

## **Titel der Leitlinie: Fieberkrämpfe im Kindesalter**

### **Entwicklungsstufe: S1**

**Federführende Autoren:** Gerhard Kurlemann, Hiltrud Muhle (**Gesellschaft für Neuropädiatrie, GNP**)

#### **Beteiligte Fachgesellschaften:**

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) – Prof. Dr. Bernhard Steinhoff

Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH) – Dr. med. Diana Mitter, Prof. Dr. Johannes Lemke

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) – Prof. Dr. Regina Trollmann

Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) – Prof. Dr. Bernd Neubauer

Konsensusfindung: Die Konsensusfindung innerhalb der repräsentativ zusammengesetzten Expertengruppe aus den o.g. Fachgesellschaften erfolgte per email mit mehrfacher Abstimmung der beteiligten Experten und einer finalen Konsensusfindung mit den Vorständen der Fachgesellschaften. Die Beteiligung der DEGAM wurde zurückgezogen.

## **Inhaltsverzeichnis**

	Seite
Einleitung	3
Häufigkeit von Fieberkrämpfen	3
Definition und klinisches Bild	4
Risikofaktoren für einen Fieberkrampf und Fieberkrampf-Rezidive	7
Auslöser und Triggerfaktoren für einen Fieberkrampf	8
Genetik bei Fieberkrämpfen	14
Prolongierte fiebergegebundene Anfälle und mesiale temporale Sklerose	16
Mortalität	18
Epilepsierisiko nach Fieberkrämpfen	19
ADHS nach Fieberkrämpfen	21

Kognitive Entwicklung nach Fieberkrämpfen	21
Belastung für die Eltern	22
Vorgehen nach einem Fieberkrampf	23
Laboruntersuchungen	23
Lumbalpunktion	24
Antipyrese	27
Notwendigkeit einer EEG-Ableitung nach Fieberkrampf	28
MRT nach Fieberkrampf	29
Behandlung von Fieberkrämpfen	29
Dauertherapie nach Fieberkrampf	33
Zusammenfassung	33

## **Einleitung**

Der Terminus Fieberanfälle statt Fieberkrämpfe hat sich nicht durchgesetzt, so dass der Terminus Fieberkrampf (FK) verwandt wird.

FK sind eine altersabhängige Antwort des noch unreifen Zentralnervensystems (ZNS), das wegen seiner erhöhten neuronalen Exzitabilität gepaart mit einem genetischen „Hintergrund“ auf Fieber mit FK reagieren kann.

FK sind die häufigsten provozierten epileptischen Anfälle (früher: „Gelegenheitsanfälle“) beim Menschen, eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen im Kindesalter und eine der häufigsten pädiatrischen Notfallvorstellungen in Kinderkliniken. FK sind keine besondere Epilepsievariante, da diese definiert ist durch wiederholte afebrile epileptische Anfälle oder nach neuester Definition auch nach einem einmaligen afebrilen Anfall bei entsprechender ungünstiger prognostischer Konstellation.

Ihre Erstbeschreibung mit dem Zusammenhang mit Fieber und der guten Prognose geht schon auf Hippokrates zurück (160). Hippocrates 460 – 370 BC: *“Anfälle treten bei Kindern auf, wenn akutes Fieber eintritt; diese Anfälle treten meistens bei Kindern auf, die sehr jung sind bis zum 7. Lebensjahr. Ältere Kinder und Erwachsene sind nicht gleichermaßen von Anfällen und Fieber betroffen, es sei denn, ein schlimmes Ereignis ist vorausgegangen.”*

## **Häufigkeit von Fieberkrämpfen**

Fieberkrämpfe treten bei 2% bis 5% aller Kinder auf und sind die häufigsten Anfälle bei Kindern zwischen dem 6. Lebensmonat und dem 6. Lebensjahr mit einem Gipfel um das 2. Lebensjahr; Jungen sind häufiger betroffen als Mädchen (3, 153, 154). Das Auftreten von FK ist regional unterschiedlich: in Finnland beträgt die Inzidenz 6 %, in Japan 7%, auf den Mariana-Inseln 14 % (135, 138, 149). Nur 6–15% der FK ereignen sich nach dem Alter von 4 Jahren.

Erstmanifestationen im Alter von 6–8 Jahren sind möglich. In dieser Gruppe ist

ätiologisch z.B. an ein GEFS+ Syndrom (Generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen +) zu denken.

### **Definition und klinisches Bild**

Ein FK ist ein altersabhängiger epileptischer Anfall, der unter Fieber auftritt (Temperatur  $\geq 38^\circ\text{C}$ ) ohne eine gleichzeitige Infektion des ZNS und ohne vorausgegangene afebrile Anfälle (3). Bei FK handelt es sich nicht um eine Epilepsie, da eine Epilepsie durch wiederholtes Auftreten afebriler epileptischer Anfälle definiert ist (3, 117).

Im Fall eines typischen Verlaufes ereignen sich die Anfälle meist zu Beginn der fieberhaften Erkrankung, häufig im Fieberanstieg und sind damit nicht selten präsentierendes Symptom der Erkrankung. Das Fieber beträgt bei 75% der Kinder über  $39^\circ\text{C}$ . Ob für die Auslösung eines Fieberkrampfes die absolute Höhe des Fiebers oder die Geschwindigkeit des Temperaturanstiegs entscheidend sind, ist bislang nicht sicher geklärt. Einiges spricht für die maximale Höhe der Körpertemperatur (95). Selten treten FK vor dem Fieberanstieg oder nach der Entfieberung auf.

FK treten gehäuft in den frühen Abendstunden zwischen 18.00 und 22.00 Uhr auf, weniger in der Nacht und am frühen Morgen. Zwischen der Dauer des FK und der Tageszeit des Auftretens besteht kein Zusammenhang (94, 168). FK treten diffus über das Jahr verteilt auf mit Maximum in den Herbst- und Wintermonaten, den Monaten mit hoher Infektionsrate (94).

Von den FK präsentieren sich 85% als generalisierte klonische oder generalisiert tonisch-klonische Anfälle (GTKA), wobei im Säuglingsalter die tonische Phase oft fehlt. Fokale Anfälle treten in 8% der FK auf, atone Anfälle sind selten. In der NCPP (National Collaborative Perinatal Project) -Studie dauerten nur 8% der FK länger als 15 Min. (101). Prolongierte Fieberkrämpfe stellen 25% aller Status epileptici im Kindesalter dar.

Unter Verwendung von Daten aus dem NCPP Projekt mit 55.000 Kindern, von denen 1706 FK hatten, teilten Nelson und Ellenberg fieberhafte Anfälle als einfach oder komplex ein: einfache FK (72 %) wurden definiert als primäre generalisierte Anfälle < 15 Min. Dauer ohne Wiederauftreten innerhalb von 24 Stunden; als Kriterien für komplexe Fieberkrämpfe (28 %) zählten fokale Symptome, eine Dauer länger als 15 Min. Dauer und/oder wiederholtes Auftreten innerhalb von 24 Stunden (6, 101). In anderen prospektiven Studien variiert der Anteil der komplexen FK bis zu 35 % (15). Diese Definition ist bislang international immer noch gültig. Der angloamerikanische Begriff „komplexer FK“ wird im deutschsprachigen Raum durch „komplizierter FK“ ersetzt.

Basierend auf klinischen Erfahrungen sollte eine Neudefinition der Termini einfach versus komplizierte FK diskutiert werden: Es ist gut bekannt, dass mehr als 90% der generalisierten Anfälle innerhalb von 3 Min. spontan sistieren. Anfälle länger als 5 Min. sistieren i.d.R. nicht mehr spontan und sollten medikamentös unterbrochen werden (147). Diese Einteilung entspricht auch der klinischen „lebenspraktischen Definition/Erfahrung“ für einen Status epilepticus. Durch die medikamentöse Unterbrechung nach spätestens 5 Min. Anfallsdauer ist die bisherige Zeitangabe von 10 Min. bzw. > 15 Min. als Kriterium für einen komplizierten FK überholt. Vielmehr sind in Bezug auf die Dauer für einfache FK  $\leq 5$  Min. und komplizierte FK  $\geq 5$  Min als Definitionskriterium zu veranschlagen. Hessdorfer et al. schlagen für komplizierte FK eine Anfallsdauer > 10 Min. vor (57). Rezidivierendes Auftreten eines FK während eines Infektes und eine fokale Semiologie haben sich für eine Einteilung in einfache oder komplizierte FK auch nicht bewährt (57). Die Zeitangaben von Eltern zur Anfallsdauer sind kritisch zu hinterfragen; aufgeregte Eltern überschätzen wegen der Dramatik des Geschehens häufig die Dauer des Anfalls erheblich, insbesondere beim ersten FK, so dass deren

Angaben für die Einteilung vielfach nicht geeignet sind. Wenn dagegen ein Kind noch im epileptischen Anfall in die Klinik kommt, läßt sich die Anfallsdauer gut objektivieren. Einfache FK präsentieren sich in der Regel als kurzdauernde primär generalisierte Anfälle mit spontanem Ende nach 1 – 1 ½ Minuten.

Postiktal sind die Kinder nur kurz beeinträchtigt, nach einem komplizierten FK dagegen sind sie häufig deutlich länger beeinträchtigt.

Die Frage nach geöffneten Augen als wichtiges klinisches Merkmal für einen generalisierten epileptischen Anfall hat sich sehr bewährt, geschlossene Augen müssen unbedingt auch an ein nicht epileptisches Phänomen denken lassen (20). Der Nachweis einer Todd'schen Parese ist ein wertvolles klinisches Zeichen für einen fokalen FK. Der hinzugezogene Arzt sollte daher unverzüglich auf postiktale Paresen achten, indem er auf seitendifferenten Muskeltonus überprüft und den Reflexstatus erhebt. Differentialdiagnostisch sind nicht epileptische Phänomene abzugrenzen, die in einzelnen Fällen schwer abgrenzbar sind und sich anamnestisch retrospektiv nicht immer klären lassen (Tabelle 1). Differentialdiagnostisch ist an Schüttelfrost bei Fieberanstieg, Fieberdelir oder temperatur-assoziierte Verhaltensänderungen zu denken. Daneben können mit Fieber assoziierte epileptische Anfälle ebenso bei allen Epilepsien und Epilepsiesyndromen vorkommen.

Tabelle 1: Differentialdiagnose zum Fieberkrampf; nicht epileptisch/epileptisch

<b>Nicht epileptisch:</b>
„Schüttelfrost“: Kältegefühl verbunden mit Zittern der Skelettmuskulatur
Fieberdelir: Halluzinationen, Träumen mit offenen Augen
Febrile Synkope: Kreislaufkollaps bei Fieber
Breath holding attacks: „Wegschreien“
Reflex anoxische Anfälle: blasser Affektkrampf
<b>Epileptisch:</b>
Epilepsiesyndrom mit Fieberkrämpfen (z.B. Dravet-Syndrom, GEFS+ Syndrom)
Anfälle unter Fieber auch „einfach so“ bei allen Epilepsien möglich
Infektion des ZNS: Enzephalitis, Meningitis

## **Risikofaktoren für einen FK und FK-Rezidive**

Unterschiedliche klinische Faktoren sind für das Auftreten von FK bekannt: positive Familienanamnese für FK, längerer postpartaler Klinikaufenthalt (>30 Tage), niedriges Geburtsgewicht, kurze Fieberperiode bis zum Auftreten des FK < 12 Std., Alter < 18 Monate, Entwicklungsverzögerung, Tagesbetreuung (18, 116). Das Risiko eines FK beträgt bei Vorliegen eines Faktors 6-10 % und steigt bei mehreren Faktoren auf 28 % an.

## **Rezidivrisiko für FK**

Bei 2/3 der Kinder handelt es sich um ein einmaliges Ereignis, bei einem Drittel treten weitere FK auf; je jünger die Kinder, desto häufiger treten FK-Rezidive auf. Etwa die Hälfte der FK-Rezidive treten innerhalb von 6 Monaten auf, zwei Drittel innerhalb eines Jahres und 90 % innerhalb von 2 Jahren (108). Das Wiederholungsrisiko ist erhöht bei familiärer Belastung mit FK, bei niedrigem Sozialstatus und von der Dauer des Fiebers vor Auftreten des FK: je kürzer das Fieber besteht, desto häufiger treten FK-Rezidive auf: Fieberdauer <1 h: 46 %; 1-24 h: 25 %; > 24 h: 15%. Bzgl. der Körpertemperatur beim 1. FK hat die maximal niedrige Temperatur bei Auftreten des 1. FK das höchste Wiederholungsrisiko, je geringer die Körpertemperatur beim 1. FK, desto häufiger treten FK – Rezidive auf: 38,3 Grad: 42 %; 39,4 Grad: 29 %; 40,6, Grad: 12 % (14, 18). Eine familiäre Epilepsie erhöht das Risiko für wiederholte FK nicht (145). Bei Auftreten des 1. FK vor Ende des 1. Lebensjahres (Säuglingsalter) ist mit einem Rezidivrisiko von 50 % verbunden. 33 % der Kinder nach kompliziertem oder prolongiertem FK zeigen im Rezidivanfall erneut einen prolongierten Anfall, was wichtig ist für die Beratung und Therapie. Ob dabei ein erniedrigter Serumnatriumwert eine Rolle spielt, ist sehr umstritten (61, 73, 89). Bei einer Kombination aller Risikofaktoren (Alter < 18 Mo, Temperatur < 38 Grad, kurze Dauer des Fiebers < 1 Std und positive

Familienanamnese stieg das Rezidivrisiko auf 76%, bei Fehlen aller Faktoren lag es bei 4%, so dass dieses Risiko sehr individuell betrachtet werden muss.

### **Auslöser und Triggerfaktoren**

Virale Infektionen mit Fieber sind die häufigste Ursache von FK ohne Virusspezifität, angeführt vom humanen Herpesvirus 6 (Drei-Tage-Fieber), welches gehäuft während der beiden ersten Lebensjahre auftritt und durch sehr hohes Fieber gekennzeichnet ist (28, 39, 81). In einer Metaanalyse waren 21% der Kinder mit FK HHV-6 positiv, 2/3 (69 %) mit einfachem FK, 1/3 (31%) mit komplizierten FK. Durch den Nachweis von HHV-6-DNA in reseziertem Hirngewebe bei mesialer Temporallappenepilepsie (MTLE) wird dem HHV-6 Virus eine besondere Rolle in der Ätiopathogenese der MTLE zugeschrieben (145, 164). In der FEBSTAT-Studie, die die Folgen prolongierter FK untersuchte ("Consequences of Prolonged Febrile Seizures in Childhood") war HHV-6 nach prolongierten FK bei 34% der Kinder positiv allerdings ohne Assoziation zu einer hippocampalen Pathologie in der zerebralen Bildgebung (39). Für die klinische Routine ist die Suche nach auslösenden Viren bei FK entbehrlich, da ohne therapeutische Konsequenzen. Differenzialdiagnostisch sind andere Ursachen auszuschließen: fehlendes Aufklaren und bestehende fokale Symptome sind ein Alarmzeichen und müssen an eine Infektion des ZNS denken lassen, z.B. mit dem Herpes simplex Virus, was eine unmittelbare antivirale Therapie erfordert (siehe Differenzialdiagnose Tabelle 1, Auslösefaktoren, Trigger und Realisationsfaktoren für FK siehe Tabelle 2).

### **FK nach Impfung**

Nach Impfungen treten etwa 4 FK /100.000 Kinder auf, was einem sehr niedrigen Risiko entspricht; bei Totimpfstoff innerhalb der ersten beiden Tage, bei attenuiertem Impfstoff innerhalb von 3 -7 Tagen postvaccinal (36, 37). Der

Mechanismus ist wahrscheinlich die endogene Fieberinduktion durch Stimulation des Immunsystems, nicht der Impfstoff selbst. Dieses muss den Eltern vor einer Impfung deutlich gemacht werden. Im National Vaccine Injury Compensation Programm (VICP) von 1995 – 2005 wurden 165 Kinder mit FK nach Impfung identifiziert, 80 % der FK traten nach DTP mit dem Ganzzell-Impfstoff oder dem azellulären Pertussis-Impfung auf. Die Hälfte der Kinder war jünger als 6 Monate. 10 % der Kinder waren neurologisch auffällig, 13 % hatten eine vorbestehende Epilepsie auf dem Boden einer genetischen Prädisposition (82). FK nach einer Impfung unterscheiden sich weder im klinischen Bild noch im Verlauf und ihrer Prognose von FK anderer Genese, es sind also „normale FK“, getriggert durch die impfbedingte Fieberreaktion. Der Nutzen einer Impfung überwiegt das Risiko eines FK um ein Vielfaches (43, 87). Eine prophylaktische prävaccinale Antipyrese ist grundsätzlich nicht notwendig, auch nicht für Folgeimpfungen nach einem impfassozierten Anfall. In begründeten Fällen, dies können auch psychologische Gründe sein, kann von diesen Empfehlungen abgewichen werden. Auf Fieberkrämpfe im Rahmen von epileptischen Syndromen wurde bereits hingewiesen. Das Dravet - Syndrom beginnt häufig mit einem Fieberkrampf, dies nicht selten im Rahmen von Impfungen, so dass hier nicht nur eine prophylaktische Gabe eines Antipyretikums indiziert sein kann, sondern bei vorangegangenem Status epilepticus zusätzlich eine stationäre Überwachung sinnvoll sein kann.

### **Zytokine**

Unbestritten spielen Zytokine im Infekt eine wichtige Rolle, sodass sie an der Pathogenese von FK beteiligt sein können (32). Tierexperimentell kann IL-1 $\beta$  die GABA (Gamma-Aminobuttersäure) vermittelte Inhibition blockieren und die neuronale Glutamatkonzentration mit erhöhter Exzitation steigern (121). Während einer Infektion werden sowohl entzündungsfördernde, z.B. IL-1 $\beta$ ,

TNF- $\alpha$  und IL-6, als auch entzündungshemmende Zytokine, z.B. IL-1-Rezeptorantagonist (IL-1RA) und IL-10 gebildet, mit jeweils komplexer Interaktion (34, 45, 159). An der Pathogenese von FK sind komplexe Wechselwirkungen zwischen dem Entzündungsprozess, der Zytokinaktivierung und genetischen Faktoren beteiligt (45). Eine Metaanalyse zeigte ein deutlich erhöhtes Risiko bei erhöhter IL-1 $\beta$ -Konzentration im Liquor und erhöhter IL-6-Konzentration im Serum auf (80). Tierexperimentell kann IL-1 $\beta$  die GABA-vermittelte Inhibition blockieren und die neuronale Glutamatkonzentration mit vermehrter Exzitation steigern (121). In der FEBSTAT Studie waren IL-8 und EGF (Epidermis growth factor) nach einem prolongierten FK im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht, IL-1 $\beta$  war tendenziell erhöht, IL-1RA tendenziell erniedrigt: Kinder mit febrilem Status epilepticus wiesen ein signifikant niedrigeres Verhältnis von IL-1RA/IL-1 $\beta$  und IL-1RA/IL-8 auf (46). Die Ergebnisse unterstützen die Beteiligung der IL-1, IL-6 und IL-8-Zytokine an der Pathogenese eines Fieberkrampfstatus (FKS); das Verhältnis IL-1RA/IL-6 könnte auf Grund der Befunde ein biologischer Marker einer akuten Schädigung des Hippocampus sein mit weitreichenden Folgen der Entwicklung einer MTS mit Entwicklung einer therapieresistenten Epilepsie (45).

Daneben gibt es weitere beachtenswerte mögliche Triggerfaktoren, die zusammen mit der Temperaturerhöhung die Auslösung von FK begünstigen. Das Fehlen von Spurenelementen wird zusätzlicher Realisationsfaktor für das Auftreten eines FK beschrieben.

### **Eisen als Trigger**

Die Erniedrigung des Serumeisens und Ferritins bei FK wurde mehrfach beschrieben, die Befunde des Eisenstoffwechsels bei FK sprechen für einen beachtenswerten Hinweis als Triggerfaktor. In zwei großen Metaanalysen wurden die bisherigen Ergebnisse analysiert und zusammengefasst: Habibian et

al. haben in ihrer Metaanalyse 3259 Kinder mit FK und 3198 Kontrollkinder verglichen mit dem Ergebnis, dass eine Eisenmangelanämie im Kindesalter mit dem Auftreten von FK leicht assoziiert ist ohne Korrelation zu erniedrigtem Ferritin (54). Kwak et al. fanden in ihrer Metaanalyse eine strenge Korrelation zwischen FK und einer Erniedrigung der Serumferritinkonzentration, weniger einer manifesten Eisenmangelanämie bei immerhin 2416 Kindern im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 2387 Kindern (79). In einer aktuellen prospektiven Fall-Kontroll-Studie mit 63 südkoreanischen FK-Kindern und 65 Kontrollkindern mit fieberhaften Erkrankungen ohne FK hatten die FK-Kinder signifikant niedrigere Werte für Serumeisen, Ferritin und Transferrinsättigung als Hinweis sowohl für ein erhöhtes FK-Risiko selbst als auch als Hinweis für ein erhöhtes Rezidivrisiko für einen FK (64). Die Bedeutung dieser Befunde bleibt allerdings unklar wie auch bei anderen neuropädiatrischen Erkrankungen, die mit einer Erniedrigung des Eisenstoffwechsels einhergehen wie z.B. Affektkrämpfe oder ein Restless legs Syndrom. Für diese beiden Erkrankungen konnte aber bereits der positive Effekt einer Eisensubstitution mit Abmilderung der Symptome bis zur Beschwerdefreiheit gezeigt werden, ohne dass die genaue Ursache der Eisenpathologie für diese beiden Krankheitsbilder geklärt ist (2, 55, 84, 118, 144, 146, 148, 161). Für FK steht der therapeutische Beweis noch aus. Die Gesamtbefunde sprechen aber für einen beachtenswerten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von FK und Veränderungen im Eisenstoffwechsel. Bei fortbestehender Ferritinerniedrigung über den Infekt hinaus und rezidivierenden FK ist es sinnvoll, die Ernährungsgewohnheiten der Familie/des Kindes zu analysieren und gfls. eine Eisensubstitution durchzuführen. Prospektive Therapiestudien zur Eisensubstitution bei FK fehlen.

## **Zink als Trigger**

Im Tierversuch verlängert Zink die Latenz bis zum Auftreten temperatur-getriggelter Anfälle, was auf einen Modulationseinfluss für eine fieber-getriggerte Anfallsauslösung hinweist (4, 8, 19, 122). Synaptisches Zink wird mit Glutamat gemeinsam freigesetzt und moduliert so die neuronale Erregbarkeitsschwelle. Mutationen im SLC30A3-Gen, welches für den Zinktransporter 3 kodiert, führen zu einer erhöhten neuronalen Exzitabilität, z.B. über Modulation von GABA- und NMDA-Rezeptoren (8, 25, 27, 114). In klinischen Studien wird mehrfach eine erniedrigte Serum- oder Liquor-Zinkkonzentration nach FK beschrieben (47, 48, 120, 128), deren Bedeutung in Zusammenhang mit FK aber noch unklar ist. In einem kleinen Kollektiv von Kindern mit FK war die FK-Rezidivrate unter oraler Zinksubstitution im Vergleich zur Kontrollgruppe niedriger; an Nebenwirkungen traten Erbrechen und gastrointestinale Beschwerden auf; dauerhafte therapeutische Konsequenzen haben sich aus diesen Befunden bislang nicht ergeben (41).

### **Selen als Trigger**

Selen wird eine Funktion im antioxydativen Schutzmechanismus neuronaler Zellen zugeschrieben (88, 131). Die Bestimmung der Selenkonzentration nach FK ergibt uneinheitliche Befunde: sowohl erniedrigte Konzentrationen (1, 38, 128) nach einfachen und rezidivierenden FK im Vergleich zur Kontrollgruppe als auch normale Selenkonzentrationen (67) wurden bislang beschrieben; Untersuchungen im Liquor wurden bislang nicht durchgeführt. Die erniedrigten Selenkonzentrationen normalisierten sich in allen Fällen spontan ohne Intervention (128). Ob die vermutete Reduktion der Glutathion-Peroxidase eine Bedeutung für das Auftreten von FK hat, ist noch unklar.

### **Kupfer als Trigger**

In einem Kollektiv von 99 Kindern mit FK war die Kupferserumkonzentration im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne FK erhöht mit bislang unklarer Bedeutung (128).

### **Magnesium als Trigger**

Magnesium Ionen blockieren die Pore des exzitatorischen NMDA-Rezeptors (N-methyl-D-Aspartat). Über diesen Mechanismus kann Magnesium die Erregbarkeitsschwelle modulieren, indem es den exzitatorischen Calciumeinstrom durch Antagonisierung des Calciumeinstromes in die Zelle über den N-methyl- D-Aspartat-Rezeptor beeinflusst (10, 30). In einer aktuellen Studie wurde die Serumkonzentration des  $iMg^{2+}$  (ionisiertes Mg) bei 133 Kinder mit einfachen FK und 141 Kontrollkindern bestimmt. Nach FK lag signifikant häufiger eine Hypomagnesiämie ( $<0,50$  mmol / l) im Vergleich zur Kontrollgruppe vor. Parallel zur Hypomagnesiämie ( $< 135$  mmol/l) bestand ein Hyponatriämie (10). Die Bedeutung dieser Befunde sind noch unklar, therapeutische Konsequenzen ergeben sich aktuell noch nicht, wenngleich tierexperimentell epileptische Anfälle durch orale Mg-Substitution erfolgreich unterdrückt werden können.

### **Weitere mögliche Realisationsfaktoren**

#### **Respiratorische Alkalose als Trigger**

Hyperthermie kann eine Hyperpnoe bedingen mit der Folge einer Alkalose. Eine Alkalose steigert durch Erhöhung des kortikalen ph die Exzitabilität mit dem Risiko epileptischer Anfälle, eine Azidose vermindert diesen Effekt (129). So wiesen Kinder nach FK gehäuft eine unkompensierte Alkalose mit erhöhtem ph und erniedrigter  $pCO_2$ -Konzentration in der Blutgasanalyse im Vergleich zu Kindern mit fieberhaften Erkrankungen ohne FK auf (130). Da die Blutgaswerte aber immer erst postiktal bestimmt wurden und iktale Werte nicht vorliegen,

ist die Bedeutung für das Auftreten fiebergebundener Anfälle nicht sicher bewiesen. Die Befunde können aber als ein zusätzlicher Triggerfaktor bei entsprechender Disposition zu FK gewertet werden (125).

### **Pränatale Trigger- Faktoren**

Eine pränatale Nikotinexposition, nicht aber Kaffee und Alkoholgenuss der Mutter, geht mit einem leicht erhöhten Risiko für FK einher. Ob dies überhaupt von Bedeutung ist, ist bislang noch unklar (157). Kinder von nicht zeugungsfähigen Paaren hatten nur dann ein erhöhtes Risiko für FK, wenn eine pränatale hormonelle Behandlung und keine intrauterine Insemination durchgeführt worden war (142). Ob dies Nebenwirkungen der Behandlung oder vielleicht den Schweregrad der Zeugungsschwierigkeit widerspiegelt, ist unklar.

**Tabelle 2:** Auslösefaktoren, Trigger und Realisationsfaktoren für FK

Viren	humanes Herpesvirus 6, Influenzaviren, Viren allgemein
Zytokine	IL-1 $\beta$ , IL-1, IL-8, IL-1RA/IL-1 $\beta$ , EGF
Spurenelemente	Eisenhaushalt, Zink, Selen, Kupfer, Magnesium
Hyperpnoe	Alkalose
Pränatale Faktoren	Nikotingenuss der Mutter, und/oder pränatale Hormonbehandlung

### **Genetik bei FK**

Familien- und Zwillingsstudien weisen auf genetische Faktoren für das Auftreten von FK hin, 1/3 der Kinder mit FK haben eine familiäre Belastung mit Bevorzugung der maternalen Linie (152). Das Risiko für FK beträgt etwa 20%, wenn ein Geschwister betroffen ist und 33 % bei Betroffensein eines Elternteils. Das Risiko für Geschwister steigt, sobald ein Elternteil zusätzlich betroffen ist. Die Konkordanzrate bei eineiigen Zwillingen beträgt 35-69% und 14-20 % bei zweieiigen Zwillingen (127, 151) Es ist am ehesten davon auszugehen, dass für

die Vielzahl der FK kein monogener Vererbungsmodus vorliegt, sondern ein polygenes Vererbungsmodell zugrunde liegt. Es wurden bislang etliche Genorte identifiziert, die mit Häufung zu fiebergeordneten Anfällen einhergehen ohne dass bislang ein ursächliches FK-Gen identifiziert wurde (31, 127). Bei Familien mit mehreren Betroffenen ist ein autosomal dominanter Erbgang mit reduzierter Penetranz wahrscheinlich. Das GEFS<sup>+</sup>-Syndrom (Generalisierte-Epilepsie-Fieberkrampf-Plus-Syndrom) ist ein seltenes familiäres Epilepsie-Syndrom mit FK, die auch noch jenseits des 6. Lebensjahres auftreten können zusammen mit idiopathisch generalisierten afebrilen Anfällen. Da das klinische Spektrum der Anfälle sehr variabel ist mit fokalen und generalisierten Anfällen, mit und ohne FK, wurde vorgeschlagen, das Akronym GEFS<sup>+</sup> in Genetische Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus (GEF<sup>+</sup>) zu ändern (170). Insgesamt sollten im Zusammenhang mit FK oder GEF<sup>+</sup> Variationen in 5 Genen genannt werden, für die ein gesicherter Zusammenhang nachgewiesen wurde: SCN1A, SCN1B, GABRG2, HCN1 und STX1B. Für weitere Gene, die entweder in OMIM genannt werden oder aufgrund einzelner Familien nachgewiesen wurden ist die Datenlage als unzureichend einzuschätzen (SCN9A, ADGRV1, CPA6, GABRD und CPA6). Für die Mehrheit der Patienten mit FK oder GEF<sup>+</sup> gibt es bislang keinen erklärenden genetischen Befund. Das Dravet-Syndrom, eine frühkindliche Enzephalopathie („Severe myoclonic epilepsy of infancy“ (SMEI)) ist ein weiteres spezifisches Epilepsie-Syndrom mit enger Bindung zu fiebergeordneten Anfällen, nicht selten mit rezidivierenden Status epileptici und dem Nachweis von Mutationen im SCN1A-Gen in > 80 % der Fälle. Das Dravet -Syndrom ist ein Beispiel für epileptische Anfälle getriggert durch Fieber, teils auch „emotionales Fieber oder psychogenes Fieber“ (111, 112). Eine weitere Beziehung zeigt sich bei den idiopathischen (genetischen) generalisierten Epilepsien (IGG/GGE), denen in etwa 15 % der Epilepsien FK vorausgehen.

## **Prolongierte fiebergebundene Anfälle und mesiale temporale Sklerose (MTS)**

Falconer vermutete 1964 erstmals einen Zusammenhang zwischen prolongierten FK > 30 Minuten (pFK) im Kindesalter und der Entwicklung einer mesialen Temporallappensklerose (MTS) mit therapieresistenten Temporallappenanfällen (mesiale Temporallappenepilepsie, MTLE), da 30% der Kinder seines epilepsiechirurgischen Kollektives in der Vorgeschichte pFK aufwiesen im Vergleich zu 6% mit anderer Pathologie (7, 40). Langanhaltende fiebergebundene Anfälle schädigen den mesialen Temporallappen. Camfield et al. konnten zeigen – und so entspricht es auch der allgemeinen pädiatrisch - epileptologischen Erfahrung – dass die Entwicklung einer MTS selten ist; sie fanden in einer populationsbasierten Studie eine Häufigkeit von 1:150.000 Kinder mit MTS nach pFK (22). Um die z.T. kontrovers diskutierte Ursache und Häufigkeit einer MTS nach pFK zu klären, wurde die prospektive multizentrische FEBSTAT-Studie (Consequences of Prolonged Febrile Seizures in Childhood) durchgeführt. Es konnten 199 Kinder im Alter von 1 Monat bis 6 Jahren nach einem pFK > 30 Min. (median 70 Min.!) eingeschlossen werden. Innerhalb von 72 Stunden wurde ein cMRT, ein EEG und eine ausführliche neuropädiatrische Untersuchung durchgeführt (58). In der Kontrollgruppe waren 159 Kinder, 15 von ihnen (9.4%) hatten einfache FK. Nach pFK wiesen 22 Kinder (11,5%) Hippocampusveränderungen - betont im Sommer'schen Sektor - im initialen T2-gewichteten cMRT auf (133). 20 Kinder (10,5 %) hatten eine linksseitige Hippocampusmalrotation, in der Kontrollgruppe waren es 2,1% (59, 133). Ein Jahr nach einem pFK konnten 14 von 22 Kindern mit initialer postiktaler Hippocampushyperintensität nachuntersucht werden: 10 hatten eine bereits visuell erkennbare überwiegend rechtsseitige Hippocampussklerose entwickelt, 12 wiesen eine Volumenminderung des Hippocampus auf; nur eins von 116 Kindern mit einem initial unauffälligem cMRT entwickelte auffällige Signalveränderungen im Hippocampus. Im

Vergleich zur Kontrollgruppe mit einfachen FK hatten Kinder nach pFK mit initial unauffälligem cMRT nach 1 Jahr ein vermindertes rechtsseitiges Hippocampusvolumen und einen schmaleren Hippocampus mit einem verminderten Wachstum (85). Die Schlußfolgerung dieser Arbeitsgruppe lautete, dass eine hippocampale T<sub>2</sub> Signalvermehrung nach einem pFK Ausdruck einer akuten „Hippocampusverletzung“ ist, die nach einem Jahr in eine radiologisch manifeste Hippocampussklerose einmünden kann. Auch ohne initiale T<sub>2</sub> Signalvermehrung kann sich nach einem pFK ein Volumenverlust des Hippocampus im weiteren Verlauf entwickeln (85). Ob der erhöhte Anteil einer Hippocampusmalrotation in der Gruppe nach prolongiertem FK (8.8% vs 2.1%) mitursächlich für den febrilen Status epilepticus ist und überhaupt eine pathologische Bedeutung hat, bleibt unklar (26). Es bestand keine Beziehung zur Seite der Malrotation und der T<sub>2</sub> Signalveränderung. In einem 5-Jahres-Follow-up war das Risiko für einen erneuten febrilen Status epilepticus im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einfachen FK signifikant erhöht. Der Nachweis einer Hippocampusveränderung erhöhte dieses Risiko 2.9-3.4fach verglichen mit einfachen FK. Daraus kann eine großzügige Anwendung einer Akutmedikation im Wiederholungsfalle eines FK nach einem ersten pFK abgeleitet werden (59). Andererseits hatte die Mehrzahl der Patienten mit Hippocampussklerose keine Fieberkrämpfe in der Vorgeschichte. Es gibt für diese Veränderung im Temporallappen eine Vielzahl von Ursachen. Kein Risikofaktor für ein Rezidiv eines pFK waren eine Entwicklungsverzögerung, die Höhe der Körpertemperatur beim FK, eine positive Familienanamnese für Epilepsie oder ein einfach fokaler FK in der FEBSTAT-Studie. Die bisherige Analyse der FEBSTAT Studie belegt somit den direkten Zusammenhang zwischen einem febrilem Status epilepticus (pFK > 30 Min.) und der Entwicklung einer MTS mit dem hohen Risiko einer therapieresistenten Temporallappenepilepsie. Bedingt durch die verbesserten Möglichkeiten einer

Akutintervention bei FK > 5 Min. nimmt das Risiko der Entwicklung einer MTS ab. Der frühe und großzügige Einsatz fiebersenkender Medikamente mit möglicher antientzündlicher Wirkung auch im ZNS könnte eine Rolle spielen, was die Hypothese der diskutierten entzündungsbedingten Epileptogenese unterstützen könnte. Welcher Effekt der ausschlaggebende ist, ist nicht belegt; überzeugender ist die Verkürzung des epileptischen Anfalls (21). Nach pFK entwickelt sich kein bevorzugter afebriler Anfallstyp (22). In der Entwicklung einer MTS nach pFK wird dem HHV-6 Virus eine besondere Rolle zugeschrieben durch den Nachweis von HHV-6-DNA in reseziertem Hirngewebe bei MTS (13, 96). In einer Metaanalyse waren 21% der FK-Kinder HHV-6 positiv, 2/3 (69%) mit einfachem FK, 1/3 (31%) mit komplizierten FK (168). In der FEBSTAT-Studie war HHV-6 nach prolongierten FK bei 34% der Kinder positiv, allerdings ohne Assoziation zu einer hippocampalen Pathologie in der zerebralen Bildgebung (39).

## **Mortalität**

Das Mortalitätsrisiko bei Kindern mit einfachen FK ist nicht erhöht (56, 102). In einer populationsbasierten Fallkontrollstudie über 28 Jahre war das Mortalitätsrisiko nach komplizierten FK bei Kindern mit neurologischen Auffälligkeiten leicht erhöht (56). In einer dänischen ebenfalls populationsbasierten Studie hatten nur Kinder nach komplizierten FK mit neurologischer Vorerkrankung eine um 80% erhöhte Mortalität im 1. Jahr und eine um 90 % erhöhte Mortalität im 2. Jahr gegenüber Kontrollkindern, danach glich sich die Mortalität wieder an (158). In einer aktuellen großen dänischen Kohortenstudie hatte die Gruppe der Kinder mit Entwicklung einer Epilepsie nach FK ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (163). Daraus ergibt sich ein erhöhtes

Mortalitätsrisiko nach komplizierten FK für die ersten beiden Jahren nur bei neurologischer Grunderkrankung.

Fazit: Insgesamt zeigen die bisherigen Daten keine erhöhte Mortalität für einfache FK, nach komplizierten FK mit den bekannten Risikofaktoren ist die Mortalität leicht erhöht.

### **Epilepsierisiko nach FK**

Das Epilepsierisiko nach FK ist erhöht: In einer Metaanalyse aus 33 Studien mit 21.901 Kindern nach FK betrug das Risiko für eine Epilepsie 2,7 % über einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren im Gegensatz zum allgemeinen Epilepsierisiko von 0,5 % (5, 29). In der National General Practice Study of Epilepsy (NGPSE) mit einem Beobachtungszeitraum über 24 Jahre betrug das Risiko für eine Epilepsie nach FK für die Gesamtpopulation 6 %, mit einem deutlichen Peak bis zum 14. Lebensjahr, um sich danach wieder zu verringern (100). Risikofaktoren für eine Epilepsie nach FK sind positive Familienanamnese für FK, junges Alter bei 1. FK, neurologische Grunderkrankung, Höhe des Fiebers, komplizierter FK, febriler Status epilepticus (103) (siehe Tabelle 3). Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch die Rochester-Populationsstudie mit einer Nachbeobachtungszeit von 25 Jahren; ein besonders hohes Risiko bestand für neurologisch vorerkrankte Kinder mit einer Epilepsierate von 55% (6)! Im Vergleich zum Epilepsierisiko nach einfachen FK von 1 % steigt das Risiko in Abhängigkeit der Anzahl der Risikofaktoren deutlich an. In einer aktuellen großen dänischen Kohortenstudie waren rezidivierende FK der entscheidende Risikofaktor für die Entwicklung einer Epilepsie und Depression (163). Nach febrilem Status epilepticus besteht ein Epilepsierisiko von 21% (155). Es besteht keine Evidenz für die Verhinderung des Auftretens einer Epilepsie nach FK durch eine antiepileptische Behandlung. 13%-18% der Kinder mit

generalisierten Epilepsie-Syndromen haben in der Anamnese FK, ohne dass eine prophylaktische antiepileptische Behandlung dieses verhindern könnte wie in einem Cochrane Review gezeigt werden konnte (109). Ob das Risiko einer späteren Epilepsie ohne über ein effektives „Verhinderungstherapeutikum“ zu verfügen in die Aufklärung der Eltern nach einem FK gehört, ist schwierig zu entscheiden, da sich das Auftreten der Epilepsie nicht verhindern lässt (83). Wird die Frage von Eltern gestellt, wird eine entsprechende Aufklärung erfolgen. Bei 96 % der Kinder mit FK entwickelt sich keine Epilepsie. Eventuelle Sorgen der Eltern lassen sich nicht verhindern und sind nicht zu vernachlässigen. In einer prospektiven Studie entwickelten 27 von 501 Kindern (6, 155) nach FK eine Epilepsie in einem Zeitraum von 6 -42 Monaten; im gleichen Zeitraum boten 14/501 Kindern (2.8%) nur einen afebrilen Anfall. Unter den Epilepsien – i.d.R. idiopathisch generalisierte Epilepsien - war das Spektrum breit: Grand mal Epilepsie, BECTS (Benign Epilepsy with Temporale Spikes), fokale Anfälle – nicht BECTS, GEFS+, Petit mal Epilepsie und juvenile myoklonische Epilepsie (JME), also überwiegend Epilepsien mit genetischem Hintergrund mit den bereits bekannten Risikofaktoren aus anderen Studien (siehe Tabelle 3).

Beziehung zwischen FK und späterer Epilepsie:

1. FK können das erste Symptom eines Epilepsie-Syndromes sein: z.B. Dravet-Syndrom, myoklonisch-astatische Epilepsie (MAE) und andere Epilepsie-Syndrome.
2. Kinder mit reinen FK und späterer Epilepsie haben eine angeborene „Prädisposition/Empfänglichkeit“ für epileptische Anfälle.
3. Prolongierte FK können zu einer neuronalen Schädigung mit der Folge einer möglichen symptomatischen Epilepsie (z.B. MTLE) führen, wie die Ergebnisse in der FEBSTAT-Studie zeigen konnten (85, 133).

Tabelle 3: Faktoren für ein erhöhtes Rezidivrisiko nach 1. FK

<b>Risikofaktoren</b>
Positive Familienanamnese
Dauer des Fiebers bis zum Auftreten des FK <1 h: 46 % Rezidivrisiko 1-24 h: 25 % Rezidivrisiko > 24 h: 15% Rezidivrisiko
Höhe des Fiebers - 38,3 Grad: 42 % Rezidivrisiko - 39,4 Grad: 29 % Rezidivrisiko - 40,6 Grad: 12 % Rezidivrisiko
Alter < 18 Monate 1. FK vor Ende des 1. LJ: 50 % Rezidivrisiko
Entwicklungsverzögerung Neurologisch auffälliger Befund
Tagesbetreuung – z.B. Kita
Komplizierter FK Prolongierter FK

### **ADHS nach Fieberkrampf**

Die Prävalenz des ADHS (Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom) liegt altersabhängig ohne wesentliche nationale Unterschiede im Kindes- und Jugendalter weltweit bei 5.3 % (95 % KI 5.01 – 5.56). Für Deutschland liegt sie bei 6.1 % für die Altersgruppe bis 17 Jahren mit den unterschiedlichen Verlaufsformen hyperaktiv-impulsiver Typ, unaufmerksamer Typ und Mischform aus beiden (9). In einer großen prospektiven dänischen Studie mit 906 379 Teilnehmern bis zum 22. Lebensjahr stieg das Risiko für die Entwicklung eines ADHS bei Menschen mit einer FK-Anamnese um den Faktor 1.28 % (95% CI, 1.20-1.35) an, bei gleichzeitiger Epilepsie nach FK um den Faktor 3.22 (95% CI, 2.72-3.83) (16, 76, 119). Ku et al. fanden eine signifikant höhere Inzidenz für die Entwicklung eines ADHS in Abhängigkeit der FK-Frequenz (119).

### **Kognitive Entwicklung**

Die oftmals vorhandene elterliche Sorge vor negativen Auswirkungen auf die mentale Entwicklung ihres Kindes nach einem FK ist nicht berechtigt. Populationsbasierte Untersuchungen ergeben im Gegensatz zu älteren klinischen Studien, dass sich Kinder nach FK bis zum Schulalter sowohl bezüglich ihrer Intelligenz als auch ihres Verhaltens von gesunden Kontrollgruppenkindern nicht unterscheiden. Die gute Prognose war unabhängig von den häufigen Variablen in der Anamnese wie komplizierte FK, Dauer des FK, Zeitpunkt des Auftretens des FK und Wiederholungsfrequenz der FK. Eine Ausnahme bilden die Kinder, die bereits vor dem Auftreten eines FK ein neurologisches Defizit aufweisen; bei diesen handelt es sich um einen FK auf dem Boden einer neurologischen Grunderkrankung mit unterschiedlichster Prognose. In diesem Fall wäre eine weitergehende Diagnostik sinnvoll und eine humangentische Diagnostik zu erwägen. Für die Beratung der meist sehr verängstigten Eltern, ist die frühzeitige Einbeziehung der oben genannten Erkenntnisse sinnvoll, da sie schnell zu fühlbarer Entspannung und Beruhigung der Eltern führen. Bei reinen FK ohne Begleiterkrankungen ist die Prognose bezüglich der Entwicklung gut. Gegebenenfalls ist dieses Gespräch zu wiederholen, da in der Sorge um das Wohl des Kindes die Erstinformationen nicht in Erinnerung bleiben. In einer randomisierten prospektiven Langzeitbeobachtung bestand im Alter von 12 und 18 Jahren kein Unterschied zwischen Jugendlichen mit und ohne FK bezogen auf die schulische Leistung, die soziale Kompetenz und das Verhalten; z.B. besuchten Kinder nach Fieberkrämpfen signifikant häufiger ein Gymnasium als Kinder ohne Fieberkrampf (78, 103, 136).

### **Belastung für die Eltern**

Viele Eltern erleben den ersten epileptischen Anfall ihres Kindes als sehr bedrohliches Ereignis. (12, 17). Daraus können sich nicht unerhebliche

Beeinträchtigungen der Lebensqualität für die Eltern entwickeln. In der FEBSTAT Studie wurde die Stressbelastung und die Lebensqualität der Eltern nach einem fiebergeundenem Status epilepticus und einfachem Fieberkrampf verglichen. Der elterliche Stressindex und die Lebensqualität waren nach einem einfachen FK deutlich negativer als in der Gruppe nach febrilem Status epilepticus. Dieser Unterschied war nach einem Jahr nicht mehr nachweisbar. Für Eltern von Kindern mit Entwicklungsproblemen war die Lebensqualität anhaltend eingeschränkt (50, 134).

### **Vorgehensweise nach einem FK**

#### **Stationäre Behandlungsnotwendigkeit nach FK**

Nach einem unkomplizierten FK bei Kindern im Alter > 12 Monate und unauffälligem klinischen Untersuchungsbefund besteht bei nicht verunsicherten Eltern kein zwingender Grund zur stationären Aufnahme. Beim komplizierten FK hängt die Entscheidung vom klinischen Befund ab. Nach dem 1. FK kann ein kurzer stationärer Aufenthalt zur Beruhigung der Eltern und ausführlichen Beratung bzgl. Vorgehen und Prognose sinnvoll sein. Die Möglichkeit des Rezidivs während des gleichen Infektes sollte angesprochen werden (siehe Tabelle 3).

**Fazit:** eine stationäre Beobachtung bei klinisch unauffälligem Kind ist nicht zwingend notwendig; das Alter des Kindes und die Einstellung der Eltern sind mitentscheidend.

### **Laboruntersuchungen**

Nach einem FK stehen die sorgfältige Anamneseerhebung und klinische Untersuchung des Kindes an erster Stelle. Drei Fragen stehen im Vordergrund:

- 1. Warum hat das Kind Fieber?**
- 2. Liegt eine Entzündung des ZNS (Meningitis / Enzephalitis) mit der Notwendigkeit einer Lumbalpunktion vor?**
- 3. Liegen neben dem FK weitere klinische Auffälligkeiten vor (Entwicklungsverzögerung, Dysmorphiezeichen, neurologische Defizite)?**

Lässt sich die Fieberursache klinisch klären und das Kind ist nicht stark beeinträchtigt, zeigt keine weiteren klinischen Auffälligkeiten, erübrigen sich bei einem unkomplizierten FK weiterführende Laboruntersuchungen. Nach einem komplizierten FK bestimmt das klinische Bild das weitere Vorgehen (23, 44, 99, 126, 141, 143, 169). Kinder, die sich nach dem FK nur zögerlich erholen, müssen besonders kritisch, engmaschig und sorgfältig untersucht werden. Ob ein erniedrigter Serumnatriumwert ein Risikofaktor für ein Rezidiv innerhalb des gleichen Infektes darstellt, ist sehr umstritten (73, 74, 89);

Elektrolytveränderungen im Liquor sind ungeeignet, ein Rezidivrisiko im gleichen Infekt einzuschätzen (169). Zusätzliche klinische Konsequenzen ergeben sich aus einer Hyponatriämie nicht (89). Bei weiteren klinischen Auffälligkeiten wie z.B. einer Entwicklungsverzögerung kann weitergehende Diagnostik einschließlich humangenetischer Diagnostik sinnvoll sein.

**Fazit:** der klinische Untersuchungsbefund ist die Basis der Handlungsentscheidung; eine Routinelabor Diagnostik ist bei postiktal klinisch unauffälligem Kind nicht zwingend erforderlich.

## **Lumbalpunktion**

Die Notwendigkeit einer Lumbalpunktion (LP) nach dem 1. FK aus Sorge, eine Meningitis zu übersehen, wurde schon immer kontrovers diskutiert. Die Indikation zur LP leitet sich in erster Linie aus einer sorgfältigen klinischen Untersuchung ab; Kinder mit einer postiktal zögerlichen Erholung und fokalen klinischen Zeichen wie z.B. einer Todd'schen Parese müssen besonders kritisch und sorgfältig untersucht werden.

Nur wenige Kinder haben beim ersten FK eine Meningitis (49, 52). Ein Alter < 2 Jahre und eine mentale Retardierung sind Risikofaktoren für einen FK bei Meningitis (93). Eine Metaanalyse zeigte beim einfachen FK eine Prävalenz von 0,2% für eine ZNS-Infektion und 0,2% für eine bakterielle Meningitis; das entspricht einer NNT (Number Needed to Treat) einen Fall einer behandlungsbedürftigen ZNS-Infektion zu entdecken von 1109. Beim komplizierten FK betrug die Prävalenz für eine ZNS-Infektion 2,2% und 0,6% für eine bakterielle Meningitis mit einer NNT zur Entdeckung eines Kindes mit einer behandlungsbedürftigen ZNS-Infektion von 180. Klinische Symptome wiesen in 95 % der Fälle auf eine bakterielle Meningitis hin, so dass eine LP ohne klinische Zeichen für die Mehrzahl der Kinder von den Autoren als wenig sinnvoll eingestuft wurde (98). Watemberg et al. fanden unter 278 Kindern nach FK nur 2 mit einer aseptischen Meningitis, beide waren postiktal neurologisch auffällig (162). Keinen Fall einer Meningitis nach einfachem FK im Alter von 6 – 18 Monaten hatten Hom et al. in ihrem Kollektiv von 150 Kindern (60). In allen prospektiven und retrospektiven Studien unterschiedlicher Kollektivgröße zur Frage der Notwendigkeit einer LP nach FK bei Kindern im Alter > 12 Monate waren die klinischen Zeichen für eine Meningitis vorhanden (24, 52, 53, 63, 70, 71, 107, 137).

Dagegen ist Vorsicht bei Säuglingen geboten: Kinder im Alter < 12 Monate können weniger deutliche klinische Zeichen einer Meningitis aufweisen und müssen auch bei Vorliegen einer Meningitis nicht schwer krank wirken,

insbesondere kann der Meningismus fehlen, so dass für Kinder unter 12 Monaten nach einem FK eine LP zum sicheren Ausschluss einer Meningitis durchgeführt werden muss. Auch die Empfehlung der American Academy of Pediatrics Committee on Quality, Improvement Practice Parameter aus 2011 lautet, Kinder im Alter < 12 Monate nach einem FK „sicherheitshalber“ lumbal zu punktieren. Diese Empfehlung kann uneingeschränkt übernommen werden. Ein Kind nach kompliziertem FK oder febrilem Status epilepticus, der Säugling < 12 Monate sowie ungenügend geimpfte Kinder (101) und Kinder mit antibiotischer Vorbehandlung sollten großzügig lumbalpunktiert werden. Klinische Unerfahrenheit ist für die Entscheidung der Indikation einer LP bei Kindern älter 12 Lebensmonate aber keine generelle Rechtfertigung für eine LP. Im Zweifelsfall hat der Unerfahrene den Erfahrenen zur klinischen Mitbeurteilung heranzuziehen.

Nach einer LP muss eine klinische Überwachung erfolgen, da einige Fälle beschrieben sind, bei denen die LP nach FK zunächst keine Entzündungszeichen aufwies, die sich dann aber bei anhaltend auffälligem klinischen Bild in der Re-LP fanden (98). Die Dauer der vollständigen Reorientierung kann dafür hilfreich sein: nach einfachen FK ist diese mit 0,3 Stunden im median sehr kurz, bei symptomatischen FK (Meningitis) mit 2 Stunden im median deutlich länger (72, 92, 95). Dies unterstreicht die FEBSTAT Studie: hier waren die Kinder mit einer LP jünger als Kinder ohne LP und hatten einen signifikant längeren febrilen Status. 3,8 % wiesen nach einem febrilen Status epilepticus eine Pleozytose im Liquor (> 5 WBC/ mm<sup>3</sup>) auf (90).

Eine postiktale Pleozytose im Liquor bedarf einer sorgfältigen Suche nach einer Infektion, gerade, wenn eine antibiotische Vorbehandlung besteht; dieser Befund darf nicht per se als anfallsbedingt eingestuft werden (104, 123, 162, 166, 167)!

**Fazit:** keine Routine-LP bei Kindern > 12 Monate; Kinder nach komplizierten FK, Säuglinge sowie ungenügend geimpfte Kinder, antibiotisch vorbehandelte Kinder und Kinder mit verzögerter postiktaler Reorientierung sollten großzügig lumbalpunktiert werden. Klinische Unerfahrenheit ist keine Rechtfertigung für eine LP. Im Zweifelsfall muss der Unerfahrene den Erfahrenen zur klinischen Mitbeurteilung heranziehen, bleiben jedoch Zweifel, sollte die LP erfolgen. Das klinische Bild ist immer entscheidend.

### **Antipyrese**

Die Vorstellung, dass sich Fieberkrämpfe durch Temperatursenkung mit Antipyretika verhindern lassen, ist nicht belegt. Die Plazebo-kontrollierten Studien haben ergeben, dass eine Fiebersenkung nach dem 1. FK das Wiederauftreten weiterer FK im gleichen Infekt nicht verhindert. In einer randomisierten doppelblinden Studie mit Acetaminophen (Paracetamol) versus Plazebo war das Auftreten von FK in beiden Gruppen gleich (140, 150). In einer Metaanalyse zu dieser Frage konnten 3 Studien mit 540 Kindern ausgewertet werden; 348 Kinder erhielten entweder Ibuprofen (5-10 mg/kg KG), Diclofenac (1,5 mg/kg KG) oder Acetaminophen (15 mg/kg KG) versus 192 Kinder, die mit Plazebo behandelt wurden mit dem Ziel, FK primär zu vermeiden oder weitere FK während des gleichen Infektes zu verhindern. Zwischen beiden Gruppen bestand kein Unterschied: 22,7 % unter Antipyrese vs 24,4 % unter Plazebo erlitten einen FK bzw. ein Rezidiv (124). In einer aktuellen Untersuchung erhielten 219 Kinder 10 mg/kg KG Acetaminophen alle 6 Stunden über 24 Stunden und 204 Kinder Plazebo. In der Verumgruppe traten bei nur 9.1 % der Kinder ein FK-Rezidiv während des gleichen Infektes auf, in der Plazebogruppe war die Zahl der FK mit 23,5 % signifikant erhöht (97). Eltern können von Selbstvorwürfen entlastet werden, den neuerlichen FK ihres Kindes durch

rechtzeitige Fiebersenkung nicht verhindert zu haben. Zusätzlich kann das Fiebersenken zum Wohlbefinden des Kindes beitragen.

**Fazit:** Eine Fiebersenkung verhindert nicht das Auftreten von FK. Das Rezidivrisiko während des gleichen Infektes kann möglicherweise gesenkt werden.

### **Notwendigkeit einer EEG-Ableitung**

Prospektive Studien haben keine klare Beziehung zwischen Anfallsbereitschaft im EEG nach einem FK und einer späteren Epilepsieentwicklung ergeben. Nach einem aktuellen Cochrane-Review mit Auswertung von 41 Studien zu dieser Frage besteht wenig Evidenz für eine EEG-Ableitung, das Gleiche gilt auch für den komplizierten FK (33, 132). Der Großteil der Untersuchungen beschäftigt sich mit der EEG-Notwendigkeit nach komplizierten FK. In der FEBSTAT Studie war eine anhaltende herdförmige Verlangsamung und Amplitudenminderung im EEG ein Prädiktor für eine Hippocampuspathologie (106), in anderen Studien bestand ein signifikant höheres Risiko für afebrile Anfälle im weiteren Verlauf (51, 65, 69, 77, 105). Der Zeitpunkt einer EEG-Ableitung spielt für die Erfassung eines pathologischen Befundes beim Vergleich sofort oder 2 Wochen nach dem Ereignis keine Rolle, ebenso wenig besteht ein Unterschied zwischen einem Schlaf- oder Wach-EEG (66). Trotz dieser Datenlage kann aber eine EEG-Ableitung nach einem FK eine nicht unerhebliche, z.T. psychologische Bedeutung für die Eltern haben. Nach wie vor gehört in vielen Kliniken die EEG-Ableitung nach einem FK zur Routineuntersuchung. Wenn die Notwendigkeit und Sinnhaftigkeit einer EEG-Ableitung nach FK als bedeutsam erachtet wird, wäre ein ambulanter Untersuchungstermin 2–3 Wochen nach dem Akutereignis sinnvoll, um zu diesem Zeitpunkt nochmals die anfallenden Fragen der Eltern zu besprechen. Zu diesem Zeitpunkt werden nach einem FK

genetisch determinierte EEG-Merkmale wie benigne sharp wave foci, generalisierte spike waves oder Fotosensibilität im EEG sichtbar (165). Bei Kindern mit einer neurologischen Vorerkrankung, einem komplizierten FK, ungewöhnlich langer postiktaler Bewußtseinsveränderung oder Todd'scher Parese empfiehlt sich eine EEG-Ableitung bereits in der Akutphase. Bei fokalen Veränderungen im EEG ist neben der LP auch eine zeitnahe zerebrale MRT Diagnostik ratsam.

**Fazit:** es besteht keine gesicherte Evidenz für die Ableitung eines EEGs nach einfachem FK. Beim komplizierten FK entscheidet das klinische Bild. Die EEG-Diagnostik wird dann, wenn möglich, in der Akutphase erfolgen.

## **MRT**

Eine routinemäßige zerebrale Bildgebung (cMRT) ist weder bei einfachen noch bei komplizierten FK notwendig; Ausnahme sind besondere Fragestellungen wie z.B. fokale epilepsietypische Potentiale oder eine fokale ausgeprägte Verlangsamung im akuten EEG (35, 113). In Abhängigkeit des klinischen Untersuchungsbefundes kann sich die Indikation zur zerebralen Bildgebung im Einzelfall immer ergeben (fokales neurologisches Defizit, z.B. Reflexdifferenz, Todd'sche Parese; anhaltende Bewußtseinsstörung, fokale EEG - Veränderungen im Akut-EEG).

**Fazit:** Kein Routine-MRT nach FK!

## **Behandlung von FK**

### **Akuttherapie**

Die Abgrenzung gutartiger FK von fiebergetriggerten Anfällen bei Kindern mit einem Epilepsie-Syndrom (z.B. Dravet-Syndrom, GEFS+ Syndrom) ist die frühe Herausforderung in der Frage einer Behandlung.

Die meisten fiebergeordneten Anfälle sind von kurzer Dauer und sistieren spontan innerhalb von 3 Minuten und benötigen daher keine medikamentöse Akutintervention. Anfälle mit einer Dauer von mehr als 5 Minuten sistieren i.d.R. nicht mehr spontan und sollten medikamentös unterbrochen werden (147). Diese Zusammenhänge werden den Eltern ausführlich nach dem 1. FK vermittelt; das verleiht den Eltern Sicherheit im Umgang mit eventuellen seltenen Rezidivanfällen. Ebenso gehört zur Erstbehandlung die Aufklärung über die exzellente Prognose unkomplizierter FK.

Für die Akutunterbrechung stehen in Deutschland rektales Diazepam in 2 Dosierungen zur Verfügung:

Säuglinge und Kinder < 15 kg KG erhalten: 5 mg; Kinder > 15 kg KG: 10 mg; dies sind Anhaltspunkte (143). Individualisierte Dosierungen können erforderlich sein.

Bukkales Midazolam steht in 4 Dosierungen zur Verfügung und ist für FK ohne Epilepsie nicht zugelassen. Bei Bedarf muss dies im Rahmen eines individuellen Heilversuchs besprochen werden. Dosierung: 3 Monate-< 1Jahr: 2,5 mg; 1 Jahr - <5 Jahre: 5 mg; 5 Jahre - < 10 Jahre: 7,5 mg; 10 Jahre - < 18 Jahre: 10 mg. Dies sind Anhaltspunkte, bei extremen Abweichungen des Körpergewichtes ist dies zu berücksichtigen (139).

Die nasale Midazolamapplikation ist in Deutschland nicht zugelassen (139).

Bukkales Lorazepam ist auf Grund der langen Resorptionszeit unwirksam für die Akutbehandlung und sollte daher nicht mehr verordnet werden.

Zwischen rektalem Diazepam und bukkalem Midazolam besteht in der Effektivität kein signifikanter Unterschied (91). Bei der rektalen Diazepamgabe kann durch das Zusammendrücken der Gesäßbacken für einige Minuten das Zurücklaufen der Diazepamlösung verhindert werden. Eine wirksame Diazepam- oder Midazolamkonzentration im Serum ist nach 2-4 Min zu erwarten (91). Wenn der Anfall nach 5 Minuten nicht sistiert, kann die Dosis für

beide Applikationswege wiederholt werden. Sollte der Anfall nach der 2. Gabe nicht sistieren, muss das Kind einem Arzt/oder in der Klinik vorgestellt werden. Dort kann der Anfall dann im Bedarfsfall durch intravenöse Gabe eines Benzodiazepins unterbrochen werden (Lorazepam 0.05 mg/kg KG, Clonazepam 0,01-0,05 mg/kg/KG, siehe Tabelle 4), sollte auch dies versagen, erfolgt die Therapie wie bei einem Status epilepticus.

Nach Unterbrechung des Anfalls und Stabilisierung erfolgt die Klärung der Ursache, insbesondere Ausschluss einer entzündlichen ZNS-Erkrankung. Die fehlende Effektivität der Fiebersenkung außer einer Anhebung des kindlichen Wohlbefindens ist besprochen. Uneinheitlich sind die Ergebnisse zur intermittierenden Prophylaxe zur Anfallsverhütung im Rahmen des Infektes (68, 75, 86, 115, 156). In einem aktuellen Cochrane-Review wurden 30 Studien mit 4256 Kindern bewertet mit dem Ergebnis, dass sowohl eine intermittierende Diazepamgabe bei Fieber  $\geq 38,5$  Grad Celsius als auch eine kontinuierliche Gabe von Phenobarbital oral die Rezidivrate für FK senkt. Es wurde kein signifikant positiver Effekt für eine intermittierende Gabe von Phenobarbital, Phenytoin, Pyridoxin oder eine kontinuierliche Gabe von Phenobarbital versus Diazepam, intermittierendes rektales Diazepam versus intermittierendes Valproat oder orales Diazepam versus Clobazam gefunden. Intermittierendes Diazepam senkte gegenüber Plazebo oder gar keiner Behandlung signifikant die Rate wiederholter FK, dieser Effekt war aber nach 60 -72 Monaten nicht nachweisbar. Clobazam (0.75 mg/kg KG in 2 Tagesdosen während des Fiebers) versus Plazebo war hochsignifikant überlegen zur Vermeidung von Rezidivanfällen (11, 110). Auch durch eine intermittierende Levetiracetammedikation (15 – 30 mg/kg KG in 2 Tagesdosen) nach Beginn des Infektes für eine Woche gegeben, senkt das Rezidivrisiko im Vergleich zur Kontrollgruppe (62). Insgesamt stehen aber die Ergebnisse in keinem Verhältnis zu den aufgetretenen Nebenwirkungen von bis zu 36 % mit Ataxie,

Verhaltensstörungen oder Müdigkeit. Farwell et al. fanden in ihrer Studie eine Abnahme des IQ von 4 Punkten nach 2jähriger kontinuierlicher Phenobarbitaltherapie (42).

**Fazit:** Es gibt keine hinreichende Evidenz für eine intermittierende oder kontinuierliche Therapie mit Antiepileptika bei FK im Kindesalter. Die Gabe von Zink (Zinksulfat 2 mg/kg, max 50 mg) zur Vermeidung von FK-Rezidiven ist nicht sinnvoll, da ineffektiv (41).

Tabelle 4. Medikamente und deren Dosierung zur Akutunterbrechung eines epileptischen Anfalls im Kindesalter

Name	Dosierung	Applikation	Intervallgabe	Indikation
Paracetamol	15 mg/kg KG (Tageshöchstosis 60mg/kg/KG)	oral	Alle 6 Stunden	Antipyrese
Ibuprofen	7,5 mg/kg KG (Tageshöchstosis 30mg/kg/KG)	oral	Alle 6 Stunden	Antipyrese
Diazepam	Sgl.: 0,25-0,5 mg/kg KG Klein-/Schulkind: 0,2-0,4 mg/kg	i.v. oder rektal i.v. oder rektal	2. Gabe nach 10 Minuten	Anfallsunterbrechung
Midazolam*	Sgl.: 3 Mon. - < 1 Jahr: 2,5 mg 1 Jahr - <5 Jahre: 5 mg 5 Jahre - <10 Jahre: 7,5 mg 10 Jahre - <18 Jahre: 10 mg	bukkal	2. Gabe nach 10 Minuten	Anfallsunterbrechung
Clonazepam#	0,01-0.05 mg/kg KG Sgl. bis 0,5 mg – ½ Ampulle Kleinkind: 1 mg – 1 Ampulle Schulkind: 1-2 mg –1-2 Ampullen	i.v.	2. Gabe nach 10 Minuten	Anfallsunterbrechung
Lorazepam	0,05 mg/kg KG Sgl.: bis 1 mg Klein-/Schulkind: 1 – 2,5 mg	i.v.	2. Gabe nach 10 Minuten	Anfallsunterbrechung
Midazolam	0,15 – 0,2 mg/kg KG	i.v.	2. Gabe nach 10 Minuten	Anfallsunterbrechung

\*zugelassen in Deutschland nur bei Epilepsie, wird aber auch bei Fieberkrämpfen, die länger als 5 Minuten andauern, verabreicht (Heilversuch).

#Achtung verdünnte Lösung (Lösungsmittel + Substanz ergeben 2 ml)

### Wer könnte von einer sofortigen Gabe eines Akutmedikamentes profitieren?

Von 118 Kindern bekamen 6.8% der Kinder nach dem 1. unkomplizierten FK ein Rezidiv in Form eines prologierten FK, nach dem 1. prolongierten FK > 10 Min. bekamen 20 % der Kinder ein Rezidiv in Form eines erneuten prolongierten FK. In der FEBSTAT Studie hatten 9.9 % der Kinder nach 1. febrilen Status epilepticus erneut einen prologierten FK > 30 Minuten, im Gegensatz zu nur 2.3

% der Kinder nach einfachem FK. Kinder mit postiktalen MRT-Veränderungen hatten ein 3.4-fach erhöhtes Risiko für ein Status-Rezidiv (59). Bei diesen Konstellationen ist den Eltern zur sofortigen Gabe einer Akutmedikation beim Rezidivanfall anzuraten.

Die Verordnung eines Akutmedikamentes nach dem 1. FK kann eine nicht zu unterschätzende Beruhigung der Eltern sein, der sinnvolle und kritische Umgang damit muss sichergestellt sein.

### **Dauertherapie**

Es besteht keine Evidenz für die Verhinderung des Auftretens einer Epilepsie nach FK durch eine antiepileptische Behandlung. Entgegen früheren Empfehlungen, bei denen Kinder nach rezidivierenden FK, insbesondere bei komplizierten FK eine Dauertherapie erhielten, kann diese Empfehlung nicht aufrechterhalten werden. Die gute Prognose auch rezidivierender FK rechtfertigt keine medikamentöse Dauertherapie. In Einzelfällen z.B. bei lebensbedrohlichem Status epilepticus oder rezidivierenden Status epilepticus kann eine individuelle Empfehlung notwendig werden.

### **Zusammenfassung**

FK sind häufig, 2/3 sind einfache FK. Die Ätiologie ist komplex und aktuell nicht sicher geklärt; sie besteht in einer altersabhängigen Reaktion des ZNS auf eine Temperaturerhöhung bei einer genetischen Disposition. Die Absoluthöhe des Fiebers ist entscheidend für die Anfallsauslösung. Die Prognose ist gut, das Risiko einer Epilepsie nach FK ist gering. Routine-Blutuntersuchung und Routine-Lumbalpunktion sind abzulehnen, das klinische Bild und das Alter des Kindes entscheidet über das Vorgehen. Prolongierte FK sind selten, das Risiko für die Entwicklung einer MST ist in heutiger Zeit wegen der Möglichkeiten konsequenter Anfallsunterbrechung gering. Für eine Akuttherapie stehen rektales Diazepam und individuell bukkales Midazolam zur Verfügung. Eine antikonvulsive Langzeittherapie nach FK kann Rezidive und eine spätere

Epilepsie nicht verhindern. Entscheidend ist eine umfassende gute Aufklärung der Eltern, um ihnen die Angst vor einer gestörten Entwicklung ihres Kindes nach einem FK zu nehmen. Die Prognose nach FK ist in der Regel günstig. Nach dem 6. Geburtstag hat sich die Möglichkeit eines FK „verwachsen“. Späte fiebergetriggerte Anfälle müssen an genetische Varianten wie das FS+ Syndrom und GEFS+ Syndrom, prolongierte FK oder FK kombiniert mit afebrilen Anfällen an ein Dravet-Syndrom denken lassen.

## Literatur

1. Akbayram S, Cemek M, Büyükben A et al. (2012) Major and minor bio-element status in children with febrile seizure. *Bratisl Lek Listy* 113: 421 – 423
2. Allen RP, Earley CJ (2007) The role of iron in restless legs syndrome. *Mov Disord* 22 Suppl 18: S 440 – 448
3. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee on Quality Improvement and Subcommittee on Febrile Seizures. (1996) Practice parameter: the neurodiagnostic evaluation of a child with a first simple febrile seizure. *Pediatrics*.97: 769 – 772
4. Amiri M, Farzin L, Moassesi ME et al. (2010). Serum trace element levels in febrile convulsion. *Biol Trace Elem Res* 135: 38 – 44
5. Annegers JF, Blakley SA, Hauser WA et al. (1990) Recurrence of febrile convulsions in a population-based cohort. *Epilepsy Res.* 5: 209 2– 16
6. Annegers JF, Hauser A, Shirts SB et al. (1987) Factors Prognostic of Unprovoked Seizures after Febrile Convulsions. *N Engl J Med* 316: 493 – 498
7. Asadi-Pooya AA, Sperling MR (2015) Age at onset in patients with medically refractory temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis: Impact on clinical manifestations and postsurgical outcome. *Seizure* 30: 42 – 45
8. Aydin L, Erdem SR, Yazici C (2016) Zinc supplementation prolongs the latency of hyperthermia-induced febrile seizures in rats. *Acta Physiol Hung* 103: 121 – 126
9. Bachmann CJ, Philipsen A, Hoffmann F (2017) ADHD in Germany: trends in diagnosis and pharmacotherapy—a country-wide analysis of health insurance data on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in children, adolescents and adults from 2009–2014. *Dtsch Arztebl Int* 114: 141 – 148
10. Baek SJ, Byeon JH, Eun SE et al. (2018) Risk of low serum levels of ionized magnesium in children with febrile seizure. *BMC Pediatrics* 18: 297 – 233

11. Bajaj AS, Bajaj BK, Purib V et al. (2005) Intermittent clobazam in febrile seizures: an Indian experience. *Journal of Pediatric Neurology* 3: 19 – 23
12. Balslev T (1991) Parental reactions to a child's first febrile convulsion. *Acta Paediatr Scand* 80: 466 – 469
13. Bartolinia L, Theodorea WT, Jacobson S et al. (2019) Infection with HHV-6 and its role in epilepsy. *Epilepsy Research* 153: 34 – 39
14. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, Alemany M et al. (1992) A prospective study of recurrent febrile seizures. *N Engl J Med* 327: 1122 - 1127
15. Berg AT, Shinnar S (1996) Complex febrile seizures. *Epilepsia* 37: 126 – 133
16. Bertelsen EN, Larsen J, Petersen L et al. (2016) Childhood Epilepsy, Febrile Seizures, and Subsequent Risk of ADHD. *Pediatrics* 138: e2 0154654
17. Besag FM, Nomayo A, Pool F (2005) The reaction of parents who think that a child is dying in a seizure – in their own words. *Epilepsy Behav* 7: 517 – 523
18. Bethune P, Gordon K, Dooley J et al. (1993) Which Child Will Have a Febrile Seizure? *Am J Dis Child* 147: 35 – 39
19. Blasco-Ibanez JM, Poza-Aznar J, Crespo C et al. (2004). Chelation of synaptic zinc induces overexcitation in the hilar mossy cells of the rat hippocampus. *Neurosci Lett* 355: 101 – 104
20. Brigo F, Ausserer H, Nardone R et al. (2013) Clinical utility of ictal eyes closure in the differential diagnosis between epileptic seizures and psychogenic seizures. *Epilepsy Res* 104: 1 – 10
21. Butler TA, Dugan P, French J. (2015) Why is mesial temporal lobe epilepsy with Ammon's horn sclerosis becoming less common? *Eur J Neurol* 22: e12
22. Camfield PR, Camfield CS, Gordon K et al. (1994) What types of epilepsy are preceded by febrile seizures? A population-based study of children. *Dev Med Child Neurol* 36: 887 – 892

23. Capovilla G, Mastrangelo M, Romeo A et al. (2009) Recommendations for the management of “febrile seizures”: Ad Hoc Task Force of LICE Guidelines Commission. *Epilepsia* 50 (Suppl 1): 2 – 6
24. Carroll W, Brookfield D (2002) Lumbar puncture following febrile convulsion. *Arch Dis Child* 87: 238 – 240
25. Carver CM, Chuang SH, Reddy DS (2016). Zinc selectively blocks neurosteroid-sensitive extrasynaptic deltaGABAA receptors in the hippocampus. *J Neurosci* 36: 8070 – 8077
26. Chan S, Bello JA, Shinnar S et al. (2015) Hippocampal malrotation is associated with prolonged febrile seizures: results of the FEBSTAT Study. *AJR* 205: 1068 – 1074
27. Chen N, Moshaver A, Raymond LA (1997). Differential sensitivity of recombinant N-methyl-D-aspartate receptor subtypes to zinc inhibition. *Mol Pharmacol* 51: 1015 – 1023
28. Chung B, Wong V. (2007) Relationship between five common viruses and febrile seizure in children. *Arch Dis Child* 92: 589 – 593
29. Chungath M, Shorvron S (2008) The mortality and morbidity of febrile seizures. *Nat Clin Pract Neurol* 4: 610 – 621
30. Decollogne S, Tomas A, Lecerf C et al. (1997) NMDA receptor complex blockade by oral administration of magnesium: comparison with MK-801. *Pharmacol Biochem Behav* 58: 261 – 268
31. Deng H, Zheng W, Song Z (2018) The genetics and molecular biology of fever-associated seizures or epilepsy. *Expert Reviews in Molecular Medicine* 20: e3, 1 – 11
32. de Vries EE, van den Munckhof B, Braun KP et al. (2016) Inflammatory mediators in human epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 63: 177 – 190

33. Doose H, Ritter K, Völzke E (1983) EEG Longitudinal Studies in Febrile Convulsions. *Neuropediatrics* 14: 81 - 87
34. Dubé C, Vezzani A, Behrens M et al. (2005) Interleukin-1beta contributes to the generation of experimental febrile seizures. *Ann Neurol* 57: 152 – 155
35. Duffner PK, Berman PH, Baumann RJ et al. (2011) Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. Subcommittee on Febrile Seizures; American Academy of Pediatrics. *Pediatrics* 127: 389 - 394
36. Duffy J, Weintraub E, Hambidge SJ et al. (2016) Febrile Seizure Risk After Vaccination in Children 6 to 23 Months. *Pediatrics* 138 (1):  
doi:10.1542/peds.2016-0320
37. Duffy J, Hambidge SJ, Jackson LA et al. (2017) Febrile Seizure Risk after Vaccination in Children One to Five Months of Age. *Pediatr Neurol* 76: 72 – 78
38. El-Masry HMA, Sadek AA, Hassan MH et al. (2018) Metabolic profile of oxidative stress and trace elements in febrile seizures among children. *Metab Brain Dis* 33: 1509 – 1515
39. Epstein LG, Shinnar S, Hesdorffer DC et al. (2012) Human Herpesvirus 6 and 7 in Febrile Status Epilepticus: The FEBSTAT study. *Epilepsia* 53: 1481 – 1488
40. Falconer MA, Serafetinides EA, Corsellis JA (1964) Etiology and pathogenesis of temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 10: 233 – 248
41. Fallah R, Sabbaghzadegan S, Karbasi SA et al. (2015) Efficacy of zinc sulfate supplement on febrile seizure recurrence prevention in children with normal serum zinc level: A randomised clinical trial. *Nutrition* 31: 1358 – 1361
42. Farwell JR, Lee YJ, Hirtz DG et al. (1990) Phenobarbital for febrile seizures--effects on intelligence and on seizure recurrence. *N Engl J Med* 322: 364 – 369
43. Feenstra B, Pasternak B, Geller F et al. (2014) Common variants associated with general and MMR vaccine-related febrile seizures. *Nat Genet* 46: 1274 – 1282

44. Fetveit A (2008) Assessment of febrile seizures in children. *Eur J Pediatr* 167: 17 – 27
45. Fukuda M, Ito M, Yano Y et al. (2015) Postnatal interleukin-1 $\beta$  administration after experimental prolonged febrile seizures enhances epileptogenesis in adulthood. *Metab Brain Dis* 30: 813 – 819
46. Gallentine WG, Shinnar S, Hesdorffer DC et al. (2017) Plasma Cytokines Associated with Febrile Status Epilepticus in Children: A Potential Biomarker for Acute Hippocampal Injury. *Epilepsia* 58: 1102 – 1111
47. Ganesh R, Janakiraman L (2008) Serum Zinc Levels in Children With Simple Febrile Seizure. *Clin Pediatr* 47: 164 – 166
48. Garty BZ, Olomucki R, Lerman-Sagie T et al. (1995) Cerebrospinal fluid zinc concentrations in febrile convulsions. *Arch Dis Child* 73: 338 – 341
49. Gerber MA, Berliner BC (1981) The Child With a 'Simple' Febrile Seizure. *Am J Dis Child* 135: 431 – 433
50. Gordon KE, Camfield PR, Camfield CS et al. (2000) Children with febrile seizures do not consume excess health care resources. *Arch Pediatr Adolesc Med* 154: 594 – 597
51. Gradisnik P, Zagradisnik B, Palfy M et al. (2015) Predictive value of paroxysmal EEG abnormalities for future epilepsy in focal febrile seizures. *Brain Dev* 37: 868 – 873
52. Guedj R, Chappuy H, Titomanlio L et al. (2015) Risk of Bacterial Meningitis in Children 6 to 11 Months of Age with a First Simple Febrile Seizure: A Retrospective, Cross-sectional, Observational Study. *Acad Emerg Med* 22: 1290 – 1297
53. Guedj R, Chappuy H, Titomanlio L et al. (2017) Do All Children Who Present with a Complex Febrile Seizure Need a Lumbar Puncture? *Ann Emerg Med* 70: 52 – 62

54. Habibi N, Alipour A, Rezaianzadeh A (2014) Association between Iron Deficiency Anemia and Febrile Convulsion in 3- to 60-Month-Old Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Med Sci* 39: 496 – 505
55. Hamed SA, Gad EF, Sherif TK. (2018) Iron deficiency and cyanotic breath-holding spells: The effectiveness of iron therapy. *Pediatr Hematol Oncol* 35: 186 – 195
56. Hauser WA, Annegers JF, Anderson VE et al. (1985) The risk of seizure disorders among relatives of children with febrile convulsions. *Neurology* 35: 1268 – 1273
57. Hesdorffer DC, Benn EKT, Bagiella E et al. (2011) Distribution of Febrile Seizure Duration And Associations With Development. *Ann Neurol* 70: 93 – 100
58. Hesdorffer DC, Shinnar S, Lewis DV et al. (2012) Design and Phenomenology of the FEBSTAT Study. *Epilepsia*. 53: 1471 – 1480
59. Hesdorffer DC, Shinnar S, Lax DN et al. (2016) Risk factors for subsequent febrile seizures in the FEBSTAT study. *Epilepsia* 57: 1042 – 1047
60. Hom MD, Medwid K (2011) The Low Rate of Bacterial Meningitis in Children, Ages 6 to 18 Months, With Simple Febrile Seizures. *Academic Emergency Medicine* 18: 1114 – 1120
61. Hugen CA, Oudesluys-Murphy AM, Hop WC (1996) Serum sodium levels and probability of recurrent febrile convulsions. *Eur J Pediatr* 154: 403 – 405
62. Hu LY, Zou LP, Zhong JM et al. (2014) Febrile seizure recurrence reduced by intermittent oral Levetiracetam. *Ann Clin Transl Neurol* 1: 171 – 179
63. Inoue S, Nakazawa T, Takahashi H et al. (1998) Seizures in the acute phase of aseptic and bacterial meningitis. *NoTo Hattatsu* 30: 494 – 499
64. Jang NH, Yoon HS, Lee EH (2019) Prospective case control study of iron deficiency and the risk of febrile seizures in children in South Korea. *BMC Pediatrics* 19: 309 – 317

65. Kanemura H, Sano F, Ohyama T et al. (2015) EEG characteristics predict subsequent epilepsy in children with their first unprovoked seizure. *Epilepsy Res* 115: 58 – 62
66. Karimzadeh P, Rezayi A, Togha M et al. (2014) The best time for EEG recording in febrile seizure. *Iran J Child Neurol* 8: 20 – 25
67. Khoshdel A, Parvin N, Abbasi M (2013) Selenium and leptin levels in febrile seizure: a case-control study in children. *Korean J Pediatr* 56: 80 – 85
68. Khosroshahi N, Faramarzi F, Salamati P et al. (2011) Diazepam Versus Clobazam for Intermittent Prophylaxis of Febrile Seizures. *Indian J Pediatr* 78: 38 – 40
69. Kim H, Byun SH, Kim JS et al. (2013) Clinical and EEG risk factors for subsequent epilepsy in patients with complex febrile seizures. *Epilepsy Res* 105: 158 – 163
70. Kimia AA, Capraro AJ, Hummel D et al, (2009) Utility of Lumbar Puncture for First Simple Febrile Seizure Among Children 6 to 18 Months of Age. *Pediatrics* 123: 6 – 12
71. Kimia A, Ben-Joseph EP, Rudloe T et al. (2010) Yield of lumbar puncture among children who present with their first complex febrile seizure. *Pediatrics* 126: 62 – 69
72. King EJ, Ferrie CD, Livingston JH et al. (2012) Recovery of consciousness following acute symptomatic seizures due to central nervous system infections in children. *Dev Med Child Neurol* 54: 324 – 327
73. Kiviranta T, Airaksinen EM (1995) Low sodium levels in serum are associated with subsequent febrile seizures. *Acta Paediatr* 84: 1372 – 1374
74. Kiviranta T, Tuomisto L, Airaksinen EM (1996) Osmolality and electrolytes in cerebrospinal fluid and serum of febrile children with and without seizures. *European Journal of Pediatrics* 155: 120 – 125

75. Knudsen F, Vestermark S (1978) Prophylactic diazepam or phenobarbitone in febrile convulsions: a prospective, controlled study. *Archiv Diseases Childhood* 53: 660 – 663
76. Ku Y-C, Muo C-H, Ku C-S et al. (2014) Risk of subsequent attention deficit-hyperactivity disorder in children with febrile seizures. *Arch Dis Child* 99:322 – 326
77. Kuang YQ, Kong B, Yang T et al. (2014) Epileptiform Discharges and Frontal Paroxysmal EEG Abnormality Act as Predictive Marker for Subsequent Epilepsy in Children With Complex Febrile Seizures. *Clin EEG Neurosci* 45: 299 – 303
78. Kurlemann G, Althaus J, Jensen B et al. (2017) Kognitive Entwicklung im Kindesalter nach Fieberkrämpfen - wie können Eltern von betroffenen Kindern beraten werden? *Kinder- und Jugendmedizin* 17: 322 – 327
79. Kwak BOK, Kimb K, Kim S-N et al. (2017) Relationship between iron deficiency anemia and febrile seizures in children: A systematic review and meta-analysis. *Seizure* 52: 27 – 34
80. Kwon A, Kwak BO, Kim K et al. (2018) Cytokine levels in febrile seizure patients: A systematic review and meta-analysis. *Seizure* 59: 5 – 10
81. Laina I, Syriopoulou VP, Daikos GL et al. (2010) Febrile Seizures and Primary Human Herpesvirus 6 Infection. *Pediatr Neurol* 42: 28 – 31
82. Lateef TM, Johann-Liang R, Kaulas H et al. (2015) Seizures, Encephalopathy, and Vaccines: Experience in the National Vaccine Injury Compensation Program. *J Pediatr* 166: 576 – 581
83. Leung AKC, Hon KL, Leung TNK (2018) Febrile seizures: an overview. *Drugs Context* 7: 212536. DOI: 10.7573/dic.212536
84. Leung A, Leung AAM, Wong AHC et al. (2019) Breath-Holding Spells in Pediatrics: A Narrative Review of the Current Evidence. *Current Pediatric Reviews* 15: 22 – 29

85. Lewis DV, Shinnar S, Hesdorffer DC et al. (2014) Hippocampal sclerosis after febrile status epilepticus: The FEBSTAT Study. *Ann Neuro* 75: 178 – 185
86. Lux AL (2010) Treatment of febrile seizures: historical perspective, current opinions, and potential future directions. *Brain Dev* 32: 42 – 50
87. Maglione MA, Das L, Raaen L et al. (2014) Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic review. *Pediatrics* 134: 325 – 337
88. Mahan KL, Escott-Stump S (2004) Krause's food, nutrition, & diet therapy. 11th ed. Philadelphia: Saunders 150 – 154
89. Maksikharin A, Prommalikit O (2015) Serum sodium levels do not predict recurrence of febrile seizures within 24 hours. *Paediatr Int Child Health* 35: 44 – 46
90. Matthew F, Shinnar S, Hesdorffer DC et al. (2012) Cerebrospinal Fluid Findings in Children with Fever-Associated Status Epilepticus; Results of the Febrile Status Epilepticus (FEBSTAT) Study. *J Pediatr* 161: 1169 – 1171
91. McIntyre J, Robertson S, Norris E et al. (2005) Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet* 366: 205 – 210
92. McKenny-Fick NM, Ferrie CD, Livingston JH et al. (2009) Prolonged recovery of consciousness in children following symptomatic epileptic seizures. *Seizure* 18: 180 – 183
93. Melo Correa-Lima AR, de Barros Miranda-Filho D, Moraes Valenc M et al. (2015) Risk Factors for Acute Symptomatic Seizure in Bacterial Meningitis in Children. *J Child Neurol* 30: 1182 – 1185
94. Mikkonen K, Uhari M, Pokka T et al. (2015) Diurnal and Seasonal Occurrence of Febrile Seizures. *Pediatric Neurology* 52: 424 – 427

95. Millichap JG (1959) Studies in febrile seizures. I. Height of body temperature as a measure of the febrile-seizure threshold. *Pediatrics* 23: 76 – 85
96. Mohammadpour Touserani F, Gaínza-Lein M, Jafarpour S (2017) HHV-6 and seizure: a systematic review and metaanalysis. *J Med Virol* 89:161 – 169
97. Murata S, Okasora K, Tanabe T et al. (2018) Acetaminophen and Febrile Seizure Recurrences During the Same Fever Episode. *Pediatrics* 142: e20181009
98. Najaf-Zadeh A, Dubos F, Hue C et al. (2013) Risk of Bacterial Meningitis in Young Children with a First Seizure in the Context of Fever: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE* 8: e55270
99. Natsume J, Hamano SI, Iyoda K et al. (2017) New guidelines for management of febrile seizures in Japan. *Brain Dev.* 39: 2 – 9
100. Neligan A, Bell GS, Giavasi C et al. (2012) Long-term risk of developing epilepsy after febrile seizures. *Neurology* 78: 1166 – 1170
101. Nelson KB, Ellenberg JH (1976) Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med* 295: 1029 – 1033
102. Nelson KB, Ellenberg JH (1978) Prognosis in children with febrile seizures. *Pediatrics* 61:720 – 727
103. Nelson KB, Ellenberg JH (1979) Long-term psychological outlook for children whose first fit occurs with fever. *Dev Med Child Neurol* 21:396 – 397
104. Nigrovic LE, Kupprman N, Macias CG et al. (2007) Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis. *JAMA* 297: 52 – 60
105. Nordli DR, Moshé SL, Shinnar S (2010) The role of EEG in febrile status epilepticus (FSE). *Brain & Development* 32: 37 – 41
106. Nordli et al. (2012) Acute EEG findings in children with febrile status epilepticus. Results of the FEBSTAT study. *Neurology* 79: 2180 – 2186

107. Offringa M, Beishuizen A, Derksen-Lubsen G et al. (1992) Seizures and fever: can we rule out meningitis on clinical grounds alone? *Clin Pediatr (Phila)* 31: 514 – 522
108. Offringa M, Bossuyt PM, Lubsen J et al. (1994) Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: a pooled analysis of individual patient data from five studies. *J Pediatr* 124: 574 – 584
109. Offringa M, Newton R (2012) Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Cochrane Database Sys Rev* 18; 4: CD003031
110. Offringa M, Newton R, Cozijnsen MA et al. (2017) Prophylactic drug LP management for febrile seizures in children (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 2. Art. No.: CD003031
111. Oka T (2015) Psychogenic fever: how psychological stress affects body temperature in the clinical population. *Temperature* 2: 368 – 378
112. Olivier B. (2015) Psychogenic fever, functional fever, or psychogenic hyperthermia? *Temperature*, 2: 324 – 325
113. Oluwabusia T, Sood SK (2012) Update on the management of simple febrile seizures: emphasis on minimal intervention. *Curr Opin Pediatr* 24: 259 – 265
114. Paoletti P, Ascher P, Neyton J (1997). High-affinity zinc inhibition of NMDA NR1-NR2A receptors. *J Neurosci* 17: 5711 – 5725
115. Pavlidou E, Tzitiridou M, Ramantani G et al. (2006) Indications for Intermittent Diazepam Prophylaxis in Febrile Seizures. *Klin Pädiatr* 218: 264 – 269
116. Pavlidou E, Tzitiridou M, Kontopoulos E et al. (2008) Which factors determine febrile seizure recurrence? A prospective study. *Brain & Development* 30: 7 – 13
117. Pavlidou E, Hagel C, Panteliadis C (2013) Febrile seizures: recent developments and unanswered questions. *Child's Nerv Syst* 29: 2011 – 2017

118. Pivina L, Semenova Y, Doşa MD et al. (2019) Iron Deficiency, Cognitive Functions, and Neurobehavioral Disorders in Children. *J Mol Neurosci* 68: 1-10
119. Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA et al. (2014) ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol* 43: 434 – 442
120. Rabbani MW, Ibad A, Hafiz ZL et al. (2013) Serum zinc level in children presenting with febrile seizures. *Pak J Med Sci* 29: 1008 – 1011
121. Reid A, Galic MA, Teskey GC et al. (2009) Febrile Seizures: Current Views and Investigations. *Can J Neurol Sci* 36: 679 – 686
122. Reid CA, Hildebrand MS, Mullen SA et al. (2017) Synaptic Zn<sup>2+</sup> and febrile seizure susceptibility. *British Journal of Pharmacology* 174: 119 – 125
123. Rider LG, Thapa PB, Del Beccaro MA et al. (1995) Cerebrospinal fluid analysis in children with seizures. *Pediatr Emerg Care* 11: 226 – 229
124. Rosenbloom E, Finkelstein Y, Adams-Webber T et al. (2013) Do antipyretics prevent the recurrence of febrile seizures in children? A systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Eur J Paediatr Neurol* 17: 585 – 588
125. Sachan D, Goyal S (2018) Association of Hypocapnia in Children with Febrile Seizures. *J Pediatr Neurosci* 13: 388 – 391
126. Sadleir LG, Scheffer IE (2007) Febrile seizures. *BMJ* 334: 307 – 311
127. Saghazadeh A, Mastrangelo M, Rezaei N. (2014) Genetic background of febrile seizures. *Rev Neurosci* 25: 129 – 161
128. Saghazadeh A, Mahmoudi M, Meysamie A et al. (2015) Possible role of trace elements in epilepsy and febrile seizures: a meta-analysis. *Nutrition Reviews* 73: 760 – 779
129. Schuchmann S, Schmitz D, Rivera C et al. (2006) Experimental febrile seizures are precipitated by a hyperthermia-induced respiratory alkalosis. *Nat Med* 12: 817 – 823

130. Schuchmann S, Hauck S, Henning S et al. (2011) Respiratory alkalosis in children with febrile seizures. *Epilepsia* 52: 1949 – 1955
131. Schweizer U, Schomburg L, Savaskan NE (2004) The neurobiology of selenium: lessons from transgenic mice. *J Nutr* 134: 707 – 710
132. Shah PB, James S, Elayaraja S. (2020) EEG for children with complex febrile seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Apr 9;4(4):CD009196. doi: 10.1002/14651858.CD009196.pub5.
133. Shinnar S, Bello JA, Chan S et al. (2012) MRI abnormalities following febrile status epilepticus in children: the FEBSTAT study. *Neurology* 79: 871 – 877
134. Shinnar S, Hesdorffer DC et al. (2017) Parental Stress, Pediatric Quality of Life and Behavior at Baseline and One Year Follow-up: Results from the FEBSTAT Study. *Epilepsy Behav* 69: 95 – 99
135. Sillanpää M, Camfield P, Camfield C et al. (2008) Incidence of febrile seizures in Finland: prospective population-based study. *Pediatr Neurol* 38: 391 – 394
136. Sillanpää M, Suominen S, Rautava P et al. (2011) Academic and social success in adolescents with previous febrile seizures. *Seizure* 20: 326 – 330
137. Son YY, Kim GH, Byeon JH et al. (2018) Need for Lumbar Puncture in Children Younger Than 12 Months Presenting with Simple Febrile Seizure. *Pediatr Emerg Care* 34: 212 – 215
138. Stanhope JM, Brody JA, Brink E, Morris CE (1972) Convulsions among the Chamorro people of Guam, Mariana islands. II: febrile convulsions. *Am J Epidemiol* 95: 299 – 304
139. Steinhoff B, Bast T. *Vademecum Antiepileptikum 2019/2020*. Pharmakotherapie der Epilepsien, 25. Aufl. Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V.

140. Strengell T, Uhari M, Tarkka R et al. (2009) Antipyretic Agents for Preventing Recurrences of Febrile Seizures. *Arch Pediatr Adolesc Med* 163: 799 – 804
141. Subcommittee on Febrile Seizures; American Academy of Pediatrics (2011) Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics*. 127: 389 – 394
142. Sun Y, Vestergaard M, Christensen J et al. (2007) Epilepsy and febrile seizures in children of treated and untreated subfertile couples. *Human Reproduction* 22: 215 – 220
143. Thoman JE, Duffner PK, Shucard JL (2004) Do serum sodium levels predict febrile seizure recurrence within 24 hours? *Pediatr Neurol* 31: 342 – 344
144. Tomoum H, Habeeb N, Elagouza I et al. (2018) Paediatric breath-holding spells are associated with autonomic dysfunction and iron deficiency may play a role. *Acta Paediatr* 107: 653 - 657
145. Tosun A, Koturoglu G, Serdaroglu G et al. (2010) Ratios of nine risk factors in children with recurrent febrile seizures. *Pediatr Neurol* 43: 177 – 182
146. Trenkwalder C, Allen R, Högl B et al. (2018) Comorbidities, treatment, and pathophysiology in restless legs syndrome. *Lancet Neurol* 17: 994 - 1005
147. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D et al. (2015) A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 56: 1515 – 1523
148. Tseng PT, Cheng Y-S, Yen C-F et al. (2018) Peripheral iron levels in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports* 8: 788 – 799
149. Tsuboi T (1984) Epidemiology of febrile and afebrile convulsions in children in Japan. *Neurology* 34: 175 – 181

150. Uhari M, Rantala H, Vainionpää L et al. (1995) Effect of acetaminophen and of low intermittent doses of diazepam on prevention of recurrences of febrile seizures. *J Pediatr* 126: 991 – 995
151. van Esch, A, Steyerberg, E W, van Duijn C et al. (1998) Prediction of febrile seizures in siblings: a practical approach. *Eur J Pediatr* 157: 340 – 344
152. Veisani Y, Delpisheh A, Sayehmiri K. (2013) Familial history and recurrence of febrile seizures; a systematic review and meta-analysis. *Iran J Pediatr.* 23: 389 – 395
153. Verity CM, Butler NR, Golding J (1985) Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. II. Medical history and intellectual ability at 5 years of age. *Br Med J* 290: 1311 – 1315
154. Verity CM, Golding J (1991) Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study. *BMJ* 303: 1373 – 1376
155. Verity CM, Ross EM, Golding J (1993) Outcome of status epilepticus and length febrile convulsions: findings of the national cohort study. *Br Med J* 307: 225 – 228
156. Verrotta A, Latinib G, di Corciaa G et al. (2004) Intermittent oral diazepam prophylaxis in febrile convulsions: its effectiveness for febrile seizure recurrence. *Eur J Paed Neurol* 8: 131 – 134
157. Vestergard M, Wisborg K, Henriksen TB et al. (2005) Prenatal exposure to cigarettes, alcohol, and coffee and the risk for febrile Seizures. *Pediatrics* 116: 1089 – 1094
158. Vestergaard M, Pedersen MG, Ostergaard JR et al (2008) Death in children with febrile seizures: a population-based cohort study. *Lancet* 372: 457-463
159. Virta M, Hurme M, Helminen M. (2002) Increased plasma levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with febrile seizures. *Epilepsia* 43: 920 – 923

160. Wallace S (1996) Febrile seizures. In: Wallace S (ed) *Epilepsy in children*. Chapman & Hall Medical, London, 185 – 198
161. Wang Y, Huang L, Zhang L (2017) Iron Status in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 12: e0169145
162. Watemberg N, Sarouk I, Fainmesser P (2012) Acute meningitis among infants and toddlers with febrile seizures: time for a reappraisal of the value of a lumbar puncture. *Isr Med Assoc J* 14: 547 – 549
163. Werenberg Dreier J, Li J, Sun Y et al. (2019) Evaluation of long-term risk of epilepsy, psychiatric disorders, and mortality among children with recurrent febrile seizures. A National Cohort Study in Denmark. *JAMA Pediatr.* 173: 1164 – 1170
164. Wipflera P, Dunna N, Beikia O et al. (2018) The Viral Hypothesis of Mesial Temporal Lobe Epilepsy – Is Human Herpes Virus-6 the Missing Link? A systematic review and meta-analysis. *Seizure* 54: 33 – 40
165. Wo SB, Lee JH, Lee YJ et al. (2013) Risk for developing epilepsy and epileptiform discharges on EEG in patients with febrile seizures. *Brain & Dev* 35: 307 – 311
166. Wong M, Schlaggar BL, Landt M (2001) Postictal cerebrospinal fluid abnormalities in children. *Pediatr* 138: 373 – 377
167. Woody RC, Yamauchi T, Bolyard K et al. (1988) Cerebrospinal fluid cell counts in childhood idiopathic status epilepticus. *Pediatr Infect Dis J* 7: 298 – 299
168. Yamaguchi H, Nagase H, Ishida Y et al. (2018) Diurnal occurrence of complex febrile seizure and their severity in pediatric patients needing hospitalization. *Epilepsy & Behavior* 80: 280 – 284

169. Yousefichaijan P, Dorreh F, Abbasian L et al. (2015) Assessing the prevalence distribution of abnormal laboratory tests in patients with simple febrile seizure. J Pediatr Neurosci 10: 93 – 97

170. Zhang YH, Burgess R, Malone JP et al. (2017) Genetic epilepsy with febrile seizures plus: Refining the spectrum. Neurology 89: 1210 – 1219

## Angaben zur Erstellung

Autoren: Prof. Dr. G. Kurlmann, PD Dr. H. Muhle

Erstellung im Auftrag der GNP

Mitglieder der Expertengruppe: Prof. Dr. B. Steinhoff (DGN), Dr. D. Mitter, Prof. Dr. W. Lemke (GfH), Prof. Dr. R. Trollmann (DGKJ), Prof. Dr. Bernd Neubauer (DGfE).

Eine repräsentativ zusammengesetzte Expertengruppe der Fachgesellschaften erarbeitete im informellen Konsens eine Empfehlung, die final vom Vorstand der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet wurde. Die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften haben der Leitlinie in der vorliegenden Form zugestimmt.

Aktueller Stand: Mai 2021

Gültigkeitsdauer: 5 Jahre

<b>Versionsnummer:</b>	<b>3.0</b>
<b>Erstveröffentlichung:</b>	<b>10/1996</b>
<b>Überarbeitung von:</b>	<b>05/2021</b>
<b>Nächste Überprüfung geplant:</b>	<b>05/2026</b>

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online