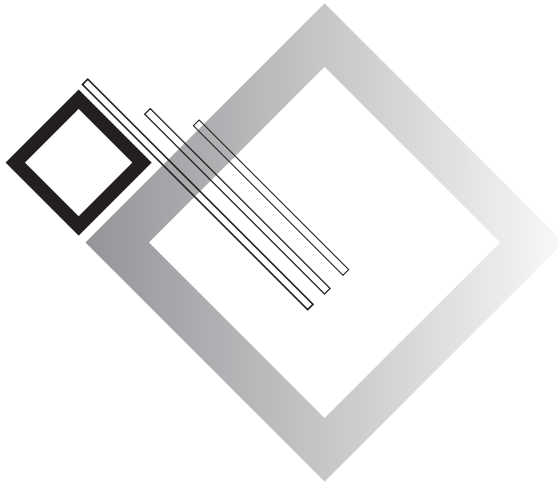


فهرست

پیشگفتار	۷
فصل ۱: مقدمه	۹
فصل ۲: علل تشنج در نوزادان	۱۱
فصل ۳: انواع تشنج در نوزادان	۲۵
فصل ۴: تشخیص های افتراقی تشنج نوزادان	۳۱
فصل ۵: اقدامات تشخیصی در تشنج نوزادان	۳۷
فصل ۶: EEG & aEEG	۴۱
فصل ۷: تصویربرداری سیستم عصبی در تشنج نوزادان	۵۷
فصل ۸: درمان	۶۹
فصل ۹: پیش آگهی تشنج نوزادی	۸۳
اختصارات	۹۱
واژه یاب	۹۳



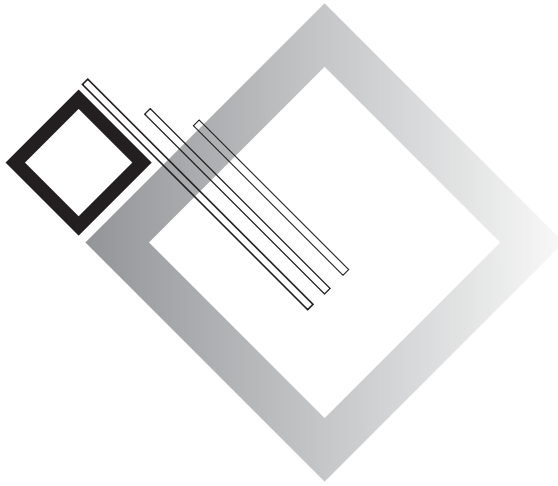
پیشگفتار

از آنجا که مغز در حال تکامل نوزاد، استعداد ویژه‌ای به بروز تشنج در پاسخ به عوامل آسیب‌زا دارد، تشنج در این دوره بیش از هر زمان دیگری از زندگی رخ می‌دهد و از طرفی تشخیص تشنج نوزادی به دلیل عدم وجود تظاهرات بالینی کلاسیک و نیز عدم تطابق بین نمای الکتریکی و بالینی در بسیاری موارد، چالش برانگیز بوده و نیاز به دقت ویژه دارد. تظاهرات بالینی تشنج نوزادان متغیر و اغلب غیر اختصاصی هستند و از طرفی، اکثر تشنجهایی که با EEG و ویدئومانیتورینگ مشخص می‌شوند، علائم بالینی آشکاری ندارند، این موارد منجر به نادیده گرفتن تشنج و یا تشخیص بیش از حد تشنج در نوزادان می‌شود. از آنجا که درمان بی‌مورد و بدون اندیکاسیون موارد شبه تشنج با داروهای بالقوه آسیب‌رسان ضد تشنج و یا برعکس، عدم تشخیص و درمان به موقع تشنج‌های واقعی، هر دو می‌توانند با مشکلات جدی عصبی در آینده همراه باشند، به جهت یکسان‌سازی عملکرد در کلیه مراکز، در ارتباط با اقدامات لازم در تشنج نوزادی و اندیکاسیون‌ها، نوع و طول دوره درمان و... تصمیم به تدوین یک منبع جامع برای تشخیص و درمان تشنج در دوره نوزادی، بر اساس منابع معتبر و با کمک اساتید برجسته دانشگاه در سطح کشور، گرفتیم.

همچنین از اساتید بزرگوار آقای دکتر سید ابوالفضل افجه فوق تخصص نوزادان، آقای دکتر محمد باقر حسینی فوق تخصص نوزادان، آقای دکتر آرش بردبار فوق تخصص نوزادان و خانم دکتر پروانه کریم‌زاده فوق تخصص اعصاب اطفال که با نظرات عالمانه خود ما را در ویرایش این کتاب راهنمایی کردند کمال تشکر را دارم.

دکتر ماندانا کشاکی

فوق تخصص نوزادان و پری‌ناتولوژی



فصل ۱

مقدمه

تشنج تظاهری بالینی از یک یا چند اختلال در عملکرد نورولوژیک است. (۱ و ۲)
وقوع تشنج نوزادی ممکن است اولین و شاید تنها علامت بالینی اختلال در سیستم عصبی مرکزی (CNS) در نوزاد باشد، همچنانکه می‌تواند نشان دهنده وجود یک علت بالقوه قابل درمان بوده و ارزیابی فوری برای تعیین علت و درمان اختصاصی علت زمینه‌ای ضروری خواهد بود (۳).

شیوع تشنج در دوره نوزادی بیشتر از هر زمان دیگری در طول زندگی است. در مقایسه با تشنج در سنین بالاتر، تشنج نوزادان از نظر علت، نشانه‌های بالینی، علائم الکتروآنسفالوگرافی، پاسخ به داروهای ضد تشنج و پیامد متفاوت است (۲).

تخمین‌های فعلی از شیوع تشنج در نوزادان ۱ تا ۳/۵ در هر ۱۰۰۰ تولد زنده است (۵) که این میزان در نوزادان نارس حتی بیشتر است (تا ۱۰ برابر) و در پسرها شایع‌تر از دخترها دیده می‌شود. تشنج در نوزادان بیشتر در هفته اول زندگی (تقریباً ۷۰٪ تا ۸۵٪) به خصوص در ۲ روز اول عمر رخ می‌دهد (۶ و ۵).

مغز در حال تکامل نوزاد، استعداد ویژه‌ای به بروز تشنج در پاسخ به عوامل آسیب‌زا دارد. مکانیسم‌های مختلفی در این امر دخیل هستند. به طور کلی حالت تحریک‌پذیری بیش از حد مغز نابالغ، ناشی از افزایش نوروترانسمیترهای تحریکی، کمبود مکانیسم‌های مهارتی، نحوه تکامل کانال‌های یونی عصبی و اختلال در عملکرد نوروپپتیدها است.

در مغز نابالغ نوزادان، میزان بیشتری از نوروترانسمیترهای عصبی تحریکی و گیرنده‌های آن نسبت به بزرگسالان وجود دارد (۵). انسفالوپاتی هیپوکسیک ایسکمیک (HIE) شایع‌ترین علت تشنج نوزادی است و علت ۴۰٪ تا ۴۵٪ موارد را شامل می‌شود (۲). تظاهرات بالینی تشنج نوزادان متغیر و اغلب غیر اختصاصی هستند و از طرفی، اکثر تشنج‌هایی که با EEG و ویدئومانیتورینگ مشخص می‌شوند، علائم بالینی آشکاری ندارند، این موارد منجر به نادیده گرفتن تشنج و یا تشخیص بیش از حد تشنج در نوزادان می‌شود. تشنج نوزادان معمولاً کانونی و اغلب کوتاه مدت است (۶). حملات تونیک-کلونیک ژنرالیزه در ماه اول زندگی نادر است و در نوزاد نارس دیده نمی‌شود. داده‌های محدود نشان می‌دهد که در ۸۵٪ نوزادان مبتلا، تشنج کمتر از ۵ دقیقه طول کشیده و در کمتر از ۵٪ موارد تشنج بالینی بیش از ۳۰ دقیقه (استاتوس اپیلپتیکوس) مشاهده می‌شود (۶).



تشنج با عوارض عصبی از جمله اختلالات حرکتی و شناختی، با افزایش خطر صرع در مراحل بعدی زندگی و آسیب مغزی ناشی از هیپوکسی همراه است و تاخیر در درمان یا برعکس، درمان‌های بی‌مورد، این عوارض را تشدید می‌کنند.

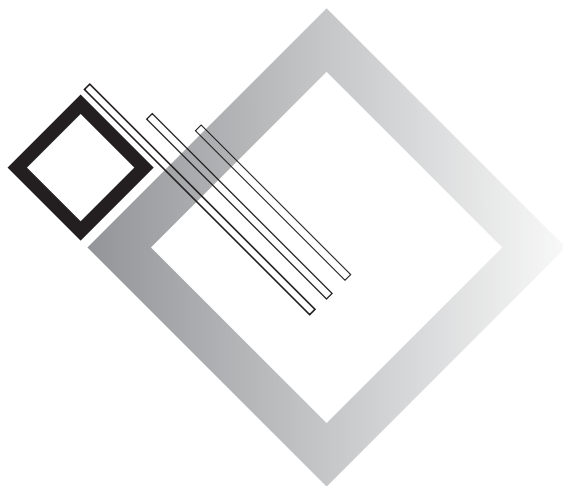
اهداف تهیه راهنمای بالینی تشخیص و درمان تشنج، شامل موارد زیر می‌باشد
• یکسان سازی عملکرد، در ارتباط با اقدامات لازم در تشنج نوزادی در کلیه مراکز کشور
• آشنایی با انواع تشنج در نوزادان و ویژگی‌های آن
• شناخت تشخیص‌های افتراقی تشنج نوزادی
• به کارگیری اقدامات تشخیصی مناسب
• آشنایی مختصر با الکتروانسفالوگرافی و نقش آن در تشخیص تشنج در نوزادان
• انجام تصویربرداری مناسب جهت تشخیص
• شناسایی نوزادان نیازمند به درمان با داروهای ضد تشنج
• درمان مرحله حاد و تداوم درمان
• طول دوره درمان با داروهای ضد تشنج
• شناخت عوارض عصبی احتمالی
• پیگیری‌های لازم در نوزاد مبتلا به تشنج

References

1. Neonatal Seizures. Current management, Future Challenges. Lakshmi Nagarajan. Mac Keith Press.UK. 2016
2. Richard J. Martin, Avroy A. Fanaroff, Michele C. Walsh, Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant 11th Edition –Elsevier 2020
3. Renée Shellhaas, Clinical features, evaluation, and diagnosis of neonatal seizure, Up ToDate Feb 2022
4. Swaiman K.F, Ashwal S, Ferriero D.M, Schor N.F, Finkel R.S, Gropman A.L, Pearl P.L (2018). Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice, Sixth edition, ISBN: 978-0-323-37101-8, Elsevier, London, 129-137.
5. Davis AS, Hintz SR, Van Meurs KP et al. Seizures in extremely low birth weight infants are associated with adverse outcome. J Pediatr 2010; 157: 720-725.
6. Abend N S, Jensen FE, Inder TE, Volpe JJ. Neonatal Seizures. In: Volpe JJ. VOLPE'S Neurology of the Newborn. Philadelphia Elsevier; 2018, 6th Ed Neonatal Seizures

فصل ۲

علل تشنج در نوزادان



اغلب تشنج‌های دوره نوزادی در جریان یک اختلال حاد عصبی رخ می‌دهند. در بین علل بسیار متفاوت بروز تشنج در دوره نوزادی، تنها چند علت شایع بوده و اهمیت زیادی در این دوره دارند. تشخیص علت بروز تشنج به درمان اختصاصی آن کمک کرده و از نظر تعیین پیش‌آگهی نهایی برای نوزاد ارزش دارد (۱). در ۸۰ تا ۸۵٪ موارد یکی از چهار علت انسفالوپاتی هیپوکسیک ایسکمیک، خون‌ریزی‌های داخل مغزی، عفونت‌های سیستم اعصاب مرکزی و نقایص تکامل، علت بروز تشنج خواهند بود. در برخی منابع، سکته مغزی (stroke) و ضایعات ایسکمیک ناشی از آن نیز از علت‌های نسبتاً شایع ذکر می‌شود (۲، ۳). در مطالعه Tekgul و همکاران که بررسی دقیقی بر روی علت بروز تشنج نوزادی انجام داده‌اند، مشاهده شده است که علت بروز تشنج در ۴۰٪ موارد انسفالوپاتی هیپوکسیک ایسکمیک، ۳۸٪ ضایعات ایسکمیک فوکال، ۱۷٪ خون‌ریزی‌های داخل مغزی، ۵٪ نقایص ساختاری مغز، ۳٪ اختلالات متابولیکی و در ۱٪ موارد بیماری‌های متابولیکی ارثی بوده‌اند (۴). در مجموع می‌توان خلاصه کرد که سه علت شایع تشنج نوزادی که عامل بیش از ۷۵٪ موارد تشنج هستند، عبارتند از انسفالوپاتی هیپوکسیک ایسکمیک (۵۰-۴۰٪)، سکته مغزی و ایسکمی شریانی (۱۵-۱۰٪) و خون‌ریزی‌های مغزی (۱۵-۱۰٪). دو علت بعدی، عفونت‌ها (۵٪) و نقایص ساختاری مغز (۵٪) هستند و سایر علل نیز در ۵ تا ۱۰٪ موارد یافت می‌شوند.

در جستار زیر برخی از علت‌های شایع تشنج مورد بحث قرار می‌گیرد.

۱- انسفالوپاتی هیپوکسیک ایسکمیک

انسفالوپاتی هیپوکسیک ایسکمیک شایع‌ترین علت تشنج در نوزاد ترم یا نارس بوده که در حدود نیمی از موارد تشنج نوزادی به این علت رخ می‌دهد. تشنج معمولاً شدید بوده و حتی در ۱۵-۱۰٪ موارد ممکن است به status epilepticus که با نوار مغز قابل تشخیص است منجر گردد.

در بررسی‌هایی که با کمک مانیتورینگ با الکتروانسفالوگرافی (EEG) انجام شده است مشاهده شده که زمینه غیرطبیعی EEG شامل عدم پیوستگی بیش از حد (Excessive discontinuity) وضعیت با ولتاژ بسیار پایین، Burst suppression، Depressed and undifferentiated pattern با بروز تشنج ارتباط داشته‌اند

اما هیچ یک از فاکتورهای حول و حوش تولد شامل PH پایین خون بندناف ($PH > 6/8$ ، $base\ excess > 20$) یا عدد آپگار دقیقه دهم تولد کمتر یا مساوی ۳، نتوانسته‌اند احتمال بروز تشنج را تخمین زنند (۵).

اغلب تشنج‌های ناشی از انسفالوپاتی هیپوکسیک ایسکمیک در ۲۴ ساعت اول تولد رخ داده و معمولاً بین ۱۲ تا ۲۴ ساعت پس از تولد دفعات آن‌ها افزایش می‌یابد. در مطالعات جدیدتر که در جریان هیپوترمی، نوزاد با EEG مانیتورینگ پایش شده است، مشاهده شده که گرچه شایع‌ترین زمان بروز تشنج در ۲۴ ساعت اول می‌باشد ولی ممکن است در جریان سرمادرمانی یا حتی در زمان گرم کردن مجدد نوزاد و به ندرت پس از رسیدن نوزاد به درجه حرارت طبیعی نیز تشنج اتفاق بیفتد (۶). برخی مطالعات حاکی از آن است که درمان با هیپوترمی (سرمادرمانی) می‌تواند احتمال بروز تشنج‌های الکتروانسفالوگرافیک را کاهش دهد. گرچه به طور کلی مطالعاتی که قبل و بعد از سرمادرمانی انجام شده‌اند تفاوت معنی داری از نظر شیوع تشنج نداشته‌اند که ممکن است ناشی از این امر باشد که در اغلب مطالعات قبل از انجام سرمادرمانی تشخیص تشنج به شکل بالینی انجام می‌گرفت اما در مطالعات پس از سرمادرمانی، تشخیص تشنج با کمک مانیتورینگ EEG است. در مطالعات قبل از سرمادرمانی، بروز تشنج در موارد انسفالوپاتی هیپوکسیک ایسکمیک بین ۲۲ تا ۶۴٪ موارد گزارش می‌شد (۷،۸) و در مطالعات پس از شروع سرمادرمانی در موارد متوسط تا شدید انسفالوپاتی هیپوکسیک ایسکمیک، تشنج در ۳۰ تا ۶۵٪ موارد مشاهده شده است (۹،۱۰). در یک مطالعه تک مرکزی مشاهده شده که در موارد انسفالوپاتی هیپوکسیک ایسکمیک با شدت متوسط و نه شدید، بروز تشنج با سرمادرمانی کمتر شده است و سرمادرمانی نقش محافظتی در بروز تشنج داشته است (۱۱). از آن جایی که تشنج ضایعات حاد مغزی ناشی از انسفالوپاتی هیپوکسیک ایسکمیک را افزایش می‌دهد، بهتر است در کلیه مراکزی که نوزادان با احتمال حوادث حول و حوش تولد را درمان می‌کنند دسترسی به مانیتورینگ EEG یا حداقل EEG مرسوم را داشته باشند تا درمان سریع‌تری برای این نوزادان آرایه دهند.

۲- سکنه مغزی و ایسکمیک شریانی

سکنه مغزی و ضایعات ایسکمیک ناشی از آن در برخی مطالعات دومین علت شایع تشنج نوزادی در نوزادان ترم هستند که در ۱۰ تا ۲۰٪ موارد علت بروز تشنج است (۱۲). احتمال بروز سکنه مغزی در حوالی تولد (perinatal) ۱ مورد در ۱۶۰۰ تا ۵۰۰۰ تولد زنده است (۱۲). حداقل نیمی از موارد سکنه مغزی در دوره نوزادی تشخیص داده نمی‌شوند اما در مواردی که در نوزادی علامت دار می‌شوند، ۹۷٪ با تشنج همراه بوده و در ۵۰٪ موارد تنها علامت بالینی تشنج است (۱۳). در مقایسه با نوزادانی که تشنج آن‌ها ناشی از انسفالوپاتی هیپوکسیک ایسکمیک می‌باشد، نوزادی که تشنج ناشی از سکنه مغزی داشته در فواصل بین تشنج هوشیارتر و فعال‌تر است. از نظر زمان بروز هم اغلب تشنج‌های ناشی از سکنه مغزی و ایسکمیک شریانی پس از ۱۲ ساعت از تولد رخ می‌دهند که کمی دیرتر از تشنج‌های ناشی از انسفالوپاتی هیپوکسیک ایسکمیک می‌باشد.

در برخی موارد وجود بیماری‌های زمینه‌ای نورومتابولیک ارثی (مانند هموسیستینوری - بیماری‌های ارگانیک اسیدمی و ...) و ضایعات عروقی مادرزادی زمینه، احتمال بروز سکتة مغزی را در نوزاد افزایش می‌دهد.

ترومبوزهای وریدهای سینوسی مغز با شیوع بسیار کمتری از ضایعات ایسکمیک شریانی رخ داده ولی در ۵۵ تا ۸۰٪ موارد، تشنج از علایم بالینی آنها است گرچه این نوزادان علایم عصبی گسترده‌تر و نقایص فوکال عصبی را بیشتر نشان می‌دهند.

۳- خون‌ریزی‌های داخل مغزی

از آنجا که در بسیاری از موارد انسفالوپاتی هیپوکسیک ایسکمیک یا ترومای مغزی، خون‌ریزی‌های داخل جمجمه نیز بطور همزمان رخ می‌دهد، در این موارد نمی‌توان این خون‌ریزی‌ها را به عنوان علت اصلی و اولیه بروز تشنج دانست. اما به هر حال در ۱۵-۱۲٪ نوزادان ترم خون‌ریزی‌های داخل مغزی علت اصلی بروز تشنج است و در نوزادان نارس این درصد افزایش می‌یابد (۱۴). در ۶۰٪ موارد خون‌ریزی‌های داخل مغزی نوزادان ترم، اولین علامت بالینی، تشنج است و در ۲۵٪ ممکن است تشنج فقط با EEG قابل تشخیص باشد.

خون‌ریزی ساب آراکنوئید اولیه گرچه شایع است اما معمولاً اهمیت بالینی نداشته و سبب تشنج نمی‌گردد. اما به هر حال در نوزاد ترم ممکن است علت تشنج، خون‌ریزی ساب آراکنوئید باشد که در این موارد حمله تشنجی معمولاً در روز دوم تولد اتفاق می‌افتد. اگر در نوزاد خون‌ریزی ساب آراکنوئید همراه با انسفالوپاتی هیپوکسیک ایسکمیک رخ داده باشد، تشنج در روز اول تولد معمولاً به علت انسفالوپاتی مشاهده خواهد شد. در فواصل تشنج‌ها، اغلب نوزاد حال عمومی خوبی داشته و علامت دار نمی‌باشد.

خون‌ریزی داخل ماتریکس ژرمینال و داخل بطنی (IVH-GMH) با منشا خون‌ریزی از عروق کوچک ساب اپاندیمال در ماتریکس ژرمینال مشکل نوزادان نارس بوده که به شکل شایع در ۳ روز اول تولد اتفاق می‌افتد. در این موارد، تشنج در خون‌ریزی‌های شدید یا در مواردی که خون به داخل بافت مغز انتشار یافته یا ضایعات پارانشیمال همراه آن باشد رخ می‌دهد. در مطالعات جدیدتر که با کمک مانیتورینگ EEG انجام می‌شود مشاهده شده که در تعداد زیادی از نوزادان نارس در تعداد زیادی از نوزادان نارس که در ۳ روز اول تولد تشنج رخ داده، در اکثر موارد ثانویه به خون‌ریزی داخل بطنی با یا بدون انفارکتوس هموراژیک اطراف بطن‌ها است (۱۵). جالب است که در اغلب این موارد، همانند تشنج‌ها ناشی از انسفالوپاتی هیپوکسیک ایسکمیک، احتمال بروز تشنج در خون‌ریزی ۲۴ ساعت اول تولد بیشتر بوده و این فرضیه مطرح است که آسفیکسی در بروز خون‌ریزی داخل بطنی نقش ایفا می‌کند.

خون‌ریزی ساب دورال اغلب به دنبال یک تروما رخ می‌دهد و احتمالاً صدمه و له شدگی بافت مغز زیر منطقه صدمه دیده سبب بروز حمله تشنجی می‌گردد. شایع‌ترین نوع خون‌ریزی ساب دورال نوع

convexity است و تشنج در این نوع معمولاً فوکال است. در یک مطالعه وسیع دیده شده که در ۵۰٪ موارد خونریزی ساب دورال، تشنج رخ داده معمولاً در ۴۸ ساعت اول تولد است (۱۶). اغلب موارد خونریزی ساب دورال بدون علائم بالینی است (۱۷، ۱۸)، گرچه یکی از علائم خونریزیهای ساب دورال بیقراری است که باید در بیقراریهای بدون علت نوزاد به فکر آن باشیم.

در اکثر موارد این نوع خونریزیها مداخله جراحی اعصاب نیاز نبوده و پس از برطرف شدن مرحله حاد تشنج، پیش آگهی خوب بوده و عوارض بعدی ندارد (۱۹).

۴- عفونت‌های داخل جمجمه (Intracranial)

عفونت‌های باکتریال یا غیرباکتریال علت‌های نسبتاً شایع تشنج نوزادی هستند و در اغلب بررسی‌ها حدود ۴٪ موارد علت تشنج را شامل می‌شوند، اما با توجه به اهمیت نیاز به تشخیص و درمان به موقع عفونت، همه موارد تشنج نیاز به بررسی از این نظر را دارند. میزان بروز در نوزادان ترم و نارس تقریباً مشابه است (۲۰، ۲۱). عفونت می‌تواند ناشی از عفونت باکتریال سیستم اعصاب مرکزی یا عفونت‌های داخل رحمی باشد که با نام TORCH (Toxoplasmosis, Other, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes simplex) جمع بندی می‌شوند. در گروه عفونت‌های باکتریال، مننژیت ناشی از استرپتوکوک گروه B و عفونت‌های گرم منفی مانند E.Coli و کلبسیلا شیوع بیشتری دارند. بروز تشنج در این عفونت‌ها معمولاً در روزهای آخر هفته اول تولد و پس از آن است. در موارد عفونت‌های ویروسی که آنقدر شدید هستند که سبب تشنج می‌گردند، انسفالیت ناشی از ویروس سبب بروز تشنج معمولاً در ۳ روز اول تولد می‌شود، گرچه در عفونت هرپس سیمپلکس، تشنج دیرتر و معمولاً در هفته دوم تولد مشاهده می‌گردد و در نوع منتشر بیماری که در روزهای اول تولد معمولاً با ضایعات پوستی تشخیص داده می‌شود، تشنج شایع نیست. در اغلب موارد، تشنج در نوزاد ترمی که عفونت فوکال سیستم عصبی دارد رخ می‌دهد و معمولاً این نوزادان بدون تشخیص از بیمارستان مرخص شده‌اند و سپس با خواب آلودگی و تشنج‌های فوکال مراجعه کرده که به سمت کوما پیشرفت می‌کند.

۵- نقایص تکاملی و ساختاری (Developmental Defects)

بسیاری از نقایص ساختاری مغز می‌توانند سبب بروز تشنج در هر زمانی پس از تولد گردند که علت ۴ تا ۹٪ موارد تشنج نوزادی است. نقایص شایع عبارتند از: Lissencephalia, Schizencephalia, Polymicrogyria. اگرچه این نقایص می‌توانند در هر سنی منجر به بروز تشنج شوند اما بروز حمله تشنجی در دوره نوزادی شایع نبوده و به عنوان مثال در توبروس اسکروز فقط ۵٪ از مبتلایان در دوره نوزادی تشنج خواهند کرد. پیش آگهی بستگی به شدت و نوع نقایص ساختاری دارد (۲۲).