

## NEONATALNE KONVULZIJE

BISERKA REŠIĆ\*

*Prepoznavanje epileptičnih napadaja u novorođenčeta je izuzetno važno jer novorođenčadi pokazuju različite oblike motornih paroksizmalnih pojava, koji svi ne predstavljaju epileptičke napadaje. Rizik od napadaja je relativno visok u prvom mjesecu života i predstavljaju jedini simptom neurološke bolesti. Uzrok je često multifaktorijalni. Liječenje konvulzija mora se započeti rano. Klinički oblik napadaja ovisi o maturaciji mozga. Prema kliničkom obliku napada, promjenama u EEG-u i ishodu, epileptičke sindrome dijelimo na maligne i benigne epileptičke sindrome, koji također mogu biti uzrokovani genetskim poremećajima, kao što su benigne obiteljske, kod kojih poremećaja gena uzrokuje poremećaje kalijevih kanala. Konvulzije koje se pojavljuju u epileptičkim sindromima često ne reagiraju na antiepileptičku terapiju. Konvulzije u nezrelom mozgu uzrokuju ireverzibilne promjene na sinapsama, što može i dalje podržavati napadaje. Rano dijagnosticiranje neonatalnih epileptičkih napadaja važno je za otkrivanje strukturalnih promjena u mozgu, koje često i genetski uvjetovani, kao i potrebe posebnog liječenja. U radu se također raspravlja o liječenju konvulzija u akutnom napadaju kao i o nastavku liječenja.*

Deskriptori: NEONATALNE KONVULZIJE, GENETSKI UZROK, SINAPSE, PIRIDOKSIN OVISNE KONVULZIJE, MANJAK TRANSPORTERA GLUKOZE

## Uvod

Nezreli mozak novorođenčeta je visoko rizičan i osjetljiv za pojavu konvulzija i često su odraz neuroloških bolesti u novorođenačkoj dobi. Neonatalne konvulzije se označavaju kao abnormalne, stereotipne kliničke manifestacije (događaji), koji nastaju od abnormalnih "hipersinkronih" promjena u neuronima. Novije studije sve više u definiciju uključuju i promjene vezane za EEG korelat i na taj način daju važnost EEG poligrafiji u dijagnostici konvulzija u neonatalno doba (1-4). Definiraju ih kao:

- Epileptičke konvulzije koje imaju u EEG-korelat epileptičkih izbijanja (4, 5).
- Neepileptičke konvulzije-klinički fenomeni bez odgovarajućeg EEG korelata (6).

- EEG konvulzije: EEG epileptičke promjene bez kliničkog korelata (4-7).

Rana dijagnoza novorođenačkih konvulzija je veoma važna radi dijagnostičkih i terapijskih postupaka, što je bitno za kasniju prognozu (3). Učestalost neonatalnih konvulzija prema dostupnim studijama se kreće od 3,5-4,4 / 1000 živorođene djece s tendencijom povećanja u novorođenačadi s porođajnom težinom ispod 1500 grama čak do 57,4% na 1000, dok u novorođenačadi s porođajnom težinom od 2500 grama do 3999 grama je 2,8 na 1000 živorođene djece (3, 4). U 64% novorođenačadi konvulzije se pojavljuju u prvom danu života, dok je kasnije manje učestala pojava, a nakon trećeg dana javljaju se u svega oko 16% novorođenačadi. Konvulzije se na porodu vrlo rijetko javljaju, a ako su prisutne obično su povezane za prenatalno oštećenje, odnosno ranu encefalopatiju (2-4). Patofiziologija neonatalnih konvulzija ovisna je o anatomskim i biokemijskim karakteristikama mozga u razvoju. Kao posljedica ponavljanih napadaja dolazi do promjena neurogeneze sa posljedičnim neurorazvojnim odstupanjima (3).

Novija saznanja kao i bolje dijagnostičke mogućnosti omogućavaju bolje razjašnjenje uzroka neonatalnih konvulzija, a time i adekvatno liječenje, što je važan čimbenik za prognozu neurorazvojnog ishoda (2-4).

PATOFIZIOLOGIJA NASTANKA  
NEONATALNIH KONVULZIJA

Novorođenče ima ograničeni repertoar iskazivanja teškoća pa su konvulzije često jedina neurološka manifestacija ozbiljne bolesti središnjeg živčanog sustava ili pratećega podliježećeg poremećaja (3). Neuronu nezrelog mozga imaju pojačanu osjetljivost za napadaje. Velika i nagla depolarizacija neurona unutar korteksa središnjeg živčanog sustava može se manifestirati kao napad, a posljedica su poremećaja ravnoteže ekscitacije i inhibicije i to u korist ekscitacije (8). Za pravilan rad stanice potreban je sinkroni rad kalijeve-natrijeve pumpe zašto mora biti osigurana dovoljna količina energije preko adenozin trifosfata (ATP) (8-10). Smatra se da bi ekscitativna depolarizacija zbog poremećaja produkcije energije mogla utjecati na poremećaje rada kalijeve-natrijeve pumpe (8-10).

\*KBC Split  
Klinika za dječje bolesti

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

Tablica 1.  
Glavni uzroci novorođenačkih konvulzija u odnosu na vrijeme početka napada i učestalost

Table 1  
Major Causes of Neonatal Seizures in Relation to Time of Seizure Onset and Relative Frequency

	VRIJEME POČETKA TIME OF ONSET		UČESTALOST RELATIVE FREQUENCY	
	0-3 DANA (DAYS)	>3 DANA (DAYS)	NEDONOŠČE (PREMATURE)	TERMINSKO NOVOROĐENČE (FULL TERM)
Hipoksično ishemička encefalopatija Hypoxic-ischemic encephalopathy	+		+++	+++
Intrakranijsko krvarenje Intracranial hemorrhage	+	+	++	+
Intrakranijska infekcija Intracranial infection	+	+	++	++
Razvojne anomalije Developmental defects	+	+	++	++
Hipoglikemija Hypoglycemia	+		+	+
Hipokalcemija Hypocalcemia	+	+	+	+
Drugi metabolički poremećaji Other metabolic disorders	+			+
Epileptički sindromi Epileptic syndromes	+	+		+

U hipoksično-ishemičkim stanjima kao i u hipoglikemiji smanjeno je stvaranje energije zbog neadekvatnog iskorištavanja glukoze, a ujedno dolazi do povećanja razine ekstracelularnog 7 glutamata zbog ekscitativnog sinaptičkog oslobađanja na završecima živčanih stanica i stanicama glije sa posljednjom pojačane ekscitacije neurona (8, 10). Za pojavu konvulzija također je odgovorna smanjena inhibitorna aktivnost GABA-e. Aktivacija GABA receptora preko kloridnih iona (Cl<sup>-</sup>) u nezrelom mozgu utječe na izlazak kloridnih iona iz stanice i dovodi do ekscitacije (3, 8-10).

Intenzivni proces sazrijevanja mozga se nastavlja i poslije poroda. Cerebralna kortikalna organizacija, sinaptogeneza, mijelinizacija kao i dendritičko i aksonalno grananje se intenzivno nastavlja u prvim mjesecima života. Uz anatomске promjene dolazi i do neurofizioloških promjena (3, 10). U limbičkom sustavu i neokortikalnim regijama razvijaju se ekscitatorni mehanizmi prije inhibitor-

nih kao što su NMDA receptori i AMPA receptori te ranije spominjani GABA receptori, a uz to još i nedovoljno razvijena supstancija nigra kao sustav za inhibiciju napadaja (3, 8, 10). Zbog anatomskih i neurofizioloških karakteristika nezrelog mozga, smanjeno je širenje električnog potencijala te kao rezultat istih promjena ne nalazimo korelat EEG promjena sa određenim tipovima napadaja (3, 5, 7). Neuron nezrelog mozga iako imaju pojačanu osjetljivost za napade, nemaju pojačanu osjetljivost za smrt stanice, međutim konvulzije mogu mijenjati stanične i molekularne procese na razini neurotransmiterskih receptora kao i ionskih kanala, što se odražava na mijenjanje sinaptičke organizacije pa i neurogeneze, što u konačnici ima za posljedicu poremećaj u razvoju mozga (3, 10).

#### MOGUĆI UZROCI NOVOROĐENAČKIH KONVULZIJA

Neonatalne konvulzije su često multifaktorijalne, a učestalost pojedinih etioloških čimbenika može biti povezana sa

gestacijskom dobi, može ovisiti o regionalnoj pripadnosti ili o drugim vanjskim čimbenicima (4). Raznolikost etioloških čimbenika nije moguće svu prikazati, ali iznijeti će se oni koji su bitni za ranu dijagnozu i mogućnost liječenja (Tablica 1).

*Hipoksično ishemička encefalopatija* (HIE) je jedan od najčešćih uzroka konvulzija u neonatalnoj dobi, smatra se da uzrokuje oko 50-65% od svih konvulzija. Većinom se javljaju u prvih 12 sati, iako pojavnost može biti i unutar prvih 72 sata. Najučestaliji oblik konvulzija, koji prati HIE su "subtle" konvulzije. Uz HIE obično je prisutna hipoglikemija, hipokalcemija, a kao dodatna komplikacija i intrakranijalno krvarenje, te je važno sve ovo i isključiti (1, 4).

*Intrakranijalno krvarenje* (IVK) može biti uzrok konvulzijama u prvih 7 dana života. Konvulzije zbog subarahnoidalnog ili subduralnog krvarenja češće su u donošene djece, dok uzrok neonatalnih konvulzija u nedonošene djece je intraventrikularna hemoragija (2). Krvarenje u germinativni matriks je prisutno u nedonoščadi, a konvulzije se pojavljuju u prva tri dana života. Manifestacija i učestalost konvulzija u novorođenčadi s krvarenjem u germinativni matriks ovisi o težini-stupnju IVK i širenju na parenhim. Prijevremeno rođeno novorođenče sa teškom intraventrikularnom hemoragijom i parenhimalnom lezijom razvije konvulzije u drugom dijelu prvog tjedna (2, 4).

*Novorođenačke infekcije* mogu biti bakterijske i nebakterijske, a uzrok su 5-10% novorođenačkih napadaja (3, 4). Noviji radovi opisuju da oko 26% neonatalnih konvulzija ima genezu u virusnim infekcijama (citomegalovirus, Herpes virusi, Epstein Barr virus, Parvo virus, coxsackievirus B, Rubella) (3, 4, 10). Antenatalna infekcija toxoplasmom i AIDS su također jedan od uzroka neonatalnih konvulzija u neonatalnom razdoblju, osobito u prvim danima života. U prvih sedam dana života i druge infekcije središnjeg živčanog sustava mogu biti uzrok napadaja. Najčešće izolirane patogene bakterije su Streptococcus grupe B, Escherichia coli, Listeria spp., Staphylococcus i Pseudomonas species. Stoga na-

Tablica 2.  
Glavni metabolički poremećaji povezani s novorođenačkim konvulzijama

Table 2  
Major Metabolic Disturbances Associated with Neonatal Seizures

Hipokalcemija Hypocalcemia
Hipokalcemija i hipomagnezemija Hypocalcemia and hypomagnesemia
Intoksikacija lokalnim anestetikom Local anesthetic intoxication
Hiponatremija Hyponatremia
Hiponatremija, posebno vrijeme korekcije Hyponatremia, especially during correction
Aminoacidopatije, posebno neketotična hiperglicinemija Amino acidopathy, especially nonketotic hypoglycemia
Organske avidurije Organic acidopathy
Hiperamonijemija, često povezana s acidopatijama Hyperammonemia, often associated with acidopathies
Mitondrijski poremećaji (piruvat dehidrogenaza, citokrom-c oksidaza) Mitochondrial disturbance (pyruvate dehydrogenase, cytochrome-c oxidase)
Peroxisomski poremećaji (Zellweger sindrom, novorođenačka adrenoleukodistrofija) Peroxisomal disturbance (Zellweger syndrome, neonatal adrenoleukodystrophy)
Piridoksin ovisne konvulzije Pyridoxine dependency
Napadi koji reagiraju na folnu kiselinu Folinic acid-responsive seizures
Defekt transportera glukoze Glucose transporter deficiency

pominjemo važnost lumbalne punkcije u novorođenčadi sa konvulzijama radi isključenja meningitisa (3, 4, 10).

*Razvojne malformacije mozga:* Uvođenjem novijih slikovnih pretraga u dijagnostici neonatalnih konvulzija povećava se prepoznavanje malformacija mozga naročito onih vezanih za migraciju neurona. Poznato je da normalni razvoj mozga započinje oko 24. tjedna gestacije sa proliferacijom u području periventrikularne zone a nakon toga postmitotički neuroni putem radijalne glije započinju svoju migraciju do korteksa pod kontrolom određenih gena. U slučaju poremećaja gena ili nekog drugog čimbenika dolazi do poremećaja u migraciji. Najčešće malformacije poremećaja migracije su cerebralna disgeneza, ektopija, pahigirija do potpunog razvoja lizencefalije. U klasičnoj lizencefaliji moždana kora je glatka, girusi su odsutni ili su oskudni,

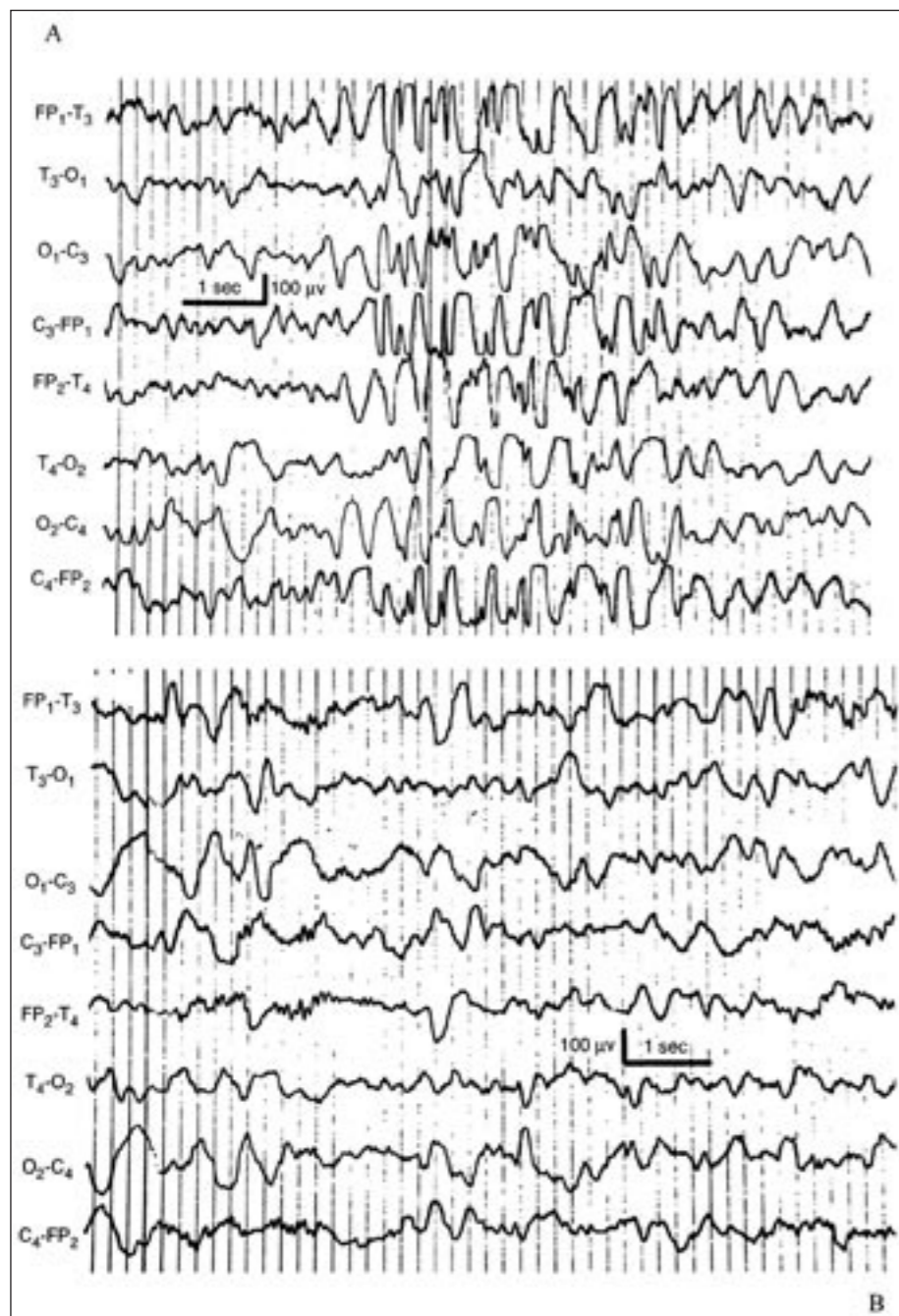
moždana kora je debela, bijela tvar je reducirana, korpus kalozum nedostaje, a moždane komore su proširene. Za ovo su odgovorna dva gena: LIS1 na kromosomu 17p i DCX na kromosomu Xq (3, 4, 8, 10, 13).

*Metabolički poremećaji:* Neonatalne konvulzije u prvim danima života vezane su uglavnom za prolazne metaboličke poremećaje kao što su hipoglikemija, hipokalcemija i hipomagnezemija ili pak hipo-hipernatremija (1, 3, 4, 10). Neonatalne konvulzije također mogu biti uzrokovane i nasljednim metaboličkim greškama, iako u mnogim metaboličkim bolestima konvulzije nisu dominantan klinički simptom (3, 10). Međutim, one mogu biti osnovni simptom u piridoksin ovisnim konvulzijama, neketotičnoj hiperglicinemiji, kod manjka "sulfite oxidase", konvulzijama koji reagiraju na folnu kiselinu i kod glukoza transporter

defekta (GLUT-1 deficiency). Takve konvulzije su često refrakterne na uobičajenu antiepileptičku terapiju (3, 4, 14, 16) (Tablica 2). Nasljedne metaboličke bolesti iako nisu učestali uzrok neonatalnih konvulzija važno je rano prepoznati radi pravovremenog liječenja i bolje prognoze.

*Piridoksin ovisne konvulzije* se autosomno recesivno nasljeđuju, a nastaju zbog nedostatka antioksidanta, uzrokovane su mutacijom u ALDH7A1 gen (3, 4, 14). Napadi započinju neposredno nakon poroda ili već intrauterino, iako se mogu javiti i u kasnijoj dobi, ali uvijek prije 18 mjeseci. Dijagnoza se može predvidjeti zbog prisustva periventrikularnih cista i krvarenja s posljedičnim razvojem hidrocefalusa. Također mogu biti prisutni strukturalni razvojni poremećaji kore mozga (3, 4, 14). Konvulzije su obično multifokalne. Generalizirane toniko-kloničke konvulzije su vrlo rijetki tip napada u neonatalno doba, ali se mogu manifestirati u novorođenčadi s piridoksin ovisnim konvulzijama. EEG promjene pokazuju obostrano sinkrono generalizirana izbijanja visoko voltažne aktivnosti 1-4 Hz, s intermitentnim šiljcima i zašiljenim valovima (1, 3, 4, 7, 14) (Slika 1). Konvulzije su uzrokovane poremećajem dekarboksilaze glutamične kiseline (glutamične acid dekarboksilaze), čiji je vitamin B6 kofaktor, a to rezultira u smanjenom stvaranju GABA-e kao inhibitornog neurotransmitera (3, 14). Dijagnoza se postavlja na temelju prestanka napadaja nakon davanja piridoksina 50-100 mg/kg/TT intravenski i povećane razine pipekolične kiseline u plazmi i likvoru (3, 14).

*Deficit piridoksin-5-fosfat oksidaze (PNPO)* dovodi do poremećaja u sintezi piridoksin 5-fosfata. Enzim PNPO sudjeluje u sintezi piridoksin fosfata. Bez PNPO, piridoksin i pridoksamin ne mogu se konvertirati u piridoksal fosfat, aktivni metabolit, te ovisi o egzogenom unosu piridoksala (15, 16). Nedostatak istog dovodi također do pojave ranih konvulzivnih napadaja, koji ne reagiraju na uobičajenu antiepileptičku terapiju. Nasljeduje se autosomno recesivno, poznat je genski lokus na 17 kromosomu (15, 16). Za prekid napadaja mora se davati piridoksal fosfat (3, 16). Utvrđena su dva različita PLP-



Slika 1.  
EEG promjene prije i nakon davanja piridoksina u novorođenčeta s piridoksin ovisnim konvulzijama: A prije davanja i B nakon davanja piridoksina

Figure 1  
Pyridoxine response in a newborn with pyridoxine dependency: A before and B after pyridoxine

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 sa povišenom razinom glicina u plazmi upućuje da su enzimi ovisni o PLP-u deficitni. Ovaj poremećaj može biti isključen tek nakon kompletne biokemijske obrade.

Novorođenčad sa epileptičkom encefalopatijom trebalo bi liječiti PLP-om zajedno sa 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 raniji tretman (3, 4, 15, 18).

*Sindrom "folinic acid responsive"* konvulzije prvi je opisao Hyland 1995. (18, 19). U ovoj bolesti napadi obično započinju u dobi od 2 sata do 5 dana nakon poroda, iako intrauterina štućavica može biti prvi simptom. Klinička manifestacija oblika napadaja su mioklonički i klonički, te su često udruženi s apnejama (3, 4, 18, 19). EEG promjene pokazuju diskontinuiranu osnovnu aktivnost uz multifokalni šiljak i zašiljene valove. Magnetska rezonanca pokazuje u T2-weighted povećani signal bijele tvari ili atrofiju mozga. Nasljeđivanje je autosomno recesivno. Patofiziološki mehanizam konvulzija s prestankom napada nakon davanja folne kiseline je još uvijek nejasan (19).

*Poremećaj kobalamina* je urođena greška intracelularnog metabolizma kobalamina što rezultira manjkom B12 vitamina, a karakteriziran je visokom razinom metilmalonične kiseline u plazmi, homocistina i homocisteina (20, 22).

De Vivo je 1991. opisao bolest - *defekt proteinskog prenosioca za glukozu* (GLUT 1) koji onemogućava prijenos glukoze iz krvi u likvor (16, 23, 24). Rezultat toga je smanjena razina glukoze u likvoru uz urednu razinu glukoze u krvi, što rezultira učestalim konvulzijama i razvojem epileptičke encefalopatije (16, 23, 24). Poremećaj se nasljeđuje autosomno dominantno, a odgovoran je GLUT-1 gen koji se nalazi na prvom kromosomu (3, 4, 10, 16, 23, 24). Ketogena dijete je jedini izbor terapije kod djece sa ovim poremećajem. Osim ketogene dijetete u terapiji pacijenata s manjkom GLUT-1, pokušava se davati tiotična kiselina koja se daje kao suplement u hrani (200-600 mg dnevno), jer povećava ekspresiju GLUT-1 (16, 19).

*Neketotična hiperglicinemija* (NKH) je poremećaj metabolizma glicina koji se nasljeđuje autosomno recesivno. Incidencija je 1:200000. Poremećaj nastaje na razini molekularnog defekta tzv. "glicin cleavage sistem-a" (GCS) zbog čega dolazi do akumulacije glicina koji je ekscitotoksičan jer inhibira postsinaptičke receptore osjetljive na strihnin u leđnoj moždini i moždanom deblu, a ekscitatorno stimulira glutaminične N-Metil-D-aspartat receptore, što rezultira

konvulzijama i oštećenjem mozga (28, 29). Javlja se već u neonatalnom razdoblju. Većina novorođenčadi je bez simptoma u prva 24 sata, međutim neurološki simptomi progrediraju i očituju se sa letargijom, hipotonijom, poremećajem hranjenja, apnejom, konvulzijama, štućanjem (28-30). Većina pacijenata završi u komi i umire nakon par tjedana dok preživjeli često imaju tešku mentalnu retardaciju, spastičnost, mikrocefaliju i nekontrolirane napade (28, 30). Dijagnoza se temelji na hiperglicinemiji i hiperglicinuriji u odsutnosti drugog poremećaja organskih kiselina. Također je razina glicina povišena u likvoru. EEG nalaz pokazuje "burst suppression". MR pokazuje poremećen stupanj mijelinizacije. U terapiji je važna restrikcija proteina, djeteta bez glicina i serina, te se daju određeni lijekovi koji mogu ublažiti kliničku sliku, ali adekvatne terapije nema. Tako se daje Ketamin (8 mg/kg/dn u 4 doze), Triptofan (100-150 mg/kg/dn), Dextrometorphan (5-35 mg/kg/dn u 3 doze). Preporuča se i Benzoat (500-750 mg/kg/dn) kao dodatna terapija. S obzirom na težinu kliničke slike novorođenčad sa ovom bolesti su često na respiratoru, a ponekad je potrebna eksangvinotransfuzija (ET) i peritonealna dijaliza (28, 30).

*Izolirani manjak sulfat oksidaze i manjak molibden kofaktora* (kombinirani manjak sulfat oksidaze, ksantin dehidrogenaze i aldehid oksidaze) su autosomno recesivne bolesti s istom kliničkom simptomatologijom i oštećenjima mozga. Obično su ta novorođenčad rođena na termin sa pojavom konvulzija u prvom ili drugom tjednu života, poremećajima hranjenja, hipotonijom ili rigiditetom udova. Mogu imati dizmorfičan izgled lica, kataraktu, a najznačajniji je nalaz slikovnih pretraga mozga koje prikazuju šupljine u bijeloj tvari mozga. Dijagnoza se postavlja na temelju nalaza velike količine sulfata, thiosulfata, S-sulfocisteina i taurina a niske razine sulfata i cistina. Ako se radi o molibden kofaktor manjku onda je povećana količina ksantina i hipoksantina, a značajna je hipouricemija. Dijagnoza se može postaviti i na temelju DNA analize, a moguća je i prenatalna dijagnoza. Nema adekvatne terapije (31).

*Sindrom manjka kreatina* je nedavno opisani sindrom kao nasljedni poremećaj

metabolizma kreatina. Radi se o dva autosomno recesivna poremećaja u sintezi kreatina: nedostatak gvanidoacetat metiltransferaze (GAMT) i arginoglicin amidinotransferaze (AGAT) i treći X vezani poremećaj odnosi se na nedostatak kreatin prenosioca (CRTR). Kod sva tri poremećaja vrlo rano dolazi do pojave konvulzija i neuroloških odstupanja. Dijagnoza se temelji na povećanoj količini gvanidoacetata u urinu, plazmi i likvoru, odsutnosti kreatina i fosfokreatina, te na odsutnosti enzima u fibroblastima, limfocitima i amnionskoj tekućini. Akumulacija gvanidoacetata u mozgu može se prikazati magnetskom spektroskopijom. Tretman je moguć kod nedostatka GAMT i AGAT dok kod CRTR nema adekvatnog tretmana (32).

*Drugi uzroci:* sve veći broj majki ovisnica može imati za posljedicu konvulzije vezano za apstinencijski sindrom. Neki lijekovi kao što su teofilin, doxapram i injekcija lokalnog anestetika mogu uzrokovati konvulzije (3). Novorođenačke konvulzije su jedna od prvih manifestacija neurokutanih sindroma posebno tuberozne skleroze, inkontinencije pigmenti i rjeđe neurofibromatoze (2, 4). Od gore navedenih uzroka mislim da bi bilo važno napomenuti djelovanje lokalnog anestetika, osobito vezano za epiduralnu anesteziju, sa kliničkom slikom konvulzija u prvih 6 sati života. Ostali prisutni simptomi su niski Apgar scores, apneja, hipotonija kao i dilitirane pupile i fiksirani pogled. Ovakva klinička slika se može zamijeniti sa hipoksičko-ishe-mičkom encefalopatijom (33, 34).

Među metaboličkim poremećajima koji se pojavljuju sa novorođenačkim konvulzijama svakako je potrebno misliti na mitohondriopatije i peroksizmalne poremećaje koje je sve nemoguće u ovom radu opisati. U etiologiji neonatalnih konvulzija ubrajamo i novorođenačke sindrome koje se definiraju po dobi pojave napadaja, tipu napadaja, EEG promjenama i kasnijoj prognozi. Dijelimo ih na benigne i maligne (1, 4).

U benigne sindrome spadaju:

*Benigne obiteljske novorođenačke konvulzije*, autosomno dominantni poremećaj smješten na dva kromosomska lo-

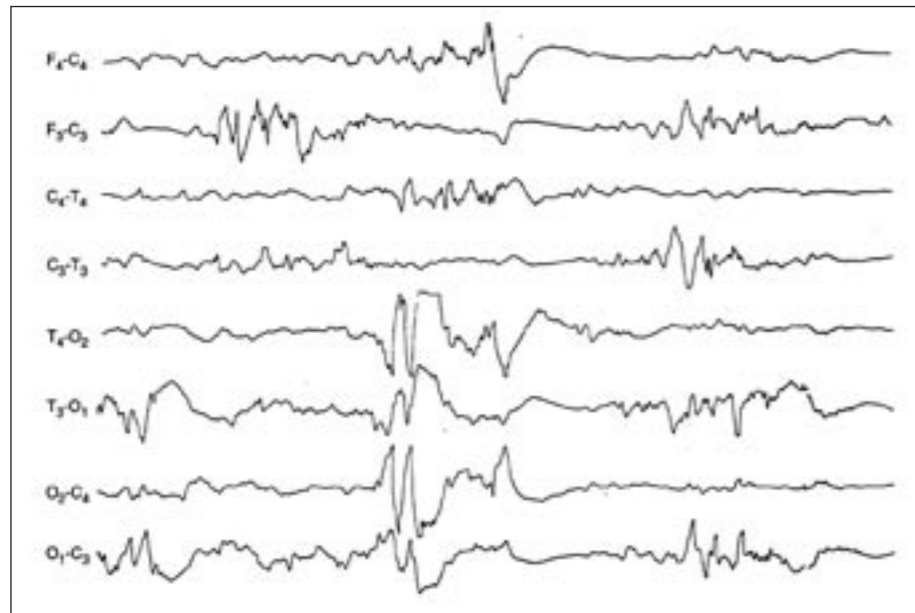
kusa 2q13.2 i 8q24 odgovoran za promjene voltaže-"voltage-gated" na kalijevim kanalima i za hiperpolarizaciju membrane (11). Dva su poznata gena. Dokazano je da ovaj poremećaj može biti uzrokovan mutacijom KCNQ<sub>2</sub>, poznato je oko 35 mutacija. Drugi gen je KCNQ<sub>3</sub> i poznate su samo tri mutacije (35, 37). Rett i Teubel su 1964. prvi opisali poremećaj. 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 napadi u kasnijoj dobi su generalizirani toničko-klonički, a mogu biti izazvani vanjskim čimbenicima kao što su buka ili povećana anksioznost (35, 36). Neurološki status je uredan. EEG zapis je uredan ili je rijetko žarišno promijenjen (35,37).

*Benigne idiopatske neonatalne konvulzije* se javljaju od 3. do 7. dana života. Najčešći oblik napadaja je klonički. Apneje mogu biti izolirane ili se javljaju uz kloničke napadaje. U EEG vide se promjene oblika šiljaka. Prognoza je dobra (3, 4).

U teške (maligne) sindrome novorođenačke dobi spadaju:

*Rana novorođenačka mioklona epilepsija* koju karakterizira dob javljanja u prva tri mjeseca života, miokloni napadi, karakterističan EEG zapis tipa burst-suppression (Slika 2). Djeca kasne u psihomotornom razvoju. Napadi su tvrdokorni, refraktorni na terapiju. Kasnije prelaze u druge oblike epilepsijskih sindroma. Etiologija je obično povezana uz metaboličke bolesti (Tablica 3) (1, 4).

*Rana infantilna epileptička encefalopatija-sindrom Ohtahara*. Vrlo je sličan prethodnom, ali tip napadaja je uglavnom tonički, i uglavnom parcijalni. Uzrokovan je strukturalnim promjenama mozga (1, 3). EEG zapis je tipa "burst suppression" u budnosti i spavanju (Slika 2). Ovaj sindrom poslije najčešće prelazi u sindrom West i potom u Lennox-Gastaut. Djeca pokazuju različite stupnjeve psihomotornog zaostajanja. Kontrola napadaja se teško postigne (Tablica 3) (1, 4).



Slika 2.  
Elektroencefalogram-burst-suppression obrazac  
Figure 2  
Electroencephalogram-burst suppression pattern

#### KLINIČKI OBLICI NOVOROĐENAČKIH KONVULZIJA

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

- Tonički (fokalni i generalizirani) - mogu zahvatiti samo jedan ekstremitet ili cijelo tijelo (tonička ekstenzija mišića ekstremiteta i trupa koja nalikuje opistotonusu). Generalizirani oblik javlja se obično bez istodobnih EEG promjena, dok su fokalni tonički napadi često popraćeni iktalnim EEG promjenama.
- 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.
- 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.

- 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 predivide (1, 4).

#### DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA NEONATALNIH KONVULZIJA

Često puta nekonvulzivni pokreti zbog sličnosti sa konvulzijama mogu biti krivo dijagnosticirani, zato nam je vrlo važno da u dijagnosticiranju neonatalnih konvulzija imamo video EEG poligrafiju.

Podrhtavanje 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. Nisu prisutni abnormalni pogledi ili očni pokreti. Obično se pojavljuje na vanjski podražaj. Prestaju ako ih se prekine sa pasivnom fleksijom i nemaju autonomne simptome (3, 4, 6).

Benigni neonatalni mioklonus tijekom spavanja: javlja se za vrijeme NREM faze spavanja u novorođenačadi i dojenčadi tijekom prvih tjedana života. Klinički se izražava mioklonim trzajem, koji je obično sinkron i ponavlja se zahvaćajući gornje ili donje ekstremitete ili oboje. Benzodiazepini mogu povećati učestalost napadaja. EEG nalaz je uređan tijekom i nakon ataka (3, 6).

U prijevremeno rođene djece često su prisutne *distone kretnje*, koje također moramo razlikovati od konvulzija (3).

*Pokreti očima*: nekonjugirani pokreti očnih bulbusa kao i nistagmoidne kretnje ne moraju uvijek biti ekvivalent konvulzija (3).

*Hiperekpleksija* je rijetki neepileptički poremećaj koji je karakteriziran trzajevima kao "start" reakcija i toničkim spazmima kao reakcija na vanjske podražaje, zvučne, vizualne ili senzorne. Karakteristična je hipertoničnost mišića, uz hiperrefleksiju. Javlja se kontinuirani noćni mioklonus. Nasljeđuje se autosomno dominantno, iako postoje i slučajevi recesivnog nasljeđivanja. Riječ je o promjeni gena na 5. kromosomu, koji kodira alfa 1 podjedinica glicinskih receptora. Fiziološka abnormalnost odnosi se na povećanje ekscitatorske aktivnosti retikularne formacije u moždanom deblu. Alfa 1 podjedinica glicinskih receptora je odgovorna za ulazak Cl<sup>-</sup> u stanicu i poremećaj na toj razini smanjuje inhibitornu funkciju interneurona ledne moždine i moždanog debla. U liječenju se primjenjuju antidepresivi i miorelaksansi (3, 6).

U diferencijalnoj dijagnozi moramo biti oprezni pri razlikovanju apneje uzrokovane konvulzivnim napadajem od one uzrokovane nekom drugom bolešću (1, 4).

Tablica 3.

Razlike između Neonatalnih epileptičkih sindroma: Rana mioklona encefalopatija i Rana infantilna epileptička encefalopatija

Table 3

Different between Two Neonatal Epileptic Syndromes: Early Myoclonic Encephalopathy and Early Infantile Epileptic Encephalopathy (Ohtahara sy)

Klinička slika Clinical Features	Rana mioklona encefalopatija Early Myoclonic Encephalopathy	Rana infantilna epileptička encefalopatija Early Infantile Epileptic Encephalopathy
Glavni klinički tip napada na početku Major clinical seizures types at onset	Miokloni i fokalni klonički napadi > tonički spazmi Myoclonic and focal clonic seizures > "tonic spasms"	Tonički spazmi "Tonic spasms"
Elektroencefalografski interiktalni obrazac: Electroencephalographic interictal pattern:	Obrazac "burst suppression" Suppression burst	Obrazac "burst suppression" Suppression burst
- U odnosu na spavanje Relation to sleep	Pojačanje za spavanja Enhanced by sleep	Nema učinka None
- Razvoj Evolution	Perzistiranje obrasca "burst suppression" Persistent suppression burst	Prijelaz u hiposaritmiju Transition to hypsarrhythmia
Najčešći uzroci Most common cause	Metabolički poremećaji >> Metabolic disturbance >>	- Obostrane strukturalne lezije mozga (disgenetičke encefalopatije) >> Bilateral structural cerebral lesions (dysgenetic encephaloclastic) >>
Ishod Outcome	Strukturalni Structural	- metaboličke ili kriptogene metabolic or cryptogenic
	Loš Poor	Loš Poor

#### DIJAGNOSTIČKI PRISTUP

Za dijagnozu novorođenačkih konvulzija vrlo je važna dobro uzeta anamneza, osobito opisa napadaja. Posebno treba usmjeriti pozornost na opisivanje pokreta očima, položaja udova, promjenjive boje kože, vegetativnim simptomima te stanju svijesti tijekom napadaja. Anamnestički podaci o tijeku trudnoće i porođaja potrebno je uvijek uzeti. Posebno je važno istaknuti postojanje infekcije, gestacijskog dijabetesa i uporabu droge tijekom trudnoće, tijek i način porođaja, APGAR score te abnormalni pH krvi iz pupkovine. Bitno je naznačiti u kojem danu života se napadaj dogodio, jer npr. napadaji tijekom prva tri dana upućuju na perinatalnu asfiksiju i intrakranijalno krvarenje kao mogući uzrok, dok napadi nakon 4. dana života upućuju na sepsu, metaboličke bolesti itd. 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 (3, 4, 39).

Tijekom ispitivanja kliničkog statusa uz procjenu tjelesne težine i duljine novorođenčeta, važno je pratiti frekvenciju rada srca i disanja, tjelesnu temperaturu, 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), i hepatosplenomegaliju (može upućivati na metaboličke bolesti). Vrlo je važan i detaljan pregled kože radi neurokutanih biljega (npr. multiplih hipopigmentacija kod tuberozne skleroze ili *café au lait* pjega kod neurofibromatoze tip 1) (3, 4).

U obradi novorođenačadi sa konvulzijama potrebno je napraviti ciljane laboratorijske nalaze: glukozu, hematokrit, bilirubin, elektrolite. Obavezna je lumbalna punkcija uz citološku, biokemijsku i mikrobiološku analizu likvora. Od ostalih laboratorijskih nalaza potrebno je napraviti acidobazni status, a kod sumnje na metaboličku bolest ketone u mokraći, aminokiseline u serumu i uri-

nu, organske kiseline u urinu, laktat, pihruvat i amonijak u serumu. Kod sumnje na konatalnu infekciju svakako uzeti serološku obradu, a i mikrobiološke pretrage. Od slikovnih pretraga na prvo mjesto dolazi ultrazvučni pregled mozga, koji je posebno pogodan za praćenje strukturalnih promjenama mozga kod perinatalnih oštećenja. Za bolju dijagnostiku metaboličkih bolesti kao i poremećaja razvoja kore mozga i drugih malformacija potrebno je napraviti kompjutoriziranu tomografiju (CT) mozga, odnosno magnetsku rezonanciju (MRI), a ako zahtjeva dodatna dijagnostika onda i MRI spektroskopiju ili difuzijsku MRI (1, 4).

Za dijagnozu neonatalnih konvulzija veoma je važno kontinuirano snimanje i to video EEG poligrafija ili "cerebral function monitoring" (CFM), osobito za razlikovanje neepileptičkih napadaja od epileptičkih. Za napomenuti je važnost uočavanja "električnih konvulzija" bez evidentnog kliničkog događanja (5, 7). Algoritam pretraga kod neonatalnih konvulzija uključuje sljedeće pretrage:

- laboratorijski nalazi: glukozu, hematokrit, bilirubin, elektroliti (Na, Ca, Mg);

Tablica 4.  
Terapija u napadu novorođenačkih konvulzija  
Table 4  
Acute Therapy of Neonatal Seizures

Hipoglikemija Hypoglycemia
Glucose, 10% solution: 2 mL/kg, IV Glukoza, 10% 2ml/kg, IV
No Hypoglycemia Bez hipoglikemije
Phenobarbital: 20 mg/kg, IV (1-2 mg/kg/min) Fenobarbiton 20 mg/kg, IV (1-2 mg/kg/min)
<i>If necessary:</i> <i>Ako napad traje:</i>
Additional phenobarbital: 5 mg/kg IV to a maximum of 20 mg/kg Ponoviti femiton 5 mg/kg IV do maksimalno 20 mg /kg
<i>Napad se nastavlja</i> <i>Seizures continue</i>
Phenytoin/Phosphophenitoin: 20 mg/kg, IV (0.5-1.0 mg/kg/min) Fenitoin/Fosfofenitoin: 20 mg/kg, IV (0.5-1.0 mg/kg/min)
<i>Napad traje</i> <i>Seizures prolonge</i>
Lorazepam: 0.05-0.10 mg/kg, IV Diazepam: 0.1-0.3 mg/kg, IV Midazolam: 0.2 mg/Kg; then, 0.1-0.4 mg/kg/hr, IV
Other (as seizures prolonge) Nepileptički lijekovi ako napad traje
Calcium gluconate, 5% solution: 4 mL/kg/hr, IV Kalcium glukonat, 5%: 4 ml/kg/S, IV
Magnesium sulfate, 50% solution: 0.2 mL/kg Magnezium sulfat, 50%: 0.2 ml/kg,
Piridoksal 5-fosfat, 30 mg/kg/dnevno Pyridoxal-5-phosphate, 30 mg/kg/day
Folna kiselina, 4 mg/kg/dnevno Folinic acid, 4 mg/kg/day, PO

- lumbalna punkcija i biokemijski i mikrobiološki pregled cerebrospinalnog likvora;
- slikovne pretrage mozga: ultrazvučni pregled mozga, CT, MRI;
- elektroencefalografija (EEG) - polisomnografija;
- cidobazni status kod sumnje na metaboličku bolest;
- serološka obrada (TORCH) kod sumnje na infekciju;

- metabolička obrada: ketoni u mokraći, amonijak, aminoacidurija, određivanje laktata/piruvata.

#### LJEČENJE

Lijek izbora za prekid neonatalnih konvulzija je fenobarbiton (20 mg/kg i.v. polagano). Ako napadaj perzistira nakon pune doze, doza ponavljanja je 10 mg/kg nakon 20-30 minuta 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 (1, 4, 39). Kad se maksimalnom dozom fenobarbitona ne uspiju spriječiti konvulzije, ili se javne 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 fosfofenitoin koji ima manje neželjenih popratnih pojava, a može se davati i intramuskularno (40). Benzodiazepini se primjenjuju 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 diazepam (Tablica 4) (1, 4, 39, 40).

Kod neonatalnih konvulzija koje su refraktorne na antiepileptike prvog reda primjenjuju se lidokain, paraldehid, valproat, vigabatrin i topiramet. Najnovije preporuke o kupiranju refrakternih neonatalnih konvulzija su davanje piridoksina koji se aplicira 10 mg/kg i.v., iako neki preporučuju i veće doze do 200 mg/kg i.v. i folata 4 mg/kg dnevno peroralno (Tablica 4). 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 (3, 5). Za kontinuirano liječenje 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. Vrlo važna je odluka

o tome kad prestati s terapijom. Odluka je individualna, a ovisi o neurološkom statusu, uzroku konvulzija i EEG nalazu. Lijekove ćemo prestati davati u slučajevima urednog neurološkog statusa i normalnog nalaza EEG-a. U suprotnom, nastavljamo s terapijom i klinički pratimo dijete. Ako nakon mjesec dana nije bilo recidiva, a djetetov klinički status i EEG su normalni, postupno ukidamo terapiju. U slučajevima promijenjenog EEG nalaza, terapija se nastavlja uz redovite kontrole svaka 3 mjeseca (3, 4, 39).

#### LITERATURA

1. Tharp BR. Neonatal Seizures and Syndromes. *Epilepsia* 2002; 43 (3): 2-10.
2. Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification In *Diagnosis and management of neonatal seizures*. Lippincott-Raven 1998; 15-35.
3. Volpe JJ. Neonatal seizures. *Neurology of newborn*. Philadelphia: WB Saunders Elsevier 2008; 203-43.
4. Seshia SS, Huntsman RJ, Lowry NJ et al. Neonatal seizures: diagnosis and management. *Chin J Contemp Pediatr* 2011; 13: 81-100.
5. Kumar A, Gupta A, Talukdar B. Clinico-etiological and EEG profile of neonatal seizures. *Indian J Pediatr*; 2007; 74: 33-7.
6. Huntsman RJ, Lowry NJ, Sankarm K. Nonepileptic motor phenomena in the neonate. *Paediatr Child Health* 2008; 13: 680-4.
7. Lambroso CT. Neonatal seizures: gaps between the laboratory and the clinic. *Epilepsia* 2007; 48 (2): 83-106.
8. Johnstone MV. Development aspects of epileptogenesis. *Epilepsia* 1996; 37: 2-9.
9. Thoresen M, Hallstrom A, Whitelaw A et al. Lactate and pyruvate changes in the cerebral gray and white matter during posthypoxic seizures in newborn pigs. *Pediatr Res* 1998; 44: 7446-754.
10. Silvestron FS, Jensen FE. Neonatal seizures. *Ann Neurol* 2007; 62: 112-20.
11. Clayton GH, Owens GC, Wolff JS, Smith RL. Ontogeny of cation-Cl- cotransporter expression in rat neocortex. *Brain Res Dev Brain Res* 1998; 109: 281-92.
12. Guerrini R, Fillipi T. Neuronal migration disorders, genetics, and epileptogenesis. *J Child Neurol* 2005; 20: 287-99.
13. Tassi L, Colombo N, Garbelli R, Francione S, Russo GL, Mai R, Cardinale F, Cossu M, Ferrario A, Galli C, Brammerio M, Citterio A, Spreafico R. Focal cortical dysplasia: neuro-

pathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain* 2002; 125: 1719-32.

14. Baxter P. Pyridoxine-dependent and pyridoxine responsive seizures. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2001; 43: 416-20.
15. Hoffmann GF, Schmitt B, Windfuhr M, Wagner N, Strehl H et al. Pyridoxal 5-phosphate may be curative in early-onset epileptic encephalopathy. *J Inher Metab Dis*; 2007; 30: 96-9.
16. 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: 978-83.
17. 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. *Human Molecular Genetics*; 2005; 14 (8): 1077-86.
18. 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 (8): 562-9.
19. Torres OA, Miller VS, Buist NM, Hyland K. Folinic acid-responsive neonatal seizures. *J Child Neurology*. 1999; 14 (8): 529-32.
20. Lundgren J, Blennow G. Vitamin B12 deficiency may cause benign familial infantile convulsions: a case report. *Acta Paediatr*.1999; 88 (10): 1158-60.
21. 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.
22. Biancheri R, Cerone R, Rossi A, Schiaffino MC et al. Early-onset cobalamin C/D deficiency: epilepsy and electroencephalographic features. *Epilepsia* 2002; 43 (6): 616-22.
23. 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* 3 1999; 90-1.
24. Flourcken A, Michel MC, Voit T, Klepper J. Effects of anticonvulsants on GLUT1-mediated glucose transport and clinical implications (abstract). *Eur J Paediatr Neurol* 5 2001; 64.
25. Yudkoff M, Daikhin Y, Nissim I. The ketogenic diet: interactions with brain amino acid healing. *Epilepsy and the ketogenic diet* 2004; 185-99.
26. Stafstrom CE. Effects of fatty acids and ketones on neuronal excitability: implications for epilepsy and its treatment. *Fatty acids-physiological and behavioral functions* 2001; 273-90.
27. 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.
28. Seghal V, Ramji S. Nonketotic Hyperglycinemia in a Neonate. *Indian pediatrics* 1998; 278-80.
29. Nyhan WL. Nonketotic hyperglycinemia. *The Metabolic Basis of Inherited Diseases* 1998; 743-53.
30. Tada K. Nonketotic hyperglycinemia. *Inborn metabolic Diseases* 1995; 191-6.
31. Lyon G, Kolodny E, Pastores GM. Neurology of neonatal hereditary metabolic disease, In *Neurology of hereditary metabolic diseases*. Mc Graw-Hill, 2006; 3: 29-31.
32. Lyon G, Kolodny E, Pastores GM. Early infantile progressive metabolic encephalopathy, In *Neurology of hereditary metabolic diseases*. Mc Graw-Hill, 2006; 3: 129-30.
33. Lurie AO, Weis JB. Blood concentration of mepivacaine and lidocaine in mother and baby after epidural anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 106: 850-6.

34. De Praeter C, Vanhaesebrouck P, De PN, Govaert P et al. Episiotomy and neonatal lidocaine intoxication (letter). *Eur J Pediatr* 1991; 150: 685-6.
35. Leppert M, Novel K. + Channel Genes in Benign Familial Neonatal Convulsions. *Epilepsia* 2000; 8: 1066-7.
36. Miraglia del Giudice E, Coppola G et al. Benign familial neonatal convulsions (BFNC) resulting from mutation of the KCNQ2 voltage sensor. *Europ J of Human Genetics* 2000; 8: 994-7.
37. Vigevano F, Fusco L, Di Capua M et al. Benign infantile familial convulsions. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 608-12.
38. Heron SE, Crossland KM, Andermann E et al. Sodium channel defects in benign familial neonatal-infantile seizures. *Lancet* 2002; 360 (9336): 851-52. Erratum in *Lancet* 2002; 360 (9344): 1520.
39. Rešić B, Rešić J, Antičić M. Važnost etioloških čimbenika za liječenje neonatalnih konvulzija. *Paediatr Croat* 2008; 52.
40. 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: 485-9.
41. Heron SE, Crossland KM, Andermann E et al. Sodium channel defects in benign familial neonatal-infantile seizures. *Lancet* 2002; 360 (9336): 851-52. Erratum in *Lancet* 2002; 360 (9344): 1520.

*Summary*

NEONATAL CONVULSIONS

*B. Rešić*

*The recognition of epileptic seizures in newborn is challenging as neonates exhibit a variety of paroxysmal motor phenomena, some epileptic but others not. The risk of seizures is relatively high in the first month of life and seizures represent the most distinctive signal of neurological disease in the newborn period. Incidence of neonatal seizures occur in 3.5-4.4 / 1000 live births. Causes are often multifactorial. Treatable conditions, including inborn errors of metabolism, must be anticipated and considered early in the course. The distinction seizures is crucial for management. Clinical features of neonatal seizures are characteristic for immature brain. According to clinical manifestations, EEG changes and outcome, epileptic syndromes divide on malignant and benign epileptic syndromes. Some of them can be caused by genetic disorders and can be benign, familial convulsions underlying by channelopathies involving potassium channels. Convulsions of malignant epileptic syndrome are often refractory to antiepileptic therapy. Convulsions in immature brain can cause irreversible changes on synapses and can cause progression of convulsions. Early diagnosis of these disorders is important for detecting structural brain changes which have genetic cause and need specific treatment. The review also discusses treatment of neonatal convulsions in acute and later.*

Descriptors: NEONATE, SEIZURES, GENETIC, SYNAPSIS, PYRIDOXIN, GLUT-1