



Neugeborenenanfälle

Anfälle sind der häufigste neurologische Notfall in der Neugeborenenperiode. Die Inzidenz liegt in Ländern mit hohem durchschnittlichem Einkommen bei 1 bis 3 pro 1000 Lebendgeburten und ist in Ländern mit mittlerem bis niedrigem Einkommen deutlich höher [1, 2]. Die Inzidenz bei Frühgeborenen reicht von 1–10% [3]. Variationen der Inzidenz können v. a. durch Unterschiede in den diagnostischen Methoden erklärt werden (klinisch, Elektroenzephalogramm [EEG], amplitudenintegriertes EEG [aEEG]). Insbesondere für Studien, die ausschließlich auf einer klinischen Einschätzung beruhen, besteht das Risiko einer Fehleinschätzung von Anfallsereignissen sowohl im Sinne falsch positiver als auch falsch negativer Diagnosen. Darüber hinaus ist bei Frühgeborenen das häufig im Rahmen von Studien eingesetzte aEEG unzuverlässig [4, 5]. Die Mehrheit der neonatalen Anfälle tritt am ersten Lebenstag auf, und in 90% aller Fälle erfolgt die Diagnose innerhalb der ersten Woche nach der Geburt.

Ätiologie

Im Gegensatz zu Anfällen im Kindes- und Erwachsenenalter handelt es sich bei Neugeborenen in den allermeisten Fällen um akut symptomatische Anfälle bei Hirninsult. Obwohl viele Ursachen zu Anfällen bei Neugeborenen führen können, sind nur wenige Ätiologien für den Großteil der Fälle verantwortlich (Tab. 1). Bei Reifgeborenen ist die hypoxisch-ischämische Enzephalopathie, die typischerweise 6–24 h nach dem hypoxischen Insult auftritt, am häufigsten [1, 6]. Bei Frühgeborenen stellen Blutungen und Infektionen die häufigsten Ursachen dar [1, 7]. Infektionen, fokaler Hirnin-

farkt, angeborene Stoffwechselstörungen (Tab. 2) und angeborene kortikale Fehlbildungen können auch nach unkomplizierter Schwangerschaft und Geburt Anfälle auslösen. In weniger als 15% der Fälle stellen Neugeborenenanfälle den Beginn einer frühkindlichen und dann meist genetisch verursachten Epilepsie dar [8].

Die hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE) ist die häufigste Ursache für Anfälle bei reifen Neugeborenen. Epileptische Anfälle treten typischerweise 6–24 h nach dem hypoxischen Insult auf [9]. Noch früher auftretende Attacken sind eher auf eine Irritabilität oder abnorme Tonisierung zurückzuführen. Die meisten Anfälle sind rein elektrographisch, allerdings kann die Anfallslast sehr hoch sein, und nicht selten besteht ein subklinischer Status epilepticus [10]. In den meisten Fällen hören die Anfälle innerhalb von 3 bis 4 Tagen auf, sodass eine längerfristige Behandlung dann nicht indiziert ist [10]. Das EEG ist bei HIE nicht nur zur Anfallsdiagnose wichtig, sondern auch ein relativ zuverlässiger prognostischer Indikator für spätere neurologische Defizite [11].

Klassifikation und Diagnose

Im Gegensatz zu Anfällen bei älteren Kindern ist die klinische Diagnose bei Neugeborenen schwierig. Malone et al. zeigten, dass selbst erfahrene Spezialisten nicht in der Lage sind, epileptische Anfälle von nichtepileptischen Bewegungen zu unterscheiden [12]. Die einzige Ausnahme stellen klonische Anfälle dar. Dafür gibt es mehrere Gründe:

1. Viele Anfallstypen im Neugeborenenalter unterscheiden sich nicht

oder nur wenig von normalen Verhaltensweisen oder nichtepileptischen, abnormen Bewegungen im Rahmen der akuten Krise [12, 13].

2. Etwa 50–70% aller Neugeborenenanfälle sind subklinisch („electrographic-only“), v. a. bei Frühgeborenen und intensivpflichtigen Neugeborenen [2, 10, 13, 14]. Medikamente zur Sedierung oder Muskelrelaxation, aber auch Schmerzmittel tragen hierzu bei.
3. Eine Therapie mit Phenobarbital oder Phenytoin kann zum sog. „uncoupling“ (elektroklinische Dissoziation) führen, sodass vormals klinisch sichtbare Anfälle unter der Behandlung subklinisch werden [10, 15].

Dementsprechend ist eine eindeutige Diagnose von Neugeborenenanfällen nur mithilfe des EEG oder aEEG möglich, sodass die Definition von Neugeborenenanfällen sinnvollerweise auch rein elektroenzephalographische Anfälle als Möglichkeit einschließen sollte. Die Brighton Group schlug folgende Definition vor [2]: Ein Neugeborenenanfall ist definiert als eine transiente elektroenzephalographische Veränderung im Gehirn, die durch eine abnorme, exzessive oder synchrone neuronale Aktivität verursacht wird, und entweder mit (elektroklinisch) oder ohne klinische Manifestation („electrographic-only“, rein elektrographisch) einhergehen kann und in den ersten 28 postnatalen Tagen (oder Alter bis zu 44 Wochen nach letzter Menstruation) auftritt.

Studien haben gezeigt, dass neonatale Anfälle in der Regel fokal und mit einer Dauer von unter 90 s in 60% der Fälle relativ kurz sind [16]. Dennoch ist die Anfallslast meist hoch. Der Anfalls-

Ätiologie	Häufigkeit (%)
Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie	38–50
Intrakranielle Blutung	10–15
Frühkindlicher Schlaganfall	6–18
Kortikale Malformationen	3–10
Meningitis/Sepsis	4–20
Metabolische Ursachen	7–18
– Akute metabolische Entgleisungen	5–15
– Angeborene metabolische Erkrankungen	2–4
Mütterlicher Drogenentzug	4
Genetische Ursachen	5–10
Unbekannt	10–15

Angeborene Stoffwechselerkrankungen	Präsentation beim Neugeborenen	Therapie
Pyridoxin-abhängige Enzephalopathie	Myoklonien und/oder Spasmen, fokale Anfälle, klinische Enzephalopathie mit Irritabilität und Temperaturinstabilität. Burst-Suppression-Muster im EEG	Pyridoxin
Pyridoxal-5-Phosphat-abhängige Enzephalopathie	Häufig Frühgeburt, APGAR niedrig, Enzephalopathie mit Myoklonien und fokalen Anfällen	Pyridoxal-5-Phosphat
Folat-responsive Anfälle	Therapieresistente Anfälle, klinisch Enzephalopathie	Folsäure
Serinmangel	Kongenitale Mikrozephalie, Myoklonien, Spasmen, fokale Anfälle	Serin, Glycin
Glukosetransporter-1-Defekt	Myoklonien, fokale Anfälle, manchmal Besserung nach Mahlzeiten, Barbiturate können Anfälle induzieren	Ketogene Diät
Biotinidasemangel	Hypotonie, Lethargie, Haut- und Haarveränderungen, Myoklonien, andere Anfallstypen	Biotin
Kreatinmangel (v. a. GAMT)	Myoklonien, Hypotonie	Kreatinin
Ahorsiruperkrankung	Trinkschwäche, Lethargie, abnorme Bewegungen, Myoklonien, Comb-like-Muster im EEG	Diät

EEG Elektroenzephalogramm, *GAMT* Guanidinoacetat-Methyltransferase

ursprung ist bei Reifgeborenen meistens temporal oder zentral lokalisiert, während er bei Frühgeborenen eher posterior zu finden ist [7]. Neugeborene können gleichzeitig unabhängige fokale elektrographische Anfälle zeigen. Der neonatale Status wird derzeit so definiert, dass sich in 50 % oder mehr der Zeit im EEG eine Anfallsaktivität zeigt [11].

» Eine eindeutige Diagnose von Neugeborenenanfällen ist nur mithilfe des EEG oder aEEG möglich

Wegen den oben beschriebenen Besonderheiten, hat die International League Against Epilepsy (ILAE) die Neugeborenenanfälle bislang nicht in die Klassifikation von Anfällen einbezogen [17]. Erst kürzlich wurde von einer ILAE-Task-Force eine Klassifikation speziell für Neugeborene entwickelt und vorgeschlagen, die diese Besonderheiten berücksichtigt [14].

Untersuchungen

Da die meisten Neugeborenenanfälle akut symptomatisch und damit teilweise behandelbar sind, sollten sich die ersten

Untersuchungen auf mögliche Ursachen, die eine sofortige spezifische Therapie erfordern, konzentrieren (» Abb. 1). Nach initialer Stabilisierung des Neugeborenen und Ausschluss einer Hypoglykämie oder Elektrolytentgleisung sollte relativ schnell nach metabolischen oder infektiösen Ursachen gesucht werden. Auch bei scheinbar bekannter Ätiologie muss daran gedacht werden, dass andere akute Ursachen wie HIE oder Infektionen des zentralen Nervensystems (ZNS) koexistieren können. In der Studie von Shellhaas et al. [18] fanden sich Komorbiditäten bei 10 % aller Neugeborenen mit epileptischer Enzephalopathie und bei 30 % derer mit kortikalen Malformationen.

Eine kraniale Ultraschalluntersuchung ist schnell verfügbar und nicht invasiv. Trotz der relativ schlechten Sensitivität ist sie daher die Bildgebung der ersten Wahl. Allerdings ist in den meisten Fällen eine Magnetresonanztomographie (MRT) indiziert, um andere klinisch wichtige Pathologien wie z. B. Hirninfarkt, subdurale und subarachnoidale Blutung oder zerebrale Fehlbildungen zu erkennen [19]. Zusatzuntersuchungen mit diffusionsgewichteten Aufnahmen und/oder MR-Angiographie sollten je nach differenzi-

aldiagnostischen Überlegungen erwogen werden [5].

» In den meisten Fällen ist eine MRT indiziert

Wie bereits ausgeführt, muss die Diagnose von Neugeborenenanfällen mittels EEG bestätigt werden ([2]; » Abb. 2). Die polygraphische Ableitung sollte mindestens 10 EEG-Kanäle, EKG (Elektrokardiogramm), Ableitung von Atmung und Oberflächen-Elektromyographie (EMG) von beiden Deltoidmuskeln und das synchrone Video als Goldstandard einschließen [20, 21]. Nach Definition durch die American Clinical Neurophysiology Society sind elektrographische Anfälle gekennzeichnet durch ein plötzlich abnormes EEG mit repetitiven Mustern, die eine Evolution zeigen und eine Amplitude von mindestens 2 µV und eine Dauer von mindestens 10 s haben [21]. Rhythmische Entladungen mit einer Dauer unter 10 s werden als „brief interictal rhythmic discharges“ (BIRDS) bezeichnet, sind aber mit klaren Anfällen im selben oder einem nachfolgenden EEG assoziiert [22].

Das EEG ist außerdem eine hilfreiche Methode zur Abschätzung der Prognose. Eine abnorme Hintergrundakti-

R. M. Pressler

Neugeborenenanfälle

Zusammenfassung

Epileptische Anfälle kommen mit einer Inzidenz von 1 bis 3 pro 1000 Lebendgeborenen und 1–13 % derer mit sehr niedrigem Geburtsgewicht in dieser Lebensphase wesentlich häufiger vor als zu irgendeinem anderen Zeitpunkt im Leben. Die meisten neonatalen Anfälle sind akut symptomatisch. Bei Reifgeborenen stellt die hypoxisch-ischämische Enzephalopathie, die typischerweise in den ersten 24 Lebensstunden beginnt, die häufigste Ursache dar. Andere Ätiologien sind Schlaganfall, Blutungen, Infektionen und metabolische Erkrankungen. Die Epilepsiesyndrome mit Beginn im Neugeborenenalter schließen die selbstlimitierenden familiären und sporadischen Neugeborenenanfälle, die frühe myoklonische Enzephalopathie und die frühinfantile epileptische Enzephalopathie mit Suppression-Burst (Ohtahara-Syndrom) ein. Wegen der breiten Differenzialdiagnose

sollten die initialen diagnostischen Schritte auf die häufigen Ursachen, die eine sofortige Behandlung erfordern, konzentriert sein (Blutzucker, Elektrolyte, Blutgasanalyse, Infektionsabklärung, zerebraler Ultraschall und EEG [Elektroenzephalogramm]). Neonatale Anfälle lassen sich klinisch nicht sicher diagnostizieren, und etwa 50–70 % der Anfälle stellen sich ausschließlich elektrographisch dar. Das bedeutet, dass in dieser Situation ein EEG zur Bestätigung der Diagnose bei suspekten klinischen Zeichen und zur Feststellung elektrographischer Anfälle absolut notwendig ist, zudem korreliert es mit der Prognose. Phenobarbital ist bei Neugeborenenanfällen weiterhin das Medikament der Wahl und kann die klinischen Anfälle bei etwa 40–60 % der Kinder kontrollieren. Empfehlungen bezüglich der Antiepileptika der zweiten Wahl variieren erheblich und schließen Levetiracetam,

Phenytoin, Midazolam und Lidocain ein. Allerdings begünstigen Phenobarbital und Phenytoin die elektroklinische Dissoziation. Bei fehlendem Ansprechen auf die Therapie oder suspekter abnormer EEG-Hintergrundaktivität ist ein früher Behandlungsversuch mit Vitamin B₆, Pyridoxalphosphat und Folsäure indiziert. Die Prognose neonataler Anfälle wird v. a. durch die Ätiologie bestimmt. Dabei gibt es eine zunehmende Evidenz, dass sich elektroklinische und rein elektrographische Anfälle gleichermaßen negativ auf das neurologische Outcome und die Entwicklung auswirken.

Schlüsselwörter

Epilepsie · Akute symptomatische Anfälle · Elektroenzephalogramm · Amplitudenintegriertes Elektroenzephalogramm · Antiepileptika

Neonatal seizures

Abstract

Seizures are more common in the neonatal period than during any other time of life with an incidence of 1–3 per 1000 live births in term infants and in 1–13% of very low birth weight infants. The majority of neonatal seizures are acute symptomatic seizures. In term infants hypoxic ischemic encephalopathy is the most common underlying factor, typically with onset in the first 24 h of life. Other causes include stroke, hemorrhages, infections and errors of metabolism. Epilepsy syndromes with onset in the neonatal period include self-limiting familial and non-familial neonatal seizures, early myoclonic encephalopathy and early infantile epileptic encephalopathy with burst suppression pattern (Ohtahara syndrome). Due to the broad differential diagnosis the initial investigations should concentrate on

the common etiologies, which require prompt specific treatment and include blood glucose, electrolytes, blood gas analysis, infection screening, cerebral ultrasound scanning and electroencephalography (EEG). The clinical diagnosis of neonatal seizures is unreliable and around 50–70% of the seizures are only electrographically presented. Therefore, in this situation EEG is absolutely necessary to confirm the diagnosis of suspicious clinical symptoms and to determine electrographic seizures and this also correlates with the prognosis. Phenobarbital remains the drug of choice in the treatment of neonates achieving clinical control in 40–60% of cases. The choice of second line antiepileptic drugs (AED) varies considerably and include levetiracetam, phenytoin with midazolam and lignocaine;

however, both phenobarbital and phenytoin can increase electroclinical dissociation. If seizures are refractory to treatment and/or the EEG shows suggestive background abnormalities, an early attempt at treatment with pyridoxine, pyridoxal-5-phosphate and folic acid is indicated. The prognosis of neonatal seizures is mainly determined by the etiology. There is increasing evidence that both electroclinical and purely electrographic seizures have equivalent adverse effects on neurodevelopmental outcome.

Keywords

Epilepsy · Acute symptomatic seizures · Electroencephalogram · Amplitude-integrated electroencephalography · Antiepileptic drugs

vität ist mit einem erhöhten Risiko für epileptische Anfälle und einem schlechten neurologischen Outcome assoziiert. Sollte kein EEG zur Verfügung stehen, so kann ein Monitoring mit dem aEEG erwogen werden [2, 4]. Dieses erkennt aber Anfälle mit kurzer Dauer (<30 s) und fokale Muster mit niedriger Amplitude oder fehlender Einbeziehung der Zentralregion in der Regel nicht [4, 5].

Darüber hinaus können Bewegungsartefakte wie Anfälle imponieren. Das aEEG sollte also möglichst mit den Befunden eines konventionellen EEGs abgeglichen werden, bevor es dann als Monitoringmethode interpretiert wird.

Epileptische Syndrome mit Beginn in der Neugeborenenzeit

Nur relative wenige Anfälle in der Neugeborenenperiode sind der Beginn eines chronischen Epilepsiesyndroms, meistens bedingt durch genetische und/oder metabolische Ursachen oder durch kortikale Malformationen ([1, 2, 8, 23–25];

Hier steht eine Anzeige.



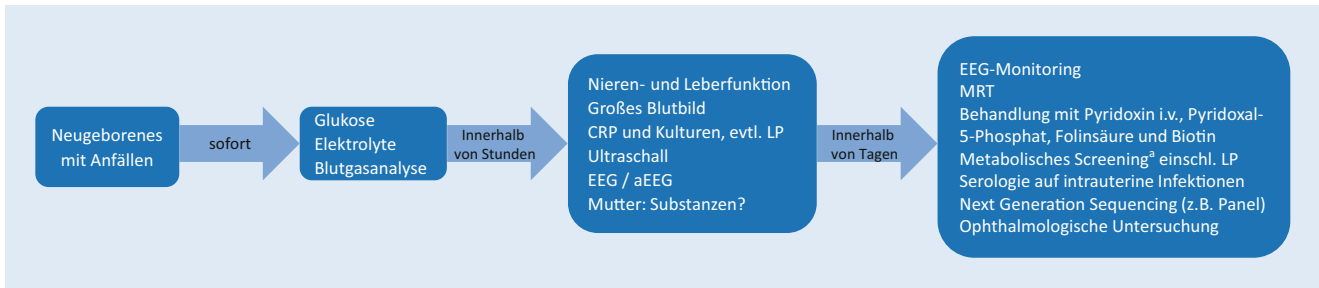


Abb. 1 ▲ Diagnostik bei Neugeborenenanfällen. ³insbesondere im Serum: Aminosäuren, Ammoniak, Laktat, Pyruvat, überlangkettige Fettsäuren, Biotinidase, Pipecolinsäure; im Urin: organische Säuren, Ketone, und im Liquor: Laktat, Aminosäuren, Pyridoxal-p-Phosphat, CRPC-reaktives Protein, LP Lumbalpunktion, EEG Elektroenzephalogramm, aEEG amplitudenintegriertes Elektroenzephalogramm, MRT Magnetresonanztomographie

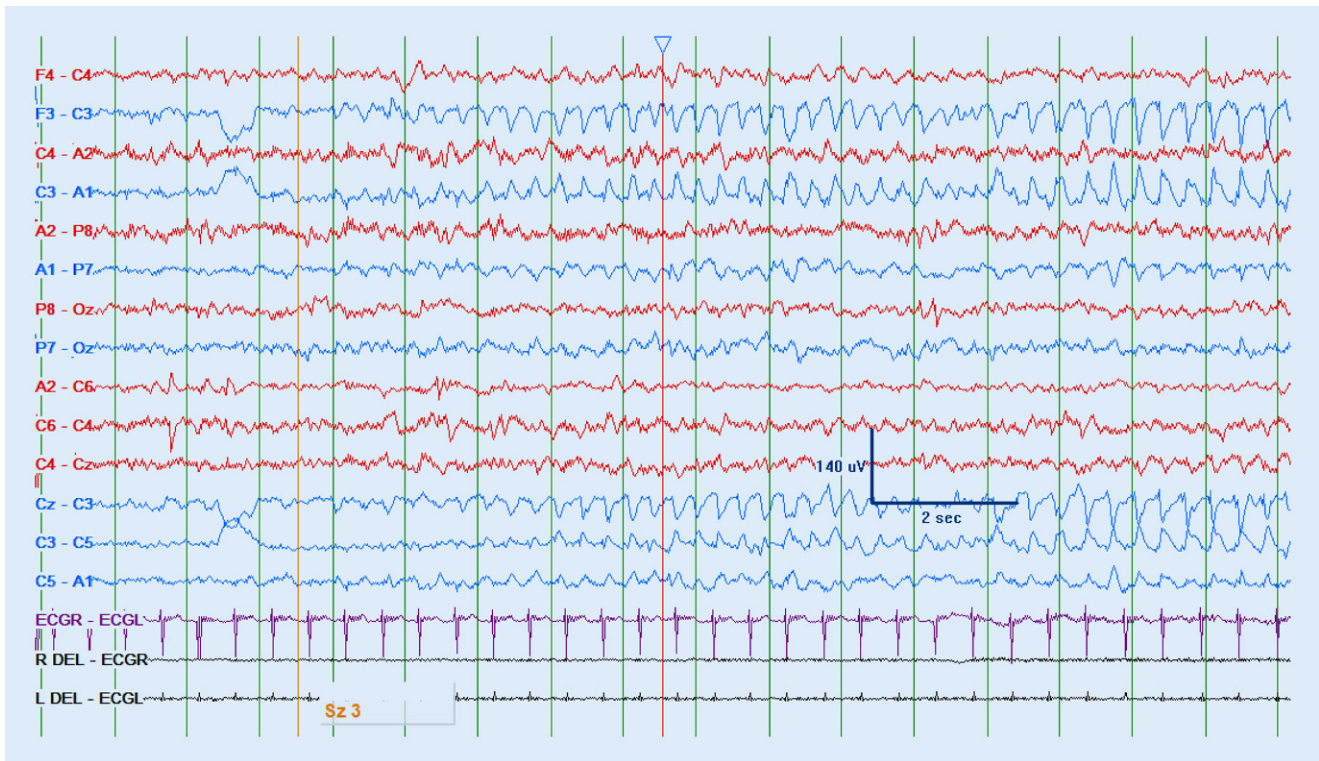


Abb. 2 ▲ Reifgeborenes mit elektrographischen Anfällen bei hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie und persistierender pulmonaler Hypertension. Im Elektroenzephalogramm (EEG) zeigt sich ein Anfallsmuster links zentral (C3) ohne klinisches Korrelat

s. auch <https://www.ilae.org/education/diagnostic-manual>).

Selbstlimitierende (vormals „benigne“ genannte) familiäre und nichtfamiliäre neonatale Anfälle

Obwohl diese Syndrome ursprünglich als separate Entitäten beschrieben wurden, hat sich gezeigt, dass sich familiäre und sporadische Fälle in gleicher Weise präsentieren und auch der klinische Verlauf sehr ähnlich ist. Einziger Unterschied ist

die positive Familienanamnese. Die Vererbung erfolgt bei der familiären Variante meist autosomal-dominant mit incompletter Penetranz. Am häufigsten finden sich Mutationen in *KCNQ2* (20q13.3), *KCNQ3* (8q24) und *SCN2A* [23, 25].

Bei den ansonsten gesund imponierenden Neugeborenen zeigt sich ein Anfallsbeginn meist zwischen dem 2. und 7. Lebensstag, bei der familiären Variante typischerweise am 2. bis 3. Lebensstag. Selten liegt der Epilepsiebeginn jenseits der Neugeborenenperiode im 2. Lebensmo-

nat. In diesem Fall spricht man von selbstlimitierenden familiären neonatal- infantilen Anfällen. Die Anfälle sind hauptsächlich fokal klonisch oder fokal tonisch und gehen häufig mit Automatismen und/oder autonomen Symptomen wie Apnoen einher (sequential). Die Anfälle dauern relativ lang, und die klinische Manifestation kann innerhalb des Anfalls sequenziell wechseln. Die interiktale EEG-Hintergrundaktivität ist meist normal; allerdings gibt es selten enzephalopathische Verläufe. Iktal zeigen sich bei

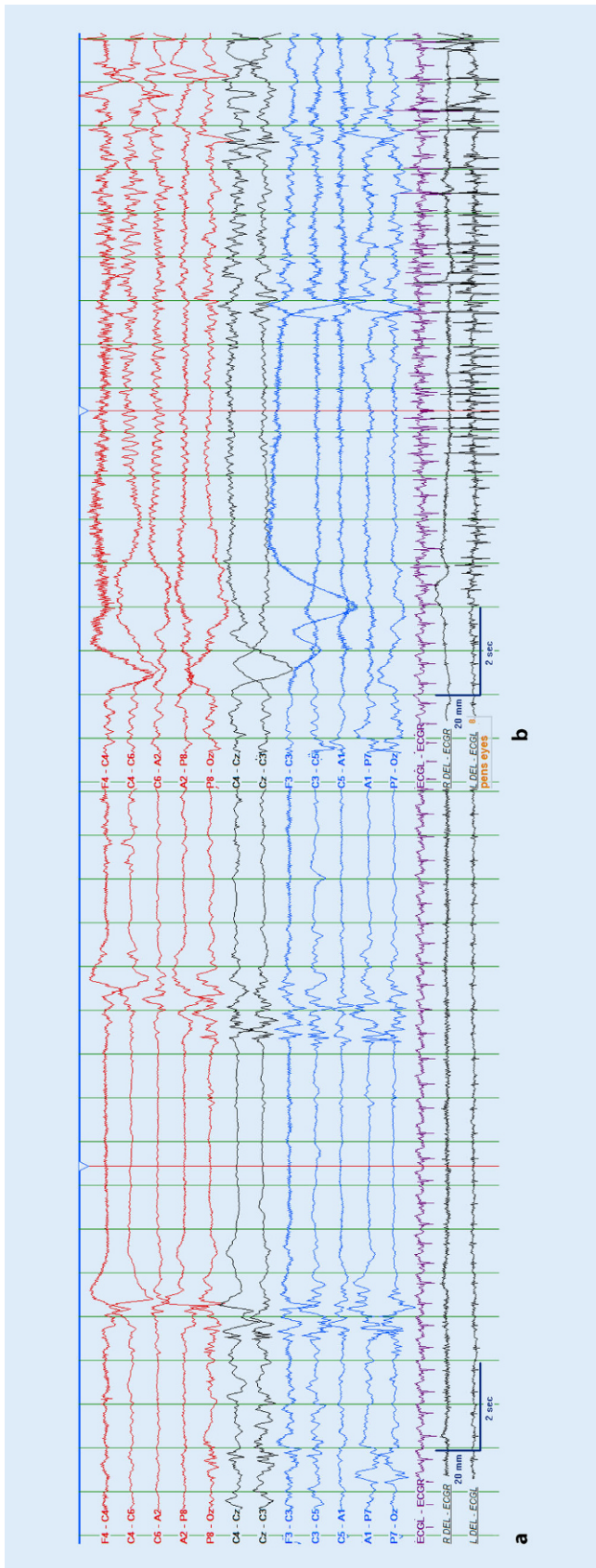


Abb. 3 ◀ Reifgeborenes im Alter von 24 Tagen. Unauffällige Schwangerschaft und Geburt. Anfallsbeginn vor 8 Tagen. **a** Interiktaltes EEG (Elektroenzephalogramm) zeigt Burst-Suppression-Muster. **b** Fokaler tonischer Anfall des linken Beins, gefolgt von Kloni des linken Armes und der linken Gesichtshälfte (Muskelartefakt des linken EMG (Elektromyographie)-Kanals [LDEL linker Deltoid]). Genetisches Panel auf „early infantile epileptic encephalopathies“ (EIEE): De-novo-splice-site-Mutation in *STXB1*

ca. 50 % der Betroffenen intermittierende scharfe Thetawellen über temporalen Regionen, die typischerweise die Seiten wechseln („théta pointu alternant“). Die Bildgebung ist normal.

Die Anfälle klingen meist innerhalb weniger Wochen bis Monate ab. Die weitere Entwicklung und der neurologische Befund sind meist unauffällig. Eine Ausnahme stellen die seltenen enzephalopathischen Verläufe mit schlechter Prognose dar. Eine spätere Epilepsie tritt bei etwa 10–30 % der betroffenen Kinder auf.

Frühe myoklonische Enzephalopathie

Die frühe myoklonische Enzephalopathie ist ein Syndrom, das oft im Rahmen angeborener Stoffwechselstörungen [24] auftritt. Dazu gehören: nonketonische Hyperglycinämie, Amino- und organische Azidopathien, Harnstoffzykluserkrankungen, kongenitale Erkrankungen der Glykosylierung, Mitochondriopathien, Vitamin-B₆-abhängige Epilepsien (mit Pyridoxinabhängigkeit oder auch Pyridoxal-5-Phosphat-Abhängigkeit, selten auch Arnitin-Palmitoyl-Transferase-Mangel), Molybdänfaktormangel, Sulfitoxidase-mangel, Menkes-Syndrom und Zellweger-Syndrom. Der Epilepsiebeginn liegt fast immer im ersten Lebensmonat. Typischerweise treten ein fragmentierter Myoklonus oder massive Myoklonien auf, manchmal auch fokale motorische Anfälle. Die EEG-Hintergrundaktivität ist immer abnorm mit einem Burst-Suppression-Muster, das sich sowohl im Wachen als auch im Schlaf darstellt. Das EEG entwickelt sich später in Richtung einer atypischen Hypsarrhythmie. Die Anfälle sind nahezu immer medikamentenresistent. Die Säuglinge sind neurologisch schwer krank, und die Mortalitätsrate ist hoch.

Frühkindliche epileptische Enzephalopathie mit Burst-Suppression-Muster (Ohtahara-Syndrom)

Die betroffenen Säuglinge erkranken in den ersten 3 Lebensmonaten und zeigen v. a. tonische Anfälle (und später tonische Spasmen), die häufig in Clus-

Tab. 3 Antiepileptische Medikamente in der neonatalen Periode [26, 27]

Medikament	Effektivität	Empfehlung	Dosis (lokale Empfehlungen beachten!)	Nebenwirkungen
Phenobarbital	Zwei RCT deuten Wirksamkeit bei ca. 50 % an	Erste Wahl in fast allen Ländern, EMA – „standard of care“	① 20–40 mg/kg i.v. über 20 min ② 3–5 mg/kg/Tag i.v. oder oral	Atemsuppression, Sedierung, möglicherweise Entwicklungsstörung
Levetiracetam	Keine RCT. Retrospektive und unkontrollierte prospektive Studien zeigen gute Wirksamkeit	2. Wahl, „off label“	① 10–50 mg/kg ② 40–50 mg/kg/Tag	Sedierung, Irritabilität
Phenytoin	Ein RCT deutet Wirksamkeit bei ca. 50 % an [28]	2. Wahl, „off label“	① 15–20 mg/kg ② 3–5 mg/kg	Kardiotoxisch, lokale Irritation
Midazolam	Keine RCT	2. Wahl, „off label“	① 0,05–0,1 mg/kg i.v. über 10 min ② 0,1–0,5 mg/kg/h	Hypotonie, Atemsuppression, Sedierung
Clonazepam	Keine RCT	Bedingt 2. Wahl, „off label“	0,1 mg/kg	Hypotonie, Atemsuppression, Sedierung, Irritabilität
Lidocain	Keine RCT. Retrospektive und unkontrollierte prospektive Studien zeigen gute Wirksamkeit als Medikation der 2. oder 3. Wahl [29–31]	Wird als 2. oder 3. Wahl eingesetzt, „off label“	① 2 mg/kg i.v. über 10 min ② 5–7 mg/kg/h für 4 h, reduzieren über 24 h, dann beenden Adaptiere Dosis bei Hypothermie	Hypotonie, kardiotoxisch, insbesondere Herzrhythmusstörungen
Carbamazepin	Keine RCT, wenige retrospektive Fallbeschreibungen zeigen Erfolge bei KCNQ2 [32, 33]	Nur bei vermuteter oder nachgewiesener Channelopathie	–	–
Topiramate	Keine RCT. Prospektive Studien zeigen keine Wirksamkeit	Nicht empfohlen	–	NEC, Anorexie, Lebertoxizität
Bumetanid	Keine RCT. 1 prospektive Studie bei Neugeborenen ohne eindeutige Wirksamkeit [34]	Nicht empfohlen	–	Dehydration, Hypotonie, Hörstörungen

RCT randomisierte kontrollierte Studien, EMA European Medical Agency, NEC Nekrotisierende Enterokolitis, ① initiale Dosis, ② Dauermedikation

tern auftreten [23, 25]. Fokale motorische Anfälle sind möglich. Das EEG zeichnet sich durch ein Burst-Suppression-Muster aus, das sowohl im Schlaf als auch im Wachzustand auftritt (Abb. 3a) und asymmetrisch oder sogar einseitig bestehen kann. Während der Anfälle zeigt sich eine Desynchronisation mit oder ohne niedrig amplitudigen schnellen Wellen (Abb. 3b). Das Ohtahara-Syndrom ist meist strukturell bedingt und tritt häufig im Rahmen zerebraler Fehlbildungen, wie z. B. dem Aicardi-Syndrom, oder bei Porenzephalie auf. Genetische Ursachen werden immer häufiger als Ursache erkannt und schließen Mutationen in STXPB1, KCNQ2, SCN2A und vielen anderen Genen ein. Die Anfälle sind in der Regel therapierefraktär, wobei bei Säuglingen jenseits der Neugeborenenperiode eine Behandlung mit adrenokortikotropem Hormon (ACTH) eine vorübergehende Wirkung haben kann. Die Prognose ist ernst, aber etwas besser als bei der frühen myoklonischen Enzepha-

lopathie. Meist zeigt sich eine Evolution in ein West-Syndrom.

» Das Ohtahara-Syndrom ist meist strukturell oder genetisch bedingt

Sowohl die frühe myoklonische Enzephalopathie als auch das Ohtahara-Syndrom weisen ähnliche klinische und elektrographische Merkmale auf, und die Ätiologien überlappen. Daher werden beide Syndrome oft als Teil eines Spektrums angesehen („early onset epilepsy with burst suppression“).

Angeborene Stoffwechselstörungen mit Anfällen in der Neugeborenenperiode

Eine ganze Reihe von Stoffwechselstörungen [24] kann mit einem Anfallsbeginn im 1. Lebensmonat einhergehen (s. frühe myoklonische Enzephalopa-

thie). Wichtig ist die frühe Diagnose der wenigen spezifisch behandelbaren Erkrankungen (Tab. 2). Neugeborene mit persistierenden Anfällen oder suggestiver abnormer EEG-Hintergrundaktivität sollten auf alle Fälle einem therapeutischen Test mit Pyridoxin, Pyridoxal-5-Phosphat und Folsäure unterzogen werden. Die in Tab. 2 aufgeführten Erkrankungen sollten ausgeschlossen werden.

Behandlung von Neugeborenenanfällen

Phenobarbital ist weltweit das Medikament der 1. Wahl zur Behandlung von Neugeborenen [26] und das, obwohl es nur bei 40–60 % zur Anfallsfreiheit führt ([27, 35]; siehe Tab. 3). Es gibt Hinweise darauf, dass Phenobarbital eine elektroklinische Dissoziation begünstigt, da die Anzahl der klinischen Anfälle ab- und die der elektrographischen Anfälle zunimmt. Bei einigen Kindern wird also

die klinische Manifestation der Anfälle unterdrückt.

Die Empfehlungen für Medikamente der 2. Wahl variieren je nach Land und Kontinent (siehe **Tab. 3**) und schließen Levetiracetam, Phenytoin, Clonazepam, Midazolam und Lidocain ein [26, 27, 35]. In den USA ist (Fos)Phenytoin verbreitet, wohingegen im Vereinigten Königreich Midazolam bevorzugt wird. Midazolam hat eine kürzere Halbwertszeit als Clonazepam, was mit einer geringeren Ausprägung der oropharyngealen Sekretion einhergeht. In den skandinavischen Ländern wird häufig Lidocain als Mittel der 2. oder 3. Wahl verwendet [31]. Lidocain hat einen engen therapeutischen Bereich und kann in hohen Dosen Anfälle aggravieren. Lidocain und Phenytoin gehen mit dem Risiko kardiotoxischer Nebenwirkungen einher und sollten bei Säuglingen, die eine inotrope Unterstützung benötigen, vermieden werden. In den letzten 5 Jahren wurde eine Reihe retrospektiver Studien veröffentlicht, die Levetiracetam als vielversprechende Alternative zu Phenobarbital nahelegen [36]. Allerdings gibt es bislang keine prospektiven kontrollierten Studien, die eine bessere Wirksamkeit beweisen, und daher kann es zurzeit nur zur Verwendung als Mittel der 2. Wahl empfohlen werden. Carbamazepin ist spezifisch bei der KCNQ2-assoziierten Enzephalopathie wirksam, obwohl auch hierfür keine prospektiven Studien vorliegen.

Prognose von Neugeborenenanfällen

Die Prognose hängt in erster Linie von der Ätiologie ab [37, 38]. Allerdings gibt es Hinweise dafür, dass Anfälle unabhängig von ihrer Ursache mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind. Hierbei ist v. a. die Anfallslast („seizure burden“) von Bedeutung. Bei einer Anfallsaktivität von mehr als 12 min pro Stunde ist von einer schlechten Prognose auszugehen [39, 40]. Der neonatale Status epilepticus ist ebenfalls unabhängig von der Ätiologie prognostisch ungünstig. Rein elektrographische Anfälle haben einen ähnlichen Effekt auf die Prognose wie elektroklinische Anfälle. Die Prognose von Neugeborenenanfällen wurde kürzlich sehr

umfassend und übersichtlich von Pinchevsky und Hahn erörtert [37].

Fazit für die Praxis

- Die meisten neonatalen Anfälle sind akut symptomatisch.
- Bei Reifgeborenen stellt die hypoxisch-ischämische Enzephalopathie die häufigste Ursache dar.
- Wegen der breiten Differenzialdiagnose sollten die initialen diagnostischen Schritte auf die häufigen Ursachen, die eine sofortige Behandlung erfordern, konzentriert sein.
- Ein EEG zur Bestätigung der Diagnose ist bei suspekten klinischen Zeichen und zur Feststellung elektrographischer Anfälle notwendig.
- Phenobarbital ist bei Neugeborenenanfällen das Medikament der Wahl.
- Empfehlungen bezüglich der Antiepileptika der 2. Wahl schließen Levetiracetam, Phenytoin, Midazolam und Lidocain ein.
- Bei fehlendem Ansprechen auf die Therapie oder suspekter abnormer EEG-Hintergrundaktivität ist ein früher Behandlungsversuch mit Vitamin B₆, Pyridoxalphosphat und Folsäure indiziert.
- Prognostisch gibt es eine zunehmende Evidenz, dass sich elektroklinische und rein elektrographische Anfälle negativ auf das neurologische Outcome und die Entwicklung auswirken.

Korrespondenzadresse

Dr. R. M. Pressler, MD, PhD, MRCPCH
Department of Clinical Neurophysiology, Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust
WC1N 3JH London, Großbritannien
ronit.pressler@gosh.nhs.uk

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. R.M. Pressler hat Beratungshonorare von UCB und Esai erhalten.

Dieser Beitrag beinhaltet keine vom Autor durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Ronen GM, Penney S, Andrews W (1999) The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population-based study. *J Pediatr* 134:71–75
2. Pellegrin S, Munoz FM, Padula M et al (2019) Neonatal seizures: case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* (in press)
3. Lloyd RO, O’Toole JM, Pavlidis E et al (2017) Electrographic seizures during the early postnatal period in preterm infants. *J Pediatr* 187:18–25.e2
4. Shellhaas RA, Soaita AI, Clancy RR (2007) Sensitivity of amplitude-integrated electroencephalography for neonatal seizure detection. *Pediatr Electron Pages* 120:770–777
5. Weeke LC, van Ooijen IM, Groenendaal F et al (2017) Rhythmic EEG patterns in extremely preterm infants: classification and association with brain injury and outcome. *Clin Neurophysiol* 128:2428–2435
6. Glass HC, Shellhaas RA, Wusthoff CJ et al (2016) Contemporary profile of seizures in neonates: a prospective cohort study. *J Pediatr* 174:98–103.e1
7. Janackova S, Boyd S, Yozawitz E et al (2016) Electroencephalographic characteristics of epileptic seizures in preterm neonates. *Clin Neurophysiol* 127:2721–2727
8. Shellhaas RA, Wusthoff CJ, Tsuchida TN et al (2017) Profile on neonatal epilepsies: characteristics of a prospective US cohort. *Baillieres Clin Neurol* 89(9):893–899
9. Lynch NE, Stevenson NJ, Livingstone V et al (2012) The temporal evolution of electrographic seizure burden in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Epilepsia* 53:549–557
10. Boylan GB, Kharoshankaya L, Wusthoff CJ (2015) Seizures and hypothermia: importance of electroencephalographic monitoring and considerations for treatment. *Semin Fetal Neonatal Med* 20:103–108
11. Tsuchida TN (2013) EEG background patterns and prognostication of neonatal encephalopathy in the era of hypothermia. *J Clin Neurophysiol* 30(2):122–125
12. Malone A, Ryan CA, Fitzgerald A et al (2009) Interobserver agreement in neonatal seizure identification. *Epilepsia* 50:2097–2101
13. Mizrahi EM, Kellaway P (1987) Characterization and classification of neonatal seizures. *Baillieres Clin Neurol* 37:1837–1844
14. Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM et al (2018) The ILAE classification of seizures & the epilepsies: modification for seizures in the neonate. Proposal from the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *ILAE*. <https://www.ilae.org/guidelines/definition-and-classification/neonatal-seizure-classification>. Zugegriffen: 8.12.2017
15. Weiner SP, Painter MJ, Geva D, Guthrie RD, Scher MS (1991) Neonatal seizures: electroclinical dissociation. *Pediatr Neurol* 7(5):363–368

16. Clancy RR, Legido A (1987) The exact ictal and interictal duration of electroencephalographic neonatal seizures. *Epilepsia* 28(5):537–541
17. Fisher RS, Cross JH, French JA et al (2017) Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 58:522–530
18. Shellhaas RA, Wusthoff CJ, Tsuchida TN et al (2017) Neonatal Seizure Registry. Profile of neonatal epilepsies: characteristics of a prospective US cohort. *Baillieres Clin Neurol* 89(9):893–899
19. Weeke LC, Van Rooij LG, Toet MC et al (2015) Neuroimaging in neonatal seizures. *Epileptic Disord* 17:1–11
20. André M, Lamblin MD, d'Allest AM et al (2010) Electroencephalography in premature and full-term infants. *Developmental features and glossary*. *Neurophysiol Clin* 40:59–124
21. Tsuchida TN, Wusthoff CJ, Shellhaas RA et al (2013) 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* 30:161–173
22. Oliveira AJ, Nunes ML, Haertel LM et al (2000) Duration of rhythmic EEG patterns in neonates: new evidence for clinical and prognostic significance of brief rhythmic discharges. *Clin Neurophysiol* 111(9):1646–1653
23. Pisani F, Percesepe A, Spagnoli C (2018) Genetic diagnosis in neonatal-onset epilepsies: back to the future. *Eur J Paediatr Neurol* 22(3):354–357
24. Campistol J, Plecko B (2015) Treatable newborn and infant seizures due to inborn errors of metabolism. *Epileptic Disord* 17(3):229–242
25. Axeen EJT, Olson HE (2018) Neonatal epilepsy genetics. *Semin Fetal Neonatal Med* 23(3):197–203
26. Yozawitz E, Stacey A, Pressler RM (2017) Pharmacotherapy for seizures in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Paediatr Drugs* 19:553–567
27. World Health Organization (2011) Guidelines on neonatal seizures. WHO, Geneva
28. Painter MJ, Scher MS, Stein AD, et al (1999) Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med* 341:485–489
29. Malingré MM, Van Rooij LG, Rademaker CM et al (2006) Development of an optimal lidocaine infusion strategy for neonatal seizures. *Eur J Pediatr* 165(9):598–604
30. Hellström-Westas L, Westgren U, Rosén I, Svenningsen NW (1988) Lidocaine for treatment of severe seizures in newborn infants. I. Clinical effects and cerebral electrical activity monitoring. *Acta Paediatr Scand* 77(1):79–84
31. Weeke LC, Toet MC, van Rooij LG (2016) Lidocaine response rate in aEEG-confirmed neonatal seizures: retrospective study of 413 full-term and preterm infants. *Epilepsia* 57(2):233–242
32. Pisano T, Numis AL, Heavin SB et al (2015) Early and effective treatment of KCNQ2 encephalopathy. *Epilepsia* 56(5):685–691
33. Sands TT, Balestri M, Bellini G et al (2016) Rapid and safe response to low-dose carbamazepine in neonatal epilepsy. *Epilepsia* 57(12):2019–2030
34. Pressler RM, Boylan GB, Marlow N, Blennow M, Chiron C, Cross JH et al (2015) Bumetanide for the treatment of seizures in newborn babies with hypoxic ischaemic encephalopathy (NEMO): An open-label, dose finding, and feasibility phase 1/2 trial. *Lancet Neurol* 14:469–477
35. Booth D, Evans DJ (2004) Anticonvulsants for neonates with seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004218.pub2>
36. McHugh DC, Lancaster S, Manganas LN (2018) A systematic review of the efficacy of levetiracetam in neonatal seizures. *Neuropediatrics* 49(1):12–17
37. Pinchefskey EF, Hahn CD (2017) Outcomes following electrographic seizures and electrographic status epilepticus in the pediatric and neonatal ICUs. *Curr Opin Neurol* 30:156–164
38. Fitzgerald MP, Massey SL, Fung FW et al (2018) High electroencephalographic seizure exposure is associated with unfavourable outcomes in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Seizure* 61:221–226
39. Payne ET, Zhao XY, Frndova H (2014) Seizure burden is independently associated with short term outcome in critically ill children. *Brain* 137(Pt 5):1429–1438
40. Kharoshankaya L, Stevenson NJ, Livingstone V (2016) Seizure burden and neurodevelopmental outcome in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol* 58(12):1242–1248

Neue Behandlungsoption bei Epilepsie

Studie an fünf Universitätskliniken in Deutschland und Belgien gestartet

Im Rahmen einer klinischen Studie wurde im Universitätsklinikum Freiburg ein neuartiges Stimulationssystem bei einer Patientin eingesetzt. Insgesamt wird die Studie zwölf Patienten einschließen und an fünf Universitätskliniken in Deutschland und Belgien durchgeführt. In etwa vier Monaten werden die ersten Ergebnisse zur Wirksamkeit des Verfahrens erwartet.

Die Ärzte hoffen, in Zukunft eine Therapie für bisher unbehandelbare Epilepsiepatienten anbieten zu können. Bei der ersten Patientin liegt der Anfallsherd in dem Teil des Gehirns, der für das Sprachverständnis zentral ist. Ein hirneingebauter Eingriff kommt daher nicht in Frage, eine Therapie mit antiepileptischen Medikamenten zeigte auch bei Kombination mehrerer Medikamente keine Wirkung.

Der Patientin, die seit ihrem neunten Lebensjahr unter epileptischen Anfällen und epilepsiebedingten Fehlwahrnehmungen des Hörens leidet, wurde eine dünne Elektrodenmatte direkt unter die Kopfhaut auf den Schädelknochen platziert. Durch den Stromfluss sollen das Ruhemembranpotential abgesenkt und die Nervenzellen im Anfallsareal leicht negativ geladen werden. Da dadurch die Nervenzellen langsamer reagieren, soll die Wahrscheinlichkeit für Anfälle verringert werden. Im Gegensatz zur tiefen Hirnstimulation liegen die Elektroden direkt auf dem Schädelknochen und kommen nicht direkt mit dem Gehirn in Kontakt, was die Gefahr von Komplikationen deutlich reduziert. Die Operation dauerte nur 1 Stunde und die Patientin konnte bereits nach wenigen Tagen das Krankenhaus wieder verlassen.

**Quelle: Deutsches Ärzteblatt
(www.aerzteblatt.de)**