

## **4.0 DISKUSSION**

Die Ergebnisse epidemiologischer und molekulargenetischer Studien deuten daraufhin, dass der Genese der meisten Epilepsien ein komplexes Zusammenspiel genetischer und exogener Faktoren zugrunde liegt. Die vorwiegend genetisch determinierten Epilepsien, insbesondere die idiopathisch generalisierten Epilepsien, sind durch große Variabilität zwischen Genotyp und Phänotyp geprägt. Ziel der vorliegenden Studie war es, anhand von exogenen Faktoren und elterlichen Epilepsiemerkmalen das Risiko von Kindern epilepsiekranker Eltern differenziert einzuschätzen. Insbesondere sollte beurteilt werden, welche genetische und prognostische Bedeutung Fieberkrämpfe in der Epileptogenese bei Kindern epilepsiekranker Eltern haben.

### **4.1 Studienkollektiv und Methoden**

Die vorliegende Untersuchung basierte auf einer Kohortenstudie, die, wie in Kapitel 2.1 beschrieben, in mehreren Schritten durchgeführt wurde. Über einen Zeitraum von 20 Jahren wurden Probanden rekrutiert. Die longitudinale Datenerhebung umfasste elektroenzephalographische und klinische Untersuchungen sowie eine ausführliche Anamnese. Die große Fallzahl und die longitudinale Datenerhebung ermöglichten differenzierte Aussagen über das Erkrankungsrisiko von Kindern epilepsiekranker Eltern für epileptische Anfalls-erkrankungen. In der Literatur gibt es wenig methodisch vergleichbare Daten zum Epilepsierisiko von Kindern epilepsiekranker Eltern. In vergleichbaren Studien sind die Daten zudem meist mittels Telefoninterview beziehungsweise mittels Krankenakten sowie ausschließlich retrospektiv erhoben worden. Methodisch vergleichbare Studien zur epilepsieprognostischen Bedeutung von Fieberkrämpfen bei Kindern epilepsiekranker Eltern in Abhängigkeit von der Art der elterlichen Epilepsie sind bis auf die vorläufigen Auswertungen der eigenen Studie (Beck-Mannagetta 1987) bisher nicht publiziert worden.

Die vorliegende Arbeit erfüllt keine idealen Anforderungen an eine epidemiologische Studie. Die Kohorte basierte auf einer natürlichen Auswahl von Patienten einer Anfallsambulanz im gebärfähigen Alter, deren Partnern sowie Kindern. Ungleichverteilungen im Kollektiv der

epileptischen Eltern hinsichtlich Geschlecht und Art der Epilepsien sowie methodische Bias-Faktoren wurden bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt.

## 4.2 Häufigkeit von Fieberkrämpfen

Die kumulative 6-Jahres-Inzidenz für Fieberkrämpfe lag im Gesamtkollektiv der Nachkommen epileptischer Eltern in dieser Untersuchung bei 5,6%. Im Vergleich mit dem in epidemiologischen Studien in Europa und Nordamerika ermittelten Inzidenzen für FS von 2 bis 5% (Schuman & Miller 1966; Van der Berg & Yerushalmy 1969; Ross et al. 1980; Verity et al. 1985; Offringa et al. 1991) waren die Nachkommen epileptischer Eltern somit etwas häufiger betroffen. Unter Berücksichtigung methodischer und sozio-ökonomischer Unterschiede lässt sich die Streubreite weltweit ermittelter Inzidenzen und die Höhe, der von uns ermittelten Häufigkeit, besser einordnen. Die für Japan und die Marianna-Inseln bezifferten höheren Raten an FS von 9,0 bis 15,0% werden nicht auf genetische Unterschiede zurückgeführt, sondern vor allem durch differente sozio-ökonomische Bedingungen erklärt (Stanhope et al. 1972; Tsuboi 1984). Für die Marianna-Inseln, als Teil eines Entwicklungslandes, wird zum einen ein häufigeres Vorkommen von unbehandelten fieberhaften Erkrankungen mit prolongiertem Fieber in der Kindheit verantwortlich gemacht. In Ländern wie Japan und Polynesien wird auf der anderen Seite eine größere räumliche Enge im familiären Zusammenleben als mögliche Erklärung angesehen, Fieberkrämpfe eher zu bemerken. Höhere Raten an Fieberkrämpfen werden außerdem in Studien, die auf Klinikpatienten basieren, ermittelt (Hauser 1981).

In Studien zum Erkrankungsrisiko epileptischer Anfallserkrankungen bei Nachkommen epileptischer Eltern werden Häufigkeiten für Fieberkrämpfe von 2,2 bis 8,3% angegeben (Annegers et al. 1976; Tsuboi & Endo 1977b; Tsuboi & Okada 1985). In der Voruntersuchung des retrospektiven Abschnittes der vorliegenden Untersuchung wird eine kumulative Inzidenz für FS von 4,5% ermittelt (Beck-Mannagetta 1987). Unter Berücksichtigung regionaler Unterschiede ist das Risiko für FS durch die elterliche Epilepsie gegenüber der Allgemeinbevölkerung nicht erhöht. In der vorliegenden Arbeit lag die kumulative 6-Jahres-Inzidenz für Fieberkrämpfe mit 5,6% leicht über den Erwartungswerten für die Allgemeinbevölkerung und für Nachkommen epileptischer Eltern in Europa und

Nordamerika, unter Ausschluss der allgemein höheren Inzidenzraten in Japan. Es wurden Häufigkeiten von mittlerweile 5,1% im retrospektiven versus 8,1% im prospektiven Untersuchungsabschnitt festgestellt. Ein Einfluss der prospektiven Datenerhebung auf die höhere Inzidenzrate liegt nahe. Sämtliche zitierten Studien zur Morbidität für epileptische Anfälle bei Nachkommen von Epilepsiepatienten wurden mittels retrospektiver Datenerfassung durchgeführt.

Neben einem Einfluss der Methodik auf die gemessenen Inzidenzraten ist eine Selektion des Untersuchungskollektivs zu berücksichtigen. Die epilepsiekranken Eltern wiesen in unserer Untersuchung in 7,3% der Fälle FS in der Anamnese auf. Familiäre Belastung mit FS war ein Prädiktor für Fieberkrämpfe, so dass die leicht erhöhte kumulative Inzidenz unter den Eltern ein häufigeres Vorkommen von Fieberkrämpfen bei den Nachkommen mit erklären könnte.

Insgesamt bestätigten unsere Ergebnisse das Fazit der zitierten Studien (Annegers et al. 1976; Tsuboi & Endo 1977b; Tsuboi & Okada 1985; Beck-Mannagetta 1987): das Risiko für FS wird durch eine elterliche Epilepsie gegenüber der Allgemeinbevölkerung generell nicht erhöht.

### **4.3 Genetik der Fieberkrämpfe**

Genetische Faktoren spielen eine bedeutende Rolle in der Genese von Fieberkrämpfen. Eine familiäre Belastung mit FS ist in diversen epidemiologischen Studien als Risikofaktor für das Auftreten von FS identifiziert worden (Kugler & Johnson 1998). Dieser Prädiktor konnte anhand unserer Daten eindeutig bestätigt werden. In den wenigen Studien, welche als Zielgruppe speziell Nachkommen von Eltern mit Fieberkrämpfen untersucht haben, wird die Fieberkrampfmorbidität der Nachkommen mit 8,0 bis 10,0% angegeben (Hauser et al. 1985; Doose & Maurer 1997). In unserer Untersuchung lag die kumulative 6-Jahres-Inzidenz bei den Kindern mit elterlicher Belastung für FS bei 16,2%. Das FS-Risiko zeigte sich gegenüber Nachkommen ohne elterliche Fieberkrampfanamnese um den Faktor 3,5 erhöht und war damit 1,5 bis 2mal so hoch wie in den genannten Untersuchungen (Hauser et al. 1985; Doose & Maurer 1997). Das Fieberkrampfisiko unter den Nachkommen von Eltern mit Fieberkrämpfen und nachfolgender Epilepsie gegenüber den Kindern von Eltern mit

ausschließlich febrilen Anfällen war in der vorliegenden Arbeit nur geringfügig erhöht. Die Rate an FS im Kollektiv der epilepsiegesunden Elternteile war mit 0,4% auffallend niedrig. Eine mögliche Erklärung für die geringe Häufigkeit von Fieberkrämpfen unter den epilepsiegesunden Eltern könnte ein „assortative mating“ sein. Das Phänomen des „assortative mating“ beschreibt eine nicht randomisierte sondern durch den Phänotyp der Individuen beeinflusste Partnerwahl. In diesem speziellen Beispiel besagt das Phänomen, dass Patienten, die an einer chronischen Krankheit wie Epilepsie leiden, vermehrt Partner wählen, die von diesem oder einem ähnlichen Leiden nicht betroffen sind. Doose und Maurer (1997) errechneten in ihrer Untersuchung für Kinder von Eltern mit Doppelbelastung eines Elternteils für FS und Epilepsie eine kumulative Inzidenz für FS von 22,0% unter den Nachkommen versus 10,0% bei den Nachkommen mit ausschließlicher FS-Anamnese der Eltern. Auch in ihrer Untersuchung erweist sich die elterliche Doppelbelastung für FS und Epilepsie jedoch nicht als statistisch signifikanter Risikofaktor. Die etwas größere Häufigkeit für FS bei Kindern mit elterlicher Doppelbelastung für FS und Epilepsie lässt aber darauf schließen, dass die elterliche Epilepsieerkrankung möglicherweise doch einen Einfluss auf die FS-Morbidität der Nachkommen haben könnte.

#### **4.4 Art der elterlichen Epilepsie – Risikofaktor für Fieberkrämpfe?**

Unter Berücksichtigung der ausgeprägten phänotypischen und ätiologischen Heterogenität von Fieberkrämpfen und Epilepsie stellte sich die Frage, ob neben einer familiären Disposition zu FS nicht auch spezifische Epilepsiemerkmale beziehungsweise -Syndrome zu einem erhöhten Risiko für FS in der Nachkommengeneration disponieren.

Das Epilepsiesyndrom beziehungsweise Merkmale der elterlichen Epilepsie waren von großer Bedeutung für die Fieberkrampfmorbidität in der Nachkommengeneration. In der vorliegenden Arbeit konnte dargestellt werden, dass Nachkommen von Eltern mit früher Epilepsiemanifestation und idiopathisch generalisierter Epilepsie, vor allem Absence-Epilepsie, signifikant häufiger FS entwickelten. Die Ätiologie der elterlichen Epilepsie zeigte hingegen keinen Einfluss auf die Fieberkrampfmorbidität der Probanden.

In unserer Untersuchung entwickelten 7,3% der Nachkommen von Eltern mit IGE FS oder FSS. Das Risiko für Fieberkrämpfe war gegenüber den Kindern von Eltern mit fokaler Epilepsie um den Faktor zwei erhöht. Unter den epilepsiekranken Eltern hatten Eltern mit fokalen Epilepsiesyndromen häufiger selbst Fieberkrämpfe. Der Prädiktor elterliche Belastung für Fieberkrämpfe zeigte jedoch hinsichtlich des Fieberkrampftrisikos der Nachkommen eindeutige Assoziation zu IGE der Eltern. Kinder von Eltern mit IGE und FS hatten gegenüber den Nachkommen mit elterlich fokaler Epilepsie und FS ein fast sechsfach erhöhtes Risiko, selbst Fieberkrämpfe zu entwickeln. Insgesamt entwickelte fast ein Drittel (31,0%) der Nachkommen von Eltern mit IGE und FS selbst Fieberkrämpfe. Eine genetische Disposition zu Fieberkrämpfen bei den Nachkommen von Eltern mit IGE wurde somit deutlich. Fieberkrämpfe bei Eltern mit fokaler Epilepsie waren häufig, schienen aber keine genetische Bedeutung für FS in der Nachkommengeneration zu besitzen. Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit Literaturangaben, dass Fieberkrämpfe bei Verwandten von IGE-Patienten häufig auftreten. In einer italienischen Studie haben 25% der anfallskranken Verwandten von IGE-Patienten isolierte Fieberkrämpfe (Italian League Against Epilepsy Genetic Collaborative Group 1993). In einer Untersuchung an 55 IGE-Multiplexfamilien wird ebenfalls ein häufiges Auftreten von FS unter den Verwandten der Probanden mit IGE beobachtet, 16,4% der Verwandten ersten Grades weisen FS in der Anamnese auf. Im Gegensatz zur eigenen Untersuchung zeigt das Auftreten von FS in dieser Studie jedoch keine Assoziation zu einem speziellen IGE-Syndrom (Marini et al. 2004).

Es existieren wenige Literaturangaben zum Einfluss von Merkmalen der elterlichen Epilepsie auf das Fieberkrampftrisiko der Nachkommen. Die Ergebnisse der Voruntersuchung von Beck-Managetta (1987) konnten im Rahmen des weiteren Follow-up dieser Studie und unter Berücksichtigung des prospektiven Kollektivs bestätigt werden: Nachkommen von Eltern mit früher Epilepsiemanifestation, IGE und im besonderen Absence-Epilepsien erkrankten häufiger an FS. Ein Einfluss der Ätiologie der elterlichen Epilepsie war, wie auch in der Voruntersuchung, nicht nachweisbar.

Die Charakteristika der elterlichen Epilepsie: Manifestationsalter, Art der Anfälle und Ätiologie, sind in der Definition von Epilepsiesyndromen miteinander verknüpft und können somit nicht völlig unabhängig voneinander beurteilt werden. Bei der Interpretation der Studien zum FS-Risiko von Kindern epilepsiekranker Eltern war deshalb eine mögliche prozentuale Ungleichverteilung von Epilepsiesyndromen im Elternkollektiv zu

berücksichtigen. In der vorliegenden Untersuchung wiesen 57,3% der Nachkommen mit FS eine elterliche Belastung mit IGE auf, in der Arbeit von Tsuboi und Endo (1977b) 44,6%. In der von Annegers et al. (1976) untersuchten Rochester-Population ist der prozentuale Anteil mit 37,1% deutlich geringer. Des weiteren weisen in den Untersuchungen von Tsuboi und Endo (1977b) sowie Annegers et al. (1976) gegenüber der eigenen Untersuchung prozentual mehr Eltern eine Spätepilepsie (Manifestation nach dem 20. Lebensjahr) auf. In der Arbeit von Tsuboi und Endo (1977b) kann eine Beziehung zwischen früher Epilepsiemanifestation der Eltern und erhöhtem FS-Risiko der Nachkommen statistisch signifikant nachgewiesen werden, in der von Annegers untersuchten Rochester-Population jedoch nicht. Tsuboi und Endo (1977b) bestätigen in ihrer Arbeit ein häufigeres Erkranken an Fieberkrämpfen bei Nachkommen von Eltern mit IGE-Syndromen. Eine Assoziation zu elterlicher Absence-Epilepsie ist anhand ihrer Daten nicht nachweisbar. Der Anteil von Kindern mit elterlichen Absence-Epilepsien unter den Nachkommen mit IGE ist jedoch mit 11,0% gegenüber 36,8% in der eigenen Untersuchung deutlich geringer. Unter den Kindern von Eltern mit IGE haben, wie in der eigenen Arbeit, Nachkommen von Eltern mit JME das geringste Risiko für Fieberkrämpfe. In der Untersuchung von Annegers et al. (1976), in der nur weibliche Probanden vertreten sind, wird eine deutlich geringere Fieberkrampfmorbidität von nur 0,8% bei Kindern von Müttern mit generalisierter Epilepsie berichtet.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit legen nahe, dass insbesondere IGE-Syndrome des Kindes- und frühen Jugendalters, wie Absence-Epilepsien, die selbst bereits früh in Form von Fieberkrämpfen manifest werden, mit einer genetisch determinierten gesteigerten Anfallsbereitschaft für febrile Anfälle einhergehen. In der Rochester-Studie ist der Anteil an IGE-Erkrankungen mit Manifestation in Kindheit und früher Jugend im Vergleich zu den anderen Studien, vor allem der eigenen Untersuchung, deutlich geringer. Diese Ungleichverteilung erklärt möglicherweise die geringe Fieberkrampfmorbidität unter den Nachkommen von Müttern mit IGE und den nicht nachweisbaren Einfluss einer frühen elterlichen Epilepsiemanifestation in der Rochester-Population. Angaben über die Fieberkrampfanamnese in Abhängigkeit zum Epilepsiesyndrom der Eltern wurden in den zitierten Studien nicht gemacht. In Studien an IGE-Multiplexfamilien ist anhand von intrafamiliären Konkordanzraten für Anfallstyp und Syndrom gezeigt worden, dass JAE und CAE eher eine gemeinsame genetische Basis besitzen und die JME zu den Absence-Epilepsien genetisch different zu sein scheint (Winawer et al. 2003; Marini et al. 2004). Die Assoziation von FS und Absence-Epilepsien und das seltene Vorkommen von FS bei den

Nachkommen von Eltern mit JME in der vorliegenden Studie ist möglicherweise ein weiterer Hinweis für unterschiedliche genetische Grundlagen der beiden Gruppen von IGE-Syndromen.

Fieberkrämpfe bei Nachkommen von Eltern mit fokaler Epilepsie kamen in der vorliegenden Arbeit und den genannten Untersuchungen in vergleichbarer Häufigkeit vor. Bemerkenswert ist die geringe Rate an Fieberkrämpfen bei den Nachkommen von Eltern mit Epilepsien mit komplex-fokalen Anfällen. In der Untersuchung von Tsuboi (1986) ist der Anteil mit 7,1% noch am höchsten jedoch auch dort geringer als bei Nachkommen von Eltern mit IGE. Die in epidemiologischen Studien nachgewiesene und kontrovers diskutierte Assoziation von FS und nachfolgender Temporallappenepilepsie (Hamati-Haddad & Abou-Khalil 1998) scheint keine genetischen Auswirkungen auf das Vorkommen von Fieberkrämpfen in der Nachkommengeneration zu haben. In der vorliegenden Arbeit war das Auftreten von FS bei den Nachkommen von Eltern mit Epilepsien mit komplex-fokalen Anfällen mit 2,9% nur etwa halb so hoch wie im Gesamtkollektiv der Nachkommen (5,6%).

#### **4.5 Epilepsieprognose nach Fieberkrämpfen**

Fieberkrämpfe haben im Allgemeinen eine gute Prognose (Knudsen 2000). Das Epilepsierisiko nach FS beträgt in der Allgemeinbevölkerung 3 bis 7%. In verschiedenen epidemiologischen Studien konnten drei Prädiktoren ermittelt werden, die mit einem erhöhten Epilepsierisiko einhergehen: familiäre Epilepsiebelastung, vorbestehende neurologische Defizite beziehungsweise psychomotorische Retardierung sowie komplizierte Fieberkrämpfe (Tsuboi & Endo 1977a; Wallace 1977; Nelson & Ellenberg 1978; Annegers et al. 1987; Tsuboi et al. 1991; Berg & Shinnar 1994, 1996; Maher & McLachlan 1995; Hamati-Haddad & Abou-Khalil 1998).

In der vorliegenden Arbeit war die kumulative-15-Jahres-Inzidenz der Nachkommen epilepsiekranker Eltern mit 7,7% gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich erhöht. In bevölkerungsbasierten Studien werden kumulative Inzidenzen von 1,1% bis zum 25. Lebensjahr ermittelt (Hauser & Kurland 1975). Das Epilepsierisiko von Nachkommen epilepsiekranker Eltern wird in diversen epidemiologischen Studien mit 1,9-4,6% angegeben

(Conrad 1937; Alstrom 1950; Harvald 1951; Tsuboi & Endo 1977b; Annegers et al. 1978; Janz & Scheffner 1980; Beck-Mannagetta et al. 1989; Ottman et al. 1989; Bianchi et al. 2003). Damit lag die in der vorliegenden Arbeit ermittelte Inzidenz etwas oberhalb der epidemiologischen Erwartungswerte. Eine individuelle Risikodifferenzierung für betroffene Familien ist jedoch trotz der Fülle epidemiologischer Daten zu dieser Thematik auch heute nur eingeschränkt möglich. Dies ist zum einen auf das ausgesprochen heterogene Krankheitsbild und den variablen, schwer einzuschätzenden Einfluss exogener Faktoren zurückzuführen. Zum anderen weisen die zahlreichen epidemiologischen Studien zum Epilepsierisiko für Verwandte von Epilepsiepatienten und zur Evaluation möglicher Risikofaktoren sehr unterschiedliche methodische Ansätze auf. Die daraus resultierenden Ergebnisse sind zum Teil schwer vergleichbar.

Ein Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit beruhte auf der Frage, welche Rolle Fieberkrämpfe in der Epileptogenese bei Kindern mit elterlicher Epilepsiebelastung spielen. Das Fieberkrampfeignis konnte in der Auswertung dieser Arbeit als Risikofaktor für eine Epilepsie identifiziert werden. Fast ein Viertel (23,4%) der an Epilepsie erkrankten Kinder wiesen febrile Anfälle in der Anamnese auf. Das Risiko war gegenüber den Kindern ohne FS mehr als fünffach erhöht. Mit diesem Ergebnis konnte der bereits erwähnte Prädiktor „familiäre Epilepsiebelastung“ als Risikofaktor für die Entwicklung rekurrenter afebriler Anfälle nach Fieberkrämpfen bestätigt werden.

Bei der Untersuchung von Merkmalen der elterlichen Epilepsie zur Risikodifferenzierung zeigte sich in unserer Untersuchung, dass das Epilepsierisiko der Kinder mit Fieberkrämpfen noch höher war, wenn die epilepsiekranken Eltern ebenfalls FS in der Anamnese aufwiesen. Es zeichnete sich eine familiäre Häufung von Fieberkrämpfen und Epilepsie in einigen Familien ab. Im Gesamtkollektiv der Nachkommen mit oder ohne FS konnten keine weiteren Merkmale der elterlichen Epilepsie identifiziert werden, die das Risiko der Kinder für eine Epilepsie weiter differenzieren würden.

In verschiedenen epidemiologischen Studien wird ein häufigeres Erkranken an Epilepsie für Nachkommen mit elterlicher Belastung für idiopathische Epilepsien (Lennox 1947; Harvald 1951; Tsuboi & Endo 1977b), generalisierte Epilepsien (Eisner et al. 1959; Lennox 1960; Andermann & Matrakos 1972; Tsuboi & Endo 1977b) und für frühe Epilepsiemanifestation ermittelt (Lennox 1947; Tsuboi & Endo 1977a; Ottman et al. 1988, 1996).

Generalisierte Epilepsie der Eltern und frühe Manifestation waren in der vorliegenden Arbeit zwar mit einem erhöhten Risiko der Nachkommen für Fieberkrämpfe verbunden jedoch nicht mit gehäuftem Auftreten von Epilepsie im Gesamtkollektiv der Nachkommen epilepsiekranker Eltern. In einem Vergleich der epilepsiekranken Kinder mit und ohne Fieberkrämpfe zeigte sich, dass Kinder mit FSS gegenüber den Nachkommen mit ausschließlich Epilepsie signifikant häufiger eine elterliche Belastung mit FSS und signifikant häufiger IGE-Syndrome bei den Eltern hatten. Sämtliche Kinder mit FSS stammten von Eltern mit idiopathischer Epilepsie. Die Gruppe der Kinder mit ausschließlich Epilepsie war hinsichtlich der elterlichen Epilepsiebelastung deutlich heterogener. Prädiktoren waren nicht nachweisbar.

In der Literatur wird ebenfalls eine familiäre Epilepsiebelastung als Risikofaktor für die Entwicklung von afebrilen Anfällen nach FS angegeben. Das ermittelte Epilepsierisiko für Kinder mit einem epilepsiekranken Verwandten ersten Grades wird in der Literatur mit 17,3 und 25% (Annegers et al. 1979; Berg & Shinnar 1996; Doose & Maurer 1997). Diese Zahlen stehen in Einklang mit der von uns ermittelten Häufigkeit für Epilepsie nach Fieberkrämpfen. Unter den Nachkommen mit FS entwickelten 21,2% rekurrente afebrile Anfälle. Angaben zur Art der Epilepsie werden in den angegebenen Studien nicht gemacht.

Anhand der Ergebnisse der eigenen Arbeit und der zuvor genannten Untersuchungen kann postuliert werden: das erhöhte Epilepsierisiko nach FS bei Kindern mit familiärer Belastung für Epilepsie ist auf den Einfluss von IGE-Syndromen unter den erstgradig Verwandten zurückzuführen, vor allem IGE-Syndrome mit früher Manifestation und mit assoziierten Fieberkrämpfen.

#### **4.6 Mütterwendigkeit - Bedeutung von genetischen sowie prä- und perinatalen Risikofaktoren**

Das Phänomen der Mütterwendigkeit, welches ein erhöhtes Epilepsierisiko für Kinder von Müttern mit Epilepsie beschreibt, wird seit langem kontrovers diskutiert. Im Jahre 1880 berichtete Eccheverria erstmalig ein gehäuftes Erkranken der Nachkommen von anfallskranken Frauen (Eccheverria 1880). Diese Beobachtung ist in verschiedenen

epidemiologischen Studien bestätigt worden (Tsuboi & Christian 1973; Annegers et al. 1976; Ottman et al. 1985, 1988; Doose & Neubauer 2001; Marini et al. 2004). Bis heute ist nicht endgültig geklärt, welcher Pathomechanismus diesem Phänomen zu Grunde liegt. Als Ursache wird eine selektive Fertilität mit geringerer Fertilität von epilepsiekranken Männern vorgeschlagen (Ottman et al. 1985). Als weitere Erklärungsmöglichkeiten gelten eine größere Unzuverlässigkeit bei der Anamneseerhebung von Vätern, eine hohe Rate an falsch angenommenen Vaterschaften (Sing et al. 1971) und intrauterine Einflussfaktoren. Ottman et al. (1985) diskutieren das Modell der „maternal transmission“, welches sowohl einen Einfluss des mütterlichen Genotyps als auch intrauterine Einflüsse zulässt. In einer neueren Studie wird eine positive Anamnese für Spontanaborte bei epilepsiekranken Müttern als Prädiktor für Epilepsie bei den Nachkommen identifiziert (Schupf & Ottman 2001). Spezifische Merkmale der elterlichen Epilepsie, die mit einer Mütterwendigkeit einhergehen, können in diesbezüglich durchgeführten epidemiologischen Studien nicht ermittelt werden (Ottman et al. 1988). Keines der dargestellten Modelle beziehungsweise keine der genannten Hypothesen vermögen das Phänomen ausreichend zu erklären.

In der vorliegenden Arbeit war kein geschlechtsspezifischer Einfluss auf die Fieberkrampfmorbidität der Nachkommen nachweisbar. Nachkommen von epilepsiekranken Müttern erkrankten zwar tendenziell häufiger an einer Epilepsie. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Unter Berücksichtigung der Fieberkrampfanamnese des epilepsiekranken Elternteils zeigte sich aber, dass Kinder von Frauen mit Fieberkrämpfen und Epilepsie signifikant häufiger eine Epilepsie entwickelten. Im Kollektiv der Eltern mit FSS waren Frauen zwar überrepräsentiert (42 Mütter mit FSS versus 25 Väter mit FSS). Aber es fanden sich keine rechnerisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Verteilung von Epilepsiesyndromen zwischen den Vätern und Müttern. Das häufigere Erkranken der Nachkommen von Müttern erklärt sich möglicherweise dadurch, dass Kinder von Müttern mit Epilepsie in dieser Studie häufiger prä- und perinatale Risiken in der Anamnese aufwiesen. In der vorliegenden Arbeit konnten Schwangerschaftskomplikationen als Prädiktor für FS und perinatale Risiken als Prädiktor für FS und für Epilepsie identifiziert werden. Diese Ungleichverteilung könnte eine erhöhte Epilepsiemorbidität unter den Kindern von Müttern mit Epilepsie begünstigt haben. Der Nachweis der Mütterwendigkeit in Familien mit gehäuftem Auftreten von FS und Epilepsie, vor allem IGE, könnte aber auch als Hinweis auf einen spezifischen Einfluss des maternalen Genotyps gewertet werden. In einer Studie an IGE-Multiplexfamilien, in denen Fieberkrämpfe häufig assoziiert oder isoliert aufgetreten

sind, haben die Index-Probanden ebenfalls häufiger eine mütterliche als eine väterliche Belastung für Epilepsie (Marini et al. 2004).

#### **4.7 Fieberkrämpfe – Risikoprofil für Kinder epilepsiekranker Eltern**

Ein Hauptziel der vorliegenden Arbeit war, die pathogenetische und prognostische Bedeutung von Fieberkrämpfen in der Genese von Epilepsie bei Kindern epilepsiekranker Eltern zu untersuchen. Anhand der Ergebnisse sollte ein Risikoprofil erstellt werden, dass insbesondere den Einfluss der elterlichen Epilepsie berücksichtigt.

##### 4.7.1 Fieberkrämpfe und fokale Epilepsien

Unter den Eltern mit Doppelbelastung für Fieberkrämpfe und Epilepsie hatten die meisten Eltern eine fokale Epilepsie mit komplex-fokalen Anfällen, vor allem Temporallappenepilepsien. Insgesamt wiesen 14,1% der Eltern mit komplex-fokaler Epilepsie, 7,6% der Eltern mit einfach fokaler Epilepsie und 5,6% der Eltern mit IGE Fieberkrämpfe in der Anamnese auf. Auffällig war die geringe Häufigkeit von FS unter den Nachkommen der Eltern mit FS und komplex-fokaler Epilepsie: keines der Nachkommen entwickelte eine Epilepsie. In der Gesamtstudie entwickelten 5,5% der Nachkommen von Eltern mit Epilepsien mit komplex-fokalen Anfällen selbst eine Epilepsie, eines dieser Kinder wies einfache Fieberkrämpfe in der Anamnese auf. Das gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöhte Epilepsierisiko war am ehesten auf die elterliche Epilepsieerkrankung zurückzuführen.

Fazit:

Fieberkrämpfe zeigten keinen epilepsiebegünstigenden Einfluss auf das Epilepsierisiko der Nachkommen von Eltern mit fokaler Epilepsie.

##### 4.7.2 Familiäre Fieberkrämpfe

Eine familiäre Häufung von FS konnte in dieser Untersuchung eindeutig nachgewiesen werden. Neben FS, die gehäuft in IGE-Familien auftraten, waren auch Familien abzugrenzen, in denen das Auftreten von Fieberkrämpfen ohne erhöhtes Epilepsierisiko einherging. Entweder war in diesen Familien das epilepsiegesunde Elternteil von FS betroffen oder die Eltern hatten eine fokale Epilepsie.

Fazit:

Unter den Nachkommen dieser Familien erwies sich das Auftreten von Fieberkrämpfen neben der elterlichen Epilepsieerkrankung nicht als zusätzlicher Risikofaktor für eine nachfolgende Epilepsie.

#### 4.7.3 Fieberkrämpfe und idiopathisch generalisierte Epilepsien

Das Fieberkrampfeignis war in Familien mit elterlicher Belastung für IGE oder IGE und Fieberkrämpfen Hochrisikofaktor für eine Epilepsie bei den Nachkommen. Unter den IGE-Syndromen war das Risiko für Kinder mit elterlicher Absence-Epilepsie am höchsten. Der Fieberkrampf schien bei den Kindern dieser Familien Marker einer genetisch bedingten Prädisposition zu primär generalisierte Anfälle zu sein. Von den 39 Kindern mit FS und elterlicher IGE entwickelten 25,6% im Verlauf eine Epilepsie. Von neun Kindern mit FS und elterlicher Belastung für FS und IGE erkrankten vier an einer Epilepsie.

## 4.8 Ausblick

### 4.8.1 Mütterwendigkeit

Das Phänomen der Mütterwendigkeit konnte in der vorliegenden Arbeit erneut bestätigt werden. Es bleibt aber weiterhin nicht ausreichend verstanden. Prospektive Studien werden zeigen, ob das Phänomen vor allem auf den Risikofaktor „mütterliche Epilepsie“ mit gehäuften prä- und perinatalen Risiken zurückzuführen ist oder ob es einen spezifischen Einfluss des maternalen Genotyps gibt.

#### 4.8.3 Biologisches Kontinuum der erblichen Epilepsien

In den letzten Jahren wurden große Fortschritte in der molekulargenetischen Erforschung monogener fokaler und generalisierter Epilepsiesyndrome gemacht. Die pathogenetischen Grundlagen der häufigen genetischen Epilepsien, IGE sowie idiopathische fokale Epilepsien, sind noch ungeklärt. Eine Identifizierung von verantwortlichen Genveränderungen steht aus. Nachgewiesene Mutationen für Familien mit autosomal-dominant vererbter Epilepsie scheinen in der Genese der klassischen IGE keine bedeutsame Rolle zu spielen, Überlappungen in einzelnen Familien sind selten (Kananura et al. 2002; Marini et al. 2003; Marini et al. 2004; Wallace et al. 2001a). Die Tatsache, dass es sich insbesondere bei den IGE nach einer These von Berkovic et al. (1994) am ehesten um ein biologisches Kontinuum handelt und nicht um klar abgegrenzte Krankheitsentitäten, wird auch in Zukunft die Suche nach verantwortlichen Mutationen sowie die Interpretation epidemiologischer Daten erschweren. Es gilt im Spektrum der idiopathischen Epilepsien spezifische Phänotypen zu identifizieren, die bei der Suche nach verantwortlichen Genveränderungen behilflich sind. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass die Suche nach Mutationen speziell in Familien mit gehäuftem Auftreten von FS und IGE, insbesondere Absence-Epilepsien, erfolgversprechend sein könnte. Ein möglicher Einfluss des maternalen Genotyps sollte berücksichtigt werden.

#### 4.8.4 Risikofaktor Fieberkrampf - prognostische Einschätzung durch das EEG?

Genetische EEG-Merkmale für FS und Epilepsie wurden bereits untersucht (Doose et al. 1983). In der Bewertung des Risikofaktors „Fieberkrampf“ bei Nachkommen mit familiärer Belastung für IGE und FS wird in Zukunft jedoch zu klären sein, ob durch das EEG die Epilepsieprognose betroffener Kinder noch differenzierter eingeschätzt werden kann. Eine Antwort auf diese Frage könnte durch eine Fortführung des prospektiven Untersuchungsabschnittes dieser Studie ermöglicht werden, in welchem die Kinder kontinuierlich in ein- bis zweijährigen Abständen elektroenzephalographisch untersucht wurden.