

# 신생아 발작의 치료와 예후

고려대학교 의과대학 소아과학교실

은 소 희 · 은 백 린

= Abstract =

## Treatment and prognosis of neonatal seizures

So-Hee Eun, M.D. and Baik-Lin Eun, M.D.

Department of Pediatrics, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Seizures in the neonatal period are common and frequently indicate serious underlying brain injury. Neonatal seizures continue to present a diagnostic and therapeutic challenge to pediatricians because recognition and classification of neonatal seizures remain problematic, particularly when clinicians rely only on clinical criteria. Neonatal seizures can permanently disrupt neuronal development, induce synaptic reorganization, alter plasticity, and "prime" the brain to increased damage from seizures later in life. Since neonatal seizures predict an increased risk for later epilepsy and other neurological sequelae, accurate diagnoses are needed for aggressive antiepileptic drug use. The present review summarizes the treatment and prognosis of neonatal seizures. (*Korean J Pediatr* 2009;52:971-975)

**Key Words :** Newborn, Seizures, Treatment, Prognosis

### 서 론

신생아기는 일생 중 발작의 발생빈도가 가장 높은 시기이며, 경련 발작의 형태가 다양하고 조직적이지 못하며 비정형적인 양상을 보이는 경우가 흔하여 진단이 어렵고 이로 인해 적절한 치료가 늦어지기 쉽다<sup>1)</sup>. 유행률은 발표 문헌마다 차이가 있으나 생존아 1,000명당 1.5-5.5명으로, 만삭아의 경우 생존아의 0.2-0.5%, 미숙아는 0.1-22%까지 발생률을 보고하고 있다<sup>2-5)</sup>. Lanska 등<sup>3)</sup>의 연구에서는 전체 신생아에서의 유행률은 1,000명당 3.5명이었고, 출생체중에 따라 2,500-3,999 g인 경우에는 1,000명당 2.8명, 1,500-2,499 g인 경우에는 1,000명당 4.4명, 1,500 g 미만인 경우에는 1,000명당 57.5명으로 출생체중이 작을수록 빈도가 높아진다고 보고하였다.

신생아시기에 발생하는 발작은 신경 질환의 가장 뚜렷한 징후로써, 일부에서는 간질에 의한 경우도 있지만 대부분은 급성 뇌병증(acute encephalopathy)의 증상으로 발생한다. 즉, 신생아에서 발작이 발생하는 경우에는 심각한 대뇌 병변이 있는 경우가 많고, 원인 질환에 따라 신경학적 예후가 결정되는 경우가 많으며,

지속적인 경련은 신경세포의 세포 소실을, 지속 기간이 짧을 지라도 반복적인 경련은 뇌발달 장애를 유발할 수 있으므로 원인을 정확히 파악하여 신속하게 치료하는 것이 매우 중요하다<sup>1)</sup>.

신생아 발작이 어떻게 뇌에 직접적인 손상을 주는지에 대해서는 아직 잘 알려져 있지 않지만, 세포성장, 분열, 이주, 수초화, 수용체의 형성 및 시냅스의 안정화 등에 영향을 주어 신경계 후유증이 남을 수가 있고, 특히 반복적이거나 지속적인 발작에 의해 세포사(cell death)를 증가시키기보다는 신경원 세포의 접속력(neuronal connectivity)을 변화시켜 항상성(homeostasis)을 파괴하고 뇌 손상을 초래한다. 또한 조기 사망, 신경계 장애, 발달 장애 그리고 신생아기 이후 간질로의 이행률을 높이므로 적극적인 치료가 필요하다<sup>4, 6)</sup>. 그러나 이를 막기 위해 사용하는 항경련제의 투여가 세포 예정사(programmed cell death)를 증가시킨다는 실험적 연구<sup>7)</sup>도 있어 항경련제의 사용 여부와 사용 기간 등에 대해서는 논란이 많다. 본고에서는 이러한 신생아 발작의 치료 및 예후에 대해 현재까지의 연구 결과를 토대로 고찰하고자 한다.

### 본 론

#### 1. 치료

발작이 발생하면 먼저 기도를 유지하고 정맥 내 주사를 확보해야 한다. 앞서 언급한 것처럼 신생아발작은 대부분 기저 원인 질환에 의한 급성 증후성 발작이 많고 원인질환에 따라 신경학적 예후

Received : 10 August 2009, Accepted : 20 August 2009

Address for correspondence : Baik-Lin Eun, M.D.

Department of Pediatrics, Korea University College of Medicine,  
97, Gurodong-gil, Guro-gu, Seoul, 152-703, Korea

Tel : +82.2-2626-3153, Fax : +82.2-2626-1249

E-mail : bleun@korea.ac.kr, bleun@chollian.net

가 결정되기 때문에 치료는 발작의 조절과 동시에 발작을 유발한 원인 질환에 대한 정확한 진단과 이에 따른 치료가 이루어져야 한다.

저혈당증, 저칼슘혈증 등과 같은 일시적인 대사 장애에 의한 발작은 지속적으로 항경련제를 투여할 필요가 없기 때문에 발작의 정확한 원인 파악이 매우 중요하다. 저혈당이 있는 경우에는 10% 포도당 용액 2 mL/kg을 정맥 투여한다. 투여 후 경련이 지속되면 같은 용량을 반복해서 투여하고, 이후 10% 포도당 용액을 5 mL/kg/hr (0.5 g/kg/hr)으로 지속적으로 투여한다. 미숙아에게 고농도의 포도당 용액을 투여하는 것은 뇌실 내 출혈의 위험이 있기 때문에 주의해야 한다. 저칼슘혈증의 응급치료는 10% calcium gluconate 1-2 mL/kg를 정맥 주사한다. 이 때, 칼슘의 주입은 10분 이상에 걸쳐 천천히 이루어져야 하고 반드시 심전도나 심박수를 관찰하면서 주입해야 하며, 투여부위의 피부조직 손상 및 석회화 가능성이 있으므로 주사액이 혈관 바깥으로 유출되고 있지 않는지 주사 부위를 잘 관찰해야 한다. 환자의 상태와 검사 치에 따라 적절하게 용량을 조절하여 증상이 회복되면 칼슘 경구제제를 투여한다.

발작이 지속되면 일차 항경련제로 phenobarbital (Luminal®)을 투여한다. Phenobarbital은 투여 후 30분 정도가 지나면 혈중 농도의 반 이상이 중추 신경계에 도달하며, 작용시간이 1-2일 정도로 길다. 항경련 작용이 나타나는 혈중 농도인 20 µg/mL에 이르기 위해서는 초기 부하량 20 mg/kg을 10-15분에 걸쳐 정맥으로 투여해야 한다. 발작이 지속될 경우에는 5-10 mg/kg씩 증량하여 총 40 mg/kg까지 투여할 수 있다. 이때 혈중 농도는 40-50 µg/mL까지 도달하는 것을 목표로 한다. 그러나 심혈관 허탈로 인한 저혈압, 중추 신경 억제, 호흡억제와 수일동안 진정상태의 지속 등과 같은 독성이 최고 용량 투여 이전에도 나타날 수 있으므로 약물의 농도에 변화를 줄 수 있는 요인들에 주의해야 한다. 단백질과 결합한 형태가 신생아는 33%로 소아나 성인의 41% 보다 낮으며, 허혈이나 발작으로 인해 뇌 내의 수소이온 농도가 증가된 경우에는 중추신경 내로의 투과가 증가한다. 또한 혈중 농도는 체중이나 재태 주수에 영향을 받지 않는다. 그러나 간의 cytochrome P450 효소 유도를 통해 함께 투여한 약물의 농도를 낮출 수 있다.

이차약제로 흔히 사용되는 약물은 phenytoin이다. Phenytoin은 부하 용량으로 15-20 mg/kg을 30분 이상에 걸쳐 투여하고 유지 용량으로 4-8 mg/kg로 줄 수 있다. 약물의 치료적 농도는 첫 수주일 내에는 6-15 µg/mL이며 그 이후에는 단백질과의 결합에서의 변화 때문에 10-20 µg/mL를 유지해야 한다. Phenytoin은 약제의 성상이 pH 12이며, 불용성이고, 포도당 용액과 섞이면 침전을 형성한다. 이러한 이유로 정맥으로 투여할 때 심한 국소 피부 반응과 혈관 밖으로 유출시 연조직 괴사를 일으킬 수 있기 때문에 주의해야 한다. 또한, 저혈압, 서맥, 부정맥 등을 일으킬 수 있으므로 반드시 심전도 모니터링을 하면서 투여해야 한다. 신생아 발작의 치료에 있어 phenobarbital과 phenytoin의 효과는 비슷하다고 알려져 있다<sup>8, 9)</sup>.

발작이 멈추지 않으면 benzodiazepine계열인 lorazepam (Ativan®)을 사용한다. 용량은 0.05 mg/kg을 2-5분 동안 정맥으로 주사 할 수 있고 여러번 반복해서 줄 수 있다. 중추신경계로 빠르게 통과하며 5분 이내에 항경련 작용을 나타내고 작용시간은 6-24시간이다. 신생아 가사가 발생하여 간의 glucuronidation이 저하된 경우에는 반감기가 40시간까지 길어질 수 있다. Lorazepam은 다른 약물에 비해 호흡 억제와 저혈압이 비교적 적게 발생하는 장점이 있다. Midazolam은 호흡억제가 적고 작용시간이 짧아 lorazepam이나 diazepam보다 수면 진정 작용이 적다. 부하용량으로 0.15 mg/kg를 정맥내로 한 번에 투여한 후 0.1-0.4 mg/kg/hr로 지속 투여할 수 있으나, 미숙아에서 근간대 경련(myoclonic jerking)과 근긴장 이상 자세(dystonic posturing)를 유발할 수 있다는 보고가 있다. Diazepam (Valium®)은 모든 연령에서 발작의 신속한 치료를 위해 많이 사용되고 있는 약제이나 신생아에서는 주의를 요한다. 투여방법은 0.3 mg/kg을 정맥내로 투여하며, 지용성으로 뇌 내에서의 체액으로의 청소율이 높기 때문에 지속투여로 효과적인 항경련 작용이 나타났다고 보고되고 있다<sup>10)</sup>. 그러나 심혈관계 허탈과 호흡 억제가 치료 용량에서도 나타날 수 있고 제제내의 sodium benzoate 성분이 빌리루빈-알부민 복합체를 해리시켜 신생아 가사 환아에서 핵황달의 위험을 증가시킨다.

이외에도 주사용 valproate, paraldehyde, lidocaine을 점적 투여할 수 있다. 새로운 항경련제인 topiramate와 zonisamide, bumetanide 등도 동물 모델들에서 사용되고 있으나 신생아에서의 임상적 사용에 관한 종합적인 보고는 아직 없으며, 특히 수용체에 대한 선택적 작용으로 신경보호 작용이 있으나 아직 이들 약제에 대한 안정성은 확립되지 않았다.

난치성 신생아 발작에서 뇌파를 찍으면서 pyridoxine을 투여하여 발작이 즉시 멈추고 간질파가 사라지는 양상을 보이면 피리독신 대사 장애에 의한 것으로 진단할 수 있다. Pyridoxine은 중추신경계의 흥분성 신경전달물질인 glutamate를 GABA로 전환시키는 glutamic acid decarboxylase의 조효소로서 pyridoxine의 활성형인 pyridoxal-5-phosphate가 작용한다. Pyridoxine 50-100 mg을 정맥내 주사하여 10분 이내 뇌파상의 경련이 사라지면 효과가 있다고 판단할 수 있는데, 투여 후 갑작스런 GABA 억제 작용의 상승으로 무호흡과 긴장저하가 발생할 수 있다는 점을 숙지해야 한다.

얼마나 오랫동안 항경련제를 지속적으로 사용해야 하는가는 발작을 일으킨 기저의 원인, 환자의 회복 상태, 비정상적인 뇌파소견 등을 참고하여 결정하여야 한다. 아직 표준화된 방법은 없지만 저칼슘혈증과 같은 일시적인 원인이 아니라면 항경련제를 복용하면서 퇴원하여 1-2개월 후에 원인을 고려하여 환자의 상태와 뇌파소견 등을 재평가하여 항경련제의 지속 여부를 다시 결정하는 것이 일반적이다. 신경학적으로 비정상적인 경우 즉, 임상적으로 발작이 지속될 때, 비정상적인 뇌 영상검사 소견을 보일 때, 뇌파검사서 이상소견이 있을 때는 대부분 퇴원 후 지속적으로 항경련

제를 사용하게 되는데 현재 주로 사용하는 약물은 경구용 phenobarbital이며 이외에 carbamazepine syrup, primidone, valproate syrup 등이 사용되기도 한다.

## 2. 예 후

신생아 시기의 뇌는 발달 과정에 있으므로 발작의 역치(seizure threshold)가 낮아 발작에 취약하나, 시냅스의 분포와 뇌의 대사 에너지 소모가 적으며, 세포 사멸을 유발하는 신경전달 물질의 농도가 낮아 지속되는 발작에 대한 뇌손상은 덜 취약하다<sup>11)</sup>. 그러나 신생아 시기의 발작으로 인한 조기사망은 28-30%로 높고 신경학적 장애, 발달 장애, 신생아기 이후 간질 등으로 이행되는 확률이 높다. 반복적이거나 지속적인 발작을 하게 되면 심폐 조절이 불안정해지고 허혈 뇌손상을 유발하여 정신 지체, 뇌성 마비, 간질 등의 신경학적 후유증을 보이며 이는 생존 환자의 약 25-35%에서 동반된다<sup>4, 6)</sup>.

발작은 에너지 공급과 수효의 불균형을 초래하고, DNA, RNA, 단백질 대사 등에 영향을 주며, 세포 분화, 이주, 수축화, 신경회로 조절 등을 억제하고 흥분성을 증가시킨다. 이러한 과도한 신경활동은 정상적인 신경발달과 항상성을 파괴하여 뇌에 손상을 일으킨다. 성인의 뇌와 달리 신생아의 뇌는 발작에 의한 세포사멸에 저항하여 뉴런 세포 손실이 비교적 적지만, 발작 역치가 낮고 시공간 기억(visual-spatial memory) 등에 기능적 이상을 일으킨다. 그래서 반복적이거나 지속적인 발작은 치상모양의 과립세포의 축삭돌기(dentate granule cell axons)의 비정상적인 성장, 이끼섬유 싹틔름(mossy fiber sprouting)과 함께 시냅스 재정비를 일으켜 뉴런의 구조, 기능을 파괴함으로써 장기적으로 발작의 감수성을 증가시키고 학습, 기억 등의 인지기능의 장애도 유발할 수 있다<sup>12, 13)</sup>.

신생아 발작의 예후에 있어서 가장 중요한 요인은 발작의 원인이다<sup>14-16)</sup>. 저칼슘혈증, 저마그네슘혈증과 같은 일시적이고 치료 가능한 대사 장애와 지주막하 출혈(subarachnoid hemorrhage)에 의한 발작은 나쁜 예후를 보이는 경우가 거의 없다. 그러나 저산소 허혈 뇌병증의 경우 40% 이상에서 신경학적 후유증을 보이고, 중추신경계 감염, 뇌 발생장애(cerebral dysgenesis)와 같은 뇌의 기형 등에 의한 발작은 일반적으로 예후가 좋지 않다. 일차약제인 phenobarbital 단독 치료에 반응하지 않을 경우, 반복적이거나 지속적인 발작, 5분 Apgar 점수가 7점 이하인 경우, 퇴원시의 비정상적인 신경학적 조건도 나쁜 예후와 관련이 있다. 뇌파검사상에서 비정상적인 배경파를 보이는 것 또한 중요한 예후인자<sup>17-19)</sup>인데 특히 출생 후 12시간 이상 감소된 배경파(attenuated background pattern)가 지속되거나 방출-억제파를 보이는 경우는 예후가 매우 나쁘다. 또한 뇌파에서 발작파가 많을수록 상대적으로 사망률과 이환율이 증가한다. 그 외 예후인자로 재태연령 및 출생 체중<sup>20)</sup>, 감염<sup>21)</sup>, 중증 뇌실내 출혈<sup>17)</sup>, 경련 유형<sup>20)</sup>, 기저질환의 중증도<sup>15, 22)</sup>, 비정상적인 뇌 영상조건, 간질 지속증의 존재 여부 등이 있다. 특히 뇌증의 Sarnat 단계로 표시되는 원인 병태의 중증

도와 뇌 손상 시기가 예후를 결정하는 주된 요인이라는 견해가 많다<sup>15, 20, 23, 24)</sup>. 뇌파 검사 상의 간질파와 배경파, 뇌파가 정상화되는 비율, 뇌파와 임상증상의 해리(electroclinical dissociation) 등도 예후와 상관성이 높은 것으로 보고되고 있다<sup>1, 25)</sup>. 발작의 종류도 관련이 있어 반복되는 강직 발작은 예후가 나쁘고, 국소 발작의 경우 강직성보다는 비교적 예후가 좋다. 그리고 미만성 중추 신경장애와 동반된 비정형 발작은 예후가 좋지 못하다. 대개 국소 간대 경련은 저칼슘혈증 등에 동반되는 경우가 많으며 예후가 비교적 양호하고, 전신 강직 발작이나 비정형 발작은 저산소 허혈 뇌손상이나 광범위한 중추신경계 감염, 양측성 뇌경색, 뇌출혈 등의 선행 질환이 있을 때 발생하여 항경련제에 잘 반응하지 않으며 예후가 나쁘다. 그리고 뇌파검사상에서 배경파의 장애가 심한 경우, 즉 burst suppression 양상이나, 심한 배경파의 저전압(low voltage), electrocerebral silence의 경우 후유증이 심하다<sup>1)</sup>.

신생아 발작에서 회복된 이후에 간질이 발생하는 빈도는 보고자와 추적 관찰한 기간들에 따라 차이가 심하여 9%에서 56%까지 보고되고 있다<sup>3, 17, 18, 20, 22, 26, 27)</sup>. 간질이 발생하는 빈도 역시 선행 질환의 종류와 뇌병증의 정도에 따라 차이가 있는 것으로 추정되고 있으며, 주로 첫 6개월 이내에 발생한다.

최근, 뇌에 영향을 미치는 항경련제에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있으며, 특히 신생아시기에 항경련제를 투여 받은 환자에서 신경발달장애에 관한 실험적, 임상적 자료들이 발표되고 있다. 경련 발작은 그 자체가 뇌의 정상 발달에 영향을 미치기도 하지만 경련 발작을 조절하기 위한 항경련제도 세포 사멸(apoptosis)을 증가시키고 신경세포를 감소시켜 뇌에 손상을 줄 수 있다. NMDA 수용체를 억제하거나 GABA 수용체를 활성화 시키는 것은 과도한 세포사멸의 신경변성(apoptotic neurodegeneration)을 유발하게 되고, 또한 높은 농도의 항경련제는 저관류(hypoperfusion)에 의한 뇌손상으로 인해 이차적으로 심폐조직에도 영향을 미칠 수도 있다<sup>7, 28)</sup>. Bittigau 등<sup>29)</sup>은 신생 쥐에게 항경련제인 phenytoin, diazepam, valproic acid를 생후 5일에서 7일까지 투여하였을 때, 투여 용량에 비례하여 기저핵과 교양 주변부의 신경 세포의 세포사멸이 증가하였다고 보고하였다. 또한 phenobarbital의 6개월 이상 장기 투여는 인지 학습 기능저하와 연관이 있으며<sup>30, 31)</sup>, 보고자에 따라 복용 중단 후 이러한 기능저하가 가역적이라는 보고도 있고<sup>32)</sup>, 비가역적이라는 보고도 있다<sup>33)</sup>. 새로운 항경련제인 levetiracetam은 동물실험에서 proapoptotic action이 거의 없는 것으로 알려져 있으며<sup>34)</sup> 영아기 악성 이주 부분 발작(malignant migrating partial seizure)에도 효과가 있다는 보고가 있다<sup>35)</sup>. 이처럼 발작에 대한 적극적인 치료도 중요하지만 항경련제가 정상 뇌 발달에 미치는 영향도 무시할 수 없기 때문에 임상적들은 치료를 결정하는데 있어 심사숙고해야 한다.

## 결 론

신생아 발작은 대부분 급성 뇌병증에 의해 발생하고 임상적인

관찰에 의한 진단이 매우 제한적일 수 있으며, 이러한 발작이 미숙한 뇌에 미치는 영향이 아직 확실하게 규명되어 있지 못한 상태이기 때문에 발작의 원인에 대한 확인과 정확한 진단 그리고 이에 대한 적절한 치료가 매우 중요하다. 따라서 신생아 발작의 위험요소를 잘 이해하고 발작이 발생하는 경우 이에 대한 적절한 대처가 환자의 예후에 중요하겠다.

## References

- 1) Volpe JJ. Neurology of the newborn. 5th ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 2008:203-44.
- 2) Lanska MJ, Lanska DJ. Neonatal seizures in the United States: results of the National Hospital Discharge Survey, 1980-1991. *Neuroepidemiology* 1996;15:117-25.
- 3) Lanska MJ, Lanska DJ, Baumann RJ, Kryscio RJ. A population-based study of neonatal seizures in Fayette County, Kentucky. *Neurology* 1995;45:724-32.
- 4) Ronen GM, Penney S, Andrews W. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population-based study. *J Pediatr* 1999;134:71-5.
- 5) Saliba RM, Annegers JF, Waller DK, Tyson JE, Mizrahi EM. Incidence of neonatal seizures in Harris County, Texas, 1992-1994. *Am J Epidemiol* 1999;150:763-9.
- 6) Eriksson M, Zetterstrom R. Neonatal convulsions. Incidence and causes in the Stockholm area. *Acta Pediatr Scand* 1979;68:807-11.
- 7) Kim JS, Kondratyev A, Tomita Y, Gale K. Neurodevelopmental impact of antiepileptic drugs and seizures in the immature brain. *Epilepsia* 2007;48:19-26
- 8) Painter MJ, Minnigh MB, Gaus L. Neonatal phenobarbital and phenytoin binding profiles. *J Clin Pharmacol* 1994;34:312-17.
- 9) 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.
- 10) Gamstorp I, Sedin G. Neonatal convulsions treated with continuous, intravenous infusion of diazepam. *Ups J Med Sci* 1982;87:143-9.
- 11) Holopainen IE. Seizures in the developing brain: cellular and molecular mechanisms of neuronal damage, neurogenesis and cellular reorganization. *Neurochem Int* 2008;52:935-47.
- 12) Scher MS. Neonatal seizures and brain damage. *Pediatr Neurol* 2003;29:381-90.
- 13) Pisani F, Cerminara C, Fusco C, Sisti L. Neonatal status epilepticus vs recurrent neonatal seizures. *Neurology* 2007;69:2177-85.
- 14) Thibeault-Eybalin MP, Lortie A, Carmant L. Neonatal seizures: do they damage the brain? *Pediatr Neurol* 2009;40:175-80.
- 15) Tekgul H, Gauvreau K, Soul J, Murphy L, Robertson R, Stewart J, et al. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics* 2006;117:1270-80.
- 16) Mizrahi EM, Clancy RR. Neonatal seizures: early-onset seizure syndromes and their consequences for development. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000;6:229-41.
- 17) Pisani F, Barilli AL, Sisti L, Bevilacqua G, Seri S. Preterm infant with video-EEG confirmed seizures: outcome at 30 months of age. *Brain Dev* 2008;30:20-30.
- 18) Khan RL, Nunes ML, Garcias da Silva LF, da Costa JC. Predictive value of sequential electroencephalogram (EEG) in neonates with seizures and its relation to neurological outcome. *J Child Neurol* 2008;23:144-50.
- 19) Pisani F, Leali L, Parmigiani S, Squarcia A, Tanzi S, Volante E, et al. Neonatal seizures in preterm infants: clinical outcome and relationship with subsequent epilepsy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004;16 Suppl 2:S51-3.
- 20) Ronen GM, Buckley D, Penney S, Streiner DL. Long-term prognosis in children with neonatal seizures: a population-based study. *Neurology* 2007;69:1816-22.
- 21) Kohelet D, Shochat R, Lusky A, Reichman B. Israel Neonatal Network. Risk factors for seizures in very low birthweight infants with periventricular leukomalacia. *J Child Neurol* 2006;21:965-70.
- 22) Holden KR, Mellits ED, Freeman JM. Neonatal seizures I. Correlation of prenatal and perinatal events with outcomes. *Pediatrics* 1982;70:165-76.
- 23) Leijser LM, Vein AA, Liauw L, Strauss T, Veen S, Wezel-Meijler G. Prediction of short-term neurological outcome in full-term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy based on combined use of electroencephalogram and neuroimaging. *Neuropediatrics* 2007;38:219-27.
- 24) Rees S, Inder T. Fetal and neonatal origins of altered brain development. *Early Hum Dev* 2005;81:753-61.
- 25) Lombroso CT. Neonatal seizures: gaps between the laboratory and the clinic. *Epilepsia* 2007;48 Suppl 2:S83-106.
- 26) Legido A, Clancy RR, Berman PH. Neurologic outcome after electroencephalographically proven neonatal seizures. *Pediatrics* 1991;88:583-96.
- 27) Toet MC, Groenendaal F, Osredkar D, van Huffelen AC, de Vries LS. Postnatal epilepsy following amplitude-integrated EEG-detected neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2005;32:241-7.
- 28) Granelli SLP, McGrath JM. Neonatal seizures Diagnosis, Pharmacologic interventions, and outcomes. *J Perinat Neonat Nurs* 2004;18:275-87.
- 29) Bittigau P, Siffringer M, Genz K, Reith E, Pospischil D, Govindarajulu S, et al. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:15089-94.
- 30) Calandre EP, Dominguez-Granados R, Gomez-Rubio M, Molina-Font JA. Cognitive effects of long-term treatment with phenobarbital and valproic acid in school children. *Acta Neurol Scand* 1990;81:504-6.
- 31) Farwell JR, Lee YJ, Hirtz DG, Sulzbacher SI, Ellenberg JH, Nelson KB. Phenobarbital for febrile seizures--effects on intelligence and on seizure recurrence. *N Engl J Med* 1990;322:364-9.
- 32) Riva D, Devoti M. Discontinuation of phenobarbital in children: effects on neurocognitive behavior. *Pediatr Neurol* 1996;14:36-40.
- 33) Sulzbacher S, Farwell JR, Temkin N, Lu AS, Hirtz DG. Late cognitive effects of early treatment with phenobarbital. *Clin*

- Pediatr 1999;38:387-94.
- 34) Kim J, Kondratyev A, Gale K. Antiepileptic drug-induced neuronal cell death in the immature brain: effects of carbamazepine, topiramate, and levetiracetam as monotherapy versus polytherapy. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;323:165-73.
- 35) Hmaimess G, Kadhim H, Nassogne MC, Bonnier C, van Rijckevorsel K. Levetiracetam in a neonate with malignant migrating partial seizures. *Pediatr Neurol* 2006;34:55-9.