

## Drgawki noworodkowe

Mehran Mosley, MD

Lucile Packard Children's Hospital Palo Alto, Calif.

Doktorzy Mosley i Serwint deklarują brak jakichkolwiek powiązań finansowych mogących wpłynąć na niniejszy artykuł. Komentarz nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczonego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

**Neonatal Seizures.** Volpe JJ. Neurology of the Newborn. 5th ed. Philadelphia, Pa: Saunders; 2008: Chapter 5

**Neonatal Seizures: Do They Damage the Brain?** Thibault-Eyebalin M-P, Lortie A, Carman L. *Pediatr Neurol.* 2009; 40: 175-180

**Improving the Treatment of Neonatal Seizures: National Institute of Neurological Disorder and Stroke Workshop Report.** Silverstein FS, Jensen FE, Inder T, Hellstrom-Westas L, Hirtz D, Ferriero D. J. *Pediatr.* 2008; 153: 12-15

**Neonatal Seizures.** Zupanc ML. *Pediatr Clin North Am.* 2004; 51: 961-978

Drgawki noworodkowe związane są z nagłą depolaryzacją neuronów ośrodkowego układu nerwowego, co doprowadza do patologicznej synchronicznej czynności bioelektrycznej mózgu. Neurony mózgu noworodka są niedojrzałe i wrażliwe na uszkodzenie. Drgawki noworodków są częstym objawem chorób neurologicznych, w związku z czym wymagają natychmiastowej wnikliwej diagnostyki ich przyczyn oraz leczenia objawowego. Nawracające drgawki są związane z większym ryzykiem uszkodzenia neuronów, wystąpienia padaczki w przyszłości oraz deficytami poznawczymi w porównaniu z przedłużającymi się drgawkami.

Częstość występowania drgawek noworodkowych jest zmienna i zależy od wieku ciążowego oraz masy urodzeniowej. U wcześniaków ważących mniej niż 1500 g drgawki obserwuje się u 19-57 noworodków na 1000 żywych urodzeń. U dzieci ważących ponad 2500 g częstość występowania drgawek zmniejsza się do 2,8 na 1000 żywych urodzeń.

Encefalopatia hipoksemiczno-niedokrwienna jest najczęstszą przyczyną drgawek noworodkowych i odpowiada za 50-60%

przypadków. Drgawki pojawiają się zwykle w pierwszej dobie życia dziecka, a ich nasilenie może narastać z upływem czasu.

Przyczyną około 5-10% drgawek noworodkowych są zakażenia wewnątrzczaszkowe, a w krajach rozwijających się jest to najczęstsza ich przyczyna. Zakażenia wirusowe mogą być wywołane wirusem *Herpes simplex*, cytomegalowirusem i wirusem różyczki. Zakażenia bakteryjne wywołane są przez paciorkowce grupy B, pałeczki *Listeria monocytogenes* oraz *Escherichia coli*. Inną przyczyną drgawek noworodków może być wrodzona toksoplazmoza. Właściwe rozpoznanie i rozpoczęcie leczenia celowanego są kluczowe dla dalszego rokowania.

Przyczyną około 10% drgawek noworodków są krwotoki śródmózgowe. U wcześniaków krwotok śródmózgowy I i II stopnia zwykle nie powoduje drgawek. Krwawienie do kory mózgu i struktur podkorowych (stopień III i IV) często powoduje przetrwałe napady padaczkowe ogniskowe. U noworodków wypisanych ze szpitala należy brać pod uwagę urazy nieprzypadkowe (maltretowanie).

Krwotok podpajęczynówkowy może wywołać drgawki u dotychczas zdrowych noworodków, ale nie wiąże się z niekorzystnym rokowaniem neurologicznym. Z kolei u pacjentów z pourazowymi krwotokami podtwardówkowymi w 50% rozwijają się napady padaczkowe.

Innymi przyczynami drgawek noworodków są: dysplazja korowa, hipoglikemia, hipokalcemia, hipomagnezemia, hipo- i hipernatremia, wrodzone zaburzenia metaboliczne, takie jak zaburzenia metabolizmu aminokwasów, zaburzenia cyklu mocznikowego, zaburzenia mitochondrialne,  $\beta$ -oksydacji i niedobory witaminy B<sub>6</sub>.

Genetycznie uwarunkowane zespoły padaczkowe obejmują zespół łagodnych drgawek noworodków, które występują 15-20 razy dziennie i ustępują do końca pierwszego roku życia dziecka. Niekiedy napady są ograniczone do pierwszego tygodnia życia lub ustępują po 24 godzinach. Wczesna encefalopatia padaczkowa (zespół Ohtahary) może być

wywołana zaburzeniami rozwoju oraz migracji kory mózgowej i objawia się krótkimi, powtarzalnymi napadami skłonów mogących naśladować zespół Westa. W badaniu EEG obserwowana jest czynność bioelektryczna o charakterze wyładowanie-wyciszenie (burst-suppression). Leczenie zwykle jest nieskuteczne, a rokowanie niekorzystne.

Ze względu na niedokonaną mielinizację neuronów ośrodkowego układu nerwowego u noworodków niektóre ruchowe lub behawioralne napady padaczkowe mogą nie być rejestrowane przez powierzchniowe elektrody EEG, zwłaszcza gdy ognisko drgawkowe znajduje się w strukturach podkorowych mózgu. Z drugiej strony część nieprawidłowych wyładowań rejestrowanych w EEG może nie mieć odpowiednika w objawach klinicznych. Izolowane napady „elektrofizjologiczne” lub „kliniczne” są okresowo obserwowane u noworodków, u starszych dzieci są one rzadsze, ale częściej występują u nich typowe napady kliniczne z odpowiadającym im nieprawidłowym zapisem EEG.

Skąpoobjawowe napady padaczkowe częściowe, obserwowane głównie u wcześniaków, wywodzą się z rejonów podkorowych i nie mają korelacji z zapisem EEG. Zarówno u wcześniaków, jak i dzieci urodzonych o czasie najczęstszymi objawami klinicznymi napadów padaczkowych są objawy oczne. Często u wcześniaków obserwowane są: zbaczanie, rotacja, przetrwałe otwarcie powiek, fiksacja gałek ocznych lub synchroniczne ruchy ust oraz brak reakcji na bodźce. U dzieci urodzonych o czasie dominującymi objawami są skojarzony zwrot gałek ocznych, zrywania mięśniowe lub bezdech. Izolowany bezdech u wcześniaków często spowodowany jest inną przyczyną niż drgawki noworodków.

Napady kloniczne u dzieci urodzonych o czasie zwykle objawiają się rytmicznymi wolnymi skurczami mięśni. Ogniskowe napady kloniczne dotyczą skurczów określonej części ciała, twarzy, kończyny górnej lub dolnej po jednej stronie. Wielogniskowe napady kloniczne dotyczą kilku rozsianszych grup mięśniowych.

Napady toniczne objawiają się nadmiernym wyprostem kończyn lub odruchami posturalnymi. Napady toniczne ogniskowe objawiają się nadmiernym przeprostem określonej części ciała, natomiast napady uogólnione toniczne – zgięciem kończyn górnych i wyprostowaniem kończyn dolnych, naśladującym postawę sztywności z odkorowania.

Napady miokloniczne charakteryzują się szybkimi skurczami głównie mięśni zginaczy. Mogą one być ogniskowe lub uogólnione, pojedyncze lub mnogie w obrębie kończyn.

Czasami nadmiernie pobudliwe dzieci mogą być błędnie zdiagnozowane jako mające napady miokloniczne. Ale w odróżnieniu od dzieci chorych nie mają one zaburzonych ruchów gałek ocznych, a ruchy mimowolne przypominają drżenia, a nie mioklonie, nie występują też objawy autonomiczne. Ruchy są zależne od bodźca i ustępują w trakcie biernego zgięcia kończyn. Nadmierna pobudliwość może być związana z przetrwałym lub nadmiernie wyrażonym odruchem Moro, wpływem leków lub odstawieniem narkotyków przez karmiącą matkę.

Najważniejszym czynnikiem rokowniczym drgawek noworodkowych jest ich etiologia. Rokowanie pacjentów z łagodnymi rodzyn-

mi napadami drgawek noworodków jest dobre. W przypadku napadów padaczkowych związanych z chorobami mózgu bądź jego strukturalnymi uszkodzeniami prawdopodobieństwo występowania napadów w przyszłości jest większe. Istotnymi czynnikami prognostycznymi są również urodzeniowa masa ciała i wiek ciążowy. Spośród dzieci urodzonych o czasie z masą ciała powyżej 2500 g, u których wystąpiły drgawki w okresie noworodkowym, 60% będzie się rozwijać prawidłowo. Z kolei rozwój jedynie 20% wcześniaków z masą urodzeniową poniżej 1500 g będzie prawidłowy. Innymi czynnikami mającymi wpływ na rokowanie są: wynik w skali Apgar, wentylacja mechaniczna, objawy neurologiczne, zapis EEG oraz wynik badania przezczaszkowego USG. Każdy przypadek, ze względu na różną etiologię, wymaga indywidualnego podejścia diagnostyczno-terapeutycznego.

#### Komentarz

Drgawki noworodków powodują zaniepokojenie zarówno rodziców, jak i lekarzy. Dla wyjaśnienia przyczyny i odpowiedniego leczenia drgawek wywołanych zaburzeniami metabolicznymi, zakażeniami lub urazami głowy niezbędna jest diagnostyka różnicowa. Badania

na modelach zwierzęcych wykazały, że napady padaczkowe: 1) zaburzają metabolizm energetyczny neuronów, 2) szybko doprowadzają do granic mechanizmy kompensacji energetycznej mózgu, 3) zmniejszają rezerwy energetyczne mózgu oraz 4) doprowadzają do uszkodzenia komórek mózgowia. Konieczne są dalsze badania dla ustalenia praktycznych wskazówek dotyczących leczenia przeciwdrgawkowego, wyboru najwłaściwszego leku przeciwpadaczkowego dla noworodków oraz oceny długoterminowego wpływu drgawek noworodkowych na rozwój mowy i rozwój dzieci w wieku szkolnym

Janet Serwint, MD

Redaktor konsultant

Artykuł ukazał się oryginalnie w *Pediatrics in Review*, Vol. 31, No. 3, March 2010, p. 127: Neonatal Seizures, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez *Medical Tribune Polska*. AAP i *Medical Tribune Polska* nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i *Medical Tribune Polska* nie popierają stosowania ani nie ręcą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

## Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Marek Kaciński,  
Katedra Neurologii Dzieci i Młodzieży  
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie



Ten artykuł jest omówieniem w dużym skrócie wybranych ważnych problemów związanych z drgawkami noworodkowymi. Pomimo istotnych zmian, jakie dokonały się we współczesnej neonatologii, nadal główne przyczyny drgawek u noworodków stanowią encefalopatia niedotleniowo-niedokrwienne, krwawienia śródmózgowe i neuroinfekcje. Porównywalną, co do częstości, z neuroinfekcjami przyczyną występowania drgawek są zaburzenia metaboliczne. Rozwiązywanie tych właśnie problemów należy widzieć jako zadanie dla współczesnej neonatologii w walce z drgawkami noworodkowymi. Mowa jest tutaj o walce, a więc o potrzebie nadzwyczajnych wysiłków koniecznych dla zmniejszenia skali tej patologii.

Jest to istotne przede wszystkim w perspektywie śmiertelności, ale również rokowania u dzieci z drgawkami

noworodkowymi. I chociaż o śmiertelności autor tego artykułu nie wspomina, to jest ona nadal bardzo duża (do 30%), a jej 3 główne przyczyny stanowią kolejno krwawienia śródmózgowe, neuroinfekcje i encefalopatia niedotleniowo-niedokrwienne. Pewne nadzieje rokownicze dotyczące śmiertelności można widzieć w miarę, jak udałoby się skutecznie zapobiegać krwawieniom i zapaleniom mózgu. Z kolei 2/3 spośród dzieci przeżywających z drgawkami noworodkowymi ma jakieś problemy rozwojowe i, niestety, często jest to mózgowie porażenie dziecięce oraz padaczka. W odniesieniu do rokowania należy wspomnieć ponadto o możliwości podwójnej etiologii drgawek noworodkowych, która jest szczególnie niekorzystna. Może to być np. dysplazja korowa i jednocześnie z nią występująca jedna z wymienionych najczęstszych przyczyn drgawek

noworodkowych. Autor podkreślił, że to właśnie etiologia jest najważniejszym czynnikiem rokowniczym w drgawkach noworodkowych.

Autor artykułu, ograniczony jego objętością, zdołał tylko wymienić rzadsze przyczyny drgawek noworodkowych, umieszczając tuż obok siebie zaburzenia  $\beta$ -oksydacji i pirydoksynozależność. Z praktycznego punktu widzenia nie jest to zbyt fortunne, bo w uzasadnionym poszukiwaniu równoważnej przyczyny można odroczyć (niepotrzebnie i szkodliwie) możliwość przyczynowego leczenia drgawek pirydoksynozależnych. Istnieją ponadto dowody na to, że rozpoznawanie tego typu zupełnie uleczalnych drgawek noworodkowych nie jest ustalane należycie często.

Bardzo ważne z punktu widzenia praktycznego jest przypomnienie przez autora o występowaniu u noworodków napadów skąpoobjawowych (subtelnych), a szczególnie napadów ocznych i oralnych u wcześniaków i noworodków donoszonych. Znanymi rodzajami napadów u noworodka są:

- subtelne (skąpoobjawowe): automatyzmy ruchowe, ruchy gałek ocznych, ruchy ssania, cmokania, żucia, toniczne prostowanie, pedałowanie, wiosłowanie, bezdechy
- kloniczne ogniskowe i wieloogniskowe
- toniczne ogniskowe i uogólnione,
- miokloniczne ogniskowe, wieloogniskowe i uogólnione.

Do rzadszych skąpoobjawowych napadów noworodkowych, niewymienianych dotychczas, można zaliczyć także napady śmiechu, hipomotoryczne i napady autonomiczne (a nie tylko objawy autonomiczne towarzyszące dość często napadom drgawek noworodkowych). U zdecydowanej większości dzieci na oddziałach patologii noworodka sama obserwacja wystarcza do zidentyfikowania tych napadów klinicznych.

Szacuje się, że tylko u około 11% noworodków z drgawkami występują wyładowania patologiczne w klasycznym zapisie EEG z odprowadzeń powierzchniowych. Najczęściej z napadowością w EEG związane są napady kloniczne ogniskowe i wieloogniskowe, toniczne ogniskowe i miokloniczne uogólnione. Niektóre napady subtelne również związane są z taką napadowością, podczas gdy inne napady subtelne oraz

większość napadów tonicznych uogólnionych i mioklonicznych ogniskowych oraz wieloogniskowych zwykle nie wiąże się z napadowością w zapisie EEG. I to właśnie na tej podstawie rozpoznaje się napady (bioelektryczne) u dużej części noworodków, u których nie występują jawne klinicznie napady drgawkowe. Badanie EEG należy w niektórych przypadkach powtarzać, a w jego interpretacji brać pod uwagę stosowane aktualnie u noworodka leczenie, w tym przede wszystkim leczenie przeciwdrgawkowe w dużych dawkach indywidualnych. Na oddziałach patologii noworodka występują znaczne trudności techniczne z wykonaniem dobrego, czytelnego dla opisującego badania EEG.

Tylko w niektórych przypadkach zapis EEG u noworodka przyjmuje postać typowego wzorca wyładowanie-wyciszenie (cisza), chociaż w wielu przypadkach w tym zapisie obecne są inne istotne odstępstwa od zapisu prawidłowego. Ten charakterystyczny typ zapisu EEG występuje w zespole Ohtahary (wczesna encefalopatia padaczkowa), ale również w zaburzeniach metabolicznych i malformacjach wrodzonych mózgu. U 92% dzieci z zapisem wyładowanie-cisza rozwija się potem padaczka, a u 58% zespół Westa. Bardzo rzadko natomiast zdarzają się przypadki niezwiązane ze złym rokowaniem. Dla rozpoznania charakteru napadów drgawek u noworodka bardzo istotne znaczenie ma badanie wideo EEG, dzięki któremu można wykazać synchroniczne występowanie (lub jego brak) nieokreślonego dotychczas rodzaju napadów i istotnych (czasami bardzo krótkich) zmian w zapisie EEG. Wykonanie takiego badania wymaga jednak przewiezienia noworodka do pracowni wideo/polisomnografii.

### Zalecane piśmiennictwo

- Kaczorowska M, Kmieć T, Jakobs C, Kaciński M, Krocza S, Salomons GS, Struys EA, Jozwiak S. Pyridoxine-dependent seizures caused by alpha amino adipic semialdehyde dehydrogenase deficiency: the first polish case with confirmed biochemical and molecular pathology. *J Child Neurol.* 2008;23:1455-1459.
- Kubik A, Mitkowska Z, Kwinta P, Skowronek-Bała B, Kaciński M. Znaczenie wideoelektroencefalografii w diagnostyce stanów napadowych okresu noworodkowego i wczesnoniemowlęcego. *Przegl Lek.* 2005;62:1236-1243.
- Volpe JJ. *Neurology of the newborn.* 3rd edit. W. B. Saunders Comp. Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo 1995.