







СПЕЦІАЛЬНИЙ ЗВІТ

Класифікація нападів та епілепсій МПЕЛ: Модифікація нападів у новонароджених. Документ з викладення позиції робочої групи МПЕЛ з питань нападів новонароджених

Ronit M. Pressler^{1,2}  | Maria Roberta Cilio³  | Eli M. Mizrahi⁴ | Solomon L. Moshé^{5,6}  |
Magda L. Nunes⁷  | Perrine Plouin⁸ | Sampsa Vanhatalo⁹ | Elissa Yozawitz^{5,6}  |
Linda S. de Vries¹⁰ | Kollencheri Puthenveetil Vinayan¹¹ | Chahnez C. Triki¹² |
Jo M. Wilmschurst¹³  | Hitoshi Yamatomo¹⁴ | Sameer M. Zuberi¹⁵

¹Клінічна неврологія, UCL- Інститут дитячого здоров'я на вулиці Грейт-Ормонд, Лондон, Великобританія

²Відділення клінічної нейрофізіології, Дитяча лікарня на вулиці Грейт-Ормонд, Фонд NHS Trust, Лондон, UK

³Відділення дитячої неврології, Інститут експериментальних та клінічних досліджень, Університетська лікарня Святого Луки, Католицький Університет Лувена, Брюссель, Бельгія

⁴Кафедра неврології та педіатрії, Медичний коледж Бейлора, Хьюстон, Техас, США

⁵Кафедра дитячої неврології Ізабель Рапін, Відділення неврології Соль Р. Корі, Медичний коледж Альберта Ейнштейна та Медичний центр Монтефіоре, Бронкс, Нью-Йорк, США

⁶Кафедра педіатрії, Медичний коледж Альберта Ейнштейна та Медичний центр Монтефіоре, Бронкс, Нью-Йорк, США

⁷Pontificia Universidade Catolica do Rio Grande do Sul – Медичний факультет PUCRS та Інститут мозку, Порту-Алегрі, Бразилія

⁸Відділення клінічної нейрофізіології, лікарня Necker Enfant Malades, Париж, Франція

⁹Кафедра клінічної нейрофізіології та ВАВА центр дитячої лікарні, візуалізація HUS, Центр неврології, Гельсінський інститут біологічних наук, Центральна лікарня Гельсінського університету та Гельсінський Університет, Гельсінкі, Фінляндія

¹⁰Кафедра неонатології, Університетський медичний центр Утрехта, Утрехтський Університет, Утрехт, Нідерланди

¹¹Кафедра дитячої неврології, Інститут медичних наук Амріта, Кочін, Керала, Індія

¹²Відділення дитячої неврології, Лікарня Хеді Чакер, LR19ES15 Університет Сфакса, Сфакс, Туніс

¹³Кафедра дитячої неврології, Дитяча лікарня Меморіалу Червоного Христа, Інститут Неврології, Університет Кейптауна, Кейптаун, Південна Африка

¹⁴Кафедра педіатрії, Медична школа Університету Святої Маріанни, Кавасакі, Японія

¹⁵Дослідницька група з дитячих нейронаук, Королівська лікарня для дітей та Інститут здоров'я та благополуччя, Університет Глазго, Глазго, Великобританія

Адреса для листування

Роніт М. Пресслер, Відділення клінічної нейрофізіології, Дитяча лікарня на вулиці Грейт-Ормонд Фонд NHS Trust, Лондон, WC1N 3JH, Великобританія.

Електронна адреса: ronit.pressler@gosh.nhs.uk

Резюме

Судоми є найбільш поширеним невідкладним станом у неонатальному періоді, і на відміну від дітей молодшого віку, у немовлят вони найчастіше виникають гостро та можуть бути зафіксовані лише електрографічно. І тому вони не можуть бути описані згідно до класифікації нападів і епілепсій, створених для старших дітей та дорослих. Міжнародна Протиепілептична Ліга (МПЕЛ) створила робочу групу з неонатальних судом для розробки модифікації класифікації нападів та епілепсій МПЕЛ 2017 року, що відноситься до новонароджених. Структура неонатальної класифікації підкреслює роль електроенцефалографії (ЕЕГ) у діагностиці судом періоду

новонародженості та включає класифікацію нападів, які відповідають цієї віковій групі. Тип нападу визначається переважно клінічними ознаками. Багато нападів новонароджених мають лише електрографічні прояви без явних клінічних особливостей; отже, їх теж включено до запропонованої класифікації. Клінічні події без кореляції з відповідними змінами на ЕЕГ не входять до даної класифікації. Оскільки було показано, що напади у неонатальному періоді мали фокальний початок, то розподіл на фокальні та генералізовані напади не є необхідним. Напади можуть бути моторними (автоматизми, клонічні, епілептичні спазми, міоклонічні, тонічні), немоторними (вегетативні, затримка поведінки) або мати послідовні прояви. Класифікація дозволяє користувачеві вибрати рівень деталізації при класифікації нападів у цій віковій групі.

Ключові слова класифікація, ЕЕГ, епілепсія, неонатальні напади, семіологія

1 | ВИЗНАЧЕННЯ

Для цього звіту використовуються наступні терміни^{1,2}:

- Гестаційний вік (ГВ): час, що минув між першим днем останньої менструації і днем пологів (завершені тижні).
- Постменструальний вік (ПМВ): гестаційний вік плюс хронологічний вік (у тижнях).
- Недоношена дитина: народжена до 37 тижнів ГВ.
- Неонатальний період: період від народження до 44 тижнів ПМВ.

2 | ВСТУП

Судоми - це найпоширеніший невідкладний стан у неонатальному періоді, які трапляються в 1–5 випадках на 1000 новонароджених.^{3–5} Більшість неонатальних судом провокуються гострим захворюванням або ураженням головного мозку з задокументованою чи передбачуваною основною етіологією, тобто це гострі спровоковані напади (раніше звані гострими симптоматичними, хоча гострий спровокований зараз є кращим терміном). Вони не відповідають критеріям діагностики епілепсії, яка визначається будь-якою з наступних умов: а) принаймні, два неспровокованих напади з інтервалом >24 годин; б) один неспровокований напад та ймовірність подальших нападів, подібна загальному ризику рецидиву після двох неспровокованих нападів; і в) діагноз епілептичного синдрому.^{6,7} Епілептичні синдроми можуть проявлятися в неонатальному періоді та, зі збільшенням доступності генетичного тестування, зростає число неонатальних епілепсій з генетичною та метаболічною етіологією.^{5,8}

Хоча багато причин можуть призводити до неонатальних судом, проте відносно невелика кількість припадає на кількість епілептичних нападів (Рис. 1) та включає гіпоксично-ішемічну енцефалопатію,

Ключові моменти

- Міжнародна протиепілептична ліга (МПЕЛ) представляє нову класифікацію та основи для нападів у неонатальному періоді відповідно до класифікацій МПЕЛ 2017 року.
- Підкреслюється ключова роль електроенцефалографії (ЕЕГ) для діагностики нападів у цій віковій групі.
- Напади вважаються фокальними з самого початку, і, отже, розподіл на фокальні та генералізовані є непотрібним.
- Напади можуть виникати з клінічними проявами або без клінічних проявів (лише електрографічно).
- Напади визначаються переважною клінічною ознакою і поділяються на моторні, немоторні та можуть мати послідовні прояви.



Рис. 1. Відносна поширеність загальної етіології неонатальних нападів у доношених дітей. Взято з ^{3–5,8,81,82}

інсульт або крововилив, інфекції, коркові мальформації, порушення метаболізму (гострі та вроджені), та генетичну етіологію. Менш поширеними, але важливими причинами є абстиненція у новонароджених і пологова травма головного мозку.

Раніше неонатальні напади класифікували тільки як клінічні, електроклінічні або електрографічні.^{9,10} Клінічний напад був визначений як раптовий пароксизм аномальних клінічних змін без певної асоціації з ЕЕГ. У даний час немає ніяких доказів того, що ці клінічні події носять епілептичний характер (див. Історичний огляд нижче). Електроклінічний напад має певні клінічні ознаки одночасно з електрографічним. Тільки електрографічний напад відноситься до такого нападу, який спостерігається лише на ЕЕГ та не пов'язаний з явними клінічними ознаками (синоніми: клінічно мовчазні або субклінічні напади). Термін «тільки електрографічний» є кращим, так як це залежить від використовуваних методів діагностики, і напад може бути не зовсім субклінічним.

Клінічний діагноз неонатальних нападів є складним, особливо у важкохворих немовлят, через безліч епілептичних та неепілептичних клінічних проявів в умовах інтенсивної терапії.^{9,11} У дослідженні Мелоуна 137 медичним працівникам (в основному неонатологам і реаніматологам) були представлені 20 відеокліпів пароксизмальних явищ у немовлят з метою класифікації рухів як епілептичних або неепілептичних.¹² Середнє число правильно ідентифікованих подій склало 10 із 20. Було погане порозуміння між спостерігачами незалежно від їх спеціалізації. Незрілий стан рухових шляхів^{13,14} у доношених та недоношених новонароджених може спричинити деякі труднощі у диференційній діагностиці епілептичних нападів від неепілептичних рухів.¹⁵ В окремих популяціях, особливо у немовлят з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією (ГІЕ), 50-80% нападів є тільки електрографічними, та в результаті ступінь впливу нападів може бути значно недооцінена.^{8-11,16,17} Тяжкість нападу може бути визначена як іктальна (або судомна) електрографічна активність у даний період запису ЕЕГ і виражена у вигляді підсумованих електрографічних секунд нападу.¹⁸ Тяжкість нападів слід диференціювати від частоти нападів, яка не враховує їхню тривалість. Лікування нападів, особливо фенобарбіталом, може призвести до так званого «розчеплення» або «роз'єднання», тобто електроклінічні напади стають тільки електрографічними.^{9,10,17,19-21} Хоча терапевтична гіпотермія при ГІЕ зменшує загальну кількість нападів, вона також може збільшити електроклінічне роз'єднання судом.¹¹ Є дані про те, що електрографічні напади більш впливають на неврологічний дефіцит, порівняно з таким при електроклінічних нападах.^{16,22-26}

Американське товариство клінічних нейрофізіологів нещодавно визначило електрографічний неонатальний напад як «раптова, патологічна ЕЕГ подія з патерном, який повторюється та еволюціонує з мінімальною піковою напругою 2 мкВ і тривалістю не менше 10 секунд». «Еволюція» визначається як однозначна еволюція частоти, амплітуди, морфології або локалізації,²⁷ наприклад, збільшення амплітуди та зменшення частоти розрядів з часом. Це визначення не вимагає будь-яких явних клінічних змін.

3 | ІСТОРИЧНИЙ ОГЛЯД

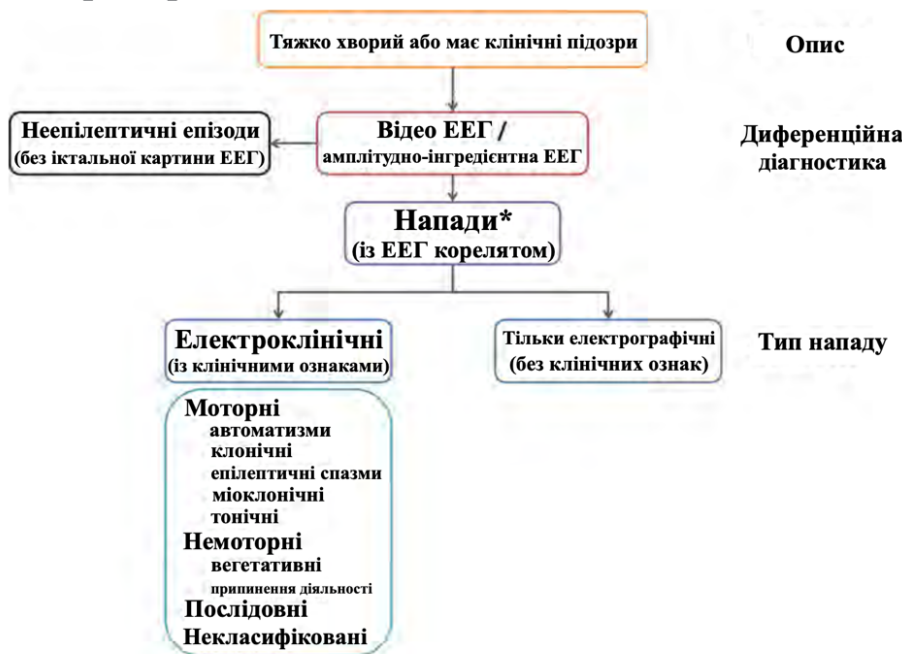
Історичні спроби охарактеризувати та класифікувати неонатальні судоми були спрямовані на те, щоб підкреслити, наскільки вони відрізняються від нападів у дітей старшого віку та дорослих. У цьому звіті наша мета полягає у тому, щоб використовувати термінологію, відповідну класифікації нападів і епілепсій МПЕЛ 2017 року.^{7,28}

Дослідження 1950-х і початку 1960-х років були зосереджені на рухових і поведінкових змінах, ґрунтувалися на безпосередньому спостереженні з записами ЕЕГ або без них і включали фокальні клонічні і генералізовані тонічні напади,²⁹⁻³¹ а пізніше також і міоклонус.³²

Ранні дослідники визнавали зміни вегетативної нервової системи, які включали коливання частоти дихання, вазомоторних змін, слиновиділення, частоти серцевих скорочень і кров'яного тиску як прояви нападу.³³ Були описані поліморфні і атипові напади, які включали завмирання, раптове пробудження і настороженість, відхилення очей, кліпання очима, ністагм, жування і рухи кінцівок, такі як плавання, веслування і кручення педалей,³⁴ що класифікуються як «анархічні»,³⁰ «мінімальні»³⁵ або «слабо виражені».³⁶ Ці результати привели до класифікації, яку запропонував Вольпе, що включала: мультифокальні клонічні, фокальні клонічні, тонічні, міоклонічні та слабо виражені напади.^{36,37}

Ватанабе та його колеги визначили широкий спектр рухових, поведінкових та вегетативних ознак нападів, детальні електроклінічні кореляції після одночасного співвідношення візуального аналізу клінічних нападів з електроенцефалографічними та поліграфічними даними. Використовуючи ЕЕГ-відеозаписи, Мізрахі і Келлауей також задокументували електроклінічні кореляції і відзначили, що багато клінічних подій, про які раніше повідомлялося як про напади епілептичного характеру, насправді були неепілептичними.⁹ Такі події, як генералізовані тонічні напади і так звані слабо виражені напади, які відбуваються без кореляції ЕЕГ, можуть бути спровоковані стимуляцією і пригнічені стримуванням. Це призвело до перегляду класифікації неонатальних нападів на основі патофізіології (епілептичний проти неепілептичного); електроклінічних відносин (електроклінічні, лише клінічні, лише електричні); або поведінкових (фокальні клонічні, фокальні тонічні, міоклонічні, спазми, генералізовані тонічні, рухові автоматизми - кожен із додатковими модифікаторами, що дозволяють припустити, чи мали вони епілептичне чи неепілептичне походження). Термін «рухові автоматизми» включав очні рухи, ротово-щічні-лінгвальні рухи та «прогресуючі рухи кінцівок» (педальовання, плавання, веслування).⁹

З появою тривалого прикроватного електрографічного моніторингу у відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) все частіше визнається, що напади тільки електрографічного характеру без клінічних корелятивів є частими, особливо у тяжкохворих новонароджених. В результаті було переглянуто визначення неонатальних нападів, тепер з акцентом на електрографічну основу подій, як з клінічними проявами, так і без них.³⁸

**РИС. 2.**

Діагностичні рамки нападів у неонатальному періоді, включаючи класифікацію нападів. Адаптовано з класифікацією нападів МПЕЛ 2017 року⁷ у новонароджених спостерігаються окремі епізоди, передбачувані епілептичними нападами, або вони знаходяться в критичному стані (часто знаходяться на штучній вентиляції легень, седації і лікуються міорелаксантами в реанімації). *Якщо ЕЕГ відсутня, зверніться до глобального узгодження оцінки безпеки імунізації при вагітності з рівнями діагностичної достовірності (Рис. 5).

У позиційних документах МПЕЛ 2017 року за класифікацією типів нападів і епілепсії була представлена основа для класифікації, що включає типи нападів, типи епілепсії і синдроми.^{7,28} Напад у даний час визначається як тимчасове виникнення ознак та/або симптомів через патологічну надмірну або синхронну нейрональну активність мозку.⁶ Однак наявність нападу не обов'язково означає, що у людини є епілепсія. Слід зазначити, що електрографічні судоми не включені. Семіологія нападів – це опис ознак та симптомів, пов'язаних з іктальною подією, і є цінним для локалізації епілептогенної зони. У немовлят розвиток лімбічної системи з її зв'язками із середнім мозком та стовбуром мозку є більш розвиненим, ніж організація кори головного мозку, що може частково пояснити деякі відмінності в семіології нападів новонароджених порівняно з дітьми старшого віку.³⁹

Комісія з класифікації та термінології МПЕЛ визнала, що неонатальні напади потребують особливих міркувань, і тому була створена робоча група з питань новонароджених з метою інтеграції нападів та епілепсії у цій віковій групі до Класифікації МПЕЛ 2017 року.

4 | МЕТОДИ

Мета робочої групи полягала в розробці класифікації неонатальних нападів, яка могла б відповідати наступним критеріям

Включити в класифікацію МПЕЛ 2017 року.

- Грунтуватися на електроклінічному фенотипі.
- Підкреслити ключову роль ЕЕГ в діагностиці

неонатальних нападів.

- Мати значення для контролю та лікування подій.
- Бути прийнятними для неонатологів, педіатрів, епілептологів, нейрофізіологів та неврологів.
- Застосовуватися у всіх медичних закладах.

Робоча група стежила за процесом підготовки Позиційного документу, викладеного МПЕЛ. (<https://www.ilae.org/files/dmfile/Process-of-Publishing-ILAE-Commission-and-Task-Force-Reports-25-Jan-2020.pdf>). Цей процес включає призначення робочої групи (група експертів, відібраних Лігою), яка розробляє початкову пропозицію, розміщення цієї пропозиції на веб-сайті МПЕЛ, запрошення всіх зацікавлених сторін до коментарів та критики (консультації з громадськістю) і, нарешті, призначення другої експертної групи для розгляду та включення публічних коментарів, а також експертної оцінки *Epilepsii*.

У ході 5-місячної консультації з громадськістю ми отримали коментарі від осіб, а також від наукових органів та зацікавлених груп, які були розглянуті як друга робоча група (див. Звіт другої робочої групи з питань неонатальних нападів, додаток S1). Більшість коментарів та зауважень були конструктивними та надавали безцінний відгук, який доповнював зміст Позиційного документу.

5 | КЛАСИФІКАЦІЯ

На рис. 2 представлена система діагностики судом у неонатальному періоді, яка включає класифікацію нападів.

ТАБЛИЦЯ 1. Інтеграція класифікації нападів МПЕЛ 2017 року з поправками для новонароджених.

Тип	Опис ^{6,7}	Особливі міркування	Клінічний контекст типу нападу	Посилання
Автоматизми	Більш-менш скоординована рухова активність зазвичай виникає при порушенні когнітивних функцій. Це часто нагадує довільний рух і може полягати в неадекватному продовженні преіктальної рухової активності.	Зазвичай оральний у новонароджених. Поведінка у доношених і недоношених дітей може імітувати іктальні автоматизми, тому EEG/aEEG обов'язкові.	Спостерігається при ГПЕ та у недоношених дітей. Часто є частиною послідовних нападів.	9,83,84
Клоні	Ривки, симетричні або асиметричні, які регулярно повторюються і задіюють одні і ті ж групи м'язів.	Тип нападу, який більш достовірно діагностується клінічно.	Типовий тип нападу при неонатальному інсульту або крововиливу в мозок. Можна побачити при ГПЕ.	9,12,85
Епілептичні спазми	Раптове згинання, розгинання або змішане розгинання-згинання переважно проксимальних і тулубних м'язів, яке зазвичай більш стійке, ніж міоклонічний напад, але не настільки, як тонічний напад. Можуть виникати обмежені форми: гримаси, кивки головою або ледь помітні рухи очей.	Короткочасні у новонароджених, таким чином, можуть бути важко диференційовані від міоклонічних нападів без ЕМГ-каналу. Можуть виникати в кластерах.	Рідкісні. Можуть спостерігатися при вроджених порушеннях обміну речовин або ранньому інфантильному DEE.	53,88–96
Міоклоні	Раптове, короткочасне (<100 мсек) мимовільне одноразове або багаторазове скорочення м'язів або груп м'язів різної топографії (аксіальна, проксимальна кінцівка, дистальна).	Клінічно важко диференціювати від неепілептичного міоклонусу, потрібна EEG, в ідеалі - з ЕМГ-каналами.	Типовий тип нападу при вроджених порушеннях обміну речовин і у недоношених дітей. Може також спостерігатися в ранньому інфантильному DEE.	88,90,91,93,
Тонічні	Стійке збільшення м'язового скорочення, що триває від декількох секунд до декількох хвилин.	Фокальний, односторонній або двосторонній асиметричний. Генералізована тонічна поза не епілептичного походження.	Типовий тип нападу - ранні інфантильні DEE і генетичні неонатальні епілепсії.	57,62,88,91,96,98,99,101
Вегетативні	Виразна зміна функції вегетативної нервової системи, що включає серцево-судинну, зіничну, шлунково-кишкову, судомоторну, вазомоторну і терморегуляторну функції.	Може включати дихання (апное). EEG/aEEG обов'язкова.	Рідко зустрічається в ізоляції. Спостерігається при внутрішньошлунковому крововиливі, а також при ураженні скроневої або потиличної ділянки. Також описана в ранньо-інфантильній DEE.	9,53,99,102–104
Припинення діяльності	Припинення (пауза) діяльності, заморожування, знерухомлення, як і в поведінці.	EEG/aEEG обов'язкова.	Рідкісний, як ізолюваний тип нападу. Найчастіше розглядається як частина послідовного нападу.	53,105
Послідовний	Цей термін використовується в керівництві з експлуатації МПЕЛ 2017 для оперативної класифікації типів нападів для подій з послідовністю ознак, симптомів і змін EEG в різний час. ⁶	Жодної переважної ознаки визначити неможливо, натомість напад має різні клінічні ознаки. Кілька особливостей, як правило, відбуваються в послідовності, часто зі зміною латералізації всередині або між нападами.	Часто зустрічається при генетичних епілепсіях, таких як самообмежена неонатальна епілепсія або енцефалопатія KCNQ2.	54,58,62,83,98–100
Тільки електрографічні напади	Субклінічний, без клінічних проявів.	EEG/aEEG обов'язкова.	Часто спостерігається у недоношених немовлят з гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС (особливо у тих, у кого є пошкодження базальних гангліїв / таламуса), у критичному стані та новонароджених, які перенесли кардіохірургічні втручання.	1–9,11,15,81,106
Некласифікований тип нападу	Через недостатню інформацію або незвичні клінічні особливості з неможливістю розміщення в інших категоріях.	EEG/aEEG обов'язкова.		

ішемічна енцефалопатія; МПЕЛ, Міжнародна протиепілептична ліга; мсек, мілісекунди.

5.1 | Опис

У новонароджених можуть спостерігатися такі пароксизмальні клінічні явища, як напади епілептичного походження; вони включають моторні і немоторні прояви. Однак, як уже згадувалося раніше, у багатьох новонароджених в основному виключно електрографічні напади, які буде виявлено тільки на EEG або амплітудно-інтегрованої EEG (аЕЕГ, див. нижче)

5.2 | Діагностика/ Диференційна діагностика

У новонароджених відео-ЕЕГ-моніторинг є золотим стандартом діагностики.^{4,9,18,40-42} Однак відомо, що багато неонатальних відділень мають лише обмежений доступ до ЕЕГ або взагалі його не мають. Замість цього багато неонатологів використовують амплітудну ЕЕГ, яка являє собою спрощений інструмент нейрофізіології біля ліжка хворого, що відображає один або більше двох каналів ЕЕГ у відфільтрованому і стислому вигляді.^{43,44} У ситуаціях, коли і де повна ЕЕГ недоступна, аЕЕГ може використовуватися зі спільною реєстрацією необроблених каналів, хоча її обмеження добре відомі.^{4,45}

Частина нападів є тільки електрографічними, особливо у тяжкохворих і пацієнтів з енцефалопатією.^{10,11,46} У новонароджених нападам може сприяти незрілість центральної нервової системи. Отже,

тільки електрографічні напади повинні бути частиною класифікації. На початковому етапі опису неонатального нападу слід вказати, чи є напад з (електроклінічний) або без клінічних ознак (тільки електрографічний). Описані випадки, коли клінічні судоми трапляються як з ритмічним розрядом ЕЕГ, так і без нього у даного пацієнта; однак це вважається рідкісним явищем, і за визначенням передбачає, що електрографічні напади (з клінічним корелятом або без) також трапляються у даного пацієнта.^{19,21} Тому в цю класифікацію включаються тільки події з корелятом ЕЕГ. Теоретично, фокальні напади, що походять з підкіркових областей мозку, таких як лімбічна і перилімбічна системи, можуть бути пропущені. Однак в даний час це поняття не є ні доказаним, ні спростовуваним. Дослідження показали, що більшість клінічних проявів не мають епілептичного походження^{9,15} і що при епілептичних нападах електрографічний іктальний патерн стає очевидним при більш тривалому ЕЕГ моніторингу.^{16,47} Поліграфічне відео-ЕЕГ може допомогти оцінити будь-які прояви, про які йдеться, такі як вегетативні ознаки або автоматизми, і зменшити ризик надмірної діагностики загальних подій як епілептичні напади.^{9,15,48,49}

5.3 | Типи нападів

Ми використовували визначення типу нападу, запропоноване І. Фішер та колегами: корисне групування характеристик нападу для цілей комунікації в клінічній допомозі, навчанні та дослідженнях.⁷

	Тип нападу	Дескриптори
ТАБЛИЦЯ 2. Дескриптори моторних нападів у неонатальному періоді	Автоматизми	Унілатеральні Білатеральні асиметричні Білатеральні симетричні
	Клонічні напади	Фокальні Мультифокальні Білатеральні
	Епілептичні спазми	Унілатеральні Білатеральні асиметричні Білатеральні симетричні
	Міоклонічні напади	Фокальні Мультифокальні Білатеральні асиметричні Білатеральні симетричні
	Тонічні напади	Фокальні Білатеральні асиметричні Білатеральні симетричні

Основні принципи класифікації типів нападів МПЕЛ 2017 року⁷ (див. Додаток S2 в Інтернеті) базуються на класифікації 1981 року з початковим поділом нападів на фокальні та генералізовані.^{50,51} Було показано, що новонароджені мають виключно фокальні напади,^{38,52} тому початковий розподіл на фокальні та генералізовані не потрібний. Проте, в деяких рідкісних випадках напади можуть бути пов'язані з двосторонньо розподіленими мережами, такими як спазми або міоклонічні напади, наприклад, при вроджених порушеннях метаболізму. Навіть при ранніх інфантильних енцефалопатіях розвитку та епілепсії або розвитково-епілептичних енцефалопатіях тонічні напади спочатку фокальні або асиметричні в неонатальному періоді^{9,53} і згодом можуть стати генералізованими в дитинстві. Другий рівень в класифікації МПЕЛ 2017 року – це поділ нападів зі збереженням усвідомленості чи її порушенням; однак це не стосується новонароджених, так як неможливо впевнено і відтворювано оцінити усвідомленість і чуйність в цій віковій групі.

Далі напади поділяються на моторні і немоторні та, нарешті, на тип нападу (табл. 1). Хоча напади у новонароджених можуть мати різні клінічні ознаки, у більшості випадків можна визначити одну *переважну* ознаку. Прагматично представляється найкращим класифікувати напади за переважаючим клінічним проявом, оскільки це, швидше за все, матиме клінічні наслідки для етіології, ніж визначення зони початку нападу. Це може бути або не бути першим клінічним проявом. Наприклад, у новонародженого може спостерігатися фокальна тонічна поза, а крім того, у нього є міоклонія очей - це все можна класифікувати як тонічний напад. Незалежно від цього, як і у дорослих, локалізація в мозку повинна бути вказана, коли вона відома та доцільна.

У деяких ситуаціях може бути важко визначити домінуючу ознаку, як правило, при більш тривалих нападах, де можна спостерігати послідовність клінічних ознак, часто зі зміною латералізації. Події з послідовністю ознак, симптомів і змін на ЕЕГ у різний час були описані як послідовний напад у керівництві по класифікації МПЕЛ 2017 року.⁶ Оскільки це часто спостерігається у новонароджених, цей термін був доданий до типів нападів. Послідовний відноситься до декількох судомних проявів, що відбуваються поетапно (не обов'язково одночасно) у даному нападу, а не до проявів у різних типах нападів (наприклад, у новонародженого можуть спостерігатися епілептичні спазми та інші фокальні напади). Типові приклади послідовних нападів спостерігаються у новонароджених з самообмеженою неонатальною епілепсією, які були описані як стереотипні з різними проявами, включаючи тонічні, клонічні, автоматизми і вегетативні ознаки (включаючи апное), які демонструють різну латералізацію під час одного нападу.^{54,55} Аналогічні напади були зареєстровані у новонароджених з енцефалопатією *KCNQ2* або *SCN2A*.^{56–58} Послідовні напади необхідно відрізнити від мігруючих фокальних, що є електроклінічним феноменом, який описано при деяких генетичних синдромах.⁵⁹

Деякі типи нападів, які описано в класифікації МПЕЛ 2017 року, не можуть бути діагностовані у новонароджених через відсутність вербальної та обмеженої невербальної комунікації. До них відносяться сенсорні, когнітивні та емоційні напади. Сенсорні напади визначаються як перцептивні переживання, не викликані відповідними стимулами в зовнішньому світі. Такі напади можуть в рідкісних випадках викликати такі семіологічні явища, як гримаси або плач, але передбачається, що в переважній більшості випадків вони будуть проявлятися тільки як електрографічні події. Усвідомлення і реакція на зовнішні стимули не можуть бути точно оцінені у новонароджених і, отже, не можуть бути легко класифіковані; однак це може змінитися з більш досконалою технологією або детальним спостереженням. Так само соматосенсорна або зорова аура не може бути визначена у новонароджених. Через відносно низький м'язовий тонус і лежаче положення новонароджених виникнення атонічних нападів не може бути оцінено клінічно без інвазивних методів.⁵³ Тому ці типи нападів не включені у нову класифікацію. Моторні напади можуть бути додатково описані за допомогою ознак, перерахованих в Таблиці 2. Структура дозволяє користувачеві класифікувати напади настільки детально, наскільки це потрібно в певній ситуації. Повний опис включає манифістацію, ознаки та етіологічний діагноз.

5.4 | Синдроми епілепсії

І якщо більшість судом у неонатальному періоді відбуваються в контексті гострого захворювання, в деяких випадках напади можуть бути першим проявом ранньої інфантильної епілепсії. Рання диференціація спровокованих нападів від неонатальних епілепсій має важливе діагностичне, терапевтичне і прогностичне значення, оскільки оцінка і довгострокове лікування неонатальних епілепсій відрізняються від таких при спровокованих нападах.⁶⁰ Синдроми, що проявляються в неонатальному періоді, включають:⁶¹ самообмежену неонатальну епілепсію (раніше доброякісні сімейні напади новонароджених) та ранню інфантильну епілептичну енцефалопатію, а також розвитково-епілептичну енцефалопатію (раніше рання міоклонічна епілепсія та рання інфантильна епілептична енцефалопатія) (див. також пропозицію робочої групи МПЕЛ з нозології та визначення, що знаходиться в стадії підготовки).

Останні досягнення в області нейровізуалізації і геномних технологій, а також впровадження відео-ЕЕГ в ОРИН дозволяють ідентифікувати більш дискретні, етіологічно специфічні синдроми неонатальної епілепсії, ніж це було визнано раніше.^{61–63} Цілкові ймовірно, що поєднання більш складного генетичного тестування і відео-ЕЕГ-моніторингу дозволить ідентифікувати і стратифікувати різні етіологічно специфічні електроклінічні фенотипи,⁵⁸ як це пропонується у новій класифікації епілепсій МПЕЛ.²⁸ Ця структура була адаптована для новонароджених (Рис. 3).

6 | Обговорення

Згідно класифікації нападів МПЕЛ⁷ і епілепсій²⁸ 2017 року, робоча група МПЕЛ з нападів у новонароджених розробила нову класифікацію нападів неонатального періоду. Ця класифікація підкреслює роль ЕЕГ в діагностиці нападів і включає класифікацію типів нападів відносно даної вікової групи. Залежно від клінічної ознаки можна визначити тип нападу. В більшості електроклінічних нападів у новонароджених перша ознака частіше за все є домінуючою. Огляд літератури показує, що семіологія нападів у новонароджених може мати діагностичну цінність з точки зору етіології та / або результату захворювання і, отже, наслідків для лікування (Таблиця 1). Наприклад, фокальні клонічні рухи часто можна спостерігати як першу, а також переважну особливість нападів при перинатальному інсульті.

Однак багато з цих клінічних кореляцій базуються на невеликих тематичних дослідженнях або з дуже обмеженим описом семіології і повинні бути перевірені на більш широкому наборі даних.

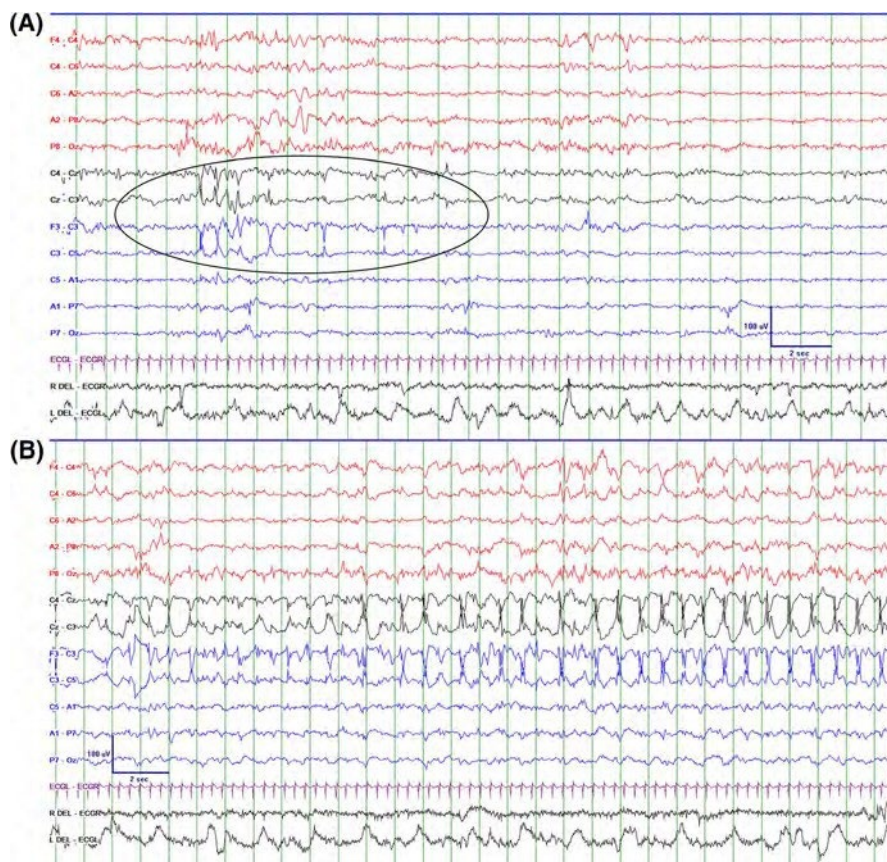
РІС. 4. ЕЕГ доношеної дитини, у якій на 4-й день з'явилися напади, ілюструє труднощі електрофізіологічного визначення нападів:

(А) Початкова ЕЕГ показала пробіги ритмічних гострих хвиль з еволюцією морфології і частоти в середній і лівій центральній області (Сz/С3), що тривають тут 7 сек (обведено кругом). Це можна інтерпретувати як короткочасний ритмічний розряд (BRD). (В) Наступний тривалий моніторинг ЕЕГ зафіксував кілька електрографічних нападів з аналогічною електрографічною картиною у тій же ділянці, що тривають до 45 с. Незрозуміло, чому одне слід вважати BRD, а інше- електрографічним випадком.

Кленсі та його колеги описали електрографічні напади у новонароджених як раптові, повторювані, еволюціонуючі стереотипні зміни на ЕЕГ з певним початком, серединою і кінцем, і мінімальною тривалістю 10 сек.⁴⁶ Однак вибір тривалості 10 сек був явно довільним. Також мінімальна тривалість 10 сек застосовується до визначення нападу у тяжкохворих



РІС. 3. Структура нападів та синдромів епілепсії у новонароджених. Адаптовано з 2017 року МПЕЛ.²⁸ Для цілей цієї роботи гіпоксично-ішемічний синдром розглядається як окреме утворення, оскільки він є найбільш поширеною етіологією нападів у цій віковій групі. У даний час немає доказів того, що імунні процеси відіграють певну роль в етіології нападів у новонароджених. * Включаючи гострий ішемічний інсульт, кроволив (внутрішньошлуночковий, субарахноїдальний, інтрапаренхімальний) та інші судинні індуковані ішемії (такі як перивентрикулярна лейкомаляція).



дорослих.⁶⁴ Але деякі електроклінічні напади, такі як міоклонічні або спазми, тривають менше 10 сек.^{6,7,65} Існує припущення, що у новонароджених і тяжкохворих дорослих короткі ритмічні розряди (так звані BRDs [короткі ритмічні розряди] або BIRDs [короткі інтеріктальні/іктальні ритмічні розряди]) пов'язані з більш тривалими електрографічними нападами з тією ж морфологією у тому ж або подальшому запису ЕЕГ і

підвищеним ризиком аномального розвитку нервової системи. BRDs визначаються як дуже короткі (<10 сек) періоди фокальної або генералізованої гострої ритмічної активності, з еволюцією або без неї, які не узгоджуються ні з одним відомим нормальним або доброякісним патерном, який у дорослих має частоту більше 4 Гц.⁷⁰

BRDs можна розглядати як частину іктально-інтеріктального континууму. Цікаво, що наявність або відсутність еволюції не є частиною визначення. Було висловлено припущення, що певні BRDs з еволюцією являють собою «дуже короткі» електрографічні напади (Рис. 4).^{69,70}

Ми визначаємо напади в неонатальному періоді як:

Електрографічна подія з патерном, що характеризується раптовими, повторюваними, еволюціонуючими стереотипними хвилями з початком і кінцем. Тривалість не визначена, але повинна бути достатньою, щоб продемонструвати еволюцію частоти і морфології розрядів, і повинна бути досить довгою, щоб дозволити розпізнати початок, еволюцію і завершення аномального розряду

Це концептуальне визначення, і те, як це стосується рішень щодо терапії, обговорюється нижче. Незважаючи на припущення, що 10 сек можуть забезпечити кращу надійність взаємодії, в деяких випадках коротші іктальні моделі можуть бути визначені як напади через їхню еволюцію та морфологію, подібні до інших подій у тому самому записі, які довші і, таким чином, відповідають критерію тривалості. BRD без еволюції не вважаються нападами, але можуть служити раннім провісником під час подальшого моніторингу ЕЕГ та прогностичним показником. Істотними винятками є певні клінічні напади, такі як міоклонічні та спазми.

При визначенні електроклінічних та тільки електрографічних нападів, рішення про лікування неонатальних нападів залежить не тільки від правильного діагнозу, але і від судомного тягара нападів. Судомний тягар (електрографічні секунди припадків в даний період), але не частота нападів

(кількість нападів в даний період незалежно від тривалості) або клінічні прояви пов'язані з негативним результатом.⁷¹ Загально визнано, що рідкісні короткочасні напади можуть не вимагати лікування, але повинні ініціювати ЕЕГ-моніторинг, щоб можна було оцінити тяжкість нападів.⁷² Було висловлено припущення, що судомний тягар >30-60 сек на годину слід розглядати як показання до початку лікування.⁷² Електрографічні прояви та частота судом можуть впливати на підхід до лікування, але наявність або відсутність клінічних ознак не повинна впливати.^{25,26} Робоча група МПЕЛ з неонатальних нападів у даний час оновлює рекомендації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) з неонатальних нападів 2011 року, в яких будуть розглянуті ці конкретні аспекти прийняття рішень, які пов'язані з лікуванням.

Робоча група визнає, що поточна реальність у багатьох регіонах світу полягає в тому, що доступ, навіть до найпростіших досліджень ЕЕГ, неможливий.^{4,74} Визнаючи це, робоча група повинна була визначити підхід "золотого стандарту" до діагностики та розпізнавання неонатальних нападів. Це може бути використано для лобювання кращих умов, навіть якщо процес є складним і займає багато років.

Якщо ЕЕГ недоступна, ми хотіли б посилатися на алгоритм, розроблений Брайтоном із співавторами, що визначає різний ступінь діагностичної достовірності⁴ залежно від доступних діагностичних тестів (Рис. 5). ЕЕГ розглядається як золотий стандарт (визначений діагноз), тоді як події, які спостерігаються на аЕЕГ, можна вважати нападами з «ймовірною достовірністю». При наявності тільки клінічної оцінки фокальні клонічні і фокальні тонічні напади також можуть вважатися "ймовірними нападами", тоді як інші клінічні події, такі як автоматизми, вегетативні та напади з зупинкою поведінки, завжди вимагають підтвердження ЕЕГ і, отже, можуть вважатися «можливими нападами», тільки якщо ЕЕГ відсутня. Тільки електрографічні напади, за визначенням, будуть пропущені без ЕЕГ. Генералізовані тонічні екстензорні постуральні пароксизми без чіткої асиметрії не вважаються нападами, а маневри біля ліжка можуть допомогти у визначенні клінічних подій як перебільшеної рефлекторної поведінки та неепілептичного походження.⁹



РИС. 5. Алгоритм визначення ступеня діагностичної достовірності для новонароджених нападів. Ця блок-схема допоможе визначити діагностичну достовірність новонароджених нападів залежно від доступного методу діагностики (ЕЕГ, АЕЕГ або спостереження досвідченого персоналу) та типу судом. Розроблена спільною роботою Брайтона (адаптована з 4). зЕЕГ, звичайна ЕЕГ; аЕЕГ; амплітудно-інтегрована ЕЕГ.

Якщо стимуляція немовляти провокує поведінку, подібну до спонтанно спостережуваної клінічної події, яка є підозрілою на напад та стримуванні кінцівок дитини під час спонтанних подій, викликає припинення подій, вони можуть вважатися неепілептичними подіями. Хоча у цих немовлят не може бути клінічних нападів, початок цих судомоподібних рухів вимагає подальшої оцінки, оскільки вони теж можуть бути пов'язані зі значними розладами центральної нервової системи та подальшими неврологічними порушеннями.

Цей документ не стосується визначення або класифікації епілептичного статусу у новонароджених. Епілептичний статус новонароджених є відносно поширеним явищем і пов'язаний із негативним прогнозом, але загальноприйнятого визначення не існує.⁷⁵ Недавній звіт робочої групи МПЕЛ щодо епілептичного статусу⁷⁶ лише частково застосовується до новонароджених, оскільки в ньому не розглядається судомний тагар і тільки електрографічні напади і не береться до уваги, що індуковане епілептичним статусом пошкодження гіпокампу залежить від віку і рідше зустрічається у молодих.⁷⁷

Хоча ця система була розроблена для нападів у неонатальному періоді, ми вважаємо, що деякі аспекти можуть бути легко застосовані до гострих нападів у тяжкохворих пацієнтів будь-якого віку, особливо в умовах інтенсивної терапії. Неконвульсивні напади часто зустрічаються у важкохворих пацієнтів⁷⁸ і лише електрографічне представлення через електроклінічне розчеплення було описано у двох третин критично хворих дітей із судомами.^{79,80} Однак етіологія може змінюватися з віком. Подальші проспективні оцінки цієї класифікації рекомендуються у новонароджених.

ПОДЯКА

Особлива подяка висловлюється всім членам МПЕЛ та іншим зацікавленим сторонам, які внесли свій вклад у публічні коментарі; їх внесок у доопрацювання цієї класифікації був неоціненним. Додаткові корисні ключові зауваження були отримані від Міжнародної федерації клінічної нейрофізіології (спеціальна група під керівництвом д-ра Моніки Ейзерманн, Париж).

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Роніт М. Преслер не має конфлікту інтересів щодо цієї статті. Вона є дослідником з досліджень в UCB та Johnson & Johnson. Вона працювала консультантом та входила до складу консультативних рад Eisai та UCB. Її дослідження підтримуються Центром біомедичних досліджень Національного інституту досліджень здоров'я (NIHR) при лікарні Great Ormond Street, Кембриджським центром біомедичних досліджень, NIHR та GOSH Charity. Соломон Л. Моше не має конфлікту інтересів щодо цієї статті. Він працює завідувачем кафедри неврології та нейрохірургії імені Чарльза Фроста, частково фінансується за рахунок грантів Національних інститутів охорони здоров'я (NIH) U54 NS100064 та NS43209, Міністерства оборони США (W81XWH-13-1-0180 та EP170020), Ініціативи дитячих спазмів CURE та сім'ї Геффера та сімейних фондів Сіблі та абатства Гольдштейна / Джошуа Лур'є та Лорі Марш / Ден Левітц. Він працює заступником редактора журналу «Нейробиологія хвороб» і є членом редакції «Мозок та розвиток, дитяча неврологія та фізіологічні дослідження». Він отримує від Elsevier щорічну компенсацію за свою роботу на посаді заступника редактора журналу «Нейробиологія хвороб» та роялті від двох редактованих ним книг. Він отримав гонорар консультанта від Eisai, Mallinckrodt, Pfizer та UCB. Елі М. Мізрахі не має конфлікту інтересів щодо цієї статті. Він отримував гонорари консультантів від Eisai та роялті від видавців Elsevier, McGraw-Hill та Springer. Самер М. Зубері не має конфлікту інтересів стосовно цієї статті. Він отримав фінансування на дослідження від Epilepsy Research UK, UCB Pharma, Dravet Syndrome UK та благодійної організації дитячої лікарні в Глазго. Він працював консультантом і в консультативних радах з кодованої геноміки, Zogenix, UCB Pharma, Biocodex. Він отримує гонорар від Elsevier за роль головного редактора *Європейського журналу дитячої неврології*. Джо М. Вілмшерст не має конфлікту інтересів щодо цієї статті. Вона отримала стипендію від Уайлі за роль помічника редактора *Epilepsia*. Магда Л. Нунес не має конфлікту інтересів щодо цієї статті. Вона є дослідником ID за підтримки CNPq – Бразилія, номер гранту PQ 306338/2017-3. Сампса Ванхатало не має конфлікту інтересів щодо цієї статті. Його підтримують Фінська академія (SV: 313242, 288220, 3104450), Педіатричний фонд та Дитяча лікарня HUS. Марія Роберта Кіліо не має конфлікту інтересів щодо цієї статті. Вона працювала консультантом та членом консультативних рад GW Pharmaceuticals, UCB, Sanofi Pharma та Biocodex. Вона отримує роялті від Elsevier як співавтор книги. Інші автори не мають конфлікту інтересів для розкриття стосовно цієї публікації. Ми повідомляємо, що ознайомилися з позицією Журналу щодо питань, які стосуються етичних публікацій, і підтверджуємо, що цей звіт відповідає цим рекомендаціям.

ЕТИЧНА ЗАЯВА ПРО ПУБЛІКАЦІЮ

Ми повідомляємо, що ознайомилися з позицією Журналу з питань, пов'язаних з етичною публікацією, і підтверджуємо, що цей звіт відповідає цим рекомендаціям.

ORCID

Ronit M. Pressler <https://orcid.org/0000-0002-2905-6839>

Maria Roberta Cilio <https://orcid.org/0000-0003-2481-8053>

Solomon L. Moshé <https://orcid.org/0000-0001-9427-9476>

Magda L. Nunes <https://orcid.org/0000-0002-3402-6810>

Elissa Yozawitz <https://orcid.org/0000-0001-8230-8364>

Jo M. Wilmschurst <https://orcid.org/0000-0001-7328-1796>

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Engle WA. Age terminology during the perinatal period. *Pediatrics*. 2004;114(5):1362–4.
- WHO. Pretermbirth, fact sheet, 2016.
- Lanska MJ, Lanska DJ, Baumann RJ, Kryscio RJ. A population-based study of neonatal seizures in Fayette County, Kentucky. *Neurology*. 1995;45(4):724–32.
- Pellegrin S, Munoz FM, Padula M, Heath PT, Meller L, Top K, et al. Neonatal seizures: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2019;37(52):7596–609.
- Ronen GM, Penney S, Andrews W. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population-based study. *J Pediatr*. 1999;134(1):71–5.
- Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58(4):531–42.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. 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):522–30.
- 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.
- Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology*. 1987;37(12):1837–44.
- Scher MS, Alvin J, Gaus L, Minnigh B, Painter MJ. Uncoupling of EEG-clinical neonatal seizures after antiepileptic drug use. *Pediatr Neurol*. 2003;28(4):277–80.
- Nash KB, Bonifacio SL, Glass HC, Sullivan JE, Barkovich AJ, Ferriero DM, et al. Video-EEG monitoring in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Neurology*. 2011;76(6):556–62.
- Malone A, Ryan CA, Fitzgerald A, Burgoyne L, Connolly S, Boylan GB. Interobserver agreement in neonatal seizure identification. *Epilepsia*. 2009;50(9):2097–101.
- Galanopoulou AS, Moshe SL. In search of epilepsy biomarkers in the immature brain: goals, challenges and strategies. *Biomarkers Med*. 2011;5(5):615–28.
- Haut SR, Veliskova J, Moshe SL. Susceptibility of immature and adult brains to seizure effects. *Lancet Neurol*. 2004;3(10):608–17.
- 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(3):F187–F191.
- Boylan GB, Pressler RM, Pressler RM, Rennie JM, Morton M, Leow PL, et al. Outcome of electroclinical, electrographic, and clinical seizures in the newborn infant. *Dev Med Child Neurol*. 1999;41(12):819–25.
- Boylan GB, Rennie JM, Pressler RM, Wilson G, Morton M, Binnie CD. Phenobarbitone, neonatal seizures, and video-EEG. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002;86(3):F165–F170.
- 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(6):611–7.
- Hahn CD, Riviello JJ. Neonatal Seizures and EEG. *NeoReviews*. 2004;5(8):e350–e355.
- Mathieson SR, Livingstone V, Low E, Pressler R, Rennie JM, Boylan GB. Phenobarbital reduces EEG amplitude and propagation of neonatal seizures but does not alter performance of automated seizure

- detection. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(10):3343–50.
21. Weiner SP, Painter MJ, Geva D, Guthrie RD, Scher MS. Neonatal seizures: electroclinical dissociation. *Pediatr Neurol.* 1991;7(5):363–8.
 22. Kharoshankaya L, Stevenson NJ, Livingstone V, Murray DM, Murphy BP, Ahearn CE, et al. Seizure burden and neurodevelopmental outcome in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58(12):1242–8.
 23. McBride MC, Laroia N, Guillet R. Electrographic seizures in neonates correlate with poor neurodevelopmental outcome. *Neurology.* 2000;55(4):506–13.
 24. Miller SP, Weiss J, Barnwell A, Ferriero DM, Latal-Hajnal B, Ferrer-Rogers A, et al. Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. *Neurology.* 2002;58(4):542–8.
 25. 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(5):e1302–e1309.
 26. van Rooij LGM, Toet MC, van Huffelen AC, Groenendaal F, Laan W, Zecic A, et al. Effect of treatment of subclinical neonatal seizures detected with aEEG: randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2010;125(2):e358–e366.
 27. Tsuchida TN, Wusthoff CJ, Shellhaas RA, Abend NS, Hahn CD, Sullivan JE, et al. American clinical neurophysiology society standardized EEG terminology and categorization for the description of continuous EEG monitoring in neonates: report of the American clinical neurophysiology society critical care monitoring committee. *J Clin Neurophysiol.* 2013;30(2):161–73.
 28. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):512–21.
 29. Burke JB. The prognostic significance of neonatal convulsions. *Arch Dis Child.* 1954;29(146):342–5.
 30. Dreyfus-Brisac C, Monod N. Electroclinical studies of status epilepticus and convulsions in the newborn. In: Kellaway P, Hrachovy RA, editors. *Neurological and Electroencephalographic Correlative Studies in Infancy.* New York: Grune and Statton; 1964. p. 250–72.
 31. Harris R, Tizard JP. The electroencephalogram in neonatal convulsions. *J Pediatr.* 1960;57:501–20.
 32. Rose AL, Lombroso CT. A study of clinical, pathological, and electroencephalographic features in 137 full-term babies with a long-term follow-up. *Pediatrics.* 1970;45(3):404–25.
 33. Schulte FJ. Neonatal convulsions and their relation to epilepsy in early childhood. *Dev Med Child Neurol.* 1966;8(4):381–92.
 34. Minkowski A, Ste Anne-Dargassies S, Dreyfus-Brisac C, Samson D. Convulsive state in the newborn infant. *Arch fran-caises de Pediatr.* 1955;12(3):271–84.
 35. Lombroso CT. Seizures in the newborn. In: Vinken PJ, Bruyn GW, editors. *The Epilepsies Handbook of Clinical Neurology*, vol. 15. Amsterdam: North Holland; 1974. p. 189–218.
 36. Volpe JJ. Neonatal seizures. *Clin Perinatol.* 1977;4(1):43–63.
 37. Volpe JJ. Neonatal seizures: current concepts and revised classification. *Pediatrics.* 1989;84(3):422–8.
 38. Mizrahi EM, Pressler RM. Foundations of neonatal epileptology: classification of seizures and epilepsies in the neonate and their aetiology, electroencephalography, prognosis and pathophysiology. In: Moshé SL, Cross JH, de Bellecize J, de Vries L, Nordli D, Vigevano F, editors. *Seizures and Syndromes of Onset in the First Two Years of Life.* Paris: John Libbey; 2015.
 39. Germano IM, Sperber EF, Ahuja S, Moshe SL. Evidence of enhanced kindling and hippocampal neuronal injury in immature rats with neuronal migration disorders. *Epilepsia.* 1998;39(12):1253–60.
 40. Lawrence R, Indera TE, Mathur AM. Developing clinical trials for the diagnosis and treatment of neonatal seizures. *J Pediatr Neurol.* 2009;7(1):69–77.
 41. Plouin P, Kaminska A. Neonatal seizures. *Handb Clin Neurol.* 2013;111:467–76.
 42. Silverstein FS, Jensen FE, Inder T, Hellstrom-Westas L, Hirtz D, Ferriero DM. Improving the treatment of neonatal seizures: National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop Report. *J Pediatr.* 2008;153(1):12–5.e1.
 43. Shellhaas RA, Soaita AI, Clancy RR. Sensitivity of amplitude-integrated electroencephalography for neonatal seizure detection. *Pediatrics.* 2007;120(4):770–7.
 44. Van Rooij LGM, De Vries LS, Van Huffelen AC, Toet MC. Additional value of two-channel amplitude integrated EEG recording in full-term infants with unilateral brain injury. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010;95(3):F160–F168.
 45. Rakshashbuvankar A, Paul S, Nagarajan L, Ghosh S, Rao S. Amplitude-integrated EEG for detection of neonatal seizures: a systematic review. *Seizure.* 2015;33:90–8.
 46. Clancy RR, Legido A, Lewis D. Occult neonatal seizures. *Epilepsia.* 1988;29(3):256–61.
 47. Worden LT, Chinappen DM, Stoyell SM, Gold J, Paixao L, Krishnamoorthy K, et al. The probability of seizures during continuous EEG monitoring in high-risk neonates. *Epilepsia.* 2019;60(12):2508–18.
 48. Facini C, Spagnoli C, Pisani F. Epileptic and non-epileptic paroxysmal motor phenomena in newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(22):3652–9.
 49. Scher MS. Controversies regarding neonatal seizure recognition. *Epileptic Disord.* 2002;4(2):139–58.
 50. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia.* 1981;22(4):489–501.
 51. Engel J Jr. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia.* 2006;47(9):1558–68.
 52. Nagarajan L, Ghosh S, Palumbo L. Ictal electroencephalograms in neonatal seizures: characteristics and associations. *Pediatr Neurol.* 2011;45(1):11–6.
 53. Nagarajan L, Palumbo L, Ghosh S. Classification of clinical semiology in epileptic seizures in neonates. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16(2):118–25.
 54. Hirsch E, Velez A, Sellal F, Maton B, Grinspan A, Malafosse A, et al. Electroclinical signs of benign neonatal familial convulsions. *Ann Neurol.* 1993;34(6):835–41.
 55. Sands TT, Balestri M, Bellini G, Mulkey SB, Danhaive O, Bakken EH, et al. Rapid and safe response to low-dose carbamazepine in neonatal epilepsy. *Epilepsia.* 2016;57(12):2019–30.
 56. Milh M, Boutry-Kryza N, Sutera-Sardo J, Mignot C, Auvin S, Lacoste C, et al. Similar early characteristics but variable neurological outcome of patients with a de novo mutation of KCNQ2. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:80.
 57. Weckhuysen S, Ivanovic V, Hendrickx R, Van Coster R, Hjalgrim H, Moller RS, et al. Extending the KCNQ2 encephalopathy spectrum: clinical and neuroimaging findings in 17 patients. *Neurology.* 2013;81(19):1697–703.
 58. Zara F, Specchio N, Striano P, Robbiano A, Gennaro E, Paravidino R, et al. Genetic testing in benign familial epilepsies of the first year of life: clinical and diagnostic significance. *Epilepsia.* 2013;54(3):425–36.
 59. McTague A, Appleton R, Avula S, Cross JH, King MD, Jacques TS, et al. Migrating partial seizures of infancy: expansion of the electroclinical, radiological and pathological disease spectrum. *Brain.* 2013;136(Pt 5):1578–91.
 60. Shellhaas RA, Wusthoff CJ, Tsuchida TN, Glass HC, Chu CJ, Massey SL, et al. Profile of neonatal epilepsies: characteristics of a prospective US cohort. *Neurology.* 2017;89(9):893–9.
 61. ILAE. *EpilepsyDiagnosis.org.* last updated 2020.
 62. Olson HE, Kelly McKenna, LaCoursiere CM, Pinsky R, Tambunan D, Shain C, et al. Genetics and genotype-phenotype correlations in early

- onset epileptic encephalopathy with burst suppression. *Ann Neurol.* 2017;81(3):419–29.
63. Cornet MC, Sands TT, Cilio MR. Neonatal epilepsies: clinical management. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018;23(3):204–12.
 64. Chong DJ, Hirsch LJ. Which EEG patterns warrant treatment in the critically ill? Reviewing the evidence for treatment of periodic epileptiform discharges and related patterns. *J Clin Neurophysiol.* 2005;22(2):79–91.
 65. Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde BW, Engel J Jr. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia.* 2001;42(9):1212–8.
 66. Nagarajan L, Palumbo L, Ghosh S. Brief electroencephalographic rhythmic discharges (BERDs) in the neonate with seizures: their significance and prognostic implications. *J Child Neurol.* 2011;26(12):1529–33.
 67. Oliveira AJ, Nunes ML, Haertel LM, Reis FM, da Costa JC. Duration of rhythmic EEG patterns in neonates: new evidence for clinical and prognostic significance of brief rhythmic discharges. *Clin Neurophysiol.* 2000;111(9):1646–53.
 68. Shewmon DA. What is a neonatal seizure? Problems in definition and quantification for investigative and clinical purposes. *J Clin Neurophysiol.* 1990;7(3):315–68.
 69. Yoo JY, Rampal N, Petroff OA, Hirsch LJ, Gaspard N. Brief potentially ictal rhythmic discharges in critically ill adults. *JAMA Neurol.* 2014;71(4):454–62.
 70. Yoo JY, Marcuse LV, Fields MC, Rosengard JL, Traversa MV, Gaspard N, et al. Brief potentially ictal rhythmic discharges [B(I)RDs] in noncritically ill adults. *J Clin Neurophysiol.* 2017;34(3):222–9.
 71. Pinchevsky EF, Hahn CD. Outcomes following electrographic seizures and electrographic status epilepticus in the pediatric and neonatal ICUs. *Curr Opin Neurol.* 2017;30(2):156–64.
 72. Soul JS, Pressler R, Allen M, Boylan G, Rabe H, Portman R, et al. Recommendations for the design of therapeutic trials for neonatal seizures. *Pediatr Res.* 2019;85(7):943–54.
 73. WHO. Guidelines on Neonatal Seizures. Geneva: World Health Organization; 2011.
 74. Co JPT, Elia M, Engel J, Guerrini R, Mizrahi EM, Moshé SL, et al. Proposal of an algorithm for diagnosis and treatment of neonatal seizures in developing countries. *Epilepsia.* 2007;48(6):1158–64.
 75. Abend NS, Wusthoff CJ. Neonatal seizures and status epilepticus. *J Clin Neurophysiol.* 2012;29(5):441–8.
 76. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus—Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia.* 2015;56(10):1515–23.
 77. Molinero I, Galanopoulou AS, Moshé SL. Rodent models: Where it all started with these "truths". *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;24:61–5.
 78. Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, Emerson RG, Hirsch LJ. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology.* 2004;62(10):1743–8.
 79. Abend NS, Gutierrez-Colina AM, Topjian AA, Zhao H, Guor, Donnelly M, et al. Nonconvulsive seizures are common in critically ill children. *Neurology.* 2011;76(12):1071–7.
 80. Schreiber JM, Zelleke T, Gaillard WD, Kaulas H, Dean N, Carpenter JL. Continuous video EEG for patients with acute encephalopathy in a pediatric intensive care unit. *Neurocrit Care.* 2012;17(1):31–8.
 81. Janáčková S, Boyd S, Yozawitz E, Tsuchida T, Lamblin M-D, Gueden S, et al. Electroencephalographic characteristics of epileptic seizures in preterm neonates. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(8):2721–7.
 82. Weeke LC, Groenendaal F, Toet MC, Benders MJNL, Nievelstein RAJ, van Rooij LGM, et al. The aetiology of neonatal seizures and the diagnostic contribution of neonatal cerebral magnetic resonance imaging. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57(3):248–56.
 83. Ronen GM, Rosales TO, Connolly M, Anderson VE, Leppert M. Seizure characteristics in chromosome 20 benign familial neonatal convulsions. *Neurology.* 1993;43(7):1355–60.
 84. Vecchi M, Suppiej A, Mastrangelo M, Boniver C. Focal motor seizure with automatisms in a newborn. *Epileptic Disord.* 2007;9(2):149–52.
 85. Low E, Mathieson SR, Stevenson NJ, Livingstone V, Ryan CA, Bogue CO, et al. Early postnatal EEG features of perinatal arterial ischaemic stroke with seizures. *PLoS One.* 2014;9(7):e100973.
 86. Nunes ML, Martins MP, Barea BM, Wainberg RC, Costa JC. Neurological outcome of newborns with neonatal seizures: a cohort study in a tertiary university hospital. *Arq Neuropsiquiatr.* 2008;66(2a):168–74.
 87. Schulzke S, Weber P, Luetsch J, Fahnenstich H. Incidence and diagnosis of unilateral arterial cerebral infarction in newborn infants. *J Perinat Med.* 2005;33(2):170–5.
 88. Ohtahara S, Yamatogi Y. Ohtahara syndrome: with special reference to its developmental aspects for differentiating from early myoclonic encephalopathy. *Epilepsy Res.* 2006;70(Suppl1):S58–67.
 89. Beniczky S, Conradsen I, Pressler R, Wolf P. Quantitative analysis of surface electromyography: biomarkers for convulsive seizures. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(8):2900–7.
 90. Kobayashi K, Inoue T, Kikumoto K, Endoh F, Miya K, Oka M, et al. Relation of spasms and myoclonus to suppression-burst on EEG in epileptic encephalopathy in early infancy. *Neuropediatrics.* 2007;38(5):244–50.
 91. Watanabe K, Miura K, Natsume J, Hayakawa F, Furune S, Okumura A. Epilepsies of neonatal onset: seizure type and evolution. *Dev Med Child Neurol.* 1999;41(5):318–22.
 92. Cusmai R, Martinelli D, Moavero R, Dionisi Vici C, Vigeveno F, Castana C, et al. Ketogenic diet in early myoclonic encephalopathy due to non ketotic hyperglycinemia. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16(5):509–13.
 93. Dalla Bernardina B, Aicardi J, Goutières F, Plouin P. Glycine encephalopathy. *Neuropediatrics.* 1979;10(3):209–25.
 94. Djukic A, Lado FA, Shinnar S, Moshé SL. Are early myoclonic encephalopathy (EME) and the Ohtahara syndrome (EIEE) independent of each other? *Epilepsy Res.* 2006;70(Suppl 1):S68–76.
 95. Porri S, Fluss J, Plecko B, Paschke E, Korff CM, Kern I. Positive outcome following early diagnosis and treatment of pyridoxal-5'-phosphate oxidase deficiency: a case report. *Neuropediatrics.* 2014;45(1):64–8.
 96. Milh M, Villeneuve N, Chouchane M, Kaminska A, Laroche C, Barthez MA, et al. Epileptic and nonepileptic features in patients with early onset epileptic encephalopathy and STXBP1 mutations. *Epilepsia.* 2011;52(10):1828–34.
 97. Mulkey SB, Ben-Zeev B, Nicolai J, Carroll JL, Grønborg S, Jiang YH, et al. Neonatal nonepileptic myoclonus is a prominent clinical feature of KCNQ2 gain-of-function variants R201C and R201H. *Epilepsia.* 2017;58(3):436–45.
 98. Numis AL, Angriman M, Sullivan JE, Lewis AJ, Striano P, Nabbout R, et al. KCNQ2 encephalopathy: delineation of the electroclinical phenotype and treatment response. *Neurology.* 2014;82(4):368–70.
 99. Weckhuysen S, Mandelstam S, Suls A, Audenaert D, Deconinck T, Claes LRF, et al. KCNQ2 encephalopathy: emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. *Ann Neurol.* 2012;71(1):15–25.
 100. Wolff M, Brunklaus A, Zuberi SM. Phenotypic spectrum and genetics of SCN2A-related disorders, treatment options, and outcomes in epilepsy and beyond. *Epilepsia.* 2019;60(Suppl 3):S59–s67.
 101. Kato M, Yamagata T, Kubota M, Arai H, Yamashita S, Nakagawa T, et al. Clinical spectrum of early onset epileptic encephalopathies caused by KCNQ2 mutation. *Epilepsia.* 2013;54(7):1282–7.
 102. Castro Conde JR, Gonzalez-Hernandez T, Gonzalez Barrios D, Gonzalez CC. Neonatal apneic seizure of occipital lobe origin:

- continuous video-EEG recording. *Pediatrics*. 2012;129(6):e1616–e1620.
103. Sirsi D, Nadiminti L, Packard MA, Engel M, Solomon GE. Apneic seizures: a sign of temporal lobe hemorrhage in full-term neonates. *Pediatr Neurol*. 2007;37(5):366–70.
104. Vigeveno F, de Liso P, Bureau M, Plouin P, Neubauer BA, Trivisano M, et al. Benign neonatal and infantile seizures and epilepsies. In: Bureau M, Genton P, Dravet C, editors. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, 6th edn. Paris: John Libby; 2019. p. 79–90.
105. Nunes ML, Yozowitz EG, Zuberi S, Mizrahi EM, Cilio MR, Moshé SL, et al. Neonatal seizures: Is there a relationship between ictal electroclinical features and etiology? A critical appraisal based on a systematic literature review. *Epilepsia Open*. 2019;4(1):10–29.
106. Glass HC, Shellhaas RA, Tsuchida TN, Chang T, Wusthoff CJ, Chu CJ, et al. Seizures in preterm neonates: a multicenter observational cohort study. *Pediatr Neurol*. 2017;72:19–24.
107. Naim MY, Gaynor JW, Chen J, Nicolson SC, Fuller S, Spray TL, et al. Subclinical seizures identified by postoperative electroencephalographic monitoring are common after neonatal cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;150(1):169–80.
108. Scher MS, Aso K, Beggarly ME, Hamid MY, Steppe DA, Painter MJ. Electrographic seizures in preterm and full-term neonates: clinical correlates, associated brain lesions, and risk for neurologic sequelae. *Pediatrics*. 1993;91(1):128–34.
109. Vesoulis ZA, Inder TE, Woodward LJ, Buse B, Vavasour C, Mathur AM. Early electrographic seizures, brain injury, and neurodevelopmental risk in the very preterm infant. *Pediatr Res*. 2014;75(4):564–9.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section.

How to cite this article: Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, et al. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia*. 2021;00:1–14.

<https://doi.org/10.1111/epi.16815>