Udredning af krampeanfald i neonatalperioden

Kristian Vestergaard Jensen[1], Bo Mølholm Hansen[2], Allan Meldgaard Lund[3] & Maria J. Miranda[2]

STATUSARTIKEL

1) Børneafdelingen, Hvidovre Hospital
2) Børne- og Ungeafdelingen, Herlev Hospital
3) Center for Medfødte Stofskiftesygdomme, Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2018;180:V04170297

Krampeanfald i neonatalperioden er stort set altid symptom på en underliggende tilstand, og sideløbende med symptomatisk behandling er ætiologisk udredning vigtig, da tidlig behandling af en tilgrundliggende årsag kan være afgørende for prognosen. I andre tilfælde har diagnostikken primært betydning for information til forældrene om barnets prognose og risikoen for gentagelse i følgende graviditeter.

Incidensen angives at være 1-3 pr. 1.000 [1]. Forekomsten er markant højere blandt børn med meget lav fødselsvægt (< 1.500 g) [1]. De mulige årsager er mange, og udredningen kan være vanskelig og svær at strukturere.

Undersøgelser viser, at man ikke kan påvise nogen årsag hos op til 12% [2-7]. I et studie, hvor man undersøgte effekten af et standardiseret udredningsprogram, var andelen derimod kun 0,5% [5]. Det er således klart, at en grundig systematisk udredning er vigtig for hurtig diagnosticering og dermed et bedre patientforløb.

I det følgende giver vi en oversigt over årsagerne til krampeanfald i neonatalperioden og præsenterer et forslag til et systematisk udredningsprogram.

KLINISK PRÆSENTATION OG DIAGNOSTIK

Krampeanfald i neonatalperioden kan være vanskelige at erkende klinisk [8, 9]. Som følge af et umodent centralnervesystem kan nyfødte desuden have sitren, spjæt og andre bevægelser, der kan mistolkes som krampeanfald [10]. En oversigt over abnorme bevægelser hos nyfødte vises i **Tabel 1**. Nyfødte kan desuden have elektriske krampeanfald helt uden kliniske tegn. Elektroencefalografi (EEG) og særligt amplitudeintegreret (a)-EEG, som er en *bedside* kontinuerlig monitorering af hjernens elektriske aktivitet, er derfor uundværlige i observation og diagnostik af nyfødte med krampeanfald.

TABEL 1

Abnorme bevægelser hos børn i neonatalperioden [10].

Er hyppigt epileptiske
Generaliserede myoklone trækninger
Myoklone trækninger i diafragma, der giver hyppige hik
Kloniske trækninger i ekstremiteterne, der ikke ophører, når ekstremiteten holdes eller bevæges, specielt når der samtidig er autonome fænomener og tonisk øjendrejning
Rytmiske bevægelser af tungen, specielt associeret med andre kloniske bevægelser af ekstremiteter eller tonisk øjendrejning
Fokale toniske anfald, specielt associeret med øjendrejning
Tonisk øjendrejning uden involvering af ekstremiteter, når der er association med autonome fænomener
Epileptiske spasmer: infantile spasmer
Bør ikke anses for epileptiske eller behandles uden yderligere undersøgelser
Cyklende, svømmende eller kastende bevægelser
Hoveddrejning fra side til side
Suttebevægelser
Spidsning af læberne
Grimasseren
Rækken tunge
Blinken uden tonisk øjendrejning
Vandrende øjenbevægelser
Nystagmus
Generaliseret tonisk stivnen
Er sandsynligvis ikke epileptiske
Tremor eller sitren
Klonus
Myoklonus der udelukkende ses under søvn
Dystoni
Startle-refleks med eller uden tonisk stivnen

HOVEDBUDSKABER

- Krampeanfald hos neonatale børn er stort set altid et symptom på underliggende sygdom, og hurtig udredning og behandling af den underliggende tilstand kan være afgørende for prognosen.
- Størstedelen af krampeanfaldne i neonatalperioden forårsages af et relativt lille antal bagvedliggende tilstande, nemlig hypoksisk iskæmisk encefalopati, cerebrale infarkter, intrakraniale blødninger, infektioner, hypoglykæmi og medfødte metaboliske sygdomme, men der er en lang række andre mulige sjældnere årsager som f.eks. cerebrale malformationer, elektrolytforstyrrelser, abstinenser, forgiftninger, hyperbilirubinæmi og genetiske defekter.
- Vi præsenterer et systematisk udredningsprogram bestående af *bedside*-undersøgelser, indledende udredning, diagnostiske behandlingsforsøg og udvidet udredning, der fokuserer på hurtigst muligt at diagnosticere behandlingskrævende og hyppige tilstande og dernæst screener bredt for en lang række sjældnere tilstande.

ÆTIOLOGI

Krampeanfald i neonatalperioden kan skyldes en lang række forskellige tilstande. En sammenfatning af resultater fra studier, hvor årsagerne opgøres ses i **Tabel 2**.

Størstedelen af krampeanfaldene forårsages af et relativt lille antal bagvedliggende tilstande. Den hyp-

pigste årsag er hypoksisk iskæmisk encefalopati (HIE), fulgt af cerebrale infarkter, intrakraniale blødninger, infektioner, hypoglykæmi og medfødte metaboliske sygdomme. De mindre hyppige årsager er cerebrale malformationer, elektrolytforstyrrelser, abstinenser, forgiftninger, hyperbilirubinæmi o.a. [2-7].

Langt de fleste af de nyfødte i de refererede studier var født mature. Man må antage, at de mulige årsager hos præmature er de samme, men at fordelingen er anderledes. Således stiger hyppigheden af f.eks. intrakraniale blødninger med faldende gestationsalder.

Metaboliske sygdomme

De medfødte metaboliske sygdomme er en særlig udfordring, da de som samlet gruppe udgør en betydelig del af årsagerne til krampeanfald, mens de enkelte sygdomme hver for sig er sjældne. De er vigtige at diagnosticere tidligt, da flere af dem kan behandles. Det er vigtigt at være opmærksom på, at HIE, cerebrale infarkter og blødninger kan være forårsaget af underliggende metaboliske sygdomme, og at flere metaboliske sygdomme i den kliniske præsentation kan ligne HIE.

De metaboliske sygdomme giver forskellige kliniske symptomer, men mange af dem deler fællestræk, som ud over krampeanfald kan være bevidsthedspåvirkning, abnorm tonus og respiratorisk distress. Der er ofte abnorme biokemiske fund som høje niveauer af *anion gap* og laktat samt metabolisk acidose, ketonuri, hyperammoniæmi og tegn til organpåvirkning. Ofte ses der en symptomfri periode efter fødslen, hvorefter forgiftningssymptomerne opstår.

En række metaboliske sygdomme kan debutere med isolerede krampeanfald (**Tabel 3**). Disse sygdomme er ofte ikke forbundet med abnorme biokemiske fund, og specifikke test er nødvendige for at stille diagnosen [11].

Nogle få metaboliske sygdomme diagnosticeres hurtigst ved diagnostiske behandlingsforsøg.

Pyridoxinafhængig epilepsi

Pyridoxinafhængig epilepsi er en sjælden genetisk sygdom [12]. Der kan tidligt i forløbet være respons på almindelig antikonvulsiv behandling, men krampeanfaldene bliver hurtigt intraktable [11], om end nogle få kan have partielt respons længe. Anfaldene brydes som regel hurtigt, når der gives pyridoxin [12]. Tidligere benævnte folininsyreafhængige krampeanfald har vist sig at være både biokemisk og genetisk identisk med pyridoxinafhængige krampeanfald [12, 13].

Pyridoxal-5-fosfatafhængig epilepsi

Pyridoxal-5-fosfatafhængig epilepsi er en meget sjælden tilstand, som kun ses hos få familier på verdensplan. Krampeanfaldene responderer ikke på almindelig behandling, men brydes ved behandling med pyridoxal-5-fosfat [11].

TABEL 2

Ætiologi af krampeanfald i neonatalperioden i seks studier.

	Reference						
	Tekgul et al, 2006 [2] (n = 89)	Yildiz et al, 2012 [3] (n = 112)	Loman et al, 2014 [5] (n = 221)	Osmond et al, 2014 [6] (n = 77)	Weeke et al, 2015 [4] (n = 378)	Glass et al, 2016 [7] (n = 426)	Spændvidde
Gestationalder, uger	〉37	〉24	〉37	〉37	〉35	〈44	〉24-〈44
Hypoksisk iskæmisk encefalopati, %	40	28,6	57,5	68	46	38	28,6-68
Cerebralt infarkt, %	18	–	7,7	12	13,5	18	7,7-18
Intrakranial blødning, %	17	17	9	3	12,2	12	3-17
Infektion, %	3	7,2	6,3	–	7,9	4	3-7,9
Hypoglykæmi, %	2	8,0	9,8	4	3,7	–	2-9,8
Hypoglykæmi eller elektrolytforstyrrelse, %	–	–	–	–	--	4	4
Medfødt metabolisk sygdom, %	1	12,5	2,3	1	4,2	3	1-12,5
Medfødt cerebral malformation, %	5	4,5	3,2	1	2,9	4	1-4,5
Hypokalcæmi/hypomagnesiæmi, %	1	3,6	1,3	–	0,5	–	0,5-3,6
Hyponatriæmi, %	–	–	0,5	1	–	–	0,5-1
Epileptisk syndrom, %	–	5,4	2,3	3	2,1	3	2,1-5,4
Genetisk epilepsi/encefalopati, %	–	–	–	–	–	6	6
Abstinenser, %	–	–	–	3	–	–	3
Forgiftning, %	–	0,9	0,5	–	–	–	0,5-0,9
Kernikterus, %	–	3,6	0,5	–	0,5	–	0,5-3,6
Ukendt eller ikke anført, %	–	–	–	–	–	9	9
Ukendt, %	12	8,9	0,5	5	6	–	0,5-12

Biotinidasemangel og holokarboxylasesyntetasemangel

Biotinidasemangel og holokarboxylasesyntetasemangel er sjældne genetiske defekter. Patienterne responderer godt på behandling med biotin. Manglende behandling medfører irreversible neurologiske skader [12].

Genetiske sygdomme og epileptiske syndromer

De seneste år er vores viden om genetiske årsager til krampeanfald i neonatalperioden vokset markant. Genfejl kan forårsage en række af de ovenforstående tilstande som f.eks. metaboliske sygdomme, cerebrale malformationer, epileptiske syndromer og ionkanaldefekter.

Der er defineret nogle få kliniske epileptiske syndromer med debut i neonatalperioden. Det drejer sig om benigne familiære neonatale krampeanfald, benigne ikkefamiliære neonatale krampeanfald (femtedagsan-

TABEL 3

Metaboliske sygdomme, der forårsager anfald hos neonatale børn, og som kan behandles[a] [11-13].

Sygdom	Klinisk præsentation	Diagnose	aEEG	MR-cerebrum	Øvrige fund
Pyridoxinafhængig epilepsi	Anfald, typisk inden for de første levedøgn, der hurtigt bliver behandlingsresistente Ofte hypotoni, påvirket almentilstand og spiseproblemer	α-AASA i S, U eller CSV Pipekolsyre i S, U eller CSV Genetisk udredning	Generaliseret epileptisk aktivitet, *burst*-suppression eller hypsarytmi	Normal eller hypoplasi af corpus callosum og cerebellum	Evt. elektrolytforstyrrelser og metabolisk acidose
Pyridoxal-5-fosfatafhængig epilepsi	Behandlingsresistente anfald Oftest præmatur fødsel	Genetisk udredning	*Burst*-suppression	Generel atrofi	Ofte påvirkning af en række metabolitter i U, P og CSV Evt. laktatacidose og hypoglykæmi
Biotinidase- og holokarboxylasesyntetasemangel	Anfald, ofte infantile spasmer Ataksi, hypotoni, encefalopati, hudforandringer	Neonatal screening U-metabolisk screening Enzymaktivitet Genetisk udredning	Evt. *burst*-suppression	Evt. subependymale cyster	Ofte metabolisk acidose og organisk aciduri
Glukosetransporter 1-mangel	Anfald Senere forsinket udvikling, ataksi, hypotoni m.m.	CSV-/P-glukoseratio Genetisk udredning	Uspecifikt	Evt. generel atrofi	–
Organiske acidæmier, aminoacidopatier og urinstofcyklusdefekter	Anfald, encefalopati, almen påvirkning	Neonatal screening for nogle sygdomme P-aminosyrer, U-metabolisk screening, acylkarnitinprofil	Uspecifikt	–	Acidose, ketonuri, hyperammoniæmi
Nonketotisk hyperglycinæmi	Anfald, sløvhed, hypotoni, apnø	CSV-glycin-/P-glycinratio Genetisk udredning	*Burst*-suppression, evt. hypsarytmi.	Evt. corpus callosum-agenesi	–
Serinbiosyntesedefekter	Anfald, ofte infantile spasmer, hypotoni, forsinket udvikling	P- og CSV-aminosyrer Genetisk udredning	Uspecifikt, evt. hypsarytmi	–	Mikrocefali
Cerebralfolatmangel	Anfald Evt. ataksi, megaloblastær anæmi eller pancytopeni	5- methyltetrahydrofolat i CSV Genetisk udredning	–	–	–
BH4-defekter	Anfald, dårlig trivsel, hypotoni, hypotermi, bevægeforstyrrelser	Neonatal screening BH4-respons, CSV-neurotransmitter Genetisk udredning	–	–	Evt. mikrocefali
Kreatinmangel	Anfald	P-kreatinin U-metabolisk screening MR-spektroskopi	–	Forsinket myelinisering Manglende kreatin-*peak* ved MR-spektroskopi	–
Molybdænkofaktormangel	Behandlingsresistente anfald, hypotoni, spiseproblemer, forsinket udvikling, linsesubluksation, dysmorfe træk	U-metabolisk screening U/P-puriner U-sulfocystein	Evt. *burst*-suppression	Ligner fund ved hypoksisk iskæmisk encefalopati	Lavt S-uratniveau
Menkes sygdom	Anfald, slap hud, hypotermi, dysmorfe træk Hårabnormalitet: pili torti	S-kobber og S-ferroxidase Genetisk udredning	Uspecifikt, evt. hypsarytmi	–	–

AASA = aminoadipin-semialdehyd; aEEG = amplitudeintegreret EEG; BH4 = tetrahydrobiopterin; CSV = cerebrospinalvæske; P = plasma; S = serum; U = urin.
a) Metaboliske sygdomme, der kan medføre neonatale anfald, men ikke kan behandles, inkluderer bl.a. peroxisomale sygdomme, mitokondrielle epilepsier, *congenital disorders of glycosylation*-syndromer, adenylosuccinatlyasemangel, cathepsin D-mangel og γ-aminosmørsyre-transaminasemangel.

fald), tidlig myoklon epileptisk encefalopati, tidlig infantil epileptisk encefalopati (Ohtaharas syndrom) og migrerende partielle krampeanfald i barndommen. Alle syndromerne er sjældne. Ætiologien er ikke altid kendt, men det kan dreje sig om metaboliske sygdomme, ionkanaldefekter eller udviklingsdefekter [14, 15].

UDREDNING

I udredningen af neonatale krampeanfald bør man initialt fokusere på tilstande, som skal behandles akut, samt de mest sandsynlige årsager. Vores forslag til et udredningsprogram kan ses i **Figur 1**.

Udredningsprogrammet er primært rettet mod mature børn, men kan også bruges til præmature og svært væksthæmmede børn. Hos disse børn kan det dog være nødvendigt at begrænse mængden af undersøgelser eller udskyde undersøgelser på grund af den belastning, de kan medføre.

Bedside-undersøgelser

Mistanke om neonatale krampeanfald bør straks udløse overvågning med aEEG, hvormed krampeanfaldet verificeres elektroencefalografisk. Derudover giver aEEG oplysninger om baggrundsaktiviteten, hvilket kan bidrage til udredningen.

Blodglukoseniveauet bør måles straks [16]. Evt. hypoglykæmi kan give irreversible sequelae og skal derfor korrigeres hurtigt.

Indledende udredning

Alle neonatale børn, som har krampeanfald, der er verificeret ved aEEG eller EEG, bør gennemgå en grundig indledende udredning, som bør udføres, selvom årsagen til krampeanfaldene synes oplagt. Det skyldes, at en betydelig andel af børnene har mere end én mulig årsag til deres krampeanfald. Nogle studier viser, at der hos op til 21% er mere end én mulig årsag [4, 5].

EEG og aEEG er dog forbundet med begrænsninger. Kun en begrænset del af hjernen monitoreres, og korte krampeanfald samt krampeanfald med lav amplitude kan overses. Derfor kan det i nogle tilfælde være rimeligt at påbegynde en udredning, selvom krampeanfaldene ikke er verificeret elektroencefalografisk [17].

På UL-skanning af cerebrum kan man foretage en hurtig billeddiagnostisk vurdering og påvise en lang række forandringer, bl.a. intrakraniale blødninger. Et studie viste, at der hos 93% af neonatale børn med krampeanfald og kendt ætiologi forelå et abnormt resultat af UL-skanning af cerebrum. Hos 38% var alle læsioner synlige på UL-skanningen, og resultaterne fra UL-skanningen bidrog væsentligt til diagnosen [4]. Vha. UL-skanning kan man i nogle tilfælde påvise forandringer, som ikke ses ved konventionel MR-skanning, f.eks. kalcificerede områder [18]. Udbyttet af UL-skanning er dog stærkt afhængigt af undersøgerens kompetencer og tidspunktet for skanningen.

MR-skanning af cerebrum er en central undersøgelse ved neonatale krampeanfald. Undersøgelsen bidrager til at stille diagnosen hos flertallet, og hos 12% er specifik diagnostik afhængig af MR-skanning [4, 6]. Mange tilstande kan overses, hvis der ikke udføres MR-skanning. Specielt cerebralt infarkt overses formentlig ofte [6]. MR-spektroskopi giver mulighed for at diagnosticere metaboliske sygdomme og kan overvejes, hvis undersøgelsen er tilgængelig. CT bør reserveres til børn med svære intrakraniale blødninger, hvor akut kirurgisk intervention kan blive nødvendig [18].

Ud over billeddiagnostik bør der screenes for infektioner vha. blodprøver, lumbalpunktur, dyrkning af blod og cerebrospinalvæske (CSV) samt polymerasekædereaktion for herpes simplex-virus. Afhængigt af debuttidspunkt, klinik og biokemi kan man vælge også at teste for entero- og parechovirus [4, 19]. Hvis man med sikkerhed har påvist en årsag til krampeanfaldene, inden lumbalpunkturen er udført, kan man overveje at undlade denne. Hvis der er klinisk mistanke om infektion, bør antibiotisk og antiviral behandling påbegyndes, før prøvesvarene foreligger.

Den indledende udredning indeholder en bred screening for metaboliske sygdomme og består af en række biokemiske undersøgelser af blod, urin og CSV, herunder altid urinmetabolisk screening og måling af plasmaaminosyreniveauet. Der bør om muligt gemmes CSV til evt. senere udvidet metabolisk udredning.

DIAGNOSTISKE BEHANDLINGSFORSØG

Diagnostiske behandlingsforsøg er indiceret i tilfælde af krampeanfald, der ikke responderer fuldt på almindelig antikonvulsiv behandling, og hvor ætiologien ikke er klar.

Pyridoxinafhængig og pyridoxal-5-fosfatafhængig epilepsi kan påvises biokemisk eller ved genetisk testning, men kan opdages og behandles hurtigere ved behandlingsforsøg [11, 12, 15].

Der anbefales en engangsdosis pyridoxin på 100 mg givet intravenøst uafhængigt af barnets vægt. Første dosis gives under ventilationsberedskab, da apnø er en hyppig bivirkning. Dosis kan gentages ved usikkert respons op til i alt 500 mg. Vedligeholdelsesdosis er 15-30 mg/kg/døgn [11, 12, 15, 20].

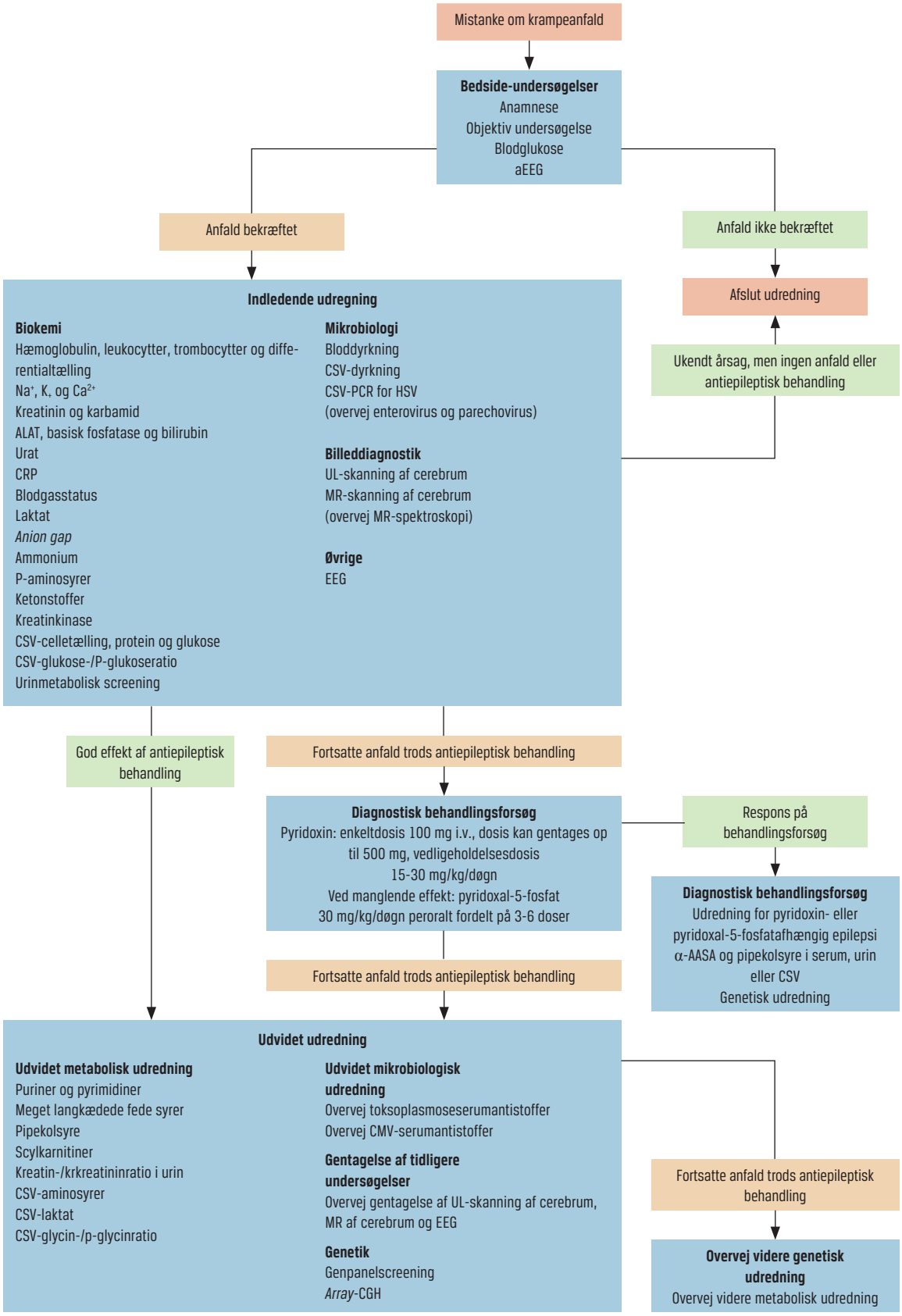
Ved manglende effekt anbefales forsøg med pyridoxal-5-fosfat, 30 mg/kg/døgn givet peroralt fordelt på 3-6 doser [11-13, 15]. Første dosis bør ligeledes gives under ventilationsberedskab.

Pyridoxinafhængig epilepsi responderer ofte på behandling med pyridoxal-5-fosfat, ligesom det også er rapporteret, at patienter med pyridoxal-5-fosfatafhængige krampeanfald har responderet på behandling med pyridoxin [11, 12, 21]. Hvis der på noget tidspunkt er

FIGUR 1

Flow chart for udredning af krampeanfald hos neonatale børn.

AASA = aminoadipin-semialdehyd; aEEG = amplitude-integreret-EEG; ALAT = alaninaminotransferase; CGH = komparativ genomisk hybridisering; CMV = cytomegalovirus; CRP = C-reaktivt protein; CSV = cerebrospinalvæske; HSV = herpes simplex-virus; i.v. = intravenøst; PCR = polymerase-kædereaktion



effekt eller delvis effekt af pyridoxin eller pyridoxal-5-fosfat, bør behandlingen fortsættes, indtil pyridoxin- eller pyridoxal-5-fosfatafhængige krampeanfald er påvist eller afkræftet biokemisk og genetisk.

Biotinidasemangel opdages ved neonatal screening. Derfor er behandlingsforsøg med biotin kun berettiget, hvis svaret på neonatal screening ikke er tilgængeligt, eller hvis de biokemiske resultater er forenelige med organisk aciduri [15].

UDVIDET UDREDNING

Den udvidede udredning udføres kun hos nyfødte, hos hvem der fortsat er krampeanfald eller behov for antikonvulsiv behandling, og hvor der endnu ikke er påvist årsag til krampeanfaldene. De hyppigste årsager til krampeanfald i denne situation formodes at være metaboliske sygdomme eller epilepsi på anden genetisk basis.

Den videre udredning for metaboliske sygdomme bør foregå i samarbejde med en specialist i metaboliske sygdomme. Den består af *array comparative genome hybridization* og undersøgelse af et genpanel for epileptiske encefalopatier. Det i Danmark tilgængelige genpanel dækker 107 gener, herunder gener for metaboliske sygdomme, epileptiske syndromer og ionkanaldefekter.

Man bør også være opmærksom på, at forandringer kan opstå over tid, hvorfor det kan være relevant at gentage undersøgelser som UL- og MR-skanning samt EEG. Analysers (f.eks. et genpanels) dækningsgrad og sensitivitet ændrer sig også med tiden, hvilket kan være et argument for gentagen analyse.

Den beskrevne akutte udredning vil formentlig bestå længe, men fremtidig udredning vil blive en bredere molekylærgenetisk udredning med basis i exom-/genomsekventering af et meget stort antal gener og med hovedfokus på behandlelige sygdomme og hurtig gennemførlighed.

KONKLUSION

Krampeanfald i neonatalperioden er stort set altid symptom på en underliggende sygdom, og hurtig systematisk udredning kan være afgørende for prognosen. De fleste krampeanfald skyldes nogle få tilstande, men der er en lang række andre mulige årsager. I en ikkeubetydelig del af tilfældene kan der være flere mulige årsager samtidig. Undersøgelser indikerer klart, at systematisk udredning er mest effektiv.

Ovenstående er vores forslag til et udredningsprogram. Det er struktureret, så behandlingskrævende og hyppige tilstande diagnosticeres hurtigst muligt, og der er inkluderet diagnostiske behandlingsforsøg og en bred screening for sjældnere tilstande.

SUMMARY

Kristian Vestergaard Jensen, Bo Mølholm Hansen, Allan Meldgaard Lund & Maria J. Miranda:
Diagnosis of seizures in the neonatal period
Ugeskr Læger 2018;180:V04170297

Seizures in the neonatal period are practically always a symptom of an underlying illness. Quick diagnosis and treatment can be crucial to the outcome. A few aetiological factors account for most of the seizures. However, a significant number is caused by rare conditions such as metabolic or genetic disorders, and arriving at the right diagnosis can be challenging. Previous studies indicate, that a standardized algorithm clearly improves the diagnostic success. This article presents an overview of aetiological factors and an algorithm for a standardized work-up.

KORRESPONDANCE: *Kristian Vestergaard Jensen.*
E-mail: kristianvj@gmail.com

ANTAGET: 25. oktober 2017
PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 2. april 2018
INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Vasudevan C, Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. Semin Fetal Neonatal Med 2013;18:185-91.
2. Tekgul H, Gauvreau K, Soul J et al. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. Pediatrics 2006;117:1270-80.
3. Yildiz EP, Tatli B, Ekici B et al. Evaluation of etiologic and prognostic factors in neonatal convulsions. Pediatr Neurol 2012;47:186-92.
4. Weeke LC, Groenendaal F, Toet MC et al. The aetiology of neonatal seizures and the diagnostic contribution of neonatal cerebral magnetic resonance imaging. Dev Med Child Neurol 2015;57:248-56.
5. Loman AM, ter Horst HJ, Lambrechtsen FA et al. Neonatal seizures: aetiology by means of a standardized work-up. Eur J Paediatr Neurol 2014;18:360-7.
6. Osmond E, Billetop A, Jary S et al. Neonatal seizures: magnetic resonance imaging adds value in the diagnosis and prediction of neurodisability. Acta Paediatr 2014;103:820-6.
7. Glass HC, Shellhaas RA, Wusthoff CJ et al. Contemporary profile of seizures in neonates: a prospective cohort study. J Pediatr 2016;174:98-103.
8. Murray DM, Boylan GB, Ali I et al. Defining the gap between electrographic seizure burden, clinical expression and staff recognition of neonatal seizures. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2008;93:F187-F191.
9. Malone A, Ryan CA, Fitzgerald A et al. Interobserver agreement in neonatal seizure identification. Epilepsia 2009;50:2097-101.
10. Hart AR, Pilling EL, Alix JJ. Neonatal seizures – part 1: not everything that jerks, stiffens and shakes is a fit. Arch Dis Child Educ Pract 2015;100:170-5.
11. Ficicioglu C, Bearden D. Isolated neonatal seizures: when to suspect inborn errors of metabolism. Pediatr Neurol 2011;45:283-91.
12. Rahman S, Footitt EJ, Varadkar S et al. Inborn errors of metabolism causing epilepsy. Dev Med Child Neurol 2013;55:23-36.
13. Campistol J, Plecko B. Treatable newborn and infant seizures due to inborn errors of metabolism. Epileptic Disord 2015;17:229-42.
14. Panayiotopoulos C. Neonatal seizures and neonatal syndromes. I: Panayiotopoulos C. The epilepsies: seizures, syndromes and management. Bladon Medical Publishing, 2005.
15. Hart AR, Pilling EL, Alix JJP. Neonatal seizures – part 2: aetiology of acute symptomatic seizures, treatments and the neonatal epilepsy syndromes. Arch Dis Child Educ Pract 2015;100:226-32.
16. Guidelines on neonatal seizures. WHO, 2011.
17. Boylan GB, Stevenson NJ, Vanhatalo S. Monitoring neonatal seizures. Semin Fetal Neonatal Med 2013;18:202-8.
18. Weeke LC, van Rooij LGM, Toet MC et al. Neuroimaging in neonatal seizures. Epileptic Disord 2015;17:1-11.
19. Cabrerizo M, Trallero G, Pena MJ et al. Comparison of epidemiology and clinical characteristics of infections by human parechovirus vs. those by enterovirus during the first month of life. Eur J Pediatr 2015;174:1511-6.
20. Stockler S, Plecko B, Gospe SM et al. Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency. Mol Genet Metab 2011;104:48-60.
21. Stöckler-Ipsiroglu S, Plecko B. Metabolic epilepsies: approaches to a diagnostic challenge. Can J Neurol Sci 2009;36(suppl 2):S67-S72.