



Epilepsie und Vererbung

Autorin: Lotte Habermann-Horstmeier, Original Oktober 1997, April 2008

005

Zusammenfassung

- Epilepsie selbst ist nicht erblich, aber die der Anfallsbereitschaft zugrunde liegende Disposition
- In der Regel wird die erhöhte Anfallsbereitschaft multifaktoriell vererbt
- Das erhöhte Erkrankungsrisiko für Geschwister und Nachkommen eines Epilepsiekranken ist von der Art der Epilepsie, vom Geschlecht des erkrankten Elternteils und von der Art der familiären Belastung abhängig
- Bei der genetischen Beratung ist immer die Gesamtsituation der Ratsuchenden zu berücksichtigen

Dass erbliche Faktoren am Entstehen verschiedener chronischer Erkrankungen – wie Diabetes mellitus, rheumatische Erkrankungen oder Migräne – beteiligt sind, ist das Ergebnis neuester medizinischer Forschung. Für eine Reihe dieser Erkrankungen ist ihre Verbreitung (Prävalenz) innerhalb der Bevölkerung und das jeweils erhöhte Risiko bei familiärer Belastung bekannt.

Ist Epilepsie erblich?

Auch für Epilepsie wird allgemein angenommen, dass ihr Auftreten auf das Zusammentreffen endogener und exogener Faktoren zurückzuführen ist. Unter endogenen Faktoren versteht man die erbliche Veranlagung (genetische Disposition) zu einer erhöhten Anfallsbereitschaft. Die meisten idiopathischen Epilepsie-Formen werden multifaktoriell vererbt, d.h. an ihrer Entstehung sind wahrscheinlich mehrere Gene und verschiedene Umwelteinflüsse beteiligt. Die Art der Vererbung ist im Fall der Epilepsie also äußerst komplex. Unsere Kenntnis davon ist noch sehr lückenhaft.

Die heute vorliegenden Ergebnisse zur multifaktoriell bedingten Weitergabe der Disposition an Epilepsie zu erkranken, wurden vor allem durch Untersuchungen (Klinische Untersuchungen und EGGs, Koppelungsanalysen bei Familienangehörigen Epilepsiekranker) gewonnen. Solche Untersuchungen werden hoffentlich in Zukunft helfen, die heute noch z.T. unklaren genetischen Verhältnisse bei den verschiedenen Epilepsie-Formen weiter aufzuklären. Untersuchungsergebnisse in diesem Bereich gibt es z.B. heute schon bei den benignen familiären Neugeborenenkrämpfen.

Nicht nur das Risiko, an einer Epilepsie zu erkranken, kann vererbt werden, sondern auch das Risiko, einen Fieberkrampf zu erleiden. Gleiches gilt für das sog „auffällige EEG“, d.h. für epilepsietypische EEG-Muster wie z.B. bilateral-synchrone spikes and waves im Ruhe- und Hyperventilations-EEG.

Die Familienuntersuchungen machten auch deutlich, dass nur ein kleiner Teil derjenigen, die eine erhöhte Anfallsbereitschaft geerbt haben, irgendwann im Laufe des Lebens an einer manifesten Epilepsie erkranken werden. In der Regel kommt die Krankheit erst dann zum Ausbruch, wenn zusätzlich zur erhöhten Anfallsbereitschaft exogene Faktoren hinzutreten.

Dabei kann es sich um Erkrankungen des Gehirns selbst handeln (z.B. Fehlbildungen, Tumoren, Blutungen, Entzündungen, Traumata), aber auch um Erkrankungen des gesamten Organismus, die zu Funktionsstörungen des Gehirns führen (z.B. metabolische Störungen wie Urämie und Hypoglykämie, Vergiftungen etc.). Bei Menschen mit stark erhöhter Anfallsbereitschaft genügen u.U. schon schwache Reize (wie z.B. Schlafentzug oder eine Hormonumstellung), um Anfälle hervorzurufen.

Erkrankungsrisiken

Etwa 1% der Bevölkerung ist epilepsiekrank. Etwa 5% der Bevölkerung erleiden irgendwann in ihrem Leben einen Krampfanfall (einschließlich Fieberkrämpfe). Wie hoch ist nun das Risiko, dass die Nachkommen von Epilepsiekranken ebenfalls epileptische Anfälle bekommen werden? Aufgrund der multifaktoriellen Vererbung der Disposition an Epilepsie zu erkranken, lassen sich keine genauen Zahlen angeben. Diese wurden zudem meist an recht kleinen Kollektiven gewonnen, weshalb sie nur mit Einschränkung zu benutzen sind. Es gibt auch keine für Epilepsie allgemein gültige Risikoziffer. Das Erkrankungsrisiko ist unterschiedlich erhöht, je nach der Form der Epilepsie, die bei einem oder beiden Elternteilen vorlag.

Neueste Untersuchungen legen nahe, dass nicht nur an idiopathischen sondern auch an symptomatischen Epilepsien erbliche Faktoren – wenn auch in geringerem Umfang – beteiligt sind.

Auffällig, aber nicht unwidersprochen ist, dass Kinder epilepsiekranker Frauen häufiger an Epilepsie erkranken als Kinder epilepsiekranker Männer. Das Erkrankungsrisiko für die Nachkommen wächst jedoch erheblich, wenn beide Partner an Epilepsie leiden.

Fieberkrämpfe

Wahrscheinlich wird die Anlage zu Fieberkrämpfen polygen vererbt, d.h. dieses Erbmal ist von zahlreichen Genen abhängig. Fieberkrämpfe treten mit einer Häufigkeit von etwa 2-4% auf. Das Risiko für Geschwister, ebenfalls einen Fieberkrampf zu erleiden, liegt dagegen bei etwa 10%. Wenn auch Vater und Mutter früher selbst Fieberkrämpfe hatten, ist das Geschwisterrisiko mit ca. 18% fast doppelt so hoch. Für Kinder von Personen, die während ihrer frühen Kindheit Fieberkrämpfe erlitten haben, liegt das Risiko für Fieberkrämpfe allgemein bei etwa 9-10%. In mütterlicherseits belasteten Familien ist es dagegen mit ca. 20% deutlich höher. Kinder epilepsiekranker Eltern ohne Fieberkrampf-Anamnese haben nicht häufiger Fieberkrämpfe als der Durchschnitt der Bevölkerung.

Epilepsien mit primär generalisierten Anfällen

Unter der Vielzahl generalisierter Epilepsien, die im Kindes- und Jugendalter beginnen, wurden für die häufigsten Epilepsie-Formen folgende Risiken ermittelt.

Primär generalisierte myoklonische und myklonisch-astatische Anfälle

Das Risiko für Krampfanfälle (einschließlich Fieberkrämpfen) liegt für Geschwisterkinder bei etwa 15%. Es treten in diesen Fällen meist große Anfälle (febril und/oder afebril) auf, nur selten kommt es bei einem Geschwisterkind auch zu myklonisch-astatischen oder myklonischen Anfällen.

Falls die Mutter auch an epileptischen Anfällen litt, erhöht sich das Risiko auf ca. 20%.

Absencen

Bei Epilepsien mit Absencen liegt das Geschwisterrisiko für Gelegenheitsanfälle (einschließlich Fieberkrämpfe) bei etwa 10-12%, für eine Epilepsie allerdings nur bei ca. 6-7%. Hatte die Mutter oder ihre Geschwister ebenfalls Krampfanfälle, erhöht sich das Geschwisterrisiko auf etwa 20%. Auch ein sog. auffälliges EEG (einschließlich Photosensibilität) bei der Mutter oder ihren Geschwistern erhöht das Anfallsrisiko für Geschwister auf 20%.

Traten bei der Mutter und ihren Geschwistern jedoch bislang keine Anfälle auf und ist ihr EEG normal, haben Geschwisterkinder nur ein durchschnittliches Risiko (unter 5%), einmal im Leben einen Anfall zu erleiden.

Sind Geschwister betroffen (d.h. treten auch bei ihnen Anfälle auf), leiden sie in etwa 25% der Fälle auch an Absencen. Für Kinder von Personen, bei denen Absencen auftraten, liegt das Epilepsierisiko bei etwa 6%, das Risiko, einen Fieberkrampf zu erleiden, bei ca. 7%.

Juvenile myoklonische Epilepsie (Impulsiv-Petit mal)

Bei dieser Epilepsie-Form liegt das Risiko für Mädchen-Geschwister bei 8%, für Knaben-Geschwister dagegen nur bei etwa 2-4% (also noch im Durchschnitts-Bereich). Nachkommen von Personen mit juvenilen myoklonischen Anfällen haben ein Risiko von etwa 5-8%, ebenfalls epileptische Anfälle zu erleiden.

Juvenile Epilepsie mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (Aufwach-Epilepsie)

Für diese Epilepsie-Form liegen bislang keine Risiko-Ziffern für Geschwister vor. Das Risiko für Kinder von Personen mit Aufwach-Epilepsie, ebenfalls epileptische Anfälle zu bekommen, liegt bei etwa 5-7%. Für Fieberkrämpfe liegt das Risiko mit 7-11% etwas höher.

Für die Nachkommen von Personen mit Schlaf-Grand mal besteht vermutlich kein erhöhtes Epilepsierisiko.

West-Syndrom (BNS-Krämpfe)

Am West-Syndrom erkranken meist Kinder mit Hirnschäden. In der Mehrzahl der Fälle liegen exogene Schäden oder metabolische bzw. degenerative Hirnerkrankungen vor (z.B. Phenylketonurie, tuberöse Hirnsklerose). Bei etwa 30% der betroffenen Kinder findet man in der Familie eine erhöhte Krampfbereitschaft. Das Geschwisterrisiko, an Epilepsie zu erkranken, wird mit etwa 3% (Beck-Mannagetta) bzw. mit weniger als 2% (Doose) angegeben. Dies dürfte jedoch nur in den Fällen zutreffen, wo es sich bei der Grunderkrankung nicht um eine monogene Erbkrankheit (s.u.) handelt.

Von Personen, die am West-Syndrom leiden, sind in der Regel keine Nachkommen zu erwarten.

Lennox-Gastaut-Syndrom

Auch beim Lennox-Gastaut-Syndrom handelt es sich vorwiegend um hirngeschädigte Kinder. In etwa 20% der Fälle ging der Krankheit ein West-Syndrom (s.o.) voraus. Beim Lennox-Gastaut-Syndrom kryptogener Genese wird eine Epilepsie-Prävalenz von 4,3% in der Verwandtschaft ersten Grades bei nicht erhöhter Prävalenz von Fieberkrämpfen berichtet.

Epilepsien mit fokalen Anfällen

Unter den Epilepsien, die durch fokale Anfälle charakterisiert sind, sollen hier diejenigen erwähnt werden, bei denen eine spezielle genetische Disposition bekannt ist. Nach Doose findet man bei Verwandten von Patienten mit fokalen Epilepsien oft „typische“ EEG-Muster (z.B. bilateral-synchrone spikes and waves, Photosensibilität, 4-7/s-Rhythmen), ohne dass klinisch Anfälle zu beobachten sind.

Idiopathische fokale Epilepsien (benigne Epilepsie in der Kindheit mit zentro-temporalen Spikes und verwandte Verlaufsformen)

Untersuchungen haben bei diesen in der Regel gutartig verlaufenden stark voneinander abweichende Risikoberechnungen für Geschwister gefunden. Laut Doose zeigen 6-30% der Geschwister im EEG die gleichen fokalen sharp waves wie die Betroffenen. 10-16% der Geschwister erkranken an ebenfalls gutartig verlaufenden, klinisch aber noch nicht genau definierten Epilepsie-Formen. Beck-Mannagetta gibt das Geschwisterrisiko mit über 10% an. Untersuchungen über das Erkrankungsrisiko von Nachkommen liegen bislang nicht vor.

Komplex fokale Anfälle

Hier liegt das Geschwister- und Nachkommensrisiko um 4%. Bei Fieberkrämpfen und isolierten Anfällen in der Anamnese ist das Risiko höher.

Frontallappen-Epilepsie

Das Krankheitsbild der Frontallappen-Epilepsie ist äußerst vielfältig. In den meisten Fällen stehen exogene Ursachen (z.B. Tumoren, Traumata, Hirninfarkte) als anfallsauslösende Momente im Vordergrund. In jüngster Zeit wurde jedoch

auch eine autosomal-dominante nächtliche Frontallappen-Epilepsie beschrieben, bei der die genetischen Veränderungen auf Chromosom 20q 132-q13,3, zu finden sind.

Familiäre temporale Epilepsie

Temporallappenepilepsien sind die häufigsten Epilepsie-Formen im Erwachsenenalter. Die Ursache bleibt bei einem Drittel der Fälle trotz genauer Untersuchungen unbekannt. Unlängst wurde jedoch eine familiär vererbte Form mit einer Chromosomenlokalisierung auf 10q beschrieben. Die genaue Art der Vererbung ist bislang unbekannt (autosomal).

Einfache fokale Anfälle

Bei einfachen fokalen Anfällen beziffert man das Nachkommensrisiko je nach Ätiologie mit etwa 2-3%.

Risiken bei monogenen Erkrankungen

Bis heute sind etwa 160 monogen vererbte Krankheiten bekannt, bei denen epileptische Anfälle mit zum Krankheitsbild gehören. Da diese Leiden relativ selten sind, machen sie nur etwa 1-2% aller Epilepsie-Erkrankungen aus. Es handelt sich um Stoffwechseldefekte, degenerative Erkrankungen und Chromosomen-Aberrationen (wie z.B. Trisomie 21, fragile-X-Syndrom, Phenylketonurie, tuberöse Hirnsklerose, Neurofibromatose, progressive Myoklonus-Epilepsien etc.)

Sie werden überwiegend autosomal oder X-chromosomal rezessiv vererbt. Die Erkrankung kann also von (phänotypisch) gesunden Anlageträgern weitervererbt werden. Autosomal dominante Erbgänge, die denen die Erkrankung in der Regel an einen Teil der Nachkommen weitergegeben wird, sind selten. Die im Rahmen dieser Erbleiden auftretende Anfallssymptomatik kann sehr vielfältig sein. Bis auf primär generalisierte Anfälle kommen alle Anfallsformen vor. Sie sind in der Regel äußerst schwer medikamentös behandelbar.

Genetische Beratung bei Epilepsie

Die genannten Daten zeigen, dass das Risiko für Epilepsiekranken, Nachkommen mit Epilepsie zu haben, wesentlich geringer ist, als allgemein angenommen. In den meisten Fällen besteht kein Grund, einem Epilepsiekranken von Nachkommen abzuraten.

Die Aufgaben einer genetischen Beratung sollten nicht in erster Linie in der Vermittlung von Risikoziffern liegen, „sondern in dem Bemühen, die immer noch weit verbreiteten Vorurteile von der Epilepsie als Erbkrankheit abzubauen und dem Ratsuchenden Ängste zu nehmen.“ (Degen, 1993)

Man sollte dabei immer die Gesamtsituation des Ratsuchenden im Auge behalten, d.h. sein spezifisches Vererbungsrisiko, die absehbare Entwicklung seines Familienalltags und die Ergebnisse des medizinischen und sozialen Fortschritts.

Wesentliche Elemente der Beratung

Möglichst genaue Bestimmung der vorliegenden Epilepsieform (Syndrom-Diagnose) und des darauf beruhenden, spezifischen Risikos. Zusätzliche krankheitsspezifische Risikofaktoren sollten berücksichtigt werden (Partner hat auch Epilepsie, es liegt familiäre Belastung bei einem / bei beiden vor, Gelegenheitsanfälle Photosensibilität etc.).

Berücksichtigung der familiären Situation insgesamt. Auch die Sorge für das Neugeborene ist zu bedenken. So ist es z.B. durchaus möglich, dass ein Patient mit einfachen fokalen Anfällen (und somit einem relativ niedrigen Epilepsierisiko für seine Nachkommen) Schwierigkeiten im Umgang mit seiner Erkrankung hat und den Belastungen, die ein eventuell epilepsiekrankes Kind mit sich bringt, nicht gewachsen wäre.

Berücksichtigt werden sollte bei einer Beratung besonders, wie gut die Epilepsieform (die im Fall einer Weitergabe der Disposition zu erwarten ist) behandelbar ist. Es ist zu erörtern, wie erheblich sie die Lebensqualität des eventuell betroffenen Nachkommens und damit der ratsuchenden Eltern tatsächlich beeinträchtigen kann.

Weiterführende Materialien

- Beck-Mannagetta, G.: Genetik und genetische Beratung. In: Hopf, H.Ch., Poeck, K., Schliack, H. (Hrsg): Neurologie in Praxis und Klinik, Bd. I, Thieme, Stuttgart 1992, 3.57-3.63
- Beck-Mannagetta, G., Dehe-Steffens, L., Schmitz, B., Janz, D.: Genetic aspects of epilepsies of early childhood with myoclonic-astatic seizures. In: Wolf, P. (Hrsg): Epileptic seizures and syndromes. John Libbey, London 1994, 165-168
- Degen, R.: Auch symptomatische Epilepsien vererbt? Therapiewoche 42 (1992) 2376-2382
- Degen, R., Degen, H.E., Ahlemeyer, K.: Contribution to the genetics of symptomatic generalized tonic-clonic seizures: waking and sleep EEGs in siblings. Acta Neurologica Scandinavica 93 (1996) 9-13
- Degen, R., Degen, H.E.: Some genetic aspects of rolandic epilepsy: Waking and sleep EEGs in siblings. Epilepsia 31 (1990) 795-801
- Delgado-Escueta, A., Serratos, J., Liu, A. et al.: Progress in mapping human epilepsy genes. Epilepsia 35 (1994) Suppl. 1, S29-S40
- Doose, H.: Genetische Beratung in der Epilepsie-Sprechstunde. Epilepsie-Blätter 6 (1993) 71-76
- Doose, H., Baier, W.K.: Genetic factors in epilepsies with primarily generalized minor seizures. Neuropediatrics 18 (1987) Suppl. 1, s1-s64
- Janz, D.: Genetik der Epilepsien. Nervenheilkunde 14 (1995) 27-32
- Janz, D., Durner, M., Beck-Mannagetta, G., Pantazis, G.: Family studies on the genetics of juvenile myoclonic epilepsy (epilepsy with impulsive petit mal). In: Beck-Mannagetta, G. et al. (Hrsg): Genetics of the epilepsies. Springer, Berlin 1989, 43-53
- Ottmann, R., Annegers, J.F., Hauser, A., Kurland, L.T.: Seizure risk in offspring of parents with generalized versus partial epilepsy. Epilepsia 30 (1989) 157-161
- Ried, S., Beck-Mannagetta, G.: Epilepsie und Kinderwunsch. Blackwell, Berlin 1995, 35-42
- Sander, T.: The genetics of idiopathic generalized epilepsy: implications for the understanding of its aetiology. Molecular Medicine Today, April (1996) 173-180
- Tsuboi, T.: Genetic aspects of febrile convulsions. Hum. Genet. 8 (1977) 169-173
- Tsuboi, T.: Genetic risks in offspring of epileptic parents. In: Beck-Mannagetta, G. et al. (Hrsg): Genetics of the Epilepsies. Springer, Berlin 1993
- Steinlein, O.K.: Genetik der idiopathischen Epilepsien, Monatsschrift Kinderheilkunde, Springer Berlin / Heidelberg, S. 1211-1216, Okt. 2004

Informationsblätter

Folgende Informationsblätter behandeln angrenzende Themen: 101 (Schwangerschaft, Geburt, Stillen), 103 (Kindliche Störungen)

Hinweise

Siehe die Stellungnahme der Redaktion der Zeitschrift „einfälle“ zum Thema „Genetische Beratung bei Epilepsie“. Einfälle 14 (1985) 23f

Informationen über Epilepsie sind auch erhältlich über:

Deutsche Epilepsievereinigung/einfälle, Zillestr. 102, 10585 Berlin, tel 030/3424414, fax 030/3424466; Internet: www.epilepsie.sh,
Stiftung Michael, Münzkamp 5, 22339 Hamburg, tel/fax 040/5388540, Internet: www.stiftung-michael.de

Auf der Webseite der Universität Freiburg wird eine Übersicht der bekannten genetischen Epilepsiesyndrome aufgelistet:
<http://www.uniklinik-freiburg.de/epilepsie/live/infos/genetik.html>

Die Klinik für Epileptologie in Bonn forscht am epileptischen Gewebe
www.epileptologie-bonn.de

Herausgeber: Dt. Gesellschaft für Epileptologie