

Richtlijnen diagnostiek neonatale epileptische aanvallen

April 2009, in 2015 ongewijzigd verlengd tot 2017

Naar Lunsing RJ et al. Tijdschr Kindergeneesk 2007;75:1-10

Namens de Nederlands Vlaamse Werkgroep Neonatale Neurologie

Drs. L.S. Smit, kinderneuroloog ErasmusMC/Sophia

Dr. R.J. Lunsing, kinderneuroloog UMCG

Prof. Dr. B.T. Poll-The, kinderneuroloog, AMC/EKZ

(Tabel en stroomdiagram pagina 9 en 10)

Achtergrondinformatie

Epileptische aanvallen zijn de meest voorkomende neurologische fenomenen op de neonatale leeftijd. Er zijn experimentele gegevens dat persisterende aanvallen beschadiging aan de hersenen kunnen geven. Daarom is een snelle behandeling geïndiceerd. In 2005 zijn door de Landelijke Werkgroep Neonatale Neurologie nieuwe richtlijnen opgesteld voor de behandeling van neonatale aanvallen.

De diagnose neonatale epileptische aanval wordt gesteld op basis van de klinische verschijnselen en het EEG en/of aEEG (tabel 1; Volpe).

De etiologie is uitgebreid (tabel 2). Deze richtlijn is bedoeld om 1) behandelbare aandoeningen sneller op te sporen, 2) erfelijke aandoeningen te diagnosticeren, die erfelijkheidsdiagnostiek mogelijk maken en 3) prognosestelling mogelijk maken.

De voorstellen voor diagnostiek zijn opgesteld als een richtlijn en zijn gebaseerd op cohort- of case-studies. Gerandomiseerde studies zijn niet beschikbaar; mogelijk dat in de toekomst meer evidence-based gegevens kunnen worden toegevoegd.

Etiologie

1. *Hypoxisch-ischemische encefalopathie*, meestal als gevolg van (perinatale) asfyxie. Vier tot 24 uur na de asfyxie treden de aanvallen op en zijn met name van het subtiele type of multifocaal clonisch. Focaal clonisch kan wijzen op een cerebraal infarct. Ze bereiken meestal binnen 24 uur een maximum.

2. *Infarcering*, door trombotische of embolische processen, geeft in de acute fase met name focale, clonische aanvallen. Evidente andere lateralisatieverschijnselen worden meestal later gezien. Trombofilie-onderzoek kan een onderliggende etiologie aantonen, waarbij er vaak sprake is van een combinatie van oorzaken, bijvoorbeeld asfyxie of sepsis in combinatie met Factor V Leiden heterozygotie, type 1 proteïne C deficiëntie of verhoogde lipoproteïnen. Tevens kan een trombus elders in het lichaam bij bijv. een open foramen ovale cerebrale infarcering veroorzaken.
3. *Intracraniale bloedingen* kunnen epileptische aanvallen geven. Een aanval door een primaire subarachnoïdale bloeding ontstaat meestal op de 2^e dag postpartum, een germinale matrix-intraventriculaire bloeding kan in de eerste 3 dagen verschijnselen geven, m.n. bij een à terme neonat. Indien er ook sprake is van parenchymletsel kan dit later optreden. Bij een subduraal hematoom als oorzaak van een aanval, vaak geassocieerd met een traumatische gebeurtenis, zal er meestal ook parenchymletsel zijn als gevolg van contusie. Echter, een stollingsstoornis, als een vitamine K deficiëntie moet worden uitgesloten.
4. *Intracraniale infecties* zijn in 5-10% verantwoordelijk voor de epileptische aanvallen. Van de bacteriële infecties zijn de groep B-streptococci en de E-coli de meest voorkomende. De aanvallen ontstaan meestal pas later in de 1^e week. De meest relevante niet-bacteriële infecties zijn toxoplasmose, herpes simplex, coxsackie B, rubella, cytomegalievirus, entero- en parechovirus. Bij intra-uteriene infecties, die ernstig genoeg zijn om epileptische aanvallen te veroorzaken, ontstaan de aanvallen al in de 1^e dagen.
5. *Cerebrale aanlegstoornissen* kunnen op ieder moment tot epileptische aanvallen leiden. Vaak gaat het om corticale dysgenese. Deze aanvallen kunnen zeer therapieresistent zijn. Bijkomende neurologische of syndromale symptomatologie bepalen de differentiële diagnose, die bestaat uit infectie (bijv. cytomegalovirus), een mutatie in genen van belang voor de aanleg van het centraal zenuwstelsel (bijv. X linked lissencephalie) of een erfelijke stofwisselingsziekte (bijv. polymicrogyrie bij peroxisomale aandoeningen).

6. *Ontregelingen van het milieu intérieur* kunnen tot neonatale aanvallen leiden. Alle typen aanvallen kunnen hierbij voorkomen. De meest voorkomende ontregeling is hypoglycemie. Dit kan nogal eens de oorzaak zijn van epileptische aanvallen bij dysmaturen op de 2^e levensdag. Epileptische aanvallen veroorzaakt door hypocalciëmie en hypomagnesiëmie treden in het algemeen op de 2^e of 3^e postnatale dag op (dan vaak bij laag geboortegewicht, na asfyxie of bij kinderen van diabetische moeders) òf later o.b.v. een endocrinopathie (hypoparathyroïdie, Di George syndroom) of zeer zelden t.g.v. een magnesiumabsorptie stoornis of voedingsdeficiëntie. Hyponatriëmie, leidend tot aanvallen, kan optreden bij een syndroom of inappropriate anti-diuretic hormone secretion (SIADH), secundair aan met name intracranieële, maar ook pulmonale pathologie. Tenslotte kan ook ernstige hyperbilirubinemie (kernicterus) tot epilepsie lijden.
7. *Inborn errors of metabolism/aangeboren stofwisselingsziekten* met symptomen in de neonatale periode zijn in te delen in 3 groepen: de stoornissen in de stofwisseling van neurotransmitters, aminozuren, ureumcyclus en purinen, als tweede groep de vitaminegevoelige aanvallen, en als derde groep de zgn. organelziekten, dwz. peroxisomale ziekten en mitochondriële aandoeningen. Tot de eerste groep behoren non-ketotische hyperglycinemie (NKH), serinesynthese stoornissen, sulfiet-oxidase deficiëntie, molybdeen carboxylase deficiëntie, GABA transaminase deficiëntie en de ureumcyclusdefecten. Bij de tweede groep horen de pyridoxine of pyridoxaalfosfaat afhankelijke en de folinezuur responsieve aanvallen. Bij de derde groep is er een peroxisomale biogenesestoornis of een geïsoleerd defect van de peroxisomale bètaoxidatie. Hierbij treden vaak dysmorphieën op. Naast aanvallen kan er ook een progressieve neurologische verslechtering optreden.
8. Bij *intoxicaties* door lokale anesthetica bij moeder treden de aanvallen meestal in de 1^e 6 uur op, en zijn vooral van het tonische type. Ter onderscheid met hypoxisch-ischemische encefalopathie zijn de pupillen gedilateerd en reageren niet op licht en is de oculocefaal reflex afwezig. Intoxicaties met onttrekkingsverschijnselen door matернаal drugs of medicatie gebruik (bijv. SSRI's) leiden zelden tot aanvallen.

9. Tot de *goedaardige epilepsie syndromen* behoren de benigne familiale neonatale convulsies (BFNC) en de benigne idiopathische neonatale aanvallen (zgn. fifth days fits). Deze beelden zijn passagère en ze hebben veelal een erfelijke genese. Bij de BFNC starten de aanvallen, apneus, tonisch en later clonisch, op de 2^e-3^e dag. De overerving is autosomaal dominant, waarbij nogal eens de grootouders met de anamnestiche clou komen. De oorzaak is een mutatie in een ionkanaal gen (KCNQ2/KCNQ3). Bij fifth days fits treden multifocale clonische aanvallen op, zoals de naam al zegt, rond de 5^e dag.

Maligne epilepsie syndromen zijn early myoclonic encephalopathy (EME) en early infantile epileptic encephalopathy (EIEE, ofwel Ohtahara syndroom). Beide syndromen kenmerken zich door een begin van aanvallen in de 1^e week, en soms zelfs intra-uterien, en een burst-suppressiepatroon op het EEG. EME kenmerkt zich door aanvankelijk (myo)clonische aanvallen, en is de oorzaak met name aangeboren stofwisselingsziekten, waaronder NKH en mitochondrio-encephalopathieën. In het geval van EIEE worden tonische aanvallen gezien en wordt de etiologie nogal eens gevonden in een aanlegstoornis van het centrale zenuwstelsel. De prognose van zowel EIEE als EME is slecht. Ook de zgn. malignant migrating seizures in infancy, nog zonder bekende oorzaak, kan op de neonatale leeftijd debuten. Voor steeds meer maligne epilepsie syndromen zijn mutatieanalyses mogelijk, bijv. STXBP-1 (Ohtahara), CDKL5 en SCN1A.

Diagnostiek (zie tabel 3):

Anamnese:

Hoeveel uur/dagen na (of voor) de geboorte traden de 1^e aanvallen op? Waarin uitten deze zich? Hoelang duurden ze? Wat was de reactie op eventuele therapie? Waren er bijzonderheden in de zwangerschap of durante partu? Hoe was de start? Waren er voedingsproblemen? Ontstond er sufheid? Hoe was de toestand van de neonaat na of tussen de aanvallen? Zijn er in de directe omgeving mensen ziek? Daarnaast is een grondige familieanamnese van belang.

Lichamelijk onderzoek:

Specifiek tav de aanvallen:

Classificatie van de aanvallen m.b.v. tabel 1. Bij de patiënten op een NICU blijkt ongeveer 80% van de epileptische aanvallen, gediagnosticeerd met EEG, subklinisch. Aan de andere kant zijn epileptisch ogende fenomenen vaker van niet-epileptische origine, zoals jitteriness, op te wekken door een externe stimulus en te doorbreken, opisthotonus, pathologische niet-epileptische myoclonus en benigne slaapmyoclonieën.

Algemeen pediatrisch en neurologisch onderzoek:

Een volle of bomberende fontanel past bijv. bij een intracraniële bloeding of meningitis. Een slechte perifere circulatie met tachycardie, matige perifere pulsaties en slechte capillaire refill kan wijzen op een sepsis/meningitis. Bepaalde dysmorphieën kunnen wijzen op een syndromale diagnose, maar kunnen ook passen bij aangeboren stofwisselingsziekten, met name betreffende de aanmaak en afbraak van complexe moleculen. Normaal neurologisch onderzoek pleit voor benigne familiale of non-familiaire convulsies, terwijl sopor, hypertonie of juist hypotonie pleiten voor een symptomatische etiologie.

Aanvullend onderzoek:

Electro-encephalografie:

Een EEG of aEEG kan nodig zijn ter bepaling van de origine van de paroxysmale bewegingsfenomeen of ter bepaling van evt. subklinische aanvallen; dit laatste met name ook na het starten van anti-epileptica. Het achtergrondpatroon kan een aanwijzing geven naar de oorzaak. Een burst-suppressie patroon wordt vaak gevonden bij o.a. NKH. Bij

asfyxie is het achtergrondpatroon, bij niet-toxische spiegels van anti-epileptica en andere centraal werkende medicamenten, voorspellend voor de prognose.

Afhankelijk van de bevindingen bij anamnese en lichamelijk onderzoek kan het *laboratorium onderzoek* worden aangepast. Altijd dienen glucose, Ht, trombo's, serum Na, K, Ca, Mg, ureum, creatinine en urinezuur te worden bepaald. Bij de verdenking op een infectie dient, naast leuco's en CRP, een lumbaalpunctie verricht te worden (glucose, eiwit, cellen, bacteriële en virale kweek, op indicatie polymerase chain reaction (PCR) op Herpes Simplex Virus en andere virussen). Denk aan TORCHES. Bij (verdenking op) asfyxie dient de arteriële pH, met eventueel in 2^e instantie lever- en spiercelenzymen te worden bepaald. Let op dat asfyxie ook het gevolg kan zijn van een onderliggende ziekte. Normale uitslagen van bloedgassen, bloed en liquor glucose (ratio), bloed ammoniak en lactaat maken een behandelbare aangeboren stofwisselingsziekte van het 'intoxicatie' type of van het energiemetabolisme onwaarschijnlijk. Afwijkend oriënterend stollingsonderzoek (geactiveerde partiële tromboplastine tijd (APTT) en/of protrombintijd (PTT)) kan worden veroorzaakt door leverfunctiestoornissen of diffuse intravasale stolling (beide zowel passend bij asfyxie als bij sepsis, maar ook bij enkele aangeboren stofwisselingsziekten), of door een onderliggende coagulopathie. Interpretatie van stollingsparameters kan tijdens de acute fase echter moeilijk zijn, omdat een eventuele bloeding of trombose ook tot een verbruikskoagulopathie kan leiden. Bij uitblijven van verklaring voor de epileptische aanvallen bij het verrichte onderzoek, kunnen de volgende onderzoeken op indicatie plaatsvinden.

Bij verdenking op een stofwisselingsziekte dienen de bepalingen te worden verricht zoals uitgeschreven in tabel 3. Meest efficiënt is om een spoedanalyse van plasma-aminozuren te laten verrichten, waarna het metabole lab snel richting kan geven voor verdere analyse. Denk tevens aan zgn. 'crisis'-urine. Bij verdenking op pyridoxine-afhankelijke aanvallen (refractaire aanvallen) dient AASA in urine en evt. in 2^e instantie in liquor te worden bepaald, evt. aangevuld met DNA antiquitine bepaling (ALDH7A1). Een proefbehandeling met pyridoxine of pyridoxaalfosfaat is sinds het oorzakelijk defect bekend is niet meer nodig. Wel dient in afwachting van de uitslagen gestart te worden met pyridoxine 100 mg. i.v. of pyridoxaal fosfaat 50 mg p.o., waarna onderhoud. Hierbij heeft pyridoxaal fosfaat de voorkeur, aangezien dit effectief is bij zowel pyridoxine

fosfaat-deficiëntie als bij ASAA-deficiëntie; dit is echter alleen in orale toedieningsvorm te verkrijgen. Bij de verdenking op folinezuur afhankelijke aanvallen dient nog wel een proefbehandeling gegeven te worden. Voor details voor behandeling wordt verwezen naar betreffende literatuur.

Bij metabole stoornissen kunnen ook dysmorphieën voorkomen.

Bij dysmorphieën: cholesterol en cholesterol voorlopers, isoelectrofocussing sialotransferrine, zeer lange keten vetzuurratio's, koper, ceruloplasmine.

Bij infarcering en bloeding (in overleg met de hematoloog): stollingsonderzoek. Denk in het bijzonder aan homocysteïne.

Bij verdenking intoxicatie: gericht toxicologisch onderzoek in bloed/urine.

Beeldvorming:

Echografie van het cerebrum kan een onderliggende cerebrale bloeding of infarcering aantonen, of de diagnose asfyxie meer waarschijnlijk maken. Voor (sub)corticale, subtentoriële en witte stof afwijkingen zal een MRI (of evt. CT bij verdenking bloeding bij ontbreken mogelijkheden MRI) nodig zijn. Bij verdenking op een stofwisselingsziekte kan dit worden uitgebreid met MRS, bij infarcering met MRA of MRV (sinustrombose).

En denk verder aan de geneticus bij dysmorphieën, of bij een maligne epilepsie syndroom, idiopathische epilepsie of een vermoeden van familiair voorkomen van epilepsie voor evt. mutatieanalyse.

Literatuur

Holmes GL. Effects of seizures on brain development: lessons from the laboratory. *Pediatr Neurol* 2005;33:1-11.

Liu Z, Yang Y, Silveira DC, Sarkisian MR, Tandon P, Huang L-T, Stafstrom CE, Holmes GL. Consequences of recurrent seizures during early brain development. *Neuroscience* 1999;92:1443-1454.

Holmes GL. Seizure-induced neuronal injury: animal data. *Neurology* 2002;59:S3-S6.

Volpe JJ. Neonatal seizures. In: Volpe JJ, ed. *Neurology of the newborn*. Philadelphia: Saunders, 2001, 4th edition. Chapter 5.

Werkgroep Neonatale Neurologie. Richtlijnen voor therapie van neonatale convulsies, 2005.

Lunsing RJ, ter Horst HJ, Sival DA, van Spronsen FJ, Bake JP. Convulsies bij de á terme neonaat: welke etiologie? Tijdschr Kindergeneeskd 2007; 75: 1-10.

Booth D, Evans DJ. Anticonvulsants for neonates with seizures (review). Cochrane Database Syst Rev. 2004: CD004218.

Sheth RJ. Neonatal seizures. www.eMedicine.com. Last update January 10, 2007.

Silverstein FS, Jensen FE. Neonatal seizures. Ann Neurol 2007;62:112-120.

Burgess DL. Neonatal epilepsy syndromes and GEFS+: mechanistic considerations. Epilepsia 2005;46(s10):51-8.

Nabbout R, Dulac O. Epileptic syndromes in infancy and childhood. Curr Opin Neurol. 2008;21:161-6.

Zucca C et al. Cryptogenic epileptic syndromes related to SCN1A: twelve novel mutations identified. Arch Neurol. 2008;65:489-94.

Saito H et al. De novo mutations in the gene code encoding STXB1 (MUNC18-1) cause early infantile epileptic encephalopathy. Nat Genet. 2008;40:782-8.

Archer HL et al. CDKL5 mutations cause infantile spasms, early onset seizures, and severe mental retardation in female patients. J Med Genet. 2006;43:729-34.

Type		Kliniek	Epileptif. activiteit EEG
Subtiel	meer bij prematuren dan atermen	ooglidmyoclonieën, staren, dwangstand ogen, smakken, fietsen, tachycardie, instabiele tensie, apneu	±80 %
Clonisch		ritmische schokken(1-4/s), bewustzijn meestal normaal, focaal of multifocaal	+
Myoclonisch		snelle geïsoleerde schokken, gegeneraliseerd, focaal, multifocaal	+ -
Tonisch		gegeneraliseerd, extensie armen en benen, focaal	- (15%) +

Tabel 1

Aanvalstypen volgens Volpe; zoals blijkt uit laatste kolom zijn deze verschijnselen niet in alle gevallen epileptisch bij ontbreken van epileptische afwijkingen op EEG

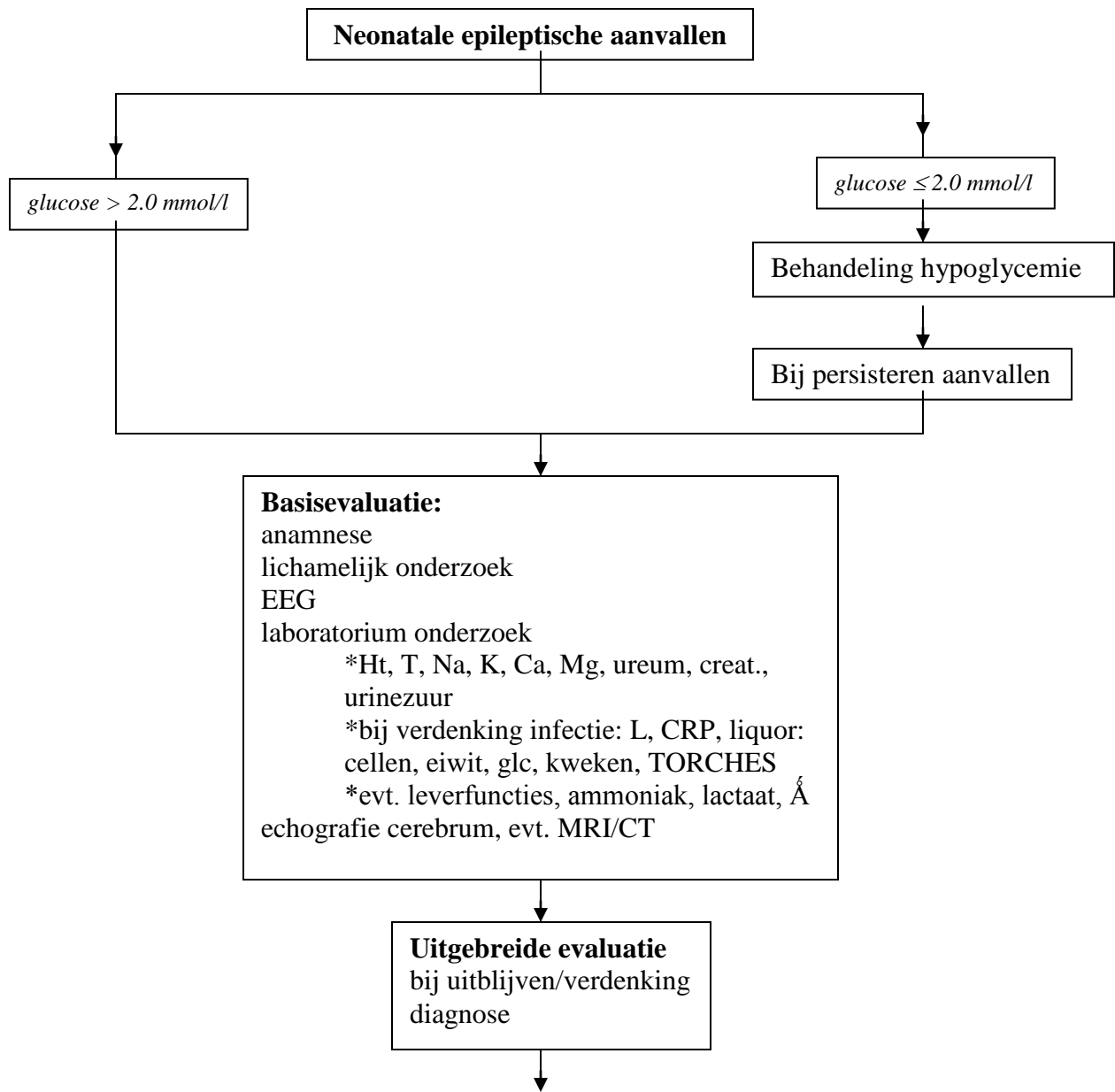
Etiologie	Incidentie
1. Hypoxisch-ischemische encefalopathie/Asfyxie	50-60%
2. Herseninfarct	10%
3. Intracraniële bloeding	5-10%
4. Intracraniële infecties	5-10%
5. Ontwikkelings- aanlegstoornissen CZS	5-10%
6. Stoornissen milieu interieur <i>hypoglycemie, electrolytstoornis, hyperbilirubinemie</i>	5-10%
7. Aangeboren stofwisselingsziekten	Zeldzaam
8. Intoxicatie; drugs- of medicatieonttrekking	Sporadisch
9. Epilepsie syndromen (semiologie, etiologie tussen haakjes): <i>benigne syndromen: BFNS (genetisch), fifth day fits (genetisch)</i> <i>maligne syndromen: EME (vaak metabool), EIEE (vaak aanlegstoornis)</i>	Onbekend

Tabel 2

Oorzaken neonatale epileptische aanvallen naar incidentie volgens Volpe

Pag. 10, tabel 3

Stroomdiagram diagnostiek bij neonatale epileptische aanvallen



Verdenking stofwisselingsziekte (zie ook dysmorphieën)	Infarcering	Bloeding	Bij dysmorphieën	Verdenking intoxicaties	Verdenking idiopathisch, maligne syndroom
In bloed: (plasma)aminozuren voor SPOED, lactaat/pyruvaat-ratio. In urine: amino-organische zuren, purinen/pyrimidinen, sulfiet, creatine/creatinine-ratio. In liquor: aminozuren, lactaat, lactaat/pyruvaat-ratio, glucose, GABA, neurotransmitters, MTHF. Bij refractaire aanvallen: AASA (urine). MRS	In overleg met hematoloog stollingsonderzoek en young stroke-protocol (denk aan plasma homocysteine). In overleg met cardioloog ECG, echocardiografie. MRA/MRV.	In overleg met hematoloog stollingsonderzoek. Evt. MRA.	Cholesterol en voorlopers, isoelectro-focussing sialotransferrine, zeer lange keten vetzuren, koper, ceruloplasmine.	Gericht toxicologisch onderzoek bloed/urine.	I.C genetica. Mutatieanalyse (zoals STXBP-1, CDKL5 en SCN1A)