

1.0 EINLEITUNG

Epilepsien und epileptische Gelegenheitsanfälle zeichnen sich durch eine ausgeprägte phänotypische und ätiologische Heterogenität aus. Die meist multifaktorielle Pathogenese wird durch ein komplexes Zusammenspiel von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen bestimmt. In der Pathogenese von Fieberkrämpfen (febrile seizure = FS), die dem Spektrum der epileptischen Gelegenheitsanfälle des Kindesalters angehören, spielt eine genetische Disposition ebenfalls eine bedeutende Rolle. Genetische und damit auch prognostische Beziehungen zwischen Fieberkrämpfen und Epilepsie werden kontrovers diskutiert (Baulac et al. 2004). Die Abgrenzung des autosomal dominant vererbten Epilepsiesyndroms der „Generalisierten Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus“ (Generalized Epilepsy with Febrile Seizures plus = GEFS+) belegt erstmals eine gemeinsame genetische Disposition in der Epileptogenese von generalisierten Anfällen und FS (Berkovic & Scheffer 1998). Die Bedeutung von Fieberkrämpfen in der Genese der häufigen multifaktoriell bedingten Epilepsien ist jedoch noch weitgehend unverstanden.

Die vorliegende Untersuchung ist eine Follow-up Studie aufbauend auf den Daten einer Kohortenstudie, in die Frauen und Männer mit Epilepsie, deren gesunde Partner sowie ihre Nachkommen eingeschlossen wurden. Von 933 Kindern aus 509 Familien wurden longitudinal klinische und anamnestische Daten erhoben. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, welche prognostische Rolle Fieberkrämpfe in der Genese von Epilepsie bei Kindern epilepsiekranker Eltern spielen, und welche zusätzlichen Faktoren zur Entwicklung einer Epilepsie beitragen. Darüber hinaus wurde untersucht, ob spezifische genetische Beziehungen zwischen dem Auftreten von FS und Epilepsie in den untersuchten Familien ermittelt werden können.

Ziel der vorliegenden Studie war es, Risikofaktoren zu ermitteln, die es erlauben, die Wahrscheinlichkeit einer Epilepsie bei Kindern von Eltern mit Epilepsie und vor allem bei Nachkommen mit FS unter Berücksichtigung des elterlichen Epilepsiesyndroms und exogener Einflüsse differenziert einzuschätzen. Zu diesem Zweck wurden die klinischen und anamnestischen Daten der anfallsfreien und epilepsiekranken Eltern und deren Nachkommen analysiert.

1.1 Klinik und Klassifikation von Fieberkrämpfen

Fieberkrämpfe sind definiert als epileptische Gelegenheitsanfälle, die im Alter von drei Monaten bis zu fünf Jahren im Rahmen einer extracerebralen fieberhaften Erkrankung auftreten, ohne Anhalt für eine intracranielle Infektion, andere anfallsauslösende Ursachen oder afebrile Anfälle in der Anamnese (NIH Consensus Development Conference summary 1981). Meist handelt es sich um einfache FS in Form von kurzen generalisierten tonisch-klonischen Anfällen mit guter Prognose (Knudsen 2000; Nelson & Ellenberg 1976). FS werden als kompliziert klassifiziert, wenn mindestens einer der folgenden klinischen Charakteristika nachweisbar ist: (a) fokaler Anfall beziehungsweise Anfallsbeginn, (b) prolongierter Anfall (≥ 15 Minuten), (c) wiederholtes Auftreten innerhalb 24 Stunden.

In Verbindung mit Fieber auftretende epileptische Anfälle, die nach dem 6. Lebensjahr auftreten werden als „febrile seizures plus“ (FS⁺) bezeichnet. Sind die FS⁺ mit autosomal-dominant vererbter idiopathisch generalisierter Epilepsie (IGE) assoziiert, so handelt es sich um GEFS⁺ (Scheffer & Berkovic 1997).

1.2 Aktueller Stand der epidemiologischen Forschung

1.2.1 Fieberkrämpfe

Die Häufigkeit von Fieberkrämpfen liegt in Europa und Nordamerika bei 2 bis 5% (Schuman & Miller 1966; Van der Berg & Yerushalmy 1969; Ross et al. 1980; Verity et al. 1985; Offringa et al. 1991). Höhere kumulative Inzidenzen werden mit 9% für Japan (Tsuboi 1984) und 15% für Guam angegeben (Stanhope et al. 1972). In epidemiologischen Studien bei Nachkommen epileptischer Eltern liegt die kumulative Inzidenz für FS bei 2,2 bis 8,3% (Annegers et al. 1976; Tsuboi & Endo 1977b; Beck-Mannagetta 1987). Damit ist das Risiko für FS von Nachkommen mit elterlicher Epilepsiebelastung, unter Ausschluss der höheren Inzidenzen in Japan, gegenüber der Allgemeinbevölkerung nicht erhöht.

1.2.2 Fieberkrämpfe und nachfolgende Epilepsie

In epidemiologischen Studien variiert das Epilepsierisiko nach Fieberkrämpfen in Abhängigkeit der Katamnesendauer sowie der Methodik der Datenerhebung zwischen 3 und 7%. Die kürzeste Katamnesendauer beträgt in den zitierten Studien sieben die längste 25 Jahre (Nelson & Ellenberg 1976; Nelson & Ellenberg 1978; Annegers et al. 1987; Verity & Golding 1991). In einer neueren prospektiven Untersuchung bei Kindern, die nach einem ersten FS in einer pädiatrischen Ambulanz vorgestellt worden sind, liegt das Risiko nach einem zweijährigen Follow-up sogar bei 6% (Berg & Shinnar 1996). In verschiedenen Studien können drei Prädiktoren für eine nachfolgende Epilepsie ermittelt und unabhängig voneinander bestätigt werden: familiäre Epilepsiebelastung, vorbestehende neurologische Defizite beziehungsweise psychomotorische Retardierung und komplizierte FS (Wallace 1977; Tsuboi & Endo 1977a; Nelson & Ellenberg 1978; Annegers et al. 1987; Tsuboi et al. 1991; Berg & Shinnar 1994; Maher & McLachlan 1995; Berg & Shinnar 1996; Hamati-Haddad & Abou-Khalil 1998). Unter Berücksichtigung dieser Risikofaktoren ergibt sich eine weitaus größere Streubreite des Epilepsierisikos. Sie reicht von 2,4% nach einfachen FS bis zu 49% bei Kindern, deren Anfälle alle drei klinischen Merkmale komplizierter FS aufweisen (Annegers et al. 1987). In einigen Untersuchungen werden auch rekurrierende FS sowie eine kurze Fieberepisode mit einem erhöhten Epilepsierisiko assoziiert (Nelson & Ellenberg 1978; Annegers et al. 1979; Tsuboi et al. 1991; Berg & Shinnar 1996).

In retrospektiven Untersuchungen an Epilepsiepatienten hat sich gezeigt, dass 10 bis 15% Fieberkrämpfe haben (Camfield et al. 1994; Hamati-Haddad & Abou-Khalil 1998). Das Auftreten von FS zeigt spezifische Assoziationen zu einzelnen Epilepsiesyndromen (Tab. 1). Patienten mit IGE weisen in ca. 11% FS in der Anamnese auf. Unter den fokalen Epilepsien sind vor allem Temporallappenepilepsien (TLE) mit FS assoziiert, wohingegen Patienten mit anderen fokalen Epilepsiesyndromen seltener FS haben.

Tab. 1
Häufigkeit von Fieberkrämpfen in Epilepsiesyndromen

Generalisierte Epilepsien

Idiopathisch

CAE (Childhood Absence Epilepsy)	20%	Loiseau 2002; Rocca et al. 1987
JME (Juvenile Myoclonic Epilepsy)	5-10%	Janz & Durner 1997; Thomas et al. 2002

Symptomatisch/ Kryptogen

Myoklonisch-astatische Epilepsie	11-28%	Guerrini et al. 2002; Kaminska et al. 1999
Lennox-Gastaut Syndrom	8%	Callenbach et al. 1998

Fokale Epilepsien

Idiopathisch

Rolando-Epilepsie	8%	Lerman 1997
Occipital childhood epilepsy	17%	Panayiotopoulos 2002

Symptomatisch

TLE (Temporal Lobe Epilepsy)	25%	Hamati-Haddad & Abou-Khalil 1998
Refraktäre TLE mit mesialer Sklerose	50-80%	Falconer 1974; Cendes et al. 1993; French et al. 1993; Mayanagi et al. 1996
Andere fokale Epilepsiesyndrome	6%	Hamati-Haddad & Abou-Khalil 1998

1.2.3 Epilepsie

An Epilepsie, definiert als sich unprovokiert wiederholende epileptische Anfälle, erkranken ca. 3% der Bevölkerung irgendwann in ihrem Leben. In den USA, Japan und den meisten europäischen Ländern findet man in Studien zur Inzidenz von Epilepsie, dass der prozentuale Anteil von generalisierten und fokalen Epilepsien jeweils ca. 50% beträgt (Tsuboi 1988; Hauser et al. 1993). Männer sind insgesamt häufiger betroffen, auch unter Berücksichtigung des höheren Risikos für symptomatische Epilepsien (Hauser et al. 1993). Insgesamt ist bei ca. zwei Drittel der Epilepsien keine Ätiologie ermittelbar. Diese Epilepsien werden als idiopathisch oder kryptogen klassifiziert (Hauser et al. 1993). Bei den idiopathischen Epilepsien wird eine vorwiegend genetische Ätiologie angenommen. Bei den kryptogenen

Epilepsien ist anamnestisch keine Ursache ermittelbar, eine symptomatische Genese wird jedoch aufgrund der Art des Epilepsiesyndroms angenommen (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy 1981, 1989). Ursachen einer als symptomatisch klassifizierten Epilepsie sind in erster Linie: ZNS-Infektionen, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Hirntumore, degenerative ZNS-Erkrankungen, ZNS-Malformationen, Fieberkrämpfe sowie der perinatale ZNS-Insult (Annegers et al. 1996).

1.3 Aktueller Stand der genetischen Forschung

1.3.1 Fieberkrämpfe

In Familien- und Zwillingsstudien ist demonstriert worden, dass der Einfluss genetischer Faktoren neben dem Einfluss exogener Faktoren, wie dem Fieber selbst, von großer Bedeutung in der Genese von Fieberkrämpfen ist. Verschiedene Vererbungsmodelle sind vorgeschlagen worden. Nach dem heutigen Stand der Forschung scheint in den meisten Fällen eine polygene Vererbung im Zusammenspiel mit Umweltfaktoren am wahrscheinlichsten (Rich et al. 1987; Berkovic & Scheffer 1998). Der in einigen großen Familien mit rekurrenten FS nachweisbare autosomal-dominante Erbgang ist deutlich seltener.

In diversen epidemiologischen Studien ist eine familiäre Häufung von Fieberkrämpfen nachgewiesen worden (Frantzen et al. 1970; Tsuboi 1977; Fukuyama et al. 1979; Hauser et al. 1985; Forsgren et al. 1990; Tsuboi & Endo 1991; Doose & Maurer 1997). In der Untersuchung von Tsuboi und Endo (1991) bei 1406 Kindern mit FS ist das Fieberkrampfisiko bei erstgradig Verwandten deutlich höher als bei zweit- und drittgradig Verwandten. Die Morbidität für FS stellte sich wie folgt dar: Geschwister 24,9%, Eltern 11,8%, Onkel 4,5%, Tanten 3,5%, Cousins 4,4%, Cousinen 3,8%. In der Untersuchung von Fukuyama et al. (1979) sind 19,9% der Geschwister von Kindern mit FS ebenfalls von FS betroffen, im Gegensatz zu einer gemessenen Fieberkrampfmorbidität von 2,9% in der Allgemeinbevölkerung. In beiden Studien ist eine hohe erbliche Komponente in der Genese von FS von 76 bis 77% berechnet worden.

In den zu diesem Thema durchgeführten Zwillingsstudien können signifikant höhere Konkordanzraten für monozygote Zwillinge (MZ) versus dizygote Zwillinge (DZ) bestimmt werden mit Konkordanzraten bei den MZ von 0,19 bis 0,68 und 0,06 bis 0,20 bei den DZ (Lennox-Buchthal 1971; Schiottz-Christensen 1972; Corey et al. 1991; Tsuboi & Endo 1991; Berkovic et al. 1998; Miller et al. 1999; Kjeldsen et al. 2002).

Rich et al. (1987) haben 467 Kernfamilien von Probanden mit FS mittels komplexer Segregationsanalyse untersucht. In dieser Studie ist versucht worden, über die Art des Vererbungsmusters in den einzelnen Familien den wahrscheinlichsten Erbgang zu bestimmen. Anhand ihrer Daten haben Rich et al. ein polygenes Modell mit hoher erblicher Komponente von $68\pm 7\%$ für Familien von Probanden mit singulären einfachen FS vorgeschlagen. In Familien von Probanden mit rekurrierenden FS ist eher ein mono- beziehungsweise oligogenes Modell mit nahezu dominantem Erbgang wahrscheinlich.

Der für einige große Familien mit FS beschriebene autosomal-dominante Erbgang mit zumeist inkompletter Penetranz dient der molekulargenetischen Forschung als Ansatzpunkt zur möglichen Identifizierung von verantwortlichen Genen für isoliert auftretende familiäre FS. In genetischen Assoziationsstudien werden mittlerweile fünf Genloci auf Chromosom 2, 5, 6, 8 und 19 vorgeschlagen, aber ein verantwortliches Gen ist bisher nicht gefunden worden (Johnson et al. 1998; Kugler et al. 1998; Peiffer et al. 1999; Nakayama et al. 2000; Nabbout et al. 2002). Die verschiedenen Genloci und die Tatsache, dass einige Familien mit autosomal-dominantem Erbgang keine Assoziation zu den berichteten Genloci oder intrafamiliär verschiedene Loci aufweisen, spiegeln die große genetische Heterogenität unter den autosomal-dominant vererbten FS wider (Kugler & Johnson 1998; Racacho et al. 2000; Baulac et al. 2004). Unter Berücksichtigung der klinischen Heterogenität und möglicher Überlappung mit dem bereits erwähnten GEFS⁺ wird die Thematik der familiären FS noch weitaus komplexer. In Familien mit Assoziation zu den Genloci *FEB1* (8q13-21), *FEB3* (2q23-24) und *FEB4* (5q14-15) haben viele Probanden auch afebrile Anfälle entwickelt, so dass eine Überlappung mit GEFS⁺ möglich ist (Wallace et al. 1996; Peiffer et al. 1999; Nakayama et al. 2000). Klinische Daten von Familien mit Assoziation zu *FEB2* (19q13.3) zeigen, dass diese Genveränderung mit komplexen FS verbunden zu sein scheint. Interessant ist, dass in den zwei berichteten großen Familien mit *FEB2* keine afebrilen Anfälle nach den komplexen FS aufgetreten sind (Johnson et al. 1998; Kugler et al. 1998). Der einzige mit isolierten einfachen FS assoziierte Genlocus ist *FEB5* (6q22-24). Hier ist das Auftreten von

afebrilen Anfällen durch ein langes Follow-up ebenfalls ausgeschlossen worden (Nabbout et al. 2002).

Fazit:

Die Ergebnisse von epidemiologischen und molekulargenetischen Untersuchungen weisen auf die große Bedeutung von genetischen Faktoren in der Genese von Fieberkrämpfen hin. Die Ergebnisse unterstreichen jedoch auch die große ätiologische, genotypische und phänotypische Heterogenität, welche die individuelle prognostische Einschätzung von FS und die Suche nach verantwortlichen Genveränderungen und Vererbungsmodellen schwierig gestaltet. Aktuell existieren wenige überzeugende molekulargenetische Ergebnisse zur familiären Form von isolierten FS. Hingegen ist die Suche nach verantwortlichen Genen zum familiären Epilepsiesyndrom GEFS⁺ weitaus erfolgreicher gewesen.

1.3.2 Generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus

Das autosomal-dominant vererbte Epilepsiesyndrom GEFS⁺ ist erstmalig von Scheffer und Berkovic (1997) beschrieben sowie von Singh et al. (1999) klassifiziert worden. Die phänotypische Penetranz wird mit 70 bis 80% angegeben. Die gemeinsame klinische Basis dieses genetisch und phänotypisch heterogenen Syndroms bildet das familiäre Auftreten von FS, FS⁺ und afebrilen, meist generalisierten Anfällen.

Der inter- und intrafamiliäre Phänotyp ist sehr variabel. FS können auftreten als klassische FS oder als FS⁺, häufig rekurrend. Im EEG sind oft diffuse spike-wave-Komplexe präsent. Photosensibilität kann zum Krankheitsbild gehören. Das Spektrum der afebrilen Anfälle umfasst generalisiert tonisch-klonische Anfälle, Absencen, atonische, tonische und myoklonische Anfälle. Generalisiert tonisch-klonische Anfälle stellen die häufigste Anfallsform dar. Absencen sind zumeist atypisch mit längerer Anfallsdauer und geringerer Frequenz als im Rahmen der CAE. Die JME ist im Rahmen von GEFS⁺ selten (Escayg et al. 2001; Wallace et al. 2001b). In vielen Fällen kommen verschiedene Anfallsformen nebeneinander vor, häufig als myoklonisch-astatische Epilepsie (Singh et al. 1999). Den afebrilen Anfällen gehen zumeist zeitnah FS beziehungsweise FS⁺ in der Kindheit und im frühen Jugendalter voraus. Dies wird als das typische Kontinuum von FS und afebrilen Anfällen bei GEFS⁺ bezeichnet. Die afebrilen Anfälle können aber auch nach einer anfallsfreien Episode auftreten. Die Prognose ist variabel. Die Anfälle können in der

Adoleszenz sistieren, können jedoch auch persistieren und sind zum Teil schwer therapierbar. Die schwerste Verlaufsform ist die schwere myoklonische Epilepsie der Kindheit (Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy = SMEI). Es wird neben der klassischen Kombination von generalisierten Anfällen in Kombination mit FS auch von fokalen Anfällen in Familien mit GEFS⁺ berichtet (Scheffer & Berkovic 1997; Baulac et al. 1999), die den Phänotyp dieses heterogenen Epilepsiesyndroms noch erweitern. Nomenklatorisch ist aufgrund des heterogenen Spektrums von epileptischen Anfallsformen in diesem Syndrom vorgeschlagen worden, die Erkrankung autosomal dominante Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus (autosomal dominant epilepsy with febrile seizures plus = ADEFS⁺) zu nennen (Ito et al. 2002).

Mittlerweile sind Mutationen in Natrium-Kanalgenen (*SCN1A*, *SCN1B*, *SCN2A*) und in dem Gen einer Untereinheit des ionotropen GABA_A Rezeptors (*GABRG2*) bei mehreren GEFS⁺-Familien als Erkrankungsursache identifiziert worden (Wallace et al. 1998; Baulac et al. 1999; Moulard et al. 1999; Escayg et al. 2000; Abou-Khalil et al. 2001; Baulac et al. 2001; Sugawara et al. 2001; Wallace et al. 2001a; Wallace et al. 2001b; Harkin et al. 2002; Ito et al. 2002; Kananura et al. 2002; Wallace et al. 2002; Audenaert et al. 2003; Cossette et al. 2003; Fujiwara et al. 2003; Marini et al. 2003).

Im Gegensatz zu anderen monogen vererbten Epilepsien, wie zum Beispiel die sehr seltene autosomal-dominant vererbte JME (Cossette et al. 2002), besteht im Spektrum von GEFS⁺ eine große Variabilität zwischen Phänotyp und Genotyp. Aus diesem Grund ist die Hypothese entwickelt worden, dass neben einem für die Erkrankung essentiellen Hauptgendefekt (major gene) Nebengendefekte (minor genes oder modifier genes) existieren, die zusammen mit exogenen Faktoren zu einer individuellen Modifizierung des Phänotyps beitragen (Baulac et al. 2004). Zur Beantwortung der Frage, ob es Assoziationen zwischen den einzelnen bisher bekannten Gendefekten für GEFS⁺ und einem speziellen Phänotyp gibt, vergleichen Baulac et al. (2004) eine Gruppe von 14 Familien mit dem Natriumkanal-Gendefekt *SCN1A* mit 4 Familien mit dem GABA_A-Rezeptor-Gendefekt *GABRG2*. FS sind in über 80% der Probanden beider Gruppen nachweisbar, FS⁺ sind häufiger mit *SCN1A* assoziiert (57% versus 13%). Isolierte FS sind häufiger in Familien mit *GABRG2* nachweisbar (46% versus 17%). Das Auftreten von afebrilen Anfällen ist in größerem Maße mit *SCN1A* verbunden (83% versus 54%). Generalisiert tonisch-klonische Anfälle sind in beiden Gruppen die Hauptanfallsform. In der Gruppe der Familien mit *GABRG2* wird ein familiäres Auftreten von Absence-Epilepsien deutlich. Es wird über zwei Familien berichtet, in denen eine Häufung

von Absence-Epilepsien mit atypischen Absencen und FS⁺ (Wallace et al. 2001a ; Marini et al. 2003) sowie typischen Absencen und klassischen FS (Kananura et al. 2002) beobachtet worden ist.

Fazit:

Ob spezifische Assoziationen zwischen dem Vorkommen von Fieberkrämpfen mit typischer Absence-Epilepsie und dem beschriebenen GABA_A-Rezeptordefekt auch neben GEFS⁺ bestehen, ist aktuell noch nicht zu beantworten und bedarf weiterer epidemiologischer und molekulargenetischer Untersuchungen. In einer Untersuchung an Familien mit gehäuftem Auftreten von klassischer IGE sind die bekannten Gendefekte für GEFS⁺ nicht nachweisbar gewesen (Marini et al. 2004).

1.3.2 Epilepsie

In der Genese vor allem idiopathischer Epilepsien spielen genetische Faktoren eine wichtige Rolle. Nur ein kleiner Teil dieser Epilepsien weist einen monogenen Vererbungsmodus auf (Annegers et al. 1996, Gourfinkel-An et al. 2004). Der weitaus größte Anteil genetisch bedingter Epilepsien ist auf das komplexe Zusammenspiel mehrerer genetischer Faktoren und den modifizierenden Einfluss von Umweltfaktoren zurückzuführen. Es wird unterschieden in idiopathisch generalisierte Epilepsien und fokale Epilepsien mit idiopathischer Ätiologie. Aufgrund der komplexen Vererbung, der phänotypischen, genotypischen sowie der intra- und interfamiliären Heterogenität der häufigen idiopathischen Epilepsien gestaltet sich die molekulargenetische Suche nach verantwortlichen Genveränderungen schwierig. Auf der Suche nach disponierenden Genveränderungen werden in den letzten Jahren immer wieder potentielle Genloci vorgeschlagen. Das Konzept der sogenannten „susceptibility genes“ besagt, dass Mutationen dieser Gene zu einer generellen Erregbarkeitssteigerung mit Neigung zu primär generalisierten Anfällen führen können. Haug et al. (2003) haben einen Chloridkanalgenedefekt (*CLCN2*) für IGE auf Chromosom 3q26 identifiziert. Interessant ist, dass in den drei Familien mit dem *CLCN2*-Genedefekt in jeder Familie eine unterschiedliche Mutation des betroffenen Gens nachgewiesen worden ist. In zwei Familien ist der Erbgang autosomal-dominant. In einer Familie sind nur Individuen einer Generation betroffen. Der Phänotyp ist in allen drei Familien unterschiedlich. In der ersten Familie ist JME das häufigste Epilepsiesyndrom, in der zweiten IGE mit TCS-A (Tonic Clonic Seizures on Awakening =

TCS-A) und in der dritten JAE. Weitere Genloci in verschiedenen Familien werden für Chromosom 8 (Zara et al. 1995; Fong et al. 1998; Durner et al. 1999), 2 (Sander et al. 2000), 3 (Zara et al. 1998; Sander et al. 2000), 6 (Durner et al. 1991; Liu et al. 1995; Serratosa et al. 1996; Sander et al. 1997; Pinto et al. 2004), 5 (Durner et al. 2001), 14 (Sander et al. 2000), 15 (Elmslie et al. 1997) und 18 (Durner et al. 2001) vorgeschlagen. Bisher ist jedoch keiner der genannten Loci in einer anderen Untersuchung bestätigt worden.

In diversen Familien- und Zwillingsstudien ist der Frage nachgegangen worden, ob und inwieweit genetische Faktoren in der Epileptogenese eine Rolle spielen. Dass dies vor allem für die idiopathischen Epilepsien zutrifft, ist nach dem heutigen Stand der Forschung unumstritten. Konkordanzraten bis 0,80 in MZ und bis 0,32 in DZ belegen eine genetische Ätiologie dieser Epilepsien (Lennox 1951; Inouye 1960; Corey et al. 1991; Sillanpaa et al. 1991; Berkovic et al. 1998; Miller et al. 1998; Miller et al. 1999; Kjeldsen et al. 2001; Kjeldsen et al. 2003; Kjeldsen et al. 2005). Die Konkordanzraten bei MZ und DZ sind höher für Epilepsien mit generalisierten Anfällen. Die Ergebnisse der Zwillingsuntersuchungen unterstreichen aber auch einen bedeutenden genetischen Effekt in der Genese von idiopathischen Epilepsien mit fokalen Anfällen (Berkovic et al. 1998; Kjeldsen et al. 2003).

In bevölkerungsbasierten Studien werden kumulative Inzidenzen für Epilepsie bis zum Alter von 25 Jahren von 1,1% (Hauser & Kurland 1975), bis zum Alter von 40 Jahren von 1,7% berechnet (Hauser & Kurland 1975). Das allgemeine Wiedererkrankungsrisiko für Nachkommen und Geschwister von epilepsiekranken Probanden ist ca. um den Faktor 2 bis 3 erhöht (Anderson et al. 1986). Die Inzidenzraten für Nachkommen werden in der Literatur mit 1,9 bis 4,6% beziffert (Tab. 2). Das Epilepsierisiko der Nachkommen zeigt eine Assoziation zu spezifischen Merkmalen der elterlichen Epilepsie. Es gilt, dass idiopathische Epilepsien ein höheres Vererbungspotential besitzen. Als weiterer Prädiktor für eine Epilepsie bei Verwandten von Epilepsiepatienten gilt ein früher Erkrankungsbeginn der Epilepsie des Probanden (Lennox 1951; Eisner et al. 1959; Annegers et al. 1982; Ottman et al. 1996; Bianchi et al. 2003). Das zuerst von Annegers et al. beschriebene und im Verlauf mehrfach bestätigte Phänomen der Mütterwendigkeit, welches ein höheres Epilepsierisiko der Nachkommen von Frauen mit Epilepsie beschreibt, wird weiterhin kontrovers diskutiert (Annegers et al. 1976; Ottman et al. 1988; Doose & Neubauer 2001; Marini et al. 2004). Ob Nachkommen von Eltern mit generalisierten Anfällen ein größeres Risiko als Nachkommen von Eltern mit fokalen Anfällen besitzen, ist ebenfalls noch nicht genau geklärt (Ottman et al.

1989; Ottman 2001). In einigen Studien werden jedoch für Nachkommen mit Belastung für generalisierte Anfälle leicht erhöhte kumulative Inzidenzen für Epilepsie berichtet (Eisner et al. 1959; Lennox 1960; Tsuboi & Endo 1977b).

Tab. 2
Häufigkeit einer Epilepsie bei den Nachkommen epilepsiekranker Eltern

Autoren	Eltern N	Nachkommen N	Epilepsie	
			n	%
Conrad (1937)	519	1568	70	4,5
Alström (1950)	897	339	10	3,0
Harvald (1951)	162	252	11	4,4
Lennox (1960)	4231	1237	34	2,7
Tsuboi und Endo (1977)	263	506	12	2,4
Annegers et al. (1978)	336	687	25	3,6
Janz und Scheffner (1980)	414	768	26	3,4
Beck-Mannagetta (1989)	427	840	39	4,6
Ottman et al. (1989)	-	1706	71	4,1
Bianchi et al. (2003)	-	-	-	1,9

1.3.3 Fieberkrämpfe und nachfolgende Epilepsie

Zu der Frage, welche Rolle Fieberkrämpfe in der Epileptogenese bei Kindern mit elterlicher Epilepsiebelastung spielen, sind nur wenige epidemiologische Daten verfügbar. In den Vorarbeiten zum retrospektiven Teil der eigenen Studie wird von Beck-Mannagetta (1987) eine Inzidenz für Fieberkrämpfe und nachfolgende Epilepsie (Febrile Seizures followed by non-febrile Seizures = FSS) von 26,3% errechnet. Verglichen mit einem Epilepsierisiko nach FS von 3 bis 7% in der Allgemeinbevölkerung ist das Risiko um den Faktor drei bis acht erhöht. Methodisch vergleichbare Untersuchungen zum Epilepsierisiko nach Fieberkrämpfen bei Kindern von epilepsiekranken Eltern wurden bisher nicht publiziert.

In Untersuchungen zum Epilepsierisiko nach Fieberkrämpfen für Kinder mit einem epilepsiekranken Verwandten ersten Grades werden Häufigkeiten von 17,3 bis 25% angegeben (Annegers et al. 1979; Berg & Shinnar 1996; Doose & Maurer 1997). Die Assoziation verschiedener Epilepsiesyndrome mit FS wurde bereits in Kapitel 1.2.2 beschrieben. Zur prognostischen und genetischen Relevanz des FS bei Kindern mit elterlicher Epilepsiebelastung bleiben hinsichtlich möglicher Assoziationen zu Merkmalen der elterlichen Epilepsie, dem familiären Vorkommen von FS und Epilepsie sowie der Bedeutung exogener Faktoren zur Zeit noch viele Fragen offen.

Fazit:

Die bisherigen epidemiologischen Ergebnisse zur Bedeutung genetischer Faktoren in der Genese der Epilepsien haben in der Vergangenheit geholfen, eine Klassifikation der Anfälle und Syndrome zu ermöglichen und im Verlauf zu präzisieren. Auf der Grundlage dieser Kenntnisse und der, relativ betrachtet, noch neuen Ergebnisse der Molekulargenetik gilt es, anhand vorhandener Daten und weiterer klinischer und epidemiologischer Studien Risikoprofile zu erstellen, welche die individuelle Beratung von betroffenen Familien ermöglicht. Die Identifizierung von spezifischen Phänotypen, die mit gehäuften familiären Auftreten von Epilepsie assoziiert sind, könnte der molekulargenetischen Forschung hilfreich sein, verantwortliche Genveränderungen zu finden.

1.4 Zielsetzung und Fragestellungen

In der vorliegenden Arbeit wurden potentielle Risikofaktoren in der Genese von Epilepsie bei Kindern epileptischer Eltern untersucht. Insbesondere wurde die genetische und prognostische Bedeutung von Fieberkrämpfen evaluiert. Ziel war es, das Wiedererkrankungsrisiko der Kinder auf der Grundlage der heterogenen elterlichen Anfallserkrankungen und exogener Einflüsse differenziert einzuschätzen.

Folgende Fragestellungen wurden untersucht:

1. Wie hoch ist die kumulative Inzidenz für FS, FSS und Epilepsie unter den Nachkommen epileptischer Eltern?
2. Welche endogenen oder exogenen Einflussfaktoren sind mit einem erhöhten Risiko für FS, FSS und Epilepsie assoziiert? Untersucht wurden folgende Einflussfaktoren:
 - 2a) Klinische Merkmale der Fieberkrämpfe: das Alter beim Auftreten des ersten FS, die Rezidivrate, die Kompliziertheit der FS.
 - 2b) Risiken in Schwangerschaft und Perinatalzeit
Als Schwangerschaftskomplikationen oder perinatale Risiken wurden definiert:
 - Schwangerschaftskomplikationen: Erkrankungen der Mutter in den drei Schwangerschaftsabschnitten, wie: Infektionen, Stoffwechsel- und Herz-Kreislaufkrankungen, Blutungen und Strahlenexposition.
 - Perinatale Risiken: Frühgeburtlichkeit, Hypotrophie beziehungsweise Hypertrophie des Neugeborenen in Abhängigkeit zum Gestationsalter, Asphyxie oder Neugeborenenkrämpfe.
 - 2c) Geschlecht und Epilepsiecharakteristika der Eltern
Folgende Charakteristika der Epilepsieerkrankung der Eltern wurden untersucht:
 - Geschlecht des epileptischen Elternteils
 - Manifestationsalter der Epilepsie
 - Ätiologie der Epilepsie
 - Art der Epilepsie

2d) Elterliche Anamnese für Fieberkrämpfe

Neben der Fieberkrampfanamnese der epilepsiegesunden und -kranken Elternteile wurden folgende Charakteristika der Epilepsie der Eltern mit FS analysiert:

- Geschlecht des epilepsiekranken Elternteils
- Manifestationsalter der Epilepsie
- Ätiologie der Epilepsie
- Art der Epilepsie

3. Können genetische Beziehungen zwischen Fieberkrämpfen und spezifischen Epilepsiesyndromen beziehungsweise -merkmalen dargestellt werden?