

EEG U NEONATOLOGIJI

MIRJANA VUČINOVIĆ*

Unatoč razvitku novih metoda za procjenu funkcije mozga u novorođenčeta, elektroencefalografija (EEG) ostaje snažno oruđe za neurološku dijagnozu i prognozu. Elektroencefalografijom/polisomnografijom (EEG/PSG) snima se funkcija novorođenačkog mozga tijekom spavanja i dobiva precizna mjera moždane aktivnosti u realnom vremenu. Konvencionalni EEG/PSG uz video nadzor zlatni je standard za razlikovanje epileptičkih konvulzija od ne-epileptičkih paroksizmalnih fenomena te za otkrivanje subkliničkih konvulzija u visokorizične novorođenčadi. Koristi se za mjerenje točnoga broja i trajanja konvulzija, mjesta početka i prostorne organizacije i širenja konvulzija. EEG-om se dobiva informacija o oštećenju funkcije mozga ranije negoli bilo kojom drugom neurofiziološkom metodom, pa je to najosjetljivija metoda za predviđanje neurorazvojnog ishoda u novorođenčadi s ranom encefalopatijom. Prognostička vrijednost EEG-a veća je kod snimanja unutar prvih 48 sati života, produljenih snimanja koja obuhvaćaju segmente različitih stadija spavanja i serijskih snimanja kojima se bilježe promjene aktivnosti mozga u visoko rizične novorođenčadi. Tumačenje serijskih EEG/PSG uzoraka valne aktivnosti pruža sliku slijeda razvoja moždane funkcije od unutar-materičnog života do u novorođenačko razdoblje pomažući kliničaru u prosudbi stupnja zrelosti moždane funkcije u spavanju i njezine udruženosti s disanjem. Tumačenje novorođenačkoga EEG-a podliježe pravilima koja su ovisna o razvojnoj dobi pacijenta. Izvedba novorođenačkog EEG-a zahtijeva timskih rad dobro uvježbanih tehničara, neonatologa i kliničkih neurofiziologa, posebno educiranih u tumačenju novorođenačkog EEG-a.

Deskriptori: ELEKTROENCEFALOGRAFIJA, KONVULZIJE, MATURACIJA, ENCEFALOPATIJA

UVOD

Elektroencefalografija (EEG) je neinvazivna neurofiziološka metoda i jedan od najstarijih dijagnostičkih i prognostičkih testova koji se koristi za procjenu neurološkog stanja i prognozu neurološkoga ishoda u novorođenčadi (1). EEG se izvodi se uz krevet novorođenčeta i dokumentira funkciju mozga u realnom vremenu. Desetljećima se koristi kao nezaobilazan alat u ocjeni neurološkog stanja teško bolesne novorođenčadi kada su mogućnosti i rezultati neurološkog pregleda suženi (kod teško bolesne, sedirane novorođenčadi u inkubatoru na mehaničkoj ventilaciji, priključene na intravenske linije i monitore vitalnih

funkcija) (2). Unatoč snažnom razvoju neuroslikovnih metoda u dijagnostici oštećenja strukture novorođenačkog mozga, (EEG) i dalje ostaje jedinstvena metoda za procjenu oštećenja funkcije mozga u deprimirane novorođenčadi u vrijeme prije nastupa vidljivih strukturalnih oštećenja (2). Iako akutne i kronične promjene EEGa nisu specifične za način i oblik oštećenja mozga, one značajno koreliraju s dugoročnim neurološkim ishodom (1, 2).

Prognostička vrijednost EEG-a raste kod snimanja u prvih 48 sati života, produljenih snimanja koja obuhvaćaju različite stadije spavanja i serijskih snimanja kojima se bilježe suptilne promjene aktivnosti mozga u visoko rizične novorođenčadi. Posebno su značajna rana snimanja. ostvarena tijekom prvih 48 sati jer upućuju na oštećenja moždane funkcije u vrijeme kada se uobičajenim neuroslikovnim metodama najčešće ne mogu utvrditi strukturalna odstupanja (1, 3, 4).

EEG/polisomnografijom (EEG/PSG) snimaju sve fiziološke funkcije uključene u proces spavanja, utvrđuju se poremećaji disanja vezani uz spavanje i vizualizira ponašanje novorođenčeta. Konvencionalni EEG/PSG uz video nadzor zlatni je standard za razlikovanje epileptičkih konvulzija od ne-epileptičkih paroksizmalnih fenomena te za otkrivanje subkliničkih konvulzija u visokorizične novorođenčadi (5). Koristi se za mjerenje točnoga broja i trajanja konvulzija, mjesta početka i prostorne organizacije i širenja konvulzija (1, 5).

Serijskim EEG/PSG snimanjima prati se i dokumentira slijed razvitka nezrele, fetalne električne valne aktivnosti u zrelu organizaciju ciklusa spavanja u prvim mjesecima života. EEG/PSG snimanja, u ključnim razvojnim vremenima reorganizacije valne aktivnosti u prvome tromjesečju života, otkrivaju odstupanja u razvoju predliježuće funkcionalne anatomije mozga (3, 4, 6).

*Odjel za neonatologiju
Klinika za ženske bolesti i porode
KBC Split

Adresa za dopisivanje:
Doc. dr. sc. Mirjana Vučinović
21000 Split, Lovretska 1
E-mail: mirjanavucinovic@yahoo.com

Međutim, EEG nije uvijek dostupan u svim jedinicama za liječenje novorođenčadi. Izvedba EEG-a zahtijeva vrijeme i posvećenost tehnički uvježbanog osoblja te i znanje i iskustvo liječnika u očitavanju EEG zapisa. Navedeni razlozi dijelom su potaknuli razvoj komplementarne i jednostavnijeg oblika cerebralnog funkcijskog monitora, amplitudno integriranog EEG-a (aEEG), prvenstveno namijenjenoga neonatolozima za procjenu konvulzija i stupnja encefalopatije prilikom probira novorođenčadi za neuroprotektivni terapiju pothlađivanjem (2, 5, 7). Kontinuirani tehnološki napredak omogućio je suvremenim EEG uređajima objedinjenje dviju mogućnosti: kontinuiranog cerebralnog monitoringa jedno/dvokanalnim aEEGom i istovremenog standardnog višekanalnoga EEG snimanja, čime se u potpunosti zadovoljava dijagnostički neurofiziološki standard (7).

ELEKTROENCEFALOGRAM

EEG odražava i mjeri spontanu električnu aktivnost mozga koja se temelji se na skupnim električnim svojstvima neurona. EEG aktivnost snimana s oglavka proizlazi iz promjena izvanstaničnog protoka struja nastalih iz postsinaptičkih potencijala piramidnih neurona, od kojih su neki ekscitatorni a drugi inhibitorni. Možđano tkivo djeluje kao volumni vodič, a izvanstanične struje teku od mirujućeg dijela membrane ("izvora") prema depolariziranom dijelu membrane ("ušću") (2, 8). Valni oblici EEG-a predstavljaju prosjek mnoštva ekscitatornih i inhibitornih akcijskih potencijala neurona možđane kore, prvenstveno neurona talamokortikalnog sustava (8).

Glavna karakteristika valne aktivnosti EEG-a u novorođenčeta jest njezina promjenjivost u ovisnosti o dobi nakon začeća. Sazrijevanje valne aktivnosti EEG-a odražava snažne razvojne promjene predliježuće funkcionalne anatomije mozga koje se nastavljaju nakon poroda (6, 9).

SNIMANJE EEG-a U SPAVANJU - RAZVOJNA VAŽNOST SPAVANJA

EEG se u novorođenčadi snima tijekom spavanja. Spavanje je dinamičan proces koji odražava strukturne i funk-

cionalne razvojne promjene u fetalnom i novorođenačkom mozgu (6). Većina fetalnoga i novorođenačkog spavanja odvija se u aktivnom/REM (AS/REM) stadiju. Na razvojnu važnost AS/REM-a upućuju brojna istraživanja (10-12). Tijekom unutarstaničnoga života, u AS/REM-u vlada visoka razina endogene neuronske aktivnosti koja predstavlja glavni maturacijski čimbenik razvoja središnjeg živčanog sustava (SŽS), u vremenu oskudnog dotoka informacija iz vanjskog svijeta (10). Suzbijanje AS/REM-a nepovoljno utječe na razvoj mozga i ometa proces njegove plastičnosti (12).

Prva električna aktivnost mozga koja se može zabilježiti EEG-om javlja se u dobi od 22 GT (13). Stalni razvoj sinaptogeneze i mijelinizacije rezultira nastajanjem mnogobrojnih, međusobno sve bolje povezanih kortikosubkortikalnih neuronskih mreža koje su odgovorne za promjene uzoraka valne aktivnosti EEG-a i zreliju organizaciju strukture spavanja. Značajna razdoblja reorganizacije arhitekture spavanja nastupaju u 36. tjednu PMD i 43.-47. tjednu PMD. U 52. tj. PMD spavanje po prvi puta poprima strukturu sličnu onoj u odraslih (6, 14, 15).

Slijed razvojnih promjena arhitekture spavanja određen je genetski zadanim procesima sazrijevanja funkcionalne anatomije mozga, a mijenja se pod utjecajem stresnih, odnosno patoloških okolinskih čimbenika okoline (16, 17).

SNIMANJE EEG-a U SPAVANJU - CIKLUS SPAVANJA

U donešenog novorođenčeta ne postoji razvijen cirkadiurni ritam, pa se spavanje izmjenjuje s budnošću u 3-4 satnim ciklusima tijekom 24 sata. Srednje trajanje ciklusa spavanja je 60 min (30-70min), a više od polovine tog vremena zauzima aktivno spavanje (AS), prethodnica budućeg, "rapid eye movement" (REM) spavanja (14, 15). AS/REM donešenog novorođenčeta karakteriziraju:

- Dva uzorka kontinuirane EEG aktivnosti: miješana i niskovoltazna iregularna aktivnost.
- Iregularno disanje.

- Sniženi tonus sublingvalnih mišića.
- Brzi pokreta očiju.
- Široki spektar motornih pokreta: isanjanje, trzajevi malih mišićnih skupina, grimasiranje, smiješenje, tremor brade, tijela i udova, istežanja tijela i udova (14, 15).

Manje od polovine ciklusa spavanja pripada mirnome spavanju (MS), prethodnici budućeg "non rapid eye movement" spavanja (14, 15). MS/NREM donešenog novorođenčeta karakteriziraju:

- Jedan uzorak diskontinuirane EEG aktivnosti (povijesnog naziva 'trace alternant') te jedan uzorak kontinuirane EEG aktivnosti - visokovoltazna spora aktivnost.
- Regularno disanje.
- Normalan do povišen tonus sublingvalnih mišića.
- Rijetki pokreti očiju.
- Rijetki motorni pokreti.

Prepoznatljivi EEG obrasci AS/REMA i mirnog/NREM spavanja (MS/NREM) po prvi puta se javljaju u dobi od 34 GT, a sve karakteristične osobine ponašanja (pokreti tijela, lica, očiju, tonus mišića) i EEGa koje se povezuju uz budnost, AS/REM i MS/NREM postaju jasno prepoznatljive u dobi od 36 GT. Značajan udio spavanja (10-50% ciklusa) se i nadalje ne može jasno razlučiti i naziva se neodređenim spavanjem. Količina neodređenog spavanja smanjuje se s porastom gestacijske zrelosti (14).

Tijekom prva tri mjeseca života nije moguće razlikovati stadije spavanja samo na temelju EEG uzoraka valne aktivnosti. Precizna ocjena stadija spavanja jedino je moguća ukoliko se EEG-u pridodaju i ostale fiziološke funkcije koje sudjeluju u procesu spavanja (disanje, frekvencija srca, mišićni tonus, brzi pokreti očiju) (18-20). Obzirom da međusobni odnos osobina spavanja (EEG, autonomna, motorna aktivnost) slijedi jednostavnu linearnu razvojnu zadanost, sva novorođenčad na određenom stupnju razvoja ima jednake obrasce spavanja i budnosti, što omogućava preciznu pro-

cjenu gestacijske zrelosti; s odstupanjem od 1-2 tjedna za donešeno novorođenče, odnosno nedonošče (19). Razvojno usklađivanje cerebralnih i necerebralnih fizioloških osobina odražava ostvarivanje/postizanje sposobnosti razvijajućih neuronskih mreža da usklađuju međuo-visne biološke funkcije (15, 19).

Kod nedonoščadi postoje razlike u kvantitativnim udjelima različitih stadija spavanja i budnosti no karakteristični EEG obrasci AS/Rema i MS/NREMa jednaki su s onima u donešene novorođenčadi iste PMD (9, 14).

TEHNIČKE POSTAVKE EEG/PSGa

Električna aktivnost mozga mjeri se s površine oglavka putem elektroda koje se koriste kao poveznice između biološkog tkiva (oglavka) i uređaja za snimanje. Postavljaju se prema predlošku, poznatom kao Internacionalni 10/20 sustav, posebno prilagođenome malome opsegu glave u novorođenčeta (5, 14). To znači da se elektrode postavljaju na točke koje predstavljaju 10% i 20% duljine zamišljene crte koja povezuje koštane oznake nasion, inion, lijevi i desnu preaurikularnu točku (Slika 1). Kod postavljanja elektroda potrebna je pažljiva priprema kože oglavka koje je često umrljano krvlju i verniksom novorođenčeta. Koža treba biti očišćena razrijeđenim alkoholom, a zatim blago istrljana nježnim abrazivnim gelom, nakon čega se elektrode prilijepe korištenjem adhezivne i kondultivne pa-

ste (14). Snimljeni signal se pojačava, filtrira i elektronički prikazuje.

Način prikaza signala naziva se montaža. Razlikuju se dva tipa montaže: bipolarna i unipolarna (referentna). Bipolarna montaža mjeri razliku potencijala između dviju susjednih elektroda. Unipolarna montaža mjeri razliku potencijala svake pojedinačne elektrode u odnosu na jednu zajedničku elektrodu ili u odnosu na prosječnu aktivnost svih elektroda (21). Prilikom snimanja EEG tijekom spavanja, snimaju se još i slijedeći parametri: elektrokardiogram (EKG), frekvencija disanja, pokreti očiju, tonus submentalnih mišića, a snimanje se prati i dokumentira video nadzorom kojim se prikazuju značajke ponašanja (pokreti tijela, pokreti lica, treptaji očnih kapaka), neophodne u razlikovanju spavanja od budnosti i razlučivanju stadija spavanja (14). Snimanje novorođenčadnog EEG/PSGa u jedinicima intenzivnog liječenja je zahtjevno radi električne zasićenosti i otežanog izdvajanja niskoamplitudnih EEG signala s površine glave novorođenčeta. Priprema novorođenčeta, često izloženog mehaničkoj ventilaciji i mjerama intenzivnog liječenja, složena je i relativno dugotrajna. Optimalno je postaviti najmanji broj elektroda kojima je moguće obuhvatiti najvažnija područja mozga. To znači da se u novorođenčadnome EEG/PSG-u standardno koristi 8 EEG kanala i 8 necerebralnih kanala (18, 22). Električna aktivnost mozga mjerena s oglavka se kreće u frekvencijskom rasponu od 0,1 Hz do 100 Hz i amplitudama

manjim od 200 mV. Većina frekvencija se nalazi unutar četiri glavna frekvencijska raspona: Beta >13; alfa 8-13; theta 5-7; delta 0-4 Hz (14).

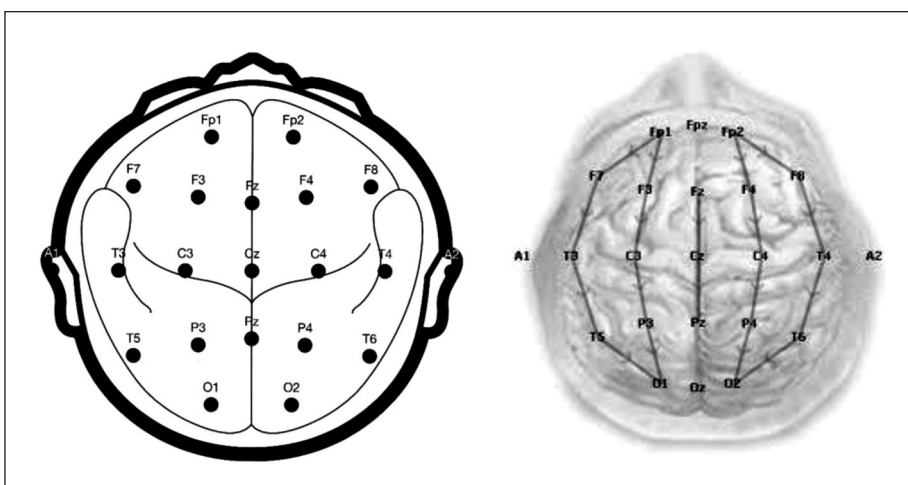
EEG/PSG snimak treba sadržavati sve sastojke ciklusa spavanja pa njegovo trajanje ne smije biti kraće od 1 sata. EEG nalaz smatra se normalnim samo ukoliko su u njemu prisutni EEG uzorci i valni oblici koji su karakteristični za promatrano razvojno razdoblje. EEG se očitava na temelju poznavanja anamneze, kliničke slike i dobi nakon začeca (postmenstruacijska dob, PMD: zbroj tjedana gestacijske i kronološke dobi) (14, 18, 22).

INDIKACIJE ZA KONVENCIONALNO PRODULJENO EEG SNIMANJE U NOVOROĐENČADI

Američko udruženje za kliničku neurofiziologiju, 2011. godine je objavilo Postupnik za kontinuirani EEG monitoring (u daljem tekstu, Postupnik) novorođenčadi, PMD <48 tjedana (5). Osim indikacija za provođenje EEG-a na Odjelima za neonatologiju, u Postupniku se navode i praktične zapreke za njegovo provođenje. Posebno se ističe nedostatak educiranog medicinskog osoblja - medicinskih tehničara osposobljenih za izvođenje pretrage i kod teško bolesne novorođenčadi nestabilnog kliničkog stanja te na relativno mali broj neonatologa/neurofiziologa posvećenih očitavanju i tumačenju novorođenčadnog EEG-a (5).

Tehničko osoblje koje izvodi pretragu treba poštivati sterilne uvjete rada i osigurati prethodnu pripremu pacijenta i potrebnog materijala kako bi sam postupak postavljanja elektroda bio što pošteniji i kraći, što je od posebne važnosti za teško bolesnu novorođenčad. Tehničar treba prepoznati svako potencijalno opasno stanje (apnea, konvulzije) koje se događa tijekom snimanja, i zabilježiti sve lijekove koje novorođenče dobiva a koju utječu na izgled EEG zapisa (antiepileptici). Tehničar treba prepoznati ometanja prilikom snimanja koja proizvode šumove u signalu (EEG artefakte) i razlikovati ih od cerebralnih napada (5, 19).

Okolina unutar jedinice za intenzivno liječenje novorođenčadi treba poštivati posebne uvjete potrebne za ostvarenje



Slika 1.
10-20 sustav postavljanja elektroda s prikazom mjernih točaka

Tablica 1.
Primjeri kliničkih stanja visokog rizika koji zahtijevaju produljeno EEG snimanje

Klinička stanja visokog rizika za javljanje novorođenačkih konvulzija
Klinički sindrom akutne neonatalne ancefalopatije
Neonatalna depresija nakon perinatalne asfiksije (akutne i/ili kronične)
Stanje nakon kardiopulmonalne reanimacije
Kardijalna i pulmonarna stanja visokog rizika za akutno oštećenje mozga
Perzistentna plućna hipertenzija
Potreba za ekstrakorporealnom membranskom oksigenacijom
Cijanotične srčane greške
Infekcije središnjeg živčanog sustava (SŽS)
Laboratorijski dokazan meningoencefalomijelitis
Klinička sumnja na infekciju SŽS-a kod korioamnionitisa, funikulitisa, kolonizacije beta hemolitičkim streptokokom i Herpes virusom
Trauma i krvarenja u SŽS
Subarahnoidno, subduralno, intraventricularno krvarenje
Produljen 2. stadij poroda, traumatski porod, postnatalna trauma SŽS-a
Nasljedne bolesti metabolizma (sumnjive i/ili dokazane)
Perinatalni moždani udar (sumnjiv i/ili dokazan)
Sinovenska tromboza (sumnjiva i/ili dokazana)
Nedonošće s rizičnim čimbenicima
Intrakranijalno krvarenje, veoma niska porodna masa, encefalopatija
Genetske/sindromske bolesti koje uključuju SŽS

što kvalitetnijeg EEG zapisa (poštediti nepotrebnog izlaganja buci, svjetlu, zvukovima, pomicanju kreveta/inkubatora). Novorođenče treba biti nahranjeno prije ili nakon postavljanja elektroda zato da bi se omogućilo prirodno usnivanje. Nikakvi lijekovi se ne koriste s ciljem uspavlivanja novorođenčeta (5, 14, 19). U Postupniku za kontinuirani EEG monitoring navedene su indikacije za produljeno EEG snimanje u novorođenčadi (Tablica 1).

PRIMJERI KLINIČKIH STANJA VISOKOGA RIZIKA KOJI ZAHTIJEVAJU PRODULJENO EEG SNIMANJE

• Dijagnostika novorođenačkih konvulzija

Incidencija konvulzija u donešene novorođenčadi varira od 0,5-3/1000 živorođene novorođenčadi, u nedonoščadi je znatno veća i kreće se u rasponu od 1-13% (23). Obzirom da se kod 20-50% novorođenčadi s konvulzijama kasnije

javlja epilepsija, pravodobna i ispravna dijagnostika u novorođenačkome razdoblju je neophodna (24, 25).

- Diferencijalna dijagnoza abnormalnih paroksizmalnih zbivanja

EEG snimanje indicirano je kod svih iznenadnih, neobjašnjivih ponavljajućih stereotipnih motornih pokreta i radnji u novorođenčeta (5). Prepoznavanje novorođenačkih konvulzija predstavlja dijagnostički izazov. Novorođenačke konvulzije se javljaju u nezrelome mozgu kojega karakteriziraju nedovršena mijelinizacija i posljedična nedovoljna interhemisferna, regionalna i kortikospinalna povezanost. Rezultat je slaba povezanost kliničke slike i elektrografskog uzorka, pa čak 80% elektrografskih konvulzija nije praćeno jasnom kliničkom slikom (električne konvulzije) (27, 28). Svako iznenadno javljanje abnormalnih ponavljajućih atipičnih motornih pokreta, neobjašnjivog ponašanja i neprovociranih epizoda autonomne disfunkcije, u kli-

ničara uvijek treba pobuditi sumnju na konvulzije. Istraživanja upućuju na široku varijabilnost u sposobnosti prosudbe medicinskog osoblja kod sumnjivih ponašanja novorođenčeta što nosi opasnost prekomjernoga dijagnosticiranja i/ili nedijagnosticiranja (5, 25). Prema jednome istraživanju manje od trećine klinički dijagnosticiranih konvulzija imalo je pripadajući elektrografski korelat, dok je svega 9% elektrografskih konvulzija bilo praćeno kliničkim simptomima prepoznatim i dokumentiranim od medicinskog osoblja (26). Neonatolozi se relativno se često susreću s konvulzijama koje, iako imaju epileptogeno porijeklo, ne mogu sa sigurnošću dijagnosticirati isključivo kliničkim putem, a neliječene vode oštećenju mozga (5). Jedan od razloga leži u činjenici da su, epileptogenim konvulzijama slični različiti sumnjivi motorni i autonomni fenomeni, ponekad dio normalnoga spektra ponašanja povezanog s dobi i stadijima spavanja novorođenčeta (27). Međutim, moguća je i suprotna klinička pojava klinički impresivnih ali, u suštini neepileptičkih paroksizmalnih motornih fenomena koji se javljaju kod teško bolesne novorođenčadi s encefalopatijom (27, 29). U literaturi se navode dva objašnjenja za prethodno navedene fenomene poznate kao elektro-klinička disocijacija:

- Radi se o subkortikalnim konvulzijama - neke konvulzije nastaju na subkortikalnoj razini te se, zbog nezrele organizacije mozga u novorođenčeta (nezrelosti sinaptogeneze i projekcijskih putova), samo povremeno šire u moždanu koru (30).
- Radi se o primitivnim refleksima moždanog debla (engl. Brainstem release phenomena) (31).

Poseban izazov i opasnost od nedijagnosticiranja predstavljaju klinički nijeme / subkliničke / samo elektrografске konvulzije koje se mogu utvrditi jedino EEG-om (5). Scher i sur. (Scher et al, 2003.) navode javljanje fenomena elektro-kliničkog razdvajanja (engl. Uncoupling fenomena) i pojavu elektrografskih konvulzija u oko 58% novorođenčadi nakon uvođenja antikonvulzivne terapije (32). Pojavnost subkliničkih konvulzija najmanja je među novorođenčadi koja

nisu primala antikonvulzive (5, 33). Postoji šest kliničkih situacija u kojima se kliničko ponašanje može pogrešno pripisati konvulzijama, ili u kojima neurološki oštećeno novorođenče nije sposobno pokazati kliničku sliku konvulzija:

- Teška neonatalna encefalopatija - novorođenče u komi nije sposobno pokazati kliničku sliku konvulzija, konvulzije u ove novorođenčadi u pravilu su elektrografske (27).
- Farmakološka paraliza kod novorođenčadi s teškim RDS-om; paralički agensi suprimiraju neurološki odgovor. Serijska ili produljena EEG snimanja tijekom neuromuskularne paralize dokumentiraju elektrografske konvulzije ili interiktalne abnormalnosti povezane s oštećenjem mozga (27).
- Liječenje antiepilepticima - perzistiranje elektrografskih konvulzija unatoč supresiji kliničke slike u 50% pacijenata nakon terapije jednim ili više antiepileptika, engl. Uncoupling phenomena (32).
- Elektroklinička disocijacija zbog nemogućnosti da elektrode skalpa registriraju subkortikalne konvulzije. Kod novorođenčadi s elektrokliničkom disocijacijom klinička komponenta konvulzija gotovo uvijek nastupa prije elektrografske, sugerirajući mogući subkortikalni focus konvulzija. Neka novorođenčad tijekom EEG snimanja, uz elektrokliničku disocijaciju, imaju i sinkronizirane elektrokliničke konvulzije (27).
- Subkortikalni fenomen oslobađanja (engl. brain-stem releasing phenomena) odgovorni su za motorne automatizme (oralno-bukalno-lingvalno; okularne) kod dijela suptilnih konvulzija te za toničke konvulzije nakon oštećenja neokorteksa (34).
- Suboptimalno trajanje EEG snimanja - unatoč uvjerenju da klinička slika opravdava dijagnozu konvulzija, EEG potvrda je obvezatna. Povremena kratkotrajna snimanja (<60 min) nisu uvijek dovoljna za potvrdu dijagnoze. Samo produljena, kontinuirana i/ili serijska snimanja mogu biti vjerodostojna (5).

Tablica 2.

Primjeri iznenadnih stereotipnih kliničkih događaja koji pobuđuju sumnju u konvulzije novorođenčeta

Fokalni klinički ili tonički pokreti

Povremena konjugirana horizontalna devijacija pogleda

Mioklonus

Generalizirano tonički grč / držanje tijela

"Brainstem release phenomena" - oralno-motorne stereotipije, plivanje, vožnja bicikla

Autonomni paroksizmi: nerazjašnjiva apnea, iznenadno bljedilo, crvenilo, suženje očiju, iznenadni nastupi tahikardije i porasta krvnog tlaka

U Tablici 2 nabrojani su primjeri iznenadnih stereotipnih kliničkih događaja koji pobuđuju sumnju u konvulzije novorođenčeta.

Osobitosti kliničke slike konvulzija u novorođenčadi rezultirale su potrebom za praktičnijim i jednostavnijim načinom definiranja pa se u širem terminološkom smislu novorođenačke konvulzije opisuju klinički, kao abnormalni paroksizmalni događaj sa/bez EEG konvulzivne aktivnosti ili elektrografski, kao epileptiformna izbijanja u EEG-u sa/bez paroksizmalnog poremećaja u neurološkoj funkciji. Tijekom posljednjih desetljeća predlagano je nekoliko različitih klasifikacija konvulzija, no u širokoj su se upotrebi zadržale klasifikacija po Volpe-u (koja se oslanja na kliničku sliku) i klasifikacija prema Mizrahi i Kellaway-u (koja se oslanja na patofiziologiju konvulzija: epileptičko ili neepileptičko porijeklo) (Tablica 3) (23, 31).

Suptilne konvulzije predstavljaju najčešći oblik konvulzija koji se javlja u terminske novorođenčadi i nedonoščadi i često su razlogom dijagnostičke nedoumice.

Klinička slika suptilnih konvulzija uključuje atipična ponašanja: okularne fenomene (zagledavanje, treptanje, devijaciju bulbusa, otvaranje očiju), oralne fenomene (žvakanje, sisanje, smijanje), fragmentarne pokrete tijela (veslanje, pedaliranje, toničko zadržavanje položaja udova) i neprovocirane epizode autonomne disfunkcije promjene krvnog tlaka i/ili frekvencije srca, bljedilo, pojačanu salivaciju ili sekreciju) (27).

Slični fenomeni i oblici motorne aktivnosti mogu se vidjeti kod nedonoščadi ali i kod bolesne novorođenčadi s encefalopatijom. Iako su navedeni pokreti tada manje stereotipni, mogu se zaustaviti ograničavanjem pokreta ali i izazvati stimulacijom, a klinički ih je teško razlikovati od suptilnih konvulzija (35).

U takvim okolnostima produljeno EEG/PSG snimanje uz video nadzor prikazuje da većina novorođenčadi sa suptilnim konvulzijama istovremeno pokazuje i iktalnu ritmičnu epileptiformnu aktivnost (36). U jednom je istraživanju pokazano da su paroksizmi autonomne disfunkcije u gotovo 37% nedonoščadi povezani s elektrografskim konvulzijama (25). No, iktalni korelat u EEG-u nije uvijek udružen s kliničkom slikom, što upućuje na zaključak da se barem kod jednog dijela suptilnih konvulzija radi o neepileptičkim primitivnim refleksima moždanog debela (27). Mizrahi-jeva klasifikacija konvulzija posebno naglašava da odsutnost iktalnih EEG izbijanja čini epileptičko porijeklo paroksizmalnih motornih fenomena manje vjerojatnim: motorni automatizmi bez kloničke ili toničke komponente i bez EEG korelata ne smatraju se epileptičkima (31).

Kloničke konvulzije dobro koreliraju s iktalnim EEG promjenama, klinički su uočljive, iako se relativno teško razlikuju od neepileptičkih motornih pokreta. One mogu biti fokalne ili multifokalne, migrirajuće ili hemikonvulzije. Razlikovanju pomaže činjenica da abnormalni motorni pokreti neepileptogenog porijekla, prvenstveno tremora i drhtanja, mogu zaustaviti laganim zadržavanjem udova (37).

Tablica 3.
Klasifikacija novorođenačkih konvulzija

Adaptirano od Volpe-a (23)

Vrsta	Karakteristike	Iktalne EEG abnormalnosti
Suptilne	okularni, oralno-bukalno-lingvalni, autonomni, apnea, fragmentarni pokreti	DA/NE
Kloničke	Repetitivni pokreti trzanja i drhtanja Unifokalne i multifokalne	DA
Miokloničke	Iznenadni nagli i izolirani trzajevi Fokalni, multifokalni, generalizirani	DA-generalizirani NE-fokalni
Toničke	Kočenje Decerebrirano držanje Fokalno/generalizirano	DA-fokalno NE-generalizirano

Adaptirano od Mizrahi i Kellaway (31)

Vrsta	Karakteristike	Epileptogeno porijeklo
Fokalne kloničke	Ritmične mišićne kontrakcije	DA
Fokalne toničke	Ukočenje držanja ekstremiteta/trupa	DA
Miokloničke	Nasumične pojedinačne kontrakcije	DA
Grčevi	Fleksorni ili ekstenzorni u nizovima	DA
Elektrografske	Bez kliničke slike	DA
Generalizirane toničke	Simetrični grč tijela	NE
Motorni automatizmi	okularni, oralno-bukalno-lingvalni, pokreti udova	NE

Miokloničke konvulzije su obično udružene s toničkim spazmima, multifokalnim kloničkim ili toničkim trzajevima, i imaju iktalne EEG korelat. Potrebno ih je razlikovati od benignog mioklonusa tijekom AS/REM stadija spavanja. Benigni mioklonus se ne javlja u budnosti i ima normalan EEG (37).

Fokalne toničke konvulzije su karakterizirane stereotipnim iznenadnim ili sporim toničkim uspravljanjem udova i/ili tijela ili očiju, često udruženim s apneom, crvenilom ili pak cijanozom. EEG dokumentacija je nužna jer kod 30% ovih konvulzija nedostaje vremensko podudarnost s elektrografskim konvulzijama (27). Vjeruje se da dio generaliziranih toničkih konvulzije nemaju epileptičko porijeklo već predstavljaju "brainstem release" fenomen. Navedeni fenomen nastaje zbog funkcionalne dekortikacije nakon teškog oštećenja moždane kore koja za posljedicu ima neinhibiranu ekspresiju subkortikalne ekstenzorne aktivnosti (27).

U diferencijalnoj dijagnozi konvulzija treba spomenuti široki spektar ne-

pileptičkih novorođenačkih motornih pokreta koje se od konvulzija može razlučiti samo produljenim EEG/PSG-om uz videonadzor: benignoga neonatalnog mioklonusa lijekovima inducirani mioklonus, neonatalni tremor, hiperpleksije (rijedak oblik bolesti unutar obitelji) i neonatalne distonije (nakon asfiksijom posredovanoga oštećenja bazalnih ganglija) (1, 27)

Stoga, pri svakoj sumnji na konvulzije obavezno je potrebno provođenje kontinuiranoga produljenog EEG/PSG snimanja uz video nadzor (5). Temeljito kliničko neurološko ispitivanje uz EEG nadzor predstavlja ispravan pristup u integriranju dijagnoze konvulzija s etiologijom i neurobiologijom nezrelog mozga.

ELEKTROGRAFSKI KRITERIJI ZA DIJAGNOZU KONVULZIJA

Moderni EEG sustavi omogućavaju produljena snimanja koja se mogu pohraniti i naknadno pregledati, ali još uvijek ne postoji mogućnost kompjutorske analize novorođenačkog EEGa i i automatske detekcije konvulzija. Veliki tehnički

izazov leži u nastojanjima da se osmisli algoritam za prepoznavanje i konvulzija različite duljine i promjenjive morfologije i njihovo razlikovanje od promjenjive pozadinske aktivnosti u kojoj se nalazi mnoštvo neizbježnih artefakata.

EEG definicija konvulzija zahtijeva jasan početak, evoluciju i završetak ritmičke paroksizmalne aktivnosti u trajanju duljem od 10 sec (opisuju se smještajem, amplitudom, morfologijom i trajanjem (38). Preciznost u određivanju mjesta nastanka konvulzija je zadana namještajem elektroda koje se koriste u snimanju (36). Morfologija novorođenačkih konvulzija je nestalna, a karakteristični oblici su monofazna ponavljajuća izbivanja oštih ili sporih valova, a rijetko šiljak-val kompleksa. Većina novorođenačkih konvulzija unifokalnim ili multifokalnim izbivanjem abnormalnih valova, najčešće iz temporalnog područja, a zatim se generalizira (36).

Novorođenačke konvulzije mogu migrirati i mijenjati morfologiju tijekom jednog patološkog izbivanja, što je jedinstvena pojava u novorođenačkom razdo-

blju. Elektrografska slika konvulzija se obično sastoji od ponavljajućeg uzorka valnih oblika beta, alpha, theta, delta frekvencijskih raspona (pseudo-beta, alpha, theta and delta) koji evoluiraju u amplitudi i frekvenciji (27). Primarno generalizirana šiljak-val izbijanja ekstremno se rijetko vide u novorođenčeta. Neonatalne konvulzije gotovo u pravilu imaju fokalni (56%) ili multifokalni početak (44%) pa se razlikuju četiri tipa iktalnih uzoraka: Fokalni iktalni uzorak s normalnom pozadinskom aktivnosti, fokalni uzorak s abnormalnom pozadinskom aktivnosti, multifokalni iktalni uzorak i fokalni monoritmični periodični uzorak različitih frekvencija (39).

Tipično trajanje elektrografskih neonatalnih konvulzija je između 2 i 3 min. Prosječno trajanje konvulzija dulje je kod donešene novorođenčadi u odnosu na nedonoščad (27). Trajanje konvulzija kraće od 10 sekundi se naziva BIRDS-om (engl. Brief ictal rhythmic discharges) i nema jasno kliničko značenje. Neonatalni status se definira trajanjem elektrografskih konvulzija duljim od 30 min, odnosno duljim od 50% od vremena ukupnog EEG snimanja (27).

EEG U HIPOKSOISHEMIČNOJ ENCEFALOPATIJI

EEG odražava vrijeme nastanka i težinu encefalopatije. Kod oštećenje mozga nastaloga prije poroda, dijete se rađa sa znacima subakutne ili kronične encefalopatije pa u EEG-u nedostaju akutne promjene valne aktivnosti (promjene kontinuiteta, frekvencije i amplitude valne aktivnosti) (5). Kod akutno nastale teške hipoksoishemijske (HI) encefalopatije neposredno prije ili u tijekom poroda, ozbiljno narušena pozadinska aktivnost (engl. burst suppression) u prvo me danu života odlično odražava funkcionalne razmjere sveobuhvatnog oštećenja mozga i ukoliko potraje, označava loš neurorazvojni ishod (40). Obzirom da pozadinska aktivnosti EEG-a mijenja svoje karakteristike nakon HI događaja, tek će produljena i serijska EEG snimanja odraziti evolirajući karakter akutne encefalopatije i poslužiti kao vrlo dobar pokazatelj preživljenja i dugotrajnih neuroloških oštećenja (5). Ukoliko u EEGu danima traje teško potisnuta i nepromi-

jenjena osnovna aktivnost, potrebno je dodatnim dijagnostičkim metodama isključiti metaboličku encefalopatiju (43).

Kronične EEG promjene najčešće su povezane s oštećenjem bijele tvari mozga a odnose se na u gubitak ciklusa spavanja, odložen razvoj arhitekture spavanja s javljanjem nezrelih valnih oblika neproporcionalnih dobi nakon začeca (dismaturitet), na poremećenu arhitekturu spavanja (dezorganizirani uzorak valne aktivnosti s deformiranim valnim oblicima), i na prisutnost jasno patoloških valnih oblika - Rolandskih oštih valova. (43, 44).

Kod tumačenja EEG-a treba znati da akutne i kronične promjene valne aktivnosti nisu specifične za vrstu oštećenja ali dobro koreliraju s kasnijim neurološkim ishodom i kognitivnim funkcijama (17, 19).

NEURORAZVOJNO ZNAČENJE EEG-a I DIZMATURITET

Poznavanje EEG uzoraka valne aktivnosti koji karakteriziraju stadije spavanja a koji se mijenjaju ovisno o dobi nakon začeca, neophodna je pretpostavka ispravnog pristupa tumačenju novorođenačkog EEGa.

Pojam dizmaturiteta dobiva svoje puno značenje tijekom serijskih EEG snimanja u temeljnim razvojnim vremenima reorganizacije valne aktivnosti EEG-a (36.-38. tj. PMD; 46.-48. tj. PMD; 52. tj. PMD) (5, 17). Dizmaturitet označava zakašnjelo sazrijevanje EEG aktivnosti koje kasni za uspostavom očekivanih uzoraka valne aktivnosti karakterističnih za PMD. Može biti prolazno ili trajno prisutan, upućujući tada na nepovoljan neurorazvojni ishod. Najočitiiji je u razdoblju bliskome terminskom porodu (36-38 tjedana PMD) kod veoma i ekstremno nezrele nedonoščadi. Karakterizira ga prisutnost nezrelih valnih oblika: visoko amplitudne spore delte, temporalne thete, delta-beta kompleksa (engl. Delta-brushes), ritmičke thete, alfa aktivnosti, beta aktivnosti (45). Odstupanja od očekivanoga razvojnog obrasca javljaju se u klinički asimptomatske novorođenčadi koja se oporavlja od različitih prenatalnih, intrapartalnih

ili neonatalnih patoloških stanja (akutni fetalni distres, intrauterine i perinatalne infekcije, stanja kardiocirkulatorne nestabilnosti, novorođenčad iz višeplođnih trudnoća, trudnoća majki dijabetičarki i trudnoća majki s hipertenzijom) (16, 17, 19). Jedini i prvi pokazatelj disfunkcije mozga kod te djece jest dizmaturitet - odstupanje od očekivanog maturacijskog EEG obrasca (17). Zahvaljujući serijskim snimanjima dizmaturitet se sve češće otkriva kod veoma nezrele nedonoščadi s kroničnom bolesti pluća kod koji je česta kronična encefalopatiju s odlaganjem razvoja mozga i nastankom anatomske i funkcionalne nezrelosti. EEG tada sadrži nezrele uzorke valne aktivnosti, upućujući na nesklad s postmenstruacijskom dobi djeteta (5, 9, 17).

METODOLOŠKA OGRANIČENJA EEG-A

Prilikom tumačenja EEGa potrebno je uvažiti metodološku nespecifičnost. EEG je osjetljiv na hipoksiju/ishemiju, ali i na, acidozu kao i lijekove koje novorođenče prima. Rezultati velikog multicentričnog istraživanja učinaka terapijske hipotermije u kojem pokazali su postojanje osjetljivosti amplitude i kontinuiteta pozadinske aktivnosti na brojne, uobičajeno korištene lijekove, poglavito sedative i antikonvulzivne lijekove (46). Poznata je povezanost terapije fenobarbitonom i potiskivanja i porasta diskontinuiteta pozadinske aktivnosti što je jače izraženo kod istovremene izloženosti diazepamu (47). Ipak, fenobarbiton u terapijskim dozama ne utječe značajno na pozadinsku EEG aktivnost (48). Slično fenobarbitonu djeluju morfin, petidin i midazolam (49-51). Jednokratna doza diazepama nakon prethodno uvedenog liječenja fenobarbitonom izaziva snažnu supresiju EEG-u trajanju od 11-12 h (49).

Patološki EEG obrasci ne moraju uvijek značiti i loš ishod. Obrazac 'burst suppression' može biti prolazno prisutan u novorođenčadi sa sindromom ustezanja i nije obvezatno loš prognostički pokazatelj. Patološki EEG ritmovi: iregularni, niskovoltazni i nereaktivni ritam se javljaju kod novorođenčadi s HIE, ali i kod intoksikacije lijekovima. EEG promjene pozadinske aktivnosti koje se vide nakon poroda asfikičnog novoro-

đenčeta u prvome danu života nisu i patognomske za HIE; mogu biti prisutne i u drugim patološkim stanjima (sepsa, povećani intrakranijalni tlak, metaboličke encefalopatije) (52-54). Relativnu metodološku ograničenost djelomično se može se prevladati produljenim i serijskim snimanjima.

VRIJEME I TRAJANJE EEG SNIMANJA

EEG se može izvoditi u bilo koje vrijeme nakon rođenja djeteta, no dijagnostička i prognostička vrijednost ovisno upravo o odabiru vremena i duljine snimanja. Snimanje treba trajati najmanje od 45-60 min, što je vrijeme potrebno da se ostvari jedan ciklus spavanja. No, neka klinička stanja nameću posebne zahtjeve, prvenstveno u pogledu vremena snimanja i potrebe za produljenim i serijskim EEG snimanjima (55).

- Akutna hipoksoishemijska encefalopatija - Teške promjene pozadinske aktivnosti (EEG uzorak "burst suppression", niskovoltažni nepromjenjivi, izoelektrični, teška asinhronija i asimetrija) utvrđene EEG-om ranije od 12-og sata života, mogu biti prolaznog karaktera pa u tom slučaju EEG neće imati prognostički karakter. Ukoliko se EEG koristi da bi se odredio stupanj HI oštećenja mozga (encefalopatija), podatci iz pre-hipotermija literature upućuju da EEG snimanja nakon 1. dana do kraja 1. tjedna života imaju najveću prognostičku vrijednost (56, 57). Preporučeno vrijeme snimanja je razdoblje od 12-48 h, a potom četvrti dan i osmi dan života (5, 55).

- Elektrografske konvulzije prate akutnu HIE u 39% slučajeva. Optimalno vrijeme EEG snimanja je 12-36 h nakon HI događaja (58). Ukoliko je novorođenče bilo podvrgnuto hipotermiji optimalno je ostvariti snimanje tijekom zagrijavanja nakon hipotermije (59).
- Konvulzije - optimalno vrijeme snimanja je kod što ranije nakon kliničke sumnje, po mogućnosti prije anti-epileptičke terapije. Kasnija snimanja trebaju biti serijska i produljena a vrijeme ovisi o kliničkim okolnostima (58).
- Abnormalni neurološki status - što ranije nakon uočavanja neuroloških odstupanja, ukoliko postoje odstupanja u EEG-u, ponavlja se svakih 4-6 dana do normalizacije ili stabilizacije nalaza (58).
- EEG monitoring nije obvezatno preporučeno niti u jednome od neonatalnih postupnika za hipotermiju. Međutim, nedvojbeno je dokazana snažna prediktivna vrijednost aEEG uzorka unutar prvih 6 sati života kod terminskog novorođenčeta s akutnom HIE (60).
- Svaka klinička sumnja na konvulzije kod ostale novorođenčadi (koja nisu pretrpjela akutnu HIE) treba biti potvrđena što ranijim produljenim EEG snimanjem uz video nadzor, po mogućnosti, prije uvođenja terapije anti-epilepticima. Cilj ponovljenih snimanja jest provjera terapijskog odgovora, a vrijeme snimanja ovisi o evoluciji kliničke slike i nalazu prethodnoga EEG-a (55).

- Nedonoščad - u slučaju neuroloških abnormalnosti, odabir vremena snimanja prethodno je naveden. Ukoliko se prati razvoj i sazrijevanje funkcije mozga, optimalna vremena snimanja navedena su u Tablici 4.

Rizični čimbenici koji utječu na odabir vremena snimanja u nedonoščadi su:

- akutni fetalni distress;
- infekcija (produljeno prsnuće vode-njaka, korioamnionitis, funikulitis);
- kardiocirkulatorna nestabilnost;
- twin-to twin transfuzijski sindrom;
- smrt drugoga blizanca in utero;
- nekrotizirajući enterokolitis;
- abnormalni ili sumnjivi slikovni nalaz ultrazvuka mozga.

Cilj ovih snimanja je prosudba fiziološkog razvoja pozadinske aktivnosti i organizacije ciklusa spavanja, ocjena evolucije EEG abnormalnosti, otkrivanje konvulzija i doprinos slikovnoj dijagnostici periventrikularne leukomalacije (javljanje pozitivnih Rolandskih oštih valova ranije od javljanja strukturalnih oštećenja na slikovnim pretragama) (55).

ZAKLJUČAK

- Unatoč razvitku novih metoda za procjenu funkcije mozga u novorođenčeta, EEG ostaje snažno oruđe za neurološku dijagnozu i prognozu.
- Elektroencefalografija/polisomnografija (EEG/PSG) snima funkciju novorođenčadskog mozga tijekom spavanja i pruža preciznu mjeru moždane aktivnosti u realnom vremenu.

Tablica 4.
Vrijeme EEG snimanje u nedonoščadi

Adaptirano iz (55)

≤28 GD	29-33 GD bez rizičnih čimbenika	29-33 GD s rizičnim čimbenicima	>33 GD s rizičnim čimbenicima
D2-D3		D1-D3	
D7-D8	Prvi tjedan	D7-D8 (32 CA)	Prvi tjedan
31-32 PMD		36CA	
36 PMD			

EEG: elektroencefalogram, GD: gestacijska dob, PMD: postmenstruacijska dob, D: dan, ^a rizični čimbenici

- Konvencionalni EEG/PSG uz video nadzor zlatni je standard za razlikovanje epileptičkih konvulzija od ne-epileptičkih paroksizmalnih fenomena te za otkrivanje subkliničkih konvulzija u visokorizične novorođenčadi.
- EEG-om se dobiva informacija o oštećenju funkcije mozga ranije nego bilo kojom drugom neurofiziološkom metodom, pa je to najosjetljivija metoda za predviđanje neurorazvojnog ishoda u novorođenčadi s ranom encefalopatijom.
- Serijska i produljena EEG/PSG snimanja pružaju sliku slijeda razvoja moždane funkcije od unutarmateričnog života do u novorođenačko razdoblje

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

1. Cilio MR. EEG and the newborn. *Journal of Pediatric Neurology* 2009; 7: 25-43.
2. Rennie JM. *Neurological Problems in the Newborn*. U: Rennie JM ur. Robertson's. 4th Edition, Elsevier Churchill Livingstone 2005.
3. Scher MS, Sun M, Steppe DA, Guthrie RD, Scwabassi RJ. Comparisons of EEG spectral and correlation measures between healthy term and preterm infants. *Pediatr Neurol*. 1994; 10 (2): 104-8.
4. Scher MS. Neurophysiological assessment of brain function and maturation. II. A measure of brain dysmaturity in healthy preterm neonates. *Pediatr Neurol*. 1997; 16 (4): 287-95.
5. Shellhaas RA, Chang T, Tsuchida T, Scher MS, Riviello JJ, Abend NS et al. The American Clinical Neurophysiology Society's Guideline on Continuous EEG Monitoring in Neonates. *J Clin Neurophysiol*. 2011; 28 (6): 611-7.
6. Ellingson RJ, Peters JF. Development of EEG and daytime sleep patterns in normal full-term infant during the first 3 months of life: longitudinal observations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1980; 49: 112-24.
7. Klebermass K, Kuhle S, Kohlhauser-Vollmuth C, Pollak A, Weinger M. Evaluation of the cerebral function monitor as a tool for neurophysiological surveillance in neonatal intensive care patients. *Childs Nerv Syst* 2001; 17 (9): 544-50.
8. Boylan GB, Murray MD, Rennie JM. The normal EEG and a EEG. U: Rennie JM, Hagman FC, Robertson NJ (ur). *Neonatal Cerebral investigation*. 2th Edition. Cambridge University Press 2008.
9. Scher MS, Steppe DA, Dahl RE, Asthana S, Guthrie RD. Comparison of EEG sleep measures in healthy full-term and preterm infants at matched conceptional ages. *Sleep* 1992; 15: 442-8.
10. Mirmiran M. The function of fetal / neonatal rapid eye movement sleep. *Behav Brain Res* 1995; 69: 13-22.
11. Peirano P, Algarin C, Uauy R. Sleep-Wake states and their regulatory mechanisms through early human development. *J Pediatr* 2003; 143: 70-9.
12. Frank MG, Issa NP, Stryker MP. Sleep enhances plasticity in the developing visual cortex. *Neuron* 2001; 30: 275-87.
13. Kostovic I, Jovanov-Milosevic N. The development of cerebral connections during the first 20-45 weeks' gestation. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006; 11 (6): 415-22.
14. Grigg-Damberger M, Gozal D, Marcus CL, Quan SF, Rosen CL, Chervin RD et al. The visual scoring of sleep and arousal in infants and children. *J Clin Sleep Med* 2007; 3: 201-40.
15. Scher MS. Ontogeny of EEG-sleep from neonatal through infancy periods. *Sleep Med* 2008; (9): 615-36.
16. Scher MS, Steppe DA, Banks DL, Guthrie RD, Scwabassi RJ. Maturational trends of EEG-sleep measures in the healthy preterm neonate. *Pediatr Neurol* 1995; 12: 314-22.
17. Scher MS. Neurophysiological assessment of brain function and maturation: I. A measure of brain adaptation in high risk infants. *Pediatr Neurol* 1997; 16: 191-8.
18. Mizrahi EM, Hrachovy RA, Kellaway P, editors. *Atlas of Neonatal Electroencephalography*. 3th ed. Philadelphia: Lipincott, Williams, Wilkins; 2004.
19. Scher MS, Loparo KA. Neonatal EEG/sleep state analyses: a complex phenotype of developmental neural plasticity. *Dev Neurosci*. 2009; 31 (4): 259-75.
20. de Weerd AW, van den Bossche RA. The development of sleep during the first months of life. *Sleep Med Rev*. 2003; 7 (2): 179-91.
21. Alix JJP, Ponnusamy A, Pilling E, Hart AR. An introduction to neonatal EEG. *Paediatrics and Child Health* 2017; 27(3): 135-142.
22. Boylan BG. *Principles of EEG*. U: Rennie JM, Hagman FC, Robertson NJ (ur). *Neonatal Cerebral investigation*. 2th Edition. Cambridge University Press 2008.
23. Berg A, Jallon P, Preux P. The epidemiology of seizure disorders in infancy and childhood: definitions and classifications. In: O Dulac et al (Eds), *handbook of Clinical Neurology. Pediatric Neurology*. Elsevier, Amsterdam, Netherlands, 2013; 1 (3): 381-98.
24. Clancy RR, Legido A. postnatal epilepsy after EEG-confirmed neonatal seizures. *Epilepsia* 1991; 32: 69-76.
25. Scher MS, Aso K, Beggarly ME et al. Electrographic seizures in preterm and full-term neonates: clinical correlates, associated brain lesions, and risk for neurological sequelae. *Pediatrics* 1993; 91: 128-34.
26. Murray DM, Boylan GB, Ali I, Ryan CA, Murphy BP, Connolly S. Defining the gap between electrographic seizure burden, clinical expression and staff recognition of neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008; 93 (3): 187-91.
27. Scher MS. Controversis regarding neonatal seizure recognition. *Epileptic disorders*. 2002; 4 (2): 139-58.
28. Clancy RR. Prolonged electroencephalogram monitoring for seizures and their treatment. *Clin Perinatol*. 2006; 33 (3): 649-55.
29. Jensen FE. Neonatal seizures: An update on mechanisms and management. *Clin Perinatol*. 2009; 36 (4): 881.
30. Danner R, Shewmon DA, Sherman MP. Seizures in the atelencephalic infant. Is the cortex essential for neonatal seizures? *Arch neurol* 1985; 42: 1014-6.
31. Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology* 1987; 37: 1837-44.
32. Scher MS, Alvin J, Gaus L, Minnigh B, Painter MJ. Uncoupling of EEG - clinical neonatal seizures after antiepileptic drug use. *Pediatric Neurology*. 2003; 28: 277-80.
33. Pisani F, Copioli C, Di Gioia C, Turco E, Sisti L. Neonatal seizures: relation of ictal video-electroencephalography (EEG) findings with neurodevelopmental outcome. *Journal of Child Neurology*. 2008; 23 (4): 394-8.

34. Alfonso I, Papazian O, Litt R et al. Single photon emission computed tomographic evaluation of brainstem release phenomenon and seizure in neonates. *J Child Neurol* 2000; 15: 56-8.
35. Vasudevan C, Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013; 18 (4): 185-91.
36. Mizrahi EM, Kellaway P. Diagnosis and management of neonatal seizures (1st edition). Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998.
37. Boylan GB, Pressler RM, Rennie JM. Outcome of electroclinical, subclinical and clinical seizures in the newborn infant. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 819-25.
38. Rennie CF, Hagmann CF, Robertson NJ. The baby with a suspected seizure. U: Rennie JM, Hagman FC, Robertson NJ (ur). *Neonatal Cerebral investigation.* 2th Edition. Cambridge University Press 2008.
39. Bye AME, Flanagan D. Spatial and temporal characteristics of neonatal seizures. *Epilepsia.* 1995; 36: 1009-16.
40. Holmes GL, Lombroso CT. Prognostic value of background patterns in the neonatal EEG. *Journal of Clinical Neurophysiology.* 1993; 10 (3): 323-52.
41. Watanabe K, Hayakawa F, Okumura A. Neonatal EEG: a powerful tool in the assessment of brain damage in preterm infants. *Brain Dev.* 1999; 21 (6): 361-72.
42. Herrgard E, Luoma L, Tuppurainen K, Karjalainen S, Martikainen A. Neurodevelopmental profile at five years of children born at < or = 32 weeks gestation. *Dev Med Child Neurol* 1993; 35: 1083-96.
43. Hellström-Westas L. Continuous electroencephalography monitoring of the preterm infant. *Clin Perinatol* 2006; 33 (3): 633-47.
44. Hellström-Westas L, Rosén I. Electroencephalography and brain damage in preterm infants. *Early Hum Dev.* 2005; 81 (3): 255-6.
45. Hahn JS, Tharp BR. Winner of the Brasier Award. The dysmature EEG pattern in infants with broncho-pulmonary dysplasia and its prognostic implications. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 76: 106-13.
46. Coolcap Study Group. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 663-70.
47. Boylan GB, Rennie JM, Pressler RM, Wilson G, Morton M, Binnie CD. Phenobarbitone, neonatal seizures, and video - EEG. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 86 (3): 165-70.
48. Staudt F, Scholl ML, Coen RW, Bickford RB. Phenobarbital therapy in neonatal seizures and the prognostic value of the EEG. *Neuropediatrics* 1982; 13: 24-33.
49. Bell AH, Greisen G, Pryds O. Comparison of the effects of phenobarbitone and morphine administration on EEG activity in preterm babies. *Acta Paediatr* 1993; 82 (1): 35-9.
50. Eaton DG, Wertheim D, Oozer R, Royston P, Dubowitz L, Dubowitz V. The effect of pethidine on the neonatal EEG. *Dev Med Child Neurol* 1992; 34 (2): 155-63.
51. van Leuven K, Groenendaal F, Toet MC et al. Midazolam and amplitude-integrated EEG in asphyxiated full-term infants. *Acta Paediatr* 2004; 93 (9): 153-4.
52. Rosén I. The physiological basis for continuous electroencephalogram monitoring in the neonate. *Clin Perinatol.* 2006; 33 (3): 593-611.
53. Scher MS. Neonatal encephalopathies as classified by EEG-sleep criteria: severity and timing based on clinical/pathologic correlations. *Pediatr Neurol* 1994; 11: 189-200.
54. Hellström-Westas L. Continuous electroencephalography monitoring of the preterm infant. *Clin Perinatol* 2006; 33 (3): 633-47.
55. Lamblina MD, de Villepin A-Touzery. EEG in the neonatal unit. *Clin Neurophysiol* 2015; 45: 87-95.
56. Monod N, Pajot N, Guidasci S. The neonatal EEG: statistical studies and prognostic value in full-term and pre-term babies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1972; 32: 529-44.
57. Pezzani C, Radvanyi-Bouvet MF, Relier JP, Monod N. Neonatal electroencephalography during the first twenty-four hours of life in full-term newborn infants. *Neuropediatrics.* 1986; 17: 11-8.
58. Abend NS, Gutierrez-Colina AM, Topjian AA, Zhao H, Guo R, Donnelly M, Clancy RR, Dlugos DJ. Non-convulsive seizures are common in critically ill children. *Neurology.* 2011; 76: 1071-7.
59. Clancy RR, Sharif U, Ichord R, Spray TL, Nicolson S, Tabbutt S, Wernovsky G, Gaynor JW. Electrographic neonatal seizures after infant heart surgery. *Epilepsia.* 2005; 46: 84-90.
60. van Rooij LG, Toet MC, Osredkar D, van Huffelen AC, Groenendaal F, de Vries LS. Recovery of amplitude integrated electroencephalographic background patterns within 24 hours of perinatal asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90 (3): 245-51.

Summary

EEG IN THE NEONATOLOGY

Mirjana Vučinović

Despite the evolution of new technologies for assessing neonatal brain function, electroencephalography (EEG) remains a powerful tool for neurological diagnosis and prognosis in neonates. Electroencephalography-polysomnography (EEG/PSG) monitors the function of the neonatal brain during sleep and provides a sensitive real time measure of cerebral activity. Conventional video-EEG/PSG monitoring is considered the gold standard for distinguishing epileptic seizures from non-epileptic paroxysmal events and for detecting subclinical seizure activity in high-risk babies. It should be used for measurement of the exact number and duration of seizures, their site(s) of onset and spatial patterns of migration. EEG is the most sensitive tool available for predicting neurodevelopmental outcome in neonates with early neonatal encephalopathy, and can provide information much earlier than any other method. Prognostic value can be increased by obtaining early recordings, possibly within the first 48 h of life, prolonged recordings to include samples of different activity states, and serial EEGs at short intervals to assess rapid changes that are likely to occur in high-risk infants. Interpretation of serial EEG/PSG patterns helps track the continuity of brain functions from intrauterine to extrauterine time periods and augment the neurologist's ability to document functional brain maturation as well as provide insight into the relationship among sleep and breathing. The execution and interpretation of neonatal EEG adheres to strict and specific criteria related to this very early age. Appropriate neonatal EEG monitoring requires a team of trained caretakers, including nurses, EEG technologists, neonatologists, and clinical neurophysiologists with training in neonatal EEG acquisition and interpretation. Many units use continuous amplitude integrated EEG (aEEG) to monitor cerebral activity. This provides more limited measure of cerebral activity but nonetheless can be very useful.

Descriptors: ELECTROENCEPHALOGRAM, SEIZURES, MATURATION, ENCEPHALOPATHY

Primljeno/Received: 1. 3. 2018.

Prihvaćeno/Accepted: 28. 3. 2018.