

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
"VICTOR BABEȘ" DIN TIMIȘOARA  
FACULTATEA DE MEDICINĂ  
Departamentul XII – Obstetrică și Ginecologie**

**ANTONOVICI FLORINA-MARINELA**



# **TEZĂ DE DOCTORAT**

**MANAGEMENTUL CONVULSIILOR  
ÎN PERIOADA NEONATALA**

Coordonator științific:

**PROF. UNIV. DR. BOIA MĂRIOARA**

**Timișoara**

**2023**



## CUPRINS

<b>Lista lucrărilor publicate</b>	<b>V</b>
<b>Abrevieri</b>	<b>VI</b>
<b>Indexul figurilor</b>	<b>VIII</b>
<b>Indexul tabelelor</b>	<b>XI</b>
<b>Mulțumiri</b>	<b>XII</b>
<b>INTRODUCERE</b>	<b>XIII</b>
<b>I. PARTEA GENERALĂ</b>	<b>1</b>
<b>I.1. Convulsiile neonatale – considerații generale</b>	<b>1</b>
I.1.1. Definiții și scurt istoric	1
I.1.2. Fiziologia și funcționalitatea sistemului nervos central la nou-născut	3
I.1.3. Domeniul actual de cunoaștere	6
<b>I.2. Etiologie si clasificare</b>	<b>9</b>
I.2.1. Etiologia convulsiilor neonatale	9
I.2.1.1. Encefalopatia hipoxic-ischemica perinatală	12
I.2.2. Clasificarea convulsiilor neonatale	14
I.2.2.1. Clasificarea Volpe	15
I.2.2.2. Clasificarea Task Force 2020	16
<b>I.3. Monitorizarea activității electrice cerebrale</b>	<b>21</b>
I.3.1. Monitorizarea aEEG în Terapia Intensivă Neonatală	23
I.3.1.1. Corelații EEG - aEEG	24
I.3.1.2. Monitorizarea aEEG la nou-născutul la termen	25
I.3.1.3. Monitorizarea aEEG la nou-născutul prematur	26
I.3.2. Clasificarea traseului de fond în înregistrarea aEEG	27
I.3.3. Rolul aEEG în diagnosticul convulsiilor neonatale	31
<b>I.4. Managementul actual al convulsiilor neonatale</b>	<b>34</b>
I.4.1. Diagnosticul convulsiilor neonatale	34
I.4.2. Abordarea terapeutică a convulsiilor neonatale	35

## **II. PARTEA SPECIALĂ**

<b>II.1. Studiul I: Monitorizarea și evaluarea nou-născuților cu convulsii neonatale și evoluția lor neurologică pe termen lung</b>	<b>39</b>
II.1.1. Obiective urmărite	39
II.1.2. Material și metode	39
II.1.3. Rezultate	47
II.1.4. Discuții și concluzii	90
<b>II.2. Studiul II: Evaluarea nou-născuților cu risc neurologic în Secția de Terapie Intensivă Neonatală</b>	<b>95</b>
II.2.1. Obiective urmărite	95
II.2.2. Material și metode	96
II.2.3. Rezultate	99
II.2.4. Discuții și concluzii	108
<b>III. Concluzii și contribuții personale</b>	<b>114</b>
III.1. Concluzii	114
III.2. Contribuții personale	115
III.3. Limitările studiului și perspective viitoare	120
<b>BIBLIOGRAFIE</b>	<b>121</b>
<b>ANEXE</b>	<b>I</b>
ANEXA I – Imagini aEEG	I
ANEXA II – Articole principale in extenso	XIII

## I. INTRODUCERE

Numărul nou-născuților cu risc care sunt externați din Unitatea de Terapie Intensivă Neonatală (UTIN) este în continuă creștere datorită îmbunătățirii tehnicilor de terapie intensivă și a experienței în domeniu. În prezent, există rate de supraviețuire foarte ridicate în rândul nou-născuților cu patologii anterioare amenințătoare de viață. Cu toate acestea, în ciuda progreselor înregistrate în domeniul îngrijirii cardio-pulmonare și a tehnicilor de reanimare neonatală, nou-născuții continuă să sufere complicații neurologice critice. Până la un sfert dintre pacienții din UTIN sunt diagnosticați cu encefalopatie neonatală, leziuni cerebrale, convulsii și alte afecțiuni neurologice semnificative. Afectarea neurologică de etiologie ischemică, hemoragică sau infecțioasă și descărcările paroxistice sunt frecvent asociate cu tulburări motorii, cognitive, comportamentale și senzoriale ulterioare, pe termen lung.

Convulsiile neonatale reprezintă o provocare majoră și continuă pentru clinicieni, datorită semnelor clinice discrete, corelației electro-clinice variabile, răspunsului uneori slab la medicamentele anticonvulsivante și prognosticului variabil în limite largi, de la caz la caz, în funcție în principal de etiologia acestora. Diagnosticul de afectare neurologică la nou-născut ar trebui pus cât mai devreme posibil prin utilizarea testelor de screening sau a unui examen clinic eficient pentru a identifica nou-născuții cu risc de a dezvolta anumite afecțiuni.

Scopul științific al acestei cercetări este de a stabili factorii de risc prenatal și perinatal, precum și posibili predictorii neurologici la distanță pentru pacienții cu afectare neurologică în perioada neonatală de tipul convulsiilor neonatale și encefalopatiei hipoxic-ischemice perinatale, prin evaluarea lor clinică, biologică, electroencefalografică și imagistică.

De asemenea, a fost urmărită evoluția neurologică a nou-născuților cu convulsii neonatale și au fost cercetate corelații ale acestora cu etiologia convulsiilor, vârsta gestațională, traseul aEEG de fond (aEEG - electroencefalografie integrată în amplitudine) sau vârsta la care au debutat convulsiile.

Un alt obiectiv important al cercetării a fost stabilirea unei corelații între pattern-urile de fond aEEG ale pacienților în stare critică din UTIN și gradul de afectare clinică, respectiv parametrii biologici ai encefalopatiei hipoxic-ischemice perinatale. Pacienții cu encefalopatie hipoxic-ischemică perinatală moderată sau severă, care dezvoltă adesea convulsii subclinice, doar electroencefalografice, pot beneficia astfel de un tratament precoce, cu rezultate favorabile asupra dezvoltării neurologice ulterioare.

## **II. PARTEA GENERALĂ**

Convulsiile neonatale, una dintre cele mai frecvente patologii neurologice din perioada neonatală, reflectă o varietate de tulburări pre-, peri- și postnatale ale sistemului nervos central și sunt mai frecvente în perioada neonatală decât la alte vârste. De asemenea, unii nou-născuți internați în UTIN sunt expuși riscului de a suferi sechele neurologice la distanță din cauza imaturității sau a anumitor patologii intervenite în perioada neonatală. Prevalența și incidența raportată a convulsiilor neonatale variază considerabil, atât din cauza diferențelor de metodologie a studiilor, în special în ceea ce privește modul de identificare a convulsiilor neonatale, dar și din cauza poziției geografice și a gradului de dezvoltare a țărilor, a vârstei gestaționale și a greutății la naștere.

Determinarea etiologiei convulsiilor este critică, deoarece oferă posibilitatea de a iniția un tratament specific și oferă informații prognostice importante. Deși există numeroase cauze ale convulsiilor neonatale, un număr relativ limitat de etiologii determină majoritatea convulsiilor. Dintre acestea, encefalopatia hipoxic-ischemică perinatală (EHIP) este cea mai frecventă cauză a convulsiilor atât la nou-născuții la termen, cât și la cei prematuri, reprezentând aproape jumătate din toate cauzele determinante.

Monitorizarea EEG este deosebit de importantă în UTIN, oferind informații importante pentru diagnostic și prognostic. O metodă valoroasă și din ce în ce mai utilizată pentru monitorizarea continuă a activității electrice cerebrale la nou-născuții în stare gravă din UTIN este electroencefalografia integrată în amplitudine (aEEG).

Monitorizarea aEEG se efectuează la patul pacientului și utilizează un număr mic de electrozi, care sunt menținuți cu ușurință timp de cel puțin 24 de ore.

Conform ghidurilor actuale, monitorizarea EEG convențională este considerată standardul de aur, oferă un diagnostic fiabil al convulsiilor neonatale, iar convulsiile înregistrate pe aEEG oferă probabilitatea diagnosticului. Înregistrările aEEG sunt importante în principal pentru detectarea pattern-ului de fond și a activității convulsive. Informațiile furnizate de traseul de fond aEEG pot fi utile în determinarea gradului de encefalopatie, a efectului medicației antiepileptice și a prognosticului pe termen lung.

### **III. PARTEA SPECIALĂ**

Am efectuat 2 studii care au inclus nou-născuți la termen și prematuri internați în UTIN și monitorizați prin înregistrare aEEG pentru diagnosticul de convulsii neonatale - în primul studiu, și afectare neurologică secundară encefalopatiei hipoxicoischemice perinatale, cu sau fără convulsii clinice - al doilea studiu. Studiile au fost prospective și s-au realizat în cadrul Secției Neonatologie - Prematuri a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii "Louis Țurcanu" Timișoara, pe o perioadă de 3 ani. Pacienții au fost evaluați în perioada neonatală clinic și electroencefalografic, precum și din punct de vedere al anumitor caracteristici biologice și paraclinice importante pentru diagnosticul convulsiilor sau afecțiunilor neurologice. Evoluția lor pe termen lung a fost urmărită ulterior, în jurul vârstei de 12-18 luni.

#### **III.1. Primul studiu: Monitorizarea și evaluarea pacienților cu convulsii neonatale și urmărirea evoluției lor neurologice pe termen lung.**

În acest prim studiu ne-am propus să monitorizăm nou-născuții cu convulsii neonatale, să îi evaluăm clinic, electroencefalografic și imagistic, să urmărim factorii de risc și factorii etiologici ai convulsiilor și să identificăm posibili predictorii ai rezultatului neurologic la acești pacienți. Monitorizarea nou-născuților în UTIN este obligatorie, dar monitorizarea neurologică și mai ales electroencefalografică (EEG) poate fi neglijată sau întârziată până când nou-născutul este stabil din punct de vedere clinic. Cu toate acestea, perioada neonatală este asociată cu cel mai mare risc de convulsii la om, iar simptomele

clinice pot fi deseori discrete, dar evoluția și tulburările de neurocomportamentale pe termen lung la acești pacienți pot fi importante. Ca răspuns la această problemă, am evaluat nou-născuții cu convulsii neonatale și am urmărit dezvoltarea lor neurologică pe termen lung, evidențiind factorii de risc și posibili factori prognostici ai evoluției neurologice nefavorabile.

**Criteriile de includere** în studiu în perioada neonatală au fost următoarele: nou-născuți la termen cu vârsta de până la 28 de zile cu diagnostic clinic sau suspiciune de convulsii neonatale; nou-născuți prematuri a căror vârstă gestațională corectată nu a depășit 44 de săptămâni la debutul convulsiilor, cu diagnostic clinic sau suspiciune clinică de convulsii neonatale; monitorizare aEEG timp de cel puțin 24 de ore, instituită înainte de momentul începerii tratamentului anticonvulsivant.

**Convulsiile** au fost clasificate în conformitate cu Clasificarea Neonatal Seizures Task Force 2020: clonice, tonice, mioclonice, autonome/automatisme, spasme epileptice.

A fost evaluat **traseul de fond aEEG**. S-a notat modelul de fond de la începutul înregistrării aEEG și pattern-ul observat în evoluție, la 24 de ore de monitorizare. Traseul aEEG a fost interpretat după cum urmează:

- a) *Activitate de fond Normală/cvasi-normală*: CNV - Continuous Normal Voltage sau DNV - Discontinuous Normal Voltage;
- b) *Traseu Anormal*: BS - "Burst Suppression", CLV - Continuous Low Voltage sau FT – Inactive/Flat Trace.
- c) *Traseu convulsiv sau Status epilepticus (Seizures/epileptic activity)*: Sz – Seizure sau SE - Status epilepticus.

Prezența **ciclului somn-veghe** - Sleep-wake cycle (SWC) a fost verificată în înregistrările **aEEG**. Am considerat:

- a) *Fără SWC*: nu există variații sinusoidale ale traseului aEEG;
- b) *SWC prezent*: modificări sinusoidale clar identificabile cu durata ciclului  $\geq 20$  minute.



În ceea ce privește **evoluția pe termen lung a pacienților**, cu evoluție neurologică nefavorabilă au fost considerați pacienții cu epilepsie, paralizie cerebrală, întârziere psihomotorie severă sau cei care au decedat până în jurul vârstei de 12-18 luni. Pacienții cu evoluție bună/ favorabilă pe termen lung au fost cei pentru care diagnosticele de mai sus nu au fost menționate la evaluările efectuate după externarea din spital, până la vârsta de 12-18 luni.

### **Rezultate și discuții**

Grupul de studiu a fost alcătuit din 73 de pacienți, 36 (49,31%) nou-născuți la termen și 37 (50,68%) prematuri. Vârsta gestațională (VG) a variat între 22 și 42 de săptămâni, iar greutatea la naștere (GN) a fost cuprinsă între 450g și 4500g. Cea mai frecventă cauză a convulsiilor neonatale în studiul de față a fost EHIP (49%), fără diferențe semnificative în ceea ce privește VG. A fost realizată corelația între tipul convulsiilor clinice și traseul modelului de fond aEEG și au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere statistic între aceste două variabile. Nou-născuții cu spasme epileptice sau status convulsiv au avut o foarte bună corelație cu pattern-ul aEEG de fond, iar cei cu convulsii tonice au asociat, de asemenea, traseu convulsiv sau chiar status epilepticus într-un procent ridicat (87,5%). Nou-născuții cu convulsii clonice au prezentat corelație clinico-electroencefalografică în 56,5% dintre cazuri. Astfel, 43,5% dintre ei au prezentat convulsii pe un traseu de fond normal sau cvasi-normal, iar la 13% s-a evidențiat status epilepticus. Convulsiile autonome s-au corelat cu traseul aEEG în 57,7%, iar cele mioclonice în doar 25% dintre cazuri.

Am analizat evoluția pe termen lung a pacienților în funcție de: pattern-ul electroencefalografic de fond observat în timpul monitorizării aEEG, prezența/absența SWC, scorul Apgar, VG, sex. În urma căutării computerizate a fișelor medicale în baza de date online a unității medicale, din cei 73 de pacienți evaluați pentru convulsii în perioada neonatală, doar 59 au rămas în studiu. În ceea ce privește rezultatele pe termen lung, datele au arătat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între pacienții cu evoluție bună și cei cu evoluție nefavorabilă, la toate categoriile urmărite: ciclul somn-

veghe, modelul de fond aEEG la începutul monitorizării și traseul aEEG la 24 de ore de monitorizare (după inițierea tratamentului anticonvulsivant). Rezultatele au demonstrat faptul că un scor Apgar mai mare a fost asociat cu un rezultat neurologic mai bun la copiii cu convulsii neonatale. Modelul de fond aEEG anormal este un predictor puternic al evoluției neurologice nefavorabile. Parametrii legați de naștere, cum ar fi scorul Apgar, nevoia de reanimare la naștere și GN, au prezentat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între grupurile de evoluție favorabilă/nefavorabilă. Vârsta la debutul convulsiilor pare a fi un factor de prognostic relevant. Pe de altă parte, sexul pacientului nu a prezentat o asociere semnificativă cu evoluția la distanță, iar VG a prezentat o asociere la limită. Prezența sau absența SWC pe aEEG nu a fost corelată cu rezultatul neurologic pe termen lung al pacienților. Atunci când s-a comparat etiologia convulsiilor cu rezultatul pe termen lung al pacienților, cea mai frecventă cauză a convulsiilor în ambele grupuri de rezultate a fost EHIP, reprezentând cauza convulsiilor la 50,0% din cazurile cu evoluție nefavorabilă la distanță și la 48,0% din cazurile cu evoluție bună. Acest lucru sugerează că EHIP este un factor semnificativ în evoluția neurologică a pacienților cu convulsii neonatale, fără a reprezenta un factor de prognostic negativ. Am constatat, de asemenea, o asociere semnificativă din punct de vedere statistic între nașterea prematură și evoluția neurologică nefavorabilă.

### **III.2. Al doilea studiu: Evaluarea nou-născuților cu risc neurologic în Unitatea de Terapie Intensivă Neonatală**

În cel de-al doilea studiu am evaluat clinic, biologic și electroencefalografic nou-născuții cu EHIP secundară asfixiei perinatale, cu scopul identificării pacienților cu convulsii electrografice, cunoscută fiind incidența ridicată a acestora la acești pacienți și faptul că severitatea bolii reflectă rezultatul pe termen mediu și lung al pacienților.

**Criteriile de includere** pentru studiu au fost: vârsta gestațională  $\geq 36$  săptămâni, antecedente de asfixie perinatală, criterii Sarnat de EHIP ușoară/moderată/severă, aEEG efectuat în primele 72 de ore de viață, vârsta la internare  $\leq 48$  de ore de viață.

Analize uzuale de laborator au fost efectuate în laboratorul spitalului nostru la admiterea în UTIN: glucoză serică, creatinină serică, creatin-kinază (CK) și LDH, markeri nespecifici ai leziunilor renale și cerebrale secundare hipoxiei perinatale.

### **Rezultate și discuții**

Patruzeci și trei de nou-născuți cu EHIP au fost înscriși în studiu. Dintre aceștia, 15 (34,9%) au prezentat EHIP ușoară, 21 (48,8%) EHIP moderată și 7 (16,2%) EHIP severă, conform scorului clinic Sarnat modificat. Convulsiile clinice au fost asociate cu hipoxia perinatală într-un procent semnificativ mai mare în grupul pacienților cu EHIP moderat. 20% dintre pacienții cu EHIP ușoară au dezvoltat convulsii neonatale observate clinic în primele zile de viață, iar la 13,3% dintre aceștia, înregistrările aEEG au confirmat convulsiile. În schimb, 71,4% dintre nou-născuții cu EHIP severă au avut convulsii sau status epilepticus în timpul monitorizării aEEG, deși doar 42,8% au prezentat manifestări clinice. De asemenea, 28,5% dintre nou-născuții cu EHIP severă au prezentat pattern "burst suppression". În grupul nou-născuților cu EHIP moderată, manifestările convulsive au fost în întregime regăsite în traseul aEEG. Hipoglicemia la admitere a fost prezentă la majoritatea nou-născuților. Creatinina, CK și LDH au avut valori crescute la nou-născuții cu EHIP severă, atât la admitere, cât și în a treia zi de viață. La pacienții cu EHIP moderată, doar LDH și CK au fost crescute, iar nou-născuții cu EHIP ușoară au prezentat CK ușor ridicată. Diferențe semnificative din punct de vedere statistic între cele 3 grade de severitate a EHIP au fost observate în ceea ce privește valoarea creatininei și a CK la internare și LDH-ul în a 3-a zi de viață.

### **CONCLUZII FINALE**

Studiul nostru evidențiază importanța monitorizării EEG timpurii în UTIN și oferă informații valoroase cu privire la factorii de predicție ai evoluției neurologice nefavorabile la nou-născuții care au prezentat convulsii neonatale.

Constatările noastre indică faptul că un pattern de fond aEEG anormal și un scor Apgar scăzut sunt predictorii puternici ai evoluției neurologice nefavorabile la copiii cu convulsii neonatale. Pacienții cu un model de fond aEEG anormal în dinamică (BS, CLV, FT) sunt mai susceptibili de a avea un rezultat neurologic nefavorabil în comparație cu nou-născuții cu un model aEEG normal. În schimb, SWC în înregistrarea aEEG nu s-a dovedit a fi un factor de prognostic pe termen lung, deși au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere statistic între pacienții cu evoluție favorabilă versus nefavorabilă în ceea ce privește SWC.

În plus, am dovedit o corelație directă între nașterea prematură și evoluția neurologică la distanță nefavorabilă.

Parametrii legați de naștere cum ar fi un scor Apgar mic, nevoia de reanimare la naștere și GN mică, s-au dovedit a fi factori de prognostic negativ la distanță. Vârsta la debutul convulsiilor pare a fi de asemenea un factor prognostic semnificativ, majoritatea pacienților din lotul celor cu evoluție nefavorabilă, prezentând convulsii după prima săptămână de viață. În ceea ce privește etiologia convulsiilor și evoluția pe termen lung, EHIP a fost cea mai frecventă cauză în ambele grupuri de evoluție la distanță, favorabilă sau nefavorabilă.

Analizele de sânge uzuale, în asociere cu monitorizarea aEEG și o evaluare neurologică riguroasă, pot prezice rezultatul pe termen scurt la pacienții cu EHIP și pot ajuta clinicienii în vederea prognosticului pe termen lung în cazurile de afectare neurologică severă.

Cercetarea actuală deschide noi perspective în ceea ce privește evaluarea nou-născuților cu risc neurologic, diagnosticarea precoce, implementarea de standarde și protocoale de investigații pentru îmbunătățirea prognosticului pe termen lung a acestor pacienți.