

**Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik  
im Dr. von Haunerschen Kinderspital  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Professor Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein**

Abteilung für pädiatrische Neurologie und Entwicklungsneurologie  
Leiter: Professor Dr. med. Florian Heinen

**Risikofaktorenanalyse zu Fieberkrämpfen  
-  
Retrospektive Datenauswertung einer Fallserie**

**Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**vorgelegt von  
Peter-Johannes Selg**

**aus  
Günzburg**

**Jahr  
2014**

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

**Berichterstatter: Prof. Dr. med. Florian Heinen**

**Mitberichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Jan Rémi**

**Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin: Dr. med. Michaela Bonfert**

**Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR**

**Tag der mündlichen Prüfung: 27.02.2014**

**Im Gedenken an meinen Mentor**  
**Professor Dr. sportwiss. Dr. rer. nat. Horst Michna**  
(\* 19.09.1954 - † 10.05.2007)

**Abkürzungsverzeichnis**

BGA:	Blutgasanalyse
BZ:	Blutzucker
°C:	Körpertemperatur in Celsius
(c)CT:	(craniale) Computertomographie
(c)MRT:	(craniale) Magnetresonanztomographie
CRP:	C-reaktives Protein
d:	Tag
ED:	Einzeldosis
EEG:	Elektroenzephalogramm
EKG:	Elektrokardiogramm
Erw.:	Erwachsenenalter
etCO <sub>2</sub> :	endexpiratorische Kohlendioxidkonzentration
evtl.:	eventuell
FA:	Familienanamnese
FD:	Fieberdauer
FG:	Frühgeburt
FK:	Fieberkrampf
FK+:	Fieberkrampf plus
f.W.:	fehlender Wert
GE:	Gastroenteritis
GEFS+:	generalized epilepsy with febrile seizures plus
ggf.:	gegebenenfalls
HHV-6/-7:	Humanes-Herpes-Virus 6/7
I:	Inzidenzverteilung
ICD-10:	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10th Revision
IDOL:	Infekt der oberen Luftwege
IDUL:	Infekt der unteren Luftwege
ILAE:	International League Against Epilepsy
i.M.:	im Mittel
inkl.:	inklusive
IL:	Interleukin

i.S.:	im Sinn
i.v.:	intravenös
k.A.:	keine Angabe
KD:	Krampfdauer
k-p:	klinisch-prospektiv
k-r:	klinisch-retrospektiv
k.U.:	kein Unterschied
LJ:	Lebensjahr
LM:	Lebensmonat
LP:	Lumbalpunktion
M:	Monat
MAE:	myoklonisch-astatische Epilepsie
-:	negativ
NaCl:	Natriumchlorid
NG:	Normalgeburt
NIH:	National Institute of Health
o.g.:	oben genannt
P:	Prävalenzverteilung
PIPS:	pädiatrische Intensivpflegestation
+:	positiv
p-p:	populationsbezogen-prospektiv
p-r:	populationsbezogen-retrospektiv
RA:	Rezeptorantagonist
RF:	Risikofaktoren
Rö:	Röntgen
RSV:	respiratory-syncytial-virus
SHT:	Schädelhirntrauma
SMEB:	severe myoclonic epilepsy borderline
SMEI:	severe myoclonic epilepsy of infancy
SpO <sub>2</sub> :	partielle Sauerstoffsättigung
STIKO:	Ständige Impfkommission
Supp.:	Suppositorien
V.a.:	Verdacht auf
ZNS:	zentrales Nervensystem

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1 Einleitung</b> .....	<b>10</b>
<b>1.1 Definition „Fieberkrämpfe“</b> .....	<b>10</b>
<b>1.2 Epidemiologie</b> .....	<b>11</b>
<b>1.3 Ätiologie</b> .....	<b>13</b>
1.3.1 Endogene Faktoren.....	13
1.3.1.1 Genetik.....	13
1.3.1.2 Alter.....	14
1.3.1.3 Fieber.....	14
1.3.1.4 Infektionen.....	15
1.3.1.5 Impfung.....	16
1.3.1.6 Perinatale Komplikationen.....	16
1.3.1.7 Psychomotorische Entwicklungsverzögerung.....	17
1.3.2 Exogene Faktoren.....	17
<b>1.4 Risikokalkulation für ersten Fieberkrampf</b> .....	<b>18</b>
<b>1.5 Pathophysiologie</b> .....	<b>18</b>
<b>1.6 Symptomatik</b> .....	<b>18</b>
<b>1.7 Diagnostik</b> .....	<b>20</b>
<b>1.8 Therapie</b> .....	<b>22</b>
1.8.1 Akuttherapie.....	22
1.8.2 Intermittierende Therapie.....	23
1.8.3 Langzeittherapie.....	23
1.8.4 Antipyretische Therapie.....	24
1.8.5 Aufklärung und Beratung.....	24
<b>1.9 Prognose nach Fieberkrampf</b> .....	<b>25</b>
<b>1.10 Rezidivrisiko für einen Fieberkrampf</b> .....	<b>25</b>
1.10.1 Rezidivrisiko.....	25
1.10.2 Semiologie des Fieberkrampfrezidivs.....	25
1.10.3 Risikofaktoren für Fieberkrampfrezidiv.....	26
1.10.3.1 Endogene Risikofaktoren.....	26
1.10.3.1.1 Genetische Faktoren.....	26
1.10.3.1.2 Alter bei erstem Fieberkrampf.....	26
1.10.3.1.3 Perinatale Komplikationen und Entwicklungsverzögerung.....	27

1.10.3.2 Anfallsbezogene Risikofaktoren.....	27
1.10.3.3 Krankheitsbezogene Risikofaktoren.....	27
1.10.3.3.1 Höhe der Körpertemperatur bei erstem Fieberkrampf.....	27
1.10.3.3.2 Fieberdauer vor Anfallsbeginn.....	28
1.10.3.3.3 Höhe der Körpertemperatur bei folgenden Infekten.....	28
1.10.3.3.4 Erregerspektrum folgender Infekte.....	28
1.10.3.3.5 Anzahl febriler Erkrankungen.....	28
1.10.3.4 Exogene Risikofaktoren.....	29
1.10.4 Rezidivrisikokalkulation.....	29
<b>1.11 Risiko für konsekutive Epilepsie.....</b>	<b>31</b>
1.11.1 Epidemiologie.....	31
1.11.2 Risikofaktoren für eine konsekutive Epilepsie.....	32
1.11.2.1 Endogene Risikofaktoren.....	32
1.11.2.1.1 Genetik.....	32
1.11.2.1.2 Alter bei erstem Fieberkrampf.....	32
1.11.2.1.3 Perinatalanamnese.....	32
1.11.2.1.4 Entwicklungsneurologischer Status.....	32
1.11.2.2 Anfallsbezogene Faktoren.....	33
1.11.3 Risikokalkulation für Epilepsie in Folge von Fieberkrämpfen.....	33
1.11.4 Epilepsieformen in Folge von Fieberkrämpfen.....	34
<b>1.12 Morbidität.....</b>	<b>35</b>
<b>1.13 Mortalität.....</b>	<b>36</b>
<b>1.14 Genetisch-determinierte Epilepsiesyndrome mit Fieberkrämpfen.....</b>	<b>37</b>
1.14.1 Dravet-Syndrom.....	37
1.14.2 Generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+).....	38
<b>1.15 Zielsetzung.....</b>	<b>40</b>
<b>2 Patienten und Methoden.....</b>	<b>42</b>
<b>2.1 Patienten.....</b>	<b>42</b>
<b>2.2 Identifizierung der Parameter zur Durchführung der Risikobewertungen.....</b>	<b>42</b>
2.2.1 Literaturrecherche.....	42
2.2.2 Risikofaktoren für einen ersten Fieberkrampf.....	43
2.2.3 Risikofaktoren für rezidivierende Fieberkrämpfe.....	44
2.2.4 Risikofaktoren für Epilepsie.....	45
2.2.5 Risikofaktor für Dravet-Syndrom.....	45

2.2.6 Risikofaktoren für GEFS+.....	45
<b>2.3 Parameter zur Durchführung der Risikobewertungen.....</b>	<b>46</b>
2.3.1 Risikofaktoren für einen ersten Fieberkrampf.....	46
2.3.2 Risikofaktoren für Fieberkrampfrezidiv.....	46
2.3.3 Risikofaktoren für eine Epilepsie.....	46
2.3.4 Risikofaktor für ein Dravet-Syndrom.....	46
2.3.5 Risikofaktoren für GEFS+.....	47
<b>2.4 Erhebung der Parameter.....</b>	<b>47</b>
2.4.1 Anamnestische Daten.....	47
2.4.2 Klinische Daten zum zur Aufnahme führenden Fieberkrampfeignis.....	47
<b>2.5 Statistische Analyse.....</b>	<b>48</b>
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>49</b>
<b>3.1 Patientenkollektiv.....</b>	<b>49</b>
<b>3.2 Anamnestische Daten des Gesamtkollektivs.....</b>	<b>50</b>
3.2.1 Familienanamnese.....	50
3.2.2 Perinatalanamnese.....	51
3.2.3 Weitere anamnestische Daten.....	52
<b>3.3 Anamnese zu früheren Anfallsereignissen.....</b>	<b>53</b>
3.3.1 Anamnese zu afebrilen Krampfanfällen.....	53
3.3.2 Anamnese zum ersten Fieberkrampf bei Rezidivpatienten.....	53
<b>3.4 Klinische Daten zum zur Aufnahme führenden Fieberkrampfeignis.....</b>	<b>54</b>
3.4.1 Patienten mit aktuell erstem Fieberkrampf.....	54
3.4.2 Patienten mit Fieberkrampfrezidiv.....	58
<b>3.5 Klinische Präsentation der Patienten und Verlauf.....</b>	<b>62</b>
3.5.1 Modus der Aufnahme in die Klinik.....	62
3.5.2 Notärztliche Versorgung.....	63
3.5.2.1 Klinische Präsentation der Patienten bei Eintreffen des Notarztes.....	63
3.5.2.2 Therapeutische Maßnahmen des Notarztes.....	63
3.5.3 Stationäre Versorgung.....	64
3.5.3.1 Status bei Aufnahme auf die PIPS.....	64
3.5.3.2 Liegedauer.....	65
3.5.3.3 Therapie.....	66
3.5.3.4 Diagnostik.....	66
<b>3.6 Risikoprofile.....</b>	<b>69</b>



3.6.1 Risikoprofil für ersten Fieberkrampf.....	69
3.6.2 Risikoprofil für Fieberkrampfrezidiv bei Patienten mit erstem Fieberkrampf.....	70
3.6.3 Risikoprofil für Fieberkrampfrezidiv bei Rezidivpatienten.....	71
3.6.4 Risikoprofil für Epilepsie in Folge von Fieberkrämpfen.....	71
3.6.5 Risikofaktor für Dravet-Syndrom.....	72
3.6.6 Risikofaktoren für GEFS+-Syndrom.....	72
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>74</b>
<b>4.1 Patientenkollektiv.....</b>	<b>74</b>
<b>4.2 Erster Fieberkrampf.....</b>	<b>75</b>
<b>4.3 Rezidiv-Fieberkrampf.....</b>	<b>75</b>
<b>4.4 Klinik, Diagnostik und Therapie des aktuellen Fieberkrampfereignisses.....</b>	<b>77</b>
4.4.1 Klinik des aktuellen Anfalls.....	77
4.4.2 Diagnostik im Rahmen des aktuellen Anfalls.....	79
4.4.3 Therapie des aktuellen Anfalls.....	80
<b>4.5 Risikofaktoren.....</b>	<b>81</b>
4.5.1 Initialer Fieberkrampf.....	81
4.5.2 Rezidivierender Fieberkrampf.....	82
4.5.3 Folgeepilepsie.....	82
4.5.4 Dravet-Syndrom.....	83
4.5.5 GEFS+.....	83
<b>4.6 Handreichung für den klinischen Alltag.....</b>	<b>84</b>
<b>4.7 Schlussfolgerung und kritische Anmerkungen zur Studie.....</b>	<b>86</b>
<b>5 Zusammenfassung.....</b>	<b>88</b>
<b>6 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>90</b>
<b>7 Anhang.....</b>	<b>109</b>
<b>7.1 Tabellenverzeichnisse.....</b>	<b>109</b>
<b>7.2 Danksagung.....</b>	<b>117</b>
<b>7.3 Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>118</b>

## 1 Einleitung

### 1.1 Definition „Fieberkrämpfe“

Fieberkrämpfe oder synonym Infektkrämpfe gehören zum Formenkreis der epileptischen Gelegenheitsanfälle und stellen im Kindesalter die häufigste Erscheinungsform zerebraler Anfälle dar (1). Sie treten entsprechend der Definition der International League Against Epilepsy (ILAE) bei Kindern jenseits der Neugeborenenperiode im Rahmen einer fieberhaften Erkrankung auf. Eine Infektion des zentralen Nervensystems (ZNS) sowie Ursachen für akute symptomatische Krampfanfälle (z.B. Hypoglykämie, Elektrolytstörung, Hirntumor) müssen sicher ausgeschlossen sein. Daneben postuliert die ILAE eine bis dato leere Anamnese für unprovokierte Anfälle (inkl. Neugeborenenanfälle) als Diagnosekriterium (2). Die Definition des amerikanischen National Institute of Health (NIH) weicht lediglich in der Altersspanne ab und umfasst Kinder im Alter von drei Monaten bis einschließlich fünf Jahre (3). Von Seiten der American Academy of Pediatrics wird eine Altersspanne von sechs Monaten bis zu 60 Monaten angegeben sowie ein Anfallsgeschehen bei Temperaturen  $\geq 38,0$  °C, unabhängig von der Messmethode, ohne Hinweis auf eine Infektion des ZNS (4). In der S2-Leitlinie zu den diagnostischen Prinzipien bei Epilepsien im Kindesalter der Gesellschaft für Neuropädiatrie findet sich folgende Definition: „Ein Fieberkrampf ist ein epileptischer Anfall jenseits des ersten Lebensmonats, der in Verbindung mit einer fieberhaften Erkrankung auftritt, und nicht durch eine ZNS-Infektion verursacht ist. Anfälle symptomatischer Genese, vorausgehende Neugeborenenanfälle und afebrile Anfälle sind Ausschlusskriterien“ (5).

Eine klinisch-praktisch orientierte Definition liefern von Rhein und Knuf. Die Diagnose Fieberkrampf wird demnach gestellt, wenn bei Körpertemperaturen über 38,0 °C ein cerebraler Anfall auftritt, das Kindesalter zwischen sechs Monaten und sechs Jahren liegt und Infektionen des ZNS, akute metabolische Entgleisungen sowie afebrile Krampfanfälle in der Eigenanamnese ausgeschlossen wurden (6).

Von einem Fieberkrampfrezidiv spricht man bei Auftreten eines weiteren Anfalls im Verlauf derselben fieberhaften Erkrankung mindestens 24 Stunden nach dem Erstanfall und bei Auftreten eines weiteren Anfalls im Rahmen späterer fieberhafter Erkrankungen (5).

Ein Status epilepticus ist entsprechend der ILAE gekennzeichnet durch persistierende bzw. serielle Anfälle mit fehlender zwischenzeitlicher neurologischer Erholung bei einer Gesamtdauer

> 30 Minuten (2, 6, 7). Eine aktuelle Definition gibt keine Anfallsdauer mehr vor, sondern definiert einen Status als einen Anfall, der länger persistiert, als gleichartige Anfälle im Durchschnitt (8).

## **1.2 Epidemiologie**

Der Fieberkrampf stellt in der Pädiatrie den häufigsten Notfall dar und gilt als häufigster Einsatzgrund für einen großstädtischen Notarzt bei Kleinkindern (9). Fieberkrämpfe zeigen in ihrer Inzidenz- und Prävalenzverteilung regionale Unterschiede. Für die USA sowie für westeuropäische Länder werden Inzidenzen für einen ersten Fieberkrampf bis zum Alter von fünf Jahren von 2-5% angegeben (10-13). Für den asiatischen Raum wird eine Gesamtinzidenz von 6% mit einer Spannbreite von 7-14% angegeben (14-16). Eine detaillierte Darstellung zu Prävalenzen und Inzidenzen liefert Tabelle 1.

Tabelle 1: Internationale Prävalenz (P)- und Inzidenzverteilung (I) von initialen Fieberkrämpfen modifiziert nach Hauser und Tsuboi (mit L.J.: Lebensjahre; k.A.: keine Angabe) (11, 17).

Inzidenz (I) Prävalenz (P)	Land	Population	Alter	Quelle
<b>Amerika</b>				
5% (P)	USA	2064	8.-9. LJ.	Rose et al. 1973 (18)
5% (P)	USA	2109	7.-8. LJ.	Gates 1972 (19)
4% (P)	USA (Farbige)	k.A.	bis 7. LJ.	Nelson & Ellenberg 1978 (20)
4% (I)	Chile	k.A.	k.A.	Gracia et al. 1990; Hauser 1994 (11, 21)
4% (P)	Chile	2104	9. LJ.	Chiofalo et al. 1979 (22)
3% (P)	USA (Weiße)	k.A.	bis 7. LJ.	Nelson & Ellenberg 1978 (20)
2% (P)	USA	k.A.	bis 5. LJ.	Hauser & Kurland 1975 (23)
2% (P)	USA	19.500	5.-6. LJ.	Van den Berg & Yerushalmy 1969 (24)
2% (P)	USA	7039	8.-9. LJ.	Meighan et al 1976 (25)
2% (P)	USA	4023	6.-16. LJ.	Baumann et al. 1978 (26)
1% (P)	USA	5467	6.-16. LJ.	Baumann et al. 1977 (27)
1% (I)	Mexiko	k.A.	k.A.	Hauser 1994; Hauser & Hesdorffer 1990 (11, 28)
<b>Europa</b>				
7% (I)	Finnland	1287	4. LJ.	Sillanpaa et al. 2008 (29)
4% (P)	Israel	500	33 Monate	Costeff 1965 (30)
4% (P)	Niederlande	3570	6. LJ.	Offringa et al. 1991 (31)
3% (P)	Großbritannien	896	1. LM. - 5. LJ.	Miller et al. 1960 (32)
3% (P)	Dänemark	20.588	3. LM. - 5. LJ.	Norgaard et al. 2009 (33)
3% (P)	Großbritannien	5000	15. LJ.	Cooper 1965 (34)
2% (P)	Großbritannien	15.496	11. LJ.	Ross et al. 1980 (35)
2% (P)	Großbritannien	13.135	bis 5. LJ.	Verity et al. 1985a (13)
2% (P)	Großbritannien	39.500	alle	Pond et al. 1960 (36)
1% (I)	Schweden	15.284	bis 5. LJ.	Heijbel et al. 1980a (37)
0,2% (P)	Schweden	52.252	0.-15. LJ.	Blom et al. 1978 (38)
0,1% (P)	Italien	5970	bis 18. LJ.	Rossi et al. 1979 (39)
<b>Asien</b>				
10% (P)	Japan	543	3. LJ.	Tsuboi 1984 (17)
10% (I)	Indien	1192	8.-12. LJ.	Hackett et al. 1997 (40)
9% (P)	Japan	1075	3. LJ.	Yoshimizu 1972 (41)
8% (P)	Japan	17.044	3. LJ.	Tsuboi 1984 (17)
2% (I)	Taiwan	10.460	3. LJ.	Huang et al. 1999 (42)
2% (P)	China	63.195	bis 4. LJ.	Fu et al. 1987 (43)
1% (I)	China	63.195	bis 4. LJ.	Fu et al. 1987 (43)
0,4% (I)	China	31.700	bis 6. LJ.	Chung et al. 2006 (44)
0,4% (P)	Arab	5353	bis 6. LJ.	Al Rajeh et al. 2001 (45)
<b>Australien/Ozeanien</b>				
15% (P)	Guam	200	10. LJ.	Stanhope et al. 1972 (16)
14% (P)	Guam	6967	11. LJ.	Mathai et al. 1968 (15)
14% (P)	Guam	580	0-14. LJ.	Lessell et al. 1962 (14)
9% (P)	Guam	200	5. LJ.	Stanhope et al. 1972 (16)
4% (P)	Guam	1350	alle	Lessell et al. 1962 (14)

Die Variabilität zwischen den Regionen lässt sich im Wesentlichen durch methodische Aspekte sowie durch genetische Einflüsse erklären. Meist handelt es sich um retrospektiv erhobene Daten, wodurch das tatsächlich vorliegende Risiko im Vergleich zu prospektiv erhobenen Daten unterschätzt wird (1). Tsuboi beschreibt eindrücklich den Einfluss der angewendeten Erhebungsmethode. Er gibt in Bezug auf die Prävalenz von fieberassoziierten Anfällen Werte von 2,7% (Spannweite: 1,5-4,8%) bei Fragebogenerhebung, von 4,3% (Spannweite: 0,1-14%) bei Durchsicht von Krankenakten und Berichten von Allgemeinmedizinern sowie von 8,1% (Spannweite: 2,5-15%) bei klinisch-diagnostischen Studien an (17).

### **1.3 Ätiologie**

#### **1.3.1 Endogene Faktoren**

##### **1.3.1.1 Genetik**

Insgesamt wird für das Auftreten von Fieberkrämpfen eine multifaktorielle Ätiologie postuliert. So gehen Kjeldsen et al. nach biometrischen Modelluntersuchungen an 11.872 Zwillingspaaren davon aus, dass zu 70% genetische und zu 30% andere individuelle endo- und exogene Faktoren eine Rolle spielen (46). Zwillings- und Familienstudien konnten die Bedeutung genetischer Faktoren für das Auftreten von fieberassoziierten Anfällen zeigen (47-51). So steigert eine familiäre Belastung für febrile Anfälle oder Epilepsie das Risiko für Fieberkrämpfe im Vergleich zur Normalbevölkerung signifikant (52-57). Bei positiver Familienanamnese unter erstgradig verwandten Personen wird das allgemeine Fieberkrampfrisiko mit 7-10% angegeben (58-61). Bethune et al. geben ein Odds Ratio für einen ersten Fieberkrampf bei positiver Familienanamnese einer erstgradig verwandten Person von 4,53 und bei zwei erstgradig Verwandten von 20,6 an. Mit betroffenen zweitgradig Verwandten beträgt die Odds Ratio 3,56. Das Risiko steigt hierbei mit zunehmender Anzahl Betroffener weiter an (53). In Zwillingsstudien weisen monozygote Zwillinge im Vergleich zu dizygoten Zwillingen eine höhere Konkordanz bzgl. Fieberkrämpfen auf (47-49, 51, 57). Van Esch und Mitarbeiter geben für Geschwister von Kindern mit rezidivierenden Fieberkrämpfen ebenfalls ein erhöhtes Fieberkrampfrisiko bis zum sechsten Lebensjahr von 16% an. Sind auch die Eltern betroffen, zeigen die Geschwister ein 25%iges Risiko für Fieberkrämpfe (61).

Die Bedeutung genetischer Faktoren wird zusätzlich belegt durch signifikante Unterschiede in Prävalenz und Inzidenz von Fieberkrämpfen in unterschiedlichen geographischen Regionen

(siehe Tabelle 1) (62, 63).

Bislang ist noch kein definitiver Erbgang identifiziert worden (6, 57, 64). Es gelang aber Verbindungen zwischen sechs Genloki und Fieberkrämpfen herzustellen (54, 57, 65, 66). Es fallen hierunter Mutationen an Genen für Natriumionenkanäle, GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren sowie für Interleukine (67). Favorisiert wird für die Mehrzahl der Fieberkrämpfe ein polygener Vererbungsmodus (62, 63). Bei idiopathischen Epilepsien entfallen ca. 99% aller Gendefektnachweise auf das Natriumkanalprotein SCN1A, wohingegen sich nur bei 1-3% der Patienten mit Fieberkrampf hier eine Mutation nachweisen lässt (68, 69). Es zeigen sich allerdings Hinweise darauf, dass bei Fieberkrämpfen ein spezifischer Polymorphismus im SCN1A-Gen von Bedeutung sein könnte (69, 70). Daneben konnten autosomal-dominante Erbgänge für einzelne Familienstammbäume und vereinzelt bei Personen mit multiplen rezidivierenden Fieberkrämpfen ( $\geq 3$ ) nachgewiesen werden (56, 62, 71, 72). Auch autosomal-rezessive Vererbungsmodi werden diskutiert (64).

#### **1.3.1.2            Alter**

Die Korrelation zwischen Alter und Auftreten von Fieberkrämpfen wird im Zusammenhang mit dem sich entwickelnden kindlichen Gehirn gesehen (73, 74). Mit einem Maximum im zweiten Lebensjahr (18. Lebensmonat) treten Fieberkrämpfe in der Mehrzahl zwischen dem sechsten Lebensmonat und dem vierten Lebensjahr auf (75, 76). Mit steigendem Alter sinkt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Fieberkrampfes. Nur in 6-15% der Fälle sind die Patienten älter als vier Jahre, selten werden Fieberkrämpfe bei Patienten im Alter zwischen sechs und acht Jahren beschrieben (57, 77-79).

#### **1.3.1.3            Fieber**

Nach der American Academy of Pediatrics wird eine Temperatur  $\geq 38,0$  °C im Rahmen des Anfallsgeschehen als ein Teil der Voraussetzungen für einen Fieberkrampf gesehen (4). Offringa und Kollegen definieren ebenso eine Temperatur  $\geq 38,0$  °C als notwendig (80). Nach Baulac et al. liegt der klassische Temperaturbereich für einen Fieberkrampf zwischen 38,0-40,0 °C (81). Waltz gibt bei 75% der Kinder mit fieberassozierten Anfällen eine Körpertemperatur von über 39,0 °C an und Freedman und Powell geben eine Durchschnittstemperatur von 39,8 °C an (79, 82). Die Temperatur ist hierbei im Vergleich zu Kontrollgruppen mit ähnlicher fieberhafter

Infektion höher (52, 57). Bei Berg et al. verdoppelt sich ab einer Körpertemperatur von  $\geq 101$  °F (38,3 °C) pro weiteres 1 °F (ca. 0,6 °C) das Risiko für einen Fieberkrampf (52).

Ein Fieberkrampf kann zu jedem Zeitpunkt einer fieberhaften Erkrankung - also initial vor oder während des Anstiegs, auf dem Höhepunkt und bei oder nach Abklingen des Fiebers auftreten (6, 64, 83). In 25-50% der Fälle ist der Fieberkrampf das erste Symptom der fieberhaften Erkrankung (79, 82). Bei 21% der betroffenen Kinder tritt der Fieberkrampf innerhalb der ersten Stunde nach Fieberbeginn auf, bei 57% der Kinder zwischen der zweiten bis zur 24. Stunde und bei 22% erst nach mehr als 24 Stunden (84). Die Annahme, dass die Geschwindigkeit des Temperaturanstiegs für das Auftreten von Fieberkrämpfen entscheidend ist, konnte bis dato nicht belegt werden (85, 86).

Es gilt also in der Diagnosestellung die Empfehlung von Armon et al., die davon ausgehen, dass die Diagnose „Fieberkrampf“ - unabhängig von der gemessenen Temperatur - gestellt werden kann, wenn die Anamnese, das Anfallsgeschehen und die klinische Untersuchung keinen Zweifel an der Diagnose lassen (87). In diesem Zusammenhang findet auch das Synonym „Infektkrampf“ Verwendung.

#### **1.3.1.4 Infektionen**

Fieberkrämpfe können im Rahmen bakterieller und viraler Infekte auftreten, meist handelt es sich um eine virale Erkrankung (86% der Fälle) (6, 63). In einer Vielzahl der Fälle werden Erreger für Infektionen des oberen Respirationstraktes gefunden (88). Wichtige Erreger mit starker Assoziation zu febrilen Krampfanfällen sind HHV-6, HHV-7, Influenza A, Parainfluenza, Rotavirus sowie Adenovirus, Respiratory-Syncytial-Virus und Metapneumovirus (89-101).

Fieberkrämpfe zeigen in mehreren Untersuchungen eine saisonale Häufung im Winter und gegen Ende des Sommers (102-106). Tabelle 2 zeigt das infektiöse Erkrankungsspektrum bei pädiatrischen Patienten mit Fieberkrampf.

Tabelle 2: Verteilung der Infektionskrankheiten bei Fieberkrampf nach Trainor et al., Nelson und Ellenberg und Callegaro et al. (20, 107, 108).

Erkrankung	Trainor et al. (2001) (108) (n=455)	Nelson & Ellenberg (1978) (20) (n=1706)	Callegaro et al. (2009) (107)	
			(n=169)	(n=314)
Virale Syndrome	5%	-	38%	32%
Influenza	-	1,4%	-	-
Infektion der oberen Atemwege	12%	38%	19%	23%
Otitis media	33%	23%	-	-
Pharyngigits	-	-	15%	20%
Bronchiolitis	1%	-	-	-
Pneumonie	5%	15%	4%	4%
Gastroenteritis (akut)	2%	7%	5%	4%
Harnwegsinfektionen	3%	-	2%	2%
Varizellen	2%	-	-	-
Exanthema subitum	-	5%	-	-
Fever of unknown origin	-	-	17%	14%
Sonstige	-	12%	1%	0%

### 1.3.1.5 Impfung

Eine Fieberentwicklung nach Impfungen wird als weiterer, jedoch sehr seltener Auslöser von Fieberkrämpfen angeführt (109, 110). Für Impfungen gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis kann eine relative Risikoerhöhung für einen Fieberkrampf von 5,7 für den Tag der Impfung selbst registriert werden. Die Impfungen gegen Mumps, Masern und Röteln zeigen einen Risikoanstieg um das 2,8fache für den Zeitraum von acht bis 14 Tagen nach Impfung (109). Klein et al. zeigen, dass sich das Risiko für Fieber und Fieberkrämpfe nach Impfung bei Verwendung eines Vierfachimpfstoffes gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen im Vergleich zu einer Dreifachimpfung plus separater Impfung gegen Varizellen verdoppelt (111). Eine Impfung per se ist nicht mit einem erhöhten Risiko für weitere afebrile bzw. febrile Krampfanfälle oder neurologische Spätfolgen bei Kindern mit stattgehabten Fieberkrämpfen assoziiert (109).

### 1.3.1.6 Perinatale Komplikationen

Eine komplizierte Perinatalanamnese stellt in einigen Studien einen weiteren Risikofaktor dar (94, 112). Sie umfasst z.B. Eklampsie, prolongierte Austreibungsphase, neonatale Asphyxie, Nabelschnurumschlingungen oder einen behandlungsbedürftigen Ikterus. Als Parameter für peripartale Komplikationen wird häufig ein „postpartaler Krankenhausaufenthalt von  $\geq 28$  Tagen“ angegeben (53, 113). Frühgeburtlichkeit ( $< 37+0$  SSW) sowie ein niedriges Geburtsgewicht ( $<$



2000 g oder  $\leq 2500$  g) werden von einigen Autoren ebenso als Risikofaktoren angesehen (114-116).

### **1.3.1.7 Psychomotorische Entwicklungsverzögerung**

Als weiteren isolierten Risikofaktor geben einige Autoren eine neurologische Entwicklungsverzögerung an (53, 57, 94). Diese umfasst hierbei nach Bethune et al. von den Eltern beobachtete Defizite (53). Fetveit sieht hier jedoch keine kausale Verbindung zu fieberassoziierten Anfällen (54). Entgegen früheren Definitionen widerspricht in der aktuellen ILAE- und NIH-Definition das Vorliegen einer psychomotorischen Entwicklungsverzögerung nicht der Diagnose „Fieberkrampf“ (2, 3, 57).

### **1.3.2 Exogene Faktoren**

Eine Verbindung zwischen pränatalem maternalem Nikotin-, Alkohol- und Koffeinkonsum und Fieberkrämpfen wurde von Vestergaard et al. im Rahmen zweier Kohortenstudien untersucht. Ein leichter, aber nur in einer der beiden Studien signifikanter Risikoanstieg konnte für die Exposition mit  $\geq 10$  Zigaretten/Tag gezeigt werden (116). Eindeutigere Ergebnisse zeigen sich hierfür bei Berg et al. und Cassano et al., welche eine Risikozunahme für febrile Anfälle bei Nikotinbelastung um das Doppelte sowie eine zusätzliche konstante Risikozunahme mit zunehmender Anzahl an konsumierten Zigaretten beschreiben (52, 117). Vestergaard et al. konnten keinen Zusammenhang zwischen mütterlichem Alkohol- und Koffeinkonsum und Fieberkrämpfen zeigen (116). Vahidnia et al. berichten dagegen von einer 30%igen Risikozunahme für febrile Anfälle bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft rauchten und Alkohol konsumierten (118). Weiter zeigen sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen kindlichen febrilen Anfällen und chronischen, mütterlichen Erkrankungen, unterschiedlichen Geburtsmodi, wie Sectio oder Vakuumextraktion und geburtshilflichen Anästhesieverfahren (29, 55).

Der Besuch eines Kindergartens, einer Tagespflege bzw. eines Kinderhorts stellt ebenfalls einen Risikofaktor für einen ersten Fieberkrampf dar (63, 94). Bethune definiert hierbei den Besuch einer Betreuungseinrichtung an  $\geq 20$  Stunden/Woche als einen signifikanten Risikofaktor (53).

#### 1.4 Risikokalkulation für ersten Fieberkrampf

Betrachtet man folgende vier Risikofaktoren: positive Familienanamnese (erst- und zweitgradig), postpartaler Krankenhausaufenthalt größer 30 Tage, Entwicklungsverzögerung sowie Besuch einer Tagespflege ( $\geq 20$  Stunden/Woche), besteht bei Kindern mit mehr als einem Risikofaktor eine Wahrscheinlichkeit von 28% einen Fieberkrampf zu entwickeln (53, 57, 86). Das absolute Risiko in der aufgeführten Studie, bei einer angenommenen Inzidenz von 4%, zeigt für den Besuch einer Tagesstätte ein Risiko von 6,6% einen Fieberkrampf zu erleiden. Bei Fieberkrämpfen unter erstgradig Verwandten zeigt sich bei einem betroffenen Verwandten ein Risiko von 9,6% und bei zwei betroffenen Verwandten ein Risiko von 32,5% einen Fieberkrampf zu erleiden. Unter zweitgradig Verwandten zeigt sich ein Risiko von 7,7%. Für eine verlangsamte Entwicklung wird ein absolutes Risiko von 10,3% angegeben und ein postpartaler Krankenhausaufenthalt  $\geq 28$  Tage zeigt ein Risiko von 11,6% (53). Der Vergleich mit risikofaktorenlosen Kindern, zeigt eine Risikoerhöhung um das sechs- bis siebenfache (63).

Es zeigt sich allerdings in Populationsstudien, dass mindestens 50% der Kinder mit Fieberkrämpfen keinen dieser Risikofaktoren aufweisen (57, 58).

#### 1.5 Pathophysiologie

Der exakte Pathomechanismus des Fieberkrampfes ist noch weitgehend ungeklärt (94, 118, 119). Nach Dubé et al. sind auf Grund von Human- und Tierstudien genetische Faktoren, eine gesteigerte Gehirntemperatur (Hyperthermie), Fiebermediatoren (z.B. IL-1 $\beta$ ) sowie eine hyperthermiebedingte Hyperventilation und Alkalose bedeutende Erklärungsmodelle (67, 120). Neuere klinische und experimentelle Studien zeigen, dass bei Fieberkrämpfen die Immunantwort eine übergeordnete Rolle spielt (121-127). Demnach zeigen sich bei Patienten mit Fieberkrämpfen erhöhte Plasmawerte (IL-1-RA/IL-1 $\beta$ -Ratio und IL-6-Spiegel) bzw. erhöhte Liquorwerte für inflammatorische Zytokine und Neopterin (128-130).

#### 1.6 Symptomatik

Fieberkrämpfe weisen eine ausgeprägte Heterogenität auf (6, 81). Prinzipiell unterscheiden sie sich in der klinischen Präsentation nicht von afebrilen zerebralen Anfällen. Im Allgemeinen lassen sich Fieberkrämpfe einteilen in einen einfachen (ca. 80%) und einen komplexen Typ (ca. 20%) (57, 63). Der einfache Fieberkrampf stellt sich als generalisierter, meist tonisch-klonischer

Anfall ohne fokale Zeichen dar, der weniger als 15 Minuten andauert, spontan sistiert und keine Wiederholung innerhalb der folgenden 24 Stunden zeigt. Ein komplexer Fieberkrampf dagegen liegt vor, wenn eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt ist: Anfall mit fokaler Symptomatik, Anfallsdauer länger als 15 Minuten, postiktale Persistenz eines neurologischen Defizits oder wiederholtes Auftreten innerhalb von 24 Stunden (57, 75, 131-134). Eine modifizierte Übersicht über die Klassifikation von Fieberkrämpfen nach Mühe et al., Fetveit und Bonfert, Fetveit sowie von Rhein und Knuf zeigt Tabelle 3 (4, 6, 54, 63).

Tabelle 3: Einfache und komplexe Fieberkrämpfe nach Mühe et al., Fetveit, Heinen & Bonfert sowie von Rhein & Knuf (4, 6, 54, 63).

Einfacher Fieberkrampf (ca. 80%)	Komplexer Fieberkrampf (ca. 20%)
Dauer < 15 Minuten (selbstlimitierend)	Dauer > 15 Minuten
Keine Wiederholung innerhalb von 24 Stunden	Wiederholung innerhalb von 24 Stunden bzw. Anfallsserien
Postiktal unauffälliger neuropädiatrischer Status	Postiktale Parese bzw. neurologische Defizite
Generalisierte, tonisch-klonische oder atone Anfälle	Fokale Anfälle (mit/ohne Generalisierung)

Einige Autoren rechnen den einfachen Fieberkrämpfen auch Anfallsserien zu, wenn sich das Kind zwischen den Anfällen unauffällig präsentiert und die Serie innerhalb von 30 Minuten spontan sistiert. Anfallsserien, die länger als 30 Minuten andauern, werden den komplexen Fieberkrämpfen zugeordnet (6).

Der einfache Fieberkrampf manifestiert sich in 80-85% der Fälle als generalisiert tonisch-klonischer Anfall, kann aber auch in isoliert tonischer (13%) bzw. atonischer (3%) Form oder als Absence auftreten (6, 63, 135, 136). Fokale Symptome komplexer Anfälle können z.B. fokales tonisches, klonisches oder atonisches Anfallsmuster, Halbseitensymptomatik und diskrete Kopf- oder Blickwendungen sein (67). Nach komplexen Fieberkrämpfen, v.a. nach prolongierten Anfällen (> 20 bis 30 Minuten), kann eine sogenannte Todds-Parese auftreten. Es handelt sich hierbei um eine postiktale Halbseitenlähmung, die immer eine weiterführende Diagnostik über die Verdachtsdiagnose Fieberkrampf hinaus erfordert (94).

Der einfache Fieberkrampf dauert im Durchschnitt zwei bis drei Minuten an. Per definitionem dauern komplexe Fieberkrämpfe länger als 15 Minuten an, wobei mit zunehmender Krampfdauer das Risiko für den Übergang in einen febrilen Status epilepticus steigt (94, 135). Letzterer betrifft 5% der Kinder mit febrilen Anfällen (112).

Unabhängig vom Fieberkrampftyp fällt die Mehrheit der Patienten postiktal in einen Schlaf (94).

## 1.7 Diagnostik

Die Diagnose Fieberkrampf wird an Hand anamnestischer sowie klinisch-neurologischer Untersuchungsbefunde gestellt (135). Ziel der Anamnese und Untersuchung ist die Bestimmung der Fieberursache und der Ausschluss einer anderen Ursache als Fieber für den Anfall. Die Diagnose für einen einfachen Fieberkrampf kann nach Heinen und Bonfert bei entsprechender Klinik, geklärtem Fokus und einem Alter > 18 Monate gestellt werden (137).

Im Rahmen der Anamnese sollte der Schwerpunkt nach Heinen und Bonfert auf den Aspekten des Alters (1-72 Monate bei einem Häufigkeitsmaximum um den 18. Lebensmonat), der Anfallsbeschreibung, der Infekt- und Fieberanamnese, der bisherigen Therapie bzw. Medikamentenanamnese sowie der Vorgeschichte (Entwicklungsanamnese, frühere Anfälle, Vorerkrankungen, Perinatalanamnese, Familienanamnese) liegen (137). Die klinische Untersuchung orientiert sich einerseits am allgemeinpädiatrischen Status mit Infektfokussuche sowie andererseits am neuropädiatrischen Status mit Schwerpunkt auf akuten meningealen Zeichen, neurologischem Defizit und dem postakuten Entwicklungsstand. Der klinische Verlauf ist i.d.R. unproblematisch und zeigt eine vollständige Erholung innerhalb von ein bis zwei Stunden (137).

Nach den Handlungsempfehlungen der American Academy of Pediatrics besteht bei einfachen Fieberkrämpfen keine Notwendigkeit für eine routinemäßige Blutentnahme (Serumelektrolyten, Kalzium, Phosphat, Magnesium, Blutzucker oder Blutbild) (4, 37, 138-140). Ist der Infektfokus klinisch nicht eindeutig verifizierbar, sollte die Akut- bzw. Primärdiagnostik neben dem Blutbild, das C-reaktive Protein (CRP), eine Blutgasanalyse (BGA), den Blutzucker (BZ), die Elektrolyte (inkl. Kalzium und Magnesium), eine Blutkultur und einen Urinstix umfassen (6, 134, 137). Als Differenzialdiagnosen sollten nach Abgrenzung gegenüber den Ausschlussdiagnosen auch ein febriler Myoklonus, eine febrile Synkope oder Schüttelfrost in Betracht gezogen werden (63, 94).

Zum Ausschluss einer Infektion des ZNS, sollte bei Kindern jünger als zwölf Monaten immer eine Lumbalpunktion (LP), durchgeführt werden, insbesondere bei lang anhaltender postkonvulsiver Schläfrigkeit (134). Hierbei sollte die Routine-Chemie sowie eine mikrobiologische Untersuchung erfolgen (137). Bei Kindern zwischen zwölf und 18 Monate ist eine LP dringend

zu erwägen (63, 94, 134). Von Seiten der American Academy of Pediatrics kann bei dokumentierter Immunisierung gegenüber *Haemophilus influenzae* Typ B sowie gegenüber Pneumokokken ggf. auf eine LP verzichtet werden, wenn das Kind zwischen sechs und zwölf Monaten alt ist (4). Eine LP sollte erwogen werden, wenn es sich um einen komplexen Fieberkrampf handelt oder eine vorausgehende Antibiotikagabe mögliche Symptome einer Meningitis verschleiern könnte (4, 134, 137). Ist eine Enzephalitis bzw. Meningitis klinisch wahrscheinlich, d.h. zeigen sich eine Nackensteifigkeit (Cave: nicht valide < 12-24 Monate), ein positives Brudzinski- und/oder ein positives Kernig-Zeichen, ein reduzierter Allgemeinzustand und Bewusstseinsstörungen, dann ist in jedem Alter eine LP indiziert, sofern keine Kontraindikationen vorliegen (4, 63, 94, 134, 137). Weitere Warnzeichen, insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern, stellen eine hervorgehobene bzw. pulsierende Fontanelle, Trinkfaulheit, Irritabilität bzw. Erbrechen sowie Petechien dar (137, 141). Bei Verzicht auf eine LP sollte ein engmaschiges klinisches Monitoring erfolgen (134). Die Diagnose Fieberkrampf kann in diesem Kontext bei geklärtem Fokus, einer unauffälligen LP, einem stabilen Allgemeinzustand sowie einer vollständigen neurologischen Erholung gestellt werden (137).

Eine Elektroenzephalographie (EEG) ist bei einfachen Fieberkrampfanfällen nicht erforderlich (4, 94, 135). Bei ansonsten gesundem, neurologisch unauffälligem Kind kann nach einem ersten komplexen Fieberkrampf ein EEG in Erwägung gezogen werden. Bei Kindern mit rezidivierenden (komplexen) Anfällen und/oder dem zusätzlichen Auftreten von Anfällen ohne Fieber ist ein EEG indiziert. Die Untersuchung sollte frühestens zehn Tage nach stattgehabtem Anfall erfolgen, da zu einem früheren Zeitpunkt persistierende postiktale Veränderungen die Beurteilung beeinträchtigen (6, 134, 137). Eine zügige EEG-Diagnostik ist nur angezeigt, wenn der V.a. eine (Herpes-)Enzephalitis besteht – vorrangig sind in diesem Fall aber rascher Therapiebeginn, infektiologische und radiologische Diagnostik (134).

Bildgebende Verfahren wie craniale Computertomographien (cCT), Magnetresonanztomographien (cMRT) und Sonographien sind bei Patienten mit einfachen und komplexen Fieberkrämpfen im Allgemeinen nicht indiziert. Sie sind nur bei entsprechendem Verdacht auf das Vorliegen einer intrakraniellen Pathologie (erhöhter Kopfumfang, Entwicklungsverzögerungen, persistierende fokale-neurologische Auffälligkeiten, Bewusstseinsstörungen), bei Verdacht auf eine Kindesmisshandlung bzw. ein Schädelhirntrauma, bei häufig rezidivierenden Fieberkrämpfen oder zusätzlichem Auftreten afebriler Anfälle gerechtfertigt (4, 57, 86, 134, 135, 137, 142, 143).

## 1.8 Therapie

### 1.8.1 Akuttherapie

Primärziel der Erstversorgung bei einem febrilen Krampfanfall ist die Sicherung der Atemwege sowie der Schutz des Kindes vor Verletzungen (6). Die Akuttherapie verfolgt des Weiteren die Unterbrechung des cerebralen Anfalls und damit die Vermeidung eines prolongierten Anfalls, wodurch die Gefahr für einen Status epilepticus reduziert wird. Eine medikamentöse Anfallsunterbrechung sollte bei einer Anfallsdauer über drei bis fünf Minuten erfolgen. Als Firstline-Medikamente kommen Diazepam rektal (< 15 kg: 5 mg bzw. bei > 15 kg: 10 mg), Lorazepam buccal (< 5 kg: 0,5 mg, 5 -10 kg: 1 mg, > 10 kg: 2 mg) oder Midazolam nasal (0,3 mg/kg/ED) oder buccal (0,5 mg/kg/ED) zur Anwendung (6, 9, 134, 144, 145). Diese Notfallmedikamente können auf Grund der einfachen Applikationsart von Betreuungspersonen verabreicht werden. Ein Notfallmedikament sollte zu Hause bzw. in besuchten Betreuungseinrichtungen vorgehalten werden, wenn ein hohes Rezidivrisiko oder eine Neigung zu prolongierten oder in einer Fieberepisode rezidivierenden Fieberkrämpfen besteht. Auch ein fehlender rascher Zugang zu angemessener medizinischer Versorgung kann eine Indikation zum Vorhalten eines Notfallmedikamentes darstellen (146-148). Bei bestehendem intravenösen Zugang wird die Anwendung eines Benzodiazepins empfohlen: Diazepam (0,25-0,5 mg/kg/ED), Lorazepam (0,05-0,1 mg/kg/ED) oder Midazolam (0,1 mg/kg/ED) (137).

Bei Anfallspersistenz, trotz ausgereizter Dosierung der o.g. Medikamente, ist der Einsatz weiterer Antikonvulsiva wie z.B. Clonazepam (0,02 mg/kg/ED i.v./i.o.), Levetiracetam (20 mg/kg/ED i.v.), Phenobarbital (15 mg/kg/ED i.v. über 10 Min.) und Valproat (20 mg/kg/ED i.v.) oder einer Propofolkurznaarkose möglich (6, 9, 135, 149, 150).

Weitere Maßnahmen in der Akutversorgung sind die antipyretische Therapie via physikalischer und medikamentöser Maßnahmen (134, 151). Diese antipyretischen Maßnahmen finden bei Bedarf einerseits bei prolongierten Fieberkrämpfen, als auch bei einem abgelaufenen Fieberkrampf statt. Im Rahmen der medikamentösen Antipyrese werden überwiegend Paracetamol Suppositorien oder orale Darreichungsformen (< 1. LJ.: 125 mg, 1.-5. LJ.: 250 mg, > 6. LJ.: 500 mg alle 6 Std. bzw. p.o.: 10-15 mg/kg/ED alle 6 Std. bzw. i.v. 10-15 mg/kg/ED alle 6-8 Std. [max.: 60 mg/kg/d]), Ibuprofen Supp. oder oral (2,5-10 mg/kg/ED [max. 600 mg/ED] alle 6-8 Std. p.o.) und Metamizol per os oder intravenös (10 mg/kg/ED alle 4-6 Std. p.o./i.v.) verwendet (137).

Die erweiterten Maßnahmen bei abgelaufenem Fieberkrampfgeschehen konzentrieren sich auf die Überwachung, Aufklärung, Kontrolluntersuchungen sowie Notfallmaßnahmen bei Rezidiv. Die Überwachung setzt sich hierbei zusammen aus der Beobachtung mit der Fragestellung nach rascher und vollständiger Erholung sowie dem Monitoring (137).

### **1.8.2 Intermittierende Therapie**

Eine intermittierende prophylaktische Therapie mit Diazepam (orale oder rektale Applikation) im Rahmen fieberhafter Erkrankungen senkt das Risiko für weitere Fieberkrämpfe (137, 152, 153). Da der Nutzen einer intermittierenden Diazepam-Therapie aber nicht im Verhältnis zu den Nebenwirkungen (z.B. Lethargie, Schläfrigkeit, Ataxie) steht, ist eine prophylaktische antikonvulsive Therapie bei Kindern mit Fieberkrämpfen im Allgemeinen nicht indiziert (146, 147, 151, 154, 155). Es zeigt sich in einem Cochrane Review aus dem Jahr 2012, dass es keine bedeutenden Vorteile für eine intermittierende Gabe von Diazepam (oral und rektal), Phenytoin, Phenobarbital, Valproat oder Pyridoxin gibt. Gleichzeitig zeigen sich aber in bis zu einem Drittel der Fälle unerwünschte Nebenwirkungen (156). Nur in Einzelfällen sollte eine intermittierende Therapie mit dem Ziel das Rezidivrisiko zu senken in Betracht gezogen werden. Dazu zählt eine niedrige Krampfschwelle im Rahmen von Fieber, ein hohes Rezidivrisiko, die Neigung zu prolongierten Fieberkrämpfen, vorangegangene wiederholte Fieberkrämpfe im Rahmen einer Fieber-Episode oder ausgeprägte (elterliche) Ängstlichkeit vor einem erneuten Anfall (137, 146, 147). Hierbei gilt aber zu bedenken, dass ein Fieberkrampf auftreten kann, bevor das Fieber erkannt wird und Diazepam Symptome einer ZNS-Erkrankung verschleiern kann (155). Die deutsche Leitlinie ermöglicht eine „intermittierende Kurzzeitprophylaxe während der Fieberperiode (längstens zwei Tage)“ wenn ein erhöhtes Rezidivrisiko (mehr als zwei Fieberkrämpfe, Alter jünger ein Jahr, positive Familienanamnese für Fieberkrämpfe sowie komplexe Fieberkrämpfe) besteht. In diesem Fall kann Diazepam rektal 0,5 mg/kg alle zwölf Stunden oder Diazepam oral in einer Dosierung von 0,33 mg/kg alle 8 Stunden verabreicht werden (134).

### **1.8.3 Langzeittherapie**

Auf Grund der exzellenten Prognose stellen Fieberkrämpfe keine Indikation für eine antikonvulsive Langzeittherapie dar (137). Eine Therapie mit Phenobarbital oder Valproat senkt zwar das Risiko für weitere Fieberkrämpfe, der Nutzen dieser Therapie steht aber nicht im Verhältnis zu den Nebenwirkungen dieser Medikamente (Beeinträchtigung von Stimmung, Verhalten,

Kognition sowie Hypersensibilisierungen) (147, 151). Dies gilt gleichermaßen für Kinder mit rezidivierenden einfachen wie komplexen Fieberkrämpfen (6, 135, 157). Die deutsche Leitlinie ermöglicht eine „Langzeitprophylaxe über 1 bis 2 Jahre“, sofern der Verdacht auf eine sich entwickelnde Epilepsie besteht. Dieser wird als gegeben angesehen, wenn wiederholte rezidivierende komplexe febrile Anfälle mit zwei oder mehr komplizierenden Faktoren auftreten und neurologische Defizite bestehen oder sehr kurzem Intervall zwischen Fieberbeginn und Anfall. In diesem Fall kann Phenobarbital, Valproat, Carbamazepin und Phenytoin verabreicht werden (134). In diesen Fällen handelt es sich jedoch nicht mehr um Fieberkrämpfe im klassischen Sinn, sondern um symptomatische febrile Anfälle.

#### **1.8.4 Antipyretische Therapie**

Im klinischen Alltag wird häufig eine frühzeitige antipyretische Therapie bei febrilen Erkrankungen (Temperatur > 38,5 °C) zur Prophylaxe von Fieberkrämpfen empfohlen. Dieser Empfehlung liegt aber keine wissenschaftliche Evidenz zu Grunde (151, 158, 159). Es zeigt sich in einem Cochrane Review aus dem Jahr 2012, dass es keine bedeutenden Vorteile für eine intermittierende Gabe von Ibuprofen, Diclofenac und Paracetamol gibt (156). In der Akuttherapie, nach einem febrilen Krampfeignis, sind physikalische und medikamentöse Antipyrese (Paracetamol, Ibuprofen) indiziert (6, 134, 137, 151).

#### **1.8.5 Aufklärung und Beratung**

Das wichtigste Ziel bzw. die wichtigste Therapie im Umgang mit Fieberkrampf-Patienten und ihren Eltern ist die Aufklärung über die Gutartigkeit des Anfalls und die emotionale Unterstützung im Umgang mit der Angst vor weiteren Anfällen. Kontrolluntersuchungen sollten zusätzlich vereinbart werden. Augenmerk liegt hierbei auf dem Auftreten von Rezidiven, Folgeerkrankungen, Epilepsierisiken, den psychomotorischen Entwicklungen und der Prophylaxe. Daneben sollte der Einweisung in das richtige Verhalten bei Anfall und evtl. der Anwendung der Notfallmedikation ausreichend Raum gewährt werden (134, 146, 155). Die Notfallmedikation im Rezidivfall ist rektales Diazepam (< 15 kg: 5 mg; > 15 kg: 10 mg) und die Einweisung in eine Klinik (137).



## **1.9 Prognose nach Fieberkrampf**

Die Angst vor dem Auftreten von entwicklungsneurologischen Defiziten und der Entwicklung einer Epilepsie in Folge von Fieberkrämpfen ist neben der Angst, das Kind könnte im Anfall versterben, die größte Sorge von betroffenen Eltern (160). Die Prognose nach einem bzw. mehreren Fieberkrämpfen ist jedoch im Allgemeinen exzellent (66, 83, 137).

Um Beratungssicherheit im Umgang mit den betroffenen Eltern gewährleisten zu können ist es wichtig im Einzelfall einschätzen zu können, ob ein erhöhtes Risiko für ein Fieberkrampfrezidiv oder eine Epilepsie besteht. Im folgenden Abschnitt werden die entsprechenden etablierten Risikofaktoren aufgeführt. Die im folgenden Abschnitt zitierten großen Populationsstudien sind zusammenfassend in Tabelle 4 und 5 dargestellt.

## **1.10 Rezidivrisiko für einen Fieberkrampf**

### **1.10.1 Rezidivrisiko**

Zwei Drittel der Kinder mit einem ersten Fieberkrampf zeigen kein Rezidiv, das Wiederholungsrisiko liegt also bei 30% (13, 57, 131, 133). Neligan und Kollegen konnten dies an Hand ihrer kürzlich publizierten Studie bestätigen, wobei 68% der Kinder mit initialem Fieberkrampf keinen weiteren febrilen und afebrilen Anfall zeigten (161). Offringa et al. zeigten im Rahmen einer Metaanalyse mit 2496 Kindern, dass das Risiko für ein erstes Rezidiv bei 32%, für ein zweites Rezidiv bei 15% und für mehr als drei Rezidive bei 7% liegt (80). Der Rezidiv-Fieberkrampf ist dabei meist von einfacher Art (89).

### **1.10.2 Semiologie des Fieberkrampfrezidivs**

Nach Annegers et al. sind lediglich in 3% der Fälle die rezidivierenden Fieberkrämpfe komplex (89). Das Risiko für die Art des Fieberkrampfrezidivs (einfach versus komplex) zeigt eine Abhängigkeit von unterschiedlichen Risikofaktoren. Das quantitative Auftreten folgender Risikofaktoren führt zu einem zunehmenden Risiko von 9-24% für einen komplexen Fieberkrampf: Alter < 18 Monate bei erstem Fieberkrampf, komplexer erster Fieberkrampf und positive Familienanamnese für Fieberkrampf (89). Cassano et al. beschreiben bei mütterlichem pränatalem Alkoholkonsum (1-6 Drinks/Woche bzw. > 6 Drinks/Woche) der Mutter ein zwei- bzw. 7,5fach erhöhtes Risiko für einen komplexen Rezidiv-Fieberkrampf. Mütterliches Rauchen während der

Schwangerschaft ist dahingegen mit einem erhöhten Risiko für einfache Rezidiv-Fieberkrämpfe assoziiert (117).

### **1.10.3 Risikofaktoren für Fieberkrampfrezidiv**

#### **1.10.3.1 Endogene Risikofaktoren**

##### **1.10.3.1.1 Genetische Faktoren**

Eine positive Familienanamnese für Fieberkrämpfe unter erstgradig Verwandten ist ein signifikanter Risikofaktor für ein Rezidiv (80, 119, 131, 163, 165). Eine Metaanalyse von Berg et al. zeigt ein Rezidivrisiko von 26% bei negativer versus 46% bei positiver Familienanamnese (163). Bei Offringa et al. besteht bei positiver Familienanamnese ein Erst-Rezidivrisiko von 43%, ein Zweit-Rezidivrisiko von 49% und ein Dritt-Rezidivrisiko von 55% (80). Bei Doose und Maurer sowie Pavlidou und Tzitiridou beträgt das Rezidivrisiko für die Kinder 15%, wenn die Fieberkrampfanamnese bei beiden Elternteilen positiv ist. Eine alleinige väterliche Belastung ist mit einem Risiko von 10% behaftet, eine mütterliche mit einem 20%igen Risiko (58, 119).

Knudsen identifiziert neben der Familienanamnese für febrile Anfälle mit Wiederholungsraten von 40% bzw. 59% nach sechs bzw. 18 Monaten auch afebrile Krampfanfälle im familiären Umfeld als einen Risikofaktor für rezidivierende Fieberkrämpfe. Er fand bei positiver Epilepsie-Familienanamnese eine Wiederholungsrate nach sechs, zwölf und 18 Monaten von jeweils 59% (165). Einen nicht-signifikanten Einfluss auf das Rezidivrisiko dokumentierte Berg et al. für eine positive Familienanamnese für Epilepsie (84).

Das Geschlecht und die ethnische Herkunft spielen keine Rolle (136).

##### **1.10.3.1.2 Alter bei erstem Fieberkrampf**

Junges Alter bei erstem Fieberkrampf manifestiert sich in einer Vielzahl an Studien als sehr starker Risikofaktor für ein Rezidiv (13, 84, 131, 133, 162, 163). Zusammenfassend liegt das Rezidivrisiko bei Kindern mit erstem Fieberkrampf im ersten Lebensjahr zwischen 38-50%, bei Kindern mit erstem Fieberkrampf zu einem späteren Zeitpunkt bei 20% (94, 162, 176). Mehr als ein Rezidiv zeigen 30% der Kinder mit erstem Fieberkrampf im ersten Lebensjahr (20, 63). Berg

et al. konzentrieren sich auf eine Altersgrenze von 18 Monaten und attestieren jüngeren Kindern ein Rezidivrisiko zwischen 30% und 40% und älteren Kindern zwischen 18% und 23% (10, 163). Verity et al. zeigen bei erstmaligem Auftreten von Fieberkrämpfen nach dem zweiten Lebensjahr eine Risikoreduktion für rezidivierende Fieberkrämpfe (13).

### **1.10.3.1.3 Perinatale Komplikationen und Entwicklungsverzögerung**

Schwierigkeiten in der perinatalen Entwicklung stehen in engem Zusammenhang mit Fieberkrampfrezidiven. Pavlidou et al. konnten ein Rezidivrisiko von 65% für Kinder mit niedrigem APGAR-Score (nicht näher definiert) oder einem mehr als dreitägigem Aufenthalt auf einer neonatologischen Intensivstation dokumentieren (119). Des Weiteren zeigen einzelne Studien ein erhöhtes Wiederholungsrisiko für Fieberkrämpfe bei neurologischen Defiziten sowie Entwicklungsverzögerungen (20, 119, 167, 173). Eine kausale Verbindung zwischen dem allgemeinen Risiko für einen ersten sowie für rezidivierenden Fieberkrämpfe und Geburtskomplikationen bzw. Entwicklungsverzögerungen fehlt bis dato (13, 42, 53, 54, 114, 115, 165, 167, 177).

### **1.10.3.2 Anfallsbezogene Risikofaktoren**

Komplexe Fieberkrämpfe sind in vielen Betrachtungen mit einem höheren Rezidivrisiko assoziiert als einfache Fieberkrämpfe (80, 105, 162-164). Pavlidou et al. betonen hierbei die folgenden Komponenten eines komplexen Fieberkrampfes als wichtige Risikofaktoren für ein Rezidiv: fokaler erster Fieberkrampf sowie wiederholter Fieberkrampf im Rahmen derselben febrilen Erkrankung. Die Dauer des initialen Fieberkrampfes korrelierte dagegen nicht mit dem Wiederholungsrisiko (119). Konträre Ergebnisse zeigen sich bei Berg et al., der keine Risikoerhöhung im Zusammenhang mit komplexen Fieberkrämpfen nachweisen konnte (84).

### **1.10.3.3 Krankheitsbezogene Risikofaktoren**

#### **1.10.3.3.1 Höhe der Körpertemperatur bei erstem Fieberkrampf**

Als wichtiger Risikofaktor wird eine niedrige Körpertemperatur im Rahmen des ersten Fieberkrampfes angegeben (119, 131, 162, 175). Bei Temperaturen kleiner 38,3 °C wird ein Rezidivrisiko von 42% im Vergleich zu 12% bei Temperaturen über 40,0 °C angegeben (63). Beträgt

---

die Temperatur vor dem ersten Fieberkrampf  $\leq 38,9$  °C gilt dies als Risikofaktor für multiple Rezidive (119).

#### **1.10.3.3.2 Fieberdauer vor Anfallsbeginn**

Ein geringer zeitlicher Abstand zwischen dem Beginn des Fiebers und dem Krampfanfall erhöht das Rezidivrisiko (80, 163). Für das Auftreten des Fieberkrampfes innerhalb der ersten Stunde seit Fieberbeginn beträgt es 46% und für die Zeitspanne zwischen der zweiten und 24. Stunde 25% (63).

#### **1.10.3.3.3 Höhe der Körpertemperatur bei folgenden Infekten**

Die Bedeutung der Temperatur im Rahmen der folgenden fieberhaften Erkrankung für das Auftreten eines Rezidivs wird kontrovers diskutiert. Van Stuijvenberg et al. zeigen eine Risikozunahme um den Faktor 1,7 pro 1 °C Temperaturanstieg, wohingegen Berg et al. eine 18%ige Risikoreduktion pro 0,6 °C bei Anstieg der Temperatur über 38,3 °C zeigen (172, 178-180).

#### **1.10.3.3.4 Erregerspektrum folgender Infekte**

Für spezifische Infektionen im Rahmen des Fieberkrampfrezidivs konnte Annegers et al. Rezidivrisiken von 28% bei Infektionen der oberen Atemwege, 31% bei Otitis media, 28% bei Roseola bzw. Exanthema subitum und 26% nach Impfungen erfassen (89). Van Zeijl gibt im Rahmen einer prospektiven Studie eine positive Korrelation von Influenza-A-Infektionen und rezidivierenden Fieberkrämpfen an. Kein Zusammenhang konnte für RSV-, Influenza-B-, Parainfluenza-, Enterovirus- und Adenovirusinfektionen gefunden werden (105).

#### **1.10.3.3.5 Anzahl febriler Erkrankungen**

Nach Tarkka et al. erhöht jede Fieberepisode das Risiko für einen rezidivierenden Fieberkrampf um 18%, dabei zeigt das Kollektiv ohne Rezidive durchschnittlich 3,6 fieberhafte Episoden im Vergleich zu sechs febrilen Episoden bei Patienten mit Fieberkrampfrezidiven (179). Ähnliche Ergebnisse berichten auch Knudsen, Rantala und Uhari (179, 181, 182).

#### **1.10.3.4 Exogene Risikofaktoren**

Nach Knudsen ist der Besuch einer Kindertagesstätte ein Hochrisikofaktor für das Auftreten rezidivierender Fieberkrämpfe (165).

#### **1.10.4 Rezidivrisikokalkulation**

Die Rezidivgefahr nimmt mit zunehmender Anzahl an Risikofaktoren (junges Alter bei Beginn, positive Familienanamnese unter erstgradigen Verwandten, geringe Körpertemperatur in der Notaufnahme sowie kurze Zeitspanne zwischen Fieberbeginn und Anfall) zu und beträgt in den folgenden zwei Jahren bei fehlenden Risikofaktoren 15%, bei einem Risikofaktor 20%, bei zwei Risikofaktoren 30% bzw. 60% bei drei Risikofaktoren sowie 75% bei Vorliegen aller vier o.g. Risikofaktoren (131). Für die fünf Risikofaktoren nach Knudsen (Alter:  $\leq$ / $>$  15 Monate; Familienanamnese für Fieberkrämpfe, Familienanamnese für Epilepsie; Fieberkrampfart: einfach/komplex; Kinderbetreuung: Kinderkrippe/Tagespflege) ergeben sich folgende Risikowerte für ein Rezidiv innerhalb von 18 Monaten nach erstem febrilen Anfall: 80-100% bei drei bis fünf Risikofaktoren, 50% bei zwei Risikofaktoren, 25% bei einem Risikofaktor und 12% wenn kein Risikofaktor vorliegt (165).

Tabelle 4: Ausgewählte Studien über die Rezidivrate und die Risikofaktoren für febrile Krampfanfälle mit großer Studienpopulation; modifiziert nach Chung et al. (44). FK: Fieberkrampf, FA: Familienanamnese; k.A.: keine Angabe; °C: Körpertemperatur; M: Monat; LJ: Lebensjahr; FD: Fieberdauer; KD: Krampfdauer; i.M.: im Mittel; p-p: populationsbezogen-prospektiv, p-r: populationsbezogen-retrospektiv; k-p: klinisch-prospektiv; k-r: klinisch-retrospektiv; +: positiv; -: negativ

Studie	Design & Follow-up	Stichprobe (n)	initialer komplexer FK	Anzahl FK-Rezidive (% von n bzw. kumulatives Risiko*)	Signifikanz (+/-) von Risikofaktoren für FK-Rezidive							
					Alter bei 1. FK	FA für FK	FA für Epilepsie	Art des 1. FK	°C bei 1. FK	Sonstige RF		
										+	-	
Pavlidou et al. 2008 (119)	k-p i.M. 4,3 J nach 1. FK	260	k.A.	0: 60% ≥ 1: 40%    ≥ 2: 19% ≥ 3: 9%	+ < 18 M	+ maternal	-	+ fokal	+ ≤ 38,9°C & FD < 12 Std.	APGAR 1, > 3 Tage Intensivstation, häufige febrile Erk. (>6-8/Jahr), Wdh. im Rahmen derselben Erk., maternales Übergewicht	Geschlecht, Infektion (viral-bakteriell), KD > 15min	
Chung et al. 2006 (44)	k-r i.M. > 24	565	16%	0: 82% ≥ 1: 18%    ≥ 2: 5% ≥ 3: 2%	+ < 18 M	+	-	+ komplex	+ < 39,5°C	k.A.	Geschlecht, FD während Erkrankung	
Berg et al. 1997 (131)	k-p ≥ 24 M nach 1. FK	428	5%	0: 68% 1: 17% ≥ 1: 32%    2: 9% ≥ 3: 6%	+ < 18 M		+ 1°	-	-	+ < 40,0 °C & FD < 1 Std.	k.A.	
Al-Eissa 1995 (162)	k-p i.M. 49 M nach 1. FK	98	27%	0: 75% ≥ 1: 26%    ≥ 2: 18% ≥ 3: 12%	+ < 12	-	+	+ komplex	-	Blutsverwandschaft der Eltern (1°)	Geschlecht, Geburtsmodi, Geburtslage, °C	
Berg et al. 1992 (84)	k-p i.M. 20 M	347	k.A.	≥ 1: 27%	+ < 18 M	+	-	-	+ °C ↓ & FD < 1 Std.	k.A.	Geschlecht, Rasse, neurolog. Entw.-verzöger.	
Offringa et al. 1992 (166)	k-p Median 38 M	155	k.A.	0: 63% ≥ 1: 37%    ≥ 2: 30% ≥ 3: 17%	+ ≥ 30 M (Risiko ↓)	+	+	+ multipel	+ ≥ 40°C (Risiko ↓)	k.A.	Langer oder fokaler 1. FK, Status epilepticus	
Annegers et al. 1990 (89)	p-r 48 M nach 1. FK bei 91%	639	27%	0: 77% ≥ 1: 23% 1: 26%*    2: 32%* 3: 40%* 4: 32%*	+	+	-	+ komplex	k.A.	k.A.	k.A.	
Knudsen 1985 (165)	k-p 18 M nach 1. FK	137	18%	≥ 1: 34%	+ < 15 M	+	+	+ komplex	k.A.	Kinderkrippe	Geschlecht, psycho-motor. Entwicklung	
Verity et al. 1985a, b (13, 167)	p-p 0.-5. LJ	290	19%	0: 65% ≥ 1: 36%    ≥ 2: 22% ≥ 3: 13%	+ < 12 M			+ zusammen gefasst unter "FA für FK"	-	k.A.	k.A.	Geschlecht
Nelson & Ellenberg 1978 (20)	p-p 0.-7. LJ	1706	18%	0: 66% ≥ 1: 33%    ≥ 2: 16% ≥ 3: 9%	+ < 12 M	k.A.	+	-	k.A.	k.A.	Geschlecht, Rasse	

Tabelle 5: Zusammenfassung von Studien zu febrilen Krampfanfällen modifiziert nach Berg et al. (163). \* bei klinischen Studien mit Kontrollgruppe; ° unbehandelte und behandelte z.T. zusammengefasst; mit LJ: Lebensjahr und LM: Lebensmonat; Erw.: Erwachsenenalter

Quelle	Design	Stichprobe	Follow-up	kumulatives Wdh.-Risiko
Stanhope et al. 1972 (16)	bevölkerungsbezogen	236	05.-10. LJ	29%
Van den Berg 1974 (168)	Kohorte	339	3. LJ	40%
Heijbel et al. 1980 (37)	bevölkerungsbezogen	107	3. LJ.	30%
Shirts et al. 1987 (169)	bevölkerungsbezogen	687	bis Erw.	30%
Cavazzuti 1975 (170)	Dipropylacetate	47	1. LJ	55%
Wolf et al. 1977 (171)	Phenobarbital	249°	4. LJ	30%
Bacon et al. 1981 (172)	Phenobarbitone und Phenytoin	43	1. LJ	37%
Frantzen et al. 1970 (59)	klinisch*	197	5.-7. LJ	35%
Wallace 1974 (173)	klinisch*	116	18.-38. LM	47%
Thorn 1981 (174)	klinisch*	153	2. LJ	41%
El-Radhi et al. 1986a (175)	klinisch*	94	26. LM	31%

## 1.11 Risiko für konsekutive Epilepsie

### 1.11.1 Epidemiologie

Im Allgemeinen wird davon ausgegangen, dass das Epilepsierisiko nach einem einfachen Fieberkrampf gegenüber der Population gesunder Kinder ohne Fieberkrampf nur geringfügig erhöht ist (0,5% vs. 1%) (62, 76, 133, 183). Annegers und Kollegen geben ein leicht erhöhtes Epilepsierisiko nach einfachem Fieberkrampf mit ca. 2,4% im Vergleich zur Normalbevölkerung mit ca. 1% an (63, 75). Mit dem siebten Lebensjahr haben nur 1,9% der Kinder mit einfachem Fieberkrampf einen einzigen afebrilen Anfall gezeigt und lediglich 0,9% haben eine Epilepsie, definiert als zwei und mehr afebrile Anfälle, gezeigt. Die Vergleichsgruppe mit Kindern ohne febrile Anfälle in der Vorgeschichte zeigten in 0,9% der Fälle einen isolierten afebrilen Anfall und in 0,5% eine Epilepsie (20, 133, 151). Vergleichbare Daten zeigen sich bei Verity und Golding, wo Kinder mit initialem einfachem Fieberkrampf bis zum zehnten Lebensjahr in 2,6% einen einzigen afebrilen Anfall gezeigt und in ca. 1,6% eine Epilepsie entwickelt haben. Kinder ohne Fieberkrampfanamnese entwickelten in ca. 0,4% eine Epilepsie (184). Nelson und Ellenberg geben ein durchschnittliches Epilepsierisiko von 2-4% für Kinder mit mindestens einem febrilen Anfall bis zum siebten Lebensjahr an (133). Je nach Betrachtung kann das Risiko in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Epilepsierisikofaktoren und des Beobachtungszeitraums aber durchaus bis auf 10% ansteigen (10, 63, 75, 133, 183, 184). Insbesondere beim Vorliegen eines komplexen Fieberkrampfes sollte an Epilepsie-Syndrome gedacht werden, bei welchen febrile und krankheitsbedingte Krampfanfälle phänotypisch sind (185).

## **1.11.2 Risikofaktoren für eine konsekutive Epilepsie**

### **1.11.2.1 Endogene Risikofaktoren**

#### **1.11.2.1.1 Genetik**

Eine positive Familienanamnese für Epilepsie stellt einen der Hauptrisikofaktoren dar. Insbesondere eine positive Vorgeschichte für afebrile Anfälle unter erstgradig Verwandten zeigt ein erhöhtes Risiko an (20, 75, 112, 183, 184). Dies zeigen auch die Ergebnisse von Vestergaard et al. in einer bevölkerungsbezogenen Kohortenstudie mit 49.857 Personen mit Fieberkrämpfen (186). Nelson und Ellenberg geben eine Risikoerhöhung um das Dreifache an (20). Eine Risikoerhöhung für eine Kombination aus erst- und zweitgradig Verwandten Personen war bedeutungslos (112).

#### **1.11.2.1.2 Alter bei erstem Fieberkrampf**

Nelson und Ellenberg geben ein durchschnittliches Epilepsierisiko von 2-4% für Kinder mit mindestens einem febrilen Anfall bis zum siebten Lebensjahr an (133). In Verbindung mit dem Dravet-Syndrom, welches im Folgenden noch näher erläutert wird, stellen initiale Fieberkrämpfe im Alter < 12 Monate einen Risikofaktor für eine konsekutive Epilepsie dar (6, 64, 187).

#### **1.11.2.1.3 Perinatalanamnese**

Kinder mit positiver Fieberkrampfanamnese, welche eine konsekutiv Epilepsie entwickeln, zeigen eine höhere Inzidenz an perinatalen Risikofaktoren (pränatale [drohender Abort, Eklampsie, Sepsis, Operation], perinatale [erschwerte Geburt, Sectio cesare, Zangengeburt, Geburt aus Steißlage] und kindliche [Asphyxie, niedriges Geburtsgewicht, Nabelschnurumschlingung, Fruchtwassertrübung, Neugeborenenikterus] Komplikationen) im Vergleich zu Kindern mit konsekutiv nur rezidivierenden Fieberkrämpfen sowie im Vergleich zu Kindern ohne Anfallsanamnese (113). Vestergaard et al. dokumentierten in ihrer Kohortenstudie mit 49.857 Patienten mit Fieberkrämpfen ein erhöhtes Epilepsierisiko u.a. bei einem niedrigen APGAR-Score von < 7 in der fünften Minute (186).

#### **1.11.2.1.4 Entwicklungsneurologischer Status**

Bereits vor dem ersten Fieberkrampf bestehende entwicklungsneurologische Defizite können



einen Risikofaktor für eine konsekutive Epilepsie darstellen (57, 75, 188). Von Rhein inkludiert hier eine vorbestehende Zerebralparese (6). Dies konnte aber bei Berg und Shinnar nicht bestätigt werden (112).

### **1.11.2.2 Anfallsbezogene Faktoren**

Ein einzelner, einfacher Fieberkrampf in der Vorgeschichte erhöht das Risiko für eine konsekutive Epilepsie im Vergleich zur Normalbevölkerung nur gering (1-2,6% versus 0,5%) (75, 184). Komplexe Fieberkrämpfe sind mit einem erhöhten Epilepsierisiko von 4-12% assoziiert (187). So beträgt nach Nelson und Ellenberg das Epilepsierisiko bei komplexen Fieberkrämpfen 9,2% (133). Hierbei fallen insbesondere multiple febrile Anfälle (> 1/24 Stunden) und prolongierte Anfälle (v.a. bei Übergang in einen Status epilepticus) ins Gewicht (75, 112). Betrachtet man Patienten mit komplexen Fieberkrämpfen, so steigert sich bei Annegers et al. das Epilepsierisiko von 2,4% bei einfachem Fieberkrampf auf 6-8% bei Vorliegen eines komplizierenden Merkmals, auf 17-22% bei zwei komplizierenden Merkmalen und auf 49% bei drei komplizierenden Merkmalen (75). Auftreten eines Fieberkrampfes innerhalb der ersten Stunde nach Fieberbeginn ist ein zusätzlicher eindeutiger Risikofaktor (112, 133, 189).

Im Gegensatz zum Rezidivrisiko steht das Epilepsierisiko nicht in Zusammenhang mit einer positiven Familienanamnese für Fieberkrämpfe und nicht mit der Temperaturhöhe bei erstem Fieberkrampf (75, 112, 133, 183, 184). Ohne Einfluss sind des Weiteren Geschlecht und ethnische Herkunft (75, 112, 133, 183, 184). Außerdem wird das Epilepsierisiko als Folge von Fieberkrämpfen nicht durch eine medikamentöse intermittierende Therapie oder Dauertherapie beeinflusst (63, 190-192).

### **1.11.3 Risikokalkulation für Epilepsie in Folge von Fieberkrämpfen**

Shinnar und Glauser geben nach Analyse von fünf Kohortenstudien vier eindeutige Risikofaktoren für die Entwicklung einer Epilepsie nach febrilen Krampfanfällen an (136): Entwicklungsneurologische Defizite, komplexe Fieberkrämpfe, eine positive Familienanamnese für Epilepsie sowie die Dauer des Fiebers (< 1 Stunde) bis zum Anfall.

Nelson und Ellenberg zeigen in ihrem Kollektiv (n=1706) ein zunehmendes Risiko in

Abhängigkeit der Anzahl nachfolgend angeführter Risikofaktoren: positive Familienanamnese für Epilepsie, vorbestehende (entwicklungs-) neurologische Auffälligkeiten sowie komplexe Fieberkrämpfe. Bei fehlenden Risikofaktoren (60% der Probanden) liegt das Risiko bei 1%, ein vorhandener Risikofaktor (34% der Probanden) birgt ein 2%iges Risiko und zwei bis drei Risikofaktoren (6% der Probanden) sind mit einem 10%igen Risiko bis zum siebten Lebensjahr eine Epilepsie zu entwickeln assoziiert (20, 63).

Annegers et al. stellen die Abhängigkeit des Epilepsierisikos vom Beobachtungszeitraum dar. In der Folge von Fieberkrämpfen entwickelt sich bis zum fünften Lebensjahr in 2%, bis zum siebten Lebensjahr in 2-3%, bis zum zehnten Lebensjahr in 4,5%, bis zum 15. Lebensjahr in 5,5% und bis zum 25. Lebensjahr in 7% eine Epilepsie (75).

#### **1.11.4 Epilepsieformen in Folge von Fieberkrämpfen**

Wird der Blickwinkel verändert und betrachtet man retrospektiv das Gesamtkollektiv pädiatrischer Epilepsiepatienten, so zeigt sich nach Camfield et al. und Hamati-Haddad & Abou-Khalil, dass 10-15% der Kinder mindestens einen Fieberkrampf in der Vorgeschichte aufweisen (193, 194). Nach Steinlein treten in der Eigenanamnese von diversen Epilepsieformen quantitativ variabel Fieberkrämpfe auf. Für kindliche Absenzen werden in 20% der Fälle Fieberkrämpfe angegeben, für unkomplizierte Temporallappenepilepsie in 25% und bei therapieresistenter mesialer Temporallappenepilepsie in 50-80% (64) (siehe Tabelle 6). Bei Patienten mit Temporallappenepilepsien werden gehäuft komplexe Fieberkrämpfe dokumentiert (64, 94, 188). Ein prospektiver Nachweis dieser These in einem pädiatrischen Patientenkollektiv gelang jedoch nicht (64, 188). Generalisierte Epilepsien zeigen Assoziationen mit kurz dauernden, generalisierten Fieberkrämpfen (81, 188). Hierbei scheinen die Anzahl der febrilen Anfällen, ein Alter > drei Jahre bei erstem Fieberkrampf und eine familiäre Epilepsie-Belastung eine Rolle zu spielen (42). Im Allgemeinen kann aber auf Grund der klinischen Präsentation des Fieberkrampfes kein Rückschluss auf die Form einer sich möglicherweise entwickelnden Epilepsie gezogen werden (63, 195).

Tabelle 6: Häufigkeit vorangehender febriler Krampfanfälle bei epileptischen Syndromen; modifiziert nach Baulac et al., Neubauer und Tuxhorn sowie Covanis (81, 196, 197).

Generalisierte Epilepsie	Partielle Epilepsie
Idiopathisch <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absenceepilepsien: 20%</li> <li>• Juvenile myoklonische Epilepsie: 5-10%</li> <li>• Generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus (GEFS+): 90%</li> </ul>	Idiopathisch <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rolando-Epilepsie: 10-30%</li> <li>• Benigne okzipitale Epilepsie des Kindesalters: 17%</li> </ul>
Symptomatisch <ul style="list-style-type: none"> <li>• Epilepsie mit myoklonisch-astatischen Anfällen: 11-28%</li> <li>• Lennox-Gastaut-Syndrom: 8%</li> <li>• Schwere myoklonische Epilepsie des Säuglingsalters (Dravet-Syndrom)</li> </ul>	Symptomatisch <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temporallappenepilepsie: 25%</li> <li>• Mesiale Temporallappenepilepsie: 50-80%</li> <li>• Sonstige neokorticale Epilepsien: 6%</li> </ul>

### 1.12 Morbidität

Klinik- und populationsbasierte Studien zeigen, dass bei ansonsten gesunden und regelrecht psychomotorisch entwickelten Kindern mit Fieberkrämpfen keine Einschränkungen in der psychomotorischen Entwicklung und im Verhalten zu erwarten sind. Es sind keine intellektuellen und kognitiven Defizite zu beobachten. So besuchen Kinder, bei denen febrile Krampfanfälle auftraten, in der gleichen Häufigkeit weiterführende Schulen wie Kinder, die nie einen Fieberkrampf erlitten (198). Dies trifft allerdings nicht auf Kinder zu, bei denen vor Auftreten der Fieberkrämpfe ein Entwicklungsdefizit bestand oder bei denen zusätzliche afebrile Anfälle auftraten (20). Einen Überblick über die entsprechende Datenlage gibt Tabelle 7.

Tabelle 7: Kognitive Entwicklung nach febrilen Krampfanfällen modifiziert nach Kurlemann (198) (mit LJ: Lebensjahr, k.U.: kein Unterschied, FK: Fieberkrampf)

Quelle	Stichprobe und Design	Testalter	Methode	Ergebnis
Schiottz-Christensen & Bruhn 1973 (199)	14 (eineiige Zwillingspaare)	Mittel: 12,6 Jahre (Spannweite: 6.-20. LJ.)	Interview zum Verhalten; Wechsler-Intelligenztest	Verbal-IQ: k.U. Performance-IQ und Gesamt-IQ: signifikant
Ellenberg & Nelson 1978 (160)	431 (geschwisterkontrolliert)	Follow-up bis 7. LJ.	Wechsler-Intelligenztest; Wide Range Achievement Test	mentale Leistung: k.U.
Wallace & Cull 1979 (200)	102 (klinikbasierte Kohortenstudie; ohne Kontrolle)	Mittel: 10,9 Jahre (Spannweite: 8,9.-14. LJ.)	Wechsler-Intelligenztest; Bender Visual Motor Gestalt Test; Oseretsky-Test für motorische Geschicklichkeit; Mann-Zeichen-Test	Gesamt-IQ <70: 8 Kinder; Risikofaktoren: soziale Status der Eltern, fokaler rechtsseitiger oder prolongierter FK, wiederholte febrile oder afebrile Anfälle (Mädchen), vorbestehendes neurologisches Defizit (Jungen), perinatale Komplikationen
Koelfen et al. 2000; Kolfen et al. 1998 (201, 202)	80 (klinikbasierte Studie mit Kontrollgruppe)	6.-9. LJ.	Strukturiertes Interview; Child Behaviour Checklist (CBCL); Coloured Progressive Matrices Test (CPM); adaptives Intelligenzdiagnostikum; Heidelberger Sprachentwicklungstest (HSET); Körperkoordinationstest nach Kiphard	Komplexer FK: signifikant im Alter von 6.-9. LJ.; Verhalten: tendenziell schlechter
Chang et al. 2000 (203)	87 (populationsbasierte Studie mit Kontrolle)	84,6 +/-4,3 Monate	Chinese Achievement Test; Conner's Parental and Teacher Rating Scales für Eltern und Lehrer; computergestützter Aufmerksamkeitstest	Neurokognitiver Aufmerksamkeit: mit FK signifikant besser
Verity et al. 1985 (167)	123 (populationsbasierte Studie mit Kontrolle)	5. LJ.	Kopiertest; English Picture Vocabulary Test	Allgemein: k.U. Prolongierte FK: tendenziell schlechter (nicht signifikant)
Verity et al. 1998 (204)	287 (populationsbasierte Studie mit Kontrolle)	10. LJ.	British Ability Scales; Picture Language Test; Friendly Maths Test; Lesetest; Sozialisationstest; Sprachtest	k.U.
Wessling 2003 (205)	359 (keine Kontrolle)	Mittlerer Follow-up von 24 Jahren	Fragebogen	k.U.
Pälme et al. 2007 (206)	70 (klinikbasiert und geschwisterkontrolliert)	14.-18. LJ.	Beck-Angst-Inventar (BAI); Child Behavior Check List (CBCL); Fragebogen Subjektives Familienbild (SFB); Culture Fair Test (CFT 20); Phobiefragebogen für Kinder- und Jugendliche (PHOKI); Youth Self Report (YSR)	k.U. Mit FK häufiger am Gymnasium

### 1.13 Mortalität

Im Rahmen einer populationsbezogenen Studie (n=8172) war keine langfristige Mortalitätssteigerung bei Kindern mit Fieberkrämpfen nachzuweisen (150, 207). Nelson und Ellenberg

dokumentieren in einem Kollektiv von 1706 Kindern mit Fieberkrämpfen keine Todesfälle im akuten bzw. zeitlichen Zusammenhang mit febrilen Anfällen (20). Chungath und Shorvon weisen im Kollektiv der Patienten mit komplexem Fieberkrampf eine Mortalitätsrate von 1,6% im zeitlichen Zusammenhang mit dem Anfall aus. Es handelt sich hierbei allerdings ausschließlich um Patienten, bei denen ein febriler Status epilepticus aufgetreten war. In der Gruppe mit einfachen Fieberkrämpfen war kein Todesfall zu dokumentieren (208).

## **1.14 Genetisch-determinierte Epilepsiesyndrome mit Fieberkrämpfen**

### **1.14.1 Dravet-Syndrom**

Fieberkrämpfe spielen bei zwei genetisch-determinierten Epilepsiesyndromen eine wichtige Rolle. U.a. bei dem von Dravet 1978 erstmals beschriebenen Epilepsiesyndrom der frühen Kindheit, entsprechend der ILAE-Definition auch „severe myoclonic epilepsy of infancy“ (SMEI) genannt. Das Dravet-Syndrom ist bis dato eine klinische Diagnose, welche auf der Anfallsanamnese, der klinisch-neurologischen Untersuchung, EEG-Befunden (anfangs unauffällig, dann multifokale Spikes, Spike-and-wave-Komplexe, Polyspike-and-wave-Komplexe sowie eine reduzierte Hintergrundaktivität) sowie Langzeitbeobachtung basiert (209). Klinisch ist das Dravet-Syndrom gekennzeichnet durch eine anfangs unauffällige Entwicklung des Kindes, welche unterbrochen wird durch das Auftreten von multiplen, häufig febrilen, prolongierten Anfällen, mit möglichem Übergang in einen (hemiklonischen) Status epilepticus (210). Die Anfälle manifestieren sich häufig bereits um den sechsten Lebensmonat bzw. im ersten Lebensjahr (6, 64, 187). Patienten, die im ersten Lebenshalbjahr einen ersten Anfall zeigen, leiden in 3-8% der Fälle an einem Dravet-Syndrom (211-213). In der Regel manifestieren sich im zweiten Lebensjahr die afebrilen Anfallsformen, zu denen insbesondere Absencen, myoklonische Anfälle und einfache und komplexe partielle Anfälle gehören (64, 214). Febrile Anfälle können bis über das fünfte Lebensjahr hinaus persistieren. Ebenfalls ab dem zweiten Lebensjahr zeigt sich eine Stagnation und evtl. auch Regression der psychomotorischen Entwicklung und neurologische Symptome wie z.B. Ataxie und interiktaler Myoklonus (132, 209, 215, 216). Im Verlauf treten Verhaltensstörungen wie Hyperaktivität oder autistische Verhaltensmuster hinzu (217, 218). Es wird häufig eine pharmakologische Therapieresistenz der Anfälle beobachtet (81). Dravet et al. geben eine Mortalitätsrate von 16% an. Letztgenannte beruht auf prolongierten Krampfanfällen (bzw. Staten), Ertrinkungsunfällen sowie plötzlichen Todesfällen. Die mittlere Lebenserwartung

liegt bei elf Jahren und vier Monaten (81, 212, 219, 220).

Neben der klassischen, malignen Form existiert auch eine milde Verlaufsform, die sogenannte „severe myoclonic epilepsy borderline“ (SMEB) (221, 222).

Ätiologisch ist beim Dravet-Syndrom die genetische Komponente entscheidend (215). Sehr häufig zeigen Patienten eine familiäre Belastung für Epilepsie und Fieberkrämpfe (214, 223, 224). In molekulargenetischen Familienanalysen konnten genetische Mutationen überwiegend im Gen SCN1A (70-80%) nachgewiesen werden (225, 226). Deutlich seltener lassen sich Mutationen in den Genen PCDH19, GABARG2 und SCN1B nachweisen. 20% der Fälle sind molekulargenetisch ungeklärt (226). Die genannten Mutationen sind häufig mit malignen Verläufen assoziiert (64). Nach Scheffer et al. handelt es sich bei den genetischen Veränderungen in 95% der Fälle um de-novo-Mutationen (187). Bei dringendem klinischen Verdacht können entsprechende genetische Untersuchungen die Diagnose stützen (209).

Epidemiologisch betrachtet ist das Dravet-Syndrom eine seltene Erkrankung. Es werden Inzidenzen zwischen 1:40.000 bis 20.000 angegeben (223-225). Für Europa, Japan, USA, Lateinamerika, Russland und Taiwan ist eine Fallzahl von insgesamt ca. 500 Patienten beschrieben (214, 215, 227-229). Das Verhältnis bzgl. der Inzidenzen von Jungen zu Mädchen liegt bei 2:1 (215).

Aktuell zeichnet sich eine Änderung der Nomenklatur dahingehend ab, dass „severe myoclonic epilepsy of infancy“ in „severe polymorphic epilepsy in infancy“ umbenannt wird (217, 230) und damit dem Auftreten von nicht-myoklonischen Anfällen Rechnung getragen wird (215). Nach Cross und Kollegen ist das Dravet-Syndrom Teil des nachfolgend erläuterten GEFS+-Spektrums (185).

#### **1.14.2 Generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+)**

Fieberkrämpfe spielen bei der von Scheffer und Berkovic 1997 beschriebenen generalisierten Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus bzw. „generalized epilepsy with febrile seizures plus“ (GEFS+) eine wichtige Rolle (65, 210). Die „generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus“ ist ein genetisch determiniertes, autosomal-dominant vererbtes Epilepsiesyndrom, welches sich genetisch und phänotypisch intra- und interfamiliär variabel präsentieren kann (6, 64, 65, 71). GEFS+ ist ein familiäres Epilepsiesyndrom, bei welchem wenigstens zwei Familienangehörige

ein Syndrom des GEFS+-Spektrums aufweisen (185).

Das GEFS+-Syndrom lässt sich in folgende Manifestationsformen einteilen (24, 65, 81, 187, 231-235):

- Rezidivierende (komplexe) Fieberkrämpfe (3. Lebensmonat bis 6. Lebensjahr): ca. 50% der Fälle
- Fieberkrämpfe plus: ca. 25% der Fälle
  - Fieberkrämpfe persistieren über das sechste Lebensjahr hinaus
  - Afebrile Grand-Mal-Anfälle (generalisierte tonisch-klonische Anfälle)
- Fieberkrämpfe plus in Kombination mit afebrilen Anfällen: < 5% der Fälle
  - Absencen, myoklonische, atonische und/oder fokale Anfälle

Die körperlichen Untersuchungsbefunde sind i.d.R. unauffällig (235). Im EEG zeigen sich keine spezifischen Befunde (234). Das GEFS+-Syndrom zeigt meist einen benignen Verlauf, die Anfälle sistieren normalerweise um das zehnte bis zwölfte Lebensjahr. Nur sehr selten zeigen sich spontane Rezidive im Erwachsenenalter (81, 187). Es werden aber auch maligne Verlaufsformen i.S. myoklonisch-astatischer Epilepsie (MAE) und Dravet-Syndrom beschrieben (187, 222, 236, 237). Daneben gibt es Berichte von partieller maligner Epilepsie vom Temporal-lappentyp bei Patienten mit GEFS+ (232). Es gibt keine spezifischen Therapieoptionen für das GEFS+-Syndrom. Die pharmakologische Therapie orientiert sich an den entsprechenden Anfallstypen und führt teilweise zu einem kontrollierten Zustand (234). Die Gesamtprognose ist abhängig von der Anfallsausprägung bzw. -kontrolle (234).

In einigen Familienuntersuchungen konnten Mutationen in den Genen SCN1A, SCN1B und GABRG2 identifiziert werden (71, 232, 238). Ottman et al. geben folgende Häufigkeiten an: Mutation im Gen SCN1A in 5-10%, SCN1B in < 5% und GABRG2 in < 1% der Familien (239). Die genetische Penetranz variiert zwischen 62-76% (65, 66, 240).

Das klinische Bild wird durch die einzelne Mutation unterschiedlich beeinflusst. Nach Ceulemans et al. manifestiert sich eine Mutation im SCN1A-Gen klinisch als erstes in rezidivierenden, prolongierten Fieberkrämpfen. Ein febriler Status epilepticus im ersten Lebensjahr ist ein starker Verdachtsmoment (241). Baulac et al. stellten die klinischen Unterschiede zwischen den beiden Mutationen im SCN1A- und GABRG2-Gen an 130 betroffenen Personen dar (SCN1A: 86 Personen aus 14 Familien, GABRG2: 44 Personen aus 4 Familien; s. Abb. 1)

(81). Phänotypisch unterscheiden sich SCN1A- und SCN1B-Mutation nicht, weshalb sie nicht getrennt aufgeführt sind (81, 242).

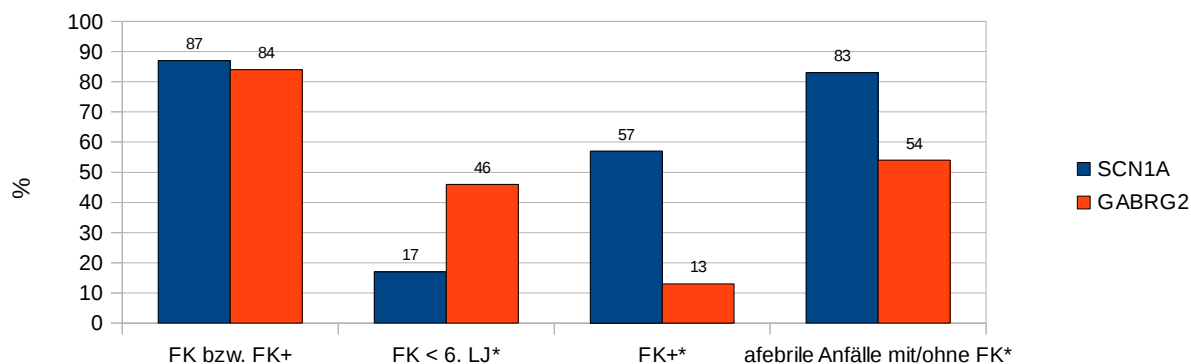


Abbildung 1: Vergleich der Phänotypen von Patienten mit Mutationen im SCN1A und GABRG2 Gen; FK: Fieberkrampf, FK+: Fieberkrampf plus, LJ: Lebensjahr, \*: Signifikanz (81)

Molekulargenetische Untersuchungen können bei adäquatem klinischen Kontext also zu einer Sicherung der Verdachtsdiagnose beitragen (239). Therapeutische und prognostische Konsequenzen können aus einem positiven Befund jedoch nicht abgeleitet werden (239).

Weltweit werden Patienten mit GEFS+ diagnostiziert. Aussagen bzgl. der Inzidenz sind jedoch mangels entsprechender, systematisch erfasster Fallzahlen noch nicht zu treffen (187, 243, 244).

Auf Grund des zunehmenden Spektrums nicht generalisierter Anfallstypen im Rahmen des GEFS+-Syndroms wird eine Änderung des Syndromnamens in „genetic epilepsy with febrile seizures plus“ diskutiert (245-249).

### 1.15 Zielsetzung

Fieberkrämpfe sind eine sehr häufige pädiatrische Entität. Sie führen oft zu stationären und z.T. intensiv-stationären Aufnahmen. Die Prognose ist im Allgemeinen gut, in Einzelfällen besteht aber ein erhöhtes Risiko für Fieberkrampfrezidive oder eine konsekutive Epilepsie. In sehr seltenen Fällen sind Fieberkrämpfe das erste Symptom eines Epilepsiesyndroms. Ziel dieser



Arbeit ist die systematische Erarbeitung eines Profils zur prospektiven Identifikation von Risikopatienten. Hierfür wurde zunächst eine ausführliche Literaturrecherche mit einer evidenzbasierten Bewertung der bislang bekannten Risikofaktoren durchgeführt. Anschließend erfolgte eine retrospektive Auswertung einer Fallserie intensivpflichtiger Patienten mit Fieberkrämpfen, die auf der pädiatrischen Intensivstation der Kinderklinik und Poliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital behandelt worden waren. Das dargestellte Kollektiv wurde auf das Vorliegen der in der Literatur belegten prädiktiven Parameter für das Auftreten eines ersten Fieberkrampfes, eines Fieberkrampfrezidivs und einer Epilepsie bzw. eines Fieberkrämpfen assoziierten Epilepsiesyndroms untersucht. Zudem wurde ein Algorithmus für die Identifikation von Risikopatienten erarbeitet, der als Handreichung für Ärzte dienen, die zielgerichtete Aufklärung der Patienteneltern erleichtern und als Grundlage zukünftiger prospektiver Untersuchungen dienen soll.

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Patienten**

Es handelt sich um eine retrospektive Datenerhebung, die alle Patienten einschließt, die im Zeitraum 01/03/1999 bis 30/04/2010 mit der Diagnose „Fieberkrampf“ (ICD-10 R56.0; ICD-9 780.31 oder 780.32) auf der pädiatrischen Intensivpflegestation (PIPS) des Dr. von Haunerschen Kinderspitals aufgenommen wurden. An Hand der Stationsbücher der PIPS konnten 47 Patienten identifiziert werden.

### **2.2 Identifizierung der Parameter zur Durchführung der Risikobewertungen**

#### **2.2.1 Literaturrecherche**

Zunächst erfolgte eine Literaturrecherche, um entsprechend der Fragestellung die wissenschaftlich anerkannten Risikofaktoren für Fieberkrämpfe, Fieberkrampfrezidive, für konsekutive Epilepsien sowie für das Dravet- und GEFS+-Syndrom zu eruieren. Hierbei wurde in Pubmed, Medline sowie in der Cochrane Collaboration mit folgenden Schlagwörtern gesucht: „febrile seizures“, „febrile seizures recurrences“, „risk factors“, „generalized epilepsy with febrile seizures plus“ sowie „dravet syndrome“. Die Recherche konzentrierte sich auf die Erscheinungsjahre ab 1970 und jünger und beinhaltete Artikel in deutscher sowie englischer Sprache. Die Artikel wurden dann entsprechend ihres Inhalts sortiert. Einerseits wurden Übersichtsarbeiten sowie Handlungsempfehlungen gesichtet und andererseits Studien unterschiedlicher Qualität (überwiegend Fall-Kontroll-Studien, Kohorten-Studien) in die Auswertung aufgenommen.

Insgesamt wurden 265 Artikel gesichtet, worunter 26 Übersichtsartikel waren, 20 Handlungsempfehlungen und 196 klinische Studien. Die Evidenzgrade der so identifizierten Arbeiten wurden an Hand der Klassifikation des „Oxford Center of Evidenced-based Medicine“ ermittelt (250). Zur Durchführung der Risikobewertung wurden die Studien mit dem jeweils höchsten Evidenzlevel herangezogen.

## 2.2.2 Risikofaktoren für einen ersten Fieberkrampf

Tabelle 8: Risikofaktoren für einen ersten Fieberkrampf nach entsprechendem Evidenzgrad

Risikofaktor	Evidenzgrad	Studientyp	Methode	Fallzahl	Quelle
Positive Familienanamnese	III b	Fall-Kontroll-Studie	Telefoninterviews, Patientenakten	75	Bethune et al. 1993 (53)
	IV	Kohortenstudie (und Follow-up)	Telefoninterviews	129	Van Esch et al. 1998 (61)
Absolute Temperaturerhöhung	III b	Fall-Kontroll-Studie	Telefoninterviews, Patientenakten	69	Bethune et al. 1993 (53)
Entwicklungsverzögerung	III b	Fall-Kontroll-Studie	Telefoninterviews, Patientenakten	75	Bethune et al. 1993 (53)
	III b	Fall-Kontroll-Studie	Telefoninterviews	256	Huang et al. 1999 (42)
Komplizierte Perinatalanamnese	IV	Kohortenstudie	Vorsorgeuntersuchungen	1649	Tsuboi & Okada 1985 (113)
	III b	Fall-Kontroll-Studie	Telefoninterviews, Patientenakten	75	Bethune et al. 1993 (53)
Besuch einer Betreuungseinrichtung	III b	Fall-Kontroll-Studie	Telefoninterviews, Patientenakten	75	Bethune et al. 1993 (53)
Pränatale Zigarettenrauchexposition	IV	Kohortenstudie	Fragebogen	925	Vestergaard et al. 2005 (251)

### 2.2.3 Risikofaktoren für rezidivierende Fieberkrämpfe

Tabelle 9: Risikofaktoren für einen rezidivierenden Fieberkrampf nach entsprechendem Evidenzgrad

Risikofaktor	Evidenzgrad	Studientyp	Methode	Fallzahl	Quelle
Temperaturhöhe bei erstem Fieberkrampf (< 38,5 °C)	IV	Kohortenstudie (und Follow-up)	Telefoninterview	428	Berg et al. 1997 (131)
	IV	Kohortenstudie (und Follow-up)	Telefoninterview	260	Pavlidou et al. 2008 (119)
Alter bei erstem Fieberkrampf (< 18. LM.)	IV	Kohortenstudie (und Follow-up)	Telefoninterview	428	Berg et al. 1997 (131)
	IV	Kohortenstudie (und Follow-up)	Telefoninterview	260	Pavlidou et al. 2008 (119)
	IV	Kohortenstudie	Metaanalyse	2496	Offringa et al. 1994 (80)
	IV	Kohortenstudie (mit Follow-up)	Patientenakten	639	Annegers et al. 1990 (89)
Familienanamnese für Fieberkrämpfe	IV	Kohortenstudie (und Follow-up)	Telefoninterview	428	Berg et al. 1997 (131)
	IV	Kohortenstudie (und Follow-up)	Telefoninterview	260	Pavlidou et al. 2008 (119)
	IV	Kohortenstudie	Metaanalyse	2496	Offringa et al. 1994 (80)
	IV	Kohortenstudie (mit Follow-up)	Patientenakten	639	Annegers et al. 1990 (89)
Fokale, febrile Anfälle	IV	Kohortenstudie (und Follow-up)	Telefoninterview	260	Pavlidou et al. 2008 (119)
Fieberdauer vor Anfallsbeginn (< 12 Std.)	IV	Kohortenstudie (und Follow-up)	Telefoninterview	428	Berg et al. 1997 (131)
Anzahl febriler Erkrankungen	IV	Kohortenstudie (und Follow-up)	Telefoninterview	260	Pavlidou et al. 2008 (119)
Besuch einer Kindertagespflege	IV	Kohortenstudie (und Follow-up)	Telefoninterview	260	Pavlidou et al. 2008 (119)
Rezidiv innerhalb der gleichen fieberhaften Erkrankung	IV	Kohortenstudie	Metaanalyse	2496	Offringa et al. 1994 (80)
Perinatalanamnese (niedriger APGAR, Neonatale Intensivstation)	IV	Kohortenstudie (und Follow-up)	Telefoninterview	260	Pavlidou et al. 2008 (119)

## 2.2.4 Risikofaktoren für Epilepsie

Tabelle 10: Risikofaktoren für eine Folgeepilepsie nach entsprechendem Evidenzgrad

Risikofaktor	Evidenzgrad	Studientyp	Methode	Fallzahl	Quelle
Positive Familienanamnese für afebrile Anfälle	IV	Kohortenstudie (mit Follow-up)	Patientenakten	687	Annegers, et al. 1987 (75)
	IV	Kohortenstudie (mit Follow-up)	Patientenakten, Interviews, Fragebögen	678	Annegers et al. 1979 (183)
	IV	Kohortenstudie (mit Follow-up)	Patientenakten, klinische Untersuchungen, Fragebögen,	1706	Nelson & Ellenberg 1978 (20)
	IV	Kohortenstudie (mit Follow-up)	Patientenakten, klinische Untersuchungen	246	Van den Berg & Yerushalmi 1969 (24)
	IV	Kohortenstudie (mit Follow-up)	Patientenakten, Fragebögen	398	Verity & Golding 1991 (184)
	IV	Kohortenstudie (mit Follow-up)	Patientenakten, Telefoninterviews	428	Berg & Shinnar 1996 (189)
	IV	Kohortenstudie	Patientenakten	49.857	Vestergaard et al. 2007 (186)
Komplexe Fieberkrämpfe (Anfälle > 15 Minuten, multiple Anfälle innerhalb von 24 Stunden, fokale Anzeichen im Rahmen der Anfälle)	IV	Kohortenstudie (mit Follow-up)	Patientenakten	687	Annegers, et al. 1987 (75)
	IV	Kohortenstudie (mit Follow-up)	Patientenakten, Telefoninterviews	428	Berg & Shinnar 1996 (189)
	IV	Kohortenstudie (mit Follow-up)	Patientenakten	687	Annegers, et al. 1987 (75)
Neurologische Auffälligkeiten (z.B. bestehende Zerebralparese)	IV	Kohortenstudie (mit Follow-up)	Patientenakten, Telefoninterviews	428	Berg & Shinnar 1996 (189)
	IV	Kohortenstudie	Patientenakten	49.857	Vestergaard et al. 2007 (186)
Geburtskomplikationen (APGAR-Scores $\leq$ 7).	IV	Kohortenstudie	Patientenakten	49.857	Vestergaard et al. 2007 (186)

## 2.2.5 Risikofaktor für Dravet-Syndrom

Im Rahmen der Definition eines Dravet-Syndroms liegt der Verdacht auf dieses bei Vorliegen von Fieberkrämpfen innerhalb der ersten zwölf Monate vor (210).

## 2.2.6 Risikofaktoren für GEFS+

Im Rahmen der Definition eines GEFS+-Syndroms, welches ein heterogenes intrafamiliäres Auftreten unterschiedlicher Krampfanfälle umfasst, stellt das Vorliegen folgender Faktoren ein erhöhtes Risiko für die Erkrankung dar (81):

- Positive Familienanamnese für afebrile und/oder febrile Krampfanfälle
- Auftreten von Fieberkrämpfen (insbesondere über das sechste Lebensjahr hinaus)
- Konsekutiv auftretende afebrile Krampfanfälle (insbesondere generalisierter Art)

## **2.3 Parameter zur Durchführung der Risikobewertungen**

### **2.3.1 Risikofaktoren für einen ersten Fieberkrampf**

Als Risikofaktoren für einen ersten Fieberkrampf wurden folgende Parameter erfasst: Positive Familienanamnese für Fieberkrämpfe, Körpertemperatur während der Erkrankung, komplizierte Perinatalanamnese (postnatal-stationäre Überwachung für  $\geq 28$  Tage), neurologische Entwicklungsstörungen sowie der Besuch einer Kinderbetreuung ( $\geq 20$  Wochenstunde). Wegen mangelnder Erfassbarkeit wurde auf den Risikofaktor „präinatale Zigarettenrauchexposition“ verzichtet (siehe Tabelle 51 im Anhang).

### **2.3.2 Risikofaktoren für Fieberkrampfrezidiv**

Als Risikofaktoren für ein Fieberkrampfrezidiv wurden folgende Parameter erfasst: Alter  $< 18$  Monate beim ersten Fieberkrampf, positive Familienanamnese bezüglich febrilen und afebrilen Anfällen, eine Körpertemperatur  $< 38,5$  °C beim ersten Fieberkrampf bei Anfallsbeginn, komplexe Symptomatik bei erstem Fieberkrampf sowie der Besuch einer Kindertagespflege. Die Variable über die Zeitspanne zwischen Fieberbeginn und Anfall, sowie die Anzahl der bisherigen febrilen Infekte wurde auf Grund der mangelnden Erfassbarkeit nicht berücksichtigt (siehe Tabelle 52 im Anhang).

### **2.3.3 Risikofaktoren für eine Epilepsie**

Als Risikofaktoren für eine Epilepsie wurden folgende Parameter erfasst: komplexe Fieberkrämpfe (Anfälle  $> 15$  Minuten, multiple Anfälle innerhalb von 24 Stunden, fokale Anzeichen im Rahmen der Anfälle), eine positive Familienanamnese für afebrile Anfälle, neurologische Auffälligkeiten (z.B. bestehende Zerebralparese) und Geburtskomplikationen (APGAR-Scores  $\leq 7$ ). Die Variable über die Zeitspanne zwischen Fieberbeginn und Anfall wurde auf Grund der mangelnden Erfassbarkeit nicht berücksichtigt (siehe Tabelle 53 im Anhang).

### **2.3.4 Risikofaktor für ein Dravet-Syndrom**

Als Risikofaktor für ein Dravet-Syndrom wurde das Auftreten von Fieberkrämpfen innerhalb der ersten zwölf Lebensmonate erfasst.

### **2.3.5 Risikofaktoren für GEFS+**

Als Risikofaktoren für GEFS+ wurden folgende Parameter erfasst: Alter bei erstem Fieberkrampf, Fieberkrampfrezidive, afebrile generalisierte tonisch-klonische oder andere Anfälle (Absencen, atonische Anfälle, myoklonische Anfälle, fokale Anfälle), psychomotorische Entwicklungsverzögerung/-störung, familiäre Belastung für Fieberkrämpfe und afebrile Anfälle (siehe Tabelle 54 im Anhang).

## **2.4 Erhebung der Parameter**

Die zu erhebenden Parameter wurden durch Studium der ärztlichen und pflegerischen Dokumentation erfasst, klassifiziert und für eine statistische Auswertung numerisch kodiert (siehe Tabellen 39-50 im Anhang). Alle Daten wurden in anonymisierter Form erhoben.

### **2.4.1 Anamnestische Daten**

Zunächst wurden die Basisdaten zu Alter und Geschlecht erfasst. Zur Beurteilung einer familiären Belastung wurde die Familienanamnese für Fieberkrämpfe und Epilepsien bei Eltern, Großeltern und Geschwistern isoliert und kumuliert betrachtet. Daneben wurden relevante anamnestische Daten zur Prä- und Perinatalanamnese erhoben. Des Weiteren wurden anamnestische Angaben zur psychomotorischen Entwicklung, zur Kinderbetreuung und der Impfstatus erfasst. Abgeschlossen wurde die Erfassung von Anamnesedaten mit der Übernahme von Daten zur bisherigen Anfallsanamnese der Patienten. War bereits in der Vorgeschichte ein Fieberkrampf aufgetreten, wurde hierzu eine detaillierte Anamnese aufgenommen.

### **2.4.2 Klinische Daten zum zur Aufnahme führenden Fieberkrampfeignis**

Zunächst wurden die Anfallscharakteristika detailliert erfasst. Daneben wurden Details zur infektiösen Erkrankung, in deren Rahmen der Fieberkrampf auftrat, und ein evtl. zeitlicher Zusammenhang zu Impfungen dokumentiert. Bei allen Patienten wurde zudem der Aufnahme-modus auf die PIPS erfasst. Bei Patienten, welche von einem Notarzt in die Klinik gebracht wurden, wurden die Daten zur klinischen Präsentation bei Eintreffen des Notarztes und dessen therapeutische Maßnahmen (Intubation, Pharmakotherapie) mit Hilfe des Notarzteinsatzprotokolls erfasst. Bei allen Patienten wurden die Daten zur klinischen Präsentation bei Aufnahme aus der medizinischen Dokumentation der PIPS erhoben. Der klinische Verlauf der einzelnen

Patienten wurde über die Erfassung von Daten zur veranlassten Diagnostik, therapeutischen Maßnahmen und stationärer Verweildauer beurteilt.

## **2.5        Statistische Analyse**

Die klinischen Parameter wurden mit dem Programm PASW Statistics 18 (SPSS Inc. Headquarters, Chicago, Illinois) anonymisiert erfasst und der statistischen Auswertung unterzogen. Die deskriptive Darstellung der Ergebnisse erfolgt mittels Tabellen und entsprechenden Diagrammen. Bei metrischen Daten wurden Minimum und Maximum, Median, Mittelwert, Varianz, Spannweite, Standardfehler und Standardabweichung berechnet. Ordinale bzw. nominale Daten wurden an Hand von Häufigkeitsverteilungen erfasst. Die grafische Aufarbeitung mit Hilfe von Tabellen und Abbildungen erfolgte mit der Software Open-Office-Writer.



### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

47 Patienten wurden gemäß den Einschlusskriterien in die Auswertung aufgenommen. Es handelte sich dabei um 19 Patientinnen (40%) sowie 28 Patienten (60%) mit einem mittleren Alter von 28 Monaten (*Standardfehler: 3,01 - Median: 19,0 - Standardabweichung: 20,61 - Varianz: 424,84 - Spannweite: 78,0 - Minimum: 10,0 - Maximum: 88,0 [n=47]*) im Rahmen des aktuellen Fieberkrampfes. Bei 26 Patienten handelte es sich um den ersten Fieberkrampf (55%) und bei 21 Patienten um einen rezidivierenden Fieberkrampf ( $\geq 2$  FKs/45%). Von den 21 Patienten mit rezidivierendem Fieberkrampf präsentierten sich neun mit ihrem zweiten Fieberkrampf (=Fieberkrampfrezidiv/43%) und zwölf mit einem multiplen Rezidiv ( $> 2$ . Fieberkrampf/57%). Von diesen zwölf Patienten zeigten sechs Patienten den dritten Fieberkrampf (29%) und jeweils ein Patient den vierten, fünften, siebten beziehungsweise achten Fieberkrampf (je 5%). Zwei Patienten zeigten den 15. Fieberkrampf (10%). Im Mittel (inkl. aktueller Fieberkrampf) betrug die Anzahl an Fieberkrämpfen im Rezidivkollektiv vier (*Standardfehler: 0,86 - Median: 3,0 - Standardabweichung: 3,93 - Varianz: 15,41 - Spannweite: 13,0 - Minimum: 2,0 - Maximum: 15,0 [n=21]*).

Bei 16 Patienten (34%) handelte es sich um einen einfachen und bei 31 Patienten (66%) um einen komplexen Fieberkrampf. Der einfache, generalisierte Fieberkrampf war dabei in 81% der Fälle (n=13) von tonisch-klonischem Charakter, in 13% der Fälle (n=2) von atonischem und in 6% der Fälle (n=1) von sonstigem Charakter. Der komplexe Fieberkrampf manifestierte sich in 16% der Fälle (n=5) als multipel bzw. rezidivierend innerhalb von 24 Stunden, in 10% der Fälle (n=3) als fokal und in 94% der Fälle (n=29) prolongiert, d.h.  $> 15$  Minuten dauernd. Bei zwei Patienten (7%) bestand ein febriler Status epilepticus. 24 Patienten (77%) zeigten ein Merkmal, sechs Patienten (19%) zeigten zwei Merkmale des komplexen Fieberkrampfes. Vier Patienten (67%) zeigten hierbei die Kombination von multiplen und prolongierten Krampfanfällen und zwei Patienten (33%) zeigten die Kombination aus fokalen und prolongierten Komponenten (siehe Abbildung 2). Drei und mehr Merkmale in Kombination wurden in keinem Fall dokumentiert. Keine Angabe lag bei einem Patienten vor (3%).

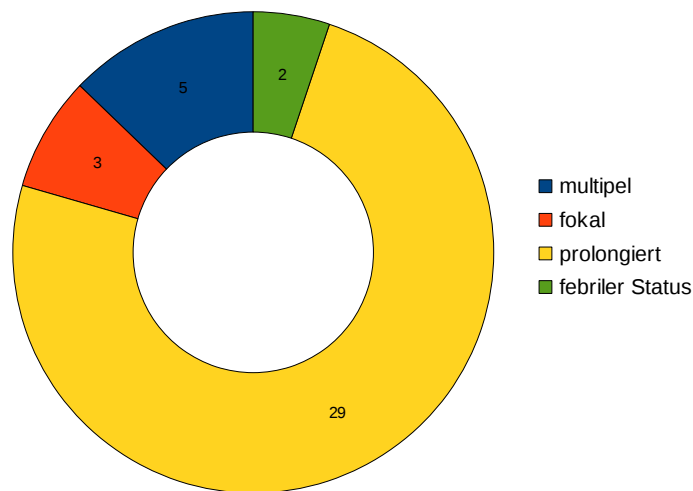


Abbildung 2: Übersicht über das Auftreten der einzelnen Merkmale eines komplexen Fieberkrampfes (angegebene Werte: Absolutzahlen)

Bei den Rezidiv-Patienten waren im Mittel pro Patient drei einfache (Standardfehler: 0,94 - Median: 2,0 - Standardabweichung: 4,31 - Varianz: 18,53 - Spannweite: 15,0 - Minimum: 0,0 - Maximum: 15,0 [n=21]) und ein komplexer Fieberkrampf dokumentiert (Standardfehler: 0,22 - Median: 1,0 - Standardabweichung: 1,02 - Varianz: 1,05 - Spannweite: 3,0 - Minimum: 0,0 - Maximum: 3,0 [n=21]). Die Betrachtung der Anzahl der Fieberkrämpfe nach ordinalem Messniveau zeigt Tabelle 11.

Tabelle 11: Quantitative Erfassung der verschiedenen Arten an Rezidivfieberkrämpfen im Teilkollektiv Rezidivereignis (in Klammern: absolute Zahlen)

Fieberkrampf	keine	1x	2x	3x	≥4x
Einfach	14% (3)	29% (6)	19% (4)	14% (3)	24% (5)
Komplex	43% (9)	29% (6)	19% (4)	10% (2)	0
Gesamt	0	0	43% (9)	29% (6)	29% (6)

## 3.2 Anamnestische Daten des Gesamtkollektivs

### 3.2.1 Familienanamnese

Bei sechs Patienten war den Anamnesebögen eine positive Familienanamnese für Fieberkrämpfe zu entnehmen. Die Verteilung in Bezug auf die maternale bzw. paternalen Herkunft der Fieberkrämpfe lag bei 2:4. Eine familiäre Belastung für Epilepsie wurde bei vier Patienten

dokumentiert, wobei jeweils zweimal die Epilepsie maternal und paternal auftrat. In keinem Fall zeigte sich eine Kombination aus familiärer Belastung für Fieberkrämpfe und Epilepsie. Die detaillierten Daten zur Familienanamnese können Tabelle 12 entnommen werden.

Tabelle 12: Parameter für die Familienanamnese im Rahmen der klinischen Vorgeschichte (mit k.A.: keine Angabe, FA: Familienanamnese; in Klammern: absolute Zahlen)

Familienanamnese für Fieberkrämpfe	nein	ja	k.A.
Eltern (1. Grades)	75% (35)	13% (6)	12% (6)
Großeltern (≥ 2. Grades)	83% (39)	2% (1)	15% (7)
Eltern und Großeltern	75% (35)	13% (6)	12% (6)
Geschwister (N=28)	57% (16)	4% (1)	39% (11)
Familienanamnese für Epilepsie	nein	ja	k.A.
Eltern (1. Grades)	79% (37)	6% (3)	15% (7)
Großeltern (≥ 2. Grades)	81% (38)	4% (2)	15% (7)
Eltern und Großeltern	77% (36)	9% (4)	15% (7)
Geschwister (N=28)	61% (17)	0	39%(11)

### 3.2.2 Perinatalanamnese

Die Schwangerschaftsdauer betrug im Durchschnitt 39 Wochen (*Standardfehler: 0,59 - Median: 40,0 - Standardabweichung: 3,35 - Varianz: 11,21 - Spannweite: 18,0 - Minimum: 25,0 - Maximum: 43,0 [n=32, k.A.: 15]*). Bei 28% der Patienten (n=13) handelte es sich um Frühgeborene (< 37+0 SSW), bei 42% (n=20) um Reifgeborene. Vier von den reifgeborenen Kindern waren über-tragen. Keine Angaben lagen von 30% (n=14) der Patienten vor.

Das Geburtsgewicht lag im Mittel bei 3103 g (*Standardfehler: 113,55 - Median: 3150,0 - Standard-abweichung: 652,29 - Varianz: 425479,17 - Spannweite: 2950,0 - Minimum: 1550,0 - Maximum: 4500,0 [n=33, k.A.: 14]*). Fünf Patienten wiesen ein geringes Geburtsgewicht aus (low birth weight), davon drei Patienten ein sehr geringes Geburtsgewicht (very low birth weight). Die Daten zur Gruppierung des Geburtsgewichts zeigt Tabelle 13.

Tabelle 13: Unterschiedliche Klassifikationen des Geburtsgewichts im Rahmen der klinischen Vorgeschichte (mit k.A.: keine Angabe; in Klammern: absolute Zahlen)

Geburtsgewicht	Verteilung
≤ 2000 g > 2000 g k.A.:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6% (3)</li> <li>• 64% (30)</li> <li>• 30% (14)</li> </ul>
≤ 2500 g > 2500 g k.A.:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10% (5)</li> <li>• 60% (28)</li> <li>• 30% (14)</li> </ul>

Bei 23% der Patienten (n=11) waren Geburtskomplikationen dokumentiert worden. Bei 47% der Patienten (n=22) wurde über eine unkomplizierte Geburt berichtet, bei 30% der Patienten (n=14) lagen keine Angaben vor. Der APGAR-Score in Minute 1, 5 oder 10 wurde bei 36% der Kinder (n=17) mit einem Wert > 7 angegeben. Bei den anderen 30 Kindern waren den Unterlagen keine Angaben zu entnehmen. Eine postnatale stationäre Überwachung war bei 15% der Patienten (n=7) erforderlich, wovon zwei Patienten ≥ 28 Tage stationär überwacht werden mussten. Bei 24 Kindern (51%) war keine postnatale stationäre Überwachung notwendig, von 16 Patienten (34%) liegen keine Daten hierzu vor.

### 3.2.3 Weitere anamnestische Daten

Die Eltern betreuten in 28% der Fälle (n=13) die Kinder, eine Kinderkrippe/-garten wurde in 15% (n=7) und eine Schule in 2% (n=1) der Fälle besucht. Den Unterlagen waren keine Angaben zur Anzahl der Wochenstunden der Betreuung zu entnehmen. Keine Angaben über die Art der Betreuung lagen bei 55% der Kinder vor (n=26).

Die psychomotorische Entwicklung zum Zeitpunkt des ersten Fieberkrampfes wurde bei 92% der Patienten (n=43) anamnestisch als unauffällig und bei 9% (n=4) als leicht verzögert beschrieben.

Der Impfstatus entsprach bei 68% der Kinder (n=32) den STIKO-Empfehlungen, bei 4% der Kinder (n=2) waren Impfungen ausstehend, bei 13 Patienten (28%) lagen keine Daten zum Impfstatus vor.

### 3.3 Anamnese zu früheren Anfallsereignissen

#### 3.3.1 Anamnese zu afebrilen Krampfanfällen

Bei keinem Patienten waren in der Vorgeschichte afebrile Anfälle dokumentiert worden.

#### 3.3.2 Anamnese zum ersten Fieberkrampf bei Rezidivpatienten

21 Patienten des betrachteten Kollektivs wurden auf Grund eines Fieberkrampfrezidivs auf die PIPS aufgenommen. Im Kollektiv dieser Patienten, lag das mittlere Alter bei erstem Fieberkrampf bei 19 Monaten (*Standardfehler: 2,24 - Median: 18,0 - Standardabweichung: 9,76 - Varianz: 95,20 - Spannweite: 39,0 - Minimum: 9,0 - Maximum: 48,0 [n=19, k.A.: 2]*). Neun Patienten waren zum Zeitpunkt des ersten Fieberkrampfes jünger als 18 Monate, davon vier Patienten jünger als 12 Monate. Die ordinale Gruppierung des Alters zeigt Tabelle 14.

Tabelle 14: Klassifiziertes Alter bei initialem Fieberkrampf im Teilkollektiv Rezidivereignis im Rahmen der klinischen Vorgeschichte (in Klammern: absolute Zahlen)

Alter bei erstem Fieberkrampf			
< 12 Monate	• 19% (4)	< 18 Monate	• 43% (9)
≥ 12 Monate	• 81% (17)	≥ 18 Monate	• 57% (12)

Der erste Fieberkrampf war in 71% der Fälle (n=15) als einfacher und in 29% der Fälle (n=6) als komplexer Fieberkrampf klassifiziert worden. Das Alter beim ersten Fieberkrampf in Bezug zur Art des ersten Fieberkrampfes zeigt die Kreuztabelle 29. So zeigt sich, dass mit 80% der einfachen Fieberkrämpfe im Alter ≥ 12 Monaten aufgetreten sind und innerhalb dieser Altersklasse auch über 70% der Anfälle einfach waren.

Tabelle 15: Kreuztabelle aus Alter bei 1. Fieberkrampf und Art des 1. Fieberkrampfes im Teilkollektiv Rezidivereignis (n Klammern: absolute Zahlen)

Art des 1. Fieberkrampfes	Alter bei 1. Fieberkrampf					
	< 12 Monate	≥ 12 Monate	Summe	< 18 Monate	≥ 18 Monate	Summe
Einfach	20% (3) 75%	80% (12) 71%	100% (15) 71%	40% (6) 67%	60% (9) 75%	100% (15) 71%
Komplex	17% (1) 25%	83% (5) 29%	100% (6) 29%	50% (3) 33%	50% (3) 25%	100% (6) 29%
Summe	19% (4) 100%	81% (17) 100%	100% (N=21) 100%	43% (9) 100%	57% (12) 100%	100% (N=21) 100%

Die Körpertemperatur bei erstem Fieberkrampf betrug bei Messung zu Hause im Mittel 38,5 °C (Standardfehler: 0,33 - Median: 38,7 - Standardabweichung: 1,10 - Varianz: 1,21 - Spannweite: 4,2 - Minimum: 36,0 - Maximum: 40,2 [n=11, k.A.: 10]). Bei fünf Patienten war eine Temperatur < 38,5 °C dokumentiert worden, bei einem Patienten lag die Temperatur bei ≥ 40 °C. Details siehe Tabelle 16.

Tabelle 16: Klassifizierte Körpertemperatur bei erstem Fieberkrampf im Teilkollektiv Rezidivereignis im Rahmen der klinischen Vorgeschichte (mit k.A.: keine Angabe; in Klammern: absolute Zahlen)

Körpertemperatur bei erstem Fieberkrampf zu Hause			
< 38,5 °C	• 24% (5)	< 40,0 °C	• 48% (10)
≥ 38,5 °C	• 29% (6)	≥ 40,0 °C	• 5% (1)
k.A.:	• 47% (10)	k.A.:	• 47% (10)
Körpertemperatur bei erstem Fieberkrampf bei Aufnahme in der Klinik			
< 38,5 °C	• 33% (7)	< 40,0 °C	• 43% (9)
≥ 38,5 °C	• 14% (3)	≥ 40,0 °C	• 5% (1)
k.A.:	• 52% (11)	k.A.:	• 52% (11)

### 3.4 Klinische Daten zum zur Aufnahme führenden Fieberkrampfeignis

#### 3.4.1 Patienten mit aktuell erstem Fieberkrampf

26 Patienten wurden im Beobachtungszeitraum wegen eines ersten Fieberkrampfes stationär auf der PIPS versorgt. Das mittlere Alter der Patienten mit erstem Fieberkrampf betrug 23 Monate (Standardfehler: 3,30 - Median: 16,5 - Standardabweichung: 16,80 - Varianz: 282,24 - Spannweite: 72,0 - Minimum: 10,0 - Maximum: 82,0 [n=26]). 15 Patienten waren zum Zeitpunkt des aktuellen Fieberkrampfes jünger als 18 Monate, davon zwei Patienten jünger als zwölf Monate. Die ordinale Gruppierung des Alters zeigt Tabelle 17.

Tabelle 17: Klassifiziertes Alter bei initialem Fieberkrampf im Teilkollektiv Erstereignis im Rahmen der klinischen Vorgeschichte (in Klammern: absolute Zahlen)

Alter bei initialem Fieberkrampf			
< 12 Monate	• 8% (2)	< 18 Monate	• 58% (15)
≥ 12 Monate	• 92% (24)	≥ 18 Monate	• 42% (11)

Bei 6 Patienten (23%) handelte es sich um einen einfachen und bei 20 Patienten (77%) um einen komplexen Fieberkrampf. Der einfache, generalisierte Fieberkrampf war dabei in 67% (n=4) von tonisch-klonischem Charakter und in 17% (n=1) von atonischem Charakter und in

einem Fall (17%) beschrieben als eine Lippenzyanose und „Schaum vor dem Mund“.

Tabelle 18 zeigt die einzelnen Merkmale für einen komplexen Fieberkrampf im beobachteten Teilkollektiv auf. Bei 18 Patienten lag jeweils nur ein Merkmal des komplexen Fieberkrampfes vor (90%) und bei zwei Patienten zeigten sich zwei Merkmale (jeweils prolongierter und multipler Krampfanfall) gleichzeitig (10%).

Tabelle 18: Komponenten des komplexen Fieberkrampfes im Teilkollektiv Erstereignis und komplexen Fieberkrampf (mit k.A.: keine Angabe; in Klammern: absolute Zahlen)

Komponenten des komplexen Fieberkrampfes	ja	nein	k.A.
Multiple Anfälle (innerhalb von 24 Std.)	• 15% (3)	• 85% (17)	• 0
Fokale Komponente	• 5% (1)	• 95% (19)	• 0
Prolongierter Anfall	• 90% (18)	• 10% (2)	• 0
Febriler Status epilepticus	• 5% (1)	• 95% (19)	• 0

Das Alter beim ersten Fieberkrampf in Bezug zur Art des ersten Fieberkrampfes zeigt die Tabelle 19. So zeigt sich, dass mit über 60% der komplexen Fieberkrämpfe im Alter < 18 Monate aufgetreten sind und innerhalb dieser Altersklasse auch 80% der Anfälle komplex waren.

Tabelle 19: Kreuztabelle aus Alter bei 1. Fieberkrampf und Art des 1. Fieberkrampfes im Teilkollektiv Erstereignis (in Klammern: absolute Zahlen)

Art des 1. Fieberkrampfes	Alter bei 1. Fieberkrampf					
	< 12 Monate	≥ 12 Monate	Summe	< 18 Monate	≥ 18 Monate	Summe
Einfach	14% (1) 50%	86% (6) 25%	100% (7) 26%	43% (3) 20%	57% (4) 39%	100% (7) 27% <sup>k</sup>
Komplex	5% (1) 50%	95% (18) 75%	100% (19) 74%	63% (12) 80%	37% (7) 61%	100% (19) 73%
Summe	8% (2) 100%	92% (24) 100%	100% (N=26) 100%	58% (15) 100%	42% (11) 100%	100% (N=26) 100%

Die Dauer des Krampfgeschehens lag bei einfachem Fieberkrampf im Mittel bei 2,7 Minuten (Standardfehler: 0,42 - Median: 3,00 - Standardabweichung: 1,03 - Varianz: 1,07 - Spannweite: 3,00 - Minimum: 1,0 - Maximum: 4,0 [n=6, k.A.: 0]) und bei komplexem Fieberkrampf im Mittel bei 34,9 Minuten (Standardfehler: 8,59 - Median: 22,5 - Standardabweichung: 34,35 - Varianz: 1180,196 - Spannweite: 118,00 - Minimum: 2,0 - Maximum: 120,0 [n=16, k.A.: 4]). Im Rahmen der komplexen

Fieberkrämpfe kam es anamnestisch bei einem Kind zu einer Anfallsdauer von 120 Minuten und somit zu einem febrilen Status epilepticus.

Die Körpertemperatur betrug bei Messung zu Hause im Mittel 39,2 °C (*Standardfehler: 0,23 - Median: 39,0 - Standardabweichung: 1,06 - Varianz: 1,11 - Spannweite: 4,50 - Minimum: 36,5 - Maximum: 41,0* [*n=21, k.A.: 5*]). Die Temperaturmessung durch den Notarzt ergab für das Teilkollektiv, welches via Notarzt in die Klinik eingewiesen wurde (*N=22*), einen Mittelwert von 39,2 °C (*Standardfehler: 0,28 - Median: 39,30 - Standardabweichung: 1,06 - Varianz: 1,13 - Spannweite: 4,50 - Minimum: 36,50 - Maximum: 41,00* [*n=22, k.A.: 7*]). Die Temperaturmessung auf der PIPS ergab einen Mittelwert von 38,5 °C (*Standardfehler: 0,22 - Median: 38,40 - Standardabweichung: 1,14 - Varianz: 1,30 - Spannweite: 5,20 - Minimum: 36,0 - Maximum: 41,20* [*n=26, k.A.: 0*]). Tabelle 20 sowie Abbildung 3 zeigen eine Übersicht ausgewählter, gruppierter Parameter zur Körpertemperatur.

Tabelle 20: Klassifizierte Körpertemperatur im Teilkollektiv Erstereignis im Rahmen der klinischen Vorgeschichte (mit k.A.: keine Angabe; in Klammern: absolute Zahlen)

Körpertemperatur bei aktuell erstem Fieberkrampf zu Hause (N=26)			
< 38,5 °C	• 19% (5)	< 40,0 °C	• 54% (14)
≥ 38,5 °C	• 62% (16)	≥ 40,0 °C	• 27% (7)
k.A.:	• 19% (5)	k.A.:	• 19% (5)
Körpertemperatur bei aktuell erstem Fieberkrampf gemessen durch den Notarzt (N=22)			
< 38,5 °C	• 9% (2)	< 40,0 °C	• 50% (11)
≥ 38,5 °C	• 59% (13)	≥ 40,0 °C	• 18% (4)
k.A.:	• 32% (7)	k.A.:	• 32% (7)
Körpertemperatur bei aktuell erstem Fieberkrampf bei Aufnahme auf der PIPS (N=26)			
< 38,5 °C	• 50% (13)	< 40,0 °C	• 89% (23)
≥ 38,5 °C	• 50% (13)	≥ 40,0 °C	• 11% (3)
k.A.:	• 0	k.A.:	• 0



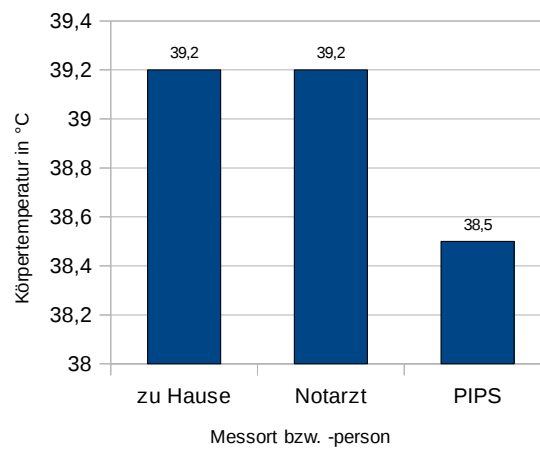


Abbildung 3: Körpertemperatur vor dem Fieberkrampf, dargestellt an Hand unterschiedlicher Messorte und -personen

Der Infekt, in dessen Rahmen der Fieberkrampf aufgetreten war, bestand bei neun Patienten (35%)  $\leq 1$  Tag und bei 15 Patienten (58%)  $> 1$  Tag. Keine Angaben lagen bei zwei Patienten vor (7%). Die Klassifikation der begleitenden Erkrankung zeigte folgendes Bild: Infektion der oberen Luftwege: 50% (n=13), Infektion der unteren Atemwege: 15% (n=4), Gastroenteritis: 4% (n=1), Sonstiges: 27% (n=7); keine Angabe bei 4% (n=1). Entsprechend den Diagnosen zeigte sich in 54% der Fälle (n=14) eine virale Genese, in 19% (n=5) der Fälle eine bakterielle Genese, in 8% (n=2) eine kombinierte virale und bakterielle Genese und in 12% (n=3) eine unklare Genese. Ergänzend wurde ein zeitlicher Zusammenhang zu einer stattgehabten Impfung bei zwei Patienten (8%) angegeben. Bei einem Patienten wurde tags zuvor gegen Meningokokken geimpft und bei dem anderen wurde sieben Tage zuvor eine Dreifach-Impfung gegen Mumps-Masern-Röteln verabreicht. Abbildung 4 zeigt die saisonale Verteilung in Bezug auf den ersten Fieberkrampf.

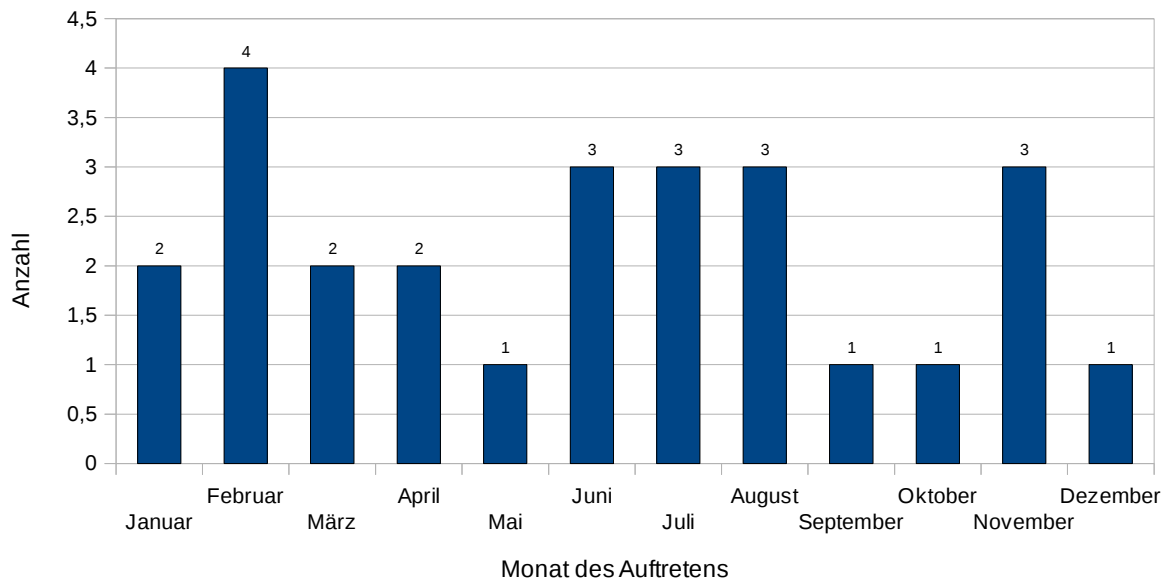


Abbildung 4: Verteilung der Erkrankungsfälle im Teilkollektiv Erstereignis im jahreszeitlichen Verlauf.

Bei vier Patienten (15%) mit erstem Fieberkrampf trat innerhalb derselben Erkrankung ein Rezidiv auf.

### 3.4.2 Patienten mit Fieberkrampfrezidiv

Das Teilkollektiv der Patienten mit einem Fieberkrampfrezidiv umfasste 21 Kinder. Diese Patienten waren im Mittel 34 Monate alt (*Standardfehler: 5,08 - Median: 31,0 - Standardabweichung: 23,29 - Varianz: 542,49 - Spannweite: 77,0 - Minimum: 11,0 - Maximum: 88,0 [n=21]*). Jünger als zwölf Monate sind vier Kinder (19%) und jünger als 18 Monate sind neun Kinder (42%), welche mit einem Fieberkrampfrezidiv aufgenommen wurden.

Es handelte sich bei zehn Patienten (48%) um einen einfachen, bei elf Patienten (52%) um einen komplexen Fieberkrampf. Der einfache Fieberkrampf war dabei in 90% (n=9) generalisiert tonisch-klonisch und in 10% (n=1) atonisch.

Der komplexe Fieberkrampf zeigte sich in 18% der Fälle (n=2) als multipel bzw. rezidivierend innerhalb von 24 Stunden, in 18% der Fälle (n=2) als fokal und in allen Fällen prolongiert, d.h. > 15 Minuten dauernd. Ein febriler Status epilepticus bestand in einem Fall. In sechs (55%) Fällen zeigte sich ein Merkmal und in vier Fällen (36%) zwei Merkmale des komplexen Fieberkrampfs.

Hierbei lag das Merkmal prolongierter Anfall bei allen vier Fällen vor und wurde jeweils in zwei Fällen ergänzt um das Merkmal multiple Anfälle in 24 Stunden beziehungsweise fokale Anfälle. Detaillierte Angaben fehlten bei einem Patienten (9%) (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Komponenten des komplexen Fieberkrampfes im Teilkollektiv Rezidivereignis (mit k.A.: keine Angabe; in Klammern: absolute Zahlen)

Komponenten des komplexen Fieberkrampfes	ja	nein	k.A.
Multiple Anfälle (innerhalb von 24 Std.)	• 18% (2)	• 73% (8)	• 9% (1)
Fokale Komponente	• 18% (2)	• 73% (8)	• 9% (1)
Prolongierter Anfall	• 100% (11)	• 0	• 0
Febriler Status epilepticus	• 9% (1)	• 82% (9)	• 9% (1)

Die mittlere Fieberkrampfdauer der zehn Patienten mit einfachem Fieberkrampfrezidiv lag bei 6,0 Minuten (*Standardfehler: 1,37 - Median: 5,0 - Standardabweichung: 4,32 - Varianz: 18,67 - Spannweite: 14,00 - Minimum: 1,0 - Maximum: 15,0 [n=10, k.A.: 0]*). Die mittlere Fieberkrampfdauer der elf Patienten mit komplexem Fieberkrampfrezidiv lag bei 24,8 Minuten (*Standardfehler: 2,86 - Median: 22,5 - Standardabweichung: 9,03 - Varianz: 81,51 - Spannweite: 30 - Minimum: 15,0 - Maximum: 45,0 [n=11, k.A.: 1]*).

Die zu Hause gemessene Körpertemperatur lag im Mittel bei 38,6 °C (*Standardfehler: 0,26 - Median: 38,9 - Standardabweichung: 1,06 - Varianz: 1,11 - Spannweite: 4,0 - Minimum: 36,0 - Maximum: 40,0 [n=17, k.A.: 4]*) und auf der PIPS gemessen bei 38,7 °C (*Standardfehler: 0,23 - Median: 38,60 - Standardabweichung: 1,02 - Varianz: 1,04 - Spannweite: 3,80 - Minimum: 36,9 - Maximum: 40,7 [n=20, k.A.: 1]*). Sieben Patienten (33%) zeigten hierbei eine Temperatur < 38,5 °C zu Hause und ein Patient wies eine Temperatur  $\geq 40,0$  °C zu Hause auf. Die Temperaturwerte, welche vom Notarzt erhoben wurden lagen über den Werten der elterlichen Messung, im Mittel bei 39,3 °C (*Standardfehler: 0,18 - Median: 39,50 - Standardabweichung: 0,93 - Varianz: 0,87 - Spannweite: 4,50 - Minimum: 36,5 - Maximum: 41,0 [n=12, k.A.: 3]*). Tabelle 22 zeigt eine Übersicht ausgewählter, gruppierter klinischer Parameter zum aktuellen Fieberkrampf.

Tabelle 22: Klassifizierte Körpertemperatur im Teilkollektiv Rezidivereignis im Rahmen der klinischen Vorgeschichte (mit k.A.: keine Angabe; in Klammern: absolute Zahlen)

Körpertemperatur bei Fieberkrampfrezidiv zu Hause (N=21)			
< 38,5 °C	• 33% (7)	< 40,0 °C	• 76% (16)
≥ 38,5 °C	• 48% (10)	≥ 40,0 °C	• 5% (1)
k.A.:	• 19% (4)	k.A.:	• 19% (4)
Körpertemperatur bei Fieberkrampfrezidiv beim Notarzt (N=15)			
< 38,5 °C	• 7% (1)	< 40,0 °C	• 60% (9)
≥ 38,5 °C	• 73% (11)	≥ 40,0 °C	• 20% (3)
k.A.:	• 20% (3)	k.A.:	• 20% (3)
Körpertemperatur bei Fieberkrampfrezidiv auf der PIPS (N=21)			
< 38,5 °C	• 33% (7)	< 40,0 °C	• 86% (18)
≥ 38,5 °C	• 62% (13)	≥ 40,0 °C	• 9% (2)
k.A.:	• 5% (1)	k.A.:	• 5% (1)

Den Verlauf der Temperaturentwicklung bilden die Abbildungen 5 und 6 ab, nachdem die Körpertemperatur gruppiert wurde auf 38,5 °C bzw. auf 40,0 °C.

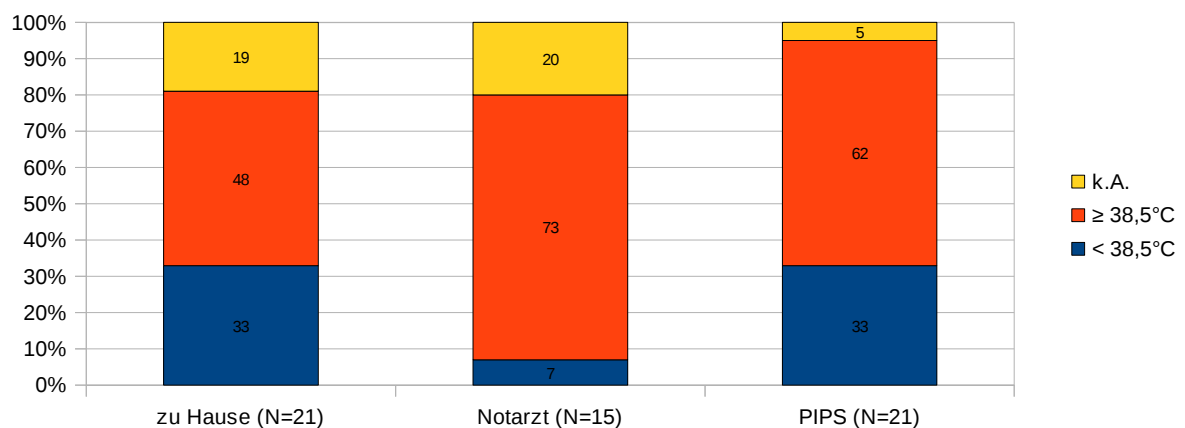


Abbildung 5: Körpertemperatur im Verlauf des aktuellen Fieberkrampfes im Teilkollektiv Rezidivereignis bei einem festgesetzten Grenzwert von 38,5 °C (k.A.: keine Angabe)

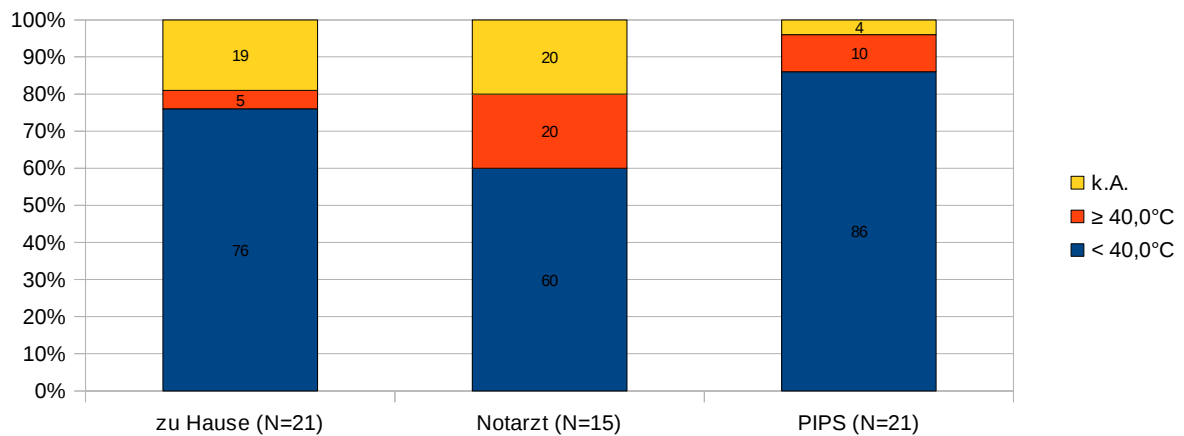


Abbildung 6: Körpertemperatur im Verlauf des aktuellen Fieberkrampfes im Teilkollektiv Rezidivereignis bei einem festgesetzten Grenzwert von 40,0 °C (k.A.: keine Angabe)

Der Infekt, in dessen Rahmen das Fieberkrampfrezidiv aufgetreten war, bestand bei 14 Patienten (67%)  $\leq 1$  Tag und bei 5 Patienten (24%)  $> 1$  Tag, bei Patienten lagen keine Angaben vor. Die Erkrankungen konnten wie folgt definiert werden: Infektion der oberen Luftwege: 48% (n=10), Infektion der unteren Atemwege: 14% (n=3), Gastroenteritis: 10% (n=2), Sonstiges: 24% (n=5) sowie keine Angaben: 5% (n=1). In 71% der Fälle (n=15) wurde eine virale, in 5% (n=1) eine bakterielle Genese und in 14% (n=3) eine kombinierte virale und bakterielle Genese angenommen. In 10% (n=2) war die Genese unklar. Ein zeitlicher Zusammenhang zu einer stattgehabten Impfung wurde in keinem Fall angegeben. Die saisonale Verteilung der Fieberkrampfrezidive zeigt Abbildung 7.

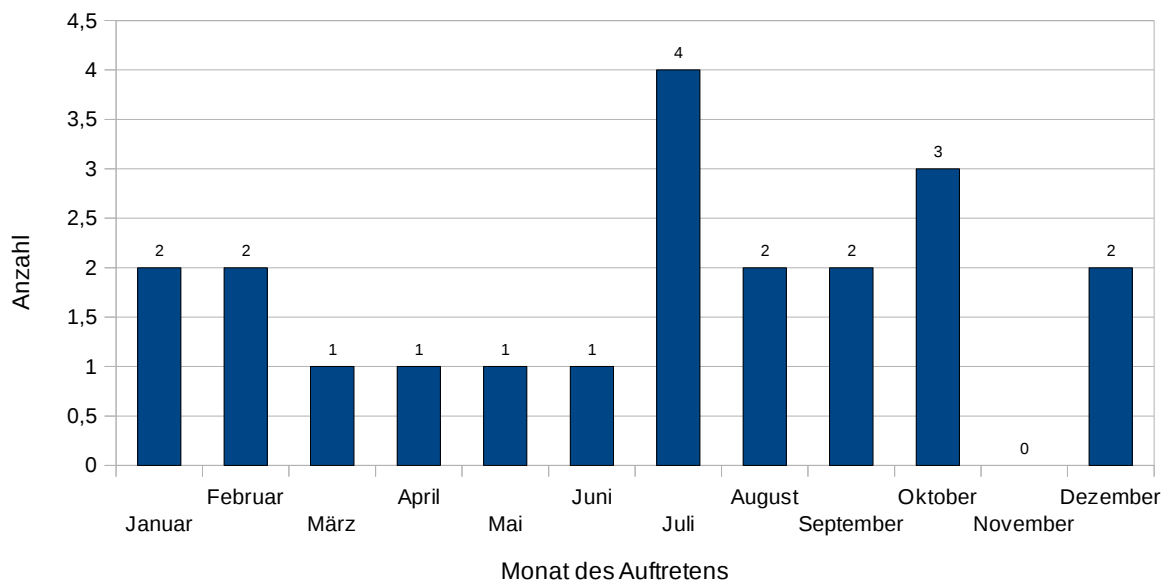


Abbildung 7: Verteilung der Erkrankungsfälle bei aktuellem Rezidivereignis im jahreszeitlichen Verlauf.

Ein weiteres Fieberkrampfrezidiv innerhalb derselben fieberhaften Erkrankung trat bei vier Kindern (19%) auf.

### 3.5 Klinische Präsentation der Patienten und Verlauf

#### 3.5.1 Modus der Aufnahme in die Klinik

37 der Patienten (79%) wurden von einem erstversorgenden Notarzt auf die PIPS eingeliefert. Zwei Patienten (4%) wurden von einem niedergelassenen Kinderarzt eingewiesen und acht Patienten (17%) wurden von den Eltern in der Notfallambulanz der Klinik vorgestellt. Die vom Notarzt eingelieferten Kinder zeigten in 60% der Fälle ( $n=22$ ) einen ersten Fieberkrampf, wohingegen 40% einen rezidivierenden Fieberkrampf zeigten ( $n=15$ ). Die über die Notaufnahme und somit über die Eltern eingelieferten Kinder ( $N=8$ ) hatten je zur Hälfte einen ersten bzw. rezidivierenden Fieberkrampf. Unter den Kindern, welche von einem niedergelassenen Kollegen eingewiesen wurde, hatten allesamt ( $n=2$ ) einen rezidivierenden febrilen Krampfanfall.

### 3.5.2 Notärztliche Versorgung

#### 3.5.2.1 Klinische Präsentation der Patienten bei Eintreffen des Notarztes

Bei Eintreffen des Notarztes zeigten drei Patienten (8%) eine regelrechte Bewusstseinslage. Bei 15 Patienten (41%) war die Bewusstseinslage als getrübt und bei zwei Patienten (5%) als sediert bewertet. Zehn Patienten (27%) waren bewusstlos. Von sieben Patienten (19%) lagen keine Angaben vor.

Der GCS-Gesamtscore betrug im Mittel acht (*Standardfehler: 0,67 - Median: 7,50 - Standardabweichung: 3,80 - Varianz: 14,15 - Spannweite: 12,0 - Minimum: 3,0 - Maximum: 15,0 [n=32, k.A.: 5]*). Im Mittel zeigten sich folgende Werte für die GCS-Parameter: Augen 2 (*Standardfehler: 0,21 - Median: 2,0 - Standardabweichung: 1,17 - Varianz: 1,37 - Spannweite: 3,0 - Minimum: 1,0 - Maximum: 4,0 [n=32, k.A.: 5]*), Sprache 3 (*Standardfehler: 0,25 - Median: 2,0 - Standardabweichung: 1,41 - Varianz: 1,99 - Spannweite: 4,0 - Minimum: 1,0 - Maximum: 5,0 [n=32, k.A.: 5]*) und Motorik 4 (*Standardfehler: 0,30 - Median: 4,0 - Standardabweichung: 1,66 - Varianz: 2,77 - Spannweite: 5,0 - Minimum: 1,0 - Maximum: 6,0 [n=31, k.A.: 6]*). Die Darstellung des Scores mit ordinalem Messniveau zeigt Tabelle 23.

Tabelle 23: Einzelparameter der Glasgow-Coma-Scale (GCS) gemäß den Daten des Notarzteinsatzprotokolls (mit k.A.: keine Angabe; in Klammern: absolute Zahlen)

GCS	1	2	3	4	5	6	k.A.
Augen	27% (10)	30% (11)	8% (3)	22% (8)			13% (5)
Sprache	32% (12)	14% (5)	16% (6)	16% (6)	8% (3)		14% (5)
Motorik	14% (5)	8% (3)	14% (5)	22% (8)	13% (5)	13% (5)	16% (6)

Die Pupillenweite beidseits war bei zwei Patienten (5%) als eng, bei 19 Patienten (51%) als mittelweit und bei zehn Patienten (22%) als weit festgehalten. Keine Angaben lagen von acht Patienten (21%) vor.

Meningismuszeichen waren bei drei Patienten (8%) nachweisbar, bei 13 Patienten (35%) negativ. Von 21 Patienten (57%) lagen keine Angaben vor.

#### 3.5.2.2 Therapeutische Maßnahmen des Notarztes

Fünf Patienten (14%) waren bei Eintreffen des Notarztes intubationspflichtig. 81% der Kinder

(n=30) waren nicht beatmet. Keine Angaben lagen bei 5% (n=2) vor.

26 Patienten (70%) erhielten durch den Notarzt ein Antikonvulsivum, in der Regel ein Benzodiazepin. 18 Patienten (49%) erhielten außerdem ein antipyretisches Medikament, in der Regel Paracetamol. Ein Patient (3%) erhielt zudem ein Antibiotikum. Daneben erhielten 22 Patienten (60%) eine intravenöse Volumentherapie. Diese wurde in 59% der Fälle mit NaCl getätigt (n=13), in 27% der Patienten (n=6) mit Ringer-Lösung und mit beiden Substanzen in 14% der Fälle (n=3). Details zu den medikamentösen Erstmaßnahmen siehe Tabelle 24.

Tabelle 24: Parameter der pharmakologischen Therapie im Rahmen der notärztlichen Erstversorgung (mit k.A.: keine Angabe; in Klammern: absolute Zahlen, i.v.: intravenös)

	Notarztversorgte Patienten	Notarztversorgtes Erstereignis	Notarztversorgtes Fieberkrampfrezidiv
Antipyrese	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ja: 49% (18)</li> <li>• nein: 46% (17)</li> <li>• k.A.: 5% (2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ja: 43% (9)</li> <li>• nein: 48% (10)</li> <li>• k.A.: 9% (2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ja: 56% (9)</li> <li>• nein: 44% (7)</li> <li>• k.A.: 0% (0)</li> </ul>
Antiinfektiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ja: 3% (1)</li> <li>• nein: 92% (34)</li> <li>• k.A.: 5% (2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ja: 5% (1)</li> <li>• nein: 90% (19)</li> <li>• k.A.: 5% (1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ja: 0% (0)</li> <li>• nein: 94% (15)</li> <li>• k.A.: 6% (1)</li> </ul>
Antikonvulsiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ja: 70% (26)</li> <li>• nein: 25% (9)</li> <li>• k.A.: 5% (2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ja: 67% (14)</li> <li>• nein: 24% (5)</li> <li>• k.A.: 9% (2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ja: 75% (12)</li> <li>• nein: 25% (4)</li> <li>• k.A.: 0% (0)</li> </ul>
Volumentherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ja: 60% (22)</li> <li>• nein: 22% (8)</li> <li>• k.A.: 19% (7)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ja: 57% (12)</li> <li>• nein: 19% (4)</li> <li>• k.A.: 24% (5)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ja: 63% (10)</li> <li>• nein: 25% (4)</li> <li>• k.A.: 12% (2)</li> </ul>

### 3.5.3 Stationäre Versorgung

#### 3.5.3.1 Status bei Aufnahme auf die PIPS

Unter den 47 aufgenommenen Patienten handelte es sich bei 26 Patienten um den ersten Fieberkrampf (55%) und bei 21 Patienten um einen rezidivierenden Fieberkrampf ( $\geq 2$  FKs/45%). Die dem Fieberkrampf in aller Regel zu Grunde liegende febrile Erkrankung war in 49% (n=23) ein Infekt der oberen Luftwege, gefolgt von Infektionen der unteren Atemwege mit 15% (n=7) und von Gastroenteritiden mit 6% (n=3). Sonstige Erkrankungen lagen mit 25% (n=12) und keine Angaben lagen bei zwei Patienten vor (4%). Die Erkrankungsdauer bis zum Fieberkrampfeignis lag bei 49% (n=23) bei weniger als 24 Stunden und bei 43% über einem Tag. Keine Angaben lagen bei 8% bzw. vier Patienten vor. Details siehe Tabelle 25.



Tabelle 25: Übersicht über die Erkrankungsdauer sowie den zu Grunde liegende Infekt im Vergleich der beiden Stichproben Erstereignis und Rezidivereignis (mit k.A.: keine Angabe; in Klammern: absolute Zahlen; IDOL: Infekt der oberen Luftwege; IDUL: Infekt der unteren Luftwege; GE: Gastroenteritis)

	Erkrankungsdauer				Nebendiagnose					
	≤ 1 Tag	> 1 Tag	k.A.	Summe	IDOL	GE	IDUL	Sonstiges	k.A.	Summe
<b>Erstereignis</b>	35% (9) 39%	58% (15) 75%	7% (2) 50%	100% (26) 55%	50% (13) 57%	4% (1) 33%	15% (4) 57%	27% (7) 58%	4% (1) 50%	100% (26) 55%
<b>Rezidivereignis</b>	66% (14) 61%	24% (5) 25%	10% (2) 50%	100% (21) 45%	48% (10) 43%	10% (2) 67%	14% (3) 43%	24% (5) 42%	5% (1) 50%	100% (21) 45%
<b>Summe</b>	49% (23) 100%	43% (20) 100%	8% (4) 100%	100% (N=47) 100%	49% (23) 100%	6% (3) 100%	15% (7) 100%	26% (12) 100%	4% (2) 100%	100% (N=47) 100%

### 3.5.3.2 Liegedauer

Die Patienten verblieben im Durchschnitt fünf Tage in stationärer Behandlung (*Standardfehler: 0,53 - Median: 4,0 - Standardabweichung: 3,60 - Varianz: 12,95 - Spannweite: 18,0 - Minimum: 0,0 - Maximum: 18,0 [n=46, k.A.: 1]*). Davon verbrachten sie durchschnittlich 1,5 Tage auf der PIPS (*Standardfehler: 0,14 - Median: 1,0 - Standardabweichung: 0,97 - Varianz: 0,94 - Spannweite: 4,0 - Minimum: 0,0 - Maximum: 4,0 [n=46, k.A.: 1]*) und anschließend im Mittel 3,5 Tage auf der Normalstation (*Standardfehler: 0,50 - Median: 3,0 - Standardabweichung: 3,41 - Varianz: 11,63 - Spannweite: 16,0 - Minimum: 0,0 - Maximum: 16,0 [n=46, k.A.: 1]*). Tabelle 26 zeigt detailliert die Liegezeit entsprechend des Anfallsgeschehens. Es zeigt sich bei einem Erstereignis eine deutlich längere Verweildauer auf der Intensivstation, als bei einem Rezidivereignis.

Tabelle 26: Stationäre Liegedauer in Bezug zu den einzelnen Kollektiven (Mittelwerte in Tagen; in Klammern: absolute Zahlen)

		Gesamt	Normalstation	PIPS
<b>Gesamtkollektiv</b>	Fieberkrampf (N=47)	4,94	3,59	1,35
	Einfacher Fieberkrampf (N=16)	4,07	2,73	1,33
	Komplexer Fieberkrampf (N=31)	5,36	4	1,36
<b>Erstereignis</b>	Fieberkrampf (N=26)	5,35	3,73	1,62
	Einfacher Fieberkrampf (N=6)	3,5	1,67	1,83
	Komplexer Fieberkrampf (N=20)	5,9	4,35	1,55
<b>Rezidivereignis</b>	Fieberkrampf (N=21)	4,4	3,4	1
	Einfacher Fieberkrampf (N=10)	4,44	3,44	1
	Komplexer Fieberkrampf (N=11)	4,36	3,36	1

### 3.5.3.3 Therapie

Eine maschinelle Beatmung war bei 19% (n=9) der Patienten notwendig. Fünf Patienten wurden bereits intubiert auf die PIPS aufgenommen. Die Beatmungsdauer betrug im Mittel einen Tag (Standardfehler: 0,0 - Median: 1 - Standardabweichung: 0,0 - Varianz: 0,0 - Spannweite: 0,0 - Minimum: 1 - Maximum: 1 [n=9]). Unter den Patienten mit Erstereignis wurde in sechs Kindern intubiert und beatmet (23%, keine fehlenden Werte). Unter den Patienten mit Rezidivereignis wurde bei 14% intubiert und beatmet (n=3, ein fehlender Wert [5%]).

Die pharmakologische Therapie im Rahmen der stationären Versorgung zeigt Tabelle 27. Eine antipyretische Therapie erfolgte sich in 87% der Fälle, gefolgt von einer antiinfektiven Therapie mit 66%. Antikonvulsiva wurden in 38% der Fälle verabreicht und eine Volumentherapie wurde bei drei Patienten (6%) durchgeführt.

Tabelle 27: Parameter der pharmakologischen Therapie im Rahmen der stationären Behandlung (in Klammern: absolute Zahlen)

Pharmakotherapie während des stationären Aufenthaltes	
Antipyrese	<ul style="list-style-type: none"> <li>ja: 87% (41)</li> <li>nein: 13% (6)</li> </ul>
Antiinfektiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>ja: 66% (31)</li> <li>nein: 34% (16)</li> </ul>
Antikonvulsiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>ja: 38% (18)</li> <li>nein: 62% (29)</li> </ul>
Volumentherapie (i.v.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ja: 6% (3)</li> <li>nein: 94% (44)</li> </ul>

Tabelle 28 gibt einen Überblick über den Medikamentenbedarf beim Notarzt und auf der PIPS.

Tabelle 28: Überblick über den Medikamentenbedarf beim Notarzt und auf der PIPS (mit k.A.: keine Angabe; in Klammern: absolute Zahlen; NA: Notarzt, PIPS: Pädiatrische Intensivpflege-Station)

	Keine Therapie	Therapie nur bei NA	Therapie nur auf PIPS	Therapie bei beiden	k.A.
Antipyrese	• 9% (4)	• 2% (1)	• 49% (23)	• 36% (17)	• 4% (2)
Antiinfektiva	• 32% (15)	• 2% (1)	• 62% (29)	• 0	• 4% (2)
Antikonvulsiva	• 26% (12)	• 34% (16)	• 15% (7)	• 21% (10)	• 4% (2)

### 3.5.3.4 Diagnostik

Eine Lumbalpunktion (LP) wurde bei 32 Kindern (68%) durchgeführt. Die Befunde waren bei allen 32 Patienten nicht pathologisch. In der Altersklasse < 12 Monate (N=9) erfolgte bei 78%

(n=7) der Kinder eine LP, in der Altersklasse 12-18 Monate (N=14) bei allen Patienten und in der Altersklasse > 18 Monate (N=24) bei 46% (n=11). Für das Kollektiv der Kinder mit Erstereignis Fieberkrampf erfolgte in der Altersklasse < 12 Monate (N=6) bei 67% (n=4) der Kinder eine LP, in der Altersklasse 12-18 Monate (N=10) bei allen Patienten und in der Altersklasse > 18 Monate (N=10) bei 80% (n=8). Für das Kollektiv der Kinder mit Rezidivereignis erfolgte eine LP in den Altersklassen < 12 und 12-18 Monate bei allen drei beziehungsweise vier Patienten und in der Altersklasse > 18 Monate (N=13) bei 23% (n=3). Die Daten in Bezug auf die jeweilige Unterscheidung zwischen den Kollektiven mit einfachem und komplexem Fieberkrampf zeigt Tabelle 29. Die Verteilung der Fieberkrampfart zum Alter im Kollektiv der Patienten, welche eine LP erhalten haben, zeigt Tabelle 30.

Tabelle 29: Gesamtkollektiv in Relation zum Alter, der Fieberkrampfart sowie einer Lumbalpunktion (mit k.A.: keine Angabe; in Klammern: absolute Zahlen)

Kollektiv	Lumbalpunktion (ja/nein)	< 12 Monate	12-18 Monate	> 18 Monate	k.A.
<b>Gesamtkollektiv</b>	Fieberkrampf (N=47)	ja: 78% (7) nein: 22% (2)	Ja: 100% (14) nein: (0)	ja: 46% (11) nein: 54% (13)	0
	Einfacher Fieberkrampf (N=16)	ja: 50% (1) nein: 50% (1)	ja: 100% (2) nein: (0)	ja: 55% (6) nein 46% (5)	1
	Komplexer Fieberkrampf (N=31)	ja: 86% (6) nein 14% (1)	ja: 100% (12) nein: (0)	ja: 50% (6) nein: 50% (6)	0
<b>Erstereignis</b>	Fieberkrampf (N=26)	ja: 67% (4) nein: 33% (2)	ja: 100% (10) nein: (0)	ja: 80% (8) nein: 20% (2)	0
	Einfacher Fieberkrampf (N=6)	ja: (0) nein: 100% (1)	ja: 100% (1) nein: (0)	ja: 100% (4) nein: (0)	0
	Komplexer Fieberkrampf (N=20)	ja: 80% (4) nein: 20% (1)	ja 100% (9) nein: (0)	ja: 67% (4) nein: 33% (2)	0
<b>Rezidivereignis</b>	Fieberkrampf (N=21)	ja: 100% (3) nein: (0)	ja: 100% (4) nein: (0)	ja 23% (3) nein: 77% (10)	0
	Einfacher Fieberkrampf (N=10)	ja: 100% (1) nein: (0)	ja: 100% (1) nein: (0)	ja: 14% (1) nein: 86% (6)	1
	Komplexer Fieberkrampf (N=11)	ja: 100% (2) nein: (0)	ja: 100% (3) nein: (0)	ja: 33% (2) nein: 67% (4)	0

Tabelle 30: Kollektiv an lumbalpunktierten Patienten in Relation zum Alter und der Fieberkrampfart (mit k.A.: keine Angabe; in Klammern: absolute Zahlen)

Kollektiv		< 12 Monate	12-18 Monate	> 18 Monate	k.A.
Lumbalpunktion	Fieberkrampf (N=32)	22% (7)	44% (14)	34% (11)	0
	Einfacher Fieberkrampf (N=8)	13% (1)	25% (2)	63% (5)	0
	Komplexer Fieberkrampf (N=24)	25% (6)	50% (12)	25% (6)	0
Lumbalpunktion und Erstereignis	Fieberkrampf (N=22)	18% (4)	46% (10)	36% (8)	0
	Einfacher Fieberkrampf (N=5)	0	20% (1)	80% (4)	0
	Komplexer Fieberkrampf (N=17)	24% (4)	53% (9)	24% (4)	0
Lumbalpunktion und Rezidivereignis	Fieberkrampf (N=10)	30% (3)	40% (4)	30% (3)	0
	Einfacher Fieberkrampf (N=3)	33% (1)	33% (1)	33% (1)	0
	Komplexer Fieberkrampf (N=7)	29% (2)	43% (3)	29% (2)	0

Bei 31 Patienten (66%) wurde eine EEG-Diagnostik veranlasst. Die Untersuchung erfolgte in 58% der Fälle (n=18) innerhalb der ersten sieben Tage nach Fieberkrampf, in 42% der Fälle (n=13) nach einem längerem Intervall. Bei 24 Patienten (77%) zeigte sich ein regelrechter Normalbefund. Bei sechs Patienten (19%) wurde ein pathologischer Befund berichtet. Es handelte sich bei drei Patienten um eine unspezifische Verlangsamung, bei einem Patienten um einen parieto-okzipitalen Herd mit steilen Wellen, bei einem Patienten um eine epileptogene Läsion frontal rechts sowie bei einem weiteren Patienten um eine medikationsbedingte Beta-Überlagerung. Bei einem Patienten war kein Befund dokumentiert. Eine differenzierte Betrachtung der EEG-Diagnostik nach der Art des aktuellen Fieberkrampfes zeigt Tabelle 31.

Tabelle 31: Relation einer EEG-Diagnostik zu den einzelnen Kollektiven (mit k.A.: keine Angabe; in Klammern: absolute Zahlen)

Kollektiv		ja	nein	k.A.
Gesamtkollektiv	Fieberkrampf (N=47)	66% (31)	32% (15)	2% (1)
	Einfacher Fieberkrampf (N=16)	75% (12)	19% (3)	6% (1)
	Komplexer Fieberkrampf (N=31)	61% (19)	39% (12)	0
Erstereignis	Fieberkrampf (N=26)	58% (15)	42% (11)	0
	Einfacher Fieberkrampf (N=6)	83% (5)	17% (1)	0
	Komplexer Fieberkrampf (N=20)	50% (10)	50% (10)	0
Rezidivrisikos	Fieberkrampf (N=21)	76% (16)	19% (4)	5% (1)
	Einfacher Fieberkrampf (N=10)	70% (7)	20% (2)	10% (1)
	Komplexer Fieberkrampf (N=11)	82% (9)	18% (2)	0

Bei insgesamt 14 Patienten erfolgte eine cerebrale Bildung. Ein Patient erhielt eine Schädelsonographie, vier Patienten eine cCT und neun Patienten eine MRT. Ein Patient erhielt sowohl cCT als auch MRT und ein Patient erhielt eine MRT und Schädelsonographie. Die Schädel-

sonographie und die cCT zeigten unauffällige Befunde. Im MRT zeigten sich in zwei Fällen pathologische Befunde. Es handelte sich dabei in einem Fall um eine gyrale Asymmetrie fronto-parietal rechts und im anderen Fall um eine multifokale Kortexdysplasie bifrontal und bitemporal mit kleineren fokalen subkortikalen Heterotopien bifrontal. Details siehe Tabelle 32.

Tabelle 32: Übersicht über die cerebrale Bildgebung entsprechend den Teilkollektiven Erstereignis und Rezidivereignis (mit k.A.: keine Angabe; in Klammern: absolute Zahlen)

	Schädelsonographie	cCT	MRT
<b>Erstereignis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ja: 4% (1)</li> <li>• nein: 35% (9)</li> <li>• k.A.: 61% (16)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ja: 4% (1)</li> <li>• nein: 35% (9)</li> <li>• k.A.: 61% (16)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ja: 15% (4)</li> <li>• nein: 23% (6)</li> <li>• k.A.: 62% (16)</li> </ul>
<b>Rezidivereignis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ja: 14% (3)</li> <li>• nein: 43% (9)</li> <li>• k.A.: 43% (9)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ja: 24% (5)</li> <li>• nein: 67% (7)</li> <li>• k.A.: 9% (9)</li> </ul>

Bei 15 Patienten (68%) wurde eine Röntgen-Thorax-Aufnahme angefertigt, welche einerseits zur Lagekontrolle des Tubus diente sowie andererseits in sieben Fällen eine Pneumonie bestätigte. Bei einem Patienten wurde eine Abdomensonographie (Befund: leichtgradig erweitertes Nierenbecken) und bei einem weiteren Patienten eine Echokardiographie (Normbefund) veranlasst.

### 3.6 Risikoprofile

#### 3.6.1 Risikoprofil für ersten Fieberkrampf

Bei Betrachtung des Risikoprofils für das Auftreten eines ersten Fieberkrampfes lässt sich bei fast der Hälfte der Patienten (n=22) eine erhöhte Körpertemperatur  $\geq 38,5$  °C zum Zeitpunkt des ersten Fieberkrampfes nachweisen (gemessen zu Hause). Es folgen im betrachteten Kollektiv die Risikofaktoren „Besuch einer Betreuungseinrichtung“ (n=7) und „psychomotorische Entwicklungsverzögerung“ (n=6). Auf sechs Patienten traf eine familiäre Belastung mit Fieberkrämpfen zu. Die detaillierten Ergebnisse zeigt Tabelle 33.

Tabelle 33: *Evaluierte Risikofaktoren für das Auftreten eines initialen Fieberkrampfes (mit RF: Risikofaktor [+ : positiv, - : negativ], k.A.: keine Angabe; in Klammern: absolute Zahlen).*

Risikofaktoren für ersten Fieberkrampf	RF+	RF-	k.A.
Erhöhte Körpertemperatur ( $\geq 38,5$ °C) während der Erkrankung	47% (22)	21% (10)	32% (15)
Besuch einer Kinderkrippe/Kindergarten	15% (7)	30% (14)	55% (26)
Neurologische Entwicklungsstörungen	13% (6)	75% (35)	12% (6)
Positive Familienanamnese für febrile Anfälle (Verwandte des 1. und 2. Grades)	9% (4)	92% (43)	0
Postnatal stationäre Überwachung (> 30 Tage)	2% (1)	60% (28)	38% (18)

40% der Patienten (n=19) zeigten keinen dieser Risikofaktoren einen ersten Fieberkrampf zu erleiden. Ein Risikofaktor lag in 38% (n=18) vor, zwei Risikofaktoren wurden in 19% (n=9) und drei Risikofaktoren wurden in einem Fall (2%) dokumentiert.

### 3.6.2 Risikoprofil für Fieberkrampfrezidiv bei Patienten mit erstem Fieberkrampf

Betrachtet man prospektiv das Risikoprofil der Patienten mit erstem Fieberkrampf, so zeigt sich dass alle bekannten Risikofaktoren dokumentiert werden konnten. Der häufigste Risikofaktor war mit 73% ein stattgehabter komplexer Fieberkrampf, gefolgt von einem Alter < 18 Monate bei initialem Fieberkrampf (58%) sowie mit einer niedrigen Körpertemperatur bei Anfallsbeginn (54%). Die Ergebnisse im Einzelnen zeigt Tabelle 34.

Tabelle 34: *Risikofaktoren für ein Rezidiv im Teilkollektiv Erstereignis (mit RF: Risikofaktor [+ : positiv, - : negativ], k.A.: keine Angabe, in Klammern: absolute Zahlen).*

Risikofaktoren für rezidivierende Fieberkrämpfe	RF+	RF-	k.A.
Stattgehabter komplexer 1. Fieberkrampf	73% (19)	27% (7)	0
Alter < 18 Monaten bei initialem Fieberkrampf	58% (15)	42% (11)	0
Niedrige Körpertemperatur (< 40,0 °C) bei Anfallsbeginn	54% (14)	23% (6)	23% (6)
Positive Familienanamnese für afebrile und febrile Anfälle	15% (4)	58% (15)	27% (7)

12% der Patienten (n=3) zeigten keinen der genannten Risikofaktoren für ein Fieberkrampfrezidiv. Ein Risikofaktor lag in 15% (n=4), zwei Risikofaktoren in 39% (n=10), drei Risikofaktoren in 31% der Fälle (n=8) und vier Risikofaktoren in einem Fall (4%) vor.

### 3.6.3 Risikoprofil für Fieberkrampfrezidiv bei Rezidivpatienten

Betrachtet man das Risikoprofil der Patienten mit Fieberkrampfrezidiv retrospektiv, so zeigt sich bei 10 Patienten ein junges Alter < 18 Monate bei erstem Fieberkrampf (48%) und bei 9 Patienten eine niedrige Körpertemperatur von < 40,0 °C (43%). Eine komplexe Symptomatik des ersten Fieberkrampfes fand sich bei sechs Kindern (29%), ebenso häufig war eine familiäre Belastung für afebrile und febrile Anfälle nachweisbar. Die Ergebnisse im Einzelnen zeigt Tabelle 35.

Tabelle 35: *Evaluierte Risikofaktoren für das Auftreten rezidivierender Fieberkrämpfe im Teilkollektiv Rezidivereignis (mit RF: Risikofaktor [+ : positiv, - : negativ], k.A.: keine Angabe; in Klammern: absolute Zahlen).*

Risikofaktoren für rezidivierende Fieberkrämpfe	RF+	RF-	k.A.
Alter < 18 Monaten bei initialem Fieberkrampf	48% (10)	5% (1)	48% (10)
Niedrige Körpertemperatur (< 40,0 °C) bei Anfallsbeginn	43% (9)	57% (12)	0
Stattgehabter komplexer 1. Fieberkrampf	29% (6)	71% (15)	0
Positive Familienanamnese für afebrile und febrile Anfälle	29% (6)	67% (14)	5% (1)

Die Risikofaktoren für ein Fieberkrampfrezidiv im Kollektiv der Patienten mit bereits stattgehabten Rezidiven zeigten in 24% der Fälle (n=5) keinen dieser Risikofaktoren. Ein Risikofaktor lag in 29% (n=6), zwei und drei Risikofaktoren lagen in jeweils 24% der Fälle (n=5) vor.

### 3.6.4 Risikoprofil für Epilepsie in Folge von Fieberkrämpfen

Bei der Evaluation des prospektiven Epilepsierisikos unseres Gesamtkollektivs lässt sich am häufigsten der Risikofaktor „komplexer Fieberkrampf“ nachweisen (n=39). Diesen charakterisieren in 62% der Fälle eine prolongierte Dauer, in 13% der Fälle multiple bzw. rezidivierende Anfälle innerhalb von 24 Stunden nach erstem Anfall und in 9% der Fälle fokale Symptome. Drei Patienten weisen eine familiäre Belastung für afebrile Anfälle auf. Geburtskomplikationen im Sinne eines niedrigen APGAR-Scores von  $\leq 7$  waren bei keinem Patienten dokumentiert. Die Details der Ergebnisse zeigt Tabelle 36.

Tabelle 36: Evaluierte Risikofaktoren für das Auftreten einer konsekutiven Epilepsie nach Fieberkrämpfen (mit RF: Risikofaktor [+ : positiv, - : negativ], k.A.: keine Angabe; in Klammern: absolute Zahlen).

Risikofaktoren für eine sich konsekutiv entwickelnde Epilepsie	RF+	RF-	k.A.
Prolongierte Anfälle (> 15 Min.)	62% (29)	38% (18)	0
Multiple Anfälle innerhalb von 24 Std.	13% (6)	85% (40)	2% (1)
Fokale Anzeichen im Rahmen der Anfälle	9% (4)	77% (36)	15% (7)
Positive Familienanamnese für afebrile Anfälle	6% (3)	92% (43)	2% (1)
Geburtskomplikationen (APGAR-Score ≤ 7)	0	36% (17)	64% (30)

In 28% der Fälle (n=13) lag keiner der genannten Risikofaktoren für eine Folgeepilepsie vor. Ein Risikofaktor lag in 57% der Fälle (n=27), zwei Risikofaktoren lagen in 13% (n=6) und drei Risikofaktoren in 2% der Fälle (n=1) vor.

### 3.6.5 Risikofaktor für Dravet-Syndrom

Sechs Kinder zeigten einen ersten febrilen Krampfanfall im Alter < 12 Monate. Davon waren 33% ein Erstereignis und die anderen zwei Drittel wurden mit einem Rezidivereignis vorstellig, hatten selbst aber einen ersten Fieberkrampf mit < 12 Monaten. Insgesamt zeigte ein Kind zwei Fieberkrämpfe, zwei Kinder jeweils drei Fieberkrämpfe und ein Kind bis dato sieben Fieberkrämpfe. Das älteste Kind war bei aktueller Vorstellung knapp drei Jahre alt und die mentale Entwicklung bei allen beobachteten Kindern bis dato unauffällig. Keines der Kinder hatte bislang afebrile Anfälle gehabt.

### 3.6.6 Risikofaktoren für GEFS+-Syndrom

Der klinische Parameter zum Verdachtsmoment GEFS+-Syndrom war mit dem Faktor "rezidivierende Fieberkrämpfe" am häufigsten vertreten, er traf bei 45% (n=21) zu. Eine positive Familienanamnese für febrile Anfälle lag bei 13% (n=6) und ein Alter > 6. Lebensjahr bei initialem Fieberkrampf lag bei einem Patienten vor (2%). Zu diesem Patienten waren keine weiteren Krampfanfälle dokumentiert. Weitere, umfassendere Ergebnisse diesbezüglich zeigt Tabelle 37.



Tabelle 37: Evaluierte Risikofaktoren bzw. klinische Symptome für ein GEFS+-Syndrom (mit RF: Risikofaktor [+ : positiv, - : negativ], k.A.: keine Angabe; in Klammern: absolute Zahlen).

Risikofaktoren bzw. klinische Symptome für ein GEFS+-Syndrom	RF+	RF-	k.A.
Rezidivierende Fieberkrämpfe	45% (21)	55% (26)	0
Positive Familienanamnese für febrile Anfälle	13% (6)	75% (35)	12% (6)
Alter bei initialem Fieberkrampf (> 6. Lebensjahr)	2% (1)	94% (44)	4% (2)

Diese Risikofaktoren für ein GEFS+-Syndrom zeigten folgende Verteilung: Kein Risikofaktor lag in 38% der Fälle (n=18) vor. Ein Risikofaktor zeigte sich in 51% der Fälle (n=24) und zwei Risikofaktoren zeigten sich in 11% (n=5) der Fälle.

## 4 Diskussion

### 4.1 Patientenkollektiv

Fieberkrämpfe stellen die häufigste Erscheinungsform cerebraler Anfälle im Kindesalter dar und sie sind gleichzeitig der häufigste kindliche, neurologische Notfall (185). Bei einer allgemeinen Inzidenz von 2-5% in Westeuropa ist in Deutschland mit ca. 82.000 bis 205.000 betroffenen Kindern pro Jahr zu rechnen (13, 133, 252).

Auf Grund der für die Betreuungspersonen bedrohlichen Symptomatik führen sie sehr häufig zu einer ärztlichen Konsultation. Fieberkrämpfe sind einer der häufigsten Gründe für die Vorstellung des Kindes in einer pädiatrischen Notaufnahme bzw. für die Alarmierung des Notarztes (54). 10-20% der Vorstellungen in einer pädiatrischen Notaufnahme sind febrilen Erkrankungen geschuldet, davon sind wiederum bis zu 1% afebrile und febrile Krampfanfälle (230, 231, 233). Chen und Kollegen quantifizieren die Kontakte in einer pädiatrischen Notaufnahme auf Grund von afebrilen und febrilen Krampfanfällen auf 1% der gesamten Fälle (245). Trennt man die Daten weiter auf, so zeigen sich 80% der Patienten mit Fieberkrämpfen und 20% mit afebrilen Krampfanfällen (232, 237, 238).

Bei fast 80% der Patienten in unserem Kollektiv erfolgte die Aufnahme auf die Intensivpflegestation über einen Notarzt. Die anderen Patienten wurden in den meisten Fällen über die allgemeinpädiatrische Ambulanz der Kinderklinik aufgenommen und nur ein kleiner Anteil der Patienten wurde durch einen von den Eltern konsultierten niedergelassenen Pädiater eingewiesen. Diese Daten spiegeln die besonders ausgeprägte Symptomatik des betrachteten Kollektivs wider.

In der Regel handelt es sich bei Fieberkrämpfen in 80% um einfache Fieberkrämpfe (63). Entgegen dieser epidemiologischen Daten, handelte es sich bei zwei Drittel unserer Patienten um einen komplexen Fieberkrampf, der zur Aufnahme führte. Der hohe Prozentsatz an komplexen Verläufen ist der Auswahl des Kollektivs geschuldet. Bei zwei dieser Patienten war ein febriler Status epilepticus der Aufnahmegrund. Interessant ist, dass ein Drittel der Patienten wegen eines einfachen Fieberkrampfes intensivpflichtig war. Von den 47 Patienten handelte es sich bei 26 um ein Erstereignis, bei 21 um ein Rezidivereignis.

Die Geschlechtsverteilung der hier dargestellten Patienten (m:w = 1,47:1 [absolut: 28:19])

entspricht den Daten in der Literatur. So geben Forsgren et al. ein Verhältnis von Jungen zu Mädchen von 1,72:1 und auch Annegers et al. geben ein erhöhtes Risiko für Jungen an (183, 253). Das mittlere Alter unseres Gesamtkollektivs betrug 28 Monate. Dies liegt in der definitionsgemäßen Altersklasse für Fieberkrämpfe von kleiner sechs Jahren (185).

#### **4.2 Erster Fieberkrampf**

Das Inzidenzmaximum eines ersten Fieberkrampfs liegt bei dem im Allgemeinen um den 18. Lebensmonat und wurde demnach vom Teilkollektiv der Patienten mit Rezidivereignis (19. LM.) im Vergleich zum Teilkollektiv mit Erstereignis (23. LM.) erreicht (76, 80). Breiter gefasst liegt das Inzidenzmaximum im Allgemeinen zwischen dem neunten und 20. Lebensmonat (185) und 50% der Patienten sind bei ihrem ersten Fieberkrampf zwischen zwölf und 30 Monate alt (80). Für beide Teilkollektive dieser Datenerhebung lag das mittlere Alter bei Erstereignis in diesem, letztgenannten Rahmen. Unter den Kindern mit Erst- bzw. mit Rezidivereignis waren über 80% älter als zwölf Monate; knapp 60% der Kinder mit Rezidivereignis und über 40% der Kinder mit Erstereignis älter als 18 Monate. Hierbei zeigten sich nur geringe Unterschiede zwischen einem einfachen und einem komplexen Fieberkrampf.

Im Allgemeinen manifestiert sich ein erster Fieberkrampf mit einer einfachen Symptomatik (13, 189, 253). Dies spiegelt die Betrachtung der Patienten mit Rezidivereignis wider, welche mit 71% einen einfachen initialen Fieberkrampf zeigten. Im Teilkollektiv der Patienten mit Erstereignis überwog dagegen deutlich der komplexe Fieberkrampf (77%). Diese Tatsache ist auf die ausschließliche Erfassung intensivpflichtiger Patienten zurückzuführen. Patienten mit einfachem Fieberkrampf bedürfen in den meisten Fällen keiner oder „nur“ einer kurzzeitigen allgemein-stationären Überwachung.

#### **4.3 Rezidiv-Fieberkrampf**

Das allgemeine Rezidivrisiko für einen Fieberkrampf liegt bei ca. einem Drittel (13, 57, 131, 133). Offringa et al. zeigten im Rahmen einer Metaanalyse mit 2496 Kindern, dass das Risiko für ein erstes Rezidiv bei 32%, für ein zweites Rezidiv bei 15% und für mehr als drei Rezidive bei 7% liegt (80). In dem vorliegenden Kollektiv zeigten über 40% ein Rezidiv, worunter über 40% ihren zweiten Fieberkrampf und annähernd 60% ein multiples Rezidiv zeigten.

Mehr als die Hälfte der Rezidive treten innerhalb des ersten Jahres nach dem initialen Fieberkrampf und über 90% innerhalb der ersten 24 Monate auf (57). Die Fieberkrampfrate bzw. das kumulative Risiko für einen dritten febrilen Anfall liegt nach Annegers et al. innerhalb der ersten sechs Monate nach dem zweiten febrilen Krampfanfall bei 13%, innerhalb des ersten Jahres bei 21% und innerhalb von zwei Jahren bei 27% (88). Das Rezidivrisiko ist für das Lebensalter zwischen dem zwölften und 24. Lebensmonat am höchsten (80). Danach verringert sich das Risiko für ein Rezidiv deutlich. So liegt das Rezidivrisiko ab dem 36. Lebensmonat bei 0,5% und ab dem 48. Lebensmonat bei 0,2% (80). Das mittlere Alter der 21 Patienten mit einem rezidivierenden Fieberkrampf lag in dieser Untersuchung, bedingt durch die Erfassung von Patienten mit multiplen Rezidiven, mit 34 Monaten im oberen Bereich (Median: 31,0 Monate).

Tabelle 38 zeigt das kumulierte Risiko für rezidivierende Fieberkrämpfe entsprechend den Daten der Literatur.

Tabelle 38: Kumuliertes Rezidivrisiko nach 1. FK in Bezug zur anfallsfreien Zeit (k.A.: keine Angabe; FA: Familienanamnese; RF: Risikofaktoren; M: Monat; FK: Fieberkrampf; High-Risk: °C<sub>1</sub>, FA+, multiple 1. FK; Low-Risk: °C<sub>1</sub>, keine RF)

Studie	Stichprobe	Kumuliertes Rezidivrisiko nach 1. FK in Bezug zur anfallsfreien Zeit						
		6. M	12. M	18. M	24. M	30. M	36. M	Follow-up-Ende
Annegers et al. 1990 (89)	639	13%	≥ 1. Rez.: 17% ≥ 2. Rez.: 21%	k.A.	≥ 1. Rez.: 23% ≥ 2. Rez.: 27%	k.A.	k.A.	k.A.
Berg et al. 1992 (84)	347	14%	25%	27%	30%	k.A.	k.A.	k.A.
Offringa et al. 1992 (166)	155	k.A.	High-Risk : 48% Low-Risk: 15%	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Berg et al. 1997 (131)	428	≥ 1. Rez.: 13% ≥ 2. Rez.: 3% ≥ 3. Rez.: 0%	≥ 1. Rez.: 26% ≥ 2. Rez.: 7% ≥ 3. Rez.: 2%	≥ 1. Rez.: 29% ≥ 2. Rez.: 12% ≥ 3. Rez.: 4%	≥ 1. Rez.: 33% ≥ 2. Rez.: 14% ≥ 3. Rez.: 5%	≥ 1. Rez.: 34% ≥ 2. Rez.: 17% ≥ 3. Rez.: 6%	k.A.	k.A.
Chung et al. 2006 (44)	565	k.A.	13%	k.A.	19%	k.A.	21%	k.A.
Pavlidou et al. 2008 (120)	260	24%	34%	38%	k.A.	k.A.	k.A.	40%
Al-Eissa 1995 (162)	98	15%	18%	k.A.	24%	k.A.	k.A.	k.A.
Van den Berg 1974 (168)	339	k.A.	25%	k.A.	10%	k.A.	k.A.	k.A.

In der Regel handelt es sich bei Rezidiv-Fieberkrämpfen um einfache Fieberkrämpfe (89). Nach

Annegers et al. sind lediglich in 3% der Fälle die rezidivierenden Fieberkrämpfe komplex. Liegen aber bestimmte Risikofaktoren (positive Familienanamnese für Fieberkrämpfe, Alter  $\leq$  18 Monate beim ersten Fieberkrampf, komplexe Komponenten des ersten Fieberkrampfes) vor, steigt das Rezidivrisiko für ein komplexes Fieberkrampfrezidiv auf 20% (89). In dieser Untersuchung war die Hälfte der Rezidivereignisse von komplexer Symptomatik. Betrachtet man das Risikoprofil dieser Patienten retrospektiv, so konnte in nahezu der Hälfte der Fälle ein junges Alter  $\leq$  18 Monate bei erstem Fieberkrampf und ein komplexer erster Fieberkrampf oder eine positive Familienanamnese für afebrile und febrile Anfälle bei jeweils fast 30% der Patienten dokumentiert werden.

#### **4.4 Klinik, Diagnostik und Therapie des aktuellen Fieberkrampfeignisses**

##### **4.4.1 Klinik des aktuellen Anfalls**

Die Ergebnisse der Analyse der Anfallssemiologie im hier dargestellten Kollektiv decken sich mit den Zahlenangaben in der Literatur. 80% aller Patienten mit einfachen Fieberkrämpfen zeigten eine generalisierte tonisch-klonische Symptomatik, um 10% eine atonische Klinik und 10% eine abweichende Semiologie mit Lippenzyanose sowie Speicheln (6, 63, 135, 136). Für den komplexen Fieberkrampf zeigte sich bei über 15% ein Rezidiv innerhalb von 24 Stunden, fokale Symptome wurden bei zwei Kindern (10%) beobachtet, prolongiert war der Anfall bei über 90% der Patienten mit komplexem Fieberkrampf und bei zwei Patienten fand sich ein febriler Status epilepticus. Mit zunehmender Anfallsdauer ( $>$  15 Minuten), d.h. im Rahmen von prolongierten Krampfanfällen, steigt das Risiko für den Übergang in einen febrilen Status epilepticus (94, 135). Insgesamt wird davon ausgegangen, dass dies 5% der Kinder mit febrilen Anfällen betrifft (112). Vergleichbar mit dieser Angabe handelte es sich in der vorliegenden Erhebung bei zwei Patienten um einen Status epilepticus – jeweils ein Patient aus beiden Teilkollektiven. Des Weiteren zeigte sich bezüglich der Semiologie der einfachen und komplexen Fieberkrämpfe keine relevanten Unterschiede zwischen Erst- und Rezidivereignis.

Bei nahezu 90% der Fieberkrampfpatienten beträgt die Anfallsdauer weniger als zehn Minuten (189). Betrachtet man das Erstereignis, so findet sich in ca. 20% der Fälle ein über 15 Minuten dauernder Fieberkrampf (189). Im Rahmen dieser Studie konnte für das Gesamtkollektiv eine mittlere Anfallsdauer von 21 Minuten dokumentiert werden. Dieses Ergebnis ist wiederum dem Umstand der ausschließlichen Auswertung von Daten intensivpflichtiger Patienten, die zu zwei

Drittel einen komplexen Fieberkrampf zeigten, geschuldet. Fast alle komplexen Fieberkrämpfe dieses Kollektivs wiesen das Merkmal „prolongierte Anfallsdauer (> 15 Minuten)“ auf. Bei Erstereignis lag die mittlere Anfallsdauer bei komplexem Fieberkrampf bei 35 Minuten, bei einfachem Fieberkrampf bei drei Minuten. Bei Patienten mit Rezidivereignis dauerte der einfache Fieberkrampf ca. sechs Minuten, wohingegen der komplexe Krampfanfall ca. 25 Minuten dauerte. Auf Grund der retrospektiven Datensammlung, liegen keine Informationen über die entsprechende Erstversorgung vor, insbesondere der Einsatz einer Notfallmedikation und die Dauer des Krampfanfalls könnte zeigen, inwieweit die Instruktion und Aufklärung der Eltern erfolgreich ist.

In einem Viertel bis zur Hälfte der Fälle stellt ein febriler cerebraler Anfall das initiale Infektzeichen dar, die Mehrzahl der Fieberkrämpfe tritt innerhalb der ersten 24 „Infektstunden“ auf (6, 79, 82, 94). In der vorliegenden Erhebung traf dies allerdings nur auf 50% der Patienten zu. Der Vergleich zwischen Erst- und Rezidivereignis erbrachte einen relevanten Unterschied. Demnach trat bei 35% der Patienten mit Erstereignis, aber bei 67% der Patienten mit Rezidivereignis der Anfall innerhalb des ersten „Infekttages“ auf. Berg et al. zeigten, dass das Risiko für ein Fieberkrampfrezidiv höher ist, je kürzer die Zeitspanne zwischen Fieberbeginn und Krampfanfall ist (84). Es kann hier vermutet werden, dass Patienten mit Rezidivereignis eine erhöhte Sensibilität aufweisen und daher schneller auf eine Erhöhung der Körpertemperatur reagieren (119). Über zu Grunde liegende pathophysiologische Hintergründe besteht noch Unklarheit (84, 119).

Mehrheitlich handelt es sich bei den infektiösen Erkrankungen im Rahmen von Fieberkrämpfen um virale Infektionen (85%), am häufigsten Infektionen des Respirationstrakts (5, 87). In dieser Erhebung wies in beiden Teilkollektiven ein Anteil von über 60% der Patienten einen Infekt des Respirationstrakts auf. Deutlich seltener wurden Gastroenteritiden und andere, nicht näher definierte Infektionen (Fieber unklaren Ursprungs, reduzierter Allgemeinzustand) dokumentiert. Überwiegend wurde im dargestellten Gesamtkollektiv eine virale (62%), gefolgt von bakterieller Genese und Mischformen mit jeweils ca. 10% der Fälle beobachtet. Impfreaktionen spielten in weniger als 5% der Fälle (n=2) eine Rolle. Unklar blieb die Ursache des Fiebers bei ca. 10% der Kinder. Saisonal liegt die Peakinzidenz für Fieberkrämpfe im Winter und gegen Ende des Sommers (102-106). Bei unseren Daten zeigte sich ein Maximum in den Sommermonaten (Juni, Juli, August mit n=16) sowie ein absolutes Maximum im Juli (n=7). Über die Wintermonate (Dezember, Januar, Februar) zeigte sich ein Maximum im Februar (n=6) bei insgesamt 13 Fällen in diesem Zeitraum.

Werden die Körpertemperaturen der beiden Kollektive verglichen, zeigt sich, dass die Temperatur kurz nach dem Anfall bei den Patienten mit Erstereignis höher ist als bei Rezidivpatienten (39,2 vs. 38,6 °C). Dieser Unterschied entspricht den Daten in der Literatur (119, 131, 254, 255). Die geringere Temperatur kann bei Rezidivkindern u.a. auch an einer verbesserten Therapie vor Ort liegen, indem die Eltern frühzeitig antipyretisch behandelten und bei den Kindern mit Erstereignis die Eltern noch kein entsprechendes Vorgehen kannten. Eine Bestätigung hierfür konnte in dieser Datenerhebung nicht erfolgen.

Der im Rahmen des Notarzteinsatzprotokolls evaluierte neurologische Status via Glasgow-Coma-Scale lag im Gesamten bei acht. Über ein Zehntel der Kinder wurde intubiert.

#### **4.4.2 Diagnostik im Rahmen des aktuellen Anfalls**

Eine LP wird für Kinder, die zum Zeitpunkt des Fieberkrampfes jünger als zwölf Monate sind, immer, bei Patienten jünger als 18 Monate dringend empfohlen (63, 94). In dieser Erhebung wurden zwei Kinder in der Altersgruppe < 12 Monate mit Erstereignis nicht punktiert. Erklärung hierfür könnte das Vorliegen einer LP-Kontraindikation (insbesondere V.a. Erhöhung des intracraniellen Drucks) oder ein sehr kritischer klinischer Zustand sein. Alle anderen Patienten bis zum Alter von 18 Monaten wurden punktiert, unabhängig von Erst- oder Rezidivereignis. Gerechtfertigt wird die Empfehlung zur Lumbalpunktion durch die Tatsache, dass das Fehlen eines Meningismus in den ersten beiden Lebensjahren kein valides klinisches Zeichen ist. Bei den älteren Patienten lag die Quote bei 80% bei Erstereignis und 20% bei Rezidivereignis.

Die Liquorbefunde in dieser Studie waren allesamt unauffällig. Ein pathologischer Befund hätte per Definition einen Fieberkrampf ausgeschlossen. Insgesamt gesehen ist das Risiko für eine Meningitis sehr gering. Bei einfachen Fieberkrämpfen liegt das Risiko einer ZNS-Infektion zwischen 0-0,86%. Bei komplexen Fieberkrämpfen kann von einem Risiko zwischen 0,008 und 4,8% ausgegangen werden (257-259).

Bislang ist die diagnostische und prognostische Bedeutung von EEG-Untersuchungen bei Fieberkrämpfen fraglich (86, 142). Bei einem gesunden sowie neurologisch unauffälligem Kind ist auch nach einem ersten komplexen Fieberkrampf eine EEG-Diagnostik nicht zwingend erforderlich (137). Bei den Patienten dieser Studie erfolgte in zwei Drittel der Fälle eine

EEG-Untersuchung. Eine Diagnostik wurde bei 58% der Patienten mit Erst- und 76% der Patienten mit Rezidivereignis veranlasst. Diese zeigte, wie zu erwarten, in über drei Viertel der Fälle einen Normalbefund, bei vier Patienten einen unspezifischen und lediglich bei zwei Patienten einen relevanten, weiter abklärungsbedürftigen Befund. Diese Patienten erhielten eine weiterführende Bildgebung.

Bildgebende Verfahren sind bei Patienten mit einfachen und komplexen Fieberkrämpfen im Allgemeinen nicht indiziert. Sie sind nur durchzuführen, wenn klinisch der Verdacht für eine intrakranielle Pathologie als Ursache für den cerebralen Anfall besteht oder häufige Rezidive oder afebrile Anfälle auftreten. Immerhin fünf Patienten (zwei nach Erstereignis, drei nach Rezidivereignis) in dieser Studie erhielten eine Akutbildgebung mittels Schädelsonographie oder cCT. Alle zeigten unauffällige Befunde. Die relevante Zahl an Akutbildgebungen lässt sich durch das spezielle, intensivpflichtige Kollektiv erklären. Die Indikation zur cCT ist im Kindesalter auf Grund der nicht auszuschließenden negativen Auswirkungen der radiologischen Strahlendosis sehr eng zu stellen (265). Gold-Standard in der Diagnostik im Kindesalter sollte daher eine MRT sein, welche allerdings oft nicht rasch genug verfügbar ist. Neun Patienten dieses Kollektivs (vier nach Erstereignis, fünf nach Rezidivereignis) erhielten im Verlauf eine MRT, wobei zwei Patienten relevante Befunde zeigten.

#### **4.4.3 Therapie des aktuellen Anfalls**

Mit im Mittel fünf Tagen erscheint die stationäre Verweildauer für Patienten mit Fieberkrämpfen eher lang. Dies lässt sich aber durch das spezielle Patientenkollektiv mit initialer Intensivpflichtigkeit erklären. Immerhin fast 20% der Patienten mussten initial beatmet werden. Gründe hierfür können sein: anhaltender cerebraler Anfall, postiktale Bewusstseinsstörung oder Nebenwirkungen von Antikonvulsiva.

70% der vom Notarzt versorgten Kinder erhielten Antikonvulsiva zur Durchbrechung des cerebralen Anfalls. Während des stationären Aufenthaltes erhielten 20% des Gesamtkollektivs Antikonvulsiva. Dieser hohe Bedarf an Antikonvulsiva erklärt sich durch den hohen Anteil komplizierter Fieberkrämpfe in dieser Datenerhebung.

Fast alle Kinder erhielten Antipyretika. Zwei Drittel der Kinder wurden antibiotisch behandelt – dies steht im Gegensatz zur in den meisten Fällen angenommenen viralen Genese des



Infektes. Es könnten sich hierbei zum einen um die Behandlung möglicher bakterieller Superinfektionen bei viralen Erkrankungen bzw. um eine kalkulierte Therapie bei initial nicht auszuschließender cerebraler Infektion oder bei nicht auszuschließender Aspiration im Rahmen des cerebralen Anfalls.

## **4.5 Risikofaktoren**

### **4.5.1 Initialer Fieberkrampf**

Das Vorliegen einer positiven Familienanamnese für Fieberkrämpfe oder Epilepsie gilt als bekannter Risikofaktor für das Auftreten von Fieberkrämpfen. Kinder mit febrilen Krampfanfällen weisen in ca. 25% der Fälle eine familiäre Belastung für Fieberkrämpfe und in 4-10% eine Belastung für Epilepsie auf (56, 60, 80, 115). Im dargestellten Kollektiv wiesen nur halb so viele Patienten eine Belastung für Fieberkrämpfe auf. Erklärend könnten anamnestische Defizite sein, welche gerade bei retrospektiven Erhebungen auftreten (1). Die Prädisposition für Epilepsie entsprach dagegen mit 9% den epidemiologischen Daten.

Ob perinatale Komplikationen als Risikofaktor für das Auftreten von Fieberkrämpfen gewertet werden, ist bislang Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen. Einige Autoren konnten einen Zusammenhang zwischen Frühgeburtlichkeit, niedrigem Geburtsgewicht (je geringer das Gewicht, desto höher das Risiko) sowie Geburtskomplikationen (Rezidivrisiko von 65% im Vergleich zu 39% bei Kindern mit unauffälliger Perinatalanamnese) und Fieberkrämpfen nachweisen (119, 177). In der vorliegenden Arbeit trafen die Parameter „Frühgeburtlichkeit (< 37+0 SSW)“ auf 28% und „niedriges Geburtsgewicht ( $\leq 2500$  g)“ auf 10% der Patienten zu. Der Faktor „postpartale stationäre Überwachung  $\geq 28$  Tagen“ als Maß für peripartale Komplikationen war bei 15% der Patienten erfassbar.

Des Weiteren wird das Vorliegen einer psychomotorischen Entwicklungsverzögerung als Risikofaktor für Fieberkrämpfe diskutiert. In der vorliegenden Arbeit wurde bei vier Patienten von den Eltern eine leichtgradige Verzögerung benannt. Die hier zu Grunde gelegte Definition von Bethune et al., die ausschließlich von einer elterlichen Einschätzung ausgeht, ist allerdings nicht zwingend robust (53). Die „gute klinische Praxis“ muss zur Bestätigung bzw. zum Ausschluss einer Entwicklungsverzögerung eine fachlich qualifizierte orientierende entwicklungsneurologische Untersuchung im Intervall fordern. Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine

retrospektive Datenerhebung handelt und Intervalldaten nicht Gegenstand der Auswertung waren, kann dieser Aspekt nicht abschließend auf das Gesamtkollektiv angewendet werden. Daneben bleibt zu diskutieren, ob Störungen der psychomotorischen Entwicklung als ein isolierter Risikofaktor oder vielmehr im Zusammenhang mit vorangehenden perinatalen Komplikationen gewertet werden sollten.

Betrachtet man exogene Faktoren, so ist die Inanspruchnahme einer Betreuungsmöglichkeit mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Fieberkrämpfen assoziiert. Eine Ganztagsbetreuung ( $\geq 20$  Stunden/Woche), wie sie von Bethune et al. gesehen wird, betraf in diesem Kollektiv 15% (n=7) der Kinder (53).

#### **4.5.2 Rezidivierender Fieberkrampf**

Das Alter bei erstem Fieberkrampf stellt den bedeutendsten Risikofaktor für ein Fieberkrampfrezidiv dar, gefolgt von einer positiven Familienanamnese (13, 80, 84, 131, 133, 162, 163, 165, 167). Eine niedrige Körpertemperatur beim ersten Fieberkrampf gilt als dritter wichtiger Risikofaktor für rezidivierende Fieberkrämpfe (120, 132, 163, 176, 241). Febrile Rezidivkrampfanfälle zeigen sich vermehrt bei einem initialen Fieberkrampf im jungen Alter ( $< 12.$  bzw.  $< 18.$  Lebensmonat) (63). Dies zeigte sich auch im vorhandenen Kollektiv. Neun von 21 Kindern mit Rezidivereignis waren beim initialen Fieberkrampf jünger als 18 Monate. Sechs Patienten hatten eine positive Familienanamnese für afebrile und febrile Krampfeignisse. Pavlidou und Kollegen geben einen Grenzwert von  $< 38,5$  °C Körpertemperatur beim ersten Fieberkrampfeschehen an, welcher mit einem erhöhtem Risiko für rezidivierende Fieberkrämpfe in Verbindung steht (119). In dieser Datenerhebung wurde die Temperatur bei erstem Anfall bei Patienten mit Rezidivereignis nicht erfasst. Der hohe Anteil (15 Patienten) einfacher erster Fieberkrämpfe bei Rezidiv-Patienten im vorliegenden Kollektiv steht im Widerspruch zu der gängigen Annahme, dass insbesondere komplexe Erstereignisse mit dem Auftreten von Rezidiven assoziiert sind (119, 189).

#### **4.5.3 Folgeepilepsie**

Neben einer positiven Familienanamnese für Epilepsie stellen komplexe febrile Krampfanfälle den am häufigsten identifizierten Risikofaktoren für eine konsekutive Epilepsie dar (20, 24, 75, 183, 184, 189). Hierbei zeigen sich multiple febrile Anfälle ( $> 1/24$  Stunden) und insbesondere

prolongierte Anfälle als entsprechende Risikofaktoren (75, 189). Die vorliegenden Daten zeigten die komplizierende Teilkomponente „prolongierte Dauer“ bei über drei Fünftel der Fälle. Die Komponenten eines komplexen Fieberkrampfes, wie fokaler Anfall, prolongierter Anfall sowie wiederholte Fieberkrämpfe im Rahmen derselben Erkrankung, erhöhen in Abhängigkeit ihres quantitativen Auftretens das Risiko einer Epilepsie. Nach Annegers et al. verteilt sich bei entsprechender Konstellation der genannten Risikofaktoren das Risiko für eine konsekutive Epilepsie wie folgt: einfacher Fieberkrampf: 2,4%, ein Merkmal des komplexen Fieberkrampfes: 6-8%, zwei Merkmale des komplexen Fieberkrampfes: 17-22%, drei Merkmale des komplexen Fieberkrampfes: 49% (75). Für das vorliegende Kollektiv bedeutet dies, dass für nahezu drei Fünftel der Patienten ein Risiko von 6-8% für eine Folgeepilepsie und für ein weiteres Zehntel ein ca. 20%iges Risiko besteht. Die Durchführung eines Telefonsurveys als retrospektives Follow-Up im Rahmen einer weiteren Datenerhebung wäre bei diesen Patienten zur Beurteilung des weiteren klinischen Verlaufs sinnvoll.

#### **4.5.4 Dravet-Syndrom**

Das Dravet-Syndrom spielte in der vorliegenden Studie keine Rolle, da für die Diagnosestellung u.a. Langzeitbeobachtungen hinsichtlich der mentalen Entwicklung eine Rolle spielen und dies nicht Inhalt der Untersuchung war. Im gesamten Kollektiv war bei sechs Kindern der Risikofaktor erster febriler Krampfanfall im Alter < 1 Jahr dokumentiert worden. Anhand eines Follow-Ups mittels Telefonsurvey könnten von diesen Patienten diesbezüglich weitere Daten erhoben werden.

#### **4.5.5 GEFS+**

In der vorliegenden Untersuchung trafen auf insgesamt 29 Patienten Risikofaktoren für ein GEFS+ zu, wobei fünf Kinder zwei Risikofaktoren zeigten. 21 Patienten dokumentierten rezidivierende Fieberkrämpfe und sechs Patienten eine positive Familienanamnese für Fieberkrämpfe. Ein Patient erfüllt mit seinem ersten Fieberkrampf im Alter von sechs Jahren und zehn Monaten die Kriterien für ein mögliches GEFS+. Bei diesen Patienten wäre im Rahmen einer weiteren Datenerhebung ein Follow-Up i.S. eines Telefonsurveys zur Beurteilung des weiteren klinischen Verlaufs sinnvoll.

Auf Grund der klinischen Heterogenität des GEFS+-Syndromes, sogar unter Familienmitgliedern mit identischen Genmutationen, ist es schwierig klinische Parameter zu definieren, die als relevante Verdachtsmomente dienen können (65). Aber auch die molekulargenetische Diagnostik schafft keine entsprechende Klarheit. Einerseits zeigt beispielsweise eine Missense-Mutation im SCN1A-Gen eine Variationsbreite von benignen Epilepsieformen bis hin zu malignen Formen, wie dem Dravet-Syndrom, andererseits zeigt sich in diesem Gen nur eine Penetranz von 60-70% (239, 260, 261). Konsequenterweise hat diese Heterogenität auch Auswirkungen auf den Nutzen prädiktiver diagnostischer Tests der entsprechenden Mutationen. Gemäß den Angaben der ILAE Genetic Commission sind diese Tests für die bekannten GEFS+-Mutationen (SCN1A, SCN1B und GABRG2) in Bezug auf das Auftreten klinischer Symptome nicht präzise genug und eine klinische Verwendung nicht sinnvoll (239). Im Rahmen der Diagnosesicherung ist bei Missense-Mutationen eine Testung der einzelnen Gene im richtigen klinischen Kontext sehr präzise, jedoch ist der klinische Nutzen des Ergebnisses nur von untergeordneter Rolle, da entsprechende therapeutische Konsequenzen fehlen (239). Die ausgeprägte phänotypische Variabilität unterstreicht hierbei nochmals die fehlende Aussagekraft des Mutationsstatus auf die Prognose und die Therapie (187, 239).

#### **4.6 Handreichung für den klinischen Alltag**

Im Rahmen dieser Arbeit wurde folgende tabellarische Übersicht als klinischer Algorithmus zur Identifikation von Risikokindern erarbeitet (Abb. 8).

## Risikoklassifikation für Fieberkrämpfe und Fieberkrampfkomplicationen

mit FK: Fieberkrampf, GEFS+: generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen Plus, J: Ja, N: Nein

<b>INITIAL</b>	<b>Anamnese für 1. FK</b> (50, 52, 53, 60, 61, 63, 112-116, 262, 263)	J	N	
	Positive Familienanamnese für Fieberkrämpfe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Risiko: 2-5% (10-13)
	Absolute Temperaturerhöhung > 38,3°C	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	Besuch einer Kinderbetreuungseinrichtung (≥ 20 Std. /Wo)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	Komplizierte Perinatalanamnese (stationär ≥ 28 Tage, Nabelschnurumschlingung, neonatale Asphyxie, Geburtskomplikationen)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Pränatale Zigarettenrauchexposition	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
<b>REZIDIV</b>	<b>Anamnese für Rezidivrisiko</b> (63, 80, 89, 119, 131)	J	N	
	Alter bei 1. FK ≤ 12 Monate	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Risiko: 30% (13, 131, 133) 50% in 12 Mo. 90% in 24 Mo. (8, 10, 28)
	Positive Familienanamnese für Fieberkrämpfe (1°)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	< 38,9 °C beim 1. Fieberkrampf	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
< 1 Stunde zwischen Fieberbeginn und Fieberkrampf	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
<b>GESCHWISTER</b>	<b>Anamnese für FK der Geschwister</b> (60, 61)	J	N	
	Positive Familienanamnese für Fieberkrämpfe (1°)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	Rezidivierende Fieberkrämpfe der Geschwister	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>EPILEPSIE</b>	<b>Anamnese für Epilepsierisiko</b> (63, 136)	J	N	
	Positive Familienanamnese (1°) für afebrile Anfälle	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Risiko: 2-10% (63)
	Komplexe Fieberkrämpfe (Anzahl komplexer Komponenten)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	< 1 Stunde zwischen Fieberbeginn und Fieberkrampf	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Neurologische Entwicklungsverzögerung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
<b>GEFS+-SYNDROM</b>	<b>Anamnese für GEFS+-Verdacht</b> (65, 231, 233-235)	J	N	
	Fieberkrämpfe > 5. Lebensjahr	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	Afebrile Anfälle	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	Positive Familienanamnese für afebrile und/oder febrile Anfälle	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>DRAVET-SYNDROM</b>	<b>Anamnese für Dravet-Verdacht</b> (187, 209)	J	N	
	Fieberkrämpfe < 12 Monate	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	Afebrile Anfälle < 2. Lebensjahr	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	Psychomotorische Verschlechterung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Abbildung 8: Evaluationsbogen zur Risikoklassifikation bei Kindern mit Fieberkrampf.

#### 4.7 Schlussfolgerung und kritische Anmerkungen zur Studie

Das beobachtete Kollektiv entspricht weitestgehend den Erwartungen aus der Literatur in Bezug auf die klinische Präsentation sowie den zu Grunde liegenden Risikofaktoren für die einzelnen Fieberkrampfarten sowie das Rezidiv- und Epilepsierisiko.

Die Identifikation einzelner Risikofaktoren kann einerseits Beratungssicherheit schaffen und für eine valide Aufklärung der Eltern notwendig sein. Andererseits ist die Bedeutung einzelner Risikofaktoren kritisch zu hinterfragen. Dies ist gerade unter dem Aspekt der relativ günstigen Prognose von einzelnen, aber auch von rezidivierenden Fieberkrämpfen zu sehen. Zudem weisen viele Fieberkrampfpatienten keinen der bislang in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren auf. Es ist also möglich, dass es weitere Faktoren gibt, die bislang noch nicht identifiziert werden konnten.

Die Aussagekraft dieser retrospektiven Untersuchung wird zum einen durch z.T. umfassende Dokumentationsmängel über die gesamte Zeitspanne von zehn Jahren und zum anderen durch das Fehlen einer Kontrollgruppe eingeschränkt. Daneben können keine Aussagen über langfristige Entwicklungen getätigt werden, da eine Vielzahl der Patienten akut stationär behandelt wurde, in der Folge aber nicht mehr an die Ambulanzen der Kinderklinik angebunden waren (264). Hier könnte eine weitere Datenerhebung i.S. eines telefonischen Follow-Ups relevante klinische Daten liefern.

Daneben handelt es sich bei dem hier betrachteten Kollektiv um Patienten der pädiatrischen Intensivpflegestation. Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse dadurch verzerrt werden, da es sich um schwierigere klinische Akutverläufe handelt als es in der Regel bei Patienten mit Fieberkrämpfen der Fall ist.

Außerdem müssen die Studien, welche in dieser Arbeit begutachtet wurden und Grundlage zur Auswahl der bewerteten Risikofaktoren waren, kritisch betrachtet werden. Nachdem ein Evidenzlevel von I bis II mindestens eine Studie mit kontrollierten, randomisierten Gruppen voraussetzt, kann dies bei der Beobachtung von Anfallsleiden und ihrer (langfristigen) Auswirkungen nur unter großem Aufwand im Rahmen einer prospektiven, mehrjährig angelegten Studie erreicht werden (87). Dementsprechend sind die hier aufgeführten und bewerteten Risikofaktoren nur mit einem Evidenzniveau von III bis IV zu bewerten.

Kontrollierte, prospektive Studien mit entsprechend langer Beobachtungszeit sind zur Re-evaluation der bis dato angenommenen Risikofaktoren sowie in Hinblick auf Zusammenhänge zu epileptischen Erkrankungen sinnvoll.

Der im Rahmen dieser Dissertation erstellte Algorithmus zur Risikoklassifikation für Fieberkrämpfe und Fieberkrampfkomplicationen sollte zukünftig zur Identifikation von Risikokindern klinische Anwendung finden. Des Weiteren könnte diese Aufstellung eine Grundlage für oben genannte prospektive Datenerhebungen im Dr. von Haunerschen Kinderspital darstellen.

## 5 Zusammenfassung

Fieberkrämpfe stellen die häufigste Erscheinungsform cerebraler Anfälle im Kindesalter und den häufigsten pädiatrisch-neurologischen Notfall dar. Neben der Verarbeitung des für Eltern meist erschreckenden Ereignisses, steht deren Sorge vor einer Wiederholung des Ereignisses, negativen Folgen eines Fieberkrampfes und der konsekutiven Entwicklung einer Epilepsie bei der ärztlichen Beratung im Mittelpunkt.

Die vorliegende Fallserie umfasst die retrospektive Auswertung und deskriptive Darstellung der klinischen Daten von 47 Kindern, die auf Grund eines Fieberkrampfes in einer Kinderklinik intensivmedizinisch behandelt wurden. Es handelt sich dabei um 26 Patienten (55%) mit einem Erstereignis und um 21 Patienten (45%) mit einem Rezidivereignis. Bei 16 Patienten (34%) war ein einfacher und bei 31 Patienten (66%) ein komplexer Fieberkrampf aufgetreten. Klinische Präsentation und Verlauf der abgebildeten Fieberkrämpfe stimmen mit den Erwartungen für dieses spezielle Kollektiv intensivpflichtiger Patienten überein.

Neben der klinischen Darstellung war es Ziel der Arbeit prädiktive Parameter bezüglich des Auftretens eines ersten Fieberkrampfes, eines Fieberkrampfrezidivs und einer Epilepsie bzw. eines mit Fieberkrämpfen assoziierten Epilepsiesyndroms zu identifizieren und deren Vorliegen im Kollektiv zu prüfen. Die relevanten Risikofaktoren wurden an Hand einer breit angelegten systematischen Literaturrecherche definiert. Die Evidenzlevel der in dieser Arbeit beurteilten klinischen Risikofaktoren liegen bei IIIb und IV gemäß der Klassifikation des „Oxford Center of Evidence-based Medicine“. Die hierdurch als relevant definierten Risikofaktoren für einen ersten Fieberkrampf wurden mit folgenden Häufigkeiten dokumentiert: erhöhte Körpertemperatur ( $\geq 38,5^\circ\text{C}$ ) bei Anfallsbeginn bei 47%, Besuch einer Kinderkrippe bzw. eines Kindergartens bei 15%, eine positive Familienanamnese für febrile Krampfanfälle bei 13% und eine leichte psychomotorische Entwicklungsstörung bei 9% sowie eine postnatale stationäre Überwachung ( $\geq 28$  Tage) bei 2% der Patienten. Über 50% aller Patienten erfüllten folgende Risikofaktoren für ein Fieberkrampfrezidiv: stattgehabter komplexer erster Fieberkrampf, Alter  $< 18$  Monate bei erstem Fieberkrampf und eine niedrige Körpertemperatur von  $< 40^\circ\text{C}$  bei Anfallsbeginn. Sechs Familien gaben eine positive Anamnese für Fieberkrämpfe und vier Familien für afebrile Krampfanfälle an. Überschneidungen mit positiver afebriler und febriler Anfallsanamnese lagen nicht vor. Fast 50% der Patienten mit stattgehabtem Rezidivfieberkrampf zeichnete der Risikofaktor „niedrige Körpertemperatur von  $< 40^\circ\text{C}$  bei Anfallsbeginn“ aus; 43% dieser



Patienten waren bei erstem Fieberkrampf jünger als 18 Monate. Ein stattgehabter komplexer erster Fieberkrampf, sowie eine positive Familienanamnese für afebrile und febrile Anfälle traf jeweils auf ein Viertel der entsprechenden Patienten zu. Prädiktive Risikofaktoren für eine konsekutive Epilepsie waren in diesem Kollektiv: prolongierte Anfälle (Dauer > 15 Minuten) bei 62%, multiple bzw. rezidivierende Anfälle innerhalb von 24 Stunden bei 13%, positive Familienanamnese für afebrile Anfälle bei 9% und fokale Anzeichen im Rahmen der febrilen Anfälle bei 6% der Patienten. Perinatale Komplikationen waren nicht dokumentiert worden.

Risikofaktoren für ein GEFS+-Syndrom wurden in folgender Häufigkeit beobachtet: rezidivierende Fieberkrämpfe bei 45%, positive Familienanamnese für febrile Anfälle bei 13% und ein Alter > 6. Lebensjahr bei erstem Fieberkrampf bei 2% der Patienten. Auf 12% der Patienten traf der Dravet-Risikofaktor Fieberkrampf im Alter < 1 Jahr zu. Bei keinem Patienten lag zum Zeitpunkt der Aufnahme in der Klinik eine Konstellation vor, die für das Vorliegen eines der genannten Fieberkrampf-assoziierten Epilepsiesyndroms spricht.

Für die Beratung der Eltern sowie die Einschätzung des individuellen Risikos für Rezidive oder konsekutive Epilepsie stellt bislang einzig die Evaluation klinischer Risikofaktoren ein valides Instrument dar. Molekulargenetischen Analysen kommt nur in sehr wenigen Einzelfällen eine relevante Bedeutung zu. Diese Arbeit hat neben der retrospektiven Darstellung und Auswertung der Daten hinsichtlich des Vorliegens von Risikofaktoren durch eine detaillierte und systematische, evidenzbasierte Literaturrecherche dazu beigetragen ein klinisch sinnvolles und rasch abzurufendes Profil zur Identifizierung von Risikopatienten zu erarbeiten, welches in unserer Klinik nun Anwendung findet und Grundlage zukünftiger prospektiver Studien sein wird.

**6 Literaturverzeichnis**

1. Sillanpaa M, Camfield PR, Camfield CS, Aromaa M, Helenius H, Rautava P, et al. Inconsistency between prospectively and retrospectively reported febrile seizures. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50(1):25-28.
2. Commission on Epidemiology and Prognosis ILAE. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1993;34(4):592-596.
3. Freeman JM. Febrile seizures: a consensus of their significance, evaluation, and treatment. *Pediatrics*. 1980;66(6):1009.
4. Subcommittee on Febrile S, American Academy of P. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics*. 2011;127(2):389-394.
5. Neubauer BG, S. Diagnostische Prinzipien bei Epilepsien im Kindesalter. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/022-007.htm>. Published 1996. Updated 01/2008. Accessed 21.04.2010, 2010.
6. von Rhein M, Knuf M. Fieberassoziierte Anfälle. In: *Pädiatrie up2date 2009*; 2009. p. 255-270.
7. Raspall-Chaure M, Chin RF, Neville BG, Bedford H, Scott RC. The epidemiology of convulsive status epilepticus in children: a critical review. *Epilepsia*. 2007;48(9):1652-1663.
8. Blume WT, Luders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde Boas W, Engel J, Jr. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*. 2001;42(9):1212-1218.
9. Nicolai T. Fieberkrampf/Fieberanfall. In: Nicolai T, editor. *Pädiatrische Notfall- und Intensivmedizin Kitteltaschenbuch*. Berlin Heidelberg: Springer; 2012. p. 191-194.
10. Berg A. Febrile seizures and epilepsy: the contributions of epidemiology. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1992;6:145-152.
11. Hauser W. The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia* 1994;35((Suppl 2)):S1-6.
12. Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 1996;71(6):576-586.
13. Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up

- from birth. I--Prevalence and recurrence in the first five years of life. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290(6478):1307-1310.
14. Lessell S, Torres JM, Kurland LT. Seizure disorders in a Guamanian village. *Arch Neurol*. 1962;7:37-44.
  15. Mathai KV, Dunn DP, Kurland LT, Reeder FA. Convulsive disorders in the Mariana Islands. *Epilepsia*. 1968;9(2):77-85.
  16. Stanhope JM, Brody JA, Brink E, Morris CE. Convulsions among the Chamorro people of Guam, Mariana islands. II. Febrile convulsions. *Am J Epidemiol*. 1972;95(3):299-304.
  17. Tsuboi T. Epidemiology of febrile and afebrile convulsions in children in Japan. *Neurology*. 1984;34(2):175-181.
  18. Rose SW, Penry JK, Markush RE, Radloff LA, Putnam PL. Prevalence of epilepsy in children. *Epilepsia*. 1973;14(2):133-152.
  19. Gates M. Age: risk of seizures in infants. In: Alter M, Hauser W, editors. *The epidemiology of epilepsy: a workshop NINDS Monograph No 14*. Washington, DC: U.S. Department of Health, Education and Welfare (NIH); 1972. p. 75-81.
  20. Nelson KB, Ellenberg JH. Prognosis in children with febrile seizures. *Pediatrics*. 1978;61(5):720-727.
  21. Gracia F, de Lao SL, Castillo L, Larreategui M, Archbold C, Brenes MM, et al. Epidemiology of epilepsy in Guaymi Indians from Bocas del Toro Province, Republic of Panama. *Epilepsia*. 1990;31(6):718-723.
  22. Chiofalo N, Kirschbaum A, Fuentes A, Cordero ML, Madsen J. Prevalence of epilepsy in children of Melipilla, Chile. *Epilepsia*. 1979;20(3):261-266.
  23. Hauser WA, Kurland LT. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia*. 1975;16(1):1-66.
  24. Van den Berg BJ, Yerushalmy J. Studies on convulsive disorders in young children. I. Incidence of febrile and nonfebrile convulsions by age and other factors. *Pediatr Res*. 1969;3(4):298-304.
  25. Meighan SS, Queener L, Weitman M. Prevalence of epilepsy in children of Multnomah County, Oregon. *Epilepsia*. 1976;17(3):245-256.
  26. Baumann RJ, Marx MB, Leonidakis MG. Epilepsy in rural Kentucky: prevalence in a population of school age children. *Epilepsia*. 1978;19(1):75-80.
  27. Baumann RJ, Marx MB, Leonidakis MG. An estimate of the true prevalence of epilepsy in a rural Appalachian population. *Neurol Neurocir Psiquiatr*. 1977;18(2-3 Suppl):211-217.

28. Hauser W, Hesdorffer D. *Epilepsy: frequency, causes and consequences*. New York: Demos Press; 1990.
29. Sillanpaa M, Camfield P, Camfield C, Haataja L, Aromaa M, Helenius H, et al. Incidence of febrile seizures in Finland: prospective population-based study. *Pediatr Neurol*. 2008;38(6):391-394.
30. Costeff H. Convulsions in childhood: their natural history and indications for treatment. *N Engl J Med*. 1965;273(26):1410-1413.
31. Offringa M, Hazebroek-Kampschreur A, Derksen-Lubsen G. Prevalence of febrile seizures in Dutch schoolchildren. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1991;5:181-188.
32. Miller F, Court S, Walton W, Knox E. *Growing up in Newcastle upon Tyne: a continuing study of health and illness in young children within their families*. London: Oxford University Press; 1960.
33. Norgaard M, Ehrenstein V, Mahon BE, Nielsen GL, Rothman KJ, Sorensen HT. Febrile seizures and cognitive function in young adult life: a prevalence study in Danish conscripts. *J Pediatr*. 2009;155(3):404-409.
34. Cooper JE. Epilepsy in a Longitudinal Survey of 5,000 Children. *Br Med J*. 1965;1(5441):1020-1022.
35. Ross E, Peckham C, West P, Butler N. Epilepsy in childhood: findings from the National Child Development Study. *Br Med J*. 1980;280:207-210.
36. Pond DA, Bidwell BH, Stein L. A survey of epilepsy in fourteen general practices. I. Demographic and medical data. *Psychiatr Neurol Neurochir*. 1960;63:217-236.
37. Heijbel J, Blom S, Bergfors PG. Simple febrile convulsions. A prospective incidence study and an evaluation of investigations initially needed. *Neuropadiatrie*. 1980;11(1):45-56.
38. Blom S, Heijbel J, Bergfors PG. Incidence of epilepsy in children: a follow-up study three years after the first seizure. *Epilepsia*. 1978;19(4):343-350.
39. Rossi P, Maccarato S, Moschen R, D'Alessandro R. Epidemiologic survey on neuropsychiatric disorders in children in the Republic of San Marino. *Neuropsychiatr Infant*. 1979;216:659-681.
40. Hackett R, Hackett L, Bhakta P. Febrile seizures in a south Indian district: incidence and associations. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39(6):380-384.
41. Yoshimizu S. Electroencephalographic study of children with convulsion. *J Nagoya City Univ Med Assoc*. 1972;23:611-643.
42. Huang C, Wang S, Chang Y, Huang M, Chi Y, Tsai J. Risk factors for a first febrile

- convulsion in children: a population study in southern Taiwan. *Epilepsia* 1999;40:719-725.
43. Fu Z, Lavine L, Wang Z. Prevalence and incidence of febrile seizures in China. *Neurology*. 1987;37(Suppl 1):149.
  44. Chung B, Wat LC, Wong V. Febrile seizures in southern Chinese children: incidence and recurrence. *Pediatr Neurol*. 2006;34(2):121-126.
  45. Al Rajeh S, Awada A, Bademosi O, Ogunniyi A. The prevalence of epilepsy and other seizure disorders in an Arab population: a community-based study. *Seizure*. 2001;10(6):410-414.
  46. Kjeldsen MJ, Kyvik KO, Friis ML, Christensen K. Genetic and environmental factors in febrile seizures: a Danish population-based twin study. *Epilepsy Res*. 2002;51(1-2):167-177.
  47. Biervert C, Schroeder BC, Kubisch C, Berkovic SF, Propping P, Jentsch TJ, et al. A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science (New York, N Y)*. 1998;279(5349):403-406.
  48. Steinlein OK. Genetic mechanisms that underlie epilepsy. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5(5):400-408.
  49. Steinlein OK, Mulley JC, Propping P, Wallace RH, Phillips HA, Sutherland GR, et al. A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet*. 1995;11(2):201-203.
  50. Tsuboi T. Genetic analysis of febrile convulsions: twin and family studies. *Hum Genet*. 1987;75(1):7-14.
  51. Tsuboi T, Endo S. Genetic studies of febrile convulsions: analysis of twin and family data. *Epilepsy Res Suppl*. 1991;4:119-128.
  52. Berg AT, Shinnar S, Shapiro ED, Salomon ME, Crain EF, Hauser WA. Risk factors for a first febrile seizure: a matched case-control study. *Epilepsia*. 1995;36(4):334-341.
  53. Bethune P, Gordon K, Dooley J, Camfield C, Camfield P. Which child will have a febrile seizure? *Am J Dis Child*. 1993;147(1):35-39.
  54. Fetveit A. Assessment of febrile seizures in children. *Eur J Pediatr*. 2008;167(1):17-27.
  55. Forsgren L, Sidenvall R, Blomquist HK, Heijbel J, Nystrom L. Pre- and perinatal factors in febrile convulsions. *Acta Paediatr Scand*. 1991;80(2):218-225.
  56. Hirose S, Mohny RP, Okada M, Kaneko S, Mitsudome A. The genetics of febrile seizures and related epilepsy syndromes. *Brain Dev*. 2003;25(5):304-312.

57. Waruiri C, Appleton R. Febrile seizures: an update. *Arch Dis Child*. 2004;89(8):751-756.
58. Doose H, Maurer A. Seizure risk in offspring of individuals with a history of febrile convulsions. *Eur J Pediatr*. 1997;156(6):476-481.
59. Frantzen E, Lennox-Buchthal M, Nygaard A, Stene J. A genetic study of febrile convulsions. *Neurology*. 1970;20(9):909-917.
60. Hauser WA, Annegers JF, Anderson VE, Kurland LT. The risk of seizure disorders among relatives of children with febrile convulsions. *Neurology*. 1985;35(9):1268-1273.
61. van Esch A, Steyerberg EW, van Duijn CM, Ofringa M, Derksen-Lubsen G, van Steensel-Moll HA. Prediction of febrile seizures in siblings: a practical approach. *Eur J Pediatr*. 1998;157(4):340-344.
62. Johnson WG, Kugler SL, Stenroos ES, Meulener MC, Rangwalla I, Johnson TW, et al. Pedigree analysis in families with febrile seizures. *Am J Med Genet*. 1996;61(4):345-352.
63. Mühe C, Brodbeck V, Heinen F. Fieberkrämpfe im Säuglings- und Kleinkindalter - evidenzbasierter Wissensstand. *Hebamme*. 2004;17(04):239-243.
64. Steinlein O. Genetische Ursachen von Fieberkrämpfen. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2007;155(5):431-436.
65. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain*. 1997;120 ( Pt 3):479-490.
66. Singh R, Scheffer IE, Crossland K, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome. *Ann Neurol*. 1999;45(1):75-81.
67. Dubé CM, Brewster AL, Baram TZ. Febrile seizures: mechanisms and relationship to epilepsy. *Brain Dev*. 2009;31(5):366-371.
68. Harkin LA, McMahon JM, Iona X, Dibbens L, Pelekanos JT, Zuberi SM, et al. The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain*. 2007;130(Pt 3):843-852.
69. Neubauer BA. Genetische Disposition zu Fieberkrämpfen. *Zeitschrift für Epileptologie*. 2009;22(4):213-215.
70. Schlachter K, Gruber-Sedlmayr U, Stogmann E, Lausecker M, Hotzy C, Balzar J, et al. A splice site variant in the sodium channel gene SCN1A confers risk of febrile seizures. *Neurology*. 2009;72(11):974-978.
71. Gerard F, Pereira S, Robaglia-Schlupp A, Genton P, Szepetowski P. Clinical and genetic analysis of a new multigenerational pedigree with GEFS+ (Generalized Epilepsy with

- Febrile Seizures Plus). *Epilepsia*. 2002;43(6):581-586.
72. Rich SS, Annegers JF, Hauser WA, Anderson VE. Complex segregation analysis of febrile convulsions. *Am J Hum Genet*. 1987;41(2):249-257.
73. Dzhala V, Talos D, Sdrulla D, Brumback A, Mathews G, Benke T. NKCC1 transporter facilitates seizures in the developing brain. *Nat Med*. 2005;11:1205-1213.
74. Le Van Quyen M, Khalilov I, Ben-Ari Y. The dark side of high-frequency oscillations in the developing brain. *Trends Neurosci*. 2006;29:419-427.
75. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med*. 1987;316(9):493-498.
76. Ostergaard JR. Febrile seizures. *Acta Paediatr*. 2009;98(5):771-773.
77. Frantzen E, Lennox-Buchthal M, Nygaard A. Longitudinal EEG and clinical study of children with febrile convulsions. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1968;24:197-212.
78. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993;34(3):453-468.
79. Waltz S. Fieberkrämpfe. *Zeitschrift für Epileptologie*. 2009;22(4):204-208.
80. Offringa M, Bossuyt PMM, Lubsen J, Ellenberg JH, Nelson KB, Knudsen FU, et al. Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: A pooled analysis of individual patient data from five studies. *The Journal of Pediatrics*. 1994;124(4):574-584.
81. Baulac S, Gourfinkel-An I, Nabbout R, Huberfeld G, Serratosa J, Leguern E, et al. Fever, genes, and epilepsy. *Lancet Neurol*. 2004;3(7):421-430.
82. Freedman SB, Powell EC. Pediatric seizures and their management in the emergency department. *Clinical Pediatric Emergency Medicine*. 2003;4(3):195-206.
83. Knudsen FU. Febrile seizures: treatment and prognosis. *Epilepsia*. 2000;41(1):2-9.
84. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, Alemany M, Shapiro ED, Salomon ME, et al. A prospective study of recurrent febrile seizures. *N Engl J Med*. 1992;327(16):1122-1127.
85. Berg AT. Are febrile seizures provoked by a rapid rise in temperature? *Am J Dis Child*. 1993;147(10):1101-1103.
86. Sadleir LG, Scheffer IE. Febrile seizures. *BMJ*. 2007;334(7588):307-311.
87. Armon K, Stephenson T, MacFaul R, Hemingway P, Werneke U, Smith S. An evidence and consensus based guideline for the management of a child after a seizure. *Emerg Med J*. 2003;20(1):13-20.
88. van Zeijl JH, Mullaart RA, Galama JM. The pathogenesis of febrile seizures: is there a role for specific infections? *Rev Med Virol*. 2002;12(2):93-106.
89. Annegers JF, Blakley SA, Hauser WA, Kurland LT. Recurrence of febrile convulsions in a

- population-based cohort. *Epilepsy Res.* 1990;5(3):209-216.
90. Barone S, Kaplan M, Krilov L. Human herpesvirus-6 infection in children with first febrile seizures. *J Pediatr.* 1995;127:95-97.
  91. Clark D. Human herpesvirus 6. *Rev Med Virol.* 2000;10:155-173.
  92. Hall C, Long C, Schnabel K. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med.* 1994;331:432-438.
  93. Laina I, Syriopoulou VP, Daikos GL, Roma ES, Papageorgiou F, Kakourou T, et al. Febrile seizures and primary human herpesvirus 6 infection. *Pediatr Neurol.* 2010;42(1):28-31.
  94. Neubauer BA. Fieberkrämpfe. In: Lentze MJ, Schulte FJ, Schaub J, Spranger J, editors. *Pädiatrie - Grundlagen und Praxis.* Heidelberg: Springer; 2007. p. 1525-1527.
  95. Zerr D, Meier A, Selke S, Frenkel L, Huang M, Wald A. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. *N Engl J Med.* 2005;352:768-776.
  96. Black J, Pellett P. Human herpesvirus 7. *Rev Med Virol.* 1999;9:245-262.
  97. Chiu S, Tse C, Lau Y, Peiris M. Influenza A infection is an important cause of febrile seizures. *Pediatrics* 2001;108:E63.
  98. Chung B, Wong V. Relationship between five common viruses and febrile seizure in children. *Arch Dis Child.* 2007;92(7):589-593.
  99. Gordon K, Camfield P, Camfield C, Dooley J, Bethune P. Children with febrile seizures do not consume excess health care resources. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154:594-597.
  100. Peiris J, Tang W, Chan K. Children with respiratory disease associated with metapneumovirus in Hong Kong. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:628-633.
  101. Sweetman LL, Ng YT, Butler IJ, Bodensteiner JB. Neurologic complications associated with respiratory syncytial virus. *Pediatr Neurol.* 2005;32(5):307-310.
  102. Stokes MJ, Downham MA, Webb JK, McQuillin J, Gardner PS. Viruses and febrile convulsions. *Arch Dis Child.* 1977;52(2):129-133.
  103. Tay JS, Yip WC, Yap HK. Seasonal variations in admissions to a tropical paediatric unit. *Trop Geogr Med.* 1983;35(2):167-172.
  104. Tsuboi T, Okada S. Seasonal variation of febrile convulsion in Japan. *Acta Neurol Scand.* 1984;69:285-292.
  105. van Zeijl JH, Mullaart RA, Borm GF, Galama JM. Recurrence of febrile seizures in the respiratory season is associated with influenza A. *J Pediatr.* 2004;145(6):800-805.
  106. Verburgh ME, Bruijnzeels MA, van der Wouden JC, van Suijlekom-Smit LW, van der



- Velden J, Hoes AW, et al. Incidence of febrile seizures in The Netherlands. *Neuroepidemiology*. 1992;11(4-6):169-172.
107. Callegaro S, Titomanlio L, Donega S, Tagliaferro T, Andreola B, Gibertini GG, et al. Implementation of a febrile seizure guideline in two pediatric emergency departments. *Pediatr Neurol*. 2009;40(2):78-83.
108. Trainor JL, Hampers LC, Krug SE, Listernick R. Children with first-time simple febrile seizures are at low risk of serious bacterial illness. *Acad Emerg Med*. 2001;8(8):781-787.
109. Barlow W, Davis R, Glasser J. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *N Engl J Med*. 2001;345:656-661.
110. Hirtz D, Nelson K, Ellenberg J. Seizures following childhood immunisations. *J Pediatr*. 1983;102:14-18.
111. Klein NP, Fireman B, Yih WK, Lewis E, Kulldorff M, Ray P, et al. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics*. 2010;126(1):e1-8.
112. Berg AT, Shinnar S. Unprovoked seizures in children with febrile seizures: short-term outcome. *Neurology*. 1996;47(2):562-568.
113. Tsuboi T, Okada S. Exogenous causes of seizures in children: a population study. *Acta Neurol Scand*. 1985;71(2):107-113.
114. Greenwood R, Golding J, Ross E, Verity C. Prenatal and perinatal antecedents of febrile convulsions and afebrile seizures: data from a national cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1998;12 Suppl 1:76-95.
115. Nelson KB, Ellenberg JH. Prenatal and perinatal antecedents of febrile seizures. *Ann Neurol*. 1990;27(2):127-131.
116. Vestergaard M, Wisborg K, Henriksen TB, Secher NJ, Ostergaard JR, Olsen J. Prenatal exposure to cigarettes, alcohol, and coffee and the risk for febrile seizures. *Pediatrics*. 2005;116(5):1089-1094.
117. Cassano PA, Koepsell TD, Farwell JR. Risk of febrile seizures in childhood in relation to prenatal maternal cigarette smoking and alcohol intake. *Am J Epidemiol*. 1990;132(3):462-473; discussion 474-468.
118. Birca A, Guy N, Fortier I, Cossette P, Lortie A, Carmant L. Genetic influence on the clinical characteristics and outcome of febrile seizures--a retrospective study. *Eur J Paediatr Neurol*. 2005;9(5):339-345.
119. Pavlidou E, Tzitziridou M, Kontopoulos E, Panteliadis CP. Which factors determine febrile seizure recurrence? A prospective study. *Brain Dev*. 2008;30(1):7-13.

120. Schuchmann S, Hauck S, Henning S, Gruters-Kieslich A, Vanhatalo S, Schmitz D, et al. Respiratory alkalosis in children with febrile seizures. *Epilepsia*. 2011;52(11):1949-1955.
121. Heida JG, Boisse L, Pittman QJ. Lipopolysaccharide-induced febrile convulsions in the rat: short-term sequelae. *Epilepsia*. 2004;45(11):1317-1329.
122. Heida JG, Moshe SL, Pittman QJ. The role of interleukin-1beta in febrile seizures. *Brain Dev*. 2009;31(5):388-393.
123. Helminen M, Vesikari T. Increased interleukin-1 (IL-1) production from LPS-stimulated peripheral blood monocytes in children with febrile convulsions. *Acta Paediatr Scand*. 1990;79(8-9):810-816.
124. Kanemoto K, Kawasaki J, Yuasa S, Kumaki T, Tomohiro O, Kaji R, et al. Increased frequency of interleukin-1beta-511T allele in patients with temporal lobe epilepsy, hippocampal sclerosis, and prolonged febrile convulsion. *Epilepsia*. 2003;44(6):796-799.
125. Kira R, Ishizaki Y, Torisu H, Sanefuji M, Takemoto M, Sakamoto K, et al. Genetic susceptibility to febrile seizures: case-control association studies. *Brain Dev*. 2010;32(1):57-63.
126. Kira R, Torisu H, Takemoto M, Nomura A, Sakai Y, Sanefuji M, et al. Genetic susceptibility to simple febrile seizures: interleukin-1beta promoter polymorphisms are associated with sporadic cases. *Neurosci Lett*. 2005;384(3):239-244.
127. Matsuo M, Sasaki K, Ichimaru T, Nakazato S, Hamasaki Y. Increased IL-1beta production from dsRNA-stimulated leukocytes in febrile seizures. *Pediatr Neurol*. 2006;35(2):102-106.
128. Kawakami Y, Fukunaga Y, Kuwabara K, Fujita T, Fujino O, Hashimoto K. Clinical and immunological significance of neopterin measurement in cerebrospinal fluid in patients with febrile convulsions. *Brain Dev*. 1999;21(7):458-460.
129. Nur BG, Kahramaner Z, Duman O, Dundar NO, Sallakci N, Yavuzer U, et al. Interleukin-6 gene polymorphism in febrile seizures. *Pediatr Neurol*. 2012;46(1):36-38.
130. Virta M, Hurme M, Helminen M. Increased plasma levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with febrile seizures. *Epilepsia*. 2002;43(8):920-923.
131. Berg AT, Shinnar S, Darefsky AS, Holford TR, Shapiro ED, Salomon ME, et al. Predictors of recurrent febrile seizures. A prospective cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997;151(4):371-378.
132. Commission on Epidemiology and Prognosis ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989;30(4):389-399.

133. Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med*. 1976;295(19):1029-1033.
134. Siemes H. Unkomplizierte und komplizierte Fieberkrämpfe (Kurzfassung der Leitlinie-Entwicklungsstufe 2). In; 1999.
135. Aksu F, Püst B. Klinik, Behandlung und Verlauf von Fieberkrämpfen. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2007;155(5):419-424.
136. Shinnar S, Glauser TA. Febrile seizures. *J Child Neurol*. 2002;17 Suppl 1:S44-52.
137. Heinen F, Bonfert M. Fieberkrampf. In: Heinen Fea, editor. *Pädiatrische Neurologie - Diagnose und Therapie*. Stuttgart: Kohlhammer; 2009. p. 17-21.
138. Gerber MA, Berliner BC. The child with a 'simple' febrile seizure. Appropriate diagnostic evaluation. *Am J Dis Child*. 1981;135(5):431-433.
139. Jaffe M, Bar-Joseph G, Tirosh E. Fever and convulsions--indications for laboratory investigations. *Pediatrics*. 1981;67(5):729-731.
140. Thoman JE, Duffner PK, Shucard JL. Do serum sodium levels predict febrile seizure recurrence within 24 hours? *Pediatr Neurol*. 2004;31(5):342-344.
141. Curtis S, Stobart K, Vandermeer B, Simel DL, Klassen T. Clinical features suggestive of meningitis in children: a systematic review of prospective data. *Pediatrics*. 2010;126(5):952-960.
142. Pediatrics AAo. Practice parameter: the neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure. American Academy of Pediatrics. Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. *Pediatrics*. 1996;97(5):769-772; discussion 773-765.
143. Teng D, Dayan P, Tyler S, Hauser WA, Chan S, Leary L, et al. Risk of intracranial pathologic conditions requiring emergency intervention after a first complex febrile seizure episode among children. *Pediatrics*. 2006;117(2):304-308.
144. Appleton R, Macleod S, Martland T. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(3):CD001905.
145. McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9481):205-210.
146. Capovilla G, Mastrangelo M, Romeo A, Vigevano F. Recommendations for the management of "febrile seizures": Ad Hoc Task Force of LICE Guidelines Commission. *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 1:2-6.

147. Lux AL. Treatment of febrile seizures: Historical perspective, current opinions, and potential future directions. *Brain and Development*.
148. Steering Committee on Quality Improvement and Management SoFS. Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics*. 2008;121(6):1281-1286.
149. Appleton R, Sweeney A, Choonara I, Robson J, Molyneux E. Lorazepam versus diazepam in the acute treatment of epileptic seizures and status epilepticus. *Dev Med Child Neurol*. 1995;37(8):682-688.
150. Vestergaard M, Pedersen MG, Ostergaard JR, Pedersen CB, Olsen J, Christensen J. Death in children with febrile seizures: a population-based cohort study. *Lancet*. 2008;372(9637):457-463.
151. Baumann RJ. Technical report: treatment of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics*. 1999;103(6):e86.
152. Pavlidou E, Tzitiridou M, Ramantani G, Panteliadis C. [Indications for intermittent diazepam prophylaxis in febrile seizures]. *Klin Padiatr*. 2006;218(5):264-269.
153. Rosman NP, Colton T, Labazzo J, Gilbert PL, Gardella NB, Kaye EM, et al. A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures. *N Engl J Med*. 1993;329(2):79-84.
154. Baumann RJ, Duffner PK. Treatment of children with simple febrile seizures: the AAP practice parameter. American Academy of Pediatrics. *Pediatr Neurol*. 2000;23(1):11-17.
155. Steering Committee on Quality I, Management SoFSAAoP. Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics*. 2008;121(6):1281-1286.
156. Offringa M, Newton R. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD003031.
157. Sulzbacher S, Farwell JR, Temkin N, Lu AS, Hirtz DG. Late cognitive effects of early treatment with phenobarbital. *Clin Pediatr (Phila)*. 1999;38(7):387-394.
158. Uhari M, Rantala H, Vainionpaa L, Kurttila R. Effect of acetaminophen and of low intermittent doses of diazepam on prevention of recurrences of febrile seizures. *J Pediatr*. 1995;126(6):991-995.
159. van Stuijvenberg M, Derksen-Lubsen G, Steyerberg EW, Habbema JD, Moll HA. Randomized, controlled trial of ibuprofen syrup administered during febrile illnesses to prevent febrile seizure recurrences. *Pediatrics*. 1998;102(5):E51.
160. Ellenberg JH, Nelson KB. Febrile seizures and later intellectual performance. *Arch*

- Neurol.* 1978;35(1):17-21.
161. Neligan A, Bell GS, Giavasi C, Johnson AL, Goodridge DM, Shorvon SD, et al. Long-term risk of developing epilepsy after febrile seizures: A prospective cohort study. *Neurology.* 2012.
162. Al-Eissa Y. Febrile seizures: rate and risk factors of recurrence. *J Child Neurol.* 1995;10(4):315-319.
163. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, Leventhal JM. Predictors of recurrent febrile seizures: a metaanalytic review. *J Pediatr.* 1990;116(3):329-337.
164. Peiffer A, Thompson J, Charlier C, Otterud B, Varvil T, Pappas C, et al. A locus for febrile seizures (FEB3) maps to chromosome 2q23-24. *Ann Neurol.* 1999;46(4):671-678.
165. Knudsen FU. Recurrence risk after first febrile seizure and effect of short term diazepam prophylaxis. *Arch Dis Child.* 1985;60(11):1045-1049.
166. Offringa M, Derksen-Lubsen G, Bossuyt PM, Lubsen J. Seizure recurrence after a first febrile seizure: a multivariate approach. *Dev Med Child Neurol.* 1992;34(1):15-24.
167. Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. II--Medical history and intellectual ability at 5 years of age. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985;290(6478):1311-1315.
168. Van den Berg BJ. Studies on convulsive disorders in young children. 3. Recurrence of febrile convulsions. *Epilepsia.* 1974;15(2):177-190.
169. Shirts S, Hauser W, Annegers J. Risk of recurrence of febrile seizures in a population-based cohort of children, Rochester, Minnesota. *Neurology* 1987;37(Suppl 1):149.
170. Cavazzuti GB. Prevention of febrile convulsions with dipropylacetate (Depakine). *Epilepsia.* 1975;16(4):647-648.
171. Wolf SM, Carr A, Davis DC, Davidson S, Dale EP, Forsythe A, et al. The value of phenobarbital in the child who has had a single febrile seizure: a controlled prospective study. *Pediatrics.* 1977;59(3):378-385.
172. Bacon CJ, Hierons AM, Mucklow JC, Webb JK, Rawlins MD, Weightman D. Placebo-controlled study of phenobarbitone and phenytoin in the prophylaxis of febrile convulsions. *Lancet.* 1981;2(8247):600-604.
173. Wallace SJ. Recurrence of febrile convulsions. *Archives of disease in childhood.* 1974;49(10):763-765.
174. Thorn I. Prevention of recurrent febrile seizures: intermittent prophylaxis with diazepam compared with continuous treatment with phenobarbital. In: Nelson K, Eltenberg J,

- editors. *Febrile seizures*. New York: Raven Press; 1981. p. 119-126.
175. El-Radhi A, Withana K, Banajeh S. Recurrence rate of febrile convulsion related to the degree of pyrexia during the first attack. *Clin Pediatr (Phila)*. 1986;25(6):311-313.
176. Hirtz DG. Generalized tonic-clonic and febrile seizures. *Pediatr Clin North Am*. 1989;36(2):365-382.
177. Vestergaard M, Basso O, Henriksen TB, Ostergaard JR, Olsen J. Risk factors for febrile convulsions. *Epidemiology*. 2002;13(3):282-287.
178. Berg AT, Steinschneider M, Kang H, Shinnar S. Classification of complex features of febrile seizures: interrater agreement. *Epilepsia*. 1992;33(4):661-666.
179. Tarkka R, Rantala H, Uhari M, Pokka T. Risk of Recurrence and Outcome After the First Febrile Seizure. *Pediatric Neurology*. 1998;18(3):218-220.
180. van Stuijvenberg M, Steyerberg EW, Derksen-Lubsen G, Moll HA. Temperature, Age, and Recurrence of Febrile Seizure. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998;152(12):1170-1175.
181. Knudsen FU. Frequent febrile episodes and recurrent febrile convulsions. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1988;78(5):414-417.
182. Rantala H, Uhari M. Risk factors for recurrences of febrile convulsions. *Acta Neurol Scand*. 1994;90(3):207-210.
183. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR, Kurland LT. The risk of epilepsy following febrile convulsions. *Neurology*. 1979;29(3):297-303.
184. Verity CM, Golding J. Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study. *BMJ*. 1991;303(6814):1373-1376.
185. Cross JH. Fever and fever-related epilepsies. *Epilepsia*. 2012;53 Suppl 4:3-8.
186. Vestergaard M, Pedersen CB, Sidenius P, Olsen J, Christensen J. The long-term risk of epilepsy after febrile seizures in susceptible subgroups. *Am J Epidemiol*. 2007;165(8):911-918.
187. Scheffer IE, Zhang YH, Jansen FE, Dibbens L. Dravet syndrome or genetic (generalized) epilepsy with febrile seizures plus? *Brain Dev*. 2009;31(5):394-400.
188. Trinkka E, Unterrainer J, Haberlandt E, Luef G, Unterberger I, Niedermüller U, et al. Childhood febrile convulsions--which factors determine the subsequent epilepsy syndrome? A retrospective study. *Epilepsy Research*. 2002;50(3):283-292.
189. Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia*. 1996;37(2):126-133.
190. Knudsen FU, Paerregaard A, Andersen R, Andresen J. Long term outcome of prophylaxis for febrile convulsions. *Arch Dis Child*. 1996;74(1):13-18.
191. Shinnar S, Berg AT. Does antiepileptic drug therapy prevent the development of

- "chronic" epilepsy? *Epilepsia*. 1996;37(8):701-708.
192. Wolf SML, J. L.; Colton, T. Factors predisposing to afebrile seizures after febrile convulsions and preventive treatment. *Ann Neurol*. 1989;78:291-295.
193. Camfield P, Camfield C, Gordon K, Dooley J. What types of epilepsy are preceded by febrile seizures? A population-based study of children. *Dev Med Child Neurol*. 1994;36(10):887-892.
194. Hamati-Haddad A, Abou-Khalil B. Epilepsy diagnosis and localization in patients with antecedent childhood febrile convulsions. *Neurology*. 1998;50(4):917-922.
195. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Childhood-onset epilepsy with and without preceding febrile seizures. *Neurology*. 1999;53(8):1742-1748.
196. Covanis A. Panayiotopoulos syndrome: a benign childhood autonomic epilepsy frequently imitating encephalitis, syncope, migraine, sleep disorder, or gastroenteritis. *Pediatrics*. 2006;118(4):e1237-1243.
197. Neubauer BA, Tuxhorn IEB. Epilepsien. In: Lentze MJ, Schulte FJ, Schaub J, Spranger J, editors. *Pädiatrie - Grundlagen und Praxis*. Heidelberg: Springer; 2007. p. 1511-1525.
198. Kurlemann G, Schwartz O, Fiedler B. Kognitive Entwicklung nach Fieberkrämpfen im Kindesalter. *Zeitschrift für Epileptologie*. 2009;22(4):239-243.
199. Schiottz-Christensen E, Bruhn P. Intelligence, behaviour and scholastic achievement subsequent to febrile convulsions: an analysis of discordant twin-pairs. *Dev Med Child Neurol*. 1973;15(5):565-575.
200. Wallace SJ, Cull AM. Long-term psychological outlook for children whose first fit occurs with fever. *Dev Med Child Neurol*. 1979;21(1):28-40.
201. Koelfen W, Dau O, Herrmann G. Kinder nach Fieberkrämpfen. Kinderpsychiatrische und neuropsychologische Nachuntersuchung. *Sozialpädiatrie* 2000;22:30–34.
202. Kolfen W, Pehle K, König S. Is the long-term outcome of children following febrile convulsions favorable? *Dev Med Child Neurol*. 1998;40(10):667-671.
203. Chang YC, Guo NW, Huang CC, Wang ST, Tsai JJ. Neurocognitive attention and behavior outcome of school-age children with a history of febrile convulsions: a population study. *Epilepsia*. 2000;41(4):412-420.
204. Verity CM, Greenwood R, Golding J. Long-term intellectual and behavioral outcomes of children with febrile convulsions. *N Engl J Med*. 1998;338(24):1723-1728.
205. Wessling R. Langzeitfolgen nach Fieberkrämpfen im Kindesalter [Inaugural dissertation]. Münster: Westfälische Wilhelms-Universität; 2003.
206. Pälme M, Appel-Ramb C, Fiedler Bea. Retrospektive Untersuchung zur intellektuellen

- und schulischen Entwicklung 10-18-jähriger ehemaliger PatientInnen mit einer Fieberkrampfanamnese. In: Karch D, Pietz J, editors. *Aktuelle Neuropädiatrie*. Nürnberg: Novartis Pharma; 2007. p. 150-160.
207. Mazumdar M. Risk of death is not increased in children with simple febrile seizures. *J Pediatr*. 2009;154(1):150-151.
208. Chungath M, Shorvon S. The mortality and morbidity of febrile seizures. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008;4(11):610-621.
209. Incorpora G. Dravet syndrome. *Ital J Pediatr*. 2009;35(1):27.
210. Dravet C. Les epilepsies graves de l'enfant. *La vie médicale*. 1978;8:543-548.
211. Caraballo R, Cersosimo R, Galicchio S, Fejerman N. Epilepsias en el primer año de vida. *Rev Neurol*. 1997;25:1521-1524.
212. Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O. Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet syndrome. *Adv Neurol*. 2005;95:71-102.
213. Yakoub M, Dulac O, Jambaque I, Chiron C, Plouin P. Early diagnosis of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Brain Dev*. 1992;14(5):299-303.
214. Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O. Severe myoclonic epilepsy in infants (Dravet syndrome). In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari C, Wolf P, editors. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. London: John Libbey; 2002. p. 81-103.
215. Caraballo RH, Fejerman N. Dravet syndrome: a study of 53 patients. *Epilepsy Res*. 2006;70 Suppl 1:S231-238.
216. Ragona F, Brazzo D, De Giorgi I, Morbi M, Freri E, Teutonico F, et al. Dravet syndrome: early clinical manifestations and cognitive outcome in 37 Italian patients. *Brain Dev*. 2010;32(1):71-77.
217. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. *Aicardi's Epilepsy in Children*. 3. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
218. Fejerman N. Severe myoclonic epilepsy in infant. In: Wallace S, Farrell K, editors. *Epilepsy in Children*. 2. ed. London: Arnold; 2004. p. 157-160.
219. Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O. Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet syndrome. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, editors. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. Montrouge: John Libbey Eurotext Ltd; 2005. p. 89 -113.
220. Wolff M, Casse-Perrot C, Dravet C. Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome): natural history and neuropsychological findings. *Epilepsia*. 2006;47 Suppl



- 2:45-48.
221. Korff CM, Nordli DR, Jr. Epilepsy syndromes in infancy. *Pediatr Neurol.* 2006;34(4):253-263.
222. Singh R, Andermann E, Whitehouse WP, Harvey AS, Keene DL, Seni MH, et al. Severe myoclonic epilepsy of infancy: extended spectrum of GEFS+? *Epilepsia.* 2001;42(7):837-844.
223. Fujiwara T, Nakamura H, Watanabe M, Yagi K, Seino M. Clinicoelectrographic concordance between monozygotic twins with severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsia.* 1990;31(3):281-286.
224. Musumecchi S, Elia M, Ferri R, Scuderi C, Schepis C, Bergonzi P. Severe myoclonic epilepsy in two monozygous subjects affected by Rud syndrome. *Boll Lega It Epil.* 1992;79/80:81-82.
225. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet.* 2001;68(6):1327-1332.
226. Marini C, Scheffer IE, Nabbout R, Suls A, De Jonghe P, Zara F, et al. The genetics of Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2011;52 Suppl 2:24-29.
227. Hurst DL. Severe myoclonic epilepsy of infancy. *Pediatr Neurol.* 1987;3(5):269-272.
228. Mukhin K, Nikanorova M, Temin PA, Shprekher BL. [Severe myoclonic epilepsy in infancy]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 1997;97(8):61-64.
229. Wang PJ, Fan PC, Lee WT, Young C, Huang CC, Shen YZ. Severe myoclonic epilepsy in infancy: evolution of electroencephalographic and clinical features. *Acta Paediatr Sin.* 1996;37(6):428-432.
230. Engel J, Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2001;42(6):796-803.
231. Herini ES, Gunadi, Harahap IS, Yusoff S, Morikawa S, Patria SY, et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) spectrum: Clinical manifestations and SCN1A mutations in Indonesian patients. *Epilepsy Res.* 2010.
232. Lerche H, Weber YG, Baier H, Jurkat-Rott K, Kraus de Camargo O, Ludolph AC, et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: further heterogeneity in a large family. *Neurology.* 2001;57(7):1191-1198.
233. Lütschg J. Fieberkrämpfe und Epilepsie. *Monatsschrift Kinderheilkunde.* 2007;155(5):425-430.

234. Rating D. Generalisierte Epilepsie mit Fieberanfällen plus. In: Fröscher W, Vassella F, Hufnagel A, editors. *Die Epilepsien: Grundlagen - Klinik - Behandlung*. Stuttgart: Schattauer; 2004. p. 187-189.
235. Rebstock J, Haverkamp F, Heils A. Genetische und molekularbiologische Aspekte von Fieberkrämpfen. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2001;149(11):1162-1167.
236. Doose H, Gerken H, Leonhardt R, Volzke E, Volz C. Centrencephalic myoclonic-astatic petit mal. Clinical and genetic investigation. *Neuropadiatrie*. 1970;2(1):59-78.
237. Guerrini R, Parmeggiani L, Bonanni P, Kaminska A, Dulac O. Myoclonic astatic epilepsy. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari C, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes: in infancy, childhood and adolescence*. Montrouge: John Libbey; 2005. p. 115-125.
238. Bonanni P, Malcarne M, Moro F, Veggiotti P, Buti D, Ferrari AR, et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+): clinical spectrum in seven Italian families unrelated to SCN1A, SCN1B, and GABRG2 gene mutations. *Epilepsia*. 2004;45(2):149-158.
239. Ottman R, Hirose S, Jain S, Lerche H, Lopes-Cendes I, Noebels JL, et al. Genetic testing in the epilepsies--report of the ILAE Genetics Commission. *Epilepsia*. 2010;51(4):655-670.
240. Wallace RH, Scheffer IE, Parasivam G, Barnett S, Wallace GB, Sutherland GR, et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: mutation of the sodium channel subunit SCN1B. *Neurology*. 2002;58(9):1426-1429.
241. Ceulemans BP, Claes LR, Lagae LG. Clinical correlations of mutations in the SCN1A gene: from febrile seizures to severe myoclonic epilepsy in infancy. *Pediatr Neurol*. 2004;30(4):236-243.
242. Marini C, Harkin LA, Wallace RH, Mulley JC, Scheffer IE, Berkovic SF. Childhood absence epilepsy and febrile seizures: a family with a GABA(A) receptor mutation. *Brain*. 2003;126(Pt 1):230-240.
243. Pineda-Trujillo N, Carrizosa J, Cornejo W, Arias W, Franco C, Cabrera D, et al. A novel SCN1A mutation associated with severe GEFS+ in a large South American pedigree. *Seizure*. 2005;14(2):123-128.
244. Selmer KK, Egeland T, Solaas MH, Nakken KO, Kjeldsen MJ, Friis ML, et al. Genetic screening of Scandinavian families with febrile seizures and epilepsy or GEFS+. *Acta Neurol Scand*. 2008;117(4):289-292.
245. Chen CY, Chang YJ, Wu HP. New-onset Seizures in Pediatric Emergency. *Pediatr*

- Neonatal.* 2010;51(2):103-111.
246. Huff JS, Morris DL, Kothari RU, Gibbs MA. Emergency department management of patients with seizures: a multicenter study. *Acad Emerg Med.* 2001;8(6):622-628.
247. Krumholz A, Grufferman S, Orr ST, Stern BJ. Seizures and seizure care in an emergency department. *Epilepsia.* 1989;30(2):175-181.
248. Smith RA, Martland T, Lowry MF. Children with seizures presenting to accident and emergency. *J Accid Emerg Med.* 1996;13(1):54-58.
249. Steere M, Shariieff GQ, Stenklyft PH. Fever in children less than 36 months of age--questions and strategies for management in the emergency department. *J Emerg Med.* 2003;25(2):149-157.
250. Phillips B. BC, Sackett D., Badenoch D., Straus S., Haynes B., Dawes M., Howick J. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>. Published 1998. Updated 2009.
251. Vestergaard M, Pedersen CB, Christensen J, Madsen KM, Olsen J, Mortensen PB. Febrile seizures and risk of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2005;73(2-3):343-349.
252. Bundesamt S. Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Altersgruppen, Familienstand und Religionszugehörigkeit. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungssstand/Tabellen/AltersgruppenFamilienstand.html>. Published 2012.
253. Forsgren L, Sidenvall R, Blomquist HK, Heijbel J. A prospective incidence study of febrile convulsions. *Acta Paediatr Scand.* 1990;79(5):550-557.
254. al-Eissa YA, al-Omair AO, al-Herbish AS, al-Jarallah AA, Familusi JB. Antecedents and outcome of simple and complex febrile convulsions among Saudi children. *Dev Med Child Neurol.* 1992;34(12):1085-1090.
255. Laditan AA. Seizure recurrence after a first febrile convulsion. *Ann Trop Paediatr.* 1994;14(4):303-308.
256. A B. Recurrent febrile seizures. In: Baram T SS, editor. *Febrile seizures*. New York: Academic Press; 2002. p. 7–52.
257. Batra P, Gupta S, Gomber S, Saha A. Predictors of meningitis in children presenting with first febrile seizures. *Pediatr Neurol.* 2011;44(1):35-39.
258. Hom J, Medwid K. The low rate of bacterial meningitis in children, ages 6 to 18 months, with simple febrile seizures. *Acad Emerg Med.* 2011;18(11):1114-1120.
259. Kimia A, Ben-Joseph EP, Rudloe T, Capraro A, Sarco D, Hummel D, et al. Yield of lumbar puncture among children who present with their first complex febrile seizure.

- 
- Pediatrics*. 2010;126(1):62-69.
260. Lossin C. A catalog of SCN1A variants. *Brain Dev.* 2009;31(2):114-130.
261. Mulley JC, Scheffer IE, Harkin LA, Berkovic SF, Dibbens LM. Susceptibility genes for complex epilepsy. *Hum Mol Genet.* 2005;14 Spec No. 2:R243-249.
262. Zerr DM, Blume HK, Berg AT, Del Beccaro MA, Gospe SM, Jr., Allpress AL, et al. Nonfebrile illness seizures: a unique seizure category? *Epilepsia.* 2005;46(6):952-955.
263. Wallace S. Neurological and intellectual deficits: convulsions with fever viewed as acute indications of life-long developmental defects. In: Brazier M, Coceani F, editors. *Brain dysfunction in infantile febrile convulsions*. New York: Raven Press; 1976. p. 259-277.
264. Berg AT, Kang H, Steinschneider M, Shinnar S. Identifying complex features of febrile seizures: Medical record review versus medical record plus interview. *Journal of Epilepsy.* 1993;6(3):133-138.
265. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2012;380:499-505.

## 7 Anhang

### 7.1 Tabellenverzeichnisse

#### Familienanamnese

Tabelle 39: Parameter und Subparameter für die Familienanamnese im Rahmen der klinischen Vorgeschichte (mit f.W.: fehlender Wert, FA: Familienanamnese, k.A.: keine Angabe)

Parameter und Subparameter	Kodierung
<b>Familienanamnese für...</b>	
...Fieberkrämpfe <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eltern (1. Grades)               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Maternal und/oder paternal</li> </ul> </li> <li>• Großeltern (≥ 2. Grades)</li> <li>• 1. Grades und ≥ 2. Grades</li> <li>• Geschwister               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Bruder und/oder Schwester</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0: nein, 1: ja, 2: k.A. (f.W.: 2)               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 1: maternal, 2: paternal, 3: beide, 4: k.A. (f.W.: 4)</li> </ul> </li> <li>• 0: nein, 1: ja, 2: k.A. (f.W.: 2)</li> <li>• 0: neg. FA, 1: pos. FA, 3: k.A. (f.W.: 3)</li> <li>• 0: nein, 1: ja, 2: k.A. (f.W.: 2)               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 1: Bruder, 2: Schwester, 3: beide, 4: k.A. (f.W.: 4)</li> </ul> </li> </ul>
...Epilepsie <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eltern (1. Grades)               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Maternal und/oder paternal</li> </ul> </li> <li>• Großeltern (≥ 2. Grades)</li> <li>• 1. Grades und ≥ 2. Grades</li> <li>• Geschwister               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Bruder und/oder Schwester</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0: nein, 1: ja, 2: k.A. (f.W.: 2)               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 1: maternal, 2: paternal, 3: beide, 4: k.A. (f.W.: 4)</li> </ul> </li> <li>• 0: nein, 1: ja, 2: k.A. (f.W.: 2)</li> <li>• 0: neg. FA, 1: pos. FA, 3: k.A. (f.W.: 3)</li> <li>• 0: nein, 1: ja, 2: k.A. (f.W.: 2)               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 1: Bruder, 2: Schwester, 3: beide, 4: k.A. (f.W.: 4)</li> </ul> </li> </ul>
...Fieberkrämpfe und Epilepsie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0: neg. FA, 1: pos. FA, 3: k.A. (f.W.: 3)</li> </ul>
Geschwister <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl</li> <li>• Bruder und/oder Schwester</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• exakte Angabe</li> <li>• 1: Bruder, 2: Schwester, 3: beide, 4: Zwilling, 5: k.A. (f.W.: 5)</li> </ul>
Sonstige Aspekte der Familienanamnese	<ul style="list-style-type: none"> <li>• exakte Angabe</li> </ul>

## Prä- und Perinatalanamnese

Tabelle 40: Parameter und Subparameter für die Prä- und Perinatalanamnese im Rahmen der klinischen Vorgeschichte (mit f.W.: fehlender Wert, FA: Familienanamnese, FG: Frühgeburt, NG: Normalgeburt, SSW: Schwangerschaftswoche, k.A.: keine Angabe)

Parameter und Subparameter	Kodierung
<b>Prä- und Perinatalanamnese</b>	
Wievielte Schwangerschaft ist der Patient?	<ul style="list-style-type: none"> <li>exakte Anzahl (f.W.: 999)</li> </ul>
Schwangerschaftsdauer	<ul style="list-style-type: none"> <li>exakte Anzahl (in Wochen) (f.W.: 999)</li> </ul>
Geburtsbeginn	<ul style="list-style-type: none"> <li>1: spontan, 2: eingeleitet, 3: k.A. (f.W.: 3)</li> </ul>
Geburtsweg	<ul style="list-style-type: none"> <li>1: Sectio, 2: Vakuum, 3: Forceps, 4: k.A. (f.W.: 4)</li> </ul>
Geburtstermin	<ul style="list-style-type: none"> <li>1: verfrüht, 2: termingerecht, 3: verspätet, 4: k.A. (f.W.: 4)</li> </ul>
Geburtsgewicht <ul style="list-style-type: none"> <li>Geburtsgewicht ≤ 2.000g</li> <li>Geburtsgewicht ≤ 2.500g</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>exakte Gewichtsangabe (in g) (f.W.: 9999)</li> <li>1: ≤ 2.000g, 2: &gt; 2.000g, 3: k.A. (f.W.: 3)</li> <li>1: ≤ 2.500g, 2: &gt; 2.500g, 3: k.A. (f.W.: 3)</li> </ul>
Geburtslänge	<ul style="list-style-type: none"> <li>exakte Längenangabe (in cm) (f.W.: 999)</li> </ul>
Kopfumfang	<ul style="list-style-type: none"> <li>exakte Umfangsangabe (in cm) (f.W.: 999)</li> </ul>
Geburtskomplikationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>0: nein, 1: ja, 2: k.A. (f.W.: 2)</li> </ul>
Art der Geburtskomplikationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>exakte Angabe</li> </ul>
APGAR-Score APGAR-Score (> 7 bei 1', 5' oder 10')	<ul style="list-style-type: none"> <li>exakte Werte für 0'/5'/10' (f.W.: 999)</li> <li>1: gut (&gt; 7 bei 1', 5' oder 10'), 2: schlecht (≤ 7 bei 1', 5' oder 10'), 3: k.A. (f.W.: 3)</li> </ul>
Postnatale stationäre Überwachung	<ul style="list-style-type: none"> <li>0: nein, 1: ja, 2: k.A. (f.W.: 2)</li> </ul>
Dauer postnataler stationärer Überwachung	<ul style="list-style-type: none"> <li>exakte Angabe (in Tagen) (f.W.: 999)</li> </ul>
Sonstige Schwangerschaftsauffälligkeiten	<ul style="list-style-type: none"> <li>exakte Angabe</li> </ul>

## Weitere anamnestische Daten

Tabelle 41: Parameter zu weiteren anamnestischen Daten im Rahmen der klinischen Vorgeschichte (mit f.W.: fehlender Wert, k.A.: keine Angabe, STIKO: Ständige Impfkommission)

Parameter und Subparameter	Kodierung
<b>Weitere anamnestische Daten</b>	
Kinderbetreuung <ul style="list-style-type: none"> <li>Umfang</li> <li>Art</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1: ganztags, 2: teilzeitig, 3: k.A. (f.W.: 3)</li> <li>1: Eltern, 2: Krippe/Kinderkrippe, 3: Schule, 4: k.A. (f.W.: 4)</li> </ul>
Neurologischer Entwicklungsstand	<ul style="list-style-type: none"> <li>1: normal, 2: verlangsamt, 3: k.A. (f.W.: 3)</li> </ul>
Impfungen <ul style="list-style-type: none"> <li>Impfstatus gemäß STIKO</li> <li>sonstige Impfungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0: nein, 1: ja, 2: k.A. (f.W.: 2)</li> <li>exakte Angabe</li> </ul>

## Daten zur bisherigen Anfallsanamnese der Patienten

Tabelle 42: Parameter und Subparameter für die Charakteristik des initialen Fieberkrampfes im Rahmen der klinischen Vorgeschichte (mit f.W.: fehlender Wert, k.A.: keine Angabe, PIPS: Pädiatrische Intensivpflegestation)

Parameter und Subparameter	Kodierung
<b>Charakteristik des ersten Fieberkrampfes</b>	
Art des ersten Krampfanfalls	<ul style="list-style-type: none"> <li>1: febril, 2: afebril, 3: k.A. (f.W.: 3)</li> </ul>
Art des ersten Fieberkrampfes	<ul style="list-style-type: none"> <li>1: einfach, 2: komplex, 3: k.A. (f.W.: 3)</li> </ul>
Alter bei erstem Fieberkrampf	<ul style="list-style-type: none"> <li>exakte Angabe (in Monaten) (f.W.: 999)</li> </ul>
Alter bei erstem Fieberkrampf (≥ 12 Monate)	<ul style="list-style-type: none"> <li>1: &lt; 12 Monate, 2: ≥ 12 Monate, 3: k.A. (f.W.: 3)</li> </ul>
Alter bei erstem Fieberkrampf (≥ 18 Monate)	<ul style="list-style-type: none"> <li>1: &lt; 18 Monate, 2: ≥ 18 Monate, 3: k.A. (f.W.: 3)</li> </ul>
Körpertemperatur bei erstem Fieberkrampf <ul style="list-style-type: none"> <li>Gemessen in der Klinik</li> <li>Gemessen in der Klinik (≥ 38,5°C)</li> <li>Gemessen in der Klinik (≥ 40°C)</li> <li>Gemessen zu Hause</li> <li>Gemessen zu Hause (≥ 38,5°C)</li> <li>Gemessen zu Hause (≥ 40°C)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>exakte Angabe (in °C) (f.W.: 999)</li> <li>1: &lt; 38,5°C, 2: ≥ 38,5°C, 3: k.A. (f.W.:3)</li> <li>1: &lt; 40,0°C, 2: ≥ 40,0°C, 3: k.A. (f.W.:3)</li> <li>exakte Angabe (in °C) (f.W.: 999)</li> <li>1: &lt; 38,5°C, 2: ≥ 38,5°C, 3: k.A. (f.W.:3)</li> <li>1: &lt; 40,0°C, 2: ≥ 40,0°C, 3: k.A. (f.W.:3)</li> </ul>
Fieberkrampfanzahl bis dato <ul style="list-style-type: none"> <li>Einfache Fieberkrämpfe</li> <li>Komplexe Fieberkrämpfe</li> <li>Gesamte Fieberkrämpfe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>exakte Anzahl (f.W.: 999)</li> <li>0: kein einfacher FK, 1: 1x FK, 2: 2x FK, 3: 3x FK, 4: ≥ 4x FK, 5: k.A.</li> <li>exakte Anzahl (f.W.: 999)</li> <li>0: kein einfacher FK, 1: 1x FK, 2: 2x FK, 3: 3x FK, 4: ≥ 4x FK, 5: k.A.</li> <li>exakte Anzahl (f.W.: 999)</li> <li>0: kein einfacher FK, 1: 1x FK, 2: 2x FK, 3: 3x FK, 4: ≥ 4x FK, 5: k.A.</li> </ul>

## Anfallscharakteristik bei Patienten mit erstem oder Rezidiv-Fieberkrampf

Tabelle 43: Parameter und Subparameter für die Charakteristik des zur Aufnahme führenden Fieberkrampfes (mit f.W.: fehlender Wert, k.A.: keine Angabe)

Parameter und Subparameter	Kodierung
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> <li>0: weiblich, 1: männlich</li> </ul>
<b>Fieberkrampfcharakteristik</b>	
Diagnosen gemäß Arztbrief Hauptdiagnose	<ul style="list-style-type: none"> <li>exakte Angabe</li> <li>1: komplexer FK, 2: einfacher FK, 3: afebriler Krampfanfall, 4: Sonstiges (symptomatischer Anfall), 5: FK, 6: Krampfanfall, 7: k.A. (f.W.: 7)</li> </ul>
Nebendiagnose	<ul style="list-style-type: none"> <li>1: Infektion der oberen Luftwege, 2: Gastroenteritis, 3: Infektion der unteren Atemwege, 4: Sonstiges, 5: k.A. (f.W.: 5)</li> </ul>
Monat des Auftretens	<ul style="list-style-type: none"> <li>1: Januar, 2: Februar, 3: März, 4: April, 5: Mai, 6: Juni, 7: Juli, 8: August, 9: September, 10: Oktober, 11: November, 12: Dezember</li> </ul>
Alter bei aktuellem Krampfanfall	<ul style="list-style-type: none"> <li>exakte Angabe (in Monaten)</li> </ul>
Art des Krampfanfalls	<ul style="list-style-type: none"> <li>1: febril, 2: afebril, 3: k.A. (f.W.: 3)</li> </ul>
Art des Fieberkrampfes	<ul style="list-style-type: none"> <li>1: einfach, 2: komplex, 3: k.A. (f.W.:3)</li> </ul>
Art des afebrilen Krampfanfalls	<ul style="list-style-type: none"> <li>exakte Angabe</li> </ul>
Art des einfachen, generalisierten Fieberkrampfes	<ul style="list-style-type: none"> <li>1: tonisch, 2: klonisch, 3: tonisch-klonisch, 4: atonisch, 5: Sonstiges, 6: k.A. (f.W.: 6)</li> </ul>
Komplexer Fieberkrampf <ul style="list-style-type: none"> <li>Multipel (<math>\leq 24</math> Std.)</li> <li>Fokal</li> <li>Prolongiert (<math>&gt; 15</math> Min.)</li> <li>Febriler Status epilepticus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0: nein, 1: ja, 2: k.A. (f.W.: 2)</li> <li>0: nein, 1: ja, 2: k.A. (f.W.: 2)</li> <li>0: nein, 1: ja, 2: k.A. (f.W.: 2)</li> <li>0: nein, 1: ja, 2: k.A. (f.W.: 2)</li> </ul>
Körpertemperatur bei aktuellem Fieberkrampf <ul style="list-style-type: none"> <li>Gemessen in der PIPS</li> <li>Gemessen in der PIPS (<math>\geq 38,5^\circ\text{C}</math>)</li> <li>Gemessen in der PIPS (<math>\geq 40^\circ\text{C}</math>)</li> <li>Gemessen zu Hause</li> <li>Gemessen zu Hause (<math>\geq 38,5^\circ\text{C}</math>)</li> <li>Gemessen zu Hause (<math>\geq 40^\circ\text{C}</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>exakte Angabe (in <math>^\circ\text{C}</math>) (f.W.: 999)</li> <li>1: <math>&lt; 38,5^\circ\text{C}</math>, 2: <math>\geq 38,5^\circ\text{C}</math>, 3: k.A. (f.W.:3)</li> <li>1: <math>&lt; 40,0^\circ\text{C}</math>, 2: <math>\geq 40,0^\circ\text{C}</math>, 3: k.A. (f.W.:3)</li> <li>exakte Angabe (in <math>^\circ\text{C}</math>) (f.W.: 999)</li> <li>1: <math>&lt; 38,5^\circ\text{C}</math>, 2: <math>\geq 38,5^\circ\text{C}</math>, 3: k.A. (f.W.:3)</li> <li>1: <math>&lt; 40,0^\circ\text{C}</math>, 2: <math>\geq 40,0^\circ\text{C}</math>, 3: k.A. (f.W.:3)</li> </ul>
Dauer des Krampfgeschehens	<ul style="list-style-type: none"> <li>exakte Angabe (in Min.) (f.W.: 999)</li> </ul>
Wiederholung des Krampfgeschehens im Rahmen der selben Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> <li>0: nein, 1: ja, 2: k.A. (f.W.: 2)</li> </ul>
Erkrankungsdauer bis Krampfbeginn	<ul style="list-style-type: none"> <li>1: <math>\leq 1</math> Tag, 2: <math>&gt; 1</math> Tag, 3: k.A. (f.W.: 3)</li> </ul>
Semiologie... <ul style="list-style-type: none"> <li>des Krampfgeschehens</li> <li>kodiert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>exakte Angabe</li> <li>1: Blickdeviation, 2: Zyanose/Lippenzyanose, 3: Blickdeviation und Zyanose, 4: keine Zyanose und keine Blickdeviation, 5: k.A.</li> </ul>
Klassifikation... <ul style="list-style-type: none"> <li>der begleitenden Erkrankung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>exakte Angabe</li> </ul>

## Aufnahmemodus auf die PIPS

Tabelle 44: Filterfrage über die Art der Einweisung

Parameter	Kodierung
<b>Filterfrage</b>	
Art der Einweisung bzw. Aufnahme	<ul style="list-style-type: none"> <li>1: Kinderarzt, 2: Notaufnahme, 3: Notarzt</li> </ul>



## Klinische Präsentation der Patienten bei Notarzteinsatz

Tabelle 45: Parameter und Subparameter über den neurologischen Status gemäß den Daten des Notarzteinsatzprotokolls (mit f.W.: fehlender Wert, k.A.: keine Angabe)

Parameter und Subparameter	Kodierung
<b>Neurologischer Status</b>	
Glasgow-Coma-Scale <ul style="list-style-type: none"> <li>• Augen</li> <li>• Sprache</li> <li>• Motorik</li> <li>• Gesamtwert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Werte 1-4 (f.W.: 5)</li> <li>• Werte 1-5 (f.W.: 6)</li> <li>• Werte 1-6 (f.W.: 7)</li> <li>• Werte 3-15 (f.W.: 16)</li> </ul>
Bewusstseinslage	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1: narkotisiert/sediert, 2: orientiert, 3: getrübt, 4: bewusstlos, 5: k.A. (f.W.: 5)</li> </ul>
Extremitätenbewegungen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rechter Arm</li> <li>• Linker Arm</li> <li>• Rechtes Bein</li> <li>• Linkes Bein</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1: normal, 2: leicht vermindert, 3: stark vermindert, 4: k.A. (f.W.: 4)</li> <li>• 1: normal, 2: leicht vermindert, 3: stark vermindert, 4: k.A. (f.W.: 4)</li> <li>• 1: normal, 2: leicht vermindert, 3: stark vermindert, 4: k.A. (f.W.: 4)</li> <li>• 1: normal, 2: leicht vermindert, 3: stark vermindert, 4: k.A. (f.W.: 4)</li> </ul>
Pupillenweite <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rechtes Auge</li> <li>• Linkes Auge</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1: eng, 2: mittel, 3: weit, 4: k.A. (f.W.: 4)</li> <li>• 1: eng, 2: mittel, 3: weit, 4: k.A. (f.W.: 4)</li> </ul>
Lichtreaktion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0: nein, 1: ja, 2: k.A. (f.W.: 2)</li> </ul>
Meningismus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0: nein, 1: ja, 2: k.A. (f.W.: 2)</li> </ul>

Tabelle 46: Parameter und Subparameter über die vitalen Funktionen gemäß den Daten des Notarzteinsatzprotokolls (mit f.W.: fehlender Wert, k.A.: keine Angabe, SpO2: partielle Sauerstoffsättigung, etCO2: endexpiratorische Kohlendioxidkonzentration)

Parameter und Subparameter	Kodierung
<b>Vitalparameter</b>	
Körpertemperatur	<ul style="list-style-type: none"> <li>• exakte Angabe (in °C) (f.W.: 999)</li> </ul>
Blutdruck	<ul style="list-style-type: none"> <li>• systolischer und diastolischer Wert (f.W.: 999)</li> <li>• 0: Sonstiges (palpabel, gut, &gt;70mmHg), 1: k.A. (f.W.: 1)</li> </ul>
Herzfrequenz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• exakte Angabe (1/min) (f.W.: 999)</li> </ul>
Regelmäßigkeit der Herzfrequenz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0: nein, 1: ja, 2: k.A. (f.W.: 2)</li> </ul>
Atemfrequenz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• exakte Angabe (1/min) (f.W.: 999)</li> </ul>
Sauerstoffsättigung (Pulsoxymetrie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• exakte Angabe (SpO2 in %) (f.W.: 999)</li> </ul>
Atemcharakteristik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1: unauffällig, 2: Dyspnoe, 3: Zyanose, 4: Spastik, 5: Rasselgeräusche, 6: Stridor, 7: Atemwegsverlegung, 8: Schnappatmung, 9: Apnoe, 10: Beatmung/Tubus, 11: Hyperventilation, 12: Sonstiges, 13: k.A. (f.W.: 13)</li> </ul>
Sonstige Auffälligkeiten der Atmung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• exakte Angabe</li> </ul>
Blutzucker	<ul style="list-style-type: none"> <li>• exakte Angabe (in mg/dl bzw. mmol/l) (f.W.: 999)</li> <li>• 1: erweiterte Normoglykämie (≤ 140 mg/dl), 2: Hyperglykämie (&gt; 140 mg/dl), 3: k.A. (f.W.: 3)</li> </ul>

## Therapeutische Maßnahmen bei Notarzteinsatz

Tabelle 47: Therapeutische Maßnahmen des erstversorgenden Notarztes (mit f.W.: fehlender Wert, k.A.: keine Angabe)

Parameter	Kodierung
<b>Therapeutische Maßnahmen durch den Notarzt</b>	

Intubation	<ul style="list-style-type: none"> <li>0: nein, 1: ja</li> </ul>
Pharmakotherapie während Notarzteinsatz <ul style="list-style-type: none"> <li>Antipyrese</li> <li>Antiiinfektiva</li> <li>Antikonvulsiva</li> <li>Volumentherapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0: nein, 1: ja, 2: k.A. (f.W.: 2)</li> <li>0: nein, 1: ja, 2: k.A. (f.W.: 2)</li> <li>0: nein, 1: ja, 2: k.A. (f.W.: 2)</li> <li>0: nein, 1: ja, 2: k.A. (f.W.: 2)</li> </ul>

### Klinische Präsentation der Patienten bei Aufnahme auf PIPS

Tabelle 48: Parameter für die Charakteristik des aktuellen Krampfgeschehens (mit f.W.: fehlender Wert, k.A.: keine Angabe)

Parameter	Kodierung
<b>Klinische Präsentation</b>	
Internistischer Status (pathologische Befunde)	<ul style="list-style-type: none"> <li>exakte Angabe</li> </ul>
Ursache des Fiebers	<ul style="list-style-type: none"> <li>1: viral, 2: bakteriell, 3: beides, 4: unklar, 5: Impfreaktion, 6: k.A. (f.W.: 6)</li> </ul>

### Klinischer Verlauf

Tabelle 49: Parameter für den therapeutisch-klinischen Verlauf (mit f.W.: fehlender Wert, k.A.: keine Angabe)

Parameter	Kodierung
<b>Therapeutisch-klinischer Verlauf</b>	
Art des Aufenthaltes	<ul style="list-style-type: none"> <li>1: Normalstation, 2: Intensivstation, 3. beides, 4: keine Aufnahme</li> </ul>
Dauer des stationären Aufenthaltes <ul style="list-style-type: none"> <li>Normalstation</li> <li>Intensivstation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>exakte Angabe (in Tagen)</li> <li>exakte Angabe (in Tagen)</li> </ul>
Intubation	<ul style="list-style-type: none"> <li>0: nein, 1: ja</li> </ul>
Dauer der Intubation	<ul style="list-style-type: none"> <li>exakte Angabe (in Tagen)</li> </ul>
Pharmakotherapie während Aufenthalt <ul style="list-style-type: none"> <li>Antipyrese</li> <li>Antiiinfektiva</li> <li>Antikonvulsiva</li> <li>Volumentherapie</li> <li>Sonstige Medikation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0: nein, 1: ja, 2: k.A. (f.W.: 2)</li> <li>0: nein, 1: ja, 2: k.A. (f.W.: 2)</li> <li>0: nein, 1: ja, 2: k.A. (f.W.: 2)</li> <li>0: nein, 1: ja, 2: k.A. (f.W.: 2)</li> <li>0: nein, 1: ja, 2: k.A. (f.W.: 2)</li> </ul>
Sonstige Medikation während Aufenthalt	<ul style="list-style-type: none"> <li>exakte Angabe</li> </ul>

Tabelle 50: Parameter und Subparameter für das diagnostische Procedere der Erkrankung (mit f.W.: fehlender Wert, k.A.: keine Angabe, Rö.: Röntgen)

Parameter und Subparameter	Kodierung
<b>Diagnostik</b>	
Sonstige pathologischen Laborbefunde	<ul style="list-style-type: none"> <li>exakte Angabe</li> </ul>
LP <ul style="list-style-type: none"> <li>Aktuelle Untersuchung</li> <li>Befund</li> <li>Diagnose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0: nein, 1: ja, 2: k.A. (f.W.: 2)</li> <li>1: unauffällig, 2: auffällig, 3: k.A. (f.W.: 3)</li> <li>exakte Angabe</li> </ul>
EEG <ul style="list-style-type: none"> <li>Aktuelle Untersuchung</li> <li>Zeitpunkt der Untersuchung</li> <li>Diagnose</li> <li>Diagnose (kodiert)</li> <li>Vorbefunde</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0: nein, 1: ja, 2: k.A. (f.W.: 2)</li> <li>1: ≤ 7 Tage, 2: &gt; 7 Tage, 3: k.A. (f.W. 3)</li> <li>exakte Angabe</li> <li>1: altersentsprechender Normbefund, 2: pathologischer Befund, 3: k.A. (f.W.: 3)</li> <li>exakte Angabe</li> </ul>
Bildgebung	<ul style="list-style-type: none"> <li>0: nein, 1: ja, 2: k.A. (f.W.: 2)</li> </ul>
MRT <ul style="list-style-type: none"> <li>MRT-Diagnose</li> <li>MRT-Diagnose (kodiert)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0: nein, 1: ja, 2: k.A. (f.W.: 2)</li> <li>exakte Angabe</li> <li>1: Normbefund, 2: pathologischer Befund, 3: k.A. (f.W.: 3)</li> </ul>
CT <ul style="list-style-type: none"> <li>CT-Diagnose</li> <li>CT-Diagnose (kodiert)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0: nein, 1: ja, 2: k.A. (f.W.: 2)</li> <li>exakte Angabe</li> <li>1: Normbefund, 2: pathologischer Befund, 3: k.A. (f.W.: 3)</li> </ul>
Röntgen <ul style="list-style-type: none"> <li>Röntgen-Diagnose</li> <li>Röntgen-Diagnose (kodiert)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0: nein, 1: ja, 2: k.A. (f.W.: 2)</li> <li>exakte Angabe</li> <li>1: Rö-Thorax (Tubus), 2: Rö-Thorax (Pneumonie), 3: Rö-Thorax (Sonstiges), 4: Rö-Thorax (Tubus und Pneumonie), 5: unauffällig, 6: k.A. (f.W.: 6)</li> </ul>
Sonographie <ul style="list-style-type: none"> <li>Sonographie-Diagnose</li> <li>Sonographie-Diagnose (kodiert)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0: nein, 1: ja, 2: k.A. (f.W.: 2)</li> <li>exakte Angabe</li> <li>1: Schädel, 2: Abdomen, 3: Echokardiographie, 4: k.A. (f.W.: 4)</li> </ul>

## Risikoprofil: Erster Fieberkrampf

Tabelle 51: Evaluierte Risikofaktoren für das Auftreten eines initialen Fieberkrampfes (mit f.W.: fehlender Wert, RF: Risikofaktor, k.A.: keine Angabe).

Parameter	Kodierung
<b>Risikofaktoren für ersten Fieberkrampf</b>	
Positive Familienanamnese für febrile Anfälle (unter Verwandten 1. und 2. Grades)	<ul style="list-style-type: none"> <li>0: RF-, 1: RF+, 2: k.A. (f.W.: 2)</li> </ul>
Erhöhte Körpertemperatur (≥ 38,5°C) während der Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> <li>0: RF-, 1: RF+, 2: k.A. (f.W.: 2)</li> </ul>
Postnatal stationäre Überwachung (> 30 Tage)	<ul style="list-style-type: none"> <li>0: RF-, 1: RF+, 2: k.A. (f.W.: 2)</li> </ul>
Neurologische Entwicklungsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>0: RF-, 1: RF+, 2: k.A. (f.W.: 2)</li> </ul>
Besuch einer Kinderkrippe/Kindergarten	<ul style="list-style-type: none"> <li>0: RF-, 1: RF+, 2: k.A. (f.W.: 2)</li> </ul>

## Risikoprofil: Fieberkrampfrezidiv

Tabelle 52: Evaluierte Risikofaktoren für das Auftreten rezidivierender Fieberkrämpfe (mit f.W.: fehlender Wert, RF: Risikofaktor, k.A.: keine Angabe).

Parameter	Kodierung
<b>Risikofaktoren für rezidivierende Fieberkrämpfe</b>	
Alter < 18 Monaten bei erstem Fieberkrampf	<ul style="list-style-type: none"> <li>0: RF-, 1: RF+, 2: k.A. (f.W.: 2)</li> </ul>
Positive Familienanamnese für afebrile und febrile Anfälle (unter Verwandten 1. und 2. Grades)	<ul style="list-style-type: none"> <li>0: RF-, 1: RF+, 2: k.A. (f.W.: 2)</li> </ul>

Niedrige Körpertemperatur (< 40,0°C) bei Anfallsbeginn	• 0: RF-, 1: RF+, 2: k.A. (f.W.: 2)
Stattgehabter komplexer 1. Fieberkrampf	• 0: RF-, 1: RF+, 2: k.A. (f.W.: 2)

### Risikoprofil: Epilepsie in Folge von Fieberkrämpfen

Tabelle 53: Evaluierte Risikofaktoren für das Auftreten einer konsekutiven Epilepsie nach Fieberkrämpfen (mit f.W.: fehlender Wert, RF: Risikofaktor, k.A.: keine Angabe).

Parameter	Kodierung
<b>Risikofaktoren für eine sich konsekutiv entwickelnde Epilepsie</b>	
Prolongierte Anfälle (> 15 Min.)	• 0: RF-, 1: RF+, 2: k.A. (f.W.: 2)
Multiple Anfälle innerhalb von 24 Std.	• 0: RF-, 1: RF+, 2: k.A. (f.W.: 2)
Fokale Anzeichen im Rahmen der Anfälle	• 0: RF-, 1: RF+, 2: k.A. (f.W.: 2)
Positive Familienanamnese für afebrile Anfälle (unter Verwandten 1. und 2. Grades)	• 0: RF-, 1: RF+, 2: k.A. (f.W.: 2)
Geburtskomplikationen (APGAR-Score ≤ 7)	• 0: RF-, 1: RF+, 2: k.A. (f.W.: 2)
<b>Komplexer Fieberkrampf</b>	
Komplexer Fieberkrampf	
• Multipel (≤ 24 Std.)	• 0: RF-, 1: RF+, 2: k.A. (f.W.: 2)
• Fokal	• 0: RF-, 1: RF+, 2: k.A. (f.W.: 2)
• Prolongiert (> 15 Min.)	• 0: RF-, 1: RF+, 2: k.A. (f.W.: 2)
• Febriler Status epilepticus	• 0: RF-, 1: RF+, 2: k.A. (f.W.: 2)

### Risikoprofil: Genetische Epilepsiesyndrome mit Fieberkrämpfen

Tabelle 54: Evaluierte Risikofaktoren bzw. klinische Symptome für ein GEFS+-Syndrom (mit f.W.: fehlender Wert, RF: Risikofaktor, k.A.: keine Angabe).

Parameter	Kodierung
<b>Risikofaktoren bzw. klinische Symptome für ein GEFS+-Syndrom</b>	
Alter bei ersten Fieberkrampf (> 6. Lebensjahr)	• 0: RF-, 1: RF+, 2: k.A. (f.W.: 2)
Alter bei ersten Fieberkrampf (< 12 Monate)	• 0: RF-, 1: RF+, 2: k.A. (f.W.: 2)
Positive Familienanamnese für febrile Anfälle (unter Verwandten 1. und 2. Grades)	• 0: RF-, 1: RF+, 2: k.A. (f.W.: 2)
Positive Familienanamnese für afebrile Anfälle (unter Verwandten 1. und 2. Grades)	• 0: RF-, 1: RF+, 2: k.A. (f.W.: 2)
Rezidivierende Fieberkrämpfe	• 0: RF-, 1: RF+, 2: k.A. (f.W.: 2)
Psychomotorische Entwicklungsverzögerung/-störung	• 0: RF-, 1: RF+, 2: k.A. (f.W.: 2)

## **7.2 Danksagung**

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Florian Heinen, welcher mir es ermöglicht hat an der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital meine Doktorarbeit in seiner Abteilung für pädiatrische Neurologie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie zu verfassen.

Meine besondere Dankbarkeit gilt Frau Dr. med. Michaela Bonfert. Sie erfüllte mir durch die Themenstellung meinen Wunsch nach einer pädiatrischen Doktorarbeit und gleichzeitig gestaltete sie die Betreuung der Arbeit in einer unkomplizierten, für mich sehr lehrreichen und durchwegs angenehmen Art und Weise. Danke!

Mein weiterer Dank gilt den Mitarbeitern des zentralen Archivs an der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital.

Dank gebührt auch Frau Dr. rer. biol. hum. Eva Hoster vom Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München für Ihre Beratung zu meinen statistischen Fragestellungen.

### 7.3 Eidesstattliche Versicherung

Selg, Peter-Johannes

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Risikofaktorenanalyse zu Fieberkrämpfen -  
Retrospektive Datenauswertung einer Fallserie**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Doktorand