

Neurorazvojni ishodi djece sa pojavom epileptičkih napadaja u prvoj godini života u KBC Osijek

Štefić, Anja

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:546566>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA**

Anja Štefić

**NEURORAZVOJNI ISHODI DJECE S
POJAVOM EPILEPTIČKIH NAPADAJA
U PRVOJ GODINI ŽIVOTA U KBC
OSIJEK**

Diplomski rad

Osijek, 2023.

Rad je ostvaren u: Kliničkom bolničkom centru Osijek, Klinici za pedijatriju, Zavodu za dječju neurologiju, genetiku, endokrinologiju i bolesti metabolizma

Mentor rada: prof. prim. dr. sc. Silvija Pušeljić, dr. med.

Rad ima 41 list i 7 tablica.

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. prim. dr. sc. Silviji Pušeljić koja je svojim znanstvenim i stručnim savjetima pridonijela pri izradi ovoga diplomskoga rada.

Velika hvala profesorici Kristini Kralik na njezinom doprinosu u statističkoj obradi podataka.

Posebno želim zahvaliti svojim roditeljima, bratu i baki koji su bili velika potpora i oslonac tijekom cijeloga mogega školovanja.

Naravno, velike zahvale mojim dragim prijateljima na neizmjernoj podršci i pruženom optimizmu.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Epidemiologija epilepsija	1
1.2. Etiologija epilepsija	2
1.3. Klasifikacija.....	2
1.3.1. Klasifikacija epileptičkih napadaja	2
1.3.2. Klasifikacija epilepsija i epileptičkih sindroma	3
1.4. Epilepsije rane novorođenačke i dojenačke dobi	5
1.5. Epileptičke encefalopatije dječje dobi	5
1.6. Terapija epilepsije.....	6
1.7. Neurorazvoj	7
1.7.1. Neurorazvojni ishodi	8
1.7.2. Neurorazvojni poremećaji	10
1.7.3. Čimbenici rizika koji utječu na neurorazvojne ishode	11
2. HIPOTEZA	13
3. CILJEVI.....	14
4. ISPITANICI I METODE.....	15
4.1. Ustroj studije.....	15
4.2. Ispitanici	15
4.3. Metode	15
4.4. Statističke metode.....	18
5. REZULTATI.....	19
6. RASPRAVA	25
7. ZAKLJUČCI.....	32
8. SAŽETAK	33
9. SUMMARY	34
10. LITERATURA	35
11. ŽIVOTOPIS.....	41

1. UVOD

Epilepsije su heterogena zbirka neuroloških stanja i sindroma karakteriziranih ponavljajućim, neprovociranim, paroksizmalnim napadajima (1). Epilepsije obuhvaćaju široku skupinu poremećaja/bolesti s različitim etiologijama, različitim elektrokliničkim prikazima i izrazitom varijabilnošću u kliničkim ishodima. Najnovija prihvaćena definicija epilepsije, prema Međunarodnoj ligi protiv epilepsije (ILAE, prema engl. *International League Against Epilepsy*), navodi da epilepsiju obilježavaju dva epileptička napadaja nastala u razmaku duljem od 24 sata, epileptičkim sindromom koji je definiran ili jednim napadajem u bolesnika s dokazanim strukturnim promjenama na mozgu (npr. tumor, cerebrovaskularni infarkt, opsežne posttraumatske promjene mozga), pri čemu vjerojatnost recidiva napadaja odgovara istoj vjerojatnosti kao i nakon dva neprovocirana napadaja (2).

Epilepsije su jedno od najčešćih i potencijalno najizazovnijih neuroloških stanja u djece, s najvećom incidencijom pojave u prvoj godini života, tj. dojenačkoj dobi. Također, važan su uzrok neurološkog morbiditeta u djece (1). Epilepsije predstavljaju niz mogućih negativnih učinaka koji mogu promijeniti tijek neurorazvoja djeteta. Poteškoće u neurorazvoju uključuju zaostajanje na polju motornog, kognitivnog ili govornog razvoja, te bihevioralna odstupanja, koji bitno utječu na kvalitetu života i izvršno funkcioniranje djeteta, svladavanje izazova u učenju, ispunjavanje profesionalnih zahtjeva te naposljetku otežanom životnom prilagodbom (3).

1.1. Epidemiologija epilepsija

Incidencija epilepsije ovisi o dobi, s najvećom incidencijom kod osoba mlađih od 5 godina i starijih od 65 godina, a iznosi više od 60 na 100 000 osoba godišnje (4). Kao najčešći neurološki poremećaj u djece, incidencija epilepsije iznosi od 33,3 do 82 slučajeva na 100 000 djece godišnje (5). Cerebralni napadaji se javljaju češće u neonatalnom razdoblju, a najčešći su u prvom tjednu života. Incidencija se kreće od 1,5 do 5,5 na 1000 kod novorođenčadi, dok kod nedonoščadi incidencija može biti i veća. Incidencija epilepsije u prvoj godini života iznosi 144 na 100 000 djece godišnje. Kod djece do 6 mjeseci zabilježena je incidencija od 75 na 100 000 živorođene djece, a kod djece između 6 i 12 mjeseci incidencija iznosi 62 na 100 000 djece (4). Od prve do desete godine života bilježi se pad s incidencijom epilepsije koji u

djece od 1. do 4. godine iznosi 61 na 100 000 djece te 54 na 100 000 godišnje u djece od 5. do 10. godine života (6).

1.2. Etiologija epilepsija

Etiologiju epilepsije, u skladu s ILAE-om, dijelimo na one genskoga, strukturnoga, metaboličkoga, imunološkoga, infektivnoga i nepoznatoga uzroka. Genska etiologija epilepsije definirana je kao ona epilepsija kojoj je direktni uzrok napadaja genski uzrok. Epilepsije strukturne/morfološke/metaboličke etiologije su one kojima je uzrok poremećaj razvoja moždane kore, neurokutani sindromi, angiomi i drugi tumori, infekcije, autoimune bolesti mozga ili moždani udari, te metaboličke bolesti mozga. Epilepsije nepoznate etiologije definiramo kao one kojima uzrok nije poznat, tj. bez saznanja radi li se o genskoj, metaboličkoj, imunološkoj ili infektivnoj etiologiji bolesti (5).

Kod novorođenčadi napadaji su najčešće neepileptičkog karaktera, tj. provocirani (prigodni) i uzrokovani su provokacijskim čimbenicima. U provokacijske čimbenike ubrajamo poremećaje ravnoteže elektrolita (hiponatrijemija, hipokalcemija), metaboličke poremećaje (hipo/hiperglikemija), poremećaje acidobaznog statusa, izloženost toksinima, intrakranijalno krvarenje ili bakterijski meningitis, visoku temperaturu, odnosno akutne sistemske bolesti ili moždana oštećenja nakon kojih ubrzo dolazi do pojave napadaja (7, 8).

Stoga je identificiranje etiologije napadaja primarni klinički cilj, naročito zbog samog liječenja i prognoze napadaja, a samim time i zbog ograničenja same disfunkcije središnjeg živčanog sustava (8).

1.3. Klasifikacija

Klasifikacija epileptičnih napadaja temelji se na karakteristikama, odnosno fenomenologiji napadaja. Postavljanja dijagnoze tipa napadaja i epileptičnog sindroma uključuje kliničke manifestacije, nalaz elektroencefalografije (EEG) te dodatnu pomoć neuroslikovnih metoda i rezultata molekularno-genetskih analiza u određenim slučajevima (9).

1.3.1. Klasifikacija epileptičkih napadaja

Epileptički napadaji su prolazni poremećaj funkcije središnjeg živčanog sustava koji nastaju naglim, prekomjernim, hipersinkronim izbijanjima skupine neurona kore ili subkortikalnih struktura. Cerebralni napadaji su uglavnom neprovocirani, ali mogu biti i provocirani tj. refleksni (npr. fotosenzitivni epileptički napadaji) (7).

Klasifikacija cerebralnih napadaja temelji se na preporukama ILAE-e. S obzirom na izvor širenja u mozgu epileptički se napadaji klasificiraju kao generalizirani, žarišni (parcijalni) ili napadaji nepoznatog tipa, ako je nejasno radi li se o generaliziranim ili parcijalnim napadajima. Žarišni napadaji uključuju mozgovnu mrežu ograničenu na samo jednu hemisferu. Napadaj se smatra generaliziranim ukoliko ima bilateralno ishodište, tj. nastaje istodobnim izbijanjem bioelektričnih potencijala iz supkortikalnih ili kortikalnih neuronskih mreža obih hemisfera. Nadalje, generalizirani napadaji se klasificiraju s obzirom na motorni početak (konvulzivni generalizirani napadaj) ili odsutnost motornih simptoma (nekonvulzivni generalizirani epileptički napadaj) . Žarišne (parcijalne) napadaje klasificiramo s obzirom na stanje svijesti koja može biti potpuno očuvano ili blaže poremećeno (npr. smetenost ili pospanost) te udruženost s motoričkim (tonički, klonički, atonički, mioklona aktivnost) ili nemotoričkim (senzornim autonomnim i psihičkim) simptomima. Također, žarišni napadaji mogu progredirati u bilateralnu konvulzivnu aktivnost, stoga je bitno utvrditi postojanje aure prije nemotoričkih simptoma kod djeteta s generaliziranim toničkim napadajem (10).

Neepileptički napadaji ili prigodni napadaji po svojoj se patogenezi razlikuju od epileptičkih napadaja, iako se kliničkom slikom ni prema anamnestičkim podacima od njih ne mogu uvijek razlikovati. Manifestiraju se kao promjene u motoričkoj i/ili bihevioralnoj aktivnosti, koje nisu određene neurofiziološkim disfunkcijama (11). Pojavljuju se udruženi s različitim fiziološkim stanjima (spavanje (parasomnije), strah (afektivni respiratorni cerebralni i psihogeni napadaji), uzbuđenje) ili s bolestima kao što su infekcije središnjeg živčanog sustava, trauma, hipoksija ili hipoperfuzija mozga, metabolički poremećaji (hipo/hiperglikemija, elektrolitni disbalans), ili uz otrovanja (npr. antidepresivima). EEG je tijekom prigodnih/provociranih napadaja uredan ili pokazuje alteracije u vidu sporih visokovoltaznih aktivnosti (7). Cerebralni napadaji ovisni su o dobi djeteta. Primjerice, epileptički spazmi i epileptički napadaji u febrilitetu (febrilni epileptički napadaji/konvulzije) najveću pojavnost bilježe kod dojenčadi i djece do dobi od dvije godine (11).

1.3.2. Klasifikacija epilepsija i epileptičkih sindroma

Epilepsije ili epileptički napadaji mogu se klasificirati prema etiologiji, dobi pojavnosti te prema lokalizaciji ishodišta napadaja. Prema etiologiji, u skladu s ILAE-om, epilepsije ili epileptički sindromi se klasificiraju na genske, strukturne, metaboličke, imunološke, infektivne i nepoznate etiologije.

Prema dobi kada je došlo do pojave prvoga napadaja, epileptičke sindrome kategoriziramo u one koji se pojavljuju u novorođenačkoj dobi, u dojenačkoj dobi do kraja prve ili druge godine života, u dječjoj dobi (predškolska i školska dob), te u adolescenciji ili oni koji se pojavljuju tek u odrasloj dobi (2, 10).

Elektroklinički epileptički sindromi razvrstani prema životnoj dobi početka bolesti:

1. novorođenačka dob (prvih 28 dana): benigne familijarne novorođenačke konvulzije, rana mioklonična encefalopatija, sindrom Ohtahara.

2. dojenačka dob: Westov sindrom, Dravetin sindrom, benigni infantilni napadaji, mioklonična epilepsija dojenačke dobi.

3. dječja dob: benigna epilepsija s centrotemporalnim žarištem (rolandična epilepsija), epileptička encefalopatija s kontinuiranim šiljak-valovima u spavanju uključujući i Landau-Kleffnerov sindrom, generalizirana epilepsija s febrilnim konvulzijama, benigna epilepsija iz okcipitalnog režnja s ranim početkom (Panayiotopoulosov tip), epilepsija s mioklonično-astatskim napadajima, epilepsija s miokloničnim apsansima, Lennox Gastautov sindrom, epilepsija dječje dobi s apsansima, autosomno dominantno nasljedna epilepsija iz frontalnog režnja s noćnim napadajima, epilepsija s kasnim početkom iz okcipitalnog režnja (Gastaut).

4. adolescencija i odrasla dob: autosomno dominantno nasljedna žarišna epilepsija s auditornim fenomenima, druge familijarne epilepsije iz temporalnog režnja, juvenilna epilepsija s apsansima, juvenilna mioklonična epilepsija, epilepsija s generaliziranim toničko-kloničkim napadajima, progresivne mioklonične epilepsije.

Prema prognozi epilepsije se dijele se benigne i progresivne. Benigne epilepsije i sindrome definiramo kao one u kojima je bolest, kod određenog bolesnika, sklona spontanoj remisiji u predviđenoj dobi za određeni epileptički sindrom, s dobrim odgovorom na terapiju, a liječenje katkad nije ni potrebno. S obzirom na današnja saznanja, smatra se da ni benigne epilepsije ne pokazuju uvijek poželjan odgovor na terapiju niti imaju dobru prognozu, jer mogu biti udružene s migrenom, određenim psihijatrijskim poremećajima ili čak s iznenadnom smrću. Prognoza progresivnih epilepsija i sindroma u pravilu je loša te se u većini slučajeva radi o farmakorezistentnim epilepsijama (10).

1.4. Epilepsije rane novorođenačke i dojenačke dobi

Djeca s epilepsijom, osobito novorođenačad i dojenačad, razlikuju se od odraslih ne samo u kliničkim manifestacijama njihovih napadaja, već i u prisutnosti jedinstvenih nalaza EEG-a, etiologije napadaja i odgovora na antiepileptike (AEL). Nezreli mozak, osobito u novorođenačadi i malom dojenčetu, razlikuje se od odraslog mozga u osnovnim mehanizmima epileptogeneze i širenja napadaja (12). ILAE predlaže klasifikaciju i definiciju sindroma epilepsije u novorođenačadi i dojenačadi s početkom napadaja do prve, eventualno druge godine starosti. Učestalost epilepsije je u ovoj dobnoj skupini visoka, te je često povezana sa značajnim komorbiditetima i smrtnošću (13, 14).

Sindromi epilepsije s početkom u novorođenačadi i dojenačadi podijeljeni su u dvije glavne skupine: sindrome samo ograničene epilepsije (u kojima je vjerojatno da će doći do spontane remisije) te razvojne i epileptičke encefalopatije (bolesti u kojima postoji razvojno oštećenje povezano s temeljnom etiologijom neovisnom o epileptiformnoj aktivnosti i epileptičkoj encefalopatiji). Kod samo ograničenih sindroma epilepsije koji počinju u djece mlađe od druge godine, napadaji obično reagiraju na AEL, a sindromi su povezani s normalnim kognitivnim razvojem ili manjim kognitivnim oštećenjem. Većinu sindroma specifičnih za etiologiju koji počinju u neonatalnom ili infantilnom razdoblju svrstavamo u razvojne i epileptičke encefalopatije. Koncept "razvojne i epileptičke encefalopatije" odnosi se na dojenačad s ranim nastupom teške farmakorezistentne epilepsije, u kojih se neurorazvojni komorbiditet može pripisati i temeljnom uzroku i štetnim učincima nekontrolirane epileptičke aktivnosti (14).

1.5. Epileptičke encefalopatije dječje dobi

Epileptičke encefalopatije opisuju stanja u kojima se pretpostavlja da sama epileptička aktivnost pridonosi oštećenju razvoja te ih obilježava progresivna regresija kognitivnih funkcija i poremećaji ponašanja. Uzrokovane su obostranim, redovito epileptogenim izbijanjima s ishodištem iz obih hemisfera koja se nastavlja čak i kada klinički napadaji nisu vidljivi, a sprječavaju normalan proces razvoja mozga. Epileptička encefalopatija rezultira regresijom neurorazvoja, koja se javlja na pozadini normalnog razvoja djeteta ili već postojećeg kašnjenja. Većina epileptičkih encefalopatija počinje u dojenačkoj i dječjoj dobi. Najčešće se radi o farmakorezistentnim elektrokliničkim sindromima koji obuhvaćaju Westov, Lennox-Gastautov i Dravetin sindrom, Doose (mioklono-astatsku epilepsiju) i

epileptičku encefalopatiju s kontinuiranim šiljak-valovima u spavanju, te Landau-Kleffnerov sindrom (5, 10, 14).

Cilj liječenja epileptičke encefalopatije je suzbijanje ekscesivne epileptiformne aktivnosti, kako bi se omogućio razvojni napredak. Optimizacijom kontrole dijagnoze epileptičke encefalopatije, kliničar može ublažiti učinak epileptičke encefalopatije na neurorazvoj pacijenta. To ovisi o brojnim čimbenicima kao što su dob pacijenta i pridruženi komorbiditeti, sama terapija, te ono najvažnije, temeljna etiologija epileptičkoga sindroma. Pravovremeno i rano prepoznavanje epileptičke encefalopatije je bitno, jer sugerira postojanje mogućeg reverzibilnog uzroka s potencijalom da dođe do preokreta u neurorazvojnoj regresiji, omogućujući pacijentu da ostvari povoljne neurorazvojne ishode (15).

1.6. Terapija epilepsije

Epileptički napadaji predstavljaju značajan rizik za bolesnika, uključujući psihološke posljedice, utječu na neurorazvoj, mogu uzrokovati tjelesne ozljede te iznenadnu smrt tijekom epileptičkog napadaja. Također, mogu negativno utjecati na homeostazu djeteta ili pridonijeti daljnjoj ozljedi mozga, stoga su uklanjanje ili smanjenje tih rizika temeljni razlozi liječenja epilepsije. Prvi cerebralni napadaj djeteta može biti uzrokovan akutnom bolešću (npr. metabolički ili infektivni poremećaj) i biti neponavljajući ili može predstavljati početak epilepsije, stoga je utvrđivanje uzroka primarni klinički cilj u liječenju napadaja. Ukoliko se tijekom evaluacije napadaja ne pronađe potencijalno reverzibilni akutni uzrok, donosi se odluka o liječenju epilepsije AEL-ima. Kod terapije epilepsije u djece prije svega je potrebno postaviti točnu dijagnozu epilepsije prije uvođenja AEL-a prema prihvaćenim kriterijima, odrediti radi li se o epileptičkom sindromu te odrediti tip napadaja, što kliničaru pruža informacije o prognozi moguće epilepsije i izboru liječenja. Liječenje se započinje monoterapijom, odnosno primjenom lijeka prvog izbora. Prednosti monoterapije jesu manji broj mogućih nuspojava kao i moguće interakcije lijekova (16). Započinjanje antiepileptičke terapije nakon prvog cerebralnog napadaja u pravilu nije potrebno, osim u slučaju ako je uz jasnu kliničku sliku cerebralnog napadaja ili epileptičkog statusa udružen EEG nalaz koji govori u prilog epileptogenoj abnormalnosti (17). Tri ključna čimbenika utječu na izbor AED-a: vrsta napadaja, učinkovitost lijeka ovisno o tipu napadaja i profil nuspojava lijeka (18).

S obzirom na vrstu napadaja kod liječenja žarišne (parcijalne) epilepsije lijek prvog izbora je karbamazepin. U terapiji generaliziranih napadaja AEL prvog izbora u dječaka je valproat, dok su levetiracetam ili etosuksimid lijek izbora u djevojčica, uz napomenu da se etosuksimid

primjenjuje za napadaje tipa apsansa. Zbog mogućeg teratogenog učinka valproata i njemu sličnih AEL-a nije opravdano propisivanje te vrste lijekova bolesnicima od dojenačke do kraja generativne dobi. Primjena valproata je iznimno dopuštena ako se radi o nedjelotvornosti ostalih AEL-a ili u slučaju pojave nuspojave na ostale AEL-e (10).

1.7. Neurorazvoj

Neurorazvoj označava dinamičan i dugotrajan proces koji započinje u prenatalnom razdoblju i nastavlja se do rane odrasle dobi, a odnosi se na formiranje djetetovih kognitivnih, emocionalnih, govornih, motoričkih i društvenih sposobnosti. Najintenzivnije promjene u razvoju mozga djeteta počinju već u prenatalnom razdoblju (intrauterino) i nastavljaju se u prve tri godine nakon rođenja, što predstavlja kritično/osjetljivo razdoblje za razvoj mozga. dok je do pete godine dovršeno 90 % razvoja mozga. Produljena maturacija i visoka razvojna moždana aktivnost u kritičnom/senzitivnom razdoblju do treće godine istodobno označavaju ranjivost i osjetljivost mozga na djelovanje neurorizičnih čimbenika koji mogu imati dugotrajne i velike posljedice na strukturu i funkciju mozga. Mozak tijekom tog razdoblja ovisi te je osjetljiv na okolišne čimbenike koji oblikuju obrasce neuronske povezanosti s obzirom na zahtjeve okoliša. Druga polovina trudnoće i prva tri mjeseca nakon rođenja je razdoblje koje se ističe kao intenzivno za rani razvoja mozga, što korelira s vrhuncem razvoja i potom iščezavanjem najprominentnijeg prolaznoga fetalnog sloja, *subplate zone* (SPZ). SPZ se pojavljuje se u mozgu fetusa između 12. i 15. tjedna trudnoće te ima presudnu ulogu u razvoju moždane kore, neuroplastičnosti i patogenezi neurorazvojnih poremećaja (19). Nedonoščad je posebno podložna neurorazvojnim odstupanjima s obzirom na povećanu ranjivost mozga, koji je osjetljiv na neurorizične čimbenike koji djeluju tijekom kritičnih/osjetljivih razdoblja razvoja mozga i mogu izazvati rano cerebralno oštećenje (20, 21).

Svako oštećenje prvobitne strukture neuronske mreže tijekom kritičnog/osjetljivog razdoblja teži regeneraciji, odnosno reorganizaciji. Nakon gubitka/oštećenja živčanih stanica moždani oporavak ovisi o preostalim, neoštećenim stanicama koje teže reorganizaciji i preuzimaju izgubljenu funkciju, odnosno plastičnosti mozga. Pojam neuroplastičnosti odnosi se na promjene u funkciji i strukturi mozga koje nastaju djelovanjem različitih epigenetskih čimbenika. Kompenzacijske mogućnosti neuroplastičnosti znatno dolaze do izražaja u ranom razvojnom razdoblju mozga, dok je potencijal plastičnosti određen vremenom nastanka, tipom, opsegom i lokalizacijom moždanog oštećenja. Dokazana je najveća plastičnost mozga

u razdoblju između drugoga do trećega mjeseca prije rođenja i šestoga do osmoga mjeseca nakon poroda (22). Ukoliko su nastala oštećenja mozga neprogresivnog karaktera (npr. hipoksično-ishemična encefalopatija, intraventikularno krvarenje, infekcije u perinatalnom razdoblju) može doći do oporavka tih neuroloških oštećenja procesima neuroplastičnosti i maturacije mozga sa zanemarivim ili značajnim funkcionalnim oporavkom (23).

Neuroplastičnost i reorganizacija nakon oštećenja mozga predstavljaju najpoželjnije posljedice produljene maturacije i visoke razvojne aktivnosti mozga, gdje se pruža prilika za optimiziranje funkcionalnog ishoda u djece s neurorazvojnim poremećajem i ranom intervencijom (22, 23).

1.7.1. Neurorazvojni ishodi

Neurorazvojni ishodi skup su ciljeva koji se od djeteta očekuju tijekom sazrijevanja, a nužni su za izvršno funkcioniranje djeteta. Kategorizirani su u 5 domena: grubi motorički, fini motorički, jezični, kognitivni i socijalno-emocionalni i bihevioralni razvoj. Neurorazvojni ishod djeteta nakon oštećenja djelovanjem određenih čimbenika rizika ovisi o međudjelovanju djeteta i okoline, postojećeg moždanog oštećenja (lokalizacija, opseg i tip oštećenja) te kompenzacijskih procesa neuroplastičnosti i maturacije mozga. Klinički ishod moždanog oštećenja može ići u dva smjera, odstupanje u neurorazvoju ili pak može uslijediti potpuni oporavak (24). Upravo zbog toga je bitno razumijevanje i poznavanje pravilnog neurorazvoja djeteta u svim navedenim domenama kako bi kliničar stekao ispravan ukupni dojam o pravom razvojnom statusu djeteta, prepoznao odstupanja u neurorazvoju, osigurao ranije intervencije i samim time poboljšao neurorazvojne ishode. Što se kasnije identificira razvojna aberacija, to je izraženiji rizik za razvoj emocionalne, socijalne i akademske disfunkcije.

Vremenski period za postizanje neurorazvojnih vještina slični su za većinu djece. Tijekom prve tri godine života rani razvoj obilježen je intenzivnim razvojem i napredovanjem u motoričkim sposobnostima (npr. valjanje, stajanje, hodanje), finoj motoričkoj koordinaciji (npr. samostalno hranjenje, pincetni hvat, crtanje čistih linija i krugova), govornim sposobnostima (npr. prepoznavanje poznatih glasova, brbljanje, praćenje jednostavne naredbe, izgovaranje prvih riječi i širenje vokabulara) i značajno je poboljšana sposobnost rješavanja sve složenijih problema. Razvoj svake vještine ovisan je o razvoju drugih, tako razvoj motoričkih vještina omogućuje djeci veće mogućnosti za istraživanje i socijalnu interakciju koja potiče i vodi do razvoja govora. Također, uznapredovale govorne vještine potiču razvoj kognicije (25).

Usvajanje motornih vještina je ključno za dijete da se kreće neovisno i ostvaruje smislenu i svrsishodnu interakciju sa svijetom oko sebe. Motorne vještine se razvijaju u cefalično-kaudalnom smjeru, proksimalno prema distalno. Samim time, održavanje stabilnosti glavice nastupa ranije od voljne kontrole ruku i nogu, a kontrola velikih mišića nadlaktice nastupa ranije nego kontrola malih, intrinzičnih mišića šake. Vještine također napreduju od generaliziranih odgovora na podražaje, odnosno primitivnih refleksa, do ciljno orijentiranih, svrsishodnih pokreta sa sve većom preciznošću i spretnošću. Razlikujemo grubu i finu motoriku. Cilj grube motorike je neovisno i voljno kretanje djeteta, dok fina motorika uključuje uporabu gornjih ekstremiteta u svrhu neovisnog funkcioniranja i ispunjavanja zahtjeva okoline. Kao i ostale domene neurorazvoja, fine motoričke sposobnosti razvijaju se ovisno o drugim segmentima neurorazvoja, uključujući grube motorne, kognitivne i vidno-perceptivne vještine. Ukoliko motorni razvoj dobro napreduje, dojenče u starosti od četiri mjeseci ima sposobnost održavanja glavice tijekom sjedenja, dojenče od devet mjeseci ima sposobnost samostalnoga sjedenja, dok dijete od osamnaest mjeseci samostalno hoda, uz dopuštena odstupanja od dva mjeseca (26). Abnormalni mišićni tonus, neuobičajeno držanje te pojava usporenoga motoričkoga razvoja inicijalni su znakovi koji mogu uputiti na kasniji razvoj cerebralne paralize (27).

Od svih domena razvoja djeteta, govor se može smatrati najistaknutijim za procjenu, jer je važan čimbenik predviđanja za razinu pismenosti i razvoj kognitivnih vještina. Razvoj govora također utječe na evaluaciju drugih razvojnih domena kao što je socio-emocionalni razvoj, motorički i kognitivni razvoj. Rana komunikacija označava period usvajanja vještina, a odnosi se na učinkovito slanje i primanje obavijesti. Razdoblje rane komunikacije prema kronološkoj dobi se poklapa s razdobljem ranog djetinjstvom (prvih šest godina života) te obuhvaća dva razvojna razdoblja, a to su predjezično razdoblje (0 – 2 godine) i razdoblje rane jezične komunikacije (2 – 6 godina) (28, 29). Govor je širok pojam koji uključuje predstavljanje misli i ideja koristeći kulturno dogovorene proizvoljne signale za razmjenu ideja. Govor obuhvaća dva procesa: izražavanje i primanje informacija, odnosno razumijevanje tih istih informacija. Također, uz sam razvoj govora, kao vokalne komponente, važan je i razvoj neverbalne komunikacije (30). Govorne vještine najbolji su pokazatelj kognitivnih sposobnosti i dokazano je da su rane govorne vještine povezane s kasnijim vještinama u čitanju. Djeca školske dobi koja imaju specifična odstupanja u govoru, do 50 % njih također ima poremećaj učenja koji uključuje čitanje. Razvoj govora ovisi o interakciji djeteta s okolinom kao i izloženost djeteta govoru. Dojenčad komunikaciju počinje i prije samog izgovaranja riječi. Pri

rođenju, plač je prvi oblik komunikacije. Taj nespecifični način komunikacije zahtjeva odgovor okoline djeteta i samim time ostvaruje se komunikacija, koja kroz razvoj govora napreduje kroz gugutanje, izgovaranje slogova, riječi i rečenica. Kašnjenja u razvoju, kao što su kašnjenje govora i jezika, mogu biti prezentacijska značajka stanja kao što je poremećaj iz spektra autizma, a služe i kao prognostički faktor (31).

Kognitivni razvoj djeteta obuhvaća vještine rasuđivanja, pamćenja i svladavanja problema. Takve vještine nisu izolirane i najbolji su pokazatelj djetetovoga socijalnoga, emocionalnoga i bihevioralnoga razvoja. Kognitivni razvoj opisuje se i kao temelj inteligencije, gdje se inteligencija definira kao sposobnost učenja ili razumijevanja ili suočavanja s novim situacijama. S obzirom na isprepletenost kognitivnoga i govornoga razvoja, odstupanje u kognitivnom razvoju uočava se već kod djeteta u dobi od dva mjeseca, pri čemu se uočava nemogućnosti fiksacije pogleda, s četiri mjeseca ako dijete nije u mogućnosti vizualno pratiti predmet, dok se sa šest mjeseci uočava odstupanje ako dijete ne reagira na zvuk. Također, dijete od godine dana, uz normalan razvoj, trebalo bi koristiti bar jednu riječ u izražavanju, dok bi dijete u starosti od tri godine trebalo složiti rečenicu od najmanje tri riječi (31).

Normalan bihevioralni razvoj ključan je za socijalno i emocionalno funkcioniranje i ima snažne utjecaje na ostale razvojne domene kao što su razvoj motorike, kognicije i govora. Socio-emocionalni razvoj uključuje sposobnost funkcioniranja i komuniciranja u društvu te emocionalnu inteligenciju, što se odnosi na sposobnost kontrole i samo nošenje sa emocijama. Kako bi se razvile učinkovite socijalne vještine i prilagodbe, važno je prepoznati emociju na temelju facijalne ekspresije. Dokazano je da deficiti u emocionalnom razumijevanju povezani su sa socio-emocionalnim i psihijatrijskim poremećajima (32). Bihevioralni i socio-emocionalni deficiti mogu ometati učenje, stoga je nužna rana procjena bihevioralnog odstupanja kako bi se mogla pružiti odgovarajuća i što ranija intervencija. Također, abnormalnosti u određenim regijama mozga također mogu imati ulogu u bihevioralnim ishodima. Primjerice, perinatalna ozljeda mozga povezana je s razvojnim ishodima u dojenčadi, naročito nedonoščadi. Duljina korpusa kalozuma (CC, prema lat. *corpus callosum*) neovisno je povezana sa slabijom emocionalnom kontrolom nakon 4. godine, a debljina CC-a je u korelaciji s volumenom bijele tvari (33, 34).

1.7.2. Neurorazvojni poremećaji

Neurorazvojni poremećaji skupni je naziv koji se koristi za odstupanja u razvoju nastalih kao posljedica neurooštećenja prenatalno (tijekom trudnoće), perinatalno (tijekom poroda) ili

postnatalno (nakon poroda) (22). Vrlo su česti poremećaji u pedijatrijskoj populaciji i pripadaju skupini neprogresivnih i nezaraznih stanja. Rezultiraju heterogenim spektrom kliničkih dijagnoza koje karakterizira kašnjenje ili poremećaj u stjecanju vještina u različitim razvojnim domenama, uključujući motoričke, društvene, jezične i kognitivne. Simptomi neurorizika predstavljaju upozoravajuće znakove na koje je ključno što ranije reagirati s odgovarajućim rehabilitacijskim postupcima radi prevencije razvoja kliničke slike neurooštećenja, koje vodi različitom spektru neurorazvojnih odstupanja (21).

Odstupanja u neurorazvoju mogu biti specifična (prisutna u jednom području) ili globalna (prisutna u više od dva područja). Djeca se u početku mogu predstaviti samo s određenim kašnjenjem, ali mogu nastaviti razvijati naknadna kašnjenja u dodatnim područjima funkcioniranja, čime se napreduje do globalnoga neurorazvojnog kašnjenja (26). Pojam neurorazvojno kašnjenje koristi se za opisivanje razvojnih kašnjenja pojedinih vještina u dojenčadi i male djece. Termin podrazumijeva kašnjenje u razvoju u jednoj ili više razvojnih domena u usporedbi s tipičnim razvojem (25).

Blaža odstupanja u neurorazvoju obuhvaćaju poremećaj komunikacije, smetnje govora, ponašanja i učenja te usporen psihomotorni razvoj, dok se poremećaji sluha i vida, cerebralna paraliza, intelektualne poteškoće, epilepsija ubrajaju u teška odstupanja. Teška psihomotorna odstupanja klinički se očituju već kod novorođenčadi i dojenčadi, dok se blaža odstupanja primjećuju već nakon dojenačke dobi (35).

1.7.3. Čimbenici rizika koji utječu na neurorazvojne ishode

Čimbenici rizika su svi potencijalni uzročnici oštećenja kod djeteta i s obzirom prema vremenu nastanka oštećenja razlikujemo prenatalne, perinatalne i postnatalne čimbenike (36).

Dijete koje je bilo izloženo čimbenicima rizika u prenatalnom, perinatalnom ili postnatalnom razdoblju naziva se neurorizično dijete te ishod takvog djeteta može ići u dva smjera, tj. dolazi do potpunog oporavaka ili odstupanja u neurorazvoju. Neurorazvojni ishod djeteta nakon perinatalnog oštećenja ovisi o više čimbenika: međudjelovanju djeteta i okoline, postojećeg neurooštećenja te kompenzacijskih procesa maturacije i neuroplastičnosti. Pravovremeno prepoznavanje i praćenje neurorizičnog djeteta važno je za rano otkrivanje neurorazvojnih odstupanja. Neurorizično dijete zahtjeva holistički pristup te ranu primjenu rehabilitacijskih postupaka koji mogu potaknuti proces neuroplastičnosti i posljedično dovesti do oporavka oštećene funkcije (10, 22).

a) U prenatalne čimbenike rizika ubrajamo sve nepovoljne mehaničke, morfološke, cirkulacijske, kemijske i infektivne agense koji potječu od fetalnog, majčinog, uteroplacentarnog miljea, a djeluju u razdoblju od začeća do poroda. Pod komplikacije u trudnoći majke ubrajaju se kronične bolesti majke (dijabetes, arterijska hipertenzija, endokrine bolesti, epilepsija, anemija, neoplastične bolesti, bolesti pluća, srca i bubrega), infekcije tijekom trudnoće, zastoj u rastu fetusa (IUGR), višeploidne trudnoće, krvarenje u trudnoći. Također, u prenatalne rizične čimbenike ubrajamo i lijekove i druge kemijske agense koji djeluju kao teratorgeni, dob majke pri porodu (prvorotkinje starije od 35 g.), abortus u anamnezi.

b) U perinatalne čimbenike rizika ubrajamo agense koji djeluju od 22. tjedna trudnoće i traje sve do šest dana nakon poroda. Ubrajaju se: prijevremeno rođena djeca s gestacijskom dobi manjom od 37 tjedana (nedonoščad), porodne ozljede mozga novorođenčeta (intrakranijalna krvarenja), mehanička ventilacija, zbrinjavanje djeteta u Zavodu za neonatologiju i intenzivno liječenje (JIL), perinatalna asfiksija, afebrilne konvulzije, novorođenački meningitis, hipotrofično/hipertrofično novorođenče, nisku porođajnu masu (< 2500 g), Apgar zbroj isti ili niži od 7. Također, rizičnim perinatalnim novorođenačkim čimbenicima smatraju se perinatalne infekcije: TORCH, BHSB (beta-hemolitički streptokok grupe B), SIAI (sindrom intraamnijske infekcije), koje u većini slučajeva prati perinatalno neurooštećenje.

c) Postnatalni čimbenici rizika djeluju na dijete u razdoblju od sedmog dana njegova života u koje ubrajamo infekcije, hipoksiju, ozljede i bolesti mozga, konvulzije i tumore.

Naime, upalna stanja majke tijekom trudnoće igraju ključnu ulogu u aktivaciji imunološkog sustava fetusa (kroz posteljicu i nezrelu krvno-moždanu barijeru), što uzrokuje oštećenje mozga koji je u razvoju i povećava moždanu osjetljivost na buduće neurorizične čimbenike, te dovodi do neurorazvojnih odstupanja. Primjerice, kronične bolesti majke kao i okolišni čimbenici, uključujući pretilost, gestacijski dijabetes, preeklampsiju, pušenje, zagađenje, nizak socioekonomski status, depresiju, psihosocijalni stres, autoimune bolesti i astma, uključeni su u sustavnu kroničnu upalu. Osim toga, infekcija je ključni aktivator akutne upale, tako i imunološkog sustava, te ima veliki utjecaj na neurorazvoj djeteta (37).

2. HIPOTEZA

Prenatalni i perinatalni čimbenici rizika, tip napadaja, elektroencefalografska obilježja i vrsta genetske mutacije utječu na težinu i oblik epilepsije te kasniju pojavnost neurorazvojnih odstupanja.

3. CILJEVI

Primarni cilj ovoga istraživanja je utvrditi rani neurorazvojni ishod u dobi od tri godine kod djece koja su u prvoj godini života imala epileptički napadaj.

Specifični ciljevi istraživanja su:

1. ispitati prenatalne čimbenike rizika kod djece koji su prvi epileptički napadaj imala u prvoj godini života – komplikacije u trudnoći majke, lijekovi u trudnoći, red trudnoće i poroda, epilepsija / febrilne konvulzije u obiteljskoj anamnezi
2. ispitati perinatalne čimbenike rizika kod djece koji su prvi epileptički napadaj imala u prvoj godini života – gestacijska dob, spol, Apgar zbroj, liječenje u JIL-u
3. analizirati neurorazvoj (motorički, kognitivni i senzorni razvoj), te kronične bolesti djece u dobi od tri godine, koja su prvi epileptički napadaj doživjela u dojenačkoj dobi i njihove genetičke nalaze

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao povijesno kohortno istraživanje (38).

4.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno tijekom siječnja i veljače 2023. godine na Zavodu za dječju neurologiju, genetiku, endokrinologiju i bolesti metabolizma Klinike za pedijatriju, Kliničkoga bolničkoga centra Osijek (KBC Osijek), uz suglasnost predstojnika Klinike i odobrenje Etičkoga povjerenstva za istraživanje Medicinskoga fakulteta Osijek, Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku. U istraživanje su uključena sva djeca s pojavom epileptičkih napadaja u prvoj godini života koja su zbrinuta u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2018. godine do 31. prosinca 2019. godine u Klinici za pedijatriju, Kliničkoga bolničkoga centra Osijek. U istraživanje je uključeno ukupno 42 pacijenata.

Kriteriji za uključivanje ispitanika u istraživanje su:

- pacijenti s prvim cerebralnim napadajem od rođenja do navršениh 12 mjeseci života
- pacijenti s postavljenom dijagnozom epilepsije koji su hospitalizirani zbog recidiva cerebralnoga napadaj

4.3. Metode

Sa Zavoda za dječju neurologiju, genetiku, endokrinologiju i bolesti metabolizma Klinike za pedijatriju KBC-a Osijek retrospektivno je izdvojena i analizirana dokumentacija pacijenata koji su hospitalizirani zbog cerebralnoga napadaja u razdoblju od 1. siječnja 2018. godine do 31. prosinca 2019. godine. U ovo istraživanje bila su uključena sva djeca s prvim cerebralnim napadajem od rođenja do navršениh 12 mjeseci života.

Podatci će se prikupiti pregledom medicinske dokumentacije i bolničkoga informatičkoga sustava (BIS) za svakoga pojedinoga ispitanika u kojih je postavljena sumnja na cerebralni napadaj na temelju anamnestičkih, odnosno heteroanamnestičkih podataka s obzirom da se radilo o dječjoj populaciji.

Retrospektivno iz medicinske dokumentacije prikupljeni su osnovni demografski podatci o majci i trudnoći (dob, paritet, povijest bolesti, tijek trudnoće, komorbiditet, komplikacije, uporaba lijekova u trudnoći).

Komplikacije tijekom trudnoće mogu biti fizička ili psihička stanja koja utječu na zdravlje trudnice ili osobe nakon poroda, djeteta ili oboje te uključuju kronične bolesti majke (dijabetes, arterijska hipertenzija, endokrine bolesti, epilepsija, anemija, neoplastične bolesti, bolesti pluća, srca i bubrega), infekcije tijekom trudnoće, zastoj u rastu fetusa (IUGR), višeploidne trudnoće, krvarenje u trudnoći. Bilježena je upotreba lijekova u trudnoći koji utječu na središnji živčani sustav i drugih lijekova koja su potrebna za bolesna stanja u trudnoći (hipertenzija, dijabetes, depresija, infekcija...), a mogu intrauterino oštetiti plod.

Bilježeni su podatci o pozitivnoj obiteljskoj anamnezu u smjeru postojanja epilepsije ili epileptičkih sindroma, febrilnih konvulzija te heteroanamnestički podatci o drugim bolestima i stanjima (drugi neurološki poremećaji i ostale bolesti) djeteta koji bi mogli biti rizični čimbenik za pojavu cerebralnog napadaja te dosadašnji psihomotorni razvoj djeteta.

Retrospektivno iz medicinske dokumentacije prikupljeni su podatci o perinatalnom razdoblju djetetu (gestacijska dob, spol, težina, Apgar zbroj). Gestacijska dob (trajanje nošenja) ploda prije rođenja i novorođenog djeteta u trenutku rođenja računa se od prvoga dana posljednje majčine menstruacije. Donošeno dijete ili rođeno na termin obilježava se svako novorođenče koje je nošeno od punih 37 tjedana (259 dana) do puna 42 tjedna (294 dana). Svako novorođenče rođeno prije je nedonošeno, a rođeno poslije je prenošeno. Prema tjelesnoj masi pri rođenju, novorođenčad se djeli na eutrofičnu, hipotrofičnu i hipertrofičnu novorođenčad. Novorođenčad kojoj je masa manja od 10. centila s obzirom na gestacijsku dob označava se kao hipotrofična, dok novorođenčad rodne mase veće od 90. centila za gestacijsku dob označava se kao hipertrofična. Eutrofičnu novorođenčad čine djeca između 10. i 90. centila. Bilježena je rodna masa novorođenčeta izmjerena u prvom satu nakon rođenja. Djeca male rodne mase su ona koja su rođena s masom manjom od 2500. Također, bilježen je Apgar zbroj kojim se procjenjuje vitalnost novorođenčeta se procjenjuje u prvih 60 sekundi nakon rođenja. Gledaju se i ocjenjuju (s dva, jednim ili nula bodova) sljedeći parametri: 1. boja kože, 2. disanje, 3. frekvencija i kakvoća pulsa, odnosno frekvencija srca, 4. tonus mišićne mase, 5. refleksna podražljivost na podražaj nosne sluznice pri aspiraciji. Apgarin zbroj kreće se između 10 (optimalno vitalno novorođenče) i 0 (teško ometene vitalne funkcije). Djeca koja u prvoj, a naročito u petoj minuti imaju 8 – 10 bodova u pravilu ne zahtijevaju

posebne mjere reanimacije, dok djeca ispod tog zbroja bodova imaju ometene životne funkcije te zahtijevaju posebne mjere reanimacije.

Komplikacije pri porodu uključuju nenapredovanje poroda, čvor na pupkovini, nepravilan rad srca djeteta, ranije pucanje vodenjaka, perinatalna asfiksija, RDS, distocija ramena, produljeno krvarenje. Bilježen je i podatak zbrinjavanja djeteta u JIL-u.

Kod postavljanja dijagnoze epilepsije i epileptičkoga sindroma od velike je važnosti EEG nalaz. EEG je dijagnostička metoda za procjenu elektrokortikalne aktivnosti. Osim kod postavljanja dijagnoze epilepsije, EEG ima ulogu u kliničkom praćenju pacijenata koji su na antiepileptičkoj terapiji, kod razlikovanja epileptičkih od neepileptičkih cerebralnih napadaja, kao i za diferencijalnu dijagnozu pojedinih oblika epilepsija (2). Stoga je u gotovo svih pacijenata s cerebralnim napadajima utvrđena EEG-om osnovna moždana aktivnost te grafoelementi (normalni, nespecifični ili epileptiformnopatološki). Epileptiformno-patološke promjene razvrstane su na žarišna ili difuzna izbijanja te na prisutnost paroksizmalne ili kontinuirane abnormalnosti.

Od slikovnih pretraga EEG te slikovne obrada središnjega živčanoga sustava: ultrazvuk mozga (UZV), kompjuterska tomografija (CT) ili magnetska rezonanca (MR). EEG je dijagnostička metoda gdje se procjenjuje elektrokortikalna aktivnost te grafoelementi (normalni, nespecifični ili epileptiformni – patološki). Populacija dojenčadi s nastupom napadaja u prvoj godini života uglavnom predstavlja složene fenotipove koji su obično povezani sa strukturnim abnormalnostima mozga. Stoga je rutinsko MR snimanje na prezentaciji opravdano. Patološki procesi koji su bilježeni prema nalazu MR mozga su: intraranijalno krvarenje, atrofija mozga / promjene bijele tvari te hipoplazija CC-a i ostalo.

Bilježena je i etiologija epi napadaja: u sklopu nedonošenosti/prigodna, genetička, strukturna/metabolička (poremećaj razvoja moždane kore, neurokutani sindromi, angiomi i drugi tumori, infekcije, a i bolestima mozga, moždani udar i nasljedne metaboličke bolesti) te nepoznata (10).

U dobi od tri godine života koje ispitanici navršavaju 2021. i 2022. godine evaluiran je neurorazvoj (motorički, govorni, senzorni i kognitivni razvoj) kroz nalaze neuropedijatra, genetičara, psihologa, logopeda i radnog terapeuta te procijenjen je stupanj razvoja koji odgovara dobi 36 mjeseci - pokazuje zanimanje za promatranje, oponašanje i igranje s drugom djecom, obrazac prehrane, kontrola sfinktera, hodanje, praćenje naloga, govori na

razumljiv način, pokazuje i imenuje poznate predmete, komunicira s frazama ili rečenicama s nekoliko riječi, interes za igračke. U kategoriju neurorazvojnih odstupanja bilježena su pozitivno sva djeca sa jednim ili više odstupanja na bilo kojem polju neurorazvoja (motorike, kognicije, ponašanja ili govora).

4.4. Statističke metode

Kategorički podatci predstavljeni su apolutnim i relativnom frekvencijama. Razlike kategoričkih varijabli testirane su χ^2 testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom (39). Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na Alpha = 0,05. Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.218 (*MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023*).

5. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 42 ispitanika. S obzirom na prenatalne čimbenike dob od 35 i više godina pri porodu imalo je 8 (19 %) majki. Infekcije u trudnoći (TORCH, BHSD, urinarne infekcije, SIAI) imalo ih je 19 (45 %), a njih 27 (64 %) je tijekom trudnoće uzimalo lijekove. Spontani pobačaj u anamnezi bilježi se kod 9 (22 %) majki, a u obiteljskoj anamnezi epilepsije / febrilne konvulzije imalo je 5 (12 %) ispitanika (Tablica 1).

Tablica 1. Ispitanici prema prenatalnim čimbenicima

Prenatalni čimbenici	Broj (%)
Dob majke pri porodu	
< 35 godina	34 (81)
≥ 35 godina	8 (19)
Komplikacije u trudnoći majke	
Ne	9 (22)
da, osim infekcija	14 (33)
infekcije u trudnoći	19 (45)
Lijekovi u trudnoći	27 (64)
Spontani pobačaj u anamnezi	9 (22)
Epilepsije/febrilne konvulzije u obiteljskoj anamnezi	5 (12)

Nedonešene novorođenčadi (gestacijska dob manja od 37. tjedana) je 18 (43 %). S obzirom na spol, 23 (55 %) novorođenčeta je muškoga spola, a prema centilnoj krivulji, 28 (67 %) je eutrofične novorođenčadi (percentila između 10. i 90.). Rodna masa kod 25 (60 %) novorođenčadi je veća od 2500 g.

Apgar 7 i manji imalo je 10 (24 %) novorođenčadi u 1', a u 5' troje (7 %) novorođenčadi.

U Zavodu za neonatologiju i intenzivno liječenje zbrinuto je 25 (60 %) novorođenčadi, a komplikacije pri porodu bilježe se u 32 (76 %) slučajeva. Prema MR nalazu, intrakranijalno krvarenje imalo je 17 (41 %) novorođenčadi, a atrofija mozga / promjene bijele tvari imalo ih je 13 (31 %) (Tablica 2).

Tablica 2. Raspodjela ispitanika prema perinatalnim čimbenicima

Perinatalni čimbenici	Broj (%)
Gestacijska dob	
> 37 tj. - < 42 tj., donošena djeca	24 (57)
< 37 tj., nedonošena djeca	18 (43)
Spol	
Ž	19 (45)
M	23 (55)
Centilna krivulja	
percentila iznad 90. centila - hipotrofična novorođenčad	3 (7)
percentila između 10. i 90. - eutrofična novorođenčad	28 (67)
percentila manja od 10. centila hipertrofična novorođenčad	11 (26)
Rodna masa	
normalne r. m. > 2500 g	25 (60)
male r. m. < 2500 g	17 (40)
Apgar zbroj 1'	
8 – 10	32 (76)
7 i manje	10 (24)
Apgar zbroj 5'	
8 – 10	39 (93)
7 i manje	3 (7)
Zbrinjavanje u JIL-u*	
	25 (60)
Komplikacije pri porodu	
	32 (76)
Magnetska rezonanca (MR) mozga	
Uredan	20 (48)
intrakranijalno krvarenje	17 (41)
atrofija mozga / promjene bijele tvari	13 (31)
hipoplazija CC-a [†] i ostalo	10 (24)

*Zavod za neonatologiju i intenzivno liječenje; [†]*corpus callosum*

Analizom EEG zapisa nespecifični ili epileptiformno patološki EEG nalaz ima 13 (31 %) ispitanika. Kod 17 (41 %) djece rana epilepsija javila se u sklopu nedonošenosti, kod 11 (26 %) djece posrijedi je strukturne promjena mozga ili metabolički poremećaj, dok je epilepsija nepoznate etiologije bila kod 12 (28 %) djece. Najtežu formu epilepsije rane dječje dobi s razvojem u epileptičke encefalopatije ima 5 (12 %) ispitanika (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela ispitanika prema karakteristikama epilepsije

Karakteristike epilepsije	Broj (%)
EEG	
uredan; bez sigurnih specifičnih elemenata	29 (69)
nespecifični ili epileptiformnopatološki	13 (31)
Etiologija	
Nepoznata	12 (28)
strukturna/metabolička (poremećaj razvoja moždane kore, neurokutani sindromi, angiomi i dr. tumori, infekcije, a i bolestima mozga, moždani udar i nasljedne metaboličke bolesti)	11 (26)
Genetička	2 (5)
u sklopu nedonošenosti/prigodna	17 (41)
Dijagnoza epileptičke encefalopatije	5 (12)

Neurorazvojna odstupanja bilježe se kod 23 (55 %) ispitanika, u motornom razvoju kod 15/23 (65 %) ispitanika, u govornom razvoju kod njih 16/23 (70 %) te u kognitivnom razvoju 14/23 (61 %) ispitanika. Bihevioralno odstupanje imalo je 8/23 (35 %) ispitanika (Tablica 4).

Tablica 4. Ispitanici prema neurorazvojnom odstupanju

	Broj (%)
Neurorazvojna odstupanja	
Da	23 (55)
Ne	19 (45)
Motorni razvoj (n = 23)	
odstupanje	15 (65)
nema odstupanja	8 (35)
Govorni razvoj (n = 23)	
odstupanje	16 (70)
nema odstupanja	7 (30)
Kognitivni razvoj (n = 23)	
odstupanje	14 (61)
nema odstupanja	9 (39)
Bihevioralno odstupanje (n = 23)	
Da	8 (35)
Ne	15 (65)

Analizom prenatalnih čimbenika rizika kod djece kasnijim neurorazvojnim odstupanjem, uočavamo da je neurorazvojno odstupanje značajnije učestalije kod djece čije su majke imale održavane trudnoće ili koristile druge lijekove u trudnoći (χ^2 test, $P = 0,04$). Kod ispitanika koji u obiteljskoj anamnezi imaju pozitivnu epilepsiju / febrilne konvulzije (χ^2 test, $P = 0,006$) statistički značajno manje se javljalo kasnije neurorazvojno odstupanje. Drugi analizirani prenatalni čimbenici rizika nisu pokazali značajnu povezanost s neurorazvojnim odstupanjem (Tablica 5).

Tablica 5. Povezanost prenatalnih čimbenika s neurorazvojnim odstupanjem

Prenatalni čimbenici	Broj (%) ispitanika prema neurorazvojnem odstupanju			P*
	Odstupanje	Nema odstupanje	Ukupno	
Dob majke pri porodu				
< 35 godina	17 (74)	17 (90)	34 (81)	0,26 [†]
≥ 35 godina	6 (26)	2 (10)	8 (19)	
Komplikacije u trudnoći majke				
NE	5 (22)	4 (21)	9 (22)	0,52 [†]
DA (osim infekcija)	6 (26)	8 (42)	14 (33)	
infekcije u trudnoći	12 (52)	7 (37)	19 (45)	
Lijekovi u trudnoći	18 (78)	9 (47)	27 (64)	0,04
Spontani pobačaj u anamnezi	5 (22)	4 (21)	9 (21)	>0,99 [†]
Epilepsije / febrilne konvulzije u obiteljskoj anamnezi	3 (13)	10 (53)	13 (31)	0,006

* χ^2 test; [†]Fisherov egzaktni test

Analizom perinatalnih čimbenika rizika neurorazvojno odstupanje značajno je povezano s nedonošenosti (χ^2 test, $P = 0,009$), malom rodnom masom (< 2500 g) (χ^2 test, $P = 0,02$), niskom Apgar vrijednosti u 1' manjom od 7 (Fisherov egzaktni test, $P = 0,01$), te s potrebom invazivnoga liječenja djeteta u ranoj neonatalnoj dobi u neonatalnoj jedinici intenzivnoga liječenja (χ^2 test, $P = 0,04$).

Kod većine djece tijekom praćenja epilepsije učinjen je i neuroimaging (magnetska rezonanca mozga - MR). Analizom MR slikovnoga prikaza mozga, značajno je češće neurorazvojno odstupanje kod djece s intrakranijskim krvarenjem koje je najčešće bilo u ranoj novorođenačkoj dobi (χ^2 test, $P = 0,003$), kod djece kod kojih je prisutna atrofija mozga (χ^2 test, $P = 0,001$), te kod onih kod kojih je vidljiva neka od razvojnih mana mozga, primjerice

hipoplazija CC-a i ostalo (Fisherov egzaktni test, $P = 0,01$). Djeca koja su imala uredan MR nalaz značajno manje su uz pojavu ranog epi napada kasnije imala neurorazvojno odstupanje (Tablica 6).

Tablica 6. Povezanost perinatalnih čimbenika s neurorazvojnim odstupanjem

Perinatalni čimbenici	Broj (%) ispitanika prema neurorazvojnom odstupanju			P*
	Odstupanje	Nema odstupanje	Ukupno	
Gestacijska dob				
> 37 tj. - < 42 tj., donošena djeca	9 (39,1)	15 (78,9)	24 (57,1)	0,009
< 37 tj., nedonošena djeca	14 (60,9)	4 (21,1)	18 (42,9)	
Spol				
Ž	11 (47,8)	8 (42,1)	19 (45,2)	0,71
M	12 (52,2)	11 (57,9)	23 (54,8)	
Centilna krivulja				
percentila iznad 90. centila - hipotrofična novorođenčad	1 (4,3)	2 (10,5)	3 (7,1)	0,41 [†]
percentila između 10. i 90. - eutrofična novorođenčad	14 (60,9)	14 (73,7)	28 (66,7)	
percentila manja od 10. centila hipertrofična novorođenčad	8 (34,8)	3 (15,8)	11 (26,2)	
Rodna masa				
normalne r. m. > 2500 g	10 (43,5)	15 (78,9)	25 (59,5)	0,02
male r. m. < 2500 g	13 (56,5)	4 (21,1)	17 (40,5)	
Apgar zbroj 1'				
7 i manje	14 (60,9)	18 (94,7)	32 (76,2)	0,01[†]
8 – 10	9 (39,1)	1 (5,3)	10 (23,8)	
Apgar zbroj 5'				
7 i manje	20 (87)	19 (100)	39 (92,9)	0,24
8 – 10	3 (13)	0	3 (7,1)	
Zbrinjavanje u JIL-u [‡]	17 (73,9)	8 (42,1)	25 (59,5)	0,04
Komplikacije pri porodu	18 (78,3)	14 (73,7)	32 (76,2)	> 0,99 [†]
Magnetska rezonanca (MR) mozga				
Uredan	5 (21,7)	15 (78,9)	20 (47,6)	<0,001
intrakranijalno krvarenje	14 (60,9)	3 (15,8)	17 (40,5)	0,003
atrofija mozga / promjene bijele tvari	12 (52,2)	1 (5,3)	13 (31)	0,001
hipoplazija CC-a [§] i ostalo	9 (39,1)	1 (5,3)	10 (23,8)	0,01[†]

* χ^2 test; [†]Fisherov egzaktni test; [‡]Zavod za neonatologiju i intenzivno liječenje; [§]corpus callosum;

Kod djece koja su imala promjene u EEG zapisu bilo kao nespecifične ili jasno epileptiformno patološko EEG nalaz nešto je više onih s neurorazvojnim odstupanjem, no s graničnom značajnošću. Glede etioloških obilježja djece s ranom epilepsijom značajnije češće neurorazvojno odstupanje je kod djece koja epilepsiju imaju u okviru nekoga od primarno genetičkih poremećaja kao i onih koji su iz bilo kojega razloga rođeni kao nedonoščad posebno niske rodne mase ispod 1500 grama (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$) (Tablica 7.)

Tablica 7. Povezanost neurorazvojnoga odstupanja s obzirom na EEG zapis i etiologiju epilepsije

Karakteristike epilepsije	Broj (%) ispitanika prema neurorazvojnog odstupanju			P*
	Odstupanje	Nema odstupanje	Ukupno	
EEG				
uredan; bez sigurnih specifičnih elemenata	13 (56,5)	16 (84,2)	29 (69)	0,05
nespecifični ili epileptiformno patološki	10 (43,5)	3 (15,8)	13 (31)	
Etiologija				
Nepoznata	5 (21,7)	7 (36,8)	12 (28,6)	<0,001[†]
strukturalna/metabolička (poremećaj razvoja moždane kore, neurokutani sindromi, angiomi i dr. tumori, infekcije, bolesti mozga, moždani udar i nasljedne metaboličke bolesti)	1 (4,3)	10 (52,6)	11 (26,2)	
Genetička	2 (8,7)	0	2 (4,8)	
u sklopu nedonošenosti/prigodna	15 (65,2)	2 (10,5)	17 (40,5)	
Dijagnoza epileptičke encefalopatije	5 (21,7)	0	5 (11,9)	0,05

* χ^2 test; [†]Fisherov egzaktni test

6. RASPRAVA

Cerebralni napadaj predstavlja kliničku ekspresiju abnormalnih, prekomjernih ili sinkronih izbijanja električkih impulsa, što se manifestira epileptičkim napadajima, a kao posljedica poremećaja stanica moždane kore, koje iz različitih razloga postaju "prepodražljive". Djeca s epilepsijom, osobito dojenčad, razlikuju se od odraslih, ne samo u kliničkim manifestacijama njihovih napadaja, već i u prisutnosti jedinstvenih uzoraka EEG-a, etiologija i odgovora na antiepileptičke lijekove. Nezreli mozak, osobito u novorođenčadi i male dojenčadi skloniji je pojavi epileptičkih napadaja, što može biti prvi, a možda i jedini klinički znak poremećaja središnjega živčanoga sustava kod djeteta. Zbog izrazite osjetljivosti mozga u tom razdoblju epilepsije predstavljaju važan uzrok neurološkoga morbiditeta. Epilepsija kao najčešći neurološki poremećaj u djece ima incidenciju od 33,3 do 82 slučajeva na 100 000 djece godišnje, dok kod dojenčadi iznosi 144 na 100 000 djece godišnje (4). Febrilni napadaji i neonatalni/prigodni napadaji, iako nisu epilepsija, relativno su česte vrste napadaja u dojenčadi i djece i predstavljaju markere rizika za kasniju pojavu epilepsije. Čimbenici koji imaju utjecaj na razvoj epilepsije uključuju prenatalne i perinatalne čimbenike rizika (gestacijsku dob, spol, trudnoću, porod, Apgar zbroj, komplikacije u trudnoći, komorbiditete) (36). Poznato je da su komorbiditeti često udruženi s pojavom napadaja u dojenačkoj dobi, a uključuju i kasnija neurorazvojna odstupanja u koja ubrajamo lakše poremećaje kognitivnih funkcija poput kašnjenja govornoga razvoja, raznih stupnjeva disgrafije, poremećaja pažnje i hiperaktivnosti, izvršnih funkcija i planiranja, psiholoških i bihevioralnih poremećaja (autizam, anksioznost, depresija, hiperaktivnost), mentalne retardacije različitoga stupnja, poremećaja senzornih funkcija (sljepoća, strabizam, gluhoća i naglušost...) pa sve do teških oblika poput cerebralne paralize. Neurorazvojnim odstupanjima općenito su podložnija neurorizična djeca, ona djeca koja su bila izložena prenatalnim, perinatalnim ili postnatalnim čimbenicima rizika. Neurorizično dijete nije uvijek i oštećeno dijete. Ono zahtijeva intenzivno praćenje psihomotornoga razvoja, po potrebi uvođenje određenih terapijskih postupaka. Terapijsko-habilitacijski postupci stimuliraju procese plastičnosti mozga i pridonose oporavku oštećene funkcije, pod uvjetom da su ti postupci rano započeti, pravilno usmjereni i stručno vođeni. Važnost ranoga otkrivanja neurorizične djece, prepoznavanja odstupanja od normalnoga razvoja, u svrhu uspješnoga liječenja i rehabilitacije neurorazvojnih odstupanja.

Cilj ovoga istraživanja je ispitati neurorazvojne ishode djece, koja su doživjela epileptički napadaj u prvoj godini života, te analizirati moguće čimbenike rizika iz prenatalnoga i perinatalnoga razdoblja s obzirom na određena obilježja napadaja i dijagnozu epileptičke encefalopatije. Istraživanjem su obuhvaćena 42 pacijenta s pojavom epileptičkih napadaja u prvoj godini života u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2018. godine do 31. prosinca 2019. godine u Klinici za pedijatriju, Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Analizom prenatalnih čimbenika rizika izdvaja se pojava infekcije majki tijekom trudnoće koja je zabilježena kod 19 (45 %) majki. Poznato je da vertikalni prijenos, definiran kao infekcija fetusa od majke domaćina je glavni uzrok pobola i smrtnosti u trudnoći. Megli i suradnici navode kako infekcije majke tijekom trudnoće, koje se prenose s majke na fetus imaju veliki utjecaj na pojavu napadaja kod dojenčadi (40).

Poznato je da upotreba lijekova u trudnoći posebno onih s učinkom na središnji živčani sustav, tako i drugih lijekova koja su potrebna za bolesna stanja u trudnoći (hipertenzija, dijabetes, depresija, infekcija...) predstavljaju rizični čimbenik za pojavu napadaja u dojenčadi (41). U našem istraživanju kod dojenčadi koji su doživjeli napadaj u prvoj godini života 27 (64 %) majki je tijekom trudnoće uzimalo lijekove.

Poznata je genetička penetrantnost epilepsije ili epileptičkih sindroma. Analizom obiteljske anamneze kod djece koja su prvi napadaj doživjela u prvoj godini života utvrđeno je kako obiteljska anamneza kod svega 5 (12 %) ispitanika bila pozitivna. Švedska studija pokazuje oko 30 % pozitivnih obiteljskih anamneza epilepsije (42). Literatura navodi da mali broj epilepsija ili epileptičkih sindroma nasljeđuje se izravno s roditelja na potomstvo i bitno je napomenuti da je takvo nasljeđivanje vrlo složeno i heterogeno (43). Ovako mali broj pozitivnih anamneza kod djece s konvulzivnim napadima u prvoj godini života očekivan je jer su rani napadi najčešće povezani s prenatalnim i perinatalnim čimbenicima rizika te nedonošenošću.

Perinatalni čimbenici rizika kao što su niska gestacijska dob i težina, invazivne mjere liječenja nedonoščadi u JIL-u, niski Apgar zbroj, značajno su povezani s pojavom epileptičkih napadaja u ranoj životnoj dobi (44). U našem istraživanju 18 (43 %) djece rođeno je kao nedonoščad, a konvulzivni napadaj imali su već u novorođenačkoj ili ranoj dojenačkoj dobi. Terminski je rođeno 24 (57 %) djece (percentila između 10. i 90.) koji su rano razvili konvulzivne napade. Analizom porođajne težine u našoj studiji je 25 (60 %) novorođenčadi

rođeno s tjelesnom težinom većom od 2500 g. U literaturi se navodi povezanost gestacijske dobi (< 37 tjedana) i niske porođajne težine ne samo s općim lošijim neurološkim ishodima već u značajnoj mjeri i ranijoj pojavi konvulzivnih napadaja (44). Smanjena porođajna težina (intrauterini zastoj u rastu) u terminske novorođenčadi također je povezana s češćom pojavu napadaja u dojenačkoj dobi (45), no studija nije našla povezanost vjerojatno radi maloga uzorka ispitanika.

Apgar zbroj kao rani pokazatelj vitalnosti novorođenčeta nakon poroda u prvoj i petoj minuti, koji je niži od 7, značajan je perinatalni čimbenik rizika (46). U studiji Hirfanoglu i suradnici navode kako u novorođenčadi kojima su rezultati Apgar testa bili niži od 7 u 33 % pacijenata u prvoj minuti, a 50 % u petoj minuti, doživjela napadaj u neonatalnom razdoblju (44). Ovaj podatak djelomično odgovara i našim rezultatima jer je kod 10 (24 %) novorođenčadi s niskim Apgar zbrojem u prvoj minuti došlo do ranoga razvoja konvulzivnih ataka.

Ističe se nešto veća incidencija pojave ranih konvulzija kod muške dojenčadi što je u skladu s rezultatima (55 %). Hirafoglu i suradnici u studiji koja je proučavala prediktivnu vrijednost perinatalnih čimbenika rizika za pojavu neonatalnih napadaja i epilepsije su 44,5 % djevojčice, 55,4 % dječaci, a oko 60 % pacijenata s napadajem bilo je rođeno u terminu, dok je 40 % bilo prijevremeno rođeno, što je gotovo identično s našim rezultatima (44).

Potrebu za ranim zbrinjavanjem u JIL-u imalo je 25 (60 %) novorođenčadi, a komplikacije pri porodu (perinatalna asfiksija, intrakranijalno krvarenje) bilježe se u 32 (76 %) djece. Perinatalne komplikacije u literaturi navode se kao najčešći uzrok neonatalnih napadaja, od kojih se posebno izdvaja perinatalna asfiksija kao najčešći uzrok neonatalnih napadaja, čineći oko 40 % svih slučajeva (47). U kombinaciji s drugim oblicima perinatalnih cerebralnih ishemijskih događaja kao što su intrakranijalno krvarenje ili infarkt, cerebrovaskularna bolest čini 50 % do 60 % svih napadaja u terminske novorođenčadi i nedonoščadi (44). Prema slikovnom prikazu mozga MR-om u našem istraživanju intrakranijalno krvarenje imalo je 17 (41 %) novorođenčadi, a atrofiju mozga / sa ili bez promjena bijele tvari imalo ih je 13 (31 %).

Semiologija epileptičkoga napadaja u dojenčadi je elementarnija u usporedbi s adolescentima i odraslima, gdje je EEG neophodan za proučavanje same semiologije napadaja (48). S obzirom na semiologiju napadaja nespecifično izmijenjen ili epileptiformno patološki EEG nalaz ima 13 (31 %) ispitanika, dok je u literaturi zabilježeno 16 % ispitanika koji su imali

epileptiformno patološki EEG (49). Ako razdvojimo tipove EEG zapisa u našoj studiji također je oko 15 % pacijenata ima jasno izmijenjan EEG zapis u smislu epileptiformno patološkoga nalaza.

Neurorazvojna odstupanja bilježimo kod 23 (55 %) ispitanika, dok kod 45 % ispitanika nisu zabilježena odstupanja u kasnijem neurorazvoju. Datta i suradnici navode kako je oko polovice djece, kao i u našoj studiji, s početkom napadaja u prvoj godini života imalo povoljnu neurorazvojnu prognozu, tj. 21 (53 %) od 40 ispitanika imao kašnjenje u razvoju (50). Također, ovaj podatak sličan je studijama koje je proveo Matsumoto sa suradnicima, a koje su istraživale dugoročni ishod napadaja u prvoj godini nakon rođenja (51). Poznato je da su odstupanja u neurorazvoju česta u djece koja su doživjela rani cerebralni napadaj, pri čemu je istaknut usporen kognitivni razvoj i bihevioralna odstupanja u smjeru poremećaja pažnje / hiperaktivnosti kod 125 (25 %) djece (52). Ovo istraživanje ne poklapa se s rezultatima našega istraživanja koje pokazuje odstupanje u kognitivnom razvoju 14 od 23 (61 %) pacijenata, a bihevioralno odstupanje imalo je 8 od 23 (35 %) pacijenata. U restrospektivnoj kotortnoj studiji koju je provela Elgendy sa suradnicima proučavana su djeca koja su doživjela cerebralni napadaj posljedično moždanom inzultu u dojenačkoj dobi te navodi kako nakon 2 godine, 16 % njih imalo je značajna neurorazvojna kašnjenja, od čega je petero dojenčadi razvilo hemiplegičnu cerebralnu paralizu, a jedno dijete spastičnu kvadriplegiju (53). Utjecaj cerebralnih napadaja na razvoj govora izvijestili su i Mehta B i suradnici (54). Odstupanje u motornom razvoju imalo je 15 od 23 (65 %) ispitanika, u govornom razvoju kod njih 16 od 23 (70 %).

Pojedini neurorizični čimbenici nemaju isto prognostičko značenje u odnosu na kasnija neurorazvojna odstupanja. Ishod je nepovoljniji ako su neurorizični čimbenici udruženi (55). Intrauterine i perinatalne komplikacije, kao i sama nedonešenost mogu imati štetne učinke na mozak u razvoju tijekom kritičnoga razdoblja (44). Kronične bolesti majke kao i okolišni čimbenici, uključujući pretilost, gestacijski dijabetes, preeklampsiju, pušenje, zagađenje, nizak socioekonomski status, depresiju, psihosocijalni stres, autoimune bolesti, astma, infekcija utječu na neurorazvoj dojenčeta. Ova upalna stanja majke igraju ključnu ulogu u imunološkoj aktivaciji tijekom trudnoće kroz posteljicu i nezrelu krvno-moždanu barijeru kako bi uzrokovala disfunkciju u fetalnom mozgu u razvoju i potaknula dijete da bude podložno budućim oštećenjima aktivacijom mikroglije i epigenetskim promjenama, manifestirajući spektar različitih neurorazvojnih odstupanja (37). Višestruka epidemiološka

studija koristeći podatke iz Helsinkija i Danske, također je identificirala povezanost između infekcije majke tijekom trudnoće ili imunološke aktivacija tijekom trudnoće povezana s rizikom za niz neurorazvojnih poremećaja među potomstvom (56). U našem istraživanju neurorazvojno odstupanje je vidljivo kod 12-ero djece (52 %) čije majke su imale infekciju kao komplikaciju tijekom trudnoće. Rezultati studije su u korelaciji s rezultatima našega istraživanja, da je izloženost infekciji tijekom trudnoće, povezana s povećanim rizikom za neurorazvojni morbiditet kod potomaka.

Povećana izloženost lijekovima onih s učinkom na središnji živčani sustav, tako i drugih lijekova koja su potrebna za bolesna stanja u trudnoći (hipertenzija, dijabetes, depresija, infekcija...) potencijalno oštećuju plod intrauterino te mogu dovesti do razlika u ranim ishodima fetusa u razvoju. Fetus u razvoju, čije majke tijekom trudnoće koriste lijekove koji utječu na središnji živčani sustav, izložen je lijekovima putem prijenosa posteljice. Ukoliko je uporaba takve vrste lijekova nužna tijekom trudnoće, njihova prisutnost može proizvesti teratogene učinke i utjecati na neurorazvoj djeteta (57). Primjerice, Uguz u svojoj studiji navodi kako je primjena lijekova za određena bolesna stanja u trudnoći (depresija) povezana s peterostrukim povećanjem rizika od neonatalnih napadaja. (58). U našem istraživanju uočavamo da je neurorazvojno odstupanje značajnije učestalije kod upotrebe lijekova u trudnoći koji potencijalno oštećuju plod intrauterino, kako navodi i studija.

Analiza više kliničkih obilježja kao što su potreba reanimacije, niski Apgar zbroj, zbrinjavanje u JIL-u osjetljivi su pokazatelji za budući globalni neurološki ishod (44). Knight i suradnici navode povećanu prevalenciju neurorazvojnih odstupanja (kognitivnih, motoričkih ili oboje) u djece zbrinute u JIL-u. Djeca su imala odstupanja u razvoju na području govora, deficit pažnje i poremećaj ponašanja, problem s izvršnim funkcioniranjem, školskom spremnošću i/ili akademskim uspjehom te motoričkim sposobnostima (fino i grubo motoričko funkcioniranje) (59). U našem istraživanju, također se uočava značajna povezanost neurorazvojnoga odstupanja kod djece koja su bila zbrinuta u JIL-u.

Prijevreteni porod povezan je sa slabijim neurorazvojnim ishodom koji uključuje smanjene kognitivne sposobnosti, motoričke deficite, cerebralnu paralizu te oštećenja vida i sluha. Ti se rizici povećavaju sa smanjenjem gestacijske dobi. Problemi u ponašanju kao što su anksioznost, depresija, poremećaji iz spektra autizma i ADHD također se povezuju s prijevremenim porođajem (60). Sljedeća literatura (Hee Chung i suradnici) navodi kako veća gestacijska dob pri rođenju i veća porođajna težina povezani su s manjim rizikom od

kašnjenja u razvoju (61). Podatci iz literature se poklapaju s rezultatima ovoga rada, neurorazvojno odstupanje značajno je povezanost s nedonošenošću, te malom rodnom masom (< 2500 g).

Slikovne pretrage poput CT i MR mozga važni su dodatci kliničkom pregledu i EEG-u u procjeni etiologije napadaja. Populacija dojenčadi s nastupom napadaja u prvoj godini života uglavnom predstavlja složene fenotipove koji su obično povezani sa strukturnim abnormalnostima mozga. Identifikacija specifičnih elektrokliničkih sindroma vrlo je teška u ranoj dojenačkoj dobi (62). U našem istraživanju prema MR nalazu, pozitivni nalazi koji pokazuje neka odstupanja prisutni su u 52 % pacijenata s neurorazvojnim odstupanjima, od kojih intrakranijalno krvarenje imalo je 17 (41 %) novorođenčadi, atrofiju mozga / promjene bijele tvari imalo njih 13 (31 %), dok je njih 24 % imalo hipoplaziju CC-a i ostale promjene. U populacijskoj studiji Eltzea i suradnika provedenoj u Londonu, MR nalazi su pokazali pozitivne nalaze u čak 7 % ispitanika, a u 21% djece s pojavom napadaja u dojenačkoj dobi bili su od jasnoga etiološkoga značaja. To je uključivalo odgođenu mijelinizaciju, nedostatak mase bijele tvari, tanki korpus kalozum ili arahnoidne ciste (63). Uspoređujući s istraživanjem Hirfanoglu i suradnika, intrakranijalno krvarenje navodi se kao značajan rizični čimbenik kod 38 % za lošiji neurorazvojni ishod (44). Abnormalni nalaz EEG-a i abnormalni MR nalaz pokazatelji su lošijega neurorazvojnoga ishoda (64), dok u našem istraživanju nespecifični ili epileptiformnopatološki EEG nalaza je prisutan u nešto više ispitanika s neurorazvojnim odstupanjem, no s graničnom značajnošću što je vjerojatno zbog manjeg broja ispitanika, te ovo zahtjeva proširenje studije na veći broj godina kako bi se obuhvatilo više djece. U dojenčadi s napadajima abnormalni neurorazvojni ishod može se objasniti strukturnom abnormalnošću mozga, no ista se može pojaviti i kasnije od početka napadaja kao što su infekcija središnjega živčanoga sustava, trauma ili vaskularna oštećenja (62).

Epileptička encefalopatija sindrom je teške epilepsije s ranim početkom, gdje se učestali cerebralni napadaji povezuju s odstupanjima u neurorazvoju. U literaturi se navodi da većina dojenčadi s epileptičkom encefalopatijom često je povezana s lošim ishodima napadaja i posljedičnim oštećenjem razvoja (63). Ranija dijagnoza epileptičke encefalopatije u konačnici će imati i lošiji neurorazvojni ishodi (65). U ovoj studiji je kod 11,9 % djece došlo do razvoja epileptičke encefalopatije, te postoji također povezanost epileptičke encefalopatije s lošijim neurorazvojnim ishodom, no s graničnom značajnošću što je vjerojatno zbog manjega broja ispitanika.

S obzirom na etiologiju napadaja, većina napadaja u novorođenčadi su simptomatski/prigodni i ukazuju na neurološku disfunkciju. Etiologija napadaja u literaturi navodi se kao jedini prediktor kasnijega ishoda. U kanadskoj populacijskoj studiji praćeno je 88 djece nakon prigodnih neonatalnih napadaja, a 27 % preživjelih kasnije je razvilo epilepsiju i imalo lošiji neurološki ishod. Isti podatak navodi se u drugoj literaturi u kojoj se pronalazi da je 50,9 % pacijenata s neurorazvojnim oštećenjem imalo prigodnu/simptomatsku epilepsiju (66). Prospektivna kohortna studija Glass i suradnika navodi kako klinički profil i neurorazvojni ishod prigodnih/simptomatskih napadaja utječe na lošiji neurorazvojni ishod u djece. Neonatalna epilepsija bila je prisutna u 13 %, zbog epileptičke encefalopatije / sindroma genetske epilepsije u 6 % i kongenitalne malformacije mozga u 4 % (67). Razvojni ishod bio je znatno lošiji u simptomatskoj skupini (68). S obzirom na etiologiju, podatci u literaturi odgovaraju našim rezultatima, odnosno značajno češće neurorazvojno odstupanje bilježi se kod genetičke etiologije i u sklopu nedonošenosti/prigodna.

Intelektualno zaostajanje u raznim stupnjevima česti je neurorazvojni poremećaj, a genetska heterogenost toga poremećaja zahtijeva odgovarajuće genetičke analize za potvrdu etiologije (69). Iako je etiologija epilepsije kod mnogih bolesnika nejasna, sve je više dokaza o postojanju genetičkih promjena kod epilepsije i neurorazvojnih poremećaja. To uključuje kromosomske abnormalnosti, varijacije broja kopija i mutacije na razini jednog gena (70).

7. ZAKLJUČCI

Temeljem provedenoga istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. pozitivna obiteljska anamneza epilepsije nije značajna kao faktor rizika kod cerebralnih napadaja u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi zbog specifične etiologije istih
2. prenatalni čimbenici rizika kao što su bolesti i infekcije tijekom trudnoće te uporaba lijekova u trudnoći imaju važnu ulogu u kasnijem morbiditetu dojenčadi kao što su i čimbenik rizika za pojavu epileptičkih napadaja u prvoj godini života
3. perinatalni čimbenici rizika kao što su niska gestacijska dob, niski Apgar zbroj i niska porođajna težina značajno utječu na pojavnost epileptičkih napadaja u prvoj godini života
4. neurorazvojna odstupanja veća su kod dojenčadi koja su u etiologiji ranih konvulzivnih napadaja imala intrakranijsko krvarenje i neki od oblika asfiksije u ranoj novorođenačkoj dobi najčešće u sklopu kratkog trajanja gestacije i porođajne težine ispod 1500 grama
5. neurorazvojna odstupanja težega su oblika i udružena (motorička, kognitivna, bihevioralna) kod epilepsije genetičke etiologije kao i kod djece s pridruženim razvojnim manama mozga
6. nešto manje od polovice djece koja su doživjela cerebralni napadaj u prvoj godini života imat će uredan daljnji neurorazvoj

8. SAŽETAK

Cilj: Ispitati neurorazvojne ishode djece, koja su doživjela epileptički napadaj u prvoj godini života, te analizirati čimbenike rizika iz prenatalnoga i perinatalnoga razdoblja s obzirom na određena obilježja napadaja i dijagnozu epileptičke encefalopatije.

Nacrt studije: povijesno kohortno istraživanje

Ispitanici i metode: Istraživanjem su obuhvaćena 42 pacijenta s pojavom epileptičkih napadaja u prvoj godini života u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2018. godine do 31. prosinca 2019. godine u Klinici za pedijatriju, KBC Osijek.

Rezultati: Neurorazvojna odstupanja bilježe se kod 23 ispitanika, u motornom razvoju kod 15 ispitanika, u govornom razvoju kod 16 te u kognitivnom razvoju 14 ispitanika. Bihevioralno odstupanje imalo je 8 ispitanika. Neurorazvojna odstupanja bilježe se kod djece čije majke su imale održavanu trudnoću ili su koristile lijekove u trudnoći. Analizom perinatalnih čimbenika rizika neurorazvojno odstupanje značajno je povezano s nedonošenosti, malom rodnom masom (< 2500 g), niskom Apgar vrijednosti u 1' (≤ 7), te s potrebom invazivnoga liječenja u ranoj neonatalnoj dobi. Analizom MR-a mozga, značajno je češće neurorazvojno odstupanje kod djece s intrakranijskim krvarenjem u ranoj novorođenačkoj dobi, djece s atrofijom mozga, te kod onih s razvojnom manom mozga. Glede etioloških obilježja epilepsije, značajnije je češće neurorazvojno odstupanje kod djece koja epilepsiju imaju u okviru nekog od primarno genetičkih poremećaja kao i onih koji su rođeni kao nedonoščad.

Zaključak: Čimbenici rizika koji djeluju u prenatalnom i perinatalnom razdoblju u djece s epi napadajem u prvoj godini života, utječu na neurorazvojni ishod. Neurorazvojna odstupanja težega su oblika i udružena kod epilepsije genetičke etiologije i kod djece s pridruženim razvojnim manama mozga.

Ključne riječi: cerebralni napadaj; dojenčad; neurorazvojno odstupanje; neurorizični čimbenici

9. SUMMARY

Objectives: To examine the neurodevelopmental outcomes of children who experienced an epileptic seizure in the first year of life, and to analyse risk factors from the prenatal and perinatal period with regard to certain characteristics of seizures and the diagnosis of epileptic encephalopathy.

Study Design: retrospective cohort study

Patients and Methods: The research included 42 patients with the onset of epileptic seizures in the first year of life in the period from January 1, 2018 until December 31, 2019 in the Pediatric Clinic of KBC Osijek.

Results: Neurodevelopmental delay were noted in 23 patients, motor developmental delay in 15 patients, speech developmental delay in 16 and in cognitive developmental delay in 14 patients. 8 patients had a behavioral deviation. Neurodevelopmental delays are recorded in children whose mothers had a sustained pregnancy or used medications during pregnancy. Analysing perinatal risk factors, neurodevelopmental delay is significantly associated with prematurity, low birth weight (< 2500 g), low Apgar score in 1' (≤ 7), and with the need for invasive treatment in the early neonatal age. According to brain MR analysis, neurodevelopmental delay is significantly more common in children with intracranial hemorrhage in the early neonatal age, children with brain atrophy, and in those with developmental brain defects. Regarding the etiological characteristics of epilepsy, neurodevelopmental delay is more significant in children who have epilepsy as part of one of the primarily genetic disorders, as well as in those who were born prematurely.

Conclusion: Risk factors acting in the prenatal and perinatal period in children with epileptic seizures in the first year of life affect the neurodevelopmental outcome. Neurodevelopmental delay is more severe and associated with epilepsy of genetic etiology and in children with associated developmental defects of the brain.

Key words: infants; neurodevelopmental delay; neurorisk factors; seizure

10. LITERATURA

1. Cowan LD. The epidemiology of the epilepsies in children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002;8(3):171-81
2. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, i sur. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):522-530.
3. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet.* 2006;367(9509):499-524.
4. Symonds JD, Elliott KS, Shetty J, Armstrong M, Brunklaus A, Cutcutache I, i sur. Early childhood epilepsies: epidemiology, classification, aetiology, and socio-economic determinants. *Brain.* 2021;144(9):2879-2891.
5. Fine A, Wirrell EC. Seizures in Children. *Pediatr Rev.* 2020;41(7):321-347.
6. Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ, Lund Søråas C, Berntsen A, Magnus P, i sur. Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study. *Pediatrics.* 2017;139(5):e20163908.
7. Barišić N, Prpić I, Sabol Z, Cvitanović Šojat Lj, Gjerga Juraški R, Novak M, i sur. Epileptički napadaji - dijagnostički i terapijski postupci i razine zbrinjavanja u pedijatriji. *Paediatrica Croatica.* 2016;60(3):52-66.
8. UpToDate. Etiology and prognosis of neonatal seizures. Dostupno na adresi: https://www.uptodate.com/contents/etiology-and-prognosis-of-neonatal-seizures?topicRef=6203&source=see_link#H3. Datum pristupa: 15.06.2023.
9. Sarmast ST, Abdullahi AM, Jahan N. Current Classification of Seizures and Epilepsies: Scope, Limitations and Recommendations for Future Action. *Cureus.* 2020;12(9):e10549.
10. Marderšić D, Barić I, Batinić D, Beck Dvoržak M, Boranić M, Dekaris D, i sur. *Pedijatrija. 7. dopunjeno izdanje.* Zagreb: Školska knjiga; 2003.
11. Delin S, Sabol F, Sabol Z. Paroksizmalni neepileptički poremećaji u dječjoj i adolescentnoj dobi. *Liječnički vjesnik.* 2023;145(1):241-255.
12. Huff JS, Murr N. Seizure. 2023 Feb 7. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430765/>. Datum pristupa: 15.06.2023.

13. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmshurst JM, Specchio N, Riney K, i sur. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1349-1397.
14. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, i sur. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521.
15. Scheffer IE, Liao J. Deciphering the concepts behind "Epileptic encephalopathy" and "Developmental and epileptic encephalopathy". *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;24:11-14.
16. Gjergja Juraški R, Barišić N, Kovač Šižgorić M, Prpić I. Smjernice za farmakoterapiju epilepsija u djece i adolescenata Hrvatskog društva za dječju neurologiju HLZ-a. *Liječnički vjesnik*. 2019;141(7-8):181-181.
17. Barišić N. Cerebralni napadaji i epilepsije/epileptički sindromi. U: Barišić N. i suradnici. *Pedijatrijska neurologija*. 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2009;205-294.
18. Moosa ANV. Antiepileptic Drug Treatment of Epilepsy in Children. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2019;25(2):381-407.
19. Tomasović M, Mišetić I, Skelin Glavaš A, Jelovina I. Neurorazvojni poremećaji: izazovi i mogućnosti. *Liječnički vjesnik*. 2023;145(1):219-225.
20. Peralta-Carcelen M, Schwartz J, Carcelen AC. Behavioral and Socioemotional Development in Preterm Children. *Clin Perinatol*. 2018;45(3):529-546.
21. Ljutić T. Najčešći čimbenici perinatalnog oštećenja središnjeg živčanog sustava. *Hrvatska revija za rehabilitacijska istraživanja*. 2013;49(2):158-171.
22. Matijević V. Neurorizično dijete. *Fizikalna i rehabilitacijska medicina*. 2015;27(1-2):133-142.
23. Tomasović S, Predojević M. Neurorazvojni poremećaji i mogućnost njihovog prenatalnog probira. *Acta medica Croatica*. 2015;69(5):415-420.
24. Misirliyan SS, Boehning AP, Shah M. Development Milestones. 2023 Mar 16. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.

Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557518/>. Datum pristupa: 15.06.2023.

25. Villagomez AN, Muñoz FM, Peterson RL, Colbert AM, Gladstone M, MacDonald B, i sur; Brighton Collaboration Neurodevelopmental Delay Working Group. Neurodevelopmental delay: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2019;37(52):7623-7641.
26. Gerber RJ, Wilks T, Erdie-Lalena C. Developmental milestones: motor development. *Pediatr Rev*. 2010;31(7):267-76.
27. Karabeg E, Čatibušić-Hadžagić F, Karabeg E. Neurorazvojni ishod dojenčadi s perinatalnim rizičnim čimbenicima u primarnoj pedijatrijskoj praksi. *Paediatr Croat*. 2013;57:121-126.
28. Ljubešić, M., Capanec, M., Ivšac Pavliša, J., Šimleša, S. Predjezična i rana jezična komunikacija: obilježja prijelaznog stadija u djece s perinatalnim oštećenjem mozga. *Hrvatska revija za rehabilitacijska istraživanja*. 2009;45(1):15-29.
29. Mejaški-Bošnjak, V. Dijagnostički pristup ranom otkrivanju neurorazvojnih odstupanja. *Paediatrica Croatica*. 2007;51(1):105-110.
30. Scharf RJ, Scharf GJ, Stroustrup A. Developmental Milestones. *Pediatr Rev*. 2016;37(1):25-37.
31. Wilks T, Gerber RJ, Erdie-Lalena C. Developmental milestones: cognitive development. *Pediatr Rev*. 2010;31(9):364-7.
32. Peralta-Carcelen M, Schwartz J, Carcelen AC. Behavioral and Socioemotional Development in Preterm Children. *Clin Perinatol*. 2018;45(3):529-546.
33. Duncan AF, Matthews MA. Neurodevelopmental Outcomes in Early Childhood. *Clin Perinatol*. 2018;45(3):377-392.
34. Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards JW, Kleinman KP, Oken E, Gillman MW. Infant growth and child cognition at 3 years of age. *Pediatrics*. 2008;122(3):e689-95.
35. Mejaški Bošnjak V, Mujkić A. Vodič za praćenje razvoja djeteta GMCD (Guide for Monitoring Child Development). *Epoha zdravlja*. 2018;10(1):11-12.
36. Ljutić T, Joković Oreb I, Nikolić B. Učinak ranog integracijskog programa na motorički razvoj djeteta s neurorazvojnim rizikom. *Hrvatska revija za rehabilitacijska istraživanja*. 2012;48(2):55-65.

37. Han VX, Patel S, Jones HF, Nielsen TC, Mohammad SS, Hofer MJ, i sur. Maternal acute and chronic inflammation in pregnancy is associated with common neurodevelopmental disorders: a systematic review. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):71.
38. Marušić M. i sur. *Uvod u znanstveni rad u medicini*. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
39. Ivanković D. i sur. *Osnove statističke analize za medicinare*. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
40. Megli CJ, Coyne CB. Infections at the maternal-fetal interface: an overview of pathogenesis and defence. *Nat Rev Microbiol*. 2022;20(2):67-82.
41. Patel SI, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy: an update. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016;9(2):118-29
42. Sidenvall R, Forsgren L, Heijbel J. Prevalence and characteristics of epilepsy in children in northern Sweden. *Seizure*. 1996;5(2):139-46.
43. Lesca G, Depienne C. Epilepsy genetics: the ongoing revolution. *Rev Neurol (Paris)*. 2015;171(6-7):539-57.
44. Hirfanoglu T, Ozturk Z, Gokdogan GS, Hirfanoglu IM, Onal EE, Turkyilmaz C, i sur. Neonatal Seizures and Future Epilepsy: Predictive Value of Perinatal Risk Factors, Electroencephalography, and Imaging. *J Pediatr Neurosci*. 2020;15(3):190-198.
45. Glass HC, Sullivan JE. Neonatal seizures. *Curr Treat Options Neurol*. 2009;11(6):405-13.
46. Gururaj AK, Sztrihá L, Bener A, Dawodu A, Eapen V. Epilepsy in children with cerebral palsy. *Seizure*. 2003;12(2):110-4.
47. Jonsson M, Ågren J, Nordén-Lindeberg S, Ohlin A, Hanson U. Neonatal encephalopathy and the association to asphyxia in labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(6):667.e1-8.
48. Park JT, Fernandez-Baca Vaca G. Epileptic seizure semiology in infants and children. *Seizure*. 2020;77:3-6.
49. Glass HC, Shellhaas RA, Wusthoff CJ, Chang T, Abend NS, Chu CJ, i sur; Neonatal Seizure Registry Study Group. Contemporary Profile of Seizures in Neonates: A Prospective Cohort Study. *J Pediatr*. 2016;174:98-103.e1.
50. Datta AN, Wirrell EC. Prognosis of seizures occurring in the first year. *Pediatr Neurol*. 2000;22(5):386-91.

51. Matsumoto A, Watanabe K, Sugiura M, Negoro T, Takaesu E, Iwase K. Etiologic factors and long-term prognosis of convulsive disorders in the first year of life. *Neuropediatrics*. 1983;14:231-4.
52. Fine A, Wirrell EC. Seizures in Children. *Pediatr Rev*. 2020;41(7):321-347.
53. Elgendy MM, Puthuraya S, LoPiccolo C, Liu W, Aly H, Karnati S. Neonatal stroke: Clinical characteristics and neurodevelopmental outcomes. *Pediatr Neonatol*. 2022;63(1):41-47.
54. Mehta B, Chawla VK, Parakh M, Parakh P, Bhandari B, Gurjar AS. EEG Abnormalities in Children with Speech and Language Impairment. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(7):CC04-7.
55. Karabeg E, Čatibušić-Hadžagić F, Karabeg E. Neurorazvojni ishod dojenčadi s perinatalnim rizičnim čimbenicima u primarnoj pedijatrijskoj praksi. *Paediatr Croat*. 2013;57:121-126.
56. Edlow AG, Castro VM, Shook LL, Haneuse S, Kaimal AJ, Perlis RH. Sex-Specific Neurodevelopmental Outcomes Among Offspring of Mothers With SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy. *JAMA Netw Open*. 2023;6(3):e234415.
57. Avachat C, Barry JM, Lyu X, Sherwin CM, Birnbaum AK. Management of Anti-Seizure Medications during Pregnancy: Advancements in The Past Decade. *Pharmaceutics*. 2022;14(12):2733.
58. Uguz F. The Use of Antidepressant Medications During Pregnancy and the Risk of Neonatal Seizures: A Systematic Review. *J Clin Psychopharmacol*. 2019;39(5):479-484.
59. Knight LMJ, King AA, Strouse JJ, Tanabe P. Pediatric Neurodevelopmental Delays in Children 0 to 5 Years of Age With Sickle Cell Disease: A Systematic Literature Review. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2021;43(3):104-111.
60. Suman V, Luther EE. Preterm Labor. 2022 Aug 8. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536939/>. Datum pristupa: 15.06.2023.
61. Hee Chung E, Chou J, Brown KA. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants: a recent literature review. *Transl Pediatr*. 2020;9(1):S3-S8.
62. Hirvonen M, Ojala R, Korhonen P, Haataja P, Eriksson K, Gissler M, i sur. The incidence and risk factors of epilepsy in children born preterm: A nationwide register study. *Epilepsy Res*. 2017;138:32-38.

63. Eltze CM, Chong WK, Cox T, Whitney A, Cortina-Borja M, Chin RF, i sur. A population-based study of newly diagnosed epilepsy in infants. *Epilepsia*. 2013;54(3):437-45.
64. Soni V, Singhi P, Saini AG, Malhi P, Ratho RK, Mishra B, i sur. Clinical profile and neurodevelopmental outcome of new-onset acute symptomatic seizures in children. *Seizure*. 2017;50:130-136.
65. Datta AN, Wirrell EC. Prognosis of seizures occurring in the first year. *Pediatr Neurol*. 2000;22(5):386-91.
66. Masri A, Badran E, Hamamy H, Assaf A, Al-Qudah AA. Etiologies, outcomes, and risk factors for epilepsy in infants: a case-control study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2008;110(4):352-6.
67. Glass HC, Shellhaas RA, Wusthoff CJ, Chang T, Abend NS, Chu CJ; Neonatal Seizure Registry Study Group. Contemporary Profile of Seizures in Neonates: A Prospective Cohort Study. *J Pediatr*. 2016;174:98-103.e1.
68. Vanderlinden L, Lagae LG. Clinical predictors for outcome in infants with epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2004;31(1):52-5.
69. Hiraide T, Tanaka T, Masunaga Y, Ohkubo Y, Nakashima M, Fukuda T, i sur. Global developmental delay, systemic dysmorphism and epilepsy in a patient with a de novo U2AF2 variant. *J Hum Genet*. 2021;66(12):1185-1187.
70. Shimizu H, Morimoto Y, Yamamoto N, Tayama T, Ozawa H, Imamura A. Overlap Between Epilepsy and Neurodevelopmental Disorders: Insights from Clinical and Genetic Studies. In: Czuczwar SJ, editor. *Epilepsy* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022 Apr 2. Chapter 4. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580619/>. Datum pristupa: 15.06.2023.

11. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Anja Štefić

Medicinski fakultet Osijek

J. Huttlera 4, 31000 Osijek

E-mail: anjastefic@icloud.com

Datum i mjesto rođenja: 12. 01. 1997., Čakovec

Kućna adresa: J. Slavenskog 20, 40328 Donja Dubrava

Mobilni telefon: 098 604 948

OBRAZOVANJE:

2017. – danas: Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij Medicina, Medicinski fakultet Osijek, Osijek

2015. – 2017.: Odjel za kemiju, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek

2011. – 2015.: Srednja škola Prelog – opća gimnazija, Prelog

2003. – 2011.: Osnovna škola Donja Dubrava, Donja Dubrava

OSTALE AKTIVNOSTI:

2023. aktivno sudjelovanje na 5. studentskom kongresu “OSCON“ u Osijeku

2022. / 2023. aktivni član Studentske sekcije za anesteziologiju

2022. pasivno sudjelovanje na 1. simpoziju „Organizirajmo zdravlje“ u Osijeku