

**UNIVERZITET U BEOGRADU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

Dr Biljana D. Vučetić Tadić

**Prognostički značaj  
elektroencefalografskog nalaza kod  
novorođenčadi sa epileptičkim  
napadima**

Doktorska disertacija

Beograd, 2018.

**UNIVERSITY OF BELGRADE  
MEDICAL FACULTY**

Biljana D. Vučetić Tadić

**Prognostic significance of  
electroencephalographic findings in  
neonates with epileptic seizures**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2018.

Mentor: Prof. dr Vladislav Vukomanović  
Medicinski fakultet u Beogradu

---

Članovi komisije:

1. Prof. dr Dimitrije Nikolić, predsednik komisije  
Medicinski fakultet u Beogradu
- 

2. Prof. dr Dejan Nešić  
Medicinski fakultet u Beogradu
- 

3. Doc. Dr Maja Milovanović  
Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju u Beogradu
- 

Datum odbrane:

---

## ZAHVALNICA

Za pomoć u izradi ove doktorske disertacije veliku zahvalnost dugujem:

1. Mentoru, poštovanom Prof. Dr Vladislavu Vukomanoviću, na velikom strpljenju, razumevanju i podršci
2. Dr Vladi Sretenoviću, na statističkoj obradi podataka i prijateljskoj podršci
5. Dr Bojani Radojičić, na neprocenjivoj pomoći tokom prikupljanja podataka
6. EEG tehničarima - Mili, Jaci, Željani i Ceci, na trudu i posvećenosti
7. Lekarima i sestrama Odeljenja intenzivne nege i terapije Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“, za predano zbrinjavanje novorođenčadi sa epileptičkim napadima
8. Lekarima i sestrama Odeljenja za ispitivanje i lečenje neuroloških i mišićnih bolesti Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“, za učestvovanje u lečenju i nezi dece, na prijateljskoj i profesionalnoj podršci
9. Sestrama neuroloških konzilijarnih ambulanti, Sofiji, Miri i Sneži, na trudu i posvećenosti
10. Dragoj Katarini Rvović, na pomoći u tehničkoj izradi rada

Najveću zahvalnost, ipak, dugujem

Doc. Dr Ružici Kravnjanac, Načelnici Odeljenja za ispitivanje i lečenje neuroloških i mišićnih bolesti Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“, na dragocenim savetima i neprocenjivoj pomoći tokom izrade rada

Prof. Dr Mileni Đjurić Nedeljković, na stručnoj pomoći, savetima i podršci tokom izrade rada

*Mojoj porodici, mojoj bezrezervnoj podršci,*

*onima koji svaki moj uspeh čine kompletnim*

## **Prognostički značaj elektroencefalografskog nalaza kod novorođenčadi sa epileptičkim napadima**

### *Rezime*

*Uvod:* Epileptički napadi su najčešći neurološki poremećaj kod novorođenčadi i često prvi znak neurološke disfunkcije. Oni su predmet mnogih naučnih i kliničkih ispitivanja zbog njihovog snažnog prediktivnog uticaja na kognitivna i razvojna oštećenja. Etiologija neonatalnih napada je veoma heterogena, uglavnom akutna reaktivna. Veoma je važno odrediti uzroke neonatalnih napada, jer etiologija ima značajan uticaj na prognozu i ishod i utiče na dalje terapijske strategije.

*Ciljevi:* Procena dugoročnog ishoda i utvrđivanje prediktora prognoze kod dece sa neonatalnim napadima.

*Materijal i metode:* Retrospektivna studija je obuhvatila novorođenčad sa epileptičkim napadima koja su se lečila u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "Dr Vukan Čupić" u Beogradu od 1. januara 2005. godine do 31. decembra 2015. godine. Podaci su dobijeni iz istorija bolesti i baze podataka elektroencefalograma (EEG). Procenjena je prediktivna vrednost sledećih parametara: karakteristike pacijenata (pol, gestacijska starost, telesna masa na rođenju, otežnica na rođenju, primena mehaničke ventilacije), etiologija, karakteristike napada (tip, vreme početka, farmakorezistencija) i EEG nalaz (osnovna aktivnost, paroksizmalne promene). Ishod neonatalnih napada je procenjen na kraju perioda praćenja i kategorisan je kao smrtni ishod, neurološki nalaz, razvojni količnik i epilepsija. Univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza korišćene su za procenu prediktora ishoda neonatalnih napada.

*Rezultati:* Ispitivanjem je obuhvaćeno 168 novorođenčadi (109 muškog pola, 59 ženskog pola) sa epileptičkim napadima, prosečnog uzrasta 4 godine (SD 3.4) na kraju praćenja (opseg 1-12 godina). Normalni neurološki razvoj bez epilepsije zabeležen je kod 131 pacijenta (78%), neurološke abnormalnosti kod 31 (19,0%), nepovoljan razvojni količnik kod 28 (17,2%), epilepsija kod 12 (7,4%) i smrtni ishod kod 7 pacijenata (4,17%).

Zaključak: Dugotrajni ishod kod dece sa neonatalnim napadima je povoljan. Novorođenčad sa patološkom osnovnom EEG aktivnošću, rezistencijom na antiepileptičke lekove i niskom ocenom na rođenju su u velikom riziku od lošeg ishoda. Novorođenčad ženskog pola su u većem riziku od smrtnog ishoda nego novorođenčad muškog pola.

*Ključne reči:* novorođenački epileptički napadi, prognostički značaj, novorođenački EEG (до 10)

*Naučna oblast:* medicina

*Uža naučna oblast:* pedijatrija

## **Prognostic significance of electroencephalographic findings in neonates with epileptic seizures**

*Introduction:* Neonatal seizures are the most common neurological disorder in newborns, and often the first sign of neurologic dysfunction. The seizures in neonatal period are the subject of many scientific and clinical investigations due to their powerful predictor value of long-term cognitive and developmental impairment. The etiology of neonatal seizures is very heterogeneous, mostly acute reactive. It is very important to determine causes of neonatal seizures, since etiology has significant impact on prognosis and outcome and influences further therapeutic strategies.

*Objectives:* Evaluation of long-term outcome and assesment of predictors of prognosis in children with neonatal seizures.

*Matherial and methods:* The retrospective study included children with neonatal seizures treated in the Mother and child health care Institute “Dr Vukan Čupić” in Belgrade, from January the 1<sup>st</sup> 2005 to December the 31<sup>st</sup> 2015. The data were collected from medical charts and database of electroencephalograms (EEG). The predictive value of following parameters was evaluated: characteristics of the patients (gender, gestational age, birth body weight, Apgar score, artificial ventilation), etiology, characteristics of seizures (type, time of onset, resistance to tretment) and EEG (background activity, paroxysmal discharges). The outcome of neonatal seizures was assessed at the end of follow-up period and was categorized as lethal outcome, neurological abnormalities, intellectual disability and epilepsy. Univariate and multivariate logistic regression analyses were used to assess predictors of neonatal seizures outcome.

*Results:* The study included 168 (male 109, female 59) children with neonatal seizures, mean aged 4 (SD 3.4) years at the end of the follow up (range 1-12 years). There was normal neurological development without epilepsy in 131 patients (78%), neurological abnormality in 31 (19.0%), intellectual disability in 28 (17.2%), epilepsy in 12 (7.4%) and lethal outcome in 7 patients (4.17%).

*Conclusion:* Long-term outcome in children with neonatal seizures is favorable. The newborns with anbormal background activity on EEG, resistant seizures to antiepileptic

drugs and low Apgar score are at a high risk of poor outcome. Females are at higher risk of lethal outcome than males.

*Keywords: neonatal seizures, prognostic value, neonatal EEG*

*Scientific area: medicine*

*Narrow scientific field: pediatrics*



# Sadržaj

1. UVOD .....	13
1.1 Definicija neonatalnih (novorođenačkih) epileptičkih napada .....	13
1.2 Incidencija i prevalencija .....	13
1.3 Neonatalna terminologija .....	14
1.4 Klasifikacija novorođenačkih epileptičkih napada .....	14
1.4.1 Suptilni epileptički napadi .....	14
1.4.2. Klonički fokusni epileptički napadi i 1.4.3. Klonički multifokusni epileptički napadi	14
1.4.4. Mioklonički epileptički napadi.....	15
1.4.5. Tonički epileptički napadi .....	15
1.5 Uloga elektroencefalografije u proceni funkcije centralnog nervnog sistema .....	15
1.6 Prognostički značaj elektroencefalograma u novorođenačkom uzrastu .....	18
1.7 Video elektroencefalografija .....	21
1.8 Tehnika elektroencefalografskog snimanja .....	22
1.9 Interpretacija novorođenačkog elektroencefalograma .....	25
1.9.1. Neonatalna elektroencefalografska terminologija .....	26
1.9.1.1 Osnovna aktivnost .....	26
1.9.1.2 Reaktivnost.....	26
1.9.1.3 Labilitet.....	27
1.9.1.4 Paroksizmalnost .....	27
1.9.1.5 Alfa aktivnost.....	27
1.9.1.6 Kontinuitet .....	27
1.9.1.7 Prekidni zapis.....	27
1.9.1.8 Naizmjenični zapis.....	27
1.9.1.9 Simetrija .....	28
1.9.1.10 Sinhronija .....	28
1.9.1.11 Stanje konkordantnosti .....	28
1.9.1.12 Heterohronizam .....	28
1.9.1.13 Anahronizam .....	28
1.9.1.14 Dismaturitet .....	29
1.9.1.15 Elektroklinička disocijacija.....	29

1.9.1.16 Povremena prolazna aktivnost.....	29
1.9.1.17 Šiljci i oštri talasi .....	29
1.9.1.18 Delta četke .....	30
1.9.1.19 Testerasti talasi .....	30
1.9.1.20 Grupe testerastih talasa .....	30
1.9.2 Stadijumi ponašanja novorođenčeta i odgovarajući EEG obrasci .....	31
1.9.2.1 Aktivni (REM) stadijum spavanja.....	32
1.9.2.2 Mirni (ne-REM) stadijum spavanja.....	32
1.9.2.3 Neodređeni (prelazni, intermedijarni, „transient“) stadijum spavanja .....	33
1.9.2.4 Trajanje stadijuma spavanja.....	34
1.9.3 Ontogeneza EEG karakteristika .....	34
1.9.3.1 EEG fetusa .....	35
1.9.3.2 EEG ranog prematurusa, 24-27 nedelja .....	36
1.9.3.3 Konceptijski uzrast od 27 do 29 nedelja .....	36
1.9.3.4 Konceptijski uzrast od 29. do 31. nedelje .....	37
1.9.3.5 Konceptijski uzrast od 32. do 34. nedelje .....	37
1.9.3.6 Konceptijski uzrast od 34. do 37. nedelje .....	38
1.9.3.7 Konceptijski uzrast od 38. do 42. nedelje .....	39
1.9.3.8 Konceptijski uzrast od 43. do 44. nedelje .....	39
1.9.4 Patološki EEG obrasci .....	40
1.9.4.1 Abnormalnosti osnovne aktivnosti .....	40
1.9.4.1.1 Inaktivni ili izoelektrični obrazac .....	40
1.9.4.1.2 Paroksizmalni ili “burst suppression” obrazac .....	41
1.9.4.1.3 Obrazac niske amplitude kroz sve stadijume .....	42
1.9.4.1.4 Obrazac interhemisferične asimetrije amplitude .....	43
1.9.4.1.5 Difuzno spora osnovna aktivnost .....	44
1.9.4.2 Paroksizmalni obrasci.....	44
1.9.4.2.1 Interiktalni oštri talasi i šiljci.....	44
1.9.4.2.1.1 Temporalni i centralni oštri talasi.....	44
1.9.4.2.1.2 Pozitivni oštri talasi (Rolandični, temporalni) .....	45
1.9.4.2.1.3 Periodična lateralizovana pražnjenja .....	45
1.9.4.2.2 Iktalne EEG abnormalnosti.....	46
1.9.4.2.2.1 Fokusni ili unifokusni iktalni obrazac.....	46

1.9.4.2.2.2 Fokusni pseudo-beta-alfa-teta-delta iktalni obrazac .....	47
1.9.4.2.2.3 Multifokusni iktalni obrazac sa abnormalnom osnovnom aktivnošću .	48
1.9.4.2.2.4 Obrazac pražnjenja niske frekvencije na osnovnoj aktivnosti niske amplitude .....	48
1.9.4.2.2.5 Elektrografska pražnjenja bez kliničkog ispoljavanja .....	49
1.9.4.2.2.6 Klinički napad bez iktalnog obrasca .....	49
1.9.4.2.3 Abnormalnosti u organizaciji stadijuma i u EEG indeksima maturacije .....	49
1.9.4.2.3.1 Nema prepoznatljivih stadijuma .....	50
1.9.4.2.3.2 Promene u procentima vremena stadijuma spavanja .....	50
1.9.4.2.3.3 Abnormalna maturacija ciklusa spavanja i EEG .....	50
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	52
3.MATERIJAL I METODE.....	53
4. REZULTATI RADA .....	59
4.1 Perinatalni podaci i faktori rizika.....	59
4.1.1 Pol.....	61
4.1.2 Način porođaja .....	62
4.1.3 Gestacijski uzrast.....	63
4.1.4 Telesna masa na rođenju .....	64
4.1.5 Ocena na rođenju (Apgar score) .....	65
4.1.6 Reanimacija na rođenju.....	67
4.1.7 Mehanička ventilacija u novorođenačkom uzrastu .....	68
4.1.8 Neurološki nalaz u novorođenačkom uzrastu.....	69
4.2 Karakteristike novorođenačkih epileptičkih napada.....	83
4.2.1 Vreme početka napada .....	84
4.2.2 Semiologija napada .....	85
4.2.3 Epileptički status .....	87
4.2.4 Učestalost napada.....	88
4.3 Korišćenje antiepileptičke terapije u novorođenačkom uzrastu .....	101
4.3.1 Korišćenje antiepileptičke terapije.....	102
4.3.2 Efikasnost antiepileptičke terapije .....	103
4.3.3 Terapija antiepilepticima na kraju novorođenačkog perioda .....	104
4.4 Etiološko ispitivanje.....	111
4.5.1 Ultrazvučni pregled centralnog nervnog sistema .....	114

4.5.2 Kompjuterizovana tomografija endokranijuma .....	114
4.5.3 Magnetska rezonancija endokranijuma .....	115
4.5 Elektroencefalogram u novorođenačkom uzrastu.....	127
4.5.1 Abnormalnosti osnovne aktivnosti .....	128
4.5.2 Paroksizmalni obrasci – Interiktalni oštri talasi i šiljci .....	139
4.6.3 Paroksizmalni obrasci - Iktalne EEG abnormalnosti .....	147
4.6 Konačni ishod .....	161
4.6.1 Smrtni ishod .....	162
4.6.2 Neurološki nalaz .....	163
4.6.3 Razvojni količnik .....	165
4.6.4 Elektroencefalogram .....	166
4.6.5 Epilepsija .....	167
5. DISKUSIJA .....	169
6. ZAKLJUČCI.....	196
7. LITERATURA.....	199

# 1. UVOD

## 1.1 Definicija neonatalnih (novorođenačkih) epileptičkih napada

Neonatalni (novorođenački) epileptički napadi ili neonatalne konvulzije su paroksizmalni, ponavljajući i stereotipni događaji koji se javljaju od rođenja do kraja neonatalnog perioda (1). Neonatalni period je najvulnerabilniji za pojavu epileptičkih napada, posebno prva dva dana nakon rođenja (1-3).

Epileptički napadi su najvažnija klinička manifestacija neuroloških bolesti u novorođenačkom periodu i često su jedini klinički znak neurološke disfunkcije novorođenčeta (4,5). Oni su obično akutna manifestacija poremećaja u razvoju mozga, često označavaju ozbiljno oštećenje funkcije ili strukture nezrelog mozga i zahtevaju urgentne dijagnostičke i terapijske mere. Najčešći etiološki faktor akutnog oštećenja mozga u perinatalnom periodu su hipoksijsko-ishemijska encefalopatija kod terminske novorođenčadi i intrakranijalna hemoragija kod prevremeno rođenih, a zatim kongenitalne infekcije i cerebralne malformacije (3,6). Međutim, kod zdrave novorođenčadi napadi mogu da budu uzrokovani prolaznim metaboličkim poremećajima, kao što su hipokalcemija, hipoglikemija ili hipomagnezija (2).

## 1.2 Incidencija i prevalencija

Incidencija epileptičkih napada u novorođenačkom periodu je veća nego u bilo kom drugom periodu života, i varira od 1 do 5.1 na 1000 živorođenih (7-18). Prevalencija novorođenačkih epileptičkih napada je u rasponu od 0.5% kod terminske novorođenčadi do 22.2% kod prevremeno rođene dece, a najveća je kod onih rođenih pre 30. gestacijske nedelje (6,16,19). Neonatalni epileptički napadi su udruženi sa povećanim rizikom od smrtnog ishoda, kao i dugotrajnim morbiditetom preživelih (6), a incidencija epilepsije posle novorođenačkih napada se procenjuje od 3.4-56% (20-25).

### **1.3 Neonatalna terminologija**

Gestacijski uzrast novorođenčeta je vreme (u nedeljama) od prvog dana poslednje menstruacije majke do rođenja (19,21,23). Smatra se da je prevremeno rođeno ono novorođenče koje je rođeno pre 37. nedelje gestacije. Termimska novorođenčad su ona novorođenčad koja su rođena od 37. do 42. nedelje gestacije. Posttermimska novorođenčad su novorođenčad rođena posle 42. nedelje gestacije (21). Konceptijski uzrast je zbir gestacijskog i hronološkog uzrasta, odnosno zbir gestacijskog uzrasta i vremena od rođenja i izražava se u nedeljama (2,26,27). Neonatalni period je period koji obuhvata prve 4 nedelje (28 dana) nakon dostizanja termina, odnosno pune 44 nedelje konceptijskog uzrasta (28).

### **1.4 Klasifikacija novorođenačkih epileptičkih napada**

Epileptički napadi se kod novorođenčadi u mnogim aspektima razlikuju od onih kod starije odojčadi, dece i odraslih (2,29).

Najčešće korišćena klasifikacija neonatalnih epileptičkih napada je ona po Volpeu, prema kojoj postoji 5 tipova epileptičkih napada, koji su bazirani na opservaciji ponašanja: suptilni, fokalni klonički, multifokalni klonički, tonički i mioklonički (30).

#### **1.4.1 Suptilni epileptički napadi**

Suptilni epileptički napadi se karakterišu ponavljanim pokretima na licu, oralnim i lingvalnim automatizmima, neuobičajenim pokretima veslanja i pedaliranja, abnormalnim pokretima očiju, odsutnim pogledom ili apnejom. Apneja (koja je takođe čest respiratorni znak) se retko javlja kao jedina klinička manifestacija epileptičkog napada kod novorođenčadi. Konvulzivna apneja je obično udružena sa drugim kliničkim ispoljavanjima epileptičkih napada. Uopšte, suptilni epileptički napadi su klinički sasvim neupečatljivi i mogu se prevideti, ali mogu odražavati i značajno oštećenje mozga (2, 31).

#### **1.4.2. Klonički fokusni epileptički napadi i 1.4.3. Klonički multifokusni epileptički napadi**

Klonički epileptički napadi se sastoje od ritmičnih pokreta mišića koji su fokusni ili multifokusni po distribuciji i zahvataju jedan ili više ekstremiteta. Tonička komponenta je obično sasvim suptilna i može biti odsutna. Generalizovani klonički pokreti mogu se videti u odsustvu bilo kakve toničke aktivnosti. Mada je opisano da multifokusna klonička aktivnost

nema predvidljiv anatomski obrazac, fokusna klonička aktivnost može da sugerise specifičnu regionalnu ili hemisferičnu moždanu leziju (2,31). Klonički epileptički napadi mogu da budu i hemikonvulzivni, ali su oni retki kod novorođenčadi, a dosta češći kod mlade odojčadi (2).

#### **1.4.4. Mioklonički epileptički napadi**

Mioklonički epileptički napadi su brzi izolovani trzaji. Najčešće se beleže kod prevremeno rođenih, ali se takođe viđaju kod teško bolesne terminske novorođenčadi. Udruženi su sa velikim insultima centralnog nervnog sistema (CNS). Simultani elektroencefalografski (EEG) snimci su neophodni za dijagnostikovanje ove vrste napada, pošto neepileptički patološki mioklonus može takođe da postoji kod bolesne novorođenčadi. Zdravi prematurusi, kao i terminska novorođenčad mogu imati uzrasno zavisni mioklonus prematuriteta ili klinički benigni mioklonus u spavanju (31). Mioklonički epileptički napadi su često fragmenti infantilnih spazama koji se viđaju kasnije u odojaštvu. Oni se moraju razlikovati od Moroovog refleksa i startle reakcije u ne-REM spavanju (2).

#### **1.4.5. Tonički epileptički napadi**

Tonički epileptički napadi uključuju ekstenziju aksijalnih ili mišića ekstremiteta. Mogu da budu fokusni ili generalizovani. Generalizovani tonički epileptički napadi liče na decerebracioni položaj, mogu da budu udruženi sa abnormalnim pokretima očiju, apnejom i cijanozom, a češće se viđaju kod prematurusa. Kao i kada su u pitanju mioklonički epileptički napadi, EEG potvrda je neophodna pošto se tonička aktivnost javlja u odsustvu kortikalnih napada u velikom procentu bolesnika. Samo 30% toničkih napada ima korelaciju na EEG snimku. Tonički epileptički napadi su farmakorezistentni, a ako su udruženi sa elektrografskim napadima, imaju loš prognostički značaj (31).

### **1.5 Uloga elektroencefalografije u proceni funkcije centralnog nervnog sistema**

Osim strukturnih oštećenja koja se mogu dokazati neuroradiološkim ispitivanjima, abnormalnosti novorođenačkog mozga mogu biti izražene i u funkcionalnom smislu. Novorođenčad sa suspektnom cerebralnom disfunkcijom zbog izloženosti predisponirajućim faktorima (asfiksija na rođenju, sistemska ili infekcija centralnog nervnog sistema, metabolički poremećaji, cerebralne malformacije, intraventrikularna hemoragija, periventrikularna leukomalacija viđena na ultrazvučnom pregledu centralnog nervnog sistema) su u visokom riziku da imaju epileptičke napade. Potreba za senzitivnijom

dijagnostičkom procenom funkcije centralnog nervnog sistema (CNS), dovela je do revolucije neurofiziološke dijagnostike. Neurofiziološke studije obezbeđuju kontinuirano praćenje funkcije CNS-a i na taj način su dopuna kliničkoj opservaciji i neuroradiološkim pregledima. Ove metode su omogućile pravovremeno cerebralno oživljavanje (resuscitaciju) u vreme dok je oštećenje još potencijalno reverzibilno, kao i započinjanje rane terapijske intervencije koja može da poboljša ishod (26,31,32).

Elektroencefalogram (EEG) je neinvazivni test za procenu funkcije CNS-a neurološki kompromitovane novorođenčadi i ostale novorođenčadi u riziku. Pokazalo se da je superioran za kliničko ispitivanje i ranu detekciju i prognozu moždane disfunkcije kod novorođenčadi. EEG snimanjem se ne postavlja dijagnoza, ali se mogu otkriti neočekivani događaji, kao što su suptilni napadi, ili se ukazati na tranzitornu ili permanentnu prirodu disfunkcije CNS-a. To je jedini način evaluacije CNS funkcije za novorođenčad koja su paralizovana zbog ostvarivanja adekvatne mehaničke ventilacije (2).

EEG je jedina neurodijagnostička procedura koja može da proceni cerebralnu funkciju kontinuirano tokom vremena. Mada druge napredne metode anatomskog ili funkcionalnog ispitivanja obezbeđuju detaljne, ali kratke snimke cerebralne patofiziologije, EEG pruža važan aspekt njene evolucije u vremenu. EEG može da pomogne u određivanju maturacije mozga i identifikaciji fokusnih i generalizovanih abnormalnosti, postojanju potencijalno epileptogenih fokusa ili epileptičkih napada, kao i u ocenjivanju prognoze za novorođenčad koja je u riziku da ima neurološke sekvele (26,31,33).

EEG neonatologija je postala posebna grana razvojne elektroencefalografije, a napredak u neonatalnoj intenzivnoj nezi doveo je do poboljšanja preživljavanja novorođenčadi koja su u visokom riziku (26,27).

Procena stepena oštećenja CNS-a bolesnog novorođenčeta nije uvek jednostavna. Klinički pregled je uglavnom ograničen na nivo budnosti, mišićni tonus i primitivne reflekse. Takođe, ukoliko novorođenče boravi u odeljenju intenzivne nege, postoje i praktična ograničenja koja otežavaju ispitivanje. Novorođenčad, posebno prematurusi mogu da budu smešteni u inkubator, intubirani, sa višestrukim kateterima ili da zahtevaju paralizu radi kontrole mehaničke ventilacije. Svaki od ovih faktora ozbiljno ometa efikasnu procenu stepena oštećenja CNS-a. Zbog svega ovoga uloga neurofizioloških studija je neprocenjiva (31).



Za objektivno identifikovanje patofizioloških stanja, neinvazivne metode elektrofiziološkog snimanja potrebno je prilagoditi ambijentu neonatalne intenzivne nege. Konstantna manipulacija sa novorođenčeta, agresivna upotreba lekova koji deluju na mišićni tonus i snagu, u značajnoj meri otežavaju ispitivanje sve bolesne novorođenčadi, maskirajući ili menjajući neurološki nalaz. Lekovi mogu jasno da promene EEG aktivnost. Prolongirana neaktivnost koja može trajati i duže od 1h se obično javlja kod upotrebe fenobarbitona. Nivo fenobarbitona u plazmi iznad 6 mg/dL uzrokuje značajnu supresiju osnovne aktivnosti. Opisano je javljanje izoelektričnog snimka ili nepromenljivog diskontinuiranog snimka u toku primene visokih doza antiepileptika. Nema sistematskih studija o efektima drugih neepileptičkih lekova koji takođe mogu uticati na EEG, a koji se često koriste kod teško bolesne novorođenčadi, kao što su morfin, fentanil ili teofilin. Kvantitativna EEG analiza korišćenjem kompjuterskih tehnika će bolje pratiti EEG promene zavisne od doza opterećenja i doza održavanja lekova, kao i procenu dozno zavisnih efekata lekova na EEG frekvenciju i amplitudu (31).

Različiti etiološki faktori mogu doprineti stanju encefalopatije kod novorođenčeta, a početak encefalopatskog procesa se može javiti i pre rođenja. EEG abnormalnosti koje se vide kratko nakon rođenja mogu da reflektuju antepartalni kao i intrapartalni insult CNS-a. Patološki EEG obrasci kod novorođenčeta su retko patognomonični i specifična dijagnoza je retko udružena sa posebnim EEG obrascem, tako da je potrebno ujediniti sve poznate kliničke i laboratorijske činjenice zajedno sa EEG interpretacijom. EEG studije su dopuna kliničkim i neuroradiološkim evaluacijama novorođenčeta u visokom riziku (31).

Kada novorođenče ima epileptičke napade, treba težiti da se uradi EEG tokom iktalnog perioda, kao i kasnije, kada se napad zaustavi. Normalan EEG u značajnoj meri korelira sa dobrim ishodom, dok su teške abnormalnosti EEG-a prediktivne za loš ishod prematurusa i terminske novorođenčadi. Abnormalnosti osnovne aktivnosti su pouzdan prognostički indikator. Međutim, kod neke novorođenčadi se tokom učestalih kliničkih napada mogu javiti prolazne abnormalnosti osnovne aktivnosti. Za takvu novorođenčad prognoza je obično bolja nego za one kod kojih EEG ostaje izmenjen i kada iktalne manifestacije prestanu. Zbog brojnih faktora koji mogu značajno da izmene EEG, serijska snimanja u odgovarajućim intervalima tokom novorođenačkog perioda daju više informacija u pogledu prognoze neurorazvojnog ishoda nego pojedinačni snimci. Oporavak ili perzistencija patoloških EEG obrazaca ima važan prognostički značaj (31).

Novorođenče sa perzistentnim EEG abnormalnostima ili sa EEG-om koji se pogoršava, može dobiti lošu dugotrajnu prognozu čak i kada klinička opservacija sugerira poboljšanje. Perzistentno iktalno stanje takođe treba smatrati alarmantnim. Ponavljana snimanja u određenim intervalima tokom akutne bolesti i tokom oporavka pružaju takođe mnoštvo informacija i o neurofiziološkoj maturaciji i integritetu. Preporučuje se sprovođenje serijskih studija koje počinju u ranoj fazi akutne bolesti i sistematski se ponavljaju dnevno ili nedeljno u zavisnosti od kliničkih prioriteta (2, 31,34).

Opservirano je da čak i teške EEG abnormalnosti nestanu tokom vremena. Ova normalizacija EEG nalaza javlja se i kod novorođenčadi koja imaju teške neurološke sekvele (31), tako da je zaključeno da konačni ishod najbolje korelira sa rezultatima koji su dobijeni tokom neonatalnog perioda (2).

Pošto se rođenje smatra stresnim događajem, prvo EEG snimanje treba da se uradi posle prvih 24h života. Izuzetak od ovog pravila su pojava iktalnih događaja ili klinički dokaz nekih katastrofalnih insulta. Kod neke novorođenčadi koja su ozbiljno ugrožena, pouzdana prognoza se može dati iz EEG-a koji je urađen u prva 24h nakon rođenja (2, 35).

## **1.6 Prognostički značaj elektroencefalograma u novorođenačkom uzrastu**

Ishod kod novorođenčadi koja su doživela napade se promenio poslednjih godina zbog poboljšanja prenatalne, obstetričke i intenzivne neonatalne nege (1,25). Mada je procenat mortaliteta redukovan, i dalje postoji visok stepen morbiditeta, sa epilepsijom kao čestom komplikacijom neonatalnih epileptičkih napada. Takođe, neonatalni epileptički napadi kao posledicu mogu imati i trajna patološka stanja, kao što su mentalna retardacija i cerebralna paraliza (25). Identifikacija ranih prediktora kratkoročnog i dugoročnog neurorazvojnog ishoda posle napada u novorođenačkom periodu je korisna zbog pravovremenog sprovođenja odgovarajućih dijagnostičkih i terapijskih procedura, dugotrajnog praćenja i rehabilitacije (36).

Izdvojene su dve grupe novorođenčadi koja su imala napade: prva grupa obuhvata onu novorođenčad koja su preživela bolest zahvaljujući naprednim dijagnostičkim i terapijskim procedurama koje su sprovedene u odeljenjima neonatalnih intenzivnih nega; ali, i pored poboljšanja u neonatalnoj intenzivnoj nezi, dugotrajne studije praćenja su ukazale da će značajan broj ove dece imati različit stepen dugotrajnih neurorazvojnih posledica. Druga

grupa novorođenčadi u riziku nije imala epidemiološke niti kliničke znake neurološkog oštećenja tokom novorođenačkog perioda (26,27). U svakom slučaju, iako je napredak u neonatalnoj intenzivnoj nezi doveo do poboljšanja preživljavanja novorođenčadi koja su u visokom riziku, epileptički napadi u novorođenačkom uzrastu ostaju važan prediktor budućih neuroloških komplikacija (25,26).

Kliničke studije sugerišu da je etiologija dominantan faktor koji utiče na dugoročni ishod. Drugi prognostički faktori koji se navode u literaturi su iktalna semiologija i rani početak napada. Pouzdanost ovih karakteristika može da bude ograničena i često zavisna od toga da li su napadi klinički, elektroklinički ili samo električni, od gestacijskog uzrasta novorođenčeta (kod prevremeno rođene dece je napade teško detektovati) i od načina identifikacije napada, tj. da li je to samo klinički ili uz korišćenje video EEG-a. Kod neke novorođenčadi kliničke manifestacije napada mogu da budu suptilne ili čak samo električne, tj. klinički neprimetne (15,36).

Mortalitet kod novorođenčadi sa klinički dijagnostikovanim napadima je smanjen sa 40% na 15% u poslednjih 30 godina (37). Scher i Painter su našli mortalitet od 50% kod prematurusa i od 40% kod terminske novorođenčadi, a incidencija neuroloških sekvela je zabeležena kod 65% preživelih (10). Pre procene prognoze za novorođenčad koja su doživela epileptičke napade, mora biti razmatrana promena etiologije napada u proteklim decenijama: zabeležena je značajna redukcija napada uzrokovanih kasnim početkom hipokalcemije ili traumom na rođenju, dok je proporcionalno veći broj novorođenčadi sa hemoragijom ili ishemijskim cerebrovaskularnim lezijama (38-42). Specifične kliničke manifestacije epileptičkih napada kod novorođenčadi imaju prognostički značaj: tonični, mioklonični i suptilni napadi nagoveštavaju difuzniji ili multifokalni moždani insult sugerišući lošiju prognozu. Takvi tipovi napada su udruženi sa urođenim greškama metabolizma, cerebralnim malformacijama i teškom asfiksijom (2,10,43). Iktalni obrasci sami ili interiktalni šiljci i oštri talasi ne mogu u potpunosti predvideti rizik za sekvele. U radu Rowe i saradnika koji su posmatrali 74 novorođenčeta (terminska i preterminska) podržana je teza da osnovna aktivnost ima veći prognostički značaj nego interiktalni oštri talasi (44). U radovima nekoliko autora (43,45,46) u kojima su epileptički napadi detektovani koristeći samo kliničke kriterijume, se navodi da će 10-30% novorođenčadi sa napadima razviti epilepsiju. Scher i Painter su našli da je kod novorođenčadi sa elektrografski potvrđenim napadima, ako se isključe napadi u febrilnosti, incidencija epilepsije u uzrastu od 4 godine 15-20% (47).

U brojnim kliničkim studijama je naglašeno da je EEG superiorniji od neurološkog ispitivanja za procenu ishoda (48-50). Različiti autori (48,51,52) su opisali da je patološka osnovna EEG aktivnost prediktivna za nepovoljan ishod. U radu Rosea i Lombrosa je nađeno da terminska novorođenčad sa napadima i urednim EEG-om imaju 86% šanse za normalan razvoj do 4. godine života. Suprotno, novorođenčad sa niskom amplitudom osnovne aktivnosti, periodičnim ili multifokalnim šiljcima u interiktalnom EEG-u imaju samo 7% šanse za normalan ishod. Navodi se da su etiologija neonatalnih napada i osnovna EEG aktivnost najznačajniji faktori koji određuju dugotrajnu prognozu (53). Normalna osnovna EEG aktivnost u prvoj nedelji života je pouzdan indikator dobre prognoze. Ona novorođenčad čiji EEG pregledi pokazuju blage abnormalnosti u osnovnoj aktivnosti koje se normalizuju 5-7 dana nakon rođenja takođe imaju dobru prognozu, dok značajne abnormalnosti ili maksimalna depresija obično sugerišu kasniji neurološki hendikep (4,54-59). Rowe je 1985. godine našao da su osnovna aktivnost niske amplitude, obrazac "burst suppression" i elektro cerebralna inaktivnost udruženi sa lošim ishodom kod 26 od 74 novorođenčeta (44).

Ronen i saradnici su posmatrali 82 novorođenčeta koja su imala konvulzije, a potom su ih pratili tokom 10 godina. Pokazano je da postoji pet prognostičkih markera, a to su: etiologija, zrelost mozga (terminski ili prematurusi), patološki interiktalni EEG, nemogućnost kontrole napada monoterapijom fenobarbitonom i semiologija napada. Prognoza je bila bolja za terminsku novorođenčad, nego za prematuruse: 45% terminske novorođenčadi imalo je povoljnu prognozu, a svega 12% prevremeno rođenih. Najlošiji ishod imala su novorođenčad sa miokloničnim napadima (4).

U studiji Almubaraka iz 2011. godine praćeno je 118 terminske novorođenčadi kod koje je urađen EEG u prvom mesecu života i kod koje je nastavljeno praćenje i obavljena procena ishoda nakon perioda od 4 do 16 godina. Nepovoljan neurološki ishod je zabeležen kod 69.5%, a 75,4% je razvilo epilepsiju. Patološku osnovnu EEG aktivnost imalo je 67 (60%) bolesnika, a od njih je 56 imalo epilepsiju. Zaključeno je da je patološka osnovna aktivnost (asinhronija, diskontinuitet osnovne aktivnosti, a posebno generalizovana EEG supresija) prediktivna za buduću epilepsiju i loš neurološki ishod. Korelacija između etiologije i ishoda nije nađena. Studija je dobra zbog velikog broja ispitanika, dugog vremena praćenja i homogenosti jer su svi ispitanici bili rođeni u terminu (59).

Pisani i saradnici su prospektivno, tokom pet godina, pratili 106 novorođenčadi koja su imala klinički potvrđene konvulzije, a neurološki ishod je procenjivan u uzrastu od 24

meseca. Zabeleženo je da je 66% ispitanika imalo nepovoljan ishod. Ovi autori su korišćenjem multivarijantne regresione analize identifikovali 6 najznačajnijih nezavisnih faktora rizika za loš ishod, a to su: telesna masa na rođenju, ocena u prvom minutu života, neurološki nalaz na početku napada, patološki UZ CNS, efikasnost antikonvulzivne terapije i prisustvo neonatalnog epileptičkog statusa. Uz ove faktore, gestacijski uzrast, potreba za reanimacijom i osnovna EEG aktivnost su takođe pokazali značajnost. Ovih 6 najznačajnijih faktora su iskorišćeni za konstruisanje bodovnog (scoring) sistema. Svaka promenljiva je dobijala ocenu od 0 do 3 predstavljajući opseg od normalnog do teško patološkog. Ukupan kombinovani zbir je dobijen sabiranjem pojedinačnih zbirova ovih varijabli i rangiran je od 0 do 12. U drugi bodovni sistem je uključena i osnovna EEG aktivnost i u tom slučaju ukupan zbir iznosi 13. Granični zbir  $\geq 4$  obezbeđuje najveću senzitivnost i specifičnost. Savetuje se da se ovaj bodovni sistem primenjuje u prvim danima nakon početka novorođenačkih napada da bi se što je ranije moguće identifikovala novorođenčad koja bi mogla da imaju nepovoljnu prognozu (36).

U radu istog autora iz 2012. godine se navodi da su teško izmenjena osnovna EEG aktivnost, efikasnost antiepileptičke terapije i prisustvo epileptičkog statusa prediktori kasnije epilepsije. Trajanje napada je od velikog značaja, a 42% bolesnika sa epileptičkim statusom je razvilo epilepsiju. Ponavljani i prolongirani novorođenački napadi mogu da deluju na epileptogeni supstrat, uzrokujući dalje oštećenje, koje je odgovorno za posledičnu kliničku ekspresiju epilepsije (6).

## **1.7 Video elektroencefalografija**

U kliničkoj praksi je diferencijalna dijagnoza epileptičkih od neepileptičkih, posebno motornih fenomena izazov, posebno ako oba istovremeno postoje. S obzirom na to da postoje teškoće u identifikaciji suspektnih pokreta bez istovremenog EEG snimanja, pažljiva klinička procena mora biti dopunjena EEG pregledom, a poželjno bi bilo korišćenje kontinuiranog video EEG monitoringa (60-63).

Različiti autori su naglašavali da se koristeći samo kliničke kriterijume dešava da se napadi ne prepoznaju, kao i da se događaji koji nisu napadi proglašavaju za napade, odnosno da postoji precenjivanje ili potcenjivanje incidencije napada koje se bazira na slučajnom EEG nalazu (10,12,14,20,23,25,31). Rizik od precenjivanja napada postoji kada se suspektni

pokreti identifikuju bez istovremenog EEG monitoringa jer samo 10% novorođenčadi sa suspektnim pokretima ima i EEG potvrdu (60). Takođe, novorođenčad može imati elektrografske napade koji neće biti detektovani bez upotrebe EEG-a. Navodi se da 50% elektrografskih napada nije udruženo sa kliničkim fenomenima. Potcenjivanje napada može nastati i zbog neadekvatnog monitoringa autonomnih promena koje koincidiraju sa elektrografskim napadima (19,60,63-66). Autonomne promene se mogu sastojati od promena respiracije, krvnog pritiska, srčane frekvencije, salivacije, promene u veličini zenica. Paroksizmalne autonomne događaje koji su periodični ili se ponavljaju treba uvek tretirati kao moguće napade dok se ne obavi EEG snimanje (31).

Zlatni standard za prepoznavanje napada je video EEG. Sinhronizovani video EEG monitoring je široko u upotrebi u pedijatrijskoj populaciji koja je u riziku za različite neurološke bolesti. To je korisna i visoko specifična procedura za detekciju, klasifikaciju i ispitivanje epileptičkih napada i diferencijalnu dijagnozu drugih paroksizmalnih kliničkih događaja koji se javljaju u novorođenačkom periodu (67-69). U radu Mizrahija i Kellawaya se preporučuje nova klasifikacija napada i aktivnosti koje nisu napadi, a koja se zasniva na vremenskoj vezi između kliničkih i električnih promena dokumentovanih putem sinhronizovanog video EEG snimanja. Oni su pokazali da klonički napadi imaju najbolju korelaciju sa elektrografskim napadima, dok suptilni napadi imaju nekonzistentan odnos sa iktalnom EEG aktivnošću. Takvi klinički fenomeni treba da se interpretiraju kao neepileptička aktivnost moždanog stabla ili predstavljaju napade sa subkortikalnim početkom i nekonzistentnom propagacijom na površinu korteksa (70). Nove tehnologije koje kombinuju video, audio i elektrografske informacije će efikasnije integrisati komplikovan set dijagnostičkih kriterijuma i precizno definisati prostorne i vremenske komponente kortikalnih i subkortikalnih napada. Zbog toga je sugerisano da je neophodan sinhroni video EEG poligrafski monitoring koji treba da u potpunosti okarakteriše elektrografske i kliničke fenomene udružene sa sumnjivom aktivnošću napada (31,70,71).

## **1.8 Tehnika elektroencefalografskog snimanja**

Iako su principi elektroencefalografije isti kod novorođenčadi i kod starije dece i odraslih, uspešno snimanje i interpretacija neonatalnog EEG-a zahteva dodatne veštine. Za dobijanje tehnički zadovoljavajućeg EEG-a novorođenčeta u prometnoj neonatalnoj

intenzivnoj nezi potrebni su značajno iskustvo i strpljenje, a vreme koje treba predvideti za ovakvo snimanje je 1.5-2h (33).

Da bi se EEG snimanje novorođenčeta adekvatno sprovelo u odeljenjima neonatalne intenzivne nege, neophodno je uskladiti ga sa drugim procedurama. Lekar koji traži EEG snimanje treba da jasno napiše zahtev za EEG i da navede kliničke probleme koji su indikacija za obavljanje ovog pregleda. Snimanje je najpoželjnije obaviti posle obroka novorođenčeta. EEG aparat bi trebalo postaviti na način na koji najmanje remeti uslove rada. Novorođenče treba da leži mirno sa glavom u srednjoj liniji da bi se artefakti minimalizovali. Različiti monitori i uređaji koji se nalaze u okolini bolesnog novorođenčeta mogu da dovedu do artefakata. Potencijalne izvore artefakata potrebno je prepoznati i eliminisati tokom snimanja, u vreme njihovog javljanja, jer je njihova identifikacija teža kada se novorođenče diskonektuje od EEG aparata. Najznačajniju ulogu u otklanjanju artefakata imaju EEG tehničari. Svi artefakti moraju biti identifikovani pre nego što vizuelna analiza EEG-a počne, da ne bi bili razmatrani kao deo osnovne aktivnosti ili paroksizmalnih promena (2,26,33).

Da bi snimanje bilo sprovedeno na odgovarajući način, potrebno je precizno postavljanje i stabilan kontakt elektroda. Korišćenje srebrno-hloridnih elektroda je najčešće i njihova aplikacija se može postići kolodijumom ili pastom. Kolodijum tehnika pruža najbolji i najstabilniji kontakt, ali treba da se koristi samo u prostorima koji imaju adekvatnu ventilaciju da bi se izbeglo preterano izlaganje acetatima, tako da je manje poželjna za primenu kod novorođenčadi koja borave u inkubatoru. Postavljanje elektroda aplikacijom elektrodne paste je bezbednije jer nisu potrebni rastvarači za uklanjanje, ali je podložnije pomeranjima i artefaktima. Preporučuje se korišćenje elektroda neonatalne veličine, kao i korišćenje hipoalergijskih traka za kožu da bi se smanjila iritacija kože (2,26). Podešavanja snimanja su izabrana da bi se dobio neophodni spektar podataka i da bi se eliminisali artefakti. Broj elektroda koji se koristi u snimanju EEG-a novorođenčeta je redukovano zbog malog obima glave. Kod terminske novorođenčadi i kod nekih prematurusa, može se koristiti ceo 10-20 sistem elektroda, uključujući verteks, a kod malih prematurusa je minimum 9 skalp elektroda. Elektrode Fp1 i Fp2 su često zamenjene sa Fp3 i Fp4 zbog manjih frontalnih moždanih regiona (Fp3 se nalazi na polovini rastojanja između Fp1 i F3, a Fp4 se nalazi na polovini rastojanja između Fp2 i F4), tako da su uobičajeno uključene sledeće elektrode: Fp4, Fp3, C4, C3, T4, T3, O2, O1, Fz, Cz, Pz, A1 i A2. Ako su lobulusi ušiju mali, umesto ušnih se koriste mastoidne elektrode (M2 i M1). Tokom snimanja treba koristiti jednu ili nekoliko promena montaža radi bolje procene stadijuma spavanja i u zavisnosti od specifične potrebe studije.

Najčešće se koristi kombinacija bipolarne i transferzalne montaže, što omogućava tehničaru i neurofiziologu lakšu opservaciju promena u EEG stadijumima spavanja bez prekidanja (2,26,33).

Filter niske i filter visoke frekvencije treba korektno izabrati da bi se omogućio precizni prikaz odgovarajućih opsega frekvencija moždanog porekla. Za novorođenčad, filter niske frekvencije, poznatiji kao vremenska konstanta, poželjno je da bude 0.25-0.5 Hz radije nego 0.1 Hz da bi se izbegla eliminacija čestog javljanja talasa sporih frekvencija. Duža vremenska konstanta bolje procenjuje spore aktivnosti. Preporučuje se da filter visoke frekvencije bude 70 Hz. Filtriranje mišićnih artefakata visokih frekvencija sa 35 Hz (ili drugim niskopropusnim filterom) se ne preporučuje jer EEG aktivnost može da bude iskrivljena i pogrešno protumačena kao oštra aktivnost. Senzitivnost bi trebalo da počne sa standardnih 7  $\mu\text{V}/\text{mm}$ , ali je, po potrebi, treba periodično prilagođavati tokom snimanja. EEG snimanje treba da traje 60 minuta ili duže da bi bilo obezbeđeno snimanje najmanje jedne promene stadijuma spavanja (pun ciklus spavanja kod novorođenčeta traje 50-60 minuta). Preporučena brzina snimanja nije ustanovljena, uobičajena je brzina od 30 mm/s, ali se često bira da bude polovina brzine snimanja kod adulta, tj. 15 mm/s umesto 30 mm/s. Sporija brzina papira se koristi da olakša procenu stadijuma spavanja, simetrije, sinhronije i gradijenta. Ovim se, takođe, omogućuje lakša vizualizacija sporih ponavljanja ili periodične cerebralne aktivnosti. Nažalost, oblik talasa je različit kod snimanja različitim brzinama papira. Kod snimanja na 15 mm/s, oštri talasi i šiljci izgledaju oštrije (33).

Važne informacije mogu biti izvedene iz snimanja pokretljivosti mišića, kardiorespiratorne funkcije i pokreta očiju. Takav monitoring pomaže u identifikaciji specifičnih EEG segmenata ciklusa spavanja. Necerebralna fiziološka opservacija može da ima značaj za klinički problem. Važan izvor artefakata može da bude lakše uočen ili eliminisan korišćenjem necerebralnog monitoringa. Najčešće se registruju respiracije (monitoring protoka vazduha kroz nos/usta, kao i ekskuzije grudnog koša/dijafragme), elektrokardiogram (EKG), pokreti očiju (elektrookulogram, EOG) i elektromiogram (EMG, za praćenje mišićnog tonusa). Respiratorni monitor registruje respiratorne pokrete i uobičajeno je da se postavlja na grudni koš ili na abdomen. Ovaj monitoring identifikuje duboke, spore i pravilne respiracije kod mirnog spavanja, brže iregularno disanje u aktivnom spavanju i u budnom stanju, kao i periodično disanje i apneje. EKG monitor beleži elektrokardiografsku aktivnost i pomaže u otkrivanju artefakata od pomeranja. Pomoću elektroda Fz, Cz i Pz se iznad velike fontanele mogu registrovati pulsni artefakti koji



koreliraju sa QRS kompleksom. Elektrookulogram, odnosno monitor pokreta očiju, predstavlja prikaz električne aktivnosti promene položaja očnih jabučica, koji nastaje kao posledica razlike potencijala elektropozitivne korneje i elektronegativne retine. On omogućuje razlikovanje vertikalnih i horizontalnih pokreta očiju (treptanje, nistagmus, brzi pokreti očiju kod REM spavanja) od električne aktivnosti u frontalnim moždanim regionima. Za elektrookulogram jedna elektroda se plasira 1 cm ispod spoljašnjeg kantusa, a druga 1 cm iznad spoljašnjeg kantusa drugog oka za lateralne pokrete očiju, odnosno na rubu gornje i donje ivice orbita za vertikalne pokrete očiju, a koriste se za registrovanje pokreta očiju u toku REM faze spavanja. Za elektromiogram površinske elektrode mogu da se plasiraju ispod brade. EMG elektrode su korisne u diferencijaciji subkortikalnog ili perifernog mioklonusa od pokreta udruženih sa snimanjem epileptiformne aktivnosti sa površine mozga (2,26,33,72).

Informacije koje interpretator EEG-a treba da ima uključuju gestacijski i konceptijski uzrast, kao i stanje budnosti novorođenčeta. Tačna procena postkonceptijskog uzrasta je potrebna jer EEG karakteristike variraju u zavisnosti od njega. Česte i tačne beleške od strane tehničara tokom snimanja mogu da potkrepe promene u stadijumima ponašanja novorođenčeta. Potrebno je zabeležiti vreme početka i završetka snimanja. Kao i kod odraslih, deskripcija lobanje i poglavine je neophodna. Okcipitofrontalna cirkumferencija bi trebalo da bude tačna. Potrebno je znati položaj glave, obratiti pažnju na deformitete lobanje koji bi mogli da ometaju merenje (oblik lobanje, edem poglavine, kefalhematom, ekstraventrikularni odvodi, i.v.linije, prisustvo ožiljaka). Otok poglavine i drugi oblici trauma mogu da povećaju interelektrodni otpor i dovedu do atenuacije. Neophodno je registrovati i manipulacije od strane lekara ili sestara, vitalne znake (telesna temperatura, stanje svesti), reaktivnost na draži, respiratorne ekscurzije, bradikardije i apneje, sumnjivu kliničku aktivnost i kretanje osoblja u blizini opreme. Trebalo bi zabeležiti rezultate različitih analiza krvi (gasovi u krvi, nivoi antiepileptika, metaboličke analize), ventilacioni status (uključujući promene parametara ventilacije), primenu lekova (2,26,27,33).

## **1.9 Interpretacija novorođenačkog elektroencefalograma**

Da bi se adekvatno interpretirao EEG novorođenčeta, potrebno je imati u vidu sledeće:

1. EEG karakteristike zavise od konceptijskog uzrasta, a ne od telesne mase, 2. procena električne maturacije bi trebalo da bude unutar 2 nedelje za procenjeni konceptijski uzrast za

prematuruse, a za terminsku novorođenčad unutar jedne nedelje za procenjeni konceptijski uzrast, 3. neophodno je poznavati stadijum ponašanja novorođenčeta tokom snimanja, 4. serijska EEG snimanja preciznije dokumentuju ontogenezu ritma, nego pojedinačna snimanja, 5. vremenske i prostorne karakteristike EEG snimka trebalo bi da budu eksplicitno navedene u interpretaciji EEG snimka (okcipitalna teta, delta četke, sinhronija, ciklusi spavanja), 6. slaganje između elektrografskih i poligrafskih komponenti EEG spavanja počinje već sa 30 nedelja koncepcije i kompletira se sa 36 nedelja koncepcije, 7. da bi se doneo klinički zaključak, potrebno je sveobuhvatno posmatrati podatke vezane za antepartalni, intrapartalni i neonatalni period, zajedno sa akutnim ili hroničnim EEG abnormalnostima (26,27).

### **1.9.1. Neonatalna elektroencefalografska terminologija**

Za interpretaciju novorođenačkog EEG-a potrebno je poznavanje konceptijskog uzrasta i stanja novorođenčeta, s obzirom na to da se promene u EEG obrascima očekuju u zavisnosti od konceptijskog uzrasta (2,26,27).

Termini koji su definisani i preporučeni konvencionalnim EEG standardima se takođe koriste i u neonatalnoj elektroencefalografiji iako se njihovo značenje može razlikovati. Novi termini su uvedeni da opišu fenomene karakteristične za ovaj uzrast (2).

#### 1.9.1.1 Osnovna aktivnost

Osnovna aktivnost se odnosi se na istaknute frekvencije i amplitude talasa u smislu vremenske organizacije (kao što su kontinuirana i diskontinuirana osnovna aktivnost), prostorne organizacije (kao što je regionalna predominacija) ili sinhronije između hemisfera. Kontinuirana osnovna aktivnost je obrazac bez značajnih promena frekvencije ili amplitude. Diskontinuirana osnovna aktivnost je obrazac sa izrazitim promenama frekvencije ili amplitude u vremenskom domenu. Nekoliko EEG obrazaca spada u ovu kategoriju, od kojih su neki normalni, a neki patološki. Tako “trace discontinu” i “trace alternant” predstavljaju dva tipa diskontinuirane osnovne aktivnosti koje su normalne za neke konceptijske starosti, a patološke za druge. Termini “paroksizmalan” ili “burst suppression” takođe predstavljaju diskontinuirane EEG obrasce, ali su oni uvek patološki (2).

#### 1.9.1.2 Reaktivnost

Reaktivnost predstavlja nespecifične promene osnovne aktivnosti koje prate stimulaciju bilo koje vrste (2).

### 1.9.1.3 Labilitet

Labilitet označava nestabilno stanje, tj. stanje koje je lako poremećeno. Mogu da ga uzrokuju endogeni ili spoljašnji faktori. To je termin koji se često zloupotrebljava da opiše promene osnovne aktivnosti koje nastaju nakon stimulacije, a koje bi trebalo nazivati reaktivnošću (2).

### 1.9.1.4 Paroksizmalnost

Paroksizmalno označava električnu aktivnost koja se pojavljuje i završava naglo, pokazuje višu amplitudu nego osnovna aktivnost i često se sastoji od različitih morfoloških povremenih prolaznih aktivnosti ("transients"). Kod novorođenčadi postoje i normalni i patološki obrasci koji se javljaju paroksizmalno (2).

### 1.9.1.5 Alfa aktivnost

Alfa aktivnost su grupe talasa frekvecnije od 8 do 12 Hz. U topografiji i reaktivnosti oni nemaju nikakve veze sa konvencionalnim alfa ritmom. Obično predstavljaju iktalno pražnjenje u tom opsegu. Zovu se *pseudo-alfa* ili *alfa slični*, a istu terminologiju primenjujemo i za druge iktalne promene u beta, teta ili delta grupi (2).

### 1.9.1.6 Kontinuitet

Jedna od najupadljivijih karakteristika novorođenačkog EEG-a je diskontinuitet, tj. postojanje perioda aktivnosti više amplitude koje prate periodi niže amplitude. Step en i morfologija diskontinuiteta značajno variraju kod zdrave novorođenčadi u zavisnosti od njihove koncepcijske starosti. Ne postoje apsolutni kriterijumi koji determinišu da li je snimak prekomerno diskontinuiran. Konzervativno je navedeno da interval niže amplitude treba da bude manji od 40 s kod prematurusa mlađih od 30 nedelja koncepcije, a manji od 6 s kod terminske novorođenčadi (33). U 28. nedelji gestacije procenat diskontinuirane aktivnosti je 64%, u 32. nedelji on iznosi 45%, a potpuno nestaje sa 46 nedelja (52).

### 1.9.1.7 Prekidni zapis

Prekidni zapis ("*trace discontinu*") podrazumeva naizmenično smenjivanje grupa visokih amplituda mešanih frekvencija sa grupama veoma niskih amplituda osnovne aktivnosti kod prematurusa, ne mlađeg od 34 gestacijske nedelje (72).

### 1.9.1.8 Naizmenični zapis

Naizmenični zapis ("*trace alternant*") je isprekidani EEG obrazac ne-REM spavanja koji se viđa kod prematurusa uzrasta 34 gestacijske nedelje ili više, koji može da se održava još 3-4 nedelje. Sastoji se od grupa sporih talasa (1-4 Hz) visoke amplitude (50-200  $\mu$ V), koji

traju 3-8 s, a između njih se javljaju periodi aktivnosti bioelektričnog potencijala 20-50  $\mu$ V, frekvencije 4-7 Hz (72).

#### 1.9.1.9 Simetrija

Simetrija osnovne aktivnosti postoji kada je EEG aktivnost relativno jednaka u amplitudi, frekvenciji i morfologiji preko homologih regiona obe moždane hemisfere. Snimci sa asimetrijom amplitude od 25% ili više su patološki, ali u ovim slučajevima treba da se isključe abnormalnosti hemisfere necerebralnog porekla (unilateralni kefalhematom, subgalealni edem ili edem skalpa, tehničke greške – asimetrično postavljene elektrode, znojenje, razmazivanje elektrodne paste). Prolazna interhemisferična asimetrija je verovatno normalna varijanta. Perzistentna atenuacija voltaže koja uključuje samo jedan region skalpa može biti udružena sa fokusnim ili lateralizovanim neuropatološkim lezijama. Zbog prirode ovih lezija, novorođenčad koja su izložena ovom obrascu, često imaju epileptičke napade. Iktalne EEG promene se mogu videti preko strane sa nižom amplitudom i podržane su fokalnim pražnjenjima superponovanim na ovu abnormalnu osnovnu aktivnost (33).

#### 1.9.1.10 Sinhronija

Sinhronija je istovremena pojava EEG talasa iznad područja iste ili suprotne strane glave (72), tj. simultana EEG aktivnost u homologim regionima obe hemisfere. Sinhronija se ocenjuje tokom “trace alternant” ne-REM spavanja (33). Interhemisferična sinhronija kod ranih prematurusa iznosi 100%, kasnije se smanjuje na 60%, a u terminu je ponovo 100% (52,73).

#### 1.9.1.11 Stanje konkordantnosti

Stanje konkordantnosti podrazumeva da novorođenče u aktivnom i u tihom periodu spavanja ima odgovarajuće ponašanje koje odgovara tom periodu spavanja (2).

#### 1.9.1.12 Heterohronizam

Heterohronizam označava da u istom snimku postoje bioelektrični obrasci koji ne bi trebalo da budu zajedno, odnosno, to je pojava da dva obrasca koja su karakteristična za dva nivoa maturacije koja se javljaju u različitim stadijumima ponašanja, budu prisutni su u istom snimku, bez obzira na to da li je u pitanju prematurus ili terminsko novorođenče. To je najčešći patološki obrazac u cerebralnoj elektrogenezi prematurusa (2).

#### 1.9.1.13 Anahronizam

Anahronizam označava perzistenciju nezrelih EEG obrazaca (2).

#### 1.9.1.14 Dismaturitet

Dismaturitet, kao i anahronizam, predstavlja obrazac koji je nezreo za određenu koncepcijsku starost (2). Smatra se da snimci imaju obrazac dismaturiteta ako osnovna aktivnost zaostaje iza koncepcijskog uzrasta najmanje 2 nedelje. Dismaturitet može da bude prolazni ili trajni (33).

#### 1.9.1.15 Elektroklinička disocijacija

Elektroklinička disocijacija se definiše kao klinički napad koji se javlja povremeno sa, a povremeno bez elektrografske potvrde. Nekonzistentno elektrografsko registrovanje na površinskim snimcima može predstavljati napade koji proističu iz fokusa duboko u mozgu, a nekonzistentno se šire kroz anatomske puteve (31).

#### 1.9.1.16 Povremena prolazna aktivnost

Povremena prolazna aktivnost ili “transient” označava pojedinačan talas ili kompleks koji se značajno razlikuje od osnovne aktivnosti (72).

#### 1.9.1.17 Šiljci i oštri talasi

Šiljci i oštri talasi imaju preciznu definiciju u konvencionalnoj elektroencefalografiji, gde označavaju epileptiformni nalaz. U neonatologiji postoji velika varijabilnost morfološki identičnih talasa koji se mogu definisati kao šiljci ili oštri talasi, a javljaju se kao normalna varijanta kod asimptomatske, zdrave novorođenčadi, posebno kod prematurusa. Termin “sharp transient” se koristi da označi šiljke ili oštre talase koji ne moraju da budu patološki. U svim gestacionim periodima su prisutni sporadični multifokusni šiljci i oštri talasi nesigurnog kliničkog značaja. Nekoliko karakteristika može da pomogne u razlikovanju normalnih od patoloških šiljaka i oštrih talasa: ako su česti i multifokusni, ako se javljaju u kratkim pražnjenjima, ako su stalno unilateralni ili perzistiraju u različitim stadijumima, kao i u serijskim snimcima, smatramo da su patološki, posebno ako su udruženi sa još nekom abnormalnošću osnovne aktivnosti (2,31,33,72). Oštri talasi se javljaju u svakom snimku. Oni nemaju klinički značaj ako se javljaju sa frekvencijom 1-4 u minutu, u zavisnosti od lokalizacije i stadijuma ponašanja (35). Šiljci i oštri talasi su česti tokom faze pražnjenja “trace discontinu” ili “trace alternant” i mogu da se opserviraju preko temporalnog regiona tokom inaktivne faze. Temporalni šiljci ili oštri talasi takođe mogu da budu normalna varijanta, posebno kod novorođenčadi od 29. do 32. koncepcijske nedelje, a zovu se i “temporal sharp transients”. Frontalni šiljci ili oštri talasi, “prednja spora disritmija”, “sharp frontal transients”, “spori frontalni ritam”, “encochees frontales”, “frontalni zarezi”, “pointes lents diphasiques frontales”, “spori frontalni bifazni šiljci” su druga varijanta, grupe (nizovi)

kratkotrajnih, trouglastih teta ili delta talasa od 50-150  $\mu\text{V}$ , iznad čeonih oblasti. Ovi oštri talasi obično imaju inicijalnu pozitivnu komponentu koju prati negativna komponenta, ali su isto tako udruženi sa ritmičnom oštro konturisanom frontalnom delta aktivnošću i mogu povremeno biti više amplitude (250  $\mu\text{V}$ ). Često se vide istovremeno iznad obe hemisfere, ali se mogu javljati i unilateralno, povremeno iznad jedne, povremeno iznad druge moždane hemisfere. Pojavljuju se obično oko 34-35. koncepcijske nedelje, ali se mogu videti i ranije, i perzistiraju preko 4 nedelje nakon rođenja. Imaju najveću učestalost u spavanju. Mogu da budu bilateralno sinhroni ili asinhroni, sa ili bez spore komponente. Oni mogu da koegzistiraju sa talasima od 2-4 Hz. Još uvek nije jasno definisano da li su normalni ili patološki za novorođenčad (2,31,33,72).

#### 1.9.1.18 Delta četke

Delta četke se nekada se zovu i “*brza pražnjenja*”, “*vretenasta delta pražnjenja*” ili “*brza aktivnost od 14 do 24 Hz*”, “*nazubljeni delta ritam*”, “*delta brushes*”, “*vretenasti brzi talasi*”, “*talasi prematuriteta*”, “*ripples of prematurity*”. One predstavljaju ritmičnu aktivnost nalik vretenima, amplitude od 10 do 25  $\mu\text{V}$ , frekvencije od 14 do 24 Hz (obično 18-22 Hz) koja je superponovana na sporu aktivnost frekvencije od 0.3 do 1.5 Hz, amplitude od 25 do 250  $\mu\text{V}$  (60) i sa maksimumom iznad centralnih regiona. One su odlika prematurnog EEG-a, nestaju u terminu i nisu prekursori vretena spavanja (2). Delta četke su prisutne kod prematurusa počevši od 26. koncepcijske nedelje. One su analogne K-kompleksima kod odraslih, mada se javljaju tipično asinhrono kod novorođenčeta. Delta četke su prominentna karakteristika u aktivnom spavanju od 29. do 33. koncepcijske nedelje, a od 33. do 38. koncepcijske nedelje se maksimalno ispoljavaju u tihom spavanju (33). Delta četke su kvantifikovane prema koncepcijskoj starosti i koriste se za procenu stepena maturacije EEG-a, zajedno sa drugim parametrima (2,33).

#### 1.9.1.19 Testerasti talasi

Testerasti talasi (“*zupčasti talasi*”, “*saw-toothed waves*”) su negativni verteksni talasi frekvencije 2-5 Hz koji se pojavljuju u serijama u vreme REM spavanja (72).

#### 1.9.1.20 Grupe testerastih talasa

Grupe testerastih talasa (“*grupe zupčastih talasa*”, “*slepoočna teta aktivnost kod novorođenčadi*”, “*temporal saw-toothed bursts*”, “*testerasta teta*”) su grupe oštrih talasa koji se beleže u srednje temporalnom regionu kod prevremeno rođene dece, a sastavljene su od 3 do 8 oštrih, ritmičnih talasa, frekvencije 4 do 8 Hz, amplitude od 20 do 200 $\mu\text{V}$  (72). Ova

aktivnost maksimalno je izražena između 28. i 32. koncepcijske nedelje, a sa maturacijom ova pražnjenja mogu dostići alfa frekvenciju (2,26).

### **1.9.2 Stadijumi ponašanja novorođenčeta i odgovarajući EEG obrasci**

Stadijum ponašanja novorođenčeta predstavlja određeno ponašanje i fiziološke događaje koji imaju predvidiv međusobni odnos i ciklično se ponavljaju (2). Stadijum ponašanja novorođenčeta određuju opservacija pokreta novorođenčeta, tehničarev opis ponašanja i analiza podataka necerebralnih elektroda (33).

Wolff je 1959. godine ustanovio indikatore ponašanja: regularnost respiracija, srčani ritam, otvaranje i zatvaranje očiju, pokreti glave i ekstremiteta i vokalizacija. Koristeći navedene indikatore, Prechtel i Beintema su 1964. godine, definisali 5 stadijuma ponašanja novorođenčeta: *stadijum 1*: regularne respiracije, zatvorene oči, bez pokreta; *stadijum 2*: iregularne respiracije, zatvorene oči, mali pokreti; *stadijum 3*: otvorene oči, budan ali neaktivan; *stadijum 4*: otvorene oči, veliki pokreti, bez plača; *stadijum 5*: oči otvorene ili zatvorene, velika aktivnost, plakanje (74). Parmelee i Stern su 1972. godine, koristeći iste glavne indikatore, uz EEG monitoring, odredili koncepcijske uzraste u kojima se mogu razlikovati stadijumi ponašanja. Oni su se fokusirali uglavnom na dva glavna stadijuma spavanja a) stadijum ponašanja 1, tj. mirno, ne-REM spavanje i b) stadijum ponašanja 2, tj. aktivno, REM spavanje (2). Ovi autori su naglasili da od 24. do 26. koncepcijske nedelje nijedan indikator ne može da napravi razliku između stadijuma ponašanja. Takođe, utvrdili su da se od 28. do 30. koncepcijske nedelje povremeno javljaju kriterijumi za aktivno spavanje. Ustanovili su da je aktivno spavanje predominantan obrazac spavanja u 34. koncepcijskoj nedelji, dok se mirno spavanje pojavljuje posle 36. koncepcijske nedelje, mada se u stanju mirovanja od 32. nedelje koncepcije javljaju pokreti očiju i tela. Smatrali su da je EEG pouzdan za određivanje stadijuma samo u terminu. Ovi autori su posmatrali aktivno spavanje kao primitivni stadijum, a mirno spavanje kao zreliji, visoko kontrolisani stadijum (2).

Većina stadijuma budnosti, sa izuzetkom stadijuma 3 u kom je novorođenče budno, ali neaktivno, je nepraktična za EEG snimanje zbog mase artefakata. U stadijumu 3, ili stadijumu budnosti sa minimalnom motornom aktivnošću, EEG obrazac zdravog terminskog novorođenčeta liči na onaj koje se javlja u REM (aktivnom spavanju), posebno kada je sniman kasnije, posle ciklusa ne-REM (mirnog) spavanja. EEG je uglavnom je niske amplitude (15-60  $\mu V$ ), mešovitog teta i delta ritma, sa alfa grupama, distribuiranim difuzno,

bez diskontinuiteta. Najkorisniji stadijumi za EEG interpretaciju su oni koji se javljaju u spavanju; dva od njih se lako identifikuju kod zdrave novorođenčadi (2):

#### 1.9.2.1 Aktivni (REM) stadijum spavanja

Aktivni ili REM stadijum spavanja se još zove i stadijum ponašanja 2. To je stadijum u kome novorođenče, iako spava, pokazuje a) dosta motorne aktivnosti, uglavnom fazične, sa nekim afektivnim komponentama (smejanje, grimasiranje, plakanje), b) serije brzih pokreta očiju, uglavnom u lateralnom pravcu, c) iregularne respiracije, često sa periodima apneje, d) pad mišićnog tonusa, najmanje bulbarne muskulature, muskulature lica i vrata, e) nekoliko drugih fenomena, kao što su promene srčane frekvencije, otpor kože, penilna erekcija. Zdravo terminsko novorođenče najčešće se uspavljuje direktno REM spavanjem, kao što je slučaj sa odraslim osobama koje boluju od narkolepsije. Ovakav početak spavanja traje do 4. meseca života, kada mirno spavanje počinje da prethodi aktivnom. REM spavanje čini 60% ciklusa spavanja u 34. gestacijskoj nedelji, a u terminu se smanjuje na 50%. Ovaj stadijum aktivnog ili REM spavanja se sastoji od dva glavna EEG obrasca (2,33):

a. *Prvi, REM 1, mešoviti obrazac ("mixed pattern")* koji se javlja na početku spavanja, pokazuje prilično kontinuiranu, difuznu, više ili manje ritmičnu aktivnost, sa dominacijom teta frekvencija, povremeno i iz delta frekvencijskog opsega, sa malobrojnim bržim aktivnostima, a amplituda varira od 40-100  $\mu$ V (2,33).

b. *Drugi obrazac, REM 2, nisko voltirana iregularna šema ("low voltage irregular")* se javlja nakon ciklusa nonREM spavanja. Osnovna aktivnost je više kontinuirana, amplituda je niža, 20-60  $\mu$ V, kombinacije teta i delta aktivnosti, sa povremeno bržim talasima difuzno (2,33).

#### 1.9.2.2 Mirni (ne-REM) stadijum spavanja

Mirni ili ne-REM stadijum spavanja se još zove i stadijum ponašanja 1. Tokom njega zdravo novorođenče a) leži mirno, samo povremeno ima pokrete koji liče na odgovor iznenađenja (startle), b) ima jedino retke, pojedinačne pokrete očiju, c) ima regularne respiracije; respiracije mogu da pokažu veoma kratku iregularnost u vreme startle reakcije, što često nagoveštava promenu stadijuma; d) ima mišićni tonus koji se vraća na kontinuirani tonični nivo aktivnosti. Tiho spavanje se karakteriše odsustvom lateralnih pokreta očiju i povećanom EMG aktivnošću brade sa regularnim respiracijama i EKG-om (33). Takođe, kod novorođenčadi koja imaju respiratorne tegobe može da se dogodi da svi parametri odgovaraju ne-REM fazi, osim respiracija koje su iregularne; ali prisustvo iregularnih respiracija kod



plućne bolesti nije dovoljan razlog da se ne-REM klasifikuje u prelazni stadijum ili da dođe do neusaglašenosti (2). U ovom stadijumu spavanja takođe postoje dva EEG obrasca.

a. *Prvi ne-REM, diskontinuiran, epizodičan obrazac*, je poznat kao “*trace alternant*”. “*Trace alternant*” se definiše kao diskontinuiran obrazac ne-REM spavanja koji se karakteriše pražnjenjima talasa od 1-4 Hz, amplitude 50-200  $\mu$ V, sa povremenim oštrim talasima koji liče na šiljke. Pražnjenja traju 3-8s i odvojena su periodima relativno ritmične aktivnosti niske amplitude, sa dominantnom frekvencijom teta opsega i amplitudom 20-50  $\mu$ V, sličnog trajanja (4-5s) koja je sličnija obrascu niže voltaže koji se viđa u REM fazi. “*Trace alternant*” obrazac ne-REM spavanja kod zdrave terminske novorođenčadi pokazuje dobru interhemisferičnu sinhroniju između pražnjenja, mada teško da postoji sinhronija između pojedinačnih talasa, osim za neki posteriorni delta ritam. Ovaj obrazac obično nastaje od 36-38. koncepcijske nedelje i nestaje oko 3-4. nedelje nakon terminskog rođenja (27,33).

b. *Drugi ne-REM ili obrazac mirnog spavanja su kontinuirani spori talasi*, ili *visoko voltirani spori obrazac* (“*high voltage slow*”). On se sastoji od aktivnosti od 0.5-4 Hz, amplitude 50-200  $\mu$ V, koja se javlja kontinuirano, i izmešana je sa bržim ritmom niže amplitude. Ovaj obrazac izgleda da je prekursor sporotalasnog spavanja koji će se pojaviti u odojačkom periodu. On kod terminske novorođenčadi zauzima 4-8% ne-REM spavanja i brzo ga zamenjuje “*trace alternant*”. Procenat vremena koji novorođenče provodi u ovom obrascu se progresivno povećava, a on počinje da dominira posle 4-5 nedelja od rođenja (2,33).

#### 1.9.2.3 Neodređeni (prelazni, intermedijarni, „transient”) stadijum spavanja

Sledeći stadijum je neodređeni ili prelazni, intermedijarni, „transient” stadijum spavanja. Ovaj termin upućuje na period spavanja kod kog nisu u potpunosti prisutni kriterijumi za REM ili za ne-REM spavanje, a to može biti i nestabilnost nekih parametara. Ovaj stadijum se može javiti ili odmah posle stadijuma 3, pre prvog REM ciklusa, ili između prvog REM i prvog ne-REM ciklusa, i ponovo periodično posle toga (2). Prekomeran iznos prelaznog spavanja se smatra patološkim. Sličan obrazac prekomernog labilnog stadijuma spavanja, odnosi se na brze promene stadijuma spavanja, kada novorođenče provodi samo nekoliko minuta ili čak sekundi u jednom stadijumu spavanja pre ulaska u sledeći stadijum spavanja. Oba – prekomerni prelazni stadijum spavanja i prekomerni labilni stadijum spavanja se opserviraju kod novorođenčadi koja su rođena od majki koje su koristile narkotike ili alkohol (33).

#### 1.9.2.4 Trajanje stadijuma spavanja

Jedan ciklus spavanja novorođenčeta prosečno traje 60 minuta (30-70 minuta). Srednje trajanje mirnog spavanja je 20 minuta, a aktivnog 25 minuta. Spavanje se smenjuje sa budnošću na 3-4 sata danju i noću kod terminskog novorođenčeta. Kvantifikacija različitih stadijuma spavanja od novorođenačkog perioda do odraslog doba pokazuje da terminska novorođenčad provede više vremena u REM spavanju nego bilo koja druga grupa. Osim toga, kada se prematurus približi terminu, iznos ne-REM spavanja raste, dok iznos REM spavanja opada (33). Najznačajnija razlika se javlja u ne-REM spavanju jer terminsko novorođenče skoro 100% vremena provede u obrascu "trace alternant". Progresivno, procenat vremena provedenog u obrascu kontinuiranih sporih talasa raste, i na kraju, 4-5 nedelja nakon rođenja, kontinuirani spori talasi predominiraju tokom ne-REM spavanja, mada se kratki periodi "trace alternant" mogu javiti do 8. nedelje nakon rođenja zdrave terminske novorođenčadi (2).

Pošto stadijumi spavanja imaju tendenciju da se ponavljaju u relativno kratkom periodu, jednim snimanjem od 60-80 minuta je obično moguće obuhvatiti epohu stadijuma 3 (tih, budan) praćenu periodom aktivnog (REM) spavanja, potom periodom mirnog (ne-REM) spavanja i novim ciklusom REM spavanja (2).

Snimci kod kojih ne postoje prepoznatljivi stadijumi spavanja, uprkos dugotrajnom snimanju, su patološki. Gubitak jasnih stadijuma spavanja je udružen sa lošim ishodom (33).

Dok opservacija promena stadijuma spavanja obezbeđuje neurofiziologu informacije u vezi sa stanjem mozga novorođenčeta, potrebno je znati da se značajne razlike javljaju tokom rutinskog jednočasovnog snimanja, ne samo kod različite novorođenčadi, već i kod istog novorođenčeta kada se snimanje obavlja u razmaku od nekoliko dana. Ove značajne individualne fluktuacije se često preklapaju sa onim opserviranim kod oštećene novorođenčadi. Perzistencija abnormalnosti u serijskim EEG snimcima je loš prediktivni znak za neurološki i psihomotorni razvoj (33).

#### **1.9.3 Ontogeneza EEG karakteristika**

EEG maturacija od prematurusa do terminskog novorođenčeta se javlja na predvidiv i vremenski zavistan način. Specifične EEG karakteristike kod asimptomatskog novorođenčeta u vezi su sa koncepcijskim uzrastom i ova opservacija čini EEG dragocnim sredstvom u proceni fiziološke maturacije CNS-a. Važeća metoda procene CNS maturacije uključuje gestacijsku starost računatu od poslednje majčine menstruacije, UZ nalaz CNS-a fetusa i veličinu tela fetusa, kao i različite obstetričke znake koji koreliraju sa ukupnom fetalnom

maturacijom. Elektrografska procena CNS maturacije je posebno korisna za verifikovanje kliničke procene koncepcijskog uzrasta. Detaljna elektroanatomska analiza razvoja moždanih žlebova i vijuga je poređena sa električnim obrascima i kliničkim podacima o koncepcijskoj maturaciji i prihvaćeno je da kombinacija intrahemisferičnih, kao i interhemisferičnih električnih karakteristika korelira sa CNS maturacijom unutar 2 nedelje klinički procenjene koncepcijske starosti. Oko 92% prematurusa pokazuje slaganje unutar 2 nedelje između električne maturacije i merenja gyrus frontalis inferior, gyrus temporalis superior i gyrus calcarinus, kao i citoarhitektonike različitih moždanih regiona (2,26). Opseg EEG normalnosti kod prematurusa je teže definisati nego kod terminske novorođenčadi; otuda su EEG kriterijumi za signifikantne abnormalnosti kod prematurusa manje čvrsti nego za novorođenčad rođenu u terminu. Veća labilnost bioelektričnih obrazaca kod prematurusa diktira suštinski značaj serijskog snimanja kao preduslova za korektnu interpretaciju nalaza (2,75).

EEG prematurusa odražava nezrelost fetalnog mozga. Ovi EEG snimci mogu da predstavljaju aktivnost koja bi se u odraslom dobu smatrala za ekstremno patološku, ili kao nagoveštaj predstojeće smrti. Aktivnost slična obrascu supresija pražnjenje sa dugim trajanjem supresije može biti normalna u ranim stadijumima prematuriteta; takođe, diskontinuirana EEG aktivnost u ovom uzrastu je povezana sa upečatljivom asimetrijom između hemisfera. Nešto kasnije u razvoju, šiljci ili oštri talasi koji se prostiru preko osnovne aktivnosti, interpretiraju se kao normalni za uzrast (27).

Interpretacija EEG snimaka prematurusa i terminske novorođenčadi je zadatak koji zahteva adekvatnu laboratorijsku tehniku sa korišćenjem poligrafskih parametara (okulogram, EMG, pneumogram), poznavanje EEG karakteristika svih stadijuma održivog prematuriteta, poznavanje neuobičajenih korelata stadijuma budnosti, REM (aktivno spavanje) i ne-REM (tiho spavanje) fazama, kao i mešoviti i srednji stadijum spavanja (27).

#### 1.9.3.1 EEG fetusa

EEG snimci novorođenčeta starog nekoliko sati se retko obezbede. Novorođenčad koncepcijskog uzrasta ispod 25 nedelja obično ne prežive dovoljno dugo da se uradi bar jedan EEG snimak (26). Postoji kontinuirana EEG aktivnost na nivou ponsa posle 10 nedelja koncepcije. U koncepcijskom uzrastu od 12 nedelja kortikalnim elektrodama se registruje spora (0.5-2 Hz) aktivnost. EEG fetusa koncepcijske starosti 17 nedelja, odmah nakon odvajanja od majčine cirkulacije pokazuje obrazac primitivnih talasa iregularne frekvencije ili

intermitentne komplekse od oralnog dela moždanog stabla i od hipokampusa. EEG snimak fetusa od 19 nedelja inicijalno pokazuje aktivnost 9-10 Hz, amplitude 25  $\mu$ V, koja se zaravnjuje tokom snimanja, dok novorođenče pokazuje progresivnu bradikardiju i smanjenje broja respiracija (27).

#### 1.9.3.2 EEG ranog prematurusa, 24-27 nedelja

Ovi prematurusi imaju nediferencirane stadijume spavanja koji pokazuju neke karakteristike i „aktivnog“ i „tihog“ spavanja. Pre 28. koncepcijske nedelje „novorođenče je aktivno sve vreme, ali ne izgleda budno“, pa se postavljaju pitanja „da li stvarno spava?“ i „kakvo je spavanje u ovom uzrastu?“, ali odgovor nije dobijen. U ovom uzrastu EEG pokazuje veoma spore (0.3-1 Hz) talase visoke amplitude u pražnjenjima koja traju 3-20 s. Ova aktivnost je difuzna sa okcipitalnom predominacijom. Takođe, postoje kratki intervali ritmične aktivnosti od 8-14 Hz umerene amplitude (25-30  $\mu$ V), uglavnom preko Rolandičnog regiona. Može da se javi i ritmična aktivnost od 4-5 Hz koja se superponuje na delta talase. Pražnjenje aktivnosti se obično javlja simultano na obe hemisfere (27). U koncepcijskom uzrastu od 24-26 nedelja, uglavnom u centralnim i srednjim regionima, javljaju se delta četke (2,26).

#### 1.9.3.3 Koncepcijski uzrast od 27 do 29 nedelja

U koncepcijskom uzrastu mlađem od 29 nedelja ciklična organizacija stadijuma ne može biti prihvaćena prema zajedničkim kriterijumima, tj. ne mogu se registrovati razlike između budnosti i spavanja. Kratki periodi povećane aktivnosti se mogu smenjivati sa kratkim periodima mirovanja. Pokreti očiju su retki i respiracije su kontinuirano iregularne. Trzaji vilice, ponavljani klonus brade i spori tonični položaj su česti, a i jedno i drugo je povremeno teško razlikovati od epileptičkog napada. EEG snimak je uglavnom diskontinuiran, sa kratkim periodima kontinuirane EEG aktivnosti koja može da traje 1 minut. Obrazac aktivnog perioda koji se naizmenično smenjuje sa periodima spavanja je diskontinuirani ili “trace discontinu” obrazac. On se sastoji od pražnjenja između 0.5-14 Hz, 50-300  $\mu$ V). Između pražnjenja su periodi inaktivne ili ravne osnovne aktivnosti koja može da traje od nekoliko sekundi do preko 2 minuta. Ovaj obrazac na manje upečatljiv način i kraćeg trajanja može da perzistira sve do 34-36 koncepcijskih nedelja u ne-REM spavanju. Difuzna delta pražnjenja se često vidaju tokom kontinuiranog ili diskontinuiranog perioda u centralnim i temporalnim regionima, kao i na verteksu. Talasi monoritmičke alfa i/ili teta aktivnosti se vidaju uglavnom u okcipitalnom regionu. Ovaj prolazni obrazac može da traje 6-10 s, asinhrono ili asimetrično (2,26).

#### 1.9.3.4 Konceptski uzrast od 29. do 31. nedelje

U uzrastu od 29. do 31. koncepcijske nedelje ciklična organizacija stadijuma još uvek je veoma labilna i ostaje neizdiferencirana (2,26,27). U EEG-u diskontinuirane epohe još dominiraju, ali im je trajanje kraće (45% snimka), bez diferencijacije između budnosti i stadijuma spavanja. Opservacija ponašanja naznačava periode kada pokreti tela i očiju postaju jasno više istaknuti, a respiracije su više iregularne tokom kontinuiranih perioda EEG-a, indikujući rani REM ili aktivno spavanje; mada nema osnovne razlike između aktivnog i tihog spavanja. Okcipitalna delta aktivnost je sve češća. Delta četke su obilne. Jedinstvena karakteristika ovih koncepcijskih nedelja je da se veći broj delta četki javlja tokom aktivnog ili REM nego tokom tihog ili ne-REM spavanja. Suprotan trend počinje oko 34-36. nedelje koncepcije. Mada delta četke dominiraju kasnije preko okcipitalnog i centralnog regiona, u ovim koncepcijskim nedeljama imaju tendenciju da su više difuzne, često preko temporalnih regiona; ovo izaziva ponekad teškoće u razlikovanju delta četki i tranzienata visoko voltirane temporalne teta. Ova pražnjenja teta aktivnosti, do 200  $\mu\text{V}$ , još uvek se javljaju u ovom uzrastu, pretežno u temporalnim regionima. Teta, kao i alfa frekvencije mogu da budu izmešane i neki neupadljivi oštri elementi mogu da budu prisutni. U 31. nedelji, pražnjenja mogu da budu izmešana sa veoma izraženim ostrim talasima temporalne dominacije. Koristan razvojni marker je pojava "testeraste teta" aktivnosti (2,26,27).

#### 1.9.3.5 Konceptski uzrast od 32. do 34. nedelje

U uzrastu od 32. do 34. koncepcijske nedelje se javlja diferencijacija između budnosti, aktivnog spavanja i mirnog spavanja. Pokreti tela i očiju imaju više fazični nego tonični obrazac, a pokreti očiju se javljaju češće u serijama, tako da se jasnije diferenciraju ciklusi REM ili aktivnog spavanja od ne-REM ili mirnog spavanja. U ne-REM segmentu spavanja nema pokreta, osim pokreta usta i jezika i povremenih miokloničnih trzaja. Varijabilnost respiracija ima tendenciju da perzistira, ali kratke epohe regularnih respiracija su prisutne. Prelazni stadijumi spavanja su obilni i prisutni u većem procentu nego kod starije novorođenčadi (2,26,27). U mirnom spavanju se beleže periodi diskontinuirane aktivnosti, a u aktivnom spavanju je prisutna iregularna difuzna spora aktivnost. U budnom stanju dominira delta aktivnost, uz superponovanu teta aktivnost. Tokom budnosti i REM (aktivnog spavanja) EEG osnovna aktivnost povremeno postaje više kontinuirana, mada i dalje postoje dugi periodi diskontinuiteta. Sinhrona delta frekvencije različitih amplituda (30-120  $\mu\text{V}$ ) još uvek dominiraju, a prekidane su nasumičnim inaktivnim periodima. Delta četke su još obilne, sa tendencijom javljanja više preko rolandičnih i okcipitalnih regiona. Tokom stanja mirovanja (tiho, ne-REM spavanje), EEG još pokazuje "trace diskontinu" obrazac sa različitim trajanjem

inaktivnih epoha, ali one su znatno smanjene nego kod mlađih prematurusa. Kontinuirana iregularna difuzna spora aktivnost sa „talasima prematuriteta“ je češća u aktivnom spavanju. Najznačajnija karakteristika ovog uzrasta je značajan porast multifokalnih oštrih talasa koji se javljaju sporadično u budnosti i u oba stadijuma spavanja. Oštro konturirana aktivnost dominira u temporalnom i centralnim regionima, dok se pozitivni temporalni oštri talasi često vide sinhrono ili nezavisno. Reaktivnost na stimulaciju se javlja u ovom konceptijskom uzrastu. Nespecifične EEG promene su indukovane taktilnom ili bolnom stimulacijom, obično sa naglom atenuacijom ili desinhronizacijom osnovne aktivnosti. Fotostimulacija od 4-10 Hz uzrokuje „driving“ odgovor kod 64% novorođenčadi, a auditivna stimulacija uzrokuje verteksne šiljke (2,26,27,33). Ovo je u suprotnosti sa manje karakterističnim odgovorom u većoj konceptijskoj starosti. Iznenadni, glasni auditivni stimuli efikasnije proizvode EEG promene nego vizuelni ili taktilni stimuli. Smatra se da su takvi periodi desinhronizacije povezani sa psihofiziološkom osobinom navikavanja i mogu da predstavljaju elektrografsku prezentaciju perceptivne memorije i diskriminatornu funkciju novorođenčadi. Prelazni stadijumi spavanja su prisutni u većem procentu nego kod starije novorođenčadi, ali je varijabilitet veliki između novorođenčadi, kao i kod istog novorođenčeta, čime je prelazni stadijum nepouzdan merilo za procenu konceptijskog uzrasta (2,26,27).

#### 1.9.3.6 Konceptijski uzrast od 34. do 37. nedelje

Od 34. do 37. konceptijske nedelje dominiraju ciklična izmena između budnosti i spavanja, kao i duži vremenski periodi kontinuiranog EEG-a. Tokom REM spavanja su prisutne serije brzih pokreta očiju, česti pokreti tela, snižen mišićni tonus i iregularne respiracije. U ne-REM spavanju se registruju jedino retki pokreti očiju, mirovanje tela, povišen mišićni tonus i regularne respiracije (33). Preovladava kontinuirana EEG aktivnost koja obuhvata izmešane delta i teta talase obično niže amplitude (20-100  $\mu$ V). Delta četke se još uvek javljaju u REM spavanju, ali je sada njihov broj mnogo niži nego u ne-REM spavanju, a perzistiraju primarno preko temporalnog i okcipitalnog regiona. One se progresivno smanjuju između 34. i 37. konceptijske nedelje. U ne-REM fazi diskontinuitet perzistira, mada periodi inaktivnog EEG-a između pražnjenja postaju progresivno kraći. Tokom najvećeg dela intervala između pražnjenja prisutna je aktivnost veća od 20  $\mu$ V, je a i kratki periodi (manje od 3s) aktivnosti niže amplitude još uvek se mogu videti. Manje multifokalnih oštrih talasa se javlja između pražnjenja, a oni imaju tendenciju da budu inkorporirani u komplekse pražnjenja. Mada, frontalni oštri talasi perzistiraju ili su čak češći i

više amplitude. Karakteristična promena u ne-REM fazi, koja se javlja između 34. i 37. koncepcijske nedelje je početak "trace alternant" koji predomina u 37. koncepcijskoj nedelji do posle termina. On zamenjuje "trace discontinu" mladih prematurusa. Period mirovanja se sada sastoji od aktivnosti koja može prevazilaziti 15  $\mu$ V sa većom mešavinom bržeg ritma niske amplitude. Reaktivnost na stimuluse sada je prisutna u svim stadijumima, sa nespecifičnim odgovorom u vidu difuzne atenuacije ili, ređe, povećanja amplitude osnovne aktivnosti (2,26).

#### 1.9.3.7 Koncepcijski uzrast od 38. do 42. nedelje

U uzrastu od 38. do 42. koncepcijske nedelje elektrografski i poligrafski obrazac je u potpunosti razrađen. Mogu da se identifikuju naizmenični periodi budnosti i spavanja, kao i ciklične promene između 4 segmenta stadijuma spavanja (2,26,27). Jedino u tihom spavanju snimak ima diskontinuirani karakter - „trace alternant“. Dva segmenta aktivnog spavanja zauzimaju 50% vremena spavanja terminske novorođenčadi i obuhvataju obrazac mešovite frekvencije i iregularan obrazac niske amplitude kojim započinje i završava se ciklus spavanja. Segment tihog spavanja se sastoji od sporog segmenta visoke amplitude i "trace alternant" segmenta i čini 10-15% ciklusa. Značajna količina alfa aktivnosti je izmešana posteriorno i anteriorno. Ovaj obrazac se može videti tokom budnosti ili u aktivnom spavanju. Dva segmenta tihog spavanja, spor obrazac visoke amplitude i "trace alternant" zauzimaju drugu i treću poziciju u ovom idealnom EEG ciklusu spavanja. Spor obrazac visoke amplitude je sasvim kratak, 4-6% ciklusa i brzo ga smenjuje "trace alternant". Frontalni oštri talasi mogu biti obilni, posebno tokom tihog spavanja, uglavnom su bilateralni i sinhroni, ređe asimetrični. Interhemisferična sinhronija između homologih regiona je značajno poboljšana kod terminske novorođenčadi i ona u spavanju treba da iznosi 100%. Obrazac delta četke se povremeno javlja tokom tihog spavanja, ali je redak i izolovan, primarno u temporalnom i centralnom regionu. Spavanje može da bude raščlanjeno na 64% tihog (sporog, ne-REM) i 36% aktivnog (brzog, REM) spavanja. Srednji oblik sa izmešanim osobinama REM i ne-REM spavanja može da postoji (2,26,27).

#### 1.9.3.8 Koncepcijski uzrast od 43. do 44. nedelje

U ovom uzrastu kontinuirani obrazac sporih talasa treba da bude dominantan tokom ne-REM spavanja (33). Vretena spavanja se obično javljaju sa 2-3 meseca, ali se mogu videti i ranije, sa 4-5 nedelja, a frontalni oštri talasi se normalno beleže do 3-4 nedelje nakon rođenja. U ovom uzrastu, zdravo novorođenče je ušlo u perinatalni EEG obrazac, koji

treba razlikovati od odojačkog EEG obrasca koji počinje između 4. i 10. nedelje posle rođenja, tj. 44-50 koncepcijskih nedelja (2,26,27).

#### **1.9.4 Patološki EEG obrasci**

Razlikovanje normalnih od patoloških obrazaca u novorođenačkom uzrastu je veoma teško, nekada čak nemoguće. Svaki epileptiformni grafoelement za sebe može da se javi nezavisno u EEG-u zdravog novorođenčeta (2).

EEG abnormalnosti kod novorođenčadi se mogu podeliti u 3 velike kategorije: 1) abnormalnosti osnovne aktivnosti, 2) paroksizmalni obrasci (interiktalni oštri talasi i šiljci, iktalne EEG abnormalnosti), 3) abnormalnosti u organizaciji stadijuma i EEG maturaciji. Prva kategorija je često najbolji prognostički indeks, što je sugerisao i Watanabe 1980. godine (2).

Opseg EEG normalnosti kod prematurusa je teže definisati nego kod terminske novorođenčadi; otuda su EEG kriterijumi za signifikantne abnormalnosti kod prematurusa manje čvrsti nego za novorođenčad rođenu u terminu. Zbog veće labilnosti bioelektričnih obrazaca kod prematurusa, serijska snimanja su preduslov za korektnu interpretaciju. Nedeljna ili dvonedeljna snimanja prematurusa u riziku su čak neophodnija nego za terminsku novorođenčad, i pre imaju prognostički značaj nego što doprinose postavljanju specifične dijagnoze. Prognozi sa većom pouzdanošću doprinosi analiza osnovne aktivnosti nego iktalne promene (2).

##### 1.9.4.1 Abnormalnosti osnovne aktivnosti

###### *1.9.4.1.1 Inaktivni ili izoelektrični obrazac*

Ovaj obrazac predstavlja najekstremniju abnormalnost amplitude i karakteriše se cerebralnom aktivnošću ispod 5  $\mu$ V ako se koriste povećana senzitivnost, duga vremenska konstanta i duge interelektodne distance. Neki autori zahtevaju potpuno odsustvo električne cerebralne aktivnosti (76). Gubitak reaktivnosti na senzorne stimulse obično je udružen sa ovim teškim stepenom abnormalnosti. Snimanje mora da bude izvedeno na zadovoljavajući način i da dovoljno dugo traje da bi se isključili potencijalni ciklusi spavanja. U odsustvu postiktalnog stanja, hipotermije, intoksikacije lekovima kao što su barbiturati ili diazepam, ili teškog poremećaja gasova u krvi, kao što je nizak parcijalni pritisak kiseonika, ovaj obrazac nosi veoma nepovoljnu prognozu i udružen je sa visokim mortalitetom – do 90% (77) i teškim neurološkim sekvelama. Obdukcioni nalaz mozga preminule novorođenčadi sa izoelektričnim snimkom pokazuje rasprostranjenu encefalomalaciju i ishemijsku neuronsku nekrozu; cerebralni korteks, corpus callosum, talamus, srednji mozak i pons pokazuju umerena do teška



oštećenja, a oštećeni su i bela masa, cerebelum, hipotalamus i medula spinalis. Izoelektrični obrazac se može sresti u različitim kliničkim stanjima, kao što su masivna intraventrikularna i intrakranijalna hemoragija ili teška asfiksija (anoksija i cirkulatorni deficit), ili kao rezultat bakterijskog meningitisa, encefalitisa (HSV), teških genetskih metaboličkih sindroma (neketonska hiperglicinemija) ili kongenitalnih malformacija, kao što je hidranencefalija (34). Kod prematurusa treba biti oprezan, pošto su dugi periodi inaktivne osnovne aktivnosti normalni za neke konceptijske uzraste, a takođe i nedostatak reaktivnosti na stimulaciju može biti loš ili odsutan kod veoma mladih prematurusa (2,31,33). Kod neke novorođenčadi, ovaj inaktivni EEG može da pokaže izolovane ili kratke potencijale visoke amplitude, što sugerise prisustvo dela neokorteksa koji je sposoban da produkuje ictalna pražnjenja, povremeno čak i neprekidna. Kada se suoči sa ovim obrascem, neurofiziolog bi trebalo da sugerise da se urade cerebralni evocirani potencijali. Moždani auditivni evocirani potencijali se urade najlakše i najbrže, a korisni su u postavljanju dijagnoze ireverzibilne moždane kome. Ako prvi EEG pokaže ovaj obrazac, preporučuju se ovi evocirani potencijali i ponavljana EEG snimanja (2,31).

#### *1.9.4.1.2 Paroksizmalni ili "burst suppression" obrazac*

Ovaj obrazac se karakteriše prolongiranim periodima osnovne aktivnosti veoma niske amplitude (ispod 5, 10 ili 15  $\mu$ V) ili inaktivne osnovne aktivnosti trajanja 2-10 s (nekada i više od 10 s) koje prekidaju pražnjenja aktivnosti. Pražnjenja mogu da budu visoke ili, ređe, niske amplitude, mogu da traju 0.5 s do preko 10 s i mogu da sadrže iregularne spore delta i teta talase prošarane oštrim talasima ili samo pojedinačne visoko voltirane delta talase sa ili bez oštarih komponenti. Pražnjenja su sinhrona i asinhrona između hemisfera. U najtežem slučaju, ovaj obrazac je nepromenljiv, minimalno izmenjen dejstvom stimulusa i perzistentan kroz sve stadijume ponašanja, budnost i oba stadijuma spavanja. Ovaj obrazac bi trebalo razlikovati od sličnog koji se javlja kod prematurusa ("trace discontinu"), kao i od normalnog obrasca karakterističnog za ne-REM spavanje ("trace alternant"). Konceptijski uzrast novorođenčeta mora biti poznat pre definitivnog identifikovanja ovog obrasca da bi se napravila takva diferencijacija. "Trace alternant" se razlikuje od "burst suppression" po prisustvu više amplitude u intervalu između pražnjenja, reaktivnosti na stimulaciju i zadržavanju EEG karakteristika koje su normalne za odgovarajući konceptijski uzrast – delta četke, temporalna teta, frontalni oštri talasi. Takođe, "burst suppression" obrazac ima mnogo duže inaktivne periode osnovne aktivnosti između pražnjenja. Da bi bilo moguće utvrditi da li se radi o "burst suppression" obrascu ili o "trace alternant" potrebno je da snimak traje

dovoljno dugo. Suprotno od normalnog diskontinuiranog obrasca “trace discontinue”, “burst suppression” je nepromenljiv i nije udružen sa drugim osobinama karakterističnim za EEG novorođenčadi različitih koncepcijskih uzrasta. Kod mladih prematurusa se preporučuju serijska snimanja. Najpouzdaniji pokazatelj za razlikovanje patološkog obrasca “burst suppression” od ontogenetski normalnog “trace discontinu” je tačan koncepcijski uzrast novorođenčeta. “Burst suppression” najavljuje nepovoljnu prognozu; opisano je da 4 od 6 terminske novorođenčadi sa ovim obrascem završi letalnim ishodom, a preživeli imaju teške neurološke sekvele (77). Opisane su i modifikovane forme ovog obrasca kod kojih postoji reaktivnost na stimulaciju. U ovim slučajevima su neurološki deficiti blaži (48). “Burst suppression” obrazac se javlja u različitim kliničkim stanjima, kao što su hipoksično-ishemijska encefalopatija, perinatalni cerebrovaskularni insult, encefalitis, meningitis, urođene greške metabolizma koje zahvataju CNS (neketonska hiperglicinemija, poremećaji ciklusa uree, poremećaj metabolizma aminokiselina sa račvastim bočnim ostatkom, zavisnost od piridoksina, molibden kofaktor deficit, poremećaj metabolizma biotina), kao i kod kongenitalnih moždanih malformacija (Aicardiev sindrom, hemimegalencefalija, porencefalija), neonatalnih epileptičkih encefalopatija - rana mioklonična encefalopatija, Ohtahara sindrom (2,31,33,78). Posle 42-46. nedelje života ovaj obrazac može da nestane. On može ponovo da se javi kasnije u detinjstvu, npr. u spavanju kod odojčadi sa infantilnim spazmima i hipsaritmijom. Retko, “burst suppression” se može javiti samo na jednoj hemisferi, npr. kod Sy Aicardi, a ova deca kasnije imaju hemihipsaritmiju (2,31). Pošto je sličan EEG obrazac karakterističan za veoma mlade prematuruse (“trace discontinu”) koji se kasnije razvijaju normalno, najbolje je smatrati ga abnormalnim samo u koncepcijskom uzrastu od 30 nedelja i više. Serijska snimanja su suštinska za ovu EEG klasifikaciju koja nosi implikacije podjednako loše kao ona dobijena kod terminske novorođenčadi. Svi prematurusi sa ovim obrascem ili umru ili imaju ozbiljne neurološke sekvele (2,31).

#### *1.9.4.1.3 Obrazac niske amplitude kroz sve stadijume*

Ova abnormalnost amplitude osnovne aktivnosti se javlja kada postoji nediferenciran obrazac niske amplitude 5-15  $\mu\text{V}$  tokom budnosti i 10-25  $\mu\text{V}$  u spavanju. Mada se razlika u amplitudi između stadijuma spavanja može registrovati, većina snimaka ima perzistentno nisku amplitudu bez diferencijacije stadijuma (31). Ovaj obrazac se razlikuje od izoelektričnog ili inaktivnog obrasca samo u stepenu amplitudne atenuacije, a od “burst suppression” obrasca po odsustvu pražnjenja. Snimak niske amplitude se može opservirati u neonatalnim encefalopatijama (uključujući HIE), kongenitalnom hidrocefalusu, teškim

intrakranijalnim hemoragijama, kao što su veliki subduralni hematomi, kod toksičkih i metaboličkih poremećaja. Serijsko snimanje je suštinsko za opservaciju perzistencije ovog obrasca tokom 1-2 nedelje nakon rođenja. Prolazan obrazac niske amplitude može da se javi postiktalno ili u sklopu različitih toksičnih, metaboličkih poremećaja ili zbog primene lekova. Ovaj obrazac može da bude udružen sa iktalnim EEG abnormalnostima (33). Ako se isključe kefalhematom, jatrogeni skalp edem ili tehničke greške (asimetrično postavljene elektrode, razmazivanje elektrodne paste, znojenje...), prognoza je nepovoljna, posebno ako perzistira posle prve nedelje života (2,31). Fokalna atenuacija osnovne aktivnosti predstavlja snimke koji su perzistentno atenuisani preko samo jednog regiona poglavine bez zahvatanja druge hemisfere. Često su udruženi sa fokalnim ili lateralizovanim neuropatološkim lezijama (31).

#### *1.9.4.1.4 Obrazac interhemisferične asimetrije amplitude*

Ovaj obrazac se sastoji od nepromenljive asimetrije amplitude čija je razlika veća od 50% između hemisfera. Prolazna ili blaga asimetrija napona verovatno nema patološki značaj. Više regionalna ili fokalna asimetrija se smatra samo umereno patološkom, sa manje od 50% razlike u amplitude. Ako voltažna asimetrija dostiže oko 50% ili iznad i prisutna je u različitim stadijumima, to obično korelira sa osnovnim strukturnim abnormalnostima hemisfere sa nižom voltažom, kao što su: intraparenhimska hemoragija, ishemijske lezije, krupne anatomske lezije, kao što su porencefalična cista ili drugi pre- ili postnatalni vaskularni akcidenti, intraventrikularni tumori, ili retko kongenitalne malformacije. Potrebno je isključiti postojanje kefalhematoma, edema poglavine ili tehničke greške, kao što su asimetrično postavljene elektrode, razmazivanje elektrodne paste, znojenje... (2,31). Veliki unilateralni subduralni hematoma koji mogu da dovedu do ovakve asimetrije su retki u ovom uzrastu. Serijsko snimanje je korisno u proceni ovog obrasca koji kasnije može da bude udružen sa drugim EEG abnormalnostima, kao što su iktalni fenomeni. Iktalna pražnjenja superponovana na ovu patološku osnovnu aktivnost prave relativno redak primer fokalnog iktalnog fenomena kod novorođenčeta koje odgovara osnovnim anatomskim lezijama (2). Kod ovih patoloških snimaka može da postoji relativni nedostatak ili čak odsustvo delta četki koje bi trebalo da obiluju u EEG-u novorođenčeta istog konceptijskog uzrasta. Unilateralno odsustvo ili znatno smanjenje delta četki je patološka karakteristika koja je često udružena sa interhemisferičnom asimetrijom amplitude i sugeriše osnovnu patologiju. Smatra se da je teško ili umereno patološka, u zavisnosti od perzistencije obrasca koji se očekuje u odgovarajućem konceptijskom uzrastu. Ovakav obrazac je udružen sa kompromitovanim neurološkim ishodom, smrtnim ishodom ili teškim sekvelama (20).

#### *1.9.4.1.5 Difuzno spora osnovna aktivnost*

Ovaj difuzni delta obrazac se sastoji uglavnom od nepromenljivih difuznih delta talasa (0,5-1 Hz) sa minimalno teta ritma, nereaktivnih na senzorne stimuluse, amplitude 20-100  $\mu$ V. Prisutan je u budnosti i u spavanju, sa lošom reakcijom na stimulaciju. Ako traje posle druge nedelje terminske novorođenčadi, smatra se da je prognoza loša (2,31). Nepromenljiv i difuzno distribuiran delta ritam se beleži tokom prve nedelje života, ali se može videti i u vreme oporavka nekoliko nedelja posle rođenja. Ovaj obrazac se ne viđa često. Njega ne treba pomešati sa uobičajenim delta ritmom koji uglavnom zahvata anteriorne regione i javlja se kao normalna varijanta terminske novorođenčadi, kao slučajni frontalni oštri talasi, označen kao "prednja spora disritmija" (2,31).

#### 1.9.4.2 Paroksizmalni obrasci

##### *1.9.4.2.1 Interiktalni oštri talasi i šiljci*

###### *1.9.4.2.1.1 Temporalni i centralni oštri talasi*

Oštri talasi se definišu kao oštro konturirani talasi kratkog trajanja koji se jasno razlikuju od osnovne aktivnosti. Kada su novorođenčad u pitanju, ostrim talasima se smatraju oni talasi koji traju od 100 do 500 ms, a oni talasi koji traju kraće od 100 ms su šiljci. Nekoliko karakteristika može da pomogne u razlikovanju normalnih od patoloških šiljaka i oštrih talasa. Uglavnom, epileptiformne promene koje su česte i multifokusne ili se perzistentno javljaju u svim stadijumima mogu imati patološki značaj. Mogu biti polifazični i smatraju se patološkim nalazom ako se javljaju u atenuiranom delu diskontinuiranog obrasca ili perzistiraju u toku celog jednog stadijuma spavanja. Više od 5 šiljaka ili oštrih talasa na sat sugerišu abnormalnost (44,79). Pojava oštrih talasa 2-3 puta u toku jednočasovnog snimanja, smatra se normalnim nalazom u novorođenačkom periodu. Oni bi trebalo da potpuno nestanu u uzrastu od 49 nedelja. Većina novorođenčadi sa potvrđenim konvulzijama ima interiktalni snimak sa abnormalnostima osnovne aktivnosti i većim brojem šiljaka i oštrih talasa, češće od 2 u minutu, obično u nizovima, centrottemporalno lokalizovanim. Smatra se da ovakav nalaz ukazuje na „snižen konvulzivni prag“. Međutim, ovakav interiktalni EEG nije dijagnostički za neonatalne konvulzije. Ukoliko je novorođenče dobrog opšteg stanja, ima normalnu osnovnu aktivnost i eksces oštrih talasa, u diferencijalnoj dijagnozi dolazi u obzir hipokalcemija ili blaga subarahnoidalna hemoragija. Pražnjenja visoko voltiranih oštrih talasa na nisko voltiranoj osnovnoj aktivnosti ukazuju na lošu prognozu i javljaju se kod anoksije, kongenitalnih infekcija i malformacija (73,80).

#### 1.9.4.2.1.2 Pozitivni oštri talasi (Rolandični, temporalni)

Pozitivni oštri talasi su nazvani “*Rolandični pozitivni oštri talasi*”, takođe i “*spori pozitivni šiljci*”. Javljaju se uglavnom kod prematurusa. To su površinski pozitivni, široki, oštri talasi (100 do 300 ms), visoko voltirani (60-200  $\mu$ V), bilateralni ili unilateralni, lokalizovani preko rolandičnih regiona (C3-C4), centralnog verteksnog ili temporalnih regiona. Ovakav obrazac se vidi pojedinačno ili u kratkim pražnjenjima. Najčešće se snimaju između 5. i 8. postnatalnog dana a iščezavaju sa 3 ili 4 nedelje života. Opisao ih je Cukier (1972. godine) i smatrao da su patognomoničan znak za intraventrikularnu hemoragiju (IVH). U stvarnosti, mogu se videti obično kao pojedinačan talas kod nekih malih prematurusa (od 28. do 32. koncepcijske nedelje) koji nemaju CNS abnormalnosti i kod kojih je ishod povoljan. Uprkos njihovim paroksizmalnim karakteristikama koje mogu da sugerišu epileptiformni značaj, pozitivni rolandični talasi ne koreliraju sa iktalnim fenomenom. Mogu da se jave kod drugih tipova intracerebralnih hemoragija (subependimalnog krvavljenja ili IVH), kod hidrocefalusa, meningitisa, urođenih poremećaja metabolizma i takođe kod periventrikularne leukomalacije uzrokovane asfiksijom i hipoksično-ishemične encefalopatije (2). Dok kod normalnih prematurusa prolazni pozitivni oštri talasi nestanu, njihovo prisustvo kod novorođenčadi od 32 koncepcijske nedelje i starijih je patološka karakteristika. Njihova klinička prognoza nije dovoljno jasna, mada mogu da budu udruženi sa patologijom koja uključuje lezije duboke bele mase. Registrovana su dva tipa Rolandičnih oštrih talasa. Tip A je izolovan ili javlja se u vremenskim intervalima (od 1 s ili većim), i ukazuje na lošu prognozu. Tip B se sastoji od pražnjenja rolandičnih oštrih talasa (trajanja 3-7 sekundi) i javlja se i kod novorođenčadi sa dobrom prognozom. Pozitivni temporalni oštri talasi kod terminske novorođenčadi maksimalno su izraženi iznad srednjih temporalnih regiona a imaju slične morfološke karakteristike kao Rolandični oštri talasi i povezani su sa strukturnim moždanim lezijama (2,33,81).

#### 1.9.4.2.1.3 Periodična lateralizovana pražnjenja

Ovaj obrazac se sastoji od stereotipnih ponavljanih kompleksa koji su razdvojeni skoro identičnim intervalima nisko voltirane osnovne aktivnosti, mešovite frekvencije. Oni se, prema definiciji, ponavljaju na 1 do 2 s, najkraće u toku 10 minuta ili obuhvataju najmanje 20% snimka, bez promene morfologije i frekvencije (31). Ovaj obrazac se javlja na abnormalnoj osnovnoj aktivnosti i kod novorođenčadi sa poremećenim stadijumima spavanja. Kod prematurusa su ova pražnjenja lokalizovana parasagitalno, kod terminske novorođenčadi temporalno, a prediktor su nepovoljnog neurološkog ishoda. Kod terminske novorođenčadi su u većoj meri - 80% udružena sa napadima, nego kod prematurusa - 35% (31). Periodična

pražnjenja mogu predstavljati elektrografske napade (82). Periodična lateralizovana epileptiformna pražnjenja (PLEDs) su obično udružena sa akutnim vaskularnim, infektivnim ili traumatskim lezijama mozga. Mada su udružena sa akutnim strukturnim moždanim lezijama, javljaju se i prateći napade sa ili bez strukturnih lezija i kod bolesnika sa hroničnim encefalopatijama. Akutna HIE je predominantna etiologija udružena sa periodičnim pražnjenjima kod terminske novorođenčadi, dok je više različitih etiologija prisutno kod prematurusa. Periodična pražnjenja se mogu javiti i kod encefalitisa uzrokovanog Herpes simplex virusom ili kod asfiksije, ali nisu patognomonična za bilo koje specifično stanje. Periodični kompleksi kod novorođenčadi sa encefalitisom uzrokovanim herpes virusom manifestuju se u vidu multifokalnog periodičnog obrasca (na 4-14 s), sa pražnjenjima oštih talasa iz nekoliko fokusa. Beleži se u prve dve nedelje bolesti, a kasnije evoluira u niskovoltiran ili inaktivan EEG ili visokofrekventna elektrografska pražnjenja (31,80,81).

#### *1.9.4.2.2 Iktalne EEG abnormalnosti*

Iktalni obrasci kod novorođenčadi su ritmička pražnjenja koja se sastoje od talasa slične morfologije koji se tokom evolucije menjaju u frekvenciji, amplitudi i električnom polju. Neki autori klasifikuju pražnjenja kao iktalna ako traju 10 sekundi, dok drugi zahtevaju trajanje od najmanje 20 sekundi. Mada, postoje dobro dokumentovani klinički električni napadi trajanja svega nekoliko sekundi (26,31). Neki autori preporučuju da bilo kakva ritmička pražnjenja udružena sa kliničkim promenama treba smatrati za iktalni događaj, dok ritmička pražnjenja koja traju 10 s ili duže treba smatrati za EEG događaj, bez obzira da li su udružena sa promenama ponašanja (33). Sa porastom uzrasta, električna aktivnost napada postaje češća i duža u trajanju (26,31).

##### *1.9.4.2.2.1 Fokusni ili unifokusni iktalni obrazac*

Ovaj obrazac podrazumeva pražnjenja fokalnih šiljaka ili oštih talasa koja najčešće počinju iznad rolandičnih regiona, ređe iznad temporalnih. Dok inicijalno amplituda može biti niska, ona obično raste kako se frekvencija smanjuje (33). Iktalne promene mogu da se šire sporo do susednih area ili na homologe aree suprotne hemisfere, ali bez nezavisnih fokusa. Frekvencija ovih pražnjenja varira od 5-10 Hz. Često dobro korelira sa perifernim fokalnim kloničnim napadom (31). Ovaj obrazac nije tako čest kod prematurusa kao kod terminske novorođenčadi, ali se neprekidna fokusna monoritmička EEG pražnjenja koja mogu da se šire na homologe regione suprotne hemisfere mogu javiti čak pre 32 koncepcijske nedelje (2). Ako ne postoje abnormalnosti osnovne aktivnosti ili stadijuma, ovaj obrazac, u principu, ima dobru prognozu. Suprotno, fokalna iktalna pražnjenja sa niskom amplitudom i

neorganizovanom osnovnom aktivnošću su udružena sa strukturnim lezijama i većim rizikom za sekvele (31). Iktalna fokusna EEG pražnjenja nisu neophodno indikator osnovne lezije jer se često javljaju u kontekstu prolaznih metaboličkih poremećaja koji prate blag hipoksično-ishemijski događaj ili subarahnoidalnu hemoragiju. U ovim situacijama osnovna aktivnost i organizacija stadijuma su obično normalni, a prognoza je dobra. Slična fokusna iktalna pražnjenja se mogu javiti kod stečenih ili kongenitalnih moždanih lezija. Kod ove novorođenčadi EEG često pokazuje abnormalnosti osnovne aktivnosti, kao što su interhemisferična asimetrija amplitude ili fokalna atenuacija (33).

#### 1.9.4.2.2.2 Fokusni pseudo-beta-alfa-teta-delta iktalni obrazac

Pseudo delta-teta-alfa-beta aktivnost se sastoji od ritmičnih monomorfni talasa opsega od 0,5-15 Hz koji liče na normalnu osnovnu aktivnost. Njihova amplituda varira od niske (20-30  $\mu$ V) do visoke (200  $\mu$ V), koja postaje viša na sporijim frekvencijama. Mogu se javljati generalizovano ili fokalno. Iktalni obrazac može da počne sa bržom frekvencijom (iznad 12 Hz), obično niže amplitude, ili može da počne talasima od 8-12 Hz koji se usporavaju do 4-7 Hz, a onda do 0,5-3 Hz. Otuda termin pseudo-beta-alfa-teta-delta pražnjenje. Njihove grupe frekvencija se kombinuju na različite načine i neka pražnjenja pokazuju samo jednu od ovih grupa frekvencija (2). Periferna ekspresija može biti suptilna. Drugi tipovi napada sa ovim EEG obrascem su tonični ili mioklonični. Mnoga od ovih iktalnih pražnjenja se vide u kontestu patološke osnovne aktivnosti i/ili patološke organizacije stadijuma. One se često javljaju kod novorođenčadi sa teškim hipoksično-ishemijskim insultima, posle IVH, kod novorođenčadi sa urođenim metaboličkim defektima, ili sa različitim hromozomskim i disgenetskim abnormalnostima mozga. Ovaj obrazac korelira sa nepovoljnim ishodom, mada se neka deca razvijaju normalno (2,33). Ovaj obrazac se ne viđa često kod prematurusa. Kratke epizode visoko voltiranog beta ritma javljaju se kod prematurusa sa različitim CNS poremećajima i u EEG-u koji ima tešku abnormalnost osnovne aktivnosti. Obično nije udružen sa jasno prepoznatim kliničkim napadima. Fokalna iktalna pražnjenja lična delta ritmu (delta-like) se umesto toga viđaju kod prematurusa, često kod onih sa kongenitalnim CNS malformacijama, ali i kod drugih stečenih encefalopatija. Manje često, talasi slični alfa ritmu (alfa-like) se viđaju fokusno i ponovo se javljaju kod prematurusa sa značajnim moždanim oštećenjima. Pseudo delta i pseudo alfa pražnjenja su udružena sa drugim EEG abnormalnostima. Fokalna iktalna pražnjenja u teta grupi imaju više benignu implikaciju, posebno kada su druge EEG karakteristike normalne za konceptijski

uzrast. Treba biti svestan da pražnjenja oštih teta talasa liče na iktalni fenomen, a da su često normalan događaj kod prematurusa između 29 i 31 nedelja koncepcije (2).

#### 1.9.4.2.2.3 Multifokusni iktalni obrazac sa abnormalnom osnovnom aktivnošću

Karakteristike ovog obrasca su iktalna EEG pražnjenja sa početkom koji je nezavisno ili simultano, iz dva ili više fokusa. Oni mogu biti kao fokalni obrazac brze frekvence ili frekvencije mogu varirati od trenutka do trenutka. Osnovna aktivnost je obično abnormalna, ili mogu da budu značajno poremećeni stadijumi. Klinički napadi variraju; najčešći su suptilni ili fragmentarni klonični, anarhični. Viđa se češće kod prematurusa nego kod terminske novorođenčadi. Ako postoji multifokalni iktalni obrazac i potvrđena je abnormalnost osnovne aktivnosti i/ili stadijuma u serijskim snimanjima, takav obrazac je obično udružen sa visokom incidencijom neuroloških sekvela (2,31).

#### 1.9.4.2.2.4 Obrazac pražnjenja niske frekvencije na osnovnoj aktivnosti niske amplitude

Iktalni obrazac se sastoji od stereotipnog, ponavljajućeg, ritmičnog ili pseudoritmičnog paroksizmalnog pražnjenja koje se sastoji od oštih, širokih talasa koji se javljaju sa niskim frekvencijama (oko 0,5-1 Hz). Ova pražnjenja mogu da obuhvate fokusne ili multifokusne regione ili obuhvataju celu hemisferu. Povremeno imaju različitu morfologiju, koju zovemo "dikrotična", i sastoji se od talasa sa dve grbe. Gotovo bez izuzetka ova pražnjenja se javljaju u kontekstu abnormalne osnovne aktivnosti, obično nepromenljive, inaktivne ili obrasca niske amplitude. Ovaj obrazac nije uvek udružen sa konvulzijama, ali ako su prisutne klinički, tip napada je suptilan. Ovaj obrazac korelira često sa značajnim cerebralnim insultom, mada nije patognomoničan za specifičnu etiologiju. Može se javiti nakon asfiksije, posebno ako je postojala i hipotenzija, ili kao rezultat encefalitisa (HSV), prenatalnog virusnog ili postnatalnog bakterijskog meningitisa, ređe se viđa u kasnijim snimcima novorođenčadi sa urođenim greškama metabolizma. Prognoza je obično loša (2). Ovaj obrazac je sličan PLEDS-u – periodičnim lateralizovanim epileptiformnim pražnjenjima koja se viđaju kod starije dece, ali kod PLEDS-a ne postoji evolucija u morfologiji i frekvenciji i on nije udružen sa iktalnim manifestacijama (33). Ovaj obrazac je čest kod prematurusa sa konvulzijama. Činjenicu da se ovakva pražnjenja mogu javiti fokusno ne treba pomešati sa fokusnim iktalnim obrascem prematurusa, kao što etiologija i, posebno, prognoza, dosta variraju između ove dve grupe. Klinički napadi su često suptilni i teško ih je prepoznati tokom EEG pražnjenja. Suprotno od terminske novorođenčadi, prognoza ovog obrasca kod prematurusa je



diskutabilna. Jedino serijska snimanja do termina mogu da predvide klinički ishod sa dovoljnom sigurnošću (2).

#### 1.9.4.2.2.5 Elektrografska pražnjenja bez kliničkog ispoljavanja

Elektrografske napade se tipično sastoje od ritmičnih teta, alfa, delta ili beta talasa ili oštih talasa ili šiljaka koji su fokusni ili multifokusni i variraju u frekvenciji i amplitudi kako napad napreduje. EEG interpretator mora biti svestan da različiti artefakti mogu da liče na EEG napade. Promena lokalizacije, oblika talasa ili frekvencije sugerise da je ritmička aktivnost cerebralna. Cerebralne hemisfere kod novorođenčadi funkcionišu relativno autonomno, pa čak i kada se napad širi, ne mora da se širi na drugu hemisferu (33). Elektrografske konvulzije bez kliničkih ispoljavanja mogu se javiti kod paralizovane novorođenčadi na mehaničkoj ventilaciji ali i kod one koja nisu paralizovana, ali su na visokim dozama antiepileptika, sa teškim oštećenjem mozga i kičmene moždine, ili sa pražnjenjima u „nemim“ regionima. Ova pojava je nazvana „okultne konvulzije“ u studiji od 393 iktalna EEG-a u kojoj je samo 21% imalo periferna ispoljavanja. Ovakav nalaz nosi lošu prognozu kod 89% slučajeva (83).

#### 1.9.4.2.2.6 Klinički napad bez iktalnog obrasca

Ovaj fenomen je redak, obično se javlja kod novorođenčadi sa teškom cerebralnom patologijom. Napadi se mogu sastojati od toničnog položaja, devijacije pogleda, apneje i/ili bradikardije. Otuda je moguće poreklo ovog pražnjenja iz moždanog stabla. Postoje slučajevi kloničnog napada koji su bez uočljivog EEG pražnjenja. Novorođenčad sa ovim fenomenom imaju najlošiju prognozu (2).

*Elektroklinička disocijacija* se definiše kao klinički napad koji se javlja povremeno sa, a povremeno bez elektrografske potvrde. Nekonzistentan elektrografske nalaz na površinskim snimcima može predstavljati napade koji proističu iz fokusa duboko u mozgu, a nekonzistentno se šire kroz anatomske puteve (31).

#### 1.9.4.2.3 Abnormalnosti u organizaciji stadijuma i u EEG indeksima maturacije

U ovoj kategoriji nekada je teško proceniti odstupanja od normalnih standarda. Abnormalnosti u organizaciji stadijuma i u EEG indeksima maturacije mogu se javiti u svim stadijumima koncepcijske starosti, ali se lakše prepoznaju posle 35-37. koncepcijske nedelje, a najbolje nakon termina (2).

#### 1.9.4.2.3.1 Nema prepoznatljivih stadijuma

Ovo je duboki poremećaj u sposobnostima novorođenčadi od 34 koncepcijske nedelje i starijih da razviju ciklične stadijume. On je udružen sa EEG abnormalnostima, obično onim sa nepovoljnom prognozom (inaktivni ili izoelektrični obrazac, obrazac supresija pražnjenje, multifokalni iktalni obrazac sa abnormalnom osnovnom aktivnošću). Odsustvo ciklične organizacije, bez neminovno drugih patoloških EEG obrazaca, može da se vidi kod novorođenčadi u komi različite etiologije. Treba isključiti toksična stanja, koja mogu biti reverzibilna, kao i hipotermiju. Ako u serijskim snimanjima nema promena posle oko 2 nedelje, verovatna je loša prognoza (2).

#### 1.9.4.2.3.2 Promene u procentima vremena stadijuma spavanja

Kod normalne terminske novorođenčadi tokom njihovih prvih 7-12 dana, skoro pola totalnog spavanja se provede u REM, a samo nešto manje u ne-REM, ostalo je prelazno spavanje. Značajne varijacije,  $\pm 20-30\%$  postoje između novorođenčadi i čak kod istog novorođenčeta ako je snimano u razmaku od nekoliko dana. Lekovi, kao što su barbiturati, diazepam, značajno povećavaju ne-REM, a u odgovarajućoj meri smanjuju REM. Slično se dešava kod kernikterusa, Sy Down, kongenitalnog hipotiroidizma. Suprotno, povećan REM se javlja kod novorođenčadi dijabetičnih majki. Kao znakove abnormalnosti smatramo samo veoma izražena odstupanja ukupnog vremena stadijuma spavanja kroz serijska snimanja ili patološko trajanje ranih neonatalnih obrazaca spavanja i gubitak evolucije tokom prvih 4-12 nedelja posle rođenja (2).

Prolazni prekomerni periodi prelaznog spavanja verovatno su uzrokovani prolaznim spoljašnjim i unutrašnjim promenama i nisu od kliničkog značaja. Značaj perzistentnijeg dužeg prelaznog spavanja je nejasno. Takođe, veoma labilno stanje (labile state) se javlja često kod novorođenčadi izložene stresnom delovanju i obično je prolazni fenomen. Ako traje uprkos poboljšanim spoljašnjim faktorima, suregiše lošu prognozu (2).

#### 1.9.4.2.3.3 Abnormalna maturacija ciklusa spavanja i EEG

EEG maturacija napreduje samo prema koncepcijskom uzrastu. Međutim, postoje novorođenčad čiji su EEG obrasci i organizacija spavanja nezreli za njihovu koncepcijsku starost. Takođe, uglavnom prematurusi pokazuju prevremenu EEG maturaciju. Prolazan dismaturitet imaju novorođenčad čija serijska snimanja pokazuju brz oporavak i dostignu odgovarajući perinatalni obrazac tokom neonatalnog perioda. Perzistentan dismaturitet se odnosi na onu novorođenčad kod koje bioelektrična ili organizacija stadijuma nastavlja da zaostaje tokom neonatalnog perioda. Perzistencija dismaturiteta korelira sa lošim ishodom

kod novorođenčadi sa intrakranijalnom hemoragijom, a sa druge strane, kod novorođenčadi sa napadima ne korelira. Ako se tačno zna koncepcijski uzrast i ako serijska snimanja pokažu perzistenciju ili, posebno, pogoršanje EEG indeksa maturacije, sumnja na CNS oboljenje koje uzrokuje zaostajanje u razvoju je opravdana. Tokom prvih 7 dana posle rođenja kod zdrave terminske novorođenčadi, EEG tokom ne-REM faze pokazuje uglavnom epizodični ili "trace alternant" obrazac, sa malo vremena provedenog u kontinuiranom sporotalasnom spavanju. Kako novorođenče sazreva, sporotalasno spavanje progresivno raste u procentima do 4. nedelje posle rođenja kada jasno predominira. "Trace alternant" obrazac perzistira, mada u znatno manjoj meri, do 6-7. nedelje nakon rođenja kod terminske zdrave novorođenčadi. Smatra se da je trajanje "trace alternant" duže od 7-8 nedelja od rođenja znak odložene CNS maturacije. REM spavanje zauzima oko 50% totalnog spavanja tokom prve 2 nedelje nakon rođenja. Ono bi trebalo da se smanji na manje od 25% totalnog vremena spavanja do 7-8. nedelje. Suprotno važi za ne-REM. Značajna odstupanja od ovih normi, uglavnom perzistencija prekomernih iznosa REM posle neonatalnog perioda u rani odojački, verovatno su indikator nekih poremećaja u CNS maturaciji i/ili funkciji. Zdrava terminska novorođenčad tokom prve 3-4 nedelje posle rođenja započinju spavanje sa REM stadijumom, sa ili bez prethodnog prelaznog spavanja. Perzistencija REM početka 4-6 nedelja posle termina postavlja pitanje patologije (2).

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

1. Ispitati prognostičku ulogu elektroencefalograma u proceni dugotrajnog ishoda novorođenčadi sa epileptičkim napadima
2. Odrediti prognostičku vrednost drugih parametara koji su uticali na ishod: perinatalnih faktora, karakteristika epileptičkih napada, odgovora na antikonvulzivnu terapiju i etiologije

### 3.MATERIJAL I METODE

Sprovedena je retrospektivna studija u koju su bila uključena novorođenčad koja su imala epileptičke napade i koja su bila hospitalizovana u Odeljenju Intenzivne nege i terapije Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "Dr Vukan Čupić" u Beogradu u periodu od 01.01.2005. godine do 31.12.2015. godine, a koja su kasnije praćena u neonatološkim i neurološkim konzilijarnim ambulantama i u Odeljenju za ispitivanje i lećenje neuroloških i mišićnih bolesti. Podaci za analizu su dobijeni iz medicinske dokumentacije koja je obuhvatila istorije bolesti i elektroencefalografske (EEG) zapise.

Uključujući kriterijumi su bili: 1. prevremeno rođena i terminska novorođenčad sa epileptičkim napadima koji su dijagnostikovani od strane lekara u Institutu na osnovu kliničkih kriterijuma, 2. novorođenčad sa iktalnim elektroencefalografskim nalazom sa suptilnim ili odsutnim kliničkim manifestacijama, 3. novorođenčad kod kojih je EEG snimanje obavljeno u periodu od 48h nakon napada, 4. period praćenja je bio najmanje 12 meseci.

Isključujući kriterijumi su bili: 1. anamnestički podaci o epileptičkim napadima koji nisu verifikovani klinički ili elektroencefalografski tokom hospitalizacije u Institutu, 2. novorođenčad koja su imala tremor, 3. novorođenčad koja su farmakološki paralizovana, 4. novorođenčad koja sui mala epileptičke napade, ali kod kojih EEG snimanje nije obavljeno u periodu od 48h nakon napada, 5. novorođenčad koja su praćena manje od 12 meseci.

Prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije, prevremeno rođeno dete je ono novorođenče koje je rođeno pre 37. nedelje gestacije, dok su terminska novorođenčad ona novorođenčad koja su rođena posle 37. nedelje gestacije (84). Neonatalni period je definisan kao period koji obuhvata prve 4 nedelje (28 dana) nakon dostizanja termina, odnosno pune 44 nedelje koncepcijskog uzrasta (28,84).

Prema načinu porođaja, bolesnici su grupisani u četiri grupe (spontan, spontan uz korišćenje instrumentalnih metoda, hitan carski rez, planirani carski rez), odnosno porođaj je bio nekomplikvan ako je bio spontan, vaginalni, ili planiranim carskim rezom, dok je komplikovan porođaj obuhvatio hitan carski rez zbog ugroženosti ploda ili majke i vaginalni porođaj uz korišćenje instrumentalnih metoda.

Prema polu, bolesnici su podeljeni na muški i ženski pol.

Telesna masa na rođenju je rangirana u 4 kategorije: ekstremno mala (<1000 g), veoma mala (1000-1499 g), mala (1500-2499 g),  $\geq 2500$  g (84).

Prema vrednosti Apgar scora (AS) u prvom i u petom minutu života postojale su tri grupe ispitanika (Apgar score 0-3, Apgar score 4-7, Apgar score 8-10).

Fizikalni i neurološki pregled, hematološke, biohemijske i mikrobiološke analize seruma i urina, UZ pregled centralnog nervnog sistema i EEG su obavljani svakom novorođenčetu. U zavisnosti od kliničke prezentacije, urađene su i dodatne analize: pregled cerebrospinalne tečnosti, serološke analize seruma i likvora, UZ pregled abdomena i srca, kompjuterizovana tomografija i magnetska rezonancija endokranijuma.

Analizirani su i primena mera kardiopulmonalne reanimacije na rođenju, kao i potreba za mehaničkom ventilacijom tokom novorođenačkog perioda.

Napadi su dijagnostikovani od strane lekara Odeljenja Intenzivne nege i terapije Instituta na osnovu opservacije kliničkih karakteristika i klasifikovani su prema Volpeovoj klasifikaciji na: suptilne, fokusne kloničke, multifokusne kloničke, toničke i miokloničke (85). Kao posebna kategorija je izdvojena grupa novorođenčadi koja je imala epileptičke napade koji su dijagnostikovani samo na osnovu EEG zapisa, a bez klinički vidljivih napada.

Vreme početka napada je podeljeno na tri perioda (u prva 24h, od 25- 48h, posle 48h života).

Analizirano je da li su bolesnici imali jedan ili više tipova napada i da li su imali epileptički status. Epileptički status je definisan kao akutno epileptičko stanje koje se karakteriše kontinuiranim napadima (fokusnim ili generalizovanim, konvulzivnim ili nekonvulzivnim) koji traju najmanje 30 minuta ili 30 minuta ponavljanih napada bez potpunog oporavka svesti između napada (86).

Prema učestalosti napada, ispitanici su podeljeni u dve grupe: 1. grupu u kojoj su bolesnici koji su tokom novorođenačkog perioda imali jedan napad i 2. grupu u kojoj su bolesnici koji su tokom novorođenačkog perioda imali dva ili više napada.

Neurološki nalaz na početku napada smo prema Dubowitzu klasifikovali kao: 1. uredan (normalan mišićni tonus, prisutni aktivni pokreti muskulature, normalna budnost za uzrast), 2. umereno patološki (hipotonija/hipertonija, snižena aktivna mišićna pokretljivost, letargija) i 3. veoma patološki (flakcidan, inaktivan i/ili koma) (87).

Za etiološku klasifikaciju koristili smo model koji su objavili Mizrahi i Clancy (28) i Glass (88): 1. hipoksijsko ishemijska encefalopatija uzrokovana različitim razlozima (globalna perinatalna, urođene srčane mane, kardiopulmonalni zastoj, cerebrovaskularni insult, tromboza, respiratorna insuficijencija), 2. toksičko-metabolička (elektrolitni poremećaji, hipoglikemija, toksički efekti lekova, apstinencijalni sindrom), 3. sistemska i intrakranijalna infekcija, 4. intrakranijalna hemoragija, 5. urođene greške metabolizma i 6. malformacije centralnog nervnog sistema.

Evaluirano je i korišćenje antiepileptičke terapije kao akutne (do 48h) ili terapije održavanja (za period duži od 48h posle prvog napada). Svako novorođenče koje je imalo klinički ili elektrografski verifikovane napade, dobijalo je akutnu antiepileptičku terapiju. Prema protokolu naše bolnice prvi lek za zaustavljanje epileptičkog napada je bio Phenobarbiton u dozi od 20 mg/kgTM, a ista doza leka je ponavljana ukoliko napad nije zaustavljen ili se ponovio u periodu od 24h nakon prvog napada. Kao drugi antiepileptički lek je primenjivan midazolam u slučaju da je novorođenče zahtevalo sprovođenje mehaničke ventilacije, a ukoliko mehanička ventilacija nije bila potrebna, primenjivan je Phenytoin u dozi od 18 mg/kgTM ili levetiracetam do doze od 60 mg/kgTM. Kod novorođenčadi sa učestalim napadima i paroksizmalnim EEG promenama, sprovedena je vitaminska terapija. Etiološki tretman je sproveden odmah nakon utvrđivanja uzroka bolesti. Prema efikasnosti antiepileptičke terapije smo imali 3 grupe bolesnika: dobar (neposredan) odgovor, parcijalni odgovor, bez odgovora. Odgovor na antiepileptičku terapiju je klasifikovan kao dobar ako se napadi zaustave posle prvog leka, parcijalni ako se napadi zaustave posle drugog leka i bez odgovora ako perzistiraju ili se ponavljaju posle upotrebe drugog leka (89). U odnosu na terapiju antiepilepticima na kraju novorođenačkog perioda, bolesnike smo grupisali u tri grupe (u prvoj grupi su bili oni koji nisu imali antiepileptičku terapiju, u drugoj oni koji su imali jedan lek, a u trećoj oni koji su imali 2 ili više lekova).

U odnosu na rezultate neuroradiološkog ispitivanja (UZ CNS-a, kompjuterizovana tomografija, nuklearna magnetska rezonancija) postojale su dve kategorije bolesnika – oni koji su imali uredan nalaz i bolesnici sa patološki nalazom.

EEG je obavljen pored postelje bolesnika u Odeljenju intenzivne nege u periodu od 48h nakon napada korišćenjem mobilnog EEG aparata, a od 2006. godine snimanja su obavljana i u EEG laboratoriji korišćenjem video EEG-a, ukoliko je stanje novorođenčeta dozvoljavalo boravak na sobnoj temperaturi. Elektrode su bile postavljene prema sistemu standardnog postavljanja elektroda na poglavinu prema preporuci Međunarodnog saveza udruženja za kliničku neurofiziologiju (IFCN), tj. prema sistemu deset-dvadeset, modifikovanom za novorođenče (90). Korišćena je elektrodna kapa sa 9 skalp elektroda. Za pričvršćivanje elektroda smo koristili elektrodnu pastu. Brzina papira je bila 30 mm/s, filter niske frekvencije (vremenska konstanta) 1.6 Hz, filter visoke frekvencije 50 Hz, a senzitivnost 70  $\mu\text{V}/\text{mm}$  (31,81). EEG tehničar je bio prisutan tokom celog snimanja. Svaki snimak je trajao najmanje 30 minuta (ili do snimanja kompletnog ciklusa spavanja). Stadijumi ponašanja novorođenčeta i svi pokreti tokom snimanja su zapisivani od strane tehničara. U slučajevima kada je rađen video EEG napadi opservirani od strane tehničara su ponovo pregledani. Prema indikacijama je sprovedeno i poligrafsko snimanje, tj. istovremeno praćenje više fizioloških funkcija. Dodatni kanali koji su korišćeni za monitoring su bili elektrokardiogram i respiracije.

Vizuelna analiza neonatalnog EEG-a je obuhvatila pristup u pet koraka: 1. poznavanje postkonceptijskog uzrasta i topografije glave novorođenčeta, 2. identifikaciju artefakata u EEG-u, 3. identifikaciju stadijuma budnosti i spavanja, tj. stadijuma ponašanja novorođenčeta (određivanje cikličnosti kroz budnost, mirno i aktivno spavanje, analiza promena u stadijumima spavanja, određivanje i procena trajanja i karakteristika svakog stadijuma spavanja), 4. analizu EEG karakteristika za svaki stadijum koji se identifikuje u EEG snimku: amplituda, kontinuitet osnovne aktivnosti, frekvencija, simetrija, reaktivnost, sinhronija, konkordantnost, maturacija i paroksizmalni obrasci, 5. klasifikaciju snimka kao normalnog ili patološkog i kliničku korelaciju obezbeđenu kliničarima (26,27).

Analizirali smo dve kategorije EEG abnormalnosti kod novorođenčadi: 1. abnormalnosti osnovne aktivnosti i 2. paroksizmalne obrasce. Abnormalnosti osnovne aktivnosti smo podelili u 5 grupa: inaktivni ili izoelektrični obrazac, paroksizmalni ili "burst suppression" obrazac, obrazac niske amplitude kroz sve stadijume, obrazac interhemisferične asimetrije amplitude, i difuzno spora osnovna aktivnost. Paroksizmalne obrasce smo podelili u dve grupe: interiktalni oštri talasi i šiljci i iktalne EEG abnormalnosti. Interiktalni oštri talasi i šiljci obuhvataju: temporalne i centralne oštre talase, pozitivne oštre talase (Rolandični, temporalni) i periodična lateralizovana pražnjenja. Iktalne EEG abnormalnosti obuhvataju:



fokalni ili unifokalni iktalni obrazac, fokalni pseudo-beta-alfa-teta-delta iktalni obrazac, multifokalni iktalni obrazac sa abnormalnom osnovnom aktivnošću, obrazac pražnjenja niske frekvencije na osnovnoj aktivnosti niske amplitude, elektrografska pražnjenja bez kliničkog ispoljavanja i nedostatak EEG pražnjenja tokom kliničkog napada (31,81).

Kliničko praćenje ispitanika u neonatološkim i neurološkim ambulantom Instituta za majku i dete je sprovedeno najmanje 12 meseci. Konačni ishod je obuhvatio pet kategorija: 1. smrtni ishod, 2. neurološki nalaz, 3. razvojni količnik, 4. EEG nalaz, 5. prisustvo ili odsustvo epilepsije.

Neurološko ispitivanje na kraju praćenja podrazumevalo je: merenje obima glave, ispitivanje kranijalnih nerava, motornu, auditivnu i vizuelnu funkciju, a neurološki nalaz je kategorisan u četiri kategorije: 1. normalan nalaz, 2. postojanje blagog neurološkog deficita, 3. postojanje umerenog neurološkog deficita i 4. prisustvo teškog neurološkog deficit. Neurorazvojni ishod je baziran na multidisciplinarnom praćenju i klasifikovan je kao povoljan koji uključuje normalan neurološki nalaz ili blage abnormalnosti mišićnog tonusa ili mišićnih tetivnih refleksa ili nepovoljan kada uključuje cerebralnu paralizu, slepilo ili gluvoću (91).

Koeficijent razvoja je određivan psihometrijskim testiranjem prema Brunet Lezine skali. Celokupni razvojni količnik (QR) se sastoji od procene motoričkih, tj. manipulativnih funkcija deteta (QRm) i mentalnog, tj. verbalnog statusa (QRv). Ukoliko je QR iznad 110 radi se o visokim intelektualnim sposobnostima deteta, prosečni razvoj je od 90 do 110, graničan intelektualni razvoj imaju deca sa QR 70-90, lako usporen psihomotorni razvoj 50-70, umereno usporen psihomotorni razvoj ako je QR 35-50, teško usporen 20-34 i duboku mentalnu retardaciju ako je QR ispod 20 (84).

Epilepsija je, prema Međunarodnoj ligi za borbu protiv epilepsije iz 2014. godine, definisana kao bolest mozga koja ispunjava jedan od sledećih kriterijuma: 1. najmanje dva neprovocirana (ili refleksna) napada koja su se desila u razmaku dužem od 24 časa, 2. jedan neprovocirani (ili refleksni) napad uz verovatnoću recidiva napada u narednih 10 godina koja je slična verovatnoći recidiva posle dva neprovocirana napada (najmanje 60%) ili 3. postojanje epileptičkog sindroma (92).

Opis EEG snimka urađenog na kraju praćenja obuhvatio je dve glavne vrste aktivnosti: a) osnovnu aktivnost i b) povremenu aktivnost (intermitentnu aktivnost, posebne promene). Opis osnovne aktivnosti sadržao je sve bitne karakteristike EEG analize:

frekvenciju (u Hz), amplitudu (napon, u  $\mu\text{V}$ ), oblik talasa, pravilnost frekvencije i amplitude, način javljanja aktivnosti u vremenu (izolovano, serijski, neprekidno), lokalizaciju, reaktivnost, interhemisferičnu koherenciju (aktivnost homologih regiona u odnosu na simetriju - amplitude i frekvencije i sinhroniju - talasa i paroksizama). Povremena aktivnost je po obliku i načinu javljanja podeljena na a) neepileptiformnu i b) epileptiformnu aktivnost. Za neepileptiformnu aktivnost smo naveli da li se javlja pojedinačno ili u grupama, kako nastaje i kako prestaje, oblik talasa, amplitudu, lokalizaciju promena (fokalno, regionalno, unilateralno, bilateralno, difuzno, generalizovano). Takođe, naveli smo trajanje aktivnosti (u s) i način ponavljanja aktivnosti posle jednakih ili posle nejednakih vremenskih intervala (periodične ili neperiodične aktivnosti), kao i reaktivnost. Opis epileptiformne aktivnosti sadrži iste detalje koji se koriste za opis neepileptiformne aktivnosti, kao i da li ima ili nema kliničkih ispoljavanja. Ukoliko klinička ispoljavanja postoje, opisano je kakva su, i navedeno njihovo trajanje (72).

#### Statistička metodologija

Dobijeni rezultati su obrađeni i, u zavisnosti od prirode posmatrane varijable, prikazani tabelama i grafikonima. Deskripcija numeričkih obeležja je urađena klasičnim metodama opisne statistike: srednjim vrednostima (aritmetičkom sredinom i medijanom) i merama varijabiliteta (standardnom devijacijom, minimalnom i maksimalnom vrednošću). Za analizu značajnosti razlike za atributivna obeležja primenili smo Pearsonov Hi kvadrat test.

Za dalju analizu podataka korišćene su univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza. Kao zavisne varijable posmatrani su ishodi od interesa (smrtni ishod, neurološki nalaz u trenutku analize, razvojni količnik u trenutku analize, osnovna EEG aktivnost u trenutku analize, povremene EEG aktivnosti u trenutku analize i epilepsija), dok su nezavisne varijable predstavljali perinatalni faktori rizika, karakteristike epileptičkih napada u novorođenačkom uzrastu, korišćenje antiepileptičke terapije u novorođenačkom uzrastu, etiologija epileptičkih napada i karakteristike EEG nalaza u novorođenačkom uzrastu. Za potrebe logističke regresione analize formirane su dihotomne ishodne varijable: neurološki ishod, razvojni količnik i povremene EEG aktivnosti. Neurološki ishod je smatran normalnim ako je bio uredan ili ako je postojao blagi deficit, a patološkim u slučajevima umerenog i teškog deficit. Razvojni količnik je označen kao povoljan ako je bio iznad 70, odnosno nepovoljan kada je bio ispod 70. Povremene EEG aktivnosti podeljene su u dve kategorije: nema povremenih aktivnosti i ima povremenih aktivnosti u slučajevima kada je EEG

pokazivao povremene neepileptiformne ili epileptiformne aktivnosti. Najpre su sve varijable testirane univarijantnom logističkom regresionom analizom. Zatim su u multivarijantnu logističku regresionu analizu uključene sve varijable na nivou verovatnoće nulte hipoteze  $p \leq 0.10$ . Problem kolinearnosti eliminisan je ispitivanjem nivoa korelacije između svih nezavisnih posmatranih varijabli. Zavisno od skale merenja izračunavani su Spirmanov koeficijent korelacije ili koeficijent kontingencije. Kolinearnim varijablama smatrane su one koje su korelirale međusobno preko 60%.

Statistička značajnost definisana je na nivou verovatnoće nulte hipoteze od  $p \leq 0.05$ .

Podaci su obrađeni korišćenjem programa za statističku obradu podataka SPSS.

## **4. REZULTATI RADA**

U odeljenju intenzivne nege i terapije Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije “Dr Vukan Čupić” je u periodu od 01.01.2005. godine do 31.12.2015. godine bilo hospitalizovano 168 novorođenčadi koji kojih su klinički ili elektroencefalografski dokazani epileptički napadi.

### **4.1 Perinatalni podaci i faktori rizika**

U našem istraživanju smo, od perinatalnih podataka i faktora rizika, analizirali: pol (muški, ženski), način porođaja (spontan, spontan uz korišćenje instrumentalnih metoda – forceps, vakuum ekstrakcija, hitan carski rez, planirani carski rez), gestacijski uzrast (ispod 29 nedelja gestacije, od 29. do 33. nedelje gestacije, od 34. do 36. nedelje gestacije, iznad 37. nedelje gestacije), telesnu masu na rođenju (ekstremno mala (<1000 g), veoma mala (1000 g-1499 g), mala (1500 g-2499 g), preko 2500 g), ocenu na rođenju, tj. Apgar score u prvom i u petom minutu života (0-3, 4-7, 8-10), da li je novorođenče na rođenju reanimirano, da li je bilo potrebe za primenom mehaničke ventilacije, kao i to da li je neurološki nalaz u

novorođenačkom uzrastu bio uredan, umereno patološki ili veoma patološki. Podaci vezani za perinatalni period i faktore rizika su prikazani u tabeli broj 1.

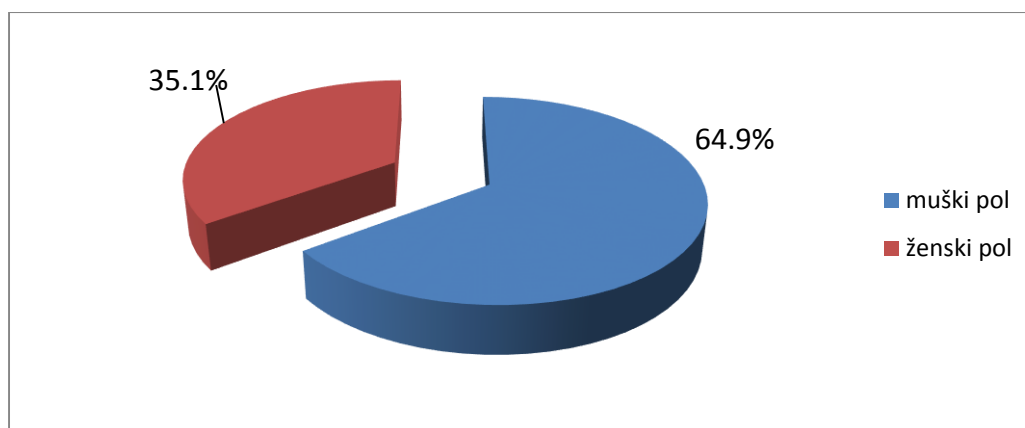
*Tabela broj 1. Perinatalni podaci i faktori rizika*

Obeležja posmatranja		Učestalost	
		Broj	%
Pol	Muški	109	64.9
	Ženski	59	35.1
Način porođaja	Spontan	101	60.1
	Spontan uz instrumentalne metode	12	7.1
	Hitan carski rez	28	16.7
	Planirani carski rez	27	16.1
Gestacijski uzrast	≤29	/	/
	29-33	3	1.8
	34-36	20	11.9
	≥37	145	86.3
Telesna masa	<1000g	/	/
	1000g-1499g	/	/
	1500g-2499g	14	8.3
	>2500g	154	91.7
AS u prvom minutu	0-3	24	14.3
	4-7	45	26.8
	8-10	99	58.9
AS u petom minutu	0-3	11	6.5
	4-7	44	26.2
	8-10	113	67.3
Reanimacija na rođenju	Da	53	31.5

	Ne	115	68.5
Mehanička ventilacija	Da	47	28
	Ne	121	72
Neurološki nalaz u novorođenačkom uzrastu	Uredan	48	28.6
	Umereno patološki	116	69
	Veoma patološki	4	2.4

#### 4.1.1 Pol

Od ukupnog broja novorođenačadi koja su imala napade, 109 (64.9%) je bilo muškog, a 59 (35.1%) ženskog pola, sto je prikazano na slici broj 1.



Slika broj 1. Prikaz ispitanika prema polu

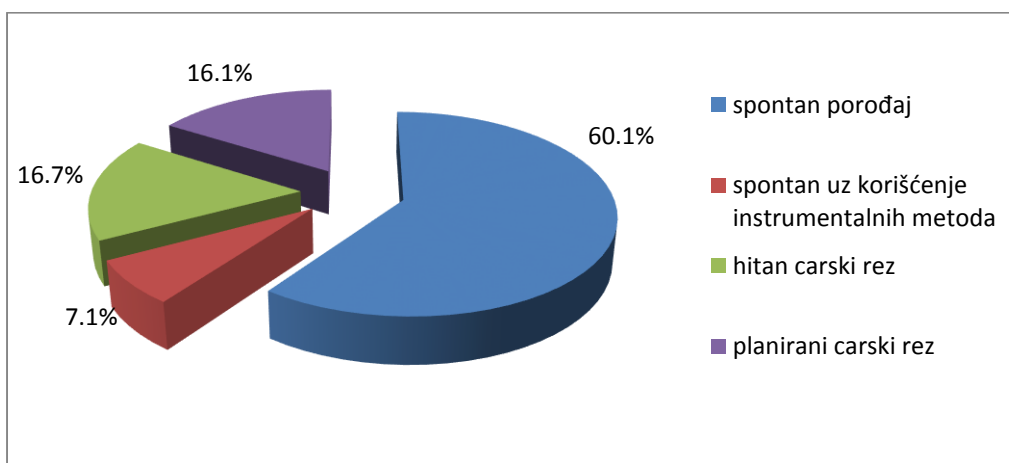
Utvrđena je statistički značajna razlika pojave smrtnog ishoda u odnosu na pol ( $\chi^2$  4.226, p 0.040), odnosno, u našem istraživanju se smrtni ishod javljao češće kod osoba ženskog pola.

Nije utvrđena statistički značajna razlika u neurološkom ishodu ( $\chi^2$  0.687, p 0.876), razvojnom količniku ( $\chi^2$  4.336, p 0.631), osnovnoj EEG aktivnosti ( $\chi^2$  2.098, p 0.148), povremenim EEG aktivnostima ( $\chi^2$  4.145, p 0.126) i pojavi epilepsije ( $\chi^2$  0.001, p 0.975) u zavisnosti od pola.

Univarijantnom logističkom regresionom analizom nije dokazana povezanost smrtnog ishoda (odnos šansi 4.954, interval poverenja 0.931-26.371, p 0.061), patološkog neurološkog nalaza (odnos šansi 0.765, interval poverenja 0.326-1.797, p 0.538), nepovoljnog razvojnog količnika (odnos šansi 0.916, interval poverenja 0.384-2.186, p 0.844), patološke osnovne EEG aktivnosti (odnos šansi 0.468, interval poverenja 0.165-1.331, p 0.155), povremenih EEG aktivnosti (odnos šansi 0.460, interval poverenja 0.186-1.140, p 0.093) i epilepsije (odnos šansi 0.980, interval poverenja 0.282-3.411, p 0.975) sa polom novorođenčadi koja su imala epileptičke napade.

#### 4.1.2 Način porođaja

Prema načinu porođaja, bolesnici su grupisani u četiri grupe: spontano je rođeno 101 dete (60.1%), spontano uz korišćenje instrumentalnih metoda (forceps, vakuum ekstrakcija) 12 (7.1%), hitnim carskim rezom 28 (16.7%), a planiranim carskim rezom 27 (16.1%), odnosno nekomplikovanim porođajem (spontan ili planirani carski rez) rođeno je 128 (76.2%) dece, a komplikovanim (spontan uz korišćenje instrumentalnih metoda ili hitan carski rez) 40 (23.8%) novorođenčadi, a sve je predstavljeno na slici broj 2.



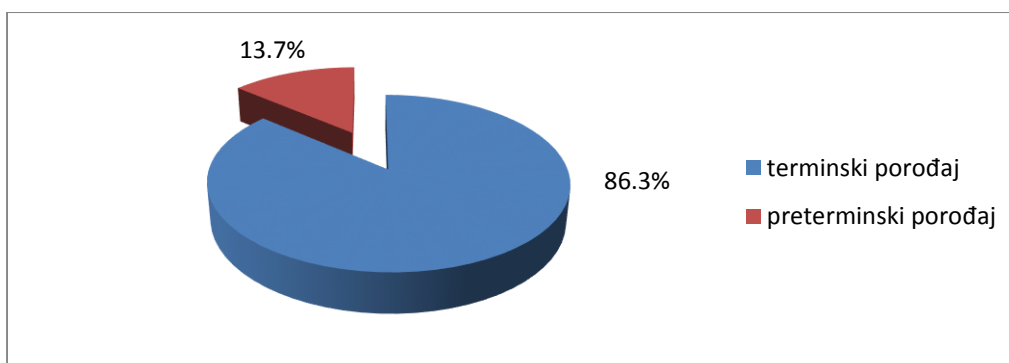
Slika broj 2. Prikaz ispitanika prema načinu porođaja

Nije dokazana statistički značajna razlika pojave smrtnog ishoda ( $\chi^2$  4.713, p 0.194), neurološkog nalaza ( $\chi^2$  11.062, p 0.271), razvojnog količnika ( $\chi^2$  26.794, p 0.083), osnovne EEG aktivnosti ( $\chi^2$  6.708, p 0.082), povremenih EEG aktivnosti ( $\chi^2$  6.655, p 0.354), niti epilepsije ( $\chi^2$  5.339, p 0.149) u zavisnosti od načina porođaja.

Univarijantnom logističkom regresionom analizom nije dokazano da komplikovan porođaj ima prediktivnu vrednost za smrtni ishod (odnos šansi 2.514, interval poverenja 0.538-11.740, p 0.241), nepovoljan razvojni količnik (odnos šansi 2.222, interval poverenja 0.921-5.361, p 0.076), povremene EEG aktivnosti (odnos šansi 0.897, interval poverenja 0.354-2.272, p 0.819) i pojavu epilepsije (odnos šansi 1.788, interval poverenja 0.507-6.308, p 0.366). Međutim, ukoliko je porođaj bio komplikovan, šansa za pojavu patološkog neurološkog nalaza (odnos šansi 2.703, interval poverenja 1.163-6.285, p 0.021) i patološke osnovne EEG aktivnosti (odnos šansi 2.963, interval poverenja 1.188-7.389, p 0.020) je bila više od dva puta veća.

#### 4.1.3 Gestacijski uzrast

U odnosu na gestacijski uzrast bolesnici su podeljeni u 4 podgrupe ( $\leq 29$  gestacijskih nedelja, 29-33 gestacijskih nedelja, 34-36 gestacijskih nedelja,  $\geq 37$  gestacijskih nedelja). Međutim, u našem istraživanju nije bilo novorođenčadi koja su rođena pre 29. nedelje gestacije. Od 29. do 33. nedelje gestacije je rođeno troje dece (1.8%), od 34. do 36. nedelje 20 (11.9%), a najviše dece je rođeno posle 37. nedelje - 145 (86.3%), tj. terminskih je bilo 145 (86.3%), a prevremeno rođenih 23 (13.7%), kao što je prikazano na slici broj 3.



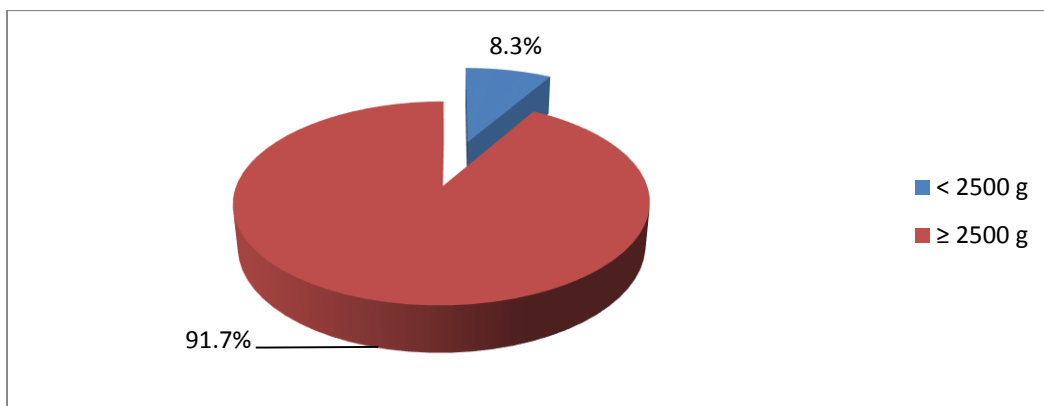
Slika broj 3. Prikaz ispitanika prema gestacijskom uzrastu

Nije utvrđena statistički značajna razlika u smrtnom ishodu ( $\chi^2$  2.022, p 0.364), neurološkom nalazu ( $\chi^2$  8.320, p 0.216), osnovnoj EEG aktivnosti ( $\chi^2$  3.745, p 0.154), povremenim EEG aktivnostima ( $\chi^2$  5.877, p 0.209) i pojavi epilepsije ( $\chi^2$  4.428, p 0.109) u zavisnosti od gestacijskog uzrasta, ali jeste kada se radi o razvojnem količniku ( $\chi^2$  22.418, p 0.033). Takođe, ako se posmatra samo da li je porođaj bio komplikovan ili ne, pokazano je da postoji statistički značajna razlika u razvojnem količniku ( $\chi^2$  13.872, p 0.031) i u osnovnoj EEG aktivnosti ( $\chi^2$  5.770, p 0.016).

Univarijantna logistička regresiona analiza nije pokazala povezanost pojave smrtnog ishoda (odnos šansi 2.667, interval poverenja 0.486-14.638, p 0.259), izmenjenog neurološkog nalaza (odnos šansi 1.872, interval poverenja 0.661-5.299, p 0.238), lošeg razvojnog količnika (odnos šansi 1.617, interval poverenja 0.539-4.852, p 0.391), patološke osnovne EEG aktivnosti (odnos šansi 2.756, interval poverenja 0.947-8.018, p 0.063), povremenih EEG aktivnosti (odnos šansi 1.272, interval poverenja 0.430-3.769, p 0.664) i epilepsije (odnos šansi 0.595, interval poverenja 0.073-4.865, p 0.629) sa prevremenim porođajem.

#### 4.1.4 Telesna masa na rođenju

Telesna masa na rođenju je rangirana u 4 kategorije: ekstremno mala (<1000 g), veoma mala (1000-1499 g), mala (1500-2499 g),  $\geq 2500$  g). U našem istraživanju nije bilo novorođenčadi koja su imala ekstremno malu i veoma malu telesnu masu. Malu telesnu masu na rođenju je imalo 14 (8.3%) dece, a telesnu masu preko 2500 g 154 dece (91.7%), što je predstavljeno na slici broj 4. Prosečna telesna masa na rođenju je iznosila 3285.71 g (min 1750 g, mah 5450 g, Medijana 3300 g, SD 597.787) . Prosečna TM na rođenju za novorođenčad sa TM ispod 2500 g je iznosila 2149.29 g (Min 1750 g, Max 2430 g, Medijana 2160 g, SD 225.541).



Slika broj 4. Telesna masa na rođenju

Nije utvrđena statistički značajna razlika u smrtnom ishodu ( $\chi^2$  0.339, p 0.561), neurološkom nalazu ( $\chi^2$  1.397, p 0.706), razvojnem količniku ( $\chi^2$  9.207, p 0.162), osnovnoj EEG aktivnosti ( $\chi^2$  2.897, p 0.089), povremenim EEG aktivnostima ( $\chi^2$  0.339, p 0.844) i pojavi epilepsije ( $\chi^2$  0.002, p 0.962) u zavisnosti od telesne mase na rođenju.

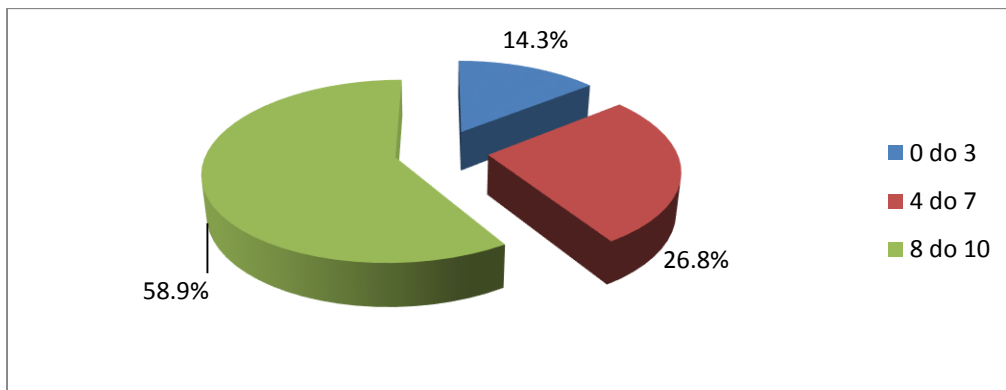
Nije utvrđena povezanost smrtnog ishoda (odnos šansi 1.897, interval poverenja 0.212-16.981, p 0.567), neurološkog oštećenja (odnos šansi 2.025, interval poverenja 0.581-



7.062, p 0.268), intelektualnog deficita (odnos šansi 2.333, interval poverenja 0.664-8.194, p 0.186), patološke osnovne EEG aktivnosti (odnos šansi 2.889, interval poverenja 0.813-10.270, p 0.101), povremenih EEG aktivnosti (odnos šansi 0.698, interval poverenja 0.147-3.313, p 0.651) i pojave epilepsije (odnos šansi 1.053, interval poverenja 0.125-8.864, p 0.962) sa malom telesnom masom na rođenju.

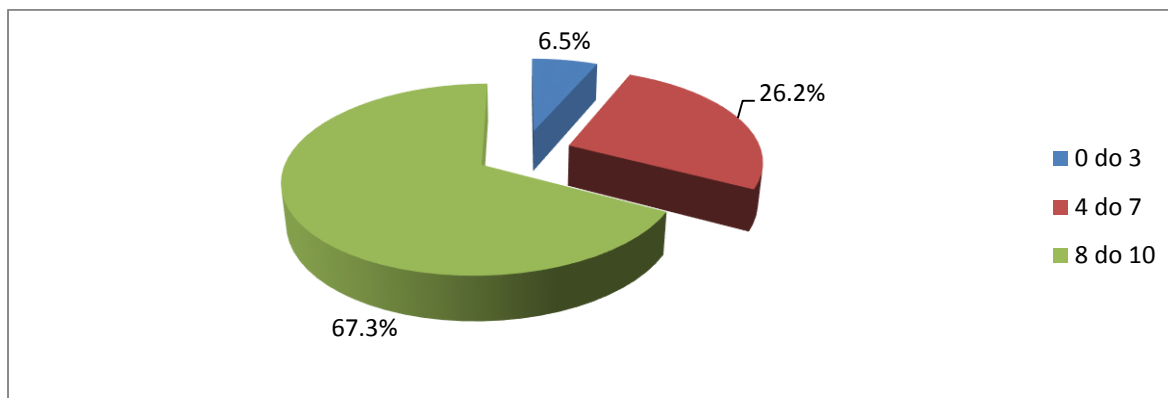
#### 4.1.5 Ocena na rođenju (Apgar score)

Prema vrednosti ocene (Apgar score, AS) na rođenju u prvom i petom minutu života postojale su tri grupe ispitanika (Apgar score 0-3, Apgar score 4-7, Apgar score 8-10). Srednja ocena u prvom minutu života bila je 6.95 (min 0, max 10, Medijana 8.00, SD 2.604). U prvom minutu života, ocenu od 0 do 3 imalo je 24 (14.3%), ocenu od 4 do 7 imalo je 45 (26.8%), a ocenu od 8 do 10 imalo je 99 novorođenčadi (58.9%), što je prikazano na slici broj 5.



*Slika broj 5. Ocena na rođenju u prvom minutu*

U petom minutu života, ocenu od 0 do 3 imalo je 11 (6.5%), ocenu od 4 do 7 imalo je 44 (26.2%), a ocenu od 8 do 10 imalo je 113 novorođenčadi (67.3%), što je prikazano na slici broj 6. Srednja ocena u petom minutu života bila je 7.83 (min 1, max 10, Medijana 9.00, SD 2.293).



Slika broj 6. Ocena na rođenju u petom minutu

Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u smrtnom ishodu ( $\chi^2$  11.668, p 0.003), neurološkom nalazu ( $\chi^2$  24.404, p 0.000) i u osnovnoj EEG aktivnosti ( $\chi^2$  10.417, p 0.005), a statistički značajna razlika u razvojnom količniku ( $\chi^2$  21.343, p 0.046), u odnosu na ocenu na rođenju u prvom minutu. U našem istraživanju je smrtni ishod bio češći za novorođenčad koja su na rođenju imala nižu ocenu u prvom minutu života. Takođe, ova novorođenčad su imala lošiji neurološki nalaz i razvojni količnik, kao i patološku osnovnu EEG aktivnost na kraju praćenja.

Nije utvrđena statistički značajna razlika u povremenim EEG aktivnostima ( $\chi^2$  2.843, p 0.584) i pojavi epilepsije ( $\chi^2$  0.424, p 0.809) u zavisnosti od ocene na rođenju u prvom minutu.

Ocena od 4 do 7 u prvom minutu po rođenju nije bila faktor rizika za pojavu smrtnog ishoda, neurološkog oštećenja, nižeg razvojnog količnika, patološke osnovne EEG aktivnosti, povremenih EEG aktivnosti i epilepsije (videti tabele 3, 5, 7, 9, 11 i 13).

Ocena od 0 do 3 u prvom minutu života je imala prediktivnu vrednost za pojavu smrtnog ishoda (odnos šansi 6.400, interval poverenja 1.328-30.841, p 0.021), neurološkog deficita (odnos šansi 4,000, interval poverenja 1.388-11.528, p 0,010), nižeg razvojnog količnika (odnos šansi 4.914, interval poverenja 1.656-14.585, p 0.004) i patološke osnovne EEG aktivnosti (odnos šansi 5.524, interval poverenja 1.826-16.712, p 0.002), a nije uticala na povremene EEG aktivnosti (odnos šansi 1.471, interval poverenja 0.474-4.563, p 0.504) i pojavu epilepsije (odnos šansi 1.500, interval poverenja 0.282-7.985, p 0.635).

Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u neurološkom nalazu ( $\chi^2$  27.491, p 0.000) i razvojnom količniku ( $\chi^2$  34.608, p 0.001), kao i statistički značajna razlika u smrtnom

ishodu ( $\chi^2$  6.074, p 0.048), osnovnoj EEG aktivnosti ( $\chi^2$  6.879, p 0.032) u zavisnosti od toga koju je ocenu novorođenčice dobilo u petom minutu nakon rođenja. Niža ocena u petom minutu nakon rođenja bila je faktor rizika za pojavu smrtno ishoda, kao i za, lošiji neurološki nalaz, niži razvojni količnik i patološku osnovnu EEG aktivnost u trenutku analize.

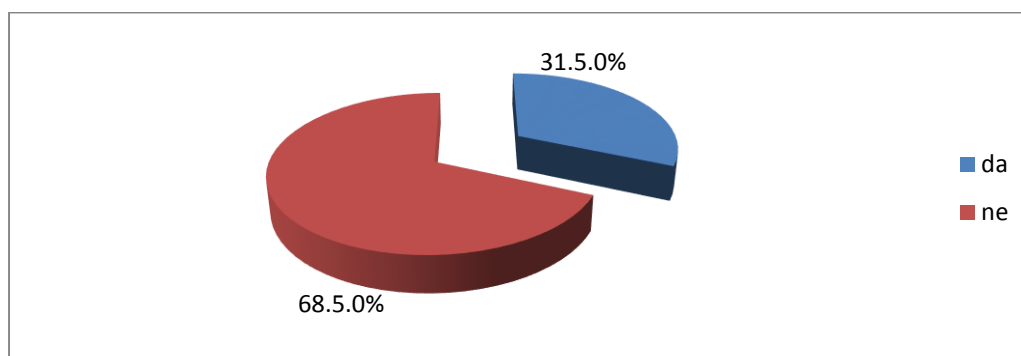
Nije utvrđena statistički značajna razlika u povremenim EEG aktivnostima ( $\chi^2$  8.791, p 0.067) i u pojavi epilepsije ( $\chi^2$  0.113, p 0.945) u zavisnosti od ocene u petom minutu nakon rođenja.

Ocena od 4 do 7 u petom minutu po rođenju nije bila faktor rizika za pojavu smrtnog ishoda, neurološkog oštećenja, patološke osnovne EEG aktivnosti, povremenih EEG aktivnosti i epilepsije, dok je uticala na javljanje nižeg razvojnog količnika (odnos šansi 2.807, interval poverenja 1.130-6.976, p 0.026), videti tabele 3, 5, 7, 9, 11 i 13.

Novorođenčad koja su u petom minutu po rođenju dobila ocenu od 0 do 3 su bila u riziku za pojavu smrtnog ishoda (odnos šansi 8.148, interval poverenja 1.202-55.240, p 0.032), neurološkog deficita (odnos šansi 9.500, interval poverenja 2.396-37.662, p 0.001), nižeg razvojnog količnika (odnos šansi 8.167, interval poverenja 2.061-32.362, p 0.003), patološke osnovne EEG aktivnosti (odnos šansi 5.444, interval poverenja 1.343-22.078, p 0.018), povremenih EEG aktivnosti (odnos šansi 5.111, interval poverenja 1.340-19.492, p 0.017), a nisu bila u riziku za pojavu epilepsije (odnos šansi 1.417, interval poverenja 0.159-12.629, p 0.755).

#### 4.1.6 Reanimacija na rođenju

U odnosu na to da li je na rođenju postojala potreba za primenom metoda reanimacije, bolesnike smo podelili u dve grupe – 53 (31.5%) je reanimirano na rođenju, a 115 (68.5%) nije, kao što je prikazano na slici broj 7.



Slika broj 7. Reanimacija na rođenju

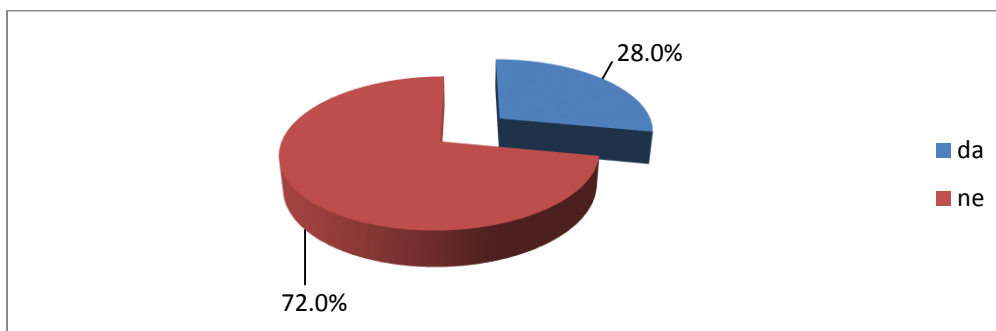
Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u neurološkom nalazu ( $\chi^2$  12.717, p 0.005) i statistički značajna razlika u povremenim EEG aktivnostima ( $\chi^2$  7.705, p 0.021) u zavisnosti od toga da li je novorođenče reanimirano nakon porođaja, odnosno, novorođenčad koja su reanimirana imala su na kraju praćenja lošiji neurološki nalaz i povremene (epileptiformne ili neepileptiformne) EEG aktivnosti.

Nije utvrđena statistički značajna razlika u smrtnom ishodu ( $\chi^2$  2.216, p 0.137), razvojnom količniku ( $\chi^2$  11.590, p 0.072), osnovnoj EEG aktivnosti ( $\chi^2$  2.769, p 0.096), i pojavi epilepsije ( $\chi^2$  0.025, p 0.874) u zavisnosti od toga da li je posle rođenja bilo potrebe da se primene mere reanimacije.

Novorođenčad koja su reanimirana na rođenju imali su veću šansu za pojavu neurološkog (odnos šansi 0.400, interval poverenja 0.179-0.892, p 0.025) i intelektualnog oštećenja (odnos šansi 2.649, interval poverenja 1.153-6.085, p 0.022), kao i povremenih EEG aktivnosti (odnos šansi 2.555, interval poverenja 1.165-5.601, p 0.019). Univarijantna logistička regresiona analiza ni je dokazala povezanost smrtnog ishoda (odnos šansi 3.048, interval poverenja 0.657-14.133, p 0.155), patološke osnovne EEG aktivnosti (odnos šansi 2.094, interval poverenja 0.866-5.064, p 0.101) i epilepsije (odnos šansi 1.106, interval poverenja 0.317-3.857, p 0.874) sa reanimacijom na rođenju.

#### 4.1.7 Mehanička ventilacija u novorođenačkom uzrastu

Prema potrebi za korišćenjem mehaničke ventilacije postojale su dve grupe bolesnika – mehanička ventilacija je primenjivana kod 47 (28.0%), a kod 121 (72.0%) nije, kao što se vidi na slici broj 8.



Slika broj 8. Mehanička ventilacija u novorođenačkom uzrastu

Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u smrtnom ishodu ( $\chi^2$  12.085, p 0.001), neurološkom nalazu ( $\chi^2$  12.664, p 0.005), razvojnom količniku ( $\chi^2$  17.001, p 0.009) i u osnovnoj EEG aktivnosti ( $\chi^2$  8.641, p 0.003), u zavisnosti od toga da li je u novorođenačkom

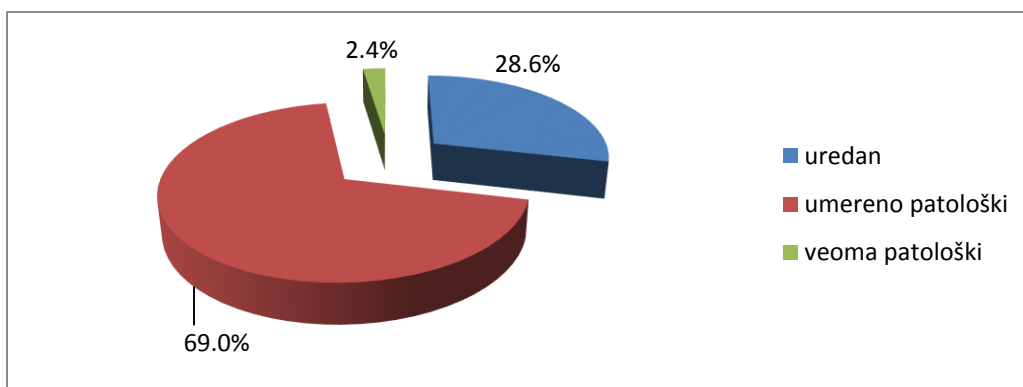
uzrastu bilo potrebe za primenom mehaničke ventilacije. Odnosno, novorođenčad kod kojih je primenjivana mehanička ventilacija češće su doživljavali smrtni ishod od novorođenčadi kod kojih nije postojala potreba za korišćenjem mehaničke ventilacije, a preživeli su u trenutku analize imali lošiji neurološki nalaz, niži razvojni količnik i u njihovim EEG snimcima registrovana je patološka osnovna aktivnost.

Nije utvrđena statistički značajna razlika u povremenim EEG aktivnostima ( $\chi^2$  1.923, p 0.382) i u pojavi epilepsije ( $\chi^2$  0.388, p 0.534) u zavisnosti od korišćenja mehaničke potpore disanju kod novorođenčeta.

Utvrđena je povezanost smrtnog ishoda (odnos šansi 17.561, interval poverenja 2.053-150.230, p 0.009), neurološkog oštećenja (odnos šansi 0.327, interval poverenja 0.144-0.743, p 0.008), intelektualnog deficita (odnos šansi 2.625, interval poverenja 1.120-6.150, p 0.026) i patološke osnovne EEG aktivnosti (odnos šansi 3.633, interval poverenja 1.483-8.904, p 0.005) sa primenom mehaničke ventilacije u novorođenačkom uzrastu. Mehanička ventilacija novorođenčadi nije bila faktor rizika za pojavu povremenih EEG aktivnosti (odnos šansi 1.597, interval poverenja 0.697-3.657, p 0.268) i epilepsije (odnos šansi 1.487, interval poverenja 0.424-5.217, p 0.536).

#### 4.1.8 Neurološki nalaz u novorođenačkom uzrastu

Neurološki nalaz u novorođenačkom uzrastu je podrazumevao neurološki nalaz koji je utvrđen u vreme kada je zapažen i prvi napad kod novorođenčeta i klasifikovan je kao: uredan (normalan mišićni tonus, prisutni aktivni pokreti muskulature, normalna budnost za uzrast) kod 48(28.6%), a patološki je bio kod 120 (71.4%), i to umereno patološki (hipotonija/hipertonija, snižena aktivna mišićna pokretljivost, letargija) kod 116 (69.0%) i veoma patološki (flakcidan, inaktivan i/ili koma) kod 4 (2.4%) novorođenčadi, što se vidi na slici broj 9.



*Slika broj 9. Neurološki nalaz u novorođenačkom uzrastu*

Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u razvojnom količniku ( $\chi^2$  47.165, p 0.000), povremenim EEG aktivnostima ( $\chi^2$  13.793, p 0.008) i pojavi epilepsije ( $\chi^2$  11.202, p 0.004), a statistički značajna razlika u smrtnom ishodu ( $\chi^2$  8.168, p 0.017) i neurološkom nalazu ( $\chi^2$  12.665, p 0.049) u zavisnosti od neurološkog nalaza u novorođenačkom uzrastu. Lošiji neurološki nalaz u vreme pojave epileptičkih napada bio je, u našem istraživanju, faktor rizika za pojavu smrtnog ishoda, a kod preživelih faktor rizika za postojanje neurološkog deficita, zaostajanje u psihomotornom razvoju, pojavu epileptiformnih ili neepileptiformnih EEG promena i za pojavu epilepsije.

Nije utvrđena statistički značajna razlika u osnovnoj EEG aktivnosti ( $\chi^2$  5.155, p 0.076), u zavisnosti od neurološkog nalaza u vreme pojave napada kod novorođenčeta.

U našem istraživanju umereno patološki neurološki nalaz u novorođenačkom uzrastu nije bio povezan sa smrtnim ishodom (odnos šansi 0.193, interval poverenja 0.034-1.091, p 0.063), neurološkim deficitom (odnos šansi 1.950, interval poverenja 0.691-5.501, p 0.207), intelektualnim oštećenjem (odnos šansi 1.950, interval poverenja 0.691-5.501, p 0.207), patološkom osnovnom EEG aktivnošću (odnos šansi 1.856, interval poverenja 0.591-5.827, p 0.290), postojanjem povremenih EEG aktivnosti (odnos šansi 2.279, interval poverenja 0.815-6.373, p 0.117), niti sa epilepsijom (odnos šansi 1.570, interval poverenja 0.320-7.700, p 0.578). Međutim, veoma patološki neurološki nalaz u novorođenačkom uzrastu je bio faktor rizika za neurološko oštećenje (odnos šansi 23.400, interval poverenja 2.025-270.406, p 0.012), niži razvojni količnik (odnos šansi 23.400, interval poverenja 2.025-270.406, p 0.012), patološku osnovnu EEG aktivnost (odnos šansi 10.000, interval poverenja 1.094-91.441, p 0.041) i epilepsiju (odnos šansi 21.000, interval poverenja 1.868-236.029, p 0.014). Veoma patološki neurološki nalaz novorođenčeta nije uticao na pojavu smrtnog ishoda (odnos šansi 3.667, interval poverenja 0.306-43.954, p 0.305) i povremenih EEG aktivnosti (odnos šansi 7.800, interval poverenja 0.891-68.304, p 0.064).

Uticaj perinatalnih faktora na pojavu smrtnog ishoda, neurološkog nalaza, razvojnog količnika, osnovne EEG aktivnosti i povremenih EEG aktivnosti u trenutku analize, kao i na pojavu epilepsije, prikazan je u tabelama broj 2-13.

*Tabela broj 2. Uticaj perinatalnih faktora na pojavu smrtnog ishoda*

Obeležja posmatranja		Smrtni ishod		Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća
		Da	Ne			
<b>Pol</b>	Muški	2 (1.8%)	107 (98.2%)	109 (64.9%)	4.226	<b>0.040</b>
	Ženski	5 (8.5%)	54 (91.5%)	59 (35.1%)		
<b>Način porođaja</b>	Spontan	4 (4.0%)	97 (97.0%)	101 (60.1%)	4.713	0.194
	Spontan uz instrumentalne metode	0 (0.0%)	12 (100.0%)	12 (7.1%)		
	Hitan carski rez	3 (10.7%)	25 (89.3%)	28 (16.7%)		
	Planiran carski rez	0 (0.0%)	27 (100.0%)	27 (16.1%)		
<b>Način porođaja</b>	Nekomplikovan	4 (3.1%)	124 (96.9%)	128 (76.2%)	1.461	0.227

	Komplikovan	3 (7.5%)	37 (92.5%)	40 (23.8%)		
<b>Gestacijski uzrast</b>	≤29	/	/	/	2.022	0.364
	29-33	0 (0.0%)	3 (100.0%)	3 (1.8%)		
	34-36	2 (10.0%)	18 (90.0%)	20 (11.9%)		
	≥37	5 (3.4%)	140 (96.6%)	145 (86.3%)		
<b>Gestacijski uzrast</b>	<37	2(8.7%)	21 (91.3%)	23 (13.7%)	1.369	0.242
	≥37	5 (3.4%)	140 (96.6%)	145 (86.3%)		
<b>Telesna masa</b>	<1000g	/	/	/	0.339	0.561
	1000g-1499g	/	/	/		
	1500g-2499g	1 (7.1%)	13 (92.9%)	14 (8.3%)		
	>2500g	6 (3.9%)	148 (96.1%)	154 (91.7%)		
<b>AS u prvom minutu</b>	0-3	4 (16.7%)	20 (83.3%)	24 (14.3%)	11.668	<b>0.003</b>
	4-7	0 (0.0%)	45 (100.0%)	45 (26.8%)		
	8-10	3(3.0%)	96 (97.0%)	99 (58.9%)		
<b>AS u petom minutu</b>	0-3	2 (18.2%)	9 (81.8%)	11 (6.5%)	6.074	<b>0.048</b>
	4-7	2 (4.5%)	42 (95.5%)	44 (26.2%)		
	8-10	3 (2.7%)	110 (97.3%)	113 (67.3%)		
<b>Reanimacija na rođenju</b>	Da	4 (7.5%)	49 (92.5%)	53 (31.5%)	2.216	0.137
	Ne	3 (2.6%)	112 (97.4%)	115 (68.5%)		
<b>Mehanička ventilacija</b>	Da	6 (12.8%)	41 (87.2%)	47 (28.0%)	12.085	<b>0.001</b>
	Ne	1 (0.8%)	120 (99.2%)	121 (72.0%)		
<b>Neurološki nalaz u novorođenačkom uzrastu</b>	Uredan	4 (8.3%)	44 (91.7%)	48 (28.6%)	8.168	<b>0.017</b>
	Umereno patološki	2 (1.7%)	114 (98.3%)	116 (69.0%)		
	Veoma patološki	1 (25.0%)	3 (75.0%)	4 (2.4%)		

*Tabela broj 3. Univarijantna logistička regresiona analiza povezanosti perinatalnih faktora i pojave smrtnog ishoda*

Obeležja posmatranja		Odnos šansi	95% interval poverenja	Verovatnoća (p)
<b>Pol</b>	Muški	Ref.		
	Ženski	4.954	0.931-26.371	0.061
<b>Način porođaja</b>	Nekomplikovan	Ref.		
	Komplikovan	2.514	0.538-11.740	0.241



<b>Gestacijski uzrast</b>	≥37	Ref.		
	<37	2.667	0.486-14.638	0.259
<b>Telesna masa</b>	>2500g	Ref.		
	<2500g	1.897	0.212-16.981	0.567
<b>AS u prvom minutu</b>	8-10	Ref.		
	4-7	0	0	0.998
	0-3	6.4	1.328-30.841	<b>0.021</b>
<b>AS u petom minutu</b>	8-10	Ref.		
	4-7	1.746	0.282-10.821	0.549
	0-3	8.148	1.202-55.240	<b>0.032</b>
<b>Reanimacija na rođenju</b>	Ne	Ref.		
	Da	3.048	0.657-14.133	0.155
<b>Mehanička ventilacija</b>	Ne	Ref.		
	Da	17.561	2.053-150.230	<b>0.009</b>
<b>Neurološki nalaz u novorođenačkom uzrastu</b>	Uredan	Ref.		
	Umereno patološki	0.193	0.034-1.091	0.063
	Veoma patološki	3.667	0.306-43.954	0.305

*Tabela broj 4. Uticaj perinatalnih faktora na neurološki nalaz u trenutku analize*

Obeležja posmatranja		Neurološki nalaz				Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća
		Uredan	Blagi deficit	Umereni deficit	Težak deficit			
Pol	Muški	50 (46.3%)	36 (33.3%)	12 (11.1%)	10 (9.3%)	108 (66.3%)	0.687	0.876
	Ženski	29(52.7%)	17(30.9%)	5 (9.1%)	4 (7.3%)	55 (33.7%)		
Način porođaja	Spontan	50 (50.5%)	34 (34.3%)	8 (8.1%)	7 (7.1%)	99 (60.7%)	11.062	0.271
	Spontan uz instrumentalne metode	3 (25.0%)	4 (33.3%)	3 (25.0%)	2 (16.7%)	12 (7.4%)		
	Hitan carski rez	9 (36.0%)	9 (36.0%)	3 (12.0%)	4 (16.0%)	25 (15.3%)		
	Planiran carski rez	17 (63.0%)	6 (22.2%)	3 (11.1%)	1 (3.7%)	27 (16.6%)		
Način porođaja	Nekomplikovan	67 (53.2%)	40 (31.7%)	11 (8.7%)	8 (6.3%)	126 (77.3%)	7.419	0.060
	Komplikovan	12 (32.4%)	13 (35.1%)	6 (16.2%)	6 (16.2%)	37 (22.7%)		
Gestacijski uzrast	≤29	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8.32	0.216
	29-33	0 (0.0%)	2 (66.7%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	3 (1.8%)		
	34-36	7 (38.9%)	6 (33.3%)	4 (22.2%)	1 (5.6%)	18 (11.0%)		
	≥37	72 (50.7%)	45(31.7%)	13 (9.2%)	12 (8.5%)	142 (87.1%)		
Gestacijski uzrast	<37	7(33.3%)	8(38.1%)	4(19.0%)	2(9.5%)	21(12.9%)	3.111	0.375
	≥37	72(50.7%)	45(31.7%)	13(9.2%)	12(8.5%)	142(87.1%)		
Telesna masa	<1000g	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1.397	0.706
	1000g-1499g	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		
	1500g-2499g	5 (38.5%)	4 (30.8%)	2 (15.4%)	2 (15.4%)	13 (8.0%)		
	>2500g	74 (49.3%)	49(32.7%)	15(10.0%)	12 (8.0%)	150 (92.0%)		
AS u prvom minutu	0-3	5 (22.7%)	9 (40.9%)	2 (9.1%)	6 (27.3%)	22 (13.5%)	26.404	0.000
	4-7	15(33.3%)	19(42.2%)	5 (11.1%)	6 (13.3%)	45 (27.6%)		
	8-10	59 (61.5%)	25(26.0%)	10(10.4%)	2 (2.1%)	96 (58.9%)		
AS u petom minutu	0-3	2 (20.0%)	2 (20.0%)	2 (20.0%)	4 (40.0%)	11 (6.7%)	27.491	0.000
	4-7	13(30.2%)	20(46.5%)	4 (9.3%)	6 (14.0%)	43 (26.4%)		
	8-10	64(58.2%)	31(28.2%)	11(10.0%)	4 (3.6%)	110 (67.5%)		
Reanimacija na rođenju	Da	16(31.4%)	20(39.2%)	6 (11.8%)	9 (17.6%)	51 (31.3%)	12.717	0.005
	Ne	63(56.3%)	33(29.5%)	11 (9.8%)	5 (4.5%)	112 (68.7%)		
Mehanička ventilacija	Da	18 (42.9%)	10(23.8%)	5 (11.9%)	9 (21.4%)	42(25.8%)	12.664	0.005
	Ne	61(50.4%)	43(35.5%)	12 (9.9%)	5 (4.1%)	121(74.2%)		
Neurološki nalaz u novorođen. uzrastu	Uredan	24(54.5%)	15(34.1%)	3 (6.8%)	2 (4.5%)	44(27.0%)	12.665	0.049
	Umereno patološki	55 (47.8%)	37(32.2%)	13(11.3%)	10 (8.7%)	115 (70.6%)		
	Veoma patološki	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	2 (50.0%)	4 (2.5%)		

Tabela broj 5. Univarijantna logistička regresiona analiza povezanosti perinatalnih faktora i neurološkog nalaza u trenutku analize

Obeležja posmatranja		Odnos šansi	95% interval poverenja	Verovatnoća (p)
Pol	Muški	Ref.		
	Ženski	0.765	0.326-1.797	0.538
Način porođaja	Nekomplikovan	Ref.		
	Komplikovan	2.703	1.163-6.285	<b>0.021</b>
Gestacijski uzrast	≥37	Ref.		
	<37	1.872	0.661-5.299	0.238
Telesna masa	>2500g	Ref.		
	<2500g	2.025	0.581-7.062	0.268
AS u prvom minutu	8-10	Ref.		
	4-7	2,265	0.912-5.626	0,078
	0-3	4,000	1.388-11.528	<b>0,010</b>
AS u petom minutu	8-10	Ref.		
	4-7	1.919	0.786-4.687	0,152
	0-3	9,5	2.396-37.662	<b>0.001</b>
Reanimacija na rođenju	Ne	Ref.		
	Da	0.400	0.179-0.892	<b>0.025</b>
Mehanička ventilacija	Ne	Ref.		
	Da	0.327	0.144-0.743	<b>0.008</b>
Neurološki nalaz u novorođenačkom uzrastu	Uredan	Ref.		
	Umereno patološki	1.950	0.691-5.501	0.207
	Veoma patološki	23.400	2.025-270.406	<b>0.012</b>

*Tabela broj 6. Uticaj perinatalnih faktora na razvojni količnik u trenutku analize*

Obeležja posmatranja		Razvojni količnik							Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća
		>110	90-110	70-90	50-70	35-50	20-34	<20			
Pol	Muški	0(0.0%)	70(64.8%)	19(17.6%)	5(4.6%)	9(8.3%)	2(1.9%)	3(2.8%)	108(66.3%)	4.336	0.631
	Ženski	1(1.8%)	40(72.7%)	5(9.1%)	2(3.6%)	5(9.1%)	1(1.8%)	1(1.8%)	55(33.7%)		
Način porođaja	Spontan	1(1.0%)	68(68.7%)	16(16.2%)	5(5.1%)	4(4.0%)	2(2.0%)	3(3.0%)	99(60.7%)	26.794	0.083
	Spontan uz instrument. metode	0(0.0%)	4(33.3%)	3(25.0%)	0(0.0%)	4(33.3%)	1(8.3%)	0(0.0%)	12(7.4%)		
	Hitan carski rez	0(0.0%)	16(64.0%)	4(16.0%)	0(0.0%)	4(16.0%)	0(0.0%)	1(4.0%)	25(15.3%)		
	Planiran carski rez	0(0.0%)	22(81.5%)	1(3.7%)	2(7.4%)	2(7.4%)	0(0.0%)	0(0.0%)	27(16.6%)		
Način porođaja	Nekomplik.	1(0.8%)	90(71.4%)	17(13.5%)	7(5.6%)	6(4.8%)	2(1.6%)	3(2.4%)	126(77.3%)	13.872	0.031
	Komplik.	0(0.0%)	20(54.1%)	7(18.9%)	0(0.0%)	8(21.6%)	1(2.7%)	1(2.7%)	37(22.7%)		
Gestacijski uzrast	≤29	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	22.418	0.033
	29-33	0(0.0%)	1(33.3%)	1(33.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(33.3%)	0(0.0%)	3(1.8%)		
	34-36	0(0.0%)	13(72.2%)	1(5.6%)	2(11.1%)	2(11.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	18(11.0%)		
	≥37	1(0.7%)	96(67.6%)	22(15.5%)	5(3.5%)	12(8.5%)	2(1.4%)	4(2.8%)	142(87.1%)		
Gestacijski uzrast	<37	0(0.0%)	14(66.7%)	2(9.5%)	2(9.5%)	2(9.5%)	1(4.8%)	0(0.0%)	21(12.9%)	3.862	0.695
	≥37	1(0.7%)	96(67.6%)	22(15.5%)	5(3.5%)	12(8.5%)	2(1.4%)	4(2.8%)	142(87.1%)		
Telesna masa	<1000g	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	9.207	0.162
	1000g-1499g	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)		
	1500g-2499g	0(0.0%)	9(69.2%)	0(0.0%)	2(15.4%)	1(7.7%)	1(7.7%)	0(0.0%)	13(8.0%)		
	>2500g	1(0.7%)	101(67.3%)	24(16.0%)	5(3.3%)	13(8.7%)	2(1.3%)	4(2.7%)	150(92.0%)		
AS u prvom minutu	0-3	0(0.0%)	10(45.5%)	4(18.2%)	1(4.5%)	3(13.6%)	2(9.1%)	2(9.1%)	22(13.5%)	21.343	0.046
	4-7	0(0.0%)	27(60.0%)	8(17.8%)	3(6.7%)	4(8.9%)	1(2.2%)	2(4.4%)	45(27.6%)		
	8-10	1(1.0%)	73(76.0%)	12(12.5%)	3(3.1%)	7(7.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	96(58.9%)		
AS u petom minutu	0-3	0(0.0%)	4(40.0%)	1(10.0%)	1(10.0%)	1(10.0%)	2(20.0%)	1(10.0%)	10(6.1%)	34.608	0.001
	4-7	0(0.0%)	24(55.8%)	8(18.6%)	3(7.0%)	5(11.6%)	0(0.0%)	3(7.0%)	43(26.4%)		
	8-10	1(0.9%)	82(74.5%)	15(13.6%)	3(2.7%)	8(7.3%)	1(0.9%)	0(0.0%)	110(67.5%)		
Reanim. na rođenju	Da	0(0.0%)	27(52.9%)	10(19.6%)	4(7.8%)	5(9.8%)	2(3.9%)	3(5.9%)	51(31.3%)	11.59	0.072
	Ne	1(0.9%)	83(74.1%)	14(12.5%)	3(2.7%)	9(8.0%)	1(0.9%)	1(0.9%)	112(68.7%)		
Mehanička ventilacija	Da	0(0.0%)	26(61.9%)	4(9.5%)	1(2.4%)	5(11.9%)	2(4.8%)	4(9.5%)	42(25.8%)	17.001	0.009
	Ne	1(0.8%)	84(69.4%)	20(16.5%)	6(5.0%)	9(7.4%)	1(0.8%)	0(0.0%)	121(74.2%)		
Neurološki nalaz u novorod. uzrastu	Uredan	0(0.0%)	35(79.5%)	5(11.4%)	1(2.3%)	2(4.5%)	0(0.0%)	1(2.3%)	44(27.0%)	46.998	0.000
	Umereno patološki	1(0.9%)	75(65.2%)	18(15.7%)	6(5.2%)	11(9.6%)	3(2.6%)	1(0.9%)	115(70.6%)		
	Veoma patološki	0(0.0%)	0(0.0%)	1(25.0%)	0(0.0%)	1(25.0%)	0(0.0%)	2(50.0%)	4(2.5%)		

Tabela broj 7. Univarijantna logistička regresiona analiza povezanosti perinatalnih faktora i razvojnog količnika u trenutku analize

Obeležja posmatranja	Odnos šansi	95% interval poverenja	Verovatnoća (p)
----------------------	-------------	------------------------	-----------------

<b>Pol</b>	Muški	Ref.		
	Ženski	0.765	0.326-1.797	0.538
<b>Način porođaja</b>	Nekomplikovan	Ref.		
	Komplikovan	2.703	1.163-6.285	<b>0.021</b>
<b>Gestacijski uzrast</b>	≥37	Ref.		
	<37	1.872	0.661-5.299	0.238
<b>Telesna masa</b>	>2500g	Ref.		
	<2500g	2.025	0.581-7.062	0.268
<b>AS u prvom minutu</b>	8-10	Ref.		
	4-7	2,265	0.912-5.626	0,078
	0-3	4,000	1.388-11.528	<b>0,010</b>
<b>AS u petom minutu</b>	8-10	Ref.		
	4-7	1.919	0.786-4.687	0,152
	0-3	9.5	2.396-37.662	<b>0.001</b>
<b>Reanimacija na rođenju</b>	Ne	Ref.		
	Da	0.4	0.179-0.892	<b>0.025</b>
<b>Mehanička ventilacija</b>	Ne	Ref.		
	Da	0.327	0.144-0.743	<b>0.008</b>
<b>Neurološki nalaz u novorođenačkom uzrastu</b>	Uredan	Ref.		
	Umereno patološki	1.95	0.691-5.501	0.207
	Veoma patološki	23.4	2.025-270.406	0.012

*Tabela broj 8. Uticaj perinatalnih faktora na osnovnu EEG aktivnost u trenutku analize*

Obeležja posmatranja		EEG (Osnovna aktivnost)		Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća
		Uredna	Patološka			
Pol	Muški	89(82.4%)	19(17.6%)	108(66.3%)	2.098	0.148
	Ženski	50(90.9%)	5(9.1%)	55(33.7%)		
Način porođaja	Spontan	87(87.9%)	12(12.1%)	99(60.7%)	6.708	0.082
	Spontan uz instrumentalne metode	8(66.7%)	4(33.3%)	12(7.4%)		
	Hitan carski rez	19(76.0%)	6(24.0%)	25(15.3%)		
	Planiran carski rez	25(92.6%)	2(7.4%)	27(16.6%)		
Način porođaja	Nekomplikovan	112(88.9%)	14(11.1%)	126(77.3%)	5.77	<b>0.016</b>
	Komplikovan	27(73.0%)	10(27.0%)	37(22.7%)		
Gestacijski uzrast	≤29	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3.745	0.154
	29-33	2(66.7%)	1(33.3%)	3(1.8%)		
	34-36	13(72.2%)	5(27.8%)	18(11.0%)		
	≥37	124(87.3%)	18(12.7%)	142(87.1%)		
Gestacijski uzrast	<37	15(71.4%)	6(28.6%)	21(12.9%)	3.681	0.055
	≥37	124(87.3%)	18(12.7%)	142(87.1%)		
Telesna masa	<1000g	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2.897	0.089
	1000g-1499g	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)		
	1500g-2499g	9(69.2%)	4(30.8%)	13(8.0%)		
	>2500g	130(86.7%)	20(13.3%)	150(92.0%)		
AS u prvom minutu	0-3	14(63.6%)	8(36.4%)	22(13.5%)	10.417	<b>0.005</b>
	4-7	38(84.4%)	7(15.6%)	45(27.6%)		
	8-10	87(90.6%)	9(9.4%)	96(58.9%)		
AS u petom minutu	0-3	6(60.0%)	4(40.0%)	10(6.1%)	6.879	<b>0.032</b>
	4-7	35(81.4%)	8(18.6%)	43(26.4%)		
	8-10	98(89.1%)	12(10.9%)	110(67.5%)		
Reanimacija na rođenju	Da	40(78.4%)	11(21.6%)	51(31.3%)	2.769	0.096
	Ne	99(88.4%)	13(11.6%)	112(68.7%)		
Mehanička ventilacija	Da	30(71.4%)	12(28.6%)	42(25.8%)	8.641	<b>0.003</b>
	Ne	109(90.1%)	12(9.9%)	121(74.2%)		
Neurološki nalaz u novorođenčkom uzrastu	Uredan	40(90.9%)	4(9.1%)	44(27.0%)	5.155	0.076
	Umereno patološki	97(84.3%)	18(15.7%)	115 (70.6%)		
	Veoma patološki	2(50.0%)	2(50.0%)	4(2.5%)		

Tabela broj 9. Univarijantna logistička regresiona analiza povezanosti perinatalnih faktora i osnovne EEG aktivnosti u trenutku analize

Obeležja posmatranja		Odnos šansi	95% interval poverenja	Verovatnoća (p)
<b>Pol</b>	Muški	Ref.		
	Ženski	0.468	0.165-1.331	0.155
<b>Način porođaja</b>	Nekomplikovan	Ref.		
	Komplikovan	2.963	1.188-7.389	<b>0.02</b>
<b>Gestacijski uzrast</b>	≥37	Ref.		
	<37	2.756	0.947-8.018	0.063
<b>Telesna masa</b>	>2500g	Ref.		
	<2500g	2.889	0.813-10.270	0.101
<b>AS u prvom minutu</b>	8-10	Ref.		
	4-7	1.781	0.618-5.133	0.285
	0-3	5.524	1.826-16.712	<b>0.002</b>
<b>AS u petom minutu</b>	8-10	Ref.		
	4-7	1.867	0.705-4.945	0.209
	0-3	5.444	1.343-22.078	<b>0.018</b>
<b>Reanimacija na rođenju</b>	Ne	Ref.		
	Da	2.094	0.866-5.064	0.101
<b>Mehanička ventilacija</b>	Ne	Ref.		
	Da	3.633	1.483-8.904	<b>0.005</b>
<b>Neurološki nalaz u novorođenačkom uzrastu</b>	Uredan	Ref.		
	Umereno patološki	1.856	0.591-5.827	0.29
	Veoma patološki	10	1.094-91.441	<b>0.041</b>

*Tabela broj 10. Uticaj perinatalnih faktora na povremene EEG aktivnosti u trenutku analize*

Obeležja posmatranja		EEG (Povremene aktivnosti)			Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća
		Neepileptiformna	Epileptiformna	Nema			
Pol	Muški	18(16.7%)	8(7.4%)	82(75.9%)	108(66.3%)	4.145	0.126
	Ženski	3(5.5%)	4(7.3%)	48(87.3%)	55(33.7%)		
Način porođaja	Spontan	15(15.2%)	5(5.1%)	79(79.8%)	99(60.7%)	6.655	0.354
	Spontan uz instrumentalne metode	2(16.7%)	2(16.7%)	8(66.7%)	12(7.4%)		
	Hitan carski rez	2(8.0%)	1(4.0%)	22(88.0%)	25(15.3%)		
Način porođaja	Nekomplikovan	17(13.5%)	9(7.1%)	100(79.4%)	126(77.3%)	0.206	0.902
	Komplikovan	4(10.8%)	3(8.1%)	30(81.1%)	37(22.7%)		
Gestacijski uzrast	≤29	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	5.877	0.209
	29-33	0(0.0%)	1(33.3%)	2(66.7%)	3(1.8%)		
	34-36	4(22.2%)	0(0.0%)	14(77.8%)	18(11.0%)		
	≥37	17(12.0%)	11(7.7%)	114(80.3%)	142(87.1%)		
Gestacijski uzrast	<37	4(19.0%)	1(4.8%)	16(76.2%)	21(12.9%)	0.971	0.615
	≥37	17(12.0%)	11(7.7%)	114(80.3%)	142(87.1%)		
Telesna masa	<1000g	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0.339	0.844
	1000g-1499g	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)		
	1500g-2499g	1(7.7%)	1(7.7%)	11(84.6%)	13(8.0%)		
	>2500g	20(13.3%)	11(7.3%)	119(79.3%)	150(92.0%)		
AS u prvom minutu	0-3	4(18.2%)	1(4.5%)	17(77.3%)	22(13.5%)	2.843	0.584
	4-7	7(15.6%)	5(11.1%)	33(73.3%)	45(27.6%)		
	8-10	10(10.4%)	6(6.3%)	80(83.3%)	96(58.9%)		
AS u petom minutu	0-3	4(40.0%)	1(10.0%)	5(50.0%)	10(6.1%)	8.791	0.067
	4-7	7(16.3%)	3(7.0%)	33(76.7%)	43(26.4%)		
	8-10	10(9.1%)	8(7.3%)	92(83.6%)	110(67.5%)		
Reanimacija na rođenju	Da	12(23.5%)	4(7.8%)	35(68.6%)	51(31.3%)	7.705	0.021
	Ne	9(8.0%)	8(7.1%)	95(84.8%)	112(68.7%)		
Mehanička ventilacija	Da	8(19.0%)	3(7.1%)	31(73.8%)	42(25.8%)	1.923	0.382
	Ne	13(10.7%)	9(7.4%)	99(81.8%)	121(74.2%)		
Neurološki nalaz u novorođ. uzrastu	Uređan	3(6.8%)	2(4.5%)	39(88.6%)	44(27.0%)	13.793	0.008
	Umereno patološki	18(15.7%)	8(7.0%)	89(77.4%)	115(70.6%)		
	Veoma patološki	0(0.0%)	2(50.0%)	2(50.0%)	4(2.5%)		

Tabela broj 11. Univarijantna logistička regresiona analiza povezanosti perinatalnih faktora i povremenih EEG aktivnosti u trenutku analize

Obeležja posmatranja		Odnos šansi	95% interval poverenja	Verovatnoća (p)
Pol	Muški	Ref.		



	Ženski	0.46	0.186-1.140	0.093
<b>Način porođaja</b>	Nekomplikovan	Ref.		
	Komplikovan	0.897	0.354-2.272	0.819
<b>Gestacijski uzrast</b>	≥37	Ref.		
	<37	1.272	0.430-3.769	0.664
<b>Telesna masa</b>	>2500g	Ref.		
	<2500g	0.698	0.147-3.313	0.651
<b>AS u prvom minutu</b>	8-10	Ref.		
	4-7	1.818	0.776-4.259	0.169
	0-3	1.471	0.474-4.563	0.504
<b>AS u petom minutu</b>	8-10	Ref.		
	4-7	1.549	0.649-3.694	0.324
	0-3	5.111	1.340-19.492	<b>0.017</b>
<b>Reanimacija na rođenju</b>	Ne	Ref.		
	Da	2.555	1.165-5.601	<b>0.019</b>
<b>Mehanička ventilacija</b>	Ne	Ref.		
	Da	1.597	0.697-3.657	0.268
<b>Neurološki nalaz u novorođenačkom uzrastu</b>	Uredan	Ref.		
	Umereno patološki	2.279	0.815-6.373	0.117
	Veoma patološki	7.8	0.891-68.304	0.064

*Tabela broj 12. Uticaj perinatalnih faktora na pojavu epilepsije*

Obeležja posmatranja		Epilepsija		Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća
		Da	Ne			
Pol	Muški	8(7.4%)	100(92.6%)	108(66.3%)	0.001	0.975
	Ženski	4(7.3%)	51(92.7%)	55(33.7%)		
Način porođaja	Spontan	4(4.0%)	95(96.0%)	99(60.7%)	5.339	0.149
	Spontan uz instrumentalne	2(16.7%)	10(83.3%)	12(7.4%)		
	Hitan carski rez	2(8.0%)	23(92.0%)	25(15.3%)		
	Planiran carski rez	4(14.8%)	23(85.2%)	27(16.6%)		
Način porođaja	Nekomplikovan	8(6.3%)	118(93.7%)	126(77.3%)	0.835	0.361
	Komplikovan	4(10.8%)	33(89.2%)	37(22.7%)		
Gestacijski uzrast	≤29	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	4.428	0.109
	29-33	1(33.3%)	2(66.7%)	3(1.8%)		
	34-36	0(0.0%)	18(100.0%)	18(11.0%)		
	≥37	11(7.7%)	131(92.3%)	142(87.1%)		
Gestacijski uzrast	<37	1(4.8%)	20(95.2%)	21(12.9%)	0.239	0.625
	≥37	11(7.7%)	131(92.3%)	142(87.1%)		
Telesna masa	<1000g	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0.002	0.962
	1000g-1499g	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)		
	1500g-2499g	1(7.7%)	12(92.3%)	13(8.0%)		
	>2500g	11(7.3%)	139(92.7%)	150(92.0%)		
AS u prvom minutu	0-3	2(9.1%)	20(90.9%)	22(13.5%)	0.424	0.809
	4-7	4(8.9%)	41(91.1%)	45(27.6%)		
	8-10	6(6.3%)	90(93.8%)	96(58.9%)		
AS u petom minutu	0-3	1(10.0%)	9(90.0%)	10(6.1%)	0.113	0.945
	4-7	3(7.0%)	40(93.0%)	43(26.4%)		
	8-10	8(7.3%)	102(92.7%)	110(67.5%)		
Reanimacija na rođenju	Da	4(7.8%)	47(92.2%)	51(31.3%)	0.025	0.874
	Ne	8(7.1%)	104(92.9%)	112(68.7%)		
Mehanička ventilacija	Da	4(9.5%)	38(90.5%)	42(25.8%)	0.388	0.534
	Ne	8(6.6%)	113(93.4%)	121(74.2%)		
Neurološki nalaz u novorođenačkom uzrastu	Uredan	2(4.5%)	42(95.5%)	44(27.0%)	11.202	<b>0.004</b>
	Umereno patološki	8(7.0%)	107(93.0%)	115(70.6%)		
	Veoma patološki	2(50.0%)	2(50.0%)	4(2.5%)		

Tabela broj 13. Univarijantna logistička regresiona analiza povezanosti perinatalnih faktora i pojave epilepsije

Obeležja posmatranja		Odnos šansi	95% interval poverenja	Verovatnoća (p)
Pol	Muški	Ref.		
	Ženski	0.98	0.282-3.411	0.975
Način porođaja	Nekomplikovan	Ref.		
	Komplikovan	1.788	0.507-6.308	0.366
Gestacijski uzrast	≥37	Ref.		
	<37	0.595	0.073-4.865	0.629
Telesna masa	>2500g	Ref.		
	<2500g	1.053	0.125-8.864	0.962
AS u prvom minutu	8.okt	Ref.		
	4.jul	1.463	0.392-5.467	0.571
	0-3	1.5	0.282-7.985	0.635
AS u petom minutu	8.okt	Ref.		
	4.jul	0.956	0.241-3.787	0.949
	0-3	1.417	0.159-12.629	0.755
Reanimacija na rođenju	Ne	Ref.		
	Da	1.106	0.317-3.857	0.874
Mehanička ventilacija	Ne	Ref.		
	Da	1.487	0.424-5.217	0.536
Neurološki nalaz u nn uzrastu	Uredan	Ref.		
	Umereno patološki	1.570	0.320-7.700	0.578
	Veoma patološki	21.000	1.868-236.029	<b>0.014</b>

## 4.2 Karakteristike novorođenačkih epileptičkih napada

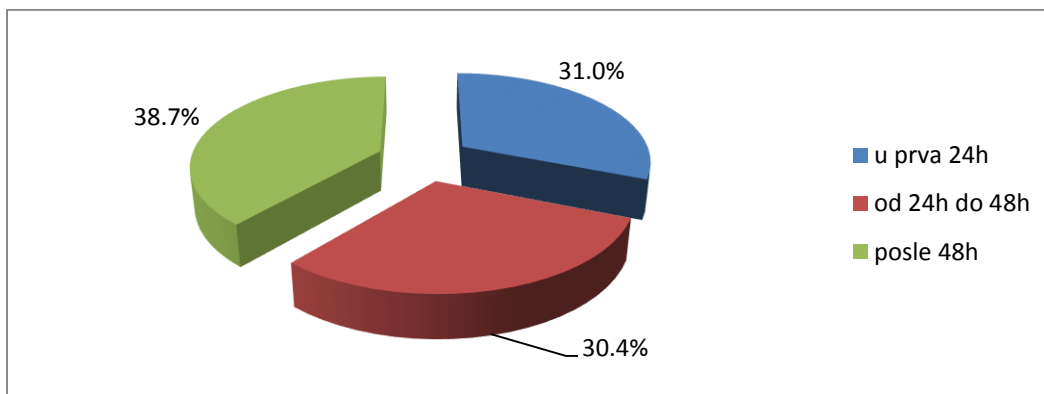
U istraživanju koje smo sproveli, posmatrali smo različite karakteristike napada u novorođenačkom uzrastu: vreme početka napada (u prva 24h, od 25-48h, posle 48h), semiologiju napada prema Volpeu (suptilni, fokusni klonički, multifokusni klonički, tonički, mioklonički), postojanje elektrografskih napada, postojanje jednog ili više tipova napada, kao i to da li je novorođenče imalo jedan ili više napada. Karakteristike novorođenačkih epileptičkih napada su prikazane u tabeli br. 14.

*Tabela broj 14. Karakteristike novorođenačkih epileptičkih napada*

Obeležja posmatranja		Učestalost	
		Broj	%
Vreme početka napada	U prva 24h	52	31
	Od 25h do 48h	51	30.4
	Posle 48h	65	38.7
Semiologija napada	Suptilni napadi	62	36.9
	Fokusni klonički	28	16.7
	Multifokusni klonički	47	28
	Tonički	67	39.9
	Mioklonički	15	8.9
Elektrografski napadi		12	7.1
Semiologija napada	Jedan tip	126	75
	Više tipova	42	25
Epileptički status		2	1.2
Učestalost napada	Jedan napad	35	20.8
	Više napada	133	79.2

#### 4.2.1 Vreme početka napada

Vreme početka napada je podeljeno na tri perioda (u prva 24h, od 25- 48h, posle 48h života). Prvog dana života napadi su registrovani kod 52 (31.0%), drugog dana kod 51 (30.4%), a posle drugog dana kod 65 (38.7%) novorođenčadi, kao što je prikazano na slici br 10. U prvih 48 sati života napadi su se javili kod 103 novorođenčeta (61.3%), a nakon toga kod 65 (38.7%). Srednje vreme početka napada je 2.65 dana (min 1, max 21, Medijana 2.00, SD 2.37). Kod 4 (2.4%) novorođenčeta su napadi počeli posle 7. dana života.



Slika broj 10. Vreme početka napada

Nije utvrđena statistički značajna razlika u smrtnom ishodu ( $\chi^2$  2.751, p 0.253), neurološkom nalazu ( $\chi^2$  8.245, p 0.221), razvojnom količniku ( $\chi^2$  12.602, p 0.399), osnovnoj EEG aktivnosti ( $\chi^2$  1.314, p 0.518), povremenim EEG aktivnostima ( $\chi^2$  3.992, p 0.407) i pojavi epilepsije ( $\chi^2$  0.201, p 0.904) u zavisnosti od vremena pojave prvog napada u novorođenačkom uzrastu.

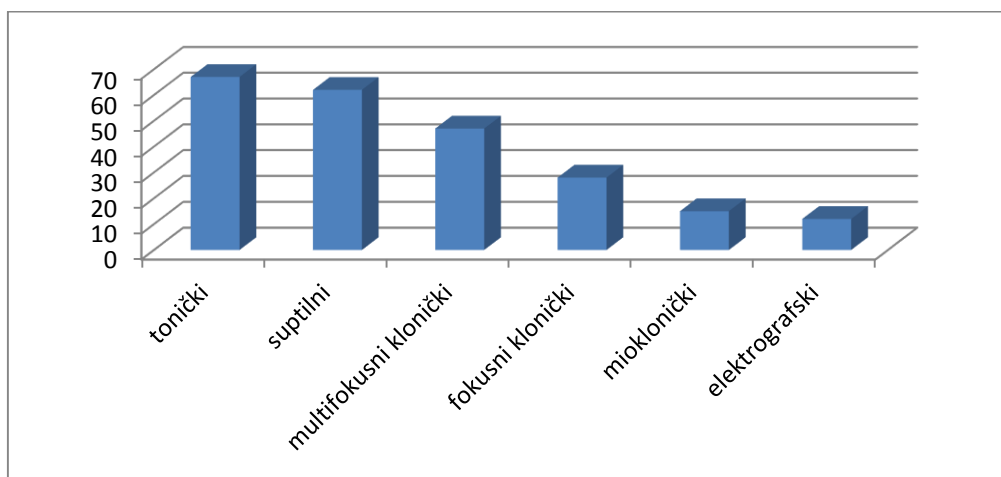
Pojava napada u prvih 24h života nije bila faktor rizika za pojavu smrtnog ishoda (odnos šansi 5.333, interval poverenja 0.577-49.255, p 0.140), patološke osnovne EEG aktivnosti (odnos šansi 1.551, interval poverenja 0.522-4.613, p 0.430), povremenih EEG aktivnosti (odnos šansi 1.523, interval poverenja 0.589-3.939, p 0.386) i epilepsije (odnos šansi 0.753, interval poverenja 0.171-3.315, p 0.708), dok je je uticala na javljanje neurološkog deficita (odnos šansi 2.861, interval poverenja 1.044-7.837, p 0.041) i nižeg razvojnog količnika (odnos šansi 3.053, interval poverenja 1.056-8.828, p 0.039).

Ukoliko su se epileptički napadi javljali u prvih 48h života, oni nisu bili prediktor smrtnog ishoda (odnos šansi 3.959, interval poverenja 0.466-33.661, p 0.208), patološke osnovne EEG aktivnosti (odnos šansi 1.688, interval poverenja 0.658-4.334, p 0.276), povremenih EEG aktivnosti (odnos šansi 1.634, interval poverenja 0.720-3.711, p 0.241) i epilepsije (odnos šansi 0.898, interval poverenja 0.272-2.961, p 0.859), a uticali su na pojavu patološkog neurološkog nalaza (odnos šansi 2.606, interval poverenja 1.049-6.471, p 0.039) i nižeg razvojnog količnika (odnos šansi 2.762, interval poverenja 1.052-7.248, p 0.039). Detaljnije podatke videti u tabelama 16, 18, 20, 22, 24 i 26.

#### 4.2.2 Semiologija napada

Dijagnoza napada je bazirana na kliničkoj opservaciji i korektnom opisu tipa napada prema Volpeovoj klasifikaciji. Najčešći tip napada u našem istraživanju su bili tonički, koje je

imalo 67 novorođenčadi (39.9%), a zatim po učestalosti slede suptilni napadi koje je imalo 62 (36.9%), multifokusni klonički – 47 (28.0%), fokusni klonički – 28 (16.7%) i mioklonički 15 (8.9%). Takođe, u studiju su uključena i novorođenčad kod koje su utvrđeni elektrografski napadi putem EEG snimanja koje je urađeno kao deo rutinske kliničke procene i nege sve novorođenčadi sa suspektnom cerebralnom disfunkcijom i u visokom riziku da imaju napade zbog izloženosti predisponirajućim faktorima, a ovakva vrsta napada je zabeležena kod 12 (7.1%) novorođenčadi. Semiologija napada u novorođenačkom uzrastu je predstavljena na slici broj 11.

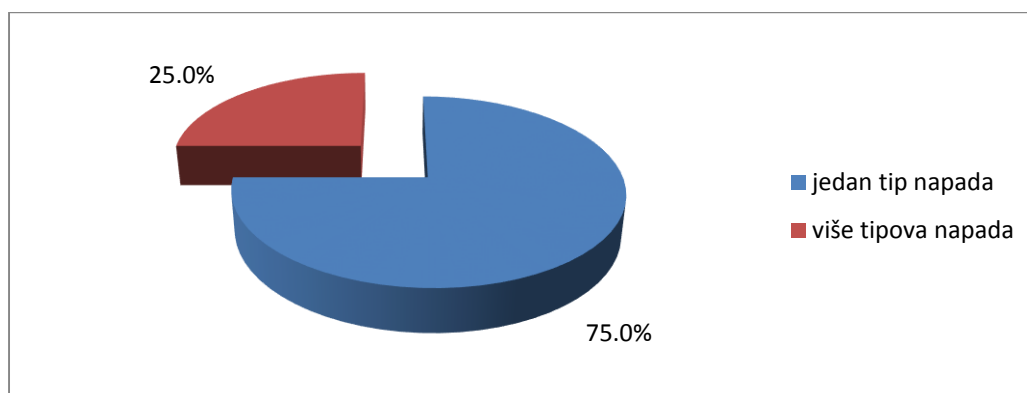


Slika broj 11. Semiologija napada u novorođenačkom uzrastu

Nije utvrđena statistički značajna razlika u smrtnom ishodu, neurološkom nalazu, razvojnom količniku, osnovnoj EEG aktivnosti, povremenim EEG aktivnostima i pojavi epilepsije u zavisnosti od toga koja je vrsta napada registrovana putem kliničke opservacije, detaljnije podatke videti u tabelama broj 15-26. Takođe, i kada su u pitanju elektrografski napadi, nije registrovana statistički značajna u smrtnom ishodu ( $\chi^2$  0.562, p 0.454), neurološkom nalazu ( $\chi^2$  2.878, p 0.411), razvojnom količniku ( $\chi^2$  12.341, p 0.055), osnovnoj EEG aktivnosti ( $\chi^2$  0.112, p 0.738), povremenim EEG aktivnostima ( $\chi^2$  2.081, p 0.353) i u pojavi epilepsije ( $\chi^2$  2.025, p 0.155).

Univarijantna logistička regresiona analiza nije dokazala da neka vrsta epileptičkih napada ima prediktivnu vrednost za pojavu smrtnog ishoda, patološkog neurološkog nalaza, nižeg razvojnog količnika, patološke osnovne EEG aktivnosti, povremenih EEG aktivnosti i epilepsije (videti tabele 16, 18, 20, 22, 24 i 26). Jedino su ispitanici kod kojih su registrovani elektrografski napadi imali gotovo 10 puta veću šansu za pojavu epilepsije (odnos šansi 9.867, interval poverenja 1.475-65.990, p 0.018).

Takođe, prema semiologiji napada, bolesnici su podeljeni u dve kategorije – jedan tip napada je imalo 126 (75.0%), a više tipova napada 42 (25.0%) novorođenčadi, kao što se vidi na slici broj 12.



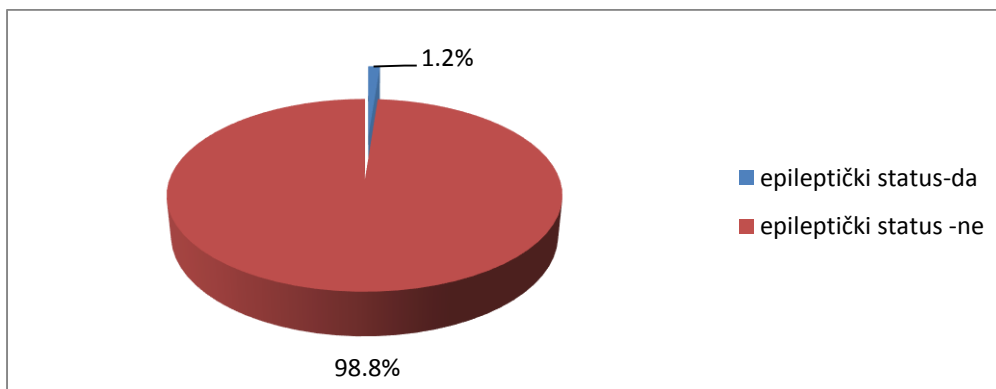
*Slika broj 12. Broj tipova napada u novorođenačkom uzrastu*

Nije utvrđena statistički značajna razlika u smrtnom ishodu ( $\chi^2$  0.050, r 0.824), neurološkom nalazu ( $\chi^2$  2.908, p 0.406), razvojnom količniku ( $\chi^2$  8.564, p 0.200), osnovnoj EEG aktivnosti ( $\chi^2$  0.241, p 0.624), povremenim EEG aktivnostima ( $\chi^2$  0.467, p 0.792) i pojavi epilepsije ( $\chi^2$  0.460, p 0.497) u zavisnosti od toga da li su novorođenčad imala jedan ili više tipova napada.

U našem istraživanju, univarijantnom logističkom regresionom analizom nije pokazano da su novorođenčad koja imaju više od jednog tipa napada u većem riziku da dožive smrtni ishod (odnos šansi 1.210, interval poverenja 0.226-6.482, p 0.824), da imaju neurološko oštećenje (odnos šansi 1.870, interval poverenja 0.807-4.335, p 0.145), patološku osnovnu EEG aktivnost (odnos šansi 1.272, interval poverenja 0.486-3.326, p 0.624), povremene EEG aktivnosti (odnos šansi 1.148, interval poverenja 0.484-2.724, p 0.753) ili epilepsiju (odnos šansi 1.541, interval poverenja 0.439-5.411, p 0.500). Međutim, rizik da će novorođenče koje je imalo više tipova napada imati intelektualni deficit je 2.7 puta veći nego za ono novorođenče koje je imalo samo jedan tip napada (odnos šansi 2.741, interval poverenja 1.167-6.438, p 0.021).

#### **4.2.3 Epileptički status**

Epileptički status se u našem istraživanju javio kod 2 (1.2%) novorođenčeta, a nije zapažen kod 166 (98.8%) novorođenčadi, što je i prikazano na slici broj 13.



*Slika broj 13. Epileptički status u novorođenačkom uzrastu*

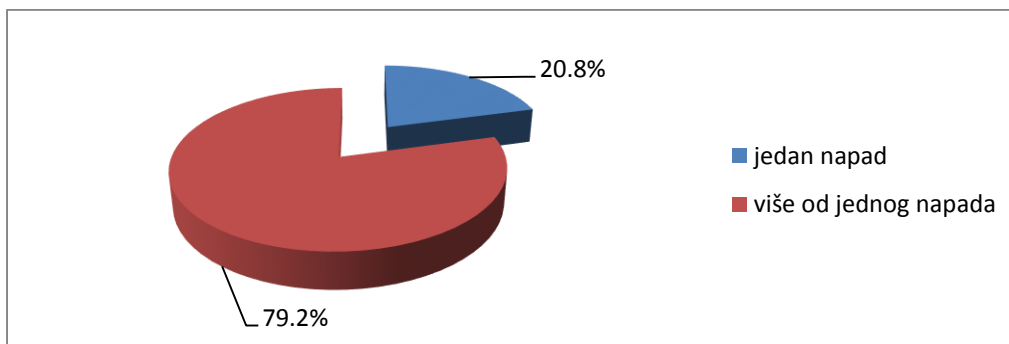
Nije utvrđena statistički značajna razlika u smrtnom ishodu ( $\chi^2$  0.088, p 0.767), neurološkom nalazu ( $\chi^2$  3.873 p 0.275), osnovnoj EEG aktivnosti ( $\chi^2$  2.007, p 0.157) i povremenim EEG aktivnostima ( $\chi^2$  5.486, p 0.064), a utvrđena je statistički značajna razlika u razvojnom količniku ( $\chi^2$  13.201, p 0.040) i u pojavi epilepsije ( $\chi^2$  5.398, p 0.020) u zavisnosti od toga da li su novorođenčad doživela epileptički status. U našem istraživanju su novorođenčad koja su doživela epileptički status na kraju praćenja imali niži razvojni količnik i češće su imali epilepsiju nego novorođenčad koja nisu imala epileptički status.

Nismo ustanovili da novorođenčad koja imaju epileptički status češće doživljavaju smrtni ishod (odnos šansi 0.000, interval poverenja 0.000, p 0.999), imaju neurološka oštećenja (odnos šansi 4.367, interval poverenja 0.266-71.812, p 0.302), zaostaju u psihomotornom razvoju (odnos šansi 4.963, interval poverenja 0.301-81.816, p 0.263), imaju izmenjenu osnovnu EEG aktivnost u detinjstvu (odnos šansi 6.000, interval poverenja 0.362-99.335, p 0.211), kao i povremene EEG aktivnosti (odnos šansi 4.031, interval poverenja 0.245-66.207, p 0.329) ili epilepsiju (odnos šansi 13.636, interval poverenja 0.798-233.074, p 0.071) od novorođenčadi koja nisu doživela epileptički status.

#### **4.2.4 Učestalost napada**

Prema učestalosti napada imali smo dve kategorije novorođenčadi: samo jedan napad je imalo 35 (20.8%), a više od jednog napada 133 (79.2%), što je predstavljeno na slici broj 14.





*Slika broj 14. Učestalost napada u novorođenačkom uzrastu*

Nije utvrđena statistički značajna razlika u smrtnom ishodu ( $\chi^2$  0.265, p 0.607), neurološkom nalazu ( $\chi^2$  2.330, p 0.507), razvojnom količniku ( $\chi^2$  2.997, p 0.809), osnovnoj EEG aktivnosti ( $\chi^2$  0.006, p 0.938), povremenim EEG aktivnostima ( $\chi^2$  1.208, p 0.547) i pojavi epilepsije ( $\chi^2$  1.138, p 0.286) u zavisnosti od toga da li su novorođenčad imala jedan ili više epileptičkih napada.

Univarijantnom logističkom regresionom analizom nije utvrđena povezanost pojave smrtnog ishoda (odnos šansi 0.645, interval poverenja 0.120-3.472, p 0.609), neurološkog oštećenja (odnos šansi 1.900, interval poverenja 0.615-5.872, p 0.265), lošijeg razvojnog količnika (odnos šansi 2.381, interval poverenja 0.672-8.431, p 0.179), izmenjene osnovne EEG aktivnosti (odnos šansi 0.959, interval poverenja 0.329-2.791, p 0.938), povremenih EEG aktivnosti (odnos šansi 1.537, interval poverenja 0.544-4.347, p 0.417) i epilepsije (odnos šansi 2.958, interval poverenja 0.368-23.772, p 0.308) u zavisnosti od učestalosti epileptičkih napada u novorođenačkom uzrastu.

Uticaj različitih karakteristika novorođenačkih napada na pojavu smrtnog ishoda, neurološkog nalaza, razvojnog količnika, osnovne EEG aktivnosti i povremenih EEG aktivnosti u trenutku analize, kao i na pojavu epilepsije, prikazan je u tabelama br. 15-26.

*Tabela broj 15. Uticaj različitih karakteristika novorođenačkih napada na pojavu smrtnog ishoda*

Obeležja posmatranja		Smrtni ishod		Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća	
		Da	Ne				
Vreme početka napada	U prva 24h	4(7.7%)	48(92.3%)	52(31.0%)	2.751	0.253	
	Od 25-48h	2(3.9%)	49(96.1%)	51(30.4%)			
	Posle 48h	1(1.5%)	64(98.5%)	65(38.7%)			
Vreme početka napada	U prvih 48	6(5.8%)	97(94.2%)	103(61.3%)	1.834	0.176	
	Posle 48h	1(1.5%)	64(98.5%)	65(38.7%)			
Semiologija napada	Suptilni napadi	Da	2(3.2%)	60(96.8%)	62(36.9%)	0.218	0.641
		Ne	5(4.7%)	101(95.3%)	106(63.1%)		
	Fokusni klonički	Da	0(0.0%)	28(100.0%)	28(16.7%)	1.461	0.227
		Ne	7(5.0%)	133(95.0%)	140(83.3%)		
	Multifokusni klonički	Da	2(4.3%)	45(95.7%)	47(28.0%)	0.001	0.971
		Ne	5(4.1%)	116(95.9%)	121(72.0%)		
	Tonički	Da	3(4.5%)	64(95.5%)	67(39.9%)	0.027	0.87
		Ne	4(4.0%)	97(96.0%)	101(60.1%)		
Mioklonički	Da	2(13.3%)	13(86.7%)	15(8.9%)	3.466	0.063	
	Ne	5(3.3%)	148(96.7%)	153(91.1%)			
Elektrografski napadi		Da	1(8.3%)	11(91.7%)	12(7.1%)	0.562	0.454
		Ne	6(3.8%)	150(96.2%)	156(92.9%)		
Semiologija napada		Jedan tip	5(4.0%)	121(96.0%)	126(75.0%)	0.05	0.824
		Više tipova	2(4.8%)	40(95.2%)	42(25.0%)		
Epileptički status		Da	0(0.0%)	2(100.0%)	2(1.2%)	0.088	0.767
		Ne	7(4.2%)	159(95.8%)	166(98.8%)		
Učestalost napada		Jedan napad	2(5.7%)	33(94.3%)	35(20.8%)	0.265	0.607
		Više napada	5(3.8%)	128(96.2%)	133(79.2%)		

Tabela broj 16. Univarijantna logistička regresiona analiza povezanosti različitih karakteristika novorođenačkih napada i pojave smrtnog ishoda

Obeležja posmatranja		Odnos šansi	95% interval poverenja	Verovatnoća (p)
Vreme početka napada	Posle 48h	Ref.		
	Od 25-48h	2.612	0.230-29.646	0.438
	U prva 24h	5.333	0.577-49.255	0.14
Vreme početka napada	Posle 48h	Ref.		

		U prvih 48h	3.959	0.466-33.661	0.208
<b>Semiologija napada</b>	<b>Suptilni napadi</b>	Ne	Ref.		
		Da	0.673	0.127-3.579	0.643
	<b>Fokusni klonički</b>	Ne	Ref.		
		Da	0	0	0.998
	<b>Multifokusni klonički</b>	Ne	Ref.		
		Da	1.031	0.193-5.508	0.971
	<b>Tonički</b>	Ne	Ref.		
		Da	1.137	0.246-5.249	0.87
<b>Mioklonički</b>	Ne	Ref.			
	Da	4.554	0.803-25.817	0.087	
<b>Elektrografski napadi</b>		Ne	Ref.		
		Da	5.2	0.523-51.692	0.159
<b>Semiologija napada</b>		Jedan tip	Ref.		
		Više tipova	1.21	0.226-6.482	0.824
<b>Epileptički status</b>		Ne	Ref.		
		Da	0	0	0.999
<b>Učestalost napada</b>		Jedan napad	Ref.		
		Više napada	0.645	0.120-3.472	0.609

*Tabela broj 17. Uticaj različitih karakteristika novorođenačkih napada na neurološki nalaz u trenutku analize*

Obeležja posmatranja		Neurološki nalaz				Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća	
		Uredan	Blagi deficit	Umereni deficit	Težak deficit				
Vreme početka napada	U prva 24h	21(42.0%)	16(32.0%)	6(12.0%)	7(14.0%)	50(30.7%)	8.245	0.221	
	Od 25-48h	21(42.9%)	17(34.7%)	8(16.3%)	3(6.1%)	49(30.1%)			
	Posle 48h	37(57.8%)	20(31.3%)	3(4.7%)	4(6.3%)	64(39.3%)			
Vreme početka napada	U prvih 48h	42(42.4%)	33(33.3%)	14(14.1%)	10(10.1%)	99(60.7%)	5.953	0.114	
	Posle 48h	37(57.8%)	20(31.3%)	3(4.7%)	4(6.3%)	64(39.3%)			
Semiologija napada	Suptilni napadi	Da	27(44.3%)	19(31.1%)	6(9.8%)	9(14.8%)	61(37.4%)	4.758	0.19
		Ne	52(51.0%)	34(33.3%)	11(10.8%)	5(4.9%)	102(62.6%)		
	Fokusni klonički	Da	14(50.0%)	8(28.6%)	5(17.9%)	1(3.6%)	28(17.2%)	2.957	0.398
		Ne	65(48.1%)	45(33.3%)	12(8.9%)	13(9.6%)	135(82.8%)		
	Multifokusni klonički	Da	24(52.2%)	11(23.9%)	4(8.7%)	7(15.2%)	46(28.2%)	5.103	0.164
		Ne	55(47.0%)	42(35.9%)	13(11.1%)	7(6.0%)	117(71.8%)		
	Tonički	Da	32(49.2%)	21(32.3%)	8(12.3%)	4(6.2%)	65(39.9%)	1.127	0.771
		Ne	47(48.0%)	32(32.7%)	9(9.2%)	10(10.2%)	98(60.1%)		
	Mioklonički	Da	4(30.8%)	7(53.8%)	2(15.4%)	0(0.0%)	13(8.0%)	4.436	0.218
		Ne	75(50.0%)	46(30.7%)	15(10.0%)	14(9.3%)	150(92.0%)		
Elektrografski napadi	Da	3(27.3%)	6(54.5%)	1(9.1%)	1(9.1%)	11(6.7%)	2.878	0.411	
	Ne	76(50.0%)	47(30.9%)	16(10.5%)	13(8.6%)	152(93.3%)			
Semiologija napada	Jedan tip	61(50.0%)	41(33.6%)	12(9.8%)	8(6.6%)	122(74.8%)	2.908	0.406	
	Više tipova	18(43.9%)	12(29.3%)	5(12.2%)	6(14.6%)	41(25.2%)			
Epileptički status	Da	1(50.0%)	0(0.0%)	1(50.0%)	0(0.0%)	2(1.2%)	3.873	0.275	
	Ne	78 (48.4%)	53 (32.9%)	16 (9.9%)	14 (8.7%)	161(98.8%)			
Učestalost napada	Jedan napad	19(57.6%)	10(30.3%)	3(9.1%)	1(3.0%)	33(20.2%)	2.33	0.507	
	Više napada	60(46.2%)	43(33.1%)	14(10.8%)	13(10.0%)	130 (79.8%)			

Tabela broj 18. Univarijantna logistička regresiona analiza povezanosti različitih karakteristika novorođenačkih na pada i neurološkog nalaza u trenutku analize

Obeležja posmatranja		Odnos šansi	95% interval poverenja	Verovatnoća (p)
Vreme početka napada	Posle 48h	Ref.		
	Od 25-48h	2.357	0.839-6.620	0.104
	U prva 24h	2.861	1.044-7.837	<b>0.041</b>
Vreme početka napada	Posle 48h	Ref.		
	U prvih 48h	2.606	1.049-6.471	<b>0.039</b>
Semiologija napada	Suptilni napadi	Ne	Ref.	
		Da	1.753	0.795-3.863
	Fokusni klonički	Ne	Ref.	
		Da	1.2	0.441-3.268
	Multifokusni klonički	Ne	Ref.	
		Da	1.524	0.664-3.499
	Tonički	Ne	Ref.	
		Da	0.941	0.422-2.100
	Mioklonički	Ne	Ref.	
		Da	0.759	0.159-3.611
Elektrografski napadi	Ne	Ref.		
	Da	2.966	0.474-18.560	0.245
Semiologija napada	Jedan tip	Ref.		
	Više tipova	1.87	0.807-4.335	0.145
Epileptički status	Ne	Ref.		
	Da	4.367	0.266-71.812	0.302
Učestalost napada	Jedan napad	Ref.		
	Više napada	1.9	0.615-5.872	0.265

Tabela broj 19. Uticaj različitih karakteristika novorođenačkih napada na razvojni količnik u trenutku analize

Obeležja posmatranja		Razvojni količnik							Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća	
		>110	90-110	70-90	50-70	35-50	20-34	<20				
Vreme početka napada	U prva 24h	0(0.0%)	32(64.0%)	6(12.0%)	2(4.0%)	6(12.0%)	1(2.0%)	3(6.0%)	50(30.7%)	12.602	0.399	
	Od 25-48h	1(2.0%)	32(65.3%)	6(12.2%)	4(8.2%)	5(10.2%)	1(2.0%)	0(0.0%)	49(30.1%)			
	Posle 48h	0(0.0%)	46(71.9%)	12(18.8%)	1(1.6%)	3(4.7%)	1(1.6%)	1(1.6%)	64(39.3%)			
Vreme početka napada	U prvih 48h	1(1.0%)	64(64.6%)	12(12.1%)	6(6.1%)	11(11.1%)	2(2.0%)	3(3.0%)	99(60.7)	6.192	0.402	
	Posle 48h	0(0.0%)	46(71.9%)	12(18.8%)	1(1.6%)	3(4.7%)	1(1.6%)	1(1.6%)	64(39.3%)			
Semiologija napada	Suptilni napadi	Da	0(0.0%)	39(63.9%)	7(11.5%)	3(4.9%)	6(9.8%)	2(3.3%)	4(6.6%)	61(37.4%)	9.528	0.146
		Ne	1(1.0%)	71(69.6%)	17(16.7%)	4(3.9%)	8(7.8%)	1(1.0%)	0(0.0%)	102(62.6%)		
	Fokusni klonički	Da	0(0.0%)	15(53.6%)	7(25.0%)	3(10.7%)	3(10.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	28(17.2%)	8.476	0.205
		Ne	1(0.7%)	95(70.4%)	17(12.6%)	4(3.0%)	11(8.1%)	3(2.2%)	4(3.0%)	135(82.8%)		
	Multifokusni klonički	Da	0(0.0%)	32(69.6%)	4(8.7%)	3(6.5%)	5(10.9%)	1(2.2%)	1(2.2%)	46(28.2%)	3.204	0.783
		Ne	1(0.9%)	78(66.7%)	20(17.1%)	4(3.4%)	9(7.7%)	2(1.7%)	3(2.6%)	117(71.8%)		
	Tonički	Da	1(1.5%)	45(69.2%)	8(12.3%)	3(4.6%)	6(9.2%)	1(1.5%)	1(1.5%)	65(39.9%)	2.486	0.87
		Ne	0(0.0%)	65(66.3%)	16(16.3%)	4(4.1%)	8(8.2%)	2(2.0%)	3(3.1%)	98(60.1%)		
	Miklonički	Da	0(0.0%)	9(69.2%)	2(15.4%)	0(0.0%)	2(15.4%)	0(0.0%)	0(0.0%)	13(8.0%)	2.07	0.913
		Ne	1(0.7%)	101(67.3%)	22(14.7%)	7(4.7%)	12(8.0%)	3(2.0%)	4(2.7%)	150(92.0%)		
Elektrografski	Da	0(0.0%)	5(45.5%)	5(45.5%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(9.1%)	11(6.7%)	12.341	0.055	
	Ne	1(0.7%)	105(69.1%)	19(12.5%)	7(4.6%)	14(9.2%)	3(2.0%)	3(2.0%)	152(93.3%)			
Semiologija napada	Jedan tip	1(0.8%)	84(68.9%)	21(17.2%)	3(2.5%)	9(7.4%)	2(1.6%)	2(1.6%)	122(74.8%)	8.564	0.200	
	Više tipova	0(0.0%)	26(63.4%)	3(7.3%)	4(9.8%)	5(12.2%)	1(2.4%)	2(4.9%)	41(25.2%)			
Epileptički status	Da	0(0.0%)	0(0.0%)	1(50.0%)	1(50.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(1.2%)	13.201	0.040	
	Ne	1(0.6%)	110(68.3%)	23(14.3%)	6(3.7%)	14(8.7%)	3(1.9%)	4(2.5%)	161(98.8%)			
Učestalost napada	Jedan napad	0(0.0%)	24(72.7%)	6(18.2%)	1(3.0%)	2(6.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	33(20.2%)	2.997	0.809	
	Više napada	1(0.8%)	86(66.2%)	18(13.8%)	6(4.6%)	12(9.2%)	3(2.3%)	4(3.1%)	130(79.8%)			

Tabela broj 20. Univarijantna logistička regresiona analiza povezanosti različitih karakteristika novorođenačkih napada i razvojnog količnika u trenutku analize

Obeležja posmatranja	Odnos šansi	95% interval poverenja	Verovatnoća (p)
Vreme početka napada	Posle 48h	Ref.	
	Od 25-48h	2.479	0.833-7.376

	U prva 24h	3.053	1.056-8.828	<b>0.039</b>
<b>Vreme početka napada</b>	Posle 48h	Ref.		
	U prvih 48h	2.762	1.052-7.248	<b>0.039</b>
<b>Semiologija napada</b>	<b>Suptilni napadi</b>	Ne	Ref.	
		Da	2.232	0.980-5.087
	<b>Fokusni klonički</b>	Ne	Ref.	
		Da	1.401	0.509-3.853
	<b>Multifokusni klonički</b>	Ne	Ref.	
		Da	1.528	0.645-3.618
	<b>Tonički</b>	Ne	Ref.	
		Da	0.971	0.422-2.232
<b>Mioklonički</b>	Ne	Ref.		
	Da	0.867	0.181-4.146	0.858
<b>Elektrografski napadi</b>	Ne	Ref.		
	Da	1.213	0.130-11.282	0.865
<b>Semiologija napada</b>	Jedan tip	Ref.		
	Više tipova	2.741	1.167-6.438	<b>0.021</b>
<b>Epileptički status</b>	Ne	Ref.		
	Da	4.963	0.301-81.816	0.263
<b>Učestalost napada</b>	Jedan napad	Ref.		
	Više napada	2.381	0.672-8.431	0.179

*Tabela broj 21. Uticaj različitih karakteristika novorođenačkih napada na osnovnu EEG aktivnost u trenutku analize*

Obeležja posmatranja		EEG (OA)		Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća
		Uredna	Patološka			
<b>Vreme početka napada</b>	U prva 24h	42(84.0%)	8(16.0%)	50(30.7%)	1.314	0.518
	Od 25-48h	40(81.6%)	9(18.4%)	49(30.1%)		
	Posle 48h	57(89.1%)	7(10.9%)	64(39.3%)		

<b>Vreme početka napada</b>		U prvih 48h	82(82.8%)	17(17.2%)	99(60.7%)	1.203	0.273
		Posle 48h	57(89.1%)	7(10.9%)	64(39.3%)		
<b>Semiologija napada</b>	<b>Suptilni napadi</b>	Da	48(78.7%)	13(21.3%)	61(37.4%)	3.369	0.066
		Ne	91(89.2%)	11(10.8%)	102(62.6%)		
	<b>Fokusni klonički</b>	Da	22(78.6%)	6(21.4%)	28(17.2%)	1.21	0.271
		Ne	117(86.7%)	18(13.3%)	135(82.8%)		
	<b>Multifokusni klonički</b>	Da	39(84.8%)	7(15.2%)	46(28.2%)	0.012	0.911
		Ne	100(85.5%)	17(14.5%)	117(71.8%)		
	<b>Tonički</b>	Da	59(90.8%)	6(9.2%)	65(39.9%)	2.598	0.107
		Ne	80(81.6%)	18(18.4%)	98(60.1%)		
	<b>Mioklonički</b>	Da	12(92.3%)	1(7.7%)	13(8.0%)	0.556	0.456
		Ne	127(84.7%)	23(15.3%)	150(92.0%)		
<b>Elektrografski</b>		Da	9(81.8%)	2(18.2%)	11(6.7%)	0.112	0.738
		Ne	130(85.5%)	22(14.5%)	152(93.3%)		
<b>Semiologija napada</b>		Jedan tip	105(86.1%)	17(13.9%)	122(74.8%)	0.241	0.624
		Više tipova	34(82.9%)	7(17.1%)	41(25.2%)		
<b>Epileptički status</b>		Da	1(50.0%)	1(50.0%)	2(1.2%)	2.007	0.157
		Ne	138(85.7%)	23(14.3%)	161(98.8%)		
<b>Učestalost napada</b>		Jedan napad	28(84.8%)	5(15.2%)	33(20.2%)	0.006	0.938
		Više napada	111(85.4%)	19(14.6%)	130(79.8%)		

*Tabela broj 22. Univarijantna logistička regresiona analiza povezanosti različitih karakteristika novorođenačkih napada i osnovne EEG aktivnosti u trenutku analize*

<b>Obeležja posmatranja</b>		<b>Odnos šansi</b>	<b>95% interval poverenja</b>	<b>Verovatnoća (p)</b>
<b>Vreme početka napada</b>	Posle 48h	Ref.		
	Od 25-48h	1.832	0.630-5.327	0.266
	U prva 24h	1.551	0.522-4.613	0.43



Vreme početka napada		Posle 48h	Ref.		
		U prvih 48h	1.688	0.658-4.334	0.276
Semiologija napada	Suptilni napadi	Ne	Ref.		
		Da	2.241	0.933-5.379	0.071
	Fokusni klonički	Ne	Ref.		
		Da	1.773	0.633-4.966	0.276
	Multifokusni klonički	Ne	Ref.		
		Da	1.056	0.406-2.743	0.911
	Tonički	Ne	Ref.		
		Da	0.452	0.169-1.208	0.113
	Mioklonički	Ne	Ref.		
		Da	0.46	0.057-3.712	0.466
Elektrografski napadi		Ne	Ref.		
		Da	1.313	0.266-6.487	0.738
Semiologija napada		Jedan tip	Ref.		
		Više tipova	1.272	0.486-3.326	0.624
Epileptički status		Ne	Ref.		
		Da	6	0.362-99.335	0.211
Učestalost napada		Jedan napad	Ref.		
		Više napada	0.959	0.329-2.791	0.938

*Tabela broj 23. Uticaj različitih karakteristika novorođenačkih napada na povremene EEG aktivnosti u trenutku analize*

Obeležja posmatranja		EEG (Povremene aktivnosti)			Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća	
		Neepileptiformna	Epileptiformna	Nema				
Vreme početka napada	U prva 24h	9(18.0%)	2(4.0%)	39(78.0%)	50(30.7%)	3.992	0.407	
	Od 25-48h	7(14.3%)	5(10.2%)	37(75.5%)	49(30.1%)			
	Posle 48h	5(7.8%)	5(7.8%)	54(84.4%)	64(39.3%)			
Vreme početka napada	U prvih 48h	16(16.2%)	7(7.1%)	76(76.8%)	99(60.7%)	2.414	0.299	
	Posle 48h	5(7.8%)	5(7.8%)	54(84.4%)	64(39.3%)			
Semiologija napada	Suptilni napadi	Da	4(6.6%)	7(11.5%)	50 (82.0%)	61(37.4%)	5.328	0.07
		Ne	17(16.7%)	5(4.9%)	80(78.4%)	102(62.6%)		
	Fokusni klonički	Da	6(21.4%)	3(10.7%)	19(67.9%)	28(17.2%)	3.032	0.22
		Ne	15(11.1%)	9(6.7%)	111(82.2%)	135(82.8%)		
	Multifokusni klonički	Da	6(13.0%)	3(6.5%)	37(80.4%)	46(28.2%)	0.066	0.967
		Ne	15(12.8%)	9(7.7%)	93(79.5%)	117(71.8%)		
	Tonički	Da	9(13.8%)	4(6.2%)	52(80.0%)	65(39.9%)	0.293	0.864
		Ne	12(12.2%)	8(8.2%)	78(79.6%)	98(60.1%)		
	Mioklonički	Da	2(15.4%)	1(7.7%)	10(76.9%)	13(8.0%)	0.085	0.958
		Ne	19(12.7%)	11(7.3%)	120(80.0%)	150(92.0%)		
	Elektrografski napadi	Da	1(9.1%)	2(18.2%)	8(72.7%)	11(6.7%)	2.081	0.353
		Ne	20(13.2%)	10(6.6%)	122(80.3%)	152(93.3%)		
Semiologija napada	Jedan tip	16(13.1%)	8(6.6%)	98(80.3%)	122(74.8%)	0.467	0.792	
	Više tipova	5(12.2%)	4(9.8%)	32(78.0%)	41(25.2%)			
Epileptički status	Da	0(0.0%)	1(50.0%)	1(50.0%)	2(1.2%)	5.486	0.064	
	Ne	21(13.0%)	11(6.8%)	129(80.1%)	161(98.8%)			
Učestalost napada	Jedan napad	4(12.1%)	1(3.0%)	28(84.8%)	33(20.2%)	1.208	0.547	
	Više napada	17(13.1%)	11(8.5%)	102(78.5%)	130(79.8%)			

Tabela broj 24. Univarijantna logistička regresiona analiza povezanosti različitih karakteristika novorođenačkih napada i povremenih EEG aktivnosti u trenutku analize

Obeležja posmatranja	Odnos šansi	95% interval poverenja	Verovatnoća (p)
----------------------	-------------	------------------------	-----------------

<b>Vreme početka napada</b>		Posle 48h	Ref.		
		Od 25-48h	1.751	0.686-4.473	0.241
		U prva 24h	1.523	0.589-3.939	0.386
<b>Vreme početka napada</b>		Posle 48h	Ref.		
		U prvih 48	1.634	0.720-3.711	0.241
<b>Semiologija napada</b>	<b>Suptilni napadi</b>	Ne	Ref.		
		Da	0.8	0.358-1.790	0.587
	<b>Fokusni klonički</b>	Ne	Ref.		
		Da	2.191	0.884-5.429	0.09
	<b>Multifokusni klonički</b>	Ne	Ref.		
		Da	0.943	0.401-2.218	0.892
	<b>Tonički</b>	Ne	Ref.		
		Da	0.975	0.446-2.130	0.949
	<b>Mioklonički</b>	Ne	Ref.		
		Da	1.2	0.311-4.633	0.791
<b>Elektrografski napadi</b>		Ne	Ref.		
		Da	1.525	0.381-6.096	0.551
<b>Semiologija napada</b>		Jedan tip	Ref.		
		Više tipova	1.148	0.484-2.724	0.753
<b>Epileptički status</b>		Ne	Ref.		
		Da	4.031	0.245-66.207	0.329
<b>Učestalost napada</b>		Jedan napad	Ref.		
		Više napada	1.537	0.544-4.347	0.417

*Tabela broj 25. Uticaj različitih karakteristika novorođenačkih napada na pojavu epilepsije*

<b>Obeležja posmatranja</b>		<b>Epilepsija</b>		<b>Ukupno</b>	<b>Vrednost testa</b>	<b>Verovatnoća</b>
		<b>Da</b>	<b>Ne</b>			
<b>Inaktivni/izoelektrični obrazac</b>	<b>Da</b>	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	/	/

	<b>Ne</b>	12(7.4%)	151(92.6%)	163(100.0%)		
<b>Paroksizmalni/“burst suppression“ obrazac</b>	<b>Da</b>	5(83.3%)	1(16.7%)	6(3.7%)	52.718	<b>0.000</b>
	<b>Ne</b>	7(%)	150(%)	157(96.3%)		
<b>Obrazac niske amplitude kroz sve stadijume</b>	<b>Da</b>	1(6.3%)	15(93.8%)	16(9.8%)	0.032	0.858
	<b>Ne</b>	11(7.5%)	136(92.5%)	147(90.2%)		
<b>Obrazac interhemisferične asimetrije amplitude</b>	<b>Da</b>	3(42.9%)	4(57.1%)	7(4.3%)	13.512	<b>0.000</b>
	<b>Ne</b>	9(5.8%)	147(94.2%)	156(95.7%)		
<b>Difuzno spora osnovna aktivnost</b>	<b>Da</b>	0(0.0%)	1(100.0%)	1(0.6%)	0.08	0.777
	<b>Ne</b>	12(7.4%)	150(92.6%)	162(99.4%)		
<b>Uredna osnovna aktivnost</b>	<b>Da</b>	3(2.3%)	130(97.7%)	133(81.6%)	27.628	<b>0.000</b>
	<b>Ne</b>	9(30.0%)	21(70.0%)	30(18.4%)		

*Tabela broj 26. Univarijantna logistička regresiona analiza povezanosti različitih karakteristika novorođenačkih napada i pojave epilepsije*

Obeležja posmatranja		Odnos šansi	95% interval poverenja	Verovatnoća (p)
<b>Vreme početka napada</b>	Posle 48h	Ref.		
	Od 25-48h	1.049	0.266-4.131	0.946
	U prva 24h	0.753	0.171-3.315	0.708
<b>Vreme početka napada</b>	Posle 48h	Ref.		
	U prvih 48h	0.898	0.272-2.961	0.859
<b>Semiologija</b>	<b>Suptilni</b>	Ne	Ref.	

<b>napada</b>	<b>napadi</b>	Da	2.515	0.761-8.307	0.13
	<b>Fokusni klonički</b>	Ne	Ref.		
		Da	0.962	0.199-4.649	0.961
	<b>Multifokusni klonički</b>	Ne	Ref.		
		Da	0.837	0.216-3.241	0.797
	<b>Tonički</b>	Ne	Ref.		
		Da	1.083	0.329-3.572	0.895
	<b>Mioklonički</b>	Ne	Ref.		
		Da	1.053	0.125-8.864	0.962
	<b>Elektrografski napadi</b>	Ne	Ref.		
		Da	9.867	1.475-65.990	0.018
	<b>Semiologija napada</b>	Jedan tip	Ref.		
Više tipova		1.541	0.439-5.411	0.500	
<b>Epileptički status</b>	Ne	Ref.			
	Da	13.636	0.798-233.074	0.071	
<b>Učestalost napada</b>	Jedan napad	Ref.			
	Više napada	2.958	0.368-23.772	0.308	

### 4.3 Korišćenje antiepileptičke terapije u novorođenačkom uzrastu

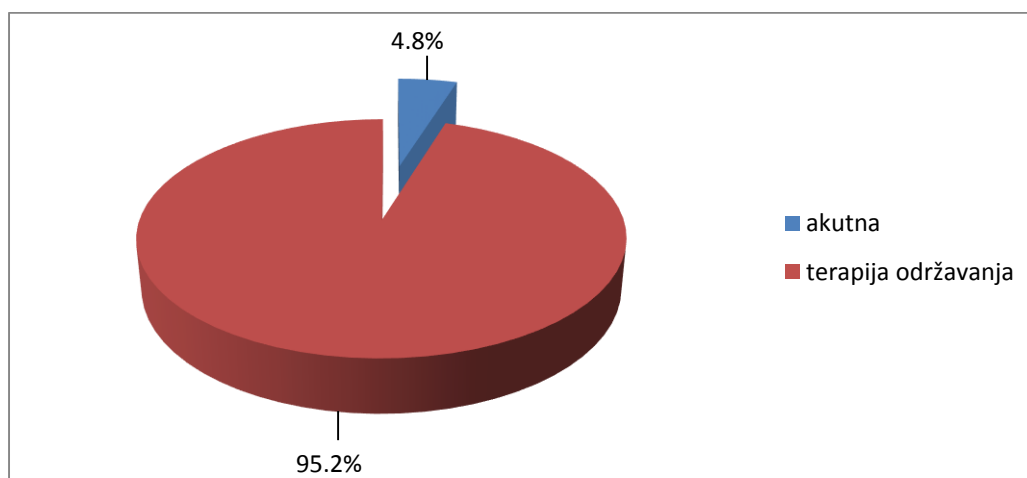
U našem radu smo razmatrali da li su novorođenačad primala antiepileptičku terapiju, i ako jesu, da li su primali akutnu terapiju ili terapiju održavanja. Takođe smo razmatrali kakav je bio efekat primenjivane terapije – dobar, parcijalan ili loš. Analizirana je i primena antiepileptičke terapije na kraju novorođenačkog perioda. Korišćenje antiepileptičke terapije u novorođenačkom periodu je prikazano u tabeli br. 27.

*Tabela broj 27. Korišćenje antiepileptičke terapije u novorođenačkom uzrastu*

Obeležja posmatranja		Učestalost	
		Broj	%
Korišćenje antiepileptičke terapije	Akutna	8	4.8
	Terapija održavanja	160	95.2
Efikasnost antiepileptičke terapije	Dobar odgovor	139	82.7
	Parcijalni odgovor	18	10.7
	Bez odgovora	11	6.5
Terapija antiepilepticima na kraju novorođenačkog perioda	Ne	10	6
	Jedan	145	86.3
	Više od jednog	13	7.7

#### 4.3.1 Korišćenje antiepileptičke terapije

U našem istraživanju je antiepileptička terapija kod 8 novorođenčadi (4.8%) primenjivana kao akutna, tj. manje od 48h nakon napada, a kao terapija održavanja (za period duži od 48h posle prvog napada) kod 160 (95.2%) novorođenčadi, kao što je prikazano na slici broj 15.



Slika broj 15. Korišćenje antiepileptičke terapije u novorođenačkom uzrastu

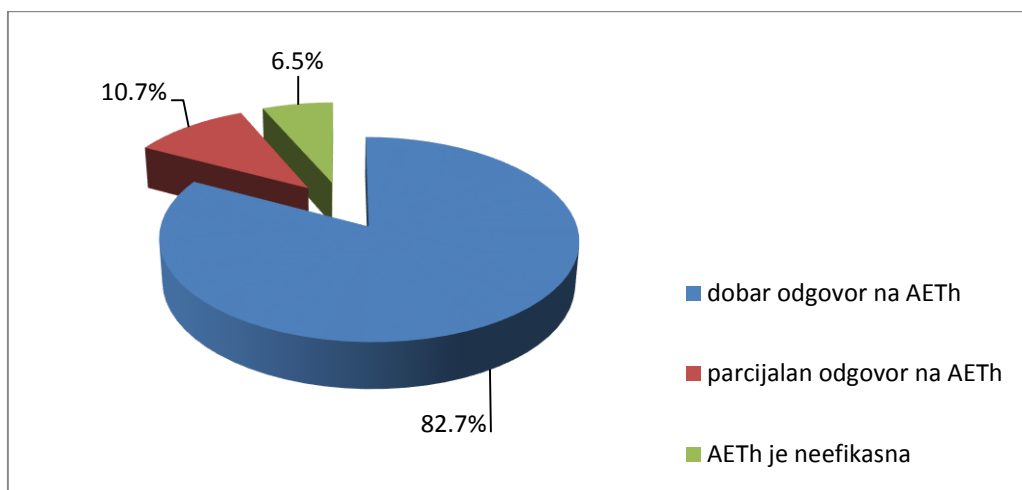
Nije utvrđena statistički značajna razlika u smrtnom ishodu ( $\chi^2$  0.365, p 0.546), neurološkom nalazu ( $\chi^2$  2.006, p 0.571), razvojnom količniku ( $\chi^2$  2.024, p 0.917), osnovnoj EEG aktivnosti ( $\chi^2$  1.453, p 0.228), povremenim EEG aktivnostima ( $\chi^2$  0.326, p 0.849) i pojavi epilepsije ( $\chi^2$  0.326, p 0.568) u zavisnosti od toga da li je antiepileptička terapija u novorođenačkom uzrastu primenjivana kao akutna ili kao terapija održavanja.

U našem istraživanju nije dokazano da je korišćenje antiepileptičke terapije kao akutne ili kao terapije održavanja povezano sa pojavom smrtnog ishoda (odnos šansi 73910607.435,

interval poverenja 0.000, p 0.999), patološkog neurološkog nalaza (odnos šansi 403868837.672, interval poverenja 0.000, p 0.999), nepovoljnog razvojnog količnika (odnos šansi 356167717.435, interval poverenja 0.000, p 0.999), patološke osnovne EEG aktivnosti (odnos šansi 295964854.141, interval poverenja 0.000, p 0.999), povremenih EEG aktivnosti (odnos šansi 0.750, interval poverenja 0.144-3.897, p 0.732) i epilepsije (odnos šansi 0.535, interval poverenja 0.060-4.745, p 0.574).

#### 4.3.2 Efikasnost antiepileptičke terapije

Dobar (neposredan) odgovor na primenu antiepileptičke terapije, tj. prestanak napada nakon davanja prvog leka je registrovan kod 139 (82.7%) novorođenčadi, parcijalni odgovor, tj. zaustavljanje napada posle primene drugog leka zapažen je kod 18 (10.7%) novorođenčadi, a bez odgovora, tj. napadi su peristirali ili su se ponavljali i posle upotrebe drugog leka kod njih 11 (6.5%). Efikasnost antiepileptičke terapije u novorođenačkom uzrastu je prikazana na slici broj 16.



Slika broj 16. Efikasnost antiepileptičke terapije u novorođenačkom uzrastu

Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u smrtnom ishodu ( $\chi^2$  19.472, p 0.000), neurološkom nalazu ( $\chi^2$  28.854, p 0.000), razvojnem količniku ( $\chi^2$  45.016, p 0.000), povremenim EEG aktivnostima ( $\chi^2$  20.360, p 0.000) i u pojavi epilepsije ( $\chi^2$  26.379, p 0.000), a statistički značajna razlika u osnovnoj EEG aktivnosti ( $\chi^2$  6.760, p 0.034) u zavisnosti od toga kakav je bio odgovor na primenu antiepileptičke terapije u novorođenačkom uzrastu. Novorođenčad kod kojih je primena antiepileptičke terapije bila neefikasna, češće su doživljavala smrtni ishod, a preživeli su češće imali neurološki deficit, niži razvojni količnik, epilepsiju, kao i patološku osnovnu EEG aktivnost i povremene EEG aktivnosti na kraju praćenja.

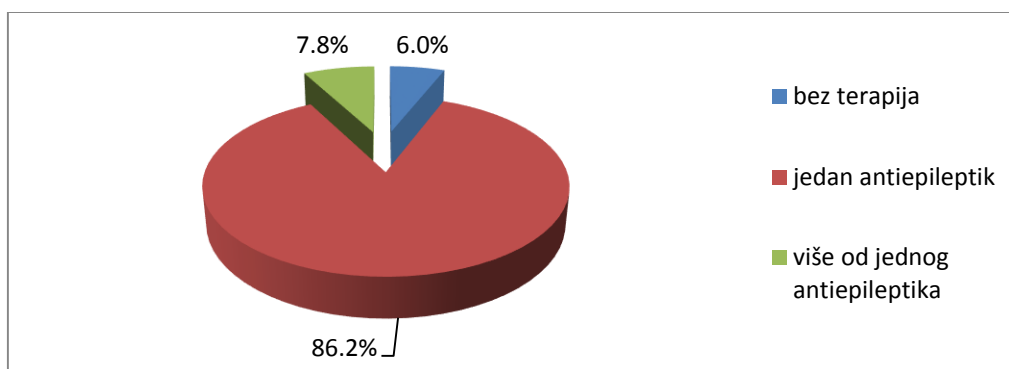
Potreba za primenom više od dva antiepileptika u novorođenačkom uzrastu je imala prediktivnu vrednost za pojavu smrtnog ishoda (odnos šansi 14.344, interval poverenja 2.735-75.223, p 0.002), neurološkog deficita (odnos šansi 8.269, interval poverenja 1.860-36.768, p 0.006), intelektualnog oštećenja (odnos šansi 9.565, interval poverenja 2.138-42.795, p 0.003) i epilepsije (odnos šansi 18.375, interval poverenja 3.869-87.260, p 0.000), a nije uticala na pojavu patološke osnovne EEG aktivnosti (odnos šansi 3.829, interval poverenja 0.851-17.218, p 0.080) i povremenih EEG aktivnosti (odnos šansi 2.500, interval poverenja 0.566-11.046, p 0.227), a detaljnije podatke videti u tabelama 29, 31, 33, 35, 37 i 39.

Neefikasan odgovor na primenu antiepileptika u novorođenačkom uzrastu je davao tri puta veću šansu za pojavu povremenih EEG aktivnosti nego dobar odgovor na primenu prvog leka (odnos šansi 3.154, interval poverenja 1.106-8.997, p 0.032).

Ukoliko je u novorođenačkom uzrastu bili potrebe za primenom dva (odnos šansi 5.280, interval poverenja 1.146-24.329, p 0.033) ili više (odnos šansi 26.400, interval poverenja 5.077-137.282, p 0.000) antiepileptika, epilepsija se češće javljala (videti tabelu 39) u odnosu na onu novorođenčad kod kojih je prvi lek bio efikasan.

#### 4.3.3 Terapija antiepilepticima na kraju novorođenačkog perioda

Na kraju novorođenačkog perioda bez antiepileptičke terapije je bilo 10 (6.0%) novorođenčadi, sa jednim antiepileptikom je otpušteno 144 (86.2%), a sa više od jednog antiepileptika 13 (7.8%) novorođenčadi, kao što se vidi na slici broj 17.



Slika broj 17. Terapija antiepilepticima na kraju novorođenačkog perioda

Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u smrtnom ishodu ( $\chi^2$  26.714, p 0.000), razvojnom količniku ( $\chi^2$  39.522, p 0.000), povremenim EEG aktivnostima ( $\chi^2$  43.937, p 0.000) i u pojavi epilepsije ( $\chi^2$  28.644, p 0.000), a statistički značajna razlika u neurološkom



nalazu ( $\chi^2$  14.310, p 0.026) u zavisnosti od toga da li su novorođenčad na kraju novorođenačkog perioda bila bez antiepileptičke terapije, ili sa jednim ili više antiepileptika. Novorođenčad koja su na kraju novorođenačkog perioda primala više od jednog antiepileptika su češće doživljavali smrtni ishod, a preživeli su češće imali neurološka oštećenja, zaostajanje u psihomotornom razvoju, epilepsiju, kao i povremene EEG aktivnosti.

Nije utvrđena statistički značajna razlika u osnovnoj EEG aktivnosti ( $\chi^2$  3.566, p 0.168), u zavisnosti od toga da li novorođenčad pri otpustu iz bolnice dobija antiepileptike ili ne.

Univarijantnom logističkom regresionom analizom nije dokazana prediktivna vrednost korišćenja antiepileptičke terapije (jednog ili više lekova) na kraju novorođenačkog perioda za pojavu smrtnog ishoda, neurološkog deficita, intelektualnog oštećenja, patološkog EEG nalaza i epilepsije, a detaljnije podatke videti u tabelama 29, 31, 33, 35, 37 i 39.

Uticao korišćenja antiepileptičke terapije u novorođenačkom uzrastu na pojavu smrtnog ishoda, neurološkog nalaza, razvojnog količnika, osnovne EEG aktivnosti i povremenih EEG aktivnosti u trenutku analize, kao i na pojavu epilepsije, prikazan je u tabelama br. 28-39.

*Tabela broj 28. Uticaj korišćenja antiepileptičke terapije u novorođenačkom uzrastu na pojavu smrtnog ishoda*

Obeležja posmatranja		Smrtni ishod		Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća
		Da	Ne			
<b>Korišćenje antiepileptičke terapije</b>	Akutna	0(0.0%)	8(100.0%)	8(4.8%)	0.365	0.546
	Terapija održavanja	7(4.4%)	153(95.6%)	160(95.2%)		
<b>Efikasnost antiepileptičke terapije</b>	Dobar odgovor	2(1.4%)	137(98.6%)	139(82.7%)	19.472	<b>0.000</b>
	Parcijalni odgovor	2(11.1%)	16(88.9%)	18(10.7%)		
	Bez odgovora	3(27.3%)	8(72.7%)	11(6.5%)		
<b>Efikasnost antiepileptičke terapije</b>	Efikasna	4(2.5%)	153(97.5%)	157(93.5%)	15.738	<b>0.000</b>
	Neefikasna	3(27.3%)	8(72.7%)	11(6.5%)		
<b>Terapija antiepilepticima na kraju novorođenačkog perioda</b>	Ne	1(10.0%)	9(90.0%)	10(6.0%)	26.714	<b>0.000</b>
	Jedan	2(1.4%)	143(98.6%)	145(86.3%)		
	Više od	4(30.8%)	9(69.2%)	13(7.7%)		

	jednog					
--	--------	--	--	--	--	--

Tabela broj 29. Univarijantna logistička regresiona analiza povezanosti korišćenja antiepileptičke terapije u novorođenačkom uzrastu i pojave smrtnog ishoda

Obeležja posmatranja		Odnos šansi	95% interval poverenja	Verovatnoća (p)
Korišćenje antiepileptičke terapije	Akutna	Ref.		
	Terapija održavanja	73910607	0	0.999
Efikasnost antiepileptičke terapije	Dobar odgovor	Ref.		
	Parcijalni odgovor	8.562	1.128-65.014	<b>0.038</b>
	Bez odgovora	25.687	3.743-176.266	<b>0.001</b>
Efikasnost antiepileptičke terapije	Efikasna	Ref.		
	Neefikasna	14.344	2.735-75.223	<b>0.002</b>
Terapija antiepilepticima na kraju novorođenačkog perioda	Ne	Ref.		
	Jedan	0.126	0.010-1.523	0.103
	Više od jednog	4	0.371-43.139	0.253

Tabela broj 30. Uticaj korišćenja antiepileptičke terapije u novorođenačkom uzrastu na neurološki nalaz u trenutku analize

Obeležja posmatranja		Neurološki nalaz				Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća
		Uredan	Blagi deficit	Umereni deficit	Težak deficit			
Korišćenje antikonvulzivne terapije	Akutna	5(62.5%)	3(37.5%)	0(0.0%)	0(0.0%)	8(4.9%)	2.006	0.571
	Terapija održavanja	74(47.7%)	50(32.3%)	17(11.0%)	14(9.0%)	155(95.1%)		
Efikasnost antikonvulzivne terapije	Dobar odgovor	73(53.3%)	46(33.6%)	12(8.8%)	6(4.4%)	137(84.0%)	28.854	<b>0.00</b>
	Parcijalni odgovor	5(27.8%)	5(27.8%)	2(11.1%)	6(33.3%)	18(11.0%)		
	Bez odgovora	1(12.5%)	2(25.0%)	3(37.5%)	2(25.0%)	8(4.9%)		
Efikasnost antikonvulzivne terapije	Efikasna	78(50.3%)	51(32.9%)	14(9.0%)	12(7.7%)	155(95.1%)	10.941	<b>0.012</b>
	Neefikasna	1(12.5%)	2(25.0%)	3(37.5%)	2(25.0%)	8(4.9%)		
Terapija antiepilepticima na kraju novorođenačkog perioda	Ne	5(50.0%)	5(50.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	10(6.1%)	14.31	<b>0.026</b>
	Jedan	72(50.3%)	46(32.2%)	14(9.8%)	11(7.7%)	143(87.7%)		
	Više od jednog	2(20.0%)	2(20.0%)	3(30.0%)	3(30.0%)	10(6.1%)		

Tabela broj 31. Univarijantna logistička regresiona analiza povezanosti korišćenja antiepileptičke terapije u novorođenačkom uzrastu i neurološkog nalaza u trenutku analize

Obeležja posmatranja		Odnos šansi	95% interval poverenja	Verovatnoća (p)
Korišćenje antiepileptičke terapije	Akutna	Ref.		
	Terapija održavanja	403868837.7	0	0.999
Efikasnost antiepileptičke terapije	Dobar odgovor	Ref.		
	Parcijalni odgovor	5.289	1.844-15.168	<b>0.002</b>
	Bez odgovora	11.019	2.423-50.115	<b>0.002</b>
Efikasnost antiepileptičke terapije	Efikasna	Ref.		
	Neefikasna	8.269	1.860-36.768	<b>0.006</b>
Terapija antiepilepticima na kraju novorođenačkog perioda	Ne	Ref.		
	Jedan	342262139.1	0	0.999
	Više od jednog	2423215945	0	0.999

Tabela broj 32. Uticaj korišćenja antiepileptičke terapije u novorođenačkom uzrastu na razvojni količnik u trenutku analize

Obeležja posmatranja		Razvojni količnik							Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća
		>110	90-110	70-90	50-70	35-50	20-34	<20			
Korišćenje antikonvulzivne terapije	Akutna	0(0.0%)	7(87.5%)	1(12.5%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	8(4.9%)	2.024	0.917
	Terapija održavanja	1(0.6%)	103(66.5%)	23(14.8%)	7(4.5%)	14(9.0%)	3(1.9%)	4(2.6%)	155(95.1%)		
Efikasnost antikonvulzivne terapije	Dobar odgovor	1(0.7%)	100(73.0%)	22(16.1%)	3(2.2%)	10(7.3%)	0(0.0%)	1(0.7%)	137(84.0%)	45.016	<b>0,00</b>
	Parcijalni odgovor	0(0.0%)	8(44.4%)	1(5.6%)	2(11.1%)	3(16.7%)	2(11.1%)	2(11.1%)	18(11.0%)		
	Bez odgovora	0(0.0%)	2(25.0%)	1(12.5%)	2(25.0%)	1(12.5%)	1(12.5%)	1(12.5%)	8(4.9%)		
Efikasnost antikonvulzivne terapije	Efikasna	1(0.6%)	108(69.7%)	23(14.8%)	5(3.2%)	13(8.4%)	2(1.3%)	3(1.9%)	155(95.1%)	19.532	<b>0.003</b>
	Neefikasna	0(0.0%)	2(25.0%)	1(12.5%)	2(25.0%)	1(12.5%)	1(12.5%)	1(12.5%)	8(4.9%)		
Terapija antiepilepticima na kraju novorođenačkog perioda	Ne	0(0.0%)	9(90.0%)	1(10.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	10(6.1%)	39.522	<b>0,000</b>
	Jedan	1(0.7%)	99(69.2%)	22(15.4%)	4(2.8%)	13(9.1%)	2(1.4%)	2(1.4%)	143(87.7%)		
	Više od jednog	0(0.0%)	2(20.0%)	1(10.0%)	3(30.0%)	1(10.0%)	1(10.0%)	2(20.0%)	10(6.1%)		

Tabela broj 33. Univarijantna logistička regresiona analiza povezanosti korišćenja antiepileptičke terapije u novorođenačkom uzrastu i razvojnog količnika u trenutku analize

Obeležja posmatranja		Odnos šansi	95% interval poverenja	Verovatnoća (p)
Korišćenje antiepileptičke terapije	Akutna	Ref.		
	Terapija održavanja	356167717.4	0	0.999
Efikasnost antiepileptičke terapije	Dobar odgovor	Ref.		
	Parcijalni odgovor	8.786	2.993-25.786	<b>0,000</b>
	Bez odgovora	14.643	3.157-67.922	<b>0.001</b>
Efikasnost antiepileptičke terapije	Efikasna	Ref.		
	Neefikasna	9.565	2.138-42.795	<b>0.003</b>
Terapija antiepilepticima na kraju novorođenačkog perioda	Ne	Ref.		
	Jedan	278073371.1	0	0.999
	Više od jednog	3769439031	0	0.999

Tabela broj 34. Uticaj korišćenja antiepileptičke terapije u novorođenačkom uzrastu na osnovnu EEG aktivnost u trenutku analize

Obeležja posmatranja		EEG (OA)		Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća
		Uredna	Patološka			
Korišćenje antiepileptičke terapije	Akutna	8(100.0%)	0(0.0%)	8(4.9%)	1.453	0.228
	Terapija održavanja	131(84.5%)	24(15.5%)	155(95.1%)		
Efikasnost antiepileptičke terapije	Dobar odgovor	121(88.3%)	16(11.7%)	137(84.0%)	6.76	<b>0.034</b>
	Parcijalni odgovor	13(72.2%)	5(27.8%)	18(11.0%)		
	Bez odgovora	5(62.5%)	3(37.5%)	8(4.9%)		
Efikasnost antiepileptičke terapije	Efikasna	134(86.5%)	21(13.5%)	155(95.1%)	3.476	0.062
	Neefikasna	5(62.5%)	3(37.5%)	8(4.9%)		
Terapija antiepilepticima na kraju novorođenačkog perioda	Ne	10(100.0%)	0(0.0%)	10(6.1%)	3.585	0.167
	Jedan	122(85.3%)	21(14.7%)	143(87.7%)		
	Više od jednog	7(70.0%)	3(30.0%)	10(6.1%)		

Tabela broj 35. Univarijantna logistička regresiona analiza povezanosti korišćenja antiepileptičke terapije u novorođenačkom uzrastu i osnovne EEG aktivnosti u trenutku analize

Obeležja posmatranja	Odnos šansi	95% interval	Verovatnoća
----------------------	-------------	--------------	-------------

			poverenja	(p)
<b>Korišćenje antiepileptičke terapije</b>	Akutna	Ref.		
	Terapija održavanja	295964854	0	0.999
<b>Efikasnost antiepileptičke terapije</b>	Dobar odgovor	Ref.		
	Parcijalni odgovor	2.909	0.916-9.239	0.07
	Bez odgovora	4.537	0.989-20.816	0.052
<b>Efikasnost antiepileptičke terapije</b>	Efikasna	Ref.		
	Neefikasna	3.829	0.851-17.218	0.08
<b>Terapija antiepilepticima na kraju novorođenačkog perioda</b>	Ne	Ref.		
	Jedan	278073352	0	0.999
	Više od jednog	692345897	0	0.999

*Tabela broj 36. Uticaj korišćenja antiepileptičke terapije u novorođenačkom uzrastu na povremene EEG aktivnosti u trenutku analize*

Obeležja posmatranja		EEG (Povremene aktivnosti)			Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća
		Neepileptiformna	Epileptiformna	Nema			
<b>Korišćenje antiepileptičke terapije</b>	Akutna	1(12.5%)	1(12.5%)	6(75.0%)	8(4.9%)	0.326	0.849
	Terapija održavanja	20(12.9%)	11(7.1%)	124(80.0%)	155(95.1%)		
<b>Efikasnost antiepileptičke terapije</b>	Dobar odgovor	18(13.1%)	5(3.6%)	114(83.2%)	137(84.0%)	20.36	<b>0,000</b>
	Parcijalni odgovor	3(16.7%)	4(22.2%)	11(61.1%)	18(11.0%)		
	Bez odgovora	0(0.0%)	3(37.5%)	5(62.5%)	8(4.9%)		
<b>Efikasnost antiepileptičke terapije</b>	Efikasna	21(13.5%)	9(5.8%)	125(80.6%)	155(95.1%)	11.778	<b>0.003</b>
	Neefikasna	0(0.0%)	3(37.5%)	5(62.5%)	8(4.9%)		
<b>Terapija antiepilepticima na kraju novorođenačkog perioda</b>	Ne	1(10.0%)	1(10.0%)	8(80.0%)	10(6.1%)	44.239	<b>0,000</b>
	Jedan	20(14.0%)	5(3.5%)	118(82.5%)	143(87.7%)		
	Više od jednog	0(0.0%)	6(60.0%)	4(40.0%)	10(6.1%)		

*Tabela broj 37. Univarijantna logistička regresiona analiza povezanosti korišćenja antiepileptičke terapije u novorođenačkom uzrastu i povremenih EEG aktivnosti u trenutku analize*

Obeležja posmatranja	Odnos šansi	95% interval poverenja	Verovatnoća (p)
----------------------	-------------	------------------------	-----------------

<b>Korišćenje antiepileptičke terapije</b>	Akutna	Ref.		
	Terapija održavanja	0.75	0.144-3.897	0.732
<b>Efikasnost antiepileptičke terapije</b>	Dobar odgovor	Ref.		
	Parcijalni odgovor	2.974	0.664-13.326	0.154
	Bez odgovora	3.154	1.106-8.997	<b>0.032</b>
<b>Efikasnost antiepileptičke terapije</b>	Efikasna	Ref.		
	Neefikasna	2.5	0.566-11.046	0.227
<b>Terapija antiepilepticima na kraju novorođenačkog perioda</b>	Ne	Ref.		
	Jedan	0.847	0.170-4.233	0.840
	Više od jednog	6	0.812-44.351	0.079

Tabela broj 38. Uticaj korišćenja antiepileptičke terapije u novorođenačkom uzrastu na pojavu epilepsije

Obeležja posmatranja		Epilepsija		Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća
		Da	Ne			
<b>Korišćenje antiepileptičke terapije</b>	Akutna	1(12.5%)	7(87.5%)	8(4.9%)	0.326	0.568
	Terapija održavanja	11(7.1%)	144(92.9%)	155(95.1%)		
<b>Efikasnost antiepileptičke terapije</b>	Dobar odgovor	5(3.6%)	132(96.4%)	137(84.0%)	26.379	<b>0,000</b>
	Parcijalni odgovor	3(16.7%)	15(83.3%)	18(11.0%)		
	Bez odgovora	4(50.0%)	4(50.0%)	8(4.9%)		
<b>Efikasnost antiepileptičke terapije</b>	Efikasna	8(5.2%)	147(94.8%)	155(95.1%)	22.426	<b>0,000</b>
	Neefikasna	4(50.0%)	4(50.0%)	8(4.9%)		
<b>Terapija antiepilepticima na kraju novorođenačkog perioda</b>	Ne	1(10.0%)	9(90.0%)	10(6.1%)	28.861	<b>0,000</b>
	Jedan	6(4.2%)	137(95.8%)	143(87.7%)		
	Više od jednog	5(50.0%)	5(50.0%)	10(6.1%)		

Tabela broj 39. Univarijantna logistička regresiona analiza povezanosti korišćenja antiepileptičke terapije u novorođenačkom uzrastu i pojave epilepsije

Obeležja posmatranja		Odnos šansi	95% interval poverenja	Verovatnoća (p)
<b>Korišćenje antiepileptičke terapije</b>	Akutna	Ref.		
	Terapija održavanja	0.535	0.060-4.745	0.574
<b>Efikasnost antiepileptičke terapije</b>	Dobar odgovor	Ref.		

	Parcijalni odgovor	5.28	1.146-24.329	<b>0.033</b>
	Bez odgovora	26.4	5.077-137.282	<b>0,000</b>
<b>Efikasnost antiepileptičke terapije</b>	Efikasna	Ref.		
	Neefikasna	18.375	3.869-87.260	<b>0,000</b>
<b>Terapija antiepilepticima na kraju novorođenačkog perioda</b>	Ne	Ref.		
	Jedan	0.394	0.043-3.636	0.411
	Više od jednog	9	0.809-100.139	0.074

#### 4.4 Etiološko ispitivanje

Etiologija osnovne bolesti je bazirana na kliničkim podacima, laboratorijskim podacima i/ili neuroradiološkim pregledima. Utvrđeno je da je najčešći uzrok novorođenačkih napada hipoksija u širem smislu, a ona je registrovana kod 86 (51.2%) novorođenačadi. U sklopu hipoksije, kao etiološki faktori su izdvojeni hipoksijsko ishemijska encefalopatija koja je registrovana kod 72 (42.9%), tromboza i cerebrovaskularni insult (CVI)

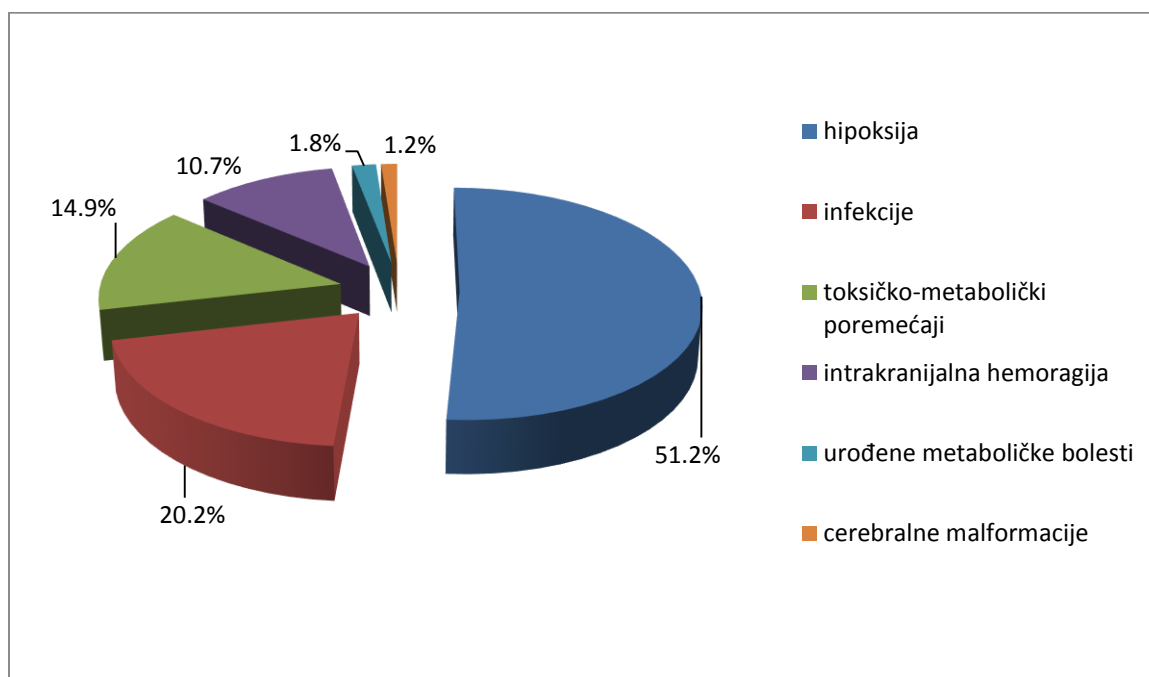
kod 10 (6.0%), urođene srčane mane i kardiopulmonalni arrest kod 3 (1.8%) i prematuritet kod 1 (0.6%). Nakon hipoksije, sledeće po učestalosti kao uzrok epileptičkih napada u novorođenačkom uzrastu su registrovane sistemske i intrakranijalne infekcije koje su zabeležene kod 34 (20.2%) novorođenčeta, a slede toksičko-metabolički poremećaji kod 25 (14.9%) novorođenčadi (od čega elektrolitni poremećaji ili hipoglikemija kod 24 (14.3%), a apstinencijalni sindrom kod 1 (0.6%), intrakranijalna hemoragija kod 18 (10.7%) novorođenčadi, urođene greške metabolizma i konvulzije zavisne od vitamina B6 kod 3 (1.8%) novorođenčeta, i cerebralne malformacije kod 2 (1.2%) novorođenčeta. Etiologija novorođenačkih epileptičkih napada je prikazana u tabeli br. 40 i na slici br. 18.

*Tabela broj 40. Etiologija novorođenačkih epileptičkih napada*

Etiologija (kategorija)		Učestalost	
		Broj	%
Hipoksija	HIE	72	42.9
	Tromboza, CVI	10	6
	USM, kardiopulmonalni arrest	3	1.8
	Prematurus	1	0.6
Toksičko-metabolički poremećaj	Elektrolitni poremećaji i hipoglikemija	24	14.3



	Apstinencijalni sindrom	1	0.6
Infekcija (sistemska, intrakranijalna)		34	20.2
Intrakranijalna hemoragija		18	10.7
Urođena metabolička bolest		2	1.2
B6 zavisnost		1	0.6
Cerebralne malformacije		2	1.2



Slika broj 18. Etiologija novorođenačkih epileptičkih napada

Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u neurološkom nalazu ( $\chi^2$  15.534, p 0.001) i u osnovnoj EEG aktivnosti ( $\chi^2$  8.985, p 0.003), statistički značajna razlika u razvojnom količniku ( $\chi^2$  15.658, p 0.016), a nije utvrđena statistički značajna razlika u pojavi smrtnog ishoda, povremenim EEG aktivnostima i u pojavi epilepsije u zavisnosti od toga da li su epileptički napadi u novorođenačkom uzrastu posledica hipoksijsko-ishemijske encefalopatije. Novorođenčad kod kojih je utvrđeno da su epileptički napadi uzrokovani hipoksijsko-ishemijskom encefalopatijom češće su od ostalih imali patološki neurološki nalaz, niži razvojni količnik i patološku osnovnu EEG aktivnost na kraju praćenja, videti tabele 42-53.

Nije utvrđena statistički značajna razlika u smrtnom ishodu, neurološkom nalazu, razvojnom količniku, osnovnoj EEG aktivnosti, povremenim EEG aktivnostima i u pojavi epilepsije u zavisnosti od prisustva toksičko-metaboličkih poremećaja, infekcije, intrakranijalne hemoragije, urođenih metaboličkih bolesti ili cerebralnih malformacija, a detaljnije podatke videti u tabelama broj 42-53.

Od svih etioloških faktora, univarijantnom logističkom regresionom analizom je utvrđena samo povezanost prisustva hipoksijsko ishemijske encefalopatije i pojave patološkog neurološkog nalaza (odnos šansi 4.511, interval poverenja 1.817-11.203, p 0.001), intelektualnog oštećenja (odnos šansi 3.750, interval poverenja 1.494-9.413, p 0.005) i patološke osnovne EEG aktivnosti (odnos šansi 4.453, interval poverenja 1.574-12.600, p 0.005). Detaljnije podatke povezanosti različitih etioloških uzroka i pojave smrtnog ishoda, neurološkog deficita, intelektualnog oštećenja, patološkog EEG nalaza, kao i epilepsije, videti u tabelama 43, 45, 47, 49, 51 i 53.

#### **4.5.1 Ultrazvučni pregled centralnog nervnog sistema**

Sva novorođenčad su tokom hospitalizacije imala urađen ultrazvučni pregled centralnog nervnog sistema (UZ CNS), a ovaj nalaz je bio uredan kod 123 (73.2%), a patološki kod 45 (26.8%).

Nije utvrđena statistički značajna razlika u smrtnom ishodu ( $\chi^2$  0.012, p 0.913), neurološkom nalazu ( $\chi^2$  1.891, p 0.595), razvojnom količniku ( $\chi^2$  6.254, p 0.395), osnovnoj EEG aktivnosti ( $\chi^2$  0.574, p 0.449), povremenim EEG aktivnostima ( $\chi^2$  0.844, p 0.656) i pojavi epilepsije ( $\chi^2$  0.264, p 0.607) u zavisnosti od toga da li je UZ CNS-a uredan ili patološki.

Univarijantnom logističkom regresionom analizom nije dokazana povezanost patološkog nalaza UZ CNS-a na pojavu smrtnog ishoda, neurološkog deficita, lošeg razvojnog količnika, patološke osnovne EEG aktivnosti, prisustva povremenih EEG aktivnosti i pojave epilepsije, a detaljnije podatke videti u tabelama 43, 45, 47, 49, 51 i 53.

#### **4.5.2 Kompjuterizovana tomografija endokranijuma**

Kompjuterizovana tomografija (CT) endokranijuma je urađena kod 74 (44.1%), a nije kod 94 (55.9%) novorođenčadi. Od novorođenčadi kojoj je urađen CT pregled endokranijuma, uredan nalaz je registrovan kod 33 (44.6%), a patološki kod 41 (55.4%) novorođenčadi.

Nije utvrđena statistički značajna razlika u smrtnom ishodu ( $\chi^2$  0.816, p 0.366), neurološkom nalazu ( $\chi^2$  0.725, p 0.867), razvojnom količniku ( $\chi^2$  5.757, p 0.451), osnovnoj EEG aktivnosti ( $\chi^2$  0.127, p 0.722), povremenim EEG aktivnostima ( $\chi^2$  2.974, p 0.226) i pojavi epilepsije ( $\chi^2$  0.083, p 0.773) u zavisnosti od toga da li je CT pregled endokranijuma uredan ili patološki.

Nije dokazano da postoji prediktivna vrednost patološkog nalaza CT endokranijuma na pojavu smrtnog ishoda, neurološkog deficita, lošeg razvojnog količnika, patološke osnovne EEG aktivnosti, prisustva povremenih EEG aktivnosti i pojave epilepsije, a detaljnije podatke videti u tabelama 43, 45, 47, 49, 51 i 53.

#### 4.5.3 Magnetska rezonancija endokranijuma

Magnetska rezonancija endokranijuma (MR) glave je urađena kod 45 (26.8%), a nije kod 123 (73.2%) novorođenčadi. Od novorođenčadi kojoj je urađen MR pregled endokranijuma, uredan nalaz je registrovan kod 13 (28.9%), a patološki kod 32 (71.1%) novorođenčadi. Sve tri dijagnostičke procedure (UZ CNS-a, CT, MR) su bile uredne kod 89 (53.0%) novorođenčadi, a bar jedna je bila patološka kod 79 (47.0%).

Nije utvrđena statistički značajna razlika u smrtnom ishodu ( $\chi^2$  0.032, p 0.857), neurološkom nalazu ( $\chi^2$  5.002, p 0.172), razvojnom količniku ( $\chi^2$  10.150, p 0.118), osnovnoj EEG aktivnosti ( $\chi^2$  0.000, p 1.000), povremenim EEG aktivnostima ( $\chi^2$  4.047, p 0.132) i pojavi epilepsije ( $\chi^2$  2.747, p 0.097) u zavisnosti od toga da li je MR pregled endokranijuma uredan ili patološki.

Univarijantnom logističkom regresionom analizom nije dokazana povezanost patološkog nalaza MR endokranijuma na pojavu smrtnog ishoda, neurološkog deficita, lošeg razvojnog količnika, patološke osnovne EEG aktivnosti, prisustva povremenih EEG aktivnosti i pojave epilepsije, a detaljnije podatke videti u tabelama 43, 45, 47, 49, 51 i 53.

Rezultati neuroradioloških pregleda su prikazani u tabeli br. 41.

*Tabela broj 41. Rezultati neuroradioloških pregleda*

Obeležja posmatranja		Učestalost	
		Broj	%
UZ CNS	Uredan	123	73.2
	Patološki	45	26.8

<b>CT</b>	Uredan	33	19.6
	Patološki	41	24.4
	Nije rađen	94	55.9
<b>MR</b>	Uredan	13	7.7
	Patološki	32	19.1
	Nije rađen	123	73.2

Uticaj pojedinih parametara etiološkog ispitivanja na pojavu smrtnog ishoda, neurološkog nalaza, razvojnog količnika, osnovne EEG aktivnosti i povremenih EEG aktivnosti u trenutku analize, kao i na pojavu epilepsije, prikazan je u tabelama br. 42-53.

*Tabela broj 42. Uticaj pojedinih parametara etiološkog ispitivanja na pojavu smrtnog ishoda*

Obeležja posmatranja		Smrtni ishod		Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća	
		Da	Ne				
<b>UZ CNS</b>	Uredan	5(4.1%)	118(95.9%)	123(73.2%)	0.012	0.913	
	Patološki	2(4.4%)	43(95.6%)	45(26.8%)			
<b>CT endokranijuma</b>	Uredan	0(0.0%)	33(100.0%)	33(44.6%)	0.816	0.366	
	Patološki	1(2.4%)	40(97.6%)	41(55.4%)			
<b>MP endokranijuma</b>	Uredan	1(7.7%)	12(92.3%)	13(28.9%)	0.032	0.857	
	Patološki	3(9.4%)	29(90.6%)	32(71.1%)			
<b>Etiologija</b>	Hipoksija	Da	5(5.8%)	81(92.4%)	86(51.2%)	1.197	0.274
		Ne	2(2.4%)	80(97.6%)	82(48.8%)		
	Toksičko-metabolički poremećaj	Da	0(0.0%)	25(100.0%)	25(14.9%)	1.277	0.258
		Ne	7(4.9%)	136(95.1%)	143(85.1%)		
	Infekcija (sistemska, intrakranijalna)	Da	2(5.9%)	32(94.1%)	34(20.2%)	0.314	0.575
		Ne	5(3.7%)	129(96.3%)	134(79.8%)		
	Intrakranijalna hemoragija	Da	0(0.0%)	18(100.0%)	18(10.7%)	0.877	0.349
		Ne	7(4.7%)	143(95.3%)	150(89.3%)		
	Urođena metabolička bolest i B6 zavisnost	Da	0(0.0%)	3(100.0%)	3(1.8%)	0.133	0.716
		Ne	7(4.2%)	158(95.8%)	165(98.2%)		
	Cerebralne malformacije	Da	0(0.0%)	2(100.0%)	2(1.2%)	0.088	0.767
		Ne	7(4.2%)	159(95.8%)	166(98.8%)		

*Tabela broj 43. Univarijantna logistička regresiona analiza povezanosti pojedinih parametara etiološkog ispitivanja i pojave smrtnog ishoda*

Obeležja posmatranja		Odnos šansi	95% interval poverenja	Verovatnoća (p)
UZ CNS	Uredan	Ref.		
	Patološki	1.098	0.205-5.870	0.913
CT endokranijuma	Uredan	Ref.		
	Patološki	40386879	0	0.998
MR endokranijuma	Uredan	Ref.		
	Patološki	1.241	0.117-13.161	0.858
Etiologija	Hipoksija	Ne	Ref.	
		Da	2.595	0.489-13.767
	Toksičko-metabolički poremećaji	Ne	Ref.	
		Da	0	0
	Infekcija (sistemska, intrakranijalna)	Ne	Ref.	
		Da	1.612	0.299-8.694
	Intrakranijalna hemoragija	Ne	Ref.	
		Da	0	0
	Urođena metabolička bolest i B6 zavisnost	Ne	Ref.	
		Da	0	0
	Cerebralne	Ne	Ref.	

	malformacije	Da	0	0	0.999
--	--------------	----	---	---	-------

Tabela broj 44. Uticaj pojedinih parametara etiološkog ispitivanja na neurološki nalaz u trenutku analize

Obeležja posmatranja		Neurološki nalaz				Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća	
		Uredan	Blagi deficit	Umereni deficit	Težak deficit				
UZ CNS	Uredan	61(51.3%)	38(31.9%)	11(9.2%)	9(7.6%)	119(73.0%)	1.891	0.595	
	Patološki	18(40.9%)	15(34.1%)	6(13.6%)	5(11.4%)	44(27.0%)			
CT endokranijuma	Uredan	12(36.4%)	14(42.4%)	4(12.1%)	3(9.1%)	33(45.2%)	0.725	0.867	
	Patološki	16(40.0%)	14(35.0%)	7(17.5%)	3(7.5%)	40(54.8%)			
MR endokranijuma	Uredan	6(50.0%)	2(16.7%)	4(33.3%)	0(0.0%)	12(28.6%)	5.002	0.172	
	Patološki	14(46.7%)	9(30.0%)	3(10.0%)	4(13.3%)	30(71.4%)			
Etiologija	Hipoksija	Da	31(37.3%)	28(33.7%)	11(13.1%)	13(15.7%)	83(50.9%)	15.534	0.001
		Ne	48(60.0%)	25(31.3%)	6(7.5%)	1(1.3%)	80(49.1%)		
	Toksičko-metabolički poremećaj	Da	14(56.0%)	10(40.0%)	0(0.0%)	1(4.0%)	25(15.3%)	4.658	0.199
		Ne	65(47.1%)	43(31.2%)	17(12.3%)	13(9.4%)	138(84.7%)		
	Infekcija (sistemska, intrakranijalna)	Da	20(62.5%)	8(25.0%)	4(12.5%)	0(0.0%)	32(19.6%)	5.893	0.117
		Ne	59(45.0%)	45(34.4%)	13(9.9%)	14(10.7%)	131(80.4%)		
	Intrakranijalna hemoragija	Da	11(61.1%)	6(33.3%)	1(5.6%)	0(0.0%)	18(11.0%)	2.871	0.4122
		Ne	68(46.9%)	47(32.4%)	16(11.0%)	14(9.7%)	145(89.0%)		
	Urođena metabolička bolest i B6 zavisnost	Da	2(66.7%)	1(33.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(1.8%)	0.791	0.852
		Ne	77(48.1%)	52(32.5%)	17(10.6%)	14(8.8%)	160(98.2%)		
	Cerebralne malformacije	Da	1(50.0%)	0(0.0%)	1(50.0%)	0(0.0%)	2(1.2%)	3.873	0.275
		Ne	78(48.4%)	53(32.9%)	16(9.9%)	14(8.7%)	161(98.8%)		

*Tabela broj 45. Univarijantna logistička regresiona analiza povezanosti pojedinih parametara etiološkog ispitivanja i neurološkog nalaza u trenutku analize*

Obeležja posmatranja		Odnos šansi	95% interval poverenja	Verovatnoća (p)	
UZ CNS	Uredan	Ref.			
	Patološki	1.65	0.716-3.801	0.24	
CT endokranijuma	Uredan	Ref.			
	Patološki	1.238	0.412-3.717	0.703	
MR endokranijuma	Uredan	Ref.			
	Patološki	0.609	0.140-2.643	0.508	
Etiologija	Hipoksija	Ne	Ref.		
		Da	4.511	1.817-11.203	<b>0.001</b>
	Toksičko-metabolički poremećaji	Ne	Ref.		
		Da	0.136	0.018-1.043	0.055
	Infekcija (sistemska, intrakranijalna)	Ne	Ref.		
		Da	0.55	0.178-1.703	0.3
	Intrakranijalna hemoragija	Ne	Ref.		
		Da	0.225	0.029-1.763	0.156
	Urođena metabolička bolest i B6 zavisnost	Ne	Ref.		
		Da	0	0	0.999
	Cerebralne malformacije	Ne	Ref.		
		Da	4.367	0.266-71.812	0.302

Tabela broj 46. Uticaj pojedinih parametara etiološkog ispitivanja na razvojni količnik u trenutku analize

Obeležja posmatranja		Razvojni količnik							Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća	
		>110	90-110	70-90	50-70	35-50	20-34	<20				
UZ CNS	Uredan	1(0.8%)	84(70.6%)	14(11.8%)	5(4.2%)	11(9.2%)	1(0.8%)	3 -2.50%	119(73.0%)	6.254	0.395	
	Patološki	0(0.0%)	26(59.1%)	10(22.7%)	2(4.5%)	3(6.8%)	2(4.5%)	1(2.3%)	44(27.0%)			
CT endokranijuma	Uredan	0(0.0%)	24(72.7%)	2(6.1%)	2(6.1%)	3(9.1%)	1(3.0%)	1(3.0%)	33(45.2%)	5.757	0.451	
		1(2.5%)	22(55.0%)	9(22.5%)	1(2.5%)	5(12.5%)	1(2.5%)	1(2.5%)	40(54.8%)			
MR endokranijuma	Patološki	0(0.0%)	6(50.0%)	2(16.7%)	3(25.0%)	1(8.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	12(28.6%)	10.15	0.118	
	Patološki	1(3.3%)	16(53.3%)	9(30.0%)	0(0.0%)	1(3.3%)	1(3.3%)	2(6.7%)	30(71.4%)			
Etiologija	Hipoksija	Da	1(1.2%)	47(56.6%)	14(16.9%)	3(3.6%)	11(13.3%)	3(3.6%)	4(4.8%)	83(50.9%)	15.658	<b>0.016</b>
		Ne	0(0.0%)	63(78.8%)	10(12.5%)	4(5.0%)	3(3.8%)	0(0.0%)	0(0.0%)	80(49.1%)		
	Toksičko-metabolički poremećaj	Da	0(0.0%)	22(88.0%)	2(8.0%)	0(0.0%)	1(4.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	25(15.3%)	6.19	0.402
		Ne	1(0.7%)	88(63.8%)	22(15.9%)	7(5.1%)	13(9.4%)	3(2.2%)	4(2.9%)	138(84.7%)		
	Infekcija (sistemska, intrakranijalna)	Da	0(0.0%)	26(81.3%)	2(6.3%)	3(9.4%)	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	32(19.6%)	8.791	0.186
		Ne	1(0.8%)	84(64.1%)	22(16.8%)	4(3.1%)	13(9.9%)	3(2.3%)	4(3.1%)	131(80.4%)		
	Intrakranijalna hemoragija	Da	0(0.0%)	13(72.2%)	4(22.2%)	0(0.0%)	1(5.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)	18(11.0%)	2.919	0.819
		Ne	1(0.7%)	97(66.9%)	20(13.8%)	7(4.8%)	13(9.0%)	3(2.1%)	4(2.8%)	145(89.0%)		
	Urođena metabolička bolest i B6 zavisnost	Da	0(0.0%)	1(33.3%)	1(33.3%)	1(33.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(1.8%)	7.661	0.264
		Ne	1(0.6%)	109(68.1%)	23(14.4%)	6(3.8%)	14(8.8%)	3(1.9%)	4(2.5%)	160(98.2%)		
Cerebralne malformacije	Da	0(0.0%)	1(50.0%)	1(50.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(1.2%)	2.163	0.904	
	Ne	1(0.6%)	109(67.7%)	23(14.3%)	7(4.3%)	14(8.7%)	3(1.9%)	4(2.5%)	161(98.8%)			



Tabela broj 47. Univarijantna logistička regresiona analiza povezanosti pojedinih parametara etiološkog ispitivanja i razvojnog količnika u trenutku analize

Obeležja posmatranja		Odnos šansi	95% interval poverenja	Verovatnoća (p)	
UZ CNS	Uredan	Ref.			
	Patološki	1.1	0.445-2.717	0.836	
CT endokranijuma	Uredan	Ref.			
	Patološki	0.929	0.297-2.900	0.899	
MR endokranijuma	Uredan	Ref.			
	Patološki	0.308	0.062-1.519	0.148	
Etiologija	Hipoksija	Ne	Ref.		
		Da	3.75	1.494-9.413	<b>0.005</b>
	Toksičko-metabolički poremećaji	Ne	Ref.		
		Da	0.155	0.020-1.196	0.074
	Infekcija (sistemska, intrakranijalna)	Ne	Ref.		
		Da	0.637	0.204-1.986	0.437
	Intrakranijalna hemoragija	Ne	Ref.		
		Da	0.257	0.033-2.016	0.196
	Urođena metabolička bolest i B6 zavisnost	Ne	Ref.		
		Da	2.463	0.216-28.141	0.468
	Cerebralne malformacije	Ne	Ref.		
		Da	0	0	0.999

Tabela broj 48. Uticaj pojedinih parametara etiološkog ispitivanja na osnovnu EEG aktivnost u trenutku analize

Obeležja posmatranja		EEG (OA)		Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća	
		Uredna	Patološka				
UZ CNS	Uredan	103(86.6%)	16(13.4%)	119(73.0%)	0.574	0.449	
	Patološki	36(81.8%)	8(18.2%)	44(27.0%)			
CT endokranijuma	Uredan	29(87.9%)	4(12.1%)	33(45.2%)	0.127	0.722	
	Patološki	34(85.0%)	6(15.0%)	40(54.8%)			
MR endokranijuma	Uredan	10(83.3%)	2(16.7%)	12(28.6%)	0	1	
	Patološki	25(83.3%)	5(16.7%)	30(71.4%)			
Etiologija	Hipoksija	Da	64(77.1%)	19(22.9%)	83(50.9%)	8.985	<b>0.003</b>
		Ne	75(93.8%)	5(6.3%)	80(49.1%)		
	Toksičko-metabolički poremećaj	Da	24(96.0%)	1(4.0%)	25(15.3%)	2.705	0.1
		Ne	115(83.3%)	23(16.7%)	138(84.7%)		
	Infekcija (sistemska, intrakranijalna)	Da	30(93.8%)	2(6.3%)	32(19.6%)	2.277	0.131
		Ne	109(83.2%)	22(16.8%)	131(80.4%)		
	Intrakranijalna hemoragija	Da	17(94.4%)	1(5.6%)	18(11.0%)	1.355	0.244
		Ne	122(84.1%)	23(15.9%)	145(89.0%)		
	Urođena metabolička bolest i B6 zavisnost	Da	3(100.0%)	0(0.0%)	3(1.8%)	0.528	0.468
		Ne	136(85.0%)	24(15.0%)	160(98.2%)		
	Cerebralne malformacije	Da	1(50.0%)	1(50.0%)	2(1.2%)	2.007	0.157
		Ne	138(85.7%)	23(14.3%)	161(98.8%)		

Tabela broj 49. Univarijantna logistička regresiona analiza povezanosti pojedinih parametara etiološkog ispitivanja i osnovne EEG aktivnosti u trenutku analize

Obeležja posmatranja		Odnos šansi	95% interval poverenja	Verovatnoća (p)
UZ CNS	Uredan	Ref.		
	Patološki	1.431	0.565-3.625	0.45
CT endokranijuma	Uredan	Ref.		
	Patološki	1.279	0.329-4.978	0.722
MR endokranijuma	Uredan	Ref.		
	Patološki	1	0.166-6.028	1
Etiologija	Hipoksija	Ne	Ref.	
		Da	4.453	1.574-12.600
	Toksičko-metabolički poremećaji	Ne	Ref.	
		Da	0.208	0.027-1.618
	Infekcija (sistemska, intrakranijalna)	Ne	Ref.	
		Da	0.33	0.073-1.485
	Intrakranijalna hemoragija	Ne	Ref.	
		Da	0.312	0.040-2.461
	Urođena metabolička bolest i B6 zavisnost	Ne	Ref.	
		Da	0	0
	Cerebralne malformacije	Ne	Ref.	
		Da	6	0.362-99.335

Tabela broj 50. Uticaj pojedinih parametara etiološkog ispitivanja na povremene EEG aktivnosti u trenutku analize

Obeležja posmatranja		EEG (Povremene aktivnosti)			Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća	
		Neepileptiformna	Epileptiformna	Nema				
UZ CNS	Uredan	14(11.8%)	8(6.7%)	97(81.5%)	119(73.0%)	0.844	0.656	
	Patološki	7(15.9%)	4(9.1%)	33(75.0%)	44(27.0%)			
CT endokranijuma	Uredan	2(6.1%)	4(12.1%)	27(81.8%)	33(45.2%)	2.974	0.226	
	Patološki	8(20.0%)	4(10.0%)	28(70.0%)	40(54.8%)			
MR endokranijuma	Uredan	0(0.0%)	3(25.0%)	9(75.0%)	12(28.6%)	4.047	0.132	
	Patološki	4(13.3%)	2(6.7%)	24(80.0%)	30(71.4%)			
Etiologija	Hipoksija	Da	15(18.1%)	6(7.2%)	62(74.7%)	83(50.9%)	4.08	0.13
		Ne	6(7.5%)	6(7.5%)	68(85.0%)	80(49.1%)		
	Toksičko-metabolički poremećaj	Da	1(4.0%)	0(0.0%)	24(96.0%)	25(15.3%)	4.96	0.084
		Ne	20(14.5%)	12(8.7%)	106(76.8%)	138(84.7%)		
	Infekcija (sistemska, intrakranijalna)	Da	2(6.3%)	4(12.5%)	26(81.3%)	32(19.6%)	2.799	0.247
		Ne	19(14.5%)	8(6.1%)	104(79.4%)	131(80.4%)		
	Intrakranijalna hemoragija	Da	3(16.7%)	1(5.6%)	14(77.8%)	18(11.0%)	0.324	0.85
		Ne	18(12.4%)	11(7.6%)	116(80.0%)	145(89.0%)		
	Urođena metabolička bolest i B6 zavisnost	Da	0(0.0%)	1(33.3%)	2(66.7%)	3(1.8%)	3.26	0.196
		Ne	21(13.1%)	11(6.9%)	128(80.0%)	160(98.2%)		
	Cerebralne malformacije	Da	0(0.0%)	0(0.0%)	2(100.0%)	2(1.2%)	0.514	0.773
		Ne	21(13.0%)	12(7.5%)	128(79.5%)	161(98.8%)		

Tabela broj 51. Univarijantna logistička regresiona analiza povezanosti pojedinih parametara etiološkog ispitivanja i povremenih EEG aktivnosti u trenutku analize

Obeležja posmatranja		Odnos šansi	95% interval poverenja	Verovatnoća (p)	
UZ CNS	Uredan	Ref.			
	Patološki	1.47	0.644-3.352	0.36	
CT endokranijuma	Uredan	Ref.			
	Patološki	1.929	0.633-5.872	0.248	
MR endokranijuma	Uredan	Ref.			
	Patološki	0.75	0.154-3.654	0.722	
Etiologija	Hipoksija	Ne	Ref.		
		Da	1.919	0.873-4.222	0.105
	Toksičko-metabolički poremećaji	Ne	Ref.		
		Da	0.138	0.018-1.060	0.057
	Infekcija (sistemska, intrakranijalna)	Ne	Ref.		
		Da	0.889	0.332-2.377	0.814
	Intrakranijalna hemoragija	Ne	Ref.		
		Da	1.143	0.350-3.732	0.825
	Urođena metabolička bolest i B6 zavisnost	Ne	Ref.		
		Da	2	0.176-22.752	0.576
	Cerebralne malformacije	Ne	Ref.		
		Da	0	0	0.999

*Tabela broj 52. Uticaj pojedinih parametara etiološkog ispitivanja na pojavu epilepsije*

Obeležja posmatranja	Epilepsija	Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća
----------------------	------------	--------	----------------	-------------

		Da	Ne				
<b>UZ CNS</b>	Uredan	8(6.7%)	111(93.3%)	119(73.1%)	0.264	0.607	
	Patološki	4(9.1%)	40(90.9%)	44(27.0%)			
<b>CT endokranijuma</b>	Uredan	4(12.1%)	29(87.9%)	33(45.2%)	0.083	0.773	
	Patološki	4(10.0%)	36(90.0%)	40(54.8%)			
<b>MR endokranijuma</b>	Uredan	3(25.0%)	9(75.0%)	12(28.6%)	2.747	0.097	
	Patološki	2(6.7%)	28(93.3%)	30(71.4%)			
<b>Etiologija</b>	Hipoksija	Da	7(8.4%)	76(91.6%)	83(50.9%)	0.285	0.594
		Ne	5(6.3%)	75(93.8%)	80(49.1%)		
	Toksičko-metabolički poremećaj	Da	0(0.0%)	25(100.0%)	25(15.3%)	2.347	0.126
		Ne	12(8.7%)	126(91.3%)	138(84.7%)		
	Infekcija (sistemska, intrakranijalna)	Da	4(12.5%)	28(87.5%)	32(19.6%)	1.541	0.214
		Ne	8(6.1%)	123(93.9%)	131(80.4%)		
	Intrakranijalna hemoragija	Da	1(5.6%)	17(94.4%)	18(11.0%)	0.097	0.756
		Ne	11(7.6%)	134(92.4%)	145(89.0%)		
	Urođena metabolička bolest i B6 zavisnost	Da	0(0.0%)	3(100.0%)	3(1.8%)	0.243	0.622
		Ne	12(7.5%)	148(92.5%)	160(98.2%)		
	Cerebralne malformacije	Da	0(0.0%)	2(100.0%)	2(1.2%)	0.161	0.688
		Ne	12(7.5%)	149(92.5%)	161(98.8%)		

*Tabela broj 53. Univarijantna logistička regresiona analiza povezanosti pojedinih parametara etiološkog ispitivanja i pojave epilepsije*

Obeležja posmatranja	Odnos šansi	95% interval poverenja	Verovatnoća (p)
----------------------	-------------	------------------------	-----------------

<b>UZ CNS</b>		Uredan	Ref.		
		Patološki	1.387	0.396-4.860	0.609
<b>CT endokranijuma</b>		Uredan	Ref.		
		Patološki	0.806	0.185-3.502	0.773
<b>MR endokranijuma</b>		Uredan	Ref.		
		Patološki	0.214	0.031-1.492	0.12
<b>Etiologija</b>	Hipoksija	Ne	Ref.		
		Da	1.457	0.443-4.794	0.536
	Toksičko-metabolički poremećaji	Ne	Ref.		
		Da	0	0	0.998
	Infekcija (sistemska, intrakranijalna)	Ne	Ref.		
		Da	2.196	0.618-7.809	0.224
	Intrakranijalna hemoragija	Ne	Ref.		
		Da	0.717	0.087-5.901	0.757
	Urođena metabolička bolest i B6 zavisnost	Ne	Ref.		
		Da	0	0	0.999
	Cerebralne malformacije	Ne	Ref.		
		Da	0	0	0.999

#### 4.5 Elektroencefalogram u novorođenačkom uzrastu

Od karakteristika EEG pregleda u novorođenačkom uzrastu smo posmatrali osnovnu EEG aktivnost, interiktalne i iktalne paroksizmalne promene, a njihove karakteristike su prikazane u tabeli br. 54.

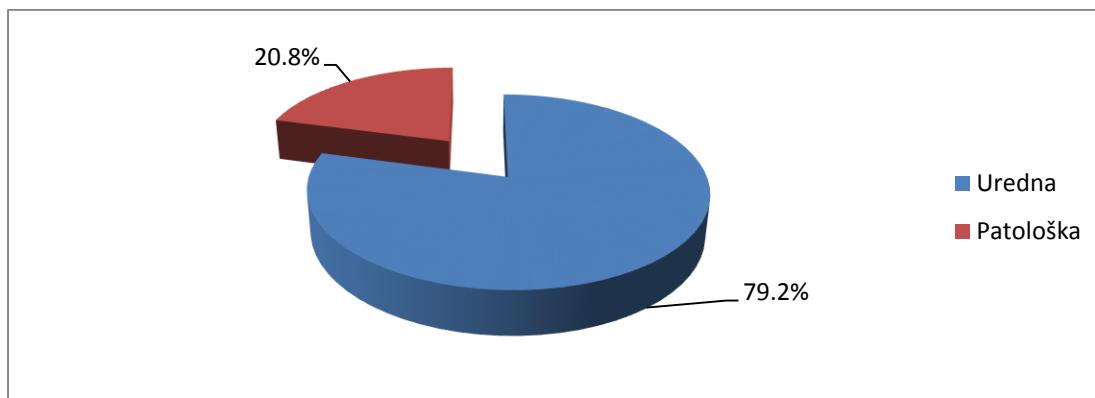
Tabela broj 54. Karakteristike EEG nalaza u novorođenačkom uzrastu

Obeležja posmatranja		Učestalost	
		Broj	%
Osnovna aktivnost	Inaktivni/izoelektrični obrazac	2	1.2
	Paroksizmalni/“burst suppression“ obrazac	6	3.6
	Obrazac niske amplitude kroz sve stadijume	18	10.8
	Obrazac interhemisferične asimetrije amplitude	7	4.2
	Difuzno spora osnovna aktivnost	2	1.2
	Uredna osnovna aktivnost	133	79.2
Interiktalni oštri talasi i šiljci	Temporalni i centralni oštri talasi	124	73.8
	Pozitivni oštri talasi (Rolandični, temporalni)	41	24.4
	Periodična lateralizovana pražnjenja	2	1.2
Iktalni EEG	Fokalni/unifokalni	8	4.8
	Fokalni pseudo beta-alfa-teta-delta	5	3
	Multifokalni sa abnormalnom OA	3	1.8
	Pražnjenja niske frekvencije na OA niske amplitude	1	0.6
	Elektrografska pražnjenja	12	7.1

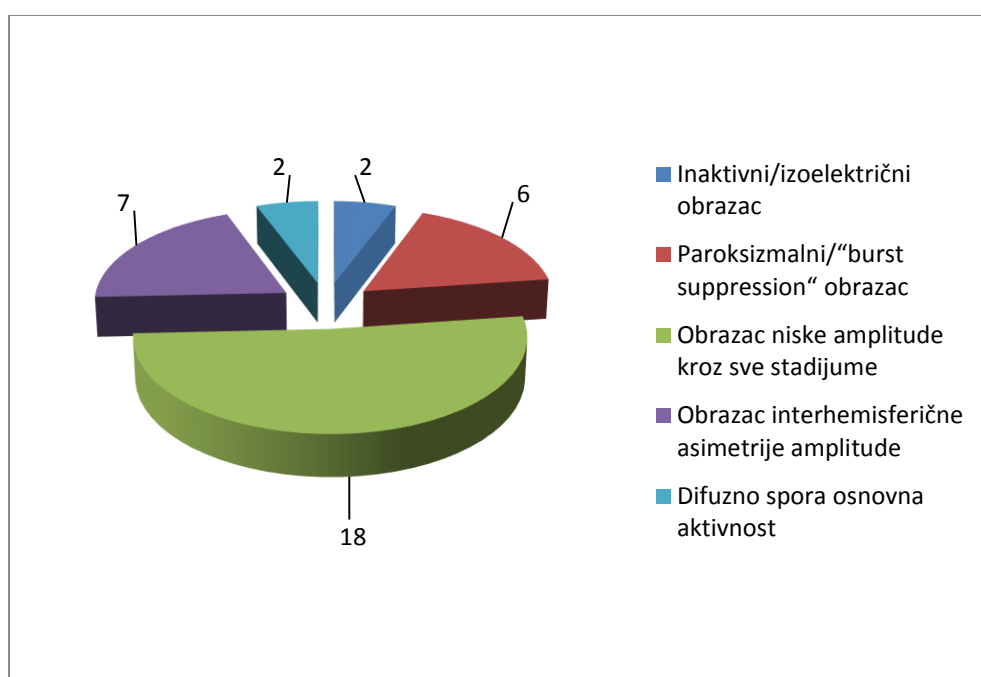
#### 4.5.1 Abnormalnosti osnovne aktivnosti

Urednu osnovnu EEG aktivnost u novorođenačkom uzrastu je imalo 133 (79.2%), a patološku 35 (20.8%) novorođenčadi. Inaktivni/izoelektrični obrazac je registrovan kod 2 novorođenčeta (1.2%), paroksizmalni/“burst suppression“ obrazac kod 6 (3.6%), obrazac niske amplitude kroz sve stadijume kod 18 (10.8%), obrazac interhemisferične asimetrije amplitude kod 7 (4.2%), a difuzno spora osnovna aktivnost kod 2(1.2%) novorođenčeta, što je predstavljeno na slikama broj 19 i broj 20.





Slika broj 19. Osnovna EEG aktivnost u novorođenačkom uzrastu



Slika broj 20. Abnormalnosti osnovne aktivnosti u novorođenačkom uzrastu – Patološki EEG obrasci

Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u smrtnom ishodu ( $\chi^2$  18.643, p 0.000), neurološkom nalazu ( $\chi^2$  90.362, p 0.000), razvojnom količniku ( $\chi^2$  78.582, p 0.000), osnovnoj EEG aktivnosti ( $\chi^2$  69.191, p 0.000), povremenim EEG aktivnostima ( $\chi^2$  29.081, p 0.000) i pojavi epilepsije ( $\chi^2$  27.628, p 0.000) u zavisnosti od toga da li je osnovna EEG aktivnost u novorođenačkom uzrastu bila uredna ili patološka. Novorođenčad koja su imala patološku osnovnu EEG aktivnost češće su doživljavala smrtni ishod, a oni koji su preživeli češće su imali neurološki deficit, niži razvojni količnik, epilepsiju, patološku osnovnu EEG aktivnost i povremene EEG aktivnosti na kraju praćenja.

Univarijantnom logističkom regresionom analizom je utvrđeno da patološka osnovna EEG aktivnost u novorođenačkom uzrastu ima prediktivnu vrednost za pojavu smrtnog ishoda (odnos šansi 27.310, interval poverenja 3.166-235.589, p 0.003), neurološkog deficita (odnos šansi 72.000, interval poverenja 22.245-233.042, p 0.000), nepovoljnog razvojnog količnika (odnos šansi 42.000, interval poverenja 14.115-124.972, p 0.000), patološke osnovne EEG aktivnosti (odnos šansi 44.218, interval poverenja 13.837-141.303, p 0.000) i povremenih EEG aktivnosti u trenutku analize (odnos šansi 7.798, interval poverenja 3.236-18.792, p 0.000), kao i na pojavu epilepsije (odnos šansi 18.571, interval poverenja 4.646-74.232, p 0.000). Detaljnije podatke videti u tabelama 74-79.

Inaktivni/izoelektrični obrazac osnovne aktivnosti u novorođenačkom uzrastu je zabeležen kod 2 novorođenčeta, a oba novorođenčeta su doživela smrtni ishod u novorođenačkom periodu. Uzrok bolesti kod oba novorođenčeta je bila infekcija. Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u smrtnom ishodu ( $\chi^2$  46.554, p 0.000) u odnosu na to da li je inaktivni/izoelektrični obrazac osnovne aktivnosti bio prisutan ili nije. Ostali parametri ishoda (neurološki nalaz, razvojni količnik, osnovna EEG aktivnost, povremene EEG aktivnosti i pojava epilepsije) nisu mogli da budu procenjeni jer se letalni ishod dogodio u uzrastu mlađem od 12 meseci.

Paroksizmalni/“burst suppression“ obrazac je u neonatalnom uzrastu zabeležen kod 6 novorođenčadi. Uzrok bolesti je kod 5 novorođenčadi bila hipoksija, a kod jednog infekcija. Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u neurološkom nalazu ( $\chi^2$  45.796, p 0.000), razvojnem količniku ( $\chi^2$  98.867, p 0.000), osnovnoj EEG aktivnosti ( $\chi^2$  13.386, p 0.000), povremenim EEG aktivnostima ( $\chi^2$  52.748, p 0.000) i pojavi epilepsije ( $\chi^2$  52.718, p 0.000), a nije u smrtnom ishodu ( $\chi^2$  2.435, p 0.119) u zavisnosti od toga da li je paroksizmalni/“burst suppression“ obrazac prisutan ili odsutan. Novorođenčad koja su imala paroksizmalni/“burst suppression“ obrazac, bila su u većem riziku da na kraju praćenja imaju patološki neurološki nalaz, niži razvojni količnik, epilepsiju, kao i patološku osnovnu EEG aktivnost i epileptiformne ili neepileptiformne EEG promene.

Obrazac niske amplitude osnovne aktivnosti kroz sve stadijume je bio prisutan kod 18 novorođenčadi, od kojih je 17 imalo hipoksiju, a jedno infekciju. Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u neurološkom nalazu ( $\chi^2$  54.190, p 0.000), razvojnem količniku ( $\chi^2$  56.998, p 0.000), osnovnoj EEG aktivnosti ( $\chi^2$  51.337, p 0.000) i povremenim EEG aktivnostima ( $\chi^2$  22.247, p 0.000), ali nije utvrđena statistički značajna razlika u pojavi

epilepsije ( $\chi^2$  0.032, p 0.858) i u smrtnom ishodu ( $\chi^2$  2.435, p 0.119) u zavisnosti od toga da li je obrazac niske amplitude kroz sve stadijume prisutan ili nije. Novorođenčad koja su imala obrazac niske amplitude osnovne aktivnosti kroz sve stadijume, češće su na kraju praćenja imala neurološki deficit, zaostajanje u psihomotornom razvoju, kao i patološku osnovnu EEG aktivnost i povremene EEG aktivnosti.

Obrazac interhemisferične asimetrije amplitude osnovne aktivnosti je registrovan kod 7 novorođenčadi. Kod pet novorođenčadi je bolest bila uzrokovana hipoksijom, kod jednog intrakranijalnom hemoragijom, a kod jednog malformacijom CNS-a. Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u povremenim EEG aktivnostima ( $\chi^2$  13.928, p 0.001) i u pojavi epilepsije ( $\chi^2$  13.512, p 0.000), statistički značajna razlika u neurološkom nalazu ( $\chi^2$  10.077, p 0.018), i osnovnoj EEG aktivnosti ( $\chi^2$  4.611, p 0.032), a nije utvrđena statistički značajna razlika u smrtnom ishodu ( $\chi^2$  0.318, p 0.573), i razvojnom količniku ( $\chi^2$  4.190, p 0.651) u zavisnosti od toga da li je kod novorođenčadi registrovan obrazac interhemisferične asimetrije amplitude ili nije. Prisustvo obrasca interhemisferične asimetrije amplitude osnovne aktivnosti je bilo faktor rizika za loš neurološki nalaz, pojavu epilepsije, kao i za abnormalnosti EEG nalaza na kraju praćenja.

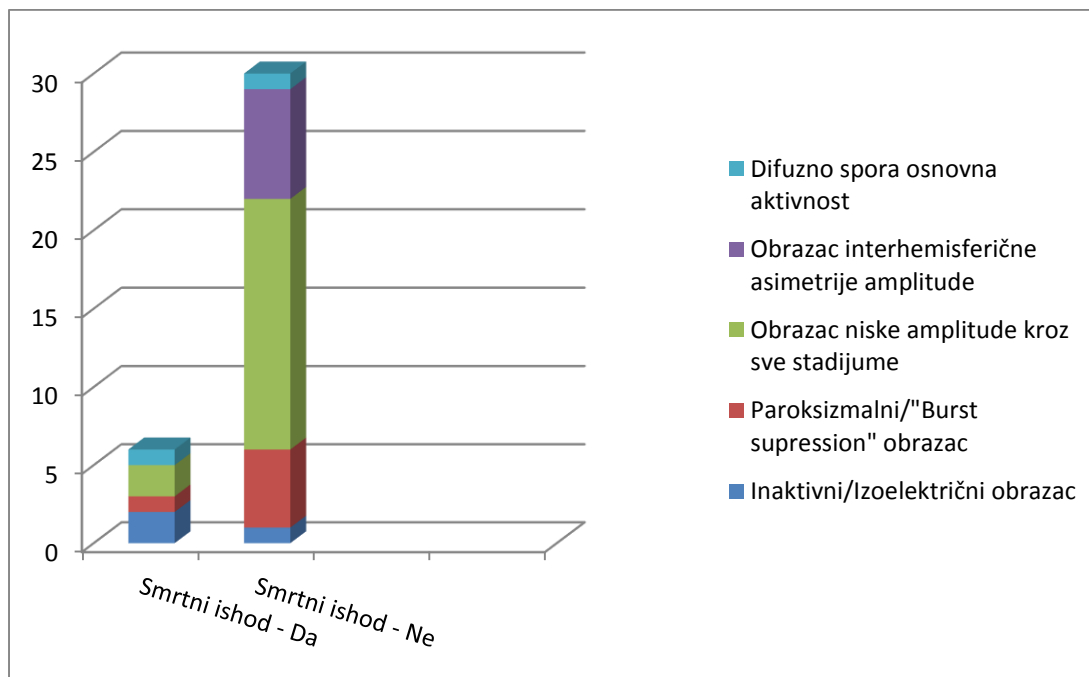
Difuzno spora osnovna aktivnost je u našem istraživanju zabeležena kod 2 novorođenčeta, od kojih je jedno imalo hipoksiju, a drugo toksičko-metabolički poremećaj. Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u smrtnom ishodu ( $\chi^2$  10.649, p 0.001), dok nije utvrđena statistički značajna razlika neurološkom nalazu ( $\chi^2$  1.070, p 0.784), razvojnom količniku ( $\chi^2$  5.827, p 0.443), osnovnoj EEG aktivnosti ( $\chi^2$  0.174, p 0.677), povremenim EEG aktivnostima ( $\chi^2$  0.255, p 0.880) i pojavi epilepsije ( $\chi^2$  0.080, p 0.777) u zavisnosti od toga da li je osnovna aktivnost difuzno spora ili nije. Novorođenčad koja su imala difuzno sporu osnovna aktivnost, češće su doživljavala smrtni ishod.

Uticaj abnormalnosti osnovne EEG aktivnosti u novorođenačkom uzrastu na pojavu smrtnog ishoda, neurološkog nalaza, razvojnog količnika, osnovne EEG aktivnosti i povremenih EEG aktivnosti u trenutku analize, kao i na pojavu epilepsije, prikazan je u tabelama br. 55-60 i na slikama br. 21-26, a etiološki faktori koji su bili udruženi sa odgovarajućim patološkim EEG obrascima su prikazani u tabeli broj 61. Univarijantna logistička regresiona analiza povezanosti karakteristika EEG nalaza u novorođenačkom uzrastu i pojave smrtnog ishoda, kao i neurološkog nalaza, razvojnog količnika, osnovne EEG

aktivnosti, povremenih EEG aktivnosti i epilepsije u trenutku analize prikazana je u tabelama 74-79.

*Tabela broj 55. Uticaj abnormalnosti osnovne EEG aktivnosti u novorođenačkom uzrastu na pojavu smrtnog ishoda*

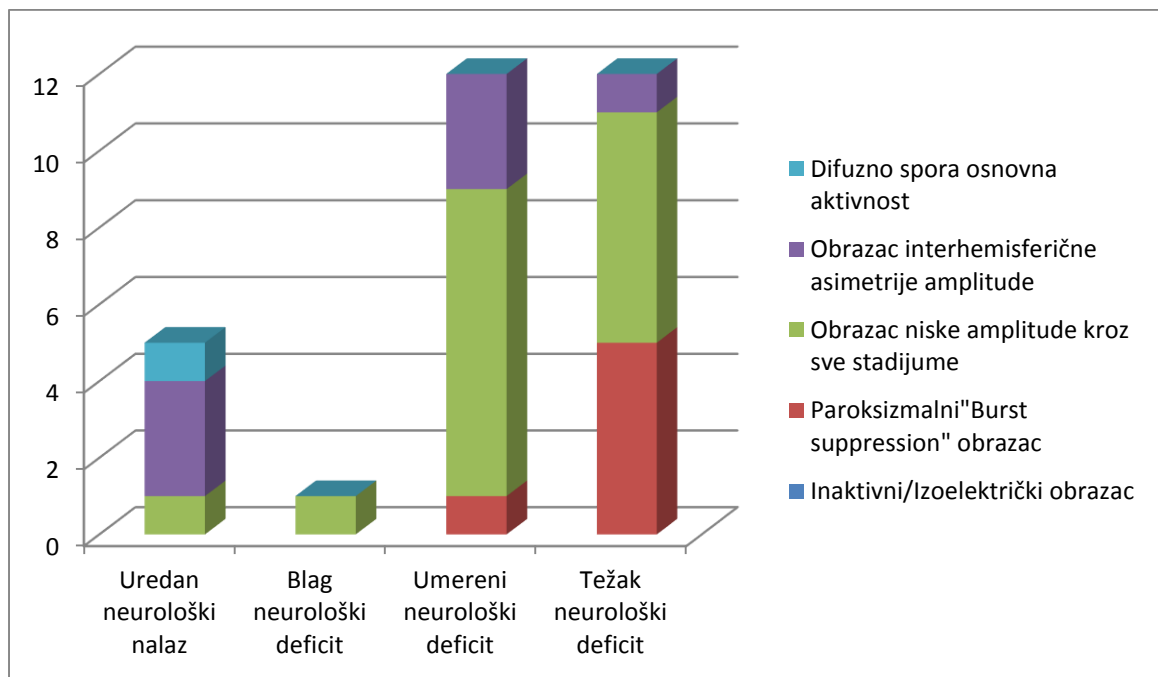
Obeležja posmatranja		Smrtni ishod		Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća
		Da	Ne			
<b>Inaktivni/izoelektrični obrazac</b>	Da	2(100%)	0(0.0%)	2(1.2%)	46.554	<b>0,000</b>
	Ne	5(3.0%)	161(97.0%)	166(98.8%)		
<b>Paroksizmalni/“burst suppression“ obrazac</b>	Da	1(16.7%)	5(83.3%)	6(3.6%)	2.435	0.119
	Ne	6(3.7%)	156(96.3%)	162(96.4%)		
<b>Obrazac niske amplitude kroz sve stadijume</b>	Da	2(11.1%)	16(88.9%)	18(10.8%)	2.435	0.119
	Ne	5(3.3%)	145(96.7%)	150(89.2%)		
<b>Obrazac interhemisferične asimetrije amplitude</b>	Da	0(0.0%)	7(100%)	7(4.2%)	0.318	0.573
	Ne	7(4.4%)	154(95.6%)	161(95.8%)		
<b>Difuzno spora osnovna aktivnost</b>	Da	1(50.0%)	1(50.0%)	2(1.2%)	10.649	<b>0,001</b>
	Ne	6(3.6%)	160(96.4%)	166(98.8%)		
<b>Uredna osnovna aktivnost</b>	Da	1(0.8%)	132(99.2%)	133(78.6%)	18.643	<b>0,000</b>
	Ne	6(16.7%)	29(83.3%)	35(21.4%)		



Slika broj 21. Uticaj abnormalnosti osnovne EEG aktivnosti u novorođenačkom uzrastu na pojavu smrtnog ishoda

Tabela broj 56. Uticaj abnormalnosti osnovne EEG aktivnosti u novorođenačkom uzrastu na neurološki nalaz u trenutku analize

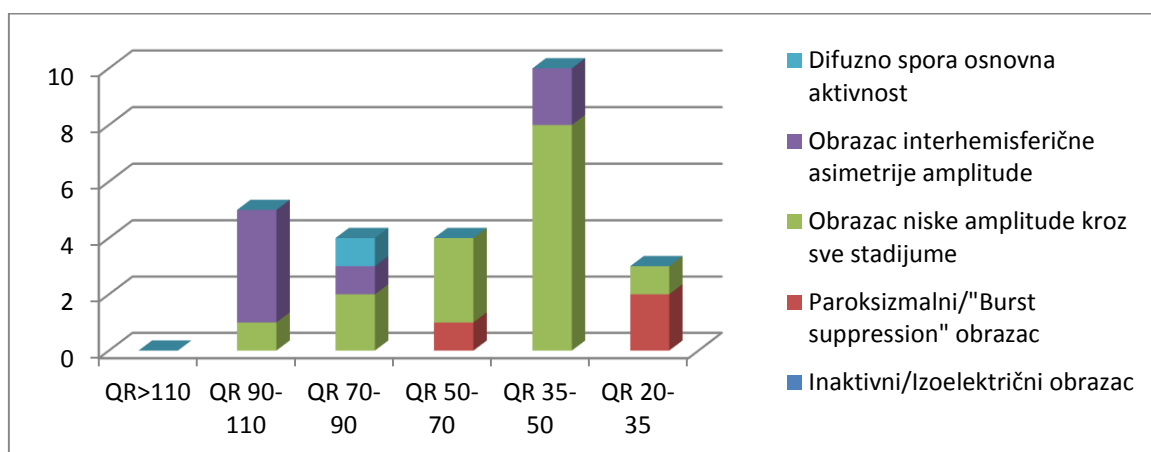
Obeležja posmatranja		Neurološki nalaz				Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća
		Uređan	Blagi deficit	Umereni deficit	Težak deficit			
Inaktivni/izoelektrični obrazac	Da	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	/	/
	Ne	79(48.5%)	53(32.5%)	17(10.4%)	14(8.6%)	163(100.0%)		
Paroksizmalni/'burst suppression' obrazac	Da	0(0.0%)	0(0.0%)	1(16.7%)	5(83.3%)	6(3.7%)	45.796	<b>0,000</b>
	Ne	79(50.3%)	53(33.8%)	16(10.2%)	9(5.7%)	157(96.3%)		
Obrazac niske amplitude kroz sve stadijume	Da	1(6.3%)	1(6.3%)	8(50.0%)	6(37.5%)	16(9.8%)	54.19	<b>0,000</b>
	Ne	78(53.1%)	52(35.4%)	9(6.1%)	8(5.4%)	147(90.2%)		
Obrazac interhemisferične asimetrije amplitude	Da	3(42.9%)	0(0.0%)	3(42.9%)	1(14.3%)	7(4.3%)	10.077	<b>0,018</b>
	Ne	76(48.7%)	53(34.0%)	14(9.0%)	13(8.3%)	156(95.7%)		
Difuzno spora osnovna aktivnost	Da	1(100%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(0.6%)	1.07	0.784
	Ne	78(48.1%)	53(32.7%)	17(10.5%)	14(8.6%)	162(99.4%)		
Uređna osnovna aktivnost	Da	74(55.3%)	52(39.4%)	5(3.8%)	2(1.5%)	133(81.6%)	90.362	<b>0,000</b>
	Ne	5(16.7%)	1(3.3%)	12(40.0%)	12(40.0%)	30(18.4%)		



Slika broj 22. Uticaj abnormalnosti osnovne EEG aktivnosti u novorođenačkom uzrastu na neurološki nalaz

Tabela broj 57. Uticaj abnormalnosti osnovne EEG aktivnosti u novorođenačkom uzrastu na razvojni količnik u trenutku analize

Obeležja posmatranja		Razvojni količnik							Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća
		>110	90-110	70-90	50-70	35-50	20-34	<20			
Inaktivni/izoelektrični obrazac	Da	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	/	/
	Ne	1(0.6%)	110(67.5%)	24(14.7%)	7(4.3%)	14(8.6%)	3(1.8%)	4(2.5%)	163(100.0%)		
Paroksizmalni "burst suppression" obrazac	Da	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(16.7%)	0(0.0%)	2(33.3%)	3(50.0%)	6(3.7%)	98.867	0,000
	Ne	1(0.6%)	110(70.1%)	24(15.3%)	6(3.8%)	14(8.9%)	1(0.6%)	1(0.6%)	157(96.3%)		
Obrazac niske amplitude kroz sve stadijume	Da	0(0.0%)	1(6.3%)	2(12.5%)	3(18.8%)	8(50.0%)	1(6.3%)	1(6.3%)	16(9.8%)	56.998	0,000
	Ne	1(0.7%)	109(74.1%)	22(15.0%)	4(2.7%)	6(4.1%)	2(1.4%)	3(2.0%)	147(90.2%)		
Obrazac interhemisferične asimetrije amplitude	Da	0(0.0%)	4(57.1%)	1(14.3%)	0(0.0%)	2(28.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)	7(4.3%)	4.19	0.651
	Ne	1(0.6%)	106(67.9%)	23(14.7%)	7(4.5%)	12(7.7%)	3(1.9%)	4(2.6%)	156(95.7%)		
Difuzno spora osnovna aktivnost	Da	0(0%)	0(0%)	1(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(0.6%)	5.827	0.443
	Ne	1(0.6%)	110(67.9%)	23(14.2%)	7(4.3%)	14(8.6%)	3(1.9%)	4(2.5%)	162(99.4%)		
Uredna osnovna aktivnost	Da	1(0.8%)	105 (78.9%)	20(15.0%)	3(2.3%)	4(3.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	133(81.6%)	78.582	0,000
	Ne	0(0.0%)	5(16.7%)	4(13.3%)	4(13.3%)	10(33.3%)	3(100%)	4(13.3%)	30(18.4%)		

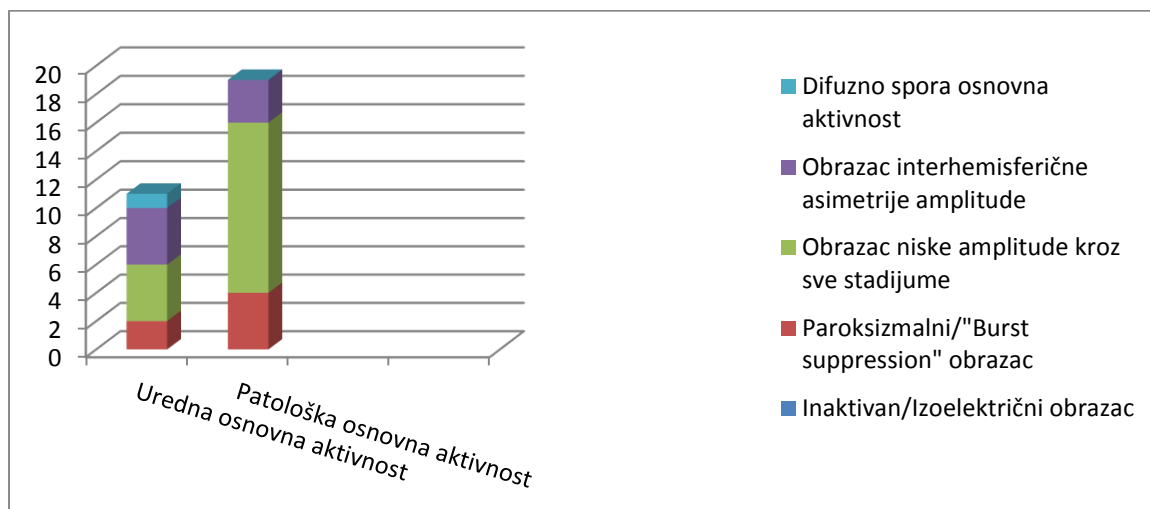


Slika broj 23. Uticaj abnormalnosti osnovne EEG aktivnosti u novorođenačkom uzrastu na razvojni količnik

Tabela broj 58. Uticaj abnormalnosti osnovne EEG aktivnosti u novorođenačkom uzrastu na osnovnu EEG aktivnost u trenutku analize

Obležja posmatranja		EEG (Osnovna aktivnost)		Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća
		Uredna	Patološka			
Inaktivni/izoelektrični obrazac	Da	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	/	/
	Ne	139(85.3%)	24(14.7%)	163(100.0%)		
Paroksizmalni/'burst suppression' obrazac	Da	2(33.3%)	4(66.7%)	6(3.7%)	13.386	0,000
	Ne	137(87.3%)	20(12.7%)	157(96.3%)		
Obrazac niske amplitude kroz sve stadijume	Da	4(25.0%)	12(75.0%)	16(9.8%)	51.337	0,000
	Ne	135(91.8%)	12(8.2%)	147(90.2%)		
Obrazac interhemisferične asimetrije amplitude	Da	4(57.1%)	3(42.9%)	7(4.3%)	4.611	0,032
	Ne	135(86.5%)	21(13.5%)	156(95.7%)		
Difuzno spora osnovna aktivnost	Da	1(0.7%)	0(0.0%)	1(0.6%)	0.174	0,677
	Ne	138(85.2%)	24(14.8%)	162(99.4%)		
Uredna osnovna aktivnost	Da	128(96.2%)	5(3.8%)	133(81.6%)	69.191	0,000

	Ne	11(36.7%)	19(63.3%)	30(18.4%)		
--	----	-----------	-----------	-----------	--	--

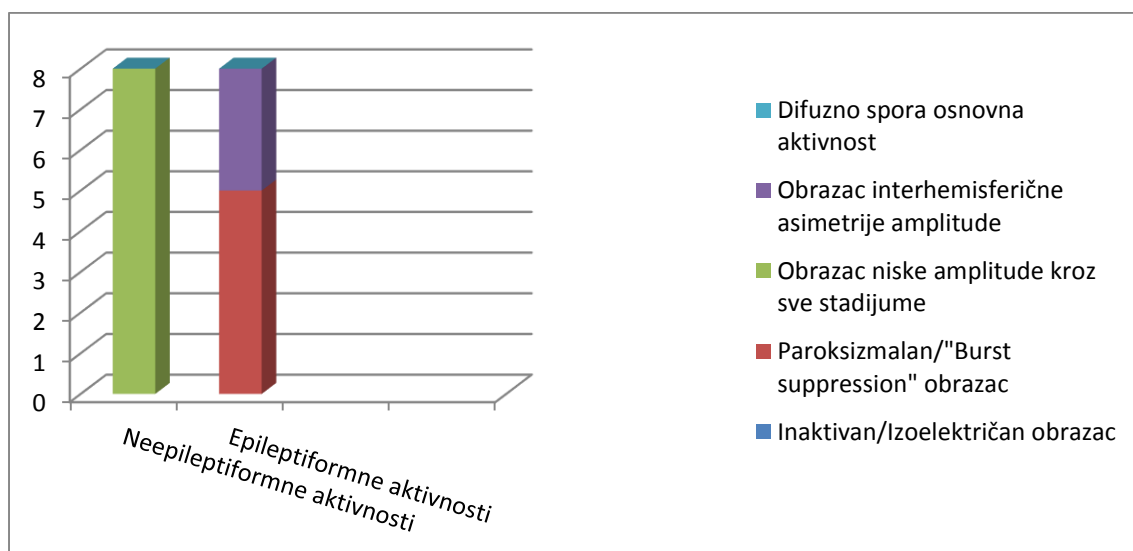


Slika broj 24. Uticaj abnormalnosti osnovne EEG aktivnosti u novorođenačkom uzrastu na osnovnu EEG aktivnost u trenutku analize

Tabela broj 59. Uticaj abnormalnosti osnovne EEG aktivnosti u novorođenačkom uzrastu na povremene EEG aktivnosti u trenutku analize

Obeležja posmatranja		EEG (Povremene aktivnosti)			Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća
		Neepileptiformne	Epileptiformne	Nema			
Inaktivni/izoelektrični obrazac	Da	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	/	/
	Ne	21(13.4%)	12(4.5%)	130(82.2%)	163(100.0%)		
Paroksizmalni/'burst suppression' obrazac	Da	0(0%)	5(83.3%)	1(16.7%)	6(3.7%)	52.748	<b>0,000</b>
	Ne	21(%)	7(%)	129(%)	157(96.3%)		
Obrazac niske amplitude kroz sve stadijume	Da	8(50.0%)	0(0.0%)	8(50.0%)	16(9.8%)	22.247	<b>0,000</b>
	Ne	13(8.8%)	12(8.2%)	122(83.0%)	147(90.2%)		
Obrazac interhemisferične asimetrije amplitude	Da	0(0.0%)	3(42.9%)	4(57.1%)	7(4.3%)	13.928	<b>0,001</b>
	Ne	21(13.5%)	9(5.8%)	126(80.8%)	156(95.7%)		
Difuzno spora osnovna aktivnost	Da	0(0.0%)	0(0.0%)	1(0.8%)	1(0.6%)	0.255	0.88
	Ne	21(13.0%)	12(7.4%)	129(79.6%)	162(99.4%)		
Uredna osnovna aktivnost	Da	13(9.8%)	4(3.0%)	116(87.2%)	133(81.6%)	29.081	<b>0,000</b>
	Ne	8(26.7%)	8(26.7%)	14(46.7%)	30(18.4%)		

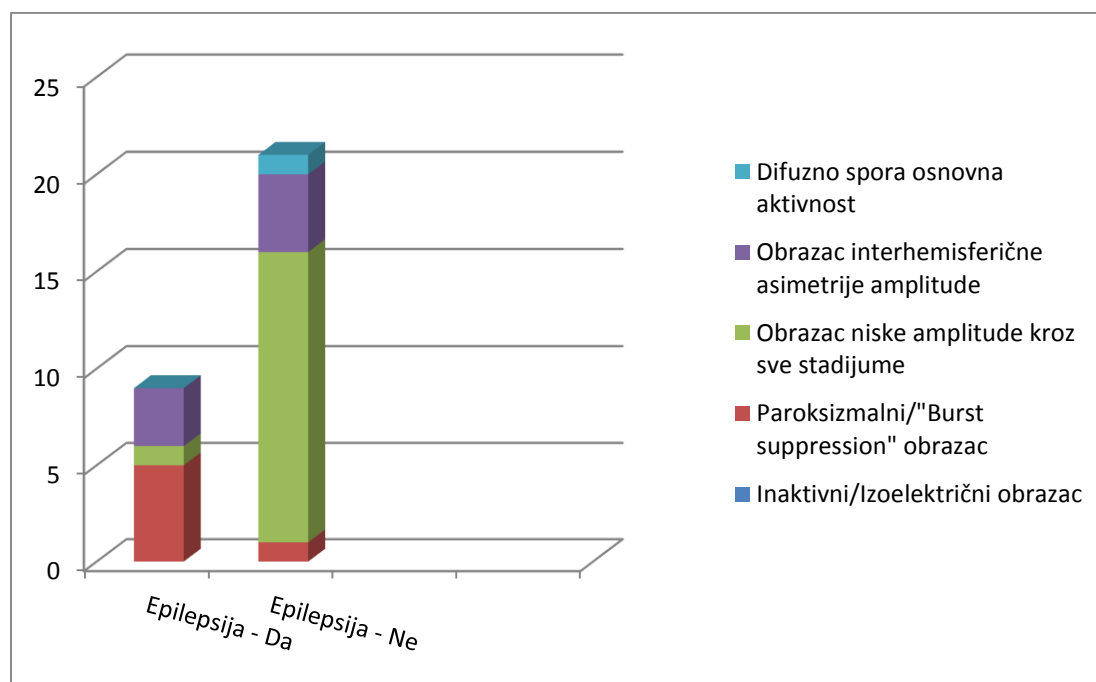




Slika broj 25. Uticaj abnormalnosti osnovne EEG aktivnosti u novorođenačkom uzrastu na povremene EEG aktivnosti u trenutku analize

Tabela broj 60. Uticaj abnormalnosti osnovne EEG aktivnosti u novorođenačkom uzrastu na pojavu epilepsije

Obeležja posmatranja		Epilepsija		Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća
		Da	Ne			
Inaktivni/izoelektrični obrazac	Da	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	/	/
	Ne	12(7.4%)	151(92.6%)	163(100.0%)		
Paroksizmalni/"burst suppression" obrazac	Da	5(83.3%)	1(16.7%)	6(3.7%)	52.718	<b>0,000</b>
	Ne	7(%)	150(%)	157(96.3%)		
Obrazac niske amplitude kroz sve stadijume	Da	1(6.3%)	15(93.8%)	16(9.8%)	0.032	0.858
	Ne	11(7.5%)	136(92.5%)	147(90.2%)		
Obrazac interhemisferične asimetrije amplitude	Da	3(42.9%)	4(57.1%)	7(4.3%)	13.512	<b>0,000</b>
	Ne	9(5.8%)	147(94.2%)	156(95.7%)		
Difuzno spora osnovna aktivnost	Da	0(0.0%)	1(100.0%)	1(0.6%)	0.08	0.777
	Ne	12(7.4%)	150(92.6%)	162(99.4%)		
Uredna osnovna aktivnost	Da	3(2.3%)	130(97.7%)	133(81.6%)	27.628	<b>0,000</b>
	Ne	9(30.0%)	21(70.0%)	30(18.4%)		



Slika broj 26. Uticaj abnormalnosti osnovne EEG aktivnosti u novorođenačkom uzrastu na pojavu epilepsije

Tabela broj 61. Abnormalnost osnovne aktivnosti u odnosu na etiologiju novorođenačkih napada

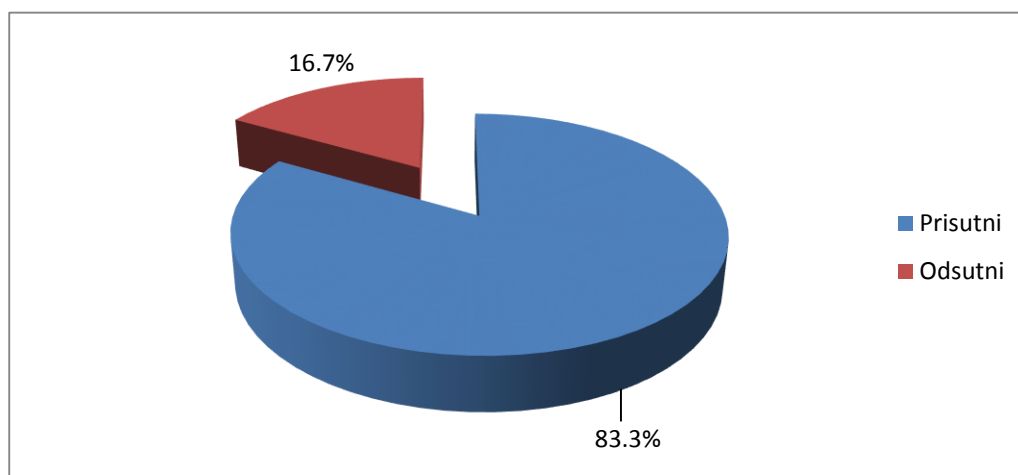
<u>Etiologija</u> Osnovna aktivnost	Hipoksija	Toksičko-metabolički poremećaji	Infekcija	Intrakranijalna hemoragija	Urođena metabolička bolest i B6 zavisnost	Cerebralne malformacije	Ukupno
Inaktivni (izoelektrični) obrazac	/	/	2	/	/	/	2 (5.7%)
Paroksizmalni (burst suppression) obrazac	5	/	1	/	/	/	6 (17.1%)
Obrazac niske amplitude kroz sve stadijume	17	/	1	/	/	/	18 (51.4%)
Obrazac interhemisferične asimetrije amplitude	5	/	/	1	/	1	7 (20.0%)
Difuzno spora osnovna aktivnost	1	1	/	/	/	/	2 (5.7%)
<b>Ukupno</b>	<b>28 (80.0%)</b>	<b>1 (2.9%)</b>	<b>4 (11.4%)</b>	<b>1 (2.9%)</b>	<b>/</b>	<b>1 (2.9%)</b>	<b>35 (100.0%)</b>

#### 4.5.2 Paroksizmalni obrasci – Interiktalni oštri talasi i šiljci

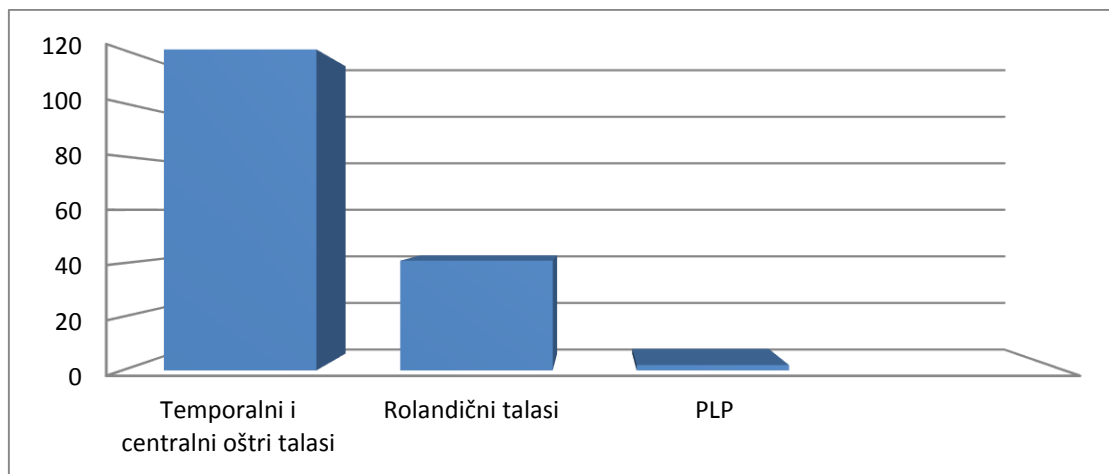
Interiktalni oštri talasi i šiljci su kod naših ispitanika bili prisutni kod 140 (83.3%), a odsutni kod 28 (16.7%). Nije utvrđena statistički značajna razlika u smrtnom ishodu ( $\chi^2$  3.607, p 0.058), neurološkom nalazu ( $\chi^2$  6.743, p 0.081), razvojnom količniku ( $\chi^2$  9.935, p 0.127), osnovnoj EEG aktivnosti ( $\chi^2$  1.063, p 0.302), povremenim EEG aktivnostima ( $\chi^2$  0.676, p 0.713) i pojavi epilepsije ( $\chi^2$  0.489, p 0.484) u odnosu na to da li su interiktalni oštri talasi i šiljci prisutni ili odsutni.

Univarijantnom logističkom regresionom analizom nije dokazana povezanost prisustva interiktalnih oštrih talasa i šiljaka na pojavu smrtnog ishoda (odnos šansi 0.245, interval poverenja 0.052-1.162, p 0.077), patološkog neurološkog nalaza (odnos šansi 1.867, interval poverenja 0.521-6.684, p 0.338), intelektualnog deficita (odnos šansi 2.670, interval poverenja 0.592-12.044, p 0.201), patološke osnovne EEG aktivnosti (odnos šansi 2.181, interval poverenja 0.479-9.923, p 0.313), povremenih EEG aktivnosti (odnos šansi 1.018, interval poverenja 0.351-2.951, p 0.974) i epilepsije (odnos šansi 2.079, interval poverenja 0.256-16.858, p 0.493). Detaljnije podatke videti u tabelama 74-79.

Prisustvo interiktalnih oštrih talasa i šiljaka je prikazano na slikama broj 27 i 28.



Slika broj 27. Paroksizmalni obrasci - Interiktalni oštri talasi i šiljci



*Slika broj 28. Učestalost interiktalnih oštrih talasa i šiljaka*

Temporalni i centralni oštri talasi su u našem radu zabeleženi kod 124 (73.8%). Nije utvrđena statistički značajna razlika u smrtnom ishodu ( $\chi^2$  1.050, p 0.306), neurološkom nalazu ( $\chi^2$  3.300, p 0.348), razvojnom količniku ( $\chi^2$  5.027, p 0.540), osnovnoj EEG aktivnosti ( $\chi^2$  1.077, p 0.299), povremenim EEG aktivnostima ( $\chi^2$  0.467, p 0.792) i pojavi epilepsije ( $\chi^2$  0.460, p 0.497) u zavisnosti od prisustva ili odsustva temporalnih i centralnih oštrih talasa.

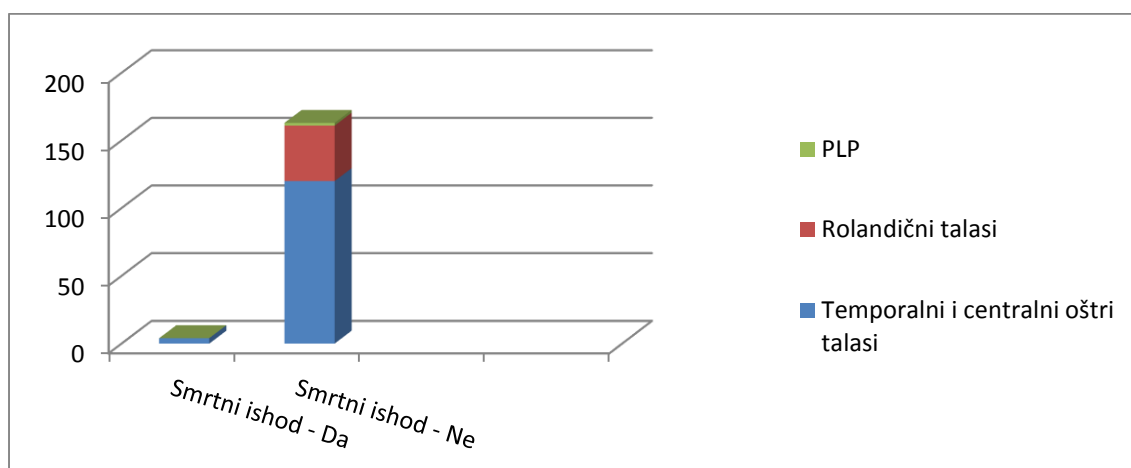
Pozitivne oštre talase (Rolandične, temporalne) je u našem istraživanju imalo 41 novorođenče (24.4%). Nije utvrđena statistički značajna razlika u smrtnom ishodu ( $\chi^2$  2.358, p 0.125), neurološkom nalazu ( $\chi^2$  2.856, p 0.414), razvojnom količniku ( $\chi^2$  3.126, p 0.793), osnovnoj EEG aktivnosti ( $\chi^2$  1.077, p 0.299), povremenim EEG aktivnostima ( $\chi^2$  0.548, p 0.760) i pojavi epilepsije ( $\chi^2$  0.496, p 0.481) u zavisnosti od toga da li su Rolandični talasi prisutni.

Periodična lateralizovana pražnjenja su bila prisutna kod 2 (1.2%) novorođenčeta. Nije utvrđena statistički značajna razlika u smrtnom ishodu ( $\chi^2$  0.088, p 0.767), osnovnoj EEG aktivnosti ( $\chi^2$  2.007, p 0.157) i povremenim EEG aktivnostima ( $\chi^2$  5.486, p 0.064); utvrđena je statistički značajna razlika u razvojnom količniku ( $\chi^2$  15.656, p 0.016), i pojavi epilepsije ( $\chi^2$  5.398, p 0.020) i visoko statistički značajna razlika u neurološkom nalazu ( $\chi^2$  17.390, p 0.001), u zavisnosti od prisustva periodičnih lateralizovanih pražnjenja. Novorođenčad koja su imala periodična lateralizovana pražnjenja su u trenutku analize imala patološki neurološki nalaz, intelektualni deficit i epilepsiju.

Uticaj prisustva interiktalnih oštih talasa i šiljaka u novorođenačkom uzrastu na pojavu smrtnog ishoda, neurološkog nalaza, razvojnog količnika, osnovne EEG aktivnosti i povremenih EEG aktivnosti u trenutku analize, kao i na pojavu epilepsije, prikazan je u tabelama br. 62-67 i na slikama br. 29-34. Univarijantna logistička regresiona analiza povezanosti karakteristika EEG nalaza u novorođenačkom uzrastu i pojave smrtnog ishoda, kao i neurološkog nalaza, razvojnog količnika, osnovne EEG aktivnosti, povremenih EEG aktivnosti i epilepsije u trenutku analize prikazana je u tabelama 74-79.

*Tabela broj 62. Uticaj prisustva interiktalnih oštih talasa i šiljaka u novorođenačkom uzrastu na pojavu smrtnog ishoda*

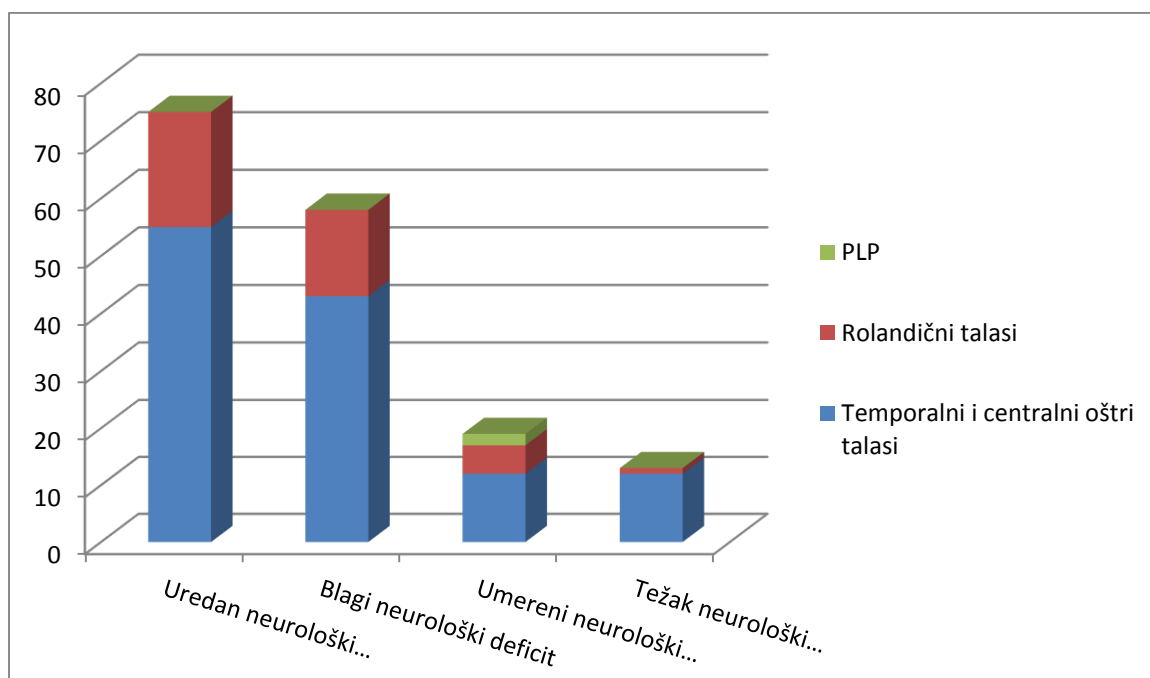
Obeležja posmatranja		Smrti ishod		Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća
		Da	Ne			
Temporalni i centralni oštri talasi	Da	4(3.2%)	120(96.8%)	124(73.8%)	1.05	0.306
	Ne	3(6.8%)	41(93.2%)	44(26.2%)		
Pozitivni oštri talasi (Rolandični, temporalni)	Da	0(0.0%)	41(100.0%)	41(24.4%)	2.358	0.125
	Ne	7(5.5%)	120(94.5%)	127(75.6%)		
Periodična lateralizovana pražnjenja	Da	0(0.0%)	2(100.0%)	2(1.2%)	0.088	0.767
	Ne	7(4.2%)	159(95.8%)	166(98.8%)		
Interiktalni oštri talasi i šiljci	Odsutni	3(10.7%)	25(89.3%)	28(16.7%)	3.607	0.058
	Prisutni	4(2.9%)	136(97.1%)	140(83.3%)		



Slika broj 29. Uticaj postojanja interiktalnih oštrih talasa i šiljaka u novorođenačkom uzrastu na pojavu smrtnog ishoda

Tabela broj 63. Uticaj prisustva interiktalnih oštrih talasa i šiljaka u novorođenačkom uzrastu na neurološki nalaz u trenutku analize

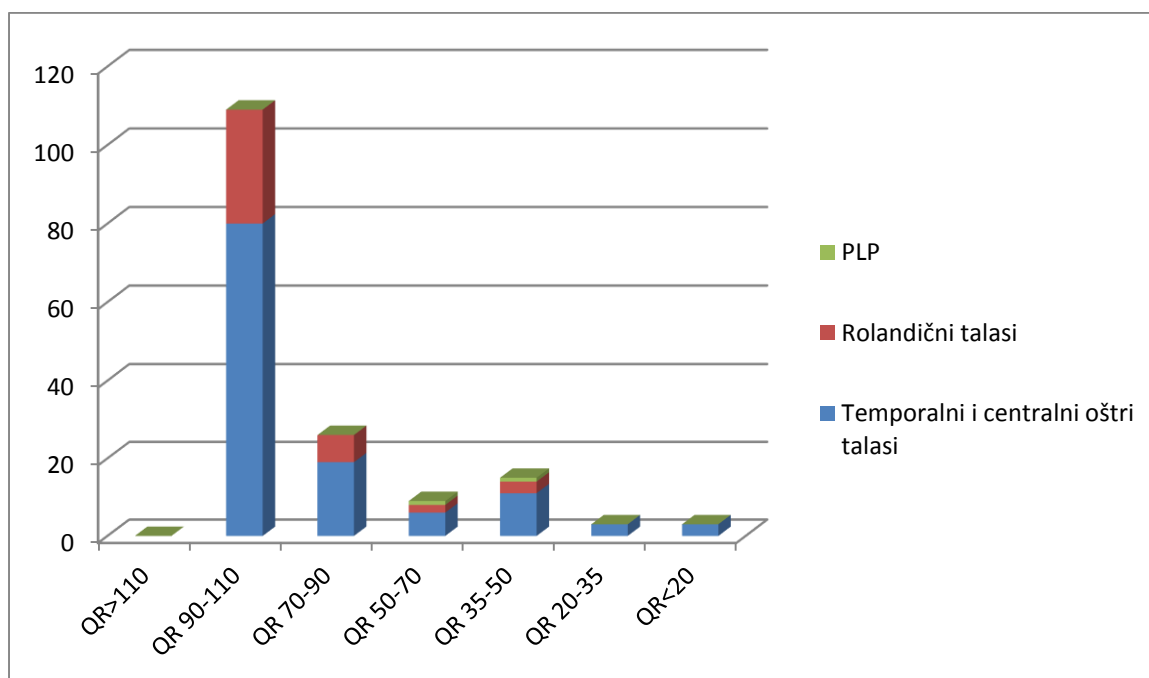
Obeležja posmatranja		Neurološki nalaz				Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća
		Uredan	Blagi deficit	Umereni deficit	Težk deficit			
Temporalni i centralni oštri talasi	Da	55 (45.1%)	43(35.2%)	12(9.8%)	12(9.8%)	122(74.8%)	3.3	0.348
	Ne	24(58.5%)	10(24.4%)	5(12.2%)	2(4.9%)	41(25.2%)		
Pozitivni oštri talasi (Rolandični, temporalni)	Da	20(48.8%)	15(36.6%)	5(12.2%)	1(2.4%)	41(25.2%)	2.856	0.414
	Ne	59(48.4%)	38(31.1%)	12(9.8%)	13(10.7%)	122(74.8%)		
Periodična lateralizovana pražnjenja	Da	0(0.0%)	0(0.0%)	2(100.0%)	0(0.0%)	2(1.2%)	17.39	<b>0.001</b>
	Ne	79(49.1%)	53(32.9%)	15(9.3%)	14(8.7%)	161(98.8%)		
Interiktalni oštri talasi i šiljci	Odsutni	18(72.0%)	4(16.0%)	2(8.0%)	1(4.0%)	25(15.3%)	6.743	0.081
	Prisutni	61(44.2%)	49(35.5%)	15(10.9%)	13(9.4%)	138(84.7%)		



Slika broj 30. Uticaj postojanja interiktalnih oštrih talasa i šiljaka u novorođenačkom uzrastu na neurološki nalaz

Tabela broj 64. Uticaj prisustva interiktalnih oštrih talasa i šiljaka u novorođenačkom uzrastu na razvojni količnik u trenutku analize

Obeležja posmatranja		Razvojni količnik							Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća
		>110	90-110	70-90	50-70	35-50	20-34	<20			
Temporalni i centralni oštri talasi	Da	0(0.0%)	80(65.6%)	19(15.6%)	6(4.9%)	11(9.0%)	3(2.5%)	3(2.5%)	122(74.8%)	5.027	0.54
	Ne	1(2.4%)	30(73.2%)	5(12.2%)	1(2.4%)	3(7.3%)	0(0.0%)	1(2.4%)	41(25.2%)		
Pozitivni oštri talasi (Rolandični, temporalni)	Da	0(0.0%)	29(70.7%)	7(17.1%)	2(4.9%)	3(7.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	41(25.2%)	3.126	0.793
	Ne	1(0.8%)	81(66.4%)	17(13.9%)	5(4.1%)	11(9.0%)	3(2.5%)	4(3.3%)	122(74.8%)		
Periodična lateralizovana pražnjenja	Da	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(50.0%)	1(50.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(1.2%)	15.656	0.016
	Ne	1(0.6%)	110(68.3%)	24(14.9%)	6(3.7%)	13(8.1%)	3(1.9%)	4(2.5%)	161(98.8%)		
Interiktalni oštri talasi i šiljci	Odsutni	1(4.0%)	20(80.0%)	2(8.0%)	0(0.0%)	1(4.0%)	0(0.0%)	1(4.0%)	25(15.3%)	9.935	0.127
	Prisutni	0(0.0%)	90(65.2%)	22(15.9%)	7(5.1%)	13(9.4%)	3(2.2%)	3(2.2%)	138(84.7%)		

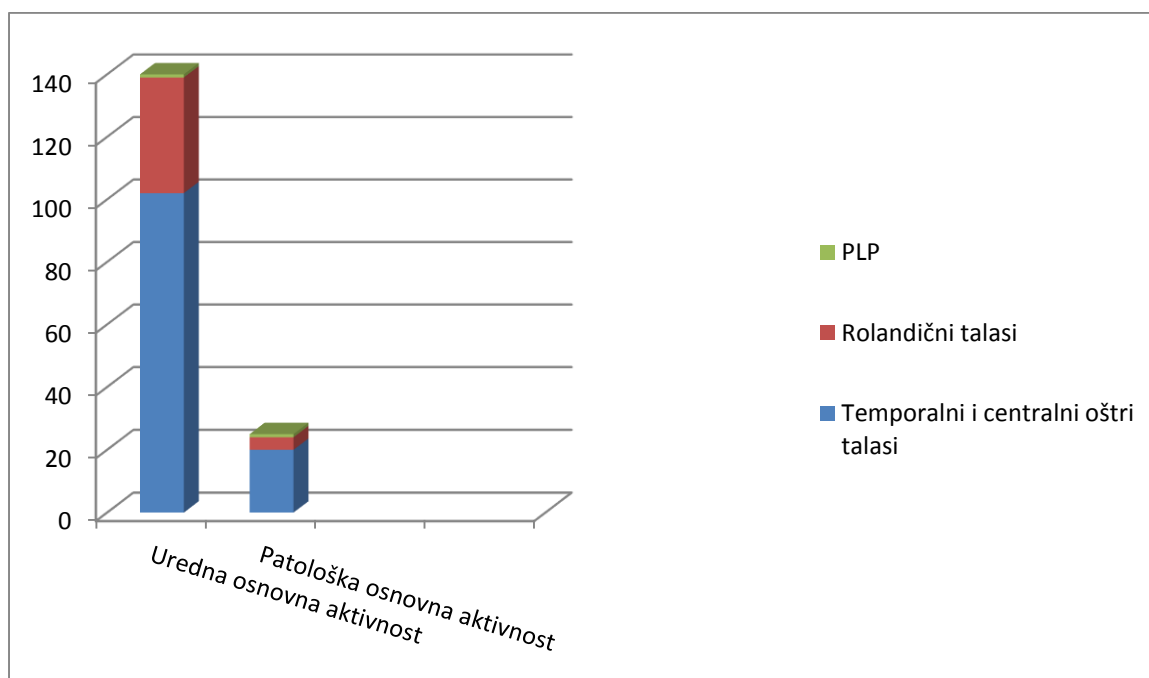


Slika broj 31. Uticaj postojanja interiktalnih oštrih talasa i šiljaka u novorođenačkom uzrastu na razvojni količnik

Tabela broj 65. Uticaj prisustva interiktalnih oštrih talasa i šiljaka u novorođenačkom uzrastu na osnovnu EEG aktivnost u trenutku analize

Obeležja posmatranja		EEG (Osnovna aktivnost)		Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća
		Uredna	Patološka			
Temporalni i centralni oštri talasi	Da	102(83.6%)	20(16.4%)	122(74.8%)	1.077	0.299
	Ne	37(90.2%)	4(9.8%)	41(25.2%)		
Pozitivni oštri talasi (Rolandični, temporalni)	Da	37(90.2%)	4(9.8%)	41(25.2%)	1.077	0.299
	Ne	102(83.6%)	20(16.4%)	122(74.8%)		
Periodična lateralizovana pražnjenja	Da	1(50.0%)	1(50.0%)	2(1.2%)	2.007	0.157
	Ne	138(85.7%)	23(14.3%)	161(98.8%)		
Interiktalni oštri talasi i šiljci	Odsutni	23(92.0%)	2(8.0%)	25(15.3%)	1.063	0.302
	Prisutni	116(84.1%)	22(15.9%)	138(84.7%)		

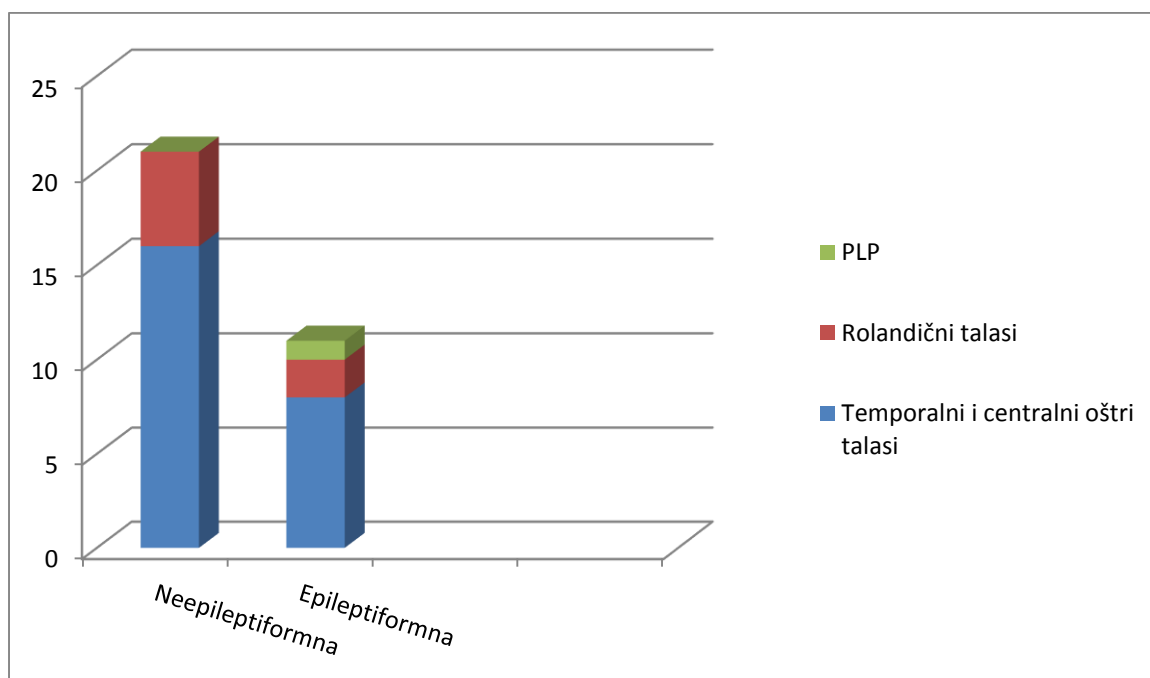




Slika broj 32. Uticaj postojanja interiktalnih oštrih talasa i šiljaka u novorođenačkom uzrastu na osnovnu EEG aktivnost u detinjstvu

Tabela broj 66. Uticaj prisustva interiktalnih oštrih talasa i šiljaka u novorođenačkom uzrastu na povremene EEG aktivnosti u trenutku analize

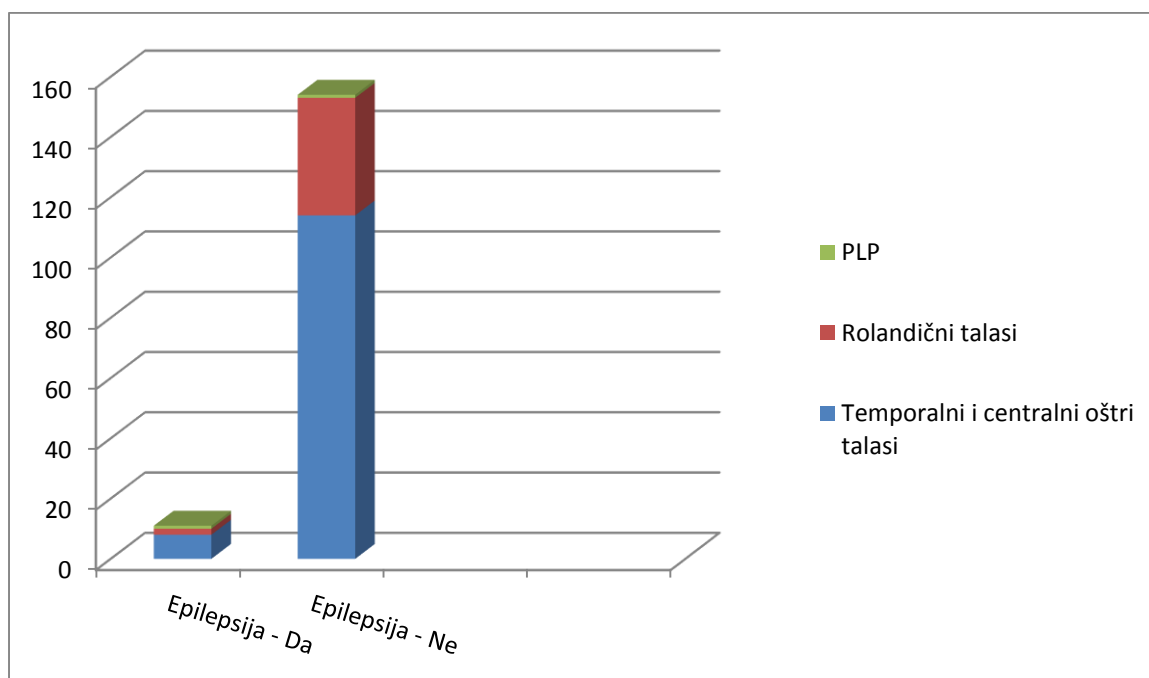
Obeležja posmatranja		EEG (Povremene aktivnosti)			Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća
		Neepileptiformne	Epileptiformne	Nema			
Temporalni i centralni oštri talasi	Da	16(13.1%)	8(6.6%)	98(80.3%)	122(74.8%)	0.467	0.792
	Ne	5(12.2%)	4(9.8%)	32(78.0%)	41(25.2%)		
Pozitivni oštri talasi (Rolandični, temporalni)	Da	5(12.2%)	2(4.9%)	34(82.9%)	41(25.2%)	0.548	0.76
	Ne	16(13.1%)	10(8.2%)	96(78.7%)	122(74.8%)		
Periodična lateralizovana pražnjenja	Da	0(0.0%)	1(50.0%)	1(50.0%)	2(1.2%)	5.486	0.064
	Ne	21(13.0%)	11(6.8%)	129(80.1%)	161(98.8%)		
Interiktalni oštri talasi i šiljci	Odsutni	4(16.0%)	1(4.0%)	20(80.0%)	25(15.3%)	0.676	0.713
	Prisutni	17(12.3%)	11(8.0%)	110(79.7%)	138(84.7%)		



Slika broj 33. Uticaj postojanja interiktalnih oštrih talasa i šiljaka u novorođenačkom uzrastu napovremene EEG aktivnosti u detinjstvu

Tabela broj 67. Uticaj prisustva interiktalnih oštrih talasa i šiljaka u novorođenačkom uzrastu na pojavu epilepsije

Obeležja posmatranja		Epilepsija		Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća
		Da	Ne			
Temporalni i centralni oštri talasi	Da	8(6.6%)	114(93.4%)	122(74.8%)	0.46	0.497
	Ne	4(9.8%)	37(90.2%)	41(25.2%)		
Pozitivni oštri talasi (Rolandični, temporalni)	Da	2(4.9%)	39(95.1%)	41(25.2%)	0.496	0.481
	Ne	10(8.2%)	112(91.8%)	122(74.8%)		
Periodična lateralizovana pražnjenja	Da	1(50.0%)	1(50.0%)	2(1.2%)	5.398	<b>0.020</b>
	Ne	11(6.8%)	150(93.2%)	161(98.8%)		
Interiktalni oštri talasi i šiljci	Odsutni	1(4.0%)	24(96.0%)	25(15.3%)	0.489	0.484
	Prisutni	11(8.0%)	127(92.0%)	138(84.7%)		



Slika broj 34. Uticaj postojanja interiktalnih oštrih talasa i šiljaka u novorođenačkom uzrastu na pojavu epilepsije

#### 4.6.3 Paroksizmalni obrasci - Iktalne EEG abnormalnosti

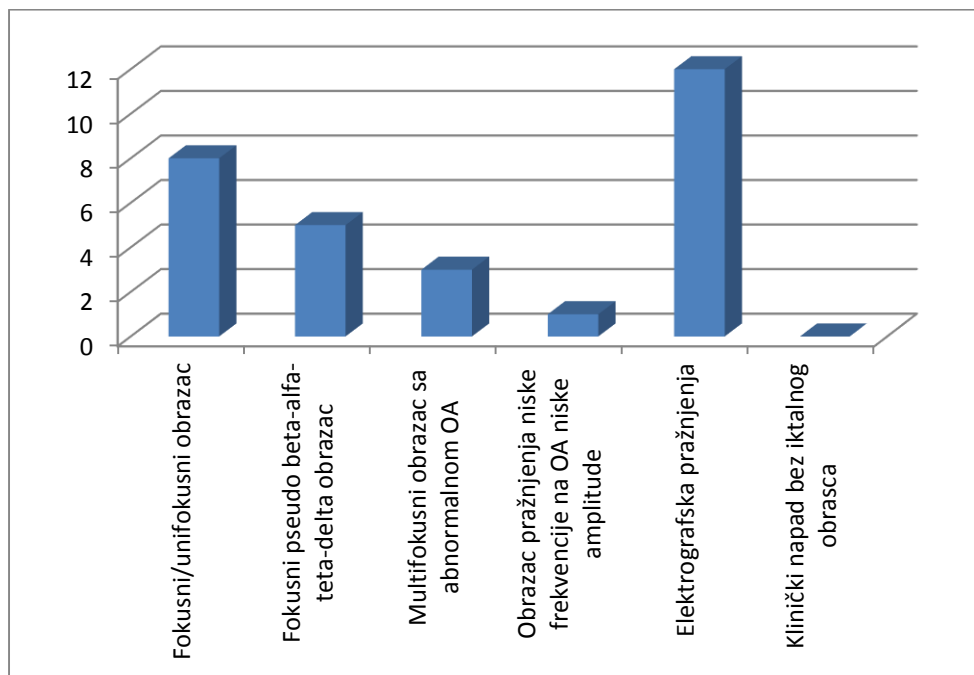
Tokom hospitalizacije je iktalni EEG snimljen kod 25 (14.9%) novorođenčeta, a nije snimljen kod njih 143 (85.1%).

Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u pojavi posebnih EEG aktivnosti ( $\chi^2$  20.926, p 0.000) i epilepsije ( $\chi^2$  29.523, p 0.000), statistički značajna razlika u smrtnom ishodu ( $\chi^2$  4.513, p 0.034), a nije utvrđena statistički značajna razlika u neurološkom nalazu ( $\chi^2$  7.030, p 0.071), razvojnom količniku ( $\chi^2$  11.370, p 0.078) i osnovnoj EEG aktivnosti ( $\chi^2$  1.050, p 0.306) u odnosu na to da li je tokom novorođenačkog perioda urađen iktalni EEG, videti tabele 68-73. U našem istraživanju je pokazano da novorođenčad kod kojih je registrovan iktalni EEG zapis imaju češće smrtni ishod, a praživeli imaju češće epilepsiju i posebne EEG promene.

Nije utvrđen prediktivni značaj iktalnog EEG nalaza na pojavu smrtnog ishoda (odnos šansi 4.739, interval poverenja 0.993-22.619, p 0.051), nepovoljnog razvojnog količnika (odnos šansi 2.479, interval poverenja 0.910-6.753, p 0.076) i patološke osnovne EEG aktivnosti (odnos šansi 1.769, interval poverenja 0.587-5.328, p 0.311). Utvrđena je statistički značajna povezanost iktalnog EEG zapisa i patološkog neurološkog nalaza (odnos šansi 2.713, interval poverenja 1.031-7.139, p 0.043), povremenih EEG aktivnosti (odnos šansi

3.107, interval poverenja 1.207-8.000, p 0.019), a verovatnoća pojava epilepsije kod novorođenčadi sa iktalnim EEG zapisom je 18 puta veća (odnos šansi 18.133, interval poverenja 4.876-67.431, p 0.000) nego kod onih koji nemaju iktalni EEG. Detaljnije podatke videti u tabelama 74-79.

Prisustvo iktalnih EEG obrazaca je prikazano na slici broj 35.



Slika broj 35. Paroksizmalni obrasci - Iktalne EEG abnormalnosti

Fokusni/unifokusni iktalni obrazac imalo je 8 novorođenčadi (4.8%). Nije utvrđena statistički značajna razlika u smrtnom ishodu ( $\chi^2$  0.365, p 0.546), neurološkom nalazu ( $\chi^2$  6.660, p 0.084) i u osnovnoj EEG aktivnosti ( $\chi^2$  3.476, p 0.062), a utvrđena je visoko statistički značajna razlika u razvojnom količniku ( $\chi^2$  20.251, p 0.002), povremenim EEG aktivnostima ( $\chi^2$  22.793, p 0.000) i u pojavi epilepsije ( $\chi^2$  37.503, p 0.000) u zavisnosti od prisustva fokusnog/unifokusnog iktalnog obrasca. Novorođenčad sa ovim obrascem su u riziku da imaju intelektualni deficit, epilepsiju i posebne EEG promene na kraju praćenja.

Fokusni pseudo beta-alfa-teta-delta obrazac je u našem istraživanju zapažen kod 5 novorođenčadi (3.0%). Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u smrtnom ishodu ( $\chi^2$  16.571, p 0.000), a nije utvrđena statistički značajna razlika u neurološkom nalazu ( $\chi^2$  2.658, p 0.447), razvojnom količniku ( $\chi^2$  2.143, p 0.906), osnovnoj EEG aktivnosti ( $\chi^2$  0.345, p 0.557), povremenim EEG aktivnostima ( $\chi^2$  2.273, p 0.321) i pojavi epilepsije ( $\chi^2$  1.871, p 0.171) u zavisnosti od toga da li je fokusni pseudo beta-alfa-teta-delta obrazac prisutan. Rizik

od smrtnog ishoda je veći ukoliko je iktalni EEG zapis u vidu fokusnog pseudo beta-alfa-teta-delta obrasca.

Multifokusni obrazac sa abnormalnom osnovnom aktivnošću je imalo 3 novorođenčeta (1.8%). Nije utvrđena statistički značajna razlika u smrtnom ishodu ( $\chi^2$  0.133, p 0.716), razvojnom količniku ( $\chi^2$  9.308, p 0.157), osnovnoj EEG aktivnosti ( $\chi^2$  0.843, p 0.359), povremenim EEG aktivnostima ( $\chi^2$  4.618, p 0.099) i pojavi epilepsije ( $\chi^2$  3.023, p 0.082), a jeste u neurološkom nalazu ( $\chi^2$  10.668, p 0.014), u zavisnosti od prisustva multifokusnog obrasca sa abnormalnom osnovnom aktivnošću. Ukoliko je ovaj obrazac registrovan u novorođenačkom uzrastu, postoji rizik za javljanje neurološkog deficita.

Obrazac pražnjenja niske frekvencije na osnovnoj aktivnosti niske amplitude je u našem istraživanju imalo samo jedno novorođenče (0.6%) koje je doživelo smrtni ishod u novorođenačkom uzrastu. Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u smrtnom ishodu ( $\chi^2$  23.138, p 0.000) u odnosu na prisustvo obrasca pražnjenja niske frekvencije na osnovnoj aktivnosti niske amplitude, ali ostali ishodi (neurološki nalaz, razvojni količnik, osnovna EEG aktivnost, povremene EEG aktivnosti i pojava epilepsije) u zavisnosti od prisustva ovog iktalnog obrasca nisu mogli da budu procenjivani.

Elektrografska pražnjenja (iktalni obrazac bez kliničkog korelata) su zabeležena kod 12 novorođenčadi (7.1%) u našem radu. Nije utvrđena statistički značajna razlika u smrtnom ishodu ( $\chi^2$  0.562, p 0.454), neurološkom nalazu ( $\chi^2$  2.878, p 0.411), razvojnom količniku ( $\chi^2$  12.341, p 0.055), osnovnoj EEG aktivnosti ( $\chi^2$  0.112, p 0.738), povremenim EEG aktivnostima ( $\chi^2$  2.081, p 0.353) i pojavi epilepsije ( $\chi^2$  2.025, p 0.155) u zavisnosti od toga da li su elektrografska pražnjenja registrovana ili nisu.

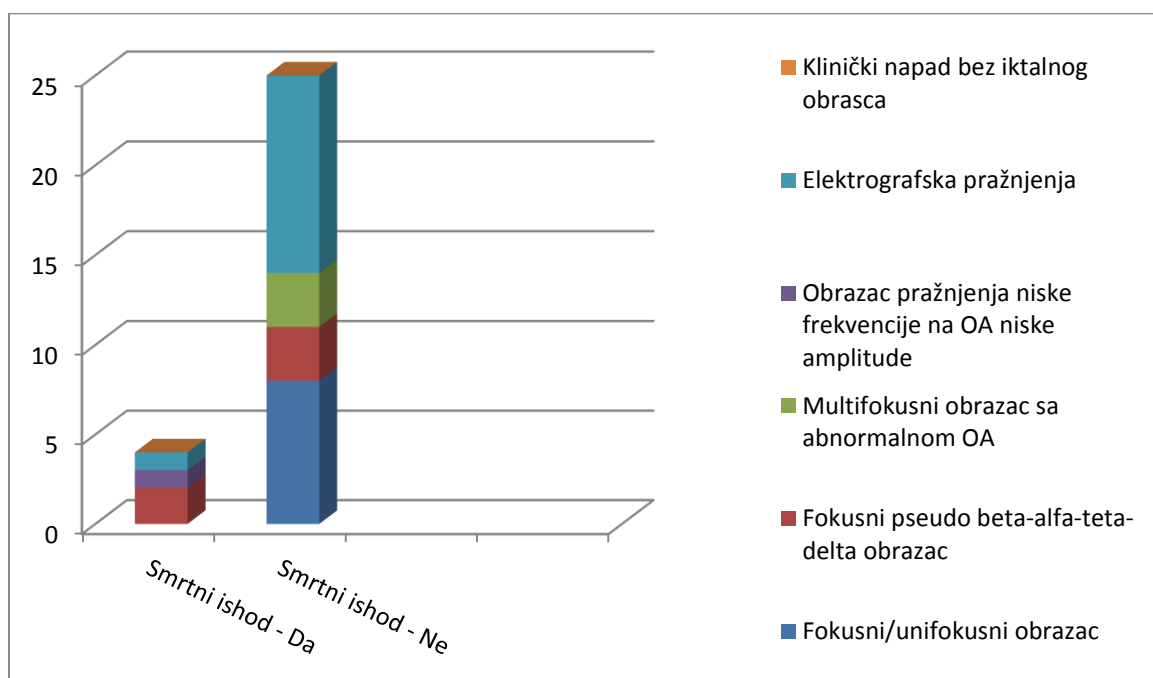
Klinički napad bez iktalnog obrasca u našem istraživanju nije registrovan.

Uticaj prisustva iktalnih abnormalnosti u novorođenačkom uzrastu na pojavu smrtnog ishoda, neurološkog nalaza, razvojnog količnika, osnovne EEG aktivnosti i povremenih EEG aktivnosti u trenutku analize, kao i na pojavu epilepsije, prikazan je u tabelama br. 68-73. i na slikama br. 36-41. Univarijantna logistička regresiona analiza povezanosti karakteristika EEG nalaza u novorođenačkom uzrastu i pojave smrtnog ishoda, kao i neurološkog nalaza, razvojnog količnika, osnovne EEG aktivnosti, povremenih EEG aktivnosti i epilepsije u trenutku analize prikazana je u tabelama 74-79.

*Tabela broj 68. Uticaj prisustva iktalnih obrazaca u novorođenačkom uzrastu na pojavu smrtnog ishoda*

Obeležja posmatranja		Smtrni ishod		Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća
		Da	Ne			
Fokalni/unifokalni	Da	0(0.0%)	8(%)	8(4.8%)	0.365	0.546

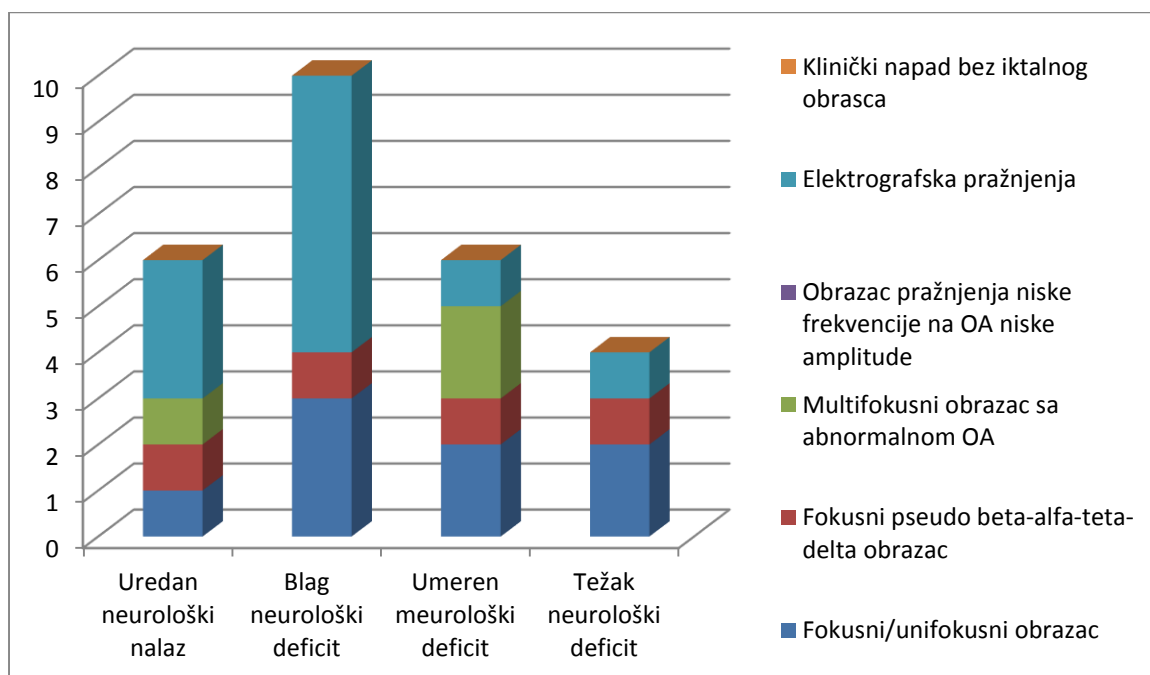
	Ne	7(4.4%)	153(95.6%)	160(95.2%)		
Fokalni pseudo beta-alfa-teta-delta	Da	2(40.0%)	3(60.0%)	5(3.0%)	16.571	<b>0,000</b>
	Ne	5(3.1%)	158(96.9%)	163(97.0%)		
Multifokalni sa abnormalnom OA	Da	0(0.0%)	3(100.0%)	3(1.8%)	0.133	0.716
	Ne	7(4.2%)	158(95.8%)	165(98.2%)		
Pražnjenja niske frekvencije na OA niske amplitude	Da	1(100.0%)	0(0.0%)	1(0.6%)	23.138	<b>0,000</b>
	Ne	6(3.6%)	161(96.4%)	167(99.4%)		
Elektrografska pražnjenja– Iktalni obrazac bez kliničkog korelata	Da	1(8.3%)	11(91.7%)	12(7.1%)	0.562	0.454
	Ne	6(3.8%)	150(96.2%)	156(92.9%)		
Klinički napad bez iktalnog obrasca	Da	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	/	/
	Ne	7(4.2%)	161(95.8%)	168(100.0%)		
Iktalni EEG	Uraden	3(12.0%)	22(88.0%)	25(14.9%)	4.513	<b>0.034</b>
	Nije uraden	4(2.8%)	139(97.2%)	143(85.1%)		



Slika broj 36. Uticaj iktalnih EEG obrazaca u novorođenačkom uzrastu na smrtni ishod

Tabela broj 69. Uticaj prisustva iktalnih obrazaca u novorođenačkom uzrastu na neurološki nalaz u trenutku analize

Obeležja posmatranja		Neurološki nalaz				Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća
		Uredan	Blagi deficit	Umereni deficit	Težak deficit			
Fokalni/unifokalni	Da	1(12.5%)	3(37.5%)	2(25.0%)	2(25.0%)	8(4.9%)	6.66	0.084
	Ne	78(50.3%)	50(32.3%)	15(9.7%)	12(7.7%)	155(95.1%)		
Fokalni pseudo beta-alfa-teta-delta	Da	1(25.0%)	1(25.0%)	1(25.0%)	1(25.0%)	4(2.5%)	2.658	0.447
	Ne	78(49.1%)	52(37.2%)	16(10.1%)	13(8.2%)	159(97.5%)		
Multifokalni sa abnormalnom OA	Da	1(33.3%)	0(0.0%)	2(66.7%)	0(0.0%)	3(1.8%)	10.668	<b>0.014</b>
	Ne	78(48.8%)	53(33.1%)	15(9.4%)	14(8.8%)	160(98.2%)		
Pražnjenja niske frekvencije na OA niske amplitude	Da	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	/	/
	Ne	79(48.5%)	53(32.5%)	17(10.4%)	14(8.6%)	163(100.0%)		
Elektrografska pražnjenja	Da	3(27.3%)	6(54.5%)	1(9.1%)	1(9.1%)	11(6.7%)	2.878	0.411
	Ne	76(50.0%)	47(30.9%)	16(10.5%)	13(8.6%)	152(93.3%)		
Nedostatak EEG pražnjenja tokom kliničkog napada	Da	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	/	/
	Ne	79(48.5%)	53(32.5%)	17(10.4%)	14(8.6%)	163(100.0%)		
Iktalni EEG	urađen	6(26.1%)	9(39.1%)	5(21.7%)	3(13.0%)	23(14.1%)	7.03	0.071
	Nije urađen	73(52.1%)	44(31.4%)	12(8.6%)	11(7.9%)	140(85.9%)		

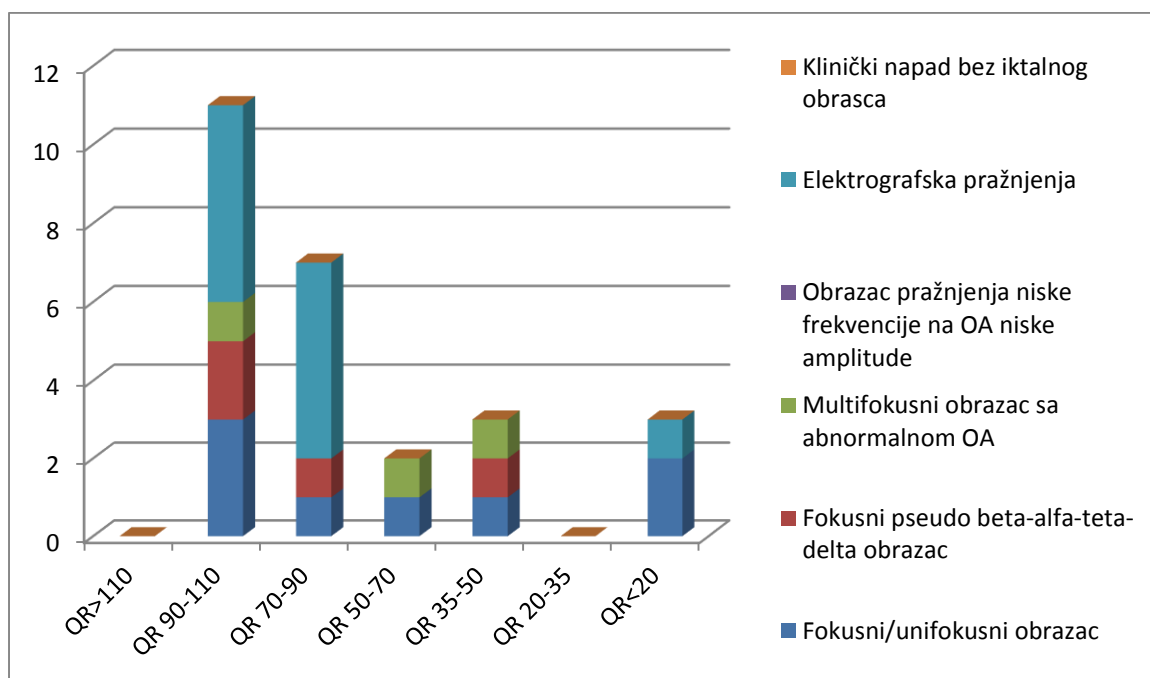


Slika broj 37. Uticaj iktalnih EEG obrazaca u novorođenačkom uzrastu na neurološki nalaz



Tabela broj 70. Uticaj prisustva iktalnih obrazaca u novorođenačkom uzrastu na razvojni količnik u trenutku analize

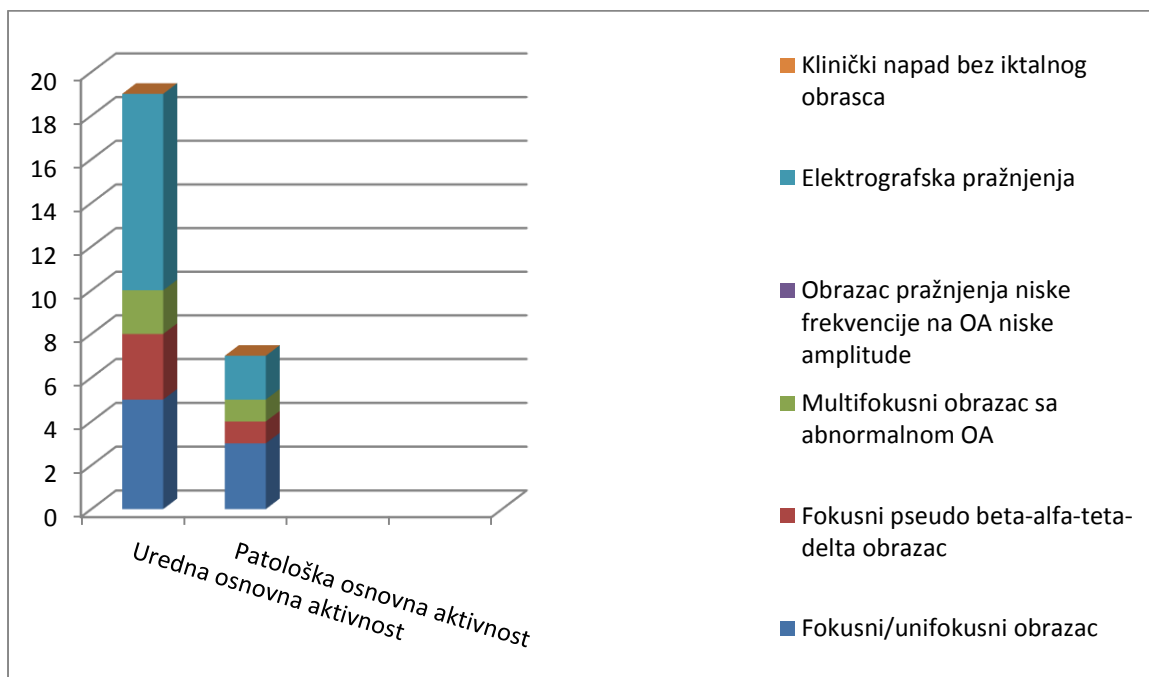
Obeležja posmatranja		Razvojni količnik							Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća
		>110	90-110	70-90	50-70	35-50	20-34	<20			
Fokalni/unifokalni	Da	0(0.0%)	3(37.5%)	1(12.5%)	1(12.5%)	1(12.5%)	0(0.0%)	2(25.0%)	8(4.9%)	20.251	0.002
	Ne	1(0.6%)	107(69.0%)	23(14.8%)	6(3.9%)	13(8.4%)	3(1.9%)	2(1.3%)	155(95.1%)		
Fokalni pseudo beta-alfa-teta-delta	Da	0(0.0%)	2(50.0%)	1(25.0%)	0(0.0%)	1(25.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	4(2.5%)	2.143	0.906
	Ne	1(0.6%)	108(67.9%)	23(14.5%)	7(4.4%)	13(8.2%)	3(1.9%)	4(2.5%)	159(97.5%)		
Multifokalni sa abnormalnom OA	Da	0(0.0%)	1(33.3%)	0(0.0%)	1(33.3%)	1(33.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(1.8%)	9.308	0.157
	Ne	1(0.6%)	109(68.1%)	24(15.0%)	6(3.8%)	13(8.1%)	3(1.9%)	4(2.5%)	160(98.2%)		
Pražnjenja niske frekvencije na OA niske amplitude	Da	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	/	/
	Ne	1(0.6%)	110(67.5%)	24(14.7%)	7(4.3%)	14(8.6%)	3(1.8%)	4(2.3%)	163(100.0%)		
Elektrografska pražnjenja	Da	0(0.0%)	5(45.5%)	5(45.5%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(9.1%)	11(6.7%)	12.341	0.055
	Ne	1(0.7%)	105(69.1%)	19(12.5%)	7(4.6%)	14(9.2%)	3(2.0%)	3(2.0%)	152(93.3%)		
Nedostatak EEG pražnjenja tokom kliničkog napada	Da	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	/	/
	Ne	1(0.6%)	110(67.5%)	24(14.7%)	7(4.3%)	14(8.6%)	3(1.8%)	4(2.5%)	163(100.0%)		
Iktalni EEG	Nije urađen	1(0.7%)	100(71.4%)	18(12.9%)	5(3.6%)	11(7.9%)	3(2.1%)	2(1.4%)	140(85.9%)	11.37	0.078
	Urađen	0(0.0%)	10(43.5%)	6(26.1%)	2(8.7%)	3(13.0%)	0(0.0%)	2(8.7%)	23(14.1%)		



Slika broj 38. Uticaj iktalnih EEG obrazaca u novorođenačkom uzrastu na razvojni količnik

Tabela broj 71. Uticaj prisustva iktalnih obrazaca u novorođenačkom uzrastu na osnovnu EEG aktivnost u trenutku analize

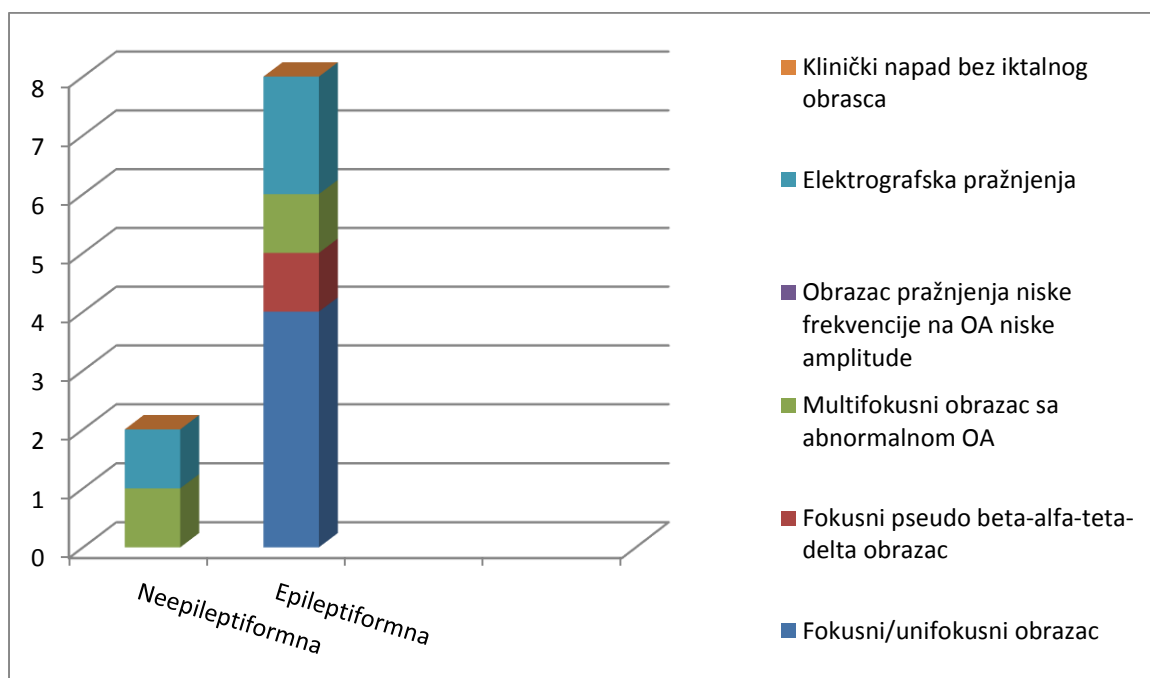
Obeležja posmatranja		EEG (Osnovna aktivnost)		Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća
		Uredna	Patološka			
Fokalni/unifokalni	Da	5(62.5%)	3(37.5%)	8(4.9%)	3.476	0.062
	Ne	134(86.5%)	21(13.5%)	155(95.1%)		
Fokalni pseudo beta-alfa-teta-delta	Da	3(75.0%)	1(25.0%)	4(2.5%)	0.345	0.557
	Ne	136(85.5%)	23(14.5%)	159(97.5%)		
Multifokalni sa abnormalnom OA	Da	2(66.7%)	1(33.3%)	3(1.8%)	0.843	0.359
	Ne	137(85.6%)	23(14.4%)	160(98.2%)		
Pražnjenja niske frekvencije na OA niske amplitude	Da	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	/	/
	Ne	139(85.3%)	24(14.7%)	163(100.0%)		
Elektrografska pražnjenja – Iktalni obrazac bez kliničkog korelata	Da	9(81.8%)	2(18.2%)	11(6.7%)	0.112	0.738
	Ne	130(85.5%)	22(14.5%)	152(93.3%)		
Klinički napad bez iktalnog obrasca	Da	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	/	/
	Ne	139(85.3%)	24(14.7%)	163(100.0%)		
Iktalni EEG	Nije urađen	121(86.4%)	19(13.6%)	140(85.9%)	1.05	0.306
	Urađen	18(78.3%)	5(21.7%)	23(14.1%)		



*Slika broj 39. Uticaj iktalnih EEG obrazaca u novorođenačkom uzrastu na osnovnu EEG aktivnost u detinjstvu*

Tabela broj 72. Uticaj prisustva iktalnih obrazaca u novorođenačkom uzrastu na povremene EEG aktivnosti u trenutku analize

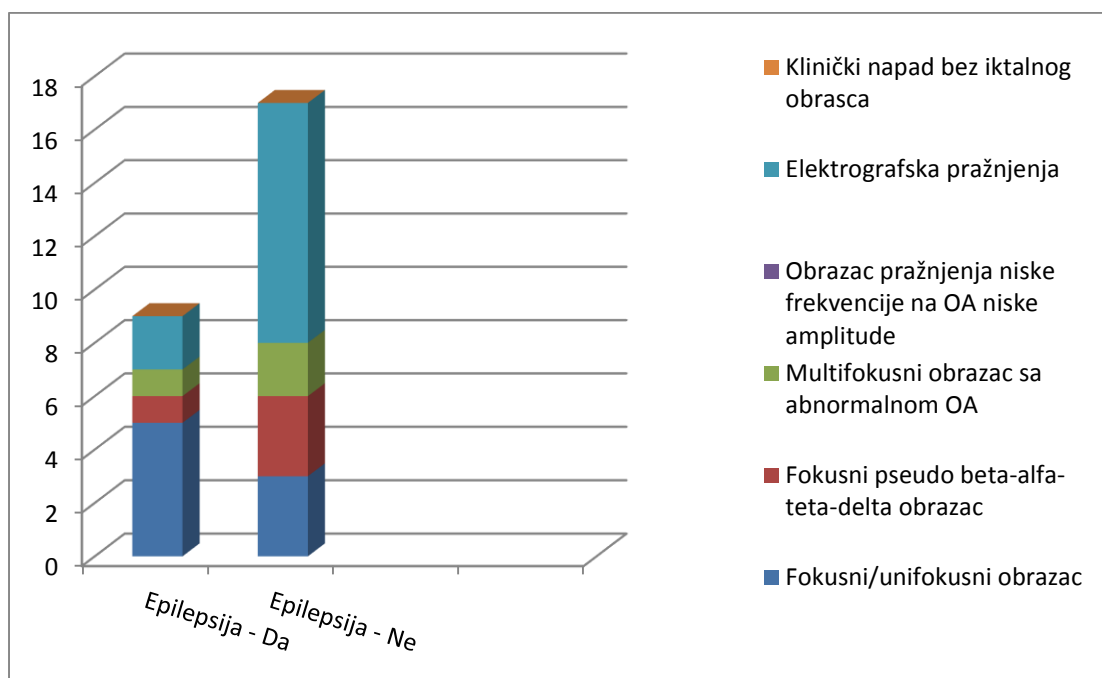
Obeležja posmatranja		EEG (Povremene aktivnosti)			Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća
		Neepileptiformne	Epileptiformne	Nema			
Fokalni/unifokalni	Da	0(0.0%)	4(50.0%)	4(50.0%)	8(4.9%)	22.793	<b>0,000</b>
	Ne	21(13.5%)	8(5.2%)	126(81.3%)	155(95.1%)		
Fokalni pseudo beta-alfa-teta-delta	Da	0(0.0%)	1(25.0%)	3(75.0%)	4(2.5%)	2.273	0.321
	Ne	21(13.2%)	11(6.9%)	127(79.9%)	159(97.5%)		
Multifokalni sa abnormalnom OA	Da	1(33.3%)	1(33.3%)	1(33.3%)	3(1.8%)	4.618	0.099
	Ne	20 (12.5)	11(6.9%)	129(80.6%)	160(98.2%)		
Pražnjenja niske frekvencije na OA niske amplitude	Da	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	/	/
	Ne	21(12.9%)	12(7.4%)	130(79.8%)	163(100.0%)		
Elektrografska pražnjenja	Da	1(9.1%)	2(18.2%)	8(72.7%)	11(6.7%)	2.081	0.353
	Ne	20(13.2%)	10(6.6%)	122(80.3%)	152(93.3%)		
Nedostatak EEG pražnjenja tokom kliničkog napada	Da	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	/	/
	Ne	21(12.9%)	12(7.4%)	130(79.8%)	163(100.0%)		
Iktalni EEG	Nije urađen	19(13.6%)	5(3.6%)	116(82.9%)	149(85.9%)	20.926	<b>0,000</b>
	Urađen	2(8.7%)	7(30.4%)	14(60.9%)	23(14.1%)		



Slika broj 40. Uticaj iktalnih EEG obrazaca u novorođenačkom uzrastu na povremene EEG aktivnosti u detinjstvu

Tabela broj 73. Uticaj prisustva iktalnih obrazaca u novorođenačkom uzrastu na pojavu epilepsije

Obeležja posmatranja		Epilepsija		Ukupno	Vrednost testa	Verovatnoća
		Da	Ne			
Fokalni/unifokalni	Da	5(62.5%)	3(37.5%)	8(4.9%)	37.503	<b>0,000</b>
	Ne	7(4.5%)	148(95.5%)	155(95.1%)		
Fokalni pseudo beta-alfa-teta-delta	Da	1(25.0%)	3(75.0%)	4(2.5%)	1.871	0.171
	Ne	11(6.9%)	148(93.1%)	159(97.5%)		
Multifokalni sa abnormalnom OA	Da	1(33.3%)	2(66.7%)	3(1.8%)	3.023	0.082
	Ne	11(6.9%)	149(93.1%)	160(98.2%)		
Pražnjenja niske frekvencije na OA niske amplitude	Da	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	/	/
	Ne	12(7.4%)	151(92.6%)	163(100.0%)		
Elektrografska pražnjenja– Iktalni obrazac bez kliničkog korelata	Da	2(18.2%)	9(81.8%)	11(6.7%)	2.025	0.155
	Ne	10(6.6%)	142(93.4%)	152(93.3%)		
Klinički napad bez iktalnog obrasca	Da	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	/	/
	Ne	12(7.4%)	151(92.6%)	163(100.0%)		
Iktalni EEG	Nije urađen	4(2.9%)	136(97.1%)	140(85.9%)	29.523	<b>0,000</b>
	Urađen	8(34.8%)	15(65.2%)	23(14.1%)		



Slika broj 41. Uticaj iktalnih EEG obrazaca u novorođenačkom uzrastu na pojavu epilepsije

Tabela broj 74. Univarijantna logistička regresiona analiza povezanosti karakteristika EEG nalaza u novorođenačkom uzrastu i pojave smrtnog ishoda

Obeležja posmatranja		Odnos šansi	95% interval poverenja	Verovatnoća (p)
Osnovna aktivnost	Uredna	Ref.		
	Patološka	27.31	3.166-235.589	<b>0.003</b>
Interiktalni oštri talasi i šiljci	Odsutni	Ref.		
	Prisutni	0.245	0.052-1.162	0.077
Iktalni EEG	Nije urađen	Ref.		
	Urađen	4.739	0.993-22.619	0.051

Tabela broj 75. Univarijantna logistička regresiona analiza povezanosti karakteristika EEG nalaza u novorođenačkom uzrastu i neurološkog nalaza u trenutku analize

Obeležja posmatranja		Odnos šansi	95% interval poverenja	Verovatnoća (p)
Osnovna aktivnost	Uredna	Ref.		
	Patološka	72	22.245-233.042	0
Interiktalni oštri talasi i šiljci	Odsutni	Ref.		
	Prisutni	1.867	0.521-6.684	0.338
Iktalni EEG	Nije urađen	Ref.		
	Urađen	2.713	1.031-7.139	0.043

*Tabela broj 76. Univarijantna logistička regresiona analiza povezanosti karakteristika EEG nalaza u novorođenačkom uzrastu i razvojnog količnika u trenutku analize*

Obeležja posmatranja		Odnos šansi	95% interval poverenja	Verovatnoća (p)
Osnovna aktivnost	Uredna	Ref.		
	Patološka	42	14.115-124.972	0
Interiktalni oštri talasi i šiljci	Odsutni	Ref.		
	Prisutni	2.67	0.592-12.044	0.201
Iktalni EEG	Nije urađen	Ref.		
	Urađen	2.479	0.910-6.753	0.076

*Tabela broj 77. Univarijantna logistička regresiona analiza povezanosti karakteristika EEG nalaza u novorođenačkom uzrastu i osnovne EEG aktivnosti u trenutku analize*

Obeležja posmatranja		Odnos šansi	95% interval poverenja	Verovatnoća (p)
Osnovna aktivnost	Uredna	Ref.		
	Patološka	44.218	13.837-141.303	<b>0,000</b>
Interiktalni oštri talasi i šiljci	Odsutni	Ref.		
	Prisutni	2.181	0.479-9.923	0.313
Iktalni EEG	Nije urađen	Ref.		
	Urađen	1.769	0.587-5.328	0.311

*Tabela broj 78. Univarijantna logistička regresiona analiza povezanosti karakteristika EEG nalaza u novorođenačkom uzrastu i povremenih EEG aktivnosti u trenutku analize*

Obeležja posmatranja		Odnos šansi	95% interval poverenja	Verovatnoća (p)
Osnovna aktivnost	Uredna	Ref.		
	Patološka	7.798	3.236-8.792	<b>0,000</b>
Interiktalni oštri talasi i šiljci	Odsutni	Ref.		
	Prisutni	1.018	0.351-2.951	0.974
Iktalni EEG	Nije urađen	Ref.		
	Urađen	3.107	1.207-8.000	<b>0.019</b>

*Tabela broj 79. Univarijantna logistička regresiona analiza povezanosti karakteristika EEG nalaza u novorođenačkom uzrastu i pojave epilepsije*



Obeležja posmatranja		Odnos šansi	95% interval poverenja	Verovatnoća (p)
Osnovna aktivnost	Uredna	Ref.		
	Patološka	18.571	4.646-74.232	<b>0,000</b>
Interiktalni oštri talasi i šiljci	Odsutni	Ref.		
	Prisutni	2.079	0.256-16.858	0.493
Iktalni EEG	Nije urađen	Ref.		
	Urađen	18.133	4.876-67.431	<b>0,000</b>

#### 4.6 Konačni ishod

U trenutku analize prosečan uzrast dece koja su u novorođenačkom periodu imala epileptičke napade je iznosio 68.74 meseca (od 12 do 141 mesec, SD 41.295, medijana 66.00 meseci). Konačni ishod je obuhvatio pet kategorija: smrtni ishod, neurološki nalaz, razvojni količnik, EEG nalaz, prisustvo ili odsustvo epilepsije. Na kraju praćenja najveći broj ispitanika - 115 (70.6%) imao je normalan ishod po svim parametrima (uredan neurološki

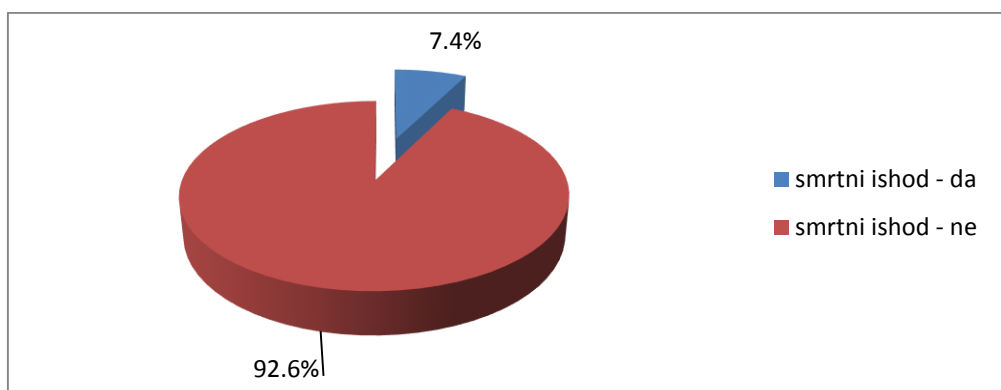
nalaz, povoljan razvojni količnik, uredan EEG, bez epilepsije), dok je bar jedan nepovoljan ishod imalo 14 (8.6%) ispitanika. Konačni ishod je prikazan u tabeli br. 80.

*Tabela broj 80. Konačni ishod*

Obeležja posmatranja		Učestalost	
		Broj	%
Smrtni ishod		7	4.2
Neurološki nalaz	uredan	79	48.5
	blagi neurološki deficit	53	32.5
	umereni neurološki deficit	17	10.4
	težak neurološki deficit	14	8.6
Razvojni količnik	>110	1	0.6
	90-110	110	67.5
	70-90	24	14.7
	50-70	7	4.3
	35-50	14	8.6
	20-34	3	1.8
	<20	4	2.5
Osnovna EEG aktivnost	Uredna	139	85.3
	Patološka	24	14.7
Posebne EEG promene	Neepileptiformne	21	12.9
	Epileptiformne	12	7.4
	Nema posebnih promena	130	79.8
Epilepsija	Da	12	7.4

#### 4.6.1 Smrtni ishod

Do smrtnog ishoda je u našem istraživanju došlo kod 7 (4.2%) ispitanika, kao što se vidi na slici broj 42. Kod 4 ispitanika uzrok smrtnog ishoda je bila hipoksijsko ishemijska encefalopatija, kod dva infekcija, a kod jednog urođena srčana mana. Kod 5 bolesnika je do smrtnog ishoda došlo u novorođenačkom uzrastu.



Slika broj 42. Pojava smrtnog ishoda

Multivarijantna logistička regresiona analiza je pokazala da su faktori rizika za pojavu smrtnog ishoda: primena mehaničke ventilacije (odnos šansi 10.338, interval poverenja 1.132-94.392, p 0.038) i patološka osnovna EEG aktivnost u neonatalnom uzrastu (odnos šansi 17.529, interval poverenja 1.941-158.311, p 0.011), što se vidi u tabeli broj 81.

Tabela broj 81. Prediktori pojave smrtnog ishoda (Multivarijantna logistička regresiona analiza)

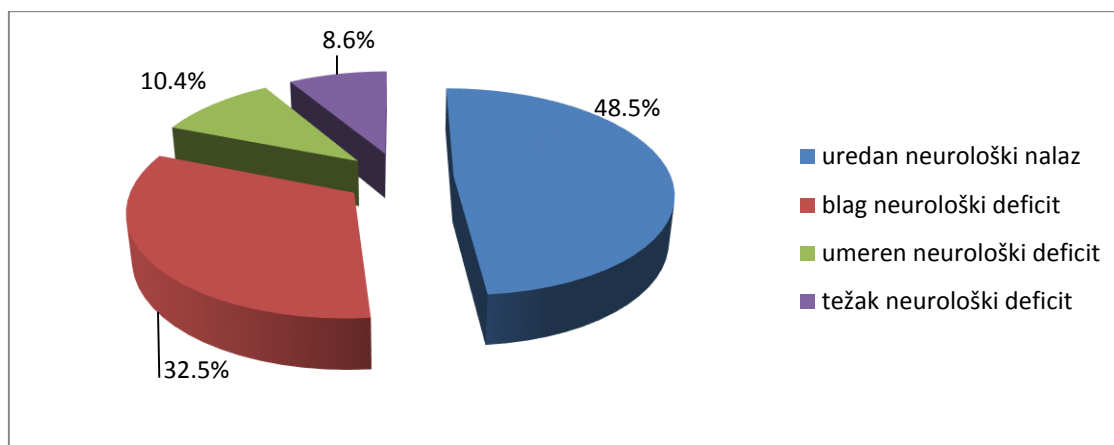
Obeležja posmatranja		Odnos šansi	95% interval poverenja	Verovatnoća (p)
Mehanička ventilacija	Ne	Ref.		
	Da	10.338	1.132-94.392	<b>0.038</b>
Osnovna EEG aktivnost	Uredna	Ref.		
	Patološka	17.529	1.941-158.311	<b>0.011</b>

#### 4.6.2 Neurološki nalaz

Neurološko ispitivanje u trenutku analize podrazumevalo je: merenje obima glave, ispitivanje kranijalnih nerava, motornu, auditivnu i vizuelnu funkciju, a neurološki nalaz je kategorisan u četiri kategorije: normalan nalaz, postojanje blagog neurološkog deficita, postojanje umerenog neurološkog deficita i prisustvo teškog neurološkog deficita.

U trenutku analize uredan neurološki nalaz je imalo 79 (48.5%), blag neurološki deficit 53 (32.5%), umereni neurološki deficit 17 (10.4%), a težak neurološki deficit 14 (8.6%), odnosno, povoljan neurološki nalaz (uredan neurološki nalaz i blag neurološki deficit)

je imalo 132 (81.0%), a nepovoljan (umereni i težak neurološki deficit) 31 (19.0%) bolesnika. Neurološki nalaz u trenutku analize je prikazan na slici broj 43.



Slika broj 43. Neurološki nalaz u trenutku analize

Multivarijantnom regresionom analizom su utvrđeni prediktivni faktori za pojavu patološkog neurološkog nalaza, a to su: neefikasnost antiepileptičke terapije (odnos šansi 17.246, interval poverenja 2.456-121.082, p 0.004) i patološka EEG aktivnost u neonatalnom uzrastu (odnos šansi 87.885, interval poverenja 24.770-311.813, p 0.000), kao što je predstavljeno u tabeli broj 82.

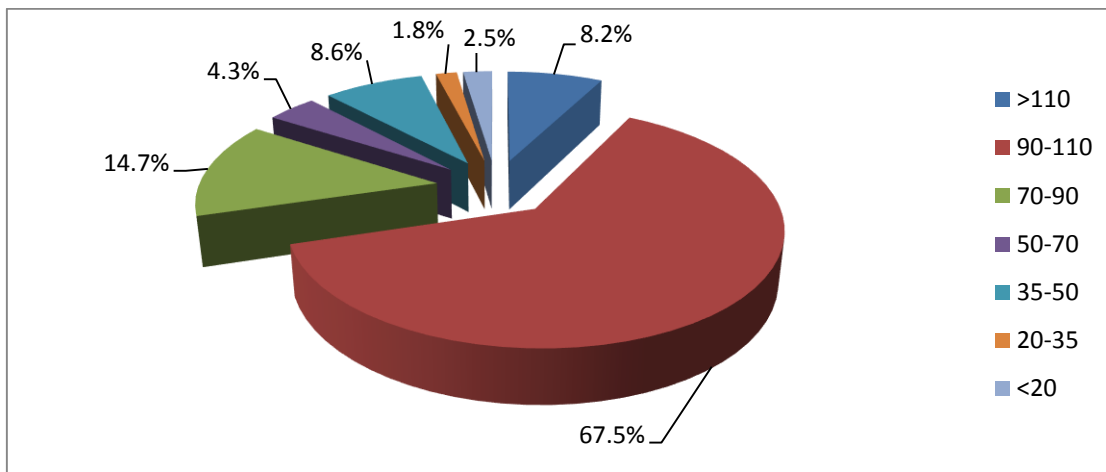
Tabela broj 82. Prediktivni faktori za pojavu patološkog neurološkog nalaza (Multivarijantna logistička regresiona analiza)

Obeležja posmatranja		Odnos šansi	95% interval poverenja	Verovatnoća (p)
Efikasnost antiepileptičke terapije	Efikasna	Ref.		
	Neefikasna	17.246	2.456-121.082	<b>0.004</b>
Osnovna EEG aktivnost	Uredna	Ref.		
	Patološka	87.885	24.770-11.813	<b>0,000</b>

### 4.6.3 Razvojni količnik

Koeficijent razvoja (QR) je određivan psihometrijskim testiranjem prema Brunet Lezine skali i sastoji se od procene motoričkih funkcija deteta (QR<sub>m</sub>) i mentalnog statusa (QR<sub>v</sub>). U trenutku analize razvojni količnik >110 i visoke intelektualne sposobnosti imao je 1 oboleli (0.6%), količnik 90-110 i prosečni razvoj imalo je 110 (67.5%) dece, količnik 70-90 i graničan intelektualni razvoj imalo je 24 (14.7%) dece, količnik 50-70 i lako usporen psihomotorni razvoj imalo je 7 (4.3%) dece, količnik 35-50 i umereno usporen psihomotorni razvoj imalo je 14 (8.6%) dece, količnik 20-35 i teško usporen razvoj imalo je troje (1.8%), i količnik <20 i duboku mentalnu retardaciju četvero (2.5%) dece.

Povoljan razvojni količnik, tj. QR iznad 70 je imalo 135 (82.8%) ispitanika, a nepovoljan, tj. QR ispod 70 je imalo 28 (17.2%) ispitanika. Razvojni količnik u trenutku analize je prikazan na slici broj 44.



Slika broj 44. Razvojni količnik u trenutku analize

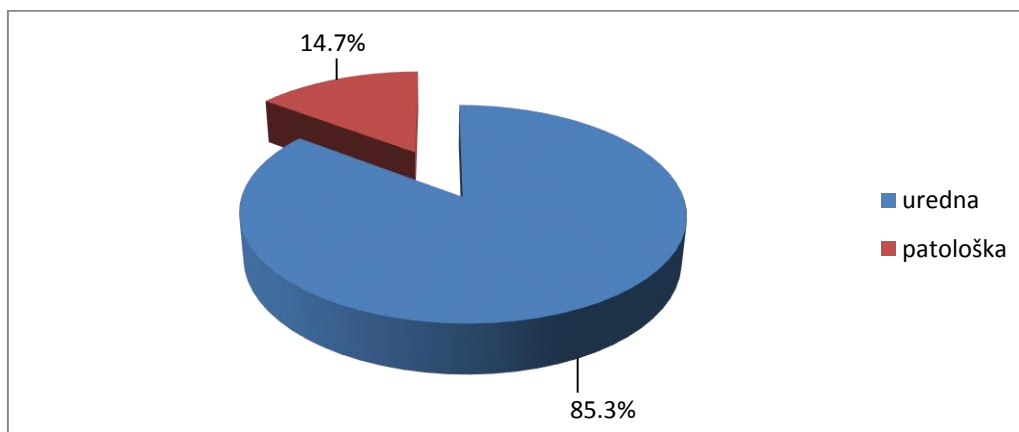
Faktori rizika za nepovoljan razvojni količnik koji su utvrđeni multivarijantnom regresionom analizom su: ocena 0-3 u petom minutu života (odnos šansi 4.281, interval poverenja 1.076-17.033, p 0.039), neefikasnost antiepileptičke terapije (odnos šansi 33.994, interval poverenja 4.104-281.557, p 0.001) i patološka osnovna EEG aktivnost (odnos šansi 52.364, interval poverenja 14.404-190.362, p 0.000), kao što se vidi u tabeli broj 83.

Tabela broj 83. Prediktivni faktori za nepovoljan razvojni količnik (Multivarijantna logistička regresiona analiza)

Obeležja posmatranja		Odnos šansi	95% interval poverenja	Verovatnoća (p)
AS u petom minutu	8-10	Ref.		
	0-3	4.281	1.076-17.033	<b>0.039</b>
Efikasnost antiepileptičke terapije	Neefikasna	Ref.		
	Efikasna	33.994	4.104-281.557	<b>0.001</b>
Osnovna EEG aktivnost	Uredna	Ref.		
	Patološka	52.364	14.404-190.362	<b>0,000</b>

#### 4.6.4 Elektroencefalogram

U trenutku analize urednu osnovnu EEG aktivnost imalo je 139 (85.3%), a patološku 24 (14.7%) dece, kao što je prikazano na slici broj 45.



Slika broj 45. Elektroencefalogram – osnovna EEG aktivnost u trenutku analize

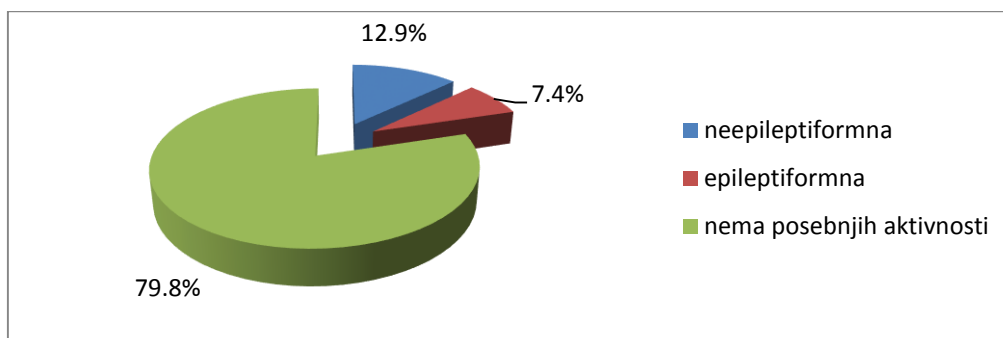
Multivarijantnom logističkom regresionom analizom utvrđeno je da su sledeći prediktivni faktori doprineli pojavi patološke osnovne EEG aktivnosti u trenutku analize: primena mehaničke ventilacije (odnos šansi 3.516, interval poverenja 1.028-12.020, p 0.045) i patološka osnovna EEG aktivnost u novorođenačkom uzrastu (odnos šansi 43.654, interval poverenja 13.080-145.696, p 0.000), kao što je prikazano u tabeli broj 84.

Tabela broj 84. Prediktivni faktori za pojavu patološke osnovne EEG aktivnosti u trenutku analize (Multivarijantna logistička regresiona analiza)

Obeležja posmatranja		Odnos šansi	95% interval poverenja	Verovatnoća (p)
Mehanička ventilacija	Ne	Ref.		
	Da	3.516	1.028-12.020	<b>0.045</b>

Osnovna EEG aktivnost	Uredna	Ref.		
	Patološka	43.654	13.080-145.696	<b>0,000</b>

Neepileptiformne povremene EEG aktivnosti su zabeležene kod 21 (12.9%), epileptiformne kod 12 (7.4%), a kod 130 (79.8%) nije registrovano postojanje povremenih aktivnosti, a sve je predstavljeno na slici broj 46.



Slika broj 46. Elektroencefalogram – posebne EEG aktivnosti u trenutku analize

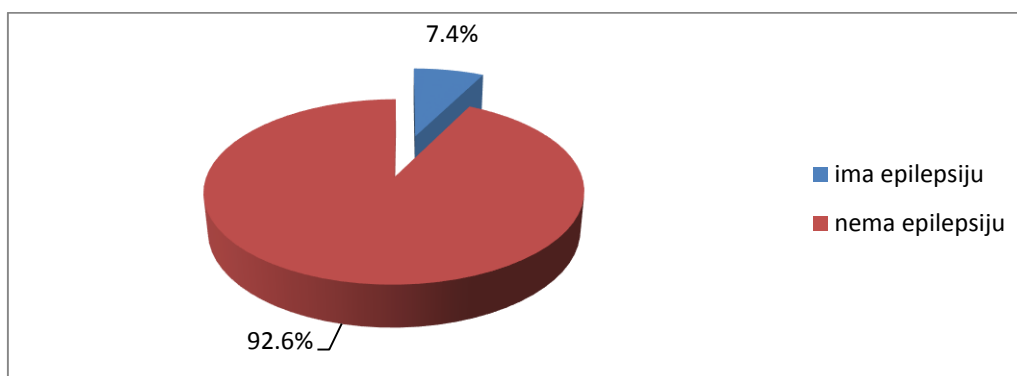
Multivarijantnom logističkom regresionom analizom utvrđeno je da je prediktivni činilac za pojavu povremenih neepileptiformnih i epileptiformnih promena patološka osnovna EEG aktivnost (odnos šansi 7.798, interval poverenja 3.236-18.792, p 0.000), kao što se vidi u tabeli broj 85.

Tabela broj 85. Prediktivni faktori za pojavu povremenih EEG promena (Multivarijantna logistička regresiona analiza)

Obeležja posmatranja		Odnos šansi	95% interval poverenja	Verovatnoća (p)
Osnovna EEG aktivnost	Uredna	Ref.		
	Patološka	7.798	3.236-18.792	<b>0,000</b>

#### 4.6.5 Epilepsija

Epilepsiju, tj. neprovocirane ponavljane (dva ili više) epileptičke napade nakon neonatalnog perioda, u našem istraživanju, razvilo je 12 dece (7.4%), kao što je prikazano na slici broj 47. Prosečni uzrast pojave napada nakon novorođenčkog perioda je bio 61.08 meseci (minimum 14 meseci, maksimum 133 meseca, medijana 62.00). Iako su imali napade u novorođenačkom uzrastu, epilepsija se nije javila kod 151 (92.6%) dece.



Slika broj 47. Prisustvo epilepsije

Multivarijantna logistička regresiona analiza pokazala je da su prediktivni faktori za pojavu epilepsije: neefikasnost antiepileptičke terapije u novorođenačkom uzrastu (odnos šansi 11.820, interval poverenja 1.403-99.591, p 0.023), patološka osnovna EEG aktivnost (odnos šansi 20.143, interval poverenja 3.585-113.169, p 0.001) i urađen iktalni EEG (odnos šansi 10.001, interval poverenja 2.075-48.201, p 0.004), kao što je predstavljeno u tabeli broj 86.

Tabela broj 86. Prediktivni faktora za pojavu epilepsije (Multivarijantna logistička regresiona analiza)

Obeležja posmatranja		Odnos šansi	95% interval poverenja	Verovatnoća (p)
Efikasnost antiepileptičke terapije	Efikasna	Ref.		
	Neefikasna	11.82	1.403-99.591	<b>0.023</b>
Osnovna EEG aktivnost	Uredna	Ref.		
	Patološka	20.143	3.585-113.169	<b>0.001</b>
Iktalni EEG	Nije urađen	Ref.		
	Urađen	10.001	2.075-48.201	<b>0.004</b>



## 5. DISKUSIJA

Od ukupnog broja novorođenčadi koja su imala napade, 109 (64.9%) je bilo muškog, a 59 (35.1%) ženskog pola.

Utvrđena je statistički značajna razlika pojave smrtnog ishoda u odnosu na pol.

Nije utvrđena statistički značajna razlika u neurološkom ishodu, razvojnom količniku, osnovnoj EEG aktivnosti, povremenim EEG aktivnostima i pojavi epilepsije u zavisnosti od pola.

Nije utvrđena ni povezanost smrtnog ishoda, neurološkog deficita, nižeg razvojnog količnika, patološke osnovne EEG aktivnosti, povremenih EEG aktivnosti i epilepsije u zavisnosti od toga da li su novorođenčad muškog ili ženskog pola.

U našem istraživanju spontano je rođeno 101 dete (60.1%), spontano uz korišćenje instrumentalnih metoda 12 (7.1%), hitnim carskim rezom 28 (16.7%), a planiranim carskim rezom 27 (16.1%), odnosno nekomplikovanim porođajem (spontan ili planirani carski rez) rođeno je 128 (76.2%) dece, a komplikovanim (spontan uz korišćenje instrumentalnih metoda ili hitan carski rez) 40 (23.8%) novorođenčadi.

Nije dokazana statistički značajna razlika pojave smrtnog ishoda, neurološkog nalaza, razvojnog količnika, osnovne EEG aktivnosti, povremenih EEG aktivnosti, niti epilepsije u zavisnosti od načina porođaja.

Nije utvrđena povezanost smrtnog ishoda, nižeg razvojnog količnika, povremenih EEG aktivnosti i epilepsije sa komplikovanim porođajem, ali je komplikovan porođaj bio faktor rizika za patološki neurološki nalaz i patološku osnovnu EEG aktivnost.

Ni u radu Pisanija i saradnika nije dokazana statistički značajna razlika u ishodu u odnosu na način porođaja (36).

U našem istraživanju nije bilo novorođenčadi koja su rođena pre 29. nedelje gestacije. Od 29. do 33. nedelje gestacije je rođeno troje dece (1.8%), od 34. do 36. nedelje 20 (11.9%), a najviše dece je rođeno posle 37. nedelje - 145 (86.3%), tj. terminskih je bilo 145 (86.3%), a prevremeno rođenih 23 (13.7%).

Nije utvrđena statistički značajna razlika u smrtnom ishodu, neurološkom nalazu, osnovnoj EEG aktivnosti, povremenim EEG aktivnostima i pojavi epilepsije u zavisnosti od gestacijskog uzrasta, ali jeste kada se radi o razvojnom količniku. Takođe, ako se posmatra samo da li je porođaj bio komplikovan ili ne, pokazano je da postoji statistički značajna razlika u razvojnom količniku i u osnovnoj EEG aktivnosti.

Nije utvrđeno da je prevremeni porođaj faktor rizika za pojavu smrtnog ishoda, neurološkog deficita, nepovoljnog razvojnog količnika, patološke osnovne EEG aktivnosti, povremenih EEG aktivnosti i epilepsije.

Istraživanje Norsalla-e i saradnika obuhvatilo je 54 novorođenčeta gestacijskog uzrasta od 28. do 42. gestacijske nedelje koja su bila u riziku za pojavu cerebralne paralize zbog osnovne bolesti (asfiksija, sepsa, meningitis, respiratorni distres, epileptički napadi). Deca su praćena 2 godine i u ovom istraživanju, kao i u našem, gestacijski uzrast nije bio statistički značajan za pojavu cerebralne paralize, odnosno teškog neurološkog oštećenja. Za razliku od našeg rada u kom je svega 13% novorođenčadi bilo prevremeno rođeno, u istraživanju Norsalla 70.4% su bili prematurusi, a prematuritet nije bio faktor rizika za neurološko oštećenje (93).

U radu Pisanija i saradnika prospektivno je tokom 2 godine praćeno 106 terminske i prevremeno rođene novorođenčadi koja su imala klinički definisane konvulzije i utvrđeno je da je gestacijski uzrast jedan od faktora rizika za loš sveukupni ishod, odnosno preko 70% prevremeno rođene dece je imalo loš ishod, dok se kod terminskih loš ishod javio u 47% slučajeva (36).

Ronen i saradnici su do 10 godina pratili 82 terminska i pretermenska novorođenčeta koja su imala epileptičke napade i utvrdili su da je prognoza bolja za one koji su rođeni u terminu, da oni imaju veću šansu da budu bez oštećenja, a da učestalost napada i mortalitet rastu sa stepenom prematuriteta. Takođe su utvrdili da je gestacijski uzrast bolji prediktor ishoda nego telesna masa (4).

U našem istraživanju nije bilo novorođenčadi koja su imala ekstremno malu i veoma malu telesnu masu. Malu telesnu masu na rođenju je imalo 14 (8.3%) dece, a telesnu masu preko 2500 g imalo je 154 dece (91.7%). Prosečna telesna masa na rođenju je iznosila 3285.71 g, a kretala se od 1750 g do 5450 g.

Nije utvrđena statistički značajna razlika u smrtnom ishodu, neurološkom nalazu, razvojnom količniku, osnovnoj EEG aktivnosti, povremenim EEG aktivnostima i pojavi epilepsije u zavisnosti od telesne mase na rođenju.

Nije utvrđena ni povezanost smrtnog ishoda, neurološkog deficita, intelektualnog oštećenja, patološke osnovne EEG aktivnosti, povremenih EEG aktivnosti i epilepsije sa telesne mase na rođenju.

U radu Allemanda i saradnika u kom je posmatrano 32 terminska i pretermenska novorođenčeta, telesna masa na rođenju se kretala od 680 g do 4370 g, tj. normalnu telesnu masu na rođenju je imalo 56%, malu 19%, veoma malu 6% i ekstremno malu 19% novorođenčadi. Ovi autori su utvrdili da je telesna masa faktor rizika za na neurološki nalaz, kao i na lošu globalnu prognozu; kod sve novorođenčadi sa ekstremno malom i veoma malom telesnom masom došlo je do razvoja cerebralne paralize (94).

Pisani i saradnici su dobili slične rezultate, odnosno i u njihovom radu je manja telesna masa bila jedan od faktora rizika za loš ishod. U njihovom istraživanju je skoro polovina novorođenčadi imala telesnu masu ispod 2500 g, a preko 70% njih je imalo loš ishod (36).

Nunes i saradnici su takođe pokazali da je manja telesna masa na rođenju faktor rizika za postneonatalnu epilepsiju. U ovom istraživanju je oko 1/3 novorođenčadi imalo telesnu masu ispod 2500 g (25).

Slične rezultate su dobili i Scher i saradnici (19).

U svim navedenim istraživanjima su veći udeo u ukupnom uzorku imala novorođenčad sa telesnom masom ispod 2500 g, za razliku od našeg, gde je svega 8.3% imalo malu telesnu masu, tako da je to veovatno bio razlog za neslaganje naših rezultata sa rezultatima drugih autora.

U našem istraživanju, u prvom minutu života, ocenu od 0 do 3 imalo je 24 (14.3%), ocenu od 4 do 7 imalo je 45 (26.8%), a ocenu od 8 do 10 imalo je 99 novorođenčadi (58.9%).

Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u smrtnom ishodu, neurološkom nalazu i u osnovnoj EEG aktivnosti, a statistički značajna razlika u razvojnom količniku u odnosu na ocenu na rođenju u prvom minutu. Nije utvrđena statistički značajna razlika u povremenim EEG aktivnostima i u pojavi epilepsije u zavisnosti od ocene na rođenju u prvom minutu.

Ocena od 4 do 7 u prvom minutu po rođenju nije bila faktor rizika za pojavu smrtnog ishoda, neurološkog oštećenja, nižeg razvojnog količnika, patološke osnovne EEG aktivnosti, povremenih EEG aktivnosti i epilepsije, dok je ocena od 0 do 3 imala prediktivnu vrednost za pojavu smrtnog ishoda, neurološkog deficita, nižeg razvojnog količnika i patološke osnovne EEG aktivnosti, a nije uticala na povremene EEG aktivnosti i pojavu epilepsije.

U petom minutu života, ocenu od 0 do 3 imalo je 11 (6.5%), ocenu od 4 do 7 imalo je 44 (26.2%), a ocenu od 8 do 10 imalo je 113 novorođenčadi (67.3%).

Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u neurološkom nalazu i u razvojnom količniku, kao i statistički značajna razlika u smrtnom ishodu i u osnovnoj EEG aktivnosti u zavisnosti od toga koju je ocenu novorođenče dobilo u petom minutu nakon rođenja. Nije utvrđena statistički značajna razlika u povremenim EEG aktivnostima i u pojavi epilepsije u zavisnosti od ocene u petom minutu nakon rođenja.

Ocena od 4 do 7 u petom minutu po rođenju nije bila faktor rizika za pojavu smrtnog ishoda, neurološkog oštećenja, patološke osnovne EEG aktivnosti, povremenih EEG aktivnosti i epilepsije, dok je uticala na javljanje nižeg razvojnog količnika. Novorođenčad koja su u petom minutu po rođenju dobila ocenu od 0 do 3 su bila u riziku za pojavu smrtnog ishoda, neurološkog deficita, nižeg razvojnog količnika, patološke osnovne EEG aktivnosti, povremenih EEG aktivnosti, a nisu bila u riziku za pojavu epilepsije.

U radu Pisanija i saradnika multivarijantnom regresionom analizom identifikovani su faktori rizika za loš ishod, a jedan od njih je bila i ocena u prvom minutu života, a preko 80% novorođenčadi koja su u prvom minutu života imala ocenu ispod 7, imala su loš ishod (36).

Deidre i saradnici su posmatrali 49 terminske novorođenčadi sa perinatalnom asfiksijom i konvulzijama i našli su da je loš prediktor neurološkog ishoda ocena ispod 5 u petom minutu života (95).

U našem radu je 53 novorođenčeta (31.5%) reanimirano na rođenju.

Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u neurološkom nalazu i statistički značajna razlika u povremenim EEG aktivnostima u zavisnosti od toga da li je novorođenče reanimirano nakon porođaja. Nije utvrđena statistički značajna razlika u smrtnom ishodu, razvojnom količniku, osnovnoj EEG aktivnosti i u pojavi epilepsije u zavisnosti od toga da li je posle rođenja bilo potrebe da se primene mere reanimacije.

Reanimacija na rođenju je bila faktor rizika za pojavu patološkog neurološkog nalaza, nižeg razvojnog količnika i povremenih EEG aktivnosti, a nije bila faktor rizika za smrtni ishod, patološku osnovnu EEG aktivnost i za epilepsiju.

Kao u našem radu, Pisani i saradnici su utvrdili da je jedan od parametara za loš ishod i potreba za primenom metoda reanimacije nakon rođenja (36).

U našem istraživanju, kod 47 (28.0%) novorođenčadi je postojala potreba za primenom mehaničke ventilacije.

Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u smrtnom ishodu, neurološkom nalazu, razvojnom količniku i u osnovnoj EEG aktivnosti, u zavisnosti od toga da li je u novorođenačkom uzrastu bilo potrebe za primenom mehaničke ventilacije. Nije utvrđena statistički značajna razlika u povremenim EEG aktivnostima i u pojavi epilepsije u zavisnosti od korišćenja mehaničke potpore disanju kod novorođenčeta.

Utvrđena je povezanost smrtnog ishoda, neurološkog oštećenja, nižeg razvojnog količnika i loše osnovne EEG aktivnosti sa primenom mehaničke ventilacije u novorođenačkom uzrastu, dok ona nije uticala na pojavu povremenih EEG aktivnosti i epilepsije.

Kod Nunes i saradnika koji su posmatrali 12 terminske novorođenčadi koja su u prvom EEG snimku imala nereaktivni obrazac supresija pražnjenje, mehanička ventilacija je primenjivana kod 33% (78).

Deidre i saradnici, koji su analizirali terminsku novorođenčad sa perinatalnom asfiksijom i konvulzijama, utvrdili su da je potreba za intubacijom i mehaničkom ventilacijom bila loš prediktor neurološkog ishoda (95), što se poklapa i sa rezultatima našeg istraživanja.

Neurološki nalaz u novorođenačkom uzrastu, odnosno u vreme kada je zapažen prvi epileptički napad kod novorođenčeta, u našem radu je bio uredan kod 48 (28.6%), a patološki je bio kod 120 (71.4%), i to umereno patološki kod 116 (69.0%) i veoma patološki kod 4 (2.4%) novorođenčeta.

Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u razvojnom količniku, povremenim EEG aktivnostima i pojavi epilepsije, a statistički značajna razlika u smrtnom ishodu i neurološkom nalazu u zavisnosti od neurološkog nalaza u novorođenačkom uzrastu. Nije utvrđena statistički značajna razlika u osnovnoj EEG aktivnosti, u zavisnosti od neurološkog nalaza u vreme pojave napada kod novorođenčeta.

U našem istraživanju umereno patološki neurološki nalaz u novorođenačkom uzrastu nije bio povezan sa smrtnim ishodom, neurološkim deficitom, intelektualnim oštećenjem, patološkom osnovnom EEG aktivnošću, postojanjem povremenih EEG aktivnosti, niti sa epilepsijom. Međutim, utvrđena je povezanost neurološkog oštećenja, intelektualnog deficita, patološke osnovne EEG aktivnosti i epilepsije sa veoma patološkim neurološkim nalazom u novorođenačkom uzrastu, dok nije utvrđena povezanost veoma patološkog neurološkog nalaza sa smrtnim ishodom i povremenim EEG aktivnostima.

Pisani i saradnici su takođe utvrdili da je neurološki nalaz na početku napada kod novorođenčadi koja su imala konvulzije bio faktor rizika za loš ishod (36).

Slične rezultate su dobili i Scher i saradnici (19).

Prema brojnim istraživačima, perzistencija neuroloških abnormalnosti je jak prediktor lošeg dugotrajnog ishoda kod hipoksijsko-ishemijske encefalopatije (56, 96-99).

U našem istraživanju, prvog dana života napadi su registrovani kod 52 (31.0%), drugog dana kod 51 (30.4%), a posle drugog dana kod 65 (38.7%) novorođenčadi, odnosno, prvih 48 sati života napadi su se javili kod 103 novorođenčeta (61.3%). Srednje vreme početka napada bilo je 2.65 dana, a samo kod 4 (2.4%) novorođenčeta su napadi počeli posle 7. dana života.

Nije utvrđena statistički značajna razlika u smrtnom ishodu, neurološkom nalazu, razvojnom količniku, osnovnoj EEG aktivnosti, povremenim EEG aktivnostima i pojavi epilepsije u zavisnosti od vremena pojave prvog napada u novorođenačkom uzrastu.

Nije utvrđena povezanost smrtnog ishoda, patološke osnovne EEG aktivnosti, povremenih EEG aktivnosti i epilepsije sa početkom napada u prvih 24h ili u prvih 48h života, dok je rana pojava napada bila faktor rizika za neurološka oštećenja i intelektualni deficit.

U literaturi je objavljivano je da se napadi najčešće javljaju u prva 24h života (100). Kod Tekgula i saradnika, početak napada je kod 64% novorođenčadi bio prvog dana, kod 20% drugog i trećeg dana, a kod 16% posle 3. dana života (101). Slične rezultete su dobili Ronen i saradnici, kod kojih je početak napada u prvom danu bio kod 36% novorođenčadi, kod 64% u prvih 48 sati, a kod 83% u prvih 7 dana života (102). Nunes i saradnici su takođe pronašli da je 45% novorođenčadi imalo napade prvog dana života (25). Opisano je da su terminska novorođenčad koja su u prvom EEG zapisu imala nereaktivni obrazac supresija pražnjenje imali napade u prvih 7 dana života, a 50% njih je imalo napade prvog dana života (78). Takođe, u radu Kumara i saradnika je od 90 terminske i preterminske novorođenčadi sa klinički definisanim napadima početak napada u prvih 48h zabeležen kod 58% (odnosno kod 47% terminskih i kod 28% preterminskih), a srednji uzrast početka napada je bio 41.5h (16).

Brunquell i saradnici (43) i Mizrahi i Kellaway (70) su utvrdili da je raniji početak napada faktor rizika za pojavu lošeg ishoda.

Rafay i saradnici su zaključili da je početak napada u prvih 12h od rođenja jedan od prediktivnih faktora za cerebrovaskularni insult (103).

Faktori koji utiču na prognozu mogu da budu ograničeni i da zavise od tipa napada (klinički, elektroklinički ili samo električni), gestacijskog uzrasta (terminski ili prematurusi), kao i modaliteta detekcije napada, odnosno da li su napadi registrovani klinički ili elektrografski (36).

U našem istraživanju dijagnoza napada je bazirana na kliničkoj opservaciji i opisu tipa napada prema Volpeovoj klasifikaciji. Najčešći tip napada su bili tonički, koje je imalo 67 novorođenčadi (39.9%), a zatim po učestalosti slede suptilni napadi koje je imalo 62 (36.9%), multifokusni klonički – 47 (28.0%), fokusni klonički – 28 (16.7%) i mioklonički 15 (8.9%). Elektrografski napadi su zabeleženi kod 12 (7.1%) novorođenčadi. Ukoliko se ne bi nezavisno posmatrali fokusni klonički i multifokusni klonički napadi, onda bi klonički tip napada bio najčešći u našem istraživanju.

Nije utvrđena statistički značajna razlika u smrtnom ishodu, neurološkom nalazu, razvojnom količniku, osnovnoj EEG aktivnosti, povremenim EEG aktivnostima i pojavi epilepsije u zavisnosti od toga koja je vrsta napada registrovana, bilo putem kliničke opservacije, bilo elektrografski.

Nije utvrđena povezanost smrtnog ishoda, neurološkog oštećenja, intelektualnog deficita, patološke osnovne EEG aktivnosti, povremenih EEG aktivnosti i epilepsije sa vrstom napada, osim što su elektrografski napadi bili faktor rizika za pojavu epilepsije.

U brojnim istraživanjima je navedeno da su suptilni napadi najčešći tip napada u novorođenačkom uzrastu (19,43,70,85). Volpe je objavio da se ovaj tip napada kod terminske novorođenčadi javlja u 54% slučajeva, a kod prematurusa u 48% slučajeva. Kod ovog autora po učestalosti slede klonički napadi koji se kod terminske novorođenčadi javljaju u 23%, a kod prematurusa u 32% slučajeva, zatim mioklonički (kod terminskih 18%, kod prematurusa 13%) i tonički (kod terminskih 5%, kod prematurusa 7%) ( 85).

Suprotno, postoje autori koji su opisali najčešću pojavu kloničkih napada, koji se javljaju sa učestalošću 34-61% (6,16,100-102,104), slično kao i u našem radu. Kod Tekgula i saradnika, Connella i saradnika, kao i kod Kumara i saradnika, nakon kloničkih napada slede tonički, suptilni (16,101,104), pa mioklonički (101,102).

Kod terminske novorođenčadi sa nereaktivnim obrascem supresija pražnjenje najčešći tip napada su bili fokusni tonički (78).

Ova razlika u učestalosti javljanja pojedinih tipova napada može da nastane zbog toga što se nekada suptilni napadi teško preoznaju i interpretiraju se kao normalna neonatalna aktivnost, ukoliko je dijagnoza bazirana na kliničkom opisu (100).

Ima autora koji nisu našli značajnu vezu između predominantnog kliničkog tipa napada i ishoda. Međutim, ima i izveštaja u kojima je objavljeno da su neki tipovi napada udruženi sa relativno višom incidencijom rane smrti, a kod preživelih sa većom incidencijom neurološkog oštećenja, poremećaja razvoja i postneonatalne epilepsije (100). Opisano je da su generalizovani tonički napadi (19,43,44,105), suptilni napadi (70), kao i mioklonički napadi (19,44) udruženi sa lošim ishodom. U istraživanju Ronena i saradnika je nađeno da su generalizovani mioklonični napadi sami ili udruženi sa drugim tipovima napada, kod prematurusa povezani sa smrtnim ishodom, a mioklonični napadi sami kod terminske novorođenčadi sa blagim oštećenjima, što sugerise različit mehanizam za isti tip napada u zavisnosti od gestacije. Isti istraživači su uočili da klonični napadi bez zahvatanja lica i bez



drugih napada imaju dobru prognozu (4). Takođe, objavljeno je i da su početak napada u prvih 12h od rođenja i fokusna semiologija prediktori cerebrovaskularnog insulta (103).

Faktori koji, uz tip napada, utiču na prognozu, mogu da zavise od gestacijskog uzrasta ili načina detekcije napada - klinički ili elektrografski (36,101).

Opisuje se da 45% prematurusa i 53% terminske novorođenčadi imaju klinički nalaz tokom iktalnog snimka (19). Clancy je objavio da samo 21% novorođenčadi ima klinički korelat tokom iktalnog EEG zapisa (83). U ostalim slučajevima se beleže elektrografski napadi bez kliničkog korelata, posebno kod teško bolesne novorođenčadi, sa teškim moždanim oštećenjima ili kod farmakološki paralizovanih (106).

Elektrografski napadi su zabeleženi kod 22% novorođenčadi u radu Deidre i saradnika (95), kod 45% kod Laroia i saradnika (107), a kod 12 od 21 novorođenčeta kod Shaha i saradnika (108). Kod novorođenčadi sa nereaktivnim obrascem supresija pražnjenje elektrografski napadi su zabeleženi kod 33% (78), a kod 34% novorođenčadi tokom hipotermije zbog hipoksijsko-ishemijske encefalopatije (109).

Teške cerebralne lezije se u istoj meri javljaju kod novorođenčadi koja imaju kliničke manifestacije, kao i kod onih bez njih; pošto ispoljavanje kliničkih manifestacija zavisi od stepena maturacije, intraventrikularna hemoragija koja je najčešća kod mlađih od 32 nedelje gestacije je i najčešća etiologija kod koje je prisutan iktalni EEG bez kliničkog događaja. Suprotno, kod hipoksijsko-ishemijske encefalopatije su najčešće registrovane kliničke manifestacije, a ova etiologija dominira kod terminske novorođenčadi (104).

Connell i saradnici su pratili 275 terminske i pretermine novorođenčadi u visokom riziku zbog kongenitalnih CNS malformacija, asfiksije, respiratornog distresa, sepse, metaboličkih poremećaja, intraventrikularne hemoragije ili leukomalacije videne na UZ CNS-a. Kod svih je u prvih 72h života obavljeno kontinuirano EEG snimanje koje je trajalo bar 24h. Putem EEG-a registrovani su napadi kod 55 novorođenčadi, od kojih je samo 12 imalo kompletno simultane kliničke manifestacije, 20 je imalo suptilne kliničke manifestacije, a kliničke manifestacije su bile odsute kod 23, odnosno 70% novorođenčadi koja nisu bila paralizovana nije imalo kliničke manifestacije (104).

S obzirom na to da, prema mnogim studijama, 50% ili više neonatalnih napada imaju subkliničke manifestacije (66,83), a da se sa porastom maturiteta bolje usklađuju klinički i EEG znaci (104), dijagnostika neonatalnih napada, posebno kod prematurusa, zahteva EEG snimanja (66,83). Utvrđeno je da samo 25% prematurusa mlađih od 31 nedelje gestacije ima

dobar ishod posle napada dokazanih EEG snimanjem, u poređenju sa 60% terminske novorođenčadi (19).

U prospektivnoj studiji novorođenčadi u visokom riziku u neonatalnoj intenzivnoj nezi registrovano je 526 elektrografskih napada kod 51 terminskog novorođenčeta: 34% je imalo simultane kliničke manifestacije, ali je osoblje prepoznalo samo 9% od tih elektrografskih napada; suprotno, od 177 epizoda suspektnih za napade, samo 27% je bilo udruženo sa elektrografskim promenama, a 73% nisu imali elektrografski korelat, tj, nisu bili napadi (66). Takođe, Shellhaas je pokazao da su kliničkom opservacijom neonatolozi identifikovali 12-38% napada u odnosu na elektrografske koji su dokazani EEG monitoringom (110).

Ograničenje nekih studija je nemogućnost dovoljnog korišćenja kontinuiranog video EEG snimanja. Na ovaj način je moguće da se desi da su obuhvaćena novorođenčad sa neepileptičkim paroksizmalnim događajima, a da nisu obuhvaćeni oni sa veoma suptilnim napadima ili samo sa električnim napadima (59). Napadi se mnogo češće registruju kontinuiranim EEG minitoringom nego kliničkom opservacijom (104). Smatra se da novorođenčad sa hipoksijsko-ishemijskom encefalopatijom, one kod kojih se primenjuje terapijska hipotermija ili bilo koja neuroprotektivna intervencija, veoma mlade prematuruse, kao i one sa patološkim nalazom na UZ CNS-a, treba opservirati zbog sumnje na elektrografske napade (111). Kontinuirani EEG monitoring se preporučuje i kod farmakološki paralizovane novorođenčadi radi detekcije učestalosti i trajanja napada (112), a najčešće je dovoljno da monitoring traje 24h (68).

U našem radu jedan tip napada je imalo 126 (75.0%), a više tipova napada 42 (25.0%) novorođenčadi.

Nije utvrđena statistički značajna razlika u smrtnom ishodu, neurološkom nalazu, razvojnom količniku, osnovnoj EEG aktivnosti, povremenim EEG aktivnostima i pojavi epilepsije u zavisnosti od toga da li su novorođenčad imala jedan ili više tipova napada.

Nije utvrđena povezanost smrtnog ishoda, neurološkog oštećenja, patološke osnovne EEG aktivnosti, povremenih EEG aktivnosti i pojave epilepsije sa javljanjem više tipova epileptičkih napada u novorođenačkom uzrastu. Ali, novorođenčad sa više tipova epileptičkih napada su u riziku da imaju intelektualni deficit.

U radu Shena i saradnika je od 13 novorođenčadi sa burst suppression obrascem, 7 imalo jedan tip napada, a 6 je imalo više tipova napada (113). Od 82 terminska i preterminska novorođenčeta, u radu Ronena i saradnika, 22 su imala samo jedan tip napada (4). Pisani i saradnici su posmatrali 85 terminske i preterminske novorođenčadi sa EEG potvrđenim napadima, 65.9% je imalo više od jednog tipa napada (6). Connel i saradnici su objavili da je 31% novorođenčadi imalo više od jednog tipa napada (104).

Faktori koji utiču na prognozu mogu da budu ograničeni i da zavise od tipa napada (klinički, elektroklinički ili samo električni), gestacijskog uzrasta (terminski ili prematurusi) i modaliteta detekcije napada (klinički ili elektrografski) (36), tako da to može da bude razlog za različitu učestalost određenih tipova napada, kao i uticaj vrste i učestalosti napada na dugotrajni ishod.

Epileptički status se u našem istraživanju javio kod 2 (1.2%) novorođenčeta, a detektovan je kliničkom opservacijom.

Nije utvrđena statistički značajna razlika u smrtnom ishodu, neurološkom nalazu, osnovnoj EEG aktivnosti i povremenim EEG aktivnostima, a utvrđena je statistički značajna razlika u razvojnom količniku i u pojavi epilepsije u zavisnosti od toga da li su novorođenčad doživela epileptički status.

Nije utvrđena povezanost smrtnog ishoda, neurološkog deficita, lošeg razvojnog količnika, patološke osnovne EEG aktivnosti, povremenih EEG aktivnosti i epilepsije u zavisnosti od toga da li je novorođenče imalo epileptički status.

U istraživanju Connella i saradnika koji su prospektivno pratili 275 terminske novorođenčadi u visokom riziku (kongenitalne CNS malformacije, asfiksija, respiratorni distres, sepsa, metabolički poremećaji, intraventrikularna hemoragija ili leukomalacija na UZ CNS) kod koje je u prvih 72h života sprovedeno kontinuirano EEG nadgledanje tokom najmanje 24h, registrovani su napadi kod 55 novorođenčadi, a 33% od njih imalo je epileptički status (104).

Prospektivno praćenje 106 novorođenčadi koja su imala klinički definisane konvulzije pokazalo je da je prisustvo neonatalnog epileptičkog statusa faktor rizika za loš ishod (36). Slične rezultate su dobili Glass i saradnici koji su pokazali da su prisustvo oštećenja mozga i epileptički status visoko prediktivni za kasniji razvoj epilepsije (114).

Takođe, u istraživanju 85 terminske i preterminske novorođenčadi sa EEG potvrđenim napadima, utvrđeno je da je trajanje napada je od velikog značaja za ishod, a 42% bolesnika sa epileptičkim statusom je razvilo epilepsiju. Ponavljani i prolongirani novorođenački napadi mogu da deluju na epileptogeni supstrat, uzrokujući dalje oštećenje, koje je odgovorno za posledičnu kliničku ekspresiju epilepsije (6).

Iako su prolongirani epileptički napadi u neonatalnom uzrastu udruženi sa lošom prognozom, mora se imati u vidu i da težina osnovne bolesti može uticati na oboje, i na trajanje napada i na loš ishod (22,24,112).

Takođe, različiti autori su naglašavali da se koristeći samo kliničke kriterijume dešava da se preceni ili potceni incidencija napada (10,12,14,20,23,25,31). Zbog toga je sugerisano da je neophodan sinhroni video EEG poligrafski monitoring koji treba da u potpunosti okarakteriše elektrografske i kliničke fenomene udružene sa sumnjivom aktivnošću napada (31,70,71). Na taj način bi, i u našem istraživanju, najverovatnije bio detektovan i veći broj epileptičkih statusa, a samim tim bi bila dobijena i drugačija slika o njihovom uticaju na ishod.

U našem radu je samo jedan napad imalo 35 (20.8%), a više od jednog napada 133 (79.2%) novorođenčadi.

Nije utvrđena statistički značajna razlika u smrtnom ishodu, neurološkom nalazu, razvojnom količniku, osnovnoj EEG aktivnosti, povremenim EEG aktivnostima i pojavi epilepsije u zavisnosti od toga da li su novorođenčad imala jedan ili više epileptičkih napada.

Nije utvrđeno ni da učestalost epileptičkih napada u novorođenačkom uzrastu utiče na pojavu smrtnog ishoda, neurološkog oštećenja, zaostajanja u psihomotornom razvoju, patološke osnovne EEG aktivnosti, povremenih EEG aktivnosti i epilepsije.

Shen i saradnici su kod 13 ovorođenčadi sa sa burst suppression obrascem zabeležili da se broj napada kretao od 5 do 300 dnevno (113).

S obzirom na to da neki autori koriste kliničke, a neki elektrografske kriterijume za dijagnozu epileptičkih napada, kao i da su u nekim istraživanjima obuhvaćena samo terminska novorođenčad, a u nekima i prevremeno rođena, javljaju se razlike u identifikaciji faktora koji utiču na prognozu.

U našem istraživanju je antiepileptička terapija kod 8 novorođenčadi (4.8%) primenjivana kao akutna, tj. manje od 48h nakon napada, a kao terapija održavanja (za period duži od 48h posle prvog napada) kod 160 (95.2%) novorođenčadi.

Nije utvrđena statistički značajna razlika u smrtnom ishodu, neurološkom nalazu, razvojnom količniku, osnovnoj EEG aktivnosti, povremenim EEG aktivnostima i pojavi epilepsije u zavisnosti od toga da li je antiepileptička terapija u novorođenačkom uzrastu primenjivana kao akutna ili kao terapija održavanja.

Nije utvrđena povezanost pojave smrtnog ishoda, neurološkog oštećenja, nepovoljnog razvojnog količnika, patološke osnovne EEG aktivnosti, povremenih EEG aktivnosti i epilepsije i primene antiepileptičke terapije kao akutne ili kao terapije održavanja.

U radu Tekgula i saradnika, od 89 terminske novorođenčadi sa klinički potvrđenim napadima, kod 96% je sprovedena antiepileptička terapija Fenobarbitonom (101).

Dobar (neposredan) odgovor na primenu antiepileptičke terapije u našem radu je registrovan kod 139 (82.7%) novorođenčadi, parcijalni odgovor kod 18 (10.7%), a farmakorezistenciju je razvilo 11 (6.5%) novorođenčadi.

Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u smrtnom ishodu, neurološkom nalazu, razvojnom količniku, povremenim EEG aktivnostima i u pojavi epilepsije, a statistički značajna razlika u osnovnoj EEG aktivnosti u zavisnosti od toga kakav je bio odgovor na primenu antiepileptičke terapije u novorođenačkom uzrastu.

Utvrđena je povezanost smrtnog ishoda, neurološkog oštećenja, nižeg razvojnog količnika i pojave epilepsije sa lošim odgovorom na primenu antiepileptika, dok neefikasnost antiepileptičke terapije nije uticala na osnovnu EEG aktivnost i povremene EEG aktivnosti.

U radu Nunes i saradnika su napadi u novorođenačkom uzrastu bili dobro kontrolisani primenom jednog leka kod 62% ispitanika (25). Kod Tekgula i saradnika je tokom novorođenačkog perioda farmakorezistenciju na primenu antiepileptika (fenobarbiton i fenitoin ili lorazepam) imalo 22% novorođenčadi (101). Nunes i saradnici su objavili da je svih 12 novorođenčadi rođenih u terminu kod kojih je u prvom EEG snimanju zabeležen nereaktivni obrazac supresija pražnjenje imalo napade rezistentne na primenu antiepileptika (78), dok je kod Shena i saradnika od 13 novorođenčadi sa burst suppression obrascem 12 imalo farmakorezistentne napade (113).

U maloj studiji Boylana i saradnika na 14 novorođenčadi posmatrani su elektrografski i elektroklinički napadi i utvrđeno je da je nakon primene fenobarbitona klinička komponenta napada prestala, ali se elektrografska aktivnost nastavila. Zaključili su da je fenobarbiton često neefikasan kao prvi lek kod novorođenčadi sa napadima kod kojih je osnovna aktivnost značajno izmenjena. Pet novorođenčadi je doživelo letalni ishod, tri je preživelo sa teškim, a tri sa umereno teškim sekvelama (115).

Pisani i saradnici su kao jedan od faktora rizika za loš ishod multivarijantnom regresionom analizom identifikovali i efikasnost antiepileptičke terapije, a čak 93% onih koji su u novorođenačkom uzrastu imali farmakorezistentne napade je doživelo loš ishod (36). Slične rezultate su dobili Rowe i saradnici (44) i Scher i saradnici (19).

Loše kontrolisani novorođenački napadi su udruženi sa lošom prognozom, ali težina osnovne bolesti može uticati na oboje, i na lošu kontrolu napada i na loš ishod (22,24,112).

Na kraju novorođenačkog perioda u našem istraživanju bez antiepileptičke terapije je bilo 10 (6.0%) novorođenčadi, sa jednim antiepileptikom je otpušteno 144 (86.2%), a sa više od jednog antiepileptika 13 (7.8%) novorođenčadi.

Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u smrtnom ishodu, razvojnom količniku, povremenim EEG aktivnostima i u pojavi epilepsije, a statistički značajna razlika u neurološkom nalazu u zavisnosti od toga da li su novorođenčad na kraju novorođenačkog perioda bila bez antiepileptičke terapije, ili sa jednim ili sa više antiepileptika. Nije utvrđena statistički značajna razlika u osnovnoj EEG aktivnosti, u zavisnosti od toga da li novorođenčad na kraju novorođenačkog perioda dobija antiepileptike ili ne.

Nije dokazana prediktivna vrednost korišćenja jednog ili više antiepileptika na kraju novorođenačkog perioda za pojavu smrtnog ishoda, neurološkog deficita, intelektualnog oštećenja, patološkog EEG nalaza i epilepsije.

Prema izveštaju Bartha i saradnika, oko 75% novorođečadi sa epileptičkim napadima na kraju novorođenačkog uzrasta prima antiepileptike. S obzirom na to da su novorođenački napadi često samoograničavajući, razumno je da se svi ne tretiraju ili da se antiepileptička terapija brzo obustavi (116).

Utvrđeno je da je najčešći uzrok novorođenačkih napada hipoksija u širem smislu, a ona je registrovana kod 86 (51.2%) novorođenčadi. U sklopu hipoksije, kao etiološki faktori su izdvojeni hipoksijsko ishemijska encefalopatija koja je registrovana kod 72 (42.9%), tromboza i cerebrovaskularni insult kod 10 (6.0%), urođene srčane mane i kardiopulmonalni arrest kod 3 (1.8%) i prematuritet kod 1 (0.6%). Nakon hipoksije, sledeće po učestalosti kao uzrok epileptičkih napada u novorođenačkom uzrastu su registrovane sistemske i intrakranijalne infekcije koje su zabeležene kod 34 (20.2%) novorođenčeta, a slede toksičko-metabolički poremećaji kod 25 (14.9%) novorođenčadi (od čega elektrolitni poremećaji ili hipoglikemija kod 24 (14.3%), a apstinencijalni sindrom kod 1 (0.6%)), intrakranijalna hemoragija kod 18 (10.7%) novorođenčadi, urođene greške metabolizma i konvulzije zavisne od vitamina B6 kod 3 (1.8%) novorođenčeta, i cerebralne malformacije kod 2 (1.2%) novorođenčeta.

Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u neurološkom nalazu i u osnovnoj EEG aktivnosti, a statistički značajna razlika u razvojnom količniku, u zavisnosti od toga da li je etiologija novorođenačkih napada hipoksija. Nije utvrđena statistički značajna razlika u pojavi smrtnog ishoda, povremenim EEG aktivnostima i u pojavi epilepsije u zavisnosti od toga da li su epileptički napadi u novorođenačkom uzrastu posledica hipoksijsko-ishemijske encefalopatije.

Nije utvrđena statistički značajna razlika u smrtnom ishodu, neurološkom nalazu, razvojnom količniku, osnovnoj EEG aktivnosti, povremenim EEG aktivnostima i u pojavi epilepsije u zavisnosti od prisustva toksičko-metaboličkih poremećaja, infekcija, intrakranijalne hemoragije, urođenih metaboličkih bolesti ili cerebralnih malformacija.

Od svih etioloških faktora, utvrđena je samo povezanost prisustva hipoksijsko ishemijske encefalopatije i pojave patološkog neurološkog nalaza, intelektualnog oštećenja i patološke osnovne EEG aktivnosti. Nije bilo povezanosti ostalih etioloških činilaca sa javljanjem smrtnog ishoda, neurološkog deficita, intelektualnog oštećenja, patološkog EEG nalaza i epilepsije.

Kliničke studije upućuju da je etiologija najznačajniji prognostički faktor ishoda (22,46,101,117,118). Najčešći uzrok napada u novorođenačkom uzrastu je hipoksijsko-ishemijska encefalopatija (6,17,100,102) i oko 2/3 epileptičkih napada u ovom uzrastu javlja zbog HIE (101). Takođe, kod novorođenčadi sa HIE, napadi se javljaju u 40-60% slučajeva

(119,120). Hipoksijsko-ishemijska encefalopatija je prisutna pre svega kod terminske novorođenčadi, kod onih između 32 i 37 nedelja gestacije najčešća je leukomalacija, dok je kod mlađih od 32 nedelje gestacije najčešća intraventrikularna hemoragija (104). Ishemijske moždane lezije se beleže kod 77% terminske novorođenčadi i 39% prematurusa, dok se subependimalna hemoragija trećeg i četvrtog stepena viđa kod 45% prematurusa sa napadima (31). Jensen je pokazao da su posle HIE najčešći uzrok novorođenačkih napada cerebrovaskularni arterijski i venski insulti, potom infekcije i CNS malformacije, a zatim elektrolitni i metabolički poremećaji (29). Slično, kod Tekgula i saradnika se najčešće javljala globalna cerebralna hipoksija/ishemija (40%), potom fokalna cerebralna hipoksija/ishemija i CVI (18%) i intrakranijalna hemoragija (17%). U ovom radu su metabolički poremećaji i infekcije bilo manje zastupljeni nego u drugim radovima, smatra se zbog bolje intenzivne nege (101). Kod Kumara i saradnika je HIE bila zastupljena sa 45%, a zatim su sledili metabolički poremećaji sa 23% novorođenčadi (16). Kod terminske novorođenčadi koja je u prvom EEG snimku imala nereaktivni obrazac supresija pražnjenje, u 50% slučajeva etiologija je bila kriptogena, u 33% se radilo o urođenim greškama metabolizma, a u 17% o HIE (78).

S obzirom na to da se metabolički uzroci lako tretiraju, oni su retko su udruženi sa lošim ishodom (29). U radu Ronena i saradnika sa 82 terminska i preterminska novorođenčeta koji su praćeni do 10 godina, utvrđeno je da je HIE dominantan etiološki faktor sa 42%, potom su sledile infekcije sa 19% i cerebralna disgenezija sa 10% novorođenčadi; sa lošom prognozom su bili udruženi: HIE trećeg stepena, cerebralna disgenezija, komplikovane intraventrikularne hemoragije, a kod prematurusa infekcije (4). Slične rezultate su dobili Kumar i saradnici, u čijem su istraživanju najlošiju prognozu sa 100% lošeg ishoda imala novorođenčad sa cerebralnom disgenezom, kao i novorođenčad sa globalnom cerebralnom hipoksijom/ishemijom kod kojih se loš ishod javio u 83% slučajeva (16). Opisano je i da je HIE najčešće (u 53%) povezana sa postneonatalnom epilepsijom (25). Od 13 novorođenčadi sa burst suppression obrascem ishod je bio loš kod većine, a prognoza je zavisila od etiologije. Samo jedno novorođenče koje je imalo HIE je u uzrastu od 12 meseci imalo uredan ishod, dok su deca sa sindromom rane miokloničke encefalopatije i sindromom rane infantilne epileptičke encefalopatije (Syndrome Ohtahara) imala patološke ishode (113).

Za razliku od navedenih istraživanja, Almubarak i saradnici koji su tokom 4-16 godina pratili 118 terminske novorođenčadi, nisu našli korelaciju između etiologije i ishoda (59).



Sva novorođenčad su tokom hospitalizacije imala urađen ultrazvučni pregled centralnog nervnog sistema; ovaj nalaz je bio uredan kod 123 (73.2%), a patološki kod 45 (26.8%).

Kompjuterizovana tomografija endokranijuma je urađena kod 74 (44.1%) novorođenčeta. Od novorođenčadi kojoj je urađen CT pregled endokranijuma, uredan nalaz je registrovan kod 33 (44.6%), a patološki kod 41 (55.4%) novorođenčeta.

Magnetska rezonancija endokranijuma je urađena kod 45 (26.8%) bolesnika. Od novorođenčadi kojoj je urađen MR pregled endokranijuma, uredan nalaz je registrovan kod 13 (28.9%), a patološki kod 32 (71.1%) novorođenčadi.

Sve tri dijagnostičke procedure (UZ CNS-a, CT, MR) su bile uredne kod 89 (53.0%) novorođenčadi, a bar jedna je bila patološka kod 79 (47.0%).

Nije utvrđena statistički značajna razlika u smrtnom ishodu, neurološkom nalazu, razvojnom količniku, osnovnoj EEG aktivnosti, povremenim EEG aktivnostima i pojavi epilepsije u zavisnosti od toga da li je određen neuroradiološki pregled endokranijuma uredan ili patološki.

Nije utvrđena povezanost smrtnog ishoda, patološkog neurološkog nalaza, intelektualnog deficita, patološke osnovne EEG aktivnosti, pojave povremenih EEG aktivnosti i epilepsije u zavisnosti od rezultata neuroradioloških pregleda.

Kod Nosralla i saradnika koji su 2 godine pratili 54 terminska i pretermenska novorođenčeta u riziku, sva neuroradiološka ispitivanja su bila uredna kod 70.4% obolelih (93).

Suprotno, Tekgul i saradnici su kod 89 terminske novorođenčadi sa klinički dijagnostikovanim napadima u 19% registrovali uredne neuroradiološke preglede, a utvrdili su i postojanje značajne razlike u ishodu u odnosu na ove rezultate (101). Nunes i saradnici su kod 63% novorođenčadi utvrdili patološke rezultate neuroradioloških pregleda, što je bilo faktor rizika za pojavu epilepsije (25). I Pisani i saradnici koji su prospektivno pratili 106 novorođenčadi sa klinički dijagnostikovanim epileptičkim napadima, identifikovali su patološki UZ CNS kao jedan od faktora rizika za loš ishod (36). Pisani i saradnici su, takođe, pokazali da značajnije oštećenje registrovano na UZ CNS-a povećava, uz trajanje napada, rizik od epilepsije, a to su objasnili verovatnim sinergističkim dejstvom ova dva faktora (6).

El-Auoty i saradnici su u svom istraživanju našli da patološki MR ima senzitivnost 100%, specifičnost 42.8%, pozitivnu prediktivnu vrednost 81.8% i negativnu prediktivnu vrednost 100% u prognozi lošeg neurorazvojnog ishoda (121).

Brojne studije su pokazale da je EEG u novorođenačkom uzrastu prediktor kliničkog ishoda (55,100,122-127). Patološki EEG nalaz ukazuje na lošu prognozu (77,128,129), dok uredan EEG daje 86% šanse za uredan ishod (130).

Shalak i saradnici su analizirali 50 terminske novorođenčadi sa perinatalnom asfiksijom, od kojih je 70% imalo uredan EEG, a 30% patološki (50). U studiji Ronena i saradnika koji su ispitivali 82 terminska i pretermenska novorođenčeta, EEG je u polovini slučajeva bio uredan, a u polovini patološki (4), dok je u radu Kumara i saradnika od 90 terminska i pretermenska novorođenčeta sa klinički dijagnostikovanim napadima, jedna trećina imala patološki EEG (16).

Patil i saradnici su analizirali 104 EEG snimka kod 52 terminska novorođenčeta sa klinički utvrđenim napadima i našli da su 72 snimka bila patološka. Najčešće je patološki EEG registrovan kod novorođenčadi sa perinatalnom asfiksijom, dok je kod onih sa elektrolitnim poremećajima EEG uglavnom bio uredan (100).

Kod novorođenčadi sa akutnom hipoksijom prognostički značaj EEG-a zavisi od dana snimanja; što je duži period između insulta i patološkog snimka, prognoza je lošija (34,57). Takođe, serijski EEG kod 55 novorođenčeta sa periventrikularnom leukomalacijom mlađih od 33 nedelje gestacije pokazao je da EEG nalaz zavisi od težine periventrikularne leukomalacije, kao i od vremena snimanja; savetovano je da se obave dva EEG pregleda - prvi u prvih 48h života i drugi u drugoj nedelji života (131).

U našem radu, urednu osnovnu EEG aktivnost u novorođenačkom uzrastu je imalo 133 (79.2%), a patološku 35 (20.8%) novorođenčadi. Inaktivni/izoelektrični obrazac je registrovan kod 2 novorođenčeta (1.2%), paroksizmalni/“burst suppression“ obrazac kod 6 (3.6%), obrazac niske amplitude kroz sve stadijume kod 18 (10.8%), obrazac interhemisferične asimetrije amplitude kod 7 (4.2%), a difuzno spora osnovna aktivnost kod 2 (1.2%) novorođenčeta.

Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u smrtnom ishodu, neurološkom nalazu, razvojnom količniku, osnovnoj EEG aktivnosti, povremenim EEG aktivnostima i pojavi

epilepsije u zavisnosti od toga da li je osnovna EEG aktivnost u novorođenačkom uzrastu bila uredna ili patološka.

Utvrđeno je da patološka osnovna EEG aktivnost u novorođenačkom uzrastu ima i prediktivnu vrednost za pojavu smrtnog ishoda, neurološkog deficita, nepovoljnog razvojnog količnika, patološke osnovne EEG aktivnosti i povremenih epileptiformnih ili neepileptiformnih EEG aktivnosti u trenutku analize, kao i na pojavu epilepsije.

Inaktivni/izoelektrični obrazac osnovne aktivnosti u novorođenačkom uzrastu je zabeležen kod 2 novorođenčeta, a oba novorođenčeta su doživela smrtni ishod u novorođenačkom periodu. Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u smrtnom ishodu u odnosu na to da li je inaktivni/izoelektrični obrazac osnovne aktivnosti bio prisutan ili nije.

Paroksizmalni/“burst suppression“ obrazac je u neonatalnom uzrastu zabeležen kod 6 novorođenčadi. Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u neurološkom nalazu, razvojnem količniku, osnovnoj EEG aktivnosti, povremenim EEG aktivnostima i pojavi epilepsije, u zavisnosti od toga da li je paroksizmalni/“burst suppression“ obrazac prisutan ili odsutan.

Obrazac niske amplitude osnovne aktivnosti kroz sve stadijume je bio prisutan kod 18 novorođenčadi. Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u neurološkom nalazu, razvojnem količniku, osnovnoj EEG aktivnosti i povremenim EEG aktivnostima, u zavisnosti od toga da li je obrazac niske amplitude kroz sve stadijume prisutan ili nije.

Obrazac interhemisferične asimetrije amplitude osnovne aktivnosti je registrovan kod 7 novorođenčadi. Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u povremenim EEG aktivnostima i u pojavi epilepsije i statistički značajna razlika u neurološkom nalazu i osnovnoj EEG aktivnosti, u zavisnosti od toga da li je kod novorođenčadi registrovan obrazac interhemisferične asimetrije amplitude ili nije.

Difuzno spora osnovna aktivnost je u našem istraživanju zabeležena kod 2 novorođenčeta. Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u smrtnom ishodu, u zavisnosti od toga da li je osnovna aktivnost difuzno spora ili nije.

Interiktalna EEG aktivnost je dobar prognostički marker za procenu prognoze kod terminske novorođenčadi i kod prematurusa (34,112,132). Normalan interiktalni EEG sugeriše dobru prognozu (7,22,104,113,133,134), a osnovna aktivnost je bolji prediktor

ishoda nego interiktalni šiljak talasi (44) i interiktalni oštri talasi (34, 44,48,51,53). Deidre i saradnici su utvrdili da uredna osnovna EEG aktivnost u prva 24h života ima prediktivnu vrednost od 94% za uredan ishod, dok patološka osnovna EEG aktivnost ima 100% prediktivnu vrednost za letalni ishod ili teške sekvele (95). Slično, El-Auoty i saradnici navode da patološka osnovna EEG aktivnost ima senzitivnost 100%, specifičnost 100%, pozitivnu prediktivnu vrednost 100% i negativnu prediktivnu vrednost 100% u prognozi lošeg neurorazvojnog ishoda (121).

U brojnim radovima se navodi da je najjači rani prediktor dugotrajne prognoze osnovna EEG aktivnost (4,14,101,118,135,136,), a patološka osnovna EEG aktivnost ima loš prognostički značaj do 89% slučajeva (36,101).

Patološka EEG osnovna aktivnost, posebno generalizovana EEG supresija, tokom novorođenačkog perioda mogu da budu prognostički za loš neurološki ishod i buduću epilepsiju (25,44,51-53,59,122,127). Almubarak i saradnici su od 118 terminske novorođenčadi kod 67 registrovali patološku osnovnu EEG aktivnost. Nakon 4-16 godina praćenja i procene ishoda 56 dece je imalo i loš neurološki ishod i epilepsiju; od 57 onih kod kojih je u novorođenačkom EEG snimku registrovana supresija osnovne aktivnosti, 50 je imalo loš neurološki ishod, a 49 epilepsiju (59).

Obrasci koji takođe upućuju na lošu prognozu su burst suppression, obrazac niske amplitude (19,44,77,104,113,133,134), kao i izoelektričan EEG obrazac (77,129). Konzistentan burst – suppression obrazac je obično udružena sa lošim ishodom (78), ali je prognoza bolja ako u periodu od 3 nedelje dođe do poboljšanja (57,113). Neki autori smatraju da je prediktivni značaj nekih obrazaca, kao što su izoelektrični ili burst suppression, veliki i nakon jednog snimka, čak i kratko nakon rođenja (77,122,130).

U radu Allemanda i saradnika 56% novorođenčadi je imalo loš rani novorođenački EEG – patološku osnovnu aktivnost OA i/ili patološke interiktalne promene. Loš rani EEG je uticao na težinu motornog deficita (94).

Rowe i saradnici su objavili da su niska amplituda osnovne aktivnosti, burst suppression obrazac i elektrocerebralna inaktivnost udruženi sa lošim ishodom kod 26 od 74 terminske i pretermnske novorođenčadi (44).

Monod i saradnici su analizirali različite EEG obrasce na 691 EEG snimku kod 270 novorođenčadi, od kojih su 135 bila terminska. Nađeno je da je normalan EEG bio prognostički za povoljan ishod (uredan neurološki nalaz ili minimalne sekvele), a neki EEG

obrasci (inaktivan ili paroksizmalan EEG, EEG niske amplitude sa teta ritmom, perzistentno odsustvo okcipitalne aktivnosti, patološka anteriorna aktivnost i brzi šiljci) su bili prognostički za nepovoljan ishod - značajne sekvele ili rani smrtni ishod (122).

U radu Norsalla i saradnika, osnovna EEG aktivnost je bila prognostički marker cerebralne paralize, a 69% onih koji su razvili cerebralnu paralizu su imali patološku osnovnu EEG aktivnost u novorođenačkom uzrastu. Od onih koji su imali uredan ishod, 78% je imalo u novorođenačkom uzrastu urednu osnovnu EEG aktivnost (93).

Mada osnovna EEG aktivnost obično utiče na neurorazvojni ishod (4,36), neke studije sugerišu da je ona i prediktor epilepsije (6,25).

Iako je većina neonatalnih EEG obrazaca nespecifična, EEG može biti prvi test da ukaže kliničarima na određeni tip etiologije; npr. interhemisferična ili regionalna asimetrija osnovne EEG aktivnosti može da ukaže na leziju kao što je perinatalni ishemijski događaj, na koji nisu upućivali anamneza i klinička slika (34).

Interiktalni oštri talasi i šiljci su kod naših ispitanika bili prisutni kod 140 (83.3%), a odsutni kod 28 (16.7%). Nije utvrđena statistički značajna razlika u smrtnom ishodu, neurološkom nalazu, razvojnom količniku, osnovnoj EEG aktivnosti, povremenim EEG aktivnostima i pojavi epilepsije u odnosu na to da li su interiktalni oštri talasi i šiljci prisutni ili odsutni, kao ni u zavisnosti od prisustva temporalnih i centralnih oštrih talasa i pozitivnih oštrih talasa (Rolandičnih, temporalnih). Jedino je utvrđena je statistički značajna razlika u razvojnom količniku i u pojavi epilepsije, kao i visoko statistički značajna razlika u neurološkom nalazu, ukoliko su prisutna periodična lateralizovana pražnjenja. Nije dokazana povezanost prisustva interiktalnih oštrih talasa i šiljaka na pojavu smrtnog ishoda, patološkog neurološkog nalaza, intelektualnog deficita, patološke osnovne EEG aktivnosti, povremenih EEG aktivnosti i epilepsije.

Kod Almubaraka i saradnika koji su pratili 118 terminske novorođenčadi, EEG u prvom mesecu života je kod 102 (86%) pokazao oštre talase. Tokom praćenja od 4-16 godina, utvrđeno je da je 27 imalo dobar ishod, 75 loš ishod, a 80 epilepsiju. Oštri talasi kod ovih autora nisu korelirali sa bilo kojim ishodom (59), kao ni kod Rowe i saradnika (44), El-Auoty i saradnika (121) i Biagioni i saradnika (133). Kod Almubaraka (59) i Rowe (44) pokazano je da je patološka osnovna EEG aktivnost značajniji prediktor ishoda nego oštri talasi (44,53).

U radu Norsalla i saradnika u kom su praćena 54 terminska i pretermenska novorođenčeta koja su bila u riziku za pojavu neurološkog deficita i cerebralne paralize zbog prirode osnovne bolesti (perinatalna asfiksija, sepsa, meningitis, respiratorni distres, epileptički napadi), utvrđeno je da je prisustvo pozitivnih oštrih talasa prognostički marker za pojavu cerebralne paralize. Međutim, u ovom istraživanju je 70.4% novorođenčadi bilo prevremeno rođeno, za razliku od našeg istraživanja, u kom je 13.7% bilo prematurusa, a i razmatrano je prisustvo pozitivnih oštrih talasa nezavisno od toga da li su se javljali i epileptički napadi (93).

Ukupan broj oštrih talasa sa porastom gestacijskog uzrasta opada, oni su predominantna karakteristika EEG-a preterminskog novorođenčeta i imaju tendenciju da nestanu, tako da je zaključeno da su to normalni elementi novorođenačkog EEG-a ako se registruju kod asimptomatskog zdravog novorođenčeta (137).

Treba da posumnjamo na iktalni EEG kada registrujemo ritmičke, repetitivne i stereotipne promene bilo koje morfologije koje traju bar 10 s (138). U našem radu je iktalni EEG snimljen kod 25 (14.9%) novorođenčadi, a nije snimljen kod njih 143 (85.1%).

Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u pojavi posebnih EEG aktivnosti i epilepsije, statistički značajna razlika u smrtnom ishodu, a nije utvrđena statistički značajna razlika u neurološkom nalazu, razvojnom količniku i osnovnoj EEG aktivnosti u odnosu na to da li je tokom novorođenačkog perioda urađen iktalni EEG.

Nije utvrđena povezanost smrtnog ishoda, nepovoljnog razvojnog količnika i patološke osnovne EEG aktivnosti, a jeste neurološkog oštećenja, povremenih EEG aktivnosti i epilepsije ako je urađen iktalni EEG.

Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u razvojnom količniku, povremenim EEG aktivnostima i u pojavi epilepsije u zavisnosti od prisustva fokusnog/unifokusnog iktalnog obrasca. Takođe, utvrđena je visoko statistički značajna razlika u smrtnom ishodu u zavisnosti od toga da li je fokusni pseudo beta-alfa-teta-delta obrazac prisutan. Statistički značajna razlika je utvrđena u neurološkom nalazu, u zavisnosti od prisustva multifokusnog obrasca sa abnormalnom osnovnom aktivnošću. Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u smrtnom ishodu u odnosu na prisustvo obrasca pražnjenja niske frekvencije na osnovnoj aktivnosti niske amplitude.

Kod Nunes i saradnika je iktalni EEG snimljen kod 4% novorođenčadi (25). Connell i saradnici su pratili 275 terminske i pretermnske novorođenčadi u visokom riziku zbog kongenitalnih CNS malformacija, asfiksije, respiratornog distresa, sepse, metaboličkih poremećaja, intraventrikularne hemoragije ili leukomalacije na UZ CNS-a. Kontinuirani EEG monitoring je sproveden u prvih 72h života i trajao je bar 24h. Iktalni nalaz registrovali su kod 55 novorođenčadi, od kojih je 12 imalo jasne kliničke manifestacije, 20 suptilne, a kod 23 nisu bile prisutne kliničke manifestacije. U ovom istraživanju je iktalni EEG sa i bez klinike udružen sa ozbiljnim cerebralnim lezijama i lošim ishodom nakon 2 godine praćenja (104). Almubarak i saradnici su analizirali 118 terminske novorođenčadi, od kojih je 20 imalo iktalne epileptiformne promene; predominirala su spora iktalna pražnjenja frekvencije ispod 3 Hz, trajanja dužeg od 30 s, dok su elektrografski napadi bez kliničkih promena bili prisutni kod 7 novorođenčadi. Od 20 novorođenčadi sa iktalnim EEG zapisom, 18 (90%) je imalo loš neurološki ishod, a 16 (80%) epilepsiju (59). I drugi autori su utvrdili da su iktalne epileptiformne promene sa ili bez kliničkih znakova u korelaciji sa lošim ishodom (24,44,122,139).

Konačni ishod je u našem istraživanju obuhvatio pet kategorija: smrtni ishod, neurološki nalaz, razvojni količnik, EEG nalaz, prisustvo ili odsustvo epilepsije. Na kraju praćenja najveći broj ispitanika - 115 (70.6%) imao je normalan ishod po svim parametrima (uredan neurološki nalaz, povoljan razvojni količnik, uredan EEG, bez epilepsije), dok je bar jedan nepovoljan ishod imalo 14 (8.6%) ispitanika.

Učestalost sekvela nakon epileptičkih napada u novorođenačkom uzrastu se kreće oko 20-30% (6,29,101,104) do 40-50% (4,128). Almubarak i saradnici su od 118 terminske novorođenčadi, nakon praćenja od 4-16 godina, ustanovili da je 30.5% imalo dobar ishod, a čak 69.5% loš (59). Smanjenje mortaliteta je svakako nastupilo kao posledica poboljšanja intenzivne nege (29), a različita učestalost može da zavisi i od toga da li se posmatraju terminska novorođenčad ili prevremeno rođena, kao i od toga koji ishodi su posmatrani.

Ronen i saradnici su našli da je ishod uredan kod 35% novorođenčadi, odnosno kod 45% terminske i kod 12% prevremeno rođene. Ovi autori su zaključili da postoji 5 prognostičkih markera nepovoljnog ishoda, a to su: tip napada, težina etiologije, gestacioni uzrast na rođenju, patološki interiktalni EEG i nemogućnost kontrole napada monoterapijom fenobarbitonom (4).

U radu Pisanija i saradnika, multivarijantna regresiona analiza je identifikovala 6 promenljivih kao najznačajnije nezavisne faktore rizika za loš ishod, a to su: telesna masa na rođenju, ocena u prvom minutu života, neurološki nalaz u vreme početka napada, patološki UZ CNS, efikasnost antikonvulzivne terapije i prisustvo neonatalnog epileptičkog statusa. Uz ove faktore, gestacijski uzrast, potreba za reanimacijom i osnovna EEG aktivnost su još pokazali značajnost (36). Pisani i saradnici su, takođe, utvrdili da su teško izmenjena osnovna EEG aktivnost, efikasnost antikonvulzivne terapije i prisustvo epileptičkog statusa prediktori kasnije pojave epilepsije (6).

Nunes i saradnici su našli da su manja telesna masa, patološki EEG i patološki nalazi neuroradioloških pregleda faktori rizika za pojavu epilepsije (25).

U radu Connella i saradnika utvrđeno je da je od 55 novorođenčadi sa elektrografski registrovanim napadima 54% umrlo, 24% imalo teške sekvele, 15% blaži prolazni neurološki deficit, a 7% uredan ishod; loš ishod je bio udružen sa učestalijim napadima (više od 25 napada dnevno), dužim trajanjem napada (duže od 30 minuta dnevno) ili iktalnim EEG zapisom dužim od 48h (104).

Do smrtnog ishoda je u našem istraživanju došlo kod 7 (4.2%) ispitanika. Kod 4 ispitanika uzrok smrtnog ishoda je bila hipoksijsko ishemijska encefalopatija, kod dva infekcija, a kod jednog urođena srčana mana. Kod 5 bolesnika je do smrtnog ishoda došlo u novorođenačkom uzrastu.

Tekgul i saradnici su objavili da je smrtni ishod kod novorođenčadi sa epileptičkim napadima nastupio u 7% slučajeva (101). Kod Nunes i saradnika je, od 101 novorođenčeta, 25 doživelo smrtni ishod tokom novorođenačkog perioda, a 9 tokom prve godine života (25). Od 12 terminske novorođenčadi koja su u novorođenačkom periodu imala nereaktivni obrazac supresija pražnjenje, 7 je doživelo letalni ishod (78). U radu Ronena i saradnika letalni ishod se desio kod 24% (16% terminskih i 42% prevremeno rođenih) novorođenčadi, a srednji uzrast smrti je bio 13 meseci (4). Kod Abdulqawi i saradnika je od 63 terminske novorođenčadi sa perinatalnom asfiksijom, 55 preživelo (140).

U našem radu je u trenutku analize uredan neurološki nalaz imalo 79 (48.5%), blag neurološki deficit 53 (32.5%), umereni neurološki deficit 17 (10.4%), a težak neurološki deficit 14 (8.6%), odnosno, povoljan neurološki nalaz (uredan neurološki nalaz i blag



neurološki deficit) je imalo 132 (81.0%), a nepovoljan (umereni i težak neurološki deficit) 31 (19.0%) bolesnika.

Patološki neurološki nalaz je u radu Tekgula i saradnika na kraju praćenja od 12-18 meseci imalo 54% (101), a u radu Pisanija i saradnika 66%, u uzrastu od 24 meseca (36). U radu Allemanda i saradnika posmatrano je 32 novorođenčeta sa hipoksijsko ishemijskom encefalopatijom, od čega je 59% bilo rođeno u terminu, a 41% prevremeno; nakon praćenja od godinu dana 31% je imalo samo motorni deficit, 28% epilepsiju i cerebralnu paralizu, a 38% samo cerebralnu paralizu (94). Kod Ronena i saradnika je od 82 terminska i preterminska novorođenčeta ispitana 41% imalo neurorazvojna oštećenja, a 25% cerebralnu paralizu (4). Kod Pisanija i saradnika je od 85 terminske i preterminske novorođenčadi sa EEG potvrđenim napadima, 31.7% imalo cerebralnu paralizu (6).

Različiti rezultati koji su dobijeni u navedenim studijama modu da budu posledica izbora uključujućih i isključujućih kriterijuma, odnosno gestacijskog uzrasta i načina detekcije epileptičkih napada – klinički ili putm EEG snimanja.

U našem istraživanju je u trenutku analize razvojni količnik  $>110$  i visoke intelektualne sposobnosti imao je 1 oboleli (0.6%), količnik 90-110 i prosečni razvoj imalo je 110 (67.5%) dece, količnik 70-90 i graničan intelektualni razvoj imalo je 24 (14.7%) dece, količnik 50-70 i lako usporen psihomotorni razvoj imalo je 7 (4.3%) dece, količnik 35-50 i umereno usporen psihomotorni razvoj imalo je 14 (8.6%) dece, količnik 20-35 i teško usporen razvoj imalo je troje (1.8%), i količnik  $<20$  i duboku mentalnu retardaciju četvero (2.5%) dece. Povoljan razvojni količnik, tj. QR iznad 70 je imalo 135 (82.8%) ispitanika, a nepovoljan, tj. QR ispod 70 je imalo 28 (17.2%) ispitanika.

Od 89 terminske novorođenčadi sa napadima u novorođenačkom uzrastu, kognitivna oštećenja je na kraju praćenja (12-18 meseci) imalo 48% (101). Slični rezultati su dobijeni u istraživanju Linda i saradnika, u kom je posle neonatalnih napada zaostajanje u psihomotornom razvoju registrovano kod 55.5% dece (128). Kod Nunes i saradnika, od 101 ispitanika sa epileptičkim napadima u novorođenačkom uzrastu, 35 je pokazalo zaostajanje u razvoju, a 11 zaostajanje u razvoju i epilepsiju (25). Patil i saradnici su od 104 novorođenčeta, kod 60 zabeležili uredan razvoj, kod 28 umereno zaostajanje, a kod 16 teško zaostajanje (100).

Ronen i saradnici su 82 terminska i pretermenska novorođenčeta sa epileptičkim napadima pratili do 10 godina i utvrdili da 20% ima mentalnu retardaciju, a 27% teškoće u učenju (4). Od 85 terminske i pretermenske novorođenčadi sa EEG potvrđenim napadima, izolovana mentalna retardacija se javila kod 9.4%, a udružena sa epilepsijom kod 31.7% (6).

Patil i saradnici su analizirali 104 EEG snimka kod 52 terminska novorođenčeta sa klinički utvrđenim napadima i pokazali da je senzitivnost prvog EEG nalaza 86.4% za prognozu zaostajanja u razvoju, specifičnost je 70%, pozitivna prediktivna vrednost 67.8%, a negativna prediktivna vrednost je 87.5% (100).

U trenutku analize, na kraju praćenja, u našem istraživanju, urednu osnovnu EEG aktivnost imalo je 139 (85.3%), a patološku 24 (14.7%) dece.

Neepileptiformne povremene EEG aktivnosti su zabeležene kod 21 (12.9%), epileptiformne kod 12 (7.4%), a kod 130 (79.8%) nije registrovano postojanje povremenih aktivnosti.

U radu Abdulqawi i saradnika, od 63 terminska novorođenčeta sa asfiksijom, kontrolni EEG je bio patološki kod 85% ispitanika (140).

Nunes i saradnici su objavili da je od 42 deteta koja su nakon klinički dijagnostikovanih novorođenačkih epileptičkih napada praćena 2 godine, njih 21 imalo uredan EEG nalaz, 17 interiktalne epileptiformne promene, a 4 hipsaritmiju (25).

Od 12 terminske novorođenčadi sa obrascem supresija pražnjenje u novorođenačkom uzrastu, svi preživeli su imali patološki EEG na kraju praćenja (78).

Epilepsiju je u našem istraživanju razvilo 12 dece (7.4%).

Procenat javljanja epilepsije kod onih koji su imali novorođenačke napade varira od 18% do 27% u velikim studijama sa klinički identifikovanim napadima i dugotrajnim praćenjem (4,46,128).

Ellemborg i saradnici su objavili da oko 20% preživelih sa novorođenačkim napadima ima jedan ili više napada do 7. godine života, sa najčešćim javljanjem tokom prve godine života (141).

Kod Tekgula i saradnika je od 89 terminske novorođenčadi koji su praćeni 12-18 meseci epilepsiju razvilo 21% dece (101), dok je od 118 terminske novorođenčadi, u radu Almubaraka i saradnika, 75.4% razvilo epilepsiju (59).

Od 63 terminska novorođenčeta sa asfiksijom, samo jedno je razvilo epilepsiju, kako su objavili Abdulqawi i saradnici (140).

U istraživanju Nunes i saradnika je od 101 novorođenčeta sa kliničkom dijagnozom epileptičkih napada 19 imalo postneonatalnu epilepsiju, a 11 i epilepsiju i zaostajanje u psihomotornom razvoju. Kod 30% se epilepsija javila do srednjeg uzrasta od 33 meseca (25).

U radu Allemanda i saradnika u kom su godinu dana praćena 32 terminska i pretermenska novorođenčeta sa hipoksijsko ishemijskom encefalopatijom, 3% je razvilo samo epilepsiju, a kod 28% epilepsija bila udružena sa cerebralnom paralizom (94).

U radu Clancy i Legido objavljeno je da je 56% novorođenčadi sa napadima koji su potvrđeni video EEG snimanjem i koji su praćeni prosečno 31 mesec razvilo epilepsiju (23).

Kod 85 terminskih i preterminskih novorođenčadi kod kojih su napadi potvrđeni video EEG snimanjem, evaluirana je učestalost postneonatalne epilepsije u 7. godini života i utvrđeno da je 17.6% razvilo epilepsiju do kraja praćenja; kod 60% je početak epilepsije bio u novorođenačkom periodu, kod 13.3% u prvoj godini života, a kod 26.6% posle prve godine života. Učestalost epilepsije je bila slična kod terminskih i preterminskih (6).

Ronen i saradnici su do 10 godina pratili 82 terminska i pretermenska novorođenčeta i pokazali da je epilepsiju razvilo 34% (29% terminskih i 48% preterminskih); srednji uzrast početka epilepsije je bio 9 meseci za terminske i 4 meseca za prematuruse. Oni su takođe utvrdili da epilepsija udružena sa zaostajanjem u psihomotornom razvoju i cerebralnom paralizom korelira sa ranim smrtnim ishodom (4).

Terminska novorođenčad koja su u prvom EEG-u imala nereaktivni obrazac supresija pražnjenja sa intervalom između pražnjenja dužim od 30 s, imali su nepovoljan neurološki ishod i epilepsiju. Kod 92% epilepsija je bila farmakorezistentna, a 58% je imalo Westov sindrom (78).

Opisuje se da je rizik od razvoja epilepsije u detinjstvu kod dece sa anamnezom o neonatalnim napadima veći od 50% u poređenju sa 0.5% koliki je u opštoj pedijatrijskoj populaciji (142), ali varira u literaturi u zavisnosti od kriterijuma uključenja koje prihvataju različite studije. Neki autori razmatraju samo terminsku novorođenčad, a drugi i terminsku i

prevremeno rođenu. Takođe, u nekim radovima su istraživanjem obuhvaćena novorođenčad kod kojih su napadi dijagnostikovani kliničkom opservacijom, a kod drugih putem EEG snimanja.

Neki od prethodnih radova imaju ograničenja u malom broju kohorte i kratkom praćenju, u mešanoj kohorti terminske novorođenčadi i prematurusa, nedostatku uniformne EEG interpretacije, malo detalja neurološkog ishoda i malom broju patoloških nalaza.

## 6. ZAKLJUČCI

Naše istraživanje je pokazalo da su deca ženskog pola koja imaju epileptičke napade u novorođenačkom uzrastu u većem riziku da dožive smrtni ishod nego deca muškog pola. Takođe, deca koja na rođenju dobiju nižu ocenu u prvom i u petom minutu nakon rođenja, kao i ona kod koje se u novorođenačkom uzrastu primenjuje mehanička ventilacija, češće će doživeti smrtni ishod. Patološki neurološki nalaz u vreme početka novorođenačkih epileptičkih napada je faktor rizika za pojavu smrtnog ishoda, kao i neefikasnost antiepileptičke terapije i kontinuirana primena antiepileptika do kraja novorođenačkog perioda. Novorođenčad sa patološkom osnovnom EEG aktivnošću u novorođenačkom uzrastu, posebno sa inaktivnim/izoelektričnim EEG obrascem i obrascem difuzno spore osnovne aktivnosti su u riziku da dožive smrtni ishod. Ukoliko se u novorođenačkom uzrastu

zabeleži iktalni EEG obrazac, a naročito fokusni pseudo beta-alfa-teta-delta obrazac i obrazac pražnjenja niske frekvencije na osnovnoj aktivnosti niske amplitude, veća je verovatnoća da će takva novorođenčad doživeti smrtni ishod.

Komplikovan porođaj, niža ocena u prvom i u petom minutu nakon rođenja, reanimacija na rođenju, primena mehaničke ventilacije u novorođenačkom uzrastu, kao i patološki neurološki nalaz u vreme početka napada, su perinatalni faktori rizika kod novorođenčadi sa epileptičkim napadima za patološki neurološki nalaz na kraju praćenja. Takođe, novorođenčad kod kojih su epileptički napadi počeli ranije (u prvih 24h/48h), kod kojih je korišćenje antiepileptičke terapije bilo neefikasno i kod kojih su se antiepileptici primenjivali i nakon novorođenačkog uzrasta, su u većem riziku da kasnije u detinjstvu imaju neurološki deficit. Novorođenčad kod kojih je hipoksijsko-ishemijska encefalopatija bila etiološki faktor za pojavu epileptičkih napada imaju veću verovatnoću za pojavu patološkog neurološkog nalaza. Patološka osnovna EEG aktivnost (paroksizmalni „burst suppression“ obrazac, obrazac niske amplitude kroz sve stadijume, obrazac interhemisferične asimetrije amplitude), kao i pojava periodičnih lateralizovanih pražnjenja, iktalni EEG (multifokusni obrazac sa abnormalnom osnovnom aktivnošću) koji se zabeleže u novorođenačkom uzrastu su faktori rizika za kasniji neurološki deficit.

Perinatalni faktori rizika za nepovoljan razvojni količnik kod novorođenčadi sa epileptičkim napadima su: manji gestacijski uzrast, niža ocena u prvom i u petom minutu nakon rođenja, reanimacija na rođenju, primena mehaničke ventilacije u novorođenačkom uzrastu i patološki neurološki nalaz u vreme početka napada. Novorođenčad sa ranijim početkom napada (u prvih 24h/48h), sa više tipova napada, sa epileptičkim statusom, oni kod kojih je antiepileptička terapija u novorođenačkom uzrastu bila neefikasna i kod kojih su se antiepileptici primenjivali na kraju novorođenačkog uzrasta, kao i oni sa hipoksijsko-ishemijskom encefalopatijom u etiologiji, su u riziku da imaju nepovoljan razvojni količnik. Ukoliko se u novorođenačkom uzrastu zabeleže patološka osnovna EEG aktivnost (paroksizmalni „burst suppression“ obrazac, obrazac niske amplitude kroz sve stadijume), periodična lateralizovana pražnjenja, iktalni EEG (fokusni/unifokusni iktalni obrazac), veća je verovatnoća da će takva novorođenčad imati intelektualno oštećenje.

Faktori rizika za patološku osnovnu EEG aktivnost na kraju praćenja kod novorođenčadi sa epileptičkim napadima su: komplikovan porođaj, niža ocena u prvom i u petom minutu nakon rođenja, primena mehaničke ventilacije u novorođenačkom uzrastu, patološki neurološki nalaz u novorođenačkom uzrastu, neefikasnost antiepileptičke terapije, hipoksijsko-ishemijska encefalopatija u etiologiji i patološka osnovna EEG aktivnost

(paroksizmalni „burst suppression“ obrazac, obrazac niske amplitude kroz sve stadijume, obrazac interhemisferične asimetrije amplitude).

Rizik za pojavu povremenih EEG aktivnosti na kraju praćenja kod novorođenčadi sa epileptičkim napadima postoji ako su oni imali nižu ocenu na rođenju u petom minutu, ako su na rođenju reanimirani, ako su u vreme početka napada imali patološki neurološki nalaz. Takođe, ako primena antiepileptičke terapije nije bila efikasna, pa su antiepileptici morali da se koriste i nakon novorođenačkog uzrasta, veća je verovatnoća da će se na kasnijim EEG snimanjima beležiti povremene EEG aktivnosti. Patološka osnovna EEG aktivnost, posebno paroksizmalni „burst suppression“ obrazac, obrazac niske amplitude kroz sve stadijume i obrazac interhemisferične asimetrije amplitude, kao i registrovanje iktalnog EEG nalaza, naročito fokusnog/unifokusnog iktalnog obrasca, doprinoseći su faktori za javljanje povremenih EEG aktivnosti na kraju praćenja.

Faktori rizika za pojavu epilepsije nakon novorođenačkih epileptičkih napada su: patološki neurološki nalaz u vreme početka novorođenačkih napada, pojava elektrografskih napada i epileptičkog statusa kod novorođenčadi, neefikasnost antiepileptičke terapije i primena antiepileptika na kraju novorođenačkog uzrasta. Takođe, patološka osnovna EEG aktivnost, posebno paroksizmalni „burst suppression“ obrazac i obrazac interhemisferične asimetrije amplitude, kao i periodična lateralizovana pražnjenja i iktalni EEG (fokusni/unifokusni iktalni obrazac) su doprinoseći faktori rizika za pojavu epilepsije nakon novorođenačkih epileptičkih napada.

Patološka osnovna EEG aktivnost kod novorođenčadi sa epileptičkim napadima je jedini prediktivni faktor za javljanje svih nepovoljnih ishoda – za pojavu smrtnog ishoda, neurološkog deficita, intelektualnog oštećenja, patološkog EEG nalaza i epilepsije.

## 7. LITERATURA

1. Panayiotopoulos CP. Neonatal seizures and neonatal syndromes. In: The epilepsies: Seizures, syndromes and management. Bladon medical publishing 2005: 87-116.
2. Lombroso C. Neonatal electroencephalography. In: Niedermeyer E (Ed). Electroencephalography. Urban and Schwarzenberg, Baltimore-Munich, 1982: 599-637.
3. Clancy RR. Summary Proceedings From the Neurology Group on Neonatal Seizures. Pediatrics 2006;117:23-7.
4. Ronen GM, Buckley D, Penney S, Streiner DL. Long-term prognosis in children with neonatal seizures. Neurology 2007; 69: 1816-22.
5. Gospe SM. Neonatal Vitamin-responsive Epileptic Encephalopathies. Chang Gung Med J 2010; 33:1-12.
6. Pisani F, Piccolo B, Cantalupo G, Copioli C, Fusco C, Pelosi A, et al. Neonatal seizures and postneonatal epilepsy: a 7-y follow-up study. Pediatric Research 2012; 72: 186-93.
7. Lanska MJ, Lanska DJ, Baumann RJ, Kryscio RJ. Apopulation - based study of neonatal seizures in Fayette County, Kentucky. Neurology 1995;45:724-32.
8. Ronen GM, Penney S. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland Canada: a five-year cohort. Ann Neurol 1995;38:518-19.
9. Saliba RM, Annegers JF, Mizrahi EM. Incidence of clinical neonatal seizures. Epilepsia 1996;37: 5-13.

10. Scher MS, Painter MJ. Controversies concerning neonatal seizures. *Pediatr Clin N Am* 1989; 36:281-310.
11. Lombroso CT. Prognosis in neonatal seizures. In Delgado-Escueta AV, Wasterlain CG, Treiman DM, Porter RJ (Eds). *Status epilepticus: mechanisms of brain damage and treatment. Advances in Neurology*. New York: Raven Press,1983:101-13.
12. Lombroso CT. Neonatal seizures. Historic notes and present controversies. *Epilepsia* 1996; 37:5-13.
13. Scher MS. Seizures in the newborn infant: diagnosis, treatment and outcome. *Clin Perinatol* 1997; 24:735-72.
14. Lombroso CT. Neonatal seizures: a clinician's overview. *Brain Develop* 1996;18:1-28.
15. Wertheim D, Mercuri E, Faundez JC, Rutherford M, Acolet D, Dubowitz L. Prognostic value of continuous electroencephalographic recording in full term infants with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Archives of disease in childhood* 1994; 71: 97-102.
16. Kumar A, Gupta A, Talukdar B. Clinico-etiological and EEG profile of neonatal seizures. *Indian J Pediatr* 2007; 74(1):33-7.
17. Saliba RM, Annegers JF, Waller DK, Tyson JE, Mizrahi EM. Incidence of neonatal seizures in Harris County, Texas, 1992–1994. *Am J Epidemiol* 1999; 150(7):763–69.
18. Glass HC, Pham TN, Danielsen B, Towner D, Glidden D, Wu YW. Antenatal and intrapartum risk factors for seizures in term newborns: a population-based study, California 1998–2002. *J Pediatr* 2009, 154:24–8.
19. Scher MS, Aso K, Beggarly ME, Hamid My, Steppe DA, Painter MJ. Electrographic seizures in preterm and full-term neonates: clinical correlates, associated brain lesions, and risk for neurologic sequelae. *Pediatrics*. 1993;91:128–34.
20. Garcias da Da Silva LF, Nunes ML, Da Costa JC. Risk factors for developing epilepsy after neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2004; 30:271-7.
21. Curatolo P, Arpino C, Stazi MA, Medda E. Risk factors for the co-occurrence of partial epilepsy, cerebral palsy and mental retardation. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37:776-82.



22. Mellits ED, Holden KR, Freeman JM. Neonatal seizures II: a multivariate analysis of factors associated with outcome. *Pediatrics* 1982;70:177-85.
23. Clancy RR, Legido A. Postnatal epilepsy after EEG-confirmed neonatal seizures. *Epilepsia* 1991;32:69-76.
24. Legido A, Clancy RR, Berman PH. Neurologic outcome after electroencephalographically proven neonatal seizures. *Pediatrics* 1991;88:583-96.
25. Nunes ML, Martins MP, Barea BM, Wainberg RC, Costa da Costa J. Neurological outcome of newborns with neonatal seizures. *Arq Neuropsiquiatr* 2008; 66: 168-74.
26. Scher MS. Electroencephalography of the newborn: normal features. In: Holmes GL, Jones HR, Moshe SL (Eds). *Clinical neurophysiology of infancy, childhood and adolescence*. Elsevier 2006; 46-69.
27. Niedermeyer E. Maturation of the EEG: Development of waking and sleep patterns. In: Niedermeyer E (Ed). *Electroencephalography*. Urban and Schwarzenberg, Baltimore-Munich, 1982: 107-34.
28. Mizrahi E, Clancy R. Neonatal seizures: early onset seizure syndromes and their consequences for development. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Review* 2000; 6: 229-41.
29. Jensen FE. Neonatal Seizures: An Update on Mechanisms and Management. *Clin Perinatol* 2009; 36(4): 881-1000.
30. Volpe JJ. Neonatal seizures. *Clinics in Perinatology* 1977; 4:43-63.
31. Scher MS. Neonatal electroencephalography: abnormal features. In: Holmes GL, Jones HR, Moshe SL (Eds). *Clinical neurophysiology of infancy, childhood and adolescence*. Elsevier 2006; 273-301.
32. Vairavan S, Eswaran H, Haddad N, Rose DF, Preissl H, Wilson JD, et al. Detection of Discontinuous Patterns in Spontaneous Brain Activity of Neonates and Fetuses. *IEEE Trans Biomed Eng* 2009; 56(11): 2725–9.
33. Koszer SE, Moshe SL, Holmes GL. Visual analysis of the neonatal electroencephalogram. In: Holmes GL, Jones HR, Moshe SL (Eds). *Clinical neurophysiology of infancy, childhood and adolescence*. Elsevier 2006; 70-86.
34. Cilio MR. EEG and the newborn. *Journal of Pediatric Neurology* 2009; 7: 25–43.
35. De Weerd AW, Despland PA, Plouin P. Neonatal EEG. *The international federation of clinical neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1999; 52:149–57.

36. Pisani F, Sisti L, Seri S. A scoring system for early prognostic assessment after neonatal seizures. *Pediatrics* 2009; 124: 580-7.
37. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*, 3<sup>rd</sup> ed, Philadelphia, WB Saunders, 1995.
38. Lesse S, Hoefler PF, Austin JH. The electroencephalogram in diffuse encephalopathies: Significance of periodic synchronous discharges. *Arch Neurol Psychiatry* 1958; 79: 359-75.
39. Scher MS, Klesh KW, Murphy TF, Guthrie RD. Seizures and infarction in neonates with persistent pulmonary hypertension. *Pediatr Neurol* 1986; 2: 332-9.
40. Clancy R, Malin R, Laraque D, Baumgart S, Younkin D. Focal motor seizures heralding stroke in full-term neonates. *Am J Dis Child* 1985; 139: 601-6.
41. Levy S, Abrams I. Seizures and cerebral infarctions in the full-term newborn. *Ann Neurol* 1985; 17: 366-72.
42. Ment LR, Duncan CC, Ehrenkranz RA. Perinatal cerebral infarction. *Ann Neurol* 1984; 16: 559-68.
43. Brunquell PJ, Glennon CM, DiMario FJ, Lerer T, Eisenfeld L. Prediction of outcome based on clinical seizure type in newborn infants. *J Pediatr* 2002; 140: 707-12.
44. Rowe JC, Holmes GL, Hafford J, et al. Prognostic value of the electroencephalogram in term and preterm infants following neonatal seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985; 60:183-96.
45. Camfield PR, Camfield CS. Neonatal seizures: A commentary on selected aspects. *J Child Neurol* 1987; 2: 244-51.
46. Holden KR, Mellits ED, Freeman JM. Neonatal seizures: Correlation of prenatal and perinatal events with outcomes. *Pediatrics* 1982; 60: 165-76.
47. Scher MS, Painter MJ. Electroencephalographic diagnosis of neonatal seizures: Issues of diagnostic accuracy, clinical correlation, and survival. In: Wasterlain CG, Vert P (Eds). *Neonatal Seizures*. New York, Raven Press, 1990, p 15.
48. Tharp BR, Scher MS, Clancy RR. Serial EEGs in normal and abnormal infants with birth weights less than 1200 grams-a prospective study with long-term follow-up. *Neuropediatrics* 1989; 20: 64-72.
49. Shalak LF, Laptook AR, Velaphi SC, Perlman JM. Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy. *Pediatrics* 2003;111:351-7.

50. Hrachovy RA, Mizrahi ME, Kellaway P. Electroencephalography of the newborn. In: Daly DD, Pedley TA (Eds). *Current Practice of Clinical EEG*. 2nd ed. New York, NY: Raven Press; 1990:201–52.
51. Holmes GL, Lombroso CT. Prognostic value of background patterns in the neonatal EEG. *J Clin Neurophysiol* 1993; 3:323–52.
52. Rose AL, Lombroso CT. Neonatal seizure states: A study of clinical, pathological, and electroencephalographic features in 137 full-term babies with a long-term follow-up. *Pediatrics* 1970; 45: 404-25.
53. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalography following fetal distress. *Arch Neurol* 1976; 33: 696-705.
54. Watanabe K, Miyazaki S, Hara K, Hakamada S. Behavioral state cycle, background EEGs and prognosis of newborns with perinatal hypoxia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1980; 49: 618-25.
55. Bjerre I, Hellstrom-Westas L, Rosen I, Svenningsen N. Monitoring of cerebral function after severe asphyxia in infancy. *Arch Dis Child* 1983; 58: 997-1002.
56. Takeuchi T, Watanabe K. The EEG evolution and neurological prognosis of perinatal hypoxia neonates. *Brain Dev* 1989; 11: 115-20.
57. Holmes G, Rowe J, Hofford J, Schmidt R, Testa M, Zimmerman A. Prognostic value of the electroencephalogram in neonatal asphyxia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1982; 53: 60-72.
58. Grigg-Damberger M, Coker SB, Halsey CL, Anderson CL. Neonatal burst suppression: its developmental significance. *Pediatr Neurol* 1989; 5: 84-92.
59. Almubarak S, Wong PKH. Long term outcome of neonatal EEG findings. *J Clin Neurophysiology* 2011; 28: 185-9.
60. Scher MS, Painter MJ, Bergman I. EEG diagnoses of neonatal seizures: Clinical correlations and outcome. *Pediatr Neurol* 1989; 5: 17-24.
61. Seshia SS, Huntsman RJ, Lowry NJ, Seshia M, Yager JY, Sankaran K. Neonatal seizures: diagnosis and management. *Chin J Contemp Pediatr* 2011; 13 (2): 81-100.
62. Vecchi M, Suppiej A, Mastrangelo M, Boniver C. Focal motor seizure with automatism in a newborn. *Epileptic Disord* 2007; 9(2): 149-52.
63. Rennie J, Boylan G. Treatment of neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92:148–50.

64. Temko A, Thomas E, Marnane W, Lightbody G, Boylan GB. Performance assessment for EEG-based neonatal seizure detectors. *Clin Neurophysiol* 2011; 122(3): 474–82.
65. Scher MS, Alvin J, Gaus L, Minnigh B, Painter MJ. Uncoupling of EEG-clinical neonatal seizures after antiepileptic drug use. *Pediatr Neurol* 2003;28:277–80.
66. 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; 93:187–91.
67. Mitra J, Glover JR, Ktonas PY, Kumar AT, Mukherjee A, Karayiannis NB, et al. A Multi-stage System for the Automated Detection of Epileptic Seizures in Neonatal EEG. *J Clin Neurophysiol* 2009; 26(4): 218–26.
68. Shellhaas RA. Continuous Electroencephalography Monitoring in Neonates. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; 12:429–35.
69. Shellhaas RA, Chang T, Tsuchida T, Scher MS, Riviello JJ, Abend NS, et al. The American Clinical Neurophysiology Society's Guideline on Continuous Electroencephalography Monitoring in Neonates. *J Clin Neurophysiol* 2011; 28: 611–17.
70. Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology* 1987; 37: 1837-44.
71. Williams K, Jarrar R, Buchhalter J. Continuous video-EEG monitoring in pediatric intensive care units. *Epilepsia* 2011; 52(6):1130–6.
72. Martinović Ž, Rajšić N, Vučijak N. *Elektroencefalografija rečnik termina*. Dec Ltd, Zrenjanin, 2001.
73. Clancy R, Bergqvist C, Dlugos D. Neonatal Electroencephalography. In: Ebersol J, Pedley T (Eds). Philadelphia, Lippincott-Williams Wilkins, 2003: 160-234.
74. Aserinsky E, Kleitman N. A motility cycle in sleeping infants as manifested by ocular and gross bodily activity. *J Appl Physiol* 1955; 8:11-8.
75. de la Cruz DM, Manas S, Pereda E, Garrido JM, Lopez S, De Vera L, et al. Maturational changes in the interdependencies between cortical brain areas of neonates during sleep. *Cerebral Cortex* 2007;17:583-90.
76. Aso K, Scher MS, Barmada MA. Neonatal electroencephalography and neuropathology. *J Clin Neurophysiol* 1989; 6: 103-23.
77. 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.

78. Nunes ML, Giraldes MM, Pinho AP, da Costa JC. Prognostic value of non-reactive burst suppression EEG pattern associated to early neonatal seizures. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63(1):14-9.
79. Stockard-Pope JE, Werner SS, Bickford RG. Atlas of neonatal electroencephalography, 2<sup>nd</sup> ed. New York, Raven Press, 1992.
80. Scher M. Pediatric Neurophysiologic evaluation. In: Swaiman K, Achwal S (Eds). *Pediatric Neurology. Principles and practice*, St Louise, Mosby, 1999:142- 81.
81. Lombroso CT. Neonatal EEG poligraphy in normal and abnormal newborns. In: Niedermeyer E, Lopes Da Silva F (Eds). *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1993:803-75.
82. Shewmon DA. What is a neonatal seizure? Problem in definition and quantification for investigative and clinical purposes. *J Clin Neurophysiol* 1990; 7: 315-68.
83. Clancy R, Legido A Lewis D. Occult neonatal seizures. *Epilepsia* 1988; 29:256- 61.
84. World Health Organization. ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision. Volume 2. 2<sup>nd</sup> ed. Geneva: WHO; 2010.
85. Volpe JJ. Neonatal Seizures: Current Concepts and Revised Classification. *Pediatrics* 1989; 84(3):422-8.
86. Wasterlain CG, Chen JW. Definition and classification of status epilepticus. In: Wasterlain CG, Treiman DM, editors. *Status epilepticus: mechanisms and management*. Massachusetts.London: The MIT Press Cambridge; 2006. p. 11e6.
87. Dubowitz L, Ricci D, Mercuri E. The Dubowitz neurological examination of the full-term newborn. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews* 2005;11: 52–60.
88. Glass HC, Sullivan JE. Neonatal Seizures. *Current Treatment Options in Neurology* 2009; 11:405–13.
89. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug-resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51:1069-77.
90. Tekgul H, Bourgeois BFD, Gauvreau K, Bergin AM. Electroencephalography in neonatal seizures: comparison of a reduced and a full 10/20 montage. *Pediatr Neurol* 2005; 32:155-61.

91. Gosselin J, Gahagan S, Amiel-Tison C. The Amiel-Tison neurological assessment at term: Conceptual and methodological continuity in the course of follow-up. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 2005; 11: 34–51.
92. Fisher SR, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross H, Elger EC, et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55(4):475–482.
93. Nosralla MON, Silva DF, Botelho RV. Significance of background activity and positive sharp waves in neonatal electroencephalogram as prognostic of cerebral palsy. *Arq Neuropsiquiatr* 2009; 67(3): 609-15.
94. Allemand F, Reale F, Sposato M, Allemand A. Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: epileptic and paretic outcome at one year of age. *Italian Journal of Pediatrics* 2009, 35:14-20.
95. Murray DM, Ryan CA, Boylan GB, Fitzgerald AP, Connolly S. Prediction of Seizures in Asphyxiated Neonates: Correlation With Continuous Video-Electroencephalographic Monitoring. *Pediatrics* 2006;118;41-6.
96. Nelson KB, Ellenberg JH. Neonatal signs as predictors of cerebral palsy. *Pediatrics* 1979; 64:225–32.
97. Robertson C, Finer N. Long term follow up of term neonates with perinatal asphyxia. *Clin Perinatol* 1993; 20:483–97.
98. Thornenber E, Thiringer K, Odelback A, Milson I. Birth asphyxia: incidence, clinical course and outcomes in a Swedish population. *Acta Paediatr* 1995; 84:927–32.
99. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*. 4th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2001:367–8.
100. Patil R, Patel B. The prognostic significance of eeg pattern in neonatal seizure in tertiary care hospital. *Indian Journal of Basic and Applied Medical Research* 2016; 5(4): 475-84.
101. Tekgul H, Gauvreau K, Soul J, Murphy L, Robertson R, Stewart J, et al. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics* 2006; 117(4):1270-80.
102. Ronen GM, Penny SRN, Andrews SW. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: A population-based study. *The Journal of Pediatrics*, 1999; 134(1): 71-5.
103. Rafay MF, Cortez MA, deVeber GA, Tan-Dy C, Al-Futaisi A, Yoon W, et al. Predictive Value of Clinical and EEG Features in the Diagnosis of Stroke and Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Neonates With Seizures. *Stroke* 2009; 40:2402-7.

104. Connell J, Oozeer R, De Vries L, Dubowitz LMS, Dubowitz V. Continuous EEG monitoring of neonatal seizures: diagnostic and prognostic considerations. *Archives of Disease in Childhood*, 1989; 64: 452-8.
105. Bergman I, Painter M, Hirsch R, Crumrine P, David R. Outcome in neonates with convulsions treated in an intensive care unit. *Ann Neurol* 1983;14:642-7.
106. Mizrahi EM, Plouin P, Clancy RR. Neonatal seizures. In: Engel J, Pedley A, Aicardi J, Dichter MA, Moshé S (Eds). *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*, Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 2007, pp. 639-658.
107. Laroia N, Guillet R, Burchfiel J, McBride MC. EEG Background as Predictor in High-Risk of Electrographic Seizures Neonates. *Epilepsia* 1998, 39(5): 545-51.
108. Shah DK, Mackay MT, Lavery S, Watson S, Harvey AS, Zempel J, et al. Accuracy of Bedside Electroencephalographic Monitoring in Comparison With Simultaneous Continuous Conventional Electroencephalography for Seizure Detection in Term Infants. *Pediatrics* 2008;121:1146-54.
109. Nash KB, Bonifacio SL, Glass HC, Sullivan JE, Barkovich AJ, Ferriero DM, et al. Video-EEG monitoring in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Neurology* 2011;76:556-562.
110. Shellhaas RA, Soaita AI, Clancy RR. Sensitivity of Amplitude-Integrated Electroencephalography for Neonatal Seizure Detection. *Pediatrics* 2007;120:770-7.
111. Shah DK, Boylan GB, Rennie JM. Monitoring of seizures in the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97:65-9.
112. Evans D, Levene M. Neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;78:70-5.
113. Shen J, Mao SS, Yuan ZF, Yu YL, Xia ZZ, Gao F. Different outcome with different aetiologies: The prognosis follow-up in 13 infants with burst-suppression pattern. *HK J Paediatr* 2016; 21:7-13.
114. Glass HC, Hong KJ, Rogers EE, Jeremy RJ, Bonifacio SL, Sullivan JE, et al. Risk factors for epilepsy in children with neonatal encephalopathy. *Pediatr Res* 2011; 70:535-40.
115. 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: 165-70.

116. Bartha AI, Shen J, Katz KH, Mischel RE, Yap KR, Ivacko JA, et al. Neonatal seizures: multicenter variability in current treatment practices. *Pediatr Neurol* 2007; 37: 85-90.
117. Scher MS. Neonatal seizures and brain damage. *Pediatr Neurol* 2003; 29(5):381–90.
118. Volpe JJ. Neonatal seizures. In: *Neurology of the Newborn*. 4th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2001:178 –214.
119. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxicischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005; 353(15):1574–84.
120. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 2005; 365(9460): 663–70.
121. El-Auoty M, Abdel-Hady H, El-Mogy S, Zaghlol H, El-Beltagy M. Prognosis of term infant with hypoxic ischaemic-encephalopathy: a clinical, EEG and MRI study. *Int J Ch Neuropsychiatry* 2005; 2(1): 21-9.
122. 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.
123. Dreyfus-Brisac C, Monod, N. The electroencephalogram of full-term newborns and premature infants. In: Leiry G (Ed). *Handbook of Electroencephalogram and Clinical Neurophysiology*. Vol. 6B. Amsterdam: Elsevier 1975:6 –23.
124. Kellaway P, Mizrahi ME. Clinical, electroencephalographic, therapeutic and pathophysiologic studies of neonatal seizures. In: Wasterlain CG, Vert P (Eds). *Neonatal Seizures*. New York, NY: Raven Press; 1990:1–13.
125. Lombroso CT. Normal and abnormal EEGs in full-term neonates. In: Henry CE, ed. *Current Clinical Neurophysiology: Update on EEG and Evoked Potentials*. Amsterdam: Elsevier; 1980:83–150.
126. Lombroso CT, Holmes GL. Value of the EEG in neonatal seizures. *J Epilepsy*.1993;6:39 –70.
127. Tharp BR, Cukier F, Monod N. The prognostic value of the electroencephalogram in premature infants. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1981; 51:219–36.



128. Linda GM et al. Neurodevelopmental Outcome in Term Infants. *Pediatrics* 2007; 120:354-63.
129. Chen Y, Wang ZP, Zhang ZF, Shen ZY. Prognostic value of electroencephalographic background patterns in full-term neonates with asphyxia. *Zhongguo Dang Dai rKeZaZhi* 2007; 9(5):425-8.
130. Rose AL, Lombroso CT. A study of clinical, pathological, and electroencephalographic features in 137 full-term babies with a long-term follow-up, *Pediatrics* 1970; 45: 404–25.
131. Kidokoro H, Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Maruyama K, Kubota T, et al. Chronologic Changes in Neonatal EEG Findings in Periventricular Leukomalacia. *Pediatrics* 2009; 124: 468-75.
132. Watanabe K, Hayakawa F, Okumura A. Neonatal EEG: a powerful tool in the assessment of brain damage in preterm infants. *Brain & Development* 1999; 21: 361-72.
133. Biagioni E, Mercuri E, Rutherford M, Cowan F, Azzopardi D, Frisone MF, et al. Combined use of electroencephalogram and magnetic resonance imaging in full-term neonates with acute encephalopathy. *Pediatr* 2001; 107: 461-8.
134. Biagioni E, Bartalena L, Boldrini A, Pieri R, Cioni G. Constantly discontinuous EEG patterns in full-term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clin Neurophysiol* 1999; 102: 1210-5.
135. Mizrahi EM, Plouin P, Kellaway P. Neonatal seizures. In: Engel JJ, Pedley TA (Eds). *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1997:647–663.
136. Scher MS. Neonatal seizures. In: Wyllie E (Ed). *The Treatment of Epilepsy*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:577–99.
137. Nunes ML, Gameleira FT, Oliveira AJ, da Costa JC. Developmental characteristics of temporal sharp transients in the EEG of normal preterm ant term newborns. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61(3):574-9.
138. Okumura A. The Diagnosis and Treatment of Neonatal Seizures. *Chang Gung Med J* 2012; 35:365-72.
139. McBride MC, Laroia N, Guillet R. Electrographic seizures in neonates correlates with poor neurodevelopmental outcome. *Neurology* 2000; 55:506–13.

140. Abdulqawi K, Al-Zohairy YZ, Karam K. Early Predictors of Neurodevelopmental Adverse Outcome in Term Infants with Postasphyxial Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine & Public Health* 2011; 3(11): 822-37.
141. Elleberg JH, Hirts DG, Nelson KB. Age at onset of seizures in young children. *Ann Neurol* 1984;15:127-34.
142. Scher MS. Neonatal seizure classification: a fetal perspective concerning childhood epilepsy. *Epilepsy Res* 2006; 70(1): 41-57.

## **Biografija autora**

Biljana Vučetić Tadić je rođena 1974. godine u Šapcu, gde je završila Šabačku gimnaziju „Vera Blagojević“. Medicinski fakultet u Beogradu je upisala 1993. godine, a završila 1999. godine. Zaposlena je u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“ od 2000. godine. Radi u Odeljenju za ispitivanje i lečenje neuroloških i mišićnih bolesti. Specijalizaciju iz pedijatrije je završila 2005. godine. Magisterijum iz Kliničke i primenjene anatomije je završila 2006. godine tezom “Potiljačni režanj kore velikog mozga čoveka: spoljašnja morfologija i anatomija preseka”. Užu specijalizaciju iz Kliničke neurologije i epileptologije je završila 2018. godine radom “Farmakorezistentne epilepsije kod obolelih od Retovog sindroma”.

Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisana: Biljana Vučetić Tadić

broj upisa \_\_\_\_\_

### Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

Prognostički značaj elektroencefalografskog nalaza kod novorođenčadi sa epileptičkim napadima

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 29.03.2018.

Biljana Vučetić Tadić



Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Biljana Vučetić Tadić

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program \_\_\_\_\_

Naslov rada: Prognostički značaj elektroencefalografskog nalaza kod novorođenčadi sa epileptičkim napadima

Mentor : Prof. Dr Vladislav Vukomanović

Potpisani Biljana Vučetić Tadić

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 29.03.2018.

Biljana Vučetić Tadić



Prilog 3.

## Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

### **Prognostički značaj elektroencefalografskog nalaza kod novorođenčadi sa epileptičkim napadima**

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

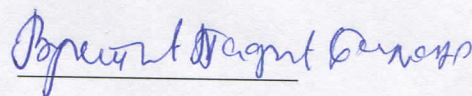
5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 29.03.2018.





1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.