

4 ZUSAMMENFASSUNG

Genetische Beziehungen zwischen Fieberkrämpfen (FS) und Epilepsie werden kontrovers diskutiert. Mit Identifikation verantwortlicher Gene für das autosomal-dominant vererbte Epilepsiesyndrom „GEFS⁺“ (Generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus) sind erstmalig gemeinsame genetische Beziehungen für FS und Epilepsie molekulargenetisch nachgewiesen worden. Die prognostische und genetische Bedeutung von FS in der Genese der häufigen zumeist multifaktoriell bedingten Epilepsien ist jedoch noch weitgehend ungeklärt. In der vorliegenden Arbeit wurden anhand von longitudinal erhobenen anamnestischen und klinischen Daten von Familien mit einem epilepsiekranken Elternteil potentielle Prädiktoren für das Auftreten von FS und Epilepsie unter den Nachkommen analysiert. Ziel der Studie war es, die prognostische und genetische Bedeutung von Fieberkrämpfen bei Kindern mit familiärer Epilepsiebelastung differenziert einzuschätzen. Bei 933 Deszendenten aus 509 Familien mit einem epilepsiekranken Elternteil lag die ermittelte kumulative 6-Jahres-Inzidenz für FS mit 5,6% etwas oberhalb der epidemiologischen Erwartungswerte der Allgemeinbevölkerung von Europa und Nordamerika von zwei bis 5%. Die kumulative Inzidenz für Epilepsie bis zum Alter von 15 Jahren war mit 7,9% gegenüber der Allgemeinbevölkerung mit 0,5 bis 1% deutlich erhöht. In der Untersuchung wurden exogene sowie endogene Einflussfaktoren in der Genese von FS und Epilepsie evaluiert. Betrachtet wurden: Schwangerschaftskomplikationen, perinatale Risiken, Geschlecht der Probanden, Geschlecht des epilepsiekranken Elternteils, Charakteristika der elterlichen Epilepsie und die elterliche Fieberkrampfanamnese.

Für das Auftreten von *Fieberkrämpfen* wurden folgende Prädiktoren unter den Nachkommen identifiziert:

1. Elterliche Belastung für idiopathisch generalisierte Epilepsien (IGE) plus Fieberkrämpfe
2. Elterliche Fieberkrämpfe
3. IGE der Eltern
4. Schwangerschaftskomplikationen
5. Perinatale Risiken
6. Frühe elterliche Epilepsiemaniestation

Generell war das Fieberkrampfisiko der Deszendenten durch die Doppelbelastung eines Elternteils für FS und Epilepsie gegenüber den Kindern von Eltern mit ausschließlich FS nicht

deutlich erhöht. Hatten die Eltern jedoch IGE plus FS, so war das Risiko für Fieberkrämpfe gegenüber den Kindern von Eltern mit fokaler Epilepsie plus FS fast sechsfach erhöht. Obwohl Eltern mit fokaler Epilepsie und vor allem mit komplex-fokalen Anfällen deutlich häufiger als Eltern mit IGE selbst von FS betroffen waren, zeigte diese familiäre Belastung keine genetische Bedeutung für die Fieberkrampfmorbidität der Nachkommen.

Für das Auftreten von *Epilepsie* wurden folgende Prädiktoren unter den Nachkommen identifiziert:

1. Fieberkrämpfe bei den Deszendenten
2. Fieberkrämpfe und nachfolgende Epilepsie der Eltern
3. Perinatale Risiken
4. Mütter mit Fieberkrämpfen und nachfolgender Epilepsie

Das Auftreten von Fieberkrämpfen war unter den Nachkommen epilepsiekranker Eltern ein Risikofaktor für eine nachfolgende Epilepsie. Fast ein Viertel (23,4%) der epilepsiekranken Kinder hatten FS. Insbesondere konnte eine familiäre Häufung von Fieberkrämpfen und IGE dargestellt werden.

Unter Berücksichtigung der heterogenen epileptischen Anfallserkrankungen der Eltern und exogener Einflüsse spiegeln die vorliegenden Ergebnisse die zumeist multifaktorielle Pathogenese von Fieberkrämpfen und Epilepsie wider. In Familien mit elterlicher Belastung für IGE sowie IGE und FS erwies sich jedoch das Auftreten von Fieberkrämpfen bei den Nachkommen dieser Familien als Hochrisikoindikator für eine Epilepsie. Der Fieberkrampf scheint in diesen Familien erstes Symptom einer genetisch determinierten erhöhten Anfallsbereitschaft zu sein. Ein syndromspezifisch erhöhtes Risiko für FS und Epilepsie konnte für Nachkommen von Eltern mit Absence-Epilepsien nachgewiesen werden. Weitere klinische und molekulargenetische Studien werden zeigen, ob neben dem selten vorkommenden autosomal-dominant vererbten Epilepsiesyndrom GEFS⁺ weitere Vererbungsmodelle und Genmutationen identifiziert werden, welche die komplexen genetischen Beziehungen zwischen IGE und FS weiter aufklären können. Dabei sollte insbesondere die familiäre Häufung von Fieberkrämpfen und Absence-Epilepsien sowie der Einfluss des weiblichen Geschlechts berücksichtigt werden.