

3.0 ERGEBNISSE

In die Auswertung gingen Daten von 933 Nachkommen aus 509 Familien mit einem epilepsiekranken Elternteil ein. Insgesamt wurden im Verlauf der Untersuchung 99 Deszendenten (10,6%) mit mindestens einem epileptischen Anfall (Neugeborenenkrämpfe, Fieberkrämpfe, Gelegenheitsanfälle, Epilepsie) identifiziert.

3.1 Häufigkeit von Fieberkrämpfen

Unter 933 Deszendenten wiesen 52 eine positive Anamnese für FS auf. Damit betrug die kumulative 6-Jahres-Inzidenz für FS im Gesamtkollektiv 5,6%. Im retrospektiven Untersuchungskollektiv lag die kumulative Inzidenz bei 5,1% und im prospektiven Kollektiv bei 8,1%.

3.2 Evaluation möglicher Einflussfaktoren in der Genese von Fieberkrämpfen

In den Kapiteln 3.2.1 und 3.2.2 wurde die Bedeutung geschlechtsspezifischer Faktoren sowie der Einfluss prä- und perinataler Risiken in der Genese von Fieberkrämpfen bei den Deszendenten beurteilt. In den Kapiteln 3.2.3 bis 3.2.7 wurde die Bedeutung von genetischen Faktoren in der Entwicklung von FS analysiert. Zu diesem Zweck wurde ermittelt, inwiefern Merkmale wie das elterliche Geschlecht, Charakteristika der elterlichen Epilepsie oder die Fieberkrampfanamnese der Eltern das Risiko für FS im Deszendentenkollektiv beeinflussen.

3.2.1 Geschlecht der Deszendenten

Das Vorkommen von FS bei den Deszendenten zeigte keine statistisch bedeutsamen Unterschiede in der Geschlechterverteilung ($\chi^2=0,096$, $df=1$, $p=0,752$; $RR=0,9$, 95% KI: 0,5-1,5) (Tab. 4).

3.2.2 Schwangerschaftskomplikationen und perinatale Risiken

Nachkommen mit einem pathologischen Schwangerschaftsverlauf waren gegenüber den Deszendenten ohne Komplikationen doppelt so häufig von FS betroffen (Tab. 4). Der Unterschied war statistisch signifikant ($\chi^2=4,805$, $df = 1$, $p=0,028$; $RR=2,0$, 95% KI : 1,1-3,6).

Deszendenten mit perinatalen Risikofaktoren erkrankten in dieser Untersuchung 1,7mal häufiger an FS als Kinder mit einer unauffälligen Perinatalperiode (Tab. 4). Der Unterschied war statistisch signifikant ($\chi^2=4,016$, $df = 1$, $p=0,045$; $RR=1,7$, 95% KI : 1,0-3,0).

Tab. 4
Geschlecht und exogene Einflussfaktoren und FS bei den Deszendenten

	N	FS n	%	<i>P</i>	<i>RR</i> (95% <i>KI</i>)
Geschlecht					
Söhne	486	26	5,4	ns ^a	
Töchter	447	26	5,8		
Schwangerschaft					
pathologisch	136	13	9,6	< 0,05 ^a	2,0 (1,1-3,6)
unauffällig	797	39	4,9		
Perinatale Risiken					
+	232	19	8,2	< 0,05 ^a	1,7 (1,0-3,0)
-	701	33	4,7		

^a χ^2 nach Pearson; RR = Relatives Risiko; 95% KI (Konfidenzintervall); ns = nicht signifikant
N = Gesamtkollektiv der Deszendenten; n = Deszendenten mit FS

Bei der Interpretation der Ergebnisse bezüglich des Einflusses der untersuchten exogenen Faktoren auf die Morbidität für Anfälle im Nachkommenkollektiv war zu berücksichtigen, dass signifikant mehr Kinder von Müttern mit Epilepsie als von epilepsiekranken Vätern Schwangerschaftskomplikationen und perinatale Risiken in der Anamnese aufwiesen (*Schwangerschaftskomplikationen*: $\chi^2=11,24$, $df = 1$, $p=0,0008$; $RR=1,8$, 95% KI : 1,3-2,5; *perinatale Risiken*: $\chi^2=11,07$, $df = 1$, $p=0,0009$; $RR=1,5$ 95% KI : 1,2-1,9) (Tab. 5).

Tab. 5
Perinatale Risiken und Geschlecht des epileptischen Elternteils

	N	Perinatale Risiken n	%	P	RR (95% KI)
Mutterkinder	536	155	28,9	< 0,001 ^a	1,5 (1,2-1,9)
Vaterkinder	397	77	29,4		

	N	Schwangerschafts- komplika- tionen n	%	P	RR (95% KI)
Mutterkinder	536	96	17,9	< 0,001 ^a	1,8 (1,3-2,5)
Vaterkinder	397	40	10,1		

^a χ^2 nach Pearson; RR Relatives Risiko; 95% KI (Konfidenzintervall);

N = Gesamtkollektiv der Deszendenten; n = Deszendenten mit prä- beziehungsweise perinatalen Risiken

3.2.3 Geschlecht und Epilepsiecharakteristika der Eltern

a) Geschlecht

Das Geschlecht des epileptischen Elternteils erwies sich nicht als Risikofaktor für das Auftreten von FS in der Nachkommengeneration (Tab. 6). Kinder von Müttern mit Epilepsie erkrankten zwar etwas häufiger, der Unterschied war aber statistisch nicht signifikant ($\chi^2=0,814$, $df=1$; $p=0,368$, $RR=1,3$, $95\% KI: 0,7-2,2$).

b) Alter bei Manifestation der elterlichen Epilepsie

Die Fieberkrampfmorbidität im Deszendentenkollektiv war assoziiert mit früher Erstmanifestation der elterlichen Epilepsie (Tab. 6). Die Unterschiede in der Altersverteilung waren statistisch signifikant (*Mann-Whitney U-Test*, $p=0,01$). Die Eltern von Deszendenten mit FS erkrankten im Median im Alter von 12 Jahren an Epilepsie (Extremwerte: null bis 41 Jahre). Im Kollektiv der Nachkommen ohne FS wiesen die Eltern im Median ein Manifestationsalter von 16 Jahren auf (Extremwerte: null bis 48 Jahre).

c) Ätiologie der elterlichen Epilepsie

Eine Beziehung zwischen der Ätiologie der elterlichen Epilepsie und dem Auftreten von FS unter den Nachkommen konnte nicht nachgewiesen werden (Tab. 6). Kinder von Eltern mit

idiopathischer Epilepsiegenese entwickelten in 5,6% der Fälle FS versus 5,4% der Kinder von Eltern mit symptomatischer Epilepsie ($\chi^2=0,006$, $df=1$, $p=0,938$; $RR=1,0$, 95% KI : 0,5-2,2).

d) Art der elterlichen Epilepsie

Kinder von Eltern mit idiopathisch generalisierter Epilepsie (IGE) waren im Vergleich zu Nachkommen von Eltern mit fokalen Epilepsiesyndromen häufiger von FS betroffen (Tab. 6). Das Risiko zeigte sich gegenüber den Nachkommen von Eltern mit fokaler Epilepsie um den Faktor 2,2 erhöht. Der Unterschied war statistisch signifikant ($\chi^2=6,928$, $df = 1$, $p=0,009$; $RR=2,2$, 95% KI : 1,2-4,1).

Die folgende Übersicht der Gruppen von Epilepsiesyndromen zeigt, dass eine elterliche Belastung für Absence-Epilepsien mit dem höchsten FS-Risiko unter den Deszendenten einherging (Tab. 6). Am häufigsten erkrankten Kinder von Eltern mit CAE an Fieberkrämpfen. Nachkommen von Eltern mit Epilepsien mit komplex-fokalen Anfällen stellten den prozentual kleinsten Anteil unter den Nachkommen mit FS. Bei Kindern von Eltern mit Absence-Epilepsien im Vergleich zu Kindern mit anderen elterlichen Epilepsiesyndromen waren FS 2,3mal häufiger nachweisbar, der Unterschied war statistisch signifikant ($\chi^2=9,88$, $df = 1$, $p=0,002$; $RR=2,3$, 95% KI : 1,2-4,1). Unter den Kindern von Eltern mit IGE war ebenfalls eine deutliche Tendenz darstellbar, dass Kinder mit elterlicher Absence-Epilepsie im Vergleich zu Kindern mit anderen elterlichen IGE-Syndromen häufiger FS entwickelten. Der Unterschied der relativen Häufigkeiten war mit einem p-Wert von 0,05 nicht statistisch signifikant, das relative Risiko war um den Faktor 1,8 erhöht ($\chi^2=3,78$, $df = 1$, $p=0,05$; $RR=1,8$, 95% KI : 1,0-3,3).

Kinder von Frauen mit Absence-Epilepsien waren im Probandenkollektiv deutlich überrepräsentiert (Tab. 7). Ein Einfluss des weiblichen Geschlechts auf die Fieberkrampfmorbidität der Nachkommen mit elterlicher Absence-Epilepsie ließ sich jedoch nicht nachweisen ($\chi^2=0,33$, $df = 1$, $p=0,57$; $RR=0,8$, 95% KI : 0,3-1,8).

Tab. 6
Geschlecht und Charakteristika der elterlichen Epilepsie und FS bei den Deszendenten

	N	FS n	%	<i>P</i>	<i>RR</i> (95% <i>KI</i>)
Geschlecht					
Mutterkinder	536	33	6,2	ns ^a	
Vaterkinder	397	19	4,8		
Ätiologie					
idiopathisch	804	45	5,6	ns ^a	
symptomatisch	129	7	5,4		
Art der Epilepsie					
IGE	535	39	7,3	< 0,01 ^a	2,2 (1,2-4,1)
fokale Epilepsie	396	13	3,3		
unklassifiziert	2	-	-		
Art der Epilepsiesyndrome					
Absence-Epilepsien	197	20	10,2	< 0,01 ^a	2,3 (1,2-4,1)
andere Epilepsiesyndrome	736	32	4,3		
JME	128	6			
IGE-TCS	210	13			
einfach fokal	123	5			
komplex-fokal	273	8			
IGE-Syndrome					
Absence-Epilepsien	197	20	10,2	ns ^a	1,8 (1,0-3,3)
andere IGE	338	19	5,6		
Frühe Epilepsiemaniestration				< 0,05 ^b	

^a χ^2 nach Pearson; ^b Mann-Whitney-U-Test; RR Relatives Risiko; 95% KI (Konfidenzintervall)
ns = nicht signifikant; N = Gesamtkollektiv der Deszendenten; n = Deszendenten mit FS

Tab. 7
Geschlecht der Eltern mit Absence-Epilepsien und FS bei den Deszendenten

	N	FS n	%	<i>P</i>
Mutterkinder	139	13	9,4	ns ^a
Vaterkinder	58	7	12,1	

^a χ^2 nach Pearson; RR = Relatives Risiko; 95% KI (Konfidenzintervall); ns = nicht signifikant
N = Deszendenten mit elterlicher Absence-Epilepsie; n = Deszendenten mit FS

Fazit:

Das Auftreten von FS unter den Nachkommen von Kindern epilepsiekranker Eltern zeigte Assoziationen zu spezifischen Merkmalen der elterlichen Epilepsie. Das Risiko für FS war statistisch signifikant höher für Kinder von Eltern mit früher Epilepsiemaniestration, IGE und im speziellen Absence-Epilepsien.

3.2.4 Fieberkrämpfe in der Elterngeneration

Im Gesamtkollektiv der 509 Familien hatten 39 von 960 der gesunden und epilepsiekranken Eltern (4,1%) FS. Die kumulative Inzidenz für FS lag in der Gruppe der epilepsiegesunden Elternteile bei 0,4% (2 von 451), in der Gruppe der epilepsiekranken Elternteile bei 7,3% (37 von 509). Der Häufigkeitsunterschied war statistisch signifikant ($\chi^2=28,585$, $df = 1$, $p=0,00001$; $RR=16,4$, 95% KI : 4,0-67,6) (Tab. 8).

Nachkommen mit elterlicher Belastung für FS entwickelten 3,5mal häufiger FS gegenüber den Deszendenten ohne elterliche Belastung für FS. Der Unterschied war ebenfalls statistisch signifikant ($\chi^2=17,3$, $df 1$, $p=0,00003$; $RR=3,5$, 95% KI 1,9-6,3). Eine intrafamiliäre Doppelbelastung für FS bei den epilepsiekranken und gesunden Elternteilen lag nicht vor (Tab. 8).

Insgesamt erkrankte eins von sieben Nachkommen (14,3%) von Eltern mit ausschließlich FS und elf von 67 Deszendenten (16,4%) von Eltern mit FS und nachfolgender Epilepsie (febrile seizures followed by non-febrile seizures = FSS). Der geringe Häufigkeitsunterschied wies keine statistische Signifikanz auf (*Exakter Test nach Fisher*, $p=0,409$; $RR=1,2$, 95% KI : 0,2-7,6) (Tab. 8).

Tab. 8

FS-Morbidität der Deszendenten in Abhängigkeit von der elterlichen FS-/ FSS-Anamnese

	N	FS n	%	<i>P</i>	<i>RR</i> (95% <i>KI</i>)
FS-Anamnese der Eltern					
FS oder FSS	74	12	16,2	< 0,0001 ^a	3,5 (1,9-6,3)
Ø FS	859	40	4,7		
FS	7	1	14,3	ns ^c	
FSS	67	11	16,4		

^a χ^2 nach Pearson; ^c Exakter Test nach Fisher; RR Relatives Risiko; 95% KI (Konfidenzintervall); ns = nicht signifikant; N = Deszendenten mit positiver FS-Anamnese der Eltern; n = Deszendenten mit FS

3.2.5 Geschlecht und Epilepsiecharakteristika der Eltern mit Fieberkrämpfen und Epilepsie

Im Kollektiv der Nachkommen von Eltern mit FS und nachfolgender Epilepsie stellte sich die Verteilung der betrachteten Merkmale, der Charakteristika der elterlichen Epilepsie und des Geschlechts, wie folgt dar (Tab. 9): Insgesamt waren mehr Kinder von Müttern mit FSS (42 von 67 (62,7%)) und mehr Nachkommen von Eltern mit fokalen Epilepsiesyndromen und FSS (38 von 67 (56,7%)) in der Untersuchung vertreten. Mehr als ein Drittel der Kinder stammten von Müttern mit fokaler Epilepsie und FSS (25 von 67 (37,3%)).

Tab. 9
Geschlecht und Epilepsiecharakteristika der Eltern mit FSS

	Epilepsiemanifestation		Art der Epilepsie	
	< 20. Lj.	> 19. Lj.	IGE	fokal
Mutterkinder	32	10	17	25
Vaterkinder	15	10	12	13

Lj. = Lebensjahr

a) Geschlecht der Eltern mit Fieberkrämpfen und Epilepsie

Das Wiederauftreten von Fieberkrämpfen in der Nachkommengeneration zeigte keine Präferenz in der Geschlechterverteilung der von FSS betroffenen Elternteile (*Exakter Test nach Fisher*, $p=0,266$; $RR=1,0$, 95% KI: 0,3-3,2) (Tab 10).

b) Manifestationsalter der Epilepsie der Eltern mit Fieberkrämpfen und Epilepsie

Tendenziell manifestierte sich die Epilepsie der FSS-Eltern bei Kindern mit Fieberkrämpfen früher als bei den Nachkommen ohne Fieberkrämpfe (Tab. 10). Die Eltern der Kinder mit FS erkrankten im Median im Alter von sieben Jahren (Extrema: zwei bis 17), die der Deszendenten ohne FS von 13 Jahren (Extrema: null bis 29). Der Unterschied in der Altersverteilung war jedoch statistisch nicht signifikant (*Mann-Whitney U-Test*, $p=0,088$).

c) Ätiologie der Epilepsie der Eltern mit Fieberkrämpfen und Epilepsie

Die Nachkommen von Eltern mit FSS waren 2,4mal häufiger von FS betroffen, wenn die Genese der elterlichen Epilepsie idiopathisch war (Tab. 10). In der statistischen Analyse war

dieser Unterschied jedoch nicht signifikant (*Exakter Test nach Fisher, $p=0,242$; $RR=2,4$, 95% KI: 0,3-17,2*).

d) Art der Epilepsie der Eltern mit FSS

Gemeinsames Vorkommen von IGE und FS bei den Eltern ging mit deutlich erhöhter Fieberkrampfmorbidität im Deszendentenkollektiv einher (Tab. 10). Das Risiko für FS war für Nachkommen von Eltern mit IGE und FS gegenüber den Eltern mit fokaler Anfallsart und FS um den Faktor 5,9 erhöht. Der Unterschied war statistisch signifikant (*Exakter Test nach Fisher, $p=0,005$; $RR=5,9$, 95% KI: 1,4-25,2*).

Unter den IGE-Syndromen zeigten vor allem die Absence-Epilepsien eine Neigung zum familiären Auftreten von Fieberkrämpfen. Von den 15 Kindern mit elterlicher Absence-Epilepsie und FS entwickelten sieben (46,7%) ebenfalls Fieberkrämpfe. Kinder von Eltern mit Absence-Epilepsien und FS entwickelten im Vergleich zu Kindern von Eltern mit anderen Epilepsiesyndromen und FS 6,1mal häufiger selbst FS (Tab. 10). Der Unterschied war statistisch signifikant (*Exakter Test nach Fisher, $p=0,001$; $RR=6,1$, 95% KI: 2,1-18,0*). In einem separaten Vergleich mit anderen IGE-Syndromen mit FS der Eltern zeigte sich ebenfalls ein deutlich erhöhtes Vorkommen von FS unter den Kindern von Eltern mit Absence-Epilepsien und FS. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant, wobei die statistische Analyse aufgrund der kleinen Fallzahl nur eingeschränkt beurteilbar war (*Exakter Test nach Fisher, $p=0,058$; $RR=3,3$, 95% KI: 0,8-13,1*).

Kinder von Eltern mit fokaler Epilepsie und komplex fokalen Anfällen stellten den größten Anteil der Gruppe von Deszendenten mit elterlicher FSS-Belastung dar. Insgesamt stammten 29 der 67 Deszendenten (43,3%) von Eltern mit komplex fokalen Anfällen beziehungsweise fokalem Epilepsiesyndrom. Keines dieser Kinder war selbst von Fieberkrämpfen betroffen.

Tab. 10
Elterliches Geschlecht und Epilepsiecharakteristika (FSS) und FS bei den Deszendenten

	N	FS n	%	P	RR (95% KI)
Geschlecht					
Mutterkinder	42	7	16,7	ns ^c	
Vaterkinder	25	4	16,0		
Ätiologie					
idiopathisch	54	10	18,5	ns ^c	
symptomatisch	13	1	7,7		
Art der Epilepsie					
IGE	29	9	31,0	< 0,01 ^c	5,9 (1,4-25,2)
fokal	38	2	5,3		
Epilepsiesyndrome					
Absence-Epilepsien	15	7	46,7	< 0,01 ^c	6,1 (2,1-18,0)
andere Epilepsiesyndrome	52	4	7,7		
JME	3	-	-		
IGE-TCS	11	2	18,2		
einfach fokal	9	2	22,3		
komplex-fokal	29	-	-		
IGE-Syndrome					
Absence-Epilepsien	15	7	46,7	ns ^c (P=0,06)	3,3 (0,8-13,1)
andere IGE	14	2	14,3		
Frühe Epilepsiemanifestation				ns ^b	

^b Mann-Whitney-U-Test; ^c Exakter Test nach Fisher; RR Relatives Risiko; 95% KI (Konfidenzintervall)
ns = nicht signifikant; N = Deszendenten mit FSS bei den Eltern; n = Deszendenten mit FS

Im Gesamtkollektiv der Nachkommen von Eltern mit FSS konnte kein Einfluss des Geschlechts des epilepsiekranken Elternteils auf die FS-Morbidität der Deszendenten nachgewiesen werden. Unter den Kindern von Eltern mit Absencen und FS waren deutlich mehr Mutterkinder von FS betroffen (Tab. 11). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Die Aussagekraft der statistischen Analyse ist aufgrund kleiner Fallzahlen eingeschränkt (*Exakter Test nach Fisher, p=0,182; RR=2,2, 95% KI: 0,6-7,9*).

Tab. 11
Geschlecht der Eltern mit Absence-Epilepsien/ FSS sowie FS bei den Deszendenten

	N	FS n	%	P
Mutterkinder	8	5	62,5	ns ^c
Vaterkinder	7	2	28,6	

^c Exakter Test nach Fisher; RR Relatives Risiko; 95% KI (Konfidenzintervall); ns = nicht signifikant
N = Deszendenten mit elterlicher Absence-Epilepsie/ FSS; n = Deszendenten mit FS

Fazit:

Eine positive Fieberkrampfanamnese der Eltern ging mit erhöhter Morbidität für FS im Deszendentenkollektiv einher. Eine Doppelbelastung eines Elternteils mit FS und Epilepsie ergab keine deutliche Steigerung dieses Risikos. Es konnten jedoch spezifische Marker der Epilepsie der Eltern mit FSS identifiziert werden, welche zu einer deutlichen Steigerung des Risikos für Fieberkrämpfe bei den Nachkommen beitrugen. Prädiktoren für FS unter den Nachkommen waren IGE der Eltern mit FSS und unter diesen vor allem elterliche Absence-Epilepsien. Tendenziell erkrankten mehr Kinder von Müttern mit Absence-Epilepsie verglichen mit Kindern von Vätern mit Absence-Epilepsie. Auffällig war des weiteren das häufige Vorkommen von FS bei Eltern mit Epilepsien mit komplex-fokalen Anfällen. Deren Nachkommen entwickelten in keinem Fall selber FS.

3.3 Häufigkeit von Epilepsie im Deszendentenkollektiv

Eine Epilepsie entwickelten im Verlauf der Untersuchung insgesamt 47 von 933 Deszendenten (5,0%). Die kumulative Inzidenz im Alter von 10 Jahren betrug 4,5% (36 von 802 Deszendenten) sowie im Alter von 15 Jahren 7,9% (45 von 569 Deszendenten). Die kumulative 10-Jahres-Inzidenz lag in der prospektiven Untersuchungsgruppe bei 3,7% (vier von 108 Deszendenten) sowie in der retrospektiven Gruppe bei 4,6% (32 von 694 Deszendenten).

Es konnte eine deutliche Assoziation zwischen erhöhter Epilepsiemorbidität und positiver Fieberkrampfanamnese der Deszendenten dargestellt werden. Unter den 52 Kindern mit FS entwickelten elf (21,2%) im Verlauf eine Epilepsie. Kinder ohne FS waren seltener von Epilepsie betroffen (36 von 881 Kindern (4,1%)). Damit waren Epilepsieerkrankungen unter den Nachkommen mit FS gegenüber den Deszendenten ohne FS mehr als fünf Mal häufiger. Der Unterschied war statistisch signifikant ($\chi^2=29,90$, $df=1$, $p=0,00000001$; $RR=5,1$, 95% KI : 2,8 - 9,2).

3.4 Klinische Merkmale der Fieberkrämpfe

Zur differenzierten Einschätzung des Epilepsierisikos der Deszendenten wurden neben exogenen, geschlechtsspezifischen und elterlichen Faktoren auch die Bedeutung klinischer Merkmale der Fieberkrämpfe untersucht.

Bei 43 Deszendenten (82,7%) manifestierten sich die febrilen Anfälle in den ersten drei Lebensjahren mit einem Manifestationsgipfel zwischen dem 12. und 24. Lebensmonat. FS traten bei 20 der 52 Deszendenten (38,5%) wiederholt auf mit einer maximalen Rezurrenzrate von sechs Fieberkrampfeignissen bei einem Deszendenten. Kompliziert gestalteten sich die febrilen Anfälle bei sechs Deszendenten (11,5%).

Die betrachteten Charakteristika waren in der Gruppe der Kinder mit nachfolgender Epilepsie/FSS etwas häufiger dokumentiert (Tab. 12). Kinder mit FSS waren gegenüber den Deszendenten mit ausschließlich FS 1,9mal häufiger von komplizierten und 1,6mal häufiger von rekurrenten FS betroffen. Fieberkrämpfe manifestierten sich in der Gruppe mit FSS prozentual etwas häufiger im ersten Lebensjahr. Die Häufigkeitsunterschiede der einzelnen Merkmale beziehungsweise die Unterschiede in der Altersverteilung bei Erstmanifestation von FS wiesen in der statistischen Analyse jedoch keine Signifikanz auf (*Erstmanifestation im ersten Lebensjahr: Exakter Test nach Fisher, $p=0,280$; $RR=1,2$, 95% KI: 0,4-3,8; Rezurrenz von FS: Exakter Test nach Fisher, $p=0,129$; $RR=1,6$, 95% KI: 0,8-3,2; Komplizierte FS: Exakter Test nach Fisher, $p=0,274$; $RR=1,9$, 95% KI: 0,4-8,9*).

In einer differenzierten Betrachtung der Altersverteilung bei Erstmanifestation von FS zeigte sich, dass sich die Fieberkrämpfe bei den Deszendenten mit FSS nicht wesentlich früher manifestierten (*Mann-Whitney U-Test, $p=0,670$*). Der Altersmedian lag in beiden Gruppen bei einem Jahr mit Extremwerten im FSS-Kollektiv von null bis vier Jahren und bei den Kindern mit reinen FS von null bis sechs Jahren.

Tab. 12
Klinische Charakteristika der Fieberkrämpfe

	N	FSS n	%	P	RR (95% KI)
Erstmanifestation im 1. Lj.	12	3	25,0	ns ^c	-
Manifestationsalter FS				ns ^b	-
rekurrierende FS (> 1 FS)	20	6	30,0	ns ^c	-
komplizierte FS	6	2	33,4	ns ^c	-

^b Mann-Whitney-U-Test; ^c Exakter Test nach Fisher; RR Relatives Risiko; 95% KI (Konfidenzintervall)
N = Deszendenten mit FS; n = Deszendenten mit FSS

Fazit:

Die betrachteten Parameter zur Beurteilung des Einflusses von Klinik und Verlaufsstruktur der Fieberkrämpfe auf die Epilepsiemorbidität im Deszendentenkollektiv erwiesen sich in der statistischen Analyse nicht als Risikofaktoren für eine nachfolgende Epilepsie.

3.5 Evaluation möglicher Einflussfaktoren in der Genese von Epilepsie

In Analogie zur Bedeutung der Prädiktoren für Fieberkrämpfe wurde in den Kapiteln 3.5.1 bis 3.5.5 analysiert, ob geschlechtsspezifische, exogene oder elterliche Einflussfaktoren zu einer Risikodifferenzierung für Epilepsie im Deszendentenkollektiv beitragen. Besondere Aufmerksamkeit galt dabei der Analyse möglicher genetischer Verbindungen zwischen FS und Epilepsie.

3.5.1 Geschlecht

Die Morbidität der Deszendenten für Epilepsie zeigte im Gesamtkollektiv keine auffällige Geschlechterpräferenz ($\chi^2=0,197$, $df=1$, $p=0,657$; $RR=1,1$, 95% KI: 0,7 – 2,0) (Tab. 13).

3.5.2 Schwangerschaftskomplikationen und perinatale Risiken

a) Schwangerschaftskomplikationen

Ein Einfluss des Schwangerschaftsverlaufes auf die Epilepsiemorbidität im Deszendenten-kollektiv konnte nicht nachgewiesen werden ($\chi^2=0,016$, $df = 1$, $p=0,899$; $RR=1,1$, $95\% KI: 0,5-2,3$) (Tab. 13).

b) Perinatale Risiken

Perinatale Risikofaktoren korrelierten mit einem gehäuften Auftreten von Epilepsie (Tab. 13). Deszendenten mit perinatalen Risiken erkrankten gegenüber den Nachkommen ohne dieses Merkmal fast doppelt so häufig an Epilepsie. Der Häufigkeitsunterschied war statistisch signifikant ($\chi^2=4,779$, $df = 1$, $p=0,029$; $RR=1,9$, $95\% KI: 1,1-3,3$).

Tab. 13
Geschlecht und exogene Einflussfaktoren und Epilepsie bei den Deszendenten

	N	Epilepsie n	%	P	RR (95% KI)
Geschlecht					
Söhne	486	23	4,7	ns ^a	-
Töchter	447	24	5,4		
Schwangerschaft					
pathologisch	136	7	5,1	ns ^a	-
unauffällig	797	39	4,9		
Perinatale Risiken					
+	232	18	7,8	$\leq 0,05$ ^a	1,9 (1,1-3,3)
-	701	29	4,1		

^a χ^2 nach Pearson; ^c Exakter Test nach Fisher; RR Relatives Risiko; 95% KI (Konfidenzintervall)
N = Gesamtkollektiv der Deszendenten; n = Deszendenten mit Epilepsie

3.5.3 Geschlecht und Epilepsiecharakteristika der Eltern

a) Geschlecht des epilepsiekranken Elternteils

Unter den Deszendenten traten Epilepsieerkrankungen 1,6mal häufiger bei den Kindern von Müttern mit Epilepsie auf (Tab. 14). Der Unterschied wies jedoch keine statistische Signifikanz auf ($\chi^2=2,29$, $df=1$; $p=0,130$, $RR=1,6$, $95\% KI: 0,9-2,9$).

b) Alter bei Erstmanifestation der elterlichen Epilepsie

Die Verteilung des Alters bei Erstmanifestation der elterlichen Epilepsie zeigte in den Kollektiven der Deszendenten mit und ohne Epilepsie keine statistisch signifikanten Unterschiede (*Mann-Whitney U-Test*, $p=0,748$). Das Manifestationsalter betrug in beiden Gruppen im Median 16 Jahre mit Extremwerten im Kollektiv der epilepsiekranken Kinder von zwei bis 41 Jahren und im Kollektiv der epilepsiegesunden Kinder von null bis 48 Jahren (Tab. 14).

c) Ätiologie der elterlichen Epilepsie

An Epilepsie erkrankten tendenziell mehr Deszendenten von Eltern mit idiopathischer Epilepsie (Tab. 14). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant, das Risiko der Deszendenten war jedoch gegenüber den Kindern mit elterlich symptomatischer Epilepsie um den Faktor 2,4 erhöht ($\chi^2=2,301$, $df=1$, $p=0,129$; $RR=2,4$, 95% KI: 0,7-7,5).

d) Art der elterlichen Epilepsie

Ein Einfluss der Art der elterlichen Epilepsie auf die Epilepsiemorbidität im Gesamtkollektiv der Deszendenten konnte statistisch nicht nachgewiesen werden (Tab. 14). Es erkrankten 27 von 535 Deszendenten (5,0%) mit elterlicher IGE gegenüber 20 von 396 Nachkommen (5,1%) von Eltern mit fokaler Epilepsie an rekurrenten afebrilen Anfällen ($\chi^2=0,00001$, $df = 1$, $p=0,997$; $RR=1,0$, 95% KI: 0,6-1,8).

Tab. 14

Elterliches Geschlecht und Epilepsiecharakteristika der Deszendenten mit Epilepsie

	N	Epilepsie n	%	P	RR (95% KI)
Geschlecht					
Mutterkinder	536	32	6,0	ns ^a	-
Vaterkinder	397	15	3,8		
Manifestationsalter der Epilepsie				ns ^b	-
Ätiologie					
idiopathisch	804	44	5,5	ns ^a	-
symptomatisch	129	3	2,3		
Art der Epilepsie					
IGE	535	27	5,0	ns ^a	-
fokale Epilepsie	396	20	5,1		
unklassifiziert	2	-	-		

^a χ^2 nach Pearson; ^bMann-Whitney-U-Test; ^cExakter Test nach Fisher; RR Relatives Risiko; 95% KI (Konfidenzintervall); N = Gesamtkollektiv der Deszendenten; n = Deszendenten mit Epilepsie

In einem Vergleich der epilepsiekranken Kinder mit und ohne FS wurde eine Assoziation zwischen IGE in der Elterngeneration und FSS unter den Nachkommen deutlich (Tab. 15). Kinder mit FSS hatten 7,4mal häufiger IGE bei den Eltern gegenüber den Nachkommen mit ausschließlich Epilepsie. Der Häufigkeitsunterschied war statistisch signifikant (*FSS der Deszendenten und elterliche IGE: Exakter Test nach Fisher, $p=0,009$; RR=7,4, 95% KI: 1,0-53,3*).

Tab. 15
Art der elterlichen Epilepsie der Deszendenten mit FSS

	Epilepsie N	FSS n	%	<i>P</i>
IGE	27	10	37,0	< 0,01 ^c
Fokale Epilepsie	20	1	5,0	

^c Exakter Test nach Fisher; RR Relatives Risiko; 95% KI (Konfidenzintervall); ns = nicht signifikant
N = Deszendenten mit Epilepsie; n = Deszendenten mit FSS

Im tabellarischen Überblick (Tab. 16) über die Art der elterlichen Epilepsieerkrankungen und die Morbidität für FSS und Epilepsie unter den Nachkommen wird die Häufung von FSS bei den Nachkommen von Eltern mit IGE deutlich. Absence-Epilepsien und IGE-TCS der Eltern, insbesondere TCS-A (Tonic clonic Seizures on awakening), waren am häufigsten mit FSS unter den Deszendenten assoziiert. Für die Deszendenten ohne FS fiel neben einer Häufung von Absence-Epilepsien in der Elterngeneration ebenfalls eine Häufung von Epilepsien mit komplex fokalen Anfällen bei den Eltern der epilepsiekranken Nachkommen auf. Eine statistische Analyse wurde aufgrund der kleinen Fallzahlen in dieser Gruppe nicht durchgeführt.

Fazit:

In der Gesamtgruppe der Nachkommen von epilepsiekranken Eltern konnten keine Merkmale benannt werden, die das Epilepsierisiko der Deszendenten differenzieren würden. In der Gruppe der 47 Deszendenten mit Epilepsie hatten Kinder mit FSS gegenüber den epilepsiekranken Kindern ohne FS statistisch signifikant Eltern mit IGE.

Tab. 16
Art der Elterlichen Epilepsiesyndrome und Epilepsie/ FSS bei den Deszendenten

	FS N	FSS n	%	Ø FS N	Epilepsie n	%
Art der elterlichen Epilepsiesyndrome						
IGE: gesamt	39	10	25,6	496	17	3,4
CAE	12	3	25,0	98	6	6,1
JAE	8	3	37,5	80	5	6,3
JME	6	1	16,6	122	2	1,6
IGE-TCS (incl. TCS-A)	13	3	23,1	193	4	2,1
andere	-	-	-	3	-	-
FE: gesamt	13	1	7,7	383	19	5,0
einfach fokal	5	-	-	118	5	4,2
komplex-fokal	8	1	12,5	265	14	5,3

N (FS) = Deszendenten mit FS; n (FSS) = Deszendenten mit FS und Epilepsie

N (ØFS) = Deszendenten ohne FS; n (Epilepsie) = Deszendenten mit Epilepsie ohne FS

3.5.4 Fieberkrämpfe in der Elterngeneration

Kinder von Eltern mit FSS erkrankten signifikant häufiger an einer Epilepsie (Tab. 17). Insgesamt entwickelten sieben der 67 Deszendenten (10,4%) mit elterlicher Belastung für FSS eine Epilepsie versus 40 von 866 Deszendenten (4,6%) von Eltern mit ausschließlich Epilepsie (*Exakter Test nach Fisher, $p=0,045$; $RR=2,3$, 95% KI: 1,1-4,9*).

Eine familiäre Häufung von Fieberkrämpfen und Epilepsie wurde durch einen rechnerischen Vergleich der epilepsiekranken Nachkommen von Eltern mit FSS verdeutlicht (Tab. 18). Die Eltern der Deszendenten mit FSS wiesen gegenüber den Eltern der epilepsiekranken Kinder ohne FS 3,3mal häufiger selber Fieberkrämpfe in der Anamnese auf. Insgesamt waren die Eltern von 36,4% (vier von elf) der Deszendenten mit FSS ebenfalls von FSS betroffen. Die epilepsiekranken Eltern der Nachkommen mit ausschließlich Epilepsie hatten in 8,3% der Fälle (drei von 36) FSS. Der Unterschied war statistisch signifikant (*Exakter Test nach Fisher, $p=0,037$; $RR=3,3$, 95% KI: 1,3-8,3*).

Tab. 17
Epilepsiemorbidität der Deszendenten und Epilepsie oder FSS bei den Eltern

	N	Epilepsie n	%	P	RR (95% KI)
FSS (elterlich)	67	7	10,4	≤ 0,05 ^c	2,3 (1,1-4,9)
Epilepsie (elterlich)	866	40	4,6		

^c Exakter Test nach Fisher; RR Relatives Risiko; 95% KI (Konfidenzintervall)

N = Gesamtkollektiv der Deszendenten; n = Deszendenten mit Epilepsie (FSS und Epilepsie)

Tab. 18
Häufigkeit von FSS bei den Eltern und FSS bei den epilepsiekranken Deszendenten

	N	FSS n	%	P	RR (95% KI)
FSS (elterlich)	7	4	57,1	≤ 0,05 ^c	3,3 (1,3-8,3)
Epilepsie (elterlich)	40	7	17,5		

^c Exakter Test nach Fisher; RR Relatives Risiko; 95% KI (Konfidenzintervall)

N = Deszendenten mit Epilepsie sowie FSS der Eltern; n = Deszendenten mit FSS

Fazit:

FSS der Eltern waren Prädiktor für eine Epilepsie bei den Nachkommen, insbesondere wenn die Nachkommen ebenfalls Fieberkrämpfe entwickelten.

3.5.5 Geschlecht und Epilepsiecharakteristika der Eltern mit Fieberkrämpfen und Epilepsie

a) Geschlecht der Eltern mit Fieberkrämpfen und Epilepsie

Bei den sieben epilepsiekranken Kindern mit elterlicher Belastung für FSS handelte es sich ausschließlich um Mutterkinder (Tab. 19). Diese Mütterwendigkeit war statistisch signifikant (*Exakter Test nach Fisher, p=0,031; RR=1,7, 95% KI: 1,4-2,1*).

b) Manifestationsalter der Epilepsie der Eltern mit Fieberkrämpfen und Epilepsie

In der Altersverteilung der Epilepsiemaniestation der Eltern mit FSS konnten zwischen der Gruppe der Nachkommen mit und ohne Epilepsie keine deutlichen Unterschiede nachgewiesen werden (*Mann-Whitney U-Test*, $p=0,225$). Die Eltern der Kinder mit Epilepsie erkrankten im Median im Alter von 12 Jahren (Extrema: zwei bis 14), die der Kinder ohne Epilepsie von 12,5 Jahren (Extrema: null bis 29) (Tab. 19).

c) Ätiologie der Epilepsie der Eltern mit Fieberkrämpfen und Epilepsie

Ein Einfluss der Ätiologie der elterlichen Epilepsieerkrankung war nicht nachweisbar (*Exakter Test nach Fisher*, $p=0,284$; $RR=1,7$, 95% KI: 0,4-7,6) (Tab. 19).

d) Art der Epilepsie der Eltern mit Fieberkrämpfen und Epilepsie

Unter den sieben epilepsiekranken Kindern von Eltern mit FSS stammten vier von 29 Kindern (13,8%) von Eltern mit IGE/ FSS und drei von 38 (7,9%) von Eltern mit fokalen Epilepsien/ FSS. Statistisch signifikante Häufigkeitsunterschiede waren unter Berücksichtigung der kleinen Fallzahlen nicht nachweisbar (*Exakter Test nach Fisher*, $p=0,23$; $RR=1,8$, 95% KI: 0,4-7,2) (Tab. 19).

Unter den Kindern von Eltern mit FSS, die selber FSS entwickelten, wiesen die betroffenen Kinder sämtlich IGE bei den Eltern auf. Kinder mit ausschließlich Epilepsie stammten häufiger von Eltern mit fokaler Epilepsie und FSS.

Einen differenzierten Überblick über die Verteilung der Epilepsiesyndrome der Eltern mit FSS und dem Vorkommen von FS, FSS und Epilepsie im Deszendentenkollektiv gibt Tabelle 19. Die Assoziation zwischen IGE/ FSS im Elternkollektiv sowie FSS unter den Deszendenten war auffällig. Eine statistische Analyse war aufgrund der geringen Fallzahlen jedoch nicht sinnvoll.

Tab. 19
 Elterliches Geschlecht und Epilepsiecharakteristika der Eltern mit FSS und Epilepsie bei den Deszendenten

	N	Epilepsie n	%	P	RR (95% KI)
Geschlecht					
gesamt: Mutterkinder	42	7	16,7	< 0,05 ^c	1,4-2,1
Vaterkinder	25	-	-		
FS: Mutterkinder		4			
Vaterkinder		-			
Ø FS: Mutterkinder		3			
Vaterkinder		-			
Ätiologie					
gesamt: idiopathisch	29	4	13,8	ns ^c	-
symptomatisch	38	3	7,9		
FS: idiopathisch		4			
symptomatisch		-			
Ø FS: idiopathisch		0			
symptomatisch		3			
Art der Epilepsie					
gesamt: IGE	29	4	13,8	ns ^c	-
fokale Epilepsie	38	3	7,9		
FS: IGE		4			
fokale Epilepsie		-			
Ø FS: IGE		-			
fokale Epilepsie		3			
Manifestationsalter der Epilepsie				ns ^b	-

^b Mann-Whitney-U-Test; ^c Exakter Test nach Fisher; ns = nicht signifikant
 RR Relatives Risiko; 95% KI (Konfidenzintervall)
 N = Deszendenten von Eltern mit FSS; n = Deszendenten mit Epilepsie

Fazit:

Eine Doppelbelastung für FS und Epilepsie bei einem Elternteil war in unserer Untersuchung ein Prädiktor für Epilepsie bei den Nachkommen. Nachkommen von Müttern mit FSS erkrankten gegenüber Nachkommen von Vätern mit FSS häufiger an Epilepsie. Unter den epilepsiekranken Nachkommen hatten die Kinder mit FSS gegenüber den Deszendenten mit ausschließlich Epilepsie weitaus häufiger ebenfalls Eltern mit FSS. In den Familien, in denen FSS bei Eltern und Nachkommen gehäuft auftrat, waren die Eltern sämtlich an einer IGE erkrankt.

Tab. 18: Übersicht der Prädiktoren für FS, FSS und Epilepsie im Deszendentenkollektiv

	N	RR	95% KI	P-Wert
<u>Prädiktoren für FS</u>				
Absence-Epilepsie/ FSS der Eltern	N ²	6,1	2,1-18,0	0,001 ^c
IGE/ FSS der Eltern	N ²	5,9	1,4-25,2	0,005 ^c
Fieberkrämpfe der Eltern		3,5	1,9-6,3	0,00003 ^a
Absence-Epilepsie der Eltern	N ¹	2,2	1,2-4,1	0,002 ^a
IGE der Eltern	N ¹	2,2	1,2-4,1	0,009 ^a
Schwangerschaftskomplikationen	N ¹	2,0	1,1-3,6	0,028 ^a
Perinatale Risikofaktoren	N ¹	1,7	1,0-3,0	0,045 ^a
Frühe elterliche Epilepsiemanifestation	N ¹			0,01 ^b
<u>Prädiktoren für Epilepsie</u>				
FS bei den Deszendenten	N ¹	5,1	2,8-9,2	0,00000001 ^a
FSS der Eltern	N ¹	2,3	1,1-4,9	0,045 ^c
Perinatale Risikofaktoren	N ¹	1,9	1,1-3,3	0,029 ^a
Mütter mit FSS	N ²	1,7	1,4-2,1	0,031 ^c
<u>Prädiktoren für FSS im Kollektiv der epileptischen Deszendenten</u>				
IGE der Eltern	N ³	7,4	1,0-53,3	0,009 ^c
FSS der Eltern	N ³	3,3	1,3-8,3	0,037 ^c

χ^2 nach Pearson; ^b Mann-Whitney-U-Test; ^c Exakter Test nach Fisher; RR Relatives Risiko; 95% KI (Konfidenzintervall)

N¹ = Gesamtkollektiv der Deszendenten; N² = Deszendenten von Eltern mit FSS; N³ = Deszendenten mit Epilepsie