

**Gabriele Wohlrab und Annette Hackenberg,
Abteilung klinische Neurophysiologie/Epilepsie und
Neuropädiatrie, Universitäts-Kinderspital Zürich**

Zusammenfassung

Die Diagnose und Therapie neonataler Anfälle stellen auch für erfahrene Neonatologen oder pädiatrische Epileptologen eine Herausforderung dar. Eine Unterscheidung zwischen epileptischen Anfällen und paroxysmal auftretenden Bewegungsmustern oder -automatismen ist ohne gleichzeitige EEG-Aufzeichnung oft sehr schwierig. Fehlinterpretationen führen immer wieder zu einer Fehlbehandlung. Die Erkenntnis, dass Anfälle bei Neugeborenen mit akuter neurologischer Pathologie zu weiterer zerebraler Schädigung führen und die Entwicklungsprognose negativ beeinflussen können, macht eine rasche Diagnostik und Therapie erforderlich. Publierte Therapiekonzepte beruhen auf den langjährigen Erfahrungen mit den etablierten Medikamenten wie Phenobarbital und Phenytoin. Von den neueren Medikamenten beginnt sich Levetiracetam zu etablieren. Dieses Medikament wird seit kurzem im Behandlungsprotokoll des Kinderspitals Zürich als Mittel der 1. Wahl eingesetzt. Für alle zur Therapie neonataler Anfälle eingesetzten Medikamente gilt, dass Studien der Evidenz-Klassen 1 und 2 bezüglich ihrer Wirksamkeit und Tolerabilität fehlen. Die Therapie wird nicht selten mit für diese Altersgruppe nicht zugelassenen Substanzen, also „off-label“ durchgeführt. Randomisierte kontrollierte Studien sind aber nötig, um risikoarme und wirksame Therapieprotokolle für Anfälle im Neugeborenenalter zu etablieren.

Epileptologie 2016; 33: 86 – 94

Schlüsselwörter: Übersicht neonatale Anfälle, diagnostischer Algorithmus, Therapiekonzepte, Hypothermie

Neonatal Seizures – Diagnostic Management and Therapy

Diagnosis and therapy of neonatal seizures are a challenge – even for experienced neonatologists and paediatric epileptologists. Distinguishing seizures from paroxysmal movement abnormalities or automatisms without simultaneous EEG registration is difficult. Misinterpretation often leads to a wrong therapy. Seizures in neonates with an underlying acute neurological dis-

ease can aggravate neuronal damage and worsen developmental outcome. Rapid diagnosis and therapy is therefore mandatory. Published therapeutic concepts rely on the established “old” anticonvulsant drugs like phenobarbital and phenytoin. Levetiracetam belongs to a newer generation of anticonvulsants, its use in neonatal seizures has been reported frequently. Quite recently it has been established as the first line medication for neonatal seizures in the Kinderspital Zürich. Therapeutic recommendations concerning medical treatment of neonatal seizures lack evidence, there are no good clinical studies concerning efficacy and tolerability. The anticonvulsant drugs often are not listed for this age group and therapy is therefore “off label”. Randomized clinical trials are essential to obtain therapy protocols for neonatal seizures, which provide recommendations for effective and preferably low-risk medications.

Key words: Survey neonatal seizures, diagnosis, therapy, hypothermia

Les crises néonatales et leur traitement

Le diagnostic et le traitement des crises néonatales représentent un véritable défi, même pour les épiléptologues pédiatriques ou les médecins néonatalogues chevronnés. En effet, il est souvent très difficile de distinguer les crises d'épilepsie des mouvements répétitifs ou automatismes paroxystiques sans réaliser simultanément un EEG. De mauvaises interprétations conduisent de manière récurrente à un traitement inadapté. Or, on sait aujourd'hui que les crises peuvent provoquer une lésion cérébrale supplémentaire chez les nouveau-nés atteints d'une maladie neurologique et avoir un impact négatif sur l'évolution prévue, un diagnostic et un traitement rapides sont donc indispensables. Les concepts thérapeutiques publiés reposent sur les expériences de plusieurs années avec les médicaments établis, tels que le phénobarbital et la phénytoïne. Parmi les médicaments plus récents, le lévétiracétam commence à s'établir. Ce médicament est utilisé depuis peu dans le protocole de traitement de l'hôpital pour enfants de Zurich comme agent de premier choix. Il s'avère que, pour tous les médicaments utilisés

dans le traitement des crises néonatales, les études de niveau 1 et 2 de preuves concernant leur efficacité et leur tolérance font défaut. Ainsi, il n'est pas rare que le traitement comprenne des substances non approuvées pour ce groupe d'âge, c'est-à-dire « off-label ». Des études contrôlées randomisées sont cependant nécessaires pour établir des protocoles thérapeutiques efficaces et à faibles risques pour les crises survenant chez les nouveau-nés.

Mots clés : vue d'ensemble crises néonatales, algorithme diagnostique concepts thérapeutiques, hypothermie

Einleitung

Epileptische Anfälle stellen die häufigste neurologische Notfallsituation im Neugeborenenalter dar. Sie gehen mit einer erhöhten Mortalität bzw. mit späteren neurologischen Defiziten einher. Oft sind sie das erste klinische Zeichen für eine akute neurologische Funktionsstörung. Im Vergleich zu Anfällen bei älteren Kindern unterscheiden sich neonatale Anfälle bezüglich der zugrundeliegenden Ätiologien, der Anfallssymptomatik, den elektroenzephalographischen Phänomenen und den medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten.

Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über die klinischen Phänomene, die Diagnostik, die therapeutischen Optionen und die Prognose nach neonatalen Anfällen

vermittelt werden, wobei der Schwerpunkt auf die medikamentöse Therapie gelegt wird.

Neonatale Anfälle im Überblick

Ätiologie und Häufigkeit

Anfälle im Neugeborenenalter sind oft das erste klinische Zeichen einer akuten Verletzung des Gehirns. Am häufigsten liegt eine hypoxisch-ischämische Läsion (hypoxisch-ischämische Enzephalopathie, Asphyxie; bis 60 %) vor, wobei Anfälle noch das Risiko für nachfolgende neurologische Folgeschäden erhöhen [1]. An zweiter Stelle der Anfallsursachen folgen zerebrovaskuläre Erkrankungen wie arterielle oder venöse Infarkte (7,5 - 20 %) sowie intrazerebrale oder subarachnoidale Blutungen (7 - 18 %). Infektbedingte Anfälle (2 - 14 %; intrauterine Infektionen, akute Enzephalitiden) und kortikale Malformationen (3 - 17 %) stellen zahlenmässig die nächst grösseren ätiologischen Gruppen dar. Metabolische Erkrankungen inklusive der Vitamin B6-Stoffwechselstörungen und primäre neonatale Epilepsien sind sehr viel seltener, müssen aber vor allem bei pharmakoresistentem Verlauf in Erwägung gezogen werden (**Tabelle 1**).

Die Häufigkeit neonataler Anfälle wird auf 1,8 - 5/1000 Lebendgeborene geschätzt [2]. Bei frühge-

Tabelle 1: Ursachen neonataler Anfälle, modifiziert nach [1, 2]

Akut symptomatische Anfälle

• Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (Asphyxie)	(40 - 60 %)
• Infarkt (arteriell, venös)	(7,5 - 20 %)
• Intrakranielle Blutung (intraventrikulär, parenchymal, subarachnoidal, subdural)	(7 - 18 %)
• Transiente metabolische Störungen (Hypoglykämie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie)	(1 - 4 %)
• Akute Infektionen	(2 - 14 %)

Neonatale Epilepsien

• Hirnfehlbildungen	(3 - 17 %)
• Intrauterine Läsionen (zum Beispiel Disruption)	
• Kongenitale Infektion	
• Angeborene Stoffwechselstörungen, inkl. Vitamin B6-abhängige Epilepsien	(3 - 5 %)

Neonatale Epilepsiesyndrome

• Benigne familiäre neonatale Anfälle (KCNQ2/KCNQ3-Mutationen)	(1 %)
• Neonatale epileptische Enzephalopathien	
• Frühe myoklonische Epilepsie („early myoclonic epilepsy“, EME)	
• Ohtahara Syndrom („early infantile epileptic encephalopathy“, EIEE)	

borenen Neonaten liegt die **Inzidenz** mit 1 - 2 % noch deutlich höher [3]. Diese Zahlen beziehen sich jedoch auf beobachtete, d.h. mit einer klinischen Symptomatik gekoppelte Anfälle. Allerdings ist gerade bei Neu- und insbesondere bei Frühgeborenen die klinische Unterscheidung zwischen epileptischen Anfällen und nicht epileptischen Ereignissen wie Zitterigkeit, unreifen oder abnormen Bewegungsmustern durch die klinische Beobachtung allein oft schwierig. In einer 2009 publizierten Studie identifizierten neonatologisch erfahrene Ärzte und Pflegefachkräfte lediglich 10 von 20 paroxysmalen Ereignissen korrekt als epileptisch bzw. nicht epileptisch [4]. Das Risiko der Fehlinterpretation mit entsprechenden Konsequenzen der Übertherapie oder der unterlassenen Behandlung ist dementsprechend hoch.

Symptomatik

Für die *Anfallssemiologie* neonataler Anfälle gilt: „Seizure phenomena in newborns differ considerably from those observed in older infants, and the phenomena in premature infants differ from those in full-term infants“ [5]. Sie zeigen ein breites motorisches Spektrum mit klonischen, myoklonischen oder tonischen Bewegungsmustern, orolimentären Symptomen, Bewegungsautomatismen und Augenbewegungsstörungen (Versiv-, dyskonjugierte Bewegungen, Nystagmus). Häufig begleiten autonome Symptome wie Veränderung der Hautfarbe, Apnoen, Tachykardien etc. die motorischen Phänomene. Bei einer genauen Analyse lassen sich im Anfallsablauf sehr häufig (in 81 % bei 61 registrierten Anfällen [6]) mehrere Anfallsymptome beobachten. Bei 30 % dieser Kohorte von 24 Neonaten fielen orolinguale Phänomene (Kauen, Saugen, Würgen, Grimassieren) als erstes Anfallssymptom auf, gefolgt von Kloni oder Innehalten im Bewegungsablauf (hypomotorische Symptomatik). Während des Anfallsablaufs verlagerte sich dann die Symptomatik auf zusätzliche okkuläre und autonome Phänomene, die deutlich häufiger registriert wurden als tonische oder klonische Bewegungsmuster.

Die überwiegende Mehrzahl der Anfälle läuft allerdings *ohne klinische Symptomatik* ab [7, 8]. Diese als elektrographische oder subklinisch bezeichneten Anfälle werden sowohl durch das konventionelle EEG mit Videodokumentation (cEEG), als auch durch das in den meisten neonatologischen Abteilungen und neonatalen Intensivstationen durchgeführte Neuromonitoring (Amplituden-integriertes EEG, aEEG) registriert. Dies ist vor allem bedeutsam, da unter antikonvulsiver Therapie (zum Beispiel Phenobarbital) zwar die klinischen Anfallsymptome verschwinden, die elektrographischen Muster jedoch persistieren können (Entkopplung).

Neonatale Anfälle haben ein hohes Mortalitätsrisiko und gelten als negativer Prädiktionsfaktor für die neurologische Entwicklungsprognose betroffener Neu-

geborener [8 - 12]. Neuere Untersuchungsergebnisse weisen darauf hin, dass die Anfallsfrequenz („seizure burden“) mit der Schwere hypoxischer Veränderungen im MRI korreliert [13]. Prognostisch ist die zugrundeliegende Ätiologie sicher der entscheidende Faktor, welchen zusätzlichen Schädigungsfaktor elektroenzephalographische Anfallsmuster haben, lässt sich derzeit noch nicht abschliessend beurteilen. Untersuchungsergebnisse aus Tiermodellen liessen jedoch Rückschlüsse auf eine reduzierte Synaptogenese und neuronale Konnektivität zu, die kognitive Einbussen nach sich ziehen können [14]. Eine rasche Diagnostik und effektive Therapie sind deshalb erforderlich!

Diagnostik

Als Goldstandard der *elektroenzephalographischen* Diagnostik gilt die konventionelle 16-Kanal-Video-EEG-Langzeit-Ableitung mit Polygraphie. Diese zeit- und personalaufwändige Diagnostik ist aber in der Regel nicht jederzeit erhältlich. Das Amplituden-integrierte EEG (aEEG), das auch die Rohdaten in 2 Kanälen aufzeichnet, erfasst immerhin knapp 76 - 80 % aller Anfallsmuster [8, 15] und ist als diagnostische sowie als Langzeit-Monitoring-Technik gut geeignet (**Abbildung 1**; Anfallsmuster im konventionellen EEG inklusive Polygraphie und im aEEG). Dies geht auch aus dem an internationalen Standards angepassten diagnostischen Algorithmus hervor (**Abbildung 2**), der derzeit in den neonatologischen und intensivmedizinischen Abteilungen des Kinderspitals Zürich Anwendung findet. Dabei spielt sicher die konventionelle EEG-Diagnostik eine zentrale Rolle, um primär epileptische von nicht epileptischen Ereignissen abzugrenzen. Zur Klärung der zugrundeliegenden Ursachen werden unter Berücksichtigung der anamnestischen Daten und des klinischen Untersuchungsbefundes in Abhängigkeit der daraus resultierenden vermuteten Ätiologie weitere *Labor- bzw. neuroradiologische Untersuchungen* empfohlen (**Abbildung 2**). Dabei stehen in der zeitlichen Abfolge die Abklärung rasch behandelbarer metabolischer Entgleisungen (Glukose- oder Elektrolytimbalancen) bzw. direkt am Krankenbett durchführbare Untersuchungen im Vordergrund (zum Beispiel kranialer Ultraschall). Für eine invasive (Lumbalpunktion) oder nur in Sedation mögliche Untersuchungen wird jeweils eine konkrete Fragestellung erwartet. Eine rasche Abklärung der gut therapierbaren Pyridoxin- bzw. Pyridoxalphosphat-Stoffwechselstörungen sollte ebenfalls frühzeitig erfolgen, d.h. bei Therapieresistenz auf eine antikonvulsive Medikation der 1. und 2. Wahl – im Idealfall nach 1 - 2 Stunden möglich (siehe **Abbildung 2**). Die *genetische Diagnostik* steht im aufgezeichneten Algorithmus zwar quasi an letzter Stelle, jedoch kann der rasant zunehmende Wissenszuwachs genetischer Ursachen verschiedenster Epilepsieformen auch bei unerklärten Anfällen in der Neugeborenenperiode zu einer ätiolo-

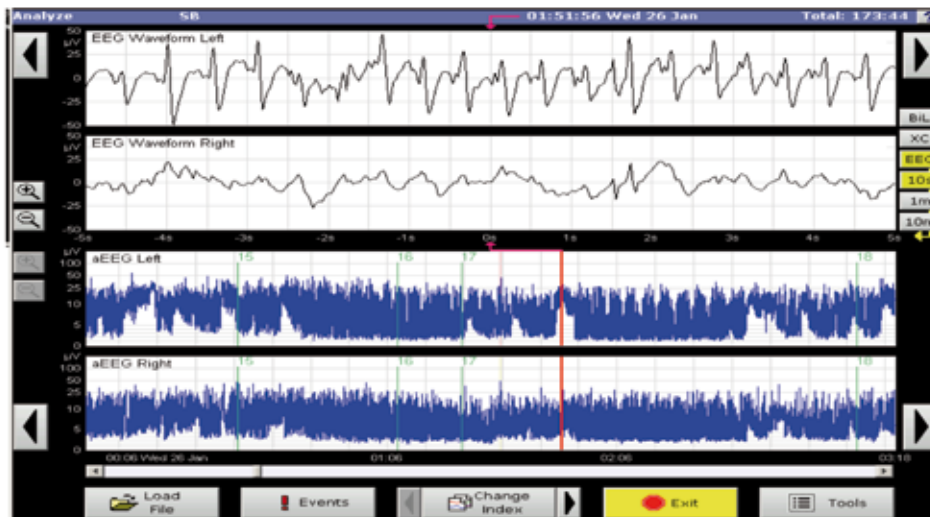


Abbildung 1: EEG-Anfallsmuster im Amplituden-integrierten (a) und konventionellen EEG (b), gleicher Patient

gischen Klärung, einer Modifikation des Therapiekonzeptes und einer verbesserten prognostischen Aussage beitragen.

Antikonvulsive Therapie

Für die Therapie neonataler Anfälle gibt es weltweit keine einheitlichen Richtlinien und kaum Studien der Evidenzklassen 1 und 2. In der Diskussion verschiedener Therapiestrategien finden sich bis heute Kommentare wie "After all these years we still love what doesn't work" [16], „Neonatal seizure therapy: we are still looking for the efficacious drug“ [17] oder „Neonatal seizures still lack safe and effective treatment“ [18]. In

allen Publikationen wird die Notwendigkeit randomisierter kontrollierter Studien betont, die zur Implementierung eines risikoarmen und effektiven Behandlungsprotokolls notwendig sind [19], die aber – auch aus ethischen Überlegungen heraus – nach wie vor fehlen.

Die Behandlung neonataler Anfälle ist oft schwierig. Die Reihenfolge der eingesetzten Medikamente wird in der Literatur kontrovers diskutiert, Evidenz-basierte Leitlinien [9, 20] betreffend Medikamentenwahl, Dosierung und Behandlungsdauer fehlen.

Bei der Medikamentenwahl sollte berücksichtigt werden, dass GABA (γ -Aminobuttersäure), der dominierende inhibitorische Neurotransmitter im Gehirn, bei Neugeborenen paradoxerweise exzitatorisch wirkt. Die Aktivierung von GABA_A-Rezeptoren führt bei neonata-

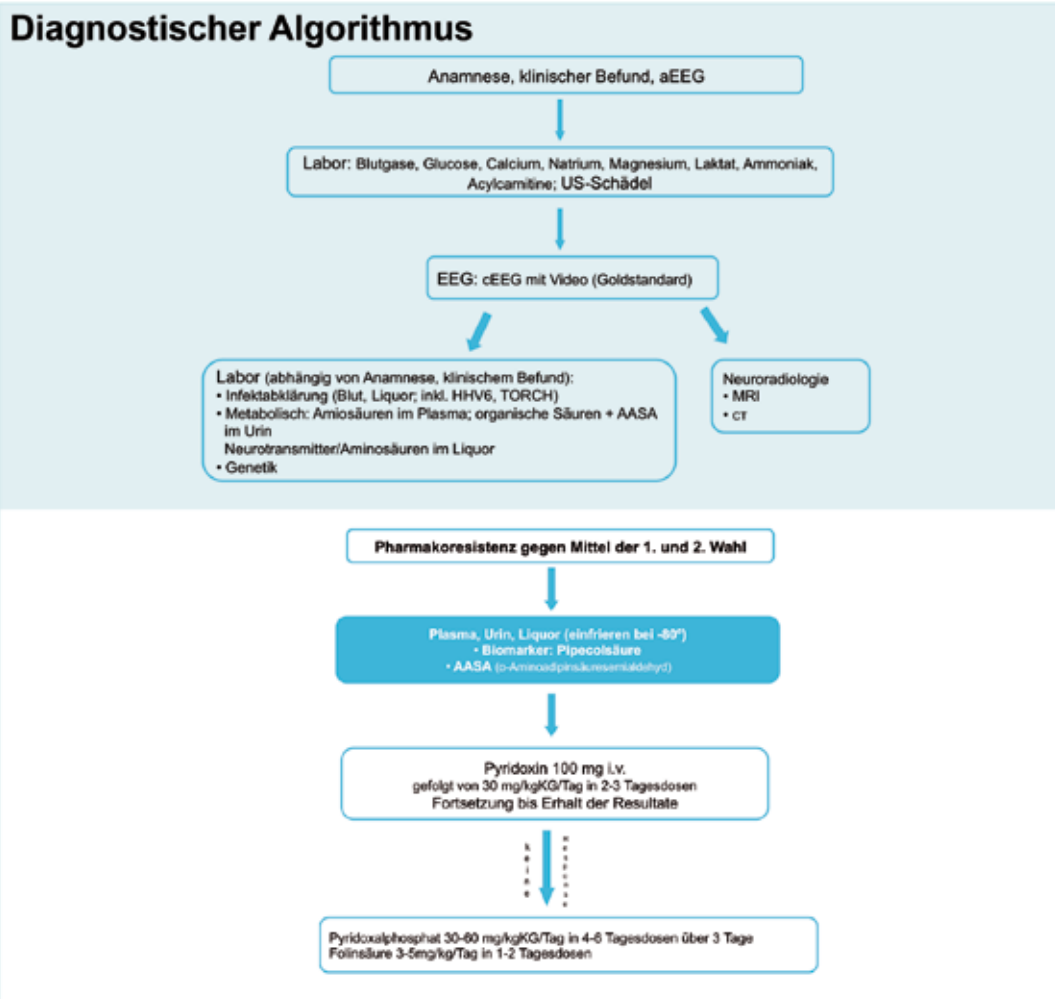


Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus bei neonatalen Anfällen: Labor, EEG, Neuroradiologie

len Neuronen zur Membrandepolarisation und nicht zur Hyperpolarisation wie bei reifen Synapsen [9, 21]. Die neuronale Apoptose kann zudem durch Blockade der NMDA-Rezeptoren verstärkt werden. Im Tiermodell [22] führen antikonvulsiv wirkende Medikamente (AEDs) der ersten Generation wie Phenobarbital, Benzodiazepine, Phenytoin usw. zur vermehrten Apoptose im neonatalen Gehirn. Dem steht gegenüber, dass diese Medikamentengruppe aufgrund der jahrzehntelangen Therapieerfahrung weltweit nach wie vor als Mittel der 1. bzw. 2. Wahl zur Therapie neonataler Anfälle [19] eingesetzt wird, trotz limitierter Studienlage [23]. So sind die bei früh- und reifgeborenen Neonaten am häufigsten eingesetzten Medikamente Phenobarbital und Phenytoin, vor Midazolam, Lorazepam, Clonazepam, und Lidocain [20]. Eine von der WHO kürzlich aktualisierte Therapieempfehlung sieht ebenfalls Phenobarbital als Mittel der ersten Wahl vor, ergänzt durch Benzodiazepine, Phenytoin oder Lidocain bei Therapieversagen [19, 24]. Levetiracetam als Medikament der neueren Generation wird in einem Therapieregime von Slaughter et al. [25] als Mittel der 2. Wahl neben Phenytoin, und Lidocain aufgeführt, ergänzt durch Benzodiazepine als 3. Therapieoption.

Bei Therapieversagen wird in Einzelpublikationen auch Topiramat in oraler Applikation genutzt, auch wenn es bei diesem Medikament nur begrenzte Daten über die Pharmakokinetik bei Neugeborenen gibt [26]. Levetiracetam [27 - 29] scheint im Tiermodell keinen negativen Einfluss auf die Apoptose neonataler Neuronen auszuüben.

Antikonvulsiv wirkende Medikamente: Mechanismen und Wirksamkeit

Die meisten der bei neonatalen Anfällen eingesetzten Medikamente sind für diese Altersgruppe nicht zugelassen – es handelt sich um einen „off-label use“. Nur bei Phenobarbital, Phenytoin und Clonazepam gibt es keine altersbezogene Beschränkung.

Phenobarbital ist weltweit das am häufigsten eingesetzte antikonvulsiv wirkende Medikament und wird in der Mehrzahl der publizierten Studien und Therapiekonzepte als Mittel der 1. Wahl genannt. Sein Wirkmechanismus beruht auf der Steigerung der GABA_A-vermittelten neuronalen Inhibition [30].

Anfallsfreiheit wird allerdings lediglich in 43 - 50 % [31, 32] erreicht. Auf die vermehrte neuronale Apoptose wurde bereits verwiesen.

Dies gilt auch für den Natrium-Kanal-Blocker *Phenytoin*. Meist als Mittel der 2. Wahl eingesetzt, zeigt es in der 1999 von Painter et al. [31] mit 45 % Anfallsfreiheit eine mit Phenobarbital vergleichbare Wirksamkeit. Angewendet im „cross-over approach“ liess sich durch Phenytoin-Gabe nach Phenobarbital und vice versa eine Anfallskontrolle in 57 - 62 % erzielen. Eine 2013 mit vergleichbarem Design konzipierte indische Studie [33] fand allerdings bei primärem Einsatz von Phenytoin lediglich eine Response in 14,5 % der Fälle gegenüber Phenobarbital als „first-line drug“ mit 72 %. Im „cross-over“ erhöhte sich die Rate der Anfallsfreiheit in dieser Studie auf 80 %.

Lidocain wirkt ebenfalls als Natrium-Kanal-Blocker. In vor allem durch aEEG-kontrollierten Studien konnte bei Einsatz als Mittel der 2. oder 3. Wahl eine Wirksamkeit von ~70 % beobachtet werden [34, 35]. Phenytoin und Lidocain dürfen aber wegen möglicher kardialer Nebenwirkungen nicht gleichzeitig oder zeitlich kurz hintereinander verwendet werden.

Benzodiazepine werden meist als Mittel der 2. oder 3. Wahl eingesetzt. Sie aktivieren den GABA_A-Rezeptor und verstärken auf diese Weise die inhibitorische Neurotransmission.

Eingesetzt werden Midazolam, Clonazepam und Lorazepam [25], wobei sich die meisten Publikationen mit der Effektivität des Midazolams auseinandersetzen. Dabei werden in Kohorten mit konventionellem EEG-Monitoring sehr widersprüchliche Ergebnisse präsentiert. Die angegebenen Responderaten variieren breit zwischen 0 % und 100 % [19, 32, 36] bei zum Teil kleiner Patientenzahl [32]. Der Zeitpunkt des Einsatzes (2. oder 3. Medikament) schien in durch aEEG überwachten Patientengruppen eine Rolle zu spielen. Die Effektivität wird mit 50 % bei Einsatz als Mittel der 2. Wahl, mit 70 - 100 %, wenn es als 3. Medikament gegeben wurde [19, 37, 38], angegeben.

Levetiracetam zählt zu den antikonvulsiv wirkenden Medikamenten der neueren Generation. Seine Wirkung wird der Bindung an das synaptische Vesikelprotein 2A zugeschrieben, das an der Neurotransmitter-Freisetzung beteiligt sein soll. Im Gegensatz zu den älteren Antikonvulsiva wurde im Tiermodell unter Levetiracetam-Therapie keine vermehrte Apoptose gefunden [39]. Pharmakokinetik und Tolerabilität werden mit hoher Clearance-Rate [39, 40, 41] und geringen Nebenwirkungen, zum Beispiel leichtem sedativen Effekt, als günstig beschrieben. Ein Einzelfall mit einer Levetiracetam-induzierten Anaphylaxie wurde 2014 aus der Türkei berichtet [42].

In Fallbeschreibungen, retrospektiven und prospektiven Studien mit einer maximalen Kohorte von 38 Kindern mit Einsatz von Levetiracetam als Monotherapie und Mittel der 1. Wahl [43 - 46] bzw. nach erfolgloser Gabe von Phenobarbital bzw. weiterer Antikonvulsiva

als „add-on“-Therapie [40, 47, 48] konnte eine Wirksamkeit in 35 - 100 % nachgewiesen werden, wobei die Wirkung in einer Studie von Khan et al. [47] bereits nach einer Stunde bei 19/22 Kindern (86 %) erzielt werden konnte, nach 72 Stunden waren alle 22 Patienten anfallsfrei. Die Dosierungen der verschiedenen Therapiestrategien variieren aber erheblich mit Ladedosen zwischen 10 und 50 mg/kgKG [43, 47, 45] und Erhaltungsdosen zwischen 40 und 60 mg/kgKG.

Topiramate wirkt durch eine Blockade der spannungsabhängigen Natrium- und Kalzium-Kanäle und zählt wie Sultiam und Zonisamid zu den Karboanhydrasehemmern. Über die Pharmakokinetik und Wirksamkeit bei Neugeborenen liegen kaum Daten vor [49].

In Fallbeschreibungen mit kleinen Kohorten von 3 bzw. 6 Kindern [50, 51] konnte eine Anfallsfreiheit in 3/3 bzw. 4/6 Kindern erreicht werden, die vorher auf die konventionellen Behandlungen nicht angesprochen hatten.

Carbamazepin, Retigabin, Lamotrigin, Vigabatrin, die klassische ketogene Diät etc. können bei neonatalen Anfällen gezielt (zum Beispiel Carbamazepin oder Retigabin bei KCNQ2-Mutationen; ketogene Diät bei Glukose-Transporter-Defekt oder Pyruvat-Dehydrogenase-Mangel) oder bei pharmakoresistentem Verlauf ungezielt bei verschiedenen Ätiologien unter sorgfältiger Nutzen/Risiko-Analyse eingesetzt werden.

Bumetanid, ein Schleifendiuretikum, wird aufgrund seiner Wirkung als NKCC-Inhibitor (Natrium-Kalium-Chlorid-Kotransporter) als mögliche neue therapeutische Option zur Behandlung von Epilepsien diskutiert. Tierexperimentelle Daten zeigten, dass durch die Kombination von Phenobarbital mit Bumetanid oder dem neu synthetisierten Derivat BUM5 gegenüber der gleichdosierten Phenobarbital-Monotherapie signifikante antikonvulsive Effekte erzielt werden konnten [52]. Als gravierende Nebenwirkung ist eine Ototoxizität zu nennen. Eine 2015 publizierte klinische Studie, die 14 Neugeborene einschloss, wurde vorzeitig abgebrochen, da 11/14 Kindern in der Audiometrie signifikante Hörbeeinträchtigungen zeigten [53]. Kritisch ist jedoch anzumerken, dass mit Ausnahme eines Neonaten zeitgleich eine Aminoglycosid-Therapie durchgeführt wurde, welche ebenfalls das Risiko der Ototoxizität trägt.

Antikonvulsive Therapie und Hypothermie

Die therapeutische Hypothermie mit kontrollierter Senkung der Körpertemperatur auf 33 - 34°C über 72 Stunden ist in neonatalogischen Abteilungen und Intensivstationen eine etablierte Behandlung mittelschwerer und schwerer Asphyxien. Dieses Behandlungskonzept führte zu einem Rückgang der Mortalität und schwerer neurologischer Folgeschäden um rund 25 % und zeigte eine Verbesserung der motorischen und kognitiven Entwicklung im Kurz- (18 Monate) und

Therapieschema

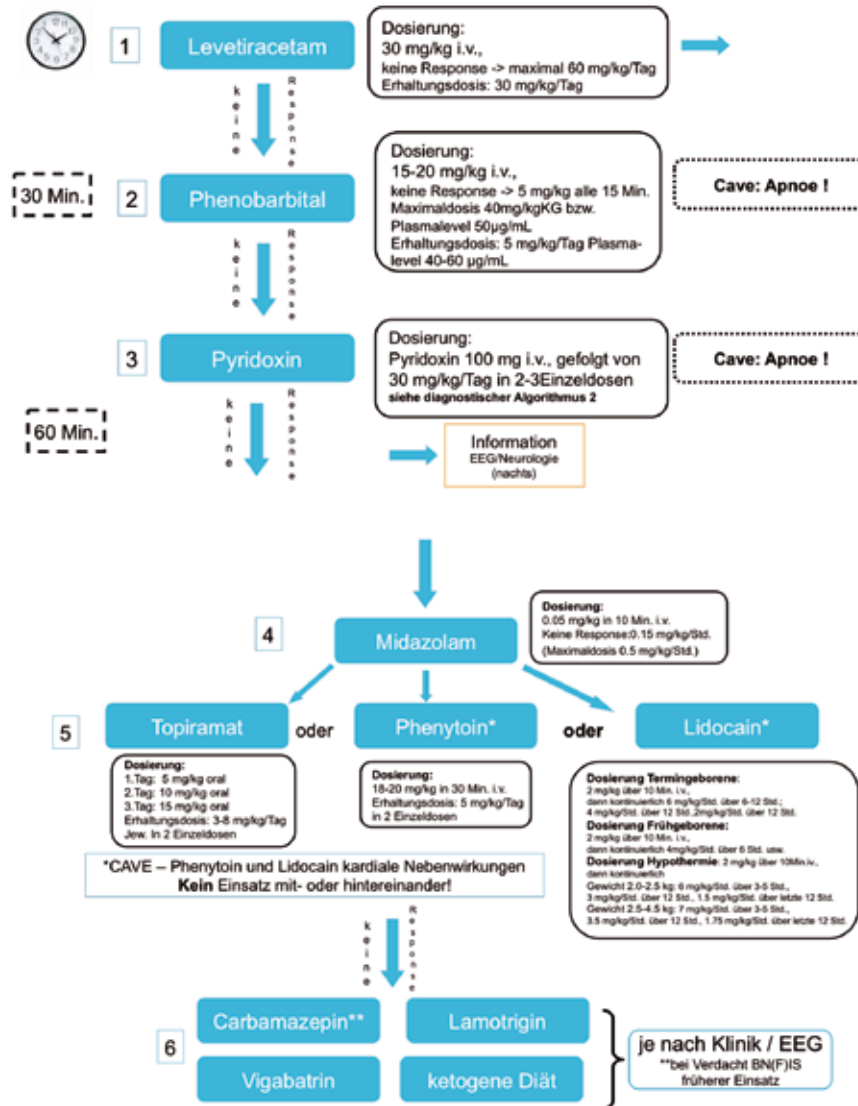


Abbildung 3: Aktuelles Behandlungsschema neonataler Anfälle (Implementierung September 2015)

Langzeitverlauf (6 - 7 Jahre; [54, 55]). Die Anfallsfrequenz („seizure burden“) geht insgesamt unter Hypothermie zwar zurück [14, 56], die Anfälle treten aber zeitlich verteilt auf, während sie bei nicht gekühlten Neugeborenen vor allem in Clustern auftreten. In der Aufwärmphase können aber gehäuft Anfälle beobachtet werden.

Die Hypothermie kann die Pharmakokinetik antikonvulsiv wirkender Medikamente durch Reduktion von Absorption, Metabolismus und/oder Clearance beeinflussen [19, 57]. Dies gilt vor allem beim Einsatz von Lidocain, dessen Clearance sich um 24 % vermindert [19, 58]. Unter Phenobarbital- und Topiramatherapie zeigten sich bei hypothermen Neonaten höhere Plasmaspiegel als bei normothermen Kindern. Die Distribution (V_d) und Clearance blieben unbeeinträchtigt, sodass die Dosierungen, unter regelmässiger Überprüfung der jeweiligen Serumkonzentrationen, nicht an-

gepasst werden müssen [19, 59]. Das pharmakokinetische Profil bei Midazolamgabe zeigte keine Änderung. Für Phenytoin liegen keine Daten vor.

Therapiekonzept Kinderspital Zürich

Das im September 2015 im Kinderspital Zürich implementierte Therapieschema (Abbildung 3) berücksichtigt die bis dahin aktuelle Studienlage. Sie soll als alltagstaugliches Behandlungskonzept beim Auftreten neonataler Anfälle dienen. Trotzdem muss in Abhängigkeit von Anamnese und bereits vorliegender Befunde die Therapieentscheidung individuell gefällt werden und eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse erfolgen. Die Entscheidung für Levetiracetam als Mittel der 1. Wahl wurde getroffen, da in mehreren retro- und prospektiven Studien seine Wirksamkeit und gute Verträglich-

lichkeit in der Therapie neonataler Anfälle bei früh- und termingeborenen Kindern gezeigt werden konnte [41 - 45]. Zudem zeigte eine weitere retrospektive Studie [46] bei der entwicklungsneurologischen Nachkontrolle im Alter von 2 Jahren (Bayley Scales of Infant Development; Developmental Assessment of Young Children), dass Kinder, die mit Phenobarbital behandelt wurden, bezüglich ihrer kognitiven, motorischen und kommunikativen Fertigkeiten deutlich schlechter abschnitten als die mit Levetiracetam behandelten. Dabei erwies sich die kumulative Phenobarbitaldosis als negativer Einflussfaktor.

Die Effektivität des Regimewechsels von Phenobarbital auf Levetiracetam als „first-line drug“ wird nach einem Jahr reevaluiert.

Prognose

Kinder, die als Neugeborene unter epileptischen Anfällen litten, haben ein erhebliches Risiko, im Laufe ihres Lebens an einer Epilepsie zu erkranken. Eine kürzlich publizierte Review-Arbeit, die 44 über einen Zeitraum von 60 Jahren (1954 - 2013) publizierte Studien mit 4538 erfassten Neugeborenen analysierte, berichtet von einer Inzidenz einer postnatalen Epilepsie in 17,9 % [60]. Vorwiegend manifestierte sich die Epilepsie bereits im 1. Lebensjahr (68,5 %) bei Kindern, die auch zusätzliche neurologische Defizite aufwiesen (80,7 %). In früher publizierten Studien [61, 62] wird von einer Mortalitätsrate von 30 - 33 % und von neurologischen Defiziten bei 59 - 70 % der überlebenden Kindern berichtet: die Häufigkeit der postnatalen Epilepsie schwankte allerdings zwischen 21 % [61] und 56 % [62], der zerebralen Bewegungsstörung zwischen 43 % [61] und 63 % [62] und der kognitiven Defizite zwischen 40 % [61] und 67 % [62]. Das zeitliche Intervall von 11 Jahren zwischen den beiden Studien (2002 [61]; 1991 [62]) mag dem verbesserten intensivmedizinischen Behandlungskonzept zu verdanken sein, was sich jetzt in reduzierten Mortalitätsraten von 7 - 16 % widerspiegelt [63], wobei die Rate neurologischer Defizite mit 27 - 55 % unverändert hoch ist. Auch wenn die Ätiologie und die Schwere neuroradiologischer Veränderungen sicher den klinischen Verlauf prägen [64], sollte das aber nach wie vor bestehende hohe Risiko für neurologische Defizite bei Neugeborenen mit klinisch und/oder elektroenzephalographisch nachgewiesenen Anfällen dazu Anlass geben, Therapiekonzepte weiter zu überarbeiten, wobei kontrollierte Studien als Arbeitsgrundlage dringend erforderlich wären!

Referenzen

1. Miller SP, Weiss J, Barnwell A et al. Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. *Neurology* 2002; 58: 542-548
2. Jensen FE. Neonatal seizures: an update on mechanisms and management. *Clin Perinatol* 2009; 36: 881-900
3. Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. *BMJ* 2004; 329: 675-678
4. Malone A, Ryan CA, Fitzgerald A et al. Interobserver agreement in neonatal seizure identification. *Epilepsia* 2009; 50: 2097-2101
5. Volpe JJ. Neonatal seizures. In: Volpe JJ (Hrsg): *Neurology of the Newborn*, 5th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2008; 203-244
6. Nagarajan L, Palumbo L, Ghosh S. Classification of clinical semiology in epileptic seizures in neonates. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16: 118-125
7. Clancy RR. Prolonged electroencephalogram monitoring for seizures and their treatment. *Clin Perinatol* 2006; 33: 649-665
8. Bourez-Swart MD, van Rooij L, Rizzo C et al. Detection of subclinical electroencephalographic seizure patterns with multichannel amplitude-integrated EEG in full-term neonates. *Clin Neurophysiology* 2009; 120: 1916-1922
9. Glass H. Neonatal seizures. *Advances in mechanisms and management. Clin Perinatol* 2014; 41: 177-190
10. Levene MI. The clinical conundrum of neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 86: F75-77
11. Miller SP, Weiss J, Barnwell A et al. Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. *Neurology* 2002; 58: 542-548
12. Uria-Avellanal C, Marlow N, Rennie JM. Outcome following neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013; 18: 224-232
13. Shah DK, Wusthoff CJ, Clarke P et al. Electrographic seizures are associated with brain injuries in newborns undergoing therapeutic hypothermia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2014; 99: F219-F224
14. Holmes G. The long-term effects of neonatal seizures. *Clin Perinatol* 2009; 36: 901-914
15. Rakshasbhuvankar A, Paul S, Nagarajan L et al. Amplitude-integrated EEG for detection of neonatal seizures: a systematic review. *Seizure* 2015; 33: 90-98
16. Sankar R, Painter MJ. Neonatal seizures. After all these years we still love what doesn't work. *Neurology* 2005; 64: 776-777
17. Spagnoli C, Pavlidis E, Pisano F. Neonatal seizure therapy: we are still looking for the efficacious drug. *Italian J Pediatr* 2013; 3937-3939
18. Thoresen M, Sabir H. Neonatal seizures still lack safe and effective treatment. *Neurology* 2015; 11: 311-312
19. Donovan MD, Griffin BT, Kharoshankaya L et al. Pharmacotherapy for neonatal seizures: current knowledge and future perspectives. *Drugs* 2016; epub DOI 10.007/s40265-016-0554-7
20. Van Rooij LGM, Hellström-Westas L, de Vries LS. Treatment of neonatal seizures. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2013; 18: 209-215
21. Lynch NE, Stevenson NJ, Livingstone V et al. The temporal evolution of electroencephalographic seizure burden in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Epilepsia* 2012; 53: 549-557
22. Bittigau P, Sifriger P, Ikonomidou C. Antiepileptic drugs and apoptosis in the developing brain. *Ann NY Acad Sci* 2003; 993: 103-114
23. Evans DJ, Levene MI, Tsamakis M. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; Review; 3: CD001240
24. World Health Organisation. Guideline on Neonatal Seizures, 2011. http://apps.who.int/mental_health/publications/guidelines_neonatal_seizures/en/. Accessed 17 Apr 2015
25. Slaughter LA, Patel AD, Slaughter JL. Pharmacological treatment of neonatal seizures: a systematic review. *J Child Neurol* 2013; 28: 351-364
26. Glass HC, Poulin C, Shevell MI. Topiramate for the treatment of neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2011; 44: 439-442

27. Trollmann R, Schneider J, Keller S et al. HIF-1-regulated vasoactive systems are differentially involved in acute hypoxic stress responses of the developing brain of newborn mice and are not affected by levetiracetam. *Brain Research* 2008; 1199: 27-36
28. Ozyurek H, Bozkurt A, Bilge S et al. Effect of prenatal levetiracetam exposure on motor and cognitive functions of rat offspring. *Brain Dev* 2010; 32: 396-403
29. Glier C, Dzierżko M, Bittigau P et al. Therapeutic doses of topiramate are not toxic to the developing rat brain. *Exp Neurol* 2004; 187: 403-409
30. Bialer M, White HS. Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 68-82
31. Painter MJ, Scher MS, Stein AD et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med* 1999; 341: 485-489
32. Pathak G, Upadhyay A, Pathak U et al. Phenobarbitone versus phenytoin for treatment of neonatal seizures: an open-label randomized controlled trial. *Indian Pediatrics* 2013; 50: 753-757
33. Malingré MM, Van Rooij LG, Rademaker CM et al. Development of an optimal lidocaine infusion strategy for neonatal seizures. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 598-604
34. Weeke LC, Toet M, Van Rooij LG et al. Lidocaine response rate in aEEG-confirmed neonatal seizures. Retrospective study of 413 full-term and preterm infants. *Epilepsia* 2015; 57: 233-242
35. Boylan GB, Rennie JM, Chorley G et al. Second-line anticonvulsant treatment of neonatal seizures: a video-EEG monitoring study. *Neurology* 2004; 62: 486-488
36. Castro Conde JR, Hernandez Borges AA, Domenech Martinez E et al. Midazolam in neonatal seizures with no response to Phenobarbital. *Neurology* 2005; 64: 876-879
37. Shany E, Benzaquen O, Waternberg N. Comparison of continuous drip of midazolam or lidocaine in the treatment of intractable neonatal seizures. *J Child Neurol* 2007; 22: 255-259
38. Van den Broek MP, van Straaten HL, Huitema AD et al. Anticonvulsant effectiveness and hemodynamic safety of midazolam in full-term infants treated with hypothermia. *Neonatology* 2015; 107: 150-156
39. Kim JS, Kondratyev A, Tomila Y et al. Neurodevelopmental impact of antiepileptic drugs and seizures in the immature brain. *Epilepsia* 2007; 48(Suppl 5): 19-26
40. Sharpe CM, Capparelli EV, Mower A et al. A seven-day study of the pharmacokinetics of intravenous levetiracetam in neonates: marked changes in pharmacokinetics occur during the first week of life. *Pediatr Res* 2012; 72: 43-49
41. Mruk AL, Garlitz K, Leung NR. Levetiracetamin neonatal seizures: a review. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015; 20: 76-89
42. Koklu E, Ariguloglu EA, Koklu S. Levetiracetam-induced anaphylaxis in a neonate. *Pediatr Neurol* 2014; 50: 192-194
43. Ramantani G, Ikonomidou C, Walter B et al. Levetiracetam: safety and efficacy in neonatal seizures. *Eur J Paediatr Neurol* 2011; 15: 1-7
44. Locaiono G, Masci M, Zaccara G, Verrotti A. The treatment of neonatal seizures: focus on levetiracetam. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29: 69-74
45. Khan O, Cipriani C, Wright C et al. Role of intravenous levetiracetam for acute seizure management in preterm neonates. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 340-343
46. Abend N, Gutierrez-Colina A. Levetiracetam for treatment of neonatal seizures. *J Child Neurol* 2011; 26: 465-470
47. Khan O, Cipriani C, Wright C et al. Role of intravenous levetiracetam for acute seizure management in neonates. *Pediatr Neurol* 2011; 44: 265-269
48. Maitre NL, Smolinsky C, Slaughter JC, Stark AR. Adverse neurodevelopmental outcomes after exposure to phenobarbital and levetiracetam for the treatment of neonatal seizures. *J Perinatol* 2013; 33: 841-846
49. Tulloch JK, Carr RR, Ensom MHH. A systematic review of the pharmacokinetics of antiepileptic drugs in neonates with refractory seizures. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2012; 17: 31-44
50. Riesgo R, Winckler MI, Ohlweiler L et al. Treatment of refractory neonatal seizures with topiramate. *Neuropediatrics* 2012; 43: 353-356
51. Glass HC, Poulin C, Shevell MI. Topiramate for the treatment of neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2011; 44: 439-442
52. Töpfer M, Töllner K, Brandt C. Consequences of inhibition of bumetanide metabolism in rodents on brain penetration and effects of bumetanide in chronic models of epilepsy. *Eur J Neurosci* 2014; 39: 673-687
53. Pressler RM, Boylan GB, Marlow N et al. Bumetanide for the treatment of seizures in newborn babies with hypoxic ischemic encephalopathy (NEMO): an open-label, dose finding, and feasibility phase Ⅱ trial. *Lancet Neurology* 2015; 14: 469-477
54. Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ et al. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systemic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166: 558-566
55. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med* 2014; 371: 140-149
56. Lynch NE, Stevenson NJ, Livingstone V et al. The temporal characteristics of seizures in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Seizure* 2015; 33: 60-65
57. Zhou J, Poloyac SM. The effect of therapeutic hypothermia on drug metabolism, and response: cellular mechanisms to organ function. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7: 803-816
58. Van den Broek MP, Rademaker CM, van Straaten HL et al. Anticonvulsant treatment of asphyxiated newborns under hypothermia with lidocaine: efficacy, safety and dosing. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98: F341-345
59. Van den Broek MP, Groenendaal F, Toet MC et al. Pharmacokinetics and clinical efficacy of phenobarbital in asphyxiated newborns treated with hypothermia: a thermopharmacological approach. *Clin Pharmacokinet* 2012; 51: 671-679
60. Pisani F, Facini C, Pavlidis E et al. Epilepsy after neonatal seizures: Literature review. *Eur J Paediatr Neurol* 2015; 19: 6-14
61. Brunquell PJ, Glennon CM, DiMario FJ et al. Prediction of outcome based on clinical seizure type in newborn infants. *J Pediatr* 2002; 140: 707-712
62. Legido A, Clancy RR, Berman PH. Neurologic outcome after electroencephalographic proven neonatal seizures. *Pediatrics* 1991; 88: 583-596
63. Uria-Avellanal C, Marlow N, Rennie JM. Outcome following neonatal seizures. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2013; 18: 224-232
64. Painter MJ, Quing S, Scher M et al. Neonates with seizures: what predicts development? *J Child Neurol* 2012; 27: 1022-1026

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Gabriele Wohlrab
Oberärztin Abteilung Epileptologie/Neuropädiatrie
Universitäts-Kinderklinik
Steinwiesstrasse 75
CH 8032 Zürich
Tel. 0041 44 266 75 92 | Fax 0041 44 266 84 67
gabriele.wohrlab@kispi.uzh.ch