

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

**Der kryptogene therapierefraktäre Status epilepticus mit und  
ohne vorherigem Fieber bei Erwachsenen und Kindern:  
Eine retrospektive, monozentrische, epidemiologische  
Beobachtungsstudie zum Vergleich von  
New-Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) bei  
Erwachsenen und Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome  
(FIRES) bei Kindern**

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

vorgelegt von  
**Eiko Alexander Nausch**  
aus Kiel

Kiel 2022

1. Berichterstatter: PD Dr. A. van Baalen

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Nicolas Lang, Klinik für Neurologie, Neuropraxis

Tag der mündlichen Prüfung: 26.06.23

Zum Druck genehmigt, Kiel, den

gez.: (Prüfer)

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
1.1	Geschichte und Definition des Status epilepticus (SE) .....	1
1.2	Klassifikation des SE nach Trinka et al. 2015 .....	1
1.3	Epidemiologie des SE.....	2
1.4	New-Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) .....	2
1.5	Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES).....	3
1.6	Definitionsänderungen von FIRES und NORSE.....	4
1.7	Gegenüberstellung von FIRES und NORSE .....	5
1.8	Fragestellungen, Zielsetzung und wissenschaftlicher Zweck der Untersuchung .....	6
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>7</b>
2.1	Ethikvotum .....	7
2.2	Datenerhebung.....	7
2.3	Datenschutz, Aufklärung der Patienten/innen .....	7
2.4	Einschlusskriterien FIRES-Kohorte .....	8
2.5	Einschlusskriterien NORSE-Kohorte .....	8
2.6	Gruppenaufteilung .....	8
2.7	Untersuchungsvariablen .....	9
2.8	Statistische Analyse mit SPSS Statistics .....	9
2.8.1	Hypothesen.....	10
2.8.2	Einfache Häufigkeiten und statistische Maßzahlen.....	10
2.8.3	Chi-Quadrat-Test und der exakte Test nach Fisher.....	11
2.8.4	Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test.....	11
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>12</b>
3.1	Ergebnisübersicht .....	12
3.2	Geschlecht .....	14
3.3	Alter bei Manifestation.....	15

3.4	Neurologische Vorerkrankungen.....	16
3.5	Prodromalphase .....	17
3.6	Fieber während der Prodromalphase .....	17
3.7	Liquor - Zellzahl.....	17
3.8	Liquor - Gesamteiweiß .....	18
3.9	Liquor - Oligoklonale Banden (OKB).....	19
3.10	Dauer des akuten Krankenhausaufenthaltes .....	20
3.11	Immuntherapie und deren Effekt .....	21
3.12	Komatherapie.....	23
3.13	Anzahl Antikonvulsiva während des akuten Krankenhausaufenthaltes .....	24
3.14	Anzahl Antikonvulsiva nach dem akuten Krankenhausaufenthalt.....	25
3.15	Letalität.....	25
<b>4</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>26</b>
4.1	Epidemiologie.....	26
4.2	Ätiologie .....	27
4.3	Medizinische Vorgeschichte der Patienten/innen.....	28
4.4	Klinischer Verlauf bei NORSE und FIRES .....	28
4.5	Therapie .....	30
4.6	Outcome.....	31
4.7	Limitationen.....	31
4.8	Schlussfolgerungen.....	32
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>33</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>35</b>
<b>7</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>41</b>
7.1	Votum der Ethik-Kommission.....	41
7.2	Patienteninformationsblatt.....	42
7.3	Abbildungsverzeichnis .....	48
7.4	Tabellenverzeichnis .....	48

7.5	Abkürzungsverzeichnis .....	49
<b>8</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>50</b>

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 *Geschichte und Definition des Status epilepticus (SE)*

Der Status epilepticus (SE) wurde bereits in der Antike beschrieben (Lowenstein 1999). Seine Definition wurde mehrfach korrigiert. Die internationale Liga gegen Epilepsie (ILAE = International League Against Epilepsy) beschrieb in ihrer ersten Anfallsklassifikation von 1970 einen SE als einen epileptischen Anfall, der über eine längere Zeitspanne persistiert oder eine Anfallsserie, deren Frequenz so hoch ist, dass ein durchgehender pathophysiologischer Zustand besteht (Gastaut 1970). 1981 wurde die Definition des SE geringfügig abgeändert und ergänzt. Ein SE beschrieb danach einen lang anhaltenden epileptischen Anfall oder eine Anfallsserie, bei der keine Erholung zwischen den Anfällen auftritt und eine epileptische Aktivität von 30 Minuten besteht (Bancaud et al. 1981, Dorson et al. 1993, Jallon et al. 1993). Die Definition wurde 2015 aktualisiert. Nach der neuen Definition der ILAE entsteht ein SE entweder durch den Ausfall von Mechanismen, die für die Anfallsbeendigung zuständig sind oder durch die Initiierung von Mechanismen nach dem Zeitpunkt  $t_1$ , die für den Beginn von Anfällen verantwortlich sind. Der Zeitpunkt  $t_1$  beschreibt den Punkt, ab dem ein Anfall als ein auffällig lang andauernder Anfall beschrieben wird und ab dem ein SE vorliegt. Der zweite Zeitpunkt  $t_2$  beschreibt den Punkt, ab welchem bei andauernder Anfallsaktivität das Risiko von Langzeitfolgen besteht. Ein SE kann, je nach Typ und Dauer der Anfälle nach dem Zeitpunkt  $t_2$  zu Langzeitfolgen wie Schädigung von Nervenzellen, Veränderung von neuronalen Verbindungen, bis hin zum Tod führen. Die Zeitpunkte  $t_1$  und  $t_2$  variieren je nach Typ des SE.  $t_1$  liegt zwischen 5 und 15 Minuten, während  $t_2$  zwischen 30 und über 60 Minuten liegt. Die Autoren dieser Definition merkten an, dass die Evidenz für die Festlegung der Zeitnahmen begrenzt war und zukünftige Daten zu Änderungen führen könnten (Trinka et al. 2015).

Kann ein SE durch die Therapie mit mindestens zwei Medikamenten (einschließlich eines Benzodiazepins) nicht durchbrochen werden, nennt man dies einen refraktären SE (rSE). Eine Anfallsdauer wurde für einen rSE nicht definiert. Besteht ein SE 24 Stunden nach Beginn der Medikation, spricht man von einem superrefraktären SE (Hirsch et al. 2018).

## 1.2 *Klassifikation des SE nach Trinka et al. 2015*

Gemäß Klassifikation des SE wird jeder/jede Patient/in anhand von folgenden Kriterien beschrieben:

- *Semiologie*: Hierbei handelt es sich um die klinische Erscheinung des SE. Es werden zwei Faktoren bewertet. Einerseits, ob Bewusstseinsstörungen vorhanden sind oder nicht und andererseits, ob motorische Anfälle oder Anfälle im Sinne einer Absence vorliegen.
- *Ätiologie*: Die Ursache des SE kann in bekannt (symptomatisch) und unbekannt (kryptogen) eingeteilt werden. Die bekannte Ätiologie wird weiterhin in metabolische, infektiöse, entzündliche, toxische, strukturelle oder genetische Ursachen unterteilt.
- *Elektroenzephalographie (EEG)*: 2015 sind keine evidenzbasierten EEG-Kriterien für die Beschreibung eines SE bekannt. Basierend auf einer umfassenden Fallserie wird jedoch folgende Terminologie zur Beschreibung der EEG-Muster vorgeschlagen: Lokalisation der Ableitung, Name des Musters, Morphologie, zeitliche Faktoren, Modulation und Effekt von medizinischen Maßnahmen auf das EEG.
- *Alter*: Verschiedene Epilepsiesyndrome können verschiedene Altersgruppen betreffen. Daher wird die Einteilung in fünf Altersgruppen vorgeschlagen: 1) Neugeborene (0-30 Tage); 2) Säuglinge und Kleinkinder (1 Monat bis 2 Jahre); 3) Kinder (> 2 bis 12 Jahre); 4) Jugendliche und Erwachsene (> 12 bis 59 Jahre); 5) Senioren ( $\geq$  60 Jahre) (Trinka et al. 2015).

### 1.3 Epidemiologie des SE

Gemäß Daten aus den USA betrug die Inzidenz 3,5 bis 18,3 Fälle pro 100.000 Einwohner für den Zeitraum 1965 - 2010, wobei vermehrt männliche Patienten mit einem Alter unter einem Jahr oder über 60 Jahren betroffen waren (Hesdorffer et al. 1998, Dham et al. 2014). Eine separate US-Studie aus Richmond, Virginia, berichtete von einer jährlichen Inzidenz von 41 Fällen pro 100.000 Einwohner, die Letalität lag hier bei 22 % (DeLorenzo et al. 1996).

Daten aus Deutschland ergaben eine jährliche Inzidenz von 15,8 pro 100.000 Einwohner, wobei das männliche Geschlecht mit einem Alter über 60 Jahren ebenfalls stärker betroffen war (Knake et al. 2001). Eine aktuelle Studie zu den SE-Definitionskriterien der ILAE ergab eine jährliche Inzidenz von 36,1 pro 100.000 Einwohner in Österreich, alle im Erwachsenenalter. Das Medianalter der Patienten/innen dieser Studie lag bei 69 Jahren (Leitinger et al. 2019).

### 1.4 New-Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE)

Wilder-Smith et al. beschrieben 2005 erstmals das klinische Syndrom „New-Onset Refractory Status Epilepticus“ (NORSE). Es betraf sieben Frauen im Alter zwischen 20 und 52 Jahren, die

zuvor weder an epileptischen Anfällen erkrankt waren noch andere psychische Erkrankungen aufwiesen. Fünf der sieben Patientinnen hatten Fieber in der Woche vor Beginn der Anfälle. Alle mussten während ihres Krankenhausaufenthaltes beatmet werden und in ihren EEGs wurde ein multifokaler SE festgestellt. Die Patientinnen hatten generalisierte tonisch-klonische Anfälle. Fünf der sieben Patientinnen starben trotz intensiver medizinischer Behandlung. Eine infektiöse, entzündliche, metabolische oder toxische Ursache konnte nicht festgestellt werden (Wilder-Smith et al. 2005). Im weiteren Verlauf wurde auch von Männern mit NORSE berichtet (Khawaja et al. 2015).

Eine internationale Expertengruppe schlug 2018 folgende Definition von „NORSE“ vor: NORSE beschreibt ein klinisches Erscheinungsbild bei Patienten/innen mit einem akuten Auftreten eines rSE, aber bezeichnet keine Ursache. NORSE betrifft Patienten/innen, die vor Krankheitsbeginn keine aktive Epilepsie oder relevante neurologische Vorerkrankungen aufwiesen. Für den rSE kann keine eindeutige akute strukturelle, toxische oder metabolische Ursache gefunden werden. Der Einsatz zweier adäquat dosierter Antikonvulsiva, unter anderem eines Benzodiazepins, führt zu keiner Anfallsreduktion. NORSE bezieht Patienten/innen mit viralen Infektionen und Autoimmunsyndromen mit ein (Gaspard et al. 2018).

### *1.5 Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES)*

Lyon et al. beschrieben 1961 die Assoziation zwischen einem vorangegangenen Fieber und einem SE ohne nachweisbare Ursache (Lyon et al. 1961). Zwischen 2001 und 2010 wurden in mehreren Ländern ähnlichen klinischen Symptomkomplexen verschiedene Namen gegeben wie beispielsweise „Acute Encephalitis with Refractory Repetitive Partial Seizures“ (AERRPS) in Japan (Sakuma et al. 2001) „De novo cryptogenic refractory multifocal febrile status epilepticus“ (Van Lierde et al. 2003), „idiopathic catastrophic epileptic encephalopathy“ (Baxter et al. 2003), „Devastating Epilepsy in School-age Children“ (DESC) in Frankreich (Mikaeloff et al. 2006), „febrile infection responsive epileptic encephalopathy of school age“ (van Baalen et al. 2009) und „fever-induced refractory epileptic encephalopathy“ in Frankreich (Nabbout et al. 2010). Aktuell ist der Begriff „Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome“ (FIRES) am gebräuchlichsten (van Baalen et al. 2010). Der Begriff basiert auf einer Fallserie mit zuvor gesunden Kindern, die nach einer durchgemachten banalen fiebrigen Infektion einen superrefraktären SE hatten. Viele dieser Kinder zeigten einen biphasischen Verlauf mit einem asymptomatischen Intervall nach dem fieberhaften Infekt. Erst anschließend begannen rasch zunehmend die epileptischen Anfälle (van Baalen et al. 2010).



FIRES ist eine seltene Entität. Die jährliche Inzidenzrate liegt bei 1/1.000.000, bei einer Prävalenz von 1/100.000 in Deutschland. Das Alter bei Beginn der Anfälle beträgt zwischen 2 und 17 Jahren, im Median 8 Jahre. Die Geschlechterverteilung zeigt eine männliche Prädominanz. Die Anfalls- und Familienanamnese sind bezüglich epileptischer Anfälle blande (van Baalen et al. 2017). Genetische Untersuchungen ergaben bisher keine ursächlichen Befunde. Eine Autoimmunreaktion als Ursache von FIRES ist unwahrscheinlich, da bisher keine antineuronalen Antikörper nachgewiesen werden konnten und Immuntherapien keinen Effekt haben (van Baalen et al. 2012). Aufgrund der fehlenden Hinweise hinsichtlich entzündlichen Liquorveränderungen, in bildgebenden Befunden und in Hirnbiopsien ist eine Enzephalitis ebenfalls unwahrscheinlich (van Baalen et al. 2017).

Die Kinder zeigen einen explosiven Beginn von multifokalen oder generalisierten Anfällen, die in einen superrefraktären SE übergehen. Im EEG sind eine globale Verlangsamung sowie multifokale Entladungen zu erkennen. Liquorbefunde sind überwiegend unauffällig. Die MRT-Untersuchungen in der Akutphase zeigen Normalbefunde oder nur geringe bitemporale Veränderungen mit gelegentlicher Beteiligung der Basalkerne und diffusen kortikalen Ödemen infolge der anhaltenden epileptischen Aktivität. MRT-Untersuchungen in der chronischen Phase zeigen häufig eine globale Hirnatrophie.

FIRES ist therapieresistent gegenüber fast allen Antikonvulsiva und Anästhetika (van Baalen et al. 2017). Eine zu Krankheitsbeginn begonnene ketogene Diät war in mehreren Fällen effektiv (Nabbout et al. 2010, van Baalen et al. 2017), ebenso wie die hochdosierte Phenobarbital-Therapie (Byun et al. 2015). Dies gilt auch für eine Therapie mit Cannabidiol (Gofshhteyn et al. 2017).

Die Folgen von FIRES sind gravierend. Eine chronische, refraktäre Epilepsie folgt unmittelbar nach der akuten Phase der Erkrankung (Kramer et al. 2011b). Die Letalität variiert von 11 bis 25 % (Kramer et al. 2005, Kramer et al. 2011b, van Baalen et al. 2017). Überlebende mit zuvor normalen kognitiven Leistungen haben meistens Lernbehinderungen und Verhaltensstörungen, 66 - 100 % der Überlebenden leiden an geistiger Behinderung (Kramer et al. 2005, Mikaeloff et al. 2006).

### *1.6 Definitionsänderungen von FIRES und NORSE*

Das Akronym FIRES beschreibt aufgrund des limitierten Wissens um Ätiologie und Pathogenese lediglich das klinische Erscheinungsbild der Patienten/innen. Die bisherige Annahme, wonach FIRES und NORSE zwei verschiedene Entitäten beschreiben, die zwei

verschiedene Altersgruppen betreffen, wurde kürzlich angezweifelt, da dafür keine wissenschaftlichen Belege vorliegen. Eine internationale Expertengruppe schlug 2018 eine neue Definition von „FIRES“ vor: FIRES ist eine Untergruppe von NORSE, und FIRES erfordert definitionsgemäß eine fieberhafte Infektion 24 Stunden bis 2 Wochen vor dem Beginn des rSE. Im Gegensatz zu der ursprünglich definierten Beschränkung auf das Kindesalter kann FIRES in allen Altersgruppen auftreten (Hirsch et al. 2018)

<b>Definition</b>	<b>Erwachsene</b>	<b>Kinder</b>
<b>alt</b> <b>(ätiologisch)</b>	NORSE unbekannter Ursache <i>(Wilder-Smith et al. 2005)</i>	FIRES unbekannter Ursache <i>(van Baalen et al. 2010)</i>
<b>neu</b> <i>(Hirsch et al. 2018)</i> <b>(phänomenologisch)</b>	NORSE und FIRES (FIRES als Untergruppe von NORSE, FIRES mit Fieber in der Phase vor dem Beginn des SE)	
NORSE, New-Onset Refractory Status Epilepticus; FIRES, Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome		

Tabelle 1: Änderungen der Definitionen von FIRES und NORSE

### 1.7 Gegenüberstellung von FIRES und NORSE

Trotz des aktuellen Definitionsvorschlags ist die Diskussion, ob es sich bei FIRES und NORSE um eine Entität handelt, nicht beendet. FIRES und NORSE sind laut einem Fallbericht und einer Literaturübersicht von Ismail und Kossoff Akronyme, welche derselben Entität entsprechen, da die Ähnlichkeiten wie die nicht bekannte Ätiologie, die Dauer des Krankheitsverlaufs und das Outcome überwiegen (Ismail and Kossoff 2011).

Kortvelyessy et al. hingegen argumentierten, dass FIRES und NORSE unterschiedliche Entitäten mit unterschiedlichen zugrunde liegenden Pathomechanismen sind, da FIRES und NORSE zwei unterschiedliche Populationen mit unterschiedlichen Symptomen betreffen (Kortvelyessy et al. 2012). NORSE betrifft vermehrt das weibliche Geschlecht (80 %) im Alter zwischen 20 und 32 Jahren, während FIRES vermehrt beim männlichen Geschlecht (57 %) im Alter zwischen 2 und 17 Jahren auftritt (Costello et al. 2009, Kortvelyessy et al. 2012). Zudem zeigten EEG-Untersuchungen bei NORSE multifokale epileptische Aktivität ohne eine fokale Prädominanz (Costello et al. 2009) während bei FIRES epileptische Aktivität vor allem im

frontalen und temporären Lobus beobachtet wurde (Kramer et al. 2011b). Ähnliche Daten publizierten Gaspard et al. und erläuterten, dass sich FIRES und NORSE anhand des Alters, des vorangegangenen Fiebers und des Geschlechts unterscheiden (Gaspard et al. 2018).

Im Gegensatz dazu gibt es basierend auf dem aktuellen Definitionsvorschlag (Tabelle 1) für beide Diagnosen keine Altersgrenze (Hirsch et al. 2018, Gofton et al. 2019, Specchio and Pietrafusa 2020). Weitere Gemeinsamkeiten sind, dass ursprünglich keine aktive Epilepsie besteht, bis die Patienten anfängliche Anfälle entwickeln. Diese bauen sich progressiv zu einem rSE auf, welcher laut Definitionsvorschlag für mindestens sieben Tage andauert (Gaspard et al. 2018, Hirsch et al. 2018). Nichtspezifische Liquor- und Bildgebungsbefunde wurden bei beiden gleich häufig gefunden. Hirnbiopsien (wenn vorhanden) zeigten keine Hinweise, die zur klaren Unterscheidung führen konnten. Sowohl bei NORSE als auch bei FIRES ist die Prognose schlecht: Schwere neurologische Folgeerkrankungen wie beispielsweise globale Hirnatrophie, refraktäre Epilepsien sowie eine Letalität von bis zu 20 % wurden berichtet (van Baalen et al. 2017, Gaspard et al. 2018). Daraus leiten die Autoren ab, dass es sich bei FIRES und NORSE um ein einheitliches Syndrom handelt (Hirsch et al. 2018).

### *1.8 Fragestellungen, Zielsetzung und wissenschaftlicher Zweck der Untersuchung*

In der Vergangenheit wurde der Zusammenhang zwischen den Epilepsiesyndromen FIRES und NORSE kontrovers diskutiert. Deshalb beschrieb Nickels die Dringlichkeit, Epilepsiesyndrome wie FIRES und NORSE definitionsmäßig entweder eindeutig zu trennen oder zusammenzuführen, da die Klassifizierung von Epilepsiesyndromen besonders wichtig ist, um Patienten/innen fachgerecht beurteilen zu können (Nickels 2018). Durch eine klare Einordnung des Epilepsiesyndroms fiel es dem Behandler leichter, Ursachen, Therapiemöglichkeiten, Prognose und mögliche Komorbiditäten abzuschätzen. Besser fassbare Beschreibungen über den voraussichtlichen Ausgang der Erkrankung würden es den Angehörigen erleichtern, therapierelevante Entscheidungen zu treffen (Nickels 2018).

Daher soll in der vorliegenden Dissertation untersucht werden, ob es sich bei FIRES und NORSE um zwei unterschiedliche oder die gleichen Entitäten handelt, wenn die Ursache trotz ausführlicher Untersuchungen unbekannt bleibt (kryptogen). Dazu wurden demographische und klinische Daten erfasst und erstmalig innerhalb einer Studie NORSE und FIRES mit unbekannter Ursache bei Erwachsenen und Kindern verglichen.

## **2 MATERIAL UND METHODEN**

### *2.1 Ethikvotum*

Vor Durchführung der Studie wurde ein Ethikantrag gestellt. Die Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel erteilte am 31. Mai 2019 das positive Ethikvotum (AZ D 475/19, siehe Anhang 7.1).

### *2.2 Datenerhebung*

Die Daten der FIRES- und NORSE-Patienten/innen wurden in zwei unterschiedlichen Abteilungen des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH) retrospektiv erhoben. Die Daten von 52 Kindern mit FIRES (zwischen 1994 und 2019 erkrankt) wurden in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin II erhoben, die Daten der 23 Erwachsenen mit NORSE (zwischen 2006 und 2018 erkrankt) von der Klinik für Neurologie. Die Auswertung erfolgte in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin II.

### *2.3 Datenschutz, Aufklärung der Patienten/innen*

Zur Sicherung des Datenschutzes der Kinder mit FIRES wurde gemäß dem Verzeichnis von Verarbeitungstätigkeiten Artikel 30 Abs. 1 der Datenschutz-Grundverordnung folgende Maßnahmen ergriffen: Die Patientendatensätze wurden mit einer Nummer versehen und somit pseudonymisiert. Ein Rückschluss auf den Patientennamen war nur mit einer Zuordnungsliste möglich. Nur der Studienleiter und der Doktorand konnten, wenn nötig, die Daten auf den Namen zurückführen. Herr PD Dr. Andreas van Baalen leitete diese Studie. Es wurden keine personenbezogenen Daten wie z.B. Namen, Patienten- oder Fallnummern, Geburtsdaten, Anschriften, Telefonnummern oder E-Mail-Adressen gespeichert. Eine schriftliche Einwilligungserklärung der Patienten/innen oder der Erziehungsberechtigten lag vor. Mit der Einwilligungserklärung entbanden die Patienten/innen den Studienleiter von der ärztlichen Schweigepflicht, sodass der Doktorand die Patienteninformationen sichten und analysieren durfte. Die Daten wurden nur am UKSH in Kiel ausgewertet. Auswertende Personen waren Herr Eiko Nausch, Herr PD Dr. Andreas van Baalen und Herr Dr. Christoph Borzikowski vom Institut für Medizinische Informatik und Statistik (IMIS) der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel. Diesem Institut wurden personenbezogene Daten ausschließlich in einer Form übermittelt, die eine Identifizierung der betroffenen Personen unmöglich macht. Die Daten der Erwachsenen mit NORSE erhielt die Klinik für Kinder und Jugendmedizin II in

pseudonymisierter Form. Die Pseudonymisierung der NORSE-Daten lag in der Verantwortung der Klinik für Neurologie.

#### *2.4 Einschlusskriterien FIRES-Kohorte*

Da die Daten in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin II erhoben wurden, sind nur Kinder in dieser Kohorte enthalten. Die Einschlusskriterien orientierten sich an den von van Baalen et al. 2017 publizierten Kriterien (van Baalen et al. 2017). Die wiederkehrenden epileptischen Anfälle oder ein SE begannen 1 - 10 Tage nach Auftreten einer akuten, banalen, fieberhaften Erkrankung und ohne Nachweis von Infektionserregern im Liquor. Kinder mit Fieberkrämpfen, vorbestehender Epilepsie, viraler Enzephalitis und möglicher autoimmunvermittelter Ätiologie wurden von der Studie ausgeschlossen, sodass es sich hierbei um FIRES unbekannter (kryptogener) Ätiologie handelte.

#### *2.5 Einschlusskriterien NORSE-Kohorte*

Die Einschlusskriterien der NORSE-Kohorte orientierten sich an den von Hirsch et al. 2018 publizierten Kriterien (Hirsch et al. 2018). Es musste sich um Patienten/innen ohne vorbestehende Epilepsie handeln, bei denen sich ein SE manifestierte. Die Anfälle waren refraktär gegenüber zwei adäquat dosierten Antikonvulsiva. Innerhalb von 72 Stunden nach Statusbeginn konnte keine akute strukturelle, toxische oder metabolische Ursache gefunden werden. Da bei den Kindern mit FIRES keine Krankheitsursache (kryptogen) bekannt war, wurden bei der NORSE-Kohorte ebenfalls die Erwachsenen mit einer innerhalb von 72 Stunden geklärten Ätiologie ausgeschlossen. So sollte eine bessere Vergleichbarkeit erreicht werden. Von den ursprünglich 23 Erwachsenen mit NORSE wurden deshalb drei mit einer viralen Enzephalitis und zwei mit einer möglichen immunologischen Ätiologie von der Untersuchung ausgeschlossen, sodass die NORSE-Kohorte 18 Erwachsene mit kryptogenem SE beinhaltete.

#### *2.6 Gruppeneinteilung*

Der statistische Vergleich fand zwischen den Kindern mit FIRES und den Erwachsenen mit kryptogenem NORSE statt. Bei 10 der 18 Erwachsenen war bekannt, dass sie kein Fieber während der Prodromalphase hatten. Diese Erwachsenen wurden im Rahmen eines zweiten statistischen Vergleichs separat als „afebrile, kryptogene NORSE-Subkohorte“ analysiert, um zu überprüfen, ob der Verlauf ohne Fieber einen Einfluss auf die erhobenen Daten hat. Bei den

verbleibenden acht Erwachsenen mit NORSE war die Körpertemperatur unbekannt. Insgesamt wurden daher drei Gruppen analysiert:

- 1) Kryptogenes FIRES (Kinder mit FIRES unbekannter Ätiologie, n = 52)
- 2) Kryptogener NORSE (Erwachsene mit NORSE unbekannter Ätiologie, n = 18)
- 3) Afebriler, kryptogener NORSE (Erwachsene mit NORSE unbekannter Ätiologie, bei denen bekannt war, dass sie kein Fieber während der Prodromalphase hatten, n = 10)

## 2.7 Untersuchungsvariablen

Die kryptogenen NORSE- und FIRES-Patienten/innen wurden auf folgende Untersuchungsvariablen analysiert: Geschlecht, Alter bei Manifestation des SE, frühere neurologische Erkrankungen, Vorhandensein einer Prodromalphase, Fieber während Prodromalphase, Zellzahl und Gesamteiweiß im Liquor bei erster Lumbalpunktion, Nachweis oligoklonaler Banden (OKB), Dauer des akuten Krankenhausaufenthaltes, Immuntherapie, Effekt der Immuntherapie, Komotherapie, Anzahl der Antikonvulsiva während und nach der Akutphase, Gesamtleblichkeit und Letalität während der *akuten* oder *chronischen* Phase.

## 2.8 Statistische Analyse mit SPSS Statistics

Bei der durchgeführten Untersuchung handelte es sich um eine monozentrische, retrospektive, beobachtende epidemiologische Studie. Die FIRES- und NORSE-Kohorten wurden anhand der gleichen Untersuchungskriterien mit dem Statistikprogramm SPSS Statistics (Version 25, IBM) verglichen. Eine statistische Beratung wurde vor Durchführung der Studie durch das IMIS der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel durchgeführt. Mittels SPSS wurden statistische Maßzahlen berechnet, einfache Häufigkeiten bestimmt und Hypothesen mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test, dem Chi-Quadrat-Test und dem exakten Test nach Fisher bestimmt. Mit einem p-Wert < 0,05 wurde ein Ergebnis als statistisch signifikant gewertet. Die statistische Analyse wurde jedoch nicht bei den Untersuchungsvariablen „Effekt der Immuntherapie“ und „Letalität in der akuten oder chronischen Phase“ angewendet, da bei diesen Variablen die Anzahl der angegebenen Werte zu gering war. Diese Variablen wurden rein deskriptiv ausgewertet. Die systematischen Fehlermöglichkeiten beschränkten sich auf Entdeckungsbias, das heißt, dass sich die Fehlermöglichkeiten auf Datenerhebung und -auswertung begrenzten. Die Gesamtheit aller Kinder mit FIRES stellt die Population von FIRES dar. Die Gesamtheit aller Erwachsenen mit NORSE beschreibt die Population von NORSE. Die Fragestellung dieser

Dissertation lautet, ob es wirklich zwei verschiedene Populationen gibt oder ob beide Kohorten aus der gleichen Population (= Grundgesamtheit) stammen.

### 2.8.1 Hypothesen

Folgende Hypothesen wurden geprüft:

Die Nullhypothese: Kryptogenes FIRES unterscheidet sich nicht von kryptogenem NORSE oder afebrilem, kryptogenem NORSE. ( $H_0: \mu_{\text{FIRES}} = \mu_{\text{GesamtNORSE}}$  oder  $\mu_{\text{FIRES}} = \mu_{\text{AfebrilerNORSE}}$ ).

Die Alternativhypothese: Kryptogenes FIRES unterscheidet sich von kryptogenem NORSE oder afebrilem, kryptogenem NORSE. ( $H_A: \mu_{\text{FIRES}} \neq \mu_{\text{GesamtNORSE}}$  oder  $\mu_{\text{FIRES}} \neq \mu_{\text{AfebrilerNORSE}}$ ).

Wenn dies der Fall war, sollten die speziellen Variablen genannt werden, anhand derer Unterschiede festgestellt wurden.

### 2.8.2 Einfache Häufigkeiten und statistische Maßzahlen

Für alle qualitativen Merkmale wurden einfache Häufigkeiten berechnet. Dabei wurde zwischen absoluten und relativen Häufigkeiten unterschieden. Die relativen Häufigkeiten wurden in Prozent angegeben. In Tabelle 2 wurden nur die gültigen Prozentzahlen angegeben. Das bedeutet, dass nur die gültigen Werte mit in die Berechnung einbezogen wurden, fehlende Werte wurden nicht mitgezählt, aber als absolute Zahl in der Spalte „unbekannt“ angegeben. Beide Häufigkeiten wurden in dieser Studie für folgende Variablen berechnet: Geschlecht, frühere neurologische Erkrankungen, Vorhandensein einer Prodromalphase, Fieber während Prodromalphase, Nachweis OKB im Liquor, Immuntherapie, Effekt der Immuntherapie, Komatherapie, Anzahl der Antikonvulsiva während und nach der Akutphase, Gesamtletalität und Letalität während der akuten oder chronischen Phase.

Für alle quantitativen Merkmale wurden statistische Maßzahlen berechnet. Dabei wurde zwischen Lagemaßen sowie Streuungsmaßen unterschieden. Da von nicht parametrisch verteilten Daten ausgegangen wurde, wurde als Lagemaß der Median, das Minimum und das Maximum sowie als Streuungsmaß der Interquartilsabstand (IQA) ermittelt. Diese statistischen Maßzahlen wurden für folgende Variablen dieser Studie berechnet: Alter bei Manifestation des SE, Zellzahl und Gesamteiweiß im Liquor bei erster Lumbalpunktion, Dauer des akuten Krankenhausaufenthaltes und Anzahl der Antikonvulsiva während und nach der Akutphase.

### 2.8.3 Chi-Quadrat-Test und der exakte Test nach Fisher

Im Falle von dichotomen Endpunkten (z.B. Prodromalphase ja vs. nein) wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Der Chi-Quadrat-Test setzt voraus, dass die erwarteten Häufigkeiten pro Zelle mindestens fünf sind, bei dichotomen Outcomes sogar zehn. War diese Voraussetzung nicht erfüllt, so wurde stattdessen der exakte Test nach Fisher angewendet. Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests wurden folgende Variablen der FIRES- und NORSE-Kohorte verglichen: Geschlecht, frühere neurologische Erkrankungen, Vorhandensein einer Prodromalphase, Fieber während Prodromalphase, Nachweis OKB im Liquor, Immuntherapie, Komotherapie und Gesamtletalität.

Aufgrund der geringeren Fallzahl der afebrilen, kryptogenen NORSE-Kohorte wurde bei folgenden Variablen der exakte Test nach Fisher verwendet: Vorhandensein einer Prodromalphase und Nachweis OKB im Liquor.

### 2.8.4 Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test

Zum Vergleich der intervallskalierten Variablen wurde der nichtparametrische Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test verwendet, da die Daten nicht normalverteilt waren. Dabei wurde bei der Nullhypothese angenommen, dass kein Unterschied zwischen den FIRES- und den NORSE-Patienten/innen hinsichtlich der untersuchten Variable besteht. Dagegen wurde bei der Alternativhypothese ein Unterschied angenommen (daher zweiseitig). Mit Hilfe des Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Tests wurde auf einem  $\alpha$ -Niveau von 5 % entschieden, welche Hypothese verworfen wurde. Folgende Variablen der Studie wurden mit Hilfe dieses Tests verglichen: Alter bei Manifestation des SE, Zellzahl und Gesamteiweiß im Liquor bei erster Lumbalpunktion, Dauer des akuten Krankenhausaufenthaltes und Anzahl der Antikonvulsiva während und nach dem akuten Krankenhausaufenthalt.



### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Ergebnisübersicht

Demographische Daten, klinische Befunde, Laborbefunde, Informationen zu Therapie und klinischem Outcome und die Ergebnisse der statistischen Tests der 52 Kinder mit FIRES, der 18 Erwachsenen mit kryptogenem NORSE und deren Subkohorte von 10 Erwachsenen mit afebrilem NORSE wurden in Tabelle 2 zusammengefasst:

		FIRES (n = 52)				NORSE (n = 18)					Afebriler NORSE (n = 10)				
		n	%	MD <sup>1</sup>	IQA <sup>2</sup>	N	%	MD <sup>1</sup>	IQA <sup>2</sup>	p-wert <sup>3</sup>	n	%	MD <sup>1</sup>	IQA <sup>2</sup>	p-wert <sup>3</sup>
<b>Geschlecht</b>	Weiblich	22	42.3			14	77.8				6	60.0			
	Männlich	30	57.7			4	22.2		0,009		4	40.0			0,36
	Unbekannt	0				0					0				
<b>Alter bei Manifestation [Jahre]</b>		52		7	5	18		77	15	<0,001	10		78	20	<0,001
	Unbekannt	0				0					0				
<b>frühere neurologische Erkrankungen</b>	Nein	46	95.8			12	66.7				8	80.0			
	Ja	2	4.2			6	33.3		<0,001		2	20.0			0,07
	Unbekannt	4				0					0				
<b>Prodromalphase</b>	Nein	0	0.0			0	0.0				0	0.0			
	Ja	52	100.0			9	100.0		1,0		8	100.0			1,0
	Unbekannt	0				9					2				
<b>Fieber während Prodromalphase</b>	Nein	0	0.0			10	100.0				10	100.0			
	Ja	52	100.0			0	0.0		<0,001		0	0.0			<0,001
	Unbekannt	0				8					0				
<b><sup>4</sup>CSF Zellzahl bei erster Lumbalpunktion [Zellen/µl]</b>		29		10	25	17		2	10	0,002	10		3	11	0,02
	Unbekannt	23				1					0				
<b><sup>4</sup>CSF Gesamteiweiß bei erster Lumbalpunktion [mg/dl]</b>		26		27	43	17		48	24	0,02	10		50	34	0,04
	Unbekannt	26				1					0				
<b><sup>4</sup>CSF – oligoklonale Banden</b>	Nein	17	94.4			15	100.0				9	100.0			1,0
	Ja	1	5.6			0	0.0		0,35		0	0.0			
	Unbekannt	34				3					1				

<sup>1</sup>MD, Median  
<sup>2</sup>IQA, Interquartilsabstand  
<sup>3</sup>p-wert, p < 0,05 es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten  
<sup>4</sup>CSF, Cerebrospinalflüssigkeit

Tabelle 2: Ergebnisübersicht des Vergleichs zwischen FIRES und NORSE.

Fortsetzung Tabelle 2		FIRES (n = 52)				NORSE (n = 18)					Afebriler NORSE (n = 10)				
		n	%	MD <sup>1</sup>	IQA <sup>2</sup>	n	%	MD <sup>1</sup>	IQA <sup>2</sup>	p-wert <sup>3</sup>	n	%	MD <sup>1</sup>	IQA <sup>2</sup>	p-wert <sup>4</sup>
<b>Dauer des akuten Krankenhausaufenthaltes [Tage]</b>		44		36	37	18		20	19	<0,001	10		23	16	0,02
	Unbekannt	8				0					0				
<b>Immuntherapie</b>	Nein	13	27.1			14	77.8			<0,001	8	80.0			0,002
	Ja	35	72.9			4	22.2				2	20.0			
	Unbekannt	4				0					0				
<b>Effekt Immuntherapie</b>	Ohne Effekt	12	70.6			1	33.3				0	0.0			
	Besserung	4	23.5			2	66.7			NA <sup>5</sup>	2	100.0			NA <sup>5</sup>
	Verschlechterung	1	5.9			0	0.0				0	0.0			
	Unbekannt <sup>6</sup>	18				1					0				
<b>Komotherapie</b>	Nein	8	19.0			13	72.2				5	50.0			
	Ja	34	81.0			5	27.8			<0,001	5	50.0			0,04
	Unbekannt	10				0					0				
<b>Anzahl Antikonvulsiva in Akutphase</b>		47		7	6	18		4	2	<0,001	10		4	2	0,003
	Unbekannt	5				0					0				
<b>Anzahl Antikonvulsiva nach Akutphase</b>		38		2	2	18		2	2	0,23	10		2	1	0,36
	Unbekannt	14				0					0				
<b>Letalität (insgesamt)</b>	Nein	47	90.4			15	83.3				9	90.0			
	Ja	5	9.6			3	16.7			0,41	1	10.0			0,97
	Unbekannt	0				0					0				
<b>Letalität in der akuten oder chronischen Phase<sup>7</sup></b>	Akut	3	5.8			3	16.7			NA <sup>5</sup>	1	10.0			
	Chronisch	2	3.8			0	0.0				0	0.0			
	Unbekannt	0				0					0				

<sup>1</sup>MD, Median  
<sup>2</sup>IQA, Interquartilsabstand  
<sup>3</sup>p-wert, p < 0,05 es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten;  
<sup>4</sup>CSF, Cerebrospinalflüssigkeit  
<sup>5</sup>NA, statistische Auswertung wurde nicht angewendet, da Fallzahl zu gering  
<sup>6</sup>die absolute Anzahl von unbekanntem Patienten/innen bezieht sich auf die Anzahl an Patienten/innen, welche eine Immuntherapie erhalten haben.  
<sup>7</sup>die gültigen Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patienten/innen aus jeder Kohorte.

Tabelle 2 (Fortsetzung): Ergebnisübersicht des Vergleichs zwischen FIRES und NORSE.

### 3.2 Geschlecht

Bei allen FIRES- und NORSE-Patienten/innen war das Geschlecht angegeben. Während in der FIRES-Kohorte eine leichte männliche Prädominanz zu beobachten war, betrug der weibliche Anteil in der NORSE-Kohorte 77,8 %. Mit dem Chi-Quadrat-Test wurde die Nullhypothese verworfen, da es einen signifikanten Unterschied zwischen der FIRES- und NORSE-Kohorte ( $p = 0,009$ ) in Bezug auf das Geschlecht gab. Der weibliche Anteil der afebrilen NORSE-Subkohorte lag bei 60 %. Die Nullhypothese blieb bestehen, da der Unterschied nicht signifikant war ( $p = 0,36$ ). Die Ergebnisse sind in Abbildung 1 dargestellt.

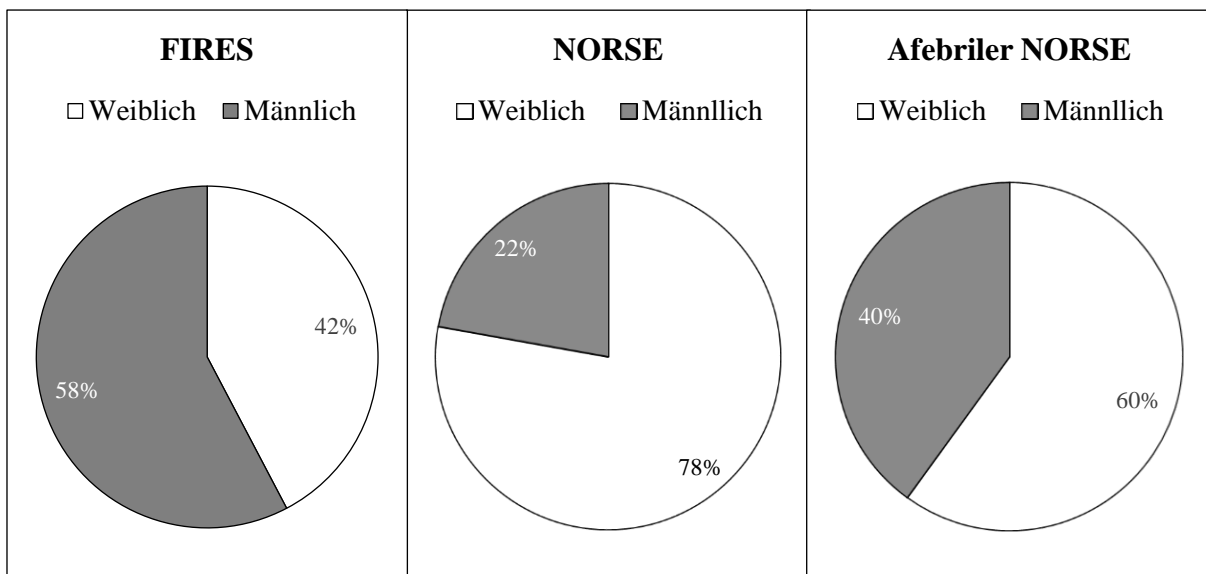


Abbildung 1: Geschlechterverteilung

### 3.3 Alter bei Manifestation

Bei allen FIRES- und NORSE-Patienten/innen war das Alter bei Manifestation angegeben. Der Median war in der FIRES-Kohorte 7 Jahre mit einem IQA von 5 Jahren. Das Minimum war 1 Jahr und das Maximum 16 Jahre. In der NORSE-Kohorte war der Median 77 Jahre mit einem IQA von 15 Jahren. Das Minimum war 46 Jahre und das Maximum 93 Jahre. In der afebrilen NORSE-Subkohorte war der Median 78 Jahre mit einem IQA von 20 Jahren. Das Minimum war 46 Jahre und das Maximum 93 Jahre. Wegen der unterschiedlichen Einschlusskriterien gab es einen signifikanten Unterschied zwischen der FIRES- und NORSE-Kohorte ( $p < 0,001$ ) sowie der afebrilen NORSE-Subkohorte ( $p < 0,001$ ) in Bezug auf das Alter bei Manifestation. Mit dem nicht parametrischen Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test wurde die Nullhypothese verworfen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 2 und Tabelle 3 dargestellt.



Abbildung 2: Box-Plot zum Alter bei Manifestation. Die jeweilige Box entspricht dem Bereich, in dem die mittleren 50 % der Daten liegen. Sie wird begrenzt durch das obere und untere Perzentil. Die Höhe der Box entspricht dem IQA. Die horizontale Linie durch die Box entspricht dem Median, das Kreuz dem Mittelwert. Minimum und Maximum werden durch die unterste bzw. oberste horizontale Linie oder wenn vorhanden einen Punkt (Ausreißer) dargestellt.

	<b>FIRES</b>	<b>NORSE</b>	<b>Afebriler NORSE</b>
<b>Median</b>	7	77	78
<b>IQA</b>	5	15	20
<b>Minimum</b>	1	46	46
<b>Maximum</b>	16	93	93

Tabelle 3: Alter bei Manifestation

### 3.4 Neurologische Vorerkrankungen

Bei 48 (92,3 %) der FIRES-Patienten/innen und allen (100 %) NORSE-Patienten/innen waren Angaben zu neurologischen Vorerkrankungen vorhanden. In der FIRES-Kohorte hatten 2 Kinder (4,2 %) und in der NORSE-Kohorte 6 Erwachsene (33,3 %) neurologische Vorerkrankungen (siehe Tabelle 4). Mit dem Chi-Quadrat-Test wurde die Nullhypothese verworfen, da Kinder mit FIRES signifikant weniger neurologische Vorerkrankungen hatten als alle Erwachsenen mit NORSE ( $p < 0,001$ ). 2 Erwachsene (20 %) der afebrilen NORSE-Subkohorte hatten neurologische Vorerkrankungen. Mit dem Chi-Quadrat Test blieb die Nullhypothese bestehen, da der Unterschied nicht signifikant war ( $p = 0,07$ ).

	<b>Patient</b>		<b>Neurologische Vorerkrankungen</b>
<b>Kohorte</b>		<b>Fall</b>	
<b>FIRES</b>		N5	Trisomie 21
		N59	2 Jahre vor FIRES-Beginn afebrile Krampfanfälle, im Verlauf kam es zur infektassoziierten Häufung von epileptischen Anfällen.
<b>NORSE</b>	<b>Afebriler NORSE</b>	N202	Zustand nach transitorischer ischämischer Attacke
		N215	beginnende Demenz
		N203	unklarer entzündlicher ZNS-Prozess
		N206	schizoaffektive Störung
		N213	Demenz (Alzheimer und vaskulär)
		N219	Demenz (Alzheimer)

Tabelle 4: Neurologische Vorerkrankungen

### 3.5 *Prodromalphase*

Bei allen Kindern mit FIRES (100 %), 9 Erwachsenen mit NORSE (50 %) und 8 Erwachsenen (80 %) der afebrilen NORSE-Subkohorte war diese Information angegeben. Bei allen FIRES- und NORSE-Patienten/innen (100 %) war eine Prodromalphase vorhanden, wenn die Information vorlag. Demzufolge gab es keinen Unterschied.

### 3.6 *Fieber während der Prodromalphase*

Bei allen Kindern mit FIRES (100 %), 10 Erwachsenen mit NORSE (55,5 %) und bei allen Erwachsenen der afebrilen NORSE-Subkohorte war diese Information angegeben. Alle Kinder mit FIRES hatten definitionsgemäß Fieber während der Prodromalphase. Kein Erwachsener mit NORSE, bei dem diese Information bekannt war, hatte Fieber im Verlauf der Prodromalphase. Mit dem Chi-Quadrat-Test wurde die Nullhypothese verworfen, da es einen signifikanten Unterschied zwischen der FIRES- und NORSE-Kohorte ( $p < 0,001$ ) und der afebrilen NORSE-Subkohorte ( $p < 0,001$ ) in Bezug auf Fieber während der Prodromalphase gab.

### 3.7 *Liquor - Zellzahl*

Bei 29 (55,8 %) der Kinder mit FIRES, 17 Erwachsenen mit NORSE (94,4 %) und allen Erwachsenen der afebrilen NORSE-Subkohorte war die Zellzahl der ersten Liquorprobe bekannt. Der Median war bei den Kindern mit FIRES 10 Zellen/ $\mu\text{l}$  mit einem IQA von 25 Zellen/ $\mu\text{l}$ . Das Minimum war 2 Zellen/ $\mu\text{l}$  und das Maximum 921 Zellen/ $\mu\text{l}$ . Dieser Wert wurde zur vereinfachten Darstellung in der Abbildung 3 nicht mit dargestellt. In der NORSE-Kohorte war der Median 2 Zellen/ $\mu\text{l}$  mit einem IQA von 10 Zellen/ $\mu\text{l}$ . Das Minimum waren 0 Zellen/ $\mu\text{l}$  und das Maximum 153 Zellen/ $\mu\text{l}$ . In der afebrilen NORSE-Subkohorte war der Median 3 Zellen/ $\mu\text{l}$  mit einem IQA von 10 Zellen/ $\mu\text{l}$ . Das Minimum war 0 Zellen/ $\mu\text{l}$  und das Maximum 153 Zellen/ $\mu\text{l}$ . Die Ergebnisse sind in Abbildung 3 dargestellt.

Mit dem nicht parametrischen Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test wurde die Nullhypothese verworfen, da Kinder mit FIRES signifikant mehr Zellen in der ersten Liquorprobe als Erwachsene der NORSE-Kohorte ( $p = 0,002$ ) und der afebrilen NORSE-Subkohorte ( $p < 0,02$ ) hatten.

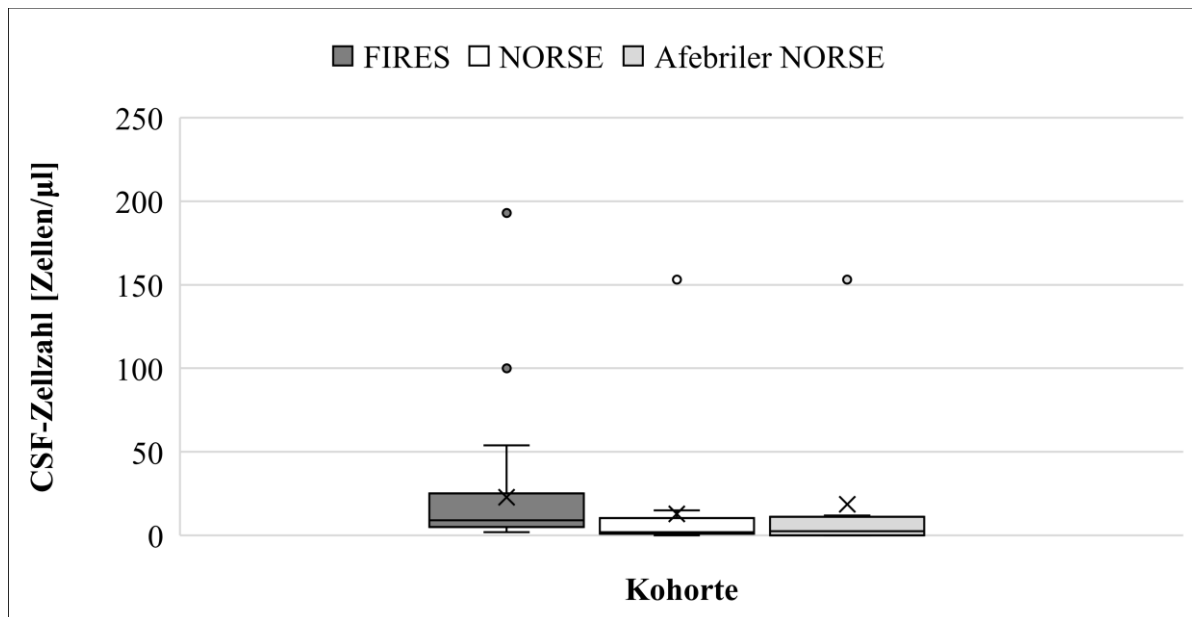


Abbildung 3: Box-Plot zur Zellzahl der ersten Liquorprobe. Die jeweilige Box entspricht dem Bereich, in dem die mittleren 50 % der Daten liegen. Sie wird begrenzt durch das obere und untere Perzentil. Die Höhe der Box entspricht dem IQA. Die horizontale Linie durch die Box entspricht dem Median, das Kreuz dem Mittelwert. Minimum und Maximum werden durch die unterste bzw. oberste horizontale Linie oder wenn vorhanden einen Punkt (Ausreißer) dargestellt.

### 3.8 Liquor - Gesamteiweiß

Bei 26 (50 %) der Kinder mit FIRES, 17 Erwachsenen mit NORSE (94,4 %) und allen Erwachsenen der afebrilen NORSE-Subkohorte war die Gesamteiweißkonzentration der ersten Liquorprobe bekannt. Der Median war bei den Kindern mit FIRES 27 mg/dl mit einem IQA von 43 mg/dl. Das Minimum war 4 mg/dl und das Maximum 459 mg/dl. In der NORSE-Kohorte war der Median 48 mg/dl und der IQA 24 mg/dl. Das Minimum war 28 mg/dl und das Maximum 113 mg/dl. Der Median der afebrilen NORSE-Subkohorte war 50 mg/dl mit einem IQA von 34 mg/dl. Das Minimum war ebenfalls 28 mg/dl und das Maximum 113 mg/dl. Die Ergebnisse sind in Abbildung 4 dargestellt. Mit dem nicht parametrischen Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test wurde die Nullhypothese verworfen, da die Gesamteiweißkonzentration der FIRES-Kohorte in der ersten Liquorprobe signifikant niedriger war als in der NORSE-Kohorte ( $p = 0,02$ ) und in der afebrilen NORSE-Subkohorte ( $p = 0,04$ ).

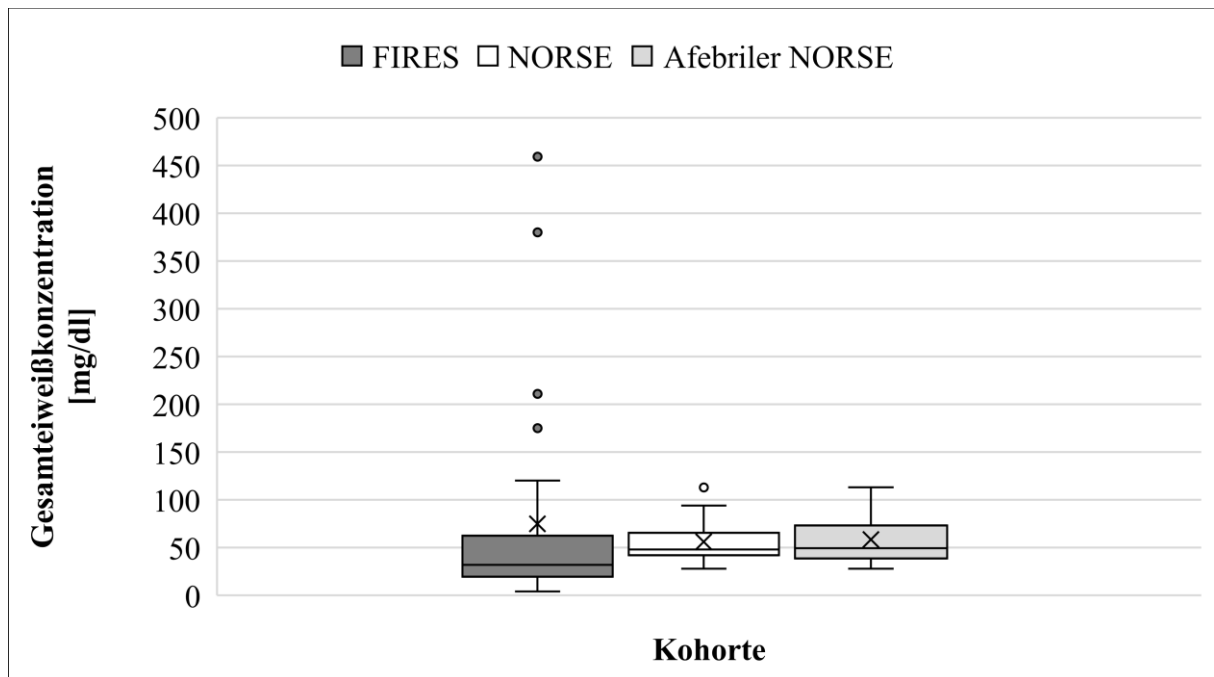


Abbildung 4: Box-Plot zur Gesamteiweißkonzentration [mg/dl] der ersten Liquorprobe. Die jeweilige Box entspricht dem Bereich, in dem die mittleren 50 % der Daten liegen. Sie wird begrenzt durch das obere und untere Perzentil. Die Höhe der Box entspricht dem IQA. Die horizontale Linie durch die Box entspricht dem Median, das Kreuz dem Mittelwert. Minimum und Maximum werden durch die unterste bzw. oberste horizontale Linie oder wenn vorhanden einen Punkt (Ausreißer) dargestellt.

### 3.9 Liquor - Oligoklonale Banden (OKB)

Bei 18 Kindern mit FIRES (34,6 %), 15 Erwachsenen mit NORSE (83,3 %) und 9 Erwachsenen (90 %) der afebrilen NORSE-Subkohorte war die Information zu OKB angegeben. Bei 1 Kind mit FIRES (5,6 %) und keinem Erwachsenen mit NORSE wurden OKB nachgewiesen. Mit dem Chi-Quadrat-Test und dem exakten Test nach Fisher blieb die Nullhypothese bestehen, da es keinen signifikanten Unterschied zwischen der FIRES- und NORSE-Kohorte ( $p = 0,35$ ) und der afebrilen NORSE-Subkohorte ( $p = 1,0$ ) in Bezug auf den Nachweis von OKB in der ersten Liquorprobe gab.



### 3.10 Dauer des akuten Krankenhausaufenthaltes

Bei 44 (84,6 %) der Kinder mit FIRES war die Dauer des akuten Krankenhausaufenthaltes bekannt. Bei 8 Kindern war die Angabe einer exakten Dauer nicht möglich, da entweder der genaue Beginn oder das Ende des Aufenthaltes nicht bekannt waren. Bei allen Erwachsenen mit NORSE war die Information angegeben. Der Median war bei den Kindern mit FIRES 36 Tage mit einem IQA von 37 Tagen. Das Minimum war 8 Tage und das Maximum war 132 Tage. In der NORSE-Kohorte war der Median 20 Tage mit einem IQA von 19 Tagen. Das Minimum war 2 Tage und das Maximum 74 Tage. In der afebrilen NORSE-Subkohorte war der Median 23 Tage mit einem IQA von 16 Tagen. Das Minimum war 4 Tage und das Maximum 74 Tage. Die Ergebnisse sind in Abbildung 5 dargestellt. Mit dem nicht parametrischen Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test wurde die Nullhypothese verworfen, da die Dauer des akuten Krankenhausaufenthaltes in der FIRES-Kohorte signifikant länger war als in der NORSE-Kohorte ( $p < 0,001$ ) und in der afebrilen NORSE-Subkohorte ( $p = 0,02$ ).

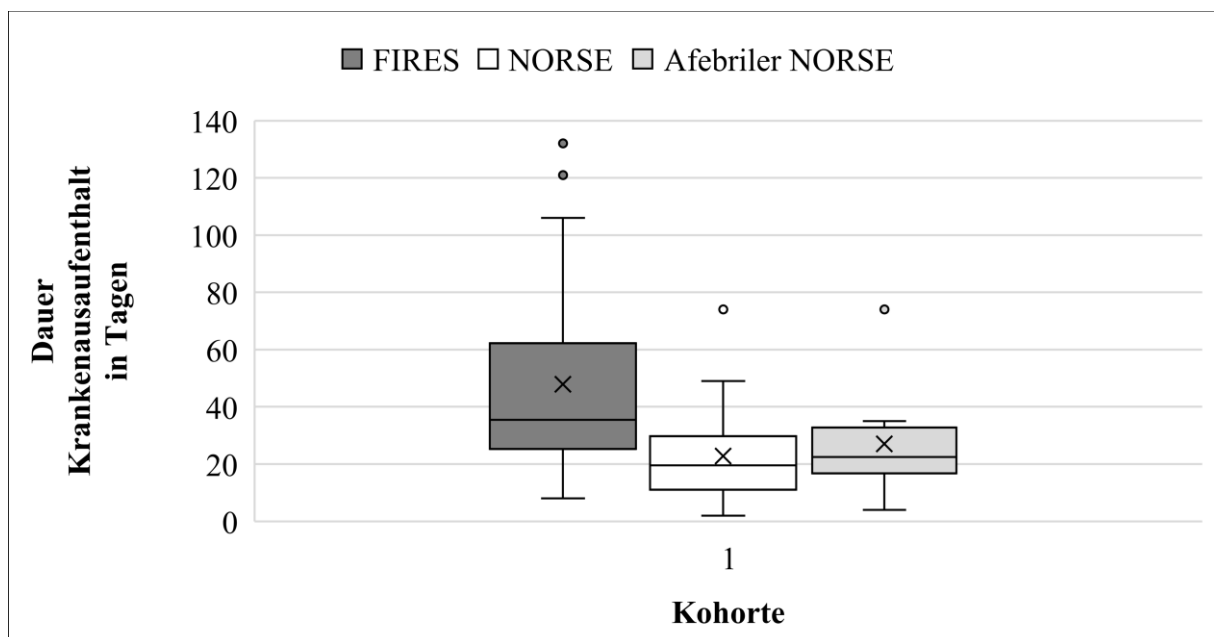


Abbildung 5: Box-Plot zur Dauer des akuten Krankenhausaufenthaltes in Tagen. Die jeweilige Box entspricht dem Bereich, in dem die mittleren 50 % der Daten liegen. Sie wird begrenzt durch das obere und untere Perzentil. Die Höhe der Box entspricht dem IQA. Die horizontale Linie durch die Box entspricht dem Median, das Kreuz dem Mittelwert. Minimum und Maximum werden durch die unterste bzw. oberste horizontale Linie oder wenn vorhanden einen Punkt (Ausreißer) dargestellt.

### 3.11 Immuntherapie und deren Effekt

Bei 48 (92,3 %) der Kinder mit FIRES und bei allen Erwachsenen der NORSE-Kohorte wurden Angaben zur Immuntherapie gemacht. Bei 35 (72,9 %) der Kinder mit FIRES, 4 Erwachsenen mit NORSE (22,2 %) und 2 (20 %) der afebrilen NORSE-Subkohorte wurde eine Immuntherapie durchgeführt. Mit dem Chi-Quadrat-Test wurde die Nullhypothese verworfen, da in der FIRES-Kohorte signifikant häufiger Immuntherapie erfolgte als in der NORSE-Kohorte ( $p < 0,001$ ) und in der afebrilen NORSE-Subkohorte ( $p = 0,002$ ).

Die verschiedenen Arten der Immuntherapie, welche zum Teil in Kombination verwendet wurden, sind in Abbildung 6 und 7 dargestellt. Auf eine separate Darstellung der afebrilen NORSE-Subkohorte wurde aus Übersichtsgründen verzichtet.

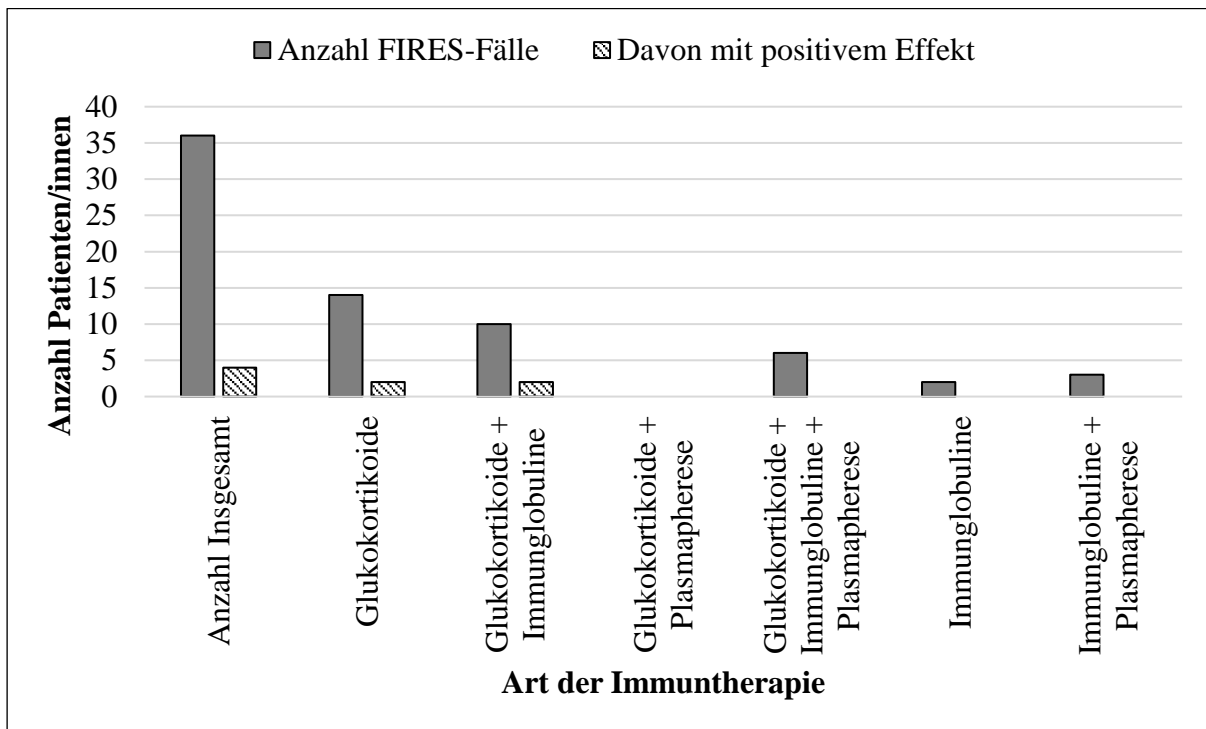


Abbildung 6: Unterschiedliche Arten der Immuntherapie und der Effekt bei FIRES

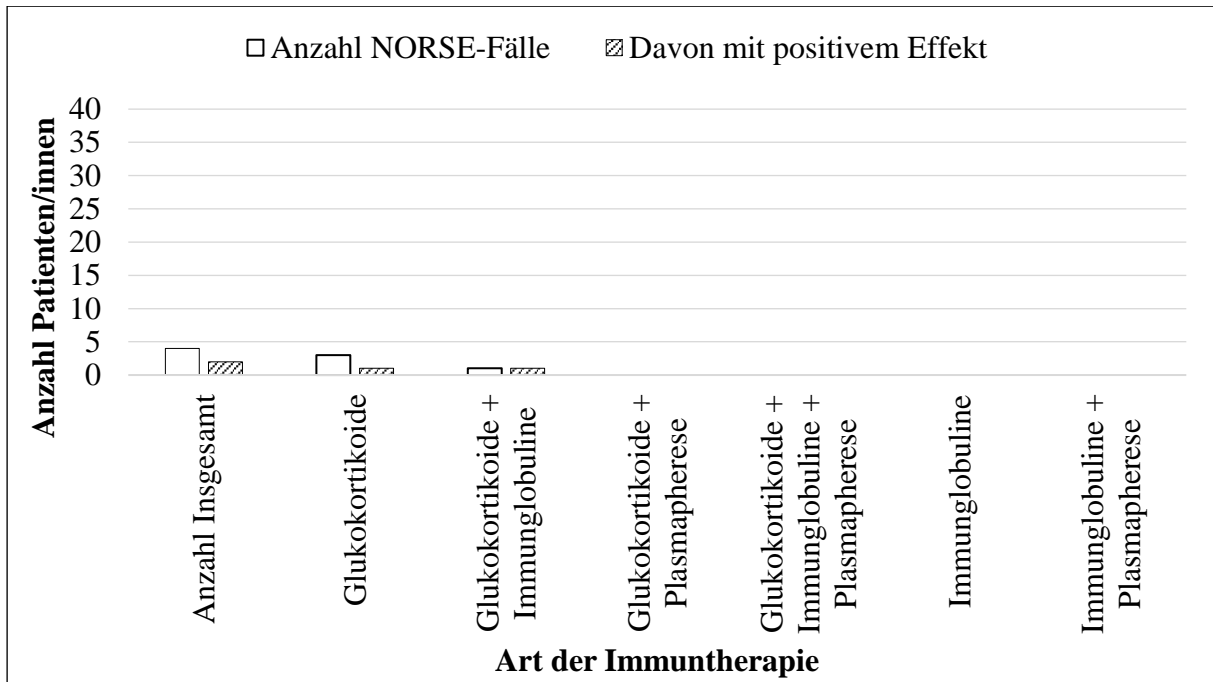


Abbildung 7: Unterschiedliche Arten der Immuntherapie und der Effekt bei NORSE

Von den Kindern mit FIRES, die eine Immuntherapie erhalten haben, zeigten 4 Kinder (23,5 %) einen positiven Effekt und ein Kind (5,9 %) eine Befundverschlechterung. Von den 4 Erwachsenen mit NORSE, die eine Immuntherapie erhalten haben, zeigten 2 (66,6 %) einen positiven Effekt (Abbildung 8). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl an Patienten/innen, bei denen der Effekt der Immuntherapie bekannt war (siehe Tabelle 2).

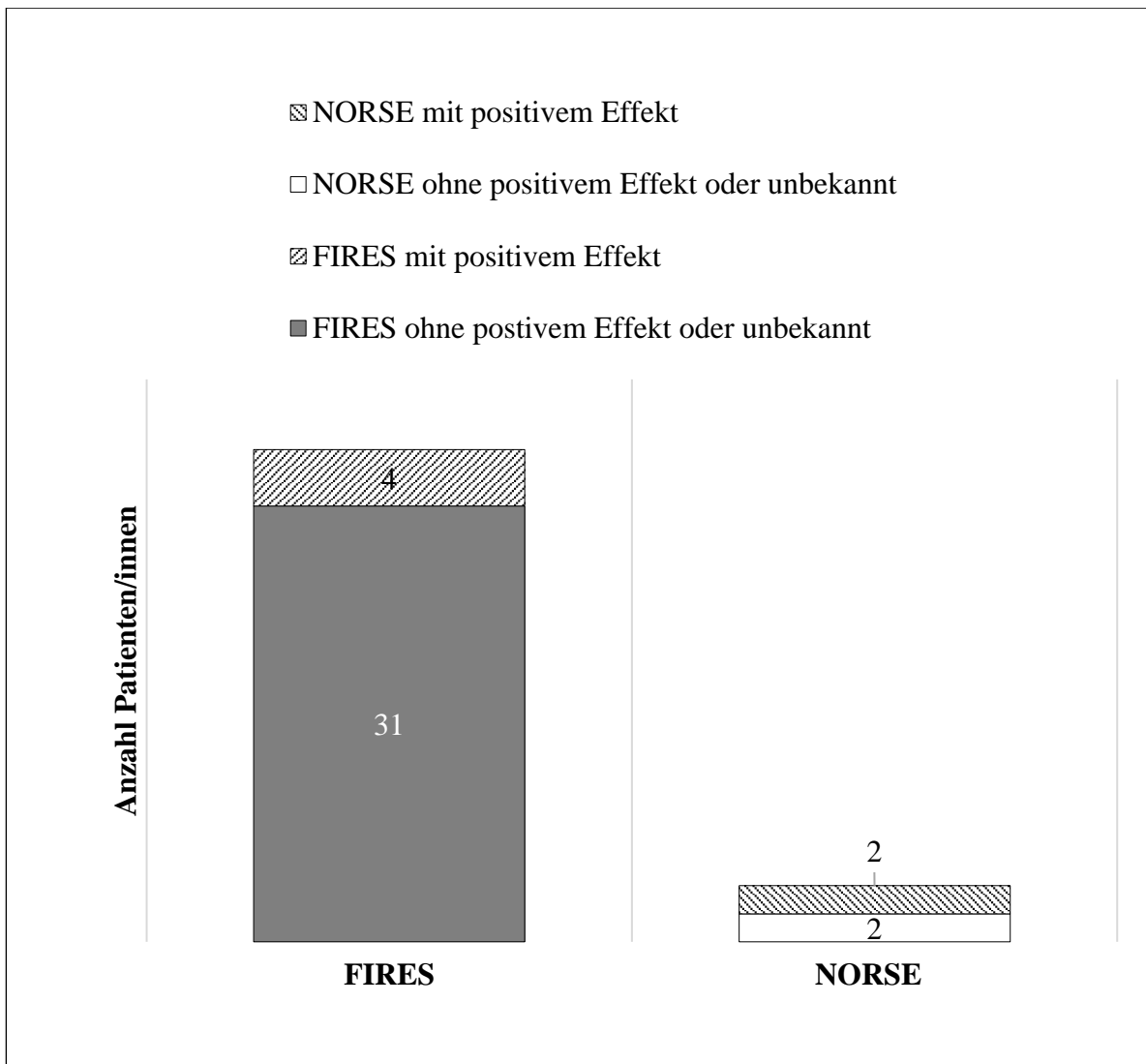


Abbildung 8: Anzahl der Patienten/innen mit positivem Effekt bei Immuntherapie

### 3.12 Komatherapie

Bei 42 (80,8 %) der Kinder mit FIRES und bei allen Erwachsenen mit NORSE (100 %) war bekannt, ob eine Komatherapie durchgeführt worden war. Bei 34 (81 %) der Kinder mit FIRES, 5 Erwachsenen mit NORSE (27,8 %) und 5 (50 %) der afebrilen NORSE-Subkohorte wurde eine Komatherapie durchgeführt. Mit dem Chi-Quadrat-Test wurde die Nullhypothese verworfen, da in der FIRES-Kohorte signifikant häufiger Komatherapie durchgeführt wurde als in der NORSE-Kohorte ( $p < 0,001$ ) und in der afebrilen NORSE-Subkohorte ( $p = 0,04$ ).

### 3.13 Anzahl Antikonvulsiva während des akuten Krankenhausaufenthaltes

Bei 47 (90,4 %) der Kinder mit FIRES und bei allen Erwachsenen mit NORSE (100 %) war die Anzahl der Antikonvulsiva bekannt. Bei 5 Kindern mit FIRES war eine Angabe nicht möglich, da die Anzahl nicht nachvollziehbar war. In der FIRES-Kohorte war der Median 7 mit einem IQA von 6. Das Minimum war 1 und das Maximum 17 Antikonvulsiva. In der NORSE-Kohorte war der Median 4 mit einem IQA von 2. Das Minimum war 2 und das Maximum 7 Antikonvulsiva. Bei der afebrilen NORSE-Subkohorte war der Median 4 mit einem IQA von 2. Das Minimum war 2 und das Maximum 5 Antikonvulsiva. Mit dem nicht parametrischen Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test wurde die Nullhypothese verworfen, da in der FIRES-Kohorte eine signifikant höhere Anzahl an Antikonvulsiva während des akuten Krankenhausaufenthaltes gegeben wurde als in der NORSE-Kohorte ( $p < 0,001$ ) und in der afebrilen NORSE-Subkohorte ( $p = 0,003$ ). Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 und Abbildung 9 dargestellt.

	<b>FIRES</b>	<b>NORSE</b>	<b>Afebriler NORSE</b>
<b>Median</b>	7	4	4
<b>IQA</b>	6	2	2
<b>Minimum</b>	1	2	2
<b>Maximum</b>	17	7	5

Tabelle 5: Anzahl der Antikonvulsiva während des akuten Krankenhausaufenthaltes

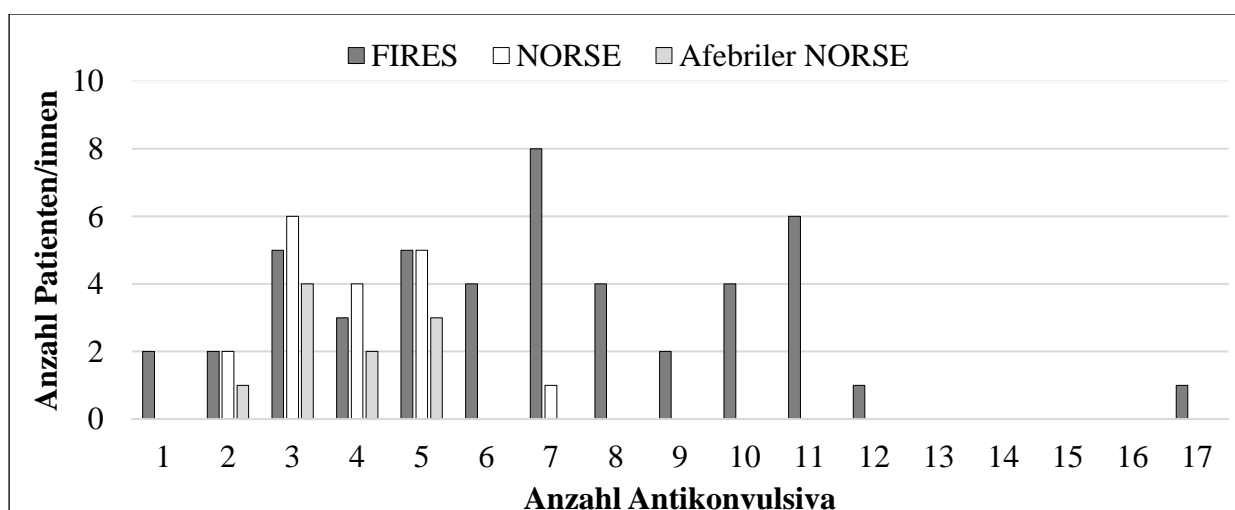


Abbildung 9: Anzahl der Antikonvulsiva während des akuten Krankenhausaufenthaltes

### *3.14 Anzahl Antikonvulsiva nach dem akuten Krankenhausaufenthalt.*

Bei 38 (73,1 %) der Kinder mit FIRES und allen Erwachsenen mit NORSE (100 %) der NORSE-Kohorte war diese Information bekannt. In der FIRES-Kohorte war der Median 2 mit einem IQA von 2. Das Minimum war 0 und das Maximum 7 Antikonvulsiva. In der NORSE-Kohorte waren der Median und der IQA ebenfalls 2. Das Minimum war 0 und das Maximum 4 Antikonvulsiva. In der afebrilen NORSE-Subkohorte war der Median ebenfalls 2 mit einem IQA von 1. Das Minimum war bei 0 und das Maximum bei 3 Antikonvulsiva. Mit dem nicht parametrischen Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test blieb die Nullhypothese bestehen, da sich die FIRES-Kohorte im Bezug auf die Anzahl an Antikonvulsiva nach dem akuten Krankenhausaufenthalt nicht von der NORSE-Kohorte ( $p < 0,23$ ) und der afebrilen NORSE-Subkohorte ( $p = 0,36$ ) unterschieden.

### *3.15 Letalität*

Bei allen Patienten/innen (100 %) waren hierzu die Daten bekannt. In der FIRES-Kohorte starben 5 Patienten/innen (9,6 %), davon 3 (5,8 %) in der akuten Phase und 2 (3,8 %) in der chronischen Phase. In der NORSE-Kohorte starben 3 Erwachsene (16,7 %), alle davon in der akuten Phase des Krankheitsverlaufs. Mit dem Chi-Quadrat-Test blieb die Nullhypothese bestehen, da es keinen signifikanten Unterschied in Bezug zur Letalität zwischen der FIRES- und NORSE-Kohorte ( $p = 0,41$ ) und der afebrilen NORSE-Subkohorte ( $p = 0,97$ ) gab.

## 4 DISKUSSION

Die Definitionen von New-Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) und Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES) wurden in der Vergangenheit kontrovers diskutiert. Ziel der vorliegenden Dissertation war es zu untersuchen, ob es sich bei NORSE und FIRES um die gleichen oder unterschiedlichen Entitäten handelt, insbesondere wenn trotz umfangreicher Diagnostik keine Ursache gefunden werden konnte. Bisher wurden lediglich die Ergebnisse verschiedener Studien miteinander verglichen. FIRES und NORSE wurden noch nie innerhalb einer wissenschaftlichen Studie untersucht. Nachfolgend werden die untersuchten Variablen, die Ergebnisse sowie die Literatur diskutiert.

### 4.1 Epidemiologie

Der Altersunterschied zwischen der FIRES- und NORSE-Kohorte innerhalb unserer Studie basiert auf den verschiedenen klinischen Abteilungen, in denen die Daten erhoben wurden. Die Klinik für Kinder und Jugendmedizin II des UKSH sammelte Daten von Kindern mit FIRES, wie von van Baalen et al. beschrieben (van Baalen et al. 2010, van Baalen et al. 2017). Die Klinik für Neurologie des UKSH sammelte Daten von Erwachsenen mit NORSE und FIRES, wie von Hirsch et al. beschrieben (Hirsch et al. 2018).

Betrachtet man die Kinder mit FIRES unserer Studie, so hatten diese ein medianes Alter von 7 Jahren, was gut mit der Literatur übereinstimmt. van Baalen et al. beschrieben ein medianes Alter von 6,5 Jahren und Kramer et al. ein medianes Alter von 8 Jahren (van Baalen et al. 2010, Kramer et al. 2011b). Dagegen hatten die Erwachsenen mit NORSE unserer Studie ein medianes Alter von 77 Jahren. Dies ist höher als zuvor in der Literatur beschrieben und möglicherweise eine zuweisungsbedingte Verzerrung. So berichteten Wilder-Smith et al. ein jüngeres Durchschnittsalter von 33 Jahren (Wilder-Smith et al. 2005). Costello et al. und Kortvelyessy et al. berichteten von einem Altersdurchschnitt zwischen 20 und 32 Jahren (Costello et al. 2009, Kortvelyessy et al. 2012). Sculier und Gaspard erwähnten, dass am häufigsten Kinder im schulpflichtigen Alter und junge Erwachsene von NORSE und FIRES betroffen waren. Sie schlossen jedoch nicht aus, dass auch Erwachsene in einem Alter von über 60 Jahren betroffen sein können, so wie es in unserer Studie der Fall war (Sculier and Gaspard 2019). Daher bleibt die epidemiologische Unterscheidung zwischen FIRES und NORSE zu hinterfragen, da eine altersabhängige Einteilung wie zuvor, „Kinder mit FIRES“ und „Erwachsene mit NORSE“ offenbar nur bedingt wissenschaftlich zu begründen ist (Sculier and Gaspard 2019).

Bei den Kindern mit FIRES unserer Studie beobachteten wir mit 58 % eine leichte männliche Prädominanz. Dies wird auch von Kramer et al. berichtet, in deren Untersuchung das Verhältnis zwischen Jungen und Mädchen bei 4:3 lag, das entspricht einem Anteil der Jungen von 57 % (Kramer et al. 2011b). Bei den Erwachsenen mit NORSE hingegen zeigt unsere Studie mit 78 % eine weibliche Dominanz, welche ebenfalls mit der Literatur übereinstimmt (Wilder-Smith et al. 2005, Costello et al. 2009, Rathakrishnan and Wilder-Smith 2009, Gaspard et al. 2015). Auch Khawaja et al. beschrieben 2015, dass von 11 Patienten/innen mit NORSE 9 (82 %) weiblich waren (Khawaja et al. 2015). Izuka et al. berichteten 2017 ebenfalls von 11 Patienten/innen mit kryptogenem NORSE, von denen 7 (64 %) weiblich waren (Iizuka et al. 2017). Dieser Geschlechterunterschied zwischen FIRES und NORSE schließt laut Hirsch et al. jedoch nicht aus, dass es sich bei FIRES und NORSE dennoch um die gleiche Entität handeln könnte, da bereits von vergleichbaren Geschlechterunterschieden bei unterschiedlichem Manifestationsalter in anderen Epilepsiesyndromen berichtet wurde (Hirsch et al. 2018).

#### 4.2 Ätiologie

Seit den Erstbeschreibungen von NORSE durch Wilder-Smith et al. 2005 und FIRES durch van Baalen et al. 2010 ist die Suche nach einer Ursache Bestandteil der aktuellen Forschung (Wilder-Smith et al. 2005, van Baalen et al. 2010). Bleibt die Ursache unbekannt, so spricht man laut Sculier und Gaspard von *kryptogenem* NORSE (Sculier and Gaspard 2019).

Im Jahr 2016 kam Spencer zu dem Schluss, dass es verschiedene Ursachen für NORSE gibt, darunter Virusinfektionen, Autoantikörper und paraneoplastische Ursachen, da keine eindeutige Ätiologie festgestellt werden konnte (Spencer 2016). Sculier und Gaspard teilten 2019 die möglichen Ursachen in vier Gruppen ein: entzündlich und autoimmunvermittelte Enzephalitis, infektiöse Enzephalitis, genetische Veränderungen und toxische Ursachen (Sculier and Gaspard 2019). Die am häufigsten identifizierte Ursache war die autoimmunvermittelte Enzephalitis (Gall et al. 2013, Gaspard et al. 2015, Khawaja et al. 2015). Die häufigste autoimmunvermittelte Enzephalitis war eine Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis, bei der 40 % der betroffenen Patienten jünger als 18 Jahre war (Dalmau et al. 2008). In unserer ursprünglichen NORSE-Kohorte mit 23 Erwachsenen lag die Zahl der kryptogenen Fälle bei 18 (78 %), wobei 3 (13 %) eine Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis (HSV-Enzephalitis) und 2 (9 %) eine wahrscheinlich autoimmun-vermittelte Ursache hatten. Die 2 Erwachsenen mit NORSE mit einer möglichen autoimmun-vermittelten Ätiologie zeigten keinen signifikanten Unterschied zur NORSE-Kohorte. Es handelte sich dabei um eine Frau,



bei der ein atypischer nicht-klassifizierter Antikörper im Liquor nachgewiesen wurde und um einen Mann, bei welchem ein CASPR2-Antikörper im Liquor nachgewiesen wurde.

Auch bei FIRES ist die Ursache meistens unbekannt, hier spricht man deshalb ebenfalls von *kryptogenem* FIRES. Die in unserer Studie eingeschlossenen Kinder hatten alle ein kryptogenes FIRES, da dies ein früheres Einschlusskriterium für FIRES war. Alle im Rahmen dieser Studie untersuchten Kinder mit FIRES hatten eine leichte Liquorpleozytose. Dies könnte in Kombination mit einer fieberhaften Infektion vor dem Einsetzen des SE auf eine Enzephalitis hindeuten (Kramer et al. 2011b). Andernfalls kann dies auch ein Zeichen intensiver Anfallsaktivität sein (Sculier and Gaspard 2019).

Die Rolle des Fiebers bei der Entstehung von FIRES wird diskutiert. Ismail und Kossoff vermuten, dass FIRES- und NORSE-Patienten/innen aufgrund einer latenten metabolischen oder mitochondrialen Störung, die durch genetische Veränderungen entstehen, anfälliger für Fieber sind und das Fieber somit nur ein Trigger bei der Entstehung von FIRES und NORSE ist (Ismail and Kossoff 2011). Außerdem kann Fieber beispielsweise bei Patienten/innen mit einer SCN1A-Mutation der Natriumkanäle eine Übererregbarkeit in Nervenzellen und somit epileptische Anfälle auslösen (Mantegazza et al. 2005).

Es wird außerdem diskutiert, ob Entzündungsmediatoren eine wichtigere Rolle bei der Entstehung von NORSE und FIRES einnehmen als das Fieber selbst. Bei diesen Mediatoren handelt es sich um Interleukin (IL) 1 $\beta$  (IL-1B), IL-6 und den Tumornekrosefaktor (TNF), welche die neuronale Exzitation steigern, sodass epileptische Anfälle leichter ausgelöst werden können (Nabbout et al. 2011).

#### *4.3 Medizinische Vorgeschichte der Patienten/innen*

Erwachsene mit NORSE hatten signifikant mehr vorbestehende neurologische Erkrankungen als Kinder mit FIRES. Dies kann auf das fortgeschrittenere Alter der Erwachsenen zurückgeführt werden.

#### *4.4 Klinischer Verlauf bei NORSE und FIRES*

##### *Prodromalphase*

Die FIRES- und NORSE-Patienten/innen in dieser Studie hatten alle eine Prodromalphase. Bei den Kindern mit FIRES war diese definitionsgemäß immer von einem fieberhaften Infekt geprägt wie beispielsweise einem Infekt der oberen Luftwege oder einer Gastroenteritis. Die Erwachsenen mit NORSE hatten ebenfalls Symptome in der Prodromalphase wie

Kopfschmerzen, Übelkeit oder eine Gastroenteritis. Dies entspricht der Literatur (Iizuka et al. 2017, Specchio and Pietrafusa 2020). Laut einer retrospektiven Studie von Gaspard et al. bestanden die zusätzlichen Symptome bei Erwachsenen aus Fieber, Abgeschlagenheit, Infektionen der oberen Atemwege und Verhaltensänderungen (Gaspard et al. 2015).

Der vorangegangene fieberhafte Infekt differenziert definitionsgemäß NORSE von FIRES. Während Fieber bei FIRES die Regel ist, tritt Fieber laut Gaspard et al. und Sculier et al. bei ein bis zwei Dritteln der Erwachsenen mit NORSE auf (Gaspard et al. 2018, Sculier and Gaspard 2019). Laut Gaspard et al. könnte diese Diskrepanz beim Fieber zwischen Erwachsenen und Kindern aufgrund mangelnder Angaben bei der Anamnese entstehen. Es sei wahrscheinlich, dass Eltern von erkrankten Kindern häufiger von Symptomen berichten als entferntere Verwandte von erkrankten Erwachsenen (Gaspard et al. 2018). In der vorliegenden Untersuchung zeigte die afebrile NORSE-Subkohorte die gleichen signifikanten Unterschiede zu FIRES wie die NORSE-Kohorte, bis auf eine geringere weibliche Prädominanz und eine geringere Anzahl an neurologischen Vorerkrankungen. In unserer Studie wurde bei keinem der 18 Erwachsenen mit NORSE über Fieber während der Prodromalphase berichtet, jedoch bei 2 der ursprünglichen 23 Erwachsenen mit NORSE, sodass es sich nach aktueller Definition um FIRES-Fälle handelte. Beide Erwachsene hatten aber eine HSV-Enzephalitis und wurden daher von der Studie ausgeschlossen, da nur kryptogene Fälle in dieser Studie enthalten sind.

#### *Krankenhausaufenthaltsdauer*

NORSE scheint einen kürzeren und einfacheren Krankheitsverlauf als FIRES zu haben, da unter anderem der Krankenhausaufenthalt kürzer war. Zudem erhielten in unserer Studie Erwachsene mit NORSE weniger Antikonvulsiva und weniger häufig Komatherapie. Dies wurde auch in anderen Fallserien beobachtet: Die mittlere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation betrug bei Erwachsenen 15 Tage (Gaspard et al. 2015) und war damit nur halb so lang wie bei Kindern mit einer Dauer von 20 bis 40 Tagen (Kramer et al. 2005, Mikaeloff et al. 2006, van Baalen et al. 2010, Howell et al. 2012).

#### *Anzahl Antikonvulsiva während des akuten Krankenhausaufenthaltes*

Bei den Erwachsenen mit NORSE war der Median der Antikonvulsiva 4 mit einem IQA von 2. Dies ist geringfügig niedriger als in der Literatur berichtet. Gaspard et al. beschrieben eine mediane Anzahl von 5 Antikonvulsiva mit einem IQA von 3 (Gaspard et al. 2015).

Bei den Kindern mit FIRES war der Median 7 mit einem IQA von 6. Dies ist geringfügig höher als in der Literatur berichtet. van Baalen et al. berichteten von einem Median von 5 mit einer Spannweite von 3 - 15 Antikonvulsiva (van Baalen et al. 2010). Kramer et al. beschrieben eine mediane Anzahl von 6 Antikonvulsiva mit einer Spannweite zwischen 2 und 16 (Kramer et al. 2011b).

#### *Liquorbefunde*

Die Zellzahl war bei den Kindern mit FIRES in der vorliegenden Untersuchung leicht erhöht. Der Median betrug 10 Zellen/ $\mu$ l. Eines der Kinder hatte bei der ersten Lumbalpunktion eine Zellzahl von 921 Zellen/ $\mu$ l und bei der zweiten Lumbalpunktion eine Zellzahl von 56 Zellen/ $\mu$ l, sodass unklar ist, ob die stark erhöhte Zellzahl bei der ersten Messung auf einen technischen Fehler zurückzuführen ist. In dieser Studie wurden keine OKB nachgewiesen. Kramer et al. beschrieben, dass innerhalb ihrer Studie ebenfalls keine OKB bei Kindern mit FIRES nachgewiesen wurden und dass 57 % der Kinder mit FIRES eine Pleozytose hatten (Kramer et al. 2011b). Ähnliche Daten zeigte die Studie von Gaspard et al. in der 73 % der untersuchten Erwachsenen mit NORSE eine Pleozytose hatten und die Eiweißkonzentration im Liquor leicht erhöht war (Gaspard et al. 2015). In der vorliegenden Studie lag die Eiweißkonzentration im Liquor bei den Kindern mit FIRES im Normbereich, während sie bei den Erwachsenen mit NORSE ebenfalls leicht erhöht war. Ähnliche Daten beschrieben Nabbout et al.; sie berichteten, dass die Zellzahl selten größer als 20 Zellen/ $\mu$ l war und die Elektrophorese keine OKB zeigte (Nabbout et al. 2011). Einen wegweisenden Befund stellt die erhöhte Liquor-Eiweißkonzentration jedoch nicht dar. Laut Costello et al. liefern unspezifische Liquorbefunde jedoch keine Kriterien, anhand derer FIRES von NORSE unterschieden werden kann (Costello et al. 2009).

#### *4.5 Therapie*

Derzeit gibt es laut Literatur keine spezifische Therapie für FIRES und NORSE und die Antikonvulsiva zeigen nur sehr begrenzten Erfolg (Kramer et al. 2011a, Gaspard et al. 2015, Trinka et al. 2015). Da ein entzündlicher Prozess eine Ursache für NORSE oder FIRES sein könnte, insbesondere bei vorausgehendem Fieber, erfolgt nach Ausschluss einer infektiösen Enzephalitis häufig eine Immuntherapie (Hirsch et al. 2018). In der vorliegenden Studie wurden Glukokortikoide, intravenöse Immunglobuline und Blutplasmaaustausch angewendet, welche nach Hirsch et al. und Gofton et al. zur First-line der Immuntherapie gehören (Hirsch et al.

2018, Gofton et al. 2019). Allerdings erhielten in der vorliegenden Studie Erwachsene mit NORSE weniger häufig Immuntherapie, die jedoch wirksamer war als bei den Kindern mit FIRES. Diese Beobachtung wird durch eine Fallserie von Khawaja et al. 2015 bestätigt, da 6 der 8 Erwachsenen mit NORSE, die mit Immuntherapie behandelt wurden, ein besseres Outcome zeigten. Besseres Outcome hieß allerdings, dass die Patienten/innen sich im vegetativen Status befanden oder gerade fähig waren, sich um sich selbst zu kümmern (Khawaja et al. 2015). Die bei NORSE wirksamere Immuntherapie ist ein Unterschied zu FIRES, welches bei den meisten Fällen durch eine Resistenz gegen Immuntherapie gekennzeichnet ist (van Baalen et al. 2012).

#### *4.6 Outcome*

In der Literatur variierte die Gesamtletalität von NORSE im Erwachsenenalter zwischen 16 % und 32 % und bei Kindern mit FIRES betrug sie ungefähr 12 % (Costello et al. 2009, Gall et al. 2013, Gaspard et al. 2015, Khawaja et al. 2015, Chakraborty and Hocker 2019, Sculier and Gaspard 2019). Obwohl die Gesamtletalität bei den Kindern mit FIRES in unserer Studie mit 9,6 % niedriger lag als bei den Erwachsenen mit NORSE mit 16,7 %, gab es keinen signifikanten Unterschied, möglicherweise aufgrund der kleineren NORSE-Kohorte. Bei Kindern mit FIRES betrug hier die Letalität während der akuten Phase 5,8 %. Im Vergleich zeigte die größte retrospektive multinationale Studie über 77 Kinder mit FIRES eine höhere Letalität von 11,7 % während der akuten Phase (Kramer et al. 2011b). Die Gesamtletalität von NORSE bei Erwachsenen scheint höher zu sein als bei Kindern mit FIRES. Dies mag an dem höheren Alter der Erwachsenen liegen. Außerdem war das Follow-up-Intervall zwischen den Kohorten unterschiedlich lang. In dieser Studie lag das Follow-up-Intervall in der FIRES-Kohorte zwischen 2 Monaten und 18 Jahren. Demgegenüber wurde in der NORSE-Kohorte das Outcome nur am Ende der akuten Phase dokumentiert und war trotzdem schlechter als in der FIRES-Kohorte.

#### *4.7 Limitationen*

Es wird deutlich, dass die Forschung zu NORSE und FIRES eine Kooperation zwischen Erwachsenen- und Kinderneurologie benötigt. Eine der Schwächen besteht darin, dass die Daten an zwei getrennten Einrichtungen (Klinik für Neuropädiatrie und Klinik für Neurologie) retrospektiv erhoben wurden, sodass die Daten zum Teil unvollständig waren. Zudem ist nicht

auszuschließen, dass die Auswahl der Variablen ungeeignet war und nicht ausreichte, um die Fragestellung zu beantworten. Nachteilig wirken sich auf die vorliegende Studie die deutlich ungleichen Fallzahlen der FIRES- (n = 52) und NORSE-Kohorten (n = 18) aus. Für eine bessere statistische Aussagekraft sind gleich große Kohorten erstrebenswert. Aktuelle Studien haben jedoch noch geringere oder gleichgroße Kohortengrößen (Wilder-Smith et al. 2005, Khawaja et al. 2015, Husari et al. 2020)

#### 4.8 *Schlussfolgerungen*

Der retrospektive Vergleich von FIRES und NORSE ergab mehr Unterschiede als Gemeinsamkeiten. Es ist unklar, ob diese Unterschiede auf das unterschiedliche Alter bei Krankheitsbeginn oder das Fieber während der Prodromalphase zurückzuführen sind. Es sind prospektive und altersgetrennte NORSE- und FIRES-Kohorten sinnvoll, um zu klären, ob es sich bei beiden tatsächlich um ein Syndrom oder unterschiedliche klinische Entitäten handelt. Es sollten dazu vier Kohorten miteinander verglichen werden: FIRES jeweils bei Kindern und Erwachsenen sowie NORSE jeweils bei Kindern und Erwachsenen. Dadurch kann möglicherweise der Einfluss des Fiebers und des Alters genauer bestimmt werden. Da das Fieber bei FIRES immer vorhanden ist und bei NORSE nicht zwingend, kann dies letztlich auf einen unterschiedlichen Pathomechanismus hindeuten, sodass NORSE und FIRES möglicherweise keine einheitliche Entität sind.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

### **Fragestellung:**

New-Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) wurde zuerst bei jungen Erwachsenen beschrieben, bei denen ohne vorbestehende Epilepsie oder andere relevante neurologische Vorerkrankung plötzlich ein refraktärer Status epilepticus (rSE) auftritt. Eine akute strukturelle, toxische oder metabolische Ursache ist für das Auftreten des rSE nicht bekannt. Später wurde bei Kindern eine ähnliche Entität namens „Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrom (FIRES)“ beschrieben, die durch vorangegangenes Fieber charakterisiert wird.

Der Zusammenhang zwischen FIRES und NORSE wird kontrovers diskutiert und es ist ungeklärt, ob es sich bei beiden um dieselbe oder verschiedene Entitäten handelt, wenn die Ursache trotz umfangreicher Diagnostik unbekannt (kryptogen) bleibt. Um diese Frage zu klären, wurde zum ersten Mal innerhalb einer Studie eine FIRES-Kohorte mit einer NORSE-Kohorte verglichen und die Daten auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede untersucht.

### **Methoden:**

In dieser monozentrischen, retrospektiven Studie wurden 52 Kinder mit kryptogenem FIRES und 18 Erwachsene mit kryptogenem NORSE verglichen. Da bei acht der Erwachsenen mit NORSE nicht bekannt war, ob sie einen fieberhaften Infekt während der Prodromalphase hatten, wurden drei Gruppen untersucht: 1) FIRES, 2) NORSE, 3) afebriler NORSE. Es wurden epidemiologische Daten, klinische Befunde, Krankheitsverläufe, Laborbefunde und Informationen zur Therapie untersucht.

### **Ergebnisse:**

Bei NORSE erkrankten häufiger Frauen (78 % bei NORSE vs. 42 % bei FIRES,  $p = 0,009$ ). Außerdem hatten Erwachsene mit NORSE häufiger neurologische Vorerkrankungen als Kinder mit FIRES (33 % vs. 4 %;  $p < 0,001$ ). Die mediane akute Krankenhausaufenthaltsdauer war bei FIRES länger als bei NORSE (36 Tage [IQA = 37] vs. 20 Tage [IQA = 19];  $p < 0,001$ ). Kinder mit FIRES wurden häufiger mit Komatherapie behandelt als Erwachsene mit NORSE (81 % vs. 28 %;  $p < 0,001$ ). Die mediane Anzahl an Antikonvulsiva während der Akutphase war bei FIRES höher als bei NORSE (7 [IQA = 6] vs. 4 [IQA = 2];  $p < 0,001$ ). Gegenüber den normalen Liquor-Eiweißkonzentrationen beim FIRES (27 mg/dl [IQA = 43]), waren die Werte beim NORSE erhöht (48 mg/dl [IQA = 24],  $p = 0,02$ ). Die Kinder mit FIRES zeigten eine leichte

Pleozytose im Liquor (10 Zellen/ $\mu$ l [IQA = 25],  $p = 0,002$ ) im Vergleich zu den Erwachsenen mit NORSE (2 Zellen/ $\mu$ l [IQA = 10],  $p = 0,002$ ). Es gab keinen Unterschied bezüglich OKB im Liquor. Kinder mit FIRES erhielten häufiger Immuntherapie als Erwachsene mit NORSE (73% vs. 22 %,  $p < 0,001$ ), welche bei den Kindern mit FIRES jedoch seltener einen positiven Effekt hatte (24 % bei FIRES vs. 67 % bei NORSE). Es bestand kein signifikanter Unterschied bei der Anzahl an Antikonvulsiva nach dem Krankenhausaufenthalt und der Letalität bei FIRES (10 %) und NORSE (17 %,  $p = 0,41$ ). Afebriler NORSE zeigte die gleichen signifikanten Unterschiede zu FIRES, bis auf eine geringere weibliche Prädominanz und eine geringere Anzahl an neurologischen Vorerkrankungen.

### **Schlussfolgerung:**

Die Studie ergab mehr Unterschiede als Gemeinsamkeiten zwischen kryptogenem NORSE und FIRES. Es bleibt jedoch unklar, ob diese Unterschiede auf das unterschiedliche Alter bei Krankheitsbeginn oder das Vorhandensein oder Fehlen von Fieber während der Prodromalphase zurückzuführen sind. Daher sollten prospektiv altersgetrennt NORSE- und FIRES-Kohorten untersucht werden, sodass der Einfluss des Fiebers während der Prodromalphase genauer bestimmt werden kann. Letztlich könnte dies auf unterschiedliche Pathomechanismen bei FIRES und NORSE hindeuten.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

Bancaud, J., O. Henriksen, F. Rubio-Donnadieu, M. Seino, F. E. Dreifuss and J. K. Penry (1981). "Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy." *Epilepsia* 22(4): 489-501.

Baxter, P., A. Clarke, H. Cross, B. Harding, E. Hicks, J. Livingston and R. Surtees (2003). "Idiopathic catastrophic epileptic encephalopathy presenting with acute onset intractable status." *Seizure* 12(6): 379-387.

Byun, J. I., K. Chu, J. S. Sunwoo, J. Moon, T. J. Kim, J. A. Lim, J. S. Jun, H. S. Lee, W. J. Lee, D. Y. Lee, D. Jeon, S. T. Lee, K. H. Jung, K. Y. Jung and S. K. Lee (2015). "Mega-dose phenobarbital therapy for super-refractory status epilepticus." *Epileptic Disord* 17(4): 444-452.

Chakraborty, T. and S. Hocker (2019). "The Clinical Spectrum of New-Onset Status Epilepticus." *Crit Care Med* 47(7): 970-974.

Costello, D. J., R. D. Kilbride and A. J. Cole (2009). "Cryptogenic New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) in adults-Infectious or not?" *J Neurol Sci* 277(1-2): 26-31.

Dalmau, J., A. J. Gleichman, E. G. Hughes, J. E. Rossi, X. Peng, M. Lai, S. K. Dessain, M. R. Rosenfeld, R. Balice-Gordon and D. R. Lynch (2008). "Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies." *Lancet Neurol* 7(12): 1091-1098.

DeLorenzo, R. J., W. A. Hauser, A. R. Towne, J. G. Boggs, J. M. Pellock, L. Penberthy, L. Garnett, C. A. Fortner and D. Ko (1996). "A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia." *Neurology* 46(4): 1029-1035.

Dham, B. S., K. Hunter and F. Rincon (2014). "The epidemiology of status epilepticus in the United States." *Neurocrit Care* 20(3): 476-483.



Dorson, W., R. J. DeLorenzo and T. A. Pedley (1993). "Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus." *JAMA* 270(7): 854-859.

Gall, C. R., O. Jumma and R. Mohanraj (2013). "Five cases of new onset refractory status epilepticus (NORSE) syndrome: outcomes with early immunotherapy." *Seizure* 22(3): 217-220.

Gaspard, N., B. P. Foreman, V. Alvarez, C. Cabrera Kang, J. C. Probasco, A. C. Jongeling, E. Meyers, A. Espinera, K. F. Haas, S. E. Schmitt, E. E. Gerard, T. Gofton, P. W. Kaplan, J. W. Lee, B. Legros, J. P. Szaflarski, B. M. Westover, S. M. LaRoche, L. J. Hirsch and E. E. G. M. R. C. Critical Care (2015). "New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome." *Neurology* 85(18): 1604-1613.

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

Gastaut, H. (1970). "Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures." *Epilepsia* 11(1): 102-113.

Gofshteyn, J. S., A. Wilfong, O. Devinsky, J. Bluvstein, J. Charuta, M. A. Ciliberto, L. Laux and E. D. Marsh (2017). "Cannabidiol as a Potential Treatment for Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES) in the Acute and Chronic Phases." *J Child Neurol* 32(1): 35-40.

Gofton, T. E., N. Gaspard, S. E. Hocker, T. Loddenkemper and L. J. Hirsch (2019). "New onset refractory status epilepticus research: What is on the horizon?" *Neurology* 92(17): 802-810.

Hesdorffer, D. C., G. Logroscino, G. Cascino, J. F. Annegers and W. A. Hauser (1998). "Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984." *Neurology* 50(3): 735-741.

Hirsch, L. J., N. Gaspard, A. van Baalen, R. Nabbout, S. Demeret, T. Loddenkemper, V. Navarro, N. Specchio, L. Lagae, A. O. Rossetti, S. Hocker, T. E. Gofton, N. S. Abend, E. J.

Gilmore, C. Hahn, H. Khosravani, F. Rosenow and E. Trinka (2018). "Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions." *Epilepsia* 59(4): 739-744.

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

Husari, K. S., K. Labiner, R. Huang and R. R. Said (2020). "New-Onset Refractory Status Epilepticus in Children: Etiologies, Treatments, and Outcomes." *Pediatr Crit Care Med* 21(1): 59-66.

Iizuka, T., N. Kanazawa, J. Kaneko, N. Tominaga, Y. Nonoda, A. Hara, Y. Onozawa, H. Asari, T. Hata, J. Kaneko, K. Yoshida, Y. Sugiura, Y. Ugawa, M. Watanabe, H. Tomita, A. Kosakai, A. Kaneko, D. Ishima, E. Kitamura and K. Nishiyama (2017). "Cryptogenic NORSE: Its distinctive clinical features and response to immunotherapy." *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 4(6): e396.

Ismail, F. Y. and E. H. Kossoff (2011). "AERRPS, DESC, NORSE, FIRES: multi-labeling or distinct epileptic entities?" *Epilepsia* 52(11): e185-189.

Jallon, P., A. Hauser, G. C. Roman, J. Sandler, J. W. A. S. Manelis, M. Sillanpaa, B. O. Osuntokun and J. Overweg (1993). "Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy." *Epilepsia* 34(4): 592-596.

Khawaja, A. M., J. L. DeWolfe, D. W. Miller and J. P. Szaflarski (2015). "New-onset refractory status epilepticus (NORSE)--The potential role for immunotherapy." *Epilepsy Behav* 47: 17-23.

Knake, S., F. Rosenow, M. Vescovi, W. H. Oertel, H. H. Mueller, A. Wirbatz, N. Katsarou, H. M. Hamer and H. Status Epilepticus Study Group (2001). "Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study." *Epilepsia* 42(6): 714-718.

Kortvelyessy, P., H. Lerche and Y. Weber (2012). "FIRES and NORSE are distinct entities." *Epilepsia* 53(7): 1276.

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

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

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

Leitinger, M., E. Trinkka, G. Giovannini, G. Zimmermann, C. Florea, A. Rohrer, G. Kalss, C. Neuray, R. Kreidenhuber, J. Hofler, G. Kuchukhidze, C. Granbichler, J. Dobsberger, H. F. Novak, G. Pilz, S. Meletti and U. Siebert (2019). "Epidemiology of status epilepticus in adults: A population-based study on incidence, causes, and outcomes." *Epilepsia* 60(1): 53-62.

Lowenstein, D. H. (1999). "Status epilepticus: an overview of the clinical problem." *Epilepsia* 40 Suppl 1: S3-8; discussion S21-22.

Lyon, G., P. R. Dodge and R. D. Adams (1961). "The acute encephalopathies of obscure origin in infants and children." *Brain* 84: 680-708.

Mantegazza, M., A. Gambardella, R. Rusconi, E. Schiavon, F. Annesi, R. R. Cassulini, A. Labate, S. Carrideo, R. Chifari, M. P. Canevini, R. Canger, S. Franceschetti, G. Annesi, E. Wanke and A. Quattrone (2005). "Identification of an Nav1.1 sodium channel (SCN1A) loss-of-function mutation associated with familial simple febrile seizures." *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(50): 18177-18182.

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

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

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

Nickels, K. (2018). "NORSE Versus FIRES: What's in a Name?" *Epilepsy Curr* 18(5): 301-303.

Rathakrishnan, R. and E. P. Wilder-Smith (2009). "New onset refractory status epilepticus (NORSE)." *J Neurol Sci* 284(1-2): 220; author reply 220-221.

Sakuma, H., M. Fukumizu and J. Kohyama (2001). "[Efficacy of anticonvulsants on acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS)]." *No To Hattatsu* 33(5): 385-390.

Sculier, C. and N. Gaspard (2019). "New onset refractory status epilepticus (NORSE)." *Seizure* 68: 72-78.

Specchio, N. and N. Pietrafusa (2020). "New-onset refractory status epilepticus and febrile infection-related epilepsy syndrome." *Dev Med Child Neurol* 62(8): 897-905.

Spencer, D. (2016). "A NORSE With No Name." *Epilepsy Curr* 16(5): 308-309.

Trinka, E., H. Cock, D. Hesdorffer, A. O. Rossetti, I. E. Scheffer, S. Shinnar, S. Shorvon and D. H. Lowenstein (2015). "A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus." *Epilepsia* 56(10): 1515-1523.

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

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

van Baalen, A., U. Stephani, G. Kluger, M. Hausler and O. Dulac (2009). "FIRES: febrile infection responsive epileptic (FIRE) encephalopathies of school age." *Brain Dev* 31(1): 91; author reply 92-93.

van Baalen, A., A. Vezzani, M. Hausler and G. Kluger (2017). "Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome: Clinical Review and Hypotheses of Epileptogenesis." *Neuropediatrics* 48(1): 5-18.

Van Lierde, I., W. Van Paesschen, P. Dupont, A. Maes and R. Sciot (2003). "De novo cryptogenic refractory multifocal febrile status epilepticus in the young adult: a review of six cases." *Acta Neurol Belg* 103(2): 88-94.

Wilder-Smith, E. P., E. C. Lim, H. L. Teoh, V. K. Sharma, J. J. Tan, B. P. Chan and B. K. Ong (2005). "The NORSE (new-onset refractory status epilepticus) syndrome: defining a disease entity." *Ann Acad Med Singap* 34(7): 417-420.

## 7 ANHANG

### 7.1 Votum der Ethik-Kommission

MEDIZINISCHE FAKULTÄT  
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL

ETHIK-KOMMISSION



Universitäts-Kinderklinik · Schwanenweg 20 · 24105 Kiel

PD Dr. med. Andreas van Baalen  
UKSH Kiel  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin II  
Arnold-Heller-Straße 3, Haus 9  
24105 Kiel

Postadresse:  
Arnold-Heller-Straße 3 / Haus 9  
D-24105 Kiel

Telefon 04 31 / 500-14 191  
Telefax 04 31 / 500-14 195  
ethikkomm@email.uni-kiel.de

Datum: 31. Mai 2019

**AZ.:** D 475/19 (bitte stets angeben)  
**Studienplan:** Das klinische Spektrum von New-Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE): eine retrospektive, monozentrische, epidemiologische Beobachtungsstudie zum klinischen Vergleich von Erwachsenen mit NORSE und Kindern mit FIRES (Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome)  
Anschreiben vom 23.05.19; Basisformular 23.05.19; Studienprotokoll V5.0 v. 23.05.19; Studieninformationsblatt; Einwilligungserklärung; Verarbeitungsverzeichnis DSGVO

**Studienleiter und Antragsteller:** PD Dr. Andreas van Baalen, UKSH Kiel  
**Antrag vom:** 23. Mai 2019 (Eingang: 27. Mai 2019)

Sehr geehrter Herr Kollege van Baalen,


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

**Die im Folgenden aufgeführten Hinweise müssen beachtet werden:**

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

Wir wünschen Ihnen für die Durchführung der Studie viel Erfolg.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

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

  
Dr. rer. nat. Barbara Kahlke  
Geschäftsstelle der Ethik-Kommission

## 7.2 Patienteninformationsblatt

### Patienteninformation/ Elterninformation

#### **Das klinische Spektrum von New-Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE): eine retrospektive, monozentrische, epidemiologische Beobachtungsstudie zum klinischen Vergleich von Erwachsenen mit NORSE und Kindern mit FIRES (Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome)**

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

in der Klinik für Neuropädiatrie beschäftigen wir uns seit Jahren mit der Erforschung von FIRES. Dabei handelt es sich um ein Krankheitsbild, bei dem unmittelbar nach einem fieberhaften Infekt epileptische Anfälle oder ein langanhaltender Anfall, ein sogenannter Status Epilepticus, plötzlich auftreten. FIRES tritt möglicherweise nicht nur bei Kindern sondern bei allen Altersgruppen auf. Eine Ursache für diese Erkrankung ist leider noch nicht bekannt.

NORSE beschreibt ein ähnliches Krankheitsbild bei Erwachsenen. Ein fieberhafter Infekt kann dem Status Epilepticus vorangegangen sein, ist für die Definition von NORSE aber nicht zwingend notwendig. Auch hier ist die Ursache noch unbekannt. Um die Kommunikation zwischen Behandlern, Patienten und Angehörigen zu verbessern, hat eine internationale Expertenkommission vorgeschlagen, FIRES als eine Sonderform von NORSE zu definieren. Ob diese Empfehlung richtig ist, wird in der geplanten Studie untersucht: FIRES Patienten-Daten sollen mit NORSE-Daten verglichen werden, um herauszufinden, ob es sich um zwei unterschiedliche Krankheiten handelt. Unterschiede und Gemeinsamkeiten sollen klar beschrieben werden.

Um die Studie durchführen zu können, benötige ich Ihre Erlaubnis, mich von der ärztlichen Schweigepflicht zu entbinden. Erst dann darf der Doktorand Herr cand. med. dent. Eiko Nausch ärztlich erhobene Daten (z.B. Arztbriefe; Überweisungsbriefe; MRT/ EEG-Befunde; Laborbefunde; E-mailkorrespondenzen, die behandlungsrelevante Informationen enthalten) von Ihrem Kind sichten und auswerten. Herr Nausch wird im Anschluss mit den erhobenen Daten eine Doktorarbeit verfassen.

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

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

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

Mit freundlichen Grüßen

PD Dr. A. van Baalen  
Komm. Klinikdirektor

## **Patienteninformationsblatt für Ihr Kind**

### **Das klinische Spektrum von New-Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE): eine retrospektive, monozentrische, epidemiologische Beobachtungsstudie zum klinischen Vergleich von Erwachsenen mit NORSE und Kindern mit FIRES (Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome)**

Liebe Patientin/ lieber Patient,

in der Kinderklinik beschäftigen wir uns seit Jahren mit der Erforschung von FIRES. Bevor die Anfälle plötzlich auftreten, besteht bei den Patienten ein fieberhafter Infekt. Wenn ein Anfall länger andauert, nennt man das einen Status Epilepticus. FIRES tritt möglicherweise nicht nur bei Kindern sondern bei allen Altersgruppen auf. Warum FIRES entsteht, wissen wir leider noch nicht.

NORSE beschreibt ein ähnliches Krankheitsbild bei Erwachsenen. Manchmal tritt Fieber vor dem Krankheitsbeginn auf, manchmal aber auch nicht. Die epileptischen Anfälle dauern lange an – man spricht also, wie oben schon gesagt, von einem Status Epilepticus. Auch hier ist die Ursache noch unbekannt.

Um die Absprache zwischen Dir, dem Ärzte-Team und Deinen Angehörigen zu verbessern, ist es dringend notwendig, beide Krankheitsbilder klar zu unterscheiden. Genau dazu dient die geplante Studie: FIRES Patienten-Daten sollen mit NORSE-Daten verglichen werden. Unterschiede und Gemeinsamkeiten sollen entdeckt werden. Wir wollen herausfinden, ob es sich bei beiden um zwei unterschiedliche Krankheitsbilder handelt oder beide das gleiche sind. Vielleicht finden wir so eine mögliche Ursache für die Erkrankungen.

Um die Studie durchführen zu können, benötige ich Deine Erlaubnis, mich von der ärztlichen Schweigepflicht zu entbinden. Erst dann darf der Doktorand cand. med. dent. Eiko Nausch Daten, die von anderen Ärzten erhoben wurden (z.B. Arztbriefe; Überweisungsbriefe; MRT/ EEG-Befunde; Laborbefunde; E-mailkorrespondenzen, die behandlungsrelevante Informationen enthalten usw.) auswerten. Herr Nausch wird im Anschluss mit den erhobenen Daten eine Doktorarbeit schreiben.

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

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

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

Mit freundlichen Grüßen

PD Dr. A. van Baalen  
Komm. Klinikdirektor



## **Datenschutzrechtliche Information gemäß Europäischer Datenschutz-Grundverordnung**

### **Das klinische Spektrum von New-Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE): eine retrospektive, monozentrische, epidemiologische Beobachtungsstudie zum klinischen Vergleich von Erwachsenen mit NORSE und Kindern mit FIRES (Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome)**

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

#### **Für die Datenverarbeitung verantwortliche Person**

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin II. Arnold-Heller-Straße 3 | Haus 9  
(Anfahrt: Schwanenweg 20) | 24105 Kiel. Kontakt für die Studie: „Das klinische Spektrum von New-Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE): eine retrospektive, monozentrische, epidemiologische Beobachtungsstudie zum klinischen Vergleich von Erwachsenen mit NORSE und Kindern mit FIRES (Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome)“.

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

#### **Übermittlung der Daten an Dritte**

Die erhobenen Daten können mit Ihrer Einwilligung in pseudonymisierter Form an das internationale NORSE- FIRES-Symposium weitergegeben werden. Zudem können die Daten in einem wissenschaftlichen Artikel eines internationalen Magazins veröffentlicht werden. Die Weitergabe der Daten erfolgt lediglich aus Forschungszwecken.

#### **Voraussichtliche Dauer der Datennutzung**

Nachdem die Doktorarbeit und ein wissenschaftlicher Artikel zu dem Thema verfasst wurden, wird der Pseudonymisierungscode gelöscht. Ein Rückbezug auf die Person ist dann nicht mehr möglich.

#### **Recht auf Auskunft**

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

#### **Recht auf Berichtigung**

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

#### **Recht auf Löschung**

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

#### **Recht auf Widerruf**

Sie haben jederzeit die Möglichkeit, Ihre Einwilligung ohne Angabe von Gründen zu widerrufen. Im Falle des Widerrufs findet keine weitere Datenverarbeitung statt. Die Widerrufserklärung richten Sie bitte an die oben genannte Institution. Ihr Widerruf gilt allerdings erst ab dem Zeitpunkt, zu dem Sie

diesen aussprechen. Er hat keine Rückwirkung. Die Verarbeitung Ihrer Daten bis zu diesem Zeitpunkt bleibt rechtmäßig.

**zuständiger Datenschutzbeauftragter**

Datenschutzbeauftragte/r:

Dr. Stefan Reuschke

Ratzeburger Allee 160

23538 Lübeck

Kontakt: [datenschutzbeauftragter@uksh.de](mailto:datenschutzbeauftragter@uksh.de)

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

**Landesdatenschutz-Aufsichtsbehörde**

Unabhängiges Landeszentrum für Datenschutz Schleswig-Holstein

Holstenstr. 98

24103 Kiel

Telefon: 0431 9881200

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

## **Einwilligungserklärung für Ihre eigenen Unterlagen**

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

Mit der Datenerhebung, um FIRES und NORSE-Krankheitsfälle zu vergleichen, bin ich einverstanden / sind wir einverstanden.

Ich gebe hiermit meine freiwillige Zustimmung.

Ich entbinde hiermit Herrn PD Dr. van Baalen von der ärztlichen Schweigepflicht, sodass der Doktorand Herr Nausch meine Patienteninformationen sichten und auswerten darf.

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

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

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

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

---

Name, Vorname (Kind):

---

Name, Vorname (Elternteil):

---

Datum:

---

Unterschrift Teilnehmer/ Eltern/ gesetzlicher Vertreter:

---

Meine aktuelle Telefonnummer für Rückfragen lautet:

---

An

Herrn PD Dr. Andreas van Baalen /  
Herr cand. med. dent. Eiko Nausch

Klinik für Kinder- und  
Jugendmedizin II, Neuropädiatrie  
und Sozialpädiatrie  
Arnold-Heller-Straße 3 | Haus 9  
(Anfahrt: Schwanenweg 20) |  
24105 Kiel

## Antwortschreiben

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

Mit der Datenerhebung, um FIRES und NORSE-Krankheitsfälle zu vergleichen, bin ich einverstanden / sind wir einverstanden.

Ich gebe hiermit meine freiwillige Zustimmung.

Ich entbinde hiermit Herrn PD Dr. van Baalen von der ärztlichen Schweigepflicht, sodass der Doktorand Herr Nausch meine Patienteninformationen/ die Patienteninformationen von meinem Kind sichten und auswerten darf.

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

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

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

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

---

Name, Vorname (Kind):

---

Name, Vorname (Elternteil):

---

Datum:

---

Unterschrift Teilnehmer/ Eltern/ gesetzlicher Vertreter:

---

Meine aktuelle Telefonnummer für Rückfragen lautet:

---

### 7.3 *Abbildungsverzeichnis*

Abbildung 1: Geschlechterverteilung.....	14
Abbildung 2: Box-Plot zum Alter bei Manifestation.....	15
Abbildung 3: Box-Plot zur Zellzahl der ersten Liquorprobe.....	18
Abbildung 4: Box-Plot zur Gesamteiweißkonzentration [mg/dl] der ersten Liquorprobe.....	19
Abbildung 5: Box-Plot zur Dauer des akuten Krankenhausaufenthaltes in Tagen.....	20
Abbildung 6: Unterschiedliche Arten der Immuntherapie und der Effekt bei FIRES.....	21
Abbildung 7: Unterschiedliche Arten der Immuntherapie und der Effekt bei NORSE.....	22
Abbildung 8: Anzahl der Patienten/innen mit positivem Effekt bei Immuntherapie.....	23
Abbildung 9: Anzahl der Antikonvulsiva während des akuten Krankenhausaufenthaltes.....	24

### 7.4 *Tabellenverzeichnis*

Tabelle 1: Änderungen der Definitionen von FIRES und NORSE.....	5
Tabelle 2: Ergebnisübersicht des Vergleichs zwischen FIRES und NORSE.....	12
Tabelle 2 (Fortsetzung): Ergebnisübersicht des Vergleichs zwischen FIRES und NORSE....	13
Tabelle 3: Alter bei Manifestation.....	16
Tabelle 4: Neurologische Vorerkrankungen.....	16
Tabelle 5: Anzahl der Antikonvulsiva während des akuten Krankenhausaufenthaltes.....	24

## 7.5 Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bezeichnung</b>
AERRPS	Acute Encephalitis with Refractory Repetitive Partial Seizures
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
DESC	Devastating Epilepsy in School-age Children
EEG	Elektroenzephalographie
FIRES	Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome
HSV	Herpes-Simplex-Virus
IL	Interleukin
ILAE	International League Against Epilepsy
IMIS	Institut für Medizinische Informatik und Statistik
IQA	Interquartilsabstand
MD	Median
MRT	Magnetresonanztomographie
NORSE	New-Onset Refractory Status Epilepticus
OKB	Oligoklonale Banden
rSE	refraktärer Status epilepticus
SE	Status epilepticus
TNF	Tumornekrosefaktor
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

## **8 DANKSAGUNG**

Ich danke Herrn PD Dr. med. van Baalen für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die stetige effektive, zielorientierte, freundliche und jederzeit schnelle Unterstützung während dieser wissenschaftlichen Arbeit.

Ich danke herzlich allen wissenschaftlichen Mitarbeitern der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin II und der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Kiel, insbesondere Herrn PD Dr. med. Helmut Laufs und Lisa Schaffeldt für die Überlassung der NORSE-Daten. Herrn Dr. phil. Christoph Borzikowsky vom Institut für medizinische Informatik und Statistik der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel danke ich für die statistische Beratung während der Auswertung der Daten.

Nicht zuletzt danke ich allen Patientinnen und Patienten, die ihre Daten der wissenschaftlichen Forschung zur Verfügung gestellt haben.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meinem Bruder, ohne deren stetige Unterstützung weder mein Studium noch die Anfertigung meiner Dissertation in dieser Weise möglich gewesen wären.

Schlussendlich danke ich meiner Freundin Juliane, die mich durch ihren immerwährenden Zuspruch unterstützt hat.