



AWMF-Register Nr.	024/011	Klasse:	S2k
--------------------------	----------------	----------------	------------

Leitlinie
der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin
und der Gesellschaft für Neuropädiatrie

Zerebrale Anfälle beim Neugeborenen

C. Roll, R. Korinthenberg, A. Merckenschlager, G. Jorch

Einleitung

Die Prognose von Neugeborenen mit zerebralen Krampfanfällen bezüglich Überleben, Entwicklung einer Epilepsie und einer Entwicklungsstörung wird wesentlich durch die Grundkrankheit bestimmt. Die häufigsten Ursachen für zerebrale Anfälle beim Neugeborenen sind (in abnehmender Reihenfolge) Asphyxie mit hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie, Infarkte, intrakranielle Blutungen und Thrombosen [1]. Alle anderen Ursachen (u.a. zerebrale Fehlbildungen, Infektionen, Hypoglykämien, Elektrolytentgleisungen und Stoffwechselstörungen) sind demgegenüber selten, haben jedoch wegen möglicher therapeutischer Konsequenzen besondere Bedeutung. Die Inzidenz von zerebralen Krampfanfällen wird mit 1 pro 1000 Reifgeborene und mit 10-15 pro 1000 Frühgeborene angegeben [2].

Klinische Präsentation

Zerebrale Krampfanfälle sind meist charakterisiert als abnorme, plötzlich auftretende, stereotype Bewegungen. An der Anfallssemiologie ausgerichtete Klassifikationsschemata sind umstritten [3] und wenig hilfreich, lediglich eine Seitenbetonung kann als Hinweis auf ein primär fokales Geschehen (z.B. Mediainfarkt) gewertet werden. Neben rhythmischen, kurz dauernden Zuckungen oder länger anhaltenden Kontraktionen einzelner oder mehrerer Muskelgruppen, abnormen Bulbus- und Lidbewegungen, Schmatzen, Rudern, Fausten und Singultus sind oft vegetative Veränderungen zu beobachten (Blutdruckanstieg, Tachykardie, Apnoe, Speichelfluss, Veränderung des Hautkolorits). Geöffnete Augen während solcher

Ereignisse sprechen eher für, geschlossene eher gegen einen zerebralen Anfall [4]. Auftreten unabhängig von externen Reizen und Nicht-Unterbrechbarkeit durch solche wurden als Abgrenzung zerebraler Anfälle von nicht epileptischen Phänomenen beim Neugeborenen angesehen, aktuelle Untersuchungen zeigen jedoch, dass einige Anfälle durch äußere Reize auslösbar sind [5]. Bei Frühgeborenen fällt wegen der sehr unspezifischen Anfallsmorphe die klinische Diagnosestellung und die Differenzierung zwischen Apnoe und Krampfanfall schwer: Hier soll beim Krampfanfall typischerweise mit dem Abfall der Sauerstoffsättigung zunächst keine Bradykardie, sondern eher eine Tachykardie einhergehen. Aufgrund von Anfallsbeobachtung und Anamnese alleine gelingt nur in etwa 50% der Fälle eine korrekte Zuordnung, ob es sich um einen Krampfanfall handelt oder nicht [6].

Diagnostik

Als Gold-Standard bei der Diagnosestellung gilt ein Langzeit-Mehrkanal-EEG mit polygraphischer Registrierung und Videoaufzeichnung. Die Durchführung ist im klinischen Alltag aber nicht immer zu realisieren. Ein wesentlicher Fortschritt in der Einordnung krampfverdächtiger Bewegungen ist die kontinuierliche bettseitige Ableitung eines seitengetrenten amplituden-integrierten EEGs (aEEG) mit Visualisierung des Roh-EEGs für beide Hemisphären [7,8,9]. Die kontinuierliche bettseitige Messung erhöht die Sensitivität infolge einer besseren Detektion subklinischer Anfälle [10]. Die geringe Spezifität des aEEG wird durch die Möglichkeit entscheidend verbessert, für als verdächtig eingestufte Perioden eine Analyse des seitengetrenten Roh-EEGs vorzunehmen [9]. Das analoge Ein-Kanal-aEEG erlaubt weder die Visualisierung des Roh-EEG noch eine seitengetrente Beurteilung und liefert damit weniger sensitive und spezifische Informationen. Typische Roh-EEG-Muster während eines Anfalles (iktales EEG) sind unvermittelt beginnende und allmählich auslaufende Rhythmen von 6-10 Hz oder langsame, rhythmische Sharp und Slow wave Abläufe und Strecken mit repetitiven Sharp waves oder Spikes mit wechselnder oder konstanter Lokalisation [11]. Das Intervall-EEG (interiktales EEG) zeigt insbesondere bei schwerer struktureller oder metabolischer Hirnschädigung unterschiedliche pathologische Muster, kann aber auch normal sein. Abnorme Muster sind u.a. gestörte Schlafzyklik, Amplitudenabflachung und Auftreten von Spitzenpotentialen, wobei bei der Interpretation der starke Einfluss des Gestationsalters zu berücksichtigen ist. Wichtig ist vor allem die korrekte Zuordnung von abnormen Bewegungen, denen keine hypersynchrone Hirnaktivität zu Grunde liegt, wie etwa die benignen Schlafmyoklonien [12,13] oder eine Hyperekplexie [14,15].

Die ätiologische Diagnostik ist abhängig vom klinischen Kontext und kann somit keinem einheitlichen Schema folgen.

- Wegen der unmittelbaren therapeutischen Konsequenzen sind stets eine Bestimmung von Glucose und ionisiertem Ca^{++} im Blut indiziert. Dies gilt auch, wenn zerebrale Krampfanfälle im Rahmen einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie nach perinataler Asphyxie auftreten (häufigste Ursache). In der Praxis bedeutet dies meist die

umgehende Durchführung einer Blutgasanalyse, welche die Bestimmung von Glucose, ionisiertem Ca⁺⁺ und Laktat einschließt.

- Krampfanfälle, die bei reifen Neugeborenen in den ersten 1-3 Lebenstagen zum Teil ohne zusätzliche neurologische Begleitsymptomatik im Intervall beobachtet werden, sind vor allem verdächtig auf arterielle ischämische Infarkte, eine Subarachnoidalblutung oder eine Sinusvenenthrombose. Neue Daten der International Pediatric Stroke Study zeigen, dass Neugeborene mit Infarkt häufig eine mäßige perinatale Asphyxie und/oder unspezifische Symptome hatten [16]. Neugeborene mit Sinusvenenthrombose sind auch im Intervall häufiger deutlich beeinträchtigt [17].

Eine umgehend bettseitig durchgeführte Ultraschalluntersuchung ist sinnvoll, aber wegen ihrer in dieser Situation geringen Sensitivität nicht ausreichend. Hier ist die zeitnahe Durchführung einer MRT-Diagnostik mit diffusionsgewichteten Sequenzen (ohne Kontrastmittel) diagnostisch zielführend.

- Krampfanfälle bei Neugeborenen nach traumatischer Geburt müssen an intrakranielle Blutungen denken lassen. Hier ist neben der Sonographie eine MRT-Untersuchung, notfalls eine kraniale Computertomographie zur Bestimmung des Ausmaßes und zur Therapieentscheidung indiziert.
- Krampfanfälle, die in den ersten Lebenstagen zusammen mit einer progredienten neurologischen Symptomatik auftreten, sind verdächtig auf eine angeborene Stoffwechselstörung [18]. Da für einige dieser Krankheiten Therapiemaßnahmen zur Verfügung stehen (z.B. Harnstoffzyklusdefekte [19]) oder diskutiert werden (z.B. Molybdän-Kofaktor-Mangel [20], nichtketotische Hyperglyzinämie [21,22]), deren Erfolg in Bezug auf die neurologische Langzeitprognose von ihrem frühzeitigen Einsatz abhängt, ist eine umgehende Notfalldiagnostik entscheidend: Säure-Basen-Status mit Laktat (ggf. Pyruvat), Ammoniakspiegel und Aminosäuren im Plasma, organische Säuren und Sulfid im Urin (Merckoquant[®]). Die Behandlung beginnt in der Regel, bevor die genaue nosologische Subtypisierung erfolgt ist. Es ist sinnvoll, die detaillierte Diagnostik in enger Abstimmung mit dem kooperierenden Stoffwechsellabor durchzuführen [23], ggf. das Kind zu verlegen (siehe auch Leitlinie 024-012 im AWMF-Register, Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien).
- In der gesamten Neonatalperiode können Krampfanfälle Ausdruck einer Meningitis sein (hauptsächlich B-Streptokokken und gramnegative Enterobacteriaceen), ab der zweiten Lebenswoche - sehr selten früher - auch einer viralen Enzephalitis (Herpes simplex, Enteroviren) [24]. Beweisend ist nur der Erregernachweis mittels Kultur oder PCR im Liquor. Glucose-, Zellzahl- und Eiweißbestimmungen im Liquor sind bei der neonatalen Meningitis unzuverlässig [25,26].
- Hypomagnesiämien mit heftigen Krampfanfällen treten ab der zweiten bis dritten Lebenswoche infolge hereditärer Magnesium-Transport (TRPM6)-Defekte [27,28] oder nach intestinalen Verlusten (Stomaanlage) [29] auf. Meist besteht zeitgleich eine mäßige Hypokalzämie, die Kalziumsubstitution alleine vermag die Krampfanfälle nicht nachhaltig zu unterbrechen.

- Störungen im Pyridoxin-Stoffwechsel führen zu heftigen, mit antiepileptischen Medikamenten schlecht beherrschbaren Krampfanfällen. Die häufigsten zugrundeliegenden Störungen sind Mutationen im ALDH7A1-Gen (kodiert für Antiquitin, α -Aminoacidipin Semialdehyd Dehydrogenase) [30], seltener Defekte der Pyridoxamin-5-Phosphat-Oxidase [31] oder eine Hypophosphatasie [32], welche die Verfügbarkeit des aktiven Metaboliten Pyridoxal-Phosphat herabsetzen. Diagnostisch wegweisend sind die Bestimmung der Pilocarpinsäure-Konzentration in Urin oder Liquor (unspezifischer, aber transportstabiler Metabolit [33]), Aminoacidipin Semialdehyd im Urin und der alkalischen Phosphataseaktivität im Serum (stark erniedrigt bei Hypophosphatasie). Das klinische Spektrum von ALDH7A1-Defekten beschränkt sich nicht auf Vitamin-B6-responsive Krampfanfälle in der Neonatalperiode: Die Krankheit kann sich sowohl früher (pränatal diagnostizierte Ventrikulomegalie) als auch später (Krampfanfälle und autistische Wesensveränderungen am Ende der Säuglingszeit) manifestieren [30,34,35]. Zudem kommt es bei ALDH7A1-Defekten gehäuft zu perinatalen Störungen, die mit den auftretenden Krampfanfällen in Zusammenhang gebracht werden (Hypokalzämie, Hypomagnesiämie, Diabetes insipidus, Hypothyreose, niedrige Apgar-Werte). ALDH7A1-Defekte liegen auch dem klinischen Krankheitsbild der Folsäure-responsiven Krampfanfälle zugrunde [36].
- Nach mütterlichem Opiatkonsum in der Schwangerschaft kann es als Ausdruck eines neonatalen Drogenentzugs zu Krampfanfällen kommen, die gut auf Morphin, nicht aber auf Phenobarbital ansprechen [37]. Diagnostisch entscheidend sind die Anamnese und der Nachweis von Opiaten in Urin oder Mekonium. Neonatale Krämpfe sind auch nach mütterlicher Einnahme von selektiven Serotonin Wiederaufnahmehemmern (SSRI), speziell Venlafaxin [38,39], während der Schwangerschaft beschrieben.
- „Idiopathische“ Krampfanfälle können bei Neugeborenen auftreten, die Mutationen, Deletionen oder Duplikationen in Genen haben, die für zerebral exprimierte Kalium- oder Natriumionenkanäle kodieren (KCNQ2, KCNQ3, SCN2A). Die Diagnose ist nur durch Sequenzierung der betreffenden Gene zu stellen. Bei KCNQ2- oder KCNQ3-Gendefekten treten die Krampfanfälle typischerweise erstmalig zwischen dem 2. und 7. Lebenstag auf und sprechen meist auf Phenobarbital an. Das interiktale EEG ist oft unauffällig, eine Spontanremission tritt in den meisten Fällen am Ende der Neugeborenenperiode auf (sog. benigne familiäre Neugeborenenkrämpfe). Bei SCN2A-Gendefekten ist der Verlauf variabler („benigne familiäre neonatal-infantile Krämpfe“). Trotz der Bezeichnung werden bei einem Teil der Patienten mit diesen Diagnosen im weiteren Verlauf erneut Krampfanfälle und eine verzögerte psychomotorische Entwicklung beobachtet [40,41].
- Veränderungen im SLC2A1-Gen, das für den Glucose-Transporter Glut1 kodiert, können am Ende der Neugeborenenperiode oder später zu zerebralen Krampfanfällen führen, die auf Antikonvulsiva schlecht ansprechen [42]. Diagnostisch wegweisend sind niedrige Glucosekonzentrationen im Liquor (< 45% der unmittelbar vor Lumbalpunktion im Nüchternzustand gemessenen Blutglucosekonzentration), die Therapie besteht in einer ketogenen Diät.

Nichtepileptische Phänomene, die mit Neugeborenenanfällen verwechselt werden

können

Allgemein haben **Kloni** (hier definiert als schnelle Zuckung gefolgt von einer langsamen Rückwärtsbewegung mit einer Frequenz $< 3/s$) fast immer eine epileptische Genese.

Myoklonien (hier definiert als beide Bewegungskomponenten annähernd gleichschnell, Frequenz $< 3/s$) sind hingegen meistens nicht epileptisch, **Tremor** (gleichschnelle Bewegungskomponenten mit einer Frequenz von $> 3/s$) ist nie epileptisch, es sei denn, es handelt sich um einen tonischen Anfall mit überlagerndem Tremor.

– **Gesteigerte Kinn- und Extremitäten(myo)kloni(en) bzw. Tremor**

Diese treten nicht nur bei Hypokalzämie und Hypoglykämie, sondern auch bei hyperexzitablen Neugeborenen aus anderer Ursache auf. Die meist rhythmischen Kloni können durch Anbeugen der Extremität sofort durchbrochen werden.

– **Heftige Schlafmyoklonien des Neugeborenen**

Sie beginne am 4.-5. Lebenstag und sistierend spontan spätestens mit etwa 3 Monaten. Rhythmische, symmetrische, asymmetrische oder auch nur eine Extremität betreffende Kloni der oberen und/oder unteren Extremitäten ohne Beteiligung des Gesichtes, Zyanose oder Atemstörung. Die "Anfälle" können bis zu 20 Minuten anhalten. Auftreten ausschließlich im Tiefschlaf, nicht zu unterbrechen durch Festhalten, aber promptes Sistieren beim Wecken. Die Kinder sind sonst neurologisch völlig unauffällig, eine positive Familienanamnese in der Elterngeneration ist nicht selten. Die Diagnose kann rein anamnestisch / klinisch gestellt und ggf. durch Ableitung eines unauffälligen EEGs (optimal Video-EEG) während der Zuckungen bewiesen werden [12,13].

– **Hyperekplexie (Startle disease)**

Sie ist eine seltene, potentiell tödliche, aber behandelbare autosomal-rezessiv oder autosomal-dominant vererbte Erkrankung der glyzinerigen synaptischen Signalübertragung, die auf Mutationen in Genen beruht, die für die postsynaptischen Glyzin-Rezeptor $\alpha 1$ - (*GLRA1*) oder β (*GLRB*)-Einheit, die Glyzin-Rezeptor-assoziierten Proteine Collybistin (*ARHGEF9*) und Gephyrin (*GPHN*) oder den präsynaptischen Glyzin-Transporter GlyT2 (*SLC6A5*) kodieren [15,43]. Bei dieser Erkrankung kommt es zu massiven transienten Tonuserhöhungen der Skelettmuskulatur, meist nach unerwarteten auditorischen oder taktilen Reizen. Charakteristisch ist ein nicht habitulierbares Auslösen einer Schreckreaktion bei Beklopfen des Nasenrückens [44]. Häufigkeit und Schwere der Ereignisse nehmen im Laufe des Lebens stark ab, ihr Auftreten bei der Geburt resultiert in niedrigen Apgar-Werten mit echter oder (häufiger) vermeintlicher Asphyxie. In den ersten Lebensstagen imponieren die paroxysmalen Tonuserhöhungen als unter Umständen lebensbedrohliche Apnoen, die als Krampfanfälle fehlgedeutet werden können [45,46]. Die Erkrankung spricht auf Clonazepam an [14], während Phenobarbital unwirksam ist [45].

Therapie

Ziel der medikamentösen Behandlung ist die Vermeidung von Hirnschäden, die bei lang andauernden oder häufig wiederkehrenden Anfällen durch Energiedefizit und

Neurotransmitterexzess (Exzitotoxizität) drohen, und die Verhinderung anfallsassoziierter Hypoxämien. Inwieweit Krampfanfälle bei einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie als unabhängiger Parameter die neurologische Prognose beeinflussen, ist umstritten [47,48,10]. Unklar ist bisher auch, ob Krampfanfälle, die im EEG oder aEEG detektiert werden, ohne dass ein klinisches Korrelat vorliegt – sogenannte „silent seizures“ – medikamentös behandelt werden sollen oder nicht [10,49]. Bei der Entscheidung zur Therapie stellt sich immer die Nutzen-Risiko-Frage, da zum einen der Anfall potentiell negative Auswirkungen hat, zum anderen Antikonvulsiva negative Effekte für das sich entwickelnde Gehirn haben können. In experimentellen Untersuchungen mehrerer Arbeitsgruppen führt Phenobarbital bei neonatalen Tieren zu Untergang und verminderter Proliferation neuronaler Zellen im Gehirn, verbunden mit langfristigen Defiziten von Gedächtnis und Kognition [50,51], soll aber die protektive Wirkung der Hypothermie nach Asphyxie verstärken [52].

Empfehlungen zur Therapie neonataler Krampfanfälle können sich weder auf eine hohe Evidenzstufe [53,54] noch auf Konsens stützen [55,56,57]. Es liegen bisher lediglich zwei randomisierte Studien mit kleiner Fallzahl vor, die Antikonvulsiva bei Neugeborenen vergleichen [58,59,53]. Die erste Studie vergleicht Phenobarbital und Phenytoin in einem Crossover design, beide sind gleich wirksam und nur in 50% der Fälle effektiv, additiv kontrollieren sie in 70% die Anfälle. In der zweiten Studie wird als erstes Medikament Phenobarbital eingesetzt, als 2. Medikament bei Therapieversagen dann Lidocain bzw. ein Benzodiazepin. Die Gruppen sind so klein, dass Aussagen nicht möglich sind. Die Datenlage erlaubt keine durch randomisierte kontrollierte Studien begründete Empfehlung, welche Medikamente im Rahmen einer eskalierenden Kombinationstherapie gewählt werden sollen. Es erscheint aber sinnvoll, Klinikintern ein Stufenschema (SOP) schriftlich zu fixieren. Weitgehende Einigkeit besteht gegenwärtig lediglich über den Einsatz von Phenobarbital als erstem einzusetzenden Medikament [56,57]. Bei Versagen einer Phenobarbital-Monotherapie kommen als Zusatzmedikamente Benzodiazepine (Midazolam, Clonazepam, Lorazepam), Phenytoin, Lidocain und Levetiracetam in Frage. Zu Medikamenten wird hier folgende Übersicht gegeben:

(a) GABA-Agonisten

Phenobarbital [58]: 10 (-20) mg/kg i.v. oder p.o.

- Wiederholte Gaben à 5 (-10) mg/kg bis zum Sistieren des Krampfanfalls oder Erreichen einer Gesamtdosis von 40 mg/kg
- Erhaltungstherapie: 3-5 mg/kg/d i.v. oder p.o. (lange Halbwertszeit, deshalb nur 1x/d)
- Ziel: Serumspiegel von 15-40 µg/ml

Midazolam: [60, 61, 62, 63]: 0,1 (0,05-0,2) mg/kg i.v. über 5-10 min, dann 0,01-0,05(-0,3) mg/kg/h i.v. bis zur Anfallsfreiheit

- Bei unreifen Frühgeborenen wurde vereinzelt die Auslösung von ausgeprägten Myoklonien und fraglichen Krampfanfällen beschrieben [64, 65].
- Auch andere Benzodiazepine (Clonazepam, Lorazepam) werden eingesetzt. Diazepam ist wegen der schlechten Steuerbarkeit und der stärkeren Verdrängung von Bilirubin aus der Eiweißbindung weitgehend verlassen.

(b) Na⁺-Kanal-Antagonisten

Phenytoin [58]: 15-20 mg/kg i.v. als Aufsättigung über 30 min (0,5-1 mg/kg/min)

- Bei schneller Applikation ggf. Arrhythmien (Monitoring erforderlich)
- Die Lösung zur intravenösen Applikation hat einen pH-Wert von 12 und ist stark venenreizend ("purple glove syndrome"), Paravasate verursachen Gewebsnekrosen.
- Einen liegenden intravenösen Zugang vor intravenöser Gabe von Phenytoin mit NaCl 0.9% durchspülen, nur alleine applizieren.
- Erhaltungsdosis: 3-8 mg/kg/d i.v. in 2 Einzeldosen
- Resorption bei oraler Gabe unsicher, bei gleichzeitiger Phenobarbitaltherapie wegen Enzyminduktion rascherer Metabolismus
- Spiegelkontrollen sind wegen der nicht-linearen Kinetik des Medikaments erforderlich, Ziel in erster Lebenswoche 6-15 µg/ml, dann 10-20 µg/ml
- Mögliche Vorteile bietet *Fosphenytoin*, in Deutschland nicht erhältlich, durch bessere Verträglichkeit bei der Applikation [66, 67].

Lidocain [68, 61, 62]: 2 mg/kg i.v. über 10 min, dann (4-) 6 mg/kg/h i.v., nach 12 h reduzieren auf 2 mg/kg/h

- Niedrigere Dosierung bei Frühgeborenen
- Regrediente Infusionsraten wegen Akkumulationsgefahr, Ausschleichen nach 24-48 h
- Nicht zeitgleich mit Phenytoin anwenden (wegen kardialer Depression)

(c) Antikonvulsiva mit anderen Angriffspunkten

Levetiracetam [70-80] bisher nur kleine Fallzahlen:

- Beginn mit 10-20 mg/kg i.v. oder p.o. als ED (ggf. 2 x täglich) und tägliche Steigerung um 10 mg/kg bis zu einer Maximaldosis von 45 (30-60) mg/kg
- So bald als möglich Umstellung auf orale Gaben in 2-3 Einzeldosen/d
- Noch wenig Erfahrungen mit Dosierung beim Neugeborenen
- Spiegelbestimmungen werden selten durchgeführt, Zielbereich 20-60 mg/l.

(d) Metabolite (bei Pyridoxin-, Folsäure- oder Pyridoxalphosphat-abhängigen Krampfanfällen):

Pyridoxin: 100 mg i.v. als Einzeldosis, möglichst unter laufendem aEEG/EEG

- Aber: Ein elektroenzephalographisches Ansprechen bestätigt nicht die Diagnose eines ALDH7A1-Defekts, ein Nicht-Ansprechen schließt sie nicht aus [81].
- Monitoring der Vitalparameter wichtig (akut einsetzende Apnoen möglich [30])
- Bei Ansprechen Fortführung als orale Medikation (15-30 mg/kg p.o.)

Folsäure (Leukovorin®) 3-4 mg/kg/d p.o. in 3 Dosen [82] probatorisch, insbesondere bei partiellem Ansprechen auf Pyridoxin, unter Weiterführung der Pyridoxin-Medikation

Pyridoxal-5-phosphat (Sonderanfertigung, Kapseln. à 30 mg): 4 x 10 mg/kg/d p.o.

- Wann ein zusätzlicher Versuch einer Therapie mit Pyridoxal-5-phosphat durchgeführt werden sollte, ist unklar. Interessant ist die Empfehlung von Gospe, bei Verdacht zunächst zeitgleich alle 3 Metabolite - Pridoxin, Folinäure und Pyridoxal-5-phosphat - einzusetzen und nach Diagnosesicherung gezielt weiter zu therapieren [83].
- Zu beachten ist, dass die Gabe von Pyridoxin oder Pyridoxal-5-phosphat bei Neugeborenen ohne ALDDH7A1 (Antiquitin)-Mutation in hohen Dosen selbst Krampfanfälle auslösen und unterhalten kann [84].

Experimentelle Antikonvulsiva (bezüglich Einsatz beim Neugeborenen)

Topiramat

In einer Pilotstudie ist der AMPA(α - Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazol-Propionsäure)-Antagonist Topiramat als Neuroprotektivum bei Neugeborenen mit hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie eingesetzt worden [85]. Daten zur antikonvulsiven Wirksamkeit und zu Nebenwirkungen bei längeren Anwendungen bei Neugeborenen liegen nicht vor.

Bumetanid

Eine Blockade des im neonatalen Gehirn hoch exprimierten Ionenkanals NKCC1 durch das Diuretikum Bumetanid hat tierexperimentell antikonvulsive Wirkung [86] und ist dabei synergistisch mit Phenobarbital [87]. Es gibt bisher nur einen Einzelfallbericht über verminderte hypersynchrone Aktivität unter Bumetanid bei einem Neugeborenen mit therapierefraktären multifokalen Anfällen [88]. Experimentelle Untersuchungen deuten darauf hin, dass Bumetanid dauerhaft die kortikale Synapsenbildung in negativer Weise verändert [89]. Von einem Einsatz von Bumetanid außerhalb des Rahmens von laufenden Arzneimittelstudien (NCT00830531, NCT01434225) ist abzuraten [90].

Dauer der Medikation

Die Metabolite müssen unter Umständen lebenslang gegeben werden, während bei den Antikonvulsiva so früh wie möglich, d.h. wenn keine Krampfanfälle mehr auftreten und die Akutphase der Grunderkrankung überwunden ist, ein Absetzen der Medikamente zu erwägen ist. Die Gabe von Phenobarbital kann aufgrund der langen Halbwertszeit im Allgemeinen ohne Ausschleichen beendet werden.

Literatur

1. Tekgul H, Gauvreau K, Soul J, Murphy L, Robertson R, Stewart J, Volpe J, Bourgeois B, du Plessis AJ. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics* 2006;117:1270-80.
2. Clancy RR. Summary proceedings from the neurology group on neonatal seizures. *Pediatrics* 2006;117:S23-7.
3. Troester M, Rekate HL. Pediatric seizure and epilepsy classification: why is it important or is it important? *Semin Pediatr Neurol* 2009;16:16-22.

4. Bauder F, Wohlrab G, Schmitt B. Neonatal seizures: eyes open or closed? *Epilepsia* 2007;48:294-6.
5. Takenouchi T, Yap VL, Engel M, Perlman JM. Stimulus-induced seizure in sick neonates - novel observations with potential clinical implications. *Epilepsia* 2010;51:308-11.
6. Malone A, Ryan CA, Fitzgerald A, Burgoyne L, Connolly S, Boylan GB. Interobserver agreement in neonatal seizure identification. *Epilepsia* 2009;50:2097-101.
7. van Rooij LG, de Vries LS, van Huffelen AC, Toet MC. Additional value of two-channel amplitude integrated EEG recording in full-term infants with unilateral brain injury. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95:F160-8.
8. Evans E, Koh S, Lerner J, Sankar R, Garg M. Accuracy of amplitude integrated EEG in a neonatal cohort. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95:F169-73.
9. Shah DK, Mackay MT, Lavery S, Watson S, Harvey AS, Zempel J, Mathur A, Inder TE. Accuracy of bedside electroencephalographic monitoring in comparison with simultaneous continuous conventional electroencephalography for seizure detection in term infants. *Pediatrics* 2008;121:1146-54.
10. van Rooij LG, Toet MC, van Huffelen AC, Groenendaal F, Laan W, Zecic A, de Haan T, van Straaten IL, Vrancken S, van Wezel G, van der Sluijs J, Ter Horst H, Gavilanes D, Laroche S, Naulaers G, de Vries LS. Effect of treatment of subclinical neonatal seizures detected with aEEG: randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2010;125:e358-66.
11. Mizrahi EM, Hrachovy RA, Kellaway P, Stockard-Pope JE. *Atlas of neonatal electroencephalography*. Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
12. Daoust-Roy J, Seshia S. Benign neonatal sleep myoclonus: a differential diagnosis of neonatal seizures. *Am J Dis Child* 1992;146:1236-1241.
13. Maurer VO, Rizzi M, Bianchetti MG, Ramelli GP. Benign neonatal sleep myoclonus: a review of the literature. *Pediatrics* 2010;125:e919-924.
14. Freilinger M, Jalowetz S, Reiter E, Schubert MT, Seidl R. Hyperekplexie -- eine behandelbare neuropädiatrische Erkrankung. *Klin Pädiatr* 2005;217:220-1.
15. Thomas RH, Chung SK, Hammond CL, Robinson A, Rees MI. Spectrum of clinical disease in hyperekplexia: the genotypes and phenotypes of 48 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:e18-9.
16. Kirton A, Armstrong-Wells J, Chang T, Deveber G, Rivkin MJ, Hernandez M, Carpenter J, Yager JY, Lynch JK, Ferriero DM; International Pediatric Stroke Study Investigators. Symptomatic neonatal arterial ischemic stroke: the International Pediatric Stroke Study. *Pediatrics* 2011;128:e1402-10.
17. Yang JY, Chan AK, Callen DJ, Paes BA. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis: sifting the evidence for a diagnostic plan and treatment strategy. *Pediatrics* 2010;126:e693-700.
18. Stöckler-Ipsiroglu S, Plecko B. Metabolic epilepsies: approaches to a diagnostic challenge. *Can J Neurol Sci* 2009;36 Suppl 2:S67-72.
19. Meyburg J, Das AM, Hoerster F, Lindner M, Kriegbaum H, Engelmann G, Schmidt J, Ott M, Pettenazzo A, Luecke T, Bertram H, Hoffmann GF, Burlina A. One liver for four children: first clinical series of liver cell transplantation for severe neonatal urea cycle defects. *Transplantation* 2009;87:636-41.
20. Veldman A, Santamaria-Araujo JA, Sollazzo S, Pitt J, Gianello R, Yaplito-Lee J, Wong F, Ramsden CA, Reiss J, Cook I, Fairweather J, Schwarz G. Successful treatment of molybdenum cofactor deficiency type A with cPMP. *Pediatrics* 2010;125:e1249-54.
21. Korman SH, Boneh A, Ichinohe A, Kojima K, Sato K, Ergaz Z, Gomori JM, Gutman A, Kure S. Persistent NKH with transient or absent symptoms and a homozygous GLDC mutation. *Ann Neurol* 2004;56:139-43.
22. Suzuki Y, Kure S, Oota M, Hino H, Fukuda M. Nonketotic hyperglycinemia: proposal of a diagnostic and treatment strategy. *Pediatr Neurol* 2010;43:221-4.
23. Lee WT. Disorders of amino acid metabolism associated with epilepsy. *Brain Dev* 2011;33:745-52.

24. Malm G. Neonatal herpes simplex virus infection. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:204-8.
25. Garges HP, Moody MA, Cotten CM, Smith PB, Tiffany KF, Lenfestey R, Li JS, Fowler VG Jr, Benjamin DK Jr. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics* 2006;117:1094-100.
26. Cohen-Wolkowicz M, Smith PB, Mangum B, Steinbach WJ, Alexander BD, Cotten CM, Clark RH, Walsh TJ, Benjamin DK Jr. Neonatal *Candida* meningitis: significance of cerebrospinal fluid parameters and blood cultures. *J Perinatol* 2007;27:97-100.
27. Walder RY, Landau D, Meyer P, Shalev H, Tsolia M, Borochoowitz Z, Boettger MB, Beck GE, Englehardt RK, Carmi R, Sheffield VC. Mutation of TRPM6 causes familial hypomagnesemia with secondary hypokalemia. *Nat Genet* 2002;31:171-4.
28. Esteban-Oliva D, Pintos-Morell G, Konrad M. Long-term follow-up of a patient with primary hypomagnesaemia and secondary hypokalaemia due to a novel TRPM6 mutation. *Eur J Pediatr* 2009;168:439-42.
29. Fagan C, Phelan D. Severe convulsant hypomagnesaemia and short bowel syndrome. *Anaesth Intensive Care* 2001;29:281-3.
30. Mills PB, Footitt EJ, Mills KA, Tuschl K, Aylett S, Varadkar S, Hemingway C, Marlow N, Rennie J, Baxter P, Dulac O, Nabbout R, Craigen WJ, Schmitt B, Feillet F, Christensen E, De Lonlay P, Pike MG, Hughes MI, Struys EA, Jakobs C, Zuberi SM, Clayton PT. Genotypic and phenotypic spectrum of pyridoxine-dependent epilepsy (ALDH7A1 deficiency). *Brain* 2010;133:2148-59.
31. Hoffmann GF, Schmitt B, Windfuhr M, Wagner N, Strehl H, Bagci S, Franz AR, Mills PB, Clayton PT, Baumgartner MR, Steinmann B, Bast T, Wolf NI, Zschocke J. Pyridoxal 5'-phosphate may be curative in early-onset epileptic encephalopathy. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:96-9.
32. Baumgartner-Sigl S, Haberlandt E, Mumm S, Scholl-Bürgi S, Sergi C, Ryan L, Ericson KL, Whyte MP, Högl W. Pyridoxine-responsive seizures as the first symptom of infantile hypophosphatasia caused by two novel missense mutations (c.677T>C, p.M226T; c.1112C>T, p.T371I) of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene. *Bone* 2007;40:1655-61.
33. Sadilkova K, Gospe SM Jr, Hahn SH. Simultaneous determination of alpha-amino adipic semialdehyde, piperidine-6-carboxylate and pipercolic acid by LC-MS/MS for pyridoxine-dependent seizures and folinic acid-responsive seizures. *J Neurosci Methods* 2009;184:136-41.
34. Scharer G, Brocker C, Vasiliou V, Creadon-Swindell G, Gallagher RC, Spector E, van Hove JL. The genotypic and phenotypic spectrum of pyridoxine-dependent epilepsy due to mutations in ALDH7A1. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:571-81.
35. Schmitt B, Baumgartner M, Mills PB, Clayton PT, Jakobs C, Keller E, Wohlrab G. Seizures and paroxysmal events: symptoms pointing to the diagnosis of pyridoxine-dependent epilepsy and pyridoxine phosphate oxidase deficiency. *Dev Med Child Neurol* 2010;52:e133-42.
36. Gallagher RC, van Hove JL, Scharer G, Hyland K, Plecko B, Waters PJ, Mercimek-Mahmutoglu S, Stöckler-Ipsiroglu S, Salomons GS, Rosenberg EH, Struys EA, Jakobs C. Folinic acid-responsive seizures are identical to pyridoxine-dependent epilepsy. *Ann Neurol* 2009;65:550-6.
37. Osborn DA, Jeffery HE, Cole MJ. Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;10:CD002059.
38. Pakalapati RK, Bolisetty S, Austin MP, Oei J. Neonatal seizures from in utero venlafaxine exposure. *J Paediatr Child Health* 2006;42:737-8.
39. Hoppenbrouwers CJ, Bosma J, Wennink HJ, Hilgevoord AA, Heres M, Honig A. Neonatal seizures on EEG after in utero exposure to venlafaxine. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:454-6.
40. Steinlein OK, Conrad C, Weidner B. Benign familial neonatal convulsions: always benign? *Epilepsy Res* 2007;73:245-9.
41. Liao Y, Deprez L, Maljevic S, Pitsch J, Claes L, Hristova D, Jordanova A, Ala-Mello S, Bellan-Koch A, Blazevic D, Schubert S, Thomas EA, Petrou S, Becker AJ, De Jonghe P, Lerche H. Molecular correlates of age-dependent seizures in an inherited neonatal-infantile epilepsy. *Brain* 2010;133:1403-14.
42. Leen WG, Klepper J, Verbeek MM, Leferink M, Hofste T, van Engelen BG, Wevers RA, Arthur T, Bahi-Buisson N, Ballhausen D, Bekhof J, van Bogaert P, Carrilho I, Chabrol B, Champion MP,

- Coldwell J, Clayton P, Donner E, Evangeliou A, Ebinger F, Farrell K, Forsyth RJ, de Goede CG, Gross S, Grunewald S, Holthausen H, Jayawant S, Lachlan K, Laugel V, Leppig K, Lim MJ, Mancini G, Marina AD, Martorell L, McMenemy J, Meuwissen ME, Mundy H, Nilsson NO, Panzer A, Poll-The BT, Rauscher C, Rouselle CM, Sandvig I, Scheffner T, Sheridan E, Simpson N, Sykora P, Tomlinson R, Trounce J, Webb D, Weschke B, Scheffer H, Willemsen MA. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain* 2010;133:655-70.
43. Davies JS, Chung SK, Thomas RH, Robinson A, Hammond CL, Mullins JG, Carta E, Pearce BR, Harvey K, Harvey RJ, Rees MI. The glycinergic system in human startle disease: a genetic screening approach. *Front Mol Neurosci* 2010;23:3:8.
 44. Praveen V, Patole SK, Whitehall J. Hyperekplexia in neonates. *Postgrad Med J* 2001;77:570-2.
 45. Chen CH, Lee HF, Chi CS. Hyperekplexia (startle disease) mimicking neonatal seizures: report of one case. *Acta Paediatr Taiwan* 2007;48:20-2.
 46. Sahu JK, Choudhary A, Ghosh I, Gulati S, Kabra M, Taketani T, Kalra V. Hyperekplexia masquerading as epilepsy. *Indian J Pediatr* 2011;78:757.
 47. Glass HC, Glidden D, Jeremy RJ, Barkovich AJ, Ferriero DM, Miller SP. Clinical neonatal seizures are independently associated with outcome in infants at risk for hypoxic-ischemic brain injury. *J Pediatr* 2009;155:318-23.
 48. Kwon JM, Guillet R, Shankaran S, Laptook AR, McDonald SA, Ehrenkranz RA, Tyson JE, O'Shea TM, Goldberg RN, Donovan EF, Fanaroff AA, Poole WK, Higgins RD, Walsh MC. Clinical seizures in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy have no independent impact on neurodevelopmental outcome: Secondary analyses of data from the Neonatal Research Network Hypothermia Trial. *J Child Neurol* 2011;26:322-8.
 49. Murray DM, Boylan GB, Ali I, Ryan CA, Murphy BP, Connolly S. Defining the gap between electrographic seizure burden, clinical expression and staff recognition of neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F187-91.
 50. Stefovskaja VG, Uckermann O, Czuczwar M, Smitka M, Czuczwar P, Kis J, Kaindl AM, Turski L, Turski WA, Ikonomidou C. Sedative and anticonvulsant drugs suppress postnatal neurogenesis. *Ann Neurol* 2008;64:434-45.
 51. Chen J, Cai F, Cao J, Zhang X, Li S. Long-term antiepileptic drug administration during early life inhibits hippocampal neurogenesis in the developing brain. *J Neurosci Res* 2009;87:2898-907.
 52. Barks JD, Liu YQ, Shangguan Y, Silverstein FS. Phenobarbital augments hypothermic neuroprotection. *Pediatr Res* 2010;67:532-7.
 53. Booth D, Evans DJ. Anticonvulsants for neonates with seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;4:CD004218.
 54. Glass HC, Wirrell E. Controversies in neonatal seizure management. *J Child Neurol* 2009;24:591-9.
 55. Silverstein FS, Ferriero DM. Off-label use of antiepileptic drugs for the treatment of neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2008;39:77-9.
 56. Blume HK, Garrison MM, Christakis DA. Neonatal seizures: treatment and treatment variability in 31 United States pediatric hospitals. *J Child Neurol* 2009;24:148-54.
 57. Vento M, de Vries LS, Alberola A, Blennow M, Steggerda S, Greisen G, Boronat N. Approach to seizures in the neonatal period: a European perspective. *Acta Paediatr* 2010;99:497-501.
 58. Painter MJ, Scher MS, Stein AD, Armatti S, Wang Z, Gardiner JC, Paneth N, Minnigh B, Alvin J. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med* 1999;341:485-9.
 59. Boylan GB, Rennie JM, Chorley G, Pressler RM, Fox GF, Farrer K, Morton M, Binnie CD. Second-line anticonvulsant treatment of neonatal seizures: a video-EEG monitoring study. *Neurology* 2004;62:486-8.
 60. Castro Conde JR, Hernández Borges AA, Doménech Martínez E, González Campo C, Perera Soler R. Midazolam in neonatal seizures with no response to phenobarbital. *Neurology* 2005;64:876-9.

61. Shany E, Benzagen O, Watemberg N. Comparison of continuous drip of midazolam or lidocaine in the treatment of intractable neonatal seizures. *J Child Neurol* 2007;22:255-9.
62. Yamamoto H, Aihara M, Nijima S, Yamanouchi H. Treatments with midazolam and lidocaine for status epilepticus in neonates. *Brain Dev* 2007;29:559-64.
63. Sirsi D, Nangia S, LaMothe J, Kosofsky BE, Solomon GE. Successful management of refractory neonatal seizures with midazolam. *J Child Neurol* 2008;23:706-9.
64. Van den Anker JN, Sauer PJ. The use of midazolam in the preterm neonate. *Eur J Pediatr* 1992;151:152.
65. Magny JF, d'Allest AM, Nedelcoux H, Zupan V, Dehan M. Midazolam and myoclonus in neonate. *Eur J Pediatr* 1994;153:389-90.
66. Adams BD, Buckley NH, Kim JY, Tipps LB. Fosphenytoin may cause hemodynamically unstable bradycardias. *J Emerg Med*. 2006;30:75-9.
67. Kriel RL, Cifuentes RF. Fosphenytoin in infants of extremely low birth weight. *Pediatr Neurol* 2001;24:219-21.
68. Malingré MM, van Rooij LG, Rademaker CM, Toet MC, Ververs TF, van Kesteren C, de Vries LS. Development of an optimal lidocaine infusion strategy for neonatal seizures. *Eur J Pediatr* 2006;165:598-604.
69. Koppelstätter A, Bühler C, Kaindl AW. Treating neonates with levetiracetam: a survey among German university hospitals. *Klin Pädiatr* 2011;223:450-452.
70. Khan O, Chang E, Cipriani C, Wright C, Crisp E, Kirmani B. Use of intravenous levetiracetam for management of acute seizures in neonates. *Pediatr Neurol* 2011;44:265-9.
71. Abend NS, Gutierrez-Colina AM, Monk HM, Dlugos DJ, Clancy RR. Levetiracetam for treatment of neonatal seizures. *J Child Neurol* 2011;26:465-70.
72. Ramantani G, Ikonomidou C, Walter B, Rating D, Dinger J. Levetiracetam: Safety and efficacy in neonatal seizures. *Eur J Paediatr Neurol* 2011;15:1-7.
73. Fürwentsches A, Bussmann C, Ramantani G, Ebinger F, Philippi H, Pöschl J, Schubert S, Rating D, Bast T. Levetiracetam in the treatment of neonatal seizures: a pilot study. *Seizure* 2010;19:185-9.
74. Ledet DS, Wheless JW, Rubnitz JE, Brannon Morris E. Levetiracetam as monotherapy for seizures in a neonate with acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14:78-9.
75. Piña-Garza JE, Nordli DR Jr, Rating D, Yang H, Schiemann-Delgado J, Duncan B; Levetiracetam N01009 Study Group. Adjunctive levetiracetam in infants and young children with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia* 2009;50:1141-9.
76. Krief P, Li Kan, Maytal J. Efficacy of levetiracetam in children with epilepsy younger than 2 years of age. *J Child Neurol* 2008;23:582-4.
77. Shoemaker MT, Rotenberg JS. Levetiracetam for the treatment of neonatal seizures. *J Child Neurol* 2007;22:95-8.
78. Grosso S, Cordelli DM, Franzoni E, Coppola G, Capovilla G, Zamponi N, Verrotti A, Morgese G, Balestri P. Efficacy and safety of levetiracetam in infants and young children with refractory epilepsy. *Seizure* 2007;16:345-50.
79. Allegaert K, Lewi L, Naulaers G, Lagae L. Levetiracetam pharmacokinetics in neonates at birth. *Epilepsia*. 2006;47:1068-9.
80. Hmaimess G, Kadhim H, Nassogne MC, Bonnier C, van Rijckevorsel K. Levetiracetam in a neonate with malignant migrating partial seizures. *Pediatr Neurol* 2006;34:55-9.
81. Bok LA, Maurits NM, Willemsen MA, Jakobs C, Teune LK, Poll-The BT, De Coo IF, Toet MC, Hagebeuk EE, Brouwer OF, Van Der Hoeven JH, Sival DA. The EEG response to pyridoxine-IV neither identifies nor excludes pyridoxine-dependent epilepsy. *Epilepsia* 2010;51:2406-11.
82. Nicolai J, van Kranen-Mastenbroek VH, Wevers RA, Hurkx WA, Vles JS. Folinic acid-responsive seizures initially responsive to pyridoxine. *Pediatr Neurol* 2006;34:164-7.

83. Gospe SM. Neonatal vitamin-responsive epileptic encephalopathies. *Chang Gung Med J.* 2010;33:1-12.
84. Hartmann H, Fingerhut M, Jakobs C, Plecko B. Status epilepticus in a neonate treated with pyridoxine because of a familial recurrence risk for antiepileptic deficiency: pyridoxine toxicity? *Dev Med Child Neurol* 2011;53:1150-3.
85. Filippi L, Poggi C, la Marca G, Furlanetto S, Fiorini P, Cavallaro G, Plantulli A, Donzelli G, Guerrini R. Oral topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia: a safety study. *J Pediatr* 2010;157:361-6.
86. Dzhala VI, Talos DM, Sdrulla DA, Brumback AC, Mathews GC, Benke TA, Delpire E, Jensen FE, Staley KJ. NKCC1 transporter facilitates seizures in the developing brain. *Nat Med* 2005;11:1205-13.
87. Dzhala VI, Brumback AC, Staley KJ. Bumetanide enhances phenobarbital efficacy in a neonatal seizure model. *Ann Neurol* 2008;63:222-35.
88. Kahle KT, Barnett SM, Sassower KC, Staley KJ. Decreased seizure activity in a human neonate treated with bumetanide, an inhibitor of the Na(+)-K(+)-2Cl(-) cotransporter NKCC1. *J Child Neurol* 2009;24:572-6.
89. Wang DD, Kriegstein AR. Blocking early GABA depolarization with bumetanide results in permanent alterations in cortical circuits and sensorimotor gating deficits. *Cereb Cortex* 2011;21:574-87.
90. Vanhatalo S, Hellström-Westas L, De Vries LS. Bumetanide for neonatal seizures: Based on evidence or enthusiasm? *Epilepsia* 2009;50:1292-3.

Verfahren der Konsensbildung

1. Fassung 18. 2. 1997

G. Jorch und der Vorstand der GNPI

2. Fassung 19. 3. 2004

G. Jorch (Magdeburg), konsentiert mit dem Leitlinienbeauftragten der Gesellschaft für Neuropädiatrie (R. Korinthenberg, Freiburg im Breisgau) und einer Delphi-Konferenz mit 28 Teilnehmern (vom GNPI-Vorstand ausgewählt).

3. Fassung 12. 7. 2012

Claudia Roll (Datteln, federführend) für die GNPI und DGKJ, Rudolf Korinthenberg (Freiburg im Breisgau) für die Gesellschaft für Neuropädiatrie, Andreas Merckenschlager (Leipzig) für die Gesellschaft für Neuropädiatrie, Gerhard Jorch (Magdeburg) für die GNPI und DGKJ. Erarbeitet von den zuvor Genannten, konsentiert von einer Delphi-Konferenz mit 33 Teilnehmern, die vom Vorstand der GNPI einberufen wurde. Der 1. Entwurf wurde am 1.6.2011 elektronisch zugestellt. Änderungsvorschläge konnten binnen 4 Wochen an den Leitlinienbeauftragten eingereicht werden. Diese Vorschläge wurden zeilenbezogen in den Entwurf eingefügt und allen Teilnehmern zugestellt. Die Autoren nahmen zu den Änderungen am 15.5.2012 Stellung. Der 2. Entwurf erhielt die Zustimmung von 16 von 17 abgegebenen Voten aus der Delphi-Konferenz. Die vorliegende Fassung enthält gegenüber der 2. Fassung geringe redaktionelle Änderungen und wurde vom Vorstand der GNPI am 22.8.2012 verabschiedet.

Nächste Überarbeitung

2017

Erstellungsdatum:	02/1997
Überarbeitung von:	08/2012
Nächste Überprüfung geplant:	08/2017

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

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