

Epileptische aanvallen in het kraambed bij een patiënte met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie

N.C.Voermans, M.J.Zwarts, W.O.Renier en B.R.Bloem

Bij een 37-jarige primigravida met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie, die goed onder controle was met lamotrigine, ontstond een reeks epileptische insulden in het kraambed na een electieve sectio caesarea. De aanvallen werden gecoupeerd met diazepam. De volgende dag kreeg zij een status epilepticus, bevestigd door middel van EEG, waarvoor intraveneus midazolam werd toegediend. Nadien bleef zij aanvalsvrij; zij kon samen met haar gezonde zoon in goede conditie uit het ziekenhuis worden ontslagen. Patiënte bleef ingesteld op lamotrigine. Aan het eind van de tweede zwangerschap kreeg zij opnieuw tonisch-klonische insulden. De lamotriginedosering werd verhoogd en patiënte kreeg clonazepam intraveneus, maar al snel deed zich een nieuwe aanval voor. Na een spoedsectio met midazolam werd een gezonde dochter geboren. Verdere aanvallen bleven uit. Deze ziektegeschiedenis illustreert het vóórkomen van idiopathische gegeneraliseerde epilepsie op volwassen leeftijd en in het bijzonder de problemen die kunnen ontstaan aan het einde van de zwangerschap en in het kraambed.

Ned Tijdschr Geneeskd 2005;149:1406-11

Idiopathische gegeneraliseerde epilepsie (IGE) is de meest voorkomende primaire vorm van epilepsie op jongvolwassen leeftijd. Aanvallen bij IGE kunnen bestaan uit absences, myoklonieën en primair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen (tabel 1).¹ Deze beginnen meestal op de kinderleeftijd of tijdens de adolescentie. Afhankelijk van de leeftijd waarop de ziekte begint en van het type aanvallen kan een onderverdeling gemaakt worden in verschillende epilepsiesyndromen, waaronder juveniele absence-epilepsie, juveniele myoclonusepilepsie en gegeneraliseerde tonisch-klonische epilepsie bij het ontwaken (tabel 2).²⁻⁴ Bij sommige patiënten komen meerdere typen aanvallen voor.

Elektro-encefalografie (EEG) – en vooral EEG tijdens een aanval, zogenaamde ictale EEG – helpt de arts om primaire epilepsie te onderscheiden van symptomatische, en lokalisatiegebonden epilepsie van gegeneraliseerde. Bovendien kan EEG een rol spelen in de bewaking van het therapie-effect.

Wij beschrijven een patiënte met een goed instelbare IGE, die op de kinderleeftijd absences en sporadische myoklonieën kreeg, vanaf de adolescentie enkele malen gegeneraliseerde tonisch-klonische insulden doormaakte, en telkens acute recidiefaanvallen kreeg aan het einde van de zwangerschap of in het kraambed.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een 37-jarige primigravida, was opgenomen op de afdeling Verloskunde voor een electieve sectio caesarea. Zij was namelijk vanaf 10-jarige leeftijd bekend wegens IGE; de aandoening uitte zich vooral in absences en sporadisch in myoklonieën en tonisch-klonische aanvallen, meestal vroeg in de ochtend en vaak uitgelokt door slaapdeprivatie. Zij had in de loop van de tijd meerdere anti-epileptica gebruikt; de medicatie had meestal een goed resultaat, maar werd gewijzigd vanwege de bijwerkingen: hyperactiviteit bij fenobarbital, obesitas bij valproïnezuur, moeheid bij carbamazepine. De laatste jaren was zij aanvalsvrij en voelde zij zich goed met lamotrigine 200 mg 2 dd. De zwangerschap was tot de opname ongecompliceerd verlopen. Patiënte kwam uit een gezin met 3 kinderen. Haar broer was licht verstandelijk gehandicapt ten gevolge van perinatale asfyxie en had gedurende meerdere jaren eveneens gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen gehad, welke werden toegeschreven aan de perinatale beschadiging.

Patiënte had gedurende de graviditeit een bloeddruk van 120/75 mmHg, en bij herhaalde controles was er geen oedeem of albuminurie. Na een electieve sectio onder spinale locoregionale anesthesie met bupivacaïne werd een gezonde zoon geboren. De nacht volgend op de sectio kreeg patiënte tweemaal een gegeneraliseerd tonisch-klonisch insult. Beide insulden werden gecoupeerd met diazepam 10 mg rectaal. Aansluitend kreeg patiënte frequente absences (gemiddeld 3/min), waarbij zij gedurende enkele seconden niet reageerde op aanspreken en de ogen naar boven wegdraaide. Tussen deze absences door reageerde zij beperkt

Universitair Medisch Centrum St Radboud, afd. Neurologie, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Mw.N.C.Voermans, assistent-geneeskundige; hr.prof.dr.M.J.Zwarts, klinisch neurofysioloog; hr.prof.dr.W.O.Renier en hr.dr.B.R.Bloem, neurologen.

Correspondentieadres: hr.dr.B.R.Bloem (b.bloem@neuro.umcn.nl).

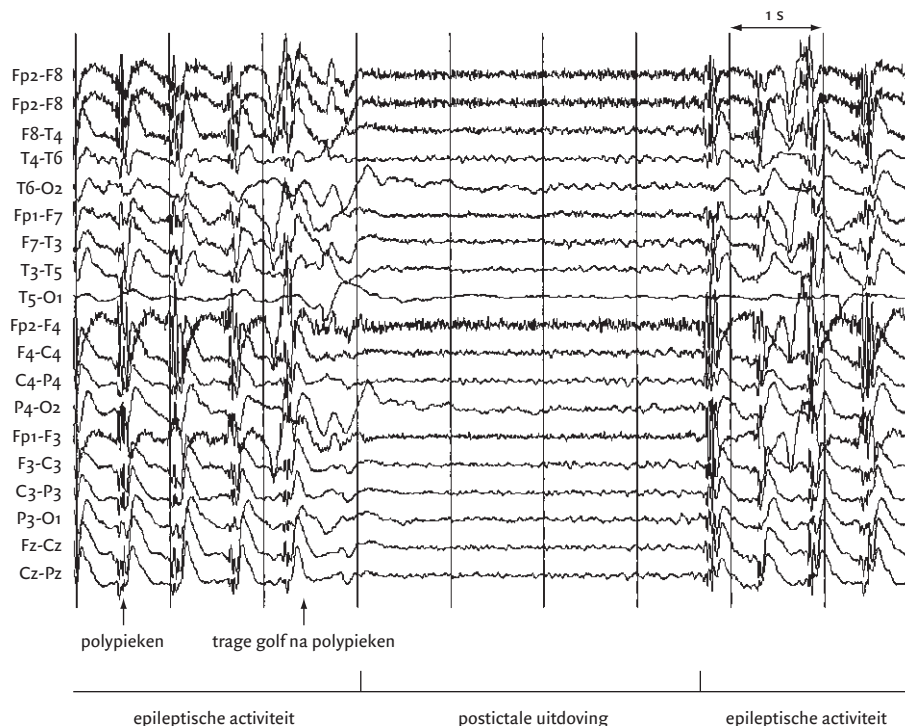
TABEL 1. Idiopathische gegeneraliseerde epilepsie: aanvalstypen¹

aanvalstypen	kenmerken
absences	aanvallen van korte duur (3-15 s) met bewustzijnsverlies en oponthoud van alle motorische activiteit, met behoud van tonus; abrupt begin en einde
myoklonieën	korte (minder dan 1 s durende), niet-ritmische, bilaterale en vaak symmetrische synchrone spiercontracties van vooral schouders en armen, maar niet van het gezicht; treden soms in reeksen op
gegeneraliseerde tonisch-klonische insulten*	aanvallen beginnend met bewustzijns- en tonusverlies, soms met een schreeuw, gevolgd door kortdurende flexie; daarna een tonische fase met rigiditeit en axiale extensie; na 10-30 s volgt een klonische fase met trekkingen van ledematen, kaak en gelaat, vaak gepaard gaande met een tongbeet, met een totale duur van enkele minuten

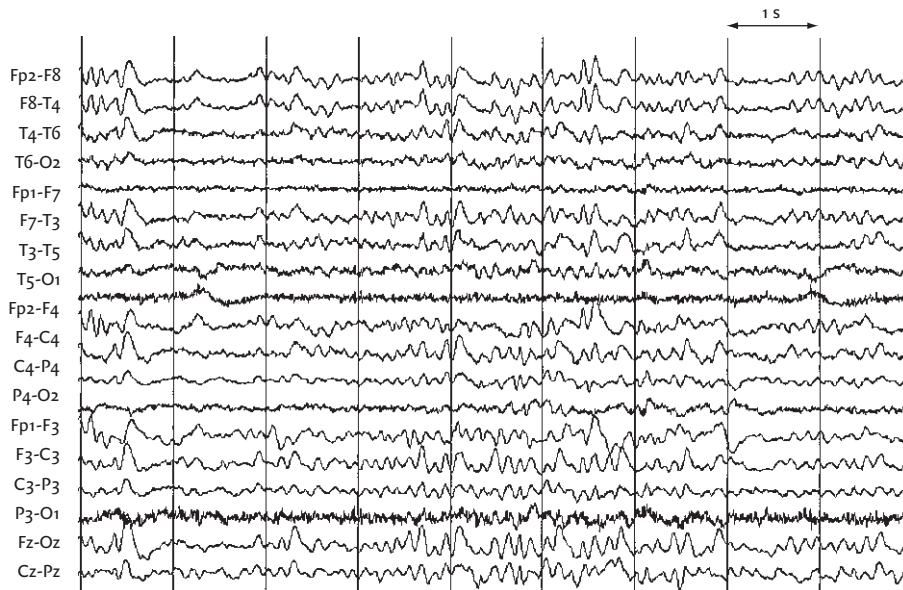
*Grand mal'-insulten.

op aanspreken en was zij gedesoriënteerd in de tijd. Er werden geen myoklonieën gezien.

Daar deze absences in de loop van de volgende dag niet verminderden, werd EEG verricht; er werd gedacht aan een niet-convulsieve status epilepticus. Net vóór de EEG-registratie had patiënte opnieuw een gegeneraliseerd tonisch-klonisch insult, gevolgd door postictale verwardheid. Hierna traden weer frequente, kortdurende absences op. Het EEG toonde gelijktijdig met deze klinische manifestaties bilateraal synchrone polypiekgolven in opbouwende reeksen, met een frontotemporaal maximum (figuur 1), hetgeen kenmerkend is voor IGE en past bij een status epilepticus. Tussen de wegrakingen door liet het EEG een matig gedifferentieerd achtergrondpatroon zien zonder reactiviteit bij openen en sluiten van de ogen. Aan het einde van de EEG-registratie kreeg patiënte wederom een gegeneraliseerd tonisch-klonisch insult, waarna begonnen werd met midazolam intraveneus: eenmalig 12 mg, gevolgd door een onderhoudsdosering van 6,5 mg/h. Hierop normaliseerde het klinische beeld en op het EEG verdween de epileptiforme activiteit. Het EEG liet nu laaggevolteerde, ritmische alfa-activiteit gesuperponeerd op een traag achtergrondpatroon zien, passend bij het effect van midazolam en de postictale fase (figuur 2). CT-angiografie van de hersenen, verricht om een sinustrombose als oorzaak van de aanhoudende epilep-



FIGUUR 1. EEG-afleidingen tijdens klinisch waarneembare wegrakingen van patiënt A: bilateraal synchrone polypiekgolven met een frontotemporaal maximum. De aanduidingen links van de verschillende afleidingen staan uitgelegd in figuur 3.



FIGUUR 2. EEG van patiënt A, na toediening van midazolam, in postictale fase: alfa-activiteit (8-9 Hz) gesuperponeerd op een traag achtergrondpatroon. De aanduidingen links van de verschillende afleidingen staan uitgelegd in figuur 3.

tische aanvallen uit te sluiten, toonde geen afwijkingen. Patiënte bleef nadien aanvalsvrij. De behandeling met midazolam werd na enkele uren afgebouwd en de toediening van lamotrigine werd gecontinueerd in de oorspronkelijke dosering. Na 24 h waren de lichte bewustzijnsdaling als gevolg van de medicatie en de vele aanvallen voorbij. Patiënte werd enkele dagen later, tegelijk met haar gezonde zoon, in goede conditie uit het ziekenhuis ontslagen.

Anderhalf jaar later was patiënte opnieuw zwanger. Al die tijd had zij lamotrigine in ongewijzigde dosering gebruikt en geen aanvallen gehad. Bij deze tweede zwangerschap waren er evenmin aanwijzingen voor preëclampsie. Bij een termijn van 38 weken presenteerde zij zich met een reeks gegeneraliseerde tonisch-klonische insulden. Ondanks verhoging van de dosering lamotrigine naar 200 mg 3 dd en toevoeging van clonazepam 0,5 mg 3 dd intraveneus trad al na enkele uren opnieuw een aanval op. Hierbij werd een passagère foetale bradycardie vastgesteld, waarna de geplande sectio vervroegd en onder algehele anesthesie met midazolam plaatsvond. Er werd een dochter geboren, die vanwege een irregulaire ademhaling ten gevolge van de maternale medicatie korte tijd op de afdeling Neonatologie bewaakt moest worden. De ademhaling herstelde zich spontaan. Bij patiënte traden geen nieuwe insulden meer op. Zij kon met haar gezonde dochter 5 dagen later het ziekenhuis in goede conditie verlaten. De onderhoudsbehandeling met lamotrigine werd niet gewijzigd.

TABEL 2. Idiopathische gegeneraliseerde epilepsie: syndromen^{3,4}

syndroom	leeftijd
benigne neonatale convulsies: familiair en niet-familiair*	1-7 dagen; piek: 4-6 dagen
benigne myoklonische epilepsie van de jonge kinderleeftijd	4 maanden-3 jaar
absence-epilepsie van de kinderleeftijd†	3-12 jaar; piek: 6-8 jaar
juvenile absence-epilepsie	7-16 jaar; piek: 10-12 jaar
juvenile myoclonusepilepsie‡	8-26 jaar; piek: 12-19 jaar
gegeneraliseerde tonisch-klonische epilepsie bij het ontwaken§	adolescente-volwassen leeftijd
andere gegeneraliseerde idiopathische epilepsieën	adolescente-volwassen leeftijd
epilepsieën met aanvallen die op speci- fieke wijze worden geprovoceerd, bijvoorbeeld fotosensibele epilepsie	adolescente-volwassen leeftijd

*Synoniem: 'fifth day fits'.

†Synoniem: pyknolepsie, 'petit mal'.

‡Synoniem: syndroom van Herpin-Janiz; 'impulsive petit mal'.

§Synoniem: 'Aufwach-Epilepsie'.

Deze ziektegeschiedenis vormt een illustratie van enkele klinisch relevante aspecten van epilepsie: het persisteren van idiopathische gegeneraliseerde epilepsie op volwassen leeftijd, de problemen van epilepsie aan het einde van de zwangerschap en in het kraambed en de rol van EEG-registratie bij het diagnosticeren en behandelen van een status epilepticus.

IGE is de meest voorkomende primaire vorm van epilepsie op jongvolwassen leeftijd. IGE blijft in de literatuur relatief onderbelicht, mogelijk doordat idiopathische epilepsie op volwassen leeftijd minder vaak voorkomt dan symptomatische en beter te behandelen is.¹ De incidentie wordt geschat op eenderde van alle gevallen van epilepsie.⁵

IGE wordt ingedeeld in een aantal epilepsiesyndromen (zie tabel 2). Lange tijd werd er belang gehecht aan de nauwkeurige klinische beschrijving van de diverse syndromen.^{6,7} Geleidelijk aan worden de diverse syndromen beschouwd als leeftijdsgebonden entiteiten binnen een continuüm met variabele expressie en genetische oorzaken.^{1,8-10} In de praktijk is het soms moeilijk om een strikte indeling te handhaven, daar bij een deel van de patiënten in de loop van het leven meerdere typen aanvallen voorkomen.

Kliniek. De verschillende IGE-syndromen hebben een aantal gemeenschappelijke kenmerken. De aanvallen kunnen bestaan uit absences, myoklonieën of gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen (zie tabel 1). De laatstgenoemde aanvallen treden vooral op tijdens of net na de slaap en bij vermoeidheid; de myoklonieën doen zich vooral in de ochtend voor. IGE-syndromen beginnen vaak op de kinder- of adolescentenleeftijd. Er zijn geen structurele cerebrale afwijkingen en de intelligentie wordt niet aangetast. De familieanamnese is bij veel patiënten positief voor epilepsie. Koppingsstudies bij families met juveniele myoclonus-epilepsie hebben een samenhang aangetoond met chromosoom 6 (6p21.2-p11).¹¹ Het EEG bij IGE laat, bij een normaal achtergrondpatroon, gegeneraliseerde piekgolf- of polypiekgolfcomplexen zien, welke uitgelokt worden met lichtflitsen of hyperventilatie. Deze epileptiforme afwijkingen treden tegelijk over de verschillende afleidingen van het EEG op (figuur 3).

Behandeling. IGE-syndromen vertonen veelal een goede respons op anti-epileptica. Valproïnezuur is nog steeds het middel van eerste keus voor primair gegeneraliseerde aanvallen, maar kan bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd het risico verhogen op afwijkingen van de neurale buis bij de foetus. Bij lamotrigine lijkt dat risico, voorzover thans bekend, kleiner.¹² Sommige middelen die gebruikt worden voor partiële epilepsie kunnen myoklonieën oproepen. Voor epileptische myoklonieën zijn valproïnezuur, benzodiazepinen en levetiracetam eerste- respectievelijk tweede-keuzemiddelen.¹ Bij onze patiënte reageerde de niet-con-

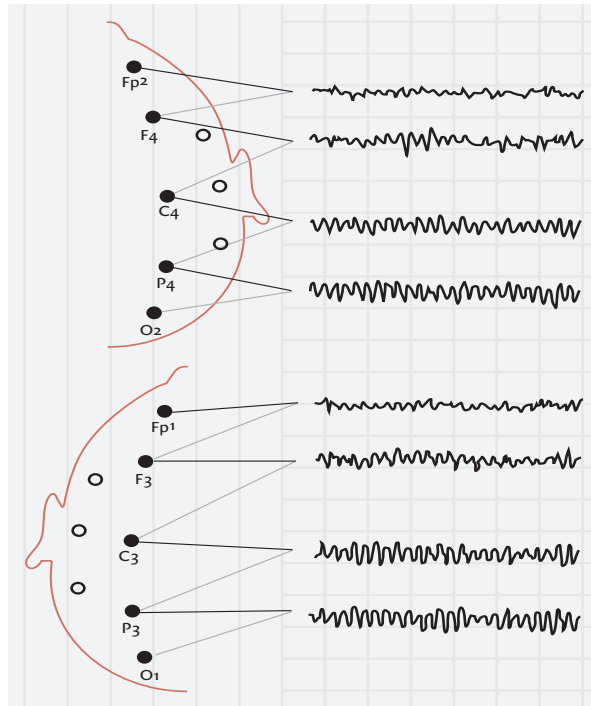
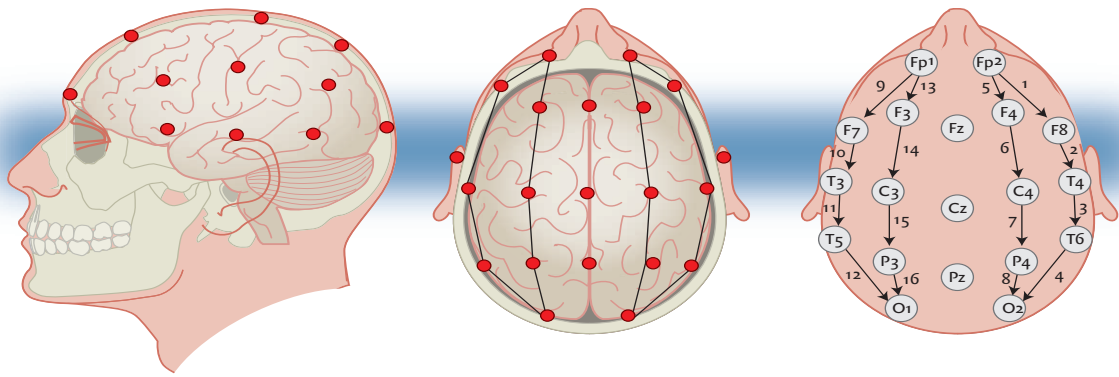
vulsieve absencestatus goed op intraveneuze benzodiazepinen.

Omdat IGE meestal op de kinderleeftijd begint, wordt de aandoening vaak beschouwd als een kindergeneeskundig of kinderneurologisch probleem. Echter, een niet onaanzienlijk deel van de patiënten met IGE op de kinderleeftijd houdt aanvallen op volwassen leeftijd en blijft langdurig afhankelijk van medicatie.¹ Daarnaast is er een niet te verwaarlozen groep patiënten bij wie IGE zich pas op jongvolwassen leeftijd manifesteert.⁸⁻¹³ Recidieven uitsluitend tijdens het kraambed zijn zelden beschreven.

Status epilepticus. Bij de beschreven patiënte was er na de eerste sectio een ernstig aanvalseloop, waarvoor uiteindelijk een opname op de intensivereafdeling geïndiceerd was: zij onderging een opeenvolging van absences en gegeneraliseerde tonisch-klonische insulnes zonder volledig herstel van bewustzijn tussen de aanvallen door, met een totale duur van meer dan 30 min. Daarmee voldeed deze reeks aanvallen aan de diagnose 'status epilepticus'. De EEG-registratie bevestigde de klinische diagnose: het uitblijven van een gebruikelijk achtergrondpatroon tussen de bilateraal synchrone polypiekgolfcomplexen past bij een status epilepticus. Daar patiënte in het verleden goed was ingesteld op lamotrigine werd besloten om geen tweede anti-epilepticum toe te voegen, maar om haar onder bewaking van de vitale functies te behandelen met midazolam intraveneus. Dit had direct een goed klinisch effect, dat op het EEG werd bevestigd. Het EEG, en vooral het ictale EEG, is een nuttig hulpmiddel bij het diagnosticeren van epilepsie en bij het beoordelen van het effect van medicatie, met name bij patiënten met non-convulsieve aanvallen, zoals onze patiënte.

Zwangerschap. Ondanks de goede aanvalsccontrole met lamotrigine, ook tijdens de zwangerschap, kreeg patiënte toch nog aanvallen rondom de partus. Het is bekend dat de lamotriginespiegel tijdens de zwangerschap behoorlijk kan dalen, maar een duidelijk verband met recidiefaanvallen is niet aangetoond.¹⁴ Waarschijnlijk lokte de combinatie van slaapdeprivatie, lage lamotriginespiegels, hormonale veranderingen en onttrekking van anaesthetica na de eerste sectio de reeks aanvallen uit. Aan het einde van de tweede zwangerschap speelden waarschijnlijk deels dezelfde uitlokkende factoren een rol.

Zwangerschap heeft een variabel effect op epilepsie: bij eenderde van de patiënten neemt de aanvalsfrequentie af, bij eenderde blijft deze stabiel en bij eenderde neemt ze toe. Toename komt vaker voor bij vrouwen die vóór de zwangerschap een hoge aanvalsfrequentie hebben. Waarschijnlijk spelen meerdere factoren mee bij de verandering van de aanvalsfrequentie: hormonale factoren, vermindering van therapietrouw of verlaging van de dosering van medicijnen, veranderde farmacokinetiek, vochtretentie, braken, stress en slaapdeprivatie.^{15,16} Gegeneraliseerde tonisch-klonische



FIGUUR 3. Schematische weergave van de verschillende afleidingen bij EEG-registratie volgens de ‘dubbele banaan’: het signaal voor een bepaalde afleiding is het potentiaalverschil tussen de twee genoemde elektroden van die afleiding. Aangegeven zijn de plaatsing op de schedel en de naamgeving van de verschillende elektroden, alsmede het niet-afwijkende EEG-patroon van een volwassene in waaktoestand: alfaritme van 12-13 Hz van de posterieure tot de centrale gebieden.

aanvallen tijdens de partus komen sporadisch voor (1-2%) en ze kunnen ernstige foetale bradycardieën veroorzaken. Een convulsieve status epilepticus tijdens de zwangerschap is zeldzaam en resulteert in ernstige maternale en foetale morbiditeit. Dit kan reden zijn om met spoed een sectio te verrichten. Epilepsie vormt daarom een indicatie voor een klinische bevalling.

Deze casus geeft opnieuw aan dat bij de controle van een zwangere met epilepsie een goede samenwerking van belang is tussen de gynaecoloog, de neuroloog, de neurofysioloog en – rondom de partus – de kinderarts.

Patiënte deed zinvolle suggesties voor publicatie van haar ziektegeschiedenis.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 22 februari 2005

Literatuur

- 1 Mattson RH. Overview: idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2003;44(Suppl 2):2-6.

- 2 Sullivan JE, Dlugos DL. Idiopathic generalized epilepsy. *Curr Treat Options Neurol* 2004;6:231-42.
- 3 Roger J, Dravet C, Bureau M, Dreifuss FE, Wolfs P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2nd ed. Londen: Libbey; 1992.
- 4 Meinardi H, Deckers CLP, Hekster YA, Keyser A, Renier WO. *Praktische keuzecriteria voor anti-epileptica*. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications; 1999.
- 5 Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:433-43.
- 6 Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic seizures. *Epilepsia* 1989;30:389-99.
- 7 Engel JA. Proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and epilepsy: report of the ILAE Task Force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001;42:1-8.
- 8 Marini C, King MA, Archer JS, Newton MR, Berkovic SF. Idiopathic generalised epilepsy of adult onset: clinical syndromes and genetics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:192-6.
- 9 Reutens DC, Berkovic SF. Idiopathic generalized epilepsy of adolescence: are the syndromes clinically distinct? *Neurology* 1995;45:1469-76.
- 10 Andermann F, Berkovic SF. Idiopathic generalized epilepsy with generalized and other seizures in adolescence. *Epilepsia* 2001;42:317-20.
- 11 Liu AW, Delgado-Escueta AV, Serratosa JM, Alonso ME, Medina MT, Gee MN, et al. Juvenile myoclonic epilepsy locus in chromosome 6p21.2-p11: linkage to convulsions and electroencephalography trait. *Am J Hum Genet* 1995;57:368-81.
- 12 Tomson T, Perucca E, Battino D. Navigating toward fetal and maternal health: the challenge of treating epilepsy in pregnancy. *Epilepsia* 2004;45:1171-5.
- 13 Sander JW. Idiopathic generalised epilepsies: not only for the paediatrician. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:147.
- 14 Haan GJ de, Edelbroek P, Segers J, Engelsman M, Lindhout D, Devile-Notschaele M, et al. Gestation-induced changes in lamotrigine pharmacokinetics: a monotherapy study. *Neurology* 2004;63:571-3.
- 15 Oppen AC van, Schobben AF, Oosterwijk JC, Elderson A, Keirse MJ. Epilepsie en zwangerschap. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136:1290-4.
- 16 Nederlandse Vereniging voor Neurologie, commissie Kwaliteitsbevordering, werkgroep Richtlijnen Epilepsie. *Richtlijnen diagnostiek en behandeling van epilepsie*. Versie 2001. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Neurologie; 2001.

Abstract

Epileptic seizures during childbirth in a patient with idiopathic generalised epilepsy. – During her first pregnancy, a 37-year-old woman with idiopathic generalised epilepsy that was adequately controlled with lamotrigine experienced a series of epileptic seizures following an elective caesarean section. The attacks were terminated with diazepam. The following day, she developed EEG-confirmed status epilepticus, for which midazolam was administered intravenously. No further attacks were observed and the patient was later discharged in good condition with a healthy newborn son. She remained on lamotrigine therapy. At the end of her second pregnancy, the patient again experienced tonic-clonic seizures. The dosage of lamotrigine was increased and the patient received clonazepam intravenously, but a new seizure quickly occurred. Following an emergency caesarean section with midazolam treatment, a healthy daughter was born. No further attacks were observed. This case history illustrates the occurrence of adult idiopathic generalised epilepsy and highlights the problems that can arise late in pregnancy and during childbirth.

Ned Tijdschr Geneesk 2005;149:1406-11