

Aus der Klinik für Neuropädiatrie  
(Direktor: Prof. Dr. med. U. Stephani)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

MANAGEMENT DES STATUS EPILEPTICUS IM KINDESALTER UNTER  
BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES  
INFEKTASSOZIIERTEN STATUS EPILEPTICUS OHNE ERREGERNACHWEIS IM  
LIQUOR BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN IN DEUTSCHLAND:  
ZWEI DEUTSCHLANDWEITE ERHEBUNGEN

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

JANA STOLL

aus Malchin

Kiel 2015

1. Berichterstatter: PD Dr. med. A. van Baalen

2. Berichterstatter: PD Dr. med. H. Muhle

Tag der mündlichen Prüfung: 07.04.2016

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 07.04.2016

gez.:

(PD Dr. med. R. Boor

Vorsitzender der Prüfungskommission)

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	5
1.1. Status epilepticus (SE) im Kindesalter	5
1.1.1. Historischer Rückblick	5
1.1.2. Definition und Klassifikation	5
1.1.3. Inzidenz	6
1.1.4. Prognose	7
1.2. Infektassoziierter SE ohne Erregernachweis im Liquor (ein historischer Rückblick)	7
1.3. Fragestellung	10
2. Methoden	11
2.1. Fragebogenerhebung zum Management des SE in deutschen Kinderkliniken	11
2.2. Fragebogenerhebung zum infektassozierten SE ohne Erregernachweis im Liquor mit der Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen (ESPED)	11
2.2.1. Studienbeschreibung	12
2.2.1.1. Dauer	12
2.2.1.2. Falldefinition	12
2.2.2. Fragebogen	13
2.2.3. Ethikvotum	13
2.3. Statistische Auswertung	13
3. Ergebnisse	14
3.1. Fragebogenerhebung zum Management des SE in deutschen Kinderkliniken	14
3.2. Fragebogenerhebung zum infektassozierten SE ohne Erregernachweis im Liquor	18
3.2.1. Meldungen Juni 2010 bis Mai 2012	18
3.2.2. Falsche Meldungen	18
3.2.3. Richtige Meldungen	19
3.2.3.1. Initiale Infektionsphase	19
3.2.3.2. Phase der hohen Anfallsfrequenz	20
3.2.3.3. Diagnostik	20

3.2.3.4. Therapie	22
3.2.3.4.1. Antiepileptische Medikamente	22
3.2.3.4.2. Immunsuppressive Therapieansätze	22
3.2.3.4.3. Antimikrobielle Medikamente	23
3.2.3.5. Outcome	23
4. Diskussion	24
4.1. Management des SE in deutschen Kinderkliniken	24
4.2. Infektassoziierter SE ohne Erregernachweis im Liquor	30
5. Zusammenfassung	34
6. Literaturverzeichnis	36
7. Anhang	40
7.1. Fragebogen zum Management des SE in deutschen Kinderkliniken	40
7.2. Exposé zur Fragebogenerhebung zum infektassozierten SE ohne Erregernachweis im Liquor mit ESPED	41
7.3. Fragebogen zum infektassozierten SE ohne Erregernachweis im Liquor mit ESPED	43
7.4. Ethikvotum	46
8. Danksagung	47
9. Lebenslauf	48
10. Erklärung	50

## **1. Einleitung**

### **1.1. Status epilepticus (SE) im Kindesalter**

#### **1.1.1. Historischer Rückblick**

Die früheste medizinische Beschreibung eines länger andauernden epileptischen Anfalls, eines Status epilepticus (SE) erscheint auf der Tafel XXV-XXVI der Keilschrift von Sakikku (Sakikku cuneiforme) aus den Jahren 718-612 v.Chr.: „If the possessing demon possesses him many times during the middle watch of the night, and at the time of his possession his hands and feet are cold, he is much darkened, keeps opening and shutting his mouth, is brown and yellow as to the eyes [...] it may go on for some time, but he will die.“ (XXV-XXVIth table of the Sakkiku cuneiforme).

Trotz der Vielzahl von historischen Nachweisen zu epileptischen Anfällen und zur Epilepsie, wurde dem SE wenig Aufmerksamkeit gewidmet [1]. Nach dem mittleren 18. Jahrhundert wurden mehr klinische Beobachtungen eines SE berichtet, die jedoch als isolierte Kuriositäten gesehen wurden [1]. Erst seit dem 19. Jahrhundert wurde der SE von kürzeren epileptischen Anfällen abgegrenzt.

Der Begriff „e´tat de mal“ erscheint das erste Mal 1824 in den Schriften von Louis Calmeil. Die erste angelsächsisch latinisierte Version “status epilepticus“ erschien in der Übersetzung der Schriften über klinische Medizin von Trousseau von Bazire 1867.

In diesen Schriften veranschaulicht Trousseau das erste Mal das Bild des SE vom tonisch-klonischen- und vom petit mal-Typ. Im Verlauf wurden mehr Fälle und deren Charakteristika beschrieben.

Die ersten klinischen Studien zum SE entstanden in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts [2]. Das X. Kolloquium von Marseille war 1962 die erste internationale Zusammenkunft, welche dem SE gewidmet war. Sie lieferte die erste systematische Klassifikation des Status. Nicht die Definition an sich brachte die Neuerung, sondern die Erkenntnis, dass es „so viele Typen des SE wie Typen von epileptischen Anfällen selbst gibt.“ [2]

#### **1.1.2. Definition und Klassifikation**

Die AWMF-Leitlinie zum SE im Kindesalter von 2001 definiert den SE als „a) eine kontinuierliche und/oder elektroenzephalografische Anfallsaktivität mit oder ohne Bewusstseinsverlust von mindestens 30 Minuten Dauer“ oder als „b) ein wiederholtes Auftreten von epileptischen Anfällen ohne zwischenzeitliche Wiedererlangung des

Bewusstseins.“ Diese Beschreibung gelte für alle Formen des SE. In Studien wird häufiger von einer Mindestdauer von 30min ausgegangen um eine hohe diagnostische Sicherheit zu erzielen. Im klinischen Alltag scheint eine operationale Definition geeignet. Diese ist definiert durch eine Dauer von 5min. „Da ein spontanes Sistieren immer unwahrscheinlicher wird, sollte eine notfalltherapeutische Intervention spätestens nach dieser Zeit erfolgen.“ [4,6] „Ab einer Zeitdauer von 30min ist von einer fundamentalen biologischen Veränderung auszugehen.“ [5] Jegliche Form fokaler und generalisierter Anfälle kann als SE auftreten [3]. Die derzeit bestehende Klassifikation ist in Überarbeitung. Aus pragmatischen Gründen wird hier die traditionelle und in der klinischen Anwendung häufig genutzte Kategorisierung verwendet [3]:

1. Konvulsiv generalisiert: generalisierte Kloni mit vorausgehenden und zwischenzeitlich auftretenden generalisiert tonischen Anfällen und Bewusstseinsverlust.
2. Konvulsiv fokal: auf eine Extremität oder Körperseite beschränkte, z.T. von der Lokalisation her wechselnde tonische, klonische, tonisch-klonische oder myoklonische Anfälle, polytope Myoklonien, mit oder ohne Bewusstseinsverlust.
3. Nicht-konvulsiver SE (Stupor- oder Absencestatus): Patient wirkt müde, verwirrt und deutlich beeinträchtigt. Einfache Funktionen bzw. automatisierte Handlungen können z.T. ausgeführt werden, im EEG kontinuierliche generalisierte epileptiforme Aktivität.
4. Psychomotorischer Status: klinisch wie nicht-konvulsiver SE, im EEG jedoch kontinuierliche fokale epileptiforme Aktivität vorzugsweise über der Temporalregion.

### **1.1.3. Inzidenz**

Der SE ist ein häufiger neurologischer Notfall im Kindesalter [6]. Die jährliche Inzidenz des SE beträgt 17-27/100.000 Kinder [45]. Die wahre Inzidenz ist wahrscheinlich höher. Nicht alle Fälle werden berichtet. Ein nicht-konvulsiver SE wird nicht immer als solcher erkannt. Zum Beispiel ist es auf einer Intensivstation möglich, dass ein nicht-konvulsiver SE bei einem kritisch erkrankten und relaxierten Kind mit weiteren akuten Komplikationen unerkannt bleibt. Die Folgen können jedoch die gleichen sein. Darüber hinaus ist die Prognose des nicht-konvulsiven SE sogar schlechter als beim konvulsiven SE [1].

#### **1.1.4. Prognose**

Die kurzfristige Mortalität des SE ist bedeutend und ist abhängig von der Ätiologie des SE. Genauere Studien zur Mortalität des SE fehlen jedoch. Sicher ist, dass der SE mit einer langfristigen Mortalität assoziiert ist. Dies scheint unabhängig von seiner Ätiologie zu sein [1].

Der SE ist ebenso mit erhöhter Morbidität in Form von Rezidiven assoziiert. Bei Erwachsenen scheint das Risiko von wiederkehrenden SE größer zu sein als bei Kindern [1].

Der SE scheint mit einem Progress und nachfolgend mit einer therapierefraktären Epilepsie assoziiert zu sein [1].

#### **1.2. Infektsassoziierter SE ohne Erregernachweis im Liquor (ein historischer Rückblick)**

Eine therapierefraktäre Form des SE im Kindesalter mit besonders schlechter Prognose ist der infektassoziierte SE, bei dem kein Erregernachweis im Liquor gelingt, so dass er eine große Herausforderung für Diagnostik und Therapie darstellt. 1895 berichtete J.J. Putnam von Untersuchungen bei Kindern, die an Symptomen einer zerebralen Funktionsstörung litten, jedoch keinerlei Hinweis auf inflammatorische Prozesse im Gehirn zeigten. Er vermutete, dass die zerebralen Symptome durch Toxine ausgelöst werden würden, für welche Kinder vulnerabler seien als Erwachsene [7].

1961 beschrieben Lyon et al. „The acute encephalopathies of obscure origin in infants and children“. Sie berichteten von einem klinischen Bild bei Kindern im Alter von 5 ½ Wochen bis 12 Jahre, das trotz der Fortschritte in der Wissenschaft weiterhin ungeklärt ist. Ein „relativ trivialer respiratorischer oder gastrointestinaler Infekt, eine kleine Verletzung oder Operation“ [7] scheinen Auslöser zu sein.

Symptome können Anfälle sein, „febrile Konvulsionen, die Extremitäten können schlaff oder spastisch sein“. „Extensorenreflexe der Füße sind vorhanden und können persistieren.“ „Tiefes Koma und Abnormalitäten der Pupillen, Verlust von Korneal- und pharyngealen Reflexen, Irregularitäten des Atemrhythmus oder Atemstillstand sind nicht selten“. Der Liquordruck kann erhöht oder durchschnittlich sein [7].

Die Erkrankung unterscheidet sich von Enzephalitiden durch das Fehlen pathologischer Veränderungen im Liquor. Auch Hirnbiopsien zeigten nur dilatierte

und verdickte Blutgefäße, eine erhöhte Zellzahl in kleinen intrazerebralen Blutgefäßen, einen erweiterten perivaskulären und perizellulären Raum und Nekrose von Nerven, sowie manchmal von Gliazellen [7].

Awaya benannte 1986 eine eigene Entität von postenzephalitischer und enzephalitischer Epilepsie [44]. Er beschrieb neu aufgetretene fokale Anfälle, welche sekundär durch Fieber beschleunigt generalisieren und refraktäre SE mit unbekannter Ätiologie. 1988 berichtete Shiomi von Enzephalitiden, die charakterisiert waren durch repetitive Anfälle während der akuten Phase, welche auf alle Antikonvulsiva bis auf Barbiturate refraktär sind [44].

Awaya und Shiomi beschrieben somit zwei Erkrankungen, die Sakuma et al. mit ihren Beobachtungen verglichen und die Verwendung des Namens „Acute encephalopathy with refractory and repetitive partial seizures (AERRPS)“ anregten [44]. In Japan ist AERRPS eine akzeptierte klinische Entität [10]. Sakuma et al. berichteten 2001 über 21 Fälle, welche bestimmten Charakteristika haben. Diese sind 1. prolongierte akute Phase länger als zwei Wochen, 2. fokale Anfälle gleicher Semiologie bestehend von akuter Phase bis Konvaleszenz, 3. Anfälle mit regelmäßiger sekundärer Generalisierung insbesondere in der akuten Phase, 4. extreme Hartnäckigkeit dieser Anfälle und 5. Ausschluss anderer Erkrankungen [11].

Peter Baxter et al. berichteten 2003 von 6 Kindern, die an einer „katastrophalen epileptischen Enzephalopathie in der Kindheit“ litten. Sie wurden an verschiedenen Zentren in Großbritannien behandelt. „Keine Therapie war erfolgreich und keine Ursache wurde gefunden.“ [8]

2005 veröffentlichte Mikaeloff et al. eine retrospektive Studie, in der 14 zuvor normal entwickelten Kindern nach einem unspezifischen fieberhaften Infekt an einem SE erkrankten. Die Kinder, im Alter von 4-11 Jahren, zeigten besonders schwere konvulsive States, gefolgt von einer pharmakoresistenten Epilepsie mit erheblicher kognitiver Verschlechterung. Sie nannten die Erkrankung „Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC)“ [9].

Okanishi et al. vermuteten 2006 eine autoimmunvermittelte Pathogenese, da Serum-Antigliutamat-Rezeptor-Autoantikörper gemeinsam mit multifokalen, kortikalen Läsionen gefunden wurden. Verschiedene Untersuchungen des Liquors ergaben nichts außer einer Pleozytose [10].

In einer retrospektiven Studie (1994-2009) sammelten van Baalen et al. (2010) Daten von 22 Patienten im Alter von 3-15 Jahren, die zuvor gesund waren und 2-14 Tage



nach Beginn von meist respiratorischen oder unspezifischen Infekten lange oder rezidivierende Anfälle mit einer Dauer von 1-12 Wochen hatten [12]. Liquoruntersuchungen, EEG, zerebrale MRT und Hirnbiopsien, letztere bei 7 von 22 Kindern, ergaben keinen Hinweis auf einen entzündlichen Prozess bzw. eine Enzephalitis. Daher wurde eine „infektionsabhängige, aber nicht entzündliche Pathogenese dieser katastrophalen epileptischen Enzephalopathie“ vermutet und der Begriff „Febrile infection-related epilepsy syndrom (FIRES)“ vorgeschlagen [12].

Nabbout et al. stellten 2011 FIRES und das „Idiopathic hemiconvulsion hemiplegia syndrome (IHHS)“ gegenüber [13]. Anhand experimenteller Daten diskutierten sie mögliche Pathomechanismen dieser Syndrome. Fieber sei ein unwahrscheinlicher Trigger für die typischen Charakteristika. „1. Malaria [...] produziert nicht diese Art von neurologischem Schaden, verursacht aber ischämische Läsionen.“ „2. Das Dravet-Syndrom, eine Form der Epilepsie, mit einer hohen Sensitivität für Fieber und einen schubförmigen Status epilepticus, [...], macht keine Hirnatrophie“ und „3. bei FIRES und IHHS kann das Fieber zu Beginn der Anfälle bereits vorbei sein.“ Nabbout et al. schrieben inflammatorischen Prozessen eine bedeutende Rolle in der Entstehung und Wiederholung von Anfällen und neuronalem Schaden zu [13]. Daher schlugen sie vor, FIRES und IHHS unter dem Konzept der „Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus (AEIMSE)“ zusammenzufassen [13].

Letztlich ist trotz aller Fortschritte in der Diagnostik und Therapie weiterhin ungeklärt, wie es von einem banalen Infekt zu einem derartig therapierefraktären SE bei zuvor gesunden Kindern kommen kann.

### **1.3. Fragestellung**

Die vorliegende Arbeit befasst sich zum einem mit dem Management des SE im Kindesalter. Obwohl er der häufigste neurologische Notfall ist, ist er mit einer Inzidenz von 17-27/100.000 pro Jahr [45] nicht häufig und stellt daher in Bezug auf rasche Diagnostik und adäquate Therapie immer wieder eine Herausforderung dar. Es gibt wenige vergleichende Untersuchungen zum Management des SE im Kindesalter. Tierexperimentielle und klinische Erfahrungen zeigen aber, dass mit zunehmender Dauer der epileptische Anfall umso seltener spontan sistiert und umso schwieriger zu beenden ist [14]. Verzögerte und inadäquate Therapie verlängert die Dauer und verschlechtert die Prognose des SE [3, 15, 16]. Ein standardisiertes Protokoll erleichtert die rasche und richtig dosierte Behandlung [17]. Jedoch variieren die internationalen Therapieempfehlungen, wahrscheinlich aufgrund fehlender kontrollierter Daten, insbesondere bei Kindern [18]. Es ist anzunehmen, dass die Therapiestandards auch zwischen den deutschen Kinderkliniken und -abteilungen variieren, da aktuell in Deutschland keine Leitlinie zum SE im Kindesalter existiert.

Nicht nur die rasche und richtige Therapie, sondern auch die richtige Diagnostik (z.B. MRT, kontinuierliches EEG und die Analyse neuronaler Autoantikörper) kann die Prognose des SE verbessern [19, 20, 21].

Es wurde daher eine Fragebogenerhebung mit dem Ziel durchgeführt, das Management des SE in deutschen Kinderkliniken zu erfassen und zu vergleichen. Dabei wurde insbesondere darauf hingewiesen, dass kein Lehrbuchwissen abgefragt, sondern das tatsächliche Vorgehen erhoben werden sollte.

Durch eine zweite Studie sollte die Inzidenz, die Pathogenese, der klinische Verlauf und die effektivste Therapie des infektassoziierten SE ohne Erregernachweis im Liquor ermittelt werden.

## **2. Methoden**

### **2.1. Fragebogenerhebung zum Management des SE in deutschen Kinderkliniken**

Die Datenerhebung zum Management des SE im Kindesalter erfolgte mit einem Fragebogen. Dazu wurde anhand der in der Literatur als ungeklärt dargestellten Punkte ein Fragebogen mit 15 Fragen erstellt. Zum einen ging es um die Therapie des SE. Dabei wurde nach der Auswahl von Medikamenten und deren genauer Verwendung gefragt. Es wurden auch alternative Therapieverfahren, wie enterale Antiepileptikatherapie, Immuntherapie und der Einsatz einer ketogenen Diät erfasst. Zum anderen wurden die Möglichkeiten der jeweiligen Klinik zur Diagnostik erfragt. Des Weiteren gab es Fragen zum allgemeinen Wissensstand zum SE (Fragebogen siehe Anhang 7.1.).

Um alle 368 Kinderkliniken in Deutschland zu erreichen, wurde der Fragebogen mit dem Rundschreiben 4/2012 der Gesellschaft der Kinderkrankenhäuser und Kinderabteilungen in Deutschland e.V. (GKinD) versandt. GKinD arbeitet als Interessenvertretung in Bezug auf die Versorgung kranker Kinder und Jugendlicher. Das mehrmals im Jahr versandte Rundschreiben erreicht i.d.R. alle Chefarzte und Chefarztinnen der Kinderkliniken und -abteilungen [22].

Die Fragebögen wurden direkt per Post, Fax oder Email zurückgesandt.

### **2.2. Fragebogenerhebung zum infektassoziierten SE ohne Erregernachweis im Liquor mit der Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen (ESPED)**

Die Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED) wurde 1992 gegründet und ermöglicht die bundesweite Gewinnung von Daten zur Häufigkeit, Symptomatik, Diagnostik und Therapie bzw. Prävention seltener pädiatrischer Erkrankungen. Eine Voraussetzung ist, dass die Erkrankung obligat zu einer stationären Aufnahme führt [23].

Monatlich werden Meldekarten an alle Kinderkliniken in Deutschland mit der Frage nach dem Auftreten einer von 12 seltenen Erkrankungen gesendet. Seit 2004 läuft das Meldeverfahren parallel in Form von Doppelpostkarten oder via Email/Internet. Für jede der 12 gefragten Erkrankungen gibt es einen Studienleiter, welcher Ansprechpartner bei Nachfragen ist. Bei Meldung des Auftretens, welche über anonymisierte Patientendaten erfolgt, wird er durch die ESPED-Geschäftsstelle

informiert und ist dann für die Versendung eines Fragebogens zuständig bzw. delegiert diese Aufgabe an die ESPED-Geschäftsstelle, wie in dieser Erhebung geschehen. Der Rücklauf bisheriger Erhebungen variierte zwischen 50% und 98% und beträgt im Median 86% [24].

Die Kliniken werden auch um Meldung gebeten, wenn es keine der Erkrankungen in ihrem Hause gab. Bei Nichtmeldung innerhalb eines bestimmten Zeitraums tritt ein strukturiertes Erinnerungs-/ Mahnsystem in Kraft.

Zu Beginn eines jeden Meldejahres erhalten alle Melder ein Exposé (Anhang 7.2.) mit einer Übersicht zu den jeweiligen Zielen, den wissenschaftlichen Fragestellungen, wichtigen Hintergrundinformationen, dem verantwortlichen Studienleiter usw. Die jeweiligen Meldebedingungen werden des Weiteren von den Studienleitern in Kurzmeldeinstruktionen zusammengefasst, welche mit dem monatlichen Meldekarten versandt werden. Es wird den Meldern nochmals in knapper Form präsentiert, wie z.B. das Patientenkollektiv aussieht.

Bisher wurden mehr als 50 Erkrankungen erfasst. Der „Infektassoziierte Status epilepticus ohne Erregernachweis im Liquor“ war als eine der 12 seltenen Erkrankungen von Juni 2010 bis einschließlich Juni 2012 im Meldeverfahren.

## **2.2.1. Studienbeschreibung**

### **2.2.1.1. Dauer**

Die deutschlandweite Erfassung der Inzidenz, des klinischen Verlaufs und der effektivsten Therapie hat im Juni 2010 begonnen und sollte zunächst zwei Jahre dauern. Da jedoch wenige richtige Meldungen eingingen, wurde der Antrag an die ESPED gestellt, die Studie noch ein weiteres Jahr durchzuführen. Der Antrag wurde abgelehnt. Daher endete die Erhebung am 30.06.2012.

### **2.2.1.2. Falldefinition**

Als Einschlusskriterien galten:

- Alter bei Beginn der Erkrankung: 2-16 Jahre
- therapierefraktäre(r) SE oder Anfallsserie
- vor Beginn der Erkrankung keine Epilepsie bekannt
- Infektionszeichen 2-14 Tage vorher
- Erregernachweis im Liquor negativ

Nur bei Erfüllung aller 5 Kriterien erfolgte der Studieneinschluss.

Zur Unterscheidung zum komplizierten Fieberkrampf sollte ein Intervall von mindestens zwei Tagen zwischen dem ersten Infektzeichen und dem ersten Anfall vorliegen. Die obere Grenze wurde auf 14 Tage festgelegt.

### **2.2.2. Fragebogen**

Der Fragebogen umfasste 3 Seiten mit 8 Bereichen (siehe Anhang 7.3.). Es wurden Patientendaten, Anamnese, initiale Infektionsphase, Phase der hohen Anfallsfrequenz, Diagnostik, Therapie, Outcome und Erlaubnis zur Follow-Up-Befragung erfragt.

### **2.2.3. Ethikvotum**

Ein zustimmender Bescheid der zuständigen Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, zur Durchführung dieser Studie wurde am 21.07.2010 erteilt (AZ.: D 439/10) (siehe Anhang 7.4.).

## **2.3. Statistische Auswertung**

Da die Anzahl der Fälle mit infektassoziiertem SE ohne Erregernachweis im Liquor klein und die Rücklaufquote der Fragebögen zum Management des SE gering war, wurden die Daten explorativ interpretiert und bewertet.

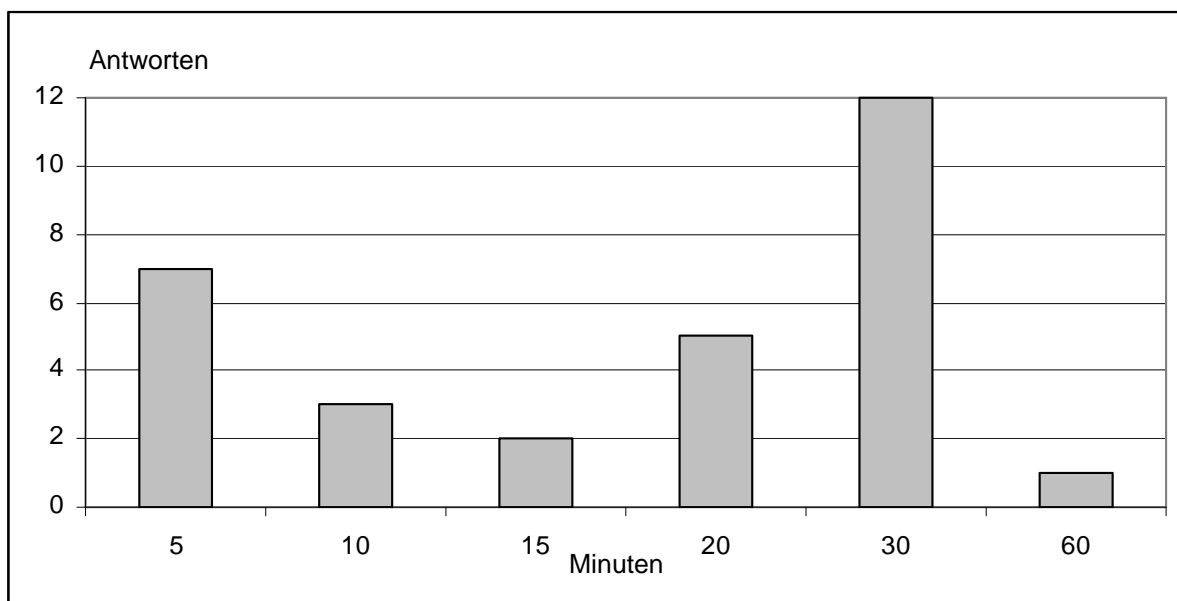
### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Fragebogenerhebung zum Management des SE in deutschen Kinderkliniken

Von August 2012 bis März 2013 wurden aus den 368 Kinderkliniken in Deutschland 30 Fragebögen beantwortet und zurückgesendet, dies entspricht einer Rücklaufquote von 8,2%.

Auf die Frage nach dem definitionsgemäßen Übergang von einem epileptischen Anfall oder einer Anfallsreihe in einen SE, antworteten 40%, dass der SE ein Anfall von mindestens 30min Dauer sei. 23,3% gaben eine Mindestdauer von 5min an (Median 20min) (Abb.1).

Abb.1: Mindestdauer eines SE



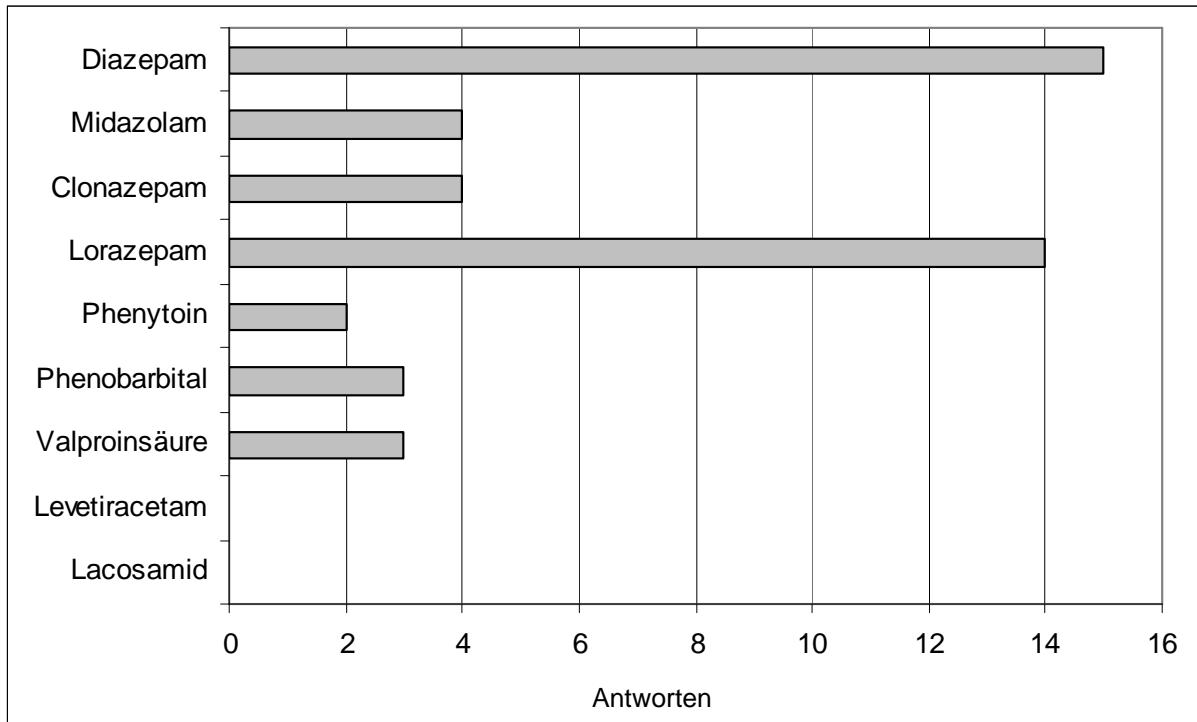
In den beteiligten Kinderkliniken gibt es überwiegend (86,6%) einen Behandlungsstandard.

68,9% gaben an, Benzodiazepine nicht mehr als zweimal anzuwenden. Dabei werden an erster Stelle Diazepam (50%) oder Lorazepam (46,6%) i.v. gegeben (siehe Abb.2). Als zweite Wahl bei der Gabe von intravenösen Medikamenten wird in 40% Phenobarbital verabreicht.

Nach der ersten Gabe eines Medikamentes wird von 42,8% nach 5min ein anderes oder dasselbe Medikament noch einmal gegeben. Die Dauer des Abwartens variiert von 3-5min bis 15min (Median 5min). Einmal wurde nicht geantwortet und einmal gab es keine Zeitangabe unter der Angabe, dass dies vom Medikament abhängig sei.

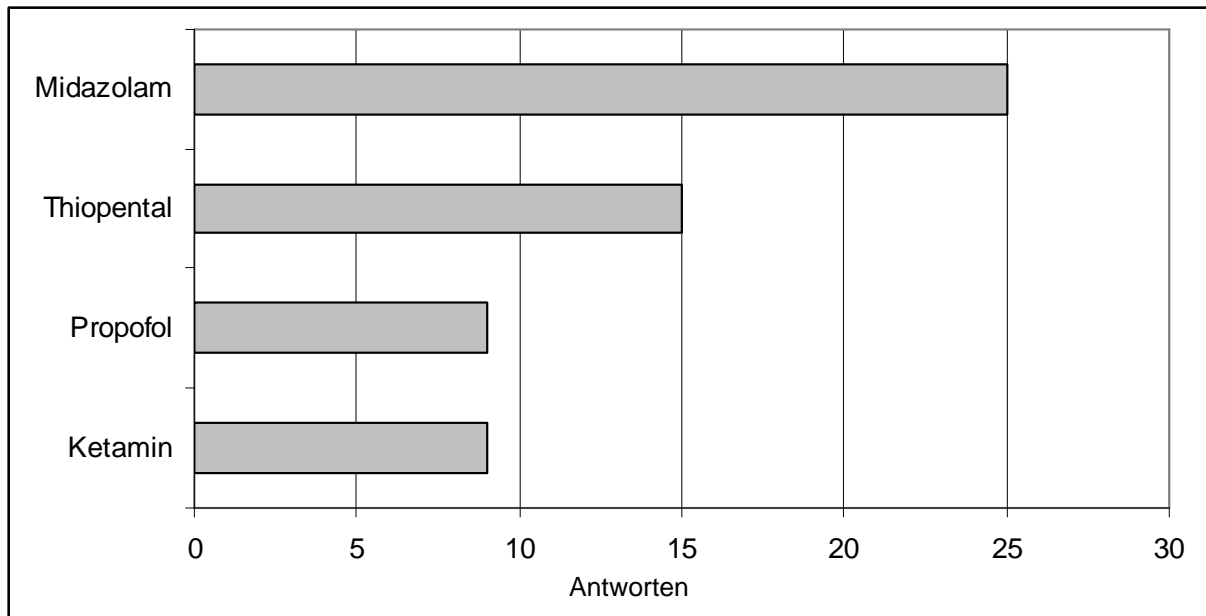
Bei der Anwendung von Valproinsäure und Levetiracetam wurde nach Dosis und Geschwindigkeit gefragt. Valproinsäure wird mit einer Dosis von 10-40mg/kg KG (Median: 20mg/kg KG) in 5-60 Minuten (Median: 10min) und Levetiracetam mit einer Dosis von 10-70 mg/kg KG (Median: 20mg/kg KG) in 2-60 Minuten (Median: 15min) infundiert (46% ohne Angaben).

Abb.2: Erste Wahl der intravenösen Medikamente



Auf 83,3% der Intensivstationen ist Midazolam Mittel der 1. Wahl. Als 2. Anästhetikum wird Thiopental (50%) gewählt (siehe Abb.3).

Abb.3: Reihenfolge der Medikamente auf Intensivstation



Primäres Behandlungsziel ist in 83,3% die klinische Anfallsfreiheit, in 33,3% die enzephalografische Anfallsfreiheit und in 16,6% ein Burst-Suppression-Muster. 6,6% der Antwortenden gaben eine komplette EEG-Suppression als primäres Ziel der Therapie an.

Der fokale oder Absencestatus wird in 63,3% anders behandelt als der tonisch-klonische SE.

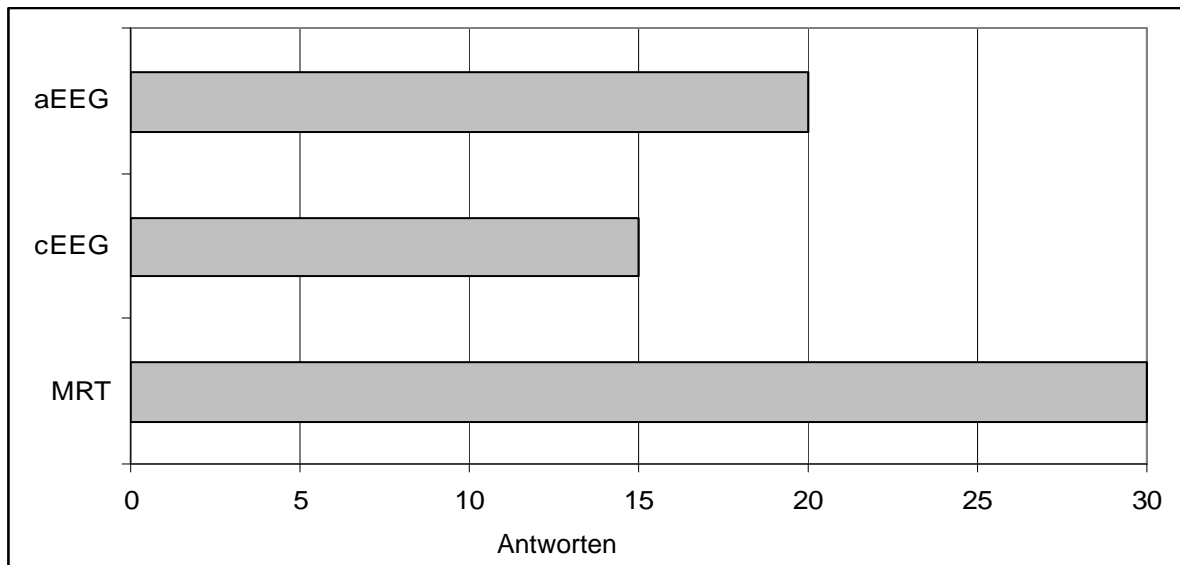
43,3% der Kliniken verabreichen während der Intensivtherapie als alternative Behandlungsmöglichkeiten enterale Antiepileptika, davon 61,5% eine Kombination von mehreren enteralen Antiepileptika. Eine Immuntherapie wird gegebenenfalls in 43,3% durchgeführt. 36,3% der Antwortenden bevorzugen dabei Steroide als Mittel der Wahl, in 20% Kliniken kommen Immunglobuline an zweiter Stelle. Die Möglichkeit einer ketogenen Diät hat rund die Hälfte der Kliniken (53,3%).

Der SE wird in 86,6% auf der Intensivstation in Zusammenarbeit mit Neuropädiatern behandelt.

Zur Diagnostik stehen allen Kliniken die MRT zur Verfügung, ein kontinuierliches EEG (cEEG) in 50% und ein amplitudenintegriertes EEG (aEEG) in 66,6% (Abb. 4). Neuronale Antikörper als mögliche Ursache eines SE war der Mehrheit nicht bekannt (60%).

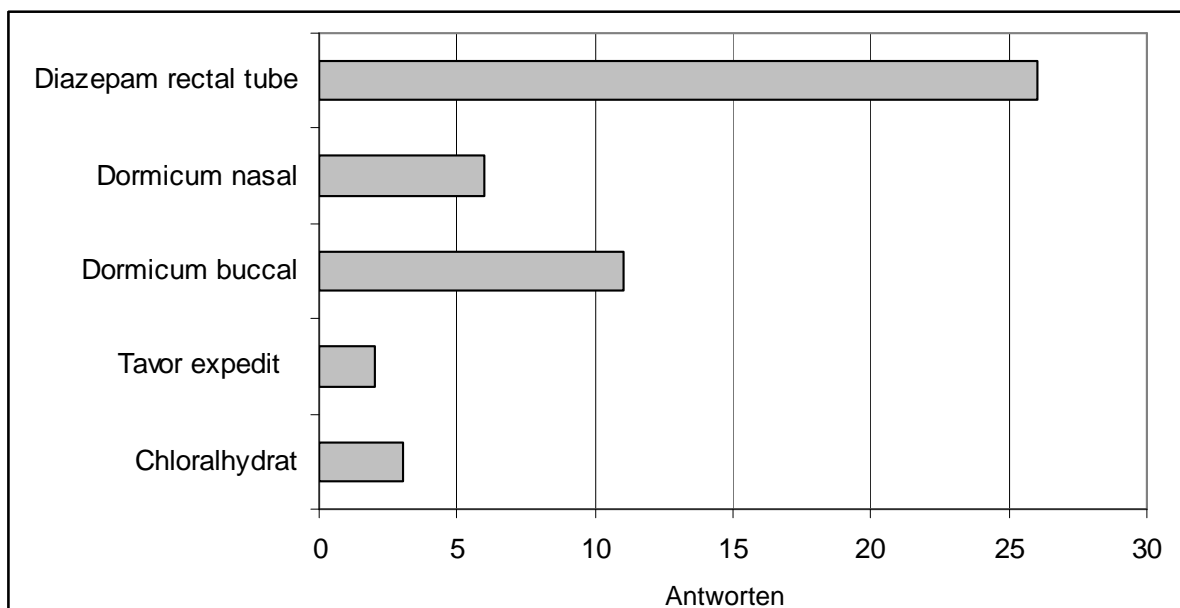


Abb.4: Diagnostische Möglichkeiten



Das enterale Notfallmedikament der ersten Wahl ist in 86,6% Diazepam rectal tube® (Abb. 5). Mittel der zweiten Wahl ist in 40% Tavor expidet®.

Abb.5: Mittel der ersten Wahl bei enteralen Notfallmedikamenten



Die Möglichkeit der Angabe von Kommentaren wurde 5 Mal genutzt. Dabei wurde in zwei Fällen angemerkt, dass bei größeren Kindern Buccolam® angewendet wird und dass Dormicum buccal als Erstwahlmedikament zu teuer sei. Des Weiteren wurde diese Fragebogenerhebung zweimal als sehr wertvoll beschrieben.

## 3.2. Fragebogenerhebung zum infektassoziierten SE ohne Erregernachweis im Liquor

### 3.2.1. Meldungen Juni 2010 bis Mai 2012

Gemeldet wurden 57 Fälle. Davon entsprachen 7 der Falldefinition. 41 Meldungen entsprachen nicht den vorgegeben Kriterien. Zweimal gab es eine Doppelmeldung. In 7 Fällen wurde der Fragebogen nicht den Vorgaben entsprechend ausgefüllt oder es fehlten Angaben.

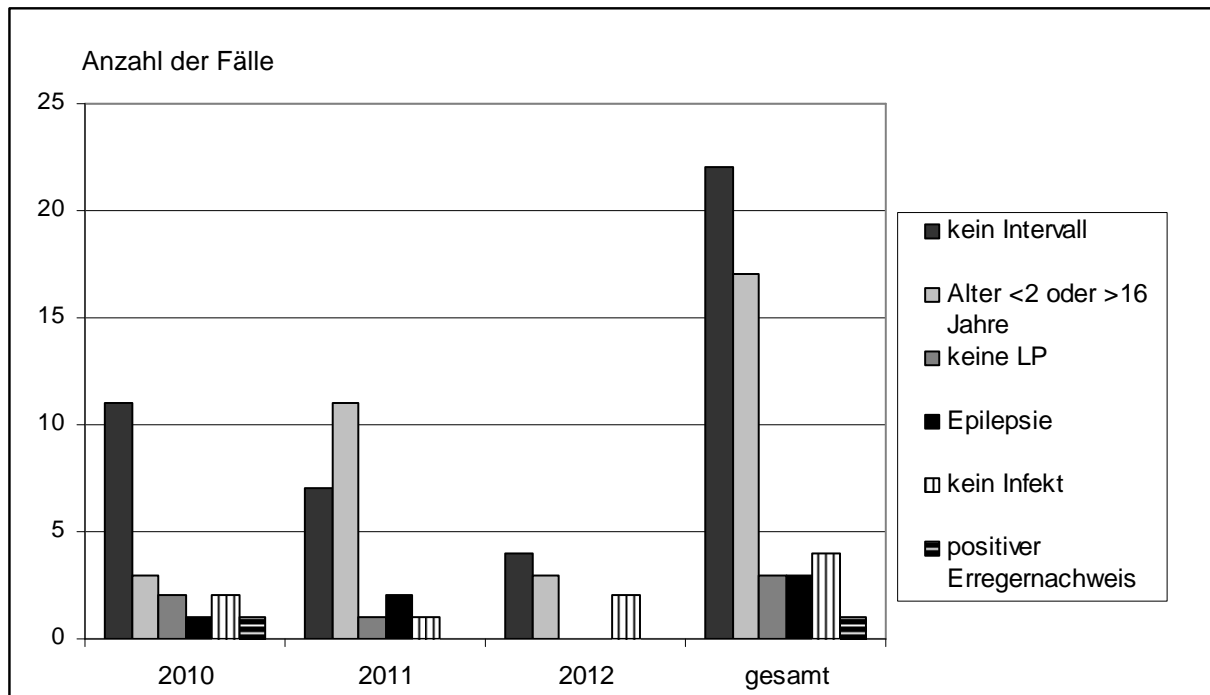
Tabelle 1: Meldungen

	Meldungen	Falsch	Richtig	Doppelt	Offen
<b>2010</b>	24	15	4		
<b>2011</b>	25	19	3		
<b>2012</b>	8	7	0		
<b>gesamt</b>	57	41	7	2	7

### 3.2.2. Falsche Meldungen

41 Meldungen entsprachen nicht den vorgegeben Kriterien, wobei in 14 Fällen mehr als ein Kriterium nicht erfüllt wurden (Abb.6): kein Intervall zwischen erstem Infektionszeichen und erstem Anfall (22x), nicht entsprechendes Alter (17x), keine Lumbalpunktion (3x), vorbestehende Epilepsie (3x), kein vorangegangener Infekt bzw. keine erkennbaren Infektionshinweise (5x), Erregernachweis im Liquor (1x).

Abb.6: Ursache für Falschmeldung



### 3.2.3. Richtige Meldungen

Gemeldet wurden 3 Mädchen und 4 Jungen im Alter von 2-12 Jahren (Median 6 Jahre). Die Kinder waren deutscher (5x) oder amerikanischer (1x) Nationalität. Ein Kind stammte aus einem nicht benannten Land.

Die Kinder waren bis zum Erkrankungsbeginn psychomotorisch unauffällig. Ein Kind hatte eine Sprachentwicklungsverzögerung. An Vorerkrankungen war 1x Asthma bekannt. Es wurden zuvor keine febrilen oder afebrilen Anfälle beobachtet.

#### 3.2.3.1. Initiale Infektionsphase

Die Infektionshinweise bestanden aus Fieber (4x) bei Otitis (2x) und Pharyngitis (1x) sowie Gastroenteritis ohne Fieber (1x). Ein Patient hatte frontale Kopfschmerzen verbunden mit Nackenschmerzen, zweimaliges Erbrechen und Fieber. In einem Fall trat ein Meningismus ohne Temperaturanstieg auf. Es wurden Körpertemperaturen bis max. 40,4°C gemessen. Das Fieber wurde in 3 Fällen medikamentös behandelt (Ibuprofen, Paracetamol).

Nach Besserung der Beschwerden vor Beginn der Anfälle (3x) bzw. im symptomlosen Intervall (2x) trat der erste epileptische Anfall 2-9 Tage (Median: 7 Tage) nach den ersten Infektionszeichen auf, sodass der Verlauf fünfmal biphasisch

war. Zweimal zeigte sich ein monophasischer Verlauf mit einem Intervall von 2 und 6 Tagen bis zum Beginn des ersten Anfalls.

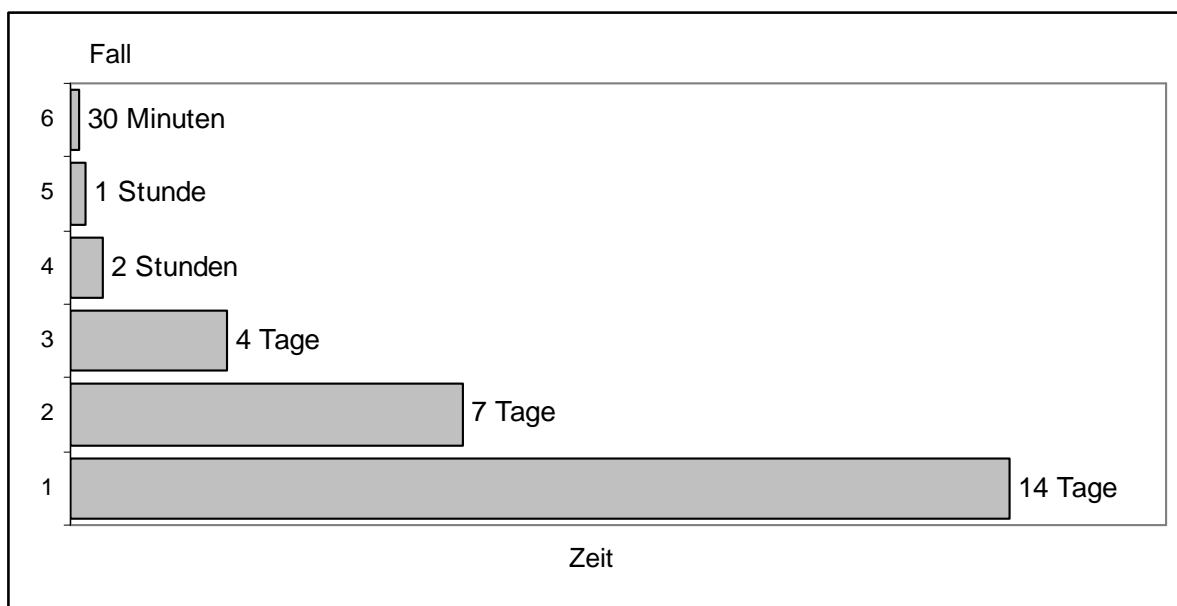
### 3.2.3.2. Phase der hohen Anfallsfrequenz

Sowohl die Phase der hohen Anfallsfrequenz als auch der SE (5x) dauerte 30 Minuten bis 14 Tage (Median 2 Tage). Einmal wurde die Dauer nicht näher dokumentiert (Abb.7).

Es wurden in 4 Fällen primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle beobachtet. Einmal war der SE nicht-krampfartig, zweimal wurden komplex-fokal (tonisch-) klonische mit (1x) und ohne (1x) sekundärer Generalisierung beschrieben.

Weitere neurologische Symptome waren Psychose (1x), Hemiparese (1x) sowie Parästhesie mit verwaschener Sprache (1x). Die Anfälle wurden in 4 Fällen von Fieber bis max. 40,8°C begleitet.

Abb.7: Phase der hohen Anfallsfrequenz



### 3.2.3.3. Diagnostik

In allen Fällen wurde eine Lumbalpunktion im Zeitraum 0 bis 24 Stunden nach dem ersten Anfall durchgeführt (Median 8-10 Stunden). Erreger wurden definitionsgemäß nicht nachgewiesen (Tabelle 2).

In der Labordiagnostik fiel in einem Fall ein flaches Aminosäurenprofil auf, das am ehesten als unspezifisch zu werten war. In einem anderen Fall waren die

Schilddrüsenparameter außerhalb der Normgrenzen (positive Autoantikörper gegen die Thyreoperoxidase, erhöhtes Thyreoglobulin).

Im EEG, welches in allen Fällen abgeleitet wurde, wurden Befunde mit (4x) und ohne (3x) Entladungen erhoben. Außerdem wurden 4x Verlangsamungen beschrieben, davon einmal links temporal, einmal im gesamten EEG, zweimal gab es keine Angabe der Lokalisation.

Eine MRT wurde immer durchgeführt. Dies geschah in einem Zeitraum von 0 bis 28 Tage (Median 2 Tage) nach dem ersten Anfall. Überwiegend (6x) wurde kein pathologischer Befund erhoben. In einem Fall fand sich eine flächenhafte Schrankenstörung kleinen Ausmaßes und es wurde der Verdacht auf eine perakute nekrotisierende Enzephalopathie gestellt.

In 3 Fällen wurde eine Kontroll-MRT veranlasst, die in keinem Fall eine Hirnatrophie zeigte. In einem Fall wurde 8 Tage postiktal eine limbische Enzephalitis diagnostiziert. Einmal zeigte sich eine Diffusionsstörung im Bereich des Balkens.

Eine Hirnbiopsie wurde in keinem Fall durchgeführt.

Tabelle 2: Liquordiagnostik

Fall	1	2	3	4	5	6	7
<b>Zeit nach Anfallsbeginn in Std.</b>	8-10	k.A.	15-24	k.A.	6	6	0
<b>Zellzahl pro µl</b>	0	2	5	3	15	k.A.	44
<b>Zellart</b>	k.A.	L	k.A.	k.A.	k.A.	L	L
<b>Eiweiß in mg/l (normal: 150-400mg/l)</b>	362	192	206	k.A.	896	256	440
<b>Erregerdiagnostik</b>		HSV Borr FSME Myc Chl Cox Path. K.	HSV Borr FSME Masern VZV		HSV VZV Adeno	HSV	HSV FSME CMV

Legende zu Tabelle 2: k.A.: keine Angabe; L: Leukozyten; HSV: Herpes simplex Virus ; Borr: Borrelia burgdorferi; VZV: Varizella Zoster Virus; FSME: Frühsommer-Meningoenzephalitis; Myc: Mycoplasmen; CMV: Zytomegalievirus, Chl: Chlamydien; Cox: Coxsackie;  
Adeno: Adenoviren; Path. K.: pathogene Keime

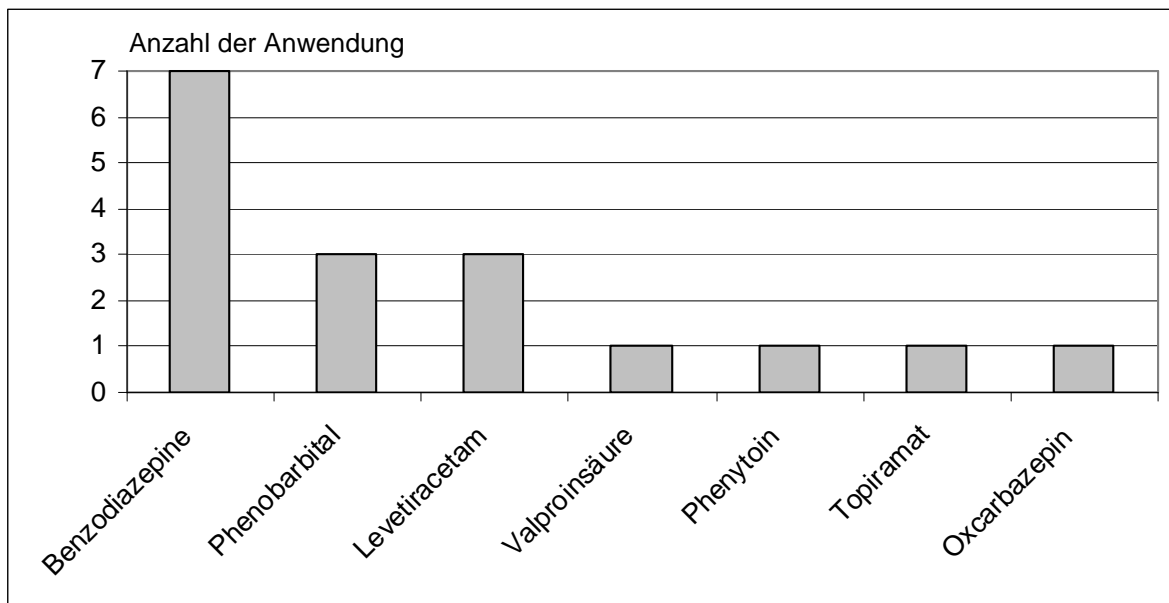
### 3.2.3.4. Therapie

#### 3.2.3.4.1. Antiepileptische Medikamente

In 3 Fällen erfolgte eine Hochdosis-Phenobarbitalbehandlung. Insgesamt wurde bei 4 Kindern eine Narkose eingeleitet. Einmal wurde ein (Burst-) Suppression-Muster erreicht, einmal blieb es nur beim Bestreben. Die Unterdrückung der klinischen Anfallsaktivität war immer erfolgreich. Eine kontinuierliche EEG- Ableitung wurde zweimal zur Verlaufskontrolle genutzt.

Alle Kinder erhielten Benzodiazepine. Die weitere Auswahl der Antiepileptika war uneinheitlich (Abb.8).

Abb.8: Antiepileptika



Folgende Benzodiazepine wurden verwendet: Diazepam (4x), Midazolam (1x), Clonazepam (1x) und ein nicht näher Bezeichnetes.

#### **3.2.3.4.2. Immunsuppressive Therapieansätze**

Neben den antiepileptischen Medikamenten gab es auch verschiedene immunsuppressive Therapieversuche mit Immunglobulinen (3x), Dexamethason (2x) und Prednisolon (2x). Es gab keine Angaben, ob die Medikamente in Kombination oder einzeln verabreicht wurden.

#### **3.2.3.4.3. Antimikrobielle Medikamente**

Weitere Therapieansätze waren erregerspezifisch. Es wurde einmal bei Verdacht auf Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis Aciclovir gegeben, sowie Cefotaxim (1x) und Clarithromycin (1x) bei Verdacht auf Mykoplasmen-assoziierte Enzephalitis.

#### **3.2.3.5. Outcome**

Kein Kind verstarb. 3 Kinder (43%) erholten sich vollständig. Ein Kind befand sich vor einer Rehabilitationsmaßnahme, war mobil und ansprechbar. Der Allgemeinzustand eines weiteren Kindes wurde als reduziert beschrieben, es hatte eine linksseitige Hemiparese. Ein Kind hatte ein leicht ataktisches Gangbild und ein anderes eine Optikusneuritis.

## **4. Diskussion**

### **4.1. Management des SE in deutschen Kinderkliniken**

#### **Rücklaufquote**

Die geringe Rücklaufquote (8,2%) der Fragebogen schränkt die Aussagekraft sehr ein. Ursache für die geringe Rücklaufquote könnte sein, dass das Management des SE im Kindesalter in Deutschland als unproblematisch gilt. Dies würde jedoch den internationalen Erfahrungen widersprechen. Diese zeigen, dass das Management des SE aufgrund des Mangels an Daten von einer Institution zur nächsten variiert [25]. Gerade in einer Notaufnahme ist daher das Vorgehen häufig von einer Kombination von lokalen Erfahrungswerten und der Verfügbarkeit von Medikamenten geprägt [26].

Leitlinien sind hilfreich, weil sie Ärzte beratend benötigen, insbesondere in Notfallsituationen [27]. In klinischen Fällen ohne evidenz-basierten Leitlinien muss sich der Arzt hingegen an Standards der Klinik oder an eigene Erfahrungen halten. Der SE ist dafür ein Beispiel [27].

#### **Definition des SE**

Die Mehrheit (76,7%) der antwortenden Kinderkliniken und -abteilungen definiert den SE nicht nach den aktuellen internationalen Empfehlungen, die dem raschen Therapiebeginn große Bedeutung beimessen, wenn der epileptische Anfall in den ersten 5 Minuten nicht sistiert [25]. Die Dauer in der Definition des SE auf 5 Minuten zu verkürzen, wird auch durch die Publikation von Brophy und Kollegen unterstützt [25]. Sie beschrieben, dass die meisten klinischen und elektroenzephalografischen Anfälle weniger als 5 Minuten dauern würden. Wenn sie länger dauerten, sistierten sie häufig nicht spontan. Des Weiteren würden Daten aus Tierversuchen zeigen, dass neuronaler Schaden und Pharmakoresistenz aufträten, bevor die traditionelle Dauer von 30 Minuten erreicht sei [25].

Das Beibehalten der traditionellen Dauer des SE kann zu einer zögerlichen Eskalation der Therapie führen, welches den Therapieerfolg und die Prognose verschlechtert [15, 16, 17]. Eine finnische Studie mit 157 Kindern zeigte, dass es eine Assoziation von verzögertem Beginn der Therapie und schlechtem Outcome gibt. Je länger ein Anfall dauerte, desto schwieriger war es ihn zu stoppen [15]. Eine



prospektive Studie mit 182 Kindern mit konvulsivem SE zeigte, dass mit jeder Minute der Verzögerung zwischen Beginn des SE und dem Eintreffen in die Notaufnahme das kumulative Risiko für ein Fortdauern des Anfalls über 60 Minuten um 5% stieg [28]. Dies zeigt, dass die Therapie am effektivsten ist, wenn sie früh einsetzt [26].

## **Therapiestandard**

Wie bereits erwähnt, ist die Therapie des SE wenig evidenzbasiert. Durch ein festgelegtes Protokoll wäre es möglich, Strategien zu evaluieren und zu vergleichen und anhand wissenschaftlicher Erkenntnisse die effektivste Therapie anzuwenden [27]. Vor allem führt ein Behandlungsstandard, wie auch in der Mehrheit der hier befragten Kliniken vorliegend, zu Sicherheit im Notfallmanagement [17]. Nestler und Kollegen empfahlen die Einführung einer „rationalen Statustherapie“ und berichteten von einer rascheren und konsequenteren klinischen Intervention durch einen Therapie-Erfassungsbogen, welcher z.B. eine Eskalation der Therapie in festgelegten Zeitintervallen vorgibt [17].

Zur Verbesserung des Managements des SE wurden wiederholt neue Protokolle und Standards erstellt. Diese werden nicht immer befolgt, was zu verlängerten Staten und der Notwendigkeit intensivmedizinischer Versorgung führt [26]. Yoong et al. sahen 3 Hauptprobleme in der Therapie: 1. Verabreichung inadäquater Dosen von Benzodiazepinen, insbesondere rektalem Diazepam, 2. Gabe von mehr als zwei Dosen von Benzodiazepinen und 3. zeitliche Verzögerung der Einleitung einer second-line Therapie bzw. der Nutzung von Anästhetika. Des Weiteren wurde auch betont, dass das Erstellen eines individuellen Behandlungsplans in einigen Fällen, in denen etablierte Standards nicht greifen, sinnvoll sein könnte [26].

Tirupathi und Kollegen berichteten in einer retrospektiven Fallserie von 47 Kindern. Sie zeigten, dass die Kinder, die nicht nach einem Protokoll behandelt wurden, häufiger eine zusätzliche Dosis von Benzodiazepinen erhielten und damit das Risiko für die Notwendigkeit intensivmedizinischer Betreuung stieg [43].

## **Benzodiazepine als „1st line“-Therapie**

Benzodiazepine werden gewöhnlich als „1st line“-Therapie eingesetzt. Sie sind in intravenöser, buccaler oder rektaler Form überall verfügbar, wirken schnell und sind

einfach zu verabreichen. Sie wirken vorrangig über die Bindung von GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren und unterstützen die neuronale Inhibition.

Speziell im präklinischen Bereich steht regelhaft kein intravenöser Zugang zur Verfügung. Zur Prophylaxe des SE werden daher überwiegend rektale Benzodiazepine verwendet [26]. Das buccal applizierbare Buccolam® ist im Gegensatz zu dem ebenfalls buccal applizierbaren Tavor expidet®, welches erst gastrointestinal resorbiert wird und nicht für die Behandlung von epileptischen Anfällen zugelassen ist, für Jugendliche mit Epilepsien eine sozialverträglichere Alternative [29].

Benzodiazepine mehr als zweimal zu verabreichen, wie von einigen Befragten angegeben, entspricht nicht den Empfehlungen [30, 14], denn mehr als zwei Gaben führten selten zum Sistieren des SE [30]. Mit zunehmender Dauer des SE wirken Benzodiazepine nicht mehr effektiv. Dies liegt möglicherweise an der dynamischen Plastizität der GABA<sub>A</sub>- Rezeptoren, deren Anzahl mit zunehmender Dauer des SE abnimmt. Außerdem erhöht sich das Risiko einer Atemdepression, sodass nach zwei adäquat dosierten Benzodiazepingaben jede weitere Benzodiazepingabe vermieden werden sollte [14].

Spätestens mit Erreichen der Klinik sollte ein intravenöser Zugang geschaffen werden. Dies beschleunigt den Wirkeintritt, erhöht die Bioverfügbarkeit und Effektivität. Die zweite Benzodiazepingabe sollte daher parenteral erfolgen. Eine Hälfte der Befragten appliziert Diazepam, die andere Hälfte Lorazepam intravenös. Lorazepam ist jedoch effektiver und länger wirksam als Diazepam und da das Risiko der Atemdepression genauso hoch ist, zu bevorzugen [25, 26]. Für die intramuskuläre Applikation ist Midazolam zu bevorzugen. Es ist für den präklinischen Bereich genauso effektiv wie das intravenös verabreichte Lorazepam [25].

### **„2nd line“-Therapie**

In einer retrospektiven multizentrischen deskriptiven Studie, in welcher von 542 konvulsiven SE-Episoden berichtet wurde, zeigte sich, dass nur 42% der „1st line“-Therapien erfolgreich war [28].

Aufgrund geringer Evidenz stehen mehrere „2nd line“-Antiepileptika zur Auswahl. Generell gehören zu dieser Medikamentengruppe Phenobarbital, Phenytoin,

Valproinsäure und Levetiracetam. Phenobarbital wird von den Befragten bevorzugt, obwohl die Verwendung durch Verstärkung der Atemdepression infolge von Hypotension und Sedierung in Kombination mit Benzodiazepinen limitiert ist. Zudem ist eine hohe Dosis nötig [25].

Phenytoin wird wahrscheinlich wegen der schwierigeren Applikation gemieden, obwohl es insbesondere beim frühen SE sehr effektiv, aber beim Absencestatus kontraindiziert ist. Bei zu schneller Applikation können außerdem Herzrhythmusstörungen auftreten. Medikamenteninteraktionen, insbesondere bei Kindern mit vielen Medikamenten, sind weitere Nachteile von Phenytoin [26, 28].

Alternativen können Valproinsäure und Levetiracetam sein, da sie als nebenwirkungsarme und breit wirksame Antiepileptika gelten, die besonders effektiv beim frühen SE sind, wenn sie sowohl in hoher Einzeldosis (30 mg/kg KG) als auch in nicht mehr als 5 Minuten infundiert werden [28], was nicht alle der Befragten praktizieren. Die Effektivität und Sicherheit von Levetiracetam konnte jedoch nur in offenen Studien gezeigt werden und das Medikament ist für den SE nicht zugelassen. Ebenso ist Valproinsäure in vielen Ländern zur Therapie des SE nicht zugelassen.

### **„3rd line“-Therapie des refraktären SE**

Der „refraktäre“ SE, der definitionsgemäß weder durch die „1st line“- noch die „2nd line“-Antiepileptika beendet werden konnte und daher bereits länger als 30-60 Minuten persistiert [26], ist eine „vollkommen evidenz-freie Zone“ [27]. Es ist daher unklar, welches Mittel zu bevorzugen ist [25]. Anästhetika sind in der Regel die „3rd line“-Medikamente. Midazolam ist möglicherweise aufgrund der geringeren Nebenwirkungen 1. Wahl, es verursacht weniger häufig Hypotensionen und könnte daher in speziellen klinischen Situationen bevorzugt werden. Thiopental kann effektiver sein [25]. Alternativen sind Propofol, das gut steuerbar ist, aber das seltene und schwere „Propofol-Infusionssyndrom“ verursachen kann, sowie der NMDA-Rezeptorantagonist Ketamin [25, 31]. NMDA-Rezeptorantagonisten wirken jedoch auch nicht in jedem Fall und neigen zu Nebenwirkungen wie der Entwicklung einer Psychose oder neuronaler Schäden [25].

Als primäres Behandlungsziel wurde bei der Erhebung häufiger die klinische Anfallsfreiheit angegeben. Es sollte beim refraktären SE jedoch nicht nur das

Sistieren der klinischen sondern auch der elektroenzephalografischen Anfälle Ziel sein, da sie als non-convulsiver SE zu einer fortwährenden neuronalen Schädigung führen und die Mortalität erhöhen. Wie lange eine elektroenzephalografische Anfallskontrolle durchgeführt werden sollte, ist aufgrund der geringen Datenlage unklar. Ob ein Burst-Suppression-Muster oder sogar eine komplette EEG-Suppression induziert werden muss, lässt sich nicht evidenzbasiert beantworten und wird daher kontrovers diskutiert [25].

Für die Auswahl der Therapie und für die Prognose sind nicht nur die Ätiologie, sondern auch die Form des SE entscheidend. Jedoch behandeln  $\frac{1}{3}$  der Kliniken den fokalen und den Absencestatus nicht anders als den tonisch-klonischen SE, obwohl beim refraktären fokalen SE und refraktären Absencestatus zunächst Anästhetika und deren potenzielle Risiken vermieden werden sollten [32, 33], da diese Formen des Anfalls weniger belastend und schädlich sind.

### **Weitere therapeutische und diagnostische Optionen**

Patienten mit rekurrenten Anfällen, die therapierefraktär sind, profitieren neben den Antiepileptika möglicherweise von zusätzlichen Behandlungsmöglichkeiten [26].

Beim refraktären SE unbekannter Ursache ist ein Therapieversuch mit Steroiden und Immunglobulinen, wie er von fast der Hälfte der Befragten durchgeführt wird, indiziert, obwohl gemäß Literatur die Erfolgsrate nur 5% betrug [34].

Kleine Fallserien haben Therapieerfolge der ketogenen Diät oder der modifizierten Atkins-Diät beim refraktären SE gezeigt. Insbesondere bei Patienten mit dem „febrile infection-related epilepsy syndrom“ (FIREs) scheint die ketogene Diät die effektivste Therapie zu sein [34, 35]. Der antikonvulsive Wirkmechanismus ist letztlich nicht geklärt. Diskutiert wird ein anti-inflammatorischer Effekt auf die mit zunehmender Dauer des SE induzierte Inflammation. Daher sollte die ketogene Diät beim refraktären SE frühzeitig erwogen werden. Allerdings ist für die Durchführung der ketogenen Diät Erfahrung notwendig [35, 36].

Nicht nur aus diesem Grund ist auf der Intensivstation die Zusammenarbeit mit Neuropädiatern von Nutzen, die gemäß der Erhebung auch größtenteils erfolgt. Außerdem können seltenere Ursachen des SE diagnostische und therapeutische Probleme bereiten [33]. Zum Beispiel sind in den letzten Jahren neuronale

Autoantikörper als Ursache für einen immunvermittelten SE bekannt geworden, der potenziell durch eine Immuntherapie behandelbar ist. Dies war nicht allen Befragten bekannt.

Auch die Indikationsstellung und Einleitung einer enteralen antikonvulsiven Dauertherapie vor Beendigung der intensivmedizinischen Statustherapie bedarf neuropädiatrischer Expertise [33].

Schließlich ist auch für die Indikationsstellung, die Auswahl der EEG-Diagnostik und die Beurteilung der EEG-Daten neuropädiatrische Erfahrung essenziell [33].

Als EEG-Diagnostik werden auf den Intensivstationen der Befragten neben einzelnen oder mehrmals täglichen EEG-Ableitungen, das kontinuierliche (cEEG) und das amplituden-integrierte EEG (aEEG) durchgeführt. Allerdings müssen Studien zeigen, ob das cEEG und eine daraus resultierende Therapieoptimierung die Prognose verbessern kann [37]. Es wird empfohlen das cEEG innerhalb von einer Stunde anzulegen, wenn weitere Anfälle wahrscheinlich sind [25]. Es ist unklar, wie lange das cEEG zur Anfallskontrolle genutzt werden sollte. Brophy et al. gaben 48 Stunden bei komatösen Patienten an [25]. Durch das cEEG kann der non-convulsive SE zuverlässiger erkannt werden, trotzdem nutzen mehr befragte Kliniken das aEEG. Dass das aEEG häufiger als das cEEG zur Verfügung steht, mag an der zunehmenden Anwendung bei Neugeborenen mit einer perinatalen Asphyxie liegen. Allerdings ist unklar, ob das einfachere, aber datenkomprimierende aEEG eine zuverlässige Alternative zum aufwendigeren cEEG ist. Für die Therapiesteuerung (z.B. Induktion eines Burst-Suppression-Muster oder einer allgemeinen Suppression) kann das aEEG nützlich sein, sollte aber zeitweilig mit dem konventionellen EEG kontrolliert werden [37].

Als weitere diagnostische Option kann eine MRT-Untersuchung, die allen Befragten Kliniken zur Verfügung steht, zur Klärung der Ursache eines SE beitragen und dadurch die Behandlung beeinflussen. Eine MRT-Untersuchung bei Kindern mit SE ungeklärter Ursache sollte somit in Betracht gezogen werden [38].

## **4.2. Infektassoziierter SE ohne Erregernachweis im Liquor**

### **Meldungen**

Die geringe Quote der Meldungen, insbesondere der richtigen Meldungen, schränkt auch bei dieser Erhebung die Aussagekraft ein. Die Inzidenz des SE ist gering, daher war beim infektassozierten SE ohne Erregernachweis im Liquor mit einer geringen Meldezahl zu rechnen. Allerdings ist die Anzahl der Fälle, die sich als der Falldefinition entsprechend erwiesen haben, sehr gering. Demgegenüber überwog die Anzahl der Falschmeldungen beträchtlich. Der Grund für die hohe Anzahl von Falschmeldungen ist unklar. Es könnte z.B. sein, dass Fälle gemeldet wurden, die dem geforderten Krankheitsbild ähnlich sind. Am häufigsten wurde das Zeitintervall nicht eingehalten. Dies war gefordert um z.B. Fieberkrämpfe, die regelhaft innerhalb der ersten 24-48 Stunden eines fieberhaften Infektes auftreten, auszuschließen. Häufig wurde auch das Alter nicht beachtet. Viele Angaben wichen nur knapp von der Falldefinition ab. Die Fälle wurden aber dennoch von der Studie ausgeschlossen.

### **Initiale Infektionsphase und Phase der hohen Anfallsfrequenz**

Die Falldefinition gab für ein obligates Auftreten von Infektionszeichen 2-14 Tage vor dem ersten Anfall ein Zeitintervall von 2-14 Tagen vor. Diese Infektionszeichen waren unterschiedlich. Mit Otitis, Pharyngitis und Gastroenteritis erkrankten die Kinder an Infektionen, die in der Regel harmlos verlaufen, aber in den gemeldeten Fällen zum SE führten. Viele Fallstudien berichten von fieberhaften Infekten [39, 40], häufig auch von einem biphasischen Verlauf [14, 41]. In der Fallserie von Kramer und Kollegen [40] erkrankten die Kinder an Infektionen des unteren Respirationstraktes und seltener an Gastroenteritis. Auch van Baalen et al. berichteten über 22 Kinder, die an Infekten des Respirationstraktes (59%), Kopfschmerzen (2x), Mastoiditis (1x), Otitis media (1x) und Pharyngitis (1x) erkrankten. Dies führte zu der Hypothese, dass es sich eher um eine infektgetriggerte Enzephalopathie als um eine infektiöse Enzephalitis handelt, wenn bei Kindern nach unterschiedlichen banalen Infekten ein SE beginnt [12].

In der Fallstudie von Kramer et al. [40] hatten 96% der Kinder Fieber im Vorfeld der Anfälle. Fieber scheint auch in dieser Erhebung kein obligates Begleitsymptom zu sein, denn in zwei Fällen wurde kein Temperaturanstieg gemessen. Dies war auch in der Phase der hohen Anfallsfrequenz der Fall, sodass Fieber hier nicht der Grund für

das Auslösen und Unterhalten der Anfälle ist. Trotzdem sollte unterschieden werden, ob Fieber bereits vor den Anfällen bestanden hat, da anhaltende Anfälle durch die erhöhte Muskelaktivität einen Temperaturanstieg hervorrufen können.

## **Diagnostik**

Die diagnostischen Möglichkeiten erbrachten in keinem Fall eine Aussage über die Ätiologie der Erkrankung. Allerdings war ein Einschlusskriterium der negative Erregernachweis im Liquor. Es wurden auch keine weiteren Auffälligkeiten des Liquorbefundes berichtet. Kramer et al. berichteten in ihrer multizentrischen Studie, dass der Liquor von allen 77 Patienten untersucht wurde und sich in 57% der Fälle eine Pleozytose des Liquors zeigte [40]. Es wurde Erregerdiagnostik, Untersuchungen auf Antikörper gegen verschiedene Erreger, Aminosäuren- und Laktatbestimmungen durchgeführt, die keine pathologischen Befunde ergaben.

Die Labordiagnostik in dieser Erhebung blieb bis auf ein einmalig flaches Aminosäurenprofil, das vom Labor als unspezifisch gewertet wurde, unauffällig. In einem Fall zeigten sich auffällige Schilddrüsenparameter. In keinem Fall wurde von der Suche nach neuronalen Autoantikörpern berichtet, obwohl in den letzten Jahrzehnten die Erkenntnisse über Antikörpern gegen Ionenkanäle, Rezeptoren und andere synaptische Proteine, die mit Störungen des ZNS und SE assoziiert werden, gestiegen sind [40]. Diese Diagnostik sollte deshalb beim SE ungeklärter Ursache immer durchgeführt werden, da immun-vermittelte Erkrankungen potenziell behandelbar sind.

Alle Patienten in der Fallserie von Kramer et al. erhielten mindestens eine MRT-Untersuchung, die in nur 55% der Untersuchungen Normalbefunde erbrachten. Die pathologischen Befunde waren Signalhyperintensitäten in beiden Hippokampi (7 Patienten), in der periinsulären Region (3 Patienten) oder in beiden Gebieten (2 Patienten). In zwei Fällen zeigte sich eine generalisierte Atrophie [40]. Demgegenüber erbrachte die MRT in dieser Erhebung überwiegend Normalbefunde. Eine Hirnbiopsie wurde bei keinem der gemeldeten Fälle durchgeführt. Kramer et al. berichten von 13 Fällen mit Hirnbiopsien, bei welchen 5 unauffällige Befunde ergaben. Bei 7 Präparaten wurde eine Gliose gesehen. Die häufig nachweisbare Gliose könnte Folge der lang anhaltenden epileptischen Aktivität sein. Bei einem weiteren Präparat wurde ein leptomenigeales inflammatorisches Infiltrates gefunden. Ansonsten ergaben sich keine Hinweise auf eine Inflammation oder eine Enzephalitis

[40]. Somit haben selbst die Hirnbiopsien nicht zur Klärung der Ätiologie des SE ohne Erregernachweis im Liquor beitragen können.

## **Therapie**

Bei allen Kindern hat die antiepileptische Therapie zur Unterdrückung der klinischen Anfallsaktivität geführt. Sowohl Kramer et al. als auch Sahin et al. berichteten von dem Einsatz von Barbituraten [39, 40]. Nabbout et al. argumentierten gegen den Einsatz von Barbituraten wie Phenobarbital: die Medikamente der ersten Wahl, wozu in diesem Fall Benzodiazepine, Phenobarbital und Phenytoin gezählt werden, seien ineffektiv; obwohl diese sonst empfohlen werden, hätten sie in Tierversuchen enttäuscht. Sie beschrieben, dass Phenobarbital zunächst zur Anfallsreduktion beiträgt, dann jedoch nach der erneuten Gabe bei rekurrenten Anfällen aufgrund der Zunahme von Chlorid in den Neuronen zu einem Anstieg der Erregung führen würde [13]. Die Ineffektivität von Phenobarbital, auch als Hochdosis-Therapie, wurde ebenso von Okanishi et al. in einem Fallbericht beschrieben [10].

Bei der Hälfte der gemeldeten Fälle wurde ein Versuch mit immunsuppressiver Therapie durchgeführt. Dazu wurden verschiedenen Immunsuppressiva verabreicht. Kramer et al. berichteten, dass in ihrer Fallserie ebenfalls eine immunsuppressive Therapie angewendet wurde [40]. 30 der 77 Patienten erhielten intravenöse Immunglobuline (IVIg) und 29 Patienten erhielten Steroide. Als einziger Nachweis eines positiven Effektes wird in dem Bericht von Kramer et al. von einer Fallserie von Specchio von 2010 berichtet, die als Einzige eine Wirksamkeit der Therapie mit intravenösen Immunglobulinen zeigte. 2 von 8 Patienten reagierten mit einer Anfallsreduktion von über 75% auf die 9-monatige Therapie [42]. Obwohl ein immunvermittelter pathophysiologischer Prozess naheliegt, gibt es insgesamt wenig Evidenz für die Wirksamkeit der Immuntherapie bei dem infektassoziierten SE ohne Erregernachweis im Liquor.

## **Outcome**

Die Morbiditätsrate der gemeldeten Fälle liegt bei 43% und ist damit deutlich geringer als in der Studie von Sahin et al. [39]. Nur 23% der 22 Kinder behielten keine Residuen zurück. In der Fallserie von Kramer et al. behielten sogar 93% der Patienten eine refraktäre Epilepsie zurück [40].



In der Fallstudie zum refraktären SE von Sahin und Kollegen 2001 wird eine Mortalitätsrate von 32% angegeben [39]. Kramer et al. berichten von einer Mortalitätsrate von 11,9% [40]. Unterschiede in den Mortalitätsraten können durch unterschiedliche Ätiologien oder Intensivtherapien des SE und durch zu geringe Fallzahlen, wie auch in der vorliegenden Erhebung (Mortalitätsrate 0%), bedingt sein.

### **Inzidenz**

Die Fragebogenerhebung bestätigt die Annahme, dass der infektassoziierte SE ohne Erregernachweis im Liquor sehr selten ist. Bei 7 gemeldeten Fällen in 2 Jahren und der Annahme, dass schätzungsweise nur etwa 50% der richtigen Fälle gemeldet wurden, ergeben sich circa 6 Erkrankungsfälle in 12 Monaten. Laut Statistischem Bundesamt lag die Bevölkerungszahl am Stichtag 31.12.2011 bei rund 11Mio. Menschen in der Altersgruppe 2-16 Jahre in Deutschland. Das heißt, bei 11Mio. Kindern und einer jährlichen Inzidenz von 6 Neuerkrankungen pro Jahr ergibt sich eine Inzidenz von 0,5 Fällen auf 1Mio. Kinder im Alter von 2-16 Jahren.

## 5. Zusammenfassung

Die früheste Beschreibung des Status epilepticus (SE) stammt aus dem 10. Jahrhundert v. Chr., doch trotz zahlreicher folgender Nachweise wurde dem SE erst im 19. Jahrhundert n. Chr. weitere Aufmerksamkeit zuteil. Heute ist klar, dass der SE einer der häufigsten neurologischen Notfälle im Kindesalter ist. Auch zu der speziellen Form des SE, dem „infektassoziierten SE ohne Erregernachweis im Liquor“, gibt es seit mehreren Jahrhunderten Fallserien. Eine endgültige Klärung der Pathogenese und der effektivsten Therapie fehlt trotz der erheblichen Fortschritte in der Medizin.

Die erste in dieser Arbeit beschriebene Erhebung erfolgte zur Erfassung des Managements des SE in deutschen Kinderkliniken. Da es aktuell keine Leitlinie in Deutschland zum SE im Kindesalter gibt, lag die Vermutung nahe, dass die Therapiekonzepte in den Kinderkliniken stark variieren.

Die zweite Erhebung in dieser Arbeit wurde zur Ermittlung der Inzidenz, der Pathogenese, des klinischen Verlaufes und der effektivsten Therapie des infektassoziierten SE ohne Erregernachweis im Liquor durchgeführt.

Beide Studien wurden jeweils über eine Fragebogenerhebung durchgeführt. Zur Erfassung des Managements des SE wurden 15 Fragen zu den Bereichen Therapie, Diagnostik und allgemeinem Wissenstand zum SE erstellt und über ein Rundschreiben der Gesellschaft der Kinderkrankenhäuser und Kinderabteilungen in Deutschland e.V. versandt. Die Fragebogenerhebung zum infektassoziierten SE ohne Erregernachweis im Liquor wurde über ein zweijähriges (01.06.2010 bis 30.06.2012) Meldeverfahren der Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen (ESPED) durchgeführt.

Die Rücklaufquote der Fragebögen zum Management des SE war sehr gering, sodass die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt ist. Deutlich wurde, dass das Wissen über z.B. die Definition des SE oder über Therapieoptionen, die über die klassische medikamentöse antiepileptische Therapie hinausgehen, sehr variiert. Dies kann zu einer zögerlichen Eskalation der Therapie führen, wodurch deren Erfolg und Prognose verschlechtert wird. Ein Behandlungsstandard liegt in der Mehrheit vor. Dies entspricht den Empfehlungen, um in festgelegten Intervallen die entsprechenden Therapieoptionen einzuleiten. Benzodiazepine werden gewöhnlich als „1st line“-Therapie eingesetzt. Zweite Wahl ist überwiegend Phenobarbital. Die Therapie des refraktären SE ist aufgrund geringer Evidenz problematisch. Primäres

Behandlungsziel ist für nahezu alle Befragten die klinische Anfallsfreiheit, jedoch sollte aufgrund der Gefahr der fortwährenden neuronalen Schädigung durch einen non-convulsiven SE das auch Sistieren der elektroenzephalografischen Anfälle angestrebt werden. Generell ist eine Zusammenarbeit mit einem Neuropädiater aufgrund von klinischer Erfahrung zu Diagnostik und Therapie, sowie der Kenntnis seltener Ursachen des SE, zu empfehlen.

Die Fragebogenerhebung zum infektassoziierten SE ergab, dass die Erkrankung sehr selten ist. Es gab zahlreiche Falschmeldungen, die gemeldeten Fälle zeigen eine überwiegend milde Form der Erkrankung. Die geschätzte jährliche Inzidenz liegt bei 0,5/1Mio. Kindern.

Die zugrundeliegende Pathogenese bleibt unklar. In der Literatur wird eine infektiöse, inflammatorische oder immunvermittelte Genese diskutiert. Da zunehmend immunvermittelte Enzephalitiden beschrieben werden, sollte die Bestimmung von neuronalen Antikörpern in die Diagnostik mit berücksichtigt werden.

Die Frage nach der effektivsten Therapie scheint für den infektassoziierten SE ohne Erregernachweis im Liquor unbeantwortet zu bleiben.

Letztlich scheint das Management des SE aufgrund der geringen Rücklaufquote als unproblematisch zu gelten. Es wurde jedoch deutlich, dass es zwar Behandlungsstandards gibt, sich diese jedoch stark unterscheiden und daher eine Leitlinie zur Therapie des SE im Kindesalter in Deutschland notwendig ist, damit die Prognose des SE durch eine sichere und adäquate Therapie verbessert wird.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Shorvon S (1994) Status epilepticus, Its clinical features and treatment in children and adults. Cambridge University Press, Cambridge
2. Wasterlain C, Treiman D (2006) Status Epilepticus, Mechanism and Management. Massachusetts Institute of Technology Press
3. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (2001) Leitlinien Kinderheilkunde und Jugendmedizin. Urban und Fischer, München
4. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Status epilepticus im Erwachsenenalter. Thieme Verlag, Stuttgart
5. Trinka E (2009) Therapie des Status epilepticus. Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie 10: 62-69
6. Wolff M, Rona S, Krägeloh-Mann I (2011) Therapie des Status epilepticus. Monatschrift Kinderheilkunde 159: 732-738
7. Lyon G, Dodge P, Adams R (1961) The acute encephalopathies of obscure origin in infants and children. Brain 84: 680-708
8. Baxter P, Clarke A, Cross H, Harding B, Hicks E, Livingston J, Surtees R (2003) Idiopathic catastrophic epileptic encephalopathy presenting with acute onset intractable status. Seizure 12: 379-387
9. Mikaeloff Y, Jambaque I, Hertz-Pannier L, Zamfirescu A, Adamsbaum C, Plouin P, Dulac O, Chiron C (2006) Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC): A pseudo encephalitis. Epilepsy research 69: 67-79
10. Okanishi T, Mori Y, Kibe T, Takahashi Y, Saito Y, Maegaki Y, Yokochi K (2007) Refractory epilepsy accompanying acute encephalitis with multifocal cortical lesions: Possible autoimmune etiology. Brain & Development 29: 590-594
11. Sakuma H, Fukumizu M, Kohyama J (2001) Efficacy of anticonvulsants on acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS). No To Hattatsu 33: 385-90
12. van Baalen A, Hausler M, Boor R, Rohr A, Sperner J, Kurlemann G, Panzer A, Stephani U, Kluger G (2010) Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): A non-encephalitic encephalopathy in childhood. Epilepsia 51: 1323-1328
13. Nabbout R, Vezzani A, Dulac O, Chiron C (2011) Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus. The Lancet Neurology 10: 99-108

14. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Wade A, Bedford H, Scott RC (2008) Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus: a prospective, population-based study. *The Lancet Neurology* 7: 696-703
15. Hillman J, Lehtimäki K, Peltola J, Liimatainen S (2013) Clinical significance of treatment delay in status epilepticus. *International Journal of Emergency Medicine* 6:6
16. Lambrechtsen FA, Buchhalter Jr (2008) Aborted and refractory status epilepticus in children: a comparative analysis. *Epilepsia* 49: 615-625
17. Nestler M, von Moers A, Panzer A (2012) Rationale Statustherapie bei Kindern und Jugendlichen - ein QM-Projekt. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 1: 85
18. Fernández IS, Abend NS, Agadi S, An S, Arya R, Carpenter JL, Chapman KE, Gaillard WD, Glauser TA, Goldstein DB, Goldstein JL, Goodkin HP, Hahn CD, Heinzen EL, Mikati MA, Peariso K, Pestian JP, Ream M, Riviello JJ Jr, Tasker RC, Williams K, Loddenkemper T (2014) Gaps and opportunities in refractory status epilepticus research in children: a multi-center approach by the Pediatric Status Epilepticus Research Group (pSERG). *Seizure* 23: 87-97
19. Abend NS, Chapman KE, Gallentine WB, Goldstein J, Hyslop AE, Loddenkemper T, Nash KB, Riviello JJ Jr, Hahn CD (2013) Electroencephalographic monitoring in the pediatric intensive care unit. *Curr Neurol Neurosci Rep* 13: 330
20. Singh RK, Stephens S, Berl MM, Cahng T, Brown K, Vezina LG, Gaillard WD (2010) Prospective study of new-onset seizures presenting as status epilepticus in childhood. *Neurology* 74: 636-642
21. Suleiman J, Brilot F, Lang B, Vincent A, Dale RC (2013) Autoimmune epilepsy in children: case series and proposed guidelines for identification. *Epilepsia* 54: 1036-1045
22. [www.gkind.de](http://www.gkind.de)
23. [www.esped.uni-duesseldorf.de](http://www.esped.uni-duesseldorf.de)
24. van Baalen A, Berner R, Bienemann K, Gärtner J, Giani G, Haas W, Jansson A, von Kries R, Liese J, Niehues T, Nowak-Göttl U, Poets A (2011) ESPED-Jahresbericht 2010: 32

25. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Belck TP, Glauser T, Laroche SM, Riviello JJ Jr, Shutter L, Sperling MR, Treiman DM, Vespa PM (2012) Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Epilepsia* 53: 3-23
26. Yoong M, Chin RFM, Scott RC (2009) Management of the convulsive status epilepticus in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 94:1-9
27. Shorvon S (2012) Guidelines for status epilepticus: are we there yet? *Neurocrit Care* 17:1-2
28. Abend NS, Gutierrez-Colina AM, Dlugos DJ (2010) Medical treatment of pediatric status epilepticus. *Semin Pediatr Neurol* 17: 169-175
29. Steinhoff BJ (2013) Notversorgung durch Laien bei Patienten mit Serien- oder Statusneigung. *Z Epileptol* 26: 223-229
30. Rajasekaran K, Joshi S, Kozhemyakin M, Todorovic MS, Kowalski S, Balint C, Kapur J (2013) Receptor trafficking hypothesis revisited: Plasticity of AMPA receptors during established status epilepticus. *Epilepsia* 54: 14-16
31. Gaspard N, Foreman B, Judd LM, Brenton JN, Nathan BR, McCoy BM, Al-Otaibi A, Kilbride R, Fernández IS, Mendoza L, Samual S, Zakaria A, Kalamangalam GP, Legros B, Szaflarski JP, Loddenkemper T, Hahn CD, Goodkin HP, Claassen J, Hirsch LJ, Laroche SM (2013) Intravenous ketamine for the treatment of the refractory status epilepticus: a retrospective multicenter study. *Epilepsia* 54: 1498-1503
32. Rosenow F, Hamer HM, Knake (2013) Therapie des beginnenden und etablierten Status epilepticus. *Z Epileptol* 26: 75-78
33. Demeret S, Weiss N, Bolgert F, Navarro V (2013) What is specialized care in status epilepticus and in which ICU? *Neurocrit Care* 19:1-3
34. Ferlisi M, Shorvon S (2012) The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain* 135: 2314-2328
35. Kossoff EH, Nabbout R (2013) Use of dietary therapy for status epilepticus. *J Child Neurol* 28: 1049-1051

36. Janigro D, Iffland PH 2nd, Marchi N, Granata T (2013) A role for inflammation in status epilepticus is revealed by a review of current therapeutic approaches. *Epilepsia* 54 Suppl 6: 30-32
37. Ishikawa N, Kobayashi Y, Kobayashi M (2010) A case of frontal lobe epilepsy in which amplitude-integrated EEG combined with conventional EEG was useful for evaluating clusters of seizures. *Epilepsy Behav* 18: 485-487
38. Riviello JJ Jr, Ashwal S, Hirtz D, Glauser T, Ballaban-Gil K, Kelley K, Morton LD, Phillips S, Sloan E, Shinnar S (2006) Practice parameter: Diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 67: 1542-1550
39. Sahin M, Menache CC, Holmes GL, Riviello JJ. (2001) Outcome of severe refractory status epilepticus in children. *Epilepsia* 42: 1461-1467
40. Kramer U, Chi CS, Lin KL, Specchio N, Sahin M, Olson H, Nabbout R, Kluger G, Lin JJ, van Baalen A (2011) Febrile infection–related epilepsy syndrome (FIRES): Pathogenesis, treatment, and outcome: A multicenter study on 77 children. *Epilepsia* 52: 1956-1965
41. Maegaki Y, Kondo A, Okamoto R, Inoue T, Konishi K, Hayashi A, Tsuji Y, Fujii S, Ohno K (2006) Clinical Characteristics of Acute Encephalopathy of obscure origin: A biphasic clinical course is a common feature. *Neuropediatrics* 37: 269-277
42. Specchio N, Fusco L, Claps D, Vigeveno F (2010) Epileptic encephalopathy children possibly related to immune-mediated pathogenesis. *Brain Dev* 32: 51-56
43. Tirupathi S, McMenamin JB, Webb DW (2009) Analysis of factors influencing admission to intensive care following convulsive status epilepticus in children. *Seizure* 18: 630-633
44. Sakuma H (2009) Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures. *Brain* 31: 510-4
45. Bast T (2010) Status epilepticus. *Kinderärztliche Praxis* 81: 354-360

## 7. Anhang

### 7.1. Fragebogen zum Management des SE in deutschen Kinderkliniken

Deutschlandweite Umfrage zum Management des Status epilepticus (SE) im Kindesalter
--

Wann wird nach Ihrer Meinung aus einem epileptischen Anfall oder einer Anfallsserie ein SE? nach ..... Min.

Gibt es in Ihrer Klinik einen Behandlungsstandard für den SE?  ja /  nein

Würden Sie bei Anfallspersistenz Benzodiazepine mehr als 2 Mal anwenden?  ja /  nein

Welche und in welcher Reihenfolge geben Sie Medikamente i.v.?

Diazepam	
Midazolam	
Clonazepam	
Lorazepam	

Phenytoin	
Phenobarbital	
Valproat	
Levetiracetam	
Lacosamid	

Nach welcher Zeit geben Sie das Medikament nochmals oder das nächste Medikament? nach / alle ..... Min.

In welcher Dosis und Geschwindigkeit wenden Sie gegebenenfalls Valproat oder Levetiracetam an?

Valproat	mg/kg	Min.
Levetiracetam	mg/kg	Min.

In welcher Reihenfolge werden auf der Intensivstation bei Bedarf die folgenden Medikamente angewendet?

Midazolam	
Thiopental	
Propofol	
Ketamin	

Was ist Ihr primäres Behandlungsziel, wenn Anfälle persistieren?

keine klinischen Anfälle /  keine Anfälle im EEG /  Burst-Suppression-Muster /  komplette EEG-Suppression

Behandeln Sie den fokalen oder Absencestatus anders als den tonisch-klonischen SE?  ja /  nein

Versuchen Sie während der Intensivtherapie enterale Antiepileptika einzusetzen?

nein /  ja ( einzeln oder  kombiniert)

Führen Sie gegebenenfalls eine Immuntherapie durch?

nein /  ja (mit Steroiden als  1. /  2. Wahl und / oder Immunglobulinen als  1. /  2. Wahl)

Haben Sie die Möglichkeit eine ketogene Diät durchzuführen?  ja /  nein

Wird der SE auf Intensivstation gemeinsam mit einem / einer Neuropädiater(in) behandelt?  ja /  nein

Diagnostik:

a)  MRT /  kontinuierliches EEG (cEEG) /  amplitudenintegriertes EEG (aEEG) möglich?

b) Sind Ihnen neuronale Autoantikörper als Ursache eines SE bekannt?  ja /  nein

Welches nicht-parenterale Notfallmedikament ist für Sie 1., 2., ... oder keine Wahl?

Diazepam rectal tube	
Dormicum intranasal	
Dormicum buccal	
Tavor expidet	
Chloralhydrat	

Ihr(e) Kommentar(e), wenn Sie möchten:



## 7.2. Exposé zur Fragebogenerhebung zum infektassoziierten SE ohne Erregernachweis im Liquor mit ESPED

---



Erhebungseinheit für seltene pädiatrische  
Erkrankungen in Deutschland

Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.



### Infekt-assoziiertes Status epilepticus ohne Erregernachweis im Liquor - Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) -

#### Ziele:

Deutschlandweite Erfassung von Inzidenz, klinischem Verlauf und optimaler Therapie eines meist therapierefraktären Status epilepticus (oder Anfallsserie), der wenige Tage nach Beginn von Infektionszeichen einsetzte und bei dem es nicht gelang, einen Erreger im Liquor von bis dahin gesunden Klein- und Schulkindern nachzuweisen.

#### Studienleitung:

Dr. Andreas van Baalen,  
Klinik für Neuropädiatrie,  
UKSH, Arnold-Heller-Str. 3 /Haus 9,  
24105 Kiel

Tel.: 0431-597-1622,  
Fax: 0431-597-1769,  
van.baalen@pedneuro.uni-kiel.de

**Studiendauer:** 2 Jahre, Beginn: 06/2010

#### Hintergrund:

Aus bisher ungeklärtem Grund kann es in seltenen Fällen bei bis dahin gesunden Klein- und Schulkindern unmittelbar nach Beginn eines harmlos erscheinenden Infektes zu einem therapierefraktären Status epilepticus oder einer Anfallsserie kommen.

Die wegen der anamnestischen Infektionshinweise in der Regel umfangreiche Erregersuche ergibt keine Erklärung für diese dramatische neurologische Erkrankung. Auch ausgedehnte Stoffwechseldiagnostik, zerebrale MRT-Untersuchungen und die in Einzelfällen durchgeführten hirnbioptischen Untersuchungen führen in der Klärung der Ursache nicht weiter.

Das Krankheitsbild wird von epileptischen Anfällen geprägt, die regelhaft therapierefraktär sind, so dass häufig eine Intensivtherapie notwendig wird und viele antikonvulsive und antiinflammatorische Therapeutika erfolglos eingesetzt werden.

Daher ist die Prognose in der Regel sehr ungünstig (Tod, apallisches Syndrom, therapieschwierige Epilepsie).

Da die epileptischen Anfälle wenige Tage nach Beginn eines Infektes starten, kaum therapeutisch beeinflussbar sind, mehrere Wochen anhalten können und ein Erreger im Liquor nicht nachweisbar ist, wird diskutiert, ob der Krankheit ein immunvermittelter Pathomechanismus zugrunde liegt.

---

Oft stellt sich den Ärzten und Eltern die Frage, warum der Krankheitsverlauf nicht beeinflussbar war. Eine epidemiologische Studie kann dazu beitragen, auf diese seltenen Krankheitsverläufe aufmerksam zu machen und nach Ursache und optimaler Therapie zu suchen.

**Fragestellung:**

- Inzidenz in Deutschland
- Krankheitsverläufe: Infektionssymptomatik, Temperaturverlauf, Erregernachweis, Anfallsformen, EEG, MRT, ggf. Hirnbiopsie
- Therapie: welche Antikonvulsiva, Barbituratcoma (wie lange, burst-suppressions-Muster im EEG, kontinuierliches EEG), Steroidtherapie, Immunglobulingaben, Plasmapherese, Kühlen, was half?

**Falldefinition:**

- Alter: 2 – 16 Jahre bei Beginn der Erkrankung
- Therapierefraktäre(r) Status epilepticus oder Anfallsserie
- vor Beginn der Erkrankung keine Epilepsie bekannt
- Infektionszeichen 2 – 14 Tage vorher
- Erregernachweis im Liquor negativ

**Logistik:**

Nach Meldung erhalten Sie einen Fragebogen (bei Zusendung eines anonymisierten Arztbriefes erübrigt sich das Ausfüllen des Fragebogens nahezu).

Es gibt zwei zusätzliche Angebote:

- Telefonische Kontaktaufnahme mit Ihnen während der Akutphase, um Fragen zur Diagnostik und Therapie zu erörtern
- Teilnahme an einer prospektiven, multizentrischen Studie der Gesellschaft für Neuropädiatrie zu infektiös-parainfektiösen neurologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter, um den Pathomechanismus zu klären

**Literatur:**

van Baalen A, Häusler M, Boor R, Rohr A, Sperner J, Kurlemann G, Panzer A, Stephani U, Kluger G (2010). Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): A non-encephalitic encephalopathy in childhood. *Epilepsia*

Siehe auch <http://www.esped.uni-duesseldorf.de>





**Therapie**

Hochdosis-Phenobarbital:  ja . . . . . wenn ja, Dosis/Serumkonzentration: .....  
 nein

Narkose?  ja . . . . . wenn ja, Beginn nach erstem Anfall: ..... Stunden  
 nein  
 Dauer: ..... Tage  
 Barbiturate-Dosis: ..... mg/kg/h

(Burst-)Suppressions-Muster:  angestrebt  
 erreicht

Dauer des Interburst-Intervalls? ..... Sekunden

Komplette Suppression der elektrischen Hirnaktivität?  ja  
 nein

Unterdrückung der klinischen Anfallsaktivität:  angestrebt  
 erreicht

Kontinuierliche EEG-Ableitung?  ja  
 nein

Welche Antiepileptika werden verabreicht? .....  
 .....

Immunsuppressive Therapie:  ja . . . . . wenn ja, welche: .....  
 nein

Andere Therapieansätze:  ja . . . . . wenn ja, welche: .....  
 nein

Welche Therapie (inklusive Antiepileptika) hatte den besten Effekt? .....

**Outcome**

Tod:  ja . . . . . wenn ja, Ursache: .....  
 nein . . . . . wenn nein, Beschreibung des aktuellen Status: .....

Wann nach Beginn der Anfälle wurde der aktuelle Status erhoben?

..... Tage/Wochen (Nichtzutreffendes bitte streichen!)

Zur besseren Beurteilung des Falles legen Sie bitte einen anonymisierten Arztbrief bei. Vielen Dank!

**Follow up-Befragung**

Dürfen wir Sie in 3 Monaten noch einmal zur Entwicklung des Patienten befragen, da sich verschiedene Fragen zum Zeitpunkt der Meldung nicht evaluieren lassen?  ja  
 nein

**VIELEN DANK FÜR IHRE MÜHE !**

## 7.4. Ethikvotum

**MEDIZINISCHE FAKULTÄT  
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL**

**ETHIK-KOMMISSION**



A.D. 1665

Universitäts-Kinderklinik · Schwanenweg 20 · 24105 Kiel

Schwanenweg 20  
D-24105 Kiel

Telefon 04 31 / 597-18 09  
Telefax 04 31 / 597-18 31

Datum: 21.07.2010

Dr. Andreas van Baalen  
Klinik für Neuropädiatrie  
UKSH, Campus Kiel  
Arnold-Heller-Str. 3, Haus 9  
24105 Kiel

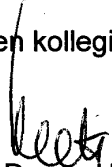
**AZ.: D 439/10** (bitte stets angeben)  
**Studienplan:** **Erhebungsstudie mit Hilfe der Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED) zum Infekt-assoziierten Status epilepticus ohne Erregernachweis im Liquor – Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES)**  
Antrag, Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland  
**Antragsteller:** **Dr. Andreas van Baalen, Klinik für Neuropädiatrie, UKSH, Campus Kiel**  
**Datum des Antrages:** **14.07.2010**


Sehr geehrter Herr Kollege van Baalen,

vielen Dank für Ihren obengenannten Antrag zur Beratung gemäß § 15 Berufsordnung (BO) der Ärztekammer Schleswig-Holstein.

Nach Durchsicht der Unterlagen durch die Geschäftsstelle und durch mich als stellvertretenden Vorsitzenden der Ethik-Kommission bestehen gegen die Durchführung der Studie keine berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

  
Prof. Dr. med. Dr. jur. H.-J. Kaatsch  
Stellv. Vorsitzender der Ethik-Kommission

  
Dr. med. Christine Glinicke  
Geschäftsführung der Ethik-Kommission

## **8. Danksagung**

Mein herzlichster Dank gilt PD Dr. med. Andreas van Baalen, Oberarzt der Klinik für Neuropädiatrie in Kiel, für die Überlassung des Themas und die geduldige sowie immer zuverlässige Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit.

Ich danke Prof. Dr. Stephani, Direktor der Klinik für Neuropädiatrie in Kiel, für die Möglichkeit der Erstellung der Dissertation in seiner Klinik.

Mein Dank gilt meinen Eltern, die mich immer unterstützt haben.

Ich danke meinen Mann Rico für das Verständnis und die Unterstützung, die er mir während der Erstellung der Arbeit entgegen gebracht hat.

## 9. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Jana Stoll (geb. Bandowski)  
Anschrift: Rübenacher Str. 12  
56072 Koblenz  
Geburtsdatum: 13.02.1988  
Geburtsort: Malchin  
Familienstand: verheiratet

### Schulische Ausbildung

1994-1998 Grundschule Stavenhagen  
1998-2004 Kooperative Gesamtschule Stavenhagen  
Gymnasium, Abschluss: Mittlere Reife (1,5)  
2004-2007 Fritz-Greve-Gymnasium Malchin  
Abschluss: Abitur (1,7)

### Hochschulausbildung

2007-2013 Studium der Humanmedizin  
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
08/2009 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
10/2013 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
10/2013 Erhalt der Approbation

### Weiterer Werdegang

07-10/2007 Allg. Grundausbildung der Bundeswehr;  
Sanitätslehrregiment Feldkirchen  
12/2013- 03/2014 Postuniversitäre modulare Ausbildung München  
seit 03/2014 Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz  
Fachabteilung: Psychiatrie

### Wissenschaftliche Tätigkeiten

Wintersemester 2010 Wissenschaftliche Hilfskraft  
Institut für Anatomie, CAU Kiel  
seit 06/2011 Doktorandin  
Klinik für Neuropädiatrie, UKSH, Campus Kiel



## Veröffentlichungen

- Abstract:
  - Jana Bandowski, A van Baalen, U Stephani (2013) German-wide survey on the management of status epilepticus in infancy. *Neuropediatrics* 44: 116
- Originalarbeit:
  - A. van Baalen, T. Hoppen, J. Bandowski, A. Rohr (2014) Management des Status epilepticus im Kindesalter. *Z Epileptol* 27: 126-131

## **10. Erklärung**

„Ich, Jana Stoll, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst habe, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“