

2.0 STUDIENKOLLEKTIV UND METHODEN

2.1 Rekrutierung der Probanden

In einer longitudinal angelegten Kohortenstudie zum empirischen Wiedererkrankungsrisiko von Epilepsie bei Kindern epilepsiekranker Eltern wurden seit dem Jahr 1969 Familien rekrutiert, in denen ein Elternteil von einer chronischen Epilepsie betroffen war. Das aus dieser Untersuchung hervorgegangene Kollektiv, auf dessen anamnestischen und klinischen Daten die vorliegende Arbeit basiert, entstand in mehreren Schritten.

In den Jahren 1969 bis 1970 wurden alle an Epilepsie erkrankten Patienten der Anfallsambulanz der Neurologischen Klinik der Ruprecht Karl Universität Heidelberg, die sich im generationsfähigen Alter befanden und Kinder bis zum Alter von 16 Jahren hatten, aufgerufen, an einer longitudinal angelegten Familienuntersuchung teilzunehmen. In die Untersuchung sollten das epilepsiekranke Elternteil, der gesunde Partner und ihre Kinder eingeschlossen werden. Bei den Probanden handelte es sich nach epidemiologischen Gesichtspunkten weder um ein streng randomisiertes und kontrolliertes noch um ein hospitalisiertes Patientenkollektiv, sondern um eine „natürliche“ Auswahl von ambulant zu versorgenden Epilepsiepatienten im Einzugsgebiet einer Anfallsambulanz. Das Forschungsprojekt „Deszendenzuntersuchung bei Epilepsie“ wurde durch die Stiftung Volkswagenwerk unterstützt.

Seit 1973 wurde die Untersuchung in der neu gegründeten Epilepsieambulanz der Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin fortgeführt. Ab 1977 wurde das Forschungsvorhaben durch eine prospektive Untersuchung ergänzt („Bedingungen von Anfallsbereitschaft und Anfallsmanifestation bei Kindern epileptischer Eltern“, gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft seit Juni 1977). In Zusammenarbeit mit der klinisch-teratologischen Arbeitsgruppe des Sonderforschungsbereiches 29 „Embryonalpharmakologie“ der Universitätskinderklinik der Freien Universität Berlin wurden schwangere epilepsiekranke Frauen beziehungsweise schwangere Partnerinnen von epilepsiekranken Männern in die Studie eingeschlossen. Mit Hilfe der prospektiven Datenerhebung sollten zum einen besser interpretierbare Aussagen über den Einfluss des Schwangerschafts- und Geburtsverlaufs auf die Entwicklung des Kindes ermöglicht werden. Zum anderen sollte ein möglichst früher Beginn der klinischen und

elektroenzephalographischen Untersuchungen der Deszendenten Aufschluss über mögliche Korrelationen zwischen den EEG-Befunden als Ausdruck subklinischer Auffälligkeiten in der Hirnmaturation und den klinisch-anamnestischen Befunden geben. Familien, die den streng prospektiven Aufnahmekriterien nicht genügten und bei denen der Zeitplan der Follow-up-Untersuchungen Lücken aufwies, wurden im Rahmen der ursprünglichen retrospektiv angelegten Deszendentenuntersuchung weiterverfolgt.

Die Rekrutierung von Familien für die Gesamtstudie erfolgte bis zum Jahr 1989 (Abb. 1). Bis zum Jahre 1989 wurden insgesamt 690 Familien mit 1.199 Elternteilen und 1.214 Kindern im Rahmen der Studie untersucht. Klinische und elektroenzephalographische Untersuchungen wurden bis zum Jahr 1991 durchgeführt. Seit 1998 wurden die Nachuntersuchungen der Deszendenten in der Neurologischen Klinik der Charité, Campus Virchow-Klinikum, und in der Neurologischen Abteilung der Kinderklinik der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg weiterverfolgt.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

2.2.1 Gesamtstudie

Einschlusskriterien:

1. In die Studie wurden Familien mit Kindern eingeschlossen, in denen ein Elternteil von einer Epilepsie betroffen ist. Die Diagnose Epilepsie wurde gestellt, wenn mindestens zwei voneinander unabhängige, nicht provozierte epileptische Anfälle aufgetreten waren.
2. Im retrospektiven Teil der Untersuchung galt als Voraussetzung für den Studieneinschluss, dass mindestens ein Kind der Familie das 16. Lebensjahr noch nicht überschritten hatte.
3. Das Untersuchungsprotokoll für den prospektiven Studienabschnitt schrieb einen Beginn der Datenerhebung spätestens im dritten Trimenon der Schwangerschaft vor.

Ausschlusskriterien:

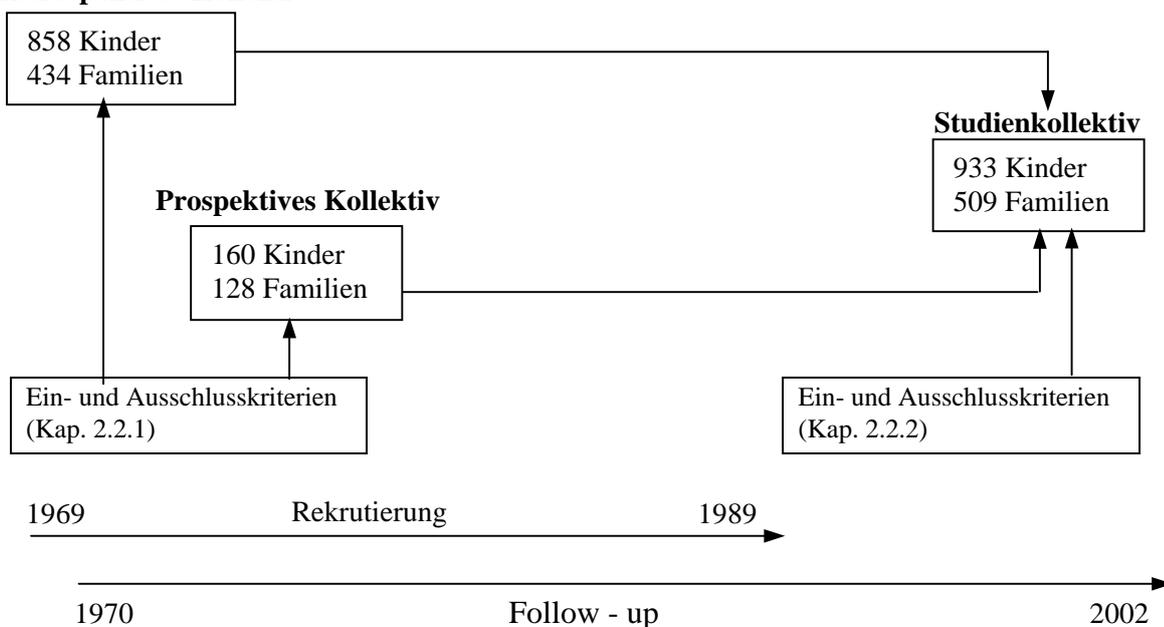
1. Familien, in denen das gesunde Elternteil nach dem Studieneinschluss ebenfalls an einer Epilepsie erkrankte, wurden von der Datenanalyse ausgeschlossen.
2. Familien, in denen nur die Kinder untersucht wurden, nicht jedoch das epilepsiekranke und das gesunde Elternteil, fanden in der Auswertung dieser Arbeit keine Berücksichtigung.

2.2.2 Vorliegende Untersuchung

In der Auswertung der vorliegenden Arbeit wurden nur Daten von Kindern berücksichtigt, die zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung mindestens sechs Jahre alt waren, also den Manifestationszeitraum für Fieberkrämpfe überschritten hatten. Von den Deszendenten mit einer kürzeren Katamnesendauer wurden diejenigen in die Datenanalyse miteinbezogen, welche bis zur letzten Datenerhebung febrile und/ oder afebrile Anfälle entwickelt hatten.

Abb. 1
Zusammensetzung des untersuchten Studienkollektivs

Retrospektives Kollektiv



2.3 Untersuchungsgang

Die Datenerhebung im Studienkollektiv umfasste eine ausführliche Anamnese, eine neurologisch-internistische und elektroenzephalographische Untersuchung. Alle Probanden aus dem Kollektiv der epilepsiekranken und epilepsiegesunden Elternteile wurden mindestens einmal zu ihrer Krankengeschichte befragt sowie klinisch und elektroenzephalographisch untersucht. Die klinischen, anamnestischen und elektroenzephalographischen Untersuchungen der Deszendenten sollten nach Möglichkeit kontinuierlich in ein- bis zweijährigen Abständen wiederholt werden. Bei Wiedervorstellung der Kinder wurde auch die Anfallsanamnese des erkrankten Elternteils aktualisiert.

Im Rahmen der 1998 begonnenen Nachuntersuchungen wurde versucht, alle Studienteilnehmer zu kontaktieren. Bei Probanden, bei denen eine Untersuchung in der Klinik nicht möglich war, wurde die Anamnese mittels persönlichem Telefoninterview aktualisiert. Deszendenten, bei denen der Verdacht auf eine Epilepsie geäußert wurde, wurden alle in der Klinik mittels EEG untersucht. Des Weiteren wurde bei diesen Probanden eine Anamnese und körperliche Untersuchung durch einen Epileptologen durchgeführt. Insgesamt wurden im Rahmen des Follow-up 204 Deszendenten persönlich anamnestisch befragt. Bei 151 Deszendenten wurden elektroenzephalographische Untersuchungen durchgeführt. Die untersuchten Deszendenten wurden ebenfalls zur Anfallsanamnese der in die Studie eingeschlossenen Geschwister sowie der Eltern befragt.

2.4 Untersuchungsmethoden

2.4.1 Klinische Untersuchung und Anamnese

Bei den Deszendenten wurde bei jeder Kontrolluntersuchung ein standardisierter internistisch-neurologischer Status erhoben, um pathologische Befunde und Abweichungen von der Altersperzentile zu erfassen. Die anamnestischen Daten wurden hinsichtlich des Auftretens von Anfällen (febrile und afebrile Anfälle, chronische Epilepsie und nicht epileptische Anfälle, wie zum Beispiel Migräne oder psychogene Anfälle), sonstiger Erkrankungen sowie der psychomotorischen Entwicklung aktualisiert.

2.4.2 Anfallsanamnese und Epilepsiediagnose

In der Gruppe der von Epilepsie betroffenen Elternteile und im Kollektiv der Deszendenten, bei denen Anfälle aufgetreten waren, wurde diesbezüglich eine ausführliche Anamnese erhoben. Die Charakterisierung der Anfälle wurde anhand von differenzierten klinisch-phänotypischen Angaben sowie den EEG-Befunden der Probanden vorgenommen. Wurde die Diagnose eines epileptischen Anfalls oder einer chronischen Epilepsie gestellt, so erfolgte die Klassifikation der Anfälle und Syndrome gemäß den Vorschlägen der Kommission für Terminologie und Klassifikation der Internationalen Liga gegen Epilepsie (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (ILAE) 1981, 1989). Die Ätiologie der Epilepsien wurde in idiopathisch (inklusive kryptogen) und symptomatisch unterteilt. Zur Erhöhung der Validität der Diagnosen wurde eine unabhängige Einschätzung durch einen Referenz-Epileptologen vorgenommen. Im Falle einer diskrepanten Einschätzung erfolgte eine Konsensdiagnose durch den beteiligten Referenz-Epileptologen und den jeweiligen betreuenden Arzt.

2.5 Datenerhebung

Die Erfassung der Daten erfolgte auf eigens für diese Studie konzipierten anonymisierten Verschlüsselungsbögen. Diese setzten sich zusammen aus:

- *einem Identifikations- und Anamnesebogen*, der für die Deszendentengeneration um zusätzliche Angaben zur Stellung in der Geschwisterreihe, zum Schwangerschafts- und Geburtsverlauf, zur psychomotorischen Entwicklung, zu Erkrankungen und zum aktuellen körperlichen und neurologischen Untersuchungsbefund erweitert war.
- *einem Anfallsbogen*, der das Alter bei Beginn der Epilepsie, den Jahrgang des letzten Anfalls, die Ätiologie der Epilepsie und die Art der Anfälle verschlüsselte. Des Weiteren konnten in diesem Bogen Angaben über das Auftreten von Neugeborenenkrämpfen, Fieberkrämpfen, Gelegenheitsanfällen, Migräne und nicht epileptischen Anfällen, wie zum Beispiel psychogene Anfälle, vermerkt werden. Fieberkrämpfe, die nach dem 5. Lebensjahr auftraten, sogenannte Fieberkrämpfe plus (FS+), wurden nicht standardisiert dokumentiert.

- *einem Familienbogen*, in dem Erkrankungen an Epilepsie, Fieberkrämpfen und nicht epileptischen Anfällen bei den Eltern, Geschwistern und Großeltern des Befragten ermittelt wurden.
- *einem kurzen spezifischen Anamnesebogen* zu afebrilen, febrilen und nicht epileptischen Anfällen. Dieser Bogen diente der telefonischen Datenerhebung in Fällen, in denen eine ausführliche Untersuchung in der Klinik nicht möglich war.

Im Rahmen der 1998 begonnenen Nachuntersuchung wurden die bis zu diesem Zeitpunkt registrierten Daten in ein Datenbanksystem (Access 97) überführt.

2.5 Beschreibung des Studienkollektivs

Unter Berücksichtigung der unter 2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien ergab sich für die vorliegende Arbeit ein Untersuchungskollektiv bestehend aus 509 Familien mit je einem epilepsiekranken Elternteil und deren insgesamt 933 Kindern.

2.6.1 Das Kollektiv der epilepsiekranken Eltern

Das aus 509 Patienten mit Epilepsie bestehende Probandenkollektiv umfasste 201 (39,5%) Väter und 308 (60,5%) Mütter. In den Familien der erkrankten Männer wurden rechnerisch zwei, in denen der Frauen 1,7 Kinder untersucht. Pro Familie wurden im Durchschnitt 1,8 Kinder in die Studie aufgenommen (Extremwerte: eins bis acht). Nicht in allen Familien wurden komplette Geschwisterreihen untersucht.

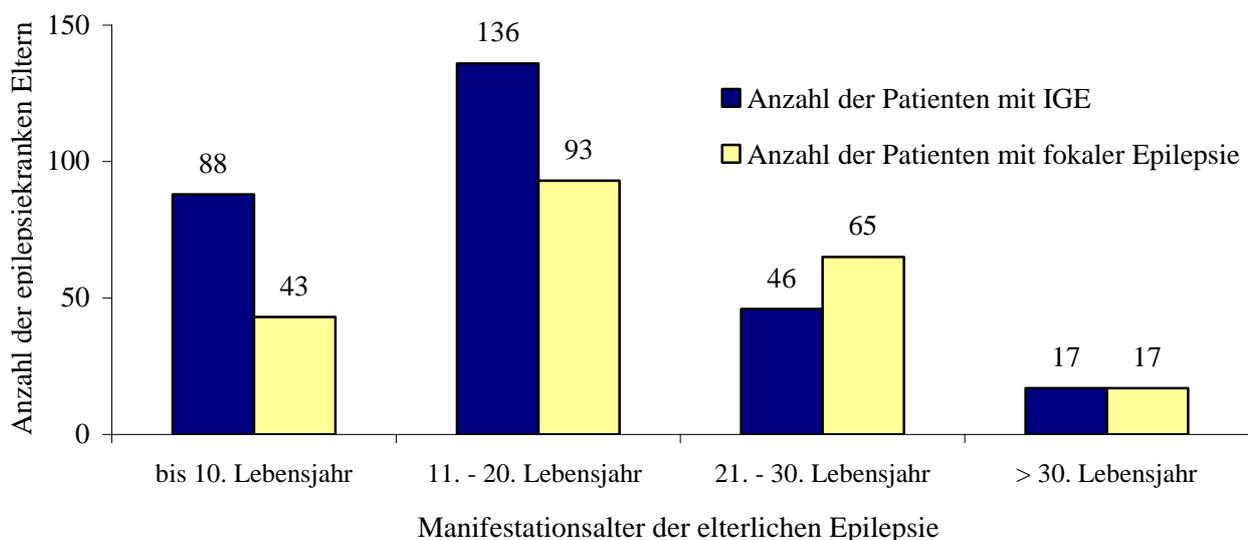
Betrachtet man die Charakteristika der elterlichen Epilepsie, so ergab sich hinsichtlich der Ätiologie der Erkrankung folgende Aufteilung: unter den 509 betroffenen Elternteilen waren 434 (85,2%, 266 Frauen und 168 Männer) an einer als idiopathisch (beziehungsweise kryptogen) klassifizierten und 73 (14,8%, 40 Frauen und 33 Männer) an einer symptomatischen Epilepsie erkrankt.

Die Verschlüsselung der Daten nach der Art der Epilepsie erlaubte eine Einteilung in idiopathisch generalisierte Epilepsien (IGE) und fokale Epilepsien. Von den 509 epilepsiekranken Eltern waren insgesamt 288 (56,6%) an einer IGE erkrankt, 110 von 201 Männern (54,7%) und 178 von 308 Frauen (58,0%). Fokale Epilepsien traten bei 219 (43,0%) der Probanden auf, dabei handelte es sich um 91 von 201 Männern (45,3%) und 128 von 308 Frauen (41,6%). Unklassifiziert blieben die Anfälle bei 2 Frauen (0,4%).

Das Kollektiv der erkrankten Elternteile ließ sich weiterhin beschreiben durch das Alter bei Manifestation ihrer Epilepsie. Unter den Epilepsiesyndromen mit früher Manifestation dominierten IGE, unter den später manifestierten Syndromen waren fokale Epilepsien häufiger (Abb. 1).

Insgesamt waren 360 der Probanden (70,7%) bis zum einschließlich 20. Lebensjahr erkrankt. Bei 147 Eltern (28,9%) manifestierte sich die Epilepsie nach dem 20. Lebensjahr und bei zwei (0,4%) Elternteilen konnten keine Angaben zum Erkrankungsalter ermittelt werden. Bei 125 von 201 der erkrankten Väter (62,2%) und bei 235 der 308 Mütter (76,3%) manifestierte sich die Epilepsie bis zum 20. Lebensjahr. Unter den Epilepsien mit Manifestation nach dem 20. Lebensjahr waren 37,8% der Männer (76 Probanden) und 23,1% der Frauen (71 Probanden) zu finden.

Abb. 1
Manifestationsalter und Art der Epilepsie des epilepsiekranken Elternteils (N = 509 epilepsiekranken Eltern)



2.6.2 Das Kollektiv der Deszendenten

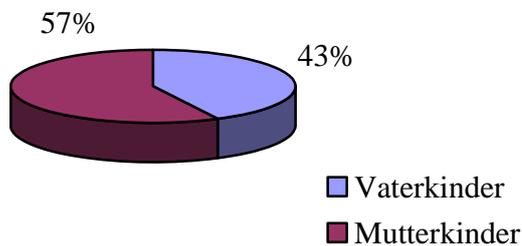
In die Auswertung dieser Untersuchung gingen die Daten von 933 Kindern epilepsiekranker Eltern ein, 486 Söhne (52,1%) und 447 Töchter (47,9%). Im Rahmen der retrospektiven Studie (R-Kollektiv) wurden 784 Kinder (415 Söhne und 369 Töchter) longitudinal verfolgt und in der prospektiven Untersuchung (P-Kollektiv) 149 Kinder (71 Söhne und 78 Töchter).

Von den Deszendenten des retrospektiven Studienabschnittes wurden insgesamt 2268mal klinische und anamnestische Daten erhoben. Im Mittel wurden die Kinder also 2,9mal untersucht. Die Kinder der prospektiven Untersuchung sind insgesamt 954mal klinisch untersucht und anamnestisch befragt worden, das sind im Mittel 6,4 Untersuchungen pro Kind.

Der Medianwert des Alters zum Zeitpunkt der letzten klinisch anamnestischen Datenerhebung lag im Gesamtkollektiv der Kinder bei 16 Jahren, im R-Kollektiv bei 17 Jahren und im P-Kollektiv bei 13 Jahren. Dabei verteilten sich die Werte zwischen einem Minimalwert von 2 Jahren und einem Maximalwert von 45 Jahren bei der retrospektiv untersuchten Gruppe und Extremwerten von 3 bis 24 Jahren im prospektiv verfolgten Kollektiv der Deszendenten. Insgesamt waren 34,1% der Kinder zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung mindestens 20 Jahre, 61,0% mindestens 15 Jahre, 86,0% mindestens zehn Jahre und 99,6% waren mindestens sechs Jahre alt. Vier Kinder aus der Gruppe der Deszendenten mit febrilen und/oder afebrilen Anfällen hatten zum Zeitpunkt der letzten Datenerfassung das sechste Lebensjahr noch nicht erreicht.

Das Deszendentenkollektiv ließ sich weiterhin durch das Geschlecht des an Epilepsie erkrankten Elternteils beschreiben. Insgesamt waren Daten von 397 Kindern epilepsiekranker Väter und von 536 Kindern von Müttern mit Epilepsie in der Auswertung berücksichtigt (Abb. 3).

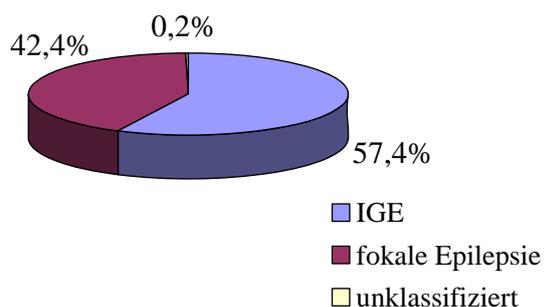
Abb. 3: Geschlecht des epilepsiekranken Elternteils im Deszendentenkollektiv
(N = 933 Deszendenten)



Bezüglich der Ätiologie der elterlichen Epilepsie teilte sich das Kollektiv der Deszendenten prozentual in eine Gruppe von 86,2% Nachkommen von Eltern mit einer idiopathischen (beziehungsweise kryptogenen) und 13,6% Kinder von Eltern mit einer symptomatischen Epilepsie. Bei zwei Kindern war die Ätiologie der elterlichen Epilepsie nicht klassifiziert. Unter den Kindern mit elterlich idiopathischer Ätiologie waren 58,6% Mutterkinder versus 41,4% Vaterkinder, mit symptomatischer Epilepsie 49,6% Mutterkinder versus 50,4% Vaterkinder.

Hinsichtlich der elterlichen Epilepsiesyndrome stellte sich die Verteilung in der Gruppe der Deszendenten wie folgt dar: unter den Nachkommen stammten 535 der Kinder von Eltern mit IGE, 396 der Kinder von Probanden mit fokalen Epilepsien und bei 2 der Deszendenten war die Anfallsform des Elternteils unklassifiziert (Abb. 4). Die Nachkommen von Eltern mit IGE setzten sich zusammen aus 59,3% Mutterkindern und 40,7% Vaterkindern, die Kinder mit fokaler Epilepsie der Eltern aus 54,8% Mutterkindern und 45,2% Vaterkindern (Tab. 3).

Abb. 4: Art der elterlichen Epilepsie im Deszendentenkollektiv
(N = 933 Deszendenten)



Die in die Datenanalyse einbezogenen Familien hatten bis zu acht Nachkommen in der Untersuchung. Bezüglich der Parität ließ sich die Gruppe der Deszendenten in 455 Erstgeborene (48,8%), 281 Zweitgeborene (30,1%), 122 Drittgeborene (13,1%) und 53 Viertgeborene (5,7%) aufgliedern, Fünft- bis Achtgeborene fanden sich unter 2,2% der Kinder (22 Deszendenten). Die hier beschriebene Stellung in der Geburtenreihe entspricht nicht exakt der Definition von Parität. Für die Bestimmung der Parität hätten Aborte, Totgeburten und in der Säuglingszeit bis zum Eintritt in die Studie früh verstorbene Lebendgeborene mitgezählt werden müssen.

Tab. 3
Geschlecht und Art des elterlichen Epilepsiesyndroms (N = 933 Deszendenten)

		Deszendenten N	Mutterkinder		Vaterkinder	
			Söhne n (%)	Töchter n (%)	Söhne n (%)	Töchter n (%)
Elterliches Epilepsiesyndrom						
IGE:	CAE	109	48 (44,0)	35 (32,1)	13 (11,9)	13 (11,9)
	JAE	88	31 (35,2)	25 (28,4)	10 (11,4)	22 (25,0)
	JME	128	35 (27,3)	39 (30,5)	29 (22,7)	25 (19,5)
	IGE-TCS	207	48 (23,2)	54 (26,1)	58 (28,0)	47 (22,7)
	andere	3	1 (33,3)	1 (33,3)	-	1 (33,3)
FE:	einfach fokal	123	36 (29,3)	33 (26,8)	24 (19,5)	30 (24,4)
	komplex-fokal	273	86 (31,5)	62 (22,7)	65 (23,8)	60 (22,0)
unklassifiziert		2	2 (100)	-	-	-

FE = fokale Epilepsie, IGE-TCS = Idiopathic Generalized Epilepsy with Tonic Clonic Seizures,
CAE = Childhood Absence Epilepsy, JAE = Juvenile Absence Epilepsy, JME = Juvenile Myoclonic Epilepsy

2.7 Angewandte statistische Verfahren

Die statistische Auswertung der Arbeit wurde mit Hilfe des Programmes SPSS (Statistical Package for Social Science) durchgeführt. Der Vergleich relativer Häufigkeiten erfolgte mittels χ^2 -Test und dem exakten Test nach Fisher. Ein p-Wert $<0,05$ galt als statistisch signifikant. Zur Abschätzung des Risikos für Fieberkrämpfe und Epilepsie der Nachkommen in Abhängigkeit zu potentiellen Prädiktoren wurde das relative Risiko (RR) und das 95%ige Konfidenzintervall (95% KI) bestimmt. Unterschiede in der Altersverteilung wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben berechnet.