u julu 2009. god.

Tokom 2010. god. pohađala je školu epileptologije a decembra 2010. god stekla je pravo na samostalno čitanje i tumačenje elektroencefalografskih zapisa (EEG-a).

Izabrana je u zvanje kliničkog asistenta za predmet neurologije na Medicinskom fakultetu u Beogradu 2014. god.

Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisani-a BERISAVAC IVANA

broj upisa \_\_\_\_\_

### Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

"PROCENA RANE PROGNOZE BOLESTI  
OBOLELIH OD METABOLIČKE ENCEFALOPATIJE"

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 22.07.2016.god

Ivana Berisavac

Potpis doktoranda

Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora IVANA BERISAVAC

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program \_\_\_\_\_

Naslov rada "PROCENA RANE PROGNOZE BOLESTIKA OBOLELIH  
OD METABOLICKE ENCEFALOPATIJE"

Mentor PROF. DR. DEJANA JOVANOVIĆ

Potpisani IVANA BERISAVAC

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 22.04.2016.god

Ivana Berisavac

Prilog 3.

## Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

"PROCENA RANE PROGNOZE BOLESNIKA  
OBOLELIH OD METABOLIČKE ENCEFALOPATIJAE"

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 22.07.2016. god

Jovana Božićević