

DOPORUČENÉ POSTUPY ČESKÉ NEONATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI:

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 jde o křeče symptomatické. Epileptické syndromy s vazbou na neonatální období mají (v populaci zralých novorozenců) asi 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.

Moderní babictví 15, 2008

Ischemické postižení CNS (arteriální infarzáce).**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 podle 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 **elektroklínická disociace** – podle klinického a elektrografického průběhu mohou být křeče elektroklínické (klinický projev s EEG korelátem), elektrografické subklinické (pouze EEG korelát bez kliniky), klinické (bez průvodních 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 elektrogenезi těchto projevů (limbický systém, diencefalon, mozkový kmen), znemožňující jejich zachycení při konvenčním EEG záznamu (1).

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 třes v rámci hyperexcitability) (viz tab.).

Tab.2 Klasifikace novorozeneckých záchvatů (Volpe) (1)

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 (tychypnoe, tachykardie, bledost, salivace, změny TK a prokrvení)
Klonické ^b – fokální – multifokální	– častá – častá	– lokalizované záškuby, obvykle beze změny vědomí (tvář, končetiny jednostranně) – víceložiskové záškuby, simultánní nebo postupně migrující
Tonické – fokální – generalizované ^c	– častá – vzácná	– propnutí končetiny, asymetrická postura trupu nebo krku – tonická extenze končetin (připomínající decerebraci) nebo tonická flexe horních a extenze dolních končetin (připomínající dekortikační postavení)
Myoklonické ^d – fokální, multifokální – generalizované ^c	– vzácná – častá	– lokalizované záškuby končetin – jeden nebo několik záškubů – bilaterálních synchronních nebo flexe (častěji na horních končetinách)

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

^b Rytmičké 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.

Tab.3 Klinická diferenciální diagnostika (1)

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

IV. Diagnostika

Anamnéza a klinické vyšetření

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

Laboratorní vyšetření

- základní vyšetření
 - glykémie, acidobazická rovnováha a iontogram, Ca, Mg,
 - K.O + diff, CRP, IL6, hemokultura;
- likvorologické vyšetření
 - biochemické, cytologické a mikrobiologické,
 - event. PCR HCV, glykorhachie;
- 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 30 s, 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 samozřejmě 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

Je 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 případněm neurologickém nález. Délka terapie je dána zejména příčinou (symptomatické × idiopatické křeče), riziko „rozvoje“ epilepsie po novorozeneckých křečí se pohybuje mezi 10–30 %, jeho pravděpodobnost roste s tíží abnormality neurologického a EEG nálezu.

VI. Prognóza

- a) obecně (1, 6, 77):
 - 7–30 % úmrtí
 - 28–59 % abnormní vývoj
 - 20–26 % epilepsie
- b) podle etiologie křečí (1):
 - normální vývoj
 - 0 % závažná vývojová vada CNS
 - 10 % závažné formy PVH/IVH
 - 50 % HIE, hypoglykémie, bakteriální meningitida
 - 90 % subarachnoidální krvácení

- c) podle pozadí EEG záznamu (1, 7):
normální vývoj
hrubá abnormalita 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 Volpe Neurology of the Newborn, 4th ed. Philadelphia: WB Sanders, 2000, p. 129-159.
2. Mizrahi, EM. Neonatal seizures In Swaiman, KF., Ashwai, S. Pediatric Neurology Principles and Practice, 4th ed. Mosby-Elsevier, 2006, p. 257-277.
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, 2004.19, 2,p. 123-128.
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,p. 128-134.
6. Brunquell, P.J., et al. Prediction of outcome based on clinical seizure type in newborn infants. J Pediatr, 2002,140, p. 707-712.
7. Tekgul, H., et al. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. Pediatrics, 2006, 117,4, p. 1270-1280.
8. Sankar, R. Neonatal seizures, after all these years we still love what doesn't work. Neurology, 2005, 64, p. 776-777.
9. Levene, M. The clinical conundrum of neonatal seizures. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2002, 86, p. F75-F77.
10. Hcivlan, GB. Phenobarbitone, neonatal seizures and video-EEG. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2002, 86, p. F165-170.
11. Schubert, S. Neuroprotective effects of topiramate after hypoxia-ischemia in newborn piglets. Brain Res, 2005,1058,1-2, p. 129-136.

12. Castro Conde, JR. Midazolam in neonatal seizures with no response to phenobarbital. *Neurology*, 2005, 64, p. 876-879.