

Pregledni članek / Review article

**TRDOVRATNE NEONATALNE EPILEPSIJE IN KRČI PRI
NOVOROJENČKIH, DOJENČKIH IN MALČKIH****RESISTANT NEONATAL EPILEPSIES AND CONVULSIONS IN
NEONATES, INFANTS AND TODDLERS**B. Gnidovec Stražišar¹, D. Paro-Panjan², D. Neubauer¹*(1) Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana**(2) Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center
Ljubljana, Ljubljana***IZVLEČEK**

Izhodišča. Avtorji prikazujejo spekter krčev in epilepsij v obdobju novorojenčka in dojenčka. Opisujejo tudi nekatere benigne sindrome v zgodnjem obdobju in tiste neepileptične motnje, ki lahko oponašajo epilepsije in epileptične napade in jih moramo prepoznati, da se izognemo nepotrebnemu zdravljenju in napačni predstavi, da gre za napade, ki se ne ustavijo po zdravljenju s protiepileptičnimi zdravili.

Material, preiskovanci in metode. V tem članku, ki se navezuje na tiste, ki obravnavajo hude epilepsije v zgodnjem razvojnem obdobju, so podrobneje predstavljene neonatalne epileptične encefalopatije, kot sta zgodnja mioklonična in zgodnja infantilna epileptična encefalopatija, krči pri novorojenčkih in tiste benigne epilepsije dojenčkov, ki se lahko v začetku kažejo s hudo obliko, imajo pa ugoden potek.

Rezultati. Pri vsakem od navedenih sklopov je podana klinična slika, zlasti opis napadov, diferencialna diagnoza, napoved izida in zdravljenje. Na koncu pa avtorji podajajo še vrsto napadov, ki so neepileptični, vendar lahko zaradi obdobja, v katerem se pojavljajo, in zlasti oblike nehotnih gibov zavedejo opazovalca, da gre za epilepsijo. Napačna uporaba protiepileptičnih zdravil v takih primerih pa lahko vzbudi vtis, da gre za trdovratne napade.

Zaključki. V zgodnjem razvojnem obdobju se lahko po eni strani srečamo z napadi krčev, ki pomenijo hudo encefalopatijo in izredno neugodno napoved izida, medtem ko po drugi strani prav v tem obdobju obstaja cela vrsta nehotnih zgibkov in stanj, ki zelo spominjajo na hude epileptične napade, v bistvu pa gre za povsem benigni, prehodni fenomen z izvrstnim končnim izidom.

Ključne besede: neonatalni krči, neonatalne epilepsije, neepileptični napadi, elektroencefalografija, benigni krči.

ABSTRACT

Background. The authors present the spectrum of neonatal epilepsies and seizures during the neonatal and infantile periods. Some benign syndromes are also included as well as non-epileptic seizures, which can, at least initially, mimic severe epilepsies and must be recognized soon, not to be incorrectly treated with antiepileptic drugs, and give the impression of being resistant.

Materials and methods. This article supplements other articles on resistant epilepsies during infancy and early childhood and presents neonatal epileptic encephalopathies, namely early myoclonic and early infantile

epileptic encephalopathy. These are followed by neonatal seizures and benign epilepsies during infancy and early childhood, which can sometimes have a similar presentation to the resistant types.

Results. Each set describes the clinical picture, especially semiology of seizures, differential diagnosis, prognosis and treatment. Finally, the authors briefly describe the majority of those attacks that can closely resemble epileptic seizures during this period of life. A false impression of severe epilepsy and the wrong choice of treatment can resemble resistant epilepsy.

Conclusions. During early life on one hand severe seizures can be encountered, which will soon evolve into a progressive encephalopathy with a malignant outcome, while on the other hand there is the whole spectrum of different involuntary movements and conditions, which closely resemble such seizures, but which are all benign conditions not requiring specific treatment and with an excellent outcome.

Key words: neonatal seizures, neonatal epilepsies, non-epileptic seizures, electroencephalography, benign seizures.

KRČI PRI NOVOROJENČKIH

Krči so pri novorojenčku pogosto prvi znak motenega delovanja osrednjega živčevja (OŽ) ali nevrološke bolezni. Pojavljajo se pogosteje kot kadar koli kasneje v življenju, pogostost pojavljanja pa je 2–3/1000 pri donošenih in 10–15/1000 pri nedonošenih otrocih (1).

Diagnozo neonatalnih konvulzij običajno postavimo potem, ko ima novorojenček napade abnormne motorične aktivnosti, drže telesa, avtonomne disfunkcije ali stereotipnega vedenja (2). Klinično včasih napade težko prepoznamo, ker so pogosto prikriti, ob tem pa ima novorojenček lahko motorične nehotne gibe (drget, mioklonus), avtomatične in avtonomne pojave, ki niso konvulzije (3). Tako lahko napadi, ki jih prepoznamo samo na podlagi klinične slike, vodijo na eni strani v precenjevanje števila neonatalnih konvulzij, če s preprostimi prijemi ne prepoznamo pojavov, ki niso konvulzije, ali pa uvrstimo med konvulzije pojave, ki predstavljajo po mnenju nekaterih avtorjev le proženje možganskega debla (4). Na drugi strani pa je možno, da samo s kliničnim opazovanjem ne prepoznamo napadov v tistih primerih, ko gre samo za elektroencefalografske paroksizme. Zaradi slabega širjenja v nezrelah možganih namreč nekaterih iktičnih izbruhov, še zlasti, če izhajajo iz globljih kortikalnih in subkortikalnih struktur, površinske elektroencefalografske elektrode ne zaznajo – elektroklinična disociacija (5, 6). Pozorno klinično opazovanje z videoelektroencefalografskim snemanjem je torej zlati standard za postavitev diagnoze neonatalnih konvulzij, v zadnjem času pa je v pomoč pri pre-

poznavi tudi zapis monitorja za spremljanje možganske aktivnosti z elektroencefalografsko metodo povprečevanja amplitude (7).

Klinična slika

Razvrščanje neonatalnih konvulzij na podlagi klinične slike izhaja iz dejstva, da so neonatalne konvulzije klinično opredeljene kot paroksizmalna sprememba nevrološke funkcije – vedenjske, motorične in/ali avtomatične. Definicija zajema fenomene, ki so jasno epileptični in so v povezavi s hipersinhronimi elektroencefalografskimi izbruhi, pa tudi tiste, ki nimajo jasne elektroencefalografske slike, a ob predpostavki, da ni popolnoma jasno, ali so kateri izmed teh kliničnih pojavov dejansko tudi epileptični (2). Pri *prikritih napadih* gre za paroksizmalne spremembe vedenja, gibanja ali avtonomnih funkcij, ki niso jasni klonični, tonični ali mioklonični napadi: stereotipno odpiranje ali zapiranje oči, nenavadni gibi očesnih zrkel, ritmično žvečenje, pedaliranje, boksanje ali apneja. Ta oblika napadov je pogostejša pri nedonošenih otrocih. Žariščni *klonični krči* so nizkofrekvenčni zgibki velikih amplitud v enem ali več udih ali po eni strani telesa, medtem ko so večžariščni klonični krči tisti napadi, pri katerih se brez pravega reda stresljaji selijo z enega na drugi ud. *Mioklonični krči* imajo višjo frekvenco kot klonični in pogosteje zajemajo fleksorske mišice zgornjih udov: večžariščni mioklonični krči se pojavljajo kot nesinhroni tresljaji različnih delov telesa, medtem ko gre pri generaliziranih miokloničnih krčih za obojestranske simetrične fleksijske zgibke zgornjih, včasih tudi spodnjih udov. *Tonični krči* se

lahko kot žariščni tonični krči pojavljajo v obliki toničnega spazma trupa, vratu ali enega uda. Generalizirani tonični krči pa se pojavljajo na zgornjih in na spodnjih udih in lahko posnemajo decerebracijsko ali dekortikacijsko držo.

Etiologija

Zaradi neravnovesja med ekscitatornimi in inhibitornimi nevrottransmitorji v razvijajočem se OŽ delujejo kot sprožilci konvulzij pri novorojenčku tudi tisti dejavniki, ki v kasnejšem obdobju ne povzročajo možganskih napadov (8). Tako so neonatalni krči večinoma simptomatski, delež kriptogenih krčev pa je približno 25 % (4). Perinatalna asfiksija je po rezultatih različnih študij na prvem mestu in se pojavlja kot vzrok za krče v 20–65 % (8, 9). Perinatalni hipoksiji sta pogosto pridruženi hipoglikemija in hipokalcemija, pa tudi možganska krvavitev (10). Slednja se kot edini vzrok za konvulzije pojavlja v zadnjem času pogostejše – v 12 %, predvsem na račun večjega deleža intraventrikularne krvavitve pri nedonošenih otrocih. Med pomembnejšimi vzroki za neonatalne konvulzije sodijo tudi možganski infarkt in okužbe, medtem ko je delež neposrednih poškodb OŽ v upadanju (11). Prirojene nepravilnosti OŽ so vzrok za krče v 5–9 %, opisani pa so tudi posamični primeri v okviru nevrokutanih sindromov glikogenoz in lipidoz (8).

Prehodna hipoglikemična stanja so pri novorojenčkih pogosta in le redko simptomatska, kot dodaten potencialni povzročitelj krčev pa hipoglikemijo omenjajo v 2–8,5 % (8). V starejših študijah so pogostejše kot vzrok za krče navajali kasno obliko hipokalcemije, ki je sedaj redka, še vedno pa v nizkem odstotku in v kombinaciji z drugimi dejavniki srečujemo zgodnjo hipokalcemijo in druge elektrolitske motnje (12).

Prirojene napake presnove z razvojem novih laboratorijskih zmogljivosti v zadnjem času diagnosticiramo pogostejše. Krči se lahko pojavljajo v sklopu napake presnove aminokislin, organskih kislin, ciklusa uree, pri motnjah oksidativne presnove pri peroksisomskih boleznih ter v sklopu neonatalne adrenolevkodistrofije in so po različnih študijah vzrok za krče v 1–6 % (8). Od piridoksina odvisna epilepsija, redka avtosomno recesivno dedna bolezen, lahko prične v neonatalnem obdobju s trdovratnimi konvulzijami, ki so odporne na antikonvulzivno

zdravljenje. V ozadju te genetsko pogojene motnje je napaka v vezavi piridoksalfosfata z dekarboksilazo glutamične kisline, kar je potrebno za sintezo inhibitornega nevrottransmitorja (GABA). Konvulzije lahko prekinemo z intravenskim vbrizganjem piridoksina, kar pri tej bolezni predstavlja terapevtski poskus (13). Do krčev pri novorojenčkih lahko pripelje tudi uporaba lokalnih anestetikov med porodom, opisani pa so tudi v sklopu klinične slike odtegnitvenega sindroma.

Poleg dveh epileptičnih sindromov s slabo napovedjo izida, o katerih bo govora v nadaljevanju, sta v Mednarodno klasifikacijo epileptičnih sindromov zajeta tudi dva benigna sindroma.

Sindrom benignih družinskih neonatalnih konvulzij se deduje avtosomno dominantno. Tonični ali klonični krči se pričnejo pojavljati okrog tretjega dne starosti in spontano prenehajo do prvega meseca. Izvidi laboratorijskih in slikovnih preiskav so normalni, prav tako otrokovo klinično in nevrološko stanje med napadi. Interiktalni elektroencefalografski zapis je normalen pri 50–70 % otrok, v 25 % pa se pojavlja t.i. 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 dvajstega in osmega kromosoma), ki kodirata zapis delovanja kalijevih kanalčkov. *Sindrom benignih idiopatskih neonatalnih konvulzij* ostaja etiološko zaenkrat 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 napoved izida dobra (14).

Diferencialna diagnoza

Pri prepoznavi neonatalnih konvulzij je potrebno v diferencialnem postopku upoštevati nekatera neepileptična paroksizmalna stanja pri novorojenčku: neonatalni drget (angl. *jitters*), neepileptične fenomene v sklopu hipoksično-ishemične encefalopatije (tremor, mioklonus, motnje okulomotorike in bulbarnih funkcij), hiperekpleksijo, sindrom ekstremne paroksizmalne bolečine ter benigni mioklonus v spanju. Predvsem mioklonizmi v spanju so pogosto vzrok za nepotrebne preiskave in zdravljenje

otroka, zato je pomembno, da jih prepoznamo. V sklopu sindroma benignega mioklonusa v spanju se mioklonizmi – sunkoviti zgibki, pojavljajo pretežno v fleksorskih mišicah; lahko so žariščni, večžariščni ali obojestranski in simetrični. Ponavadi mišice obraza niso zajete. Trajajo lahko le nekaj sekund ali več minut. Pojavljajo se v različnih fazah spanja, čeprav nekateri opisujejo večjo frekvenco v fazah spanja ne-REM. Včasih se mioklonizmi pojavijo ob različnih sprožilnih dejavnikih, na primer ob zibanju posteljice, hrupu. Z dotikom mioklonizmov ne prekinemo, pač pa s tem, da otroka prebudimo. Gre za benigni sindrom, saj mioklonizmi prenehajo spontano, ob tem pa je razvoj otrok povsem normalen (15, 16).

Zdravljenje

Zdravljenje krčev pri novorojenčku zajema podporo življenjskih funkcij, zdravljenje vzroka, ki je sprožil krče in uporabo zdravil proti krčem, uspešnost zdravljenja pa je predvsem odvisna od pravočasne prepoznave vzroka in mehanizma nastanka krčev. Pri odločitvi o zdravljenju je pomembna tudi opredelitev klinične slike, saj nekateri opozarjajo, da uporaba zdravil proti krčem lahko celo poslabša klinično stanje, če jih uporabimo pri napadih, ki so pravzaprav fenomen sproščanja možganskega debela.

Med zdravili proti krčem je po mnenju vodilnih strokovnjakov tega področja še vedno najučinkovitejši fenobarbiton, ki ga vbrizgamo v žilo ali mišico v odmerku 20 mg/kg (2). V kolikor odmerek ni učinkovit, priporoča Volpe višanje odmerka do celokupnega odmerka 40 mg/kg. Pri uporabi drugega zdravila proti krčem so mnenja deljena. Medtem ko nekateri avtorji še vedno zagovarjajo uporabo fenitoina v odmerku 20 mg/kg v infuziji s hitrostjo, ki ne presega 0,5 mg/kg/minuto oziroma uporabo varnejšega fosfenitoina, pa drugi priporočajo midazolam, v odmerku 0,05–0,2 mg/kg ter nadaljevanje v infuziji s hitrostjo 0,05–0,3 mg/kg/uro. Kot zdravilo tretjega reda, predvsem pri trdovratnih krčih, priporočajo uporabo lidokaina (17). Trajanje zdravljenja naj bo po mnenju številnih avtorjev čim krajše in naj temelji na presoji o možnostih ponovitve krčev (2).

Napoved izida

Izid pri otrocih, ki so v neonatalnem obdobju imeli krče, je v prvi vrsti odvisen od etiološkega dejavnika, ki je sprožil krče: najslabši izid opisujejo pri otrocih, ki so imeli krče v sklopu strukturne nepravilnosti OŽ, medtem ko je pri krčih v sklopu hipoksično-ishemične encefalopatije opisan pojav epilepsije v 31 %, slab izid glede nevrološkega izida v 36 %, slab izid glede umskega in gibalnega razvoja pa v 50 % (8, 12). Med kliničnimi dejavniki, ki napovedujejo slab izid, so pomembni zgodnji začetek napadov oz. dolgotrajni napadi, tonična in mioklonična oblika napadov ter nenormalen nevrološki status v času, ko napadov ni. Med elektroфизиološkimi parametri pa je najpomembnejši kazalec napovedi izida osnovna bioelektrična aktivnost (8).

TRDOVRATNE NEONATALNE EPILEPSIJE

Trdovratne neonatalne epilepsije z elektroencefalografskim vzorcem »izbruh – tišina«

Elektroencefalografski vzorec »izbruh – tišina«, pri katerem se izbruhi paroksizmalne aktivnosti periodično izmenjujejo z obdobji relativne tišine oz. izrazito nizkoamplitudne možganske aktivnosti, je v novorojenčkovem obdobju relativno pogost, pogosto pa ga klinično spremljajo tudi krči (18). Vzorec velikokrat posnamemo pri novorojenčkih z hipoksično-ishemično encefalopatijo, pri katerih pa je ta vzorec ponavadi prehodni. Stabilen vzorec »izbruh – tišina« je značilen za dva neonatalna epileptična sindroma, in sicer za sindrom neonatalne oz. zgodnje mioklonične encefalopatije (ZME) in sindrom zgodnje infantilne epileptične encefalopatije ali Ohtaharin sindrom (ZIEE).

Zgodnja mioklonična encefalopatija

Zgodnja mioklonična encefalopatija je redek epileptični sindrom, za katerega so značilni eratični mioklonični zgibki, ki se pričnejo zgodaj, praktično vselej že v neonatalnem obdobju, včasih celo že v prvih urah življenja. Mioklonični zgibki lahko zajamejo zelo omejen del obraza ali udov. So značilno pogosti, včasih praktično kontinuirani in se pona-

vadi eratično in asinhrono selijo z 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 ude ali aksialno mišičje, in parcialni, običajno motorični napadi. Kasneje v poteku bolezni lahko pride tudi do pojava infantilnih spazmov, redkeje pa do toničnih napadov (19).

V elektroencefalografskem posnetku najdemo značilen vzorec »izbruh – tišina« s periodičnimi izbruhi generaliziranih in večžariščnih visokoamplitudnih trnov ter ostrih in počasnih kompleksov v trajanju 1–5 s. Te prekinjajo 3–10-sekundna obdobja relativne tišine. Vzorec je prisoten tako v budnosti kot v spanju. Z napredovanjem sindroma ta vzorec približno pri starosti 3–5 mesecev zamenja atipična ali modificirana hipsaritmija ali pa večžariščni izvid.

Potek ZME 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 ZME navkljub številnim preiskavam pogosto ne odkrijemo. Ponavadi najprej izključimo morebitno metabolno motnjo, saj se ZME pogosto pojavlja kot posledica prirojene napake v presnovi, predvsem neketotične hiperglicinemije (19). Opisani so bili tudi primeri ZME v vzročni povezavi s propionsko, D-glicerično in metilmalonsko acide-mijo ter hiperamonemijo zaradi pomanjkanja karbamilfosfatne sintetaze (18). ZME se relativno pogosto pojavlja tudi v nekaterih družinah, kar nakazuje možnost avtosomno recesivnega načina dedovanja (20). Med vzroki ZME pa se redkeje omenjajo različne možganske malformacije.

Zdravljenje je v prvi vrsti simptomatsko, usmerjeno proti specifični presnovni motnji, v kolikor je ta prisotna. Sicer pa so vsa protiepileptična zdravila in hormonsko zdravljenje s kortikosteroidi in z ACTH relativno slabo učinkoviti.

Zgodnja infantilna epileptična encefalopatija ali Ohtaharin sindrom

Ohtahara je s sodelavci leta 1976 (21) opisal prve primere epileptične encefalopatije z zgodnjim pričetkom v novorojenčkovem obdobju oz. v prvih nekaj mesecih življenja, katere prevladujočo obliko napadov predstavljajo tonični spazmi. Gre za kratkotrajne tonične krče, ki zajamejo ude ali aksialno mišičje ter trajajo dlje od mioklonizmov, vendar pa so krajši od klasičnih toničnih napadov. Tonični spazmi so izrazito pogosti in se ponavadi javljajo v gručah, redkeje intermitentno. Prisotni so tako v budnosti kot v spanju. Pri približno tretjini bolnikov se pojavljajo tudi druge vrste epileptičnih napadov, predvsem parcialni motorični napadi, hemikonvulzije in generalizirani napadi, redki pa so mioklonični napadi. Po Ohtaharinem mnenju predstavlja zgodnja infantilna epileptična encefalopatija najzgodnejšega od t.i. »od starosti odvisnih epileptičnih sindromov«, med katere prišteva še Westov in Lennox-Gastautov sindrom (21).

Tako kot za ZME je tudi za ZIEE značilen elektroencefalografski vzorec »izbruh – tišina«, ki je prisoten tako v budnosti kot spanju. 2–6-sekundni izbruhi možganske aktivnosti, ki vključujejo visokoamplitudne počasne valove s pomešanimi trni, se izmenjujejo z obdobji relativne tišine v trajanju 3–5 s. Z napredovanjem bolezni se vzorec spremeni in se lahko razvije v hipsaritmijo, ki je pogosto asimetrična, ali pa elektroencefalografsko prevlada večžariščno ali žariščno javljanje trnov.

Tudi potek ZIEE je težek, napoved izida pa slaba. Smrtnost je visoka, vendar pa prizadeti otroci umirajo nekoliko kasneje kot v primeru ZME (22). Preživeli so vsi hudo duševno in gibalno ovirani. Slabši izid imajo predvsem tisti bolniki, pri katerih se v nadaljnjem poteku elektroencefalografsko razvije hipsaritmija.

Večina primerov ZIEE je pridruženih strukturnim nenormalnostim OŽ, kot so hemimegacefalija, porencefalija, Aicardijev sindrom in dentato-olivarna displazija (22, 23). Zelo redko pa je vzrok ZIEE presnovna motnja. Opisani so posamezni primeri ZIEE pri bolnikih s pomanjkanjem citokrom c-oksidade (24) in Leighovim sindromom (25). Glede na to je pomembno, da pri novorojenčku oz. dojenčku z ZIEE najprej izljučimo strukturni vzrok z ustrežno slikovno diagnostiko. Presnovne preiskave so

potrebne v primeru negativnega izvida slikovne diagnostike ali v primeru nespecifičnih sprememb, ki so lahko posledica metabolne motnje.

Podobno kot pri ZME je tudi zdravljenje ZIEE neobetajoče. Pogosto se poslužujemo zdravljenja s kortikosteroidi, ki pa je manj učinkovito 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, s TRH, piridoksinom in kloralhidratom (26). V redkih primerih pride v poštev tudi kirurško zdravljenje, kot npr. hemisferektomija v primeru hemimegalecefalije (27) ali odstranitev fokalne kortikalne displazije (28).

Glede na opisane podobnosti med sindromom zgodnje mioklonične encefalopatije in sindromom zgodnje infantilne epileptične encefalopatije in slab izid pri obeh se pojavlja vprašanje, ali je delitev med obema sindromoma sploh potrebna. Nekateri raziskovalci menijo, da gre glede na enak elektroencefalografski izvid, zgodnji pričetek, pridruženo encefalopatijo in s tem neodzivnost na zdravljenje ter slabo napoved izida v resnici za en sindrom s številnimi podobnimi lastnostmi in tudi pomembnimi razlikami, ki lahko opredelijo različne podskupine sindroma (19). Drugi pa so mnenja, da gre za dva ločena sindroma (22, 23). Diferencialnodiagnostična značilnost, ki govori v prid ZME, je eratični mioklonus, ki se obenem zelo redko pojavlja pri bolnikih z ZIEE. Po drugi strani pa je za ZIEE značilen zgodnji pojav toničnih spazmov, ki so pri ZME prisotni le izjemoma in še to zelo pozno v poteku bolezni. Razlikovanje obeh sindromov se zdi smiselno tudi s praktičnega diagnostičnega stališča, saj je ZME najpogostejše pridružena metabolni motnji in so zato pri obravnavi bolnikov na prvem mestu presnovne preiskave. Nasprotno pa moramo v primeru ZIEE najprej izključiti strukturni vzrok z ustreznimi slikovnimi preiskavami OŽ. Seveda prihaja med obema sindromoma tudi do prekrivanja. Na drugi strani pa tudi niso redki primeri, ki jih zaradi pomanjkanja značilnih kliničnih ali elektroencefalografskih meril ali pa nekaterih netipičnih značilnosti težko uvrstimo v en ali drug sindrom. Poznani so primeri opisov vzorca »izbruh – tišina« brez mioklonusa pri Menkesovem sindromu, pri bolnikih s pomanjkanjem molibdenskega kofaktorja, s pomanjkanjem adenil-

sukcinaze in v primeru Leighovega sindroma (29). Tako nekaterih novorojenčkov z epilepsijo in EEG vzorcem »izbruh – tišina« ne moremo uvrstiti v nobenega od navedenih epileptičnih sindromov (23). Primerjava značilnosti ZME in ZIEE je navedena v Tabeli 1.

Tabela 1. Značilnosti zgodnje mioklonične in zgodnje infantilne epileptične encefalopatije. (NS – nevrološki status, LGS – Lennox-Gastautov sindrom).

	Zgodnja mioklonična encefalopatija	Zgodnja infantilna epileptična encefalopatija
Starost ob pričetku	neonatalno obdobje	v prvih 3 mesecih
NS ob pričetku	nenormalen ob rojstvu ali pričetku napadov	vedno nenormalen, tudi pred pričetkom napadov
Značilni tip napadov	eratični ali fragmentni mioklonus	tonični spazmi
Dodatni epileptični napadi	masivni mioklonus preprosti parcialni napadi infantilni spazmi (tonični)	žariščni motorični napadi hemikonvulzije generalizirani napadi
EEG	izbruh – tišina	izbruh – tišina
Etiologija	prirojene napake presnove familiarna kriptogena	cerebralna disgeneza anoksija kriptogena
Naravni potek	napredujoča okvara	statična okvara
Smrtnost	zelo visoka, zgodaj v obdobju dojenčka	visoka v obdobju dojenčka, otroka ali mladostnika
Stanje preživelih	vegetativno stanje	huda duševna manjrazvitost in huda gibalna oviranost
Evolucija epileptičnih napadov	infantilni spazmi	West, LGS

KRČI PRI DOJENČKIH IN MALČKIH

Benigne konvulzije v dojenčkovi dobi in benigni sindromi

Zaenkrat nova mednarodna klasifikacija epilepsij in epileptičnih sindromov (30) še ne uvršča dojenčkovih epileptičnih sindromov, ne žariščnih in ne generaliziranih, čeprav so japonski avtorji (Watanabe in sod.) že leta 1987 poimenovali novo obliko teh zgo-

dnjih krčev kot »benigno kompleksno parcialno epilepsijo dojenčkove dobe« (31). Napadi krčev teh benignih dojenčkovih (nedružinskih) kovulzij (BDK) se ponavadi pojavljajo »v gručah« in se pojavijo med tretjim in 20. mesecem starosti, pojavljajo se nekaj dni kot žariščni ali sekundarno generalizirani napadi in se ponovijo tri- do petkrat na dan, po nekaj dneh pa spontano izginejo in se morda v enaki obliki še enkrat ponovijo čez en mesec ali tri mesece. Interiktalni elektroencefalografski posnetek je normalen, med samim napadom (intraiktalno) pa se pri otrocih s sekundarno generaliziranimi napadi pojavlja ritmična aktivnost v temenskih in zatilnih predelih, pri tistih s parcialnimi kompleksnimi napadi pa v senčničnih predelih. Kar pri polovici bolnikov lahko najdemo bližnje sorodnike, ki so imeli v tem starostnem obdobju podobne napade, zato jih uvrščamo v sindrom benignih družinskih dojenčkovih kovulzij (BDDK) (32). Leta 1992 so ga opisali italijanski avtorji (Vigevano in sod.) kot napade, ki se med tretjim in osmim mesecem starosti pojavljajo v gručah in kot žariščni napadi, ki se selijo z ene strani na drugo in se dedujejo avtosomno dominantno. Lahko pa se pojavijo tudi napadi počasnega obrata glave in oči v eno stran, difuznega hipertonusa, cianoze in nato ohlapnosti ali pa klonizmov rok in nog, ki so ponavadi enostranski. Elektroencefalografski posnetek je zunaj napadov normalen. BDDK so verjetno vezane na kromosom 19 (33). Leta 2000 je Capovilla opisal še podoben sindrom, ki se prvič pojavi med 13. in 30. mesecem starosti pri otrocih, ki se kasneje popolnoma normalno razvijajo, vendar pa posnetek EEG kaže značilne komplekse trn – val med spanjem nad področjem vertexa, kar je poimenoval benigna parcialna epilepsija dojenčkov in zgodnjega otroštva s kompleksi trn – val nad vertexom (34). Zaradi pritiska, da bi v mednarodno klasifikacijo epilepsij poleg edinega benignega sindroma v dojenčkovem obdobju (benigna infantilna mioklonična epilepsija) vpisali vsaj še enega – benigno (družinsko) parcialno epilepsijo dojenčkov, so se v najnovejšem predlogu (januar 2010) vendarle odločili, da o tem vsaj premišlujejo. Zahvaljujoč Capovilli in Vigevanu pa smo leta 2001 vendarle uspeli razmejiti vse številne oblike benignih parcialnih epilepsij dojenčkov oziroma zgodnjega obdobja (35). Za sindrom, ki ga je opisal Watanabe, namreč predlagata ime *benigna parcialna epilepsija dojenčkov s kompleksnimi parcialnimi krči*, izraz *benigni dojenčkovi družinski krči* za napade, ki jih je

opisal Vigevano, izraz *benigna parcialna epilepsija dojenčkov in zgodnjega otroštva s kompleksi trn – val nad vertexom med spanjem* pa za sindrom, ki ga je opisal Capovilla. Vendar pa avtorja menita, da je sem potrebno prištevati še nekaj sindromov. Tak je redke sindrom benigne parcialne epilepsije dojenčkov s sekundarno generaliziranimi krči, ki ga je opisal Watanabe s sod. leta 1993 in je povsem enak tistemu, ki ga je že opisal leta 1987 (31), vendar so napadi vedno sekundarno generalizirani, pri čemer je vprašljivo, ali si zasluži ime posebnega sindroma. Podobno velja tudi za t.i. sindrom benignih dojenčkovih krčev, ki jih spremlja blag gastroenteritis, kar so opisali japonski avtorji leta 1982 (Morooka in sod.), čeprav večina avtorjev take krče uvršča kar med t.i. priložnostne krče ali simptomatske krče. Končno pa gre še za zgodnji sindrom Panayiotopoulos, ki naj bi ga v tem zgodnjem obdobju poimenovali benigni sindrom zgodnje podvrženosti zatilnih napadov (36), ki se pojavlja med prvim in dvanajstim letom starosti in ima značilno semiologijo napadov z navzeo, bruhanjem in obratom oči ali glave v stran, čemur sledi nezavest in razmeroma pogosto tudi hemiklonični ali generalizirani tonično-klonični krči. Značilen je elektroencefalografski posnetek z zatilnimi kompleksi trn-val, ki zelo spominjajo na t.i. rolandične (centrotemporalne) komplekse trn-val, napoved izida pa je vedno ugodna. Zaradi tega zelo izrazitega prekrivanja istega sindroma ob zelo različnih starosti je Dulac s sodelavci pred nekaj leti pregledal dokumentacijo 442 primerov s krči, ki so se pojavljali pri otrocih med starostjo osem dni in tri leta ter našel le primere poznih benignih idiopatskih novorojenčkovih krčev (okoli drugega meseca starosti) ali pa primere zgodnje parcialnih benigne epilepsije otroštva (11 primerov) in zato podvomil v to, da sindrom benigne epilepsije pri dojenčkih sploh obstaja (37). Sami smo retrospektivno za deset let pregledali dokumentacijo pri 36 dojenčkih z diagnozo benignih krčev in ugotovili, da gre v večini primerov za benigni mioklonus pri dojenčkih v spanju (22/36), medtem ko jih je 6 izpolnjevalo merila za benigno parcialno epilepsijo dojenčkov (s parcialnimi in/ali sekundarno generaliziranimi krči), 2 za benigne dojenčkove družinske krče, eden pa je imel zgodnji sindrom Panayiotopoulos, medtem ko ostali sploh niso imeli konvulzivne simptomatike, ampak verjetno enega od nekonvulzivnih (neepileptičnih) sindromov.

Ponavadi avtorji priporočajo, da pri benignih epilepsijah v zgodnjem otroštvu opravimo vse osnovne biokemične preiskave, vključno z izključitvijo morebitne prirojene motnje presnove (aminokisline v serumu, organske kisline v urinu, laktat, piruvat, amoniak). Lumbalna punkcija ni potrebna, razen za izključitev morebitnega encefalitisa. Poleg video EEG običajno opravimo tudi slikovne preiskave (ultrazvok, računalniško tomografijo in/ali magnetorezonančno slikanje možganov), ker morajo biti te po pravilu povsem normalne. Izid je odličen in le redko (ob zdravljenju) se še enkrat pojavi gruča napadov, potem pa ponovitve napadov ni več. Zaradi benignega izida teoretično sicer obstaja možnost, da teh otrok ne bi zdravili, vendar pa je to težko izvedljivo, ker se napadi krčev pojavljajo precej pogosto (lahko vsake dve ali tri ure), pa tudi diagnozo benignih krčev redko prepoznamo že takoj na začetku in bi se lahko pojavil tudi epileptični status. Glede na različna poročila v literaturi (31, 33, 35) je katero koli zdravljenje enako učinkovito, ponavadi pa se vendarle odločimo za protiepileptična zdravila z manj stranskimi učinki (na primer okskarbazepin, lamotrigin, zonisamid). Zdravljenje traja različno dolgo, navadno od enega leta do petih let.

Paroksizmalna neepileptična stanja

Afektna respiratorna apneja ali zamolkovanje

Afektna respiratorna apneja (ARA) se pojavlja pri 5 % otrok, ki imajo običajno pozitivno družinsko anamnezo o podobnih napadih pri enem izmed staršev v otroški dobi (v 30 %). Najpogosteje se pojavlja pri otrocih med šestim mesecem in tretjim letom starosti. *Modro* (cianotično) obliko ponavadi sproži čustveno razburjenje, bolečina ali trma. Patofiziološko gre za nenadno povečanje intratorakalnega tlaka, ki zavre venski priliv v srce (Valsalvin maneuver). Otrok zajoka in zadrži vdih (ne more pa izdihniti), pomodri, pojavita se ohlapnost in nezavest, kadar pa to traja dlje, se lahko pojavijo krči (tonična iztegnitev udov, ki ji sledijo trzljaji). Epizode so lahko pogoste, po njih pa si otrok hitro opomore, včasih pa utrujen zaspi. *Bledo* (asfiktično) obliko sproži nenaden bolečinski dražljaj, ponavadi udarec na glavo, otrok takoj pobledi in postane ohlapien, nezavesten, temu pa lahko sledi nekaj trzljav in opistotonus. Po napadu otrok zaspi. Posnetek EEG je normalen,

medtem ko srčno-dihalni vzorci med samim napadom pokažejo asistolijo ali izrazitejšo bradikardijo. Patofiziološko gre za refleksno asistolijo, sproženo z zvečano aktivnostjo vagusa. Lahko jo sprožimo s pritiskom na zrkla (okulokardialni refleks). Staršem povemo, da gre za benigno motnjo, ki jo otrok sproži psihogeno, ker si želi njihove pozornosti (seveda se tega ne zaveda). Edino zdravljenje je, da se starši na tovrstne napade odzovejo mirno in hladno ter jim ne posvečajo nobene pozornosti. V zelo hudih primerih ali tedaj, ko je okulokardialni refleks močno pozitiven, nekateri avtorji priporočajo uporabo atropinskega sredstva, ki ga mora otrok nekaj mesecev redno jemati (32).

Periodični sindromi zgodnjega otroštva

Odličen prispevek na to temo sta nedavno prispevala Cuvellier in Lépinova (38). Za vse periodične sindrome velja, da se pojavljajo epizodično, vmes pa so obdobja, ko je dojenček ali malček povsem brez težav.

Benigni paroksizmalni tortikolis se pojavlja med drugim in osmim mesecem starosti v obliki kratkotrajnih napadov nenadnega nagnjenja glave v eno stran, zato diferencialnodiagnostično včasih ob napadih krčev pride v poštev tudi povečan znotrajlobanjski tlak, lahko pa tudi gastroezofagealni refluks (Sandiferjev sindrom – spodaj), idiopatska torzijska distonija in epileptični napadi. Napade tortikolisa mora spremljati eden od naslednjih znakov ali simptomov: slabost ali celo bruhanje, utrujenost, bledica ali ataksija. Ponavadi minejo spontano, včasih pomaga dodatek vitaminov kompleksa B. Pogosta je pozitivna družinska anamneza na migreno. Verjetno gre za kanalčkopatijo, saj so ugotovili mutacijo v genu *CACNA1A* (39).

Benigni paroksizmalni vertigo so kratkotrajni napadi vrtoglavice, pri katerih so mlajši otroci (ponavadi se pojavlja med drugim in četrtem letom starosti) videti zelo blede in prestrašeni ter se oklepajo staršev, spremlja pa jih nezmožnost samostojnega stanja. Napadi trajajo od nekaj sekund do nekaj minut, včasih je prisoten nistagmus. Otrok se ponavadi takoj po napadu spet igra, kot bi se nič ne zgodilo. Napadi se lahko pojavljajo v gručah ali rafalih, najpogostejši so pri predšolskih otrocih. Včasih je na eni strani prisoten abnormen vestibulogram. Diferencialnodiagnostično pridejo v poštev benigni po-

ložajni vertigo (najpogostejša labirintopatija pri ljudeh, čeprav redka pri otrocih), epizodična ataksija (ki takoj odgovori na zdravljenje z acetazolamidom) in nevrinomi ter tumorji v pontocerebelarnem kotu ali v zadnji kotanji. Zdravljenje ni potrebno, napadi pa s starostjo izzvenijo, ponavadi po nekaj mesecih (najkasneje do petega leta). Včasih pomaga dodatek vitaminov kompleksa B, nekateri priporočajo tudi ciproheptadin, ker menijo, da je benigni paroksizmalni vertigo zgodnja različica bazilarne migrene (40).

Abdominalna migrena predstavlja epizodične bolečine v trebuhu, ponavadi pri otrocih med petim in sedmim letom starosti brez kakršnega koli glavobola. Bolečina je ponavljajoča se, ima akutni začetek, ni v obliki kolik, pojavlja se na sredi trebuha in traja nekaj ur. Ob tem je otrok lahko bled, ima sivkaste podočnjake in noče uživati hrane, bruha pa ne vedno in ne tako izrazito kot pri napadih cikličnega bruhanja. Med napadi je otrok povsem brez težav. Diagnozo ponavadi postavimo z izključitvijo drugih stanj, včasih je pozitivna anamneza migrene v družini, pojavlja pa se približno pri 2–5 % vseh otrok v tem obdobju in je pogostejša pri deklicah. Najboljše zdravljenje je preventivno: izogibanje morebitnim sprožilnim dejavnikom, dolgim obdobjem stradanja, dolgi nespečnosti, pretirani svetlobi in izčrpanosti. Profilaktično lahko navadno poskusimo s pizotifenom (Sanomigran®), propranololom ali klonidinom (41).

Sindrom cikličnega bruhanja lahko prepoznamo po jasnem in edinstvenem vzorcu obilnega bruhanja, ki lahko močno vpliva na kakovost življenja. Zanj so značilna ponavljajoča se obdobja omejenih epizod hude navzeje in bruhanja, ki so med seboj jasno ločene z obdobji, ko je otrok povsem brez simptomov in znakov. Sindrom je znan že od leta 1806, ko ga je prvič opisal Heberden. Pogosteje se pojavlja pri severnih evropskih narodih in se pojavlja pri 0,04 do 1,9 % vseh otrok. Sindrom lahko razdelimo v štiri obdobja: obdobje med bruhanji, prodromsko obdobje, obdobje bruhanja in obdobje okrevanja. V prodromskem obdobju, ki traja od ene do dveh ur, lahko otrok še zaužije kakšno zdravilo, ga pa že sili na bruhanje, je ohlapen, bled, apatičen in zaspan. Obdobje bruhanja povprečno traja 24 ur, bruhanja se lahko pojavijo do desetkrat dnevno, včasih je prisotna blago povišana temperatura, nevtrofiliya, povečana sta tlak in utrip. Med bruhanji se otrok

zelo slabo počuti, odklanja hrano in pijačo, boli ga trebuh, se močno slini, je bled, ima lahko glavobol in foto- oz. fonofobijo. Ponavadi sta potrebni hospitalizacija in intravenska infuzija. Obdobje okrevanja nastopi hitro po tem, ko preneha navzea, ponavadi traja šest ur in se značilno zaključi s trdnim spancem. Epizode se ponavadi pojavljajo zjutraj in jih lahko sproži neprijeten psihični ali telesni dražljaj, ponavadi je takih epizod do deset na leto in prenehajo pri otrokovi starosti deset let. Zdravljenje je spet predvsem usmerjeno v izključevanje morebitnih dražilnih dejavnikov, predvsem hrane: čokolade, sira in drugih mlečnih izdelkov. Benzodiazepini lahko povzročijo spanec in tako prej privedejo do obdobja okrevanja. Nekateri priporočajo amitriptilin ali propranolol (42).

Izraziti gastroezofagealni refluks (Sandiferjev sindrom)

Motnija je izrazitejša pri dojenčkih in malčkih s cerebralno paralizo ali z drugimi možganskimi okvarami. Refluks kisle želodčne vsebine lahko sproža bolečino, ki jo majhen otrok ne more opisati, zato jo včasih poskuša omiliti z nenavadnim položajem vratu in glave ter pri tem uporablja gibe, ki spominjajo na distonijo. Pri tem zavest ni motena, so pa lahko včasih prisotni apneja, obračanje očesnih zrklet in bruhanje. Da lahko motnjo ločimo od napadov krčev, je včasih potrebno posneti EEG. Zdravimo ga z antirefluksnim položajem, v hudih primerih pa s cisapridom (Digenol®), v zelo hudih primerih celo kirurško (fundoplikacija).

Hiperekpleksija

Pojavlja se pri dojenčkih in pomeni povečano vzdražljivost (anglosaksonska literatura zato včasih uporablja besedo *startle disease*), ki jo pogosto spremljajo trzljaji, podobni drgetu ali mrzlici. Beseda je grškega izvora in pomeni presenečenje. Stanje je benigno in postopoma spontano izgine. Nekateri avtorji (na primer Stephenson) opisujejo značilne maneuvre, kot sta »tapkanje po nosu«, ki sproži buren odziv – mežikanje in fleksorski spazem vseh udov ter t.i. »manever po Vigevanu«, s katerim lahko preprečimo morebitne krče z enostavnim flektiranjem glave in udov ob telo. Le v skrajnih primerih je potrebna poglobljena diagnostika (pona-

vadi govorimo o glicinergični motnji) in morebitno zdravljenje (učinki dopaminergičnih zdravil pri tem še niso povsem dokazani), predvsem s klonazepamom, klobazamom in vigabatrinom (43). Včasih se pri teh otrocih kasneje v življenju pojavi esencialni tremor, v nekaterih primerih družinski. Hiperekpleksijo moramo ločiti od dedne hiperekpleksije (angl. *stiff baby syndrome*), ki je skrajna različica tega stanja, ima značilen vzorec EMG (nenehna električna aktivnost tudi v mirovanju) in terja zdravljenje z diazepamom ali klonazepamom.

Masturbacija ali gratifikacijski pojavi

V redkih primerih lahko pri dojenčkih gibi drgnjenja in zibanja posnemajo napade krčev. Pri nekaterih lahko starši dobijo vtis, da so odsotni ali zagledani in se slabo odzivajo na zunanje dražljaje. Nekateri imajo sočasno tudi avtonomno simptomatiko – izrazito potenje in široke zenice. Stanje je benigno in spontano mine. V nekaterih primerih je potrebna hospitalizacija za skrbno opazovanje (včasih pomaga video-posnetek), posnetek EEG je normalen.

*Napadi drhtenja (angl. *shuddering attacks*)*

Navadno gre za redek pojav pri dojenčkih in malčkih. Vsekakor jih moramo razlikovati od epileptičnih napadov. Napadi se pojavljajo v obliki »mrzenja«, večkrat dnevno in brez motnje zavesti. Po obliki so zelo podobni t.i. benignemu mioklonusu zgodnjega otroštva, ki sta ga prva opisala Fejerman in Lombroso leta 1977 (glej dalje). Vse nevrofiziološke in nevroradiološke preiskave so normalne, napadi pa spontano minejo (večina avtorjev meni, da se je ob prepoznavanju tega sindroma treba izogniti prav vsem preiskavam). Verjetno gre za esencialni tremor, ki je posledica nezrelih možganov.

Benigni mioklonus zgodnjega otroštva

Prva sta ga opisala Lombroso in Fejerman (44). Gre za zelo redek pojav, ki lahko povsem spominja na infantilne spazme (Stephenson zato predlaga izraz »benigni infantilni spazmi«), ki se tudi praviloma začenejo ob podobnem času (pred prvim rojstnim dnem). Podoben je neonatalnemu benignemu mioklonusu (15, 16). Posnetek EEG je vedno norma-

len, razvojno-nevrološki status je normalen in nadaljnji razvoj je povsem brez sprememb. Nekateri avtorji priporočajo EMG za dokazovanje različnih motoričnih fenomenov, ki naj bi vključevali vse različice, od pozitivnega mioklonusa preko drhtenja in povsem jasnih spazmov ter kratkih toničnih krčitev do negativnega mioklonusa ali atonije (45). Zdravljenje ni potrebno.

*Jactatio capitis in *spasmus nutans**

Gre za benigna sindroma, pri katerih se ponavadi ob uspanju pojavlja ritmično, stereotipno kinkanje z glavo navzpred in navzad ali pa le ritmično pozibavanje. Ni povsem jasno, ali gre za fenomen spanja oziroma parasomnijo ali zgolj za vedenjski vzorec. Obe stanji sta prehodni in benigni, čeprav moramo vedeti, da se *spasmus nutans* včasih pojavlja pri otrocih z motnjami v umskogibalnem razvoju. Zanj je tudi značilno, da se pojavlja zgodaj v življenju (v prvih 3–6 mesecih starosti). Značilno je kimanje z glavo (kot »ne« ali »da«), ki ga spremljata tortikolis (značilna nagnjenost glave v eno ali drugo stran) in nistagmus. Za diagnostiko tovrstnih napadov včasih uporabljamo aktimetrijo (kvantitativno vrednotenje gibov pri dojenčkih v različnih stadijih čuječnosti), za diferencialno diagnozo napadov krčev pa EEG. Zavedati se moramo tudi, da se stereotipni zgbiki glave (glej spodaj) pojavljajo še pri motnjah vida ali pri okulomotornih nenormalnostih (prirojenem nistagmusu ali okulomotorni apraksiji). Povsem slepi otroci delajo ponavljajoče se gibe z glavo, za katere domnevajo, da so nadomestek vidnega draženja ali pa izogibanje neprijetnim situacijam.

Sindrom kimajoče lutke

Sindrom kimajoče lutke (angl. *bobble-head doll syndrome*) se značilno začne po dojenčkovem obdobju (najpogostejša starost je 5 do 6 let) pri otrocih, ki imajo cisto tretjega možganskega prekata in/ali hidrocefalus stranskih prekatov. Stereotipije z glavo se značilno pojavljajo v obliki prikimavanj, odkimavanj, z miganjem glave v stran ali z gibanjem glave kot znak neskončnosti. Vedno jih moramo ločiti od navadnih stereotipij glave, kot so opisane spodaj. Verjetno vzrok ni zgolj povišan znotrajlobanjski tlak, ampak pritisk na okolne strukture, predvsem na cerebelum in njegove pove-

zave. Nenormalni zgbiki pogosto pojenjajo ali celo povsem izginejo po operaciji hidrocefalusa.

Druge stereotipije

Predvsem se moramo zavedati, da se stereotipni zgbiki lahko pojavljajo pri otrocih, ki imajo hudo umsko manjrazvitost, spektroavtistično motnjo ali nek sindrom (zelo znane so stereotipije in tremorju podobni zgbiki pri sindromu Rett ali sindromu Angelman). Sicer pa se motorične stereotipije pojavljajo predvsem v obliki stereotipnih majanj z glavo ali z udi in imajo pogosto pozitivno družinsko anamnezo. V Tabeli 2 so navedene glavne značilnosti stereotipij. Ponavadi je vedenjska terapija bolj uspešna od farmakološke (46).

Tabela 2. Značilnosti navadnih stereotipij.

Značilnosti navadnih stereotipij (gibanja z glavo in z drugimi deli telesa)

V velikem odstotku se pojavljajo pri dojenčkih. Značilna sta čas prvega pojava in čas izginotja simptomov in znakov.

Verjetno so v povezavi z gibalnim razvojem.

Obstajata vrh frekvence pojavljanja in njen jasen upad.

Obstaja čas dneva, ko se pojavljajo najpogosteje (npr. ob uspavanju).

Velika je raznovrstnost med posameznimi primeri.

Pomembno vlogo ima okolje in ravnanje z otrokom.

Pojavljane še po drugem letu starosti, ali tako kasen začetek pojavljanja, pa terja natančnejšo preučitev in lahko pomeni zaostanek v (umskem) razvoju.

Nočna groza (pavor nocturnus), govorjenje in hoja v spanju

To so fenomeni, vezani na ne-REM fazo spanja (globoko spanje), zato se ponavadi pojavljajo v prvi polovici noči (približno po pol ure do uro in pol po otrokovem uspavanju) pri otrocih med tretjim in desetim letom. Napadi trajajo nekaj minut, otrok je neotolažljiv in se dogodka ne zaveda ter se ga, ko se zjutraj zbudi, tudi ne spominja. Polisomnografija in posnetki EEG v spanju so normalni. Kratkotrajne epizode, ko se otrok v spanju usede ali govori, so lahko povezane z zbujanjem iz globokega spanja (angl. *arousal*).

Nočna mora

Nočna mora so zelo živahne sanje, ki se pri otroku

pojavljajo v fazi spanja REM, torej v tisti, ko sanjamo, in se značilno pojavlja v drugi polovici noči, včasih v zgodnjih jutranjih urah. Včasih so vedenjski vzorci zelo bizarni in otrok daje preplašen vtis, zato lahko tak napad zamenjamo s kompleksnimi parcialnimi napadi, ki pa se navadno v tej fazi spanja ne pojavljajo. V zelo nenavadnih primerih nam pri razlikovanju med tema dvema stanjema lahko pomaga posnetek EEG v spanju.

Izbruhi jeze in napadi besnila

Tudi tovrstne napade lahko včasih zamenjamo za epileptične. Mlajši se pogosto dogodka niti ne spominjajo ali pa vsaj tako trdijo. Napade ponavadi sproži jeza ali frustracija, lahko so fizični ali zgolj besedni in se pomirijo, ko otroka osamimo. Posnetek EEG je vedno normalen, vendar ga v taki situaciji težko posnamemo. Izključiti moramo predvsem možnost okvare čelnega ali senčničnega režnja. Pomagata psihoterapija in vedenjska modifikacija.

Zastrmitve

Učitelji in vzgojitelji v vrtcih pogosto napotijo malčke ali šolske otroke k pediatru oziroma pediatrijni za izključitev morebitnih absenc. Zdi se jim namreč, da se otrok med igro v vrtcu ali med poukom zasanjano zastrmi, ne posluša in ne spremlja pouka ali pa je pretirano obremenjen s šolo. Pri tem nam pomaga anamneza staršev o odsotnosti tovrstnih napadov v jutranjem času med vikendi ali med počitnicami. Včasih imajo ti otroci specifične učne težave ali kognitivne motnje. Če ob takem zagledanju otroka glasno pokličemo, se bo »zastrmitev« prekinila. Včasih je potrebno posneti EEG, ki je v teh primerih normalen. Potrebna sta ustrezno šolsko svetovanje in psihološka podpora v vrtcu ali v šoli.

LITERATURA

1. Clancy RR. Summary proceedings from the Neurology group on neonatal seizures. *Pediatrics* 2006; 117: S23-7.
2. Volpe JJ. Neonatal seizures. In: Volpe JJ ed. *Neurology of the newborn*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2008; p.203-44.
3. Malone A, Boylan G, Ryan CA, Connolly S.

- Ability of medical personal to accurately differentiate neonatal seizures from non-seizures movements. *Clinical Neurophysiol* 2006; 117: S1.
4. Mizrahi EM. Neonatal seizures: problems in diagnosis and classification. *Epilepsia* 1987; 28(1):s46-s55.
 5. Scher MS. Controversies regarding neonatal seizure recognition. *Epileptic Disord.* 2002; 4(2):139-58
 6. Weiner SP, Painter MJ, Geva D, Guthrie RD, Scher MS. Neonatal seizures: electroclinical dissociation. *Ped Neurol* 1991; 7(5):363-8.
 7. Evans E, Koh S, Lerner J, Sankar R, Garg M. Accuracy of amplitude integrated EEG in a neonatal cohort. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010 May;95(3):F169-73.
 8. Tekgul H, Gaubreau K, Soul J et al. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics* 2006; 117 (4): 1270-9.
 9. Calciolari G, Perlman JM, Volpe JJ. Seizures in the neonatal intensive care unit of the 1980s. *Clin Pediatr* 1988; 3: 119-23.
 10. Weissglas-Kuperus N, Uleman-Vleeschdrager M, Baerts W. Ventricular haemorrhages and hypoxic-ischemic lesions in preterm infants: neurodevelopmental outcome at 3,5 years. *Dev Med Child Neurol* 1987; 29:623-9.
 11. Levy SR, Abroms IF, Marshall PC, Rossquete EE. Seizures and cerebral infarction in the full term newborn. *Ann Neurol* 1985;17:366-70.
 12. Paro Panjan D. Potek in prognoza krčev v novorojenčkovem obdobju. Magistrsko delo 1997. Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta.
 13. Rennie JM, Boylan GB. Seizure disorders of the neonate. In: Levene MI, Chervenak FA, eds. *Fetal and Neonatal Neurology and Neurosurgery*. 4th ed. London: Churchill Livingstone; 2008. p. 698-711.
 14. Plouin P, Anderson VE. Benign familial and non-familial neonatal seizures. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P eds. *Epileptic syndromes in infancy childhood and adolescence*. 3rd ed. London: John Libbey; 2002. p.3-13.
 15. Paro-Panjan D, Neubauer D. Benign neonatal sleep myoclonus: experience from study of 38 infants. *Eur J Paediatr Neurol* 2008; 12: 14-8.
 16. Paro-Panjan D. Benign neonatal sleep myoclonus. *J Ped Neurol* 2010; 8: 9-10.
 17. Vento M, de Vries LS, Alberola A, et al. Approach to seizures in the neonatal period: a European perspective. *Acta Paediatrica* 2010; 99: 497-501.
 18. 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; 7:380-408.
 19. Aicardi J. Early myoclonic encephalopathy (neonatal myoclonic encephalopathy). In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence* (2nd edn). London, 1992: John Libbey & Co Ltd, pp: 13-23.
 20. Mollinari F, Raas-Rothschild A, Rio M in sod. Impaired mitochondrial glutamate transport in autosomal recessive neonatal myoclonic epilepsy. *Am J Hum Genet* 2005; 76: 334-9.
 21. Ohtahara S, Ishida T, Oka E in sod. On the specific age-dependent epileptic syndromes: the early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst. *No To Hattatsu* 1976; 8:270-80.
 22. Ohtahara S, Ohtsuka Y, Yamatogi Y in sod. Early infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence* (2nd edn). London, 1992: John Libbey & Co Ltd, pp: 25-34.
 23. Schlumberger E, Dulac O, Plouin P. Early infantile syndrome(s) with suppression-burst: nosological considerations. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence* (2nd edn). London, 1992: John Libbey & Co Ltd, pp: 35-42.
 24. Williams AN, Gray RG, Poulton K in sod. A case of Ohtahara syndrome with cytochrome oxidase deficiency. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40: 568-70.
 25. Tatsuno M, Hayashi M, Iwamoto H in sod. Leigh's encephalopathy with wide lesions and early infantile epileptic encephalopathy with burst-suppression: an autopsy case. *No To Hattatsu* 1984; 16: 68-75.

26. Krsek P, Sebronova V, Prochazka T in sod. Successful treatment of Ohtahara syndrome with chloral hydrate. *Pediatr Neurol* 2002; 27: 388-91.
27. Tharp BR. Neonatal seizures and syndromes. *Epilepsia* 2002; 43 (Suppl 3): 2-10.
28. Komaki H, Sugai K, Sasaki K in sod. Surgical treatment of a case of early infantile epileptic encephalopathy with supression-bursts associated with focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 1999; 40: 365-9.
29. Aicardi J, Ohtahara S. Severe neonatal epilepsies with supression-burst pattern. In: : Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence* (4th edn). London, 1992: John Libbey & Co Ltd, pp: 35-42.
30. ILAE Comission report: Revised terminology and concepts for organization of the epilepsies: Report of the Commission on Classification and Terminology 2009. Dosegljivona: <http://www.ilaeepilepsy.org/Visitors/Documents/ClassificationSummaryReportwebAug2009.pdf>
31. Watanabe K, Yamamoto N, Negoro T et al. Benign complex partial epilepsies in infancy. *Pediatr Neurol* 1987; 32: 11-20.
32. Neubauer D. Repetitorij otroške nevrologije. *Med Razgl* 2004;39-64.
33. Vigeveno F, Fusco L, DiCapua M et al. Benign infantile familial convulsions. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 608-12.
34. Capovilla G, Beccaria F. Baneign partial epilepsy in inafncy and early childhood with vertex spikes and waves during sleep: new epileptic form. *Brain and Development* 2000;22;93-8.
35. Capovilla G, Vigeveno F. benign idiopathic partial epilepsies in infancy. *J Child Neurol* 2001;16:874-881.
36. Panayiotopoulos CP. Early onset benign childhood occipital seizures susceptibility syndrome. A syndrome to recognize. *Epilepsia* 1999;40:621-630.
37. Dulac O, Cusmai R, deOliveira K. Is there a partial benign epilepsy in infancy? *Epilepsia* 2007;30:798-801.
38. Cuvellier JC, Lépine A. Childhood periodic syndromes. *Pediatr Neurol* 2010;42:1-11.
39. Giffin NJ, Benton S, Goadsby PJ. Benign paroxysmal torticollis of infancy:four new cases and linkage to CACNA1A mutation. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:490-3.
40. Chutorian AM, Lewis DW, Gozzo Y, Avner M, Yonker M, Landy SH. Primary headache disorders in children, adolesecnts and young adults. V: Winner P, Lewis DW (ur.) *Young adult and pediatric headache management*. Hamilton, Ontario, Canada: B.C.Decker 2005:41-115.
41. Worawattanakul M, Rhoads JM, Lichtman SN, Ulshen MH. Abdominal migraine: Prophylacite treatment and follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:37-40.
42. Li BU, Lefevre F, Chelimsyky GG. North American Society for Pedaitric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition consensus statement on the diagnosis and management of cyclic vomiting syndrome. *J Pedaitr Gastroenterol Nutr* 2008;47:379-93.
43. Stephenson JBP. Vigabatrin for startle-disease with altered cerebrospinal-fluid free gamma-aminobutyric acid. *Lancet* 1992;340:430-1.
44. Lombroso CT, Fejerman N. Benign myoclonus of early infancy. *Ann Neurol*. 1977;1:138-43.
45. Caraballo RH, Capovilla G, Vigeveno F, Beccaria F, Specchio N, Fejerman N. The spectrum of bening myoclonus of early infancy: Clinical and neurophysiologic features in 102 patients. *Epilepsia* 2009;50:1176-83.
46. Mahone EM, Bridges D, Prahme C, Singer HS. Repetitive arm and hand movements (complex motor stereotypies) in children. *J Pediatr* 2004;145:391-5.

Kontaktna oseba / Contact person:

As. dr. Barbara Gnidovec Stražišar, dr.med.
Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo
Pediatrčna klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Bohoričeva 20
SI-1000 Ljubljana