

Novorozenecké křeče

MUDr. Jan Hálek

Novorozenecké oddělení a Dětská klinika LF UP a FN Olomouc

Novorozenecké křeče (NK) jsou častým a významným problémem novorozeneckého období. Patří mezi urgentní klinické situace, vyžadují rychlou diagnostickou rozvahu a adekvátní léčbu. Jsou velmi často příznakem závažného onemocnění, negativně ovlivňují základní životní funkce novorozence a zřejmě mohou nepříznivě ovlivnit vývoj nezralého mozku. V přehledném článku uvádíme souhrn problematiky se zaměřením na aktuální poznatky.

Klíčová slova: novorozenecké křeče, elektroencefalografie, antiepileptika.

Neonatal seizures

Neonatal seizures (NS) constitute a frequent and significant problem in the neonatal period. This medical emergency requires a rapid diagnostic decision and adequate management. Frequently, they are a symptom of a serious disease, have a negative impact on the vital functions of newborns and may adversely affect the development of the immature brain. The review provides comprehensive information about the condition including the latest findings.

Key words: neonatal seizures, electroencephalography, antiepileptic drug.

Pediatr. pro Praxi 2009; 10(6): 364–367

Úvod

Novorozenecké křeče (NK) jsou pravděpodobně vůbec nejčastějším abnormním neurologickým příznakem novorozeneckého období. Jejich obvyklé vyčlenění z pojednání o epileptických onemocněních jiných věkových období není samostatné – jedná se nesporně o svébytný klinický problém. Jejich správná diagnostika a terapie jsou důležité z mnoha důvodů: NK jsou velmi často příznakem závažného onemocnění, které může vyžadovat kauzální terapii, mohou negativně ovlivňovat základní životní funkce novorozence a pravděpodobně mohou samy o sobě nepříznivě ovlivnit funkci a vývoj mozku (1, 2, 3). Přes relativní vysokou četnost křečí a jejich závažnost je situace v této oblasti spíše neuspokojivá. V teoretické a experimentální rovině zůstává stále mnoho nejasností, taktéž postupy obsažené v oficiálních doporučeních a používané v běžné praxi péče o novorozence z různých důvodů nereflakují aktuální experimentální poznatky, nebo jsou s nimi dokonce v rozporu (4, 5).

nejasná, v zásadě se může jednat o abnormní jevy neepileptické povahy („deliberace nižších motorických center“) (7), nebo jde o epileptické fenomény nezachytitelné běžným elektroencefalografickým záznamem (subkortikální elektrogenese – limbický systém, diencefalon, mozkový kmen) (6). Aktuálně se proto v odborné literatuře a zejména pro potřeby dalšího výzkumu v oblasti diagnostiky i léčby prosazuje nové pojetí definice NK, které klade důraz na jejich elektrografickou dokumentaci, někdy i bez ohledu na jejich klinické vyjádření (2).

Incidence

Udávaný výskyt NK v populaci živých novorozenců kolísá v rozmezí 1,5–5/1 000, incidence ještě vzrůstá v rizikových populacích novorozenců velmi nízké porodní hmotnosti (5,8%) (1, 6, 7).

Etiologie

Křeče vyskytující se v novorozeneckém období jsou převážně symptomatické, jen menšina

z nich připadá na novorozenecké epileptické syndromy (méně než 10 % NK u donošených novorozenců), nevyjasněná zůstává příčina asi v 5–20 % (7). Nejčastější příčiny NK jsou uvedeny v tabulce 1. (V posledních desetiletích došlo pravděpodobně k určité změně v zastoupení jednotlivých příčin NK v rozvinutých zemích – ubylo přechodných abnormit vnitřního prostředí (hypokalcemie, hypoglykemie), nejčastěji jsou NK jedním z příznaků hypoxicko-ischemické encefalopatie (HIE).)

Klinické projevy, jejich vztah k elektrografickým abnormitám a jejich diferenciální diagnostika

Klasifikaci novorozeneckých křečí a členění dle jejich klinického obrazu uvádí tabulka 2. V klinické diferenciální diagnostice je nutno zejména odlišit řadu jednoznačně neepileptických fenoménů (fyziologických i patologických) vyskytujících se ve spánku i bdělosti. Jedná se například o myoklonické záškuby ve spánku

Definice

Tradičně jsou novorozenecké křeče (NK) definovány jako abnormální, stereotypní, záchvatové alterace neurologických funkcí (behaviorální, motorické, autonomní), které se objevují v prvních 28 dnech po narození (6). Uvedená klasická a čistě klinická definice je poněkud problematizována skutečností, že poměrně významná část klinických projevů, původně řazených mezi NK, není doprovázena odpovídajícími elektroencefalografickými změnami (6, 7). Podstata těchto příznaků zůstává

Tabulka 1. Příčiny novorozeneckých křečí (5)

Akutní metabolické příčiny	hypoglykemie, hypokalcemie, hypo- nebo hypernatremie, abstinenní příznaky, vrozené metabolické vady
Cerebrovaskulární příčiny	arteriální nebo venózní ischemický infarkt, intracerebrální nebo intraventrikulární krvácení, subdurální nebo subarachnoidální krvácení
CNS infekce	bakteriální meningitida, virová meningoencefalitida, intrauterinní infekce
Vrozené vývojové vady mozku	zejména migrační poruchy a kortikální dysgeneze
Hypoxicko-ischemická encefalopatie	
Epileptické syndromy	benigní neonatální familiární křeče (BFNC), benigní idiopatické neonatální křeče (BINC), maligní epileptické syndromy novorozeneckého období (EME, EIEE)

Tabulka 2. Klinické projevy, klasifikace (upraveno dle (6))

Typ záchvatů	EEG manifestace	Klinický projev
Subtilní*	■ 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		
■ fokální	■ častá	■ lokalizované záškuby, obvykle beze změny vědomí (tvář, končetiny – jednostranně)
■ multifokální	■ častá	■ víceložiskové záškuby, simultánní nebo postupně migrující
Tonické	■ častá	■ trvající propnutí končetiny, asymetrická postura trupu nebo krku
■ fokální	■ vzácná	■ tonická extenze končetin (připomínající decerebraci)
■ generalizované		■ tonická flexe horních a extenze dolních končetin (připomínající dekortikační postavení) ■ u těch s EEG korelátem často dominují autonomní fenomény
Myoklonické		
■ fokální, multifokální	■ vzácná	■ dobře lokalizované záškuby končetin
■ generalizované	■ častá	■ jeden nebo několik záškubů (bilaterálních synchronních) nebo flexe – častěji na horních končetinách
* „subtle“ – angl. také lstivý, choulolistivý – skupina projevů, které je možno snadno přehlédnout, často připomínají „normální“ hybné projevy novorozenců, vyskytují se u předčasně narozených i donošených novorozenců. Subtilní zde tedy nutně nevyjadřuje nízkou amplitudu projevů.		

Tabulka 3. Klinická diferenciální diagnostika (upraveno dle (6))

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

nebo třes v rámci hyperexcitability. (V odlišení těchto projevů může alespoň částečně pomoci jejich klinické posouzení, jak je uvádí tabulka 3.) Interpretace klinických projevů u novorozenců je však velmi obtížná. Výstižně situaci ilustruje studie publikovaná Malone a spol. (9). Zdravotníkům z různých specializovaných neonatologických pracovišť byly ke zhodnocení předloženy videozáznamy klinických projevů novorozenců získaných z jejich videoEEG monitorace – jejich úkolem bylo odlišit epileptické projevy od těch ostatních. Výsledky byly alarmující, průměrná úspěšnost určení byla pouze 50 % (!), podstatný vliv na úspěšnost neměla ani doba praxe a vzdělání pracovníků. Ve více studiích bylo navíc potvrzeno, že při videoEEG monitoraci rizikových novorozenců nemá až 90 % jednoznačných elektrografických epileptických záchvatů žádný klinický korelát (elektrografické subklinické křeče), naopak podstatný podíl klinických projevů považovaných zdravotníky za epileptické projevy nemá odpovídající elektrografický korelát (10). Dále je známo, že při zahájení farmakologické léčby dochází často pouze k útlumu klinických příznaků při pokračování subklinických elektrografických změn (elektroklinická disociace), přičemž i tyto subklinické projevy mohou mít

negativní vliv na vývoj nezralého mozku. Z uvedeného vyplývá, že v běžné praxi postavené na převážně klinickém hodnocení NK zůstává mnoho pacientů léčeno neadekvátně (4, 5).

Jednoznačné potvrzení epileptického původu klinického projevu tedy může přinést pouze elektrofyziologická diagnostika, i ta má svoje úskalí:

- Klasická elektroencefalografie (cEEG) – je běžnou součástí diagnostiky NK, jde o metodu relativně dostupnou. Běžně se však provádí a hodnotí jen časově omezený záznam, nepoužívá se k dlouhodobé monitoraci, spíše výjimečně se tedy zdaří zachytit probíhající epileptický záchvat. Její význam v diferenciální diagnostice NK je tedy omezený.
- VideoEEG monitorace – videozáznam synchronizovaný s klasickým vícsvodovým elektroencefalografickým záznamem – je jednoznačně zlatým standardem v diagnostice epileptických projevů nejen v novorozeneckém období. Praktická dostupnost dlouhodobé videoEEG monitorace je na novorozeneckých pracovištích (a nejen v ČR) malá. (Důvody nejsou jen ekonomické, vyšetření vyžaduje asistenci laboranta, erudici

a čas nutný ke zhodnocení kombinovaného záznamu.) Její význam je tedy toho času spíše akademický, rozšíření metody do běžného provozu neonatologických pracovišť není z uvedených důvodů pravděpodobné.

- aEEG monitory¹ – jejich jednoznačnou výhodou je jednoduchost aplikace, dlouhodobost monitorace umožňující současné sledování klinických projevů a EEG korelátu, relativně jednoduchá interpretace a dostupnost těchto přístrojů (jsou součástí vybavení i některých perinatálních

1. aEEG monitory jsou přístroje zaznamenávající dlouhodobě elektrickou aktivitu mozku z omezeného počtu svodů (1 nebo 2). Záznam je přístrojově upraven – komprimován, filtrován a dále zpracován – výsledkem je tzv. amplitudově integrovaný EEG záznam, který je odrazem nativní aktivity CNS. Původní funkcí těchto monitorů je hodnocení aktivity mozku novorozence, jejich klasické užití je v diagnostice hypoxicko-ischemické encefalopatie – díky hodnocení aEEG záznamu se například provádí selekce pacientů pro terapii hypotermií, záznam koreluje s prognózou dětí. Hodnocení je poměrně jednoduché, stačí krátké zcvičení. Většina současně dostupných přístrojů nabízí kromě uvedeného aEEG křivky i původní nezpracovaný záznam. Jak při hodnocení aEEG záznamu, tak nezpracované křivky je možno na těchto přístrojích zaznamenat záchvatové projevy. Obecně je však jejich senzitivita vzhledem k NK nižší ve srovnání s klasickým vícsvodovým EEG. Pohybuje se mezi 70–90 % (8, 10).

center ČR). Jejich jen relativní nevýhodou je nižší senzitivita vzhledem k záchytu NK ve srovnání s klasickým vícenosodovým záznamem – týká se zejména velmi krátkých a „nevhodně“ lokalizovaných změn.

Diagnostika

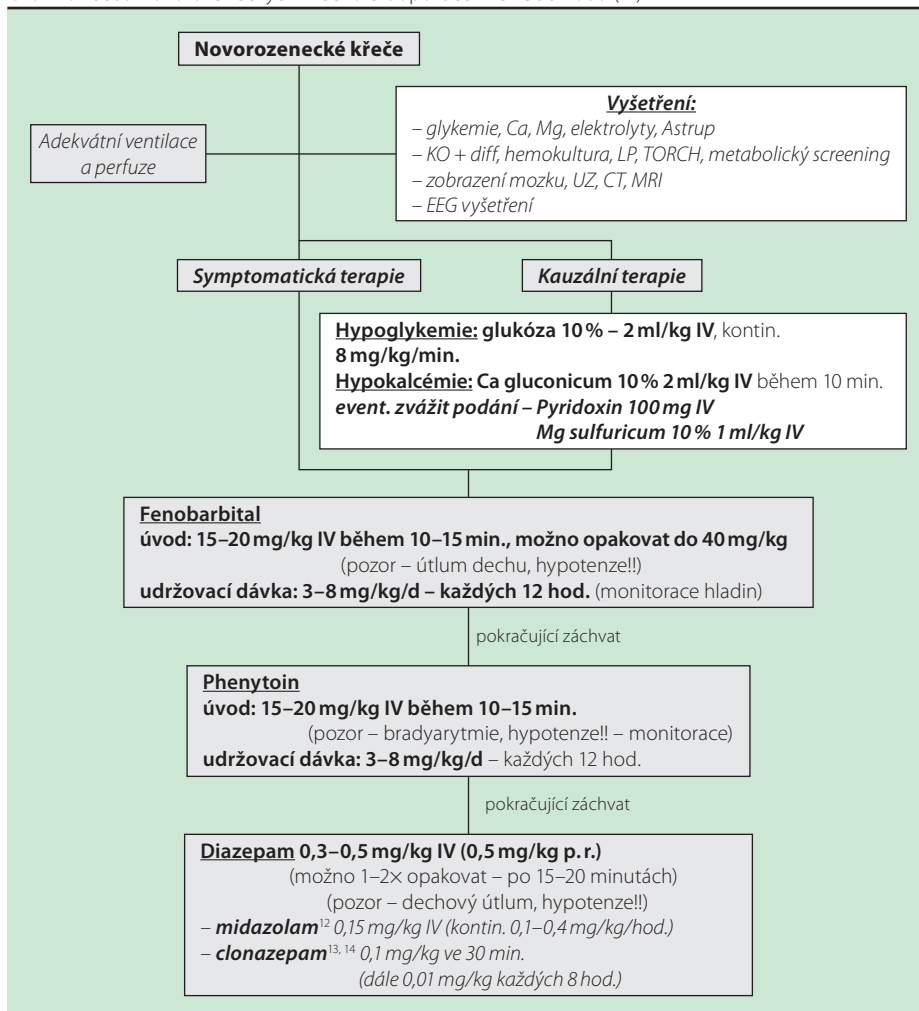
Směřuje při zjištění NK k odhalení jejich příčiny. Je v tomto případě nedílnou součástí terapeutického algoritmu, protože může vést ke zjištění léčitelných příčin a kauzální terapii. Opírá se obvykle o následující základní prvky:

- **anamnéza a klinické vyšetření** – základní údaje (rodinná anamnéza, prenatální péče, perinatální období), popis NK (výskyt – doba a okolnosti, trvání, klinický popis, reakce na terapii), interní klinické vyšetření, neurologické vyšetření
- **laboratorní vyšetření** – základní (glykemie, acidobazická rovnováha a iontogram, kalcium, magnezium, hematologické vyšetření, markery zánětu, bakteriologické vyšetření), likvorologické vyšetření, další specializovaná vyšetření (screening metabolických vad atp.)
- **zobrazení mozku** – ultrazvukové vyšetření, magnetická rezonance, (event. počítačová tomografie)

Léčba

Kromě léčby zaměřené na základní onemocnění směruje obvykle akutní léčba k potlačení samotných klinických křečí, případně i jejich EEG korelátu. Pro tento postup svědčí řada především experimentálních zjištění. Pokračující křeče jsou významnou energetickou zátěží jak pro celý organismus, tak i pro buňky nezralého CNS – mohou tak prohloubit primární inzult. Jakkoli se zdálo, že nezralý mozek je vůči epileptickým výbojům v určitém smyslu odolný, přesto mají NK v experimentu prokazatelně negativní vliv na jeho funkci a vývoj, některé změny jsou patrné i po jednotlivém záchvatu (1, 2, 3, 4). Na rozdíl od experimentu jsou klinické studie v tomto směru poněkud rozporuplné a zejména nedostatečné, dokonce doposud neexistují přesvědčivé důkazy svědčící o dlouhodobém pozitivním efektu antiepileptické léčby (4, 5). Tradičně se v praxi používají klasická antikonvulziva – nejrozšířenějším lékem první volby je fenobarbital, dále phenytoin, benzodiazepiny (diazepam, lorazepam, midazolam), spíše epizodické zprávy jsou o použití lidocainu a valproátu. (Příklad terapeutického algoritmu je na obrázku 1 (11)) Fenobarbital a phenytoin

Graf 1. Léčba novorozeneckých křečí dle doporučení ČNeOS 2006 (11)



jsou nejstarší ještě používané antiepileptické léky – fenobarbital se používá od roku 1914, phenytoin od roku 1938. Pro jejich používání v této indikaci svědčí dlouhodobá praxe, zkušenost s jejich podáváním a snad i dostupnost jejich parenterální formy, jejich účinnost měřená ukončením klinického záchvatu se blíží 50 %, v kombinaci je jejich účinek jen o málo vyšší (14). Naopak proti jejich užití v této indikaci hovoří četné teoretické a experimentální poznatky². Přitom se zvláště v posledních letech objevilo mnoho nových léků s antiepileptickým účinkem s dobrým potenciálem i v léčbě NK, některé dokonce s pravděpodobně neuroprotektivními vlastnostmi. Jejich zavedení do praxe léčby NK brání naprostý

2. Dlouhodobá léčba fenobarbitalem má zřejmě sama o sobě nepříznivé důsledky pro vyvíjející se centrální nervový systém. GABA systém, který je hlavním cílem působení fenobarbitalu a benzodiazepinů, reaguje na aktivaci díky fyziologickým zvláštnostem novorozeneckých korových neuronů experimentálních zvířat nikoliv inhibičně, ale naopak paradoxní excitací – může to být jedna z příčin relativně nízké účinnosti léčby těmito látkami a také toho, že jsou to právě tyto léky, které vyvolávají efekt již zmíněné elektroklínické disociace (12, 13).

nedostatek validních klinických studií (i když ty chybí i u doposud používaných preparátů) a případně absence vhodné lékové formy. V současné době se jeví jako perspektivní zejména levetiracetam, topiramát a bumetamid (14, 15, 16). Nejbližší klinické praxi má zřejmě prvně zmíněný – **levetiracetam**. Je dostupný na trhu v parenterální formě, je pravděpodobně bezpečný, vykazuje některé neuroprotektivní vlastnosti. Existují již epizodické zprávy o jeho užití v klinické praxi terapie NK, probíhá několik kontrolovaných studií zaměřených na jeho bezpečnost a efektivitu v této indikaci (17). **Topiramát** je účinné antiepileptikum s experimentálně prokázaným neuroprotektivním efektem, pravděpodobně prodlužuje terapeutické okno pro případnou léčbu HIE hypotermií. Jeho nevýhodou je aktuální nedostupnost parenterální formy, i když i tato je již ve fázi klinických zkoušek. **Bumetamid** je diuretikum používané v některých státech k terapii i v novorozeneckém období, v experimentu má antiepileptický efekt v léčbě NK, potencuje účinek fenobarbitalu. Jeho výhodou je to, že je v neonatologii již používán

v jiné indikaci, stále však chybí klinický průkaz jeho účinku. U nás není dostupný.

Prognóza

Děti s NK mají obecně prognózu poměrně nepříznivou, jedna z vypovídajících studií uvádí následnou mortalitu 24 %, 41 % dětí se závažnými problémy (dětská mozková obrana, mentální retardace nebo epilepsie v dalším věku) a jen 35 % dětí bez závažných následků (18). Důležitým faktorem při odhadu prognózy je nesporně etiologie NK (obecně je nejméně příznivá v případě přítomnosti závažných vad CNS a těžších forem peri/intraventrikulárního krvácení u předčasně narozených novorozenců, relativně dobrá bývá u subarachnoidálního krvácení nebo přechodných dysbalancí vnitřního prostředí). Významným prognostickým markerem je i charakter pozadí EEG záznamu, relativně malý význam má klinická semiologie záchvatů (6, 18).

Závěr

NK jsou častým a klinicky významným abnormním projevem. V nejbližší době lze očekávat zásadní změny v přístupu k jejich diagnostice a te-

rapii – zejména redefinici NK s ohledem na jejich elektrofyziologický korelát, zaměření na elektrofyziologickou monitoraci rizikových novorozenců a zavedení nových účinných léků.

Literatura

1. Glass CH, Glidden D, Jeremy RJ, et al. Clinical neonatal seizures are independently associated with outcome in infants at risk for hypoxic-ischemic brain injury. *J Pediatr*. 2009; 155(3): 318–323.
2. Thibeault-Eybalin MP, Lortie A, Carmant L. Neonatal Seizures: Do They damage the brain? *Pediatr Neurol*. 2009; 40: 175–180.
3. Stafstrom CE. Does one neonatal seizure alter synaptic plasticity and cause lifelong cognitive impairment? *Epilepsy Currents* 2007; 7: 163–165.
4. Silverstein FS, Jensedn FE, Inder T, et al. Improving the treatment of neonatal seizures: National institute of neurological disorders and stroke workshop report. *J Pediatr*. 2008; 153(1): 12–15.
5. Silverstein FS, Jensen FE. Neonatal seizures. *Ann Neurol* 2007; 62: 112–120.
6. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*, 4th edition. Saunders, 2001: 179–214.
7. Mizrahi EM. Neonatal seizures. In: Swaiman KF, Ashwai S, Ferriero DM. *Pediatric neurology Principles & practice*, Volume 1, Fourth Edition. Mosby. 2006: 257–277.
8. Toet MC, Lemmers PMA. Brain monitoring in neonates. *Early Hum Dev*. 2009; 85(2): 77–84.
9. Malone A, Ryan CA, Fitzgerald A, et al. Interobserver agreement in neonatal seizure identification. *Epilepsia* 2009; 50(9): 2097–2101.

10. Lawrence R, Mathur A, Nguyen S, et al. A pilot study of continuous limited-channel aEEG in term infants with encephalopathy. *J Pediatr*. 2009; 154(6): 835–841.

11. Hálek J. Novorozenecké křeče. Doporučené postupy v neonatologii ČNeOS, 2006. Dostupný z: <http://www.neonatalogie.cz/doporuceni-cneos/>.

12. Renie J, Boylan G. Treatment of neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007; 92: 48–50.

13. Clancy RR. The newborn drug development initiative workshop: Summary proceedings from the neurology group on neonatal seizures. *Clin Ther*. 2006; 28(9): 1342–1352.

14. Soul J. Novel medications for neonatal seizures: Bumetanide and topiramate. *J Pediatr Neurol* 2009; 7(1): 85–93.

15. Silverstein FS, Ferriero DM. Off-label use of antiepileptic drugs for the treatment of neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2008; 39: 77–79.

16. Sharpe C, Haas RH. Levetiracetam in the treatment of neonatal seizures. *J Pediatr Neurol* 2009; 7(1): 79–83.

17. Shoemaker MT, Rotenberg JS. Levetiracetam for the treatment of neonatal seizures. *J Child Neurol*. 2007; 22(1): 95–98.

18. Glass HC, Wu YW. Epidemiology of neonatal seizures. *J Pediatr Neurol* 2009; 7(1): 13–17.

MUDr. Jan Hálek

Novorozenecké oddělení
a Dětská klinika LF UP a FN
Puškinova 6, 775 20 Olomouc
halek1@seznam.cz

