

Genvarianten erklären Fieberkrämpfe (nicht nur) nach MMR-Impfung

Montag, 27. Oktober 2014 rme/aerzteblatt.de

Kopenhagen – Eine genomweite Assoziationsstudie unter Einbeziehung sämtlicher MMR-bedingter Fieberkrämpfe, die in den letzten 20 Jahren in Dänemark auftraten, hat zur Entdeckung von zwei Genvarianten geführt, die das Risiko von Fieberkrämpfen biologisch plausibel erklären. Die Forscher berichten in *Nature Genetics* (2014; doi: 10.1038/ng.3129) außerdem über vier Genvarianten, die mit Fieberkrämpfen im Allgemeinen assoziiert waren.

Zwischen 2 und 5 Prozent aller Kinder erleiden in den ersten Lebensjahren bei viralen Infekten mehr oder weniger regelmäßig Fieberkrämpfe. Nur selten sind sie Vorboten einer späteren Epilepsie. Fieberkrämpfe sind auch eine mögliche Komplikation der kombinierten Impfung gegen Masern, Mumps und Röteln (MMR). **Das Risiko ist in der zweiten Woche nach der Impfung um den Faktor drei erhöht. Auf 10.000 geimpfte Kinder kommen zwischen 3 und 16 zusätzliche Fieberkrämpfe.** Sie sind in den meisten Fällen harmlos, können aber das Kind und seine Eltern verängstigen.

Um mögliche genetische Auslöser zu identifizieren, haben Bjarke Feenstra vom Statens Serum Institut in Kopenhagen und Mitarbeiter mehrerer US-Zentren die Daten von über 3.400 Kindern analysiert, die in den Jahren 1991 bis 2008 wegen eines Fieberkrampfes stationär behandelt wurden. Darunter waren über 1.300 Kinder, die zuvor eine MMR-Impfung erhalten hatten. Aufgrund der persönlichen Identifikationsnummer, die in Skandinavien allen Einwohnern zugeordnet und in allen Registern verwendet wird, konnten die Forscher die zu den Patienten gehörenden getrockneten Fersenblutproben untersuchen, die im Rahmen des Neugeborenen-Screenings gewonnen wurden und in einer landesweiten Biobank archiviert werden.

- [Abstract der Studie in Nature Genetics](#)
- [Pressemitteilung des Statens Serum Institut](#)

Die Blutproben wurden dann auf Abweichungen gegenüber einer Kontrollgruppe von gesunden dänischen Kindern untersucht. Dies führte zur Entdeckung von zwei Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP), die signifikant mit Fieberkrämpfen nach MMR-Impfung assoziiert waren. Eine SNP befand sich in der Nähe des Gens IFI44L. Es gehört zu einer Gruppe von Interferon-stimulierenden Genen, die in die angeborene Immunantwort gegenüber Viren eingreift.

Frühere Studien hatten gezeigt, dass IFI44L nach Masern-Infektionen vermehrt exprimiert werden. Der MMR-Impfstoff besteht aus einer Mischung abgeschwächter Lebendviren, was die Assoziation biologisch plausibel macht. Dies trifft auch auf das zweite SNP zu, das in der Nähe von CD46 gefunden wurde. CD46 kodiert einen Faktor, der das Complement-System hemmt, das ebenfalls zum angeborenen Immunsystem gehört. Frühere Studien hatten gezeigt, dass CD46 an der Immunantwort auf die MMR-Impfstoffe beteiligt ist.

Die vier anderen SNP, die mit Fieberkrämpfen im Allgemeinen assoziiert waren, markieren allesamt Bestandteile von Membrankanälen, die sich auf Nervenzellen befinden und deren Funktionsstörung eine Anfälligkeit gegenüber Fieberkrämpfen erklären könnte. Epileptische Anfälle sind in aller Regel Folge einer Übererregbarkeit von Neuronen, die mit dem durch Ionenkanäle aufgebauten Potenzial an der Membran zusammenhängen. Dies gilt insbesondere für die Gene SCN1A und SCN2A, die Teile des spannungsabhängigen Natriumkanals kodieren.

Für das dritte Gen ANO3 konnten die Forscher den Einfluss auf Fieberkrämpfe durch weitere Experimente untermauern. Bei Mäusen, denen das Gen fehlt, reagierten die Neuronen im Hypothalamus (wo sich der Thermostat des menschlichen Körpers befindet) weniger stark auf Wärme. Die Hippocampus-Neuronen wurden hypererregbar, was zur Entstehung der Fieberkrämpfe beitragen könnte. Das vierte SNP befindet sich in einer Gegend, die mit dem Magnesiumhaushalt in Verbindung gebracht wird. Die Entdeckung könnte die Diskussion um einen möglichen Einfluss eines Magnesiummangels auf das Krampfrisiko belegen, der derzeit nicht belegt ist.

Die Studie könnte im Prinzip zur Entwicklung neuer Impfstoffe beitragen, die keine Fieberkrämpfe auslösen. Da die Komplikation jedoch in aller Regel harmlos ist, dürfte der Anreiz zur Weiterentwicklung der MMR-Vakzine fehlen, die als attenuierter Lebendimpfstoff zu den älteren, aber in der Schutzwirkung robusten Vakzinen gehört. © rme/aerzteblatt.de