

David Neubauer¹

Krči in epilepsije v novorojenčkovem obdobju in zdravljenje

Seizures and Epilepsies in Newborn and Respective Treatment

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: novorojenček, trdovratni krči, novorojenčkovi epileptični sindromi, epileptični status, monitoring možganskih funkcij, zdravljenje, lidokain

Avtor v članku poudari, kateri so najpogostejši sodobni klinični in funkcijski diagnostični pristopi k ugotavljanju krčev v novorojenčkovem obdobju in predstavi štiri epilepsije, ki se lahko že pojavljajo v tem zgodnjem obdobju. Navaja najpogosteje uporabljana sodobna zdravila in tista, ki so bila v literaturi najpogosteje omenjena kot najuspešnejša v primerih, ko krčev nikakor ne uspemo ustaviti. Za prekinjanje trdovratnega epileptičnega statusa v novorojenčkovem obdobju opozori na nova priporočila, ki zagovarjajo predvsem pogostejšo uporabo lidokaina in benzodiazepinov v novorojenčkovem obdobju, zlasti na oddelkih za intenzivno zdravljenje, kjer je v primerih, če bi se pojavili morebitni zapleti, hitro dosegljiva tudi umetna ventilacija. Na koncu pa navede tudi nekaj novejših protiepileptičnih zdravil, za katera pa še nimamo dovolj kliničnih študij, ki bi potrjevale njihovo uspešnost.

ABSTRACT

KEY WORDS: newborn, refractory seizures, epileptic syndromes in newborn, status epilepticus, cerebral function monitoring, treatment, lidocaine

The author emphasizes the most frequently used clinical and functional contemporary approaches in diagnostics of neonatal seizures and presents all four newborn epilepsies which can already occur also in during this period. It includes all the drugs used and those mentioned in the current literature as successful remedies for refractory seizures. The lidocaine as well as benzodiazepine use is recommended during newborn period for the intractable status epilepticus especially on the neonatal intensive care units where ventilatory support for possible complications is easily obtainable. At the end also some of the newer antiepileptic drugs are mentioned as possible treatment for neonatal seizures, however there are not enough clinical studies yet.

¹ Prof. dr. David Neubauer, dr. med., Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana; david.neubauer@mf.uni-lj.si

UVOD

Krči so pri novorojenčku najpogostejši nevrološki simptom. Pomembno je, da se pri tem zavedamo, da je električna aktivnost, ki sproža klinične napade, pogosto razlog nekega temeljnega vzročnega dejavnika, kot so hude hipoksično-ishemične okvare možganov, okužbe, možganske nepravilnosti in presnovne motnje – vrojene ali prehodne (1). Večina krčev v novorojenčkovem obdobju je priložnostnih (simptomatskih) in niso epilepsija. Pojavljajo se pogosteje kot kadar koli kasneje v življenju s frekvenco 2–3/1.000 pri donošenih in 10–15/1.000 pri nedonošenih otrocih (2). Ronen je opravil populacijsko raziskavo na Novi Fundlandiji v Kanadi, kjer je z obsežnim vprašalnikom vključil vse neonatalne enote in porodničnice na tem področju in dobil naslednje pogostnosti: celotna pogostnost je bila 2,6/1.000 živorojenih, od tega 2,0 za donošene, 11,1 za nedonošene in kar 13,5 za novorojenčke s porodno težo pod 2.500 g. Krči, ki so trajali dlje kot 30 minut, so bili prisotni pri 5 % vseh novorojenčkov s krči, neonatalna smrtnost zaradi krčev pa je bila 9 % (3).

Vzroki za nastanek krčev so različni. Nastanejo predvsem zaradi strukturnih, funkcijskih in presnovnih okvar in motenj v nezrelah, razvijajočih se možganih. Najpogostejši vzroki so hipoksično-ishemična encefalopatija, možganska krvavitev ter različne okužbe možganov in pripadajočih možganskih open. Klinični oddelek za neonatologijo na Pediatrični kliniki v Ljubljani je referenčni center za trdovratne oblike novorojenčkovih krčev v Sloveniji. Tako Paro - Panjanova v svoji študiji iz leta 1997 navaja, da so bili pri 61 novorojenčkov s krči ugotovljeni naslednji vzroki (po padajočem vrstnem redu pogostnosti): hipoksija, hipokalcemija, možganska krvavitev in malformacije osrednjega živčevja (4). Ronen pa navaja hipoksično-ishemično encefalopatijo v 40 %, okužbe v 20 % in motnje presnove v 19 % (3). Podobne številke navajajo tudi Tekgul in soavtorji, ki ob 7 % smrtnosti zaradi neonatalnih krčev ugotavljajo vzroke v hipoksiji v 40 %, v 35 % je bila vzrok žariščna ishemija ali krvavitev, motnja v razvoju možganov v 5 %, presnovna motnja v 4 %, okužba v 3 %, 12 % pa je bilo nepojasnjenih (5). Še danes ni povsem jasno, ali lahko krči sami sprožijo okvaro

v nezrelem osrednjem živčevju, vemo pa, da dolgotrajno pomanjkanje kisika ali dolgotrajni epileptični status (ES) povzročita okvaro nevronov. Le-ta je posledica prekomernega sproščanja vzdražnostnih aminokislin, ki se vežejo na ionske receptorje in povzročijo prevelik vstop kalcijevih ionov ter celično smrt (6). Izid krčev je slab, še zlasti pri novorojenčkih, ki so imeli po petih minutah oceno po Apgarjevi pod sedem, pri tistih, pri katerih se krči pojavijo zgodaj, in tistih, pri katerih trajajo dlje od trideset minut (7). Zanimivi so tudi zaključki dublinske kolaborativne študije, s katero so ugotovili normalen izid pri tistih novorojenčkih, ki so bili po tednu življenja sposobni več kot polovico obroka zaužiti po steklenički, medtem ko so bili tisti, ki so še po dveh tednih življenja potrebovali hranjenje po sondi, hudo prizadeti in so imeli kasneje v življenju oviranosti (8). Združena skupina etioloških dejavnikov je ob perinatalni hipoksiji z dodatnimi zapleti (predvsem dolgotrajnimi krči) statistično značilno povezana s slabim izidom glede epilepsije, nevrološke okvare in umsko-gibalne manjrazvitosti (4, 5). Zato v zadnjem času ponovno poudarjajo pomen metod za dolgotrajno (kontinuirano) spremljanje možganske električne aktivnosti, ki omogoča boljše možnosti zgodnje analize učinkovitosti protiepileptičnih zdravil in oceno neonatalne nevrološke okvare (9, 10).

KLINIČNE OBLIKE KRČEV IN EPILEPSIJE PRI NOVOROJENČKIH

Klinično se krči v novorojenčkovem obdobju kažejo kot klonični, mioklonični ali tonični krči, pogosto pa so subklinični oz. prikriti (11). Najslabši končni izid imajo tonični krči, najpogostejši pa so po navadi večžariščni klonični krči, medtem ko Ronen ugotavlja, da imajo klonični in tonični krči ter spazmi stodstotno korelacijo v posnetku elektroencefalograma (EEG) (3, 4). Komisija za razvrščanje in terminologijo Mednarodne lige proti epilepsiji (angl. *International League Against Epilepsy*, ILAE) pa razvršča krče v novorojenčkovem obdobju kot neopredeljene epilepsije z generaliziranimi in žariščnimi napadi krčev (12). V novorojenčkovo obdobje sodijo tudi štirje sindromi, in sicer dva benigna

(benigni idiopatski in družinski novorojenčkovi krči) in dva maligna (zgodnja dojenčkova epileptična encefalopatija – Ohtahara in zgodnja dojenčkova mioklonična encefalopatija). Slednja sodita tudi med t. i. »starostno pogojene epileptične encefalopatije«, saj se zlasti sindrom Ohtahara pogosto spremeni v Westov sindrom (infantilni spazmi) in končno v Lennox-Gastautov sindrom. Watanabe in sodelavci so v 25-letnem obdobju opisali 75 novorojenčkov, ki so iz novorojenčkovih krčev v naslednjih najmanj treh letih razvili pravo epilepsijo (13). Iz te skupine je kar 84 % otrok imelo zgolj žariščne napade, 10 % jih je imelo generalizirane napade, ostali pa oboje.

Med benigne oblike sodijo neonatalni krči, ki se lahko pojavljajo v določenih družinah (angl. *benign familial neonatal convulsion*, BFNC) ali pa so idiopatski (angl. *benign idiopathic neonatal convulsions* BINC). Kljub uvrščanju med generalizirane epilepsije po veljavni klasifikaciji se BFNC in BINC v veliki večini primerov pojavljata z žariščnimi napadi (kar 23/24 otrok) (14). Sindrom benignih družinskih neonatalnih konvulzij BFNC se deduje avtosomno dominantno. Tonični ali klonični krči se pričnejo pojavljati okrog tretjega dne starosti in spontano prenehajo do prvega meseca starosti. Izvidi laboratorijskih in slikovnih preiskav so normalni, prav tako otrokovo klinično in nevrološko stanje med napadi. Interiktični elektroencefalografski zapis je normalen pri 50–70 % otrok, v 25 % pa se pojavlja vzorec »theta pointu alternant«. Otroci se razvijajo večinoma normalno, v 10–15 % pa se kasneje pojavi epilepsija. Poleg klinične slike je za diagnozo pri 60–70 % družin značilna mutacija v *KCNQ2* ali *KCNQ3* (dolgi ročici dvajsetega in osmega kromosoma), ki kodirata zapis delovanja kalijevih kanalčkov. Sindrom benignih idiopatskih neonatalnih konvulzij ostaja etiološko za zdaj še nepojasnen. Konvulzije se pojavijo okoli petega dne starosti in prenehajo do šestega tedna. Izvidi laboratorijskih in slikovnih preiskav so v normalnih mejah, prav tako otrokovo klinično stanje med napadi. Tudi pri tem sindromu je prognoza dobra (14).

Zgodnja mioklonična encefalopatija (angl. *early myoclonic encephalopathy*, EME) je redek epileptični sindrom, za katerega so značilni eratični mioklonični zgbki, ki se pričnejo zgo-

daj, praktično vselej že v neonatalnem obdobju, včasih celo že v prvih urah življenja. Mioklonični zgbki lahko zajamejo zelo omejen del obraza ali okončin. So značilno pogosti, včasih praktično kontinuirani in se po navadi eratično in asinhrono selijo iz enega dela telesa na drugega, vztrajajo pa lahko tudi v spanju. Že ob pričetku mioklonizmov ali pa kmalu zatem se lahko pojavijo tudi masivni generalizirani mioklonus, ki sinhrono zajame vse okončine ali aksialno mišičje, in žariščni, običajno motorični, napadi. Kasneje v poteku bolezni lahko pride tudi do pojava infantilnih spazmov, redkeje pa do toničnih napadov (15). Potek EME je težek in nevrološki status novorojenčka je pri vseh že ob rojstvu ali pa najkasneje ob kliničnem pričetku napadov hudo abnormen. Večina prizadetih otrok je hipotonih in slabo odzivnih z izrazitim razvojnim zaostankom. Smrtnost je velika, saj približno polovica prizadetih dojenčkov umre pred dopolnjenim letom starosti, preživeli pa ostanejo v kroničnem vegetativnem stanju ali imajo hud razvojni zaostanek z vztrajanjem predvsem žariščnih napadov, medtem ko eratični mioklonus običajno izzveni po nekaj tednih oz. mesecih.

Vzroka EME kljub številnim preiskavam pogosto ne odkrijemo. Po navadi najprej izključujemo morebitno metabolno motnjo, saj se EME včasih lahko pojavlja kot posledica prirojene napake presnove, predvsem neketotične hiperglicinemije (15). Opisani so bili tudi primeri EME v vzročni povezavi s priročno, D-glicerično in metilmalonsko acidemijo ter hiperamonemijo zaradi pomanjkanja karbamoilfosfat-sintetaze (16). EME se sorazmerno pogosto javlja tudi v nekaterih družinah, kar nakazuje možnost avtosomno recesivne gena načina dedovanja. Med vzroki EME pa se redkeje omenjajo različne možganske malformacije.

Zdravljenje je v prvi vrsti simptomatsko, usmerjeno proti specifični presnovni motnji, če je le-ta prisotna. Sicer pa so vsa protiepileptična zdravila in hormonsko zdravljenje s kortikosteroidi in adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) sorazmerno slabo učinkovita.

Zgodnja infantilna epileptična encefalopatija (angl. *early infantile epileptic encephalopathy*, EIEE) ali sindrom Ohtahara je drugi

primer epileptične encefalopatije z zgodnjim pričetkom v novorojenčkovem obdobju oz. v prvih nekaj mesecih življenja, v katerih so glavna oblika napadov tonični spazmi. Tonični spazmi so izrazito pogosti in se po navadi javljajo v gručah, redkeje intermitentno. Prisotni so tako v budnosti kot v spanju. Pri približno tretjini novorojenčkov se javljajo tudi druge vrste epileptičnih napadov, predvsem žariščni motorični napadi, hemikonvulzije in generalizirani napadi, redki pa so mioklonični napadi (17). Podobno kot pri EME je tudi zdravljenje EIEE v glavnem neuspešno. Pogosto uporabimo kortikosteroidno terapijo, ki pa je manj učinkovita kot npr. pri zdravljenju infantilnih spazmov. Od protiepileptičnih zdravil so v nekaterih primerih delno učinkoviti klonazepam, nitrazepam, valproat in zonisamid. Opisani so tudi primeri zdravljenja s ketogeno dieto ali kirurško zdravljenje.

Seveda pa tudi v novorojenčkovem obdobju velja pravilo, da »ni vse epilepsija, kar se stresa«. Nikdar namreč ne smemo novorojenčkovih krčev zamenjati s fiziološkim benignim mioklonusom novorojenčkov v spanju (18, 19). Za takšno ločevanje sta potrebna predvsem dobra anamneza in prepoznava tega benignega sindroma, zelo je priporočljiv tudi video posnetek tovrstnega stresanja v spanju.

FUNKCIJSKA DIAGNOSTIKA

Med funkcijskimi diagnostičnimi metodami se poleg standardnega EEG najpogosteje uporablja video EEG, ker lahko na tak način najlažje opredelimo vrsto napadov in jih ustrezno razvrstimo (20). Zlasti na oddelkih za intenzivno nego, kjer dolgotrajni ali prikriti oz. prezrti krči pri hudo bolnih novorojenčkih niso nobena redkost, se že dolgo s pridom uporablja neprekinjeno spremljanje možganskih funkcij (angl. *cerebral function monitoring*, CFM) tako v raziskovalne kot v klinične namene (9, 21, 22). Zlasti zgodnji posnetek v prvih nekaj urah po sprejemu na intenzivni oddelk (ko je praktično in tehnično standardno elektroencefalografsko snemanje težko izvedljivo) ima zelo visoko napovedno veljavnost za kasnejši izid (10, 23). Zelo uporaben je tudi pri nedonošenčkih, pri katerih so sicer potrebne mnoge izkušnje iz neonatalne encefalografije (24–27). Za dolgoročno napo-

vedovanje izida nekateri avtorji priporočajo serijske digitalne posnetke EEG, in sicer vsaj enkrat tedensko v novorojenčkovem obdobju, kasneje pa enkrat mesečno (28). Serijski posnetki EEG pa nimajo zgolj diagnostične in prognostične vrednosti, ampak lahko s takšnim sledenjem ugotovimo tudi čas in način nastanka možganske okvare (29).

ZDRAVLJENJE

Najprimernejše je vzročno zdravljenje, saj je večina krčev v novorojenčkovem obdobju simptomatskih (povezanih s specifičnim dogajanjem, situacijskih), zato nekateri standardni učbeniki ob prvem pojavu krčev še vedno priporočajo najprej intravensko dajanje glukoze, nato kalcija, nato poskus s piridoksinom (vitaminom B₆) in šele na koncu protiepileptična zdravila (11). Od piridoksina odvisna epilepsija in piridoksinfosfat-oksidadno pomanjkanje sta resda redki bolezenski stanji, vendar je hitra diagnoza nujna, da se čim prej začne z ustreznim zdravljenjem. Pred nedavnim smo dobili tudi biokemične in genetske diagnostične pokazatelje, vendar rezultati niso takoj dostopni, zato je treba začeti z zdravljenjem takoj (30). Dajanje piridoksina (po navadi 100 mg intravensko) in/ali piridoksal-5'-fosfata (po navadi 50 mg oralno v dveh ali treh odmerkih) sta še vedno metodi izbora za zdravljenje novorojenčkov, za katere sumimo, da imajo lahko taki stanji (krči, ki odgovorijo na folinično kislino, so enaki od piridoksina odvisni epilepsiji in odgovorijo na piridoksin) in da tako postavimo preliminarno diagnozo (31). Po piridoksinem poskusu pa večina avtorjev še vedno soglaša, da je treba najprej poskusiti s fenobarbitonom, čeprav so nekateri tudi drugačnega mnenja (32–35). Večina jih priporoča začetni odmerek 15–20 mg/kg telesne teže (vzdrževalni odmerek pa okoli 5 mg/kg/dan v dveh ali enem samem odmerku dnevno). Pri trdovratnih krčih pa danes mnogi priporočajo poskus z odmerkom celo 30–40 mg/kg telesne teže (35, 36). Nekateri sicer kot drugo zdravilo za zaustavitev ES tako v novorojenčkovem obdobju kot tudi kasneje v življenju priporočajo fenitoin, vendar je nedavna multicentrična evropska raziskava pokazala, da je taka praksa prisotna le še v Nemčiji, povsod dru-

god po Evropi pa je na drugem mestu že midazolam (32, 37). Najpogosteje uporabljen začetni odmerek fenitoina je 15–20 mg/kg (vzdrževalni odmerek 2–4 mg/kg/dan), paziti pa je treba, da hitrost intravenskega dajanja ne preseže 0,5 mg/kg na minuto, ker lahko sicer nastopijo srčne disritmije (11). V Slove-niji je na voljo fosfenitoin-natrij (sicer kot neregistrirano zdravilo), ki ne povzroča neza-želenih stranskih učinkov na srčni ritem, zato ga lahko dajemo varno in brez spremljanja srčnega ritma. Po novih priporočilih se sedaj vse pogosteje kot drugo zdravilo uporabljajo benzodiazepini (32, 38). V Evropi je daleč na vodilnem mestu midazolam, ki ga daje-mo v začetnem odmerku 0,05 mg/kg, temu pa sledi kontinuirana infuzija v odmerku 0,15 mg/kg/uro do najvišjega dovoljenega od-merka 0,2 mg/kg/uro. Diazepam so včasih v tem obdobju odsvetovali, sedaj pa ga pripo-ročajo tudi pri novorojenčkih, in sicer v začet-nem odmerku 0,1–0,5 mg/kg nato pa v stalni infuziji s hitrostjo 0,05–0,3 mg/kg/uro (32). Isti avtorji priporočajo še klonazepam ali lorazepam v odmerku 0,1 mg/kg takoj, nato pa 0,01 mg/kg v od treh do petih odmerkih dnevno. Ameriški avtorji v neonatalnem obdobju kot sredstvo drugega izbora raje uporabljajo lorazepam, in sicer v odmerku 0,05 mg/kg, ki ga postopoma višajo do skup-nega odmerka 0,15 mg/kg (39–41). Tako lorazepam kot midazolam pa sta vedno popu-larnejša tudi za prekinjanje epileptičnega statusa pri večjih otrocih, predvsem zato, ker ju lahko uporabimo bukalno in intranazal-no (42). Nekateri evropski avtorji navajajo tudi odlične rezultate (brez nezaželenih stran-skih učinkov) z intravenskim dajanjem lido-kaina (32, 38, 43). Večina jih uporablja začetni odmerek 2 mg/kg, ki mu sledi vzdrževalni odmerek v infuziji – 6 mg/kg/h za šest ur, nato 4 mg/kg za 12 ur in nato 2 mg/kg za 12 ur (vedno se preneha dajati po tridesetih urah). Čeprav nihče od navedenih avtorjev ni opa-žal nezaželenih stranskih učinkov na srčni ritem ali na krvni tlak, vendarle vsi svetuje-jó odmerke prikrojiti tako, da ostanejo vseb-nosti lidokaina v serumu med 3 in 6 mg/l. Eksperimentalne raziskave na podganah so pokazale tudi zelo dober učinek topiramata na kognitivne funkcije in zmanjšanje umske prizadetosti ter prizadetosti spomina zaradi

ponavljajočih se krčev (44). Tudi levetira-cetam sam ali v kombinaciji ima kar nekaj potencialnih prednosti in je pokazal odličen varnostni profil v nekaterih eksperimentalnih študijah, v nedavni klinični študiji pa se je izka-zal kot odlično zdravilo, saj je zmanjšal šte-vilo neonatalnih krčev za več kot 50 % pri 35 % novorojenčkov, povsem pa prekinil napade pri sedmih od 23 novorojenčkov (45, 46). Pred nedavnim so preizkusili tudi zaviralce trans-porterjev za natrij, kalij in klor, tako v žival-skih poskusih kot tudi klinično. Eno od teh zdravil, in sicer bumetanid (ki je podoben diu-retiku furosemidu), se je izkazalo kot dobro dopolnilno zdravilo ob fenobarbitonu (47). Prav na koncu velja omeniti še dodatek dek-sametazona, ki ga nekateri priporočajo pri vseh ES ne glede na starostno obdobje, dokonč-nih sodb ali dvojno slepih študij s tem v zve-zi pa še ni. Začetni odmerek deksametazona je po navadi 0,5 mg/kg, temu pa sledi dvodnevno dajanje deksametazona v enakem dnevnem odmerku, razdeljenem na vsakih šest ur.

ZAKLJUČEK

Krči so v novorojenčkovem obdobju razme-roma pogost pojav, zlasti na neonatalnih inten-zivnih oddelkih in na oddelkih za posebno nego. Redkeje se pojavlja ES v novorojenčko-vem obdobju, je pa toliko bolj nevaren, ker lahko dolgotrajni krči trajno poškodujejo nezrele in ranljive možgane. Zato je treba ES čim prej prekiniti in poskusiti z vsemi zgoraj navedenimi zdravili, vrstni red izbora zdra-vil pa je odvisen od samega stanja novorojenč-ka, njegove ogroženosti in možnosti uporabe umetne ventilacije, predvsem pa od izkušenj, ki jih ima neonatolog, nevrolog ali zdravnik intenzivne medicine s posameznim zdravi-lom. Še vedno pa se mnenja glede tega, kate-re novorojenčke je treba dolgotrajno zdraviti, kakšen naj bo dnevni odmerek in kdaj naj se zdravilo ukine, precej razhajajo. Trajanje zdravljenja namreč ni povezano z morebitno kasnejšo umsko in/ali gibalno manjrazvitostjo ali pojavom epilepsije. Vselej pa se mora-mo zavedati, da imajo vsa zdravila številne stranske učinke, še zlasti na razvijajoče se novorojenčkove možgane. Večino zdravil, ki so opisana zgoraj, uporabljamo tudi na neo-natalnem oddelku in v enoti intenzivne tera-pije v Ljubljani.

LITERATURA

1. Glass HC, Glidden D, Jeremy RY, et al. Clinical neonatal seizures are independently associated with outcome in infants at risk for hypoxic ischemic brain injury. *J Pediatr.* 2009; 155 (3): 318–23.
2. Clancy RR. Summary proceedings from the Neurology Group on neonatal seizures. *Pediatrics.* 2006; 117 (3 Pt 2): S23–7.
3. Ronen GM, Penney S, Andrews W. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population-based study. *J Pediatr.* 1999; 134 (1): 71–5.
4. Paro-Panjan D. Potek in prognoza krčev v novorojenčkovem obdobju [magistrsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 1997.
5. Tekgul H, Gauvreau K, Soul J, et al. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics* 2006; 117 (4): 1270–80.
6. Lombroso CT. Neonatal seizures: a clinician's overview. *Brain Dev.* 1996; 18 (1): 1–28.
7. Holden KR, Mellits ED, Freeman JM. Neonatal seizures: I. Correlation of prenatal and perinatal events with outcome. *Pediatrics.* 1982; 70 (2): 165–76.
8. Curtis PD, Matthews TG, Clarke TA, et al. Neonatal seizures: the Dublin Collaborative Study. *Arch Dis Child.* 1988; 63 (9): 1065–8.
9. Eyre JA, Oozar RC, Wilkinson AR. Continuous electroencephalographic recording to detect seizures in paralyzed newborn. *Br Med J.* 1983; 286 (6370): 1017–8.
10. Toet MC, van Rooij LG, de Vries LS. The use of amplitude-integrated electroencephalography for assessing neonatal neurologic injury. *Clin Perinatol.* 2008; 35 (4): 665–78.
11. Neubauer D. Krči v novorojenčkovem obdobju. *Slov Pediatr.* 1994; 1: 56–60.
12. Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy. Revised classification of epilepsies, epileptic syndromes and related disorders. *Epilepsia.* 1989; 30 (4): 389–99.
13. Watanabe K, Miura K, Natsume J, et al. Epilepsies of neonatal onset: seizure type and evolution. *Dev Med Child Neurol.* 1999; 41 (5): 318–22.
14. Plouin P, Anderson VE. Benign familial and non-familial neonatal seizures. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, et al, eds. *Epileptic syndromes in infancy childhood and adolescence.* 3rd ed. London: John Libbey; 2002. p. 3–13.
15. Aicardi J. Early myoclonic encephalopathy (neonatal myoclonic encephalopathy). In: Roger J, Bureau M, Dravet C, et al, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.* 2nd ed. London: John Libbey & Co Ltd; 1992. p. 13–23.
16. Lombroso CT. Early myoclonic encephalopathy, early epileptic encephalopathy, and benign and severe infantile myoclonic epilepsies: a critical review and personal contributions. *J Clin Neurophysiol.* 1990; 7 (3): 380–408.
17. Ohtahara S, Ishida T, Oka E, et al. On the specific age-dependent epileptic syndromes: the early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst. *No To Hattatsu.* 1976; 8: 270–80.
18. Paro-Panjan D, Neubauer D. Benigni mioklonus v spanju pri novorojenčkih. *Med Razgl.* 1999; 38 (2): 281–4.
19. Paro-Panjan D, Neubauer D. Benign neonatal sleep myoclonus: experience from study of 38 infants. *Eur J Paediatr Neurol.* 2008; 12 (1): 14–8.
20. Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology.* 1987; 37 (12): 1837–44.
21. Archbald F, Verma UL, Tejani NA. Cerebral function monitor in the neonate. II: Birth asphyxia. *Dev Med Child Neurol.* 1984; 26 (2): 162–8.
22. Al Naqeeb N, Edwards AD, Cowan FM, et al. Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatrics.* 1999; 103 (6 Pt 1): 1263–71.
23. Azzopardi D, Guarino I, Brayshaw C, et al. Prediction of neurological outcome after birth asphyxia from early continuous two-channel electroencephalography. *Early Hum Dev.* 1999; 55 (2): 113–23.
24. Hellström-Westas L, Rosen I, Svenningsen NW. Cerebral function monitoring during the first week of life in extremely small low birthweight infants. *Neuropediatrics.* 1991; 22 (1): 27–32.
25. Neubauer D. Normalen elektroencefalogram novorojenčka. *Med Razgl.* 1998; 37 Suppl 4: 26–8.
26. Žgur T. Patološki elektroencefalograf pri novorojenčku. *Med Razgl.* 1998; 37 Suppl 4: 29–34.
27. Shah DK, de Vries LS, Hellström-Westas L, et al. Amplitude-integrated electroencephalography in the newborn: a valuable tool. *Pediatrics* 2008; 122 (4): 863–5.
28. Watanabe K, Hayakawa F, Okumura A. Neonatal EEG: a powerful tool in the assessment of brain damage in preterm infants. *Brain Dev.* 1999; 21 (6): 361–72.
29. Watanabe K, Hayakawa F, Kuno K. Timing of brain injury in periventricular leucomalacia (PVL) studied with serial neonatal EEGs. *Pediatr Neurol.* 1992; 8: 354–5.
30. Plecko B, Hikel C, Korenke GC, et al. Pilocarpic acid as a diagnostic marker of pyridoxine-dependent epilepsy. *Neuropediatrics.* 2005; 36 (3): 200–5.
31. Schmitt B, Baumgartner M, Mills PB, et al. Seizures and paroxysmal events: symptoms pointing to the diagnosis of pyridoxine-dependent epilepsy and pyridoxine phosphate oxidase deficiency. *Dev Med Child Neurol.* 2010; 52 (7): e133–42.

32. Vento M, De Vries LS, Alberola A, et al. Approach to seizures in the neonatal period: A European perspective. *Acta Paediatr.* 2010; 99 (4): 497–501.
33. Levene M. The clinical conundrum of neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002; 86 (2): F75–7.
34. Rennie J, Boylan G. Treatment of neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007; 92 (2): F148–50.
35. Boylan GB, Pressler RM, Rennie JM, et al. Outcome of electroclinical, electrographic, and clinical seizures in the newborn infant. *Dev Med Child Neurol.* 1999; 41 (12): 819–25.
36. Barr PA, Buettiker VE, Antony JH. Efficacy of lamotrigine in refractory neonatal seizures. *Pediatr Neurol.* 1999; 20 (2): 161–3.
37. Sicca F, Contaldo A, Rey E, et al. Phenytoin administration in the newborn and infant. *Brain Dev.* 2000; 22 (1): 35–40.
38. Van Rooij LGM, Toet MC, Van Huffelen AC, et al. Effect of treatment of subclinical neonatal seizures detected with aEEG: randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2010; 125 (2): e358–66.
39. Sankar R, Painter MJ. Neonatal seizures: after all these years we still love what doesn't work. *Neurology.* 2005; 64 (5): 776–7.
40. Maytal J, Novak GK, King KC. Lorazepam in the treatment of refractory neonatal seizures. *J Child Neurol.* 1991; 6 (4): 319–23.
41. Bartha A, Shen J, Katz KH. Neonatal seizures: multicenter variability in current treatment practices. *Pediatr Neurol.* 2007; 37 (2): 85–90.
42. Lagae L. Clinical practice: The treatment of acute convulsive seizures in children. *Eur J Pediatr.* 2011; 70 (4): 413–8.
43. Shany E, Benzaqen O, Waternberg N. Comparison of continuous drip of midazolam or lidocaine in the treatment of intractable neonatal seizures. *J Child Neurol.* 2007; 22 (3): 255–9.
44. Noh MR, Kim SK, Sun W, et al. Neuroprotective effect of topiramate on hypoxic ischemic brain injury in neonatal rats. *Exp Neurol.* 2006; 201 (2): 470–8.
45. Kim J, Kondratyev A, Gale K. Antiepileptic drug induced neuronal cell death in the immature brain: effects of carbamazepine, topiramate, and levetiracetam as monotherapy versus polytherapy. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007; 323 (1): 165–73.
46. Abend NS, Gutierrez-Colina AM, Monk HM, et al. Levetiracetam for treatment of neonatal seizures. *J Child Neurol.* 2011; 26 (4): 465–70.
47. Dzahl VI, Brumback AC, Staley KJ. Bumetanide enhances phenobarbital efficacy in a neonatal seizure model. *Ann Neurol.* 2008; 63 (2): 222–35.

Prispelo 11. 10. 2010