



# NEONATALNE KONVULZIJE

*Slavica Miljenović*

## DEFINICIJA

Neonatalne konvulzije klinički se manifestuju paroksizmalnim poremećajem neuroloških funkcija, pojavom stereotipnog, neuobičajenog ponašanja, abnormalne motorne aktivnosti i/ili znakova autonomne disfunkcije. Nastaju zbog ekscesionih sinhronih električnih pražnjenja, odnosno depolarizacije neurona CNS-a.

## INCIDENCIJA

- 0,5 - 1,4% novorođenčadi;
- Do 25% novorođenčadi na OIN.

## ETIOLOGIJA

### 1. Hipoksijsko-ishemijska encefalopatija

- Kod 35 - 60% donešene i prevremeno rođene dece sa konvulzijama;
- Početak napada u prvih 6-12 h po rođenju;
- Tip napada - najčešće suptilni i multifokalni klonični.

### 2. Intrakranijalno krvarenje

- Kod 15% novorođenčadi sa konvulzijama;
- Subarahnoidalno:
  - Početak napada prva 3 dana po rođenju;
  - Tip napada - najčešće fokalni klonični.
- Subduralno - početak napada u prvih 48 h:
  - Tip napada - najčešće fokalni klonični.



- Intraventrikularno - češće kod prevremeno rođene dece:
  - Početak napada u prva 72 h po rođenju;
  - Tip napada - različit, od diskretnih do generalizovanih toničnih.
- Parenhimno
  - U slučaju primarnog talamusnog krvarenja početak napada je u toku prve 2-3 nedelje.

### **3. Metabolički poremećaji**

- Kod 12% novorođenčadi sa konvulzijama;
- Hipoglikemija:
  - Početak napada - drugog dana od rođenja;
  - Tip napada najčešće fokalni klonični.
- Hipokalcijemija
  - Početak napada:
    - ◆ Rana hipokalcijemija prvih 48 - 72 h;
    - ◆ Kasna hipokalcijemija između 4. i 7. dana;
  - Tip napada:
    - ◆ Najčešće fokalni klonični.
- Ostali elektrolitni poremećaji:
  - Hipomagnezijemija;
  - Hiponatrijemija;
  - Hipernatrijemija.

### **4. Nasledni poremećaji metabolizma**

#### **4.1. Poremećaji metabolizma aminokiselina**

- Početak napada posle drugog dana;
  - Tip napada najčešće mioklonični.
- a) Bolest javorovog lista:
- Konvulzije se javljaju sa početkom ishrane;
  - Prpratni simptomi:
    - Odbijanje hrane;
    - Povraćanje;
    - Hipo ili hipertonijska;
    - Apnoične krize;



- Poremećaj svesti;
  - Metabolička acidoza;
  - Specifičan miris urina.
- b) Fenilketonurija - početak napada najčešće u 3. ili 4. nedelji života;
- c) Hiperglicinemija;
- d) Izovalerijanska acidemija;
- e) Poremećaj metabolizma ciklusa uree - udružen sa hiperamonijemijom:
- Početak napada u prvih 48 - 72 h;
  - Prpratni simptomi:
    - Poremećaj svesti;
    - Hipotonija muskulature;
    - Povraćanje;
    - Metabolička acidoza.
- f) Poremećaj metabolizma  $\beta$  alanina.

#### **4.2. Organske acidemije**

- Metilmalonska acidemija;
- Propionska acidemija;
- Kongenitalna laktična acidoza;
- Glutarna acidemija tip II.

#### **4.3. Intolerancija fruktoze**

#### **4.4. Bolesti peroksizoma**

#### **4.5. Mitohondrijalne encefalo-mijelopatije**

#### **4.6. Glikogenoze tip I i III**

#### **4.7. Piridoksin zavisne konvulzije**

- Početak napada:
  - In utero;
  - U prvim danima života;
  - Retko mesecima kasnije.



## 5. Infekcije CNS-a

- Intrauterusne:
  - CMV, rubela, toksoplazmoza, Koksaki B.
- Perinatalne:
  - Bakterijski i virusni meningitisi;
  - Encefalitis;
  - Sepsa;
  - Apsces mozga.
- Početak napada:
  - U bilo koje vreme, najčešće 24 - 72 h posle rođenja.
- Najčešći tip napada:
  - Suptilne;
  - Fokalne;
  - Multifokalne klonične.

## 6. Razvojne anomalije CNS-a

- Cerebralna disgenezija;
- Neurokutani sindromi.

## 7. Intoksikacije i apstinencijalni sindromi

- Intoksikacija lokalnim anestheticima primenjenim u toku porođaja:
  - Početak napada u prvih 6 h;
  - Tip napada - najčešće generalizovane tonične.
- Apstinencijalni sindromi:
  - Ukoliko su majke u poslednjem trimestru trudnoće uzimale:
    - ◆ Narkotike - metadon, heroin itd.;
    - ◆ Hipnotike - dijazepam, hlorpromazin, fenobarbiton.
  - Početak napada:
    - ◆ U prva dva dana kod apstinencije od heroina;
    - ◆ U prve dve, nekada i četiri nedelje od rođenja kod apstinencije od metadona i fenobarbitona.



- Prapatni simptomi: tremor, hipertoniya, poremećaji autonomnih funkcija;
- Tip napada: suptilni, klonični ili fokalni tonični.
- Bilirubinska encefalopatija.

## **8. Cerebrovaskularno oboljenje**

- Moždani infarkt:
  - Tip napada najčešće fokalni i multifokalni klonični;
  - Prapatni simptomi: hipotoniya, najčešće na gornjem ekstremitetu kontralateralne strane.
- Vaskularne malformacije.

## **9. Policitemija - hiperviskozitet**

## **10. Ostali uzroci**

### **Posebni epileptični sindromi u novorođenčadi**

- Benigne familijarne neonatalne konvulzije:
  - Početak napada drugog ili trećeg dana života;
  - Najčešći tip napada - klonični povremeno udružen sa apnejom;
  - Pozitivna porodična anamneza o epilepsiji.
- Benigne idiopatske neonatalne konvulzije (konvulzije petog dana života):
  - Početak napada u 90% slučajeva petog dana života;
  - Tip napada - klonične.

### **Epileptični sindromi u novorođenčadi i odojčadi**

- Rana mioklonična encefalopatija;
- Rana infantilna epileptična encefalopatija (Syndroma Ohtahara).

## **11. Nepoznati uzroci**

U manje od 10% neonatalnih konvulzija etiološka dijagnoza se ne može utvrditi.



## MOGUĆI MEHANIZMI NASTANKA

- Otkazivanje  $\text{Na}^+$  -  $\text{K}^+$  pumpe zbog poremećaja stvaranja energije u stanjima hipoksemije, ishemije i hipoglikemije;
- Oštećenje membrane neurona i povećanje propustljivosti za jon Na u stanjima hipokalcijemije i hipomagnezijemije;
- Višak ekscitatornih neurotransmitera u odnosu na inhibitorne u stanjima deficita piridoksina.

## KLINIČKI TIPOVI NAPADA

### Suptilni ili minimalni napadi

(kod terminske i preterminske novorođenčadi)

- Tonična horizontalna devijacija očiju sa ili bez pokreta, zagledanje, treptanje ili žmirkanje očnim kapcima;
- Oralno - bukalno - lingvalni pokreti: sisanje, žvakanje, pućenje, grimasiranje;
- Stereotipni pokreti ruku u vidu veslanja ili plivanja i pokreti nogu poput vožnje biciklom;
- Apneja, vazomotorni poremećaji, promena frekvencije srčanog rada i krvnog pritiska.

### Klonični napadi

(češći kod terminske novorođenčadi)

- Manifestuju se sporim ritmičnim trzajima grupe mišića;
- Fokalni
  - Zahvataju muskulaturu lica, gornjeg ili donjeg ekstremiteta iste strane;
  - Svest u toku napada obično nije poremećena.
- Multifokalni
  - Klonični trzaji jednog ekstremiteta ili dela lica šire se i neorganizovano zahvataju udaljene delove tela suprotne strane.



## **Tonični napadi**

(češći kod preterminske novorođenčadi)

- Fokalni
  - Manifestuju se toničnom ekstenzijom jednog ekstremiteta ili asimetričnim položajem tela.
- Generalizovani
  - Manifestuju se toničnom ekstenzijom sva četiri ekstremiteta (slično decerebracionom položaju) ili fleksijom gornjih i ekstenzijom donjih ekstremiteta slično dekortikacionom položaju.

## **Mioklonični napadi**

(kod terminske i preterminske novorođenčadi)

- Fokalni
  - Manifestuju se brzim kontrakcijama po pravilu fleksornih mišića gornjeg ekstremiteta.
- Multifokalni
  - Zahvataju mišićne grupe različitih delova tela.
- Generalizovani
  - Manifestuju se kao bilateralni fleksioni trzaji gornjih a ponekad i donjih ekstremiteta, a mogu zahvatiti i aksijalnu muskulaturu.

## **DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA**

### **Benigni noćni mioklonus**

- Bilateralni, sinhroni trzaji gornjih i /ili donjih ekstremiteta;
- Javljaju se samo u toku spavanja;
- Normalan neurološki nalaz;
- Normalan EEG u svim stadijumima spavanja;
- Nisu stimulus senzitivni;
- Češće se javljaju kod prevremeno rođene dece;
- Prekidaju se buđenjem.



### **Tremorozni pokreti**

- Ritmični pokreti jednake amplitude;
- Mogu biti spontani ili provocirani taktilnom stimulacijom;
- Mogu se prekinuti promenom položaja;
- Nisu praćeni drugim kliničkim znacima koji bi ukazivali na konvulzije;
- Nisu praćeni EEG korelatom;
- Javljaju se u toku hipoksijsko-ishemijske encefalopatije, hipoglikemije, hipokalcijemije i apstinencijalnog sindroma.

### **Nekonvulzivna apneja**

- Praćena bradikardijom već u ranom toku;
- Nedostaju drugi minimalni klinički znaci i EEG korelat.

### **Opistotonus**

- Nije praćen diskretnim kliničkim znacima;
- Nije praćen EEG korelatom.

### **Patološki mioklonus**

## **ELEKTROKLINIČKA DISOCIJACIJA**

- Dve trećine klinički registrovanih konvulzivnih napada kod novorođenčadi nisu praćeni epileptiformnom aktivnošću na EEG-u, a najčešće:
  - Simetrični generalizovani tonični napadi;
  - Pojedini mioklonični napadi;
  - Većina suptilnih napada.
- Moguća objašnjenja:
  - Napadi nastaju u epileptičnim žarištima koja se ne mogu registrovati metodom površinskih EEG elektroda;
  - Napadi predstavljaju primitivne refleksne fenomene koji nastaju dezinhibicijom centara moždanog stabla, koja je prouzrokovana depresijom kortikalnih funkcija.





## DIJAGNOZA

- Anamneza
  - Familijarna pojava neonatalnih konvulzija i neonatalna smrtnost;
  - Podaci o toku trudnoće i porođaju.
- Pregled
  - Detaljan klinički i neurološki.
- Laboratorijske analize:
  - KKS i pregled urina;
  - Glikemija, elektroliti seruma, bilirubin;
  - Gasne analize;
  - LP - analiza likvora (biohemijska, citološka, bakteriološka);
  - Hemokultura
  - Metabolički skrining urina;
  - Organske i aminokiseline u krvi i likvoru;
  - Amonijak u krvi;
  - Serološki testovi na TORCH i virusološka ispitivanja;
  - EEG;
  - Ultrazvučni pregled CNS;
  - CT;
  - NMR.

## ELEKTROENCEFALOGRAFIJA (EEG)

- Dijagnostički značaj;
- Prognostički značaj.

### EEG u toku konvulzija (iktalni EEG)

- Fokalna pražnjenja šiljaka i/ili oštarih talasa;
- Multifokalna pražnjenja šiljaka ili oštarih talasa javljaju se nezavisno u različitim kortikalnim regionima i često su praćeni suprimiranom osnovnom aktivnošću;
- Fokalna “pseudo-beta-alfa-teta-delta” izbijanja.



### EEG izvan konvulzija (interiktalni)

- Niskovoltažni EEG;
- Burst - supresion aktivnost (postparoksizmalna supresija osnovne aktivnosti);
- Drugi patološki vidovi EEG zapisa.

### TERAPIJA

- Obezbediti prolaznost disajnih puteva;
- Obezbediti adekvatnu oksigenaciju, perfuziju i unos energije;
- Primeniti kauzalnu terapiju u slučaju utvrđenih metaboličkih poremećaja.

#### Kauzalna terapija

Metabolički poremećaj	Način korigovanja	Početna doza	Doza održavanja
Hipoglikemija	Sol. glikoze 10%	2-4 ml/kg I.V. u toku 3 min.	6-10 mg/kg/min I.V. (10% glikoze)
Hipokalcijemija	Ca-glukonat 10%	2 ml/kg I.V.	ponavlja se po potrebi
Hipomagnezijemija	MgSO <sub>4</sub> 50%	0,2 ml/kg IM	ponavlja se po potrebi
Stanje zavisnosti od piridoksina	Piridoksin	50-100 mg I.V.	10 mg/kg PO

### Antikonvulzivna - medikamentozna terapija

#### Fenobarbiton

Prvi lek izbora za prekidanje konvulzivnih napada.

#### Doze

- Saturirajuća doza 20 mg/kg I.V. u toku 10-20 min;
- Ako nije došlo do prekida napada svakih 5 minuta dodatne doze od 5 mg/kg I.V. do prestanka konvulzija;
- Ukupna doza da ne bude veća od 40 mg/kg/24h;



- Doze održavanja su 3-4 mg/kg/24 h IM ili I.V. u dve doze.
- Posle nekoliko dana lek se može davati peroralno;
- Terapijski nivo u krvi je varijabilan od 20 - 40 µg/ml.

\* Visoke doze leka mogu dovesti do bradikardije, respiratorne depresije, hipotenzije i pogoršanja cerebralnog protoka.

### **Fenitoin**

Ovo je drugi lek izbora u neonatalnim konvulzijama.

#### **Doze**

- Udarne 15-20 mg/kg I.V, a zbog mogućeg poremećaja srčane funkcije dati lek u dve doze od 10 mg/kg u razmaku od 20 min.;
- Doze održavanja 3 do 5 mg/kg na 24h, podeljeno u dve doze I.V. ili PO;
- Terapijski nivo u krvi 15 - 20 µg/ml.

#### **\* Upozorenje:**

- Zbog iritantnog dejstva na venske zidove svako I.V. davanje treba da bude praćeno sa nekoliko ml fiziološkog rastvora;
- Neophodno je praćenje srčane radnje;
- Intramuskularna primena može izazvati lokalnu nekrozu;
- Hiperbilirubinemija;
- Inkompatibilan sa rastvorima glikoze i lipidnim emulzijama.

### **Diazepam (apaurin)**

#### **Doze**

- Urgentno prekidanje napada:
  - sa 0,2 do 0,5 mg/kg I.V. u toku 2 min;
  - ili 0,3 mg/kg /h u kontinuiranoj infuziji.
- Pojedinačne doze se mogu ponavljati svakih 15-30 min do ukupne doze 2-5 mg.

\* U kombinaciji sa fenobarbitonom može dovesti do cirkulatornih i respiratornih poremećaja.



### **Lorazepam**

- Koristi se za prekidanje konvulzija refrakternih na fenobarbiton i fenitoin.

#### **Doze**

- 0,05 - 0,1 mg/kg u toku 2-5 min I.V. Može se ponavljati na 10-15 min do maksimalne doze 0,2 mg/kg.

### **Midazolam**

#### **Doze**

- 0,2 mg/kg I.V. u bolusu, a zatim kontinuirana I.V. infuzija u dozi 0,06-0,2 mg/kg/h.

\* Neželjena dejstva: pospanost, ataksija, bradikardija, blago sniženje arterijskog krvnog pritiska.

### **Primidon**

Koristi se u politerapiji konvulzija rezistentnih na fenobarbiton i fenitoin.

#### **Doza**

- Početna 20 mg/kg PO, a doza održavanja 12 - 20 mg/kg/24 h.

### **Natrijum valproat**

#### **Doze**

- Početna doza 20 mg/kg peroralno, a doza održavanja 10 mg/kg i ponavlja se na 12 h PO.

#### **\* Upozorenje**

- Rizik od porasta koncentracije amonijaka u krvi;
- Rizik od fulminantnog, ireverzibilnog oštećenja jetre.

### **Karbamazepin**

#### **Doze**

- 10mg/kg/24h podeljeno u dve doze. Može se postepeno povećavati do nivoa leka u krvi od 4-12 µg/ml.



## **DUŽINA TRAJANJA TERAPIJE**

### **Zavisi od:**

- Etiološkog faktora koji je odgovaran za nastanak konvulzija;
- Neurološkog nalaza;
- EEG nalaza;
- Neuroradiološkog nalaza.

### **Terapija se prekida**

- Pre otpuštanja iz OIN:
  - Ako su konvulzije izazvane akutnim oštećenjem mozga (IVK/PVK, infekcija, hipoksija, akutni metabolički poremećaji);
  - Ako su neurološki, EEG i neuroradiološki nalazi uredni;
  - Terapija fenobarbitonom se može prekinuti ako neurološke abnormalnosti perzistiraju u toku prva tri meseca a na EEG-u nema paroksizmalnih promena;
  - Ukinuti antikonvulzivne lekove posle dvonedeljnog perioda bez napada.

### **Terapija se nastavlja**

- Najčešće sa jednim antikonvulzivnim lekom (fenobarbiton):
  - Ako su konvulzije posledica kongenitalne malformacije CNS ili teškog oštećenja CNS;
  - Ako su neurološki i EEG nalazi patološki;
  - Ponovna procena ove dece se vrši u 1, 3, 6. i 12. mesecu i kasnije da bi se odredio pravi trenutak za prekid terapije.

\* Većina neonatologa primenjuje antikonvulzivnu terapiju između 3 i 9 meseci.

## **PROGNOZA**

### **Zavisi od više faktora:**

- Etiologije;
- EEG promena;
- Trajanja i kliničkog oblika napada;
- Vremena pojave napada;
- Gestacijske starosti;
- Neurološkog statusa.



**Lošiju prognozu imaju novorođenčad sa:**

- Razvojnim anomalijama mozga;
- Teškom asfiksijom i IVK/PVK;
- Intrauterusnim infekcijama i naslednim metaboličkim bolestima;
- Prolongiranim i ponavljanim napadima refrakternim na terapiju;
- Pojavom napada u prvih 12 h života;
- Diskretnim, miokloničnim i toničnim konvulzijama;
- Patološkim neurološkim nalazom;
- Interiktalnim EEG nalazom koji pokazuje niskovoltiranu osnovnu aktivnost i postparoksizmalnu supresiju osnovne aktivnosti (“Burst supression”);
- Prevremeno rođena deca.

**SEKVELE**

- Mentalna retardacija 67%;
- Cerebralna paraliza 63%;
- EPI 20-56%;
- Poremećaj percepcije;
- Teškoće u učenju;
- Neonatalna smrtnost 21 - 55%.

**LITEATURA**

1. Fanaroff AA, Martin RJ. Neonatal-Perinatal Medicine. 6 ed. St. Louis: Mosby; 1997.
2. Marjanović DB, Lević ZM. Epilepsija i epileptični sindromi. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1997.
3. Martinović Ž. Epilepsije. Beograd: Dečje novine; 1997.
4. Scher M.S. Seizures in the newborn infant. Clinics in Perinatology 1997; (24) : 735-767.
5. Volpe JJ. Neurology of the Newborn. W.B. Saunders Philadelphia company; 1997.

