

# Hva skyldes feberkramper?

Feberkramper rammer 2–5 % av barn i alderen fra seks måneder til fem år. Krampene har vanligvis ingen negative konsekvenser for barnets utvikling, men kan i sjeldne tilfeller være debutsymptomet på epilepsi.

Man antar at genetisk disponerte barn har en lavere anfallsterskel enn andre, og at enkelte miljøfaktorer kan senke terskelen ytterligere. Hensikten med denne artikkelen er å gi en kort oversikt over dagens kunnskap om årsaker til feberkramper.

Feberkramper er den vanligste neurologiske tilstanden hos spedbarn og barn, og oppstår ved feber som ikke skyldes en primær infeksjon i sentralnervesystemet (1). Krampene anses som provoserte anfall og er følgelig ikke et ledd i epilepsi – som er karakterisert ved uprovoserte anfall.

Pårørende opplever feberkramper som dramatiske, og krampene fører til en rekke spørsmål, først og fremst om årsaken til krampene, men også om barnet har eller senere vil få epilepsi. Risikoen for senere epilepsiu utvikling hos barn med feberkramper anslås å ligge på rundt 2–4 % og er dermed nesten fire ganger høyere enn i befolkningen generelt. Av alle feberutløste kramper er det i hovedsak komplekse feberkramper som utgjør denne økte risikoen.

For helsepersonell er kunnskap om feberkramper viktig, dels for å vite hvor omfattende den diagnostiske utredningen av disse barna bør være, og dels for å kunne gi pårørende råd om tiltak ved fremtidig feber og eventuelt nye anfall samt å formidle realistisk kunnskap om prognosen.

## Definisjon og inndeling

Feberkramper defineres som kramper hos et barn der den eneste åpenbare underliggende årsaken til krampene er forhøyet kroppstemperatur (> 38 °C). Det skal således ikke være annen kjent årsak i sentralnervesystemet (tumor, traume, infeksjon etc.), akutte systemiske metabolske tilstander eller forutgående uprovoserte anfall (1).

Man inndeler feberkramper i enkle og komplekse, avhengig av varighet og utforming av krampene (ramme 1). Hyppigst er de enkle feberkrampene som utgjør rundt 75 % av alle tilfellene. Komplekse feberkramper gir i det akutte stadium økt mistanke om bakenforliggende patologi, som meningitt eller encefalitt, som på sikt øker risikoen for epilepsiu utvikling. Imidlertid er det svært sjelden at man finner bakenforliggende patologi, selv ved komplekse feberkramper.

## Risikofaktorer

### Alder

Tendensen til feberkramper synker kraftig med økende alder både hos mennesker og dyr (2). Det kan altså se ut til at den umodne hjernen gjør spedbarn og barn i førskolealder mer sårbare for feberutløste kramper.

I de første leveårene dannes det milliarder av synapser samtidig som en rekke moleky-lære egenskaper ved reseptorer og ionekana-ler gjennomgår stadige endringer (3). Disse prosessene krever en økt eksitatorisk funksjon i nervesystemet, med økt ekspresjon av nevronale glutamatreseptorer. Samtidig er det færre inhibitoriske GABA-reseptorer sammenlignet med hva som er tilfelle i en voksen hjerne (3). Dette er faktorer som kan være med på å forklare en lavere krampe-terskel hos spedbarn.

### Feber og inflammasjon

Feber defineres som kroppstemperatur over 38 °C og er vanligvis en følge av en infeksjon. Under infeksjoner kan det frigjøres både endogene og eksogene pyrogenet. Disse kan påvirke det termoregulerende senteret i hypotalamus som oppfatter kroppens kjernetemperatur som for lav, og varmekonserverende tiltak igangsettes slik at kroppstemperaturen stiger. Økt kroppstemperatur kan påvirke ionestrømmen i ionekanalene og derved gi økt krampetendens (4).

Om hastigheten av temperaturstigningen og/eller høyden av kroppstemperaturen spiller en rolle, er fortsatt omdiskutert (5). Ved feber øker den metabolske aktiviteten i kroppen. Varmekonserverende prosesser settes i gang, blant annet vasokonstriksjon med redusert fuktighet i huden. Urinproduksjonen min-ker, tørsten likeså. Når kroppen har nådd en viss temperatur, snur situasjonen til nedsatt varmeproduksjon og økt varmetap, med vasodilatasjon, økt svette og urinproduksjon samt økt tørste. Det er viktig å sørge for rikelig væsketilførsel for å sikre god hydrering av barnet.

Hos barn med feberkramper er det funnet økte konsentrasjoner av proinflammatoriske cytokiner, fremfor alt IL-1 $\beta$  og TNF $\alpha$ , i både serum og spinalvæsken sammenlignet med febrile barn uten kramper (6). En teori går ut på at høy temperatur i hjernen fører til økt frigjøring av IL-1 $\beta$  som bindes til spe-

### Kjell Heuser

k.heuser@ous-hf.no  
Neurologisk avdeling  
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

### Karl O. Nakken

Spesialsykehuset for epilepsi – SSE  
Oslo universitetssykehus

### Inger Sandvig

Barneavdeling for nevrofag  
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

### Erik Taubøll

Neurologisk avdeling  
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

## HOVEDBUDSKAP

Rundt 2–5 % av vestlige barn rammes av feberkramper

Bak de fleste former for feberkramper er det et komplekst samspill mellom genetikk og miljøfaktorer

Økning av kroppstemperatur, inflammasjon, hyperventilering og forstyrret væske-balanse anses å være de viktigste pato-genetiske faktorene

For et fåtall barn utgjør feberkramper, særlig komplekse feberkramper, en økt risiko for senere epilepsiu utvikling

sifikke reseptorer på nevroner, blant annet i hippocampus. Dette kan gi økt nevronal eksitabilitet med økt anfallstendens (6). Andre har trukket assosiasjonen mellom feberkramper og IL-1 $\beta$  i tvil, og forsøk på behandling med antipyretika har ikke gitt redusert tendens til feberkramper. En rekke studier har vist at forebyggende behandling med antipyretika ikke har gitt beskyttelse mot feberkramper (5).

Feber gir økt respirasjonsfrekvens, spesielt i småbarnsalderen (7). Hyperventilering gir respiratorisk alkalose, noe som senker anfallsterskelen (8). I en rottemodell har man tilført 5 % CO<sub>2</sub> i respirasjonsluften og derved kunnet stoppe anfallene uten å senke kroppstemperaturen (9). Kanskje kan respiratorisk alkalose, og ikke feber per se, forårsake eller i det minste vedlikeholde kramper ved økt kroppstemperatur?

#### Infeksjon

Feberkramper er hyppig assosiert med virusinfeksjoner, mens de forekommer sjeldnere ved bakterielle infeksjoner. I Europa og USA er humant herpesvirus type 6 (HHV-6) hyppigst assosiert med feberkramper og står for en tredel av virusassosierte feberkramper, fulgt av adenovirus (14 %), RS-virus (11 %) og herpes simplex-virus (HSV) (9 %) (10).

Om graden av feber spiller en rolle, er som nevnt omdiskutert, men humant herpesvirus type 6-infeksjon er ofte assosiert med kroppstemperatur over 39,5 °C (11). Infeksjoner med humant herpesvirus type 6 gir økt risiko for komplekse feberkramper og febril status epilepticus – og dermed også økt risiko for senere epilepsiu utvikling (11).

#### Vaksinasjon

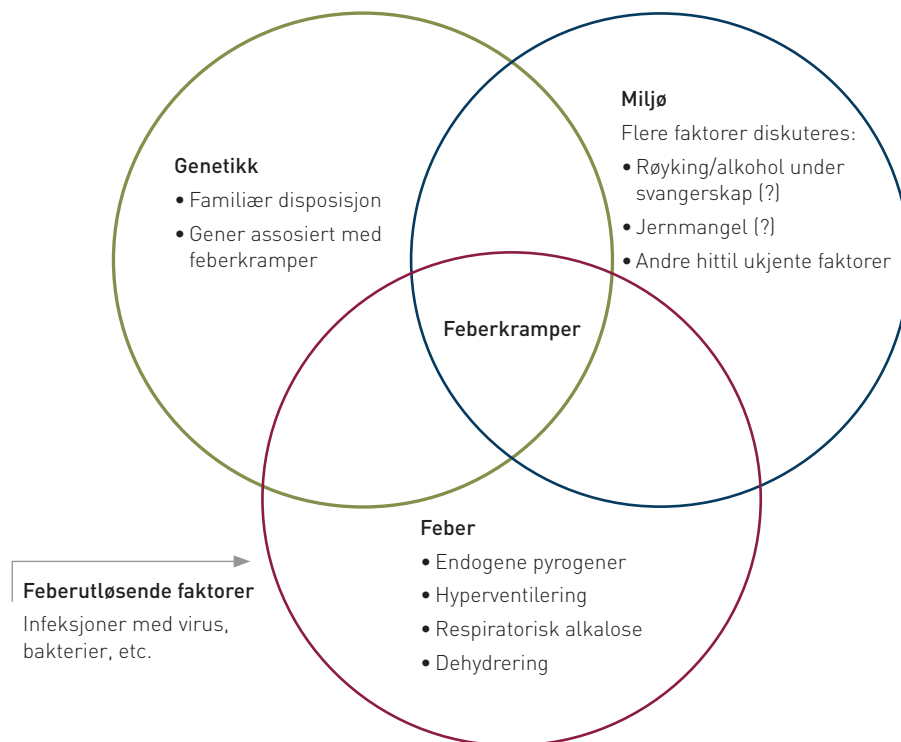
Det er beskrevet en økt risiko for feberkramper i kjølvannet av vaksinasjon, men den absolutte risikoen er svært lav. En stor dansk epidemiologisk studie viser en transient økt risiko for feberkramper, spesielt etter MMR-vaksinasjon, men ingen forhøyet risiko for senere utvikling av epilepsi (12). Feberkramper etter vaksiner er derfor ikke ansett som kontraindikasjon for ytterligere vaksiner, og American Academy of Pediatrics anbefaler ikke å stoppe vaksinasjon etter feberkrampe ved første vaksine (13).

#### Genetikk

Den viktigste risikofaktoren for feberkramper er forekomst av feberkramper i familien. Søsken til feberkrambe barn har 10–12 % risiko for selv å få feberkramper. Risikoen øker ytterligere om andre risikofaktorer er til stede. Tvillingstudier har vist høy konkor-dans hos monozygote (10–80 %) versus dizygote (3–32 %) tvillinger (14). Man antar i dag at det er flere gener eller genkombinasjoner som påvirker risikoen (14). I jakten på

#### Lavere krampeterskel i den umodne hjernen

- Økt glutamaterg eksitasjon
- Minsket GABAerg inhibisjon
- Ionekanalekspresjon som favoriserer eksitasjon
- Høy konsentrasjon av kortikal mikrogliia



**Figur 1** Mulige etiologiske og patogenetiske faktorer ved feberkramper. Feberkramper er ofte et resultat av et samspill av flere faktorer

feberkrampene har man benyttet koblingsanalyser og populasjonsbaserte assosiasjonsstudier. Koblingsanalyser av familier med feberkramper har avdekket 11 forskjellige genlokalisasjoner (14). Så langt er det kun funnet gener i familier med blandet fenotype, dvs. feberkramper i kombinasjon med andre anfallsformer. I populasjonsbaserte assosiasjonsstudier har man særlig konsentrert seg om gener som uttrykker proinflammatoriske og antiinflammatoriske cytokiner, inkludert interleukiner og tumornekrosefaktor- $\alpha$ . Problemet med slike studier er at antall individer som oftest er lavt, og det har vært vanskelig å reprodusere funnene.

#### Andre risikofaktorer

Utover ovennevnte diskuterer man en rekke andre mulige risikofaktorer for feberkramper, deriblant konsum av nikotin og alkohol hos mor under graviditet, lave verdier av ferritin i serum og allergier hos barnet (15, 16, 17). Imidlertid er litteraturen rundt dette sprikende, og hos de fleste barn med feberkramper finner man ingen åpenbare risikofaktorer.

#### Fortolkning

Hos det store flertallet av barn med feberkramper er prognosen god. De får ingen sekveller, og de utvikler ikke epilepsi senere. Men en liten subgruppe, 2–4 %, utvikler senere epilepsi. Spesielt pasienter med temporalappsepilepsi og hippocampussklerose

#### RAMME 1

##### Klassifikasjon av feberkramper

##### Enkle feberkramper

(alle kriteriene sammentreffer)

- varighet mindre enn 15 minutter
- generaliserte anfall
- ingen tidligere nevrologiske symptomer
- kun ett anfall per 24 timer

##### Komplekse feberkramper

(minst ett av kriteriene oppfylt)

- varighet over 15 minutter
- fokale anfall
- flere enn ett anfall per 24 timer

rapporterer ofte om feberkramper i tidlig barndom.

Mye er fortsatt uklart når det gjelder genese, etiologi og patofysiologi ved feberkramper. Som oftest finner man ingen god forklaring på hvorfor barnet har fått feberkramper. Flere studier har vist at den viktigste risikofaktoren er en positiv familieanamnese. De siste årene har man funnet flere gener med assosiasjon til feberkramper, men man har ikke lyktes i å finne ansvarlige gener for den rene feberkrampefenotypen. En rekke faktorer påvirker krampeterskelen, og man antar at et mangfold av gener bidrar til økt tilbøyelighet, men at miljøfaktorer også bidrar (fig 1).

#### Kjell Heuser (f. 1972)

er overlege og postdoktor. I tillegg leder han translasjonsforskningen i Epilepsiforskningsgruppen.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### Karl O. Nakken (f. 1945)

er dr.med., spesialist i nevrologi med spesialkompetanse innen epileptologi og medisinsk sjef.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har i løpet av de siste fem år mottatt foredragshonorar fra GlaxoSmithKline, Esai og UCB.

#### Inger Sandvig (f. 1953)

er spesialist i pediatri og overlege, med spesielt ansvarsområde innen epileptologi.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### Erik Taubøll (f. 1957)

er professor og seksjonsoverlege. I tillegg leder han Epilepsiforskningsgruppen.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

- Haut SR, Velísková J, Moshé SL. Susceptibility of immature and adult brains to seizure effects. *Lancet Neurol* 2004; 3: 608–17.
- Rakhade SN, Jensen FE. Epileptogenesis in the immature brain: emerging mechanisms. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 380–91.
- Kim JA, Connors BW. High temperatures alter physiological properties of pyramidal cells and inhibitory interneurons in hippocampus. *Front Cell Neurosci* 2012; 6: 27.
- Offringa M, Newton R. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 18: 4.
- Saghazadeh A, Gharedaghi M, Meysamie A et al. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in febrile seizures and epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Rev Neurosci* 2014; 25: 281–305.
- O'Dempsey TJ, Laurence BE, McArdle TF et al. The effect of temperature reduction on respiratory rate in febrile illnesses. *Arch Dis Child* 1993; 68: 492–5.
- Schuchmann S, Hauck S, Henning S et al. Respiratory alkalosis in children with febrile seizures. *Epilepsia* 2011; 52: 1949–55.
- Schuchmann S, Schmitz D, Rivera C et al. Experimental febrile seizures are precipitated by a hyperthermia-induced respiratory alkalosis. *Nat Med* 2006; 12: 817–23.
- Chung B, Wong V. Relationship between five common viruses and febrile seizure in children. *Arch Dis Child* 2007; 92: 589–93.
- Epstein LG, Shinnar S, Hesdorffer DC et al. Human herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Epilepsia* 2012; 53: 1481–8.
- Vestergaard M, Hviid A, Madsen KM et al. MMR vaccination and febrile seizures: evaluation of susceptible subgroups and long-term prognosis. *JAMA* 2004; 292: 351–7.
- Brady MT, Bernstein HH, Byington CL et al. Policy statement – Prevention of varicella: update of recommendations for use of quadrivalent and monovalent varicella vaccines in children. *Pediatrics* 2011; 128: 630–2.
- Saghazadeh A, Mastrangelo M, Rezaei N. Genetic background of febrile seizures. *Rev Neurosci* 2014; 25: 129–61.
- Cassano PA, Koepsell TD, Farwell JR. Risk of febrile seizures in childhood in relation to prenatal maternal cigarette smoking and alcohol intake. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 462–73, discussion 474–8.
- Lin WY, Muo CH, Ku YC et al. Increased association between febrile convulsion and allergic rhinitis in children: a nationwide population-based retrospective cohort study. *Pediatr Neurol* 2014; 50: 329–33.
- Zareifar S, Hosseinzadeh HR, Cohan N. Association between iron status and febrile seizures in children. *Seizure* 2012; 21: 603–5.

#### Litteratur

- Cross JH. Fever and fever-related epilepsies. *Epilepsia* 2012; 53 [suppl 4]: 3–8.

Mottatt 12.12. 2014, første revisjon innsendt 6.5. 2015, godkjent 7.11. 2015. Redaktør: Liv-Ellen Vangsnæs.