

Zmiany w zapisie aEEG po podaniu leków przeciwdrgawkowych

Changes in aEEG caused by anticonvulsants

Jacek Rudnicki¹, Agnieszka Kordek¹, Beata Łoniewska¹, Ewa Butrymowicz¹,
Barbara Michalczyk¹, Zdzisława Rosińska¹, Anna Błazejczak¹

Streszczenie

Wcześnieiki z urodzeniową masą ciała poniżej 1500 g stanowią grupę ryzyka nieprawidłowego rozwoju neurologicznego. W pracy przedstawiono monitorowanie EEG aparatem CCFM u czterech wcześniaków z małą i skrajnie małą masą ciała podczas intensywnej terapii, mające na celu ocenę skuteczności leczenia fenobarbitem. Zwrócono uwagę na efekty kliniczne i elektrofizjologiczne. Jednocześnie w celu wykrycia przyczyny drgawek badano poziom glukozy we krwi, równowagę kwasowo-zasadową, zakażenie, wykonano jonogram etc. U jednego wcześniaka drgawki miały związek z zakażeniem i ustąpiły po wyleczeniu infekcji, również u jednego dziecka przyczyną drgawek była desaturacja, natomiast u dwóch wcześniaków przekroczone dawki terapeutyczne fenobarbitalu i po odstawieniu leku drgawki ustąpiły. Monitorowanie leczenia drgawek aparatem CCFM umożliwia ocenę skuteczności terapii oraz określenie ich pozamózgowej przyczyny i korelacji ze zdarzeniami klinicznymi.

Słowa kluczowe: wcześniak, drgawki, monitorowanie EEG

Summary

Premature neonates with low birth weight (< 1500 g) are at risk of neurodevelopmental disorders. We present continuous EEG monitoring with CCFM (color cerebral function monitor) focused on the cause of seizures and effectiveness of phenobarbital in four low birth weight (LBW) and extremely low birth weight (ELBW) premature neonates at NICU. Attention was directed to clinical and electrophysiological effects. Laboratory tests were done to disclose the cause of seizures, including abnormal glucose or electrolyte concentrations, acid-base disequilibrium, infection, etc. Seizures were associated with infection in one neonate and subsided once the infection was treated. Desaturation was the cause of seizures in another neonate. In two neonates, seizures were caused by phenobarbital overdose and disappeared after withdrawal of the drug. Monitoring of seizures using CCFM conveniently assesses treatment of seizures in LBW and ELBW premature neonates, provides information on extracerebral causes of seizures, and discloses correlations with clinical events.

Key words: premature neonate, seizures, EEG monitoring

Wcześnieiki z urodzeniową masą ciała poniżej 1500 g stanowią grupę ryzyka nieprawidłowego rozwoju neurologicznego. W wieku 6 miesięcy nieprawidłowy rozwój neurologiczny występuje u 36,9% leczonych mechaniczną wentylacją oraz u 26,2% leczonych metodą nCPAP (*nasal continuous positive airway pressure*). Istotne znaczenie dla zapobiegania uszkodzeniom neurologicznym mają badania mózgu, narządów zmysłów oraz pozostałych problemów klinicznych, ponieważ umożliwiają adekwatne interwencje medyczne. Jakość opieki nad noworodkami w oddziałach intensywnej terapii odgrywa istotną rolę [1, 2, 3, 4, 5]. W 2007 roku w województwie zachodniopomorskim urodziło się 17 374 dzieci, a z porodów przedwczesnych pochodziło 1407, co stanowi 8,1% wszystkich urodzonych dzieci. Na 58 wczesnych poporodowych zgonów noworodków do szóstej doby życia w 2007 roku 42 zgony (tj. 72%) dotyczyły dzieci z urodzenio-

wą masą ciała poniżej 1500 g [6]. Jest to zatem grupa decydująca o umieralności poporodowej.

Funkcja OUN odpowiada w dużej mierze za jakość życia. Ma to szczególne znaczenie u wcześniaków. Niedojrzały mózg znajduje się w fazie bardzo intensywnego rozwoju, który odbywa się podczas intensywnej terapii, w trakcie leczenia wielu chorób, np. takich jak: zakażenie, RDS (*respiratory distress syndrom*), NEC (*necrotizing enterocolitis*). W takiej sytuacji monitorowanie stanu i funkcji mózgowia u wcześniaków ma istotne znaczenia dla przeżycia i rozwoju [2, 3, 7]. Obecnie dysponujemy kilkoma metodami monitorowania mózgowia. Jednym z badań stosowanych w ITN jest EEG. W 1924 roku Hans Berger przeprowadził pierwsze badanie za pomocą elektroencefalografu (EEG) u dorosłego człowieka, a po raz pierwszy badanie EEG u noworodka zostało wykonane w 1937 roku, natomiast pierwsze

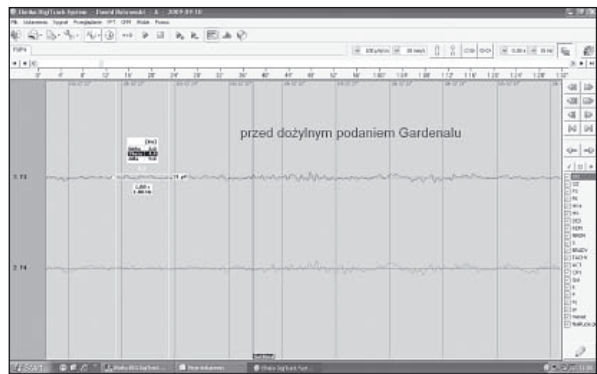
¹ Klinika Patologii Noworodka Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Adres do korespondencji: Jacek Rudnicki, Klinika Patologii Noworodka Pomorskiej Akademii Medycznej, Al. Powst. Wlkp. 72, 70-111 Szczecin, e-mail: rudnicki@ams.edu.pl, tel. 0 601 56 50 44

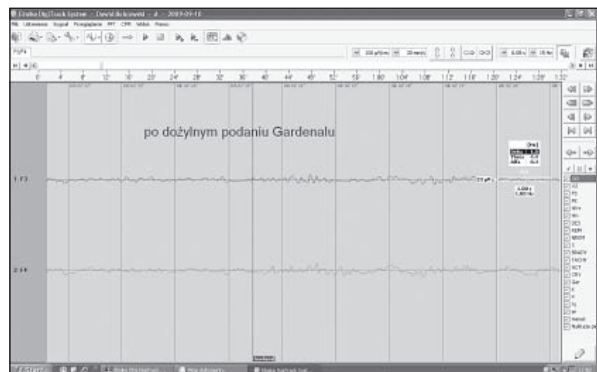
publikacje na ten temat ukazały się w 1948 roku. Klasyczne EEG trwa zwykle około godziny i daje istotne informacje na temat funkcji elektrycznej kory mózgu. Dość istotnymi ograniczeniami tego badania są krótki czas wykonywania oraz trudności w jego przeprowadzeniu; to było powodem poszukiwania dłuższej trwającej i łatwiejszej metody rejestracji sygnału EEG. W 1960 roku Maynard rozpoczął prace nad zapisem EEG monitorującym funkcję mózgu (CFM – *cerebral function monitor*). Pierwszego zapisu amplitudy EEG (CFM) u noworodka dokonano w 1980 roku [8].

Aktualną innowacją jest aparat CCFM (*color cerebral function monitor*) skonstruowany przez J. Rudnickiego (Klinika Patologii Noworodka PAM) oraz Z. Niedbalskiego, P. Niedbalskiego, M. Niedbalskiego i P. Ogniewskiego (Elmiko Warszawa). Umożliwia on długotrwałe monitorowanie napięcia kory mózgowej wyrażonego w mikrowoltach za pomocą amplitudy EEG z dwóch odprowadzeń. Za pomocą aparatu CCFM można dokonywać długotrwałej oceny napięcia obu półkul mózgu oraz poszczególnych fal: alfa, beta, delta, theta. Funkcja kolor umożliwia optyczne rozróżnienie podstawowych kształtów zapisu, a analiza krzywej EEG za pomocą transformata Fouriera ułatwia analizę szczegółową.

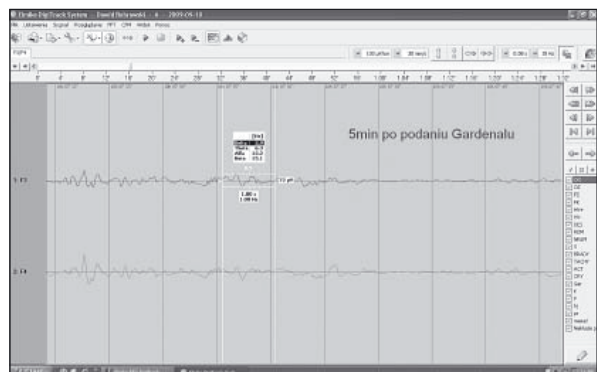
Drgawki u noworodków, szczególnie u wcześniaków, są często obserwowanym objawem. Występują w okresie wczesnej adaptacji poporodowej u noworodków donoszonych i wcześniaków, a także u noworodków chorych i wcześniaków poddawanych intensywnej terapii. Drgawki mogą mieć charakter kliniczny bez patologicznych wyładowań w mózgu, mogą być patologiczne wyładowania w EEG bez manifestacji klinicznej, czyli drgawki klinicznie nieme. Przyczyny drgawek są różne, np. krwawienie, leukomalacje, niedotlenienie, zaburzenia metaboliczne, zakażenia. Najlepsze i najskuteczniejsze leczenie drgawek jest przyczynowe. Jeżeli nie znamy przyczyny drgawek, a skutkują one zaburzeniami oddechowymi i niedotlenieniem, decydujemy się na leczenie objawowe. Najczęściej stosowanym lekiem jest fenobarbital, a jego dawka w takich przypadkach wynosi od 5 do 20 mg/kg m.c. Lek ten można łatwo przedawkować, szczególnie u wcześniaków z małą i skrajnie małą masą ciała (poziom leku powyżej 40 µg/ml), w wyniku czego paradoksalnie obserwujemy drgawki. Zatem monitorowanie stosowania fenobarbitalu powinno być prowadzone dwoma sposobami: pierwszy to oznaczanie poziomu leku we krwi, drugi to monitorowanie jego skuteczności przeciwdrgawkowej za pomocą CCFM. W pierwszym przypadku chodzi o zastosowanie najniższej skutecznej dawki terapeutycz-



Ryc. 1. Pacjent 1, zapis CCFM przed podaniem Gardenalu.



Ryc. 2. Pacjent 1, zapis CCFM po dożylnym podaniu Gardenalu.

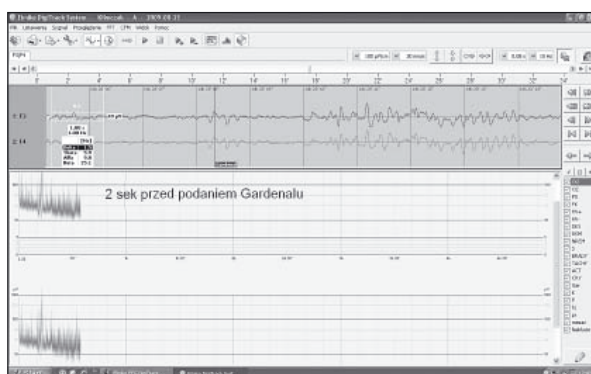


Ryc. 3. Pacjent 1, zapis CCFM 5 minut po podaniu Gardenalu.

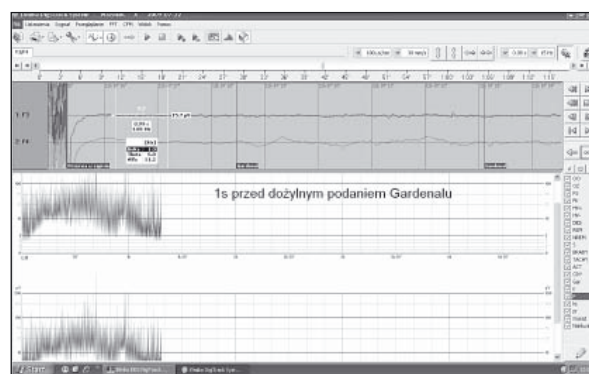
nej, w drugim zaś o niedopuszczenie do wystąpienia toksycznego poziomu leku w surowicy i jatrogennych następstw. Duże znaczenie w ocenie leczenia ma również obserwacja kliniczna, także prowadzona przez rodziców, którzy stale przebywają z wcześniakiem zarówno w klinice, jak i w domu po wypisaniu go ze szpitala, a niekiedy dziecko waży wówczas poniżej 2000 g [9].

Cele pracy

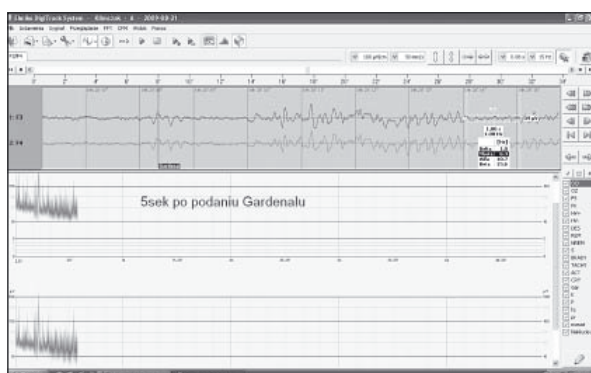
1. Przedstawienie sposobu monitorowania za pomocą aparatu CCFM skuteczności leczenia fenobarbitem drgawek u noworodków.



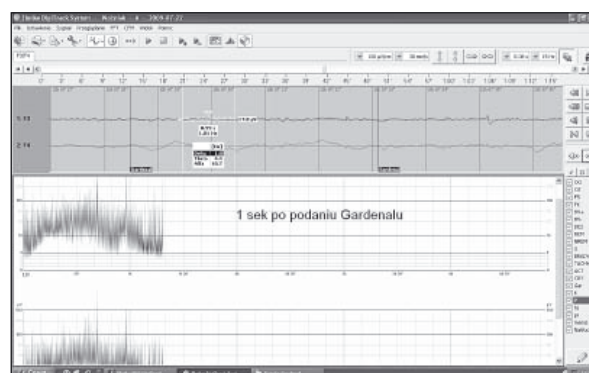
Ryc. 4. Pacjent 2, zapis CCFM 2 sekundy przed podaniem Gardenalu.



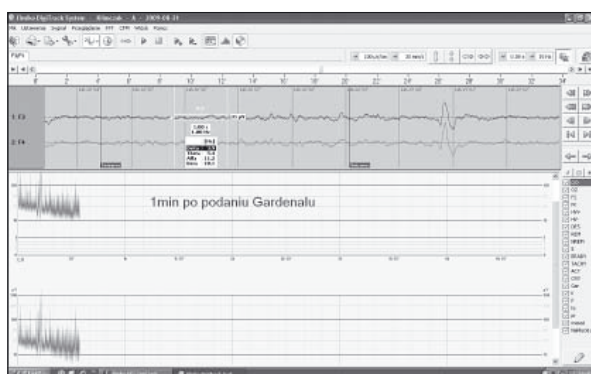
Ryc. 7. Pacjent 3, zapis CCFM 1 sekunda przed podaniem Gardenalu.



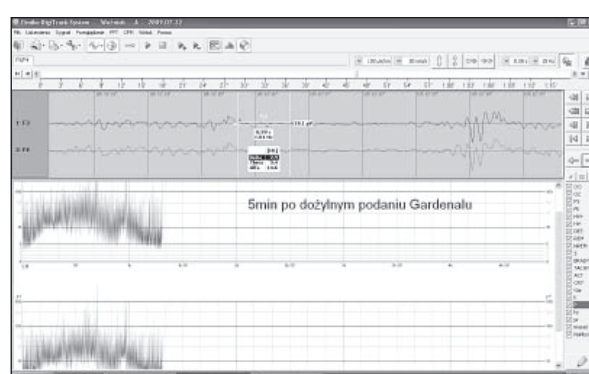
Ryc. 5. Pacjent 2, zapis CCFM 5 sekund po podaniu Gardenalu.



Ryc. 8. Pacjent 3, zapis CCFM 1sekunda po podaniu Gardenalu.



Ryc. 6. Pacjent 2, zapis CCFM 1 minuta po podaniu Gardenalu; zaobserwowano drgawki kliniczne, nieme w EEG.



Ryc. 9. Pacjent 3, zapis CCFM 5 minut po podaniu Gardenalu.

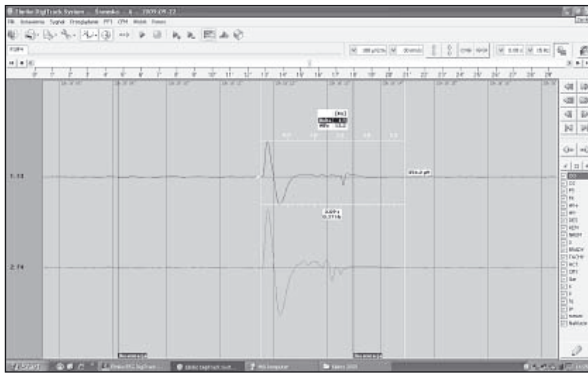
2. Ocena przyczyny drgawek, kolejności zdarzeń klinicznych i korelacji drgawek klinicznych z zapisem EEG.

Materiał i metoda

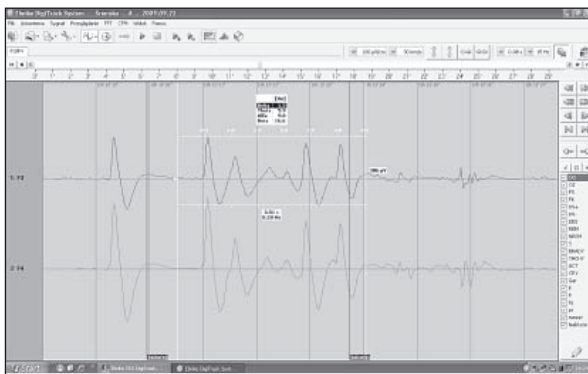
Badanie dotyczyło czterech wcześniaków z małą i skrajnie małą masą ciała, u których obserwowano drgawki kliniczne; noworodki te były objęte intensywną opieką i terapią. U badanych dzieci monitorowano elektryczną funkcję mózgu aparatem CCFM w trakcie podawania dożylnie fenobarbitalu (Gardenal) w dawce

5 mg/kg m.c. Obserwowano efekty kliniczne i elektrofizjologiczne w zapisie EEG. Jednocześnie wykonywano badania, mające na celu wykrycie przyczyny drgawek, tj. określano poziom glukozy we krwi, jonogram, równowagę kwasowo-zasadową, zakażenie etc.

W celu monitorowania drgawek i ich leczenia stosowano aparat CCFM. Umożliwia on wielogodzinne monitorowanie funkcji elektrycznej kory mózgu w czasie różnych zdarzeń klinicznych oraz obserwowanie reakcji na podejmowane leczenie. Elektrody mocowano w lewej i prawej okolicy skroniowo-cieniowej, a elektrodę referencyjną w okolicy czołowej. Analizowano zapis wykonany kilka sekund



Ryc. 10. Pacjent 4, zapis CCFM w trakcie desaturacji u pacjenta z podwyższonym poziomem Gardenalu we krwi.



Ryc. 11. Pacjent 4, zapis CCFM w trakcie klinicznych drgawek u pacjenta z podwyższonym poziomem Gardenalu we krwi.

przed i po podaniu dożylnym Gardenalu w dawce 5 mg/kg m.c. oraz pięć minut po podaniu leku; zapis kontynuowano minimum jedną godzinę po podaniu leku.

Wyniki

U pierwszego wcześniaka obserwowano drgawki kliniczne, natomiast w zapisie CCFM nie stwierdzono zapisu typu wyładowania padaczkopodobne czy typu zęby piły. Leczenie fenobarbitem nie odniosło skutku. Wcześniakowi podawano dożylnie antybiotyki z powodu zakażenia i dopiero po wyleczeniu infekcji drgawki kliniczne ustąpiły (ryc. 1, 2 i 3).

U drugiego wcześniaka po podaniu Gardenalu z powodu podejrzenia drgawek klinicznych w zapisie krzywej EEG pojawiły się kilkusekundowe wyładowania o amplitudzie do 100 mikrovolt (ryc. 4, 5). W trakcie leczenia drgawek klinicznych fenobarbitem przekroczone terapeutyczny poziom leku, tj. 50 ug/ml (ryc. 6). W tej sytuacji wstrzymano podawanie fenobarbitalu.

U pacjenta trzeciego obserwowano drgawki kliniczne i po podaniu Gardenalu dożylnie w dawce 5 mg/kg m.c. drgawki ustąpiły (ryc. 7, 8, 9).

U czwartego pacjenta w trakcie desaturacji obserwowano kilkusekundowe wyładowania o amplitudzie powyżej 300 mikrovolt (ryc. 10). Po podaniu leku stwierdzono drgawki kliniczne z towarzyszącym zapisem „zębów piły” (*tooth like pattern*) (ryc. 11). Badania poziomu Gardenalu w surowicy krwi wykazały, że przekroczył on 50 ug/ml, w związku z czym zaprzestano podawania tego leku.

U czterech wcześniaków obserwowano drgawki kliniczne; monitorowano je aparatem CCFM. Podjęto próby wyjaśnienia przyczyny drgawek i ich leczenia. U jednego dziecka drgawki miały związek z zakażeniem i ustąpiły po wyleczeniu infekcji, u jednego przyczyną drgawek była desaturacja, natomiast u dwóch wcześniaków przekroczone dawki terapeutyczne fenobarbitalu i po odstawieniu leku drgawki ustąpiły.

Dyskusja

Drgawki u noworodków budzą obawy o losy dziecka i wymagają wyjaśnienia. Wprawdzie nie zawsze są one groźne, jednak zawsze konieczne jest ustalenie przyczyny ich występowania. Niejednokrotnie drgawki stanowią sygnał, iż coś złego dzieje się z dzieckiem. Mogą np. wskazywać na neuroinfekcję, hipoglikemię, dyselektrolitemię, krwawienie do mózgu, chorobę metaboliczną. W wielu przypadkach możliwe jest leczenie przyczynowe. Drgawki z kolei mogą być przyczyną bezdechów i niedotlenienia, a także bradykardii. Im więcej mamy informacji o funkcji mózgu, tym lepiej możemy go chronić przed uszkodzeniem. Oczywiście żadne badanie (USG, badanie dopplerowskie, rezonans magnetyczny, pozytronowa emisja tomograficzna, RTG, EEG, badanie potencjałów wywołanych czy płynu mózgowo-rdzeniowego) nie powie nam wszystkiego o budowie i funkcji mózgu, jednak znacznie poszerzy wiedzę o nim i umożliwi podejmowanie decyzji najlepszych dla dziecka.

Monitorowanie elektrycznej funkcji mózgu wcześniaka i noworodka chorego za pomocą CCFM umożliwia kojarzenie zapisu EEG ze zdarzeniami klinicznymi. Nie zastępuje klasycznego 10- czy 20-odprowadzeniowego EEG, ale je uzupełnia [10]. Właśnie wielogodzinne monitorowanie zapisu EEG w różnych sytuacjach klinicznych, umożliwiające szybkie podejmowanie odpowiednich działań terapeutycznych jest największą zaletą tego badania. Może ono również być stosowane przez lekarzy neonatologów, pediatrów i anestezjologów.

Monitorowanie EEG dostarcza istotnych informacji dotyczących rozwoju wcześniaka. Ewolucja zapisu EEG wcześniaka polega na zmianie zapisu z nieciągłego na ciągły wraz ze wzrostem synchronizacji między

odprowadzeniami. Spowodowane jest to wzrostem dojrzałości kory mózgowej. Zapis EEG wcześniaków cechuje brak ciągłości zapisu w fazie snu NREM do 37 tygodnia życia płodowego. Powyżej 38 tygodnia życia płodowego zapis jest ciągły podczas fazy snu NREM i REM, a także po przebudzeniu. W fazie REM ciągłość zapisu występuje od 31 tygodnia życia płodowego. Wczesne zapisy EEG korelują z rozwojem wcześniaków, aczkolwiek inne problemy mogą wpływać na długoterwałe prognozy [11, 12]. Tworzenie trendu amplitudy EEG przez skompresowanie zapisu w czasie ułatwia skuteczną ocenę amplitudy EEG w nieograniczonym czasie w sposób użyteczny klinicznie. Umożliwia również percepcję depresji zapisu, wyładowań BS (burst suppression) i padaczkopodobnych, co nie jest takie łatwe w klasycznym EEG. Takie zdarzenia kliniczne, jak: niedotlenienie, mechaniczna wentylacja, zakażenie, są łatwiejsze do oceny. Nie bez znaczenia jest fakt, że uproszczenie zapisu CCFM czyni go użytecznym w neonatologii. Inspiruje również do podejmowania współpracy z neurofizjologami i dyskusji na temat otrzymanych wyników oraz stanu klinicznego dziecka. Zastosowanie CCFM wpływa na zwiększenie optymizmu personelu medycznego i rodziców w walce o życie wcześniaka, uświadamia, że przejściowe patologie mogą nie mieć negatywnych skutków.

Wnioski

1. Monitorowanie leczenia drgawek aparatem CCFM umożliwia ocenę skuteczności tej terapii.

2. W wyniku monitorowania drgawek aparatem CCFM mogą się nasunąć podejrzenia co do ich pozamózgowej przyczyny i korelacji ze zdarzeniami klinicznymi.

Piśmiennictwo

1. Rennie J. M., Hagmann C. F., Robertson N. J.: Neonatal cerebral investigation. Cambridge University Press 2009.
2. Volphe J. J.: Neurology of the newborn. Saunders 2001.
3. Hellström-Westas L.; Rosén I.: Continuous brain-function monitoring: state of the art in clinical practice. Semin Fetal Neonatal Med 2006; vol. 11 (6): 503–511.
4. Mathur A. M., Morris L. D., Tete F., Inder T. E., Zempel J.: Utility of prolonged bedside amplitude-integrated encephalogram in encephalopathic infants. Am J Perinatol 2008; vol. 25 (10): 611–615.
5. Wintermark P., Tolsa J. F., Melle G. V., Forcada-Guex M., Moessinger A. C.: Long-term outcome of preterm infants treated with nasal continuous positive airway pressure. Eur J Pediatr 2007; vol. 166: 473–483.
6. Olejniczak M.: Dane za rok 2007 – Zachodniopomorskie Centrum Organizacji Promocji Zdrowia 2008.
7. Ohgi Shohei, Arisawa Kokichi, Takahashi Tatsuya, Kusumoto Takashi, Goto Yoshiko, Akiyama Tomitaro, Saito Hiroshi: Neonatal behavioral assessment scale as a predictor of later developmental disabilities of low birth-weight and/or premature infants. Brain & Development 2003; vol. 25: 313–319.
8. Rudnicki J.: Diagnostic approach to hypoxic – ischemic encephalopathy in the neonate. Annales Academiae Medicae Stetinensis 2002; suppl. 79: 45–51.
9. Augustyniak K.: Edukacja poporodowa jako forma promocji zdrowia realizowana w szkole matek. (Rozprawa doktorska PAM Szczecin 2008).
10. Bednarek N., Delebarre G., Saad S., Loron G., Mezguiche F., Morville P.: Continuous two channel electroencephalography: description, applications, benefits and pitfalls. Archives De Pédiatrie: Organe Officiel De La Société Française De Pédiatrie [Arch Pediatr] 2008 Aug; vol. 15 (8): 1326–1331.
11. Lagercrantz H., Hanson M., Evrard P. i wsp.: The newborn brain: Neuroscience and clinical applications. Cambridge University Press 2002.
12. Hellstrom-Westas L.: Continuous electroencephalography monitoring of the preterm infant. Clin Perinatol 2006; vol. 33 (3): 633–647.

*data przyjęcia pracy – 19.10.2009
data akceptacji – 23.10.2009*