

## Neugeborenenanfälle

Autoren: Hartmut Siemes, Dietz Rating 1/2017

### Zusammenfassung

- Neugeborenenanfälle sind Ausdruck unterschiedlicher Hirnfunktionsstörungen und Hirnschädigungen; sie treten bei unreifen Kindern (Frühgeborenen) häufiger als bei reifen Kindern auf.
- Das Gehirn eines Neugeborenen (NG) ist schlechter als im späteren Leben in der Lage, regelhaft die gleiche Anfallssemiologie zu produzieren. Die Anfälle sind daher amorph (ungestalteter, wechselnder), oft sieht man nur kurze Muskelzuckungen, ein Wandern, oft sogar ein Springen der Anfälle von einer Körperregion in eine andere. Ferner ist man oft mit sog. fragmentarischen Krampfanfällen konfrontiert, die sich nur als Atempause, Augenzittern, Blinzeln, Mund- und Schluckbewegung oder rudernde Bewegung der Gliedmaßen äußern. In diesen Fällen ist es äußerst schwierig, manchmal sogar unmöglich, diese Phänomene nur allein auf Grund der klinischen Beobachtung sicher als epileptische Anfälle einzuordnen.
- Es hat sich als sinnvoll erwiesen, in Abhängigkeit von der Ursache, die Behandlung der Anfälle mit Antiepileptika auf nur wenige Wochen zu beschränken.
- Die Prognose der Neugeborenenanfälle ist entscheidend durch die Grunderkrankung bestimmt.

### Erscheinungsbild

Das Erscheinungsbild der Neugeborenenanfälle ist außerordentlich vielfältig. Das erschwert das Erkennen und die Einordnung der beobachteten Ereignisse als epileptische Anfälle sehr bzw. macht eine sichere Zuordnung ohne ein gleichzeitig geschriebenes EEG öfters unmöglich.

Die großen (generalisierten tonisch-klonischen) Anfälle sind wegen der Unreife des Gehirns bei Reifgeborenen eher die Ausnahme und kommen bei Frühgeborenen überhaupt nicht vor.

Typisch für die Anfälle bei Neugeborenen sind rhythmische Zuckungen d.h. Klone bzw. Myoklonien der Arme, der Beine, von Teilen des Gesichts oder des Körpers, wobei die Klone / Myoklonien auch regellos von Körperteil zu Körperteil springen können, z.B. vom rechten Fuß zum linken Arm. Die sonst beim älteren Kind, beim Erwachsenen gesehene Ausbreitung („march“) vom linken Fuß auf das linke Bein, dann in den linken Arm, dann in die linke Gesichtsmuskulatur wird beim Neugeborenen in der Regel so nicht gesehen, weil die großen Bahnen noch mangelhaft myelinisiert sind, die für die rasche Erregungsausbreitung notwendige Markscheide noch nicht voll ausgebildet ist.

Andere Anfallsformen stellen kurze tonische Anfälle mit anhaltenden Versteifungen der Arme, der Beine oder des Körpers dar.

Besondere Schwierigkeiten bereitet das Erkennen sog. fragmentarischer oder subtiler Krampfanfälle, welche sich in Form von Atempausen, Hautverfärbungen, Wegdrehen der Augen, Augenzittern, Blinzeln, wiederholten Mund- und Schluckbewegungen, Paddelbewegungen der Arme und Strampelbewegungen der Beine, eines abrupten Anstiegs / Abfalls der Herzfrequenz, äußern. Gerade die teilweise wenig eindrucksvollen subtilen Anfälle treten häufig bei schweren Hirnschädigungen auf. Die genaue Festlegung als epileptischen Anfall kann dadurch erschwert werden, dass man im gleichen Kind alle drei Phänomene nebeneinander sehen kann:

1. Klinischer Krampfanfall mit begleitenden typischen EEG-Veränderungen,

2. Gleichartiger klinischer Anfall ohne jede EEG-Veränderung (vermutlich selten, evtl. 10 % d.F.),
3. Elektroenzephalographischer Anfall ohne jede klinische Veränderung. Dieses ist insofern von Bedeutung, da die Anfälle des Neugeborenen häufig lang (d.h. über Stunden!) andauern können.

### Ursachen

Das Neugeborene ist besonders gefährdet, einen zerebralen Krampfanfall zu erleiden; bei Frühgeborenen ist dieses Risiko noch erheblich größer. Während man für den gesamten Zeitraum bis zum 14. Lebensjahr von einer Häufigkeit der Epilepsie (Prävalenz) von etwa 0.7 / 1.000 ausgeht, ist dieses Risiko bei Reifgeborenen mit 1 – 2 / 1.000 Lebendgeborene und mit bis zu 25 / 1.000 bei den unreifen Frühgeborenen um ein Vielfaches größer.

Ein Grund hierfür ist, dass von den Neugeborenen wichtige Regulationsvorgänge noch nicht stabil genug gesteuert werden können und es deshalb zu einem Mangel an Körpersalzen (= Elektrolyten; besonders häufig ein Calcium- oder ein Magnesium Mangel) oder des Blutzuckers (Unterzuckerung = Hypoglykämie) besonders bei Frühgeborenen kommt.

Die meisten Anfälle (Tab. 1) treten jedoch nach / im Verlauf einer hypoxisch-ischämischen ZNS-Schädigung vor/unter/nach der Geburt auf, gefolgt von Anfällen nach Infarkten, Embolien, Blutungen oder im Rahmen einer Infektion, die auch das ZNS trifft.

Deutlich seltener sind Anfälle bei (genetisch kontrollierten) metabolischen / neurometabolischen Erkrankungen. Die Anfälle können dann Folge der akuten metabolischen Entgleisung sein, die zu einer akuten Hypoglykämie führt, oder aber die im Körper entstehenden toxischen Stoffwechselprodukte können nicht ausreichend entgiftet werden, so dass ein Anfall provoziert wird. Die Anfälle können aber auch Ausdruck einer mit der zugrundeliegenden metabolischen Erkrankung einhergehenden Epilepsie sein.

Den Vitamin B6- und Vitamin B6-Phosphat-abhängigen Krampfanfällen liegen genetisch fixierte Abbaustörungen zugrunde, die den Neurotransmitter  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) betreffen. Die Mehrheit dieser Kinder mit „klassischen“ Pyridoxin-abhängigen Anfällen haben eine Mutation im ALDH7A1 (Antiquitin) Gen [1]. Die infolge des Gen-Defekts herabgesetzte Enzymaktivität der  $\alpha$ -Aminoacidipin-Semialdehyd-Dehydrogenase führt zu einer Störung im Lysin-Abbau mit einem erhöhten Verlust von Pyridoxal-5'-Phosphat (PLP). Den deutlich selteneren Pyridoxalphosphat-abhängigen Krampfanfällen liegt ein Defekt des PNPO-Gens zugrunde [2], das für die Pyridoxin-5'-phosphat-Oxidase kodiert. Bei beiden Krankheitsbildern beginnen die Anfälle meist in der Neugeborenenperiode (= während der ersten 4 Lebenswochen), manchmal jedoch auch erst im Säuglingsalter.

Die ILAE (International League Against Epilepsy) benennt aktuell nur die BFNE (Benignen familiären Neugeborenen Anfälle) als ein neonatales Epilepsiesyndrom, dem ein genetischer Defekt zugrunde liegt. Daneben werden als epileptischen Enzephalopathien noch die EME (Early Myoclonic Epilepsy) und die EIEE (Early Infantile Epileptic Encephalopathy = Ohtahara-Syndrom) aufgelistet, die bereits in der Neugeborenen-Periode beginnen können, sich aber meist doch erst im 2. / 3. Lebensmonat manifestieren.

Bei den familiären Neugeborenen-Krampfanfällen ist es notwendig, gezielt die Großeltern zu befragen, da die Eltern in der Regel nicht wissen, dass bei ihnen selbst direkt nach Geburt Krampfanfälle aufgetreten waren. Für die benignen familiären Neugeborenenkrampfanfälle sind inzwischen Gendefekte auf dem Chromosom 8 (Gen: KCNQ3) und dem Chromosom 20 (Gen: KCNQ2) beschrieben worden. Beide Gen-Orte kontrollieren den Aufbau sehr spezifischer Ionen-Kanäle in den Hirnzellen, wodurch die intrazelluläre Konzentration von Chlorid-, Na- und K-Ionen gestört ist, mit dem Effekt des Auftretens von Anfällen (für Details u.a.: [3–7])

Den neonatalen und früh-infantilen epileptischen Enzephalopathien liegen eine Vielzahl von Gendefekten zugrunde; allein für das EIEE=Ohtahara Syndrom wurden inzwischen mehr als 30 isolierte Gen-Defekte identifiziert [8]. Eine Schwierigkeit der Klassifizierung von solchen identifizierten Gen-Defekten besteht darin, dass ein scheinbar identischer Gendefekt Ursache für ganz verschiedene, meist auch schwer verlaufende Epilepsien/Epilepsie-Syndrome und epileptische Enzephalopathien sein kann. Ein Beispiel hierfür wäre der KCNQ2-Defekt, der zum einen bei der BFNE gesehen wird, der dominant vererbte Gendefekt führt hier zu einem milden, nur teilweisen Funktionsverlust der neuronalen Kalium-Kanäle. De-novo-Mutationen hingegen sind von einem massiven bis vollständigen Funktionsverlust begleitet mit einem entsprechend schweren Krankheitsbild als KCNQ2-Enzephalopathie, die zwischen der EME und der EIEE steht. Für Übersichten zu diesem Thema, das raschen Veränderungen unterworfen ist, wird auf aktuelle Reviews verwiesen: [3, 4, 7, 9].

	Reifgeborene (%)	Frühgeborene (%)
Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie	60 - 65	20 - 25
Intrakranielle Blutungen	4 - 10	10 - 35
ZNS-Infektionen	5 - 10	< 5
Hypo-Calcämien	3 - 14	17
Hypo-Glykämien	3 - 9	20
Hypo-Magnesiämien	1	< 0,1
ZNS-Fehlbildungen	4	2
Angeborene Stoffwechselerkrankungen	1 - 3	< 0,1
Neonatale Epilepsiesyndrome	<10	

nach: [10] [11];

## Diagnostik

Wie bei Epilepsien in anderen Lebensaltern ist das EEG auch im Neugeborenenalter eine große Hilfe zur Diagnosestellung epileptischer Anfälle. Die ILAE stellt die Forderung auf, dass für die sichere Zuordnung der klinisch beobachteten Anfälle / Ausnahmezustände beim Neugeborenen die gleichzeitige Ableitung eines EEG notwendig ist. Auf vielen Neugeborenen-Intensivstationen ist das Ableiten eines „normalen“ EEGs nicht möglich, es werden Amplituden-integrierte-EEG-Ableitungen genutzt. Kritisch muss angemerkt werden, dass diese Methode nicht absolut zuverlässig ist, vor allem rein fokale Anfälle können sich der Erkennung entziehen. Fairerweise muss jedoch gesagt werden, dass mit dem Amplituden-integrierten EEG mehr Anfälle als ohne dieses Hilfsmittel erfasst werden.

Bei jedem Neugeborenen mit einem ersten Anfall sind die sofortige Messung der Elektrolyte im Blut und des Blutzuckers notwendig. Bei rezidivierenden Krampfanfällen sollten weitere metabolische Untersuchungen (Aminosäuren, Organische Säuren, Defekte des Harnstoffzyklus, u.a.) veranlasst werden.

Zum Ausschluss von Blutungen und Infarkten werden die modernen bildgebenden Verfahren eingesetzt; meist reicht aber die Ultraschalluntersuchung - als Bed-side Untersuchungsmethode – aus; das kritisch kranke, häufig auch beatmete Neugeborene wird durch die Untersuchung nicht gefährdet. Computer- und noch mehr die Kernspintomographie erfordern einen deutlich höheren organisatorischen Aufwand und bleiben daher speziellen Fragestellungen vorbehalten. Ein stattgehabter Sauerstoffmangel beim Frühgeborenen kann durch den in den ersten 10 Tagen ganz charakteristischen Ablauf der Veränderung in der Sonographie bewiesen werden: vom Normalbild innerhalb der ersten 24 – 48 Stunden, über die engen Ventrikel als Zeichen eines Hirnödems zu den sich dann ab dem Ende der ersten Lebenswoche ausbildenden periventrikulären Leukomalazien. Blutungen hingegen können dem Ultraschall entgehen. Bei ungeklärter Situation ist daher manchmal doch eine kernspintomographische Untersuchung notwendig; hier können nicht nur die Blutung oder der Infarkt, sondern mit den sog. Perfusionssequenzen der sich anbahnende Schaden nach einem Sauerstoffmangel bereits innerhalb der ersten 24 Stunden abgeschätzt werden. Die MRT ist auch geeignet, ZNS-Fehlbildungen zu erkennen oder Hinweise auf andere Ursachen zu geben (Infektionen, neurodegenerative Krankheiten, Stoffwechselerkrankungen).

## Behandlung und Zukunftsaussichten

Das Prinzip der Behandlung von epileptischen Anfällen auch bei Neugeborenen ist es, die behandelbaren Ursachen rasch zu diagnostizieren und zielgerichtet zu therapieren.

Somit ist beim ersten Krampfanfall – spez. bei einem noch krampfenden Kinde - nach Sicherung von Blut zur Diagnosestellung die Gabe von Glucose, Calcium bzw. Magnesium notwendig. Es ist guter klinischer Brauch, wenn die Anfälle nach diesen Maßnahmen nicht sistieren, Vitamin B6 zu verabreichen. Erst danach werden die klassischen Antiepileptika eingesetzt.

Phenobarbital ist das mit weitem Abstand am häufigsten genutzte Medikament. Der Nachweis einer erhöhten Apoptose-Rate (Apoptose = programmierter Zelltod) nach Gabe von Antiepileptika (u.a. von Phenobarbital, Phenytoin, Valproat u.v.a.) in Experimenten an kleinen Nagern (die Apoptose-Rate war

im Fall der AED-Gabe höher als wenn der Anfall bei den Tieren unbehandelt über mehr als eine Stunde dauerte) - führte dazu, dass man sich nach anderen Medikamenten suchte. Levetiracetam hatte in diesen Untersuchungen keine erhöhte Apoptoserate, weshalb es heute von manchen Kliniken als Mittel der ersten Wahl angesehen wird. Da den alarmierenden Apoptose-Tierexperimenten kein klinisches Korrelat in der Nachsorge von Reif- und Frühgeborenen zugeordnet werden konnte, gilt weltweit erneut wieder Phenobarbital unumstritten als Mittel der ersten Wahl [12] [13, 14], über das auch die meiste klinische Erfahrung in der Altersklasse existiert; kein anderes Medikament hat eine so breite Wirkung und ist so unkompliziert zu handhaben.

Bei ungenügender Wirksamkeit des Phenobarbitals werden zunächst Levetiracetam, nachfolgend Benzodiazepine gegeben. Bei ausbleibendem Erfolg gilt unverändert intravenöses Phenytoin als wirksam. Nachteil des Phenytoin sind die starke Venen-Unverträglichkeit und dass in der Regel der Übergang auf eine orale Therapie mit Phenytoin daran scheitert, dass das Medikament in nicht kalkulierbaren Mengen aus dem Magen-Darmtrakt resorbiert wird und keine konstanten Konzentrationen im Serum erzielt werden können.

Dem Topiramät wurden in den tierexperimentellen Studien zwar neuroprotektive Effekte zugewiesen; klinisch wurden jedoch zu viele Nebenwirkungen gesehen, weshalb es sich nicht in der Therapie von Neugeborenenanfällen etablieren konnte. Da den Neugeborenenanfällen Stoffwechselerkrankungen zu Grunde liegen können, gerade auch in der Neonatalperiode beginnende mitochondriale Krankheiten, wird Valproat eher nicht genutzt.

Bumetadine wäre theoretisch ein gutes Medikament. Als Schleifendiuretikum setzt es die intracelluläre Chlorid-Konzentration herab. Aufgrund der Unreife ist die Aktivität des Na-K-Chlorid-Co-Transporters altersbedingt zu gering, was zu einer erhöhten intrazellulären Chloridkonzentration in der Hirnzelle führt. Im Tierexperiment konnte nachgewiesen werden, dass Bumetadine die Expression von NKCC1 in neuronalen Zellen steigert. Die klinische Effektivität ließ jedoch zu wünschen übrig, es traten zudem schwere Nebenwirkungen auf, so dass es derzeit nicht genutzt wird [15].

Ein wesentlicher Gesichtspunkt ist die kritische Hinterfragung der Abläufe, wenn sich bei einem Neugeborenen ein Krampfanfall ereignet. Jede Klinik muss für sich sehr genau festlegen, was in welcher Reihenfolge abzulaufen hat. In einer Studie konnte alleine die bessere Organisation der Abläufe beim NG die Rate des Übergangs in einen status epilepticus um 10% gesenkt werden! [12].

Es sollte auf einen besonderen Fallstrick hingewiesen werden: Vitamin B6 abhängige Anfälle können zunächst auf Phenobarbital ansprechen, so dass die Diagnose einer B6-abhängigen Epilepsie u.U. sich um Monate verzögern kann. Es ist gesichert, dass jede Verzögerung der absolut notwendigen B6-Substitution bei B6-abhängiger Epilepsie zu einer irreversiblen Verschlechterung der Epilepsie, vor allem aber der motorischen und kognitiven Entwicklung des Kindes führt.

Während man bis vor 10 - 20 Jahren die Kinder häufig bis zum Ende des 1. Lebensjahres mit Antiepileptika behandelte, wird heute, speziell wenn die Kinder rasch anfallsfrei wurden und das EEG keine erhöhte Anfallsbereitschaft zeigt, versucht, die Medikation noch während des stationären Aufenthaltes zu beenden.

Die Fortschritte der Intensivpflege von Früh- und Neugeborenen in den letzten Jahrzehnten hat zu einer erheblichen Verbesserung der Zukunftsaussichten (Prognose) der Kinder mit Neugeborenenanfällen geführt. Die Prognose ist aber entscheidend von der Ursache der Krampfanfälle, weniger von den ergriffenen medizinischen Maßnahmen abhängig. Im Mittel kommt es bei ca. 30 % betroffenen Kindern zu Folge-Epilepsien.

### **Weiterführende Materialien**

- Albani, M.: Neugeborenenkrämpfe und Epilepsiesyndrome in der Neonatalperiode. In: Besser, R., Gross-Selbeck, G., Boenigk, H.E. (Hrsg): Epilepsiesyndrome-Therapiestrategien. Thieme, Stuttgart 1993, 29-50
- Doose, H.: Epilepsien im Kindes- und Jugendalter. 10. Auflage. Desitin, Hamburg 1995
- Siemes, H., B.F.D. Bourgeois: Anfälle und Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen. Thieme, Stuttgart 2001

### **Video**

- Übererregbarkeitssyndrom und Anfallsbilder im Neugeborenenalter (17 Min.)

### Zitierte Literatur:

- 1 Mills PB, Struys E, Jakobs C, Plecko B, Baxter P, Baumgartner M, Willemsen MAAP, Omran H, Tacke U, Uhlenberg B, Weschke B, Clayton PT: Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine-dependent seizures. *Nat Med* 2006;12:307–309.
- 2 Stockler S, Plecko B, Gospe SM, JR, Coulter-Mackie M, Connolly M, van Karnebeek C, Mercimek-Mahmutoglu S, Hartmann H, Scharer G, Struijs E, Tein I, Jakobs C, Clayton P, van Hove JLK: Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency: clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Mol Genet Metab* 2011;104:48–60.
- 3 Neubauer BA, Hahn A: Fokale genetisch bedingte Epilepsiesyndrome. *Z. Epileptol.* 2016;29:57–62.
- 4 Wolking S, Spiczak S von, Weber YG: Genetik epileptischer Enzephalopathien. *Z. Epileptol.* 2016;29:70–76.
- 5 Hani AJ, Mikati MA: Current and Emerging Therapies of Severe Epileptic Encephalopathies. *Semin Pediatr Neurol* 2016;23:180–186.
- 6 Millichap JJ, Park KL, Tsuchida T, Ben-Zeev B, Carmant L, Flamini R, Joshi N, Levisohn PM, Marsh E, Nangia S, Narayanan V, Ortiz-Gonzalez XR, Patterson MC, Pearl PL, Porter B, Ramsey K, McGinnis EL, Tagliabue M, Tracy M, Tran B, Venkatesan C, Weckhuysen S, Cooper EC: KCNQ2 encephalopathy: Features, mutational hot spots, and ezogabine treatment of 11 patients. *Neurol Genet* 2016;2:e96.
- 7 McTague A, Howell KB, Cross JH, Kurian MA, Scheffer IE: The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *The Lancet Neurology* 2016;15:304–316.
- 8 Shbarou R, Mikati MA: The Expanding Clinical Spectrum of Genetic Pediatric Epileptic Encephalopathies. *Semin Pediatr Neurol* 2016;23:134–142.
- 9 Hani AJ, Mikati HM, Mikati MA: Genetics of pediatric epilepsy. *Pediatr Clin North Am* 2015;62:703–722.
- 10 Jorch G HA: Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen. Stuttgart, Thieme, 2010.
- 11 Rating D: Anfälle in der Neugeborenenperiode. *Z. Epileptol.* 2013;26:126–133.
- 12 Harris ML, Malloy KM, Lawson SN, Rose RS, Buss WF, Mietzsch U: Standardized Treatment of Neonatal Status Epilepticus Improves Outcome. *J Child Neurol* DOI: 10.1177/0883073816664670.
- 13 Roll C, Korinthenberg R, Merckenschlager A, Jorch G: Zerebrale Anfälle beim Neugeborenen: Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin und der Gesellschaft für Neuropädiatrie AWMF Leitlinie 2012.
- 14 Spagnoli C, Seri S, Pavlidis E, Mazzotta S, Pelosi A, Pisani F: Phenobarbital for Neonatal Seizures: Response Rate and Predictors of Refractoriness. *Neuropediatrics* 2016;47:318–326.
- 15 Pressler RM, Boylan GB, Marlow N, Blennow M, Chiron C, Cross JH, Vries LS de, Hallberg B, Hellström-Westas L, Jullien V, Livingstone V, Mangum B, Murphy B, Murray D, Pons G, Rennie J, Swarte R, Toet MC, Vanhatalo S, Zohar S: 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. *The Lancet Neurology* 2015;14:469–477.

### Standardhinweis

Dieses Informationsblatt enthält keine individuellen Behandlungshinweise. Es könnte jedoch von Hilfe sein, gezielt Themen, die für Ihr Kind, die Epilepsie Ihres Kindes, von Bedeutung sein könnten, mit Ihrem behandelnden Arzt zu diskutieren.

Wissenschaftlicher Beirat: Prof. Dietz Rating, Prof. Bernd A. Neubauer

Herausgeber: Dt. Gesellschaft für Epileptologie e.V.