

Pregledni članek / Review article

NEONATALNE KONVULZIJE

NEONATAL CONVULSIONS

D. Robek, A. Soltirovska Šalamon

Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična Klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

IZVLEČEK

Neonatalne konvulzije so najpogostejši znak nevrološke disfunkcije v prvih tednih življenja. Večinoma povzročajo simptome in se pojavljajo ob prehodnih ali trajnih motnjah v delovanju osrednjega živčevja v sklopu različnih etioloških dejavnikov. Klinična slika neonatalnih konvulzij se razlikuje od klinične slike pri večjih otrocih ali odraslih. Glede na etiološke in nekatere druge dejavnike neonatalne konvulzije povzročajo tudi trajne nevrološke posledice: cerebralno paralizo, duševno manjrazvitost in postneonatalno epilepsijo. Za oceno tveganja nevrološke okvare pri posameznem otroku ter zgodnjo prepoznavo in zdravljenje morebitnih razvojnih motenj je pomembna opredelitev kazalnikov napovedi izida bolezni. V prispevku opisujemo etiološke, klinične in terapevtske posebnosti s poudarkom na izidu bolezni pri otrocih z neonatalnimi konvulzijami.

Ključne besede: neonatalne konvulzije, novorojenček, dejavniki tveganja, izid.

ABSTRACT

Neonatal seizures are the most common sign of neurological dysfunction in the first weeks of life. They are mostly symptomatic and occur with the transient or permanent disturbances in central nervous system functioning due to various aetiological factors. The clinical picture is different from that in older children or adults. Depending on the aetiological and some other risk factors, neonatal convulsions are associated with the development of irreversible neurological consequences, including cerebral palsy, intellectual disability and postneonatal epilepsy. The identification of prognostic factors is important for the assessment of the neonate's risk of neurodevelopmental impairment after neonatal seizures and for facilitating earlier recognition and treatment of possible developmental disorders. This article describes the aetiological, clinical and therapeutic features of neonatal convulsions, with emphasis on the outcome.

Key words: neonatal convulsions, newborn infant, risk factors, outcome.

UVOD

Neonatalne konvulzije (NK) so nenadna, prehodna motnja možganskih funkcij v neonatalnem obdobju. So najpogostejši in pogosto prvi klinični znak motenj v delovanju osrednjega živčevja (OŽ) (1). Pojavnost konvulzij je pri novorojenčkih zaradi intrinzičnih lastnosti nezrelih možganov, ki so v primerjavi z odraslimi dozrenejši za epileptične napade, večja kot kadar koli kasneje v življenju. Sprožilci konvulzij so lahko tudi tisti dejavniki, ki kasneje ne povzročajo možganskih napadov. Pomembna lastnost intrinzične ranljivosti je neravnovesje med ekscitacijo in inhibicijo, ki je posledica zgodnjega razvoja ekscitatornih nevrottransmiterskih sistemov in zapoznelega razvoja inhibitornih nevrottransmiterskih sistemov (2, 3). Ob tem k povečani nevronske ekscitabilnosti prispeva tudi zamuda v zorenju GABA (γ -aminobutanojske kisline) -B receptorsko posredovane inhibicije, medtem ko večja gostota sinaps in tesnih stikov omogoča razvoj nevronskega kroga, potrebnih za širjenje nevronske hiperaktivnosti (4).

Pojavnost konvulzij v neonatalnem obdobju ocenjujemo na 1–3,5/1000 živorojenih otrok in je približno desetkrat višja pri nedonošenih otrocih (5,6). Natančno oceno pojavnosti NK v splošni populaciji v neonatalnem obdobju je težko podati. Možganske napade največkrat klinično prepoznamo kot napade abnormne motorične aktivnosti, drže telesa, avtonomne disfunkcije ali stereotipnega vedenja (1). Napadi, ki jih prepoznamo samo na podlagi klinične slike, vodijo v precenjevanje ali podcenjevanje pojavnosti NK, saj se lahko pojavljajo zgolj elektroencefalografsko (subklinični napadi), po drugi strani pa ima lahko novorojenček tudi številne motorične nehotene gibe, avtomatične in avtonomne pojave, ki niso konvulzije, oz. znake, ki predstavljajo proženje možganskega debla (7). Neznačilna klinična slika krčev na eni strani in možnost prisotnosti NK ob odsotnosti elektroencefalografskih (EEG) paroksizmalnih sprememb na drugi strani zato otežujejo diagnosticiranje NK. Zlati standard za postavitev

diagnoze NK je po mnenju večine strokovnjakov video-EEG, s katerim elektroencefalografsko potrdimo klinično izražene krče in zaznavamo paroksizmalno aktivnost v zapisu EEG brez klinične korelacije (8). Prepoznavanje NK samo na osnovi zapisov EEG tudi ni sprejemljivo, saj dobro poznamo elektroklinično disociacijo (angl. *uncoupling*) v neonatalnem obdobju. Raziskovalci elektroklinične disociacije poudarjajo, da površinske elektrode zaradi slabega širjenja v nezrelih možganih nekaterih kliničnih izbruhov, zlasti iz globljih subkortikalnih struktur, sploh ne zaznajo, kar je še posebej pogosto po uvedbi protiepileptičnih zdravil (PEZ) (9).

KLINIČNE OBLIKE NEONATALNIH KONVULZIJ

Zaradi edinstvene narave novorojenčkovih nevroanatomskih možganskih povezav in precejšnjih razvojnih sprememb v naravi nevrottransmiterjev se klinična slika konvulzij pri novorojenčkih precej razlikuje od klinične slike pri starejših otrocih in odraslih. Najpogosteje uporabljamo klinično razvrstitev NK po Volpeju, ki izhaja iz opredelitve, da gre pri NK za paroksizmalno spremembo nevrološke funkcije – vedenjske, motorične in/ali avtonomne. Klinično se konvulzije v neonatalnem obdobju kažejo s kloničnimi, miokloničnimi, toničnimi in/ali prikritimi (subtilnimi) napadi. Tvrstna opredelitev obsega pojave, ki so jasno epileptični in povezani s paroksizmalnimi izbruhi EEG, ter tudi pojave brez jasne EEG-slike, a pri predpostavki, da ni popolnoma znano, ali so nekateri izmed njih tudi nedvomno epileptični (1). Medtem ko medicinsko osebnje klinične napade prepozna hitro (tako klinično kot tudi elektroencefalografsko), pa je za prepoznanje in potrditev epileptogene narave miokloničnih, toničnih in prikritih napadov potrebno večkratno EEG-sledenje. Prikriti napadi se kažejo z mežikanjem, slinjenjem, žvečenjem, zastrmitvijo, gibi v obliki pedalaranja in kolesarjenja, avtonomnimi napadi in s spremembami v vazomotornem odzivanju (apneja, tahipneja, tahikardija, bradikardija). Pogostejši so

pri nedonošenčkih. Ker so novorojenčkovi možgani v veliki meri nemielinizirani, nevronske sinapse pa še nezrele, dobro organiziranih tonično-kloničnih napadov v tem obdobju ni (1).

ETIOLOGIJA NEONATALNIH KONVULZIJ

Za električno aktivnost, ki sproža klinične napade, je pogosto odgovoren vzročni dejavnik, saj so NK večinoma simptomatski in odraz prehodne ali trajne motnje v delovanju OŽ (1). Medtem ko je delež kriptogenih konvulzij v odrasli populaciji 40 %, je v neonatalnem obdobju teh le 10–15 % (10). Etiološki profil NK se je v zadnjih desetletjih zaradi napredka v obravnavi porodnice v času nosečnosti in obporodnem obdobju ter zaradi spremembe spektra poškodb OŽ, večjega preživetja zelo nedonošenih otrok in razvoja slikovnodiaagnostičnih možnosti, ki omogoča večjo opredelitev še neodkritih sprememb, pomembno spremenil (11, 12).

Kljub številnim etiološkim dejavnikom nastanka NK so za kar 80–85 % vseh NK odgovorne hipoksično-ishemična encefalopatija (HIE), znotrajlobanjske krvavitve, okužbe OŽ in razvojne nepravilnosti OŽ (10). Sheth je v raziskavi ugotovil, da so HIE in razvojne nepravilnosti ter motnje OŽ najpogostejši etiološki dejavniki pri donošnih novorojenčkih, medtem ko je pri nedonošenčkih nosečnostne starosti manj kot 30 tednov etiološki dejavnik največkrat znotrajlobanjska krvavitev (13). Tekgul in sodelavci so opredelili najpogostejše etiološke dejavnike NK po naslednjem vrstnem redu: HIE, perinatalni arterijski ishemični infarkt (PAII) in znotrajlobanjske krvavitve (14). Okužbe OŽ in prirojene presnovne napake so bili manj pogosti dejavniki, kar lahko delno razložimo z napredkom na področju fetalnega slikovnega diagnosticiranja, genetike in učinkovitejšega preprečevanja ter obravnave obporodnih okužb. Hipoglikemija je še vedno vzročni dejavnik NK, čeprav je z razvojem intenzivne terapije in nege novorojenčkov prisotna red-

keje. Prehodne elektrolitske motnje, predvsem zgodnja in pozna hipokalcemija, hiponatremija oz. hipernatremija in druge elektrolitske motnje, so redkejši vzročni dejavniki NK, ki se običajno pojavljajo v sklopu intenzivnega zdravljenja (15). NK se pojavljajo tudi v sklopu klinične slike različnih prirojenih presnovnih napak, saj njihovo pojavnost opisujejo v 1–6 % (14, 16). Če NK ne uspemo prekiniti s protiepileptičnimi zdravili (PEZ), v diferencialnodiaagnostičnem postopku pomislimo tudi na piridoksinsko odvisno epilepsijo ali pomanjkanje piridoksin-5-fosfatne oksidaze, NK pa opisujejo tudi v sklopu klinične slike odtegnitvenega sindroma (14, 16).

V novorojenčkovem obdobju se s konvulzijami izrazijo tudi štirje epileptični sindromi – dva benigna in dva maligna (zgodnja dojenčkova epileptična encefalopatija – Ohtaharov sindrom in zgodnja miklonična encefalopatija pri dojenčku). Slednja uvrščamo med t. i. starostno pogojene epileptične encefalopatije, saj pogosto preideta v Westov sindrom in končno v Lennox-Gastautov sindrom (18, 19). Med benigne oblike NK sodita sindrom benignih idiopatskih NK in sindrom benignih družinskih NK. Medtem ko prvi ostaja etiološko nepojasnen, pa se sindrom benignih družinskih neonatalnih konvulzij deduje avtosomno dominantno; v 60–70 % je značilna mutacija gena *KCNQ2* ali gena *KCNQ3*, ki se nahajata na dolgi ročici dvajsetega in osmega kromosoma in kodirata delovanje kalijevih kanalčkov (20). V Tabeli 1 predstavljamo podatke literature o pogostejših etioloških dejavnikih NK glede na nosečnostno starost.

NEEPILEPTIČNA PAROKSIZMALNA STANJA PRI NOVOROJENČKIH

Kljub pregledu NK na tem mestu izpostavljam diferencialnodiaagnostično pomembne in klinično pogoste fenomene neepileptičnih paroksizmalnih stanj v obliki motoričnih fenomenov, ki niso konvulzije. V diferencialnodiaagnostičnem postopku jih

Tabela 1. Etiološki dejavniki neonatalnih konvulzij pri donošenih in nedonošenih novorojenčkih (Vasudevan in Levene, 2013).
Table 1. Aetiology of neonatal convulsions in term and preterm neonates.

ETIOLOGIJA	POGOSTOST (%)	DONOŠENI	NEDONOŠENI
HIE	40–60 %	+++	
znotrajlobanjska krvavitev	7–18 %	+	+++
PAII	6–17 %	+++	++
razvojne motnje osrednjega živčevja	3–17 %	++	+
meningitis/sepsa	2–14 %	+++	++
akutne presnovne motnje	3–5 %	++	++
hipoglikemija	0,1–5 %		
hipokalcemija/hipomagnezemija	1–4 %		
prirojene presnovne napake	1–4 %	++	+
kernikterus	1 %	+	++
odtegnitveni sindrom	4 %	++	+
idiopatska	2 %		
epileptični sindromi	1 %	++	

Legenda: HIE – hipoksično-ishemična encefalopatija; PAII – perinatalni arterijski ishemični infarkt.

večinoma lahko razlikujemo od možganskih napadov z opredelitvijo sprožilnih dejavnikov in/ali dejavnikov okolja, s katerimi jih lahko prekinemo, ter glede na ponavljanje oz. prenehanje in glede na stopnjo čuječnosti (spanje, uspavanje/prebujanje). To so predvsem benigni mioklonus v spanju, drget (angl. *jitteriness*), neepileptični fenomeni v sklopu HIE (tremor, mioklonus, motnje okulomotorike in bulbarnih funkcij), hiperekpleksija ter sindrom ekstremne paroksizmalne bolečine (7). V sklopu benignega mioklonusa v spanju se mioklonizmi (sunkoviti zgibki) pojavljajo pretežno v fleksorskih mišicah in so lahko žariščni, večžariščni ali obojestranski in simetrični. Pojavljajo se v različnih fazah spanja, čeprav nekateri opisujejo, da so pogostejši v fazi spanja ne-REM. Gre za benigni sindrom, saj mioklonizmi prenehajo spontano, pri čemer je otrokov razvoj povsem normalen (17).

DIAGNOSTIČNI POSTOPKI

NK so nujno klinično stanje, ki zahteva hiter pregled, diagnostično obdelavo in zdravljenje. Za etiološko opredelitev NK so pomembni anamnestični podatki, fizikalni in nevrološki pregled ter laboratorijske, nevrofiziološke, slikovne in genetske preiskave (18). Začetno laboratorijsko in mikrobiološko diagnostično obravnavo predstavljamo v Tabeli 2.

Za potrditev diagnoze je poleg klinične slike pomembno funkcionalno diagnosticiranje. Uporabljamo video-EEG, ki je zlati standard za opredelitev in razvrstitev NK. Paroksizmalno aktivnost v zapisu EEG pri novorojenčku opredelimo kot »paroksizmalna aktivnost, ki se pojavi nenadno, se ponavlja, ima prostorski in časovni razvoj ter je stereotipnega vzorca z jasnim začetkom, vrhom in koncem ter

Tabela 2. Priporočene laboratorijske in mikrobiološke preiskave ob neonatalnih konvulzijah.
Table 2. Laboratory and microbiological investigations in neonatal convulsions.

Material	Analiza
kri	hemogram, diferencialna krvna slika, CRP
	krvni sladkor; Na, K, Mg, Ca
	plinska analiza: pH, pCO ₂ , BE, laktat
	ALT, AST, yGT, ledvični retenti
	amoniak, hemokultura
urin	kompletna analiza urina, nitriti, urinokultura
likvor	celice, sladkor, beljakovine, kultura likvorja
bris, kri, likvor	PCR za določene viruse: HSV, enterovirus, coxsackievirus, echovirus idr.

Legenda: ALT – alanin aminotransferaza; AST – aspartat aminotransferaza; CRP – C-reaktivni protein; yGT – gama glutamil transferaza; PCR – verižna reakcija s polimerazo (angl. Polymerase Chain Reaction); HSV – virus herpesa simpleksa.

minimalnim trajanjem 5–10 sekund« (1). Poleg natančne opredelitve paroksizmalne aktivnosti ponudi zapis EEG tudi podatke o možganski električni aktivnosti (MEA) z vpogledom v trenutno dogajanje in s pomembno napovedno vrednostjo. Poleg akutnih dogodkov lahko s spremljanjem zapisa EEG zaznamo tudi spremembe, ki so kazalnik trajne možganske okvare ter se kažejo z dezorganiziranostjo osnovne možganske aktivnosti in heterokronostjo vzorcev (19, 20). Raziskovalci priporočajo vsaj 24-urno neprekinjeno EEG-spremljanje. Čeprav je video-EEG zlati standard za odkrivanje NK, bo razvoj avtomatičnega zaznavanja NK z EEG morda naslednji korak k zniževanju negotovosti ob vsakodnevnem tolmačenju neonatalnega zapisa EEG (21). Nenehno spremljanje možganskih funkcij (angl. *cerebral functional monitoring*, CFM) pa je metoda, ki jo lahko v vsakem trenutku uporabimo ob otrokovi postelji in omogoča dolgotrajni zapis možganskih funkcij; uporabna je zlasti pri nedonošenčkih in hudo bolnih novorojenčkih, pri katerih dolgotrajni ali prikriti krči niso redkost (22).

Ultrazvočna preiskava možganov (UZ) je odlično rutinsko orodje za serijsko preiskavo osrednjega

živčevja pri novorojenčkih. V zadnjem času uporabljamo visokofrekvenčne sonde in dodatna akustična okna, s katerimi zanesljivo prikazemo ne le ventrikelni sistem in periventrikelno belo možganovino, temveč tudi subkortikalno belo možganovino, možgansko skorjo, globoko sivo možganovino in male možgane (23). Medtem ko je ultrazvočna preiskava prva metoda za opredelitev patološkega procesa in omogoča spremljanje razvoja lezije, pa magnetnoresonančno slikanje (MRI) poda bolj natančne informacije glede obsega in lege spremembe ter je boljše metoda ugotavljanja dodatnih subtilnih lezij v beli možganovini in malih možganih ter ocenjevanja stopnje mielinizacije ter struktur v zadnji kotanji in možganskem deblu; ima tudi večjo napovedno vrednost (24). V nizozemski raziskavi so pokazali, da je MRI pomembna slikovnodiagnosticska metoda za etiološko opredelitev NK, saj so etiološki dejavniki v primerjavi z ultrazvočnim diagnosticiranjem opredeljeni pri dodatnih 12 % otrok, pri 35 % pa je preiskava omogočila prepoznavo dodatnega patološkega dogajanja (12). V zadnjih letih so bile jasno postavljene indikacije za MRI osrednjega živčevja ob NK, zato vsi otroci z NK potrebujejo MRI osrednjega živčevja (23, 24).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje NK temelji na podpori življenjskih funkcij ter zdravljenju konvulzij in etiološkega povzročitelja. Pred dajanjem protiepileptičnih zdravil se mora zdravnik prepričati, ali je otrok kardiocirkulatorno in respiratorno stabilen. Pred dajanjem zdravil proti krčem je za vzdrževanje normoglikemije oziroma normalnih vrednosti elektrolitov potrebna hitra orientacijska ocena vrednosti v serumu in morebitno simptomatsko zdravljenje (1).

Zaradi vse več dokazov, da možganski napadi v novorojenčkovem obdobju sami po sebi prispevajo k neugodnemu nevrološkemu izidu, je pri novorojenčku z NK nujno zdravljenje s PEZ. Mehanizem delovanja PEZ temelji na inhibiciji glutamatergične poti, zaviranju delovanja GABA in vzdrževanju ionske homeostaze na ravni nevronov. Kljub pomislekom o škodljivem učinku na razvijajoče se možgane in učinkovitosti fenobarbiton ostaja PEZ prvega reda. Če napadi klinično in/ali z EEG kljub maksimalnemu odmerku fenobarbitona vztrajajo, nadaljujemo z zdravljenjem s fenitoinom ali fosfenitoinom ali z benzodiazepinskimi pripravki, odvisno od etiologije konvulzij. Od benzodiazepinskih zdravil priporočajo midazolam ali lorazepam, redkeje klonazepam. Kljub redki uporabi izsledki manjših raziskav kažejo, da je tudi lidokain učinkovito zdravilo druge ali tretje vrste za zdravljenje NK, saj se odzivnost giblje med 70 % in 92 %. V zadnjem času stopata v ospredje levetiracetam in topiramate. Po mnenju različnih avtorjev naj bo zdravljenje čim krajše, temelji pa naj na presoji o možnosti ponovitve krčev (1, 25).

Če konvulzij ne moremo prekiniti s protikonvulzivnimi zdravili, pomislimo na epilepsijo, odvisno od piridoksina, ali na pomanjkanje piridoksin-fosfat-oksidaze (1, 25, 26).

IZID PRI OTROCIH Z NEONATALNIMI KONVULZIJAMI

Zaradi številnih dejavnikov, ki so odgovorni za nevrološko okvaro in zaostanek v gibalnem in umskem razvoju, je izid bolezni pri otrocih z NK še vedno predmet razpravljanja. Gre predvsem za vprašanje, ali NK »per se« privedejo do poškodbe v nezrelah možganih ali je poškodba odvisna samo od možganske okvare, ki je privedla do nastanka NK. Vse več je z dokazi podprtih objav, ki podpirajo idejo, da so NK same po sebi škodljive za možgane v razvoju in da prispevajo k dolgoročni nevrološki prizadetosti. (27–30). Izsledki raziskav na živalih kažejo, da NK na možganih zapuščajo različne posledice – odvisno od stopnje možganske zrelosti in obstoječe možganske poškodbe. Raziskovalci poudarjajo, da so nevrološke posledice odvisne predvsem od faze, v kateri je bil nevrološki razvoj zaradi pojava NK prekinjen (31).

Novorojenčki z NK imajo večje tveganje smrtnega izida, preživeli pa nevrološke okvare, zaostanka v umskem in gibalnem razvoju ter postnatalne epilepsije (32–34). Čeprav se je zaradi izboljšanja perinatalne nege v zadnjih nekaj desetletjih privedlo umrljivosti zaradi NK zmanjšala, ostaja pojavnost nevroloških posledic pri preživelih otrocih visoka, približno 30–60 % (29). V raziskavah o izidu bolezni pri otrocih s konvulzijami v neonatalnem obdobju navajajo pojavnost cerebralne paralize (CP) pri 9–46 %, zaostanek v kognitivnem razvoju pri 25–63 %, epilepsijo pri 10–50 % in smrtni izid pri 7–16 % otrok (35). Redko je izolirano prisotna le ena izmed navedenih posledic. Ob tem raziskovalci poročajo, da ima konvulzije v neonatalnem obdobju 10 % otrok z epilepsijo in skoraj tretjina otrok s CP (36, 37).

Pri donošenih novorojenčkih se je *umrljivost* po NK s 40 % pred letom 1969 zmanjšala na pribli-

žno 7–16 % v novejših poročilih. Umrljivost je pri nedonošenih novorojenčkih z NK še vedno visoka in znaša 22–58 %. Pri donošenih novorojenčkih z NK v sklopu HIE in s prirojenimi presnovnimi napakami je smrtnost najvišja, najnižjo smrtnost pri donošenih novorojenčkih pa avtorji navajajo pri NK ob PAII (29, 34). Po dolgotrajnem raziskovanju napovedi izida pri otrocih z NK se je izid glede *cerebralne paralize* (CP) v zadnjem času tako pri donošenih kot pri nedonošenih otrocih spremenil in znaša 9–46 %. Garfinkle in Shevell sta v raziskavi o izidu bolezni pri otrocih z NK ugotovila, da se CP pojavlja pri 28 % otrok, tveganje za CP pa je povezano z oceno po Apgarjevi lestvici ob rojstvu, MEA v zapisu EEG in časom pojava napadov. Poročata tudi, da ima kar 58 % otrok s CP tudi epilepsijo (33). *Duševna manjrazvitost* (DM) kot nevrološka posledica se pojavlja pri 25–63 % otrok, ki so v neonatalnem obdobju imeli konvulzije. V raziskavi je Ronen ugotovil, da je za DM v skupini 25 % donošenih in 53% nedonošenih trpelo 20 % otrok, izolirane učne težave je pa je imelo 23 % otrok. Nizka porodna teža in nosečnostna starost sta bili povezani s slabšimi rezultati na testih ocene kognitivne sposobnosti, s čimer lahko pojasnimo relativno povečanje deleža otrok z DM kljub napredku v perinatalni oskrbi (34).

Čeprav v nekaterih raziskavah poročajo o visokem deležu otrok z *epilepsijo* po NK (50 %), v večini navajajo pojavnost 18–25 % (29, 38). Tveganje za razvoj epilepsije je pri nedonošenih novorojenčkih (40 %) večje kot pri donošenih novorojenčkih (18 %) (34). Legido in sodelavci so na vzorcu 40 novorojenčkov z NK različnih etiologij, potrjenih z zapisom EEG, kot pomembna dejavnika tveganja za razvoj epilepsije prepoznali prisotnost deset ali več napadov na uro in zmerno do hudo nenormalno osnovno možgansko aktivnost v zapisu EEG. V podskupini novorojenčkov s HIE je bil hudo nenormalen nevrološki status edini napovednik epilepsije (39).

Čeprav je izid bolezni pri večini otrok z NK v neonatalnem obdobju neugoden, pa v različnih raziskavah navajajo tudi 35- do 54-odstotni delež otrok z normalnim izidom, predvsem pri donošenih novorojenčkih (14). Poudariti moramo, da se otroci z NK in normalno oceno izida bolezni v celotnem funkcionalnem izidu od normativne skupine otrok pomembno razlikujejo po psihosocialnih značilnostih, saj lahko imajo več simptomov čustvovanja in vedenja, več motenj pozornosti, hiperaktivnost in slabšo kakovost življenja (40).

Za prepoznavo otrok z nenormalnim izidom po NK je pomembna opredelitev dejavnikov tveganja. Najpomembnejši dejavnik izida NK je etiologija: najslabši izid opisujejo pri otrocih z NK v sklopu strukturnih nepravilnosti, epileptičnih encefalopatij zaradi genetskih razlogov in hude oblike HIE (1, 29, 35, 37, 38). Klinični napovedniki slabega izida so dolgotrajni napadi, nosečnostna starost, tonična oblika, zgodnji začetek napadov in nenormalen nevrološki status v obdobju brez napadov. Med elektrofiziološkimi parametri je najpomembnejši kazalnik napovedi izida bolezni MEA (1, 29, 35, 37, 38).

ZAKLJUČEK

V novorojenčkovem obdobju so konvulzije relativno pogost pojav ter včasih diagnostični in – ob trdovratnosti – predvsem terapevtski problem. V zadnjem desetletju smo naredili pomemben korak k boljšemu razumevanju patofiziološkega ozadja NK, s sodobnimi diagnostičnimi metodami pa si uspešno pomagamo pri prepoznavanju in opredelitvi vzročnih dejavnikov. Mnenja, ali možganski napadi v novorojenčkovem obdobju sami po sebi poškodujejo možgane ali pa so posledice v postneonatalnem obdobju odvisne predvsem od etiološkega dejavnika, si nasprotujejo. Zato presoja tveganja za razvoj epilepsije pri novorojenčku s konvulzijami ostaja individualna.

Zahvala

Za navdušenje nad raziskovanjem neonatalnih konvulzij ter nesebično podporo in uporabne strokovne nasvete se najlepše zahvaljujem svoji vseživljenjski mentorici prof. dr. Darji Paro Panjan, dr. med. (Aneta Soltirovska Šalamon)

LITERATURA

- Volpe JJ, Inder T, Darras B, de Vries L, du Plessis A, Neil J, Perlman J. *Volpe's Neurology of the Newborn* 6th ed. Elsevier; 2017.
- Holmes GL. Effects of seizures on brain development: Lessons from laboratory. *Pediatr Neurol* 2005; 33: 1–11.
- Sanchez RM, Jensen FE. Maturational aspects of epilepsy mechanism and consequences for the immature brain. *Epilepsia* 2001; 42: 577–85.
- Ben-Ari Y, Gaiarsa JL, Tyzio R, Khazipov R. GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations. *2007 Physiol Rev* 87: 1215–84.
- Ronen GM, Penney S, Andrews W. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population-based study. *J Pediatr* 1999; 134: 71–5.
- Saliba RM, Annegers JF, Waller DK, Tyson JE, Mizrahi EM. Incidence of neonatal seizures in Harris County, Texas, 1992-1994. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 763–9.
- Cross JH. Differential diagnosis of epileptic seizures in infancy including the neonatal period. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013; 18(4): 192–5.
- Boylan GB, Stevenson NJ, Vanhatalo S. Monitoring neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013; 18(4): 202–8.
- Scher MS, Alvin J, Gaus L, Minnigh B, Painter MJ. Uncoupling of EEG-clinical neonatal seizures after antiepileptic drug use. *Pediatr Neurol* 2003; 28: 277–80.
- Vasudevan C, Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013; 18(4): 185–91.
- van Rooij LG, Hellström-Westas L, de Vries LS. Treatment of neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013; 18(4): 209–15.
- Weeke LC, Groenendaal F, Toet MC, Benders MJ, Nieuvelstein RA, van Rooij LG et al. The aetiology of neonatal seizures and the diagnostic contribution of neonatal cerebral magnetic resonance imaging. *Dev Med Child Neurol* 2015; 57(3): 248–56.
- Sheth RD, Hobbs GR, Mullett M. Neonatal seizures: incidence, onset, and etiology by gestational age. *J Perinatol* 1999; 19(1): 40–3.
- Tekgul H, Gauvreau K, Soul J, Murphy L, Robertson R, Stewart J et al. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics* 2006; 117: 1270–80.
- Fong CY, Harvey AS. Variable outcome for epilepsy after neonatal hypoglycaemia. *Dev Med Child Neurol* 2014; 56: 1093–99.
- Yildiz EP, Tatli B, Ekici B, Eraslan E, Aydinli N, Caliřkan M et al. Evaluation of etiologic and prognostic factors in neonatal convulsions. *Pediatr Neurol* 2012; 47(3): 186–92.
- Paro-Panjan D, Neubauer D. Benign neonatal sleep myoclonus: experience from study of 38 infants. *Eur J Paediatr Neurol* 2008; 12(1): 14–8.
- Hallberg B, Blennow M. Investigations for neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013; 18(4): 196–201.
- Bourez-Swart MD, van Rooij L, Rizzo C, de Vries LS, Toet MC, Gebbink TA et al. Detection of subclinical electroencephalographic seizure patterns with multichannel amplitude-integrated EEG in full-term neonates. *Clin Neurophysiol* 2009; 120: 1916–22.
- Boylan GB. EEG monitoring in the neonatal intensive care unit: a critical juncture. *Clin Neurophysiol* 2011; 122: 1905–7.
- Boylan GB, Stevenson NJ, Vanhatalo S. Monitoring neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal*

- Med 2013; 18(4): 202–8.
22. Lawrence R, Mathur A, Nguyen S, Tich T, Zempel J, Inder T. A pilot study of continuous limited-channel aEEG in term infants with Wezeencephalopathy. *J Pediatr* 2009; 154: 835–41.
 23. Steggerda SJ, Leijser LM, Walther FJ, van Wezel-Meijler G. Neonatal cranial ultrasonography: how to optimize its performance. *Early Hum Dev* 2009; 85: 93–9.
 24. de Vries LS, Benders MJ, Groenendaal F. Imaging the premature brain: ultrasound or MRI? *Neuroradiology* 2013; 55 Suppl 2: 13–22.
 25. Neubauer D, Soltirovska-Šalamon A, Osredkar D, Paro-Panjan D. *Res Rep Neonatol* 2014 Management of refractory neonatal seizures. 2014; 4: 17–29.
 26. Plecko B. Neonatal seizures, including metabolic epileptic encephalopathies. In: Kennedy C, editor. *Principles and practice of child neurology in infancy*. London, UK: Mac Keith Press; 2012.
 27. Isaeva E, Isaev D, Savrasova A, Khazipov R, Holmes GL. Recurrent neonatal seizures result in long-term increases in neuronal network excitability in the rat neocortex. *Eur J Neurosci* 2010; 31: 1446–55.
 28. Holmes GL, Gairsa J-L, Chevassus-Au-Louis N, Ben-Ari Y. Consequences of neonatal seizures in the rat: morphological and behavioral effects. *Ann Neurol* 1998; 44: 845–57.
 29. Uria-Avellanal C, Marlow N, Rennie JM. Outcome following neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013; 18(4): 224–2.
 30. Nardou R, Ferrari DC, Ben-Ari Y. Mechanisms and effects of seizures in the immature brain. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013; 18(4): 175–84.
 31. Ben-Ari Y. The GABA excitatory/inhibitory developmental sequence: a personal journey. *Neuroscience* 2014 24; 279: 187–219.
 32. Holden KR, Mellits D, Freeman JM. Neonatal seizures I: correlation of prenatal and perinatal events with outcome. *Pediatrics* 1982; 70: 165–76.
 33. Garfinkle J, Shevell MI. Cerebral palsy, developmental delay, and epilepsy after neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2011; 44: 88–96.
 34. Ronen GM, Buckley D, Penney S, Streiner DL. Long-term prognosis in children with neonatal seizures: a population based study. *Neurology* 2007; 69: 1816–22.
 35. Ramantani G. Neonatal epilepsy and underlying aetiology: to what extent do seizures and EEG abnormalities influence outcome? *Epileptic Disord* 2013; 15(4): 365–75.
 36. Shevell M. Global developmental delay and mental retardation or intellectual disability: Conceptualization, evaluation, and etiology. *Pediatr Clin North Am* 2008; 55: 1071–84.
 37. Garfinkle J, Shevell MI. Cerebral palsy, developmental delay, and epilepsy after neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2011; 44: 88–96.
 38. Soltirovska-Salamon A, Neubauer D, Petrovic A, Paro-Panjan D. Risk factors and scoring system as a prognostic tool for epilepsy after neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2014; 50(1): 77–84
 39. Legido A, Clancy RR, Berman PH. Neurologic outcome after EEG proven seizures. *Pediatrics* 1991; 88: 583–96.
 40. Soltirovska Šalamon A. *Dejavniki tveganja za epilepsijo in funkcionalni izid pri otrocih s konvulzijami v neonatalnem obdobju (doktorska disertacija)*. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2016.
- Kontaktna oseba / Contact person:**
 Asist. dr. Aneta Soltirovska Šalamon, dr. med.
 Klinični oddelek za neonatologijo
 Pediatrična Klinika
 Bohoričeva ulica 20
 SI-1525 Ljubljana
 Slovenija
 E-pošta: aneta.soltirovska@kclj.si
- Prispelo/Received: 10. 5. 2018**
Sprejeto/Accepted: 4. 8. 2018