



Fieberkrämpfe – Diagnostik und Behandlung

Martha Feucht · Sarah Glatter · Birgit Pimpel

Bereich Epileptologie, Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, ERN EpiCARE, Wien, Österreich

In diesem Beitrag

- Historischer Hintergrund
- Definition
- Häufigkeit, Geschlechtsverteilung und Manifestationsalter
- Ätiologie und Pathogenese
- Klinische Charakteristika
- Diagnostik (■ Tab. 2)
A) Einfache FK • B) Komplizierte FK
- Differenzialdiagnostik (■ Tab. 3)
- Management und Behandlung
- Verlauf und Prognose
- FK und mesiale Temporallappenepilepsie (mTLE)

Zusammenfassung

Obwohl nicht unmittelbar den Epilepsien zuzuordnen, gehören Fieberkrämpfe (FK) zu den häufigsten Anfallserkrankungen des Kindesalters (Lebenszeitprävalenz: 2–5 %). Entsprechend Definitionsvorschlag der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) sind FK epileptische Anfälle, die im Rahmen fieberhafter Infekte (Temperatur > 38 °C) bei neurologisch gesunden Kindern zwischen 6 und 60 Monaten auftreten. Drei Subkategorien sind beschrieben: einfacher FK (70–90 % aller FK), komplizierter FK (10–35 % aller FK) und febriler Status epilepticus (FSE). Die Pathophysiologie von FK ist unklar, aktuell wird eine multifaktorielle – (poly)genetische und durch Umweltfaktoren bedingte – Genese favorisiert. Die Langzeitprognose ist günstig (Spontanremission in 95 %). Rezente Studien berichten jedoch über gehäuft auftretende neuropsychiatrische Störungen. Das Risiko, nach FK eine Epilepsie zu entwickeln, variiert je nach FK-Typ, ist aber generell nicht wesentlich höher als jenes in der Allgemeinbevölkerung. Folgende, mit FK assoziierte Syndrome weisen ein erhöhtes Risiko für eine nachfolgende Epilepsie bzw. irreversible neurologische Folgeschäden auf: die fieberinduzierte refraktäre epileptische Enzephalopathie von Schulkindern (FIREs), das Hemikonvulsions-Hemiplegie-Epilepsie(HHE)-Syndrom und die genetische/generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus (GEFS+). Die kausale Rolle komplizierter FK oder FSE für nachfolgende Ammonshornsklerose (AHS) und pharmakoresistente mesiale Temporallappenepilepsie (mTLE) ist aktuellen experimentellen und klinischen Daten zufolge nicht bewiesen, eine primäre Vorschädigung des Hippocampus als wahrscheinlicher anzunehmen. Das folgende Update beinhaltet – basierend auf aktueller Evidenz – Empfehlungen für (Differenzial-)Diagnostik und Management von FK.

Schlüsselwörter

Febrile Anfälle · Fieberinduzierte refraktäre epileptische Enzephalopathie von Schulkindern (FIREs) · Hemikonvulsions-Hemiplegie-Epilepsie(HHE)-Syndrom · Genetische/generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus (GEFS+) · Mesiale Temporallappenepilepsie (mTLE)

Historischer Hintergrund

Fieberkrämpfe (FK) wurden bereits in der Antike als im Kindesalter häufig in Zusammenhang mit fieberhaften Erkrankungen auftretende Komplikation beschrieben.

Noch Anfang des 20. Jahrhunderts war die Prognose ungünstig und der Ausgang häufig fatal.

Erste Veröffentlichungen Mitte des 20. Jahrhunderts beschrieben das Alter der Kinder und Fieber – unabhängig von der Grundkrankheit – als Hauptursachen sowie Risikofaktoren für Rezidive und nachfolgende Epilepsien.

Ab 1970 untersuchten große epidemiologische Studien Inzidenz, Altersbindung und klinische Charakteristika von FK und bereiteten so die Basisdaten für die heute geltende Definition.

Seitdem wurde und wird primär an der Klärung von Ätiologie und Pathophysiologie sowie verbindlichen Vorschlägen zu (Differenzial-)Diagnostik und Behandlung gearbeitet [3, 12, 27].

Definition

Trotz der Häufigkeit des Phänomens existiert bis heute keine allgemein akzeptierte Definition. Dies betrifft sowohl verschie-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Tab. 1 Subkategorien nach ILAE-Kriterien			
Subkategorie	Vorkommen	Charakteristika	Zu beachten
Einfache Fieberkrämpfe (FK)	70–90 %	Generalisiert tonisch-klonisch bilaterale symmetrische (seltener kurze atonische, rein tonische oder klonische) Anfälle	Vorbekommene neonatale und afebrile Anfälle sind Ausschlusskriterien
		Dauer < 15 min	
		Einmaliges Auftreten innerhalb von 24 h	
		Auftreten bei bis dahin unauffälligen Kindern	
Komplizierte FK	10–35 %	Rezidive einfacher FK innerhalb von 24 h	Als komplizierte FK zu werten
		Dauer > 15 min	FK bei Kindern < 6 Monaten
		Fokale/sekundär generalisierte Anfälle	FK, die eine pharmakologische Anfallsunterbrechung bei Anfallsdauer < 15 min erhalten
		Postiktale neurologische Defizite (z. B. Todd-Parese)	
		Vorbekommene neurologische Defizite und/oder Entwicklungsrückstand	
Febriler Status epilepticus (FSE)	30 % aller konvulsiven SE im Kindesalter	Dauer > 30 min	–
		FK-Serien, zwischen denen das Bewusstsein nicht wiedererlangt wird	

dene klinische Charakteristika (Alter bei Erkrankungsbeginn, Anfallsdauer etc.) als auch insbesondere die elementare Frage, ob FK den Epilepsien zuzurechnen sind [19].

Entsprechend Definitionsvorschlag der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) ist ein FK ein epileptischer Anfall jenseits des 1. Lebensmonats, der in Verbindung mit Fieber (Körpertemperatur > 38 °C rektal) auftritt, das nicht durch eine Infektion des zentralen Nervensystems (ZNS) verursacht ist. Epileptische Anfälle symptomatischen Ursprungs (z. B. im Rahmen von Enzephalitiden) und vorausgehende nicht-febrile Anfälle (inklusive neonatale Anfälle) sind Ausschlusskriterien [3, 19, 26].

Häufigkeit, Geschlechtsverteilung und Manifestationsalter

Obwohl nicht unmittelbar den Epilepsien zuzurechnen, gehören FK mit einer Lebenszeitprävalenz von 2–5 % zu den häufigsten Anfallserkrankungen des Kindesalters. Regionale Unterschiede sind beschrieben: Zum Beispiel ist in Asien (6–9 %) und auf den Marianainseln (14 %) das FK-Risiko erhöht [25].

Knaben sind insgesamt häufiger und später betroffen als Mädchen [3, 19].

FK sind ein altersabhängiges Phänomen. Der Großteil manifestiert erstmals zwischen 6 Monaten und 3 Jahren (Häufigkeitsmaximum um den 18. Lebensmonat). Nur selten treten FK in den ersten Lebensmonaten und nur in 6–15 % nach

dem 4. Lebensjahr auf. FK nach dem 6. bis 7. Lebensjahr sind extrem selten [3, 19].

Ätiologie und Pathogenese

Die Pathogenese der FK ist nach wie vor nicht vollständig geklärt.

Die einzigen bislang nachgewiesenen Ursachen sind Fieber > 38 °C als Provokationsfaktor und Alter der Kinder bzw. der Reifungszustand des Gehirns mit incompletter Myelinisierung und konsekutiv erhöhter Anfallsbereitschaft und/oder besonderer Empfindlichkeit gegenüber Fieber.

Bei der überwiegenden Mehrzahl der Kinder treten allerdings trotz rezidivierender hoch-fieberhafter Infekte niemals FK auf. Weitere für FK prädisponierende Realisationsfaktoren sind daher anzunehmen [20].

Eine familiäre FK-Belastung liegt bei 25–40 % der betroffenen Kinder vor. Das Erkrankungsrisiko für Geschwister beträgt 20 % und erhöht sich auf 33 % bei zusätzlich betroffenem Elternteil bzw. um das Doppelte, wenn beide Eltern betroffen sind. Der Vererbungsmodus familiärer FK („familial febrile convulsions/FEB“) ist nicht vollständig geklärt. Die aktuelle Datenlage spricht für einen autosomal-dominanten Erbgang mit reduzierter Penetranz. Rezente wurde zudem eine Reihe von Genen mit FEB assoziiert: FEB 1 (8q13–21), FEB 2 (19p13.3), FEB 3 (2q23–q24), FEB 4 (5q14–q15), FEB 5 (6q22–q24) und FEB 6 (18p11). Zusätzlich wurden in Familien mit

FK und nachfolgender Epilepsie (GEFS+) Mutationen an Genen detektiert, die für Untereinheiten des spannungsabhängigen Natriumkanals (SCN1A, SCN2A, SCN9A und SCN1B) sowie für die γ 2-Untereinheit des Gamma-Aminobutyric Acid (GABA)-A-Rezeptors GABRG2 kodieren [20–22].

Genetische Faktoren scheinen somit bei Kindern mit familiären FK eine signifikante Rolle zu spielen. Für den weitaus größeren Anteil sporadischer FK wurden monogenetische Ursachen bislang jedoch nicht nachgewiesen. Es wird daher in diesen Fällen ein polygenes Vererbungsmodell angenommen, bei dem das Zusammenspiel mehrerer genetischer Varianten das Auftreten von FK begünstigt. Dies würde auch das in diesen Fällen moderate Wiederholungsrisiko bei Verwandten ersten Grades erklären.

Neben genetischen Mechanismen spielen Umweltfaktoren eine wesentliche Rolle. Sie umfassen peri-/postnatale Risiken (z. B. Blutungen im I/II. Trimenon, niedriges Gestationsalter/Prämaturnität, niedriges Geburtsgewicht) sowie direkte und indirekte Auswirkungen extrazerebraler fieberhafter viraler/bakterieller Infektionen bzw. durch diese in Gang gesetzte entzündliche Prozesse, die die Kerntemperatur des Körpers erhöhen. Die Freigabe von Zytokinen Interleukin (IL)-1 β , IL-6 und Tumor-Nekrose-Faktor (TNF- α) aus Makrophagen, Störungen der Blut-Hirn-Schranke, Prostaglandin-induziertes Fieber im Hypothalamus und Dysregulation glutamaterger/GABAerger Regelkreise

Tab. 2 Diagnostische Verfahren einfacher FK und komplizierter FK		
Zusatzuntersuchungen	Einfache FK	Komplizierte FK
Lumbalpunktion (LP)	Generelle Durchführung obsolet	<i>Derzeit empfohlen</i>
	<i>Empfohlen bei</i>	
	Meningitisverdacht	Diagnostischer Wert in Ländern mit hoher Durchimpfungsrate gering
	Einschränkung des Bewusstseins	Eine Anpassung der Richtlinien mit Empfehlung einer LP individuell nach klinischer Einschätzung und obligat nur in Regionen ohne Zugang zu strukturierten Impfprogrammen bzw. bei unklarer Impfanamnese ist daher in Diskussion [3, 14]
	Bei Kindern < 18 Monaten und unvollständigem bzw. unbekanntem Impfstatus (insbesondere bezüglich <i>Haemophilus influenzae</i> Typ B (Hib) oder <i>Streptococcus pneumoniae</i>)	
Optional bei mit Antibiotika vorbehandelten Kindern		
Elektroenzephalogramm (EEG)	Bei neurologisch unauffälligen Kindern ohne eindeutigen diagnostischen und/oder prädiktiven Wert nicht empfohlen	Wird als unterstützend angenommen
		Differentialdiagnostik epileptisch vs. nicht-epileptisch
		Zur Lokalisation zerebraler Pathologien
		Zur Frühdiagnostik bei Herpesenzephalitis
		Essenziell für die Detektion andauernder hypersynchroner Aktivität und subklinischer Anfälle
„Routine“-Laboruntersuchungen	Ohne klinische Hypothese nicht empfohlen	Entsprechend klinischer Symptomatik anzuordnen
Zerebrale Bildgebung (Computertomographie [CT], Magnetresonanztomographie [MRT])	Nicht empfohlen, da zu erwartender Nutzen (frühere Detektion struktureller Läsionen) mögliche Nachteile (Strahlenbelastung, Allgemeinanästhesie, Kosten) nicht überwiegt	MRT – nicht-akute Durchführung empfohlen
		CT – wegen möglicher Nachteile (Radioaktivität, geringere Sensibilität) nur bei klinischem Verdacht auf (sub)akute Blutung oder strukturelle ZNS-Läsion bei fehlender Möglichkeit der Durchführbarkeit einer MRT empfohlen

induzieren schließlich epileptische Anfälle [5, 20].

Mögliche Auswirkungen eines niedrigen Plasmaferritinspiegels und von IgG-Subklassendefekten wurden ebenfalls beschrieben [4, 17].

Zusammenfassend wird – basierend auf aktuellen Daten – eine multifaktorielle ([poly]genetische und durch Umweltfaktoren bedingte) Genese favorisiert.

Klinische Charakteristika

FK treten typischerweise innerhalb der ersten 24 h einer extrazerebralen fieberhaften Erkrankung bei Körpertemperaturen > 38 °C auf. Prinzipiell kommt jede bakterielle/virale Infektion infrage. Am häufigsten sind FK jedoch mit Infektionen der oberen Luftwege (38%), Otitis media (15%), Gastroenteritis (7%) sowie Exanthema subitum (5%) assoziiert. Virusinfektionen überwiegen, insbesondere jene mit humanpathogenen Herpesviren Typ 6, Influenza/Parainfluenza und Adenoviren [3, 12].

FK können auch als „vaccine proximate febrile seizures (VP-FS)“ innerhalb 48 h nach Impfungen mit inaktivierten Impf-

stoffen (z. B. Diphtherie-Pertussis-Tetanus [DPT oder Influenza]) bzw. 4 bis 5 Tage nach Impfungen mit Lebendimpfstoffen (Mumps-Masern-Röteln [MMR] bzw. Masern-Mumps-Röteln-Varizellen [MMRV]) auftreten. Die Häufigkeit beträgt 6 bis 9/100.000 geimpfter Kinder bei DPT und 25–34/100.000 bei MMR [7–9, 11].

In etwa 25% der Fälle treten FK vor dem Fieberanstieg auf und sind damit das erste klinische Zeichen des Infektes. Ein höheres FK-Risiko bei rasch ansteigender Temperatur ist jedoch nicht erwiesen [3, 12].

Entsprechend ILAE-Kriterien sind 3 Subkategorien zu unterscheiden (Tab. 1; [3]).

Rezente wurden rezidivierend auftretende einfache FK als vierte Kategorie bzw. Subkategorie komplizierter FK oder „febrile seizures plus“ (FS+) beschrieben. Diese Kategorie wird jedoch nicht allgemein akzeptiert/verwendet [20].

Diagnostik (Tab. 2)

A) Einfache FK

Die folgenden Empfehlungen bezüglich einfacher FK basieren auf aktueller Evidenz und den von der American Academy of Pediatrics (AAP) publizierten Richtlinien sowie den Empfehlungen der ILAE [1, 3].

Die Diagnostik erfolgt in der Regel durch den Kinderfacharzt mit dem primären Ziel, die Ursache des Fiebers zu detektieren und zu beseitigen. Basis sind detaillierte Anamnese (bezüglich Anfallstyp, Anfallsdauer, Impfstatus, verabreichter Antibiotika) und klinische Untersuchung des Kindes. Das Ausmaß von Zusatzuntersuchungen richtet sich nach den vorherrschenden klinischen Symptomen und dem jeweiligen Alter unter strikter Beachtung von zu erwartendem Nutzen/Risiko.

B) Komplizierte FK

Klare Richtlinien für ein strukturiertes diagnostisches Vorgehen bezüglich komplizierter FK fehlen im Gegensatz zu einfachen FK

Tab. 3 Differenzialdiagnosen einfacher und komplizierter FK
1. Synkopen <ul style="list-style-type: none"> – Vermutlich die häufigste Fehldiagnose – Können von kurzen, unterschiedlich ausgeprägten Kloni begleitet werden – Muskelzuckungen dauern meist nicht länger als 10–20 s und sind damit deutlich kürzer als FK – Fehlen einer postiktale Beeinträchtigung [3]
2. Schüttelfrost und Fieberdelir
3. Meningitis/Enzephalitis <ul style="list-style-type: none"> – In etwa 20 % der Fälle Krampfanfälle früh im Verlauf – Umgekehrt liegt etwa 2–3 % aller fieberhaften Anfälle in der relevanten Altersgruppe eine Infektion des ZNS zugrunde – Im Säuglings- und jungen Kleinkindalter können die typischen klinischen Zeichen fehlen – Das Gleiche gilt nach Antibiotikavorbehandlung – Bei älteren Kindern ist die Differenzialdiagnose in der Regel anhand klinischer Symptome zweifelsfrei zu stellen [3]
4. Initial mit FK einhergehende Erkrankungen, die jedoch ein erhöhtes Risiko für nachfolgende Epilepsien bzw. irreversible neurologische Folgeschäden aufweisen <ul style="list-style-type: none"> – <i>Fieberinduzierte refraktäre epileptische Enzephalopathie von Schulkindern (FIRES)</i> – ORPHA 163703 – Explosiv beginnende, potenziell letale epileptische Enzephalopathie – Tritt bei gesunden normal entwickelten Kindern und Jugendlichen (3 bis 15 Jahre) nach einer unspezifischen fieberhaften Erkrankung auf – Initial rezidivierende fokale Anfälle bis hin zum FSE – In der Folge refraktäre fokale psychische (in der Regel unilaterale klonische), Kognitions- und Verhaltensstörungen. In einigen Fällen bestehen psychische Auffälligkeiten und gelegentlich motorische Störungen – In schweren Fällen schreitet die Krankheit bis zu einem vegetativen oder semikomatösen Zustand oder sogar bis zum Tod fort (■ Abb. 1a, b) – <i>Hemikonvulsions-Hemiplegie-Epilepsie (HHE)-Syndrom</i> – ORPHA 86908 – Seltene akute Enzephalopathie der frühen Kindheit mit entzündungsmediertem refraktärem (in der Regel unilateralem klonischem) FSE im Rahmen oder kurz nach einem fieberhaften Infekt ohne Hinweis auf eine ZNS-Affektion, gefolgt von transienter/permanenter Hemiplegie – Mehrzahl der Kinder entwickelt eine pharmakoresistente Epilepsie – Das MRT zeigt initial eine ödematöse Schwellung, gefolgt von Hemiatrophie der betroffenen Hemisphäre (■ Abb. 2a, b) – <i>Genetische/generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus (GEFS+)</i> – ORPHA: 36387 – Variables Manifestationsalter, häufig vor dem 6. Lebensmonat – Initial rezidivierende FK, oft kompliziert bis hin zum FSE, die über das 6. Lebensjahr hinaus bestehen können – Im Verlauf zusätzlich unterschiedliche afebrile Anfälle (generalisierte tonisch-klonische, myoklonische und fokale Anfälle, Absenzen) – Krankheitsverlauf und Ansprechen auf Medikation sehr verschieden: von afebrilen Anfällen oder spontanem Sistieren bis hin zu schwerem, pharmakoresistentem Anfallsleiden mit konsekutiver Enzephalopathie – Man spricht heute daher auch von einem GEFS+-Spektrum, das unterschiedliche Syndrome – darunter die myoklonisch astatische Epilepsie (MAE) und das Dravet-Syndrom (DS) – umfasst

[3, 19, 27]. Komplizierte FK erfordern umfangreichere diagnostische Maßnahmen von oder in Kooperation mit pädiatrischen Neurologen. Die stationäre Aufnahme zur Beobachtung ist hier empfohlen.

Differenzialdiagnostik (■ Tab. 3)

Management und Behandlung

Einfache FK enden in der Regel spontan nach 2–3 min und erfordern daher keine Behandlung [1–3].

Fiebersenkende Maßnahmen erhöhen den Komfort des Kindes und verhindern – rezenten Daten zufolge – evtl. Rezidive in derselben Fieberepisode, jedoch nicht bei weiteren Infekten [3, 16].

Bei prolongierter Dauer des FK > 3 min stehen für die prähospitalen Akutunterbrechung Diazepam-Rektaltuben (0,5–0,7 mg/kg) und Midazolam-Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle (2,5 mg; > 6 Monate bis < 1 Jahr; 5 mg: 1 Jahr bis < 5 Jahre; 7,5 mg: 5 Jahre bis < 10 Jahre) zur Verfügung.

So möglich, sollten zeitnah ein Zugang gelegt und die Vitalparameter überwacht

werden. Gabe von Sauerstoff und Lorazepam i.v. (Säuglinge 0,05–1 mg/kgKG; Klein-/Schulkinder: 1–2,5 mg/kgKG) oder Diazepam i.v. (0,5 mg/kg, maximale Infusionsgeschwindigkeit 5 mg/min, Stopp bei Sistieren des Anfalls). Eventuell Wiederholung des Bolus nach frühestens 10 min. Andere Benzodiazepine (z. B. Clonazepam, Midazolam) sind ebenfalls wirksam [3].

Essenziell nach dem erstem FK ist die eingehende *Schulung von Eltern und Aufsichtspersonen (Kindergärtner, Lehrer)* bezüglich Akutmaßnahmen (Freimachen der Luftwege, stabile Seitlagerung, Vermeiden von Einbringen von Fremdkörpern als Zungenbissprophylaxe, Vermeiden oraler Flüssigkeits-/Medikamentenzufuhr) sowie bezüglich Indikation und Verabreichungsmodus von Benzodiazepinen (rektal oder bukkal) zur prähospitalen Akutunterbrechung prolongierter Anfälle [3].

Es existieren keine validen Daten, die die *kontinuierliche Gabe von Anfallsmedikamenten/medikamentöse Dauerprophylaxe* zur Vermeidung einer nachfolgenden Epilepsie nahelegen.

Allerdings sind sowohl Phenobarbital (3–5 mg/kg/Tag) als auch Valproat (20–30 mg/kg/Tag), nicht jedoch Carbamazepin wirksam, um FK-Rezidive zu vermeiden, sollten aber wegen potenzieller Nebenwirkungen (kognitive Beeinträchtigung, Hyperaktivität, Leberversagen) folgenden Ausnahmen vorbehalten sein:

- häufige Rezidive mit Auftreten noch vor sichtbaren Infektzeichen oder regelhafter FK-Dauer > 3 min,
- regelhaft auftretende postiktale neurologische Defizite,
- mangelndes Ansprechen auf intermittierende orale bzw. rektale Diazepam- oder Lorazepam-Gabe.

Die Wirksamkeit weiterer Substanzen zur Rezidivprophylaxe ist nicht untersucht. Gleiches gilt für die Interimsprophylaxe mit Benzodiazepinen, die das potenzielle Risiko nicht tolerierbarer Nebenwirkungen (Somnolenz, Schwindel, Verletzungsgefahr durch Sturz) birgt: Verabreichung von Diazepam rektal oder oral 0,4–0,5 mg/kg, am Beginn des Infektes und 8 h danach. Eine maximal dritte Dosis kann 24 h nach der ersten Gabe gegeben werden [3].

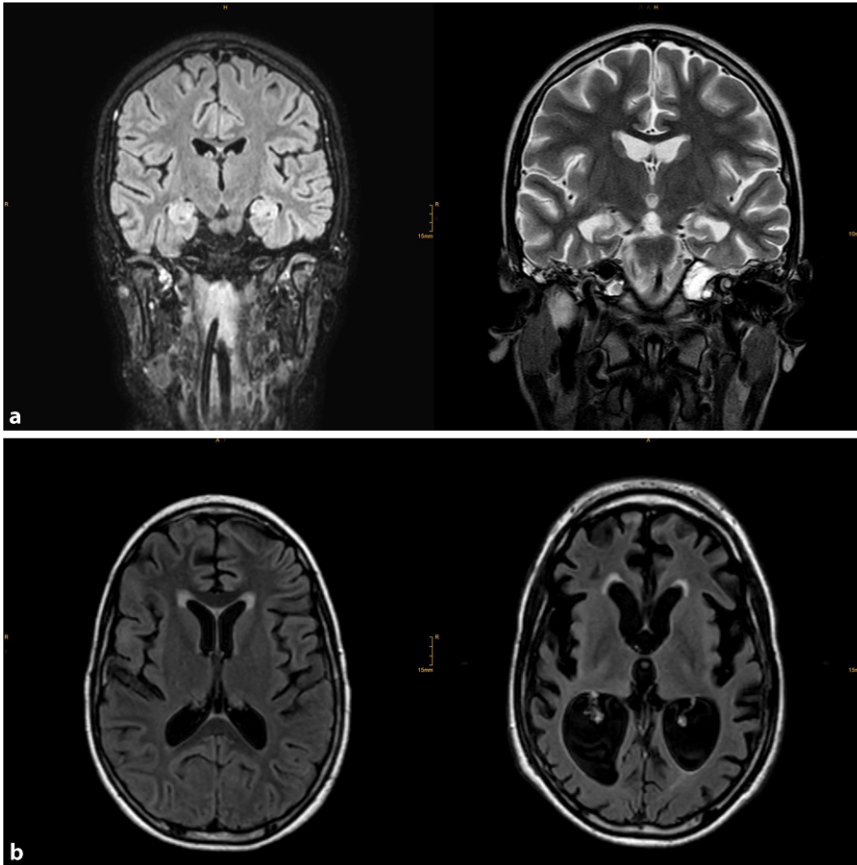


Abb. 1 ▲ 14-jähriger gesunder Gymnasiast (Familien- und Voranamnese bland): rezidivierende fokale Anfälle (Onset temporal rechts > links) und Übergang in refraktären fokalen Status epilepticus, 1 Woche nach unspezifischem fieberhaftem Infekt. Nachfolgend therapieresistente Epilepsie und vegetativer Zustand. Im cMRT-Akutbefund (a) Bild eines fulminanten FIRES (fieberinduzierte refraktäre epileptische Enzephalopathie von Schulkindern) mit hyperperfundierten Hippocampi und Ödem. Im Verlaufs-cMRT 2 Monate danach (b) globale Hirnatrophie mit p.m. bilateral temporal (Mit freundlicher Genehmigung von Gregor Kasprian)

Verlauf und Prognose

Das Wiederholungsrisiko nach einem ersten FK beträgt insgesamt 30–40% und steigt kumulativ mit der Anzahl vorangegangener FK (22,7% nach dem ersten, 35,6% nach dem zweiten, 43,5% nach dem dritten FK).

Bekannt Faktoren für ein erhöhtes Rezidivrisiko sind zudem:

- Auftreten des ersten FK innerhalb der ersten 18 Lebensmonate,
 - insbesondere FK im ersten Lebensjahr (Rezidivrate \approx 50%),
- positive Familienanamnese für FK (nicht für Epilepsie), insbesondere bei Verwandten ersten Grades,
- FK bereits bei geringer Temperaturerhöhung,
- FK nach kurzer Fieberdauer (im ersten Fieberanstieg),

- vorbestehende neurologische Schädigung.

Das 2-Jahres-Wiederholungsrisiko nach einem ersten FK ohne nachweisbare Risikofaktoren beträgt 15% und steigt auf 20% bei einem Risikofaktor, auf 30% bei 2, auf >60% bei 3 und auf >70% bei mehr Risikofaktoren [12, 13, 18, 19, 24, 27].

Das Rezidivrisiko nach erstem impfassoziiertem FK bei nachfolgenden Impfungen ist gering. Es besteht damit keine Kontraindikation für weitere Impfungen. Ausnahme sind Kinder mit erstem FK < 24 Monaten und nachfolgend rezidivierenden, nicht impfassoziierten FK. In diesen Fällen sollte die Diagnose einer GEFS+ (z. B. Dravet-Syndrom) in Betracht gezogen/ausgeschlossen werden [7–9].

Die Langzeitprognose auch wiederholt auftretender einfacher FK ist mit zu er-

wartender Komplettremission in 95% der Fälle ausgezeichnet. Neurologische Folgeschäden sind nicht zu erwarten, Todesfälle extrem selten [6, 15].

Entsprechend rezenten Daten besteht jedoch mit 17,2% ein erhöhtes kumulatives Risiko (21,4% nach dem ersten, 25% nach dem zweiten und 29,1% nach dem dritten FK) für spätere psychische Auffälligkeiten (Hyperaktivitäts-Aufmerksamkeitsstörung, Angststörungen, affektive Störungen, Persönlichkeitsstörungen) [10].

Das Risiko, nach FK eine Epilepsie zu entwickeln, variiert bezüglich FK-Typ (einfache < komplizierte FK), ist aber generell nicht wesentlich höher als jenes in der Allgemeinbevölkerung. Insgesamt tritt bei etwa 2–7% aller betroffenen Kinder später eine Epilepsie auf bzw. hatten etwa 13% der Kinder mit Epilepsie vorab (in 58% wiederholte) FK [12, 13, 18, 19, 24, 27].

Risikofaktoren für das Auftreten einer nachfolgenden Epilepsie nach FK sind:

- komplizierte FK bzw. fokale Hinweise (fokale Anfälle, neurologische Defizite),
- rezidivierende FK. Hier bestehen ein 10- bis 18-fach erhöhtes Risiko sowie ein kumulativer Effekt, basierend auf der Anzahl der Anfälle (2,2% bei Geburt, 6,4% nach dem ersten, 10,8% nach dem zweiten und 15,8% nach dem dritten FK).

FK und mesiale Temporallappenepilepsie (mTLE)

Eine nach wie vor umstrittene Frage betrifft den Zusammenhang zwischen komplizierten FK bzw. FSE und pharmakoresistenter mTLE.

Basierend auf aktuellen experimentellen und klinischen Daten, wird derzeit davon ausgegangen, dass nicht FK die Ursache von AHS und späterer mTLE sind, sondern sowohl FK als auch AHS und mTLE Folgen einer vorbestehenden Schädigung des Temporallappens (▣ Abb. 3; [23]).

Fazit für die Praxis

- Fieberkrämpfe gehören zu den häufigsten „Notfällen“ im Kleinkind- und Vorschulalter.
- In der Regel sistieren FK spontan und erfordern somit außer Diagnose und Behandlung des zugrunde liegenden Infektes sowie umfassender Aufklärung der

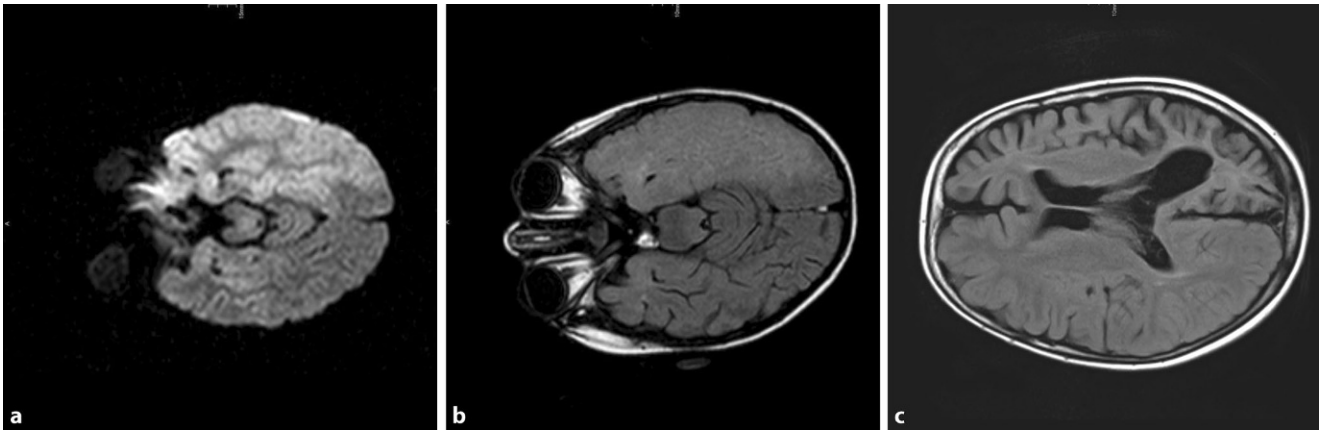


Abb. 2 ▲ 3-jähriges gesundes Mädchen (familiäre Fieberkrampf-Anamnese) nach an der pädiatrischen Intensivstation unterbrochenem rechtsseitigem hemiklonischem febrilem Status epilepticus. Postiktal permanente Hemiplegie rechts und komplette Aphasie. Nachfolgend fokale Epilepsie und Enzephalopathie. Im cMRT Verlauf einer fulminanten Manifestation einer Hemikonvulsions-Hemiplegie-Epilepsie: **a** DWI mit globaler Diffusionseinschränkung sowie **b** in der T2/FLAIR-gewichteten Sequenz hyperintenser Signalalterationen der gesamten linken Hemisphäre. **c** Vier Jahre danach deutliche Atrophie der gesamten linken Hemisphäre sowie des linken Hippocampus als Spätfolge. (Mit freundlicher Genehmigung von Gregor Kaspiran)

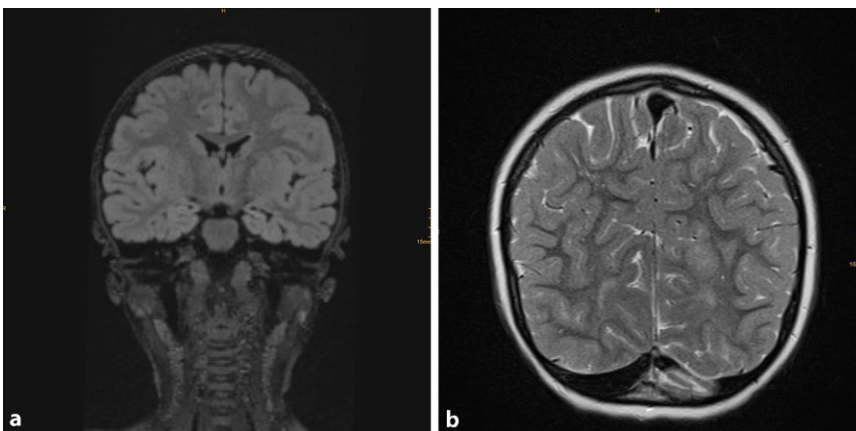


Abb. 3 ▲ 5-jähriger gesunder Knabe (familiäre Fieberkrampf[FK]- und Epilepsieanamnese): 2 komplizierte FK (Version und Nystagmus nach rechts, passagere postiktale Parese rechts) mit 13 und 24 Monaten. Im EEG Spike Waves links temporookzipital. Fokale pharmakoresistente Epilepsie (Semiotik ident mit den initialen FK) ab 5,5 Jahren. Anfallsfreiheit nach sEEG und Laser-interstitieller Thermotheapie (LiTT) der FCD. Im cMRT kurz nach dem ersten FK T2/FLAIR-gewichtete Signalanhebungen links hippocampal mit mäßiger Atrophie (**a**) und Anzeichen einer fokalen kortikalen Dysplasie (FCD) links okzipital (**b**). (Mit freundlicher Genehmigung von Gregor Kaspiran)

Eltern keine weiteren diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen.

- Bis zu ein Drittel verläuft jedoch kompliziert bzw. ist u. U. erstes Symptom einer Epilepsie und erfordert daher erweitertes diagnostisches Vorgehen und u. U. frühzeitige spezifische Behandlung.
- Kenntnis der klinischen Subkategorien und daraus resultierender (Akut-)Maßnahmen ist somit auch für den Kinderfacharzt ohne neuropädiatrische Zusatzausbildung essenziell, um das weitere Vorgehen sinnvoll planen zu können.

Korrespondenzadresse

Univ. Prof. Dr. Martha Feucht, M.D.
 Bereich Epileptologie, Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, ERN EpicARE
 Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich
 martha.feucht@meduniwien.ac.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Feucht, S. Glatter, B. Pimpel und geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. American Academy of Pediatrics (2011) Subcommittee on Febrile Seizures. Neurodiagnostic evaluation of the Child with a simple febrile seizure. Pediatrics 127(2):389–394
2. Baumann RJ, Duffner PK (2000) Treatment of children with simple febrile seizures: the

- AAP practice parameter. *American Academy of Pediatrics, Pediatr Neurol* 23(1):11–17
3. Capovilla G, Mastrangelo M, Romeo A, Vigeveno F (2009) Recommendations for the management of febrile seizures. Ad hoc task force of LICE guidelines commission. *Epilepsia* 50(SUPPL. 1):2–6
 4. Chaudhary BR, Malla KK, Gaire B (2021) Association of iron deficiency anemia with febrile seizure in children in a tertiary care hospital. *J Nepal Health Res Counc* 19(50):66–70
 5. Crandall LG, Lee JH, Stainman R, Friedman D, Devinsky O (2019) Potential role of febrile seizures and other risk factors associated with sudden deaths in children. *JAMA Netw Open* 2:e192739
 6. Christensen KJ, Dreier JW, Skotte L, Feenstra B, Grove J, Børglum A, Mitrovic M, Cotsapas C, Christensen J (2021) Birth characteristics and risk of febrile seizures. *Acta Neurol Scand* 144(1):51–57 (Epub 2021 Apr 6)
 7. Deng L, Wood N, Macartney K, Gold M, Crawford N, BATTERY J, Richmond P, Barton B (2020) Developmental outcomes following vaccine-proximate febrile seizures in children. *Neurology* 95(3):e226–e238 (Epub 2020 Jul 1)
 8. Deng L, Wood N, Danchin M (2020) Seizures following vaccination in children: risks, outcomes and management of subsequent revaccination. *Aust J Gen Pract* 49(10):644–649
 9. Deng L, Danchin M, Lewis G, Cheung A, Campbell AJ, Wadia U, Ewe K, Wood N (2021) Revaccination outcomes of children with vaccine proximate seizures. *Vaccine* 39(11):1565–1571 (Epub 2021 Feb 19. PMID: 33612344)
 10. Dreier JW, Pedersen CB, Cotsapas C, Christensen J (2019) Childhood seizures and risk of psychiatric disorders in adolescence and early adulthood: a Danish nationwide cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 3:99–108
 11. Feenstra B, Pasternak B, Geller F et al (2014) Common variants associated with general and MMR vaccine-related febrile seizures. *Nat Genet* 46(12):1274–1282
 12. Feucht M, Gruber-Sedlmayr U, Rauscher C (2005) Fieberkrämpfe – Definition, Epidemiologie, Ursachen und Prognose. *Mitteilungen der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie* 5(1):2–6
 13. Graves RC, Oehler K, Tingle LE (2012) Febrile seizures: risks, evaluation, and prognosis. *Am Fam Physician* 85(2):149–153
 14. Guedj R, Chappuy H, Titomanlio L, De Pontual L, Biscardi S, Nissack-Obiketeki G, Pellegrino B, Charara O, Angoulvant F, Denis J, Levy C, Cohen R, Loschi S, Leger PL, Carbajal R (2017) Do all children who present with a complex febrile seizure need a lumbar puncture? *Ann Emerg Med* 70(1):52–62.e6 (Epub 2017 Mar 2)
 15. Harowitz J, Crandall L, McGuone D, Devinsky O (2021) Seizure-related deaths in children: the expanding spectrum. *Epilepsia* 62(3):570–582 (Epub 2021 Feb 14)
 16. Hashimoto R, Suto M, Tsuji M, Sasaki H, Takehara K, Ishiguro A, Kubota M (2021) Use of antipyretics for preventing febrile seizure recurrence in children: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr* 180(4):987–997. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03845-8>
 17. Jang HN, Yoon HS, Lee EH (2019) Prospective case control study of iron deficiency and the risk of febrile seizures in children in South Korea. *BMC Pediatr* 19(1):309
 18. Knudsen FU (2000) Febrile seizures: treatment and prognosis. *Epilepsia* 41(1):2–9

Febrile seizures—Diagnostics and management

Although not a type of epilepsy, febrile seizures (FS) are the most common pediatric seizure disorder, affecting 2–5% of all infants and children. According to the International League against Epilepsy (ILAE) definition proposal, FS occur in neurologically healthy children between 6 and 60 months of age, associated with fever (> 38 °C body temperature) but without evidence of central nervous system infection, a defined cause or a history of prior afebrile seizures. Subcategories include simple FS (70–90% of all FS), complex FS (10–35% of all FS) and febrile status epilepticus (FSE). The pathophysiology of FS is unclear, a multifactorial (poly)genetic and environmental etiology seems most probable. The long-term prognosis of FS is generally favorable (spontaneous remission rate 95%), although an increased risk for comorbid neuropsychiatric disorders has recently been reported. The risk for subsequent epilepsy depends on FS subcategory but does not substantially differ from that observed in the general population. However, there are conditions similar to FS at the onset but associated with an increased risk of subsequent epilepsy and neurological long-term sequelae: febrile infection related epilepsy syndrome (FIREs), hemiconvulsion-hemiplegia epilepsy (HHE) syndrome and genetic/generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). Preclinical as well as clinical data no longer support the hypothesis of a causal role of complex FS or FSE for subsequent hippocampal sclerosis (HS) and pharmacoresistant mesial temporal epilepsy (mTLE) but suggest a pre-existing hippocampal pathology. Based on previously published evidence this update addresses recommendations for the (differential) diagnostic work-up and management of FS.

Keywords

Febrile seizures · Febrile infection related epilepsy syndrome (FIREs) · Hemiconvulsion-hemiplegia epilepsy (HHE) syndrome · Genetic/generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) · Mesial temporal lobe epilepsy (mTLE)

19. Mewasingh LD, Chin RFM, Scott RC (2020) Current understanding of febrile seizures and their long-term outcomes. *Dev Med Child Neuro* 62(11):1245–1249 (Epub 2020 Aug 3)
20. Mosili P, Maikoo S, Mabandla MV, Qulu L (2020) The pathogenesis of fever-induced febrile seizures and its current state. *Neurosci Insights* 15:e252475 (eCollection 2020)
21. Nakayama J, Arinami T (2006) Molecular genetics of febrile seizures. *Epilepsy Res* 70(Suppl 1):S190–S198 (Epub 2006 Aug 2)
22. Nakayama J (2009) Progress in searching for the febrile seizure susceptibility genes. *Brain Dev* 31(5):359–365 (Epub 2009 Feb 7)
23. Schulze-Bonhage A (2009) Fieberkrämpfe und mesiale Temporallappenepilepsie. *Z Epileptol* 22:225–230
24. Smith DK, Sadler KP, Benedum M (2019) Febrile seizures: risks, evaluation, and prognosis. *Am Fam Physician* 99(7):445–450
25. Van der Berg BJ, Yerushalmy J (1969) Studies on convulsive disorders in young children. I. Incidence of febrile and nonfebrile convulsions by age and other factors. *Pediatr Res* 3:298–304
26. Varnado S, Price D (2020) Basics of modern epilepsy classification and terminology. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 50(11):100891 (Epub 2020 Nov 3)
27. Whelan H, Harmelink M, Chou E, Sallowm D, Khan N, Patil R, Sannagowdara K, Kim JH, Chen WL, Khalil S, Bajic I, Keval A, Greydanus D (2017) Complex febrile seizures—A systematic review. *Dis Mon* 63(1):5–23 (Epub 2017 Jan 12)