

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin II
(Komm. Direktor: PD Dr. med. Andreas van Baalen)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Eine retrospektive, monozentrische, epidemiologische
Beobachtungsstudie zum Vergleich von Spektrum, Evolution und
klinischer Korrelation zerebraler Magnetresonanztomographie
(MRT) bei Kindern mit
Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIREs)**

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

vorgelegt von
Darinka Moreno-Brauer
aus Los Mochis, Mexiko

Kiel 2024

1. Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. Andreas van Baalen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
II

2. Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. Sarah von Spiczak Brzezinski, Klinik für Neuropädiatrie,
Norddeutsches Epilepsiezentrum für Kinder u. Jugendliche, DRK-Landesverband Schleswig-
Holstein e.V.

Tag der mündlichen Prüfung: 28.11.2025

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 09.05.2025

gez.: (Prof. Dr. Paul-Martin Holterhus)

(Priv. Doz. Dr. Andreas van Baalen)

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES).....	1
1.2	MRT-Diagnostik bei FIRES.....	2
1.3	Komatherapie bei FIRES	3
1.4	Fragestellung, Zielsetzung und wissenschaftlicher Zweck der Untersuchung	5
2	MATERIAL UND METHODEN	6
2.1	Ethikvotum	6
2.2	Datenerhebung	6
2.3	Datenschutz /Aufklärung der Patient*innen	6
2.4	Einschlusskriterien FIRES-Kohorte	7
2.5	Untersuchungsvariablen	7
2.6	Statistische Analyse mit SPSS Statistics	9
2.6.1	Hypothesen.....	10
2.6.2	Einfache Häufigkeiten und statistische Maßzahlen.....	10
2.6.3	Chi-Quadrat-Test und der exakte Test nach Fisher.....	11
3	ERGEBNISSE	12
3.1	Ergebnisübersicht	12
3.2	Demographische Daten und Krankheitsbeginn.....	15
3.3	MRT-Befunde während der akuten Phase	15
3.4	MRT-Befunde während der chronischen Phase.....	15
3.5	Lokalisation der MRT-Befunde während des gesamten klinischen Verlaufs.....	17
3.6	Komatherapie	20
3.7	Hirnatrophie	20
3.8	Funktionelles Outcome	24
3.9	Der Verlauf und die Progression der Hirnatrophie und das funktionelle Outcome .	24
3.10	Explorative Datenanalyse.....	26
4	DISKUSSION	29
4.1	Epidemiologie	29

4.2	MRT-Diagnostik	29
4.2.1	Akute Phase	29
4.2.2	Chronische Phase	30
4.3	Komatherapie	30
4.4	Hirnatrophie	31
4.4.1	Beginn	31
4.4.2	Lokalisation	31
4.4.3	Progression trotz stabilen chronischen Verlaufs	32
4.5	Outcome	32
4.6	Komatherapie, Hirnatrophie und funktionelles Outcome	33
4.7	Limitationen	34
4.8	Schlussfolgerung	34
5	ZUSAMMENFASSUNG	35
6	LITERATURVERZEICHNIS	37
7	Abbildungsverzeichnis	41
8	Tabellenverzeichnis	42
9	Abkürzungsverzeichnis.....	43
10	ANHANG	44
10.1	Votum der Ethik-Kommission	44
10.2	Patienteninformationsblatt	45
11	DANKSAGUNG	50

1 EINLEITUNG

1.1 *Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES)*

Nach neuester Definition ist das „Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome“ (FIRES) ein Subtyp des „New-Onset Refractory Status Epilepticus“ (NORSE) und ein seltenes epileptisches Syndrom, das sowohl bei gesunden Kindern als auch bei Erwachsenen auftreten kann (Hirsch et al. 2018). Ihre Ätiologie und Pathogenese ist zurzeit unbekannt (van Baalen et al. 2010). Laut einer prospektiven bundesweiten deutschen Krankenhauserhebung wurde die jährliche Inzidenz bei Kindern und Jugendlichen auf 1/1.000.000 und die Prävalenz auf 1/100.000 geschätzt (van Baalen et al. 2012). Aufgrund fehlender Biomarker wird FIRES wahrscheinlich entweder unter- oder fehldiagnostiziert, sodass die Prävalenz und Inzidenz aller Wahrscheinlichkeit nach höher liegen. Betroffene Kinder sind zu Beginn der epileptischen Anfälle zwischen zwei und 17 Jahre alt und es liegt eine männliche Prädominanz vor (van Baalen et al. 2017).

Das Krankheitsbild ist charakterisiert durch eine prodromale Phase mit einer fieberhaften Infektion, die einem refraktären Status epilepticus (RSE) zwei Wochen bis 24 Stunden vorausgeht (Hirsch et al. 2018). Während der akuten Phase sind die epileptischen Anfälle anfänglich überwiegend fokal oder sekundär generalisiert und gehen schnell in einen suprarefraktären Status epilepticus (SRSE) über (Serino et al. 2019), d.h. der Status epilepticus persistiert über 24 Stunden trotz Beginn einer Komatherapie. Die nachfolgende chronische Phase ist gekennzeichnet durch eine refraktäre Epilepsie mit seltenen anfallsfreien Intervallen (van Baalen et al. 2010, Caraballo et al. 2013, Serino et al. 2019).

Aufgrund der unbekannten Ursache dieser Krankheit sowie durch das Fehlen von Biomarkern basiert die Diagnose auf dem Ausschlussprinzip (van Baalen et al. 2017), infolgedessen sind umfangreiche Untersuchungen erforderlich. Infektionen des zentralen Nervensystems, Autoimmun- und Stoffwechselerkrankungen sowie toxische oder genetische Ursachen, die ursächlich behandelt werden können, müssen ausgeschlossen werden (Byler et al. 2014). Ein wichtiges diagnostisches Instrument ist daher u.a. die Magnetresonanztomographie (MRT). Jedoch sind die ersten MRT-Befunde überwiegend normal bei FIRES. MRT-Befunde während der ersten Wochen können aufgrund der dauerhaften epileptischen Aktivität Abnormalitäten im Temporallappen, der Insula oder den Basalganglien aufweisen (van Baalen et al. 2010, Kramer et al. 2011, Byler et al. 2014).

Spezifische Therapiemöglichkeiten für FIRES sind zurzeit nicht bekannt. Die Therapieresistenz gegenüber konventionellen anfallssupprimierenden Medikamenten führt dazu, dass zu Beginn der Erkrankung eine kontinuierliche Gabe von Anästhetika, wie z.B. mit hochdosierten Barbituraten, als Komatherapie am häufigsten angewendet wird (Caraballo et al. 2013, van Baalen et al. 2017). Weitere beschriebene Therapien zu Krankheitsbeginn sind eine ketogene Diät sowie eine Cannabidiol-Therapie, die in einigen Fällen erfolgreich gewesen sind (Nabbout et al. 2010, Gofshteyn et al. 2017, van Baalen et al. 2017, Gaspard et al. 2018).

Das Outcome ist für die Kinder überwiegend schlecht. Die Mortalitätsrate schwankt zwischen 11% und 27% (Kramer et al. 2005, Lin et al. 2017, van Baalen et al. 2017). Die wenigsten überleben ohne neurologische Folgen und Kinder mit normalem kognitivem Niveau sind häufig lernbehindert (Kramer et al. 2005). Die meisten leiden unter einer milden bis starken geistigen Behinderung (Kramer et al. 2005). Eine vollständige Genesung ist für FIRES Patient*innen ungewöhnlich.

1.2 MRT-Diagnostik bei FIRES

Ein wichtiges Diagnoseverfahren nicht nur zu Beginn der Erkrankung, wie bereits erwähnt, sondern auch während des gesamten Verlaufs von FIRES ist die zerebrale Magnetresonanztomographie (van Baalen et al. 2017). Zur Beginn dient die MRT-Untersuchung der Klärung der Ursache und ermöglicht die frühzeitige Erkennung von Veränderungen im Gehirn als Folge der Anfallsaktivität (Giovannini et al. 2018). Zerebrale MRT-Abnormalitäten bei FIRES Patient*innen wurden in der Literatur häufig beschrieben. Diese Studien beschränkten sich aber häufig nur auf kleine Gruppen.

Durch langanhaltende epileptische Anfälle oder Status epilepticus (SE) wurden temporäre MRT-Signaländerungen beobachtet (Tan 2018, Culleton et al. 2019). Die epileptischen Anfälle verursachen eine Funktionsstörung der Na/Ka-ATPase der Zellen und löst ein zelluläres Ödem aus, welches dann zu einer gestörten Permeabilität und einem erhöhten Wassergehalt führt (Culleton et al. 2019). Diese Veränderungen konnten als erhöhte Signalintensität in mehreren zerebralen MRT-Sequenzen beobachtet werden (Culleton et al. 2019).

Die üblichen zerebralen MRT-Sequenzen, die in den meisten Studien bei FIRES beschrieben wurden, sind die diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI), T2-gewichtete-“fluid-attenuated inversion recovery“ Bildgebung (T2/FLAIR) und kontrastverstärkte T1-gewichtete Bildgebung (van Baalen et al. 2017, Giovannini et al. 2018, Kim et al. 2020).

Diese Diffusionsfähigkeit kann durch die DWI-Sequenz verfolgt werden. Beim SE sind das spezifische Verteilungsmuster der Diffusionsstörungen sowie die klinischen Informationen wichtig für die Differentialdiagnose (Kukuk et al. 2017).

Durch die T2-gewichtete Sequenz werden z.B. Läsionen mit entzündlichem Ödem durch die dadurch entstehende verlängerte T2-Relaxationszeit erkannt (Lukas and Sailer 2015). FLAIR-Bildgebung mit einer stark T2-gewichteten Sequenz visualisieren Läsionen wie zum Beispiel Subarachnoidalblutungen oder Meningitis (Saranathan et al. 2017).

In den bisherigen FIRES-Studien sind die Zeitpunkte, zu denen die MRT-Untersuchungen gemacht worden sind, entweder nicht erwähnt, oder je nach Studie unterschiedlichen Phasen zugeordnet worden. Der akuten Phase wurden die MRT-Erstbefunde zusammen mit den MRT-Befunden bis zum Ende des SE zugeordnet. Der chronischen Phase wurden alle MRT-Befunde zugeordnet, die nach dem SE gemacht worden sind.

Die ersten MRT-Befunde, die direkt am Anfang der Erkrankung erhoben wurden, sind in der Literatur sehr häufig (zwischen 41-61% der Kinder) ohne Abnormalitäten beschrieben worden (Howell et al. 2012, Caraballo et al. 2013, van Baalen et al. 2017, Culleton et al. 2019). Die häufigsten abnormalen MRT-Befunde in der akuten Phase zeigten bitemporale Signalveränderungen wie zum Beispiel im Hippocampus, in der Insula, im Thalamus, in der Amygdala sowie in den Basalkernen oder diffuse kortikale Ödeme (van Baalen et al. 2010, Howell et al. 2012, Caraballo et al. 2013, Culleton et al. 2019). Normale MRT-Befunde wurden in der chronischen Phase selten beobachtet (Howell et al. 2012). In der chronischen Phase zeigte sich häufig eine generalisierte Atrophie (van Baalen et al. 2010, Caraballo et al. 2013). Eine Hippocampus-Atrophie sowie reversible MRT-Befunde wurden selten bei FIRES beobachtet. Nur in einzelnen Fällen wurden die zerebralen MRT-Bilder sowohl während der akuten als auch während der chronischen Phase als normal befundet (Culleton et al. 2019).

1.3 Komatherapie bei FIRES

Die Therapie von FIRES stellt eine große Herausforderung dar, da bislang keine wirksame Behandlungsmethode verfügbar ist. Die jetzigen Studien zur Behandlung von FIRES sind meist aufgrund der kleinen Patientengruppen nicht aussagekräftig und systematische Studien fehlen. FIRES-Patient*innen weisen eine Therapieresistenz gegenüber anfalls-supprimierenden Medikamenten auf (van Baalen et al. 2017, Serino et al. 2019). Aufgrund der therapieresistenten, außergewöhnlich hohen epileptischen Aktivität ist hier meist die Komatherapie mit Anästhetika erforderlich.

Eine Komatherapie wird empfohlen als Standardbehandlung des SRSE (Santamarina et al. 2017, van Baalen et al. 2017, Serino et al. 2019). Das Ziel der Komatherapie ist, die kritischen klinischen oder elektrographischen epileptischen Anfälle zu unterdrücken oder ein „Burst-Suppression“ Muster zu erlangen (Santamarina et al. 2017). Angesichts der potenziellen unerwünschten Wirkungen einer langen Anästhetika-Behandlung ist die Nutzung einer Komatherapie umstritten.

Eine Form der Komatherapie, die „Burst-suppression“ Komatherapie (BSC), wurde mit einem schlechten kognitiven Level nach der Behandlung in Verbindung gebracht. Allerdings kann dies auch das Ergebnis eines fortschreitenden Krankheitsprozesses sein (Kramer et al. 2011a). Kramer et al. beschrieb jedoch, dass eine lang anhaltende BSC nicht die Ursache für eine erhöhte Sterblichkeitsrate war (Kramer et al. 2011a).

Die oben genannte Problematik umfasst sowohl die Dauer der Komatherapie als auch die unterschiedlichen Anästhetika. Zu den bevorzugten Anästhetika gehören Midazolam und Barbiturate wie Phenobarbital und Thiopental (Kramer et al. 2011a, Bellante et al. 2016, van Baalen et al. 2017). Barbiturate allgemein zeigen die meisten Nebenwirkungen und haben eine sehr lange Halbwertszeit im Vergleich zu anderen Anästhetika (Bellante et al. 2016). Patient*innen, die mit Barbituraten behandelt wurden, mussten laut einer Studie länger maschinell beatmet werden als Patient*innen, die mit Midazolam behandelt wurden (Bellante et al. 2016). Eine weitere Nebenwirkung der Barbiturate besteht in ihrer ausgeprägten kardiovaskulären Dämpfung, welche zu einer Hypotonie und verminderter Hirnperfusion führen und möglicherweise die Anfallsaktivität verstärken kann (Nabbout et al. 2011, Kramer et al. 2011a, Bellante et al. 2016).

1.4 Fragestellung, Zielsetzung und wissenschaftlicher Zweck der Untersuchung

Bisher wurden meistens in kleineren Fallserien die unterschiedlichen zerebralen MRT-Befunde und speziell die MRT-Abnormalitäten im Verlauf von FIRES beschrieben. Culleton et al. betonte die Wichtigkeit der Erkennung von MRT-Mustern, um möglicherweise die zeitaufwendige Diagnose zu erleichtern und daraus folgend das Outcome der Patient*innen zu verbessern (Culleton et al. 2019). Durch die Erkennung eines bestimmten MRT-Musters, eventuell im Zusammenhang mit dem klinischen Verlauf von FIRES, gäbe es die Möglichkeit, eine zielgerichtete und frühzeitige Therapie anzuwenden (Culleton et al. 2019). Eine erkennbare Prognose mit Hilfe der MRT-Befunde wäre für die Ärzte und Ärztinnen außerdem hilfreich, um die Therapie zu steuern und die Eltern zu beraten.

Daher soll in der vorliegenden Dissertation das Spektrum, die Evolution und die klinische Korrelation von zerebralen MRT-Befunden in einer der größten pädiatrischen Fallserie von FIRES untersucht werden. Hiermit soll herausgefunden werden, ob es diagnostische, progressive und prognostische MRT-Befunde gibt, insbesondere ob es einen Zusammenhang zwischen der Komatherapie und MRT-Abnormalitäten sowie zwischen MRT-Abnormalitäten und Outcome gibt.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Ethikvotum

Der Ethikantrag wurde vor Durchführung der Studie gestellt. Die Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel erteilte am 5. Mai 2020 das positive Ethikvotum (AZ D 470/20, siehe Anhang 7.1).

2.2 Datenerhebung

Die Daten der 31 Kinder mit FIRES wurden in der Abteilung Klinik für Kinder- und Jugendmedizin II des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH) retrospektiv erhoben. Die Auswertung erfolgte in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin II sowie in der Klinik der Radiologie und Neuroradiologie im UKSH.

2.3 Datenschutz /Aufklärung der Patient*innen

Entsprechend dem Verzeichnis von Verarbeitungstätigkeiten Artikel 30 Abs. 1 der Datenschutz-Grundverordnung wurden zum Schutz der Kinder mit FIRES folgende Schritte vorgenommen: Nur die Doktorandin, dem Studienleiter und Herrn Dr. Johannes Hensler aus der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie im UKSH war es möglich, die Daten auf den Namen zurückzuführen. Herr PD Dr. Andreas van Baalen leitete die Studie. Die Patientendatensätze wurden mit einer Nummer pseudonymisiert. Hier war nur eine Verfolgung der Patientennamen mit einer Zuordnungsliste möglich. Personenbezogene Daten der Patient*innen wurden nicht eingespeichert wie z.B. Name, Patienten- oder jeweilige Fallnummern, Geburtsdaten, Anschriften, Telefonnummern oder E-Mail-Adressen. Eine schriftliche Einwilligungserklärung der Patient*innen oder der Erziehungsberechtigten lag vor (siehe Anhang 7.2). Mit der Einwilligungserklärung entbanden die Patient*innen den Studienleiter von der ärztlichen Schweigepflicht, sodass die Doktorandin die Patienteninformationen sichten und analysieren durfte. Die Daten wurden ausschließlich am UKSH in Kiel ausgewertet. Frau Darinka Moreno-Brauer, Herr PD Dr. Andreas van Baalen und Herr Dr. Johannes Hensler waren die auswertenden Personen.

2.4 *Einschlusskriterien FIRES-Kohorte*

Die Einschlusskriterien beziehen sich auf die von van Baalen et al. 2012 publizierten Kriterien (van Baalen et al. 2012):

- zuvor gesunde Kinder mit einer normalen psychomotorischen Entwicklung
- Kinder mit einer akuten und fieberhaften Erkrankung 2-28 Tage vor dem Einsetzen wiederkehrender epileptischen Anfälle oder eines SE
- ohne Nachweis von Infektionserregern im Liquor

2.5 *Untersuchungsvariablen*

Die FIRES-Patient*innen wurden auf folgende Untersuchungsvariablen analysiert: Geschlecht, Alter bei Manifestation des SE, SE-Symptome, Dauer des SE, Komatherapie, funktionelles Outcome, Letalität und MRT-Befunde während der akuten und der chronischen Phase.

Der klinische Verlauf wurde in zwei Phasen unterteilt: die akute und chronische Phase. Die akute Phase wurde definiert als der Zeitraum vom ersten epileptischen Anfall bis zum Ende des SE oder deutliche Reduktion der Anfallsfrequenz, so dass keine Komatherapie mehr erforderlich war. Die chronische Phase wurde definiert als der anschließende Follow-up-Zeitraum.

Es wurden MRT-Untersuchungen des Gehirns zu verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt, sowohl in der akuten Phase unmittelbar nach dem Auftreten der epileptischen Anfälle als auch in der chronischen Phase. Die MRT-Bilder wurden entweder in unserer Klinik für Kinder- und Jugendmedizin II durchgeführt oder von externen Einrichtungen zur Mitbeurteilung zugesendet. Dr. Johannes Hensler als Neuroradiologe überprüfte alle Bilder.

Das funktionelle Outcome im Follow-up-Intervall wurde als 1) gutes Outcome oder 2) schlechtes Outcome kategorisiert. Kinder mit einem guten Outcome kehrten entweder zu ihrem Ausgangszustand zurück, hatten einen IQ > 80 (Glasgow Outcome Score 4–5, siehe Tabelle 1) oder zeigten eine unvollständige Genesung mit nur leichter Restbehinderung (modifizierte Rankin-Skala 0–3, siehe Tabelle 2) (Jennett and Bond 1975, Swieten et al. 1988). Darunter waren auch Kinder mit Aphasie, die nicht aus einer schweren Behinderung resultierte. Kinder mit einem schlechten Outcome hatten entweder eine schwere Behinderung, einen persistierenden vegetativen Status oder Stupor, einen IQ <80 (Glasgow Outcome Score 1–3,

siehe Tabelle 1) oder waren im klinischen Verlauf verstorben (modifizierte Rankin-Skala 4–6, siehe Tabelle 2) (Jennett and Bond 1975, Swieten et al. 1988).

Glasgow Outcome Score (GOS)	Erläuterung	
1	Tod	
2	Persistierender vegetativer Zustand	Pat. bleibt reaktionslos und eine höhere kognitive Befähigung ist nicht gegeben.
3	Schwere Behinderung	Pat. bei Bewusstsein, jedoch mit schweren körperlichen oder geistigen Behinderungen. Pat. braucht tägliche Unterstützung.
4	Mäßige Behinderung	Pat. ist es möglich, ohne weitere Hilfe ein unabhängiges Leben zu führen. Das Arbeitsleben ist eingeschränkt.
5	Geringe Behinderung	Pat. führt ein normales Leben mit neurologischen Defiziten, und den damit verbundenen Einschränkungen.

Tabelle 1: Glasgow Outcome Score (GOS) (Jennett and Bond 1975)

Modifizierte Rankin-Skala (mRS)	Erläuterung
0	Pat. hat keine Symptome.
1	Pat. hat trotz Symptomen keine signifikante Behinderung. Pat. kann alltägliche Aufgaben erledigen.
2	Pat. hat eine leichte Behinderung. Pat. ist es unmöglich, vergangene Aktivitäten auszuführen, ist jedoch auf keine Hilfe angewiesen.
3	Pat. hat eine mittelschwere Behinderung und braucht etwas Hilfe. Das Gehen ist ohne Hilfe möglich.
4	Pat. hat eine höhergradige mittelschwere Behinderung. Pat. kann nicht laufen und braucht Hilfe bei der eigenen Pflege.
5	Pat. hat eine schwere Behinderung. Pat. ist pflegebedürftig, bettlägerig und braucht Aufmerksamkeit.
6	Tod

Tabelle 2: Modifizierte Rankin-Skala (mRS) (Swieten et al. 1988)

2.6 Statistische Analyse mit SPSS Statistics

Bei dieser Studie handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive, beobachtende, epidemiologische Studie. Vor Anfang der Studie gab es eine statistische Beratung durch das IMIS der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel. Die Daten wurden mit dem Statistikprogramm SPSS Statistics (Version 27, IBM) verglichen. Mit Hilfe dieses Programms wurden Maßzahlen berechnet und Häufigkeiten bestimmt. Zum Vergleichen von Hypothesen wurde der Chi-Quadrat-Test und der exakte Test nach Fisher genutzt. Die Ergebnisse wurden als nominell signifikant betrachtet, wenn der p-Wert $< 0,05$ betrug. Die p-Werte wurden für Mehrfachtests mit der Bonferroni-Methode angepasst. Die Fehlermöglichkeiten beschränkten sich auf Datenerhebung- und -auswertung oder auch sogenannte Entdeckungsbias.

2.6.1 Hypothesen

Folgende Hypothesen wurden geprüft:

Die 1. Nullhypothese: Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Anwendung einer Komatherapie und den MRT-Gehirn-Abnormalitäten der FIRES-Patient*innen.

Die 1. Alternativhypothese: Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Anwendung einer Komatherapie und den MRT-Gehirn-Abnormalitäten der FIRES-Patient*innen.

Die 2. Nullhypothese: Es besteht kein Zusammenhang zwischen den MRT-Gehirn-Abnormalitäten der FIRES-Patient*innen und ihrem Outcome.

Die 2. Alternativhypothese: Es besteht ein Zusammenhang zwischen den MRT-Gehirn-Abnormalitäten der FIRES-Patient*innen und ihrem Outcome.

Hier sollten die speziellen Variablen genannt werden, die zur Beeinflussung beitragen, wenn dies der Fall war.

2.6.2 Einfache Häufigkeiten und statistische Maßzahlen

Einfache Häufigkeiten wurden für die qualitativen Merkmale berechnet. Hier wurde zwischen absoluter und relativer Häufigkeit differenziert. Die prozentualen Ergebnisse gehören zu den relativen Häufigkeiten. Die gültigen Prozentzahlen wurden in Tabelle 3 notiert. Bei der letzteren Berechnung wurden nur gültige Zahlen einbezogen und fehlende Werte wurden hier nicht berücksichtigt, dafür aber als „unbekannt“ angegeben.

Die Häufigkeiten wurden in dieser Studie für folgende Variablen berechnet: Geschlecht, SE-Anfallsform, Komatherapie, Thiopental-Komatherapie, funktionelles Outcome.

Statistische Maßzahlen wurden für die quantitativen Merkmale berechnet. Hierbei wurde zwischen Lagemaßen unterschieden. Als Lagemaß wurde der Median, das Minimum und das Maximum berechnet, da hier von nicht parametrisch verteilten Daten ausgegangen werden konnte. Diese statistischen Maßzahlen wurden für folgende Variablen dieser Studie berechnet: Alter bei Manifestation des SE, Dauer des SE in der akuten Phase und Beginn der Komatherapie.

2.6.3 Chi-Quadrat-Test und der exakte Test nach Fisher

Der Chi-Quadrat-Test wurde hier bei dichotomen Variablen (z.B. Komatherapie: ja oder nein) verwendet. Eine Voraussetzung ist, die für die Anwendung des Chi-Quadrat-Tests erfüllt sein muss, dass die erwarteten Häufigkeiten in jeder Zelle mindestens fünf oder bei dichotomen Outcomes in jeder Zelle zehn sein müssen. Sobald diese Voraussetzung hier nicht erfüllt wurde, wurde hier der exakte Test nach Fisher angewandt. Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests wurden folgende Variablen der FIRES-Kohorte verglichen: Outcome und die einzelnen MRT-Gehirn-Abnormalitäten, Hippocampus-Signaländerungen und die globale Atrophie.

Bei folgenden Variablen wurde der exakte Test nach Fisher verwendet: Komatherapie, Outcome und MRT-Gehirn-Abnormalitäten sowie die einzelnen MRT-Abnormalitäten: Gehirnatrophie, T2/FLAIR-Signaländerungen, Diffusionsstörung/zytotoxisches Ödem, Insel-Beteiligung, Thalamus-Beteiligung und Hippocampus-Atrophie.

3 ERGEBNISSE

3.1 Ergebnisübersicht

Demographische Daten, klinische Befunde, Informationen zur Komatherapie und klinischem Outcome der 31 Kinder mit FIRES wurden in Tabelle 3 zusammengefasst.

Alter, Median (Spannweite)	6 Jahre (2-15)
Männlich, n (%)	18 (58,1)
Weiblich, n (%)	13 (41,9)
Status epilepticus Anfallsform, n (%)	
Generalisiert tonisch-klonisch	12 (38,7)
Fokal	8 (25,8)
Nonkonvulsive Status	1 (3,2)
Fokal-sekundär generalisiert tonisch	4 (12,9)
Unklassifiziert	6 (19,4)
Dauer des Status epilepticus, Median (Spannweite)	14,5 Tage (29 Minuten-153 Tage)
Anwendung einer Komatherapie, n (%)	24 (77,4)
Anwendung von Thiopental, n (%)	16 (51,6)
Beginn der Komatherapie in Tagen, Median (Spannweite)	1 (1-14)
Funktionelles Outcome, n (%)	
Gutes Outcome (mRS ¹ 0-3, GOS ² 4-5)	12 (38,7)
Schlechtes Outcome (mRS ¹ 4-6, GOS ² 1-3)	19 (61,3)
Tod, n (%)	8 (25,8)
¹ mRS, modifizierte Rankin-Skala ² GOS, Glasgow Outcome Score	

Tabelle 3: Klinische Merkmale von 31 Kindern mit FIRES

Die Anzahl der MRT-Untersuchungen und die Zeitpunkte, zu dem diese Untersuchungen durchgeführt wurden, variierten von Patient*in zu Patient*in. Die Zeitpunkte der MRT-Befunde wurden der akuten oder der chronischen Phase zugeordnet. Die MRT-Befunde sind in Abbildung 1 und Tabelle 4 zusammengefasst.

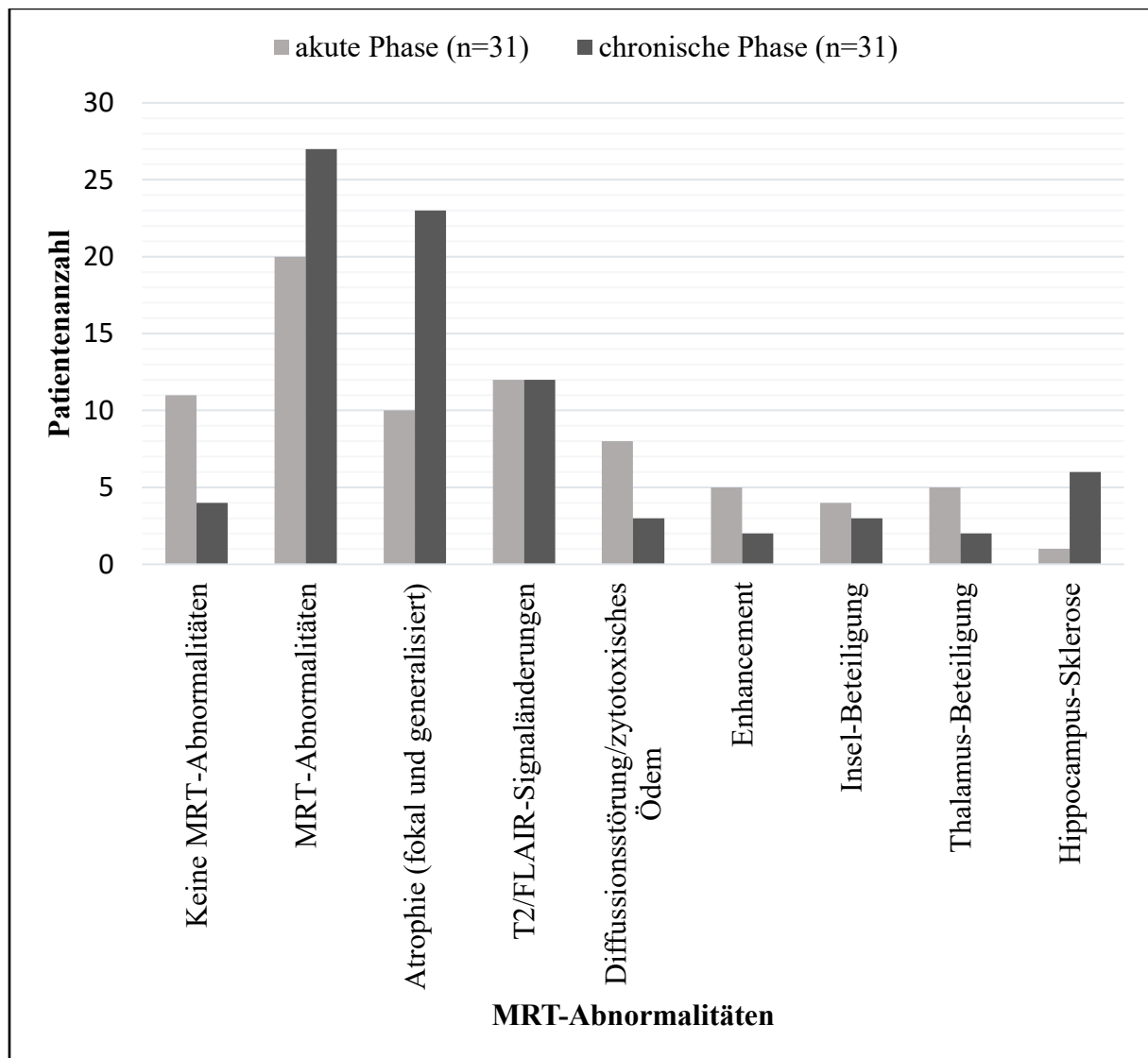


Abbildung 1: Anzahl der MRT-Befunde während der akuten und chronischen Phase von FIRES

	Akute und chronische Phase^{1,2}	Akute Phase³	Chronische Phase⁴
Keine MRT-Abnormalitäten	3	11	4
MRT-Abnormalitäten	28	20	27
Diffusionsstörung/zytotoxisches Ödem	12	8	3
Enhancement	7	5	2
T2/FLAIR-Signaländerungen	20	12	12
Hippocampus-Signaländerung	14	11	9
Amygdala-Signaländerung	4	2	2
Atrophie (fokal und generalisiert)	23	10	23
Hippocampus-Atrophie	10	2	8
Hippocampus-Atrophie ohne initiale Diffusionsstörung	5	0	5
Hippocampus-Sklerose	7	1	6
Generalisierte Atrophie	18	8	18
Atrophie, MRT-Erstnachweis (fokal und generalisiert)	23	10	13
Hippocampus-Atrophie, MRT- Erstnachweis	5	1	4
Fokale Atrophie, MRT- Erstnachweis	8	2	6
Generalisierte Atrophie, MRT- Erstnachweis	15	8	7
Insel-Beteiligung	8	4	3
Thalamus-Beteiligung	8	5	2
¹ Anzahl der Kinder während der akuten und chronischen Phase ² Alle MRT-Befunde während des klinischen Verlaufs ³ Anzahl der Kinder während der akuten Phase ⁴ Anzahl der Kinder während der chronischen Phase			

Tabelle 4: Anzahl der MRT-Befunde während der akuten und chronischen Phase

3.2 Demographische Daten und Krankheitsbeginn

Es wurden insgesamt 31 Kinder mit FIRES untersucht, 13 Mädchen (41,9%) und 18 Jungen (58,1%). Bei allen FIRES-Patient*innen war das Alter bei Manifestation angegeben. Der Median war 6 Jahre, das Minimum 2 Jahre und das Maximum 15 Jahre. Die SE-Dauer war bei 30 (96,8%) der Kinder bekannt. Der Median war 14,5 Tage, das Minimum 29 Minuten und das Maximum 153 Tagen. Bei der Mehrheit der FIRES-Patient*innen (25 Kinder, 80,6%) war die SE-Anfallsform bekannt. Die häufigste Anfallsform war der generalisierte tonisch-klonische Anfall bei 12 der Kinder (38,7%).

3.3 MRT-Befunde während der akuten Phase

Bei allen 31 Kindern gab es MRT-Daten während der akuten Phase. Während der akuten und chronischen Phase hatten 3 Kinder (9,7%) normale MRT-Befunde trotz RSE und Komatherapie bei 2 dieser Kinder. Die initialen MRT-Befunde waren bei 17 Kindern (54,8 %) normal. Allerdings entwickelten 9 von ihnen (29,0 %) während der weiteren akuten Phase MRT-Abnormalitäten.

Insgesamt entwickelten 20 Kinder (64,5%) MRT-Abnormalitäten während der akuten Phase. Die häufigsten MRT-Befunde in dieser Phase waren T2/FLAIR-Signaländerungen bei 12 Kindern (38,7 %) und Signaländerungen des Hippocampus bei 11 Kindern (35,5 %). Die Hippocampus-Signaländerungen waren bei 5 Kindern (16,1 %) reversibel. Hirnatrophie war der zweithäufigste MRT-Befund während der akuten Phase (10 Kinder, 32,3 %), wobei 2 Kinder (6,5 %) eine fokale Atrophie und 8 (25,8 %) eine generalisierte Hirnatrophie (Abbildung 1) entwickelten. Zeitlich betrachtet wurde die früheste Hirnatrophie bereits 9 Tage nach Krankheitsbeginn beobachtet. Bei 13 Kindern (41,9 %) kam es im ersten Monat nach dem ersten epileptischen Anfall zu einer Hirnatrophie.

Andere MRT-Befunde während der akuten Phase waren Diffusionsstörungen und zytotoxische Ödeme bei 8 Kindern (25,8%), Enhancement bei 5 Kindern (16,1%), Insel-Beteiligung bei 4 Kindern (12,9%), und Thalamus-Beteiligung bei 5 Kindern (16,1%).

3.4 MRT-Befunde während der chronischen Phase

Bei allen 31 Patient*innen gab es MRT-Daten während der chronischen Phase. Der häufigste MRT-Befund während der chronischen Phase war eine Hirnatrophie, die bei 23 Kindern (74,2 %) beobachtet wurde. Bei 6 von ihnen (26,1%) wurde zunächst in der chronischen Phase

eine fokale Atrophie festgestellt, die sich dann zu einer generalisierten Hirnatrophie entwickelte. Insgesamt entwickelten 18 Kinder (58 %) eine generalisierte Hirnatrophie. Der zweithäufigste radiologische Befund während der chronischen Phase war T2/FLAIR-Signaländerungen, die 12 Kinder (38,7 %) betrafen und bei der Hälfte von ihnen während der akuten Phase nicht auftraten. Am häufigsten traten T2/FLAIR-Signaländerungen am Hippocampus auf, die 9 Kinder (29 %) betrafen. Abbildung 2 zeigt beispielhaft den chronologischen Verlauf der zerebralen MRT-Befunde eines der untersuchten Kinder dieser Arbeit.

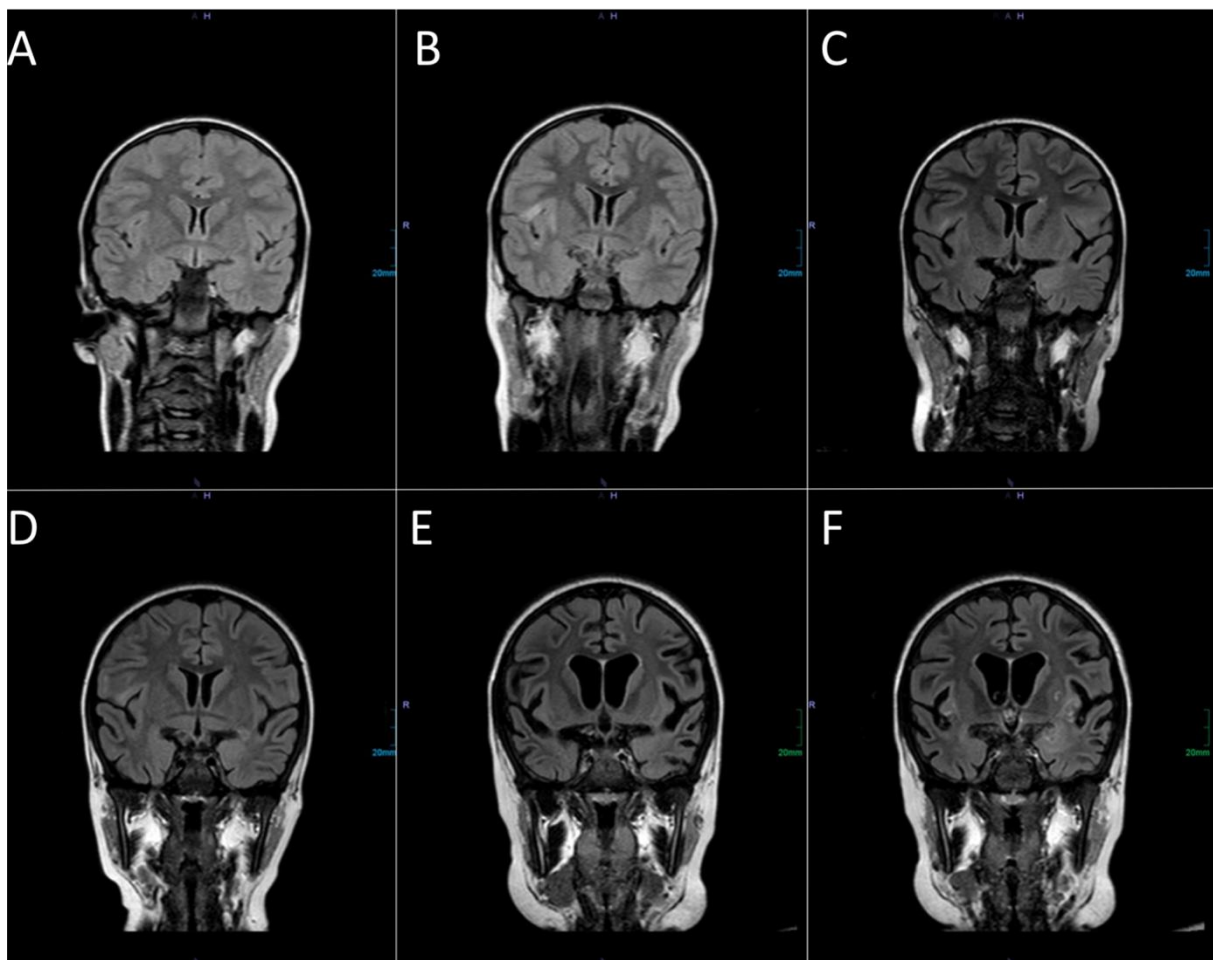


Abbildung 2: T2w-FLAIR koronare MRT (Philips Achieva 3T, TE 160, TR 12000) eines 7-jährigen Mädchens mit FIRES. A: Beginn, B: 10. Tag, C: 23. Tag, D: 39. Tag, E: 6. Monat und F: 11. Monat mit einer schweren generalisierten Atrophie, beginnend 10 Tage nach Diagnose und konstant bleibend nach dem 6. Monat.

3.5 Lokalisation der MRT-Befunde während des gesamten klinischen Verlaufs

Die Anzahl der Kinder mit unterschiedlichen MRT-Befunden und deren jeweiligen Lokalisationen während des gesamten klinischen Verlaufs sind in der Tabelle 5 aufgeführt. Die häufigste Beobachtung war eine generalisierte Atrophie bei 18 Kindern (58 %). Die zweithäufigste Lokalisation von MRT-Abnormalitäten war der Hippocampus, wo die größte Anzahl von Kindern mit T2/FLAIR-Veränderungen (11 Kinder, 35,5 %), Ödeme (7 Kinder, 22,6 %) und Diffusionsstörungen (5 Kinder, 16,1 %) sowie eine Atrophie (10 Kinder, 32,3 %) beobachtet wurden.

	Atrophie	Diffusions- störung, zytotoxisches Ödem	Ödem	T2/FLAIR- Signaländerun- gen	Enhance- ment
Linke Großhirn- hemisphäre	3	1	1	1	0
Rechte Großhirn- hemisphäre	4	2	1	1	0
Hippocampus	10	5	7	11	0
Insula	0	0	4	4	1
Capsula externa	0	0	0	1	0
Kleinhirn	3	0	2	2	0
Weißer Substanz/ Marklager	4	1	0	2	0
Basalganglien¹	2	3	1	3	2
¹ Ncl. Caudatus, Ncl. Lentiformis, Putamen, Globus pallidus					

Tabelle 5: Lokalisation der MRT-Befunde und Anzahl der Kinder während des gesamten klinischen Verlaufs

	Atrophie	Diffusions- störung, zytotoxisches Ödem	Ödem	T2/FLAIR- Signaländerun- gen	Enhance- ment
Thalamus	1	5	3	5	2
Graue Substanz	3	2	2	1	0
Frontallappen	1	3	3	5	1
Okzipitallappen	0	3	1	3	2
Temporallappen	2	4	2	7	2
Parietallappen	0	2	1	2	1
Corpus callosum	2	1	0	2	0
Amygdala	3	1	2	3	0
Capsula interna	0	0	0	1	0
Periventrikuläre Region	0	0	0	0	0
Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media	1	0	0	0	0
Fornix	1	0	0	1	0
Hirnstamm	1	0	0	0	0

Tabelle 5 (Fortsetzung): Lokalisation der MRT-Befunde und Anzahl der Kinder während des gesamten klinischen Verlaufs

	Atrophie	Diffusions- störung, zytotoxisches Ödem	Ödem	T2/FLAIR- Signaländerun- gen	Enhance- ment
Undefinierte Atrophie	3	0	0	0	0
Generalisierte Atrophie	18	0	0	0	0
Leptomeningeal	0	0	0	1	3
Glandula pinealis	0	0	0	0	1

Tabelle 5 (Fortsetzung): Lokalisation der MRT-Befunde und Anzahl der Kinder während des gesamten klinischen Verlaufs

3.6 Komatherapie

Bei 28 Kindern (90,3%) war bekannt, ob eine Komatherapie durchgeführt worden war. Davon wurden bei 24 der Kinder (77,4%) eine Komatherapie durchgeführt und bei 16 Kinder (51,6%) erfolgte die Komatherapie mit Thiopental. Sowohl der Median als auch das Minimum für den Beginn der Komatherapie waren der erste Tag nach Beginn der epileptischen Anfälle, das Maximum 14 Tagen nach Beginn der epileptische Anfälle.

3.7 Hirnatrophie

Insgesamt hatten 23 der Patient*innen (74,2%) eine Atrophie. Bei allen ist der Zeitpunkt des ersten MRT-Befundes einer Atrophie bekannt. Zusätzlich ist bei allen Patient*innen bekannt, ob es sich bei dem Erstnachweis der Atrophie um eine fokale oder generalisierte Atrophie gehandelt hat. Diese Ergebnisse sind in den Abbildungen 3 bis 8 dargestellt.

Von den 23 Kinder mit einer Atrophie zeigten 10 Kinder (43,5%) in den MRT-Befunden einen Erstnachweis einer Atrophie während der akuten Phase und 13 der 23 Kinder (56,5%) erst während der chronischen Phase (Abb. 3). Zwischen der ersten Woche und dem ersten Monat nach dem ersten Anfall entwickelten 13 der 23 Kinder (56,5%) eine Atrophie (Abb. 4). Hierbei handelte es sich bei 10 der 23 Kinder (43,5%) um eine generalisierte Atrophie und bei 3 der 23 Kinder (13%) um eine fokale Atrophie (Abb. 5). Während der akuten Phase zeigten 8 der 23 Kindern (34,8%) eine generalisierte Atrophie als Erstnachweis im MRT-Befund, nur 2 der Kinder (8,7%) zeigten eine fokale Atrophie als Erstnachweis (Abb. 6). In der chronischen Phase wurde eine fokale Atrophie bei 6 der 23 Kinder (26,1%), und eine generalisierte Atrophie bei 7 der Kinder (30,4%) erstmalig nachgewiesen (Abb. 6).

Während des gesamten klinischen Verlaufs entwickelten insgesamt 18 Kinder (58,1%) eine generalisierte Atrophie. Bei 8 dieser 18 Kinder (44,4%) wurde die generalisierte Atrophie erstmalig während der akuten Phase und bei 10 dieser Kinder (55,5%) erst während der chronischen Phase nachgewiesen (Abb. 7). Bei der Mehrheit, d.h. bei 10 von 18 Kindern (55,5%), wurde eine generalisierte Atrophie zwischen der ersten Woche und dem ersten Monat nach dem ersten Anfall erstmalig nachgewiesen (Abb. 8).

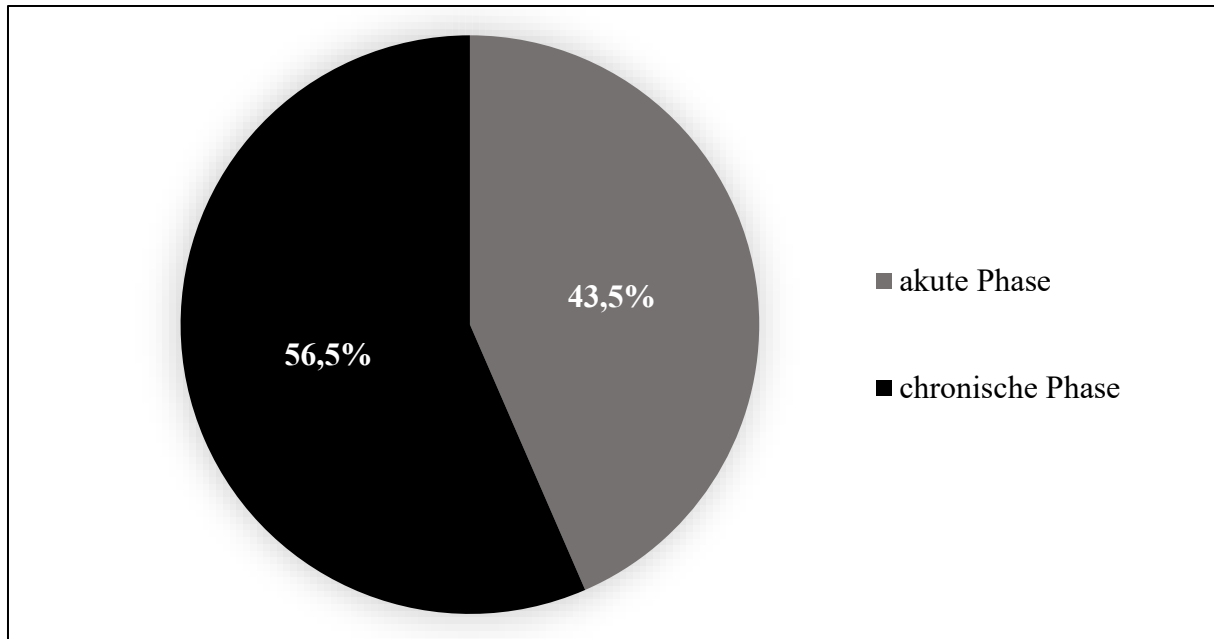


Abbildung 3: Erstnachweis einer fokalen oder generalisierten Atrophie in der akuten oder chronischen Phase (n=23)

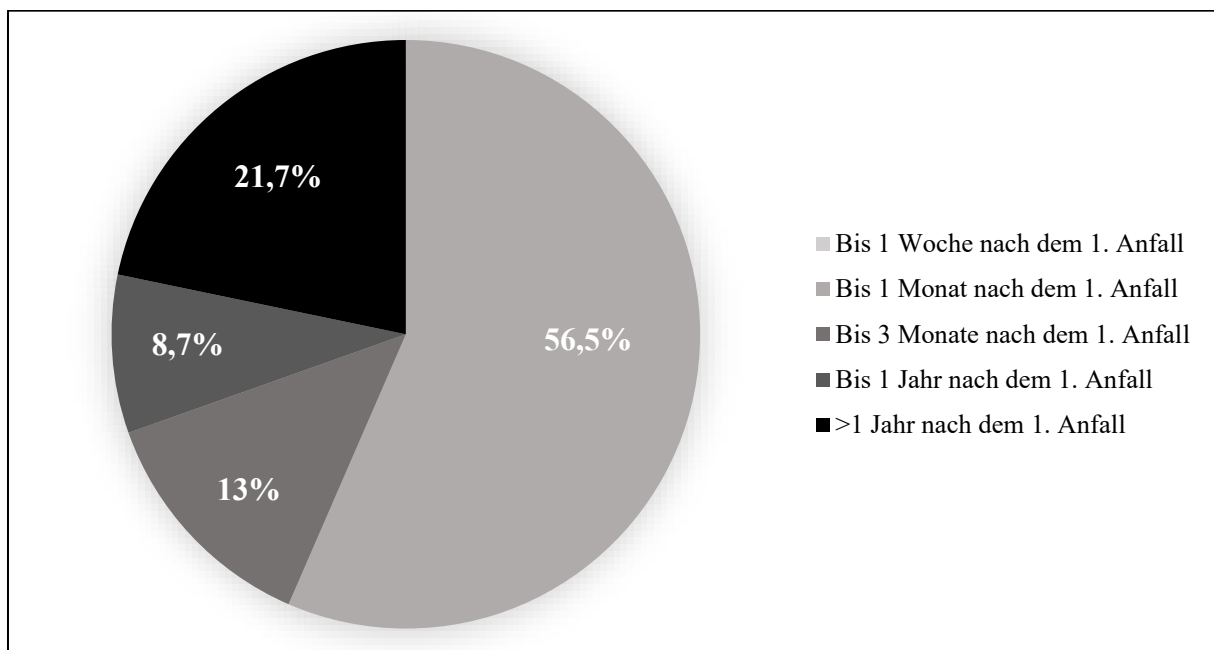


Abbildung 4: Zeitpunkt des Erstnachweises einer fokalen oder generalisierten Atrophie (n=23)

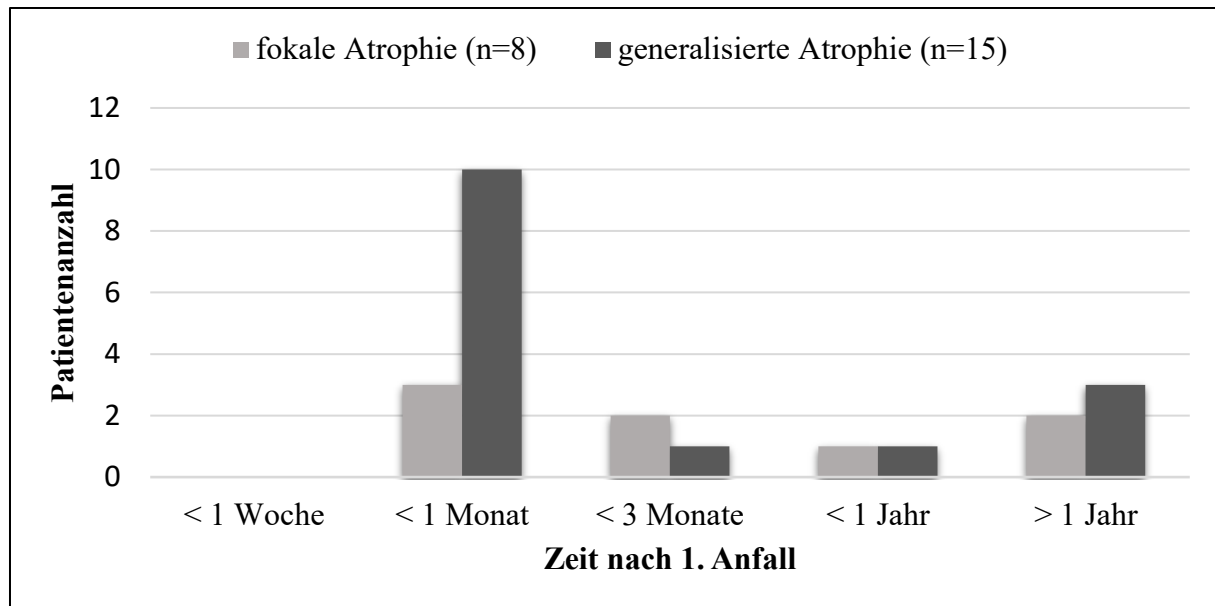


Abbildung 5: Erstnachweis einer fokalen oder generalisierten Atrophie während des klinischen Verlaufs

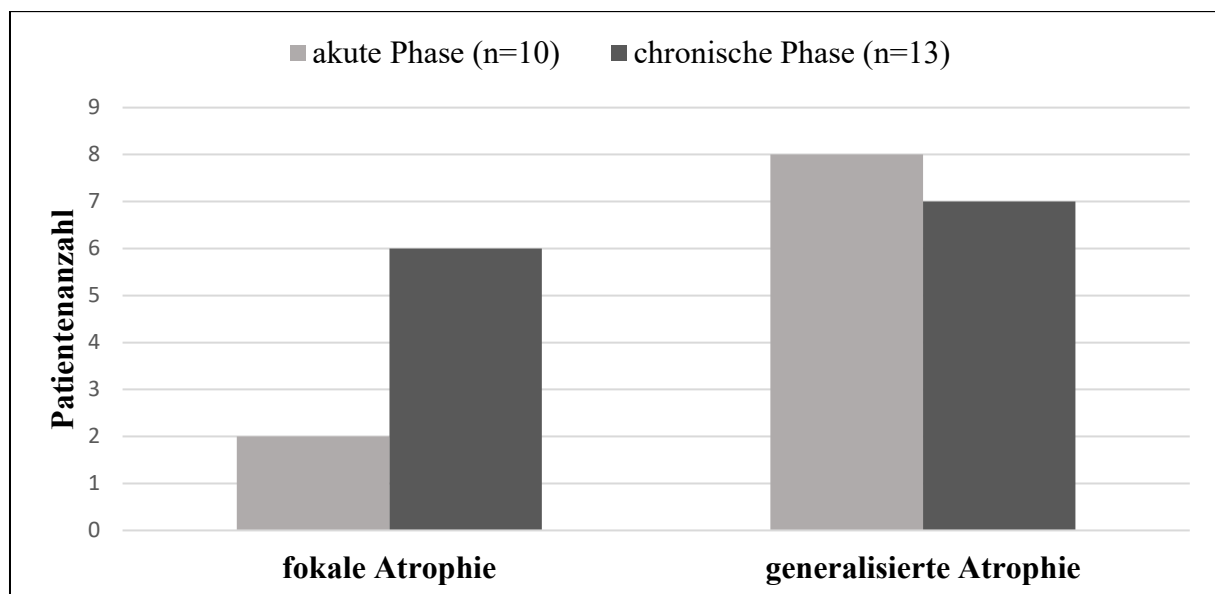


Abbildung 6: Erstnachweis einer fokalen oder generalisierten Atrophie während der akuten oder chronischen Phase. Die 10 Patient*innen der akuten Phase stellen die Gesamtzahl aller Patient*innen dar, bei denen während der akuten Phase zum ersten Mal eine fokale oder generalisierte Atrophie nachgewiesen wurde. Die 13 Patient*innen der chronischen Phase stellen die Gesamtzahl aller Patient*innen, bei denen während der chronischen Phase zum ersten Mal eine fokale oder generalisierte Atrophie nachgewiesen wurde.

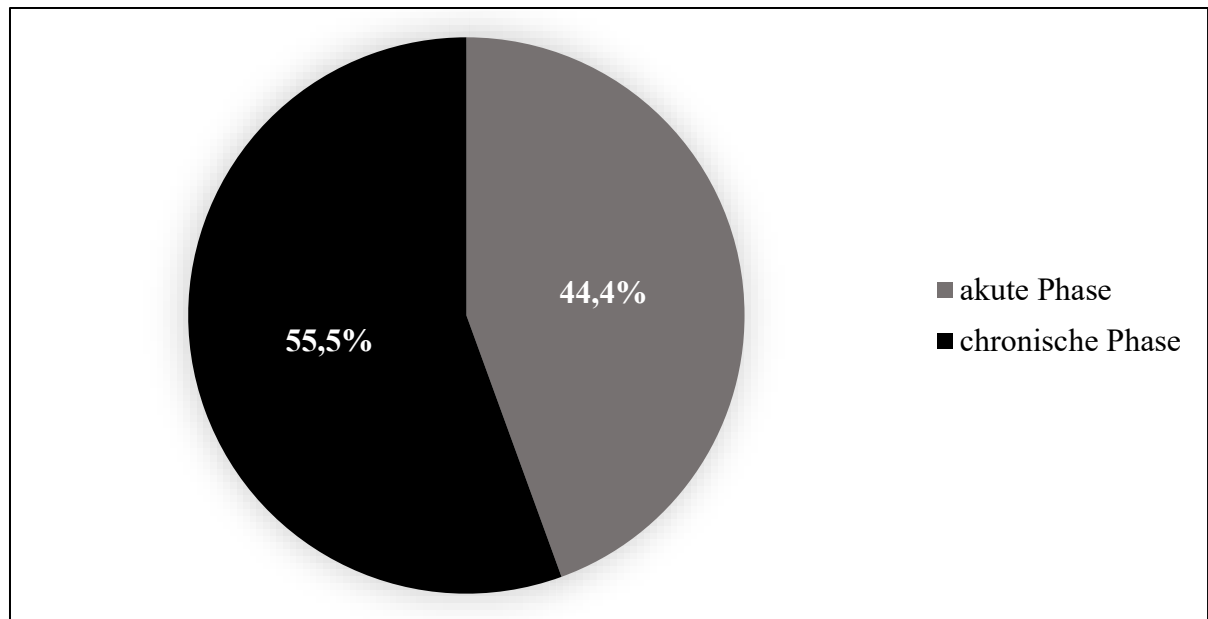


Abbildung 7: Erstnachweis einer generalisierten Atrophie in der akuten oder chronische Phase (n=18)

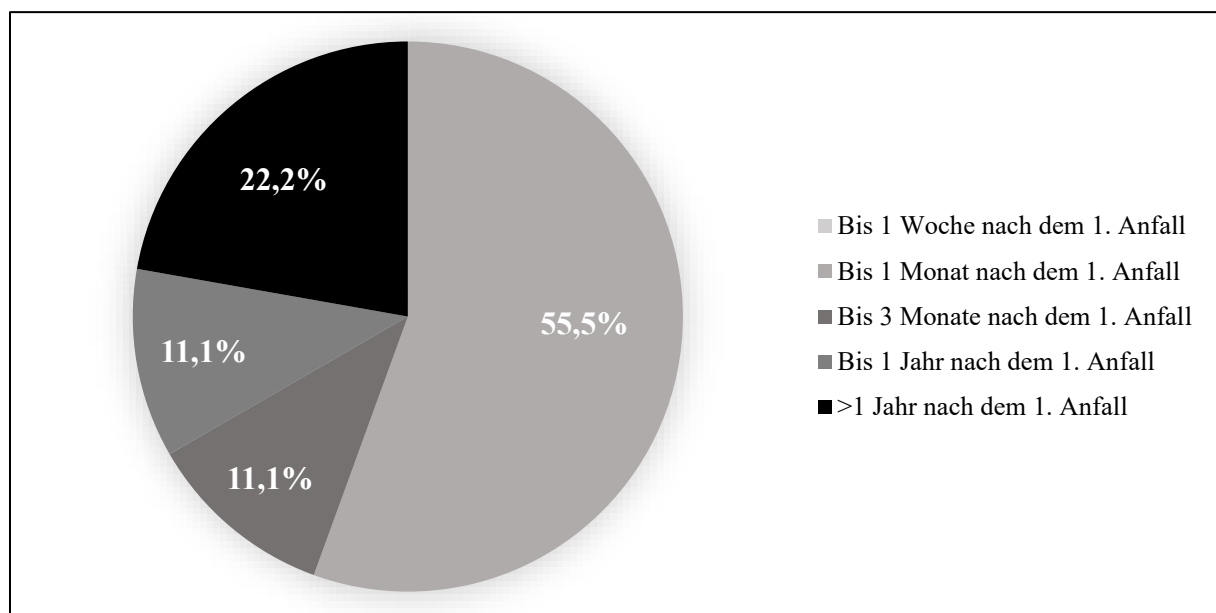


Abbildung 8: Zeitpunkt des Erstnachweises einer generalisierten Atrophie (n=18)

3.8 Funktionelles Outcome

Bei allen 31 Kindern der FIRES-Kohorte wurden Angaben zum funktionellem Outcome gemacht. Das funktionelle Outcome von 12 Kindern (38,7%) war gut (mRS 0-3, GOS 4-5). 19 Kinder (61,3%) mit FIRES hatten ein schlechtes Outcome (mRS 4-6, GOS 1-3). Insgesamt sind 8 Kinder (25,8%) im klinischen Verlauf verstorben. Bei 6 der 8 Kinder, die im Verlauf gestorben sind, ist der Zeitpunkt des Todes bekannt. Diese Kinder starben jeweils 13 Tage, 22 Tage, 2 Jahre, 4 Jahre, 8,5 Jahre oder 16 Jahre nach dem ersten Anfall.

3.9 Der Verlauf und die Progression der Hirnatrophie und das funktionelle Outcome

Der Verlauf der MRT-Befunde und das funktionelle Outcome von 23 Kindern (74,2 %), die eine Hirnatrophie hatten, sind in Abbildung 9 zusammengefasst. Bei 6 Kindern mit einer Hirnatrophie gab es keine MRT-Verlaufsdaten.

Der erste MRT-Nachweis einer Hirnatrophie trat überwiegend, d.h. bei 13 von 23 Kindern (56,5%), zwischen der ersten Woche und dem ersten Monat nach dem ersten epileptischen Anfall auf. Die meisten dieser Kinder, d.h. 12 von 23 Kindern (52,2%), zeigten zwischen dem ersten Monat und dem ersten Jahr nach ihrem ersten epileptischen Anfall eine fortschreitende Hirnatrophie. Auch nach der akuten Phase schritt die Hirnatrophie bei den meisten Kindern, d.h. 15 von 23 Kindern (65,2 %), fort und war für 1 dieser 23 Kinder (4,3%) bis zu 5 Jahre nach Beginn von FIRES progredient. 12 von 16 Kindern (75 %) mit fortschreitender Hirnatrophie (darunter 5 Kinder mit fortschreitender Hirnatrophie bereits in der akuten Phase) zeigten ein schlechtes funktionelles Outcome. Von 23 Kindern verstarben 5 (21,7%) mit einer Hirnatrophie.

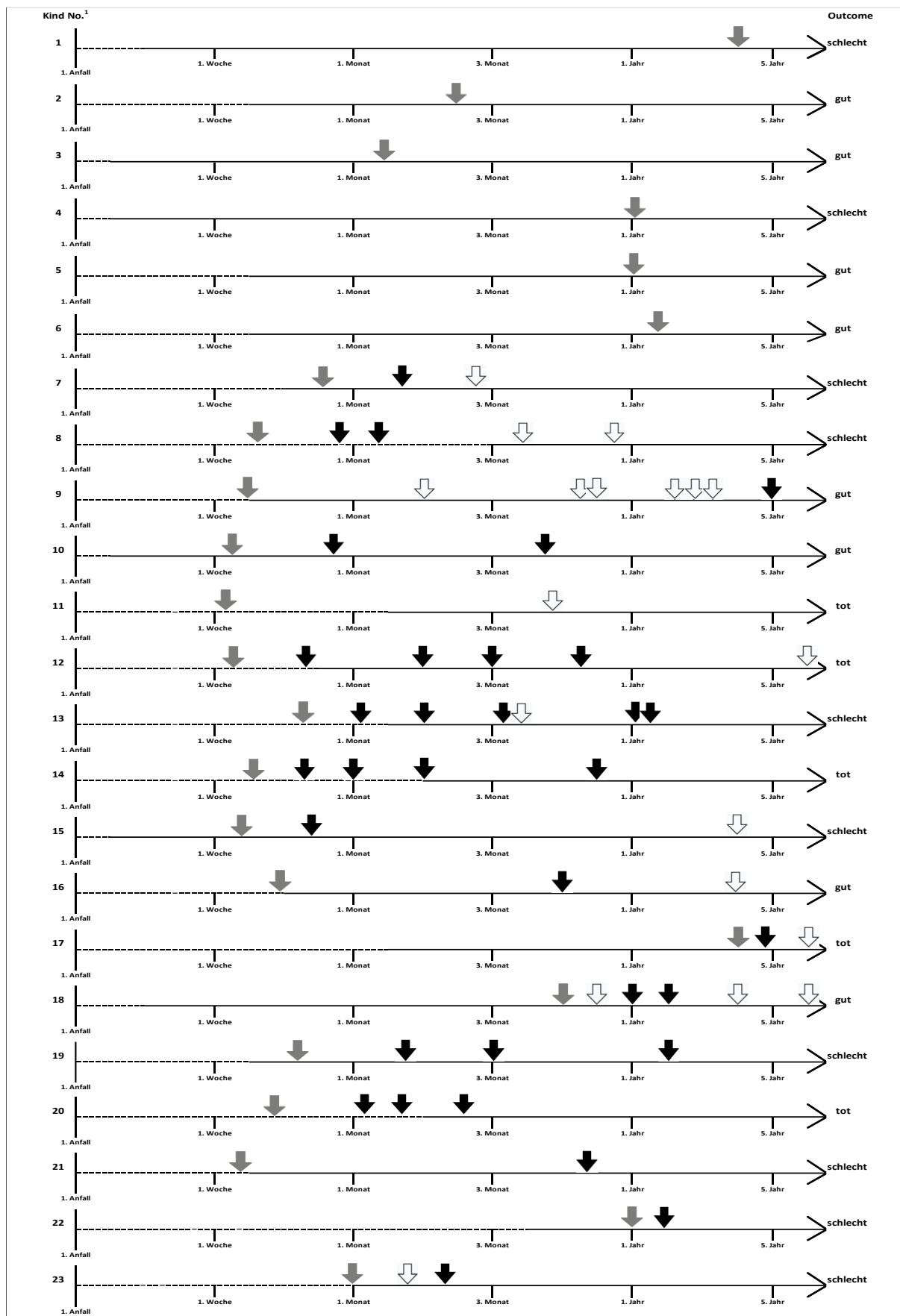


Abbildung 9: Outcome, Atrophie-Erstnachweis und -Progression

Legende der Abbildung 9

¹Kind Nummer

↓ = Erstnachweis einer Atrophie

↓ = Nachweis einer progressiven Atrophie

↓ = Nachweis einer konstanten Atrophie

---- = Akute Phase

— = Chronische Phase

3.10 Explorative Datenanalyse

Die explorative Datenanalyse ergab mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests eine nominale Signifikanz zwischen allen zusammen betrachteten MRT-Abnormalitäten und einem schlechten Outcome ($p = 0,049$), sowie zwischen einer generalisierten Hirnatrophie und einer Komatherapie ($p = 0,024$). Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 und 7 dargestellt. Nach Anpassung für Mehrfachtests erreichten die p -Werte keine Signifikanz und die 1. und 2. Nullhypothese blieben daher bestehen.

	Gutes Outcome (n=12)	Schlechtes Outcome (n=19)	<i>Exakter p-Wert¹</i>
Alle MRT-Abnormalitäten, n (%)	9 (75)	19 (100)	0,049
Alle Atrophie-Formen, n (%)	8 (66,6)	15 (78,9)	0,676
Alle T2/FLAIR-Signaländerungen, n (%)	6 (50)	14 (73,7)	0,225
Hippocampus-Signaländerungen, n (%)	6 (50)	8 (42,1)	0,724
Hippocampus-Sklerose, n (%)	3 (25)	4 (21,1)	1
Diffusionsstörung/ zytotoxisches Ödem, n (%)	2 (16,6)	10 (52,6)	0,065
Insel-Beteiligung, n (%)	2 (16,6)	6 (31,6)	0,433
Thalamus-Beteiligung, n (%)	1 (8,3)	7 (36,8)	0,108
Hippocampus-Atrophie, n (%)	6 (50)	4 (21,1)	0,127
Generalisierte Atrophie, n (%)	4 (33,3)	14 (73,7)	0,06
¹ Exakter p-Wert < 0,05= nominell signifikant			

Tabelle 6: Vergleich zwischen MRT-Abnormalitäten und Outcome

	Komatherapie (n=24)	Keine Komatherapie (n=4)	<i>Exakter p-Wert¹</i>
Alle MRT-Abnormalitäten, n (%)	22 (91,6)	4 (100)	1
Alle Atrophie-Formen, n (%)	18 (75)	3 (75)	1
Alle T2/FLAIR-Signaländerungen, n (%)	17 (70,8)	2 (50)	0,574
Hippocampus-Signaländerungen, n (%)	12 (50)	2 (50)	1
Hippocampus-Sklerose, n (%)	7 (29,2)	0	0,545
Diffusionsstörung/ zytotoxisches Ödem, n (%)	10 (41,7)	1 (25)	1
Insel-Beteiligung, n (%)	1 (4,2)	7 (29,2)	1
Thalamus-Beteiligung, n (%)	8 (33,3)	0	0,295
Hippocampus-Atrophie, n (%)	9 (37,5)	1 (25)	1
Generalisierte Atrophie, n (%)	16 (66,7)	0	0,024
¹ Exakter p-Wert < 0,05= nominell signifikant			

Tabelle 7: Vergleich zwischen MRT-Abnormalitäten und Komatherapie

4 DISKUSSION

In den bisherigen Literatur wurden in Fallberichten und kleineren Fallserien MRT-Hirn-Abnormalitäten bei Kindern mit FIRES beschrieben. Diese Dissertation befasst sich mit einer der umfangreichsten Fallserie, die das Ziel hat, das Spektrum, die Entwicklung und den klinischen Zusammenhang von zerebralen MRT-Befunden bei Kindern mit FIRES zu beschreiben. Des Weiteren sollten hier folgende Fragen beantwortet werden: gibt es diagnostische, progressive und prognostische MRT-Befunde, und hängt eine Hirnatrophie mit der Komatherapie zusammen? Dazu wurde der langfristige Verlauf der MRT-Befunde und ihre Beziehung zwischen klinischem Verlauf, einer Komatherapie und dem Outcome beschrieben und verglichen.

4.1 *Epidemiologie*

In der Literatur variiert das mediane Manifestationsalter der FIRES-Kinder von 4 Jahren (Rivas-Coppola et al. 2016) bis 10 Jahren (Howell et al. 2012). In der vorliegenden Studie betrug das mediane Alter 6 Jahre.

Ebenfalls bestätigte sich hier die leichte männliche Prädominanz (58%) der FIRES-Kinder. Culleton et al. berichtete eine männliche Prädominanz von 56,5% und Lin et al. eine Prädominanz von 65,7% (Lin et al. 2017, Culleton et al. 2019).

4.2 *MRT-Diagnostik*

4.2.1 *Akute Phase*

In Übereinstimmung mit früheren Berichten war der erste MRT-Befund bei der Mehrzahl der Kinder in der vorliegenden Studie trotz des refraktären Status epilepticus überwiegend normal (Kramer et al. 2011, van Baalen et al. 2012, Caraballo et al. 2013, Rivas-Coppola et al. 2016, Lee and Chi 2018, Culleton et al. 2019). Daher ist ein normaler anfänglicher MRT-Befund sogar für FIRES charakteristisch und steht nicht im Widerspruch zur Diagnose von FIRES. Der zweithäufigste Befund in der vorliegenden Studie während der akuten Phase war T2/FLAIR-Signaländerungen, die meist im Hippocampus lokalisiert waren. Zuvor wurden der Hippocampus und der Temporallappen als die am stärksten betroffenen Lokalisationen während der akuten Phase beschrieben (van Baalen et al. 2012, Rivas-Coppola et al. 2016, Lee

and Chi 2018). In der vorliegenden Studie zeigten fünf der FIRES Patient*innen sogar reversible Hippocampus-Abnormalitäten, vier dieser Patient*innen zeigten jedoch in den Follow-up-MRT-Untersuchungen eine Hippocampus-Atrophie. Cianfoni et al. beobachtete ebenfalls, dass die Hirnareale, die eine akute anfallsbedingte Abnormalität in MRT-Untersuchungen zeigten, eine Atrophie entwickelten (Cianfoni et al. 2013). Zuverlässige Daten darüber, ob diese Veränderungen auf die anhaltende epileptische Aktivität oder den zugrunde liegenden epileptogenen Prozess selbst zurückzuführen sind, fehlen noch.

4.2.2 Chronische Phase

Lee et al. beschrieb u.a. fokale, ungewöhnlich hohe Signalintensitäten in bitemporalen kortikalen Bereichen und bilateralen Hippocampi, die in den ersten und den Follow-up-MRT-Untersuchungen nachweisbar waren (Lee and Chi 2018). In der vorliegenden Studie waren T2/FLAIR-Signaländerungen sowohl in der akuten als auch in der chronischen Phase bei 12 FIRES Patient*innen (38,7 %) nachweisbar. Auffällig in der vorliegenden Studie war, dass die meisten Kinder (58 %) eine generalisierte Hirnatrophie während der chronischen Phase entwickelten. Im Gegensatz dazu beobachtete Lee et al., dass 34,5 % der Kinder bei der MRT-Nachuntersuchung eine generalisierte Hirnatrophie entwickelten (Lee and Chi 2018).

4.3 Komatherapie

Aufgrund der noch unbekannten Ätiologie von FIRES gibt es noch keine spezifische Therapie. Nach den meist nicht effektiven anfallssupprimierenden Medikamenten wird in der Regel eine Komatherapie begonnen, um die mögliche dauerhafte neuronale Schädigung des Gehirns durch die Anfälle zu vermeiden. Eine Komatherapie wurde bei über der Hälfte der Kinder (77,4%) in der vorliegenden Studie angewendet. Diese Beobachtung wurde auch in anderen Studien gemacht. Kramer et al. berichtete, dass bei 60% der FIRES Patient*innen eine BSC (vorher erklärt?) angewendet wurde (Kramer et al. 2011). Ebenso berichtete van Baalen et al. die Anwendung einer Komatherapie bei der Mehrzahl (68%) der FIRES Patient*innen (van Baalen et al. 2010).

In der vorliegenden Studie war das am meisten verwendete Mittel für die Komatherapie das Barbiturat Thiopental, welches bei 51,6% der Kinder angewandt wurde. Übereinstimmend dazu sind Thiopental sowie andere Barbiturate wie Phenobarbital und Midazolam häufig in der

Literatur berichtete Mittel einer Komatherapie bei SRSE- und FIRES-Patient*innen (Kramer et al. 2011, Bellante et al. 2016, van Baalen et al. 2017).

4.4 *Hirnatrophie*

4.4.1 Beginn

Bereits in der akuten Phase entwickelten 32,3 % der hier untersuchten Kinder eine fokale oder generalisierte Hirnatrophie. Die meisten dieser Patient*innen (8 von 10 Kindern mit einer Atrophie während der akuten Phase) entwickelten während dieser Zeit eine generalisierte Atrophie. Hier wurde die früheste Hirnatrophie bereits neun Tage nach Beginn der Krankheit festgestellt, was möglicherweise die Schwere dieser Erkrankung widerspiegelt. Bei 56% der Kinder mit einer Atrophie war der erste Atrophie-Nachweis jedoch zwischen der ersten Woche und dem ersten Monat nach Krankheitsbeginn. Rivas-Coppola et al. berichtete ebenfalls über den frühesten MRT-Nachweis einer Hirnatrophie 2–3 Wochen nach Beginn der Krankheit (Rivas-Coppola et al. 2016).

4.4.2 Lokalisation

In der vorliegenden Studie entwickelten die Kinder mit einer Hirnatrophie entweder eine fokale oder eine generalisierte Atrophie.

Die meisten Kinder (58 %) entwickelten eine generalisierte Hirnatrophie. Übereinstimmend dazu beschrieb Culleton et al., die die bisherige Literatur zu den MRT-Befunden bei FIRES-Patient*innen auswerteten, den häufigsten MRT-Befund während der chronischen Phase als generalisierte Hirnatrophie (49,4 % der Kinder) (Culleton et al. 2019). Diese Ergebnisse stimmen auch mit den Studien von Kramer et al. und Lee et al. überein (Kramer et al. 2011, Lee and Chi 2018).

Die zweithäufigste Lokalisation einer Atrophie in der vorliegenden Studie war der Hippocampus. Hier entwickelten 10 Kinder (32,4 %) eine Hippocampus-Atrophie. In weiteren FIRES-Fallserien wurde beobachtet, dass der Hippocampus auch eine charakteristische Lokalisation für MRT-Abnormalitäten inklusive einer Sklerose war (Rivas-Coppola et al. 2016).

4.4.3 Progression trotz stabilen chronischen Verlaufs

Im Gegensatz zu der kleinen Fallserie von Rivas-Coppola et al. konnte in der vorliegenden Studie das Fortschreiten der Hirnatrophie bei einer großen Anzahl von Kindern während der akuten und chronischen Phase verfolgt werden (Rivas-Coppola et al. 2016). Überraschenderweise zeigten die meisten Kinder trotz des stabilen chronischen Verlaufs einen Erstnachweis oder eine Progression der Hirnatrophie während dieser Zeit. Von den 17 Kindern, die Follow-up-MRT-Untersuchungen hatten, hatte eine Mehrheit der Kinder (88,2%) eine Progression der Hirnatrophie während der chronischen Phase. Dies impliziert, dass entweder der zugrunde liegende pathogene Prozess auch nach SE noch andauerte, die Behandlungsintensität zur Anfallskontrolle dazu beigetragen hat oder beides der Fall war. Hocker et al. präsentierte eine retrospektive Studie, die die Entwicklung einer generalisierten Hirnatrophie bei einer Reihe von Erwachsenen mit SRSE trotz Anfallskontrolle demonstrierte (Hocker et al. 2016). So stellt sich hier wieder die Frage, ob der ursächliche zugrundeliegende pathogene Prozess, der die Atrophie von Anfang an bedingt, auch weiterhin während der chronischen Phase voranschreitet (Cole 2016). Zukünftige Studien mit diesem Schwerpunkt sind wichtig, um das Verständnis des Gleichgewichts zwischen Behandlungsintensität und Anfallskontrolle zu erleichtern (Hocker et al. 2016).

4.5 Outcome

Dieses schwere Epilepsie-Syndrom hatte für die Kinder in der vorliegenden Studie ein überwiegend schlechtes Outcome. Der klinische Allgemeinzustand aller 31 Kinder, unabhängig davon, ob es als gutes oder schlechtes Outcome definiert wurde, zeigte keine Rückkehr zum ursprünglichen klinischen Zustand vor der Erkrankung. Auch bei besserem Outcome verblieben entweder sprachliche oder motorische Einschränkungen oder wiederkehrende epileptische Anfälle im weiteren klinischen Verlauf. Ebenfalls berichtete van Baalen et al., dass die vollständige Genesung von FIRES ungewöhnlich sei (van Baalen et al. 2017).

In der vorliegenden Studie hatten 38,7% der Kinder ein gutes Outcome. Im Vergleich dazu berichteten Kramer et al. und Mikaeloff et al., dass ca. 18% FIRES Patient*innen ihrer Studien ein Outcome mit normalem kognitiven Level oder Lernschwierigkeiten hatten (Kramer et al. 2005, Mikaeloff et al. 2006). Lee et al. berichtete, dass das Outcome eine geistige Behinderung oder ein Wachkoma mit einer Variation zwischen 28-38% der Kinder beinhaltete (Lee and Chi

2018). Übereinstimmend mit Lee et al. entwickelten in der vorliegenden Studie 35,5% eine geistige Behinderung oder waren im Wachkoma oder stuporös.

In der Literatur liegt die Sterblichkeitsrate von FIRES bei Kindern bei bis zu 30% (van Baalen et al. 2010, Kramer et al. 2011, Lee and Chi 2018). In der vorliegenden Studie lag die Gesamtletalität bei den Kindern mit FIRES bei 25,8% und stimmt mit der o.g. Literatur überein. Die Letalität lag während der akuten Phase bei 12,5%, ebenfalls übereinstimmend mit einer der größten retrospektiven Studie über 77 Kinder mit FIRES, die eine vergleichbare Letalität von 11,7% während der akute Phase hatten (Kramer et al. 2011).

4.6 Komatherapie, Hirnatrophie und funktionelles Outcome

Das Auftreten generalisierter Hirnatrophien lässt ein schlechtes Outcome nach einer Komatherapie befürchten. In den vorgelegten Studie haben 16 (51,6%) Patient*innen eine Komatherapie erhalten und auch eine globale Atrophie im klinischen Verlauf entwickelt. Allerdings hatten im Gegensatz zu anderen Fallserien (Rivas-Coppola et al. 2016, Lee und Chi 2018) 4 (12,9 %) der Kinder mit einer generalisierten Hirnatrophie ein besseres Outcome. Beispielsweise studierte ein Patient trotz refraktärer Epilepsie an einer Universität, ein Patient hatte einen IQ von 86, und ein anderer Patient arbeitete in einer Behindertenwerkstatt. Davon bekamen 2 Patient*innen eine Thiopental-Narkose.

Die bereits erwähnte retrospektive Fallserie bei Erwachsenen mit SRSE bestätigte, dass die Entwicklung einer Hirnatrophie mit der Dauer der Komatherapie, nicht aber mit dem funktionellen Outcome zusammenhängt (Hocker et al. 2016). Allerdings sollte diese Erkenntnis laut Kramer et al. kritisch betrachtet werden, da die Länge der Komatherapie auch das Resultat eines längeren Krankheitsprozesses sein kann sowie die Schwere dieser Krankheit widerspiegeln kann (Kramer et al. 2011).

Bellantes et al. beobachtete, dass das funktionelle Outcome je nach angewandter Komatherapie, ob es sich um Thiopental oder Midazolam handelte, nur geringfügige Unterschiede aufwies. Bellantes et al. berichtete in ihrer Studie, dass die Mortalitätsrate durch die Verwendung von entweder Thiopental oder Midazolam nicht beeinflusst wurde. Die Autoren vermuten, dass die Ursache für die hohe Mortalitätsrate eher an der Entität der Krankheit liegt (Bellante et al. 2016). Kramer et al. beobachtete ebenfalls, dass die Mortalitätsrate nicht von der BSC abhängt (Kramer et al. 2011).

4.7 Limitationen

Die Einschränkung der vorliegenden Studie ist das retrospektive Design. Deshalb war der Zeitpunkt der erhobenen MRT-Befunde unterschiedlich und der genaue Beginn der Hirnatrophie unbekannt. Andererseits konnten aufgrund des genauen Timings der seriellen MRT-Befunde im klinischen Verlauf bei einer großen Anzahl von Kindern mit FIRES die fortschreitenden Veränderungen beschrieben und der akuten oder chronischen Phase zugeordnet werden.

4.8 Schlussfolgerung

Diese retrospektive Studie zeigt, dass Kinder mit FIRES zwar einen einheitlichen klinischen Verlauf hatten, die MRT-Befunde aber unterschiedlich und trotz stabilen chronischen Verlaufs meistens sogar progressiv waren. Die Ursache für dieses unerwartete Fortschreiten der Hirnatrophie kann eine anhaltende Erkrankung, die Behandlungsintensität oder beides sein. Die Beobachtungen, dass die generalisierte Hirnatrophie am häufigsten zu Beginn der Komatherapie auftrat und ihr unklarer kausaler Zusammenhang, machen prospektive Studien erforderlich, um dies zu klären und hoffentlich dadurch das Outcome zu verbessern, auch wenn die Hirnatrophie trotz FIRES nicht bei allen Kindern mit einem schlechten Outcome verbunden war.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Fragestellung:

Das „Febrile infection-related epilepsy syndrome“ (FIRES) ist gekennzeichnet durch einen refraktären Status epilepticus wenige Tage nach Beginn einer fieberhaften Erkrankung. Dieser akuten Phase folgt die chronische Phase mit refraktärer Epilepsie und meistens schweren neurologischen Folgeerscheinungen. Während der akuten und chronischen Phase von FIRES wurde die zerebrale Magnetresonanztomographie (MRT) als wichtiges diagnostisches Instrument beschrieben. Hier wurde das Spektrum und der langfristige Zeitverlauf der MRT-Befunde sowie ihre Beziehung zwischen klinischem Verlauf, Komatherapie und Outcome, basierend auf den Daten einer großen Fallserie von Kindern mit FIRES analysiert. Diese Analyse soll helfen herauszufinden, ob es diagnostische, progressive und prognostische MRT-Befunde von FIRES gibt, sowie die Frage beantworten, ob die häufig beobachtete Hirnatrophie mit der Komatherapie zusammenhängt.

Methoden:

Diese monozentrische, retrospektive Studie umfasste 31 Kinder mit FIRES. MRT-Befunde des Gehirns und Outcome wurden analysiert. Als schlechtes klinisches Outcome wurde entweder eine schwere Behinderung, ein anhaltender vegetativer Zustand oder Stupor, ein sehr niedriger IQ (< 80) oder Tod (modifizierte Rankin Skala 4-6 und Glasgow Outcome Score 1-3) während des klinischen Verlaufs definiert.

Ergebnisse:

Das mediane Erkrankungsalter lag bei 6 Jahren (Spannweite 2 – 15 Jahre) und es erkrankten Jungen häufiger als Mädchen (18 Jungen und 13 Mädchen). Der initiale MRT-Befund war bei 17 Kindern (54,8 %) unauffällig. Im Verlauf zeigten 28 Kinder (90,3 %) einen auffälligen MRT-Befund. Am häufigsten zeigten diese Kinder eine Hirnatrophie (74,2 %) und die zweithäufigste MRT-Auffälligkeit waren T2/FLAIR-Signaländerungen (64,5 %), die häufig im Hippocampus auftraten (45,2 %). Die Atrophie war am häufigsten (58 %) generalisiert. Die früheste Atrophie wurde 9 Tage nach Krankheitsbeginn festgestellt. Bei den meisten Kindern (51,6 %) schritt sie sogar über die akute Phase hinaus fort. Die explorative Datenanalyse ergab eine nominelle Signifikanz zwischen allen MRT-Auffälligkeiten zusammen betrachtet und einem schlechten Outcome ($P = 0,049$) sowie zwischen einer generalisierten Hirnatrophie und

Komatherapie ($P = 0,024$). Nach Korrektur für Mehrfachtestung waren die p-Werte nicht signifikant. Bei 4 Kindern (12,9 %) war das Outcome trotz generalisierter Hirnatrophie und Komatherapie nicht schlecht.

Schlussfolgerung:

Im Gegensatz zum einheitlichen klinischen Verlauf ergab die MRT ein breites Befundspektrum. Anfangs waren die MRT-Befunde meistens normal und können daher als charakteristisch für FIRES gelten. Die MRT-Befunde veränderten sich dann aber schnell und waren trotz des stabilen chronischen Verlaufs meistens progredient. Die Ursache kann eine anhaltende Erkrankung, die Behandlungsintensität oder beides sein. Zukünftige Studien sollten sich darauf konzentrieren herauszufinden, welcher Prozess dem Beginn und dem Fortschreiten der Hirnatrophie zugrunde liegt. Nichtsdestotrotz wurde in der vorliegenden Studie nicht immer ein Zusammenhang zwischen Hirnatrophie und schlechtem Outcome trotz FIRES gefunden.

6 LITERATURVERZEICHNIS

Bellante, F., B. Legros, C. Depondt, J. Creteur, F. S. Taccone and N. Gaspard (2016). Midazolam and thiopental for the treatment of refractory status epilepticus: a retrospective comparison of efficacy and safety. *J Neurol* 263(4): 799-806.

Byler, D. L., M. R. Grageda, E. S. Halstead and S. Kanekar (2014). Rapid onset of hippocampal atrophy in febrile-infection related epilepsy syndrome (FIRES). *J Child Neurol* 29(4): 545-549.

Caraballo, R. H., G. Reyes, M. F. Avaria, M. C. Buompadre, M. Gonzalez, S. Fortini and R. Cersosimo (2013). Febrile infection-related epilepsy syndrome: a study of 12 patients. *Seizure* 22(7): 553-559.

Cianfoni, A., M. C. Caulo, A. Della Marca, G. Falcone, C. and G. M. G. Di Lella, S. Edwards, J. Colosimo, C. (2013). Seizure-induced brain lesions: a wide spectrum of variably reversible MRI abnormalities. *European Journal of Radiology* 82(11): 1964-1972.

Cole, A. J. (2016). Status epilepticus and brain atrophy: shrinkage is a growing problem. *JAMA Neurol* 73(10): 1182-1183.

Culleton, S., G. Talenti, M. Kaliakatsos, S. Pujar and F. D'Arco (2019). The spectrum of neuroimaging findings in febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a literature review. *Epilepsia* 60(4): 585-592.

Gaspard, N., L. J. Hirsch, C. Sculier, T. Loddenkemper, A. van Baalen, J. Lancrenon, M. Emmery, N. Specchio, R. Farias-Moeller, N. Wong and R. Nabbout (2018). New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): state of the art and perspectives. *Epilepsia* 59(4): 745-752.

Giovannini, G., G. Kuchukhidze, M. R. McCoy, S. Meletti and E. Trinka (2018). Neuroimaging alterations related to status epilepticus in an adult population: definition of MRI findings and clinical-EEG correlation. *Epilepsia* 59 Suppl 2: 120-127.

Gofshteyn, J. S., A. Wilfong, O. Devinsky, J. Bluvstein, J. Charuta, M. A. Ciliberto, L. Laux and E. D. Marsh (2017). Cannabidiol as a potential treatment for febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) in the acute and chronic phases. *J Child Neurol* 32(1): 35-40.

Hirsch, L. J., N. Gaspard, A. van Baalen, R. Nabbout, S. Demeret, T. Loddenkemper, V. Navarro, N. Specchio, L. Lagae, A. O. Rossetti, S. Hocker, T. E. Gofton, N. S. Abend, E. J. Gilmore, C. Hahn, H. Khosravani, F. Rosenow and E. Trinka (2018). Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia* 59(4): 739-744.

Hocker, S., E. Nagarajan, A. A. Rabinstein, D. Hanson and J. W. Britton (2016). Progressive brain atrophy in super-refractory status epilepticus. *JAMA Neurol* 73(10): 1201-1207.

Howell, K. B., K. Katanyuwong, M. T. Mackay, C. A. Bailey, I. E. Scheffer, J. L. Freeman, S. F. Berkovic and A. S. Harvey (2012). Long-term follow-up of febrile infection-related epilepsy syndrome. *Epilepsia* 53(1): 101-110.

Jennett, B. and M. Bond (1975). Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1(7905): 480-484.

Kim, H. J., S. A. Lee, H. W. Kim, S. J. Kim, S. B. Jeon and Y. S. Koo (2020). The timelines of MRI findings related to outcomes in adult patients with new-onset refractory status epilepticus. *Epilepsia* 61(8): 1735-1748.

Kramer, U., C. S. Chi, K. L. Lin, N. Specchio, M. Sahin, H. Olson, G. Kluger and A. van Baalen (2011a). Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): does duration of anesthesia affect outcome?. *Epilepsia* 52 Suppl 8: 28-30.

Kramer, U., C. S. Chi, K. L. Lin, N. Specchio, M. Sahin, H. Olson, R. Nabbout, G. Kluger, J. J. Lin and A. van Baalen (2011). Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome: a multicenter study on 77 children. *Epilepsia* 52(11): 1956-1965.

Kramer, U., Z. Shorer, B. Ben-Zeev, T. Lerman-Sagie, H. Goldberg-Stern and E. Lahat (2005). Severe refractory status epilepticus owing to presumed encephalitis. *J Child Neurol* 20(3): 184-187.

Kukuk, G. M., S. Greschus, J. Goldstein and C. C. Pieper (2017). Diffusionsbildgebung: Technik und klinische Anwendung. *Radiologieup2date* 17: 83-103.

Lee, H.-F. and C.-S. Chi (2018). Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): therapeutic complications, long-term neurological and neuroimaging follow-up. *Seizure - European Journal of Epilepsy* 56: 53-59.

Lin, J. J., C. C. Chou, S. Y. Lan, H. J. Hsiao, Y. Wang, O. W. Chan, S. H. Hsia, H. S. Wang, K. L. Lin and C. S. Group (2017). Therapeutic burst-suppression coma in pediatric febrile refractory status epilepticus. *Brain Dev* 39(8): 693-702.

Lukas, C. and M. Sailer (2015). Relevance of magnet resonance tomography in the diagnosis and assessment of course of disease in patients with multiple sclerosis. *Fortschr Neurol Psychiatr* 83(9): 522-532; quiz 533-524.

Mikaeloff, Y., I. Jambaque, A. Hertz-Pannier, A. Zamfirescu, C. Adamsbaum, P. Plouin, O. Dulac and C. Chiron (2006). Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC): a pseudo encephalitis. *Epilepsy Research* 69(1): 67-79.

Nabbout, R., M. Mazzuca, P. Hubert, S. Peudennier, C. Allaire, V. Flurin, M. Aberastury, W. Silva and O. Dulac (2010). Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsia* 51(10): 2033-2037.

Nabbout, R., A. Vezzani, O. Dulac and C. Chiron (2011). Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus. *The Lancet Neurology* 10(1): 99-108.

Rivas-Coppola, M. S., N. Shah, A. F. Choudhri, R. Morgan and J. W. Wheless (2016). Chronological evolution of magnetic resonance imaging findings in children with febrile infection-related epilepsy syndrome. *Pediatr Neurol* 55: 22-29.

Santamarina, E., G. M. Gonzalez-Cuevas, A. Sanchez, R. M. Gracia, I. Porta, M. Toledo, M. Quintana, M. Sueiras, L. Guzman and J. Salas-Puig (2017). Prognosis of status epilepticus in patients requiring intravenous anesthetic drugs (a single center experience). *Seizure* 45: 74-79.

Saranathan, M., P. W. Worters, D. W. Rettmann, B. Winegar and J. Becker (2017). Physics for clinicians: fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) and double inversion recovery (DIR) imaging. *J Magn Reson Imaging* 46(6): 1590-1600.

Serino, D., M. E. Santarone, D. Caputo and L. Fusco (2019). Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): prevalence, impact and management strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat* 15: 1897-1903.

Shanker, A., J. H. Abel, G. Schamberg and E. N. Brown (2021). Etiology of burst suppression EEG patterns. *Front Psychol* 12: 673529.

Swieten, J. C. v., P. J. Koudstaal, M. C. Visser, H. J. Schouten and J. v. Gijn (1988). Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 19(5): 604-607.

Tan, A. P. (2018). Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) with multifocal subcortical infarcts, a new imaging phenotype. *Neuropediatrics* 49(5): 347-352.

van Baalen, A., M. Hausler, R. Boor, A. Rohr, J. Sperner, G. Kurlemann, A. Panzer, U. Stephani and G. Kluger (2010). Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a nonencephalitic encephalopathy in childhood. *Epilepsia* 51(7): 1323-1328.

van Baalen, A., M. Hausler, B. Plecko-Startinig, J. Strautmanis, S. Vlaho, B. Gebhardt, A. Rohr, A. Abicht, G. Kluger, U. Stephani, C. Probst, A. Vincent and C. G. Bien (2012). Febrile infection-related epilepsy syndrome without detectable autoantibodies and response to immunotherapy: a case series and discussion of epileptogenesis in FIRES. *Neuropediatrics* 43(4): 209-216.

van Baalen, A., A. Vezzani, M. Hausler and G. Kluger (2017). Febrile infection-related epilepsy syndrome: clinical review and hypotheses of epileptogenesis. *Neuropediatrics* 48(1): 5-18.

7 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Anzahl der MRT-Befunde während der akuten und chronischen Phase von FIRES	13
Abbildung 2: T2w-FLAIR koronare MRT (Philips Achieva 3T, TE 160, TR 12000) eines 7-jährigen Mädchens mit FIRES.	16
Abbildung 3: Erstnachweis einer fokalen oder generalisierten Atrophie in der akuten oder chronischen Phase (n=23)	21
Abbildung 4: Zeitpunkt des Erstnachweises einer fokalen oder generalisierten Atrophie (n=23)	21
Abbildung 5: Erstnachweis einer fokalen oder generalisierten Atrophie während des klinischen Verlaufs	22
Abbildung 6: Erstnachweis einer fokalen oder generalisierten Atrophie während der akuten oder chronischen Phase	22
Abbildung 7: Erstnachweis einer generalisierten Atrophie in der akuten oder chronische Phase (n=18).....	23
Abbildung 9: Outcome, Atrophie-Erstnachweis und -Progression	25

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Glasgow Outcome Score (GOS) (Jennett and Bond 1975).....	8
Tabelle 2: Modifizierte Rankin-Skala (mRS) (Swieten et al. 1988)	9
Tabelle 3: Klinische Merkmale von 31 Kindern mit FIRES.....	12
Tabelle 4: Anzahl der MRT-Befunde während der akuten und chronischen Phase	14
Tabelle 5: Lokalisation der MRT-Befunde und Anzahl der Kinder während des gesamten klinischen Verlaufs.....	17
Tabelle 6: Vergleich zwischen MRT-Abnormalitäten und Outcome	27
Tabelle 7: Vergleich zwischen MRT-Abnormalitäten und Komatherapie	28

9 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bezeichnung
BSC	Burst-suppression Komatherapie
DWI	Diffusionsgewichtete Bildgebung
FIRES	Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome
GOS	Glasgow Outcome Score
IMIS	Institut für Medizinische Informatik und Statistik
mRS	Modifizierte Rankin Skala
MRT	Magnetresonanztomographie
NORSE	New-Onset Refractory Status Epilepticus
SE	Status epilepticus
RSE	Refraktärer Status epilepticus
SRSE	Suprarefraktären Status epilepticus
T2-FLAIR	T2-Wichtung-fluid attenuated inversion recovery
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

10 ANHANG

10.1 Votum der Ethik-Kommission

MEDIZINISCHE FAKULTÄT DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL

ETHIK-KOMMISSION



Ethik-Kommission · Schwanenweg 20 · 24105 Kiel

PD Dr. med. Andreas van Baalen
UKSH Kiel
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin II
Arnold-Heller-Straße 3, Haus C
24105 Kiel

Postadresse:
Arnold-Heller-Straße 3 / Haus U 27
D-24105 Kiel

Telefon 0431 / 500-14191
Telefax 0431 / 500-14195
ethikcomm@mail.uni-kiel.de

Datum: 05.05.2020

AZ.: D 470/20 (bitte stets angeben)
Studienplan: Das klinische Spektrum bei Kindern mit FIRES (Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome): eine retrospektive, monozentrische, epidemiologische Beobachtungsstudie
Anschreiben; Basisformular, Studienprotokoll 3.0, Patienten-/Elterninformation und Einwilligungserklärung; Datenschutzrechtliche Information
Studienleiter und Antragsteller: PD Dr. Andreas van Baalen, UKSH Kiel
Antrag vom: 16. April 2020 (Eingang: 17. April 2020)

Sehr geehrter Herr Kollege van Baalen,

wir bestätigen den Eingang des obengenannten Antrages zur Beratung gemäß § 15 Berufsordnung (BO) der Ärztekammer Schleswig-Holstein. Nach Durchsicht der Unterlagen durch die Geschäftsstelle und durch mich als Vorsitzenden der Ethik-Kommission bestehen gegen die Durchführung der Studie keine berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken.

Die im Folgenden aufgeführten Hinweise müssen beachtet werden:

1. Wir empfehlen, die Studienassistenten in der Einwilligungserklärung nicht namentlich zu nennen (Vermeiden von Einschränkungen bei eventuellen zukünftigen Änderungen).
2. Es wird darauf hingewiesen, dass datenschutzrechtliche Aspekte grundsätzlich nur cursorisch durch die Ethik-Kommissionen geprüft werden. Dieses Votum ersetzt nicht die Konsultation des zuständigen Datenschutzbeauftragten.
3. Es wird darauf hingewiesen, dass künftige Änderungen der Studie der Ethik-Kommission anzuzeigen sind und gegebenenfalls eine erneute Beratung erforderlich machen.
4. Die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung dieser Studie verbleibt beim Studienleiter.
5. Die Ethik-Kommission weist darauf hin, dass für eventuell in Zukunft weitere teilnehmende Zentren eine berufsrechtliche Beratung bei der jeweils für sie zuständigen Ethik-Kommission erforderlich ist.
6. Gemäß Deklaration von Helsinki muss der Ethik-Kommission nach Studienende ein Abschlussbericht vorgelegt werden, der eine Zusammenfassung der Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Studie enthält.

Wir wünschen Ihnen für die Durchführung der Studie viel Erfolg.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen


Prof. Dr. med. H. M. Mehdorn
Vorsitzender der Ethik-Kommission


Dr. med. Christine Glinicke
Geschäftsführung der Ethik-Kommission

10.2 Patienteninformationsblatt



Studieninformationsblatt

UKSH, Campus Kiel, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin II, Haus C
Arnold-Heller-Straße 3, 24105 Kiel

Campus Kiel

**Klinik für Kinder- und Jugendmedizin II,
Neuropädiatrie und Sozialpädiatrie**
Arnold-Heller-Straße 3 | Haus C
| 24105 Kiel

Komm. Direktor: PD Dr. Andreas van Baalen
Tel: 0431 500-24101
Fax: 0431 500-24104
E-Mail: andreas.vanBaal@uksh.de
Internet: <https://www.uksh.de/neuropaediatrie-kiel/>
Datum: 26.03.2020

Patienteninformation/Elterninformation

Das klinische Spektrum bei Kindern mit FIRES (Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome): eine retrospektive, monozentrische, epidemiologische Beobachtungsstudie

Sehr geehrte Patientin/sehr geehrter Patient, sehr geehrte Eltern,

in der Klinik für Neuropädiatrie beschäftigen wir uns seit Jahren mit der Erforschung von FIRES. Dabei handelt es sich um ein Krankheitsbild, bei dem unmittelbar nach einem fieberhaften Infekt epileptische Anfälle oder ein lang anhaltender Anfall, ein sogenannter Status epilepticus, auftreten. Die Ursache und somit auch die Behandlung dieser Erkrankung ist leider noch nicht bekannt.

Die oben genannte Studie beinhaltet mehrere Untersuchungen, an denen verschiedene wissenschaftliche Mitarbeiter arbeiten, um das klinische Spektrum in der akuten und in der chronischen Phase zu erfassen. Das Epilepsiesyndrom FIRES soll genauer erforscht werden, um der möglichen Ursache endlich näher zu kommen, die Therapie besser abzustimmen und Patienten bzw. Sie als Familie besser aufklären zu können.

Um die Studie durchführen zu können, benötigen die wissenschaftlichen Mitarbeiter und ich nochmals (falls Sie schon an vorherigen Studien teilgenommen haben) Ihre Erlaubnis, uns von der ärztlichen Schweigepflicht zu entbinden. Erst dann dürfen wir ärztlich erhobene Daten (z.B. Arztbriefe; Überweisungsbefunde; MRT/ EEG-Befunde; Laborbefunde; Emailkorrespondenzen, die behandlungsrelevante Informationen enthalten) von Ihrem Kind sichten und auswerten. Im Anschluss werden mit den erhobenen Daten wissenschaftliche Arbeiten wie beispielsweise Doktorarbeiten verfasst.

Um die Sicherheit Ihrer Daten zu gewährleisten, werden folgende Maßnahmen durchgeführt:

- Die wissenschaftlichen Mitarbeiter unterzeichnen eine Verschwiegenheitserklärung,
- Es werden keine personenbezogenen Daten wie z.B. Namen, Patienten- oder Fallnummern, Geburtsdaten, Anschriften, Telefonnummern oder Email-Adressen digital gespeichert.
- Auswertende Personen sind Herr PD Dr. Andreas van Baalen und die wissenschaftlichen Mitarbeiter sowie ggf. Angestellte des Instituts für Medizinische Informatik und Statistik (IMIS) der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, die die Daten nur in pseudonymisierter Form erhalten.

Nun möchten wir Sie um Ihr Einverständnis bitten, damit wir die Daten aus den uns vorliegenden Akten erheben dürfen. Ein vorgefertigtes Antwortschreiben finden Sie auf der letzten Seite. Für eine Mitarbeit und damit Unterstützung der wissenschaftlichen Arbeit wären wir Ihnen sehr dankbar.

Mit freundlichen Grüßen

PD Dr. A. van Baalen
Komm. Klinikdirektor

Patienteninformationsblatt für Ihr Kind

Das klinische Spektrum bei Kindern mit FIRES (Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome): eine retrospektive, monozentrische, epidemiologische Beobachtungsstudie

Liebe Patientin/lieber Patient,

in der Kinderklinik beschäftigen wir uns seit Jahren mit der Erforschung von FIRES. Bevor epileptische Anfälle plötzlich auftreten, besteht bei den Patienten ein fieberhafter Infekt. Wenn ein Anfall länger andauert, nennt man das einen Status epilepticus. Warum FIRES entsteht, wissen wir leider noch nicht.

Wir wollen FIRES genauer erforschen, um eine Ursache für die Anfälle herauszufinden, die Anfälle besser zu behandeln und Dich bzw. Deine Familie besser aufklären zu können.

Wir haben eine Studie gestartet, die mehrere Untersuchungen beinhaltet. Um jede Untersuchung kümmert sich ein wissenschaftlicher Mitarbeiter. Es werden beispielsweise die MRT-Bilder oder die Antikörperbefunde untersucht. Mit diesen Untersuchungen wollen wir FIRES näher auf die Spur kommen.

Um die Studie durchführen zu können, benötigen wir nochmals (falls Du schon an vorherigen Studien teilgenommen hast) Deine Erlaubnis, uns von der ärztlichen Schweigepflicht zu entbinden. Erst dann dürfen wir Daten, die von anderen Ärzten erhoben wurden (z.B. Arztbriefe; Überweisungsbefunde; MRT/EEG-Befunde; Laborbefunde; Emailkorrespondenzen, die wichtige Behandlungsinformationen enthalten usw.) auswerten. Die wissenschaftlichen Mitarbeiter werden im Anschluss mit den erhobenen Daten wissenschaftliche Arbeiten verfassen – z.B. Doktorarbeiten.

Um die Sicherheit Deiner Daten zu gewährleisten, werden folgende Maßnahmen durchgeführt:

- Die wissenschaftlichen Mitarbeiter unterschreiben eine Verschwiegenheitserklärung.
- Die Daten werden mit einer Nummer versehen – sie werden pseudonymisiert. Ein Rückschluss auf Deinen Namen ist nur mit einer Zuordnungsliste möglich. Nur die wissenschaftlichen Mitarbeiter und Herr PD. Dr. Andreas van Baalen können die Daten auf den Namen zurückführen.
- Es werden keine personenbezogenen Daten wie z.B. Namen, Patienten- oder Fallnummern, Geburtsdaten, Anschriften, Telefonnummern oder Email-Adressen gespeichert.
- Auswertende Personen sind die wissenschaftlichen Mitarbeiter, Herr PD Dr. Andreas van Baalen und ggf. Angestellte des Instituts für Medizinische Informatik und Statistik (IMIS) der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, die die Daten nur in pseudonymisierter Form erhalten.

Nun möchten wir Dich um Dein Einverständnis bitten, damit wir die Daten aus den uns vorliegenden Akten erheben dürfen. Ein vorgefertigtes Antwortschreiben findest Du auf der letzten Seite. Für Deine Mitarbeit und damit Unterstützung der wissenschaftlichen Arbeit wären wir Dir sehr dankbar.

Mit freundlichen Grüßen

PD Dr. A. van Baalen
Komm. Klinikdirektor

Datenschutzrechtliche Information gemäß Europäischer Datenschutz-Grundverordnung

Das klinische Spektrum bei Kindern mit FIRES (Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome): eine retrospektive, monozentrische, epidemiologische Beobachtungsstudie

Sehr geehrte Patientin/sehr geehrter Patient, sehr geehrte Eltern,
seit dem 25. Mai 2018 ist die Europäische Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) wirksam. Hiermit informieren wir Sie ergänzend zu Probandeninformation und Einwilligungserklärung über die in der DSGVO festgelegten Rechte:

Für die Datenverarbeitung verantwortliche Person

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin II. Arnold-Heller-Straße 3 | Haus C
| 24105 Kiel.

Kontakt für die Studie: „Das klinische Spektrum bei Kindern mit FIRES (Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome): eine retrospektive, monozentrische, epidemiologische Beobachtungsstudie“

Kontaktdaten von PD Dr. Andreas van Baalen:
Telefon Kiel: 0431 500-20156 | Fax: -24104;
Email: Andreas.vanBaalen@uksh.de

Übermittlung der Daten an Dritte

Die anonymisierten Daten können in einem wissenschaftlichen Artikel eines internationalen Magazins veröffentlicht werden. Eine Weitergabe der Daten erfolgt lediglich aus Forschungszwecken.

Voraussichtliche Dauer der Datennutzung

Die voraussichtliche Nutzung der Daten ist nur bis zum Abschluss der Studie vorgesehen.

Recht auf Auskunft

Sie haben das Recht auf Auskunft über die Sie betreffenden personenbezogenen Daten, die im Rahmen der klinischen Studie erhoben und verarbeitet werden. Kontaktdaten siehe oben.

Recht auf Berichtigung

Sie haben das Recht, Sie betreffende unrichtige personenbezogene Daten berichtigen zu lassen. Kontaktdaten siehe oben.

Recht auf Löschung

Sie haben das Recht auf Löschung Sie betreffender personenbezogener Daten, z.B. wenn diese Daten für den Zweck, für den sie erhoben wurden, nicht mehr notwendig sind. Kontaktdaten siehe oben.

Recht auf Widerruf

Sie haben jederzeit die Möglichkeit, Ihre Einwilligung ohne Angabe von Gründen zu widerrufen. Im Falle des Widerrufs findet keine weitere Datenverarbeitung statt. Die Widerrufserklärung richten Sie bitte an die oben genannte Institution. Ihr Widerruf gilt allerdings erst ab dem Zeitpunkt, zu dem Sie diesen aussprechen. Er hat keine Rückwirkung. Die Verarbeitung Ihrer Daten bis zu diesem Zeitpunkt bleibt rechtmäßig.

zuständiger Datenschutzbeauftragter

Datenschutzbeauftragte/r:

Dr. Stefan Reuschke

Ratzeburger Allee 160

23538 Lübeck

Kontakt: datenschutzbeauftragter@uksh.de

Außerdem haben Sie das Recht, Beschwerde bei der zuständigen Landesdatenschutz-Aufsichtsbehörde einzulegen, wenn Sie der Ansicht sind, dass die Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten gegen die DSGVO verstößt:

Landesdatenschutz-Aufsichtsbehörde

Unabhängiges Landeszentrum für Datenschutz Schleswig-Holstein

Holstenstr. 98

24103 Kiel

Telefon: 0431 9881200

<https://www.datenschutzzentrum.de/>

Einwilligungserklärung für Ihre eigenen Unterlagen

Ich habe eine schriftliche Information zur vorgesehenen Studie erhalten und ausreichend Zeit gehabt, diese durchzulesen.

Mit der Datenerhebung, um die Beobachtungsstudie zum klinischen Spektrum bei Kindern mit FIRES durchführen zu können, bin ich einverstanden / sind wir einverstanden.

Ich gebe hiermit meine freiwillige Zustimmung.

Ich entbinde hiermit Herrn PD Dr. van Baalen von der ärztlichen Schweigepflicht, sodass die wissenschaftlichen Mitarbeiter meine Patienteninformationen sichten und auswerten dürfen.

Ich weiß, dass ich diese Zustimmung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für mich und meine medizinische und persönliche Behandlung bzw. die meines Kindes widerrufen kann.

Die datenschutzrechtliche Information (siehe oben) wurde mir ausgehändigt. Mit meiner Unterschrift willige ich ein, dass die Daten meines Kindes zum Zweck der genannten Studie verwendet werden.

☐ Ich bzw. mein Kind nehmen an dieser Studie unter o.g. Bedingungen teil.

☐ Ich bzw. mein Kind nehmen an dieser Studie unter o.g. Bedingungen **NICHT** teil.

Name, Vorname (Kind):

Name, Vorname (Elternteil):

Datum:

Unterschrift Teilnehmer/ Eltern/ gesetzlicher Vertreter:

Meine aktuelle Telefonnummer und Emailadresse für Rückfragen lauten:

An

Herrn PD Dr. Andreas van Baalen
Klinik für Kinder- und
Jugendmedizin II,

Arnold-Heller-Straße 3 | Haus C
| 24105 Kiel

FAX: 0431 500 24104

Antwortschreiben

Ich habe eine schriftliche Information zur vorgesehenen Studie erhalten und ausreichend Zeit gehabt, diese durchzulesen.

Mit der Datenerhebung, um die Beobachtungsstudie zum klinischen Spektrum bei Kindern mit FIRES durchführen zu können, bin ich einverstanden / sind wir einverstanden.

Ich gebe hiermit meine freiwillige Zustimmung.

Ich entbinde hiermit Herrn PD Dr. van Baalen von der ärztlichen Schweigepflicht, sodass die wissenschaftlichen Mitarbeiter meine Patienteninformationen/ die Patienteninformationen von meinem Kind sichten und auswerten dürfen.

Ich weiß, dass ich diese Zustimmung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für mich und meine medizinische und persönliche Behandlung bzw. die meines Kindes widerrufen kann.

Die datenschutzrechtliche Information (siehe oben) wurde mir ausgehändigt. Mit meiner Unterschrift willige ich ein, dass die Daten meines Kindes zum Zweck der genannten Studie verwendet werden.

☐ Ich bzw. mein Kind nehmen an dieser Studie unter o.g. Bedingungen teil.

☐ Ich bzw. mein Kind nehmen an dieser Studie unter o.g. Bedingungen **NICHT** teil.

Name, Vorname (Kind):

Name, Vorname (Elternteil):

Datum:

Unterschrift Teilnehmer/ Eltern/ gesetzlicher Vertreter:

Meine aktuelle Telefonnummer und Emailadresse für Rückfragen lauten:

11 DANKSAGUNG

Ich danke Herrn PD Dr. med. van Baalen für die Überlassung des Themas und vor allem für das Vertrauen und seine beständige, gezielte und immer freundliche Betreuung und Unterstützung während der gesamten wissenschaftliche Studie.

Herrn Dr. Johannes Hensler aus der Klinik für Neuroradiologie des Universitätsklinikums Kiel danke ich sehr herzlich für seine fachliche und stetige Unterstützung.

Insbesondere bedanke ich mich auch sehr herzlich bei allen wissenschaftlichen Mitarbeitern der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin II.

Ebenso bedanke ich mich beim Institut für medizinische Informatik und Statistik der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel für die statistische Beratung bei der Auswertung der Daten.

Allen Patient*innen danke ich auch für die Zurverfügungstellung ihrer Daten, die ohne diese wissenschaftliche Forschung nicht möglich wäre.

Ich bedanke mich bei meinen lieben Eltern und meiner Schwester, die mich in jeglicher Weise während des Studiums und der Dissertation unterstützt haben.

Ganz besonders bedanke ich mich bei meinem Mann, der mich durchgehend unterstützt und mir beigestanden hat.