



Derleme

Yenidoğan Konvülziyonlarına Güncel Bakış

Duygu Besnili Acar, Ali Bülbül, Sinan Uslu

Istanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Neonatal konvülziyon yenidoğan döneminin en sık görülen acil nörolojik hastalıklardan birisidir. Sıklığı 1000 canlı doğumda 1,5-3 olarak bildirilmektedir. Yenidoğanda nöronların immatür olması ve nörotransmitterlerdeki farklılık nedeniyle konvülziyon eşiğinin daha düşük olduğu bilinmektedir. Yenidoğan konvülziyonlarında etyolojideki en sık neden hipoksik iskemik ensefalopati olup, diğer nedenler ülkenin gelişmişlik düzeyine göre değişebilmektedir. Konvülziyonlar klinik bulgularına göre dört farklı tipte sınıflandırılmaktadır. En sık görülen tipi subtile (tanımlanmamış) tip nöbettir. Diğer tipleri ise; klonik, tonik ve myoklonik nöbetlerdir. Yenidoğan döneminde sıklıkla görülebilen non-epileptik paroksizmal hareketler nöbetle karıştırılmamalıdır. En sık görülen non-epileptik paroksizmal hareketler jitterness, uyku myoklonisi ve hipereksplesiyadır. Yenidoğan döneminde konvülziyon tespit edilen bebek hastaneye yatırılarak mümkünse devamlı video EEG ile monitörize edilmelidir. Bebek hızlıca değerlendirilip, akut metabolik bozukluk tespit edilirse ona yönelik tedavi verilmeli, yoksa antikonvülzan ilaçlarla tedavi başlanması planlanmalıdır. Antikonvülzan ilaçlarla ilgili bir çok çalışma yapılmakta ancak, halen ilk basamak tedavide fenobarbital önerilmektedir. İkinci basamakta ise levetirasetam ve fenitoin yaygın olarak kullanılan antikonvülzan ilaçlardır. Tedavinin amacı sadece akut semptomatik nöbetleri durdurmak değil, aynı zamanda beyin hasarını azaltmak, sonrasında gelişebilecek epilepsi ve nörolojik olumsuz etkileri minimize etmek olmalıdır.

Anahtar sözcükler: Fenobarbital; konvülziyon; yenidoğan.

Atıf için yazım şekli: "Besnili Acar D, Bülbül A, Uslu S. Current Overview of Neonatal Convulsions. Med Bull Sisli Etfal Hosp 2019;53(1):1-6".

Neonatal konvülziyon yenidoğan döneminin en sık görülen acil nörolojik hastalıklardan birisidir. Konvülziyonun beyin üzerinde olumsuz etkileri bilindiğinden acil tedavi edilmesi gerekir. Son yıllarda yenidoğan döneminde kullanılan antikonvülzan ilaçlarla ilgili bir çok çalışma yapılmaktadır. Ancak günümüzde neonatal konvülziyon yönetiminde kabul görmüş standart bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. Konvülziyon bir grup nöronun ani, paroksizmal depolarizasyonu sonucu ortaya çıkan geçici nörolojik işlev değişikliği olarak tanımlanır. Neonatal dönemde görülen konvülziyonlar; altta yatan hastalıkların ciddi olması, etyolojiye yönelik tedavilerin yapılabilmesi, tekrarlayan konvülziyonların beyinde kalıcı hasar bırakabilmesi nedeniyle oldukça önemlidir.^[1, 2]

Sıklığı 1000 canlı doğumda 1,5- 3 olarak bildirilmektedir.^[3]

Patofizyoloji

Yenidoğanların immatür nöronlara sahip olması ve nörotransmitter düzeyindeki farklılıklar, bebekleri nöbet geçirmeye yatkın hale getirmektedir.^[4] İmmatür nöronlarda NMDA (N-Metil-D-Aspartat) ve AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionik asit) eksitator reseptör sayısının fazla, GABA (γ -Aminobütirik-Asit) inhibitör reseptör sayısının ise rölatif olarak düşük olması konvülziyon eşiğinin düşük olmasının nedenlerinden birisidir. Ayrıca yenidoğanlardaki GABA A reseptörleri erişkinlerden farklı olarak NKCC1 (Sodyum-Potasyum-Klorür Kotransporter 1) vasıtasıyla eksitator olarak çalışmakta, bu durum da konvülziyon eşiğinin düşük olmasına neden olmaktadır (Şekil 1).^[5] Bunlara ek olarak hipoksi durumlarında NKCC1 kanalı upregüle olarak konvülziyon eşiğini daha da düşürmektedir.

Yazışma Adresi: Duygu Besnili Acar, MD. Istanbul Sisli Hamidiye Etfal Egitim ve Arastirma Hastanesi, Istanbul, Turkey

Telefon: +90 506 367 21 89 **E-posta:** dbesnili@hotmail.com

Başvuru Tarihi: 26.10.2018 **Kabul Tarihi:** 06.12.2018 **Online Yayınlanma Tarihi:** 22.03.2019

©Telif hakkı 2019 Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni - Çevrimiçi erişim www.sislietfaltip.org

OPEN ACCESS This is an open access article under the CC BY-NC license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).



talıklara kadar bir çok hastalık için ipucu olabilmektedir. Terde ve idrarda anormal koku metabolik hastalıkların tanısı için önemlidir. Vücutta yer alan hemanjiomlar, kafeola lekeleri nörokutanöz sendromlar için anlamlıdır. Bu değerlendirmenin ardından, basit ve hızla düzeltilebilir metabolik bozukluklar açısından serum glukoz, kalsiyum, magnezyum ve elektrolit düzeyleri acil olarak değerlendirilmelidir. Enfeksiyon varlığını ayırt etmede kan sayımı ve akut faz reaktanları bakılır, santral sinir sistemi bulguları olan veya şüphesi düşünülen olgularda beyin omurilik sıvısını (BOS) değerlendirmek için lomber ponksiyon yapılır. Metabolik hastalıklar açısından ilk etapta kan gazı, laktat, tandem açıl karnitin profili, serum aminoasitleri ve idrar organik asitleri bakılabilir. Görüntüleme olarak MRG (Magnetik Rezonans Görüntüleme) altın standart olarak kabul edilmektedir.^[12] Ancak MRG'nin hızlı olarak planlanamadığı acil durumlarda transfontanel US (Ultrasonografi) yapılmalıdır. Bebekler mümkünse devamlı video EEG ile izleme alınmalıdır.

Yenidoğan döneminde konvülziyon tanımı ile ilgili kabul gören standart bir tanı metodu bulunmamaktadır. Günümüzde yenidoğan konvülziyonları klinik, elektrografik ve elektroklinik olarak sınıflandırılmaktadır. Klinikte görülen konvülziyonun elektrografik karşılığının olmaması veya klinik bulguları olmayan bebeklerde elektrografik konvülziyon bulgularının olması, yenidoğan döneminde sıklıkla karşılaşılabilen durumlardır. Klinik nöbetlerin EEG'ye yansımamasının nedeni olarak, derin beyin bölgelerinde oluşan elektriksel aktivitelerin yüzeysel EEG elektrotlarına ulaşmaması şeklinde açıklanmaktadır.^[2] Elektrografik nöbet ise EEG'de epileptik deşarjlar olmasına rağmen klinik bulgu gözlenmemesi durumu olarak tanımlanmakta ve bu durumun nedeni veya sonuçları açıklanamamaktadır. Hem klinik hem de elektrografik olarak nöbet izlenmesi durumu elektroklinik nöbet olarak isimlendirilir.

Konvülziyonların tanısı klinik olarak konulabilse de; her elektrografik aktivitenin klinik olarak gözlenmemesi, ya da sedasyon alan bebeklerde klinik nöbet görülemeyebileceğinden tanıda altın standart yöntem devamlı video EEG'dir.^[13] Ayrıca klinisyenlerin konvülziyonu değerlendirmesi ile ilgili yapılan bir çalışmada; 11 nöbet ve 9 nöbet olmayan toplam 20 aktivitenin video görüntülerinin izletildiği, 91 hekim ve 46 diğer sağlık çalışanının, 20 videodan ortalama 10'una doğru tanı koyduğu saptanmıştır.^[14]

Yenidoğan konvülziyonlarının tanısında EEG'nin yerini değerlendiren bir çalışmada; klinik olarak nöbetten şüphelenilen 177 olgunun sadece 48'inde (%27) elektrografik olarak nöbet saptandığı, yine aynı çalışmada 51 bebeğin video EEG ile izleminde saptanan toplam 526 elektrografik nöbetin sadece %34'ünde klinik olarak nöbet gözlemlendiği bildirilmiştir.^[15]

Amplitüd EEG (aEEG) cihazı 1960'lı yıllarda, Maynard ve ark.^[16] tarafından status epileptikustaki hastaların beyin fonksiyonlarını izlemek için kullanılmaya başlanmıştır. Yenidoğanda ise ilk kez 1980'li yıllarda hipoksik iskemik ensefalopatili bebeklerde beyin fonksiyonlarının değerlendirilmesinde uygulama alanı bulmuştur. aEEG'nin dezavantajları; bebeğin spontan hareketlerinin yalancı pozitifliğe neden olabilmesi ve konvansiyonel EEG ile tespit edilebilen nöbetlerin sadece %30'nun aEEG ile saptanmasıdır.^[17] Bu durum aEEG'nin konvülziyon takibinde kullanımını sınırlandırmaktadır. Günümüzde yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde kullanım kolaylığı ve sürekli monitorizasyon sağlaması nedeniyle, konvülziyon ya da şüphesi olan bebeklerde aEEG cihazlarının kullanımı giderek artmaktadır.

Tedavi

Konvülziyon tanı ve tedavisinin acil olarak değerlendirilmesi gereken nöro-patolojik durumdur. Tedavinin amacı sadece akut semptomatik nöbetleri durdurmak değil, aynı zamanda beyin hasarını azaltmak, sonrasında gelişebilecek epilepsi ve nörolojik olumsuz etkileri minimize etmek olmalıdır. Bir çok yazar hem elektroklinik nöbetleri hem de elektrografik nöbetleri tedavi etme konusunda hem fikirdir. Orta ve ağır HİE'li olguların 96 saat devamlı video EEG ile izleminin yapıldığı ve bu bebeklerin 18-24 aylık olduğu dönemlerde Bayley Scales of Infant Development (BSID III) testi ile nörogelişimsel durumlarının değerlendirildiği bir çalışmada; elektrografik nöbetleri olan hastaların antikonvülzan ilaç ile tedavi edilmesi nöbet aktivitelerini azaltmakta olduğunu ve yoğun nöbet aktivitesi olan bebeklerin skorlamasının daha düşük olduğunu bildirmişlerdir.^[18]

Konvülziyon tespit edilen bir hastada öncelikli olarak hava yolu açıklığı sağlanarak, olası neden saptanmaya çalışılmaktadır. Basit metabolik bozukluk tespit edilen olgular, nedene yönelik tedavi edilir.

Hipoglisemi: Hipoglisemi tespit edildiğinde 2-4 ml/kg %10 dekstroz intravenöz yolla verilmelidir. Daha sonra hastanın 6-8 mg/kg/dk dekstroz perfüzyonu devam ettirilerek kan şekeri takibi yapılmalıdır.

Hipokalsemi: Kalsiyum glukonat (%10'luk) 2 ml/kg dozunda, 5-10 dakikadan kısa olmayacak şekilde kardiyak monitorizasyon yapılarak intravenöz (IV) infüzyon ile verilmelidir.

Hipomagnezemi: Magnezyum sülfat (%50'lik) 0,1-0,2 ml/kg dozunda, intravenöz veya intramuskuler yol ile verilmelidir.

Antikonvülzan İlaçlar

Antikonvülzan ilaç başlanması karar verilen bebekler için halen ilk seçenek fenobarbitaldir. İkinci seçenek tedaviler arasında fenitoin, levetirasetam, benzodiazepinler ve lido-kain bulunmaktadır.

Fenobarbital: Uzun etkili bir barbitürat türevi olup, yenidoğan konvülsiyonlarının tedavisinde temel ilaç olarak kabul görmektedir. GABA α reseptörlerinin duyarlılığını azaltarak etki göstermektedir. Yükleme dozu 15-20 mg/kg olup, 5 mg/kg/gün 12-24 saat ara ile idameye geçilebilir. On beş dakika süresince nöbet durmaz ise, 10-15 dakikalarla, 5 mg/kg ek doz yapılarak en fazla toplam 40 mg/kg/gün verilebilir. Uzun yıllardır kullanılması, IV ve oral formlarının olması, uzun yarı ömürlü olması avantajlarıdır.^[19] İstenmeyen etkileri ise; irritabilite, sedasyon, hipotansiyon, solunum depresyonu ve hepatotoksitesidir. Farklı etyolojideki yenidoğan konvülsiyonlarının %43'ünü elektrografik olarak kontrol altına aldığı bildirilen çalışmalar mevcuttur.^[19] Olguların çoğunun HİE olduğu başka bir çalışmada ise etkinliğinin %70 kadar olduğu rapor edilmiştir.^[20] HİE'de nöroprotektif etki gösterdiği, ancak 40 mg/kg üzerindeki dozlarda nöronal apoptozise neden olduğu bildirilmiştir.^[21] Yüksek dozlarda kognitif fonksiyonlarda geriliğe neden olduğunun tespit edilmesi sonucunda farklı antikonvülzan ilaçların kullanımı gündeme gelmiştir.

Fenitoin: Voltaj bağımlı sodyum kanalları üzerinden etki gösteren, 2. basamak tedavi olarak önerilen antikonvülzan ilaçtır. Yükleme dozu 15-20 mg/kg olup, 12 saat sonrasında 4-8 mg/kg/gün 2 dozda idame tedavisine geçilir. Nöbetlerin %45'ini kontrol altına aldığı bildirilmesine rağmen farmakokinetiğinin net olmaması yenidoğanlarda kullanımını zorlaştırmaktadır.^[19] Postnatal ilk haftasındaki bebeklerde fenitoinin yarı ömrü 6 ila 200 saat arasında değişebilmektedir. Oral emiliminin iyi olmaması diğer bir dezavantajdır. Pro ilaç olan fosfenitoinin yan etkileri daha az olsa da farmakokinetiği fenitoin ile benzer özelliktedir. Bu nedenle fosfenitoin kullanımı yaygın olarak benimsenmemiştir. Fenitoinin >20 mg/kg dozda nöronal apoptozisi arttırdığını bildiren hayvan çalışmaları mevcuttur.^[22] Hipotansiyon, bradikardi ve sedasyonun yenidoğan döneminde fenitoin kullanımına bağlı gelişen en sık yan etkiler olduğu bilinmektedir.

Levetirasetam: Sinaptik vezikül 2a'ya bağlanıp, presinaptik nörotransmitter salınımını azaltarak etki gösteren ve son yıllarda yenidoğan bebeklerde giderek daha sık kullanılan antikonvülzan ilaçtır.^[23] Leveterasetamın başlangıç dozu 10 mg/kg/gün olup, 12 saatte bir uygulanması, 3 günde bir 10 mg/kg/gün miktarında artışlarla toplam 30 mg/kg/gün dozuna çıkılması önerilmektedir. Dirençli nöbetleri olan olgularda 45-60 mg/kg/güne kadar doz arttırımı yapılabilir. Oral ve IV formlarının bulunması ilacın kullanım avantajıdır. Leveterasetamın yenidoğanda güvenilirliğinin iyi olduğunu bildiren çalışmalar olmasına rağmen; halen 1. basamak tedavide kullanılmasını önerilebilecek yeterlilikte değildir. Hayvan çalışmalarında nöroprotektif etkisinin olduğu bildirilmiştir.^[24, 25] Nathalie L Maitre ve ark.'nın^[26] bir çalışmasın-

da; neonatal dönemde konvülsiyon geçiren ve levetirasetam ya da fenobarbital tedavisi alan hastalara yapılan BSID III testinde fenobarbital kullanılan hastalarda levetirasetam kullanılanlara göre kognitif, dil ve motor gelişimlerinde daha fazla düşüklük saptanmıştır. Yine aynı çalışmada fenobarbitalin kümülatif dozda serebral palsy sıklığını arttırdığını, ancak levetirasetamın böyle bir etkisinin olmadığını tespit etmişlerdir. Fenobarbital ve levetirasetamın etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmaların incelendiği bir metaanalizde; levetirasetamın nöbetleri kontrol altına almada en az fenobarbital kadar etkin olduğu, ancak levetirasetam ile ilgili çalışmaların kanıt düzeyinin yetersiz olduğu bildirilmiştir.^[27]

Midazolam: Benzodiazepin türevi bir antikonvülzan ilaç olup GABA'erjik etki gösterir. Genelde çocuk ve erişkin acilde akut konvülsiyonun ilk basamak tedavisi olarak kullanılırken, yenidoğan konvülsiyonlarının tedavisinde 3. basamakta kullanılmaktadır. Yan etki olarak sedasyon, solunum depresyonu ve hipotansiyon yapabilir. Aynı gruptan klonezapam (0,5 mg/kg) ve diazepamın (10 mg/kg) belirli dozlarda apoptoz yaptığı bildirilmişse de midazolamın apoptoz yaptığına dair yeterli bir veri bulunmamaktadır.^[22]

Lidokain: Sınıf 1b antiaritmik bir ilaç olan lidokain; voltaj kapılı sodyum kanallarını bloke ederek antikonvülzan etki göstermektedir. Yükleme dozu 2 mg/kg, 10 dakikadan kısa olmayacak şekilde intravenöz infüzyon ile verilmektedir. İdame dozu ise bebeğin kilosuna göre değişmektedir.^[28] Lidokainle ilgili retrospektif çalışmalar mevcut olup, en büyük neonatal vaka serili olanında; lidokaine yanıtın gebelik haftasına, altta yatan etyolojiye ve uygulanma zamanına göre değişmekte olduğu, olguların ortalama %70'inde yanıt alındığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada fenobarbital sonrası ikinci seçenek olarak lidokain ve midazolam verilen olgular karşılaştırılmış; lidokainin midazolama üstün olduğu rapor edilmiştir. Ancak halen mevcut veriler lidokainin sadece dirençli nöbetlerde kullanılabileceği yönündedir.

Bumetanid: Bir loop diüretik olan bumetanidin nöronlarda yüksek sodyum potasyum klorür kotransporter 1 ekspresyonuna neden olduğu tespit edilince; fenobarbital tedavisiyle kombinasyonu gündeme gelmiştir. Bir çalışmada, bumetanidin tek başına kullanımının nöbeti durdurmadığı, ancak fenobarbital tedavisine bumetanid eklendiğinde nöbetlerin kontrol altına alınma yüzdesinin arttığı rapor edilmiştir.^[29] Ancak Avrupa'da yapılan 8 yenidoğan yoğun bakım ünitesinin katıldığı bir çalışmada bumetanidin belirgin yan etkilerinin (işitme kaybı, hipotansiyon, ciddi hiponatremi) gözlenmesi nedeniyle çalışma yarıda bırakılmıştır.^[30] Bu nedenle bumetanidin yenidoğan döneminde kullanımını önerilmemektedir.

Topiramamat: AMPA reseptörlerini bloke ederek semptomatik konvülsiyonları azaltığı bilinmektedir. HİE nedeniyle to-

piramat başlanan 44 yenidoğan bebeğin izleminde, topiramatin epilepsi gelişme sıklığını azalttığı saptanmış, ancak bu çalışmada erken dönemde devamlı video EEG izlemi olmadığından akut nöbetlerde etkisinin tam olarak bilinmediği rapor edilmiştir.^[31] İntravenöz formunun olmaması yenidoğanda kullanımını sınırlamaktadır.

Dirençli konvülziyon

İkili antikonvülzan ilaca rağmen konvülziyonların devam etmesi durumudur. Nedeni açıklanamayan dirençli konvülziyonlarda metabolik ensefalopatiler akla gelmelidir. Metabolik tetkiklerin sonuçları çıkana kadar, pridoksin bağımlı nöbetler ve folinik asit yanıtı nöbetler açısından tedavi düzenlenmelidir. Bu durumda 100 mg/kg/doz pridoksin intramuskuler olarak uygulanmalı, gerekirse 10 dakika ara ile tekrar verilebilmektedir. Konvülziyonların devamı durumunda BOS örneği alındıktan sonra folinik asit tedavisi 4 mg/kg/g dozunda başlanabilir, tedavi başladıktan 24 saat sonra konvülziyonların durması beklenmektedir.

Son 15 yılda yenidoğan konvülziyonlarında kullanılan anti-konvülzan ilaçların etkinliğiyle ilgili bir çok çalışma olmasına rağmen halen Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) konvülziyon rehberinde kanıt düzeyi zayıf öneriler mevcuttur.^[32] Ayrıca akut semptomatik konvülziyonlar tipik olarak saatler içinde kendiliğinden gerileyebileceğinden bu konvülziyonlardan ne kadarının ilaçlarla ne kadarı kendiliğinden gerilediği tartışılmaktadır.

Prognoz

Son yıllarda yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki gelişmelerle birlikte yenidoğan konvülziyonu nedeniyle yatan bebeklerde mortalite azalsa da, nörolojik sekeller görülmeye devam etmektedir. Prognozu belirleyen temel durum altta yatan etyolojidir. Prognozu etkileyen diğer faktörler; gebelik haftası, doğum ağırlığı, APGAR skoru, konvülziyonun başlangıç zamanı, tipi ve süresidir.

Hangi konvülziyonların beyin hasarı yaptığı, ne kadar sıklıktaki, ne kadar süren konvülziyonların tedavi gerektirdiği ve ilaçlarla konvülziyon şiddetinin ne kadar azaltılmasının prognozu iyileştirdiği konularında bilinmezlikler devam etmektedir.

Sonuç

Yenidoğan konvülziyonları kısa sürede durdurularak, etyolojik neden belirlenmeli, bu süreçte mümkünse bebek devamlı video EEG ile izleme alınmalıdır. Tedavide öncelikli olarak etyolojik nedene yönelik uygulamalar yapılır. Antikonvülzan ilaç gereksinimi olan bebeklerde ilk basamak kullanılan ilaç halen fenobarbitaldir. İkinci basamakta ise levetirasetam ve fenitoin yaygın olarak kullanılan antikonvülzan ilaçlardır. Yenidoğan döneminde kullanılan antikonvülzan ilaçlarla ilgili mevcut rehberler halen yeterli gözük-

memektedir. Bu nedenle yenidoğan konvülziyonlarında kullanılabilecek antikonvülzan ilaçlarla ilgili geniş çaplı, iyi planlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Açıklamalar

Hakemli: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Bildirilmemiştir.

Yazarlık Katkıları: Konsept – D.B.A.; Tasarım – A.B.; Kontrol – S.U.; Materyal – S.U.; Veri toplama ve/veya işleme – A.B.; Analiz ve/veya yorumlama – S.U.; Kaynak taraması – D.B.A.; Yazan – D.B.A.; Kritik revizyon – A.B.

Kaynaklar

1. Scher MS. Neonatal seizures and brain damage. *Pediatr Neurol* 2003;29:381–90.
2. Volpe JJ. Neonatal seizures. In: *Neurology of the newborn*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders 2008. p. 203–37.
3. Chapman KE, Raol YH, Brooks-Kayal A. Neonatal seizures: controversies and challenges in translating new therapies from the lab to the isolette. *Eur J Neurosci* 2012;35:1857–65.
4. Silverstein FS, Jensen FE. Neonatal seizures. *Ann Neurol* 2007;62:112–20.
5. Dzhala VI, Talos DM, Sdrulla DA, Brumback AC, Mathews GC, Benke TA, et al. NKCC1 transporter facilitates seizures in the developing brain. *Nat Med* 2005;11:1205–13.
6. Glass HC, Shellhaas RA, Wusthoff CJ, Chang T, Abend NS, Chu CJ, et al. Contemporary Profile of Seizures in Neonates: A Prospective Cohort Study. *J Pediatr* 2016;174:98–103.e1.
7. Sabzehei MK, Basiri B, Bazmamoun H. The Etiology, Clinical Type, and Short Outcome of Seizures in Newborns Hospitalized in Besat Hospital/Hamadan/ Iran. *Iran J Child Neurol* 2014;8:24–8.
8. Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology* 1987;37:1837–44.
9. Weiner SP, Painter MJ, Geva D, Guthrie RD, Scher MS. Neonatal seizures: electroclinical dissociation. *Pediatr Neurol* 1991;7:363–8.
10. Zhou L, Chillag KL, Nigro MA. Hyperekplexia: a treatable neurogenetic disease. *Brain Dev* 2002;24:669–74.
11. Bakker MJ, van Dijk JG, van den Maagdenberg AM, Tijssen MA. Startle syndromes. *Lancet Neurol* 2006;5:513–24.
12. Glass HC, Bonifacio SL, Sullivan J, Rogers E, Ferriero DM, Goldstein R, et al. Magnetic resonance imaging and ultrasound injury in preterm infants with seizures. *J Child Neurol* 2009;24:1105–11.
13. Shellhaas RA, Chang T, Tsuchida T, Scher MS, Riviello JJ, Abend NS, et al. The American Clinical Neurophysiology Society's Guideline on Continuous Electroencephalography Monitoring in Neonates. *J Clin Neurophysiol* 2011;28:611–7.
14. Malone A, Ryan CA, Fitzgerald A, Burgoyne L, Connolly S, Boylan GB. Interobserver agreement in neonatal seizure identification. *Epilepsia* 2009;50:2097–101.
15. Murray DM, Boylan GB, Ali I, Ryan CA, Murphy BP, Connolly S. Defining the gap between electrographic seizure burden, clinical

- expression and staff recognition of neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F187–91.
16. Prior PF, Maynard DE, Sheaff PC, Simpson BR, Strunin L, Weaver EJ, et al. Monitoring cerebral function: clinical experience with new device for continuous recording of electrical activity of brain. *Br Med J* 1971;2:736–8.
 17. Hellström-Westas L. Amplitude-integrated electroencephalography for seizure detection in newborn infants. *Semin Fetal Neonatal Med* 2018;23:175–82.
 18. Srinivasakumar P, Zempel J, Trivedi S, Wallendorf M, Rao R, Smith B, et al. Treating EEG Seizures in Hypoxic Ischemic Encephalopathy: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2015;136:e1302–9.
 19. Painter MJ, Scher MS, Stein AD, Armatti S, Wang Z, Gardiner JC, et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med* 1999;341:485–9.
 20. Gilman JT, Gal P, Duchowny MS, Weaver RL, Ransom JL. Rapid sequential phenobarbital treatment of neonatal seizures. *Pediatrics* 1989;83:674–8.
 21. Barks JD, Liu YQ, Shangguan Y, Silverstein FS. Phenobarbital augments hypothermic neuroprotection. *Pediatr Res* 2010;67:532–7.
 22. Bittigau P, Sifringer M, Genz K, Reith E, Pospischil D, Govindarajulu S, et al. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:15089–94.
 23. Sharpe CM, Capparelli EV, Mower A, Farrell MJ, Soldin SJ, Haas RH. A seven-day study of the pharmacokinetics of intravenous levetiracetam in neonates: marked changes in pharmacokinetics occur during the first week of life. *Pediatr Res* 2012;72:43–9.
 24. Griesmaier E, Stock K, Medek K, Stanika RI, Obermair GJ, Posod A, et al. Levetiracetam increases neonatal hypoxic-ischemic brain injury under normothermic, but not hypothermic conditions. *Brain Res* 2014;1556:10–8.
 25. Komur M, Okuyaz C, Celik Y, Resitoglu B, Polat A, Balci S, et al. Neuroprotective effect of levetiracetam on hypoxic ischemic brain injury in neonatal rats. *Childs Nerv Syst* 2014;30:1001–9.
 26. Maitre NL, Smolinsky C, Slaughter JC, Stark AR. Adverse neurodevelopmental outcomes after exposure to phenobarbital and levetiracetam for the treatment of neonatal seizures. *J Perinatol* 2013;33:841–6.
 27. Mruk AL, Garlitz KL, Leung NR. Levetiracetam in neonatal seizures: a review. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015;20:76–89.
 28. Weeke LC, Toet MC, van Rooij LG, Groenendaal F, Boylan GB, Pressler RM, et al. Lidocaine response rate in aEEG-confirmed neonatal seizures: Retrospective study of 413 full-term and preterm infants. *Epilepsia* 2016;57:233–42.
 29. Dzhalal VI, Brumback AC, Staley KJ. Bumetanide enhances phenobarbital efficacy in a neonatal seizure model. *Ann Neurol* 2008;63:222–35.
 30. Pressler RM, Boylan GB, Marlow N, Blennow M, Chiron C, Cross JH, et al. Bumetanide for the treatment of seizures in newborn babies with hypoxic ischaemic encephalopathy (NEMO): an open-label, dose finding, and feasibility phase 1/2 trial. *Lancet Neurol* 2015;14:469–77.
 31. Filippi L, Fiorini P, Catarzi S, Berti E, Padriani L, Landucci E, et al. Safety and efficacy of topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia (NeoNATI): a feasibility study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;31:973–80.
 32. World Health Organization. Guidelines on neonatal seizures. Available at: http://www.who.int/mental_health/publications/guidelines_neonatal_seizures/en/index.html. Accessed Mar 10, 2013.