

# Österreichische Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie

# Mitteilungen

**Vorstand:**

Martha Feucht

(1. Vorsitzende)

Christoph Baumgartner

(2. Vorsitzender)

Bruno Mamoli

(3. Vorsitzender)

Eugen Trinka

(1. Sekretär)

Barbara Plecko

(2. Sekretärin)

Martin Graf

(Kassier)

**Sekretariat der Gesellschaft:**

p.A. Univ.-Klinik für Neurologie

Währinger Gürtel 18–20

A-1090 Wien

Sekretärin:

Frau Ch. Adler

Tel.: 01/40 400–37 28

Fax: 01/40 400–31 41

E-Mail:

oe.sektion-ILAE@meduniwien.ac.at

**Redaktion:**

M. Graf

Abteilung für Neurologie

SMZ-Ost – Donauspital

A-1220 Wien

Langobardenstraße 122

E-Mail: mcgraf@aon.at

E. Trinka

Univ.-Klinik f. Neurologie

A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35

**Homepage:**

[www.medicalnet.at/oe.sektion-ILAE](http://www.medicalnet.at/oe.sektion-ILAE)

Verlag:

Krause & Pachernegg GmbH,

A-3003 Gablitz,

Mozartgasse 10

Druck: Floramedia Austria,

Missindorfstraße 21,

A-1140 Wien

Trinka E

## Fieberkrämpfe - nachfolgende Anfallstypen und Epilepsiesyndrome

Mitteilungen der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga  
gegen Epilepsie 2005; 5 (1), 9-11

**Homepage:**

**[www.kup.at/ilae](http://www.kup.at/ilae)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

# Fieberkrämpfe – nachfolgende Anfallstypen und Epilepsiesyndrome

E. Trinka (Innsbruck)

## Risiko unprovocierter epileptischer Anfälle nach einem Fieberkrampf

Aufgrund mehrerer epidemiologischer Untersuchungen, die sich zum Teil methodisch deutlich unterscheiden, erleiden schätzungsweise 2–4 % aller Kinder in Europa und Nordamerika einen Fieberkrampf. In bestimmten asiatischen Populationen sind Fieberkrämpfe mit Häufigkeiten bis zu 14 % wesentlich höher. Obwohl Fieberkrämpfe in der überwiegenden Mehrheit der Fälle eine benigne Erkrankung darstellen, erleiden je nach Dauer des Beobachtungszeitraumes (2–25 Jahre) 2–7 % aller betroffenen Kinder später einen oder mehrere unprovocierte epileptische Anfälle [1–6]. Das Risiko ist somit im Vergleich zur Gesamtbevölkerung 4–5fach erhöht. Das kumulative Risiko steigt mit der Dauer der Beobachtung an und erreicht 7 % nach 25 Jahren Follow-up in der Rochester-Population [3]. Konsistente Risikofaktoren sind (i) eine positive Familienanamnese für Epilepsie, (ii) komplizierte Fieberkrämpfe (Definition: „Fokaler Beginn oder fokale Zeichen während der Fieberkrämpfe; Dauer > 10 Min. [3, 7] oder > 15 Min. [6, 8] oder rezidivierende Fieberkrämpfe innerhalb der ersten 24 Stunden [1, 3] bzw. innerhalb der selben fieberhaften Erkrankung [9, 10]“) und (iii) vorbestehender abnormer neurologischer Befund [1–3, 6]. Bei Vorhandensein aller 3 Faktoren steigt das Risiko auf das 14fache, bei 2 Faktoren auf das 5–8fache, bei einem Faktor auf das 2–3fache im Vergleich zur Gesamtbevölkerung an [8].

Bei zuvor neurologisch unauffälligen Kindern ist das Risiko eines nachfolgenden unprovocierten Anfalls deutlich erhöht, wenn der erste Fieberkrampf fokal war [2, 3], sich innerhalb von 24 h oder derselben fieberhaften Erkrankung wiederholte [2, 3, 6] oder eine positive Familienanamnese für Epilepsie vorliegt [2, 3, 6]. In der Rochester-Populationsstudie wurden die kombinierten Effekte der Faktoren von komplizierten Fieberkrämpfen bei zuvor neurologisch gesunden Kindern untersucht, wobei sich zeigte, daß Kombinationen von Faktoren in diesem Modell ein höheres Risiko mit sich bringen, als die Summe der einzelnen Risikofaktoren erwarten läßt: Beim Vorhandensein aller 3 komplizierten Faktoren (fokal, prolongiert, repetitiv; siehe oben: Definition „komplizierte Fieberkrämpfe“) steigt das Risiko für einen späteren unprovocierten Anfall auf das 20fache, bei 2 komplizierten Faktoren auf das 7–9fache und bei einem auf das 2,7–4fache der Normalbevölkerung.

## Welche Anfallstypen folgen den Fieberkrämpfen?

Die individuellen Risikofaktoren unterscheiden sich in Hinblick auf den nachfolgenden Anfallstyp und haben somit auch eine determinierende Rolle für das nachfolgende Epilepsiesyndrom. In der Studie von Verity und Golding [2] mit einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren wurden 13 Kinder mit unprovocierten Anfällen gefunden; 9 davon hatten zuvor komplizierte Fieberkrämpfe, 6 von diesen Kindern (66,7 %) entwickelten komplex-fokale Anfälle. 5 von den 6 Kindern mit komplex-fokalen Anfällen hatten zuvor fokal-komplizierte Fieberkrämpfe. Alle 4 Kinder mit unkomplizierten Fieberkrämpfen, die später unprovocierte Anfälle erlitten, hatten generalisiert tonisch-klonische Anfälle. In der Rochester-Studie entwickelten insgesamt 32 Kinder unprovocierte Anfälle [3]. Die Hälfte davon waren generalisierte Anfälle, die Hälfte fokale Anfälle. Die individuellen Komponenten der komplizierten Fieberkrämpfe (fokal, prolongiert, repetitiv) erhöhten zwar das Risiko für nachfolgende fokale Anfälle, aber nicht für generalisierte Anfälle. Ein später Beginn von Fieberkrämpfen und mindestens 3 Fieberkrampfrezidive erhöhten das Risiko für nachfolgende generalisiert tonisch-klonische Anfälle, aber nicht für fokale Anfälle. Die starke Assoziation von komplizierten Fieberkrämpfen und späteren unprovocierten fokalen Anfällen suggeriert eine zugrundeliegende zerebrale Pathologie für beide Erkrankungen (siehe W. Serles, Fieberkrämpfe und Temporallappenepilepsie), wohingegen die Tendenz, rezidivierende Krämpfe unter Fieber zu erleiden, einer starken genetischen Prädisposition unterliegt [11], die später zu generalisierten unprovocierten Anfällen führen könnte und somit Teil eines genetischen Spektrums darstellt.

## Welche Epilepsiesyndrome folgen den Fieberkrämpfen?

Sowohl populationsbezogene Studien an Inzidenz-Kohorten als auch hospitalbasierte Studien untersuchten den Zusammenhang von vorangehenden Fieberkrämpfen und späterer Epilepsie. Dabei sind methodisch große Schwierigkeiten zu beachten: hospitalbezogene Kohorten unterliegen meist einem Selektionsbias zugunsten schwerer Fälle. Während populationsbezogene Studien generell realistische Aussagen über das Risiko eines späteren Anfalls oder einer Epilepsie treffen können, ist die Anzahl der Patienten, die später an Epilepsie erkranken, sehr niedrig, sodaß keine Syndromdiagnose gestellt werden kann, sondern lediglich phänomenologisch zwischen „fokalen“ und „generalisierten“ Anfällen unterschieden wird. Darüber hinaus sind die Beobachtungszeiträume oft viel zu kurz, wobei Epilepsien,

*Korrespondenzadresse:* Univ.-Doz. Dr. med. Eugen Trinka, Univ.-Klinik für Neurologie, 6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: eugen.trinka@uklibk.ac.at

die sich erst im Erwachsenenalter oder gar im höheren Lebensalter manifestieren, gänzlich außer acht gelassen werden, sodaß zur Zeit keine sicheren syndromatischen Aussagen mit populationsbezogenen prospektiven Studien gemacht werden können.

Eine weitere Möglichkeit, diesen Zusammenhang zu untersuchen, sind retrospektive Untersuchungen, sowohl an Inzidenz-Kohorten neu diagnostizierter Epilepsiepatienten, als auch wiederum an hospitalbezogenen Populationen – hier wiederum mit der häufigen Überrepräsentanz von therapieresistenten Epilepsien.

Vorangegangene Fieberkrämpfe finden sich in 13–18 % der Kinder mit neu diagnostizierten Epilepsien [9, 12, 13]. Drei Parallelgruppen-kontrollierte Inzidenz-Studien in der Rochester-Population zeigten, daß 19 % der Kinder und Erwachsenen mit generalisiert tonisch-klonischen Anfällen, 18 % derer mit komplex-fokalen Anfällen und 21 % der Patienten mit Absencen zuvor Fieberkrämpfe erlitten [14–16]. Eine Fieberkrampfanamnese erhöhte das Risiko (Odds ratio, OR), später Absencen zu erleiden, auf das 12fache ( $p = 0,007$ ). Für generalisiert tonisch-klonische Anfälle ( $OR = \infty$ ) und für komplex-fokale Anfälle ( $OR = 15,3$ ;  $p < 0,0001$ ) war das Risiko ebenfalls signifikant erhöht. Fieberkrämpfe vor dem 2. Lebensjahr und komplizierte Fieberkrämpfe erhöhten die Wahrscheinlichkeit einer späteren Epilepsie ebenfalls signifikant ( $OR 30,5$ ; bzw.  $26,5$ ;  $p < 0,0001$ ). Andere Kohortenstudien mit Kindern konnten diesen Zusammenhang nicht zeigen, was vermutlich an dem zu kurzen Beobachtungszeitraum (nur bis zum 16. Lebensjahr) lag [9, 12]. Auch bei diesen epidemiologischen Studien werden keine syndromspezifische Aussagen gemacht, sondern nur Assoziationen von Fieberkrämpfen zu bestimmten Anfallstypen untersucht.

In einer eigenen retrospektiven hospitalbasierten Studie, die einem inhärenten Bias zugunsten schwerer Epilepsien unterliegen, konnte gezeigt werden, daß eine Vielzahl von Epilepsiesyndromen von vorangegangenen Fieberkrämpfen eingeleitet wird [17] (Tab. 1).

Wie auch bei anderen hospitalbezogenen Studien kann aufgrund der Verteilung und der gefundenen Häufigkeiten eine explorative statistische Auswertung nur an Gruppen

von Syndromen erfolgen [17–20]. Als prädiktive klinische Faktoren der Fieberkrämpfe für das spätere Epilepsiesyndrom kristallisierte sich die Dauer des Fieberkrampfes ( $> 10$  Min., bzw.  $> 30$  Min. = febriler Status epilepticus) und die Anzahl der Fieberkrämpfe heraus: repetitive kurze, generalisierte Fieberkrämpfe sind mit einer späteren idiopathischen generalisierten Epilepsie assoziiert (stufenweise Diskriminanzanalyse mit den Faktoren Alter zum Zeitpunkt des Fieberkrampfes, febriler Status epilepticus Anzahl und Fokalität; prädiktiver Wert 100 %), wohingegen prolongierte fokale Fieberkrämpfe, vor allem, wenn sie 30 Minuten (= febriler Status epilepticus) übersteigen, mit einer späteren Temporallappenepilepsie assoziiert sind (prädiktiver Wert 84,2 %) [17].

Eine weitere Studie an nicht selektierten Erwachsenen einer Epilepsieambulanz fand ein vergleichbares Spektrum an verschiedenen Epilepsiesyndromen, verzichtete aber unglücklicherweise auf eine statistische Auswertung der vorhandenen Daten [18, 19]. Extratemporale fokale Epilepsien scheinen keine erhöhte Assoziation zu vorangegangenen Fieberkrämpfen aufzuweisen [20].

Das Spektrum von Epilepsiesyndromen, die Fieberkrämpfen folgen – ja in diesem Falle sogar dadurch definiert werden – schließt auch das sogenannte GEFS+-Syndrom ein (generalized febrile seizures plus) [21, 22]. Unter diesem Akronym faßt man Familien zusammen, in denen einzelne Mitglieder isolierte „typische“ Fieberkrämpfe (FS) aufweisen, während andere Familienmitglieder Fieberkrämpfe, die bis über das 5. Lebensjahr andauern, aufweisen und unprovoked generalisiert tonisch-klonische Anfälle früh damit vergesellschaftet sind (FS+). Weitere Anfallstypen, die in diesen Familien gefunden werden, sind Absencen, Myoklonien und atonische Anfälle. In mehreren Familien in Australien, Deutschland und Frankreich wurden verschiedene Genloci mit unterschiedlichen Mutationen identifiziert.

Vom syndromatischen Standpunkt gehört auch das Dravet-Syndrom (schwere myoklonische Epilepsie des Kindesalters, SMEI) zu diesem Spektrum, das wohl die schwerste Verlaufsform dieser sonst relativ benignen Gruppe (GEFS+) darstellt und syndromatisch davon abgegrenzt wird [23]. Auch beim Dravet-Syndrom ist ein eindeutiger genetischer Hintergrund gesichert [24]. Bemerkenswert ist, daß einzelne Patienten aus Familien mit GEFS+ auch eine Temporallappenepilepsie aufweisen (siehe: W. Serles, Fieberkrämpfe und Temporallappenepilepsien).

### Zusammenfassung

Kinder mit Fieberkrämpfen haben mindestens ein 4–5fach erhöhtes Risiko, später an einer Epilepsie zu leiden. Das Risiko für spätere unprovoked Anfälle ist bei Kindern mit neurologisch abnormem Befund substantiell erhöht. Bei 13–18 % der neu diagnostizierten Epilepsien im Kindesalter und bei bis zu 21 % der Epilepsien im frühen Erwachsenenalter findet sich eine Fieberkrampfanamnese. Konsi-

**Tabelle 1:** Epilepsiesyndrome, die Fieberkrämpfen folgen [17]

Epilepsiesyndrom	n
Lokalisationsbezogene Epilepsien	72
Temporallappenepilepsien	45
Frontallappenepilepsien	2
Okzipitallappenepilepsien	1
Unbestimmte	24
Generalisierte Epilepsien	41
Pyknolepsie	3
Juvenile Absencenepilepsie	1
Juvenile myoklonische Epilepsie	4
Epilepsie mit Aufwach-Grand Mal	8
Andere Epilepsien mit generalisierten Anfällen	25

stente Risikofaktoren für die Entwicklung einer Epilepsie nach einem Fieberkrampf sind: Familienanamnese für Epilepsie, komplizierte Fieberkrämpfe und ein abnormer neurologischer Befund von Geburt an. Das Spektrum an Epilepsiesyndromen, die Fieberkrämpfen folgen, ist breit und umfaßt sowohl fokale als auch generalisierte Epilepsiesyndrome. Retrospektive populationsbezogene und hospitalbezogene Studien legen einen starken Zusammenhang zwischen prolongierten fokalen Fieberkrämpfen und Temporalappenepilepsien, bzw. komplex-fokalen Anfällen nahe. Kurze repetitive Fieberkrämpfe sind mit (idiopathischen) generalisierten Epilepsien assoziiert. Das Auftreten von Fieberkrämpfen über das 5. Lebensjahr hinaus und die Vergesellschaftung mit generalisierten (afebrilen) Anfällen definiert das GEFS+-Syndrom und das Dravet-Syndrom. Eine sichere Zuordnung eines Fieberkrampfes anhand seiner klinischen Charakteristika ist zur Zeit nicht möglich; erst aus dem Verlauf und dem Auftreten weiterer Anfallstypen stellt sich die Syndromdiagnose.

#### Literatur:

- Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med* 1976; 295: 1029–33.
- Verity CM, Golding J. Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study. *Br Med J* 1991; 303: 1373–6.
- Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* 1987; 316: 493–8.
- Tsuboi T, Endo S. Febrile convulsions followed by nonfebrile convulsions. A clinical, electroencephalographic and follow-up study. *Neuropaediatrie* 1977; 8: 209–23.
- Tsuboi T, Endo S, Iida N. Long-term follow-up of a febrile convulsion cohort. *Acta Neurol Scand* 1991; 84: 369–73.
- Berg AT, Shinnar S. Unprovoked seizures in children with febrile seizures: short-term outcome. *Neurology* 1996; 47: 562–8.
- Berg AT, Shinnar S, Daresky AS, Holford TR, Shapiro ED, Salomon ME, Crain EF, Hauser AW. Predictors of recurrent febrile seizures. A prospective cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 371–8.
- Nelson KB, Ellenberg JH. Prognosis in children with febrile seizures. *Pediatrics* 1978; 61: 720–7.
- Camfield P, Camfield C, Gordon K, Dooley J. What types of epilepsy are preceded by febrile seizures? A population-based study of children. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 887–92.
- Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, O'Dell C, Alemany M, Newstein D, Kang H, Goldsensohn ES, Hauser WA. The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. *Pediatrics* 1996; 98: 216–25.
- Rich SS, Annegers JF, Hauser WA, Anderson VE. Complex segregation analysis of febrile convulsions. *Am J Hum Genet* 1987; 41: 249–57.
- Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Childhood-onset epilepsy with and without preceding febrile seizures. *Neurology* 1999; 53: 1742–8.
- Rwiza HT, Kilonzo GP, Haule J, Matuja WB, Mteza I, Mbena P, Kilima PM, Mwaluko G, Mwang'ombola R, Mwajande F et al. Prevalence and incidence of epilepsy in Ulanga, a rural Tanzanian district: a community-based study. *Epilepsia* 1992; 33: 1051–6.
- Rocca WA, Sharbrough FW, Hauser WA, Annegers JF, Schoenberg BS. Risk factors for generalized tonic-clonic seizures: a population-based case-control study in Rochester, Minnesota. *Neurology* 1987; 37: 1315–22.
- Rocca WA, Sharbrough FW, Hauser WA, Annegers JF, Schoenberg BS. Risk factors for absence seizures: a population-based case-control study in Rochester, Minnesota. *Neurology* 1987; 37: 1309–14.
- Rocca WA, Sharbrough FW, Hauser WA, Annegers JF, Schoenberg BS. Risk factors for complex partial seizures: a population-based case-control study. *Ann Neurol* 1987; 21: 22–31.
- Trinka E, Unterrainer J, Haberlandt E, Luef G, Unterberger I, Niedermüller U, Haffner B, Bauer G. Childhood febrile convulsions – which factors determine the subsequent epilepsy syndrome? A retrospective study. *Epilepsy Res* 2002; 50: 283–92.
- Saltik S, Angay A, Ozkara C, Demirbilek V, Dervant A. A retrospective analysis of patients with febrile seizures followed by epilepsy. *Seizure* 2003; 12: 211–6.
- Trinka E, Luef G, Unterberger I, Haberlandt E, Unterrainer J, Bauer G. A retrospective analysis of patients with febrile seizures followed by epilepsy. *Seizure* 2004; 13: 200–1.
- Hamati-Haddad A, Abou-Khalil B. Epilepsy diagnosis and localization in patients with antecedent childhood febrile convulsions. *Neurology* 1998; 50: 917–22.
- Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997; 120: 479–90.
- Singh R, Scheffer IE, Crossland K, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome. *Ann Neurol* 1999; 45: 75–81.
- Singh R, Andermann E, Whitehouse WP, Harvey AS, Keene DL, Seni MH, Crossland KM, Andermann F, Berkovic SF, Scheffer IE. Severe myoclonic epilepsy of infancy: extended spectrum of GEFS+? *Epilepsia* 2001; 42: 837–44.
- Scheffer IE, Wallace R, Mulley JC, Berkovic SF. Clinical and molecular genetics of myoclonic-astatic epilepsy and severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). *Brain Dev* 2001; 23: 732–5.

# 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](#)