

Novorozenecké křeče

Autor: J. Hálek

Oponenti: Výbor České neonatologické společnosti ČLS JEP, J. Hadač

I. Úvod, definice a incidence

Novorozenecké křeče (NK) jsou jedním z nejčastějších neurologických příznaků v novorozeneckém období. Jejich správná diagnostika a terapie jsou nutné z následujících důvodů: ^{1, 2}

- mohou být příznakem onemocnění, jež vyžaduje kauzální terapii
- mohou negativně ovlivňovat základní životní funkce (respirace, výživa, oběh)
- mohou samy o sobě způsobit poškození mozku

Jsou definovány jako záchvatové alterace neurologických funkcí (motorických, autonomních, chování, vědomí), které mohou, ale nemusí být provázeny změnami na skalpovém EEG záznamu

Incidence je 1,5-5,5/1000 živě narozených dětí ^{1, 2, 3, 4} (ve skupině NVNPH 56-57,5/1000 novorozenců ^{3, 4})

II. Etiologie, klinické projevy, klasifikace a diferenciální diagnostika ^{1, 5, 6, 7}

A. Etiologie

V naprosté většině se jedná o křeče symptomatické. Epileptické syndromy s vazbou na neonatální období mají (v populaci zralých novorozenců) cca 10% zastoupení.

Hypoxicko-ischemická encefalopatie – nejčastější příčina křečí u donošených novorozenců
- obvyklý výskyt - první den života.

Intrakraniální krvácení

- a) primární subarachnoidální krvácení – obvykle 2. den, při jinak dobrém klinickém stavu
- b) subdurální krvácení – trauma, asociovaná kontuze, obvykle fokální klonické křeče v prvních 2 dnech po narození
- c) IVH/PVH – nedonošení novorozenci, zejména u závažných forem, tonické nebo subtilní křeče

Ischemické postižení CNS (arteriální infarkty)

Intrakraniální infekce – bakteriální (GBS, EC), nebakteriální (Toxo, HSV, Coxsackie B, CMV, mykotické)

Vývojové vady CNS – zejména migrační poruchy a kortikální dysgeneze

Metabolické příčiny

- a) získané (*hypoglykémie, hypokalcémie, hypomagneziémie, hypo a hypernatrémie a další*)
- b) vrozené metabolické vady

Jiné – intoxikace (lokální anestetika), abstinenční syndrom (*mnohem častější je jitter nežli křeče*)

Novorozenecké epileptické syndromy (BFNC, BINC, EME, EIEE)

Tab. 1: Etiologie – rozdělení dle výskytu a gestačního věku ¹

Etiologie*	Čas (postnatální)		Vazba na gestační věk	
	0-3 dny	nad 3 dny	nedonošení	zralí
HIE	+		+++	+++
Intrakraniální krvácení	+	+	++	+
Intrakraniální infekce	+	+	++	++
Vrozené vývojové vady	+	+	++	++
Hypoglykémie	+		+	+
Hypokalcémie	+	+	+	+
Jiné metabolické příčiny	+			+
Epileptické syndromy	+	+		+

* poměrné zastoupení příčin NK se v různých souborech významně liší dle charakteristik sledovaných souborů (podíl nezralých dětí) a diagnostických kritérií, nevyjasněná příčina – 5-20%

B. Klinické projevy, klasifikace

Klinická interpretace a klasifikace některých záchvatových projevů u novorozenců je obtížná. Významnou pomoc v diagnostice a diferenciální diagnostice přitom představují elektrofyziologické metody (viz oddíl IV. Diagnostika).

*Pozn.: V novorozeneckém období je častá **elektroklinická disociace** – dle klinického a elektrografického průběhu mohou být křeče elektroklinické (klinický projev s EEG korelátem), elektrografické subklinické (pouze EEG korelát bez kliniky), klinické (bez průvodných EEG změn). Spory panují ohledně charakteru některých klinických projevů tradičně řazených mezi novorozenecké křeče (subtilní křeče, tonické generalizované křeče), které často nejsou doprovázeny změnami v povrchovém EEG. Někteří autoři proto zpochybňují jejich epileptický podklad a považují je spíše za projev deliberace nižších kmenových struktur,² jiní se přiklánějí k subkortikální elektrogeneraci těchto projevů (limbický systém, diencefalon, mozkový kmen), znemožňující jejich zachycení při konvenčním EEG záznamu.¹*

Tab. 2: Klasifikace novorozeneckých záchvatů (Volpe¹)

Typ záchvatů	EEG manifestace	Klinický projev
Subtilní^a	- různá	- oční fenomény (tonické horizontální deviace, zahledění, pomrkávání) - orofaciální projevy (žvýkání, grimasy, olizování) - pohyby končetin (šlapání, boxování, stepping, „kraulování“) - apnoické pauzy a autonomní projevy (tachypnoe, tachykardie, bledost, salivace, změny TK a prokrvení)
Klonické^b - fokální	- častá	- lokalizované záškuby, obvykle beze změny vědomí (tvář, končetiny jednostranně)
- multifokální	- častá	- víceložiskové záškuby, simultánní nebo postupně migrující
Tonické - fokální	- častá	- propnutí končetiny, asymetrická postura trupu nebo krku
- generalizované ^c	- vzácná	- tonická extenze končetin (připomínající decerebraci) nebo tonická flexe horních a extenze dolních končetin (připomínající dekortikační postavení)
Myoklonické^d - fokální, multifokální	- vzácná	- lokalizované záškuby končetin
- generalizované ^c	- častá	- jeden nebo několik záškubů – bilaterálních synchronních nebo flexe (častěji na horních končetinách)

^a „subtle“ – subtilní, také lživý, choulostivý – skupina projevů, které možno snadno přehlédnout, často připomínají „normální“ hybné projevy novorozenců, vyskytují se u předčasně narozených i termínových novorozenců

^b Rytmické pohyby, frekvence obvykle 1-3/sec, obvykle s postupným zpomalováním. Perzistující fokální klonické záchvaty jsou obvykle projevem patologického ložiska v CNS (hemoragie, infarkt).

^c Nejde o pravé generalizované záchvaty, jde o bilaterální synchronii, výraz se používá pro popis klinického projevu.

^d Oproti klonickým křečím chybí rytmicita, jde o rychlé záškuby svalstva, obvykle v predilekci flexorů horních končetin.

C. Diferenciální diagnostika

Řada fyziologických i patologických projevů s nimiž se setkáme u novorozenců – ať již ve spánku či bdělosti – může být neonatálním křečím podobná (např. myoklonické záškuby ve spánku nebo třesy v rámci hyperexcitability):

Tab. 3: Klinická diferenciální diagnostika¹

Klinický projev	třesy, dráždivost	křeče
Abnormní oční pohyby	0	+
Vyvolatelnost stimulem	+	0
Projev mizí s pasivní flexí končetiny	+	0
Převládající projevy	třesy (střídavé rytmičné pohyby se stejnou amplitudou a frekvencí)	záškuby, klonické křeče (pohyby s pomalou a rychlou komponentou)
Autonomní projevy (tachykardie, zvýšení TK, apnoe, slinění, kožní vasomotorické změny)	0	+

IV. Diagnostika

Anamnéza a klinické vyšetření

- a) základní údaje (rodinná anamnéza – BFNC (!), prenatální péče, perinatální období atd.)
- b) popis NK (výskyt – doba a okolnosti, trvání, klinický popis, reakce na terapii atd.)
- c) interní klinické vyšetření
- d) neurologické vyšetření

Laboratorní vyšetření

- a) základní - glykémie, acidobazická rovnováha a iontogram, Ca, Mg
- KO+ diff, CRP, IL6, hemokultura
- b) likvorologické vyšetření - biochemické, cytologické a mikrobiologické
- event. PCR HCV, glykorhachie
- c) další vyšetření – screening vrozených metabolických onemocnění

Zobrazení mozku – UZ, CT, MRI

Elektrofyzilogické vyšetření

- EEG - nativní vyšetření, event. polygrafický záznam
- video EEG
- aEEG (obvykle nezachytí kratší výboje – do 30sec, fokální změny, těžké odlišení artefaktů, výhodou je naopak možnost kontinuálního záznamu a jednoduchost hodnocení)

V. Terapie

V terapii novorozeneckých křečí je nutno přihlížet zejména k jejich etiologii, proto jsou základní diagnostické procedury samozřejmou součástí terapeutického algoritmu.

A. Akutní léčba

směřuje k potlačení samotných křečí event. EEG korelátu (viz diagram)*

** Pozn.: Většinou je terapie směřována k zastavení klinických křečí, o terapii event. pokračujících subklinických elektrografických výbojů neexistuje shoda. Přitom velmi často právě lék I.volby v novorozeneckém období phenobarbital způsobuje ústup klinických křečí při pokračujících EEG změnách. Tradičně se používají klasická antikonvulziva pro dlouhodobou zkušenost (phenobarbital se používá od roku 1914(!), phenytoin 1938) a dostupnost jejich parenterální formy. Neexistují však validní studie prokazující jejich bezpečnost a účinnost, některé experimentální studie na zvířatech zpochybňují vhodnost jejich použití v této indikaci^{8,9,10}*

B. Udržovací léčba

jednoznačně indikovaná u maligních epileptických syndromů, u symptomatických křečí bývá nutná pouze tehdy, kdy příčina křečí trvá a nedaří se ji ovlivnit kauzální léčbou anebo dítě vykazuje přetrvávající abnormality v EEG případně neurologickém nález. Délka terapie je dána zejména příčinou (symptomatické x idiopatické křeče), riziko „rozvoje“ epilepsie po novorozeneckých křečích se pohybuje mezi 10-30%, jeho pravděpodobnost roste s tíží abnormality neurologického a EEG nález.

Novorozenecké křeče

Adekvátní ventilace a perfúze

Vyšetření:

- glykémie, Ca, Mg, elektrolyty, Astrup
- KO+diff, hemokultura, LP, TORCH, metabolický screening
- zobrazení mozku – UZ, CT, MRI
- EEG vyšetření

Symptomatická terapie

Kauzální terapie

- Hypoglykémie:** Glukóza 10% - 2ml/kg IV, kontin. 8mg/kg/min
Hypokalcémie: Ca gluconicum 10% 2ml/kg IV během 10min
event.zvážit podání - Pyridoxin 100mg IV
Mg sulfuricum 10% 1ml/kg IV

Phenobarbital

úvod: 15-20mg/kg IV během 10-15 min, možno opakovat do 40mg/kg
(pozor - útlum dechu, hypotenze!!)
udržovací dávka: 3-8mg/kg/d - co 12 hod (monitorace hladin)

pokračující záchvat

Phenytoin

úvod: 15-20mg/kg IV během 15-20min
(pozor - bradyarytmie, hypotenze!! - monitorace)
udržovací dávka: 3-8mg/kg/d – co 12 hod

pokračující záchvat

Diazepam 0,3-0,5mg/kg IV (0,5mg/kg p.r.)

(možno 1-2x opakovat – po 15-20 minutách)
(pozor - dechový útlum, hypotenze!!)

- **midazolam**¹² 0,15mg/kg IV (kontin. 0,1-0,4mg/kg/h)
- **clonazepam**^{13, 14} 0,1mg/kg ve 30 min (dále 0,01mg/kg co 8hod)

VI. Prognóza

- a) obecně^{1, 6, 7}: 7-30% úmrtí
28-59% abnormní vývoj
20-26% epilepsie
- b) dle etiologie křečí¹: normální vývoj - 0% závažná vývojová vada CNS
10% závažné formy PVH/IVH
50% HIE, hypoglykémie, bakteriální meningitida
90% subarachnoidální krvácení
- c) dle pozadí EEG záznamu^{1, 7}: normální vývoj - hrubá abnormita 10-18%
normální nález 89-90%

Použité zkratky:

BFNC – benigní familiární novorozenecké křeče
BINC – benigní idiopatické novorozenecké křeče
EIEE – časná infantilní epileptická encefalopatie
EME – časná myoklonická encefalopatie
HIE – hypoxicko ischemická encefalopatie
NK – novorozenecké křeče
PVH/IVH – periventrikulární/intraventrikulární hemoragie
VNPH – novorozenci velmi nízké porodní hmotnosti

Literatura:

1. Volpe JJ: Neonatal seizures in: *Neurology of the Newborn, 4th edition, 129-159, Volpe, WB Sanders, Philadelphia 2000*
2. Mizrahi EM: Neonatal seizures in: *Pediatric Neurology Principles and Practice, 4th edition 257-277, KF Swaiman, S. Ashwai, Mosby-Elsevier, 2006*
3. Lanska MJ et al: A population based study of neonatal seizures in Tayette count, Kentucky, *Neurology* 1995, 45, 724
4. Kohelet D et al: Risk factors for neonatal seizures in very low birth infants: population based survey, *J Child Neurol* 2004 Feb, 19(2): 123-8
5. Scher MS et al: Electrographic seizures in preterm and fullterm neonates: clinical correlates, associated brain lesions and risk for neurologic sequale. *Pediatrics* 1993, 91(1): 128-134
6. Brunquell PJ et al: Prediction of outcome based on clinical seizure type in newborn infants. *J Pediatr.* 2002, 140, 707-712
7. Tekgul H et al: The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics* 2006, 117(4), 1270-1280
8. Sankar R: Neonatal seizures, after all these years we still love what doesnt work. *Neurology* 2005, 64, 776-777
9. Levene M: The clinical conundrum of neonatal seizures, *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition* 2002;86:F75-F77
10. Boylan GB: Phenobarbitone, neonatal seizures and video-EEG, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002, 86, F165-170
11. Schubert S: Neuroprotective effects of topiramate after hypoxia-ischemia in newborn piglets. *Brain Res.* 2005 Oct 5;1058(1-2):129-36
12. Castro Conde JR: Midazolam in neonatal seizures with no response to phenobarbital. *Neurology* 2005;64:876-879

www.epilepsynse.org.uk

www.rwh.org.au/nets/handbook/