

## VAŽNOST ETIOLOŠKIH ČIMBENIKA ZA LIJEČENJE NEONATALNIH KONVULZIJA

BISERKA REŠIĆ, JASMINKA REŠIĆ, Marija Antičić\*

*Novorođenče ima ograničeni repertoar iskazivanja teškoća, pa su konvulzije često jedina neurološka manifestacija ozbiljne bolesti središnjeg živčanog sustava ili pratećega podliježećeg poremećaja. Incidencija neonatalnih konvulzija kreće se od 3,5-4,4/1000 živorođene djece s tendencijom povećanja smanjenjem životne dobi. Konvulzije koje se dogode nezrelom mozgu mogu uzrokovati ireverzibilne promjene neuronskih sinapsa i tako mogu biti odgovorne za razvojne poremećaje mozga, što čini podlogu za nastavak konvulzija. S obzirom na kliničku sliku, EEG promjene kao i kasniju prognozu dijelimo ih na dobroćudne i teške epileptičke sindrome. One mogu bit uzrokovane genetskim poremećajima kao što su konvulzije ovisne o piridoksinu, neketotična hiperglicemija, nedostatak sulfite oksidaze, konvulzije koje reagiraju na folnu kiselinu i nedostatak protein-transportera glukoze (GLUT-1 deficiency) te benigne obiteljske konvulzije zbog poremećaja kalijevih kanala. Konvulzije izazvane ovim poremećajima često su refrakterne na uobičajenu antiepileptičku terapiju. Rana dijagnoza novorođenčadih konvulzija je važna, jer često otkriva prisutnost teških strukturalnih poremećaja mozga koji u podlozi imaju genetski poremećaj i zahtijevaju specifično liječenje.*

Deskriptori: NEONATALNE KONVULZIJE – etiologija, dijagnostika, liječenje

### UVOD

Konvulzije su najčešća manifestacija poremećaja središnjeg živčanog sustava u novorođenčeta (1). Njihova rana etiološka dijagnoza je važna zbog otkrivanja, uz najčešća prenatalna i perinatalna oštećenja (hipoksičko-ishemička encefalopatija, intrakranijalno krvarenje, razvojne anomalije mozga) i rjeđe uzroke - genetske bolesti kao što su kanalopatije, različiti epileptički sindromi, konvulzije ovisne o piridoksinu, nedostatak proteinskih transportera glukoze te neke od metaboličkih bolesti, koje u većini slučajeva zahtijevaju specifično liječenje (1, 2, 3, 4).

Incidencija neonatalnih konvulzija procjenjuje se na 3,5 - 4,4/1000 živorođene djece s tendencijom njihove veće učestalosti u ranije doba neonatalnog razdoblja.

U 64% novorođenčadi pojavljuju se u prvom danu života, u drugom ili trećem danu u 20 % slučajeva, a nakon 3. dana u oko 16 % novorođenčadi. Pojava konvulzija na porođaju vrlo je rijetka i obično je vezana za prenatalno oštećenje, odnosno prenatalnu encefalopatiju (3, 4, 5).

Novije spoznaje o uzrocima neonatalnih konvulzija preduvjet su za njihovo ciljano etiološko liječenje, a imaju značenje i u procjeni prognoze za kasniji neuro-razvojni ishod (2,3,4,6). Patofiziologija novorođenčadih konvulzija ovisi o anatomske i biokemijske karakteristike mozga u razvoju. Novorođenčad s konvulzijama smatramo visokorizičnom. Oko 30%-40% ove djece umire, dok se normalan neurološki razvoj može očekivati tek kod trećine ispitanika (3, 4, 5).

manifestirati kao napadaj, a posljedica su poremećaja ravnoteže ekscitacije i inhibicije, i to u korist ekscitacije. Iako osnovni mehanizam nastanka neonatalnih konvulzija nije dovoljno jasan, smatra se da bi ekscitativna depolarizacija zbog poremećaja produkcije energije mogla utjecati na poremećaje rada kalijeve-natrijeve pumpe (8). U hipoksičko-ishemičkim stanjima, kao i u hipoglikemiji, smanjeno je stvaranje energije zbog neadekvatnog iskorištavanja glukoze i povećana razina ekstracelularnog glutamata koji kao ekscitatorni neurotransmiter dovodi do pojačane ekscitacije neurona. Neuron nezrelog mozga imaju pojačanu osjetljivost za napadaje, to više što i GABA inhibitorni neurotransmiter u ovoj dobi ima svojstva ekscitatornog neurotransmitera (7).

Intenzivni procesi sazrijevanja mozga počinju u 3. trimestru intrauterinog života i nastavljaju se poslije porođaja. Cerebralna kortikalna organizacija, sinaptogeneza i mijelinizacija intenzivno se nastavljaju u prvim mjesecima života. Konvulzije u nezrelom mozgu mogu uzrokovati ireverzibilne promjene neuronskih sinapsi. Iako

\* Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar, Split

Adresa za dopisivanje:  
Prof. dr. sci. Biserka Rešić, Klinički bolnički centar Split, Klinika za dječje bolesti, 21000 Split, Spinčićeva 1, e-mail: bresic@kbsplit.hr

### PATOFIZIOLOGIJA NASTANKA NEONATALNIH KONVULZIJA

Konvulzije su posljedica nagle promjene električne aktivnosti neurona. Velika i nagla depolarizacija neurona unutar korteksa središnjeg živčanog sustava može se

neuronu nezrelog mozga imaju pojačanu osjetljivost za napadaje, nemaju pojačanu osjetljivost i za smrt stanice. Međutim, konvulzije mogu mijenjati stanične i molekularne procese na razini neurotransmiterskih receptora kao i jonskih kanala, što se odražava na mijenjanje sinaptičke organizacije pa i neurogeneze. Ove promjene mogu imati za posljedicu poremećaj razvoja mozga (3).

Različiti podražaji mogu utjecati na razvoj konvulzija. Zbog nezrelosti mozga konvulzije u novorođenčadi se prema kliničkom ispoljavanju razlikuju od konvulzija u djece kasnije dobi (2). Nezreo mozak novorođenčeta ne može proizvesti visokoorganiziran epileptički toničko-klonički napadaj tipa „*grand-mal*“, tako da ovaj oblik epileptičkog napadaja nikad ne vidamo u novorođenčeta, osobito ne nedonoščeta (1,2). Prevladavaju multifokalni, „eratični“, migrirajući napadaji pri kojima se grč seli iz jednog dijela tijela u drugi, često na bizaran način (1).

#### KLINIČKA MANIFESTACIJA NOVOROĐENAČKIH KONVULZIJA

Klinička prezentacija novorođenačkih konvulzija je osobujna, a odraz je maturacijsko funkcionalne nezrelosti središnjeg živčanog sustava (2). Prema obliku napadaja razlikujemo:

1) Tonički (fokalni i generalizirani) - mogu zahvatiti samo jedan ekstremitet ili cijelo tijelo (tonička ekstenzija mišića ekstremiteta i trupa koja nalikuju opistotonusu). Generalizirani oblik javlja se obično bez istodobnih EEG promjena, dok su fokalne toničke krize često popraćene iktalnim EEG promjenama.

2) Klonički (fokalni i multifokalni) - ponavljajuće kontrakcije skupine mišića sporijih frekvencija. Zahvaćaju jedan ekstremitet ili polovicu tijela. Uzrok je često strukturalne prirode. Ovi oblici najčešće slijede pravilo „*Jacksonovog* slijeda“ i prognostički su ozbiljniji.

3) Miokloni (fokalni, multifokalni i generalizirani) - sastoji se od povremenih trzaja dijela tijela (aksijalni, segmentalni ili generalizirani mioklonus). Riječ je o brzim, neponavljajućim, izoliranim kontrakcijama mišićnih skupina, uglavnom fleksornog tipa. Razlikuju se od kloničkih po većoj frekvenciji. Fokalni mioklonizmi najčešće zahvaćaju fleksore ruku, dok se multifokalni sastoje od asinhronih pokreta raznih dijelova tijela. Oba tipa rijetko su popraćena istodobnim izbijanjem u EEG-u. Generalizirani miokloni napadaji

nalikuju infantilnim spazmima u starije djece i često imaju korelat u EEG-u.

4) Minimalne, diskretne konvulzije (engl. *subtle seizures*) sastoje se od iznenadnih motoričkih promjena (nekonjugirani pokreti očnih jabučica, mljackanje, trzaji mimičnom muskulaturom, pokreti plivanja, vožnja biciklom) i autonomnih simptoma (apnoične atake, promjene tipa disanja i srčane frekvencije pa i krvnog tlaka). Češće su u nedonoščadi nego u donošenog djeteta, a često se i previde.

#### ETIOLOGIJA NEONATALNIH KONVULZIJA

Hipoksičko ishemička encefalopatija (HIE) jedan je od najčešćih uzroka konvulzija u neonatalnoj dobi, prisutna je u oko 50 - 65 % svih konvulzija. Konvulzije se javljaju unutar prva 72 sata, većinom u prvih 12 sati nakon rođenju. Najučestaliji tip konvulzija koji prati HIE diskretne su konvulzije. Uz HIE obično je prisutna hipoglikemija, hipokalcemija i posljedično intrakranijalno krvarenje (1).

Intrakranijalno krvarenje može biti uzrok konvulzijama u prvih 7 dana života. Konvulzije zbog subarahnoidalnog ili subduralnog krvarenja češće su u donošene djece, a intraventrikularno krvarenje u nedonoščadi (2).

Metabolički poremećaji kao uzrok konvulzija ispoljavaju se u novorođenčadi najčešće od 3. do 6. dana. Najčešći metabolički uzroci su hipoglikemija, hipokalcemija i hipomagnezemija (9). Neonatalne konvulzije također mogu biti uzrokovane i nasljednim metaboličkim grješcima, iako u mnogim metaboličkim bolestima konvulzije nisu dominantan klinički simptom. Međutim, one mogu biti osnovni simptom u konvulzijama ovisnim o piridoksinu, nonketotičkoj hiperglicinemiji, nedostatku sulfite oksidaze, konvulzijama koje reagiraju na folnu kiselinu i u slučajevima nedostatka proteinskog transportera glukoze (GLUT-1 deficiency) (8, 10). Takve konvulzije su često refrakterne na uobičajenu antiepileptičku terapiju (6, 10).

Sindrom konvulzija koje reagiraju na folnu kiselinu (engl. *folinic acid responsive convulsiones*) nasljeđuje se autosomno recesivno. Napadaji obično počinju u dobi od 2 sata do 5 dana nakon porođaja. Intrauterina štucavica može biti prvi simptom bolesti. Tipovi napadaja mogu biti mioklonički, klonički i s apnejom ili bez nje. Djeca su obično razdražljiva, ali mogu biti i komatozna. EEG promjene se

manifestiraju kao diskontinuirana osnovna aktivnost uz multifokalne šiljke ili zašiljene valove. Magnetska rezonancija mozga pokazuje u T2-mjerenoj slici povećani signal bijele tvari ili atrofiju mozga. Patofiziološki mehanizam konvulzija s prestankom napadaja nakon davanja folne kiseline još je nejasan (11, 12).

Neketotička hiperglicinemija je poremećaj metabolizma glicina koji se nasljeđuje autosomno recesivno. Incidencija je 1:200 000. Poremećaj nastaje na razini molekularnog defekta tzv. „*glicin cleavage sistema*“ (GCS), u kojem dolazi do akumulacije glicina koji je ekcito-neurotoksičan, jer inhibira postsinaptičke receptore osjetljive na strihnin u leđnoj moždini i moždanom deblu, a ekscitatorno stimulira glutaminergične N-metil-D-aspartat receptore. Kao posljedica ovih promjena dolazi do oštećenja mozga, javljaju se konvulzije (13). Većina novorođenčadi je bez simptoma u prva 24 sata. Idućih dana javljaju se i progrediraju neurološki simptomi koji se očituju kao letargija, hipotonija, poteškoće hranjenja, štucanje, recidivirajuće apneje, konvulzije (14,15). Većina pacijenata završi u komi i umire nakon nekoliko tjedana, dok preživjeli često imaju tešku mentalnu retardaciju, cerebralnu paralizu, mikrocefaliju i nekontrolirane napadaje (13, 14, 15). Dijagnoza se temelji na hiperglicinemiji i hiperglicinuriji u odsutnosti drugog poremećaja organskih kiselina. Razina glicina povišena je i u cerebrospinalnom likvoru. EEG pokazuje promjene tipa „*burst suppression*“ aktivnosti. MRI mozga prikazuje poremećen stupanj mijelinizacije. U terapiji je važna restrikcija proteina - djeteta bez glicina i serina. Daje se i ketamin (8 mg/kg/dan) u 4 doze, triptofan 100 - 150 mg/kg/dan, deksstrometorfan (5 - 35 mg/kg/dan u 3 doze). Preporuča se i benzoat 500 - 750 mg/kg/dan kao add-on terapija. S obzirom na težinu kliničke slike djeca zahtijevaju mehaničku potporu disanja, eksangvinotransfuziju (ET) i peritonealnu dijalizu (14, 15).

Konvulzije ovisne o piridoksinu također se nasljeđuju autosomno recesivno. U djece s ovim tipom konvulzija napadaji najčešće počinju neposredno nakon porođaja, mogu se javiti i u kasnijoj dobi, ne poslije 18 mjeseci. Periventrikularne ciste, krvarenje s posljedičnim razvojem hidrocefalusa, kao i strukturalne promjene moždane kore mogu također biti prisutne u djece s konvulzijama ovisnim o piridoksinu, pa se često dijagnoza može predvidjeti (16).

Deficit piridoksamin-5-fosfat oksidaze (PNPO) dovodi do poremećaja u sintezi piridoksin 5-fosfata (PLP) (1). Bez PNPO-a piridoksin i piridoksamin ne mogu se konvertirati u piridoksal fosfat, aktivni metabolit, te ovise o egzogenom unosu piridoksala. Njegov nedostatak dovodi također do pojave ranih konvulzivnih napadaja koji ne reagiraju na uobičajenu antiepileptičku terapiju (16, 17, 18). Diferencijalna dijagnoza ovog poremećaja je hipoksičko-ishemična encefalopatija kod prijevremeno rođene djece, sindrom Ohtahara i neketotička hiperglicinemija (16). Nasljeđuje se autosomno recesivno, a poznat je genski lokus na 17. kromosomu (16, 17, 18). Utvrđena su dva različita PLP-ovisna puta u krvi pacijenta. Povišene vrijednosti p-hidroksifenil-laktata i p-hidroksifenil-piruvata upućuju na oštećenje jetre, ali porast vanilaktata je prvi upozoravajući biokemijski faktor koji zajedno s povišenom razinom glicina u plazmi upućuje na to da su enzimi ovisni o PLP-u deficitarni (16, 17, 18). Ovaj poremećaj može biti isključen tek nakon kompletne biokemijske obrade. Novorođenčad s epileptičkom encefalopatijom trebalo bi liječiti PLP-om zajedno s folnom kiselinom i piridoksinom. Jednostavni neinvazivni testovi, dostupni u većini laboratorija, kao što su organske kiseline u urinu i aminokiseline u plazmi mogu potvrditi kliničku sumnju PNPO deficijencije te omogućiti ranije liječenje.

Defekt proteinskog transportera za glukozu smanjuje, odnosno onemogućava prijenos glukoze iz krvi u likvor. Rezultat toga je smanjena razina glukoze u likvoru uz urednu razinu glukoze u krvi, što rezultira učestalim konvulzijama i razvojem epileptičke encefalopatije (7, 9). Neurološki razvoj djece je različit i varira od blagog neurorazvojnog poremećaja do teške mentalne retardacije, s konvulzijama refrakternima na terapiju. Prisutne su abnormalne kretnje poput ataksije i distonije. Oblici epileptičkih napadaja su različiti, učestaliji ujutro nakon buđenja zbog niske razine glukoze u krvi (10). Poremećaj se nasljeđuje autosomno dominantno, a odgovoran gen GLUT-1 lokaliziran je na 1. kromosomu (8, 9, 10, 18, 19). Ketogena dijeta je najvažniji dio terapije kod djece s ovim poremećajem. Kao dodatak ketogenoj dijeti preporučuje se tiotična kiselina (200 - 600 mg na dan), koja povećava ekspresiju gena GLUT 1 (19 - 25).

Poremećaj kobalamina je urođena grješka intracelularnog metabolizma kobalamina, karakterizirana visokom razi-

nom metilmalonične kiseline u plazmi, homocistina i homocisteina, što uzrokuje konvulzije (26, 27).

Kod svakog novorođenčeta i dojenčeta s konvulzijama, poremećajem hranjenja, zaostatkom u napredovanju, pojave napadaja u prvoj godini života, s konvulzijama u trajanju statusa i s neuromotornim odstupanjem nepoznatog uzroka, treba uraditi evaluaciju aminokiselina u plazmi i urinu (21 - 25).

Razvojne malformacije moždane kore, kao što su cerebralna dizgeneza ili poremećaj migracije neurona od ektopije do potpunog razvoja lizencefalije, iako rijetko, mogu biti uzroci novorođenačkih konvulzija.

Fokalna kortikalna displazija uzročno se može razdijeliti u tri oblika:

1) abnormalno zaustavljanje kortikalnih neurona u bijeloj tvari; 2) "giant" neuroni i 3) dizmorfnii neuroni. Etiologija kortikalne displazije je multifaktorijska, a često uzrokovana genskim defektima (otkriven je patološki gen kao što je LIS1 u lizencefaliji u Miller - Diekerovom sindromu), fetalnom izloženosti toksinima, alkoholu ili kokainu (29,30).

Bolesnici s ovim poremećajem često imaju motorne i kognitivne smetnje te konvulzije, ovisno o lokaciji i proširenosti displazije. Kirurškim tretmanom lokalnih promjena mogu se postići izvrsni rezultati u kontroli napadaja konvulzija. Postoperacijski ishod je mnogo lošiji kod široke rasprostranjenosti displastičkih lezija na površini mozga (29, 30).

Patofiziološki se promjene mogu tumačiti zaustavljanjem proliferacije, migracije i razvoja neurona. Hiperekscitabilnost zona korteksa veća je u području oko lezije nego u samoj leziji (29, 30).

Infekcija središnjeg živčanog sustava također može biti uzrok konvulzija, pa je lumbalna punkcija, odnosno analiza likvora jedna od osnovnih dijagnostičkih postupaka u novorođenčeta s konvulzijama. Infekcije mogu nastati već intrauterino. Najčešći uzročnici kongenitalnih infekcija su toksoplazmoza, rubeola, citomegalovirus (CMV) i virusi herpes (TORCH) te u povijesti - sifilis. Noviji radovi opisuju da oko 26 % neonatalnih konvulzija ima genezu u virusnim infekcijama (CMV, virusi herpes, virus Epstein Barr, virus parvo i dr.). U prvih sedam dana života i druge infekcije središnjeg živčanog sustava, obično u tijeku sepse, mogu biti uzrok napadaja. Najčešće izolirane bakterije su *Streptococcus pyogenes* skupine B, *Esche-*

*richia coli*, *Listeria spp.*, *Staphylococcus* i *Pseudomonas species*.

Drugi uzroci: Sve veći broj novorođenčadi od majki ovisnica može imati za posljedicu konvulzije vezane za apstinencijski sindrom. Neki lijekovi kao što su teofilin, doksapram i injekcija lokalnog anestetika u djetetov skalp mogu uzrokovati konvulzije (1). Novorođenačke konvulzije mogu biti jedna od prvih manifestacija neurokutanih sindroma - posebno tuberozne skleroze, inkontinencije pigmenti i rijede neurofibromatoze (2).

Osim po tipu napadaja, novorođenačke konvulzije mogu se klasificirati i prema specifičnim neonatalnim konvulzivnim sindromima. S obzirom na kliničku sliku, EEG promjene i kasniju prognozu dijelimo ih na benigne i teške (1, 2).

#### BENIGNI KONVULZIVNI SINDROMI

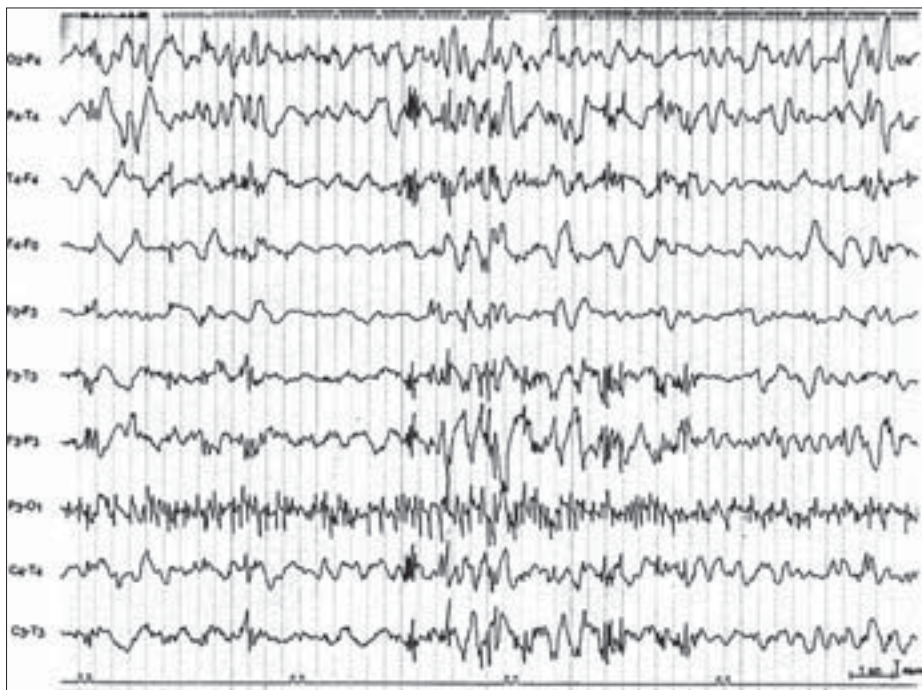
1) Benigne obiteljske novorođenačke konvulzije, autosomno-dominantni poremećaj s genom smještenim na dva kromosomska lokusa 2q13.2 i 8q24 (11). Konvulzije se javljaju unutar 2. do 15. dana života, a neliječene mogu spontano nestati nakon 2 - 3 mjeseca. U nekim slučajevima konvulzije se mogu ponavljati u mladenačkoj ili odrasloj dobi. Takvi napadaji u kasnijoj dobi generalizirani su toničko-klonički napadaji, a mogu biti izazvani vanjskim čimbenicima kao što su buka ili povećana anksioznost (31, 32). Neurološki status djeteta je uredan. EEG zapis je također uredan ili rijetko žarišno promjenjen. Prognoza je dobra. Poremećaj je vezan za kalijeve kanale, što bi za posljedicu imalo hiperpolarizaciju membrane. Dokazano je da ovaj poremećaj može biti uzrokovan mutacijom KCNQ2 senzora voltaže (31, 32, 33).

2) Benigne idiopatske neonatalne konvulzije se javljaju od 3. do 7. dana života. Po tipu napadaja najčešće su kloničke. Mogu se manifestirati i kao apneje, izolirane ili udružene s kloničkim konvulzijama. U EEG-u se registriraju promjene u vidu izbijanja šiljaka. Prognoza je dobra (Slika 1) (1 - 4).

#### TEŠKI KONVULZIVNI SINDROMI

1) Rana novorođenačka mioklona epilepsija koju karakterizira dob javljanja u prva tri mjeseca života, miokloni napadaji, karakterističan EEG zapis tipa „burst-suppression“ aktivnosti. Djeca kasne u psihomotornom razvoju. Napadaji





Slika 1. EEG prikaz žarišne promjene u djeteta sa benignim idiopatskim neonatalnim konvulzijama.  
Figure 1. The EEG image shows focal changes in a child with benign idiopathic neonatal convulsions

su tvrdokorni na terapiju. Poslije prelaze u druge oblike epileptičkih sindroma. Etiologija je obično vezana za metaboličke bolesti.

2) Rana infantilna epileptička encefalopatija - sindrom Ohtahara. Vrlo je sličan prethodnom, ali tip napadaja je uglavnom parcijalan. Uzrokovan je strukturalnim promjenama mozga (1, 2, 3). EEG zapis je tipa „burst suppression“ aktivnosti u budnom stanju i u spavanju. Ovaj sindrom poslije najčešće prelazi u sindrom West i potom u Lenox - Gastaut. Djeca pokazuju različite stupnjeve psihomotornog zaostajanja. Kontrola napadaja se teško postiigne (1, 2, 3).

#### DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA NEONATALNIH KONVULZIJA

- Podrtavanje ili „tremor“ karakteristični su brzi pokreti (4 - 6 u sekundi), odsutnost brze i spore komponente, obično se javlja u prva tri mjeseca života i poslije spontano iščezava.
- Benigni neonatalni mioklonus tijekom spavanja: javlja se za vrijeme NREM faze spavanja u novorođenčadi i dojenčadi tijekom prvih tjedana života. Benzodiazepini mogu povećati učestalost napadaja. EEG je normalan tijekom i nakon ataka.
- U prijevremeno rođene djece često su prisutne *distone kretnje*, koje također moramo razlikovati od konvulzija.

EEG poligrafijom ne dobivamo EEG korelat.

- Pokreti očima: nekonjugirani pokreti očnih bulbusa kao i nistagmoidne kretnje ne moraju uvijek biti ekvivalent konvulzija.
- Hiperekpleksija je rijetki neepileptički poremećaj koji karakterizira hipertoničnost, generalizirana ukočenost, kratkotrajni mišićni trzajevi, noćni mioklonusi i hiperrefleksija kao odgovor na iznenadni vizualni, senzorni podražaj. Nasljeđuje se autosomno dominantno, iako postoje i slučajevi recesivnog nasljeđivanja. Riječ je o promjeni gena na 5. kromosomu. U liječenju se primjenjuju antidepresivi i miorelaksansi.
- U diferencijalnoj dijagnozi moramo biti oprezni pri razlikovanju apneje uzrokovane konvulzivnim napadajem od one uzrokovane nekom drugim bolešću (1, 2, 3, 14).

#### DIJAGNOSTIČKI PRISTUP

Anamneza: Vrlo je važan opis napadaja na osnovi anamnestičkih podataka. Posebno treba usmjeriti pozornost na opisivanje pokreta očima, položaja udova, promjene boje kože, vegetativnim simptomima te stanju svijesti tijekom napadaja. Bitno je naznačiti u kojem danu života se napadaj dogodio, jer npr. napadaji tijekom prva tri dana upućuju na perinatalnu asfiksiju i intrakranijalno krvave

renje kao mogući uzrok, dok napadi nakon 4. dana života upućuju na sepsu, metaboličke bolesti itd. Sami tijekom trudnoće i porođaja se uvijek detaljno opisuju. Pogotovu treba istaknuti postojanje infekcije, gestacijskog dijabetesa i uporabu droge te opis pokreta fetusa tijekom trudnoće, tijekom i način porođaja, APGAR score te abnormalni pH krvi iz pupkovine. Vrlo važan je opis djetetova ponašanje u kućnim uvjetima. Pojava simptoma kao što su letargija, oskudna spontana motorika, pospanost i povraćanje nakon početka dojenja može nas uputiti na poremećaje metabolizma. U obiteljskoj anamnezi treba isključiti krvno srodstvo roditelja, utvrditi postojanje bolesti, pogotovu onih koje idu uz djetetovu mentalnu retardaciju i iznenadnu smrt. Važno nam je znati da pojava konvulzija u jednog ili oba roditelja tijekom novorođenačke dobi može uputiti na dijagnozu sindroma obiteljskih benignih neonatalnih konvulzija (1).

Klinički status: Tijekom ispitivanja somatskog statusa novorođenčeta važno je izmjeriti vitalne znakove koji uključuju tjelesnu težinu i duljinu, frekvenciju rada srca i disanja, tjelesnu temperaturu (aksilarno ili rektalno), saturacije plinova, vrijeme kapilarnog punjenja te opseg glave i veličinu velike fontanele. Tijekom pregleda važno je obratiti pozornost na ispupčenu fontanelu (može biti znak povišenja intrakranijalnog tlaka i/ili meningitisa), hepatosplenomegaliju (može upućivati na metaboličke bolesti), vrlo je važan detaljan pregled kože radi neurokutanih biljega (npr. multiplih hipopigmentacija kod tuberozne skleroze ili *café au lait* pjega kod neurofibromatoze tip 1).

Algoritam pretraga kod neonatalnih konvulzija uključuje sljedeće pretrage:

- laboratorijski nalazi: glukoza, hematokrit, bilirubin, elektroliti (Na, Ca, Mg)
- lumbalna punkcija i biokemijski i mikrobiološki pregled cerebrospinalnog likvora
- ultrazvučni pregled mozga
- elektroencefalografija (EEG)-polisomnografija
- acidobazni status kod sumnje na metaboličku bolest
- serološka obrada (TORCH) kod sumnje na infekciju
- slikovne pretrage mozga: CT, MRI
- metabolička obrada: ketoni u mokraći, amonijak, aminoacidurija, određivanje laktata/piruvata

## LIJEČENJE

Lijek izbora za neonatalne konvulzije je fenobarbiton (20 mg/kg i.v. polagano). Ako napadaj perzistira nakon pune doze, doza ponavljanja je 10 mg/kg nakon 20 - 30 min. do prestanka napadaja, dok se ne dosegne maksimalna doza od 40 mg/kg. Doza održavanja je 3 - 5 mg/kg/dan. O korisnosti primjene fenobarbitona u profilaktičke svrhe kod novorođenčadi nakon perinatalne asfiksije još nema dovoljno dokaza (4).

Kad se maksimalnom dozom fenobarbitona ne uspiju zaustaviti konvulzije, ili se jave nuspojave poput hipotenzije i respiratorne deprivacije, može se primijeniti fenitoin u dozi od 20 mg/kg i.v. uz praćenje vitalnih funkcija. Doza održavanja je 3 - 5 mg/kg/dan razdijeljeno u 2 do 4 doze. Novija generacija je fosfotoin koji ima manje neželjenih popratnih pojava, a može se davati i intramuskularno (5).

Benzodiazepini se primjenjuje u 15 % neonatalnih konvulzija. Najčešće se primjenjuju diazepam (0.25 mg/kg i.v.), lorazepam (0.05 mg/kg i.v.), midazolam (0.15 mg/kg i.v.) i klonazepam (0.1-0.2 mg/kg i.v.). Najbolji izbor je lorazepam, jer ima duži učinak i manje nuspojava od diazepama (1 - 5).

Kod neonatalnih konvulzija koje su refraktorne na antiepileptike prvog reda primjenjuju se lidokain, paraldehid, valproat, vigabatrin i topiramat. Najnovija istraživanja veliku važnost i značenje u kupiranju refrakternih neonatalnih konvulzija daju piridoksin koji se aplicira 10 mg/kg i.v., iako neki preporučuju i veće doze do 200 mg/kg i.v.

Monoterapija je najbolji način liječenja neonatalnih konvulzija, i to fenobarbitonom u dozi od 3 - 5 mg/kg/dan. Drugi antiepileptik se dodaje samo u slučaju kad kontrola napadaja nije uspostavljena.

Tijekom i nakon napadaja dijete mora biti smješteno u termostabilnu okolinu, imati osiguranu prohodnost dišnih putova, uz dobru oksigenaciju i cirkulaciju te otvoren venski put za apliciranje terapije i mogućnost hematološko-biokemijskih pretraživanja (4, 5) (tablica 1).

Vrlo važna je odluka o tome kad prestati s terapijom. Odluka je vrlo individualna. Lijekove ćemo prestati davati u slučajevima urednog neurološkog statusa i normalnog nalaza EEG-a. U suprotnom, nastavljamo s terapijom i klinički pratimo dijete. Ako su nakon mjesec dana bez recidiva djetetov klinički status i EEG nor-

Tablica 1. *Postupak prekida konvulzivnog napada novorođenčeta*  
Table 1. *Management of neonatal convulsions*

| ALGORITAM LIJEČENJA NAPADA<br><i>Algorithm of seizure treatment</i>                                                                                                                                                                                   |                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Identifikacija napada<br><i>Identification of the seizure</i>                                                                                                                                                                                         |                                                                                          |
| Osigurati dišni put, oksigenaciju, cirkulaciju<br><i>Free respiratory tract, oxygenation, circulation</i>                                                                                                                                             |                                                                                          |
| Oksigenirati<br><i>Oxygenation</i>                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                          |
| Otvoriti i.v. put i uzeti uzorak krvi za bazične pretrage<br>(GUK, Ca, Mg, Na, acidobazni status)<br><i>To have free intravenous admission and to use the blood for basic tests<br/>(glucose, calcium, magnesium sodium level, acid-base balance)</i> |                                                                                          |
| Hipoglikemija<br><i>Hypoglycaemia</i>                                                                                                                                                                                                                 | Hipokalcijemija<br><i>Hypocalcaemia</i>                                                  |
| 10% dextroza - 2 ml/kg i.v.<br><i>10% dextrose - 2 ml /kg intravenous</i>                                                                                                                                                                             | Ca glukonat - 2 ml/kg i.v.<br><i>Calcium gluconat - 2 ml /kg intravenous</i>             |
| Ako se napad nastavio – Phenobarbiton 20 mg/kg i.v. tijekom 20 min<br><i>If the seizure persists - Phenobarbitone 20 mg /kg intravenous during 20 minutes</i>                                                                                         |                                                                                          |
| Napad se zaustavio<br><i>Seizure stopped</i>                                                                                                                                                                                                          | Napad se nastavio<br><i>Persisting seizure</i>                                           |
| EEG, UZ mozga<br><i>EEG, brain ultrasonography</i>                                                                                                                                                                                                    | Ponoviti Fenobarbiton 10 mg/kg i.v.<br><i>Repeat Phenobarbitone 10 mg/kg intravenous</i> |
| Napad se nastavio<br><i>Persisting seizure</i>                                                                                                                                                                                                        |                                                                                          |
| Benzodiazepini<br><i>Benzodiazepines</i>                                                                                                                                                                                                              |                                                                                          |
| Diazepam / Lorazepam / Midazolam<br><i>Diazepam / Lorazepam / Midazolam</i>                                                                                                                                                                           |                                                                                          |
| (EEG-poligrafija, pregled likvora)<br><i>EEG-polygraphy, cerebrospinal fluid tests</i>                                                                                                                                                                |                                                                                          |
| Napad se nastavio<br><i>Persisting seizure</i>                                                                                                                                                                                                        |                                                                                          |
| Fenitoin 20 mg/kg i.v.<br><i>Phenytoin 20 mg /kg intravenous</i>                                                                                                                                                                                      |                                                                                          |
| Napad se nastavio<br><i>Persisting Seizure</i>                                                                                                                                                                                                        |                                                                                          |
| Ponoviti Phenyton 10 mg/kg i.v.<br><i>Repeat Phenytoin 10 mg /kg intravenous</i>                                                                                                                                                                      |                                                                                          |
| Strojna ventilacija<br><i>Artificial ventilation</i>                                                                                                                                                                                                  |                                                                                          |
| Napad se nastavlja<br><i>Persisting seizure</i>                                                                                                                                                                                                       |                                                                                          |
| Piridoksin i.v.<br><i>Piridoxine intravenous</i>                                                                                                                                                                                                      |                                                                                          |
| Napad prekinut<br><i>Seizure stopped</i>                                                                                                                                                                                                              |                                                                                          |
| Fenobarbiton 3-5 mg/kg peroralno<br><i>Phenobarbitone 3-5 mg /kg oral</i>                                                                                                                                                                             |                                                                                          |

malni, postupno ukidamo terapiju. U slučajevima promijenjenog EEG nalaza, terapija se nastavlja uz redovite kontrole svaka 3 mjeseca (1 - 5).

## LITERATURA

- Tharp BR. Neonatal seizures and syndromes. *Epilepsia* 2002;43(suppl 3):2-10.
- Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification in diagnosis and management of neonatal seizures. *Lippincott-Raven* 1998; 15-35.
- Volpe JJ. Neonatal seizures. *Neurology of newborn*. Philadelphia:WB Saunders 1999;172-225.

- Hall RT, Hall FK, Daily DK. High dose phenobarbital therapy in term newborn infants with severe perinatal asphyxia: a randomized, prospective study with three year follow up. *J Pediatr* 1998;132: 345-48.
- Painter MJ, Scher MS, Stein MD, Armatti S, Wang Z, Gardner JC et al. Phenobarbitone compared with phenytoin for treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med* 1999;341:485-489.
- Wiznitzer M. From observations to trials: the ketogenic diet and epilepsy. *Lancet Neurol* 2008;7:471-472.
- Heron SE, Crossland KM, Andermann E et al. Sodium channel defects in benign familial neonatal-infantile seizures. *Lancet* 2002;360(9336):851-52.

8. Overweg-Plandsoen W, Groener J, Brouwer O, Bakker H, De Boles RG, Seashore MR, Mitchell WG, Kollros PR, Mofidi S, Novotny EJ. Glucose transporter type 1 deficiency: a study of two cases with video-EEG. *Eur J Pediatr* 1999;158:978-983.
9. Brockmann K, Korenke GC, von Moers A. Epilepsy with seizures after fasting and retardation: the first familial cases of glucose transporter protein (GLUT1) deficiency (abstract). *Eur J Paediatr Neurol* 1999; A90-A91.
10. Flourcken A, Michel MC, Voit T, Klepper J. Effects of anticonvulsants on GLUT1-mediated glucose transport and clinical implications (abstract). *Eur J Paediatr Neurol* 2001;5: A64.
11. Frye RE, Donner E, Golja A, Rooney CM. Folinic acid-responsive seizures presenting as breakthrough seizures in a 3-month-old boy. *J Child Neurol* 2003; 18:562-9.
12. Torres OA, Miller VS, Buist NM, Hyland K. Folinic acid-responsive neonatal seizures. *J Child Neurol* 1999; 14:529-32.
13. Seghal V, Ramji S. Nonketotic hyperglycinemia in a neonate. *Indian pediatr* 1998; 278-280.
14. Nyhan WL. Nonketotic hyperglycinemia. *Metab Basis Inherit Dis* 1998; 743-753.
15. Tada K. Nonketotic hyperglycinemia. *Inborn Metab Dis* 1995; 191-196.
16. Baxter P. Pyridoxine-dependent and pyridoxine responsive seizures. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43:416-20.
17. Hoffmann GF, Schmitt B, Windfuhr M, Wagner N, Strehl H et al. Pyridoxal 5-phosphate may be curative in early-onset epileptic encephalopathy. *J Inherit Metab Dis* ;2007;30:96-9.
18. Mills PB, Surtees AH, Champion MP, Beesley CE, Dalton N, et al. Neonatal epileptic encephalopathy caused by mutations in the PNPO gene encoding pyridox(am)ine 5-phosphate oxidase. *Hum Mol Genetics*;2005;14:1077-86.
19. Yudkoff M, Daikhin Y, Melø TM, Nissim I, Sonnewald U, Nissim I. The ketogenic diet and brain metabolism of amino acids: relationship to the anticonvulsant effect. *Annu Rev Nutr* 2007;27:415-430.
20. Cunnane SC, Musa K, Ryan MA, Whiting S, Fraser DD. Potential role of polyunsaturates in seizure protection achieved with the ketogenic diet. *Prostagl Leukot Essent Fatty Acids* 2002; 67: 131-5.
21. Stafstrom CE. Effects of fatty acids and ketones on neuronal excitability: implications for epilepsy and its treatment. U: Fatty acids- physiological and behavioral functions. New York: Humana Press 2001; 273-90.
22. Voskuyl RA, Vreugdenhil M, Kang JX, Leaf A. Anticonvulsant effect of polyunsaturated fatty acids in rats, using the cortical stimulation model. *Eur J Pharmacol* 1998; 341: 145-52.
23. Fraser DD, Whiting S, Andrew RD, Macdonald EA, Musa-Veloso K, Cunnane SC. Elevated polyunsaturated fatty acids in blood serum obtained from children on the ketogenic diet. *Neurology* 2003; 60:1026-9.
24. Greene AE, Todorova MT, Seyfried TN. Perspectives on the metabolic management of epilepsy through dietary reduction of glucose and elevation of ketone bodies. *J Neurochem* 2003; 86: 529-37.
25. Sullivan Pg, Rippey NA, Dorenbos K, Conception RC, Agarwal AK, Rho JM. The ketogenic diet increases mitochondrial uncoupling protein levels and activity. *Ann Neurol* 2004; 55: 576-80.
26. Lundgren J, Blennow G. Vitamin B12 deficiency may cause benign familial infantile convulsions: a case report. *Acta Paediatr* 1999;88:1158-60.
27. Rosenblatt DS, Laframboise R, Pichette J, Langevin P. New disorders of vitamin B12 metabolism (cobalamin F) presenting as methylmalonic aciduria. *Pediatrics* 1986;78:51-4.
28. Biancheri R, Cerone R, Rossi A, Schiaffino MC et al. Early-onset cobalamin C/D deficiency: epilepsy and electroencephalographic features. *Epilepsia* 2002; 43:616-22.
29. Guerrini R, Fillipi T. Neuronal migration disorders, genetics, and epileptogenesis. *J Child Neurol* 2005; 20:287-99.
30. Tassi L, Colombo N, Garbelli R, Francione S, Russo GL, Mai R, Cardinale F, Cossu M, Ferrario A, Galli C, Bramero M, Citterio A, Spreafico R. Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain* 2002; 125: 1719-1732.
31. Leppert M. Novel K<sup>+</sup> Channel Genes in Benign Familial Neonatal Convulsions. *Epilepsia* 2000; 8: 1066-1067.
32. Miraglia del Giudice E, Coppola G et al. Benign familial neonatal convulsions (BFNC) resulting from mutation of the KCNQ2 voltage sensor. *Eur J Hum Genet* 2000;8:994-997.
33. Vigeveno F, Fusco L, Di Capua M, et al. Benign infantile familial convulsions. *Eur J Pediatr* 1992; 151:608-12.

## S u m m a r y

### NEW APPROACH TO ETIOLOGY FACTORS IN TREATMENT OF NEONATAL SEIZURES

B. Rešić, J. Rešić, M. Antičić

*Neonatal convulsions are a very alarming and in the most cases the only manifestation of an underlying neural disorder. Seizures occur in 3.5-4.4/1000 live births. Convulsions in the immature brain can cause irreversible changes to the synapsis and can cause progress of convulsions. According to clinical manifestations, EEG changes and outcome, disorders are divided into benign and severe epileptic syndromes. Seizures may also be caused by genetic disorders, several of which are benign, familial, and caused by channelopathies involving potassium channels. Convulsions caused by these disorders are often pharmaco resistant to antiepileptic therapy. This review also discusses epileptic syndromes seen in neonates, including early myoclonic encephalopathy and Ohtahara syndrome. Early diagnosis of these disorders is important for detecting structural brain changes which have a genetic cause and need specific treatment.*

Descriptors: NEONATAL SEIZURES – etiology, diagnosis, therapy

Primljeno/Received: 20. 10. 2008.

Prihvaćeno/Accepted: 17. 11. 2008.