

Andrea Berger
Dr. med.

Frühkindliche benigne Partialepilepsie nach Watanabe

Geboren am 05.09.1969 in Regensburg
Reifeprüfung am 24.06.1989 in Regensburg
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1990 bis SS 1998
Physikum am . . 1992 an der Universität Greifswald
Klinisches Studium in Greifswald und Heidelberg
Praktisches Jahr in London, St. Gallen und Heidelberg
Staatsexamen am .05.1998 am der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. D. Rating

Aus sieben deutschen pädiatrischen Epilepsieeinrichtungen wurde ein Kollektiv von 24 Patienten zusammengetragen, die den erstmals 1987 von dem japanischen Epileptologen K. Watanabe festgelegten Kriterien einer frühkindlichen benignen Partialepilepsie entsprachen. Das Syndrom ist bisher noch nicht in die Klassifikation der epileptischen Syndrome der Internationalen Liga gegen Epilepsie eingegangen. Es definiert sich aus kurzen komplex-fokalen oder sekundär generalisierten Anfällen mit charakteristischer Klinik, Manifestation zwischen erstem und 20. Lebensmonat, normalem interiktalen EEG, unauffälligem neurologischen Status vor wie nach der aktiven Epilepsie und spontanem Epilepsieende oder sehr gutem Ansprechen auf niedrige Dosen eines Antikonvulsivums.

16 Mädchen und acht Jungen wurden identifiziert, davon wurden 8 Patienten prospektiv und 16 Patienten retrospektiv verfolgt.

Außer einer positiven Familienanamnese mit identischem Anfallsbild oder anderen gutartigen Epilepsiesyndromen (n=16) waren keine hinweisenden ätiologischen Faktoren während Schwangerschaft, Geburt oder Neonatalperiode zu eruieren. MRT- (n=18) bzw. CT-Untersuchungen (n=2) waren jeweils unauffällig bis auf einen Befund mit fraglichem Artefakt.

Das Alter der Patienten bei Beginn der Epilepsie lag zwischen dem ersten und 20. Lebensmonat mit Durchschnitt bei 6,4 Monaten (Median 5 Monate). Die aktive Epilepsie dauerte durchschnittlich 3 Monate mit einer Spanne von 0-18 Monaten

(Median <1 Monat), so dass die Kinder nach dem Alter von 2-22 Monaten (Durchschnitt 9,25 Monate; Median 8 Monate) dauerhaft anfallsfrei blieben.

Ohne identifizierbare Auslöser traten die beobachteten Anfälle häufig in Clustern zwischen anfallsfreien Intervallen auf.

Die Anfallsfrequenz lag zwischen einem und 20 Anfällen pro Tag, wobei die einzelnen Anfälle meist weniger als zwei Minuten und nie länger als 5 Minuten dauerten.

Bei 13 Patienten wurden komplex-fokale Anfälle mit Aura (n=9), oralen Automatismen (n=12) und Stereotypien (n=4) beobachtet. Drei Patienten hatten ausschließlich sekundär generalisierte Anfälle mit tonisch-klonischer Komponente. Sieben Patienten zeigten klinisch beide Anfallstypen. Alle Patienten waren während der Anfälle in ihrem Wahrnehmungs- und Reaktionsvermögen eingeschränkt (n=24) und zeigten dabei oft einen auffallenden starren Blick (n=17).

Apnoeische Phasen von bis zu einer Minute (n=9) und Symptome wie Blässe (n=11), Lippenzyanose (n=8) und Rumpfhypotonie (n=6) ließen primär wiederholt an ein "near miss SIDS" (Sudden Infant Death Syndrome) als Differentialdiagnose denken.

Von 21 Patienten mit interiktalen EEG-Ableitungen waren Routine-Wach-Ableitungen ohne Provokation bei allen Patienten normal. Während Langzeitableitungen wurden interiktal vereinzelt unspezifische Herde (n=2), sharp wave Foci (n=4) oder spezifische Herde (n=4) beobachtet.

Sieben Patienten mit insgesamt 11 iktalen EEG-Ableitungen zeigten fokale Anfallsaktivität (n=7), zum Teil mit Generalisationstendenz (n=5). Viermal waren während eines klinischen Anfalls im EEG lediglich fokale Rhythmen langsamer Wellen oder eine Abflachung zu sehen.

Nach Ende der aktiven Epilepsie blieben die EEG-Ableitungen der regelmäßig kontrollierten Patienten (n=20) meist dauerhaft unauffällig. Zwei Patientinnen entwickelten nach Jahren fokale sharp waves ohne weitere klinische Symptome.

Unter antiepileptischer Therapie wurden 12 Patienten jeweils auf Carbamazepin (Spiegel 2,9-4,5 mg/l) (n=10/13), Phenobarbital (Spiegel 14,5 mg/l) (n=1/3) oder Primidon (n=1/1) bei niedrigster Dosierung prompt anfallsfrei. Drei Patienten wurden trotz ineffektiver Therapie nach 3-18 Monaten (Durchschnitt 8,3 Monate) spontan anfallsfrei. Vier Patienten erhielten keine antikonvulsive Medikation und wurden

ebenfalls nach 1,5 bis 9 Monaten (Durchschnitt 4,9 Monate) spontan anfallsfrei. Alle Patienten blieben bis zum Ende des Follow-ups (1-36 Jahre) neurologisch gesund.

Das beschriebene Syndrom schließt eine klassifikatorische Lücke in der Internationalen Klassifikation epileptischer Syndrome der Internationalen Liga gegen Epilepsie. Bisher wurde dort keine benigne fokale Epilepsie im Alter von 0-2 Jahren berücksichtigt. Nach dem Auftreten der benignen Neugeborenenanfälle in den ersten vier Lebenswochen, die bisher generell zu den generalisierten Epilepsiesyndromen gezählt werden, und vor dem Manifestationsalter der idiopathischen fokalen Rolandischen Epilepsie findet sich nun die frühkindliche benigne Partialepilepsie nach Watanabe oder kurz "Watanabe-Epilepsie", deren Existenz als eigenständige Entität durch die Ergebnisse dieser Arbeit belegt wird.

Angesichts des hohen Anteils an Patienten mit familiärer Häufung liegt es nahe, durch molekularbiologische Methoden die Abgrenzung zu anderen idiopathischen Syndromen zu verifizieren. Nachdem 1997 erstmals bei fünf italienischen Familien autosomal dominantem Erbgang durch genetische Kopplungsanalyse ein potentiell Trägerchromosom identifiziert wurde, sind bei zwei großen Familienstammbäumen des Patientenkollektivs dieser Arbeit erste Schritte zur genetischen Aufschlüsselung des Syndroms eingeleitet worden. Die Ergebnisse könnten in Zukunft früh diagnostische Sicherheit verschaffen und dadurch belastende diagnostische und therapeutische Maßnahmen vermeiden helfen.