

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Grundlagen und Zahlen zur
genetischen Beratung bei komplexen
Epilepsien**

Zimprich F

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2009; 10 (3), 10-15

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

76. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie

Joint Meeting mit der Französischen
Gesellschaft für Neurochirurgie



2025
1.–4. Juni
HANNOVER

www.dgnc-kongress.de

Im Spannungsfeld zwischen
Forschung und Patientenversorgung

PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!



64. JAHRESTAGUNG

der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

10.–13. Juni 2026
Würzburg



© CIM Deiner Dege, Joseph/Karl 70
Bewertung: HFR/BAT/Neuro | Stock Adobe

Grundlagen und Zahlen zur genetischen Beratung bei komplexen Epilepsien

F. Zimprich

Kurzfassung: Aufgrund der erhöhten genetischen Belastung bei komplexen Epilepsieformen suchen Angehörige oder Patienten oft Rat zur Ermittlung des Erkrankungsrisikos für weitere Familienmitglieder. Im vorliegenden Artikel wird versucht, Grundlagen sowie Fakten aus der Lite-

ratur zur Beantwortung dieser Frage bereitzustellen.

Abstract: Genetic Counselling of Patients with Complex Epilepsies. Given the high genetic liability for common and complex epilepsies,

patients or their relatives often seek medical advice to estimate the risk of seizures for further family members. The present article attempts to provide basic facts and figures that might help in answering these questions. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2009; 10 (3): 10–5.**

■ Einleitung

Aus den Studien der vergangenen Jahrzehnte haben wir sehr viel über die den Epilepsien zugrundeliegenden Ätiologien gelernt. Man kann im Wesentlichen zwischen auslösenden Umweltfaktoren und einer vererbten genetischen Disposition unterscheiden, wobei gerade bei den häufigen, so genannten komplexen Epilepsien der genetische Hintergrund eine große Rolle spielt [1–6]. Dieser Umstand ist in vielen Fällen auch den Patienten bzw. den Familienangehörigen bekannt, vor allem dann, wenn eine familiäre Häufung von Anfallserkrankungen in der Umgebung oder der eigenen Familie beobachtet wird. Für den Patienten und dessen Verwandte stellt sich nun die Frage nach der individuellen genetischen Belastung der Epilepsie (d. h. dem Risiko in der eigenen Familie), insbesondere dann, wenn ein Kinderwunsch besteht oder das Erkrankungsrisiko für nicht betroffene Angehörige ermittelt werden soll. Diese Frage wird in der Regel dem behandelnden Arzt weitergeleitet. Im vorliegenden Artikel wird versucht, Fakten aus der Literatur zusammenzustellen, die in der Beantwortung dieser Frage weiterhelfen können.

■ Der genetische Hintergrund bestimmt das Risiko für komplexe Epilepsien

Epilepsien stellen ätiologisch gesehen eine sehr heterogene Erkrankungsgruppe dar und dementsprechend ist auch der Einfluss der zugrundeliegenden Genetik sehr vielgestaltig. An einem Ende steht das schwere offene Schädel-Hirn-Trauma, bei dem die Erbanlage offenbar eine untergeordnete Rolle spielt, und am anderen Ende ein autosomal dominantes Epilepsiesyndrom mit hoher Penetranz, bei dem die Ätiologie gänzlich durch die zugrundeliegende Genetik erklärbar ist. Dazwischen liegt ein breites Spektrum an kryptogenen und idiopathischen Epilepsien, bei denen sowohl Umweltfaktoren als auch genetische Faktoren zur Entstehung der Erkrankung beitragen. Nach der gängigen Meinung in der Literatur wird das individuelle Risiko eine Epilepsie zu entwickeln als ein gedachter quantitativer Wert betrachtet, der durch den individuellen genetischen Hintergrund bestimmt wird [3–5]. (Genauso wie etwa Gene für die Körpergröße oder den

Cholesterinspiegel bei optimaler Ernährung einen gewissen Wert vorgeben, der aber durch Umweltfaktoren beeinflusst werden kann.) Für die Verteilung dieses individuellen Epilepsierisikos wird eine Normalverteilung in der Bevölkerung angenommen. Am linken Ende der Kurve angesiedelte Personen hätten ein nur sehr geringes Epilepsierisiko auch unter widrigen Umweltbedingungen. Personen am äußersten rechten Ende hätten ein so hohes Risiko, dass Anfälle mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit spontan auftreten. Personen am nicht äußersten rechten Rand würden Anfälle nur dann entwickeln, wenn zusätzliche Umweltfaktoren (z. B. Alkohol und Schlafentzug) hinzukommen. Wo nun auf dieser Verteilungskurve eine ratsuchende Person anzusiedeln ist, kann nicht gemessen oder mit Sicherheit bestimmt werden. Es können lediglich Hinweise oder Indizien aus der Familienanamnese herangezogen und Erkenntnisse der Literatur zur genetischen Epidemiologie auf den Patienten oder die Angehörigen umgelegt werden. Eine direkte genetische Testung zur Ermittlung dieses Risikos ist – bis auf wenige Einzelfälle bei monogenetischen Epilepsien – nicht möglich. Inwieweit eine solche Testung in der Zukunft machbar sein wird, ist zurzeit noch nicht absehbar, allerdings wäre dies durchaus denkbar, vorausgesetzt es gelingt, die relevanten Risikogenvarianten zu erkennen und deren Effektstärken abzuschätzen.

■ Unterschiedliche Typen von Genvariationen

Zum besseren Verständnis wird in den nächsten Absätzen kurz dargelegt, in welcher molekularen Form Genvariationen auftreten können. Wenn von Epilepsie-Genen gesprochen wird, sind damit eigentlich Genvarianten, also Abweichungen von der „normalen“ DNA-Sequenz gemeint, die das Risiko für eine Epilepsie im Vergleich zur Standardsequenz erhöhen. Dabei muss aber erwähnt werden, dass auch nicht variable, also monomorphe, genetische Sequenzen zu einer gewissen Anfallsbereitschaft (in der gesamten Bevölkerung) beitragen könnten. Diese Gene wären aber in den herkömmlichen genetischen Studien nicht unmittelbar erkennbar.

Abweichungen des genetischen Codes können zahlreiche Formen annehmen. Unterschiede in der Basensequenz (auf Einzelbasenebene) zwischen zwei Individuen (etwa 1 × pro 1000 Basenpaare) bzw. Abweichungen von einer Idealsequenz können als Mutationen oder Polymorphismen vorlie-

Aus der Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Fritz Zimprich, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: friedrich.zimprich@meduniwien.ac.at

gen, wobei die Übergänge zwischen diesen Begriffen fließend sind.

Mutation

Von einer Mutation spricht man, wenn eine schwere und seltene krankheitsverursachende Veränderung in der Sequenz vorliegt, die z. B. mit einem vorzeitigen Abbruch der Proteinbildung einhergeht oder durch den Austausch einer wesentlichen Aminosäure die Funktionalität des Proteins schwer beeinträchtigt. Als Beispiel seien einzelne Mutationen im Natriumkanal-Gen SCN1A genannt, die zu einem Funktionsverlust des Kanals führen und mit einer hohen Penetranz ein schweres frühkindliches Epilepsiesyndrom (Dravet-Syndrom) verursachen können.

Polymorphismus

Als Polymorphismus bezeichnet man eine Variante, die häufiger vorkommt (die Frequenz des selteneren der beiden Allele beträgt $> 1\%$). In den meisten Fällen haben diese Polymorphismen keine funktionelle Bedeutung. Lediglich ein kleiner Teil der vielen Millionen bekannten Einzelbasen-Polymorphismen („single nucleotide polymorphisms“ [SNP]) dürfte mit einer (geringen) funktionellen Auswirkung vergesellschaftet sein (so genannte funktionelle Polymorphismen). Wie viele und welche dieser funktionellen SNPs das Risiko für eine Epilepsie beeinflussen, ist im Großen und Ganzen unbekannt. Letztlich dürfte aber das Ausmaß der Risikoerhöhung für einzelne Polymorphismen gering sein (in der Größenordnung einer unter 2-fachen Risikoerhöhung für Allelträger).

Neben SNPs existieren noch andere Arten von Polymorphismen im Genom. Mikrosatelliten (oder „short tandem repeats“ [STR]) sind sehr kurze DNA-Abschnitte, die oft in großer Zahl tandemartig hintereinander liegen. In der Medizin relevant sind Erkrankungen, die durch instabile „Trinucleotide-repeat-Expansionen“ hervorgerufen werden, z. B. verschiedene spinocerebelläre Ataxien. Bei Epilepsien bekannt ist die Dodecamer-Expansion (12 Nukleotide) im Cystatin-B-Gen bei der progressiven Myoklonusepilepsie. „Variable number tandem repeat“-Polymorphismen (VNTR) sind etwas längere Abschnitte einer DNA-Sequenz, die bis ca. 100 Basenpaare lang und tandemartig hintereinander wiederholt sind. Besonders relevant dürften solche VNTRs in regulatorischen Genabschnitten sein, wenn sie Bindungsstellen für DNA-bindende Proteine (z. B. Transkriptionsfaktoren) enthalten.

Seit Kurzem weiß man, dass auch Variationen im Sinne von Duplikationen und Deletionen auf subchromosomaler Ebene (Kilobasen- bis Megabasenbereich) weitaus häufiger existieren als bisher angenommen. Es scheint so zu sein, dass jedes einzelne (gesunde) Individuum Dutzende bis Hunderte solcher als „large scale copy number variations“ (CNV) bezeichneter Variationen in sich trägt, die auch entsprechend vererbt werden können. Vor Kurzem konnte gezeigt werden, dass solche CNVs Epilepsien verursachen können.

Schließlich gibt es auch Variationen auf chromosomaler Ebene (Duplikationen, Deletionen etc.), die ebenfalls mit

Epilepsien vergesellschaftet sein können. In den meisten Fällen sind solche Veränderungen Neumanifestationen und werden aufgrund der schweren Klinik nur selten vererbt.

■ Anzahl und Effektstärke von Epilepsie-Risikogenen

Als nächstes erhebt sich die Frage nach der Anzahl der Genvariationen, die bei einzelnen Patienten zusammenwirken, um das Risiko für eine Epilepsie über den Schwellenwert zu heben. Wie man im Fall der Mendel'schen Epilepsien sieht, genügt bei einzelnen Schlüsselgenen und hoher Effektstärke der Variante schon eine einzige schwerwiegende Mutation, um die Krankheit auszulösen. Im Fall der häufigen komplexen Epilepsien ist die Anzahl der beteiligten Genorte letztlich unklar. In der Literatur gibt es zur Frage der Anzahl der relevanten Genorte und Genvariationen zwei divergierende Meinungen.

„Common Disease/Common Variant“-Hypothese

Die „common disease/common variant“- (CD/CV-) Hypothese geht davon aus, dass eine geringe bis moderate Anzahl von Risiko-Genloci vorliegt mit nur wenigen verschiedenen relevanten Allelen pro Genort, die aber jeweils mit einer relativ hohen Frequenz in der Bevölkerung vorkommen (d. h. $> 5\%$) [7–10]. Die Erhöhung des Erkrankungsrisikos pro Genort ist zwar relativ klein (in der Größenordnung einer 1,5–10-fachen Risikoerhöhung), durch das hohe Vorkommen dieser Allele in der Bevölkerung ist die so genannte „population attributable fraction“ (PAF) aber hoch. Die PAF gibt den Anteil der Erkrankungsfälle in der Bevölkerung wieder, der durch diesen Risikofaktor erklärt werden kann. Im Gegensatz dazu wäre in der CD/CV-Hypothese das familiäre Risiko („familiar relative risk“ [FRR]) für solche Risiko-Allele gering. Die FRR gibt (für die Gesamtbevölkerung) die Risikoerhöhung für die Erkrankung der Kinder betroffener Personen wider, die durch die entsprechende Genvariante erklärt werden kann, ist also ein Maß dafür, inwieweit das Risiko-Allel für familiäre Aggregation verantwortlich sein kann [7]. Die Relevanz solcher häufigen Risiko-Allele konnte bereits für mehrere komplexe Erkrankungen im Rahmen von genomweiten Assoziationsstudien nachgewiesen werden [11]. Für Epilepsien stehen diese Untersuchungen noch aus.

„Common Disease Multiple Rare Variant“-Hypothese

Im Gegensatz zur CD/CV-Hypothese besagt die „common disease multiple rare variant“- (MRV-) Hypothese, dass zahlreiche Loci mit jeweils sehr vielen verschiedenen, aber seltenen (privaten) Allelen ($< 1\%$ Frequenz in der Bevölkerung) für häufige komplexe Erkrankungen verantwortlich zeichnen. Ein damit assoziiertes Problem wäre, dass diese in der Bevölkerung selten auftretenden Allele in Assoziationsstudien nicht identifizierbar wären [8, 10]. Erste Erkenntnisse von Untersuchungen über die Relevanz von (subchromosomalen) CNVs würden für die Relevanz dieser Theorie sprechen [12]. Wahrscheinlich wird es so sein, dass beide Theorien bis zu einem gewissen Grad zutreffen. D. h. ein Teil des genetischen Risikos wird durch häufig vorkommende Risiko-Allele er-

Tabelle 1: Heritabilität bei Epilepsien

Epilepsiesyndrom	Heritabilität (Konfidenzintervalle)	Bemerkungen	Studie
Epilepsie allgemein (nicht nach Subsyndrom differenziert)	80 % (69–87 %) Nach Altersgruppe differenziert: 12.–27. LJ: 88 % (76–95 %) 27.–41. LJ: 70 % (52–84 %)	Populationsbasierte Studie Dänemark, Fragebogen an 34.076 Zwillingen zwischen 12. und 41. LJ, Diagnose als Selbstbericht	[14, 15]
Epilepsie allgemein (nicht nach Subsyndrom differenziert)	69 %	Populationsbasierte Studie Virginia, USA, Fragebogen an 14.080 Zwillingen, Diagnose als Selbstbericht	[16]
Komplex partielle Anfälle	85 %	Virginia-Fragebogenstudie (siehe oben)	[16]
Fieberkrämpfe	81 %	Virginia-Fragebogenstudie (siehe oben)	[16]
Fieberkrämpfe	70 % (61–77 %)	Dänemark-Fragebogenstudie (siehe oben)	[17]

LJ: Lebensjahr

Tabelle 2: Epidemiologische Grunddaten von Anfallserkrankungen in der Allgemeinbevölkerung

	Rochester, Minnesota [18–20]	Zusammenstellung europäischer Studien [21]
Prävalenz aktiver Epilepsien (pro 1000 Bevölkerung)	6,4 (alle Altersgruppen, 1980)	3,3–7,8 (median 5,2) (8 Studien)
Lebenszeitprävalenz Epilepsie (pro 1000 Bevölkerung)	8,2 (1980)	
Inzidenz Epilepsien (pro Jahr und 100.000 Bevölkerung)	Alle Epilepsien: 44 (1935–1984) Fokale Epilepsien: 25 Generalisierte Epilepsien: 17 Unklassifizierte Epilepsien: 2	43–47 (5 Studien)
Kumulative Inzidenz Epilepsie	0,4 % (5. LJ) 0,7 % (10. LJ) 1,1 % (20. LJ) 1,2 % (24. LJ) 1,6 % (40. LJ) 3 % (74. LJ) 4,4 % (85. LJ)	1 % (15. LJ) 1,9 % (55. LJ) 3,6 % (75. LJ) 4,5 % (85. LJ)
Kumulative Inzidenz Fieberkrämpfe	2,4 % (> 6. LJ)	
Kumulative Inzidenz alle Anfallsarten (inkl. Gelegenheitsanfälle und Fieberkrämpfe)	3,1 % (5. LJ) 3,5 % (10. LJ) 4,1 % (20. LJ)	

Definitionen:

– Aktive Epilepsie: ein Anfall innerhalb der vergangenen 5 Jahre oder Verschreibung von Antiepileptika innerhalb der vergangenen 5 Jahre.
 – Lebenszeitprävalenz: alle Patienten mit aktiver Epilepsie oder einer Epilepsieanamnese zu einem Zeitpunkt. – Prävalenz: Anzahl der Epilepsiefälle zu einem Zeitpunkt pro 1000 Personen in der Bevölkerung. – Inzidenz: Anzahl der innerhalb eines Jahres neu aufgetretenen Fälle pro 100.000 Personen in der Bevölkerung. – Kumulative Inzidenz: bis zu einem gewissen Lebensalter kumulativer Anteil der Fälle in der Bevölkerung. – LJ: Lebensjahr

klärbar sein und ein Restteil wird auf schwer identifizierbare private Genvariationen entfallen.

■ Heritabilität

Wie oben erwähnt, kann das Ausmaß der genetischen Ätiologie an der Entstehung der Erkrankung für die Einzelperson nicht genau bestimmt werden, es kann lediglich aufgrund zu ermittelnder Indizien ein Punkt auf der gedachten Verteilungskurve des Epilepsierisikos vermutet werden. Für die Gesamtbevölkerung gibt es einen Parameter, nämlich die Heritabilität, der oft stellvertretend zur Abschätzung des Anteils der genetischen Ätiologie an der Gesamtätiologie herangezogen wird [13]. Stellvertretend deswegen, weil es sich bei der Heritabilität genau genommen um den durch genetische Unterschiede zwischen Individuen bedingten Anteil der Varianz an der Gesamtvarianz handelt. (Varianz ist hier im gewohnten statistischen Sinn definiert und errechnet sich aus der mittleren quadratischen Abweichung der Einzelwerte einer Messgröße vom Mittelwert.) Als quantitative Größe wird

hier wieder das Risiko für eine Epilepsie herangezogen. Die Heritabilität ist also ein Maß für den Anteil der Streuung des Epilepsierisikos in der untersuchten Bevölkerung, der durch genetische Variationen bestimmt wird. In einer genetisch sehr homogenen Population würde die Heritabilität niedrig eingeschätzt werden, auch wenn (in dieser Bevölkerung monomorphe) Gene vorliegen, die Epilepsien auslösen. Umgekehrt würde in einer Bevölkerung mit einer großen Diversität an auslösenden Umweltfaktoren die Heritabilität niedriger eingeschätzt werden. Trotz dieser Einschränkungen wird die Heritabilität oft implizit als ein ungefähres Maß für die Bedeutung der Gene auf Bevölkerungsebene für die Entstehung der Erkrankung herangezogen. Für Epilepsien konnte vor allem in Zwillingsstudien aus dem Vergleich der Konkordanzraten in eineiigen und zweieiigen Zwillingen Heritabilitäten errechnet werden mittels komplizierter Schätzungen der Varianzkomponenten. Die Ergebnisse der Analysen zweier großer populationsbasierter Zwillingsdatenbanken sind in Tabelle 1 wiedergegeben [14–17]. Die Heritabilität wird bei komplexen Epilepsien und Fieberkrämpfen auf zwischen

Tabelle 3: Die Höhe des Risikos für eine Anfallserkrankung (einer ratsuchenden Person) bei bekannter Anfallserkrankung eines Verwandten

Phänotyp, dessen Risiko evaluiert wird	Beobachteter Phänotyp beim Verwandten	Ein Elternteil betroffen		Ein Geschwisterteil betroffen		Verwandte 1. Grades nicht differenziert	Verwandte 2. Grades
		Relatives Risiko	Kumulative Inzidenz	Relatives Risiko	Kumulative Inzidenz	Relatives Risiko	Relatives Risiko
Annegers/Rochester, USA [22]							
Epilepsie	Epilepsie	6,7 (1,8–17,1)		2,5 (1,3–4,4)			1,3 (0,3–3,7)
Epilepsie oder isolierte Anfälle	Epilepsie oder isolierte Anfälle	5,0 (1,4–12,8)	8,6 % (20. LJ)	2,9 (1,8–4,4)	4,1 % (20. LJ)		1,2 (0,3–3,1)
Fieberkrämpfe	Epilepsie oder isolierte Anfälle			2,5 (1,8–3,6)			1,1 (0,5–2,1)
Epilepsie, isolierte Anfälle oder FK	Epilepsie oder isolierte Anfälle		13,1 % (20. LJ)		11 % (20. LJ)		
Ottman/Rochester USA [23, 24]							
Unprovozierte Anfälle (keine FK)	Epilepsie	3,4 (2,1–5,1)					
	bei fokaler Epilepsie	3,2 (1,8–5,4)					
	bei primär generalisierter Epilepsie	3,3 (1,5–6,2)					
Unprovozierte Anfälle (keine FK)	wenn Mutter mit Epilepsie	4,4 (2,6–7,1)	8,7 % (25. LJ)				
	wenn Vater mit Epilepsie	1,6 (0,6–3,6)	2,4 % (25. LJ)				
New York, USA (EFSCU) [20, 25]							
Epilepsie	bei idiopathischer/kryptogener Ätiologie	4,3 (1,6–11,8)	6,7 % (40. LJ)	2,6 (1,4–5,0)	3,2 % (40. LJ)	2,4 (2–2,8)	
	... und Beginn der Epilepsie (Verwandter) vor 34. LJ					3,0–3,4	
	... und bei Beginn nach 35. LJ					1,1	
	bei postnatal läsioneller Epilepsie		1,5 % (40. LJ)		1,3 % (40. LJ)	1,0 (0,6–1,6)	
	bei idiopathisch/kryptogener fokaler Epilepsie		7,1 % (40. LJ)		3,0 % (40. LJ)		
	bei idiopathisch/kryptogener primär generalisierter Epilepsie		4,3 %? (40. LJ)		5,5 % (40. LJ)		
Italien, Episcree-Studie [26]							
Epilepsie	Epilepsie	2,8		3,5			
	... wenn Mutter mit Epilepsie	11,3					
	... wenn Vater mit Epilepsie	1,5					
Schweden [27]							
Epilepsie	Epilepsie, die zur Hospitalisierung führt			2,4 (1,5–3,6)			

Annegers/Rochester-Studie [22]: nur signifikante Ergebnisse berücksichtigt. Relatives Risiko gegenüber Normalbevölkerung aus Rochester. Ottman/Rochester-Studie [23, 24]: SMR (standardisiertes Morbiditätsrisiko) gegenüber Normalbevölkerung Rochester statt relativem Risiko. Epilepsy Family Study of Columbia University (EFSCU) [20, 25]: möglicher Bias der Werte nach unten, da nur Personen als Probanden berücksichtigt wurden, deren Epilepsie bis in das Erwachsenenalter anhielt und zu 84 % fokale Epilepsien repräsentiert waren. Personen mit ausschließlicher Epilepsie im Kindesalter wurden nicht berücksichtigt. Statt relativem Risiko SMR gegenüber läsionellen Epilepsien. Episcree-Studie [26]: Statt relativem Risiko SMR gegenüber läsionellen Epilepsien. Schweden-Studie [27]: Statt relativem Risiko standardisierte Inzidenzratios.

LJ: Lebensjahr; FK: Fieberkrämpfe

70 % und 90 % geschätzt. Obwohl diese Werte nicht auf Einzelpatienten umgelegt werden dürfen, können Heritabilitätsangaben im Patientengespräch trotzdem hilfreich sein, um auf die Bedeutung des genetischen Hintergrunds bei bestimmten Epilepsiesyndromen hinzuweisen.

■ Epilepsierisiko mit und ohne familiäre Belastung

Zahlreiche Studien haben sich mit dem erhöhten Epilepsierisiko für nahe Verwandte von epilepsiekranken Personen beschäftigt. Da Epilepsien und Anfallserkrankungen auch ohne

familiäre Belastung häufig auftreten, müssen Ergebnisse solcher Familienstudien immer vor dem Hintergrund des allgemeinen Epilepsierisikos in der Bevölkerung gesehen werden. In Tabelle 2 sind deshalb zum Vergleich einige Schlüsselzahlen solcher epidemiologischen Studien aus den USA und aus Europa zusammengestellt [18, 19, 21].

Wie hoch ist das Epilepsierisiko bei einem einzelnen betroffenen Verwandten?

Diese Frage wurde zwar nicht direkt mittels prospektiver Studien untersucht, indirekt ist die Beantwortung annäherungsweise durch Heranziehung der Ergebnisse großer familienbasierter Studien möglich, in denen retrospektiv das Risiko für Epilepsien bei verschiedenen Verwandten ermittelt wurde. Als sinnvoller Parameter für die Beratung einer noch nicht betroffenen Einzelperson (de facto wird sich die Frage vor allem für Kleinkinder oder geplante Kinder stellen) kann einerseits das relative Risiko oder das standardisierte Morbiditätsrisiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung angegeben werden. Diese Werte geben im Wesentlichen an, um wie viel wahrscheinlicher im Vergleich zur Kontrollpopulation eine Epilepsie auftreten wird. Als zweites, für den Patienten verständliches Maß kann die kumulative Inzidenz herangezogen werden, die angibt, mit welcher prozentmäßigen Wahrscheinlichkeit ein Anfallsleiden bis zu einem gewissen Lebensalter auftreten wird. (Dieser Wert beinhaltet nicht nur aktive anhaltende Epilepsien sondern auch jene Epilepsien, die im Verlauf remittieren). Die kumulative Inzidenz muss selbstverständlich im Vergleich zu den kumulativen Inzidenzen in der Allgemeinbevölkerung interpretiert werden. Die genauen Werte dieser Parameter schwanken je nach Definition des Phänotyps und je nach untersuchter Population.

In Tabelle 3 sind derartige Informationen aus mehreren großen Studien zusammengetragen. Dabei zeigt sich, dass das relative Risiko (im Vergleich zur Bevölkerung) für eine Epilepsie um das 3–6-Fache ansteigt, wenn ein Elternteil betroffen ist. Das Risiko ist besonders dann höher, wenn die Mutter an einer Epilepsie erkrankt ist. Das Risiko bei einem betroffenen Geschwisterteil ist ca. um das 2,5–3,5-Fache erhöht. Die kumulativen Inzidenzen bis ins frühe Erwachsenenalter sind im Falle eines betroffenen Elternteils ca. zwischen 6 % und 9 % angesiedelt und bei einem erkrankten Geschwisterteil niedriger zwischen 3 % und 6 %. In der Allgemeinbevölkerung liegt die vergleichbare kumulative Inzidenz um etwa 1,5 %. Diese Angaben gelten vor allem für kryptogenetische und idiopathische Epilepsien. Bei läsionellen Epilepsien (z. B. bei Schädel-Hirn-Traumen, vaskulären Insulten, Tumoren etc.) sind Verwandte 1. Grades keinem relevant erhöhten Risiko ausgesetzt. Ebenso wenig scheint ein später Erkrankungsbeginn bei der Indexperson (d. h. nach dem 35. Lebensjahr) mit einem erhöhten Epilepsierisiko bei Verwandten einherzugehen. Sind in der Familie Verwandte 2. Grades (Onkeln, Tanten, Großeltern) von einer Epilepsie betroffen, scheint dies ebenfalls mit keinem wesentlich erhöhten Anfallsrisiko verbunden zu sein.

Wie hoch ist das Epilepsierisiko bei mehreren betroffenen Verwandten (ohne Hinweis auf Mendel'schen Erbgang)?

Da zu dieser Frage letztlich keine epidemiologischen Studien vorhanden sind, kann nur spekuliert werden, um wie viel das Epilepsierisiko erhöht ist, wenn z. B. von beiden Elternteilen ein überdurchschnittliches Risiko vererbt wird. Wenn beide Elternteile an einer Epilepsie mit komplexer Genetik im besprochenen Sinn erkrankt sind und ein additiver kodominanter Interaktionsmodus der Risiko-Allele angenommen wird, würden sich die in Tabelle 3 erwähnten Risiken addieren. Käme es allerdings zu einer multiplikativen epistatischen Interaktion zwischen einzelnen Risiko-Allelen, wäre das Gesamtrisiko höher anzusiedeln.

Epilepsierisiko für Nachkommen bei Mendel'schem Erbgang

Das Übertragungsrisiko für monogenetische Erkrankungen ist hinlänglich belegt und soll hier nicht im Detail erörtert werden. Bei 100 % Penetranz und autosomal dominanter Übertragung sind Kinder zu 50 % betroffen, bei rezessivem Erbgang wären Kinder zu 25 % erkrankt. Schwierigkeiten bereiten Fälle mit einer deutlich verminderten Penetranz, wobei nicht selten, wenn nur wenige Generationen überblickt werden, das Vorhandensein einer Mendel'schen Erkrankung übersehen wird. In diesen Fällen kann es sinnvoll sein, gemeinsam mit informierten Familienangehörigen einen erweiterten Stammbaum zu erstellen, um damit den möglichen Erbgang, die Penetranz und den wahrscheinlichen Überträgerstatus des oder der Ratsuchenden zu ermitteln. Bei der genetischen Beratung und Testung von Personen, insbesondere bei monogenetischen, Mendel'schen Erkrankungen, ist in Österreich eine Reihe von rechtlichen Umständen zu beachten, die erst vor Kurzem in einem Übersichtsartikel zusammengefasst wurden [28].

■ Relevanz für die Praxis

Vermutlich spielen bei den meisten kryptogenen und idiopathischen Epilepsien genetische Faktoren eine größere Rolle als Umweltfaktoren. Obwohl die Heritabilität – als stellvertretendes Maß für den genetischen Anteil an der Ätiologie – bei diesen häufigen Epilepsien recht hoch eingeschätzt wird (bis zu 90 %), ist das relative Erkrankungsrisiko für nahe Verwandte nur gering erhöht. Die folgenden Werte gelten für idiopathische/kryptogene Varianten und nicht für monogenetische Epilepsiesyndrome oder rein traumatische Epilepsien:

- Das relative Risiko (im Vergleich zur Bevölkerung) für eine Epilepsie steigt um das 3–6-Fache, wenn ein Elternteil betroffen ist. Das Risiko ist höher, wenn die Mutter an einer Epilepsie erkrankt ist.
- Das Risiko bei einem betroffenen Geschwisterteil ist ca. um das 2,5–3,5-Fache erhöht.
- Ein später Erkrankungsbeginn bei der Indexperson (d. h. nach dem 35. Lebensjahr) scheint nicht mit einem erhöhten Epilepsierisiko bei Verwandten einherzugehen.
- Sind in der Familie Verwandte 2. Grades (Onkeln, Tanten, Großeltern) von einer Epilepsie betroffen, ist dies ebenfalls nicht mit einem wesentlich erhöhten Anfallsrisiko verbunden.

Literatur:

1. Gardiner RM. Impact of our understanding of the genetic aetiology of epilepsy. *J Neurol* 2000; 247: 327–34.
2. Ottman R, Hauser WA, Barker-Cummings C, Lee JH, Risch N. Segregation analysis of cryptogenic epilepsy and an empirical test of the validity of the results. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 667–75.
3. Ferraro TN, Buono RJ. Polygenic epilepsy. *Adv Neurol* 2006; 97: 389–98.
4. Mulley JC, Scheffer IE, Harkin LA, Berkovic SF, Dibbens LM. Susceptibility genes for complex epilepsy. *Hum Mol Genet* 2005; 14 (Spec No 2): R243–R249.
5. Ottman R. Analysis of genetically complex epilepsies. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl 10): 7–14.
6. Zimprich F. Genetik der Epilepsien. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2006; 7: 35–42.
7. Hemminki K, Bermejo JL. Constraints for genetic association studies imposed by attributable fraction and familial risk. *Carcinogenesis* 2007; 28: 648–56.
8. Reich DE, Lander ES. On the allelic spectrum of human disease. *Trends Genet* 2001; 17: 502–10.
9. Risch N, Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science* 1996; 273: 1516–7.
10. Smith DJ, Lusk AJ. The allelic structure of common disease. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 2455–61.
11. Rao DC. An overview of the genetic dissection of complex traits. *Adv Genet* 2008; 60: 3–34.
12. International Schizophrenia Consortium. Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature* 2008; 455: 237–41.
13. Pearson CH. Is heritability explanatorily useful? *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci* 2007; 38: 270–88.
14. Kjeldsen MJ, Corey LA, Christensen K, Friis ML. Epileptic seizures and syndromes in twins: the importance of genetic factors. *Epilepsy Res* 2003; 55: 137–46.
15. Kjeldsen MJ, Kyvik KO, Christensen K, Friis ML. Genetic and environmental factors in epilepsy: a population-based study of 11900 Danish twin pairs. *Epilepsy Res* 2001; 44: 167–78.
16. Miller LL, Pellock JM, DeLorenzo RJ, Meyer JM, Corey LA. Univariate genetic analyses of epilepsy and seizures in a population-based twin study: the Virginia Twin Registry. *Genet Epidemiol* 1998; 15: 33–49.
17. Kjeldsen MJ, Kyvik KO, Friis ML, Christensen K. Genetic and environmental factors in febrile seizures: a Danish population-based twin study. *Epilepsy Res* 2002; 51: 167–77.
18. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940–1980. *Epilepsia* 1991; 32: 429–45.
19. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia* 1993; 34: 453–68.
20. Ottman R, Lee JH, Risch N, Hauser WA, Susser M. Clinical indicators of genetic susceptibility to epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37: 353–61.
21. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. *Eur J Neurol* 2005; 12: 245–53.
22. Annegers JF, Hauser WA, Anderson VE, Kurland LT. The risks of seizure disorders among relatives of patients with childhood onset epilepsy. *Neurology* 1982; 32: 174–9.
23. Ottman R, Annegers JF, Hauser WA, Kurland LT. Higher risk of seizures in offspring of mothers than of fathers with epilepsy. *Am J Hum Genet* 1988; 43: 257–64.
24. Ottman R, Annegers JF, Hauser WA, Kurland LT. Seizure risk in offspring of parents with generalized versus partial epilepsy. *Epilepsia* 1989; 30: 157–61.
25. Ottman R, Annegers JF, Risch N, Hauser WA, Susser M. Relations of genetic and environmental factors in the etiology of epilepsy. *Ann Neurol* 1996; 39: 442–9.
26. Bianchi A, Viaggi S, Chiossi E. Family study of epilepsy in first degree relatives: data from the Italian Episcree Study. *Seizure* 2003; 12: 203–10.
27. Hemminki K, Li X, Johansson SE, Sundquist K, Sundquist J. Familial risks for epilepsy among siblings based on hospitalizations in Sweden. *Neuroepidemiology* 2006; 27: 67–73.
28. Satzinger G. Genetische Analysen – Die Rechtslage in Österreich. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2006; 7: 14–18.

Univ.-Prof. Dr. med. Fritz Zimprich

Jahrgang 1964, Medizinstudium in Wien, 3-jährige neuroimmunologische Forschungstätigkeit bei Prof. Lassmann in Wien, 1991 Turnusjahr in Südafrika, ab 1992 PhD in Neuropsychologie (University College London) und anschließend klinische Ausbildung am University Hospital Southampton, UK. Seit 1997 an der Universitätsklinik für Neurologie, Wien, seit 2001 habilitiert und ab 2002 Oberarzt an der Klinik. Forschungsschwerpunkt: Epileptogenetik.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)