

Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin

Tübingen

Abteilung Kinderheilkunde III mit Poliklinik

Schwerpunkt: Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie,

Sozialpädiatrie

Ärztliche Direktorin: Professor Dr. I. Krägeloh-Mann

**Aktuelle Strategien der Pharmakotherapie beim
West-Syndrom**

Eine retrospektive Analyse

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Eva-Marei Körtvelyessy-Haumann, geb. Haumann

aus

Berlin

2014

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. I. Krägeloh-Mann

2. Berichterstatter: Professor Dr. T. Renner

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	7
1.1. Einführung in das Thema	7
1.2. Beschreibung des Krankheitsbildes West-Syndrom	7
1.2.1. Namensgebung und Definition	7
1.2.2. Diagnose des West-Syndroms	9
1.2.3. Ätiologie des West-Syndroms	12
1.2.4. Ätiologische Diagnostik	15
1.2.5. Spontanverlauf und Prognose	16
1.3. Medikamentöse Therapie	17
1.3.1. VGB	18
1.3.2. B6	19
1.3.3. TPM	20
1.3.4. VPA	21
1.3.5. Steroide	21
1.3.6. Sultiam	23
1.4. Einfluss der Ätiologie auf die Auswahl der medikamentösen Therapie	24
1.5. Fragestellung dieser Arbeit	24
2. Patienten und Methoden	25
2.1. Auswahl der Patienten	25
2.2. Erhebung der Patientendaten	26
2.3. Datenauswertung und Beurteilung der Therapieeffekte	28
2.4. Ätiologische Einteilung der Patienten	32
3. Ergebnisse	34
3.1. Charakterisierung des Patientenkollektivs	34
3.2. Therapieeffekte	37
3.2.1. Medikamenteneffekte im Einzelnen	37
3.2.2. Rezidive	44
3.2.3. Effekte nach Position im Therapiealgorithmus	44
3.2.4. Therapie-Effekte 1 Jahr nach Erstdiagnose	49
3.3. Ätiologie und Therapie-Effekte	50

3.3.1. Corticale Hirnfehlbildungen	50
3.3.2. Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)	51
3.3.3. Idiopathisches West-Syndrom	52
3.3.4. Kryptogenes West-Syndrom	52
3.4. Zusammenfassung der Ergebnisse	54
4. Diskussion	56
4.1. Beurteilung der Resultate und Vergleich mit Ergebnissen anderer Studien	56
4.1.1. Wirkung der Medikamente beim West-Syndrom	56
4.1.2. Allgemeine Aspekte zur Vergleichbarkeit der Studien	66
4.1.3. Zusammenhang zwischen Ätiologie des West-Syndroms und den Therapieeffekten	68
4.1.4. Therapiealgorithmus	71
4.2. Schlussfolgerung	73
5. Zusammenfassung	75
6. Literaturverzeichnis	76

Abkürzungsverzeichnis

AAN = American Academy of Neurology

Abb. = Abbildung

B6 = Vitamin B6 = Pyridoxin

BNS = Blitz-Nick-Salaam

Bzw. = beziehungsweise

cMRT = craniales Magnetresonanztomogramm

d.h. = das heißt

ED = Erstdiagnose

EEG = Electroencephalogramm

et al. = et altera

evtl. = eventuell

ggf. = gegebenenfalls

GNP = Gesellschaft für Neuropädiatrie

HIE = Hämorrhagisch ischämische Enzephalopathie

ICISS = International Collaborative Infantile Spasms Study

i.v. = intravenös

n = Anzahl der Probanden

N = Anzahl der Probanden

p. = page (englisch) = Seite

p.o. = per os

PVH = periventrikuläre Hirnblutung

PVL = Periventrikuläre Leukomalazie

RCT = randomised controlled study = randomisierte kontrollierte Studie

S. = Seite

s.a. = siehe auch

s.o. = siehe oben

sog. = sogenannt/-e/-en/-es

s.u. = siehe unten

STM = SUL = Sultiam

Tab. = Tabelle

TPM = Topiramate

v. = volume (englisch) = Band

VGB = Vigabatrin

VPA = Valproat

z.B. = zum Beispiel

z.T. = zum Teil

1. Einleitung

1.1 Einführung in das Thema

In dieser Arbeit wird das Ansprechen von Patienten mit West-Syndrom auf spezielle Medikamente (Vigabatrin, Topiramat, Sultiam, Valproat, Corticosteroide und Pyridoxin) unter Berücksichtigung der Reihenfolge des Einsatzes sowie der Ätiologie des West-Syndroms analysiert. Es geht um die Therapieevaluation unter pragmatischen Gesichtspunkten und Abwägung von Nutzen, Risiken und Zeitfaktoren. Hierfür wurden retrospektiv Daten der Tübinger Universitätskinderklinik ausgewertet.

1.2 Beschreibung des Krankheitsbildes West-Syndrom

1.2.1 Namensgebung und Definition

Nach dem Erstbeschreiber Dr. William James West, der diese Epilepsieform bei seinem eigenen Sohn beobachten konnte und im Lancet im Jahre 1841 publizierte, handelt es sich um eine sehr seltene Epilepsie bei jungen Kindern (West 1841). Nach neueren Erhebungen liegt die Inzidenz bei etwa 3/10000 Kindern (Brna et al. 2001, Trevathan et al. 1999, Lúthivígsson et al. 1994). Das männliche Geschlecht scheint etwas häufiger betroffen zu sein; Brna et al. fanden 2001 eine Verteilung von 44:31 (männlich : weiblich), bei Gibbs et al. lag der Anteil männlicher Patienten bei 60% (Gibbs et al. 1954).

West beschrieb die Anfälle als plötzliche Beugungen des Kopfes und Rumpfes bei gleichzeitigem Anziehen der Knie, die in ihrer Häufigkeit über mehrere Monate auf 50-60 Mal am Tag zunahmen. Dazu trat ein anfallsartiges Strecken der Arme auf (West 1841). Einer der Ärzte, die West damals konsultierte, nannte die beobachteten Anfälle „Salaam-Anfälle“ aufgrund der Ähnlichkeit zu dem arabischen Gruß. In Deutschland etablierte sich in den folgenden hundert Jahren der Begriff „Blitz-Nick-Salaam-(BNS)-Krämpfe“, der auch zum Teil heute noch benutzt wird. Die Erstbeschreiber der für dieses Krankheitsbild typischen Hypsarrhythmie – ein chaotisch wirkendes Bild im Elektroenzephalogramm (EEG) (s. Abb. 1) – waren Gibbs und Gibbs 1952. Sie etablierten die Triade der Diagnose-Kriterien mit epileptischen

Spasmen, der Hypsarrhythmie im interiktalen EEG und der mentalen Retardierung. Bis 1960 wurden vielerlei Namen für das gleiche Krankheitsbild benutzt. Erst 1969 führte Gastaut den Begriff West-Syndrom nach seinem Erstbeschreiber auf dem Marseille Colloquium – einer Konferenz mit Schwerpunkt auf diesem Thema – wieder ein. Diese Bezeichnung ist auch heutzutage noch weit verbreitet (Eling et al. 2002). Es existieren derzeit immer noch mehrere Begriffe mit ähnlichem Inhalt, welche vom eigentlichen West-Syndrom im Sinne der Unterscheidung des verwendeten Patientenkollektivs abgegrenzt werden müssen. Die West Delphi Group, ein Zusammenschluss von 32 Autoren zum Thema West-Syndrom, stellte im Jahr 2004 Vorschläge zur einheitlichen Verwendung der jeweiligen Begriffe sowie zur Erfassung einheitlicher grundlegender Parameter für Studien vor. Der Terminus „West-Syndrom“ wird danach für die Kombination von in Serien auftretenden epileptischen Spasmen (definiert als kurze Kontraktion gefolgt von einer tonischen Komponente entsprechend dem „Salaam“-Gruß, s. Abb. 2 und Abschnitt 1.2.2) und einer im EEG nachweisbaren Hypsarrhythmie verwendet (s. Abb. 1). Im Gegensatz dazu bezieht sich der Begriff „Infantile Spasmen“ alleinig auf die typische Anfallsform ohne Berücksichtigung des EEGs. Davon abgegrenzt wird von der West Delphi Group die „Infantile Spasms single-spasm Variante“ (ISSV), bei der die Anfälle nicht in Serien auftreten, jedoch eine Hypsarrhythmie im EEG als Diagnose-Kriterium vorhanden sein muss (Lux and Osborne 2004).

Der U.S. Consensus Report - das Ergebnis des Workshops einer Arbeitsgruppe zum Thema West-Syndrom bestehend aus 14 U.S. amerikanischen Autoren - setzt beide Begriffe weitgehend gleich und sieht sowohl die Hypsarrhythmie als auch eine Entwicklungsverzögerung als Definitionskriterien (Pellock et al. 2010).

In den deutschen Leitlinien der Gesellschaft für Neuropädiatrie für die Therapie der Blitz-Nick-Salaam Epilepsie (West-Syndrom) werden die Definitionen der West Delphi Group weitgehend übernommen.

In dieser Arbeit wird der Begriff West-Syndrom in diesem Sinne benutzt, d.h. alle in der Studie erfassten Patienten haben sowohl die typischen Anfälle (Spasmen) als auch eine Hypsarrythmie im EEG. Die Entwicklungsverzögerung im Rahmen einer Trias als Kriterium des „Infantile Spasms“ Syndroms nach Gibbs und Gibbs 1952 ist in dieser Arbeit kein Kriterium, da sie nicht immer zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines West-Syndroms vorliegt bzw. erkennbar ist (Lux and Osborne 2004) und bei einigen Kindern keine entscheidende Rolle spielt (s.u.).

1.2.2 Diagnose des West-Syndroms

a) Klinik: Klinische Merkmale des West-Syndroms sind Spasmen, die meist in Serien auftreten und am häufigsten im Alter von 4-7 Monaten beginnen (Vigevano et al. 1993). Die meisten Kinder (90%) sind bei Beginn der Spasmen unter 1 Jahr alt. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein West-Syndrom im Alter von über 18 Monaten manifest wird, ist sehr gering (Gibbs et al. 1954, Pellock et al. 2010).

Typischerweise treten die Spasmen in Serien mehrmals täglich auf. Von einer Serie wird dann gesprochen, wenn der Abstand zwischen zwei Anfällen weniger als eine Minute beträgt. Bis zu 13 Anfälle pro Minute und 125 Anfälle pro Serie wurden beobachtet. 78,3% der Kinder haben Spasmen in Serien, meist treten sie in der Phase des Aufwachens auf. Nur 2,5% treten im Schlaf auf (Kellaway et al. 1979, Lux and Osborne 2004).

Die Spasmen selbst können sehr unterschiedlich aussehen. Meist sind sämtliche Muskeln involviert, d.h. sowohl am Hals, Stamm und auch den Extremitäten. Es kommt zu kurzen Kontraktionen gefolgt von einer tonischen Muskelversteifung, d.h. man sieht zunächst kurze Zuckungen und im Anschluss eine krampfartige Muskelversteifung, die zu einem Innehalten führt. Eine solche Episode hält wenige Sekunden an. Die Spasmen können unterschiedlicher Art sein. Es gibt Flexorspasmen (33,9%) (s. Abb. 2), bei denen es zu einer Beugung der Extremitäten oder des Kopfes bzw. Rumpfes kommt, Extensorspasmen (22,5%), die

mit einer Streckbewegung einhergehen und gemischte Flexor-Extensor-Spasmen (42%), bei denen meist Oberkörper und Arme eine Beugebewegung aufweisen, während die Beine gestreckt werden. Verschiedene Arten von Spasmen können beim selben Kind vorkommen. Häufig weinen die Kinder nach dem Anfall (Kellaway et al. 1979).

b) EEG: Zur Diagnose und Einordnung einer Epilepsie ist das EEG (Elektroenzephalogramm) das wichtigste diagnostische Instrument. Bei Kindern mit West-Syndrom weist es ein typisches Muster auf, das als Hypsarrhythmie bezeichnet wird. Es ist durch hoch gespannte (meist $> 200\mu\text{V}$) unregelmäßige slow waves mit unterschiedlich hoher Amplitude gekennzeichnet (s. Abb. 1).

Falls im Wach-EEG bei Verdacht auf ein West-Syndrom keine Hypsarrhythmie nachgewiesen wird, sollte ein Schlaf-EEG durchgeführt werden, da die Hypsarrhythmie im Schlaf häufiger und deutlicher zur Darstellung kommt (Lux and Osborne 2004; Commission on Pediatric Epilepsy of the ILAE, 1992). Am besten sind Video-EEGs geeignet, da diese den Vorteil der Dokumentation evtl. vorhandener Spasmen und deren Korrelation zur EEG Aufzeichnung bieten (Lux and Osborne 2004).

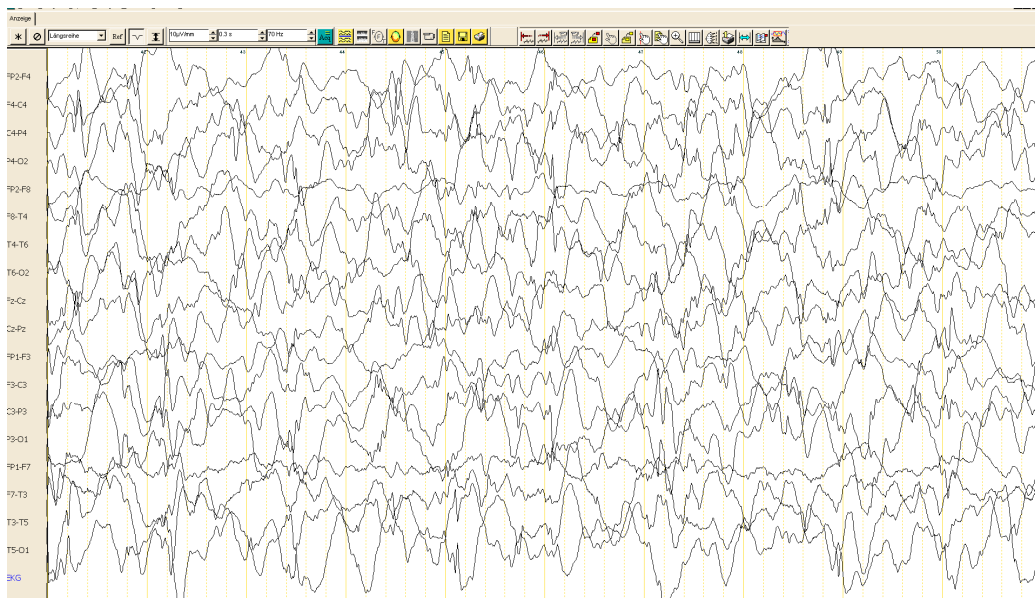


Abb.1a: Hypsarrhythmie bei einem 4 Monate alten Säugling

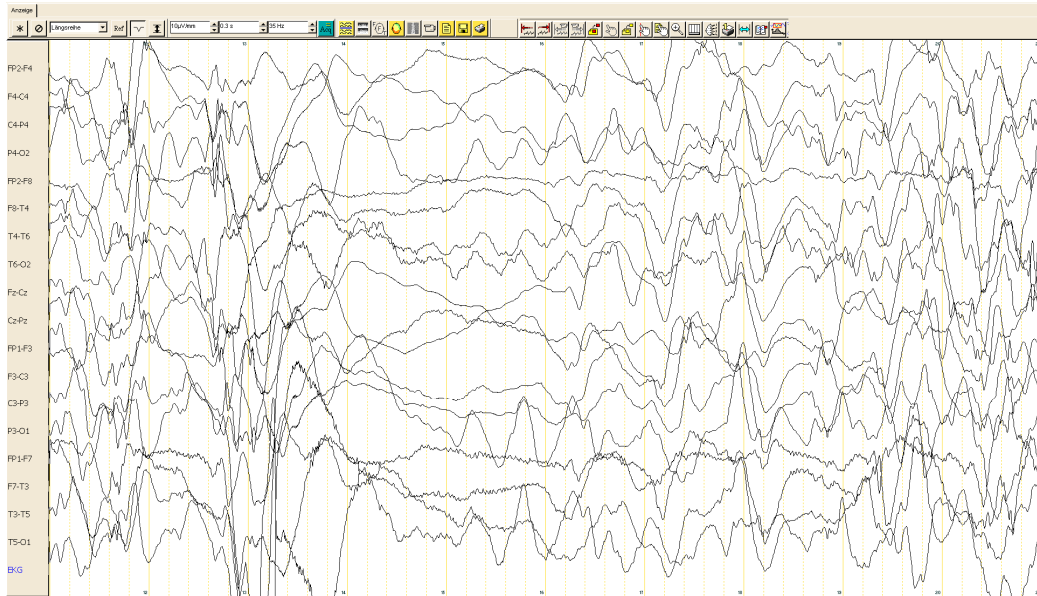


Abb. 1b: Gleicher Patient – Spasmus mit nachfolgender Abflachung des EEGs (EEGs sind Eigentum der Tübinger Universitätskinderklinik)

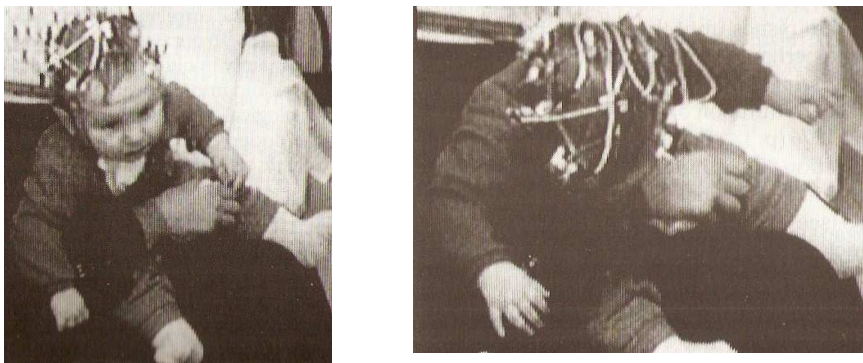


Abb 2: Fotos von einem 6 Monate alten Jungen mit West-Syndrom im rechten Bild mit einem Flexorspasmus mit symmetrischer Abduktion beider Arme - entsprechend der „Salaam“-Komponente und Nickbewegung des Kopfes. (Fotos gedruckt mit Genehmigung des Verlags aus „Infantile Spasms and West Syndrome von O.Dulac, H.T.Chugani, B.dalla Bernadina, Verlag W.B.Saunders/Elsevier, 1994)

Es gibt Varianten der Hypsarrythmie, die sich „modifizierte“ – oder „atypische Hypsarrythmie“ nennen und mit einer deutlicheren Synchronisation und Symmetrie einhergehen (Hrachovy et al. 1984). Atypische Muster sollten benannt werden, jedoch sollten Kinder, die diese Varianten der Hypsarrythmie aufweisen, nicht eigenen Gruppen zugeordnet werden, da man von einer geringen praktischen und prognostischen Bedeutung dieser Varianten ausgeht (Lux and Osborne 2004). Auch kann die Hypsarrythmie nur über einer Gehirnhälfte nachweisbar sein, in Form einer sogenannten Hemihypsarrythmie.

Diese weist auf eine strukturelle Läsion der betroffenen Seite des Gehirns hin, die stärker ausgeprägt ist als auf der gegenüberliegenden Seite (Donat und Lo 1994).

Es gibt Hinweise darauf, dass Dauer und Schwere der EEG-Veränderungen eine prognostische Bedeutung insbesondere in Bezug auf die weitere kognitive und motorische Entwicklung betroffener Kinder haben (Saltik et al. 2002, Kramer et al. 1997, Rener-Primec et al. 2007, Dulac 2001).

c) Entwicklungsverzögerung: Das West-Syndrom geht meist mit einer körperlichen und mentalen Retardierung einher. Je nach Grunderkrankung der Kinder kann es unabhängig vom West-Syndrom selbst vorab zu einer Entwicklungsverzögerung gekommen sein. Zusätzlich kann die Epilepsie selbst zu Stagnation oder Rückschritten im Kontaktverhalten und der psychomotorischen Entwicklung führen. Nur ca. 9% - 12% der Kinder sind im Verlauf weitgehend unbeeinträchtigt (Hrachovy et al. 1991, Riikonen 1982).

1.2.3 Ätiologie des West-Syndroms

Es existieren unterschiedliche Einteilungen der Ätiologie des West-Syndroms. Heutzutage wird die von der International League Against Epilepsy 1992 vorgeschlagene Einteilung in 3 Kategorien (idiopathisch, kryptogen und symptomatisch) hauptsächlich verwendet und ist auch in dieser Arbeit die Grundlage (s.u.). Sie ist auch die von der West Delphi Group und die in den deutschen Leitlinien der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) favorisierte Einteilung (Lux and Osborne 2004, Leitlinien der GNP 2009), nicht dagegen beim U.S. consensus report (Pellock et al. 2010).

Idiopathisches West-Syndrom: Die Ursache der Epilepsie ist nicht identifizierbar (idiopathisch = aus sich heraus entstehend), und es besteht keine neurologische Grunderkrankung. Die Kinder entwickeln sich vor Beginn der Anfälle normal und weisen keine neurologischen Symptome auf.

Symptomatisches West-Syndrom: Bei der symptomatischen Form hat das West-Syndrom seinen Ursprung in einer erkennbaren Grunderkrankung des Kindes. Diese Grunderkrankung geht mit einer mehr oder weniger auffälligen neurologischen, motorischen oder kognitiven Entwicklung des Kindes einher, die meist schon vor Beginn der Anfälle manifest ist.

Kryptogenes West-Syndrom: Man geht hier von einer cerebralen Grunderkrankung aus, die aber in der Diagnostik (s.u.) nicht nachweisbar ist. Die Entwicklung ist bei diesen Kindern in der Regel bereits vor Beginn des West-Syndroms verzögert oder es finden sich andere neurologische Symptome.

Der Prozentsatz der diesen ätiologischen Gruppen zugeteilten Patienten variiert in verschiedenen Studien stark. Er hängt von den eingesetzten Verfahren der Diagnostik ebenso ab wie von unterschiedlichen Definitionen der ätiologischen Gruppen. Der Anteil der Kinder mit kryptogenem West-Syndrom wurde im Laufe der Zeit geringer, da sich die diagnostischen Verfahren verbesserten (Watanabe 1998). So lassen sich heutzutage z.B. mittels PET (Positronenemissionstomographie) auch umschriebene fokale kortikale Dysplasien, die MR-tomographisch nicht sichtbar sind, besser entdecken. In einer Studie lag der Anteil der Kinder mit symptomatischer Ätiologie durch zusätzlichen Einsatz von PET Diagnostik bei über 90% (Chugani und Conti 1996). In einer anderen Studie lagen die Anteile für symptomatisch bei 68%, kryptogen bei 24% und idiopathisch bei 8% (Brna et al. 2001).

Es gibt also verschiedene Ursachen für die Entstehung eines West-Syndroms. Genetische Ursachen werden derzeit durch neue Technologien vermehrt erforscht und entdeckt, z.B. das ARX-Gen und das STXBP1-Gen, die mit dem West-Syndrom assoziiert sind, wobei umgekehrt aber nicht alle Kinder mit den entsprechenden Genmutationen ein West-Syndrom entwickeln (Paciorkowski et al. 2011). Bisher gibt es zwar viele verschiedene Erkrankungen, die als Ursache des West-Syndroms genannt werden und z.T. nach dem Zeitpunkt des

Einwirken eines schädigenden Reizes auf das Gehirn in pränatal (kongenital) (vor der Geburt), perinatal (während der Geburt) oder postnatal (nach der Geburt) (s. Tab. 1) unterteilt werden (Osborne et al. 2010, Lux et al 2004). Ungefähr 43% sind pränatalen Ursprungs, 14% perinatal und 7% postnatal bedingt, 26,7% unbekannt, 10% idiopathisch. (Ohtahara et al. 1993).

Pränatal / Kongenital (42,8%)	Perinatal (13,9%)	Postnatal (6,7%)
Kortikale Malformationen (kortikale Dysplasie, Polygyrie, Agyrie, Lissenzephalie, u.a.) Tuberöse Sklerose Komplex Arachnoidalzysten Chromosomale Erkrankungen (Down Syndrom u.a.)	hypoxisch-ischämische Enzephalopathie Infektionen (z.B. Meningitis) Periventrikuläre Leukomalazie (PVL) Hirnfarkt,	Gehirntumoren Metabolische Erkrankungen (z.B. Phenylketonurie, Aminoazidurie, u.a.) Infektionen (z.B. Meningitis, Enzephalitis, Abszess) Verletzungen

Tab. 1: Unterteilung der symptomatischen Ätiologie des West-Syndroms mit Krankheitsbeispielen nach ICD 10 (Osborne et al. 2010) mit Häufigkeit (Ohtahara et al. 1993) (fett gedruckt sind die häufigsten Ursachen nach Osborne et al., Ohtahara et al. und Watanabe

Es stellt sich jedoch die Frage nach einer für den klinischen Alltag bei der Therapieentscheidung hilfreichen Unterteilung. Hierfür sinnvoll scheint die Bildung möglichst homogener Untergruppen durch die Zuordnung zu spezifischen Grunderkrankungen zu sein. Statt nach dem Entstehungszeitpunkt zu gehen, sollte man in strukturelle, metabolische und genetische Ursachen unterscheiden, also nach Art der Grunderkrankung und wenn möglich, nach spezifischer Diagnose.

Art der Grunderkrankung	Beispiele und weitere Unterteilung
Strukturelle Ursachen (im MRT nachweisbar)	a) Hirnfehlbildungen: Kortikale Dysplasie, Polygyrie, Agyrie, Lissenzephalie, Tuberöse Sklerose Komplex b) Läsionelle Muster: Periventrikuläre Leukomalazie (PVL), andere hypoxisch-ischämische Muster c) Sonstige: Tumore, postentzündliche oder posttraumatische Veränderungen,
Metabolische Erkrankungen	Serin-Biosynthesestörung, CDG-Syndrom,
Genetische Erkrankungen	Down-Syndrom, ARX, CDKL5

Tab. 2: Symptomatisches West-Syndrom: Ursachenspektrum

Die cerebralen Malformationen haben einen großen Anteil, vor allem die kortikalen Dysplasien mit mehr als 30% (Watanabe 1998). Aber auch chromosomale Erkrankungen und PVL sind häufige Ursachen eines West-Syndroms (s.o.).

1.2.4 **Ätiologische Diagnostik**

cMRT: Das craniale Magnetresonanztomogramm (cMRT) ist die wichtigste Untersuchung zur Ursachenfindung des West-Syndroms. Es hat zudem auch eine prognostische Bedeutung, da Kinder mit auffälligem cMRT Befund eine schlechtere Prognose haben als solche ohne pathologischen Befund, dies gilt insbesondere für die weitere motorische Entwicklung (Saltik et al. 2002).

Das cMRT sollte immer vor Beginn der Therapie durchgeführt werden, da durch die Therapie Veränderungen in der Bildgebung auftreten können. So kann ACTH beispielsweise eine Atrophie vortäuschen oder Vigabatrin die T2 gewichteten Bilder verändern. (Konishi et al. 1992, Pellock et al. 2010)

Metabolik: Je nach Symptomatik erfolgt die Untersuchung des Serums auf Aminosäuren, Kupfer, Coeruloplasmin, Ammoniak, Lactat, Pyruvat, eine Liquoruntersuchung auf Lactat, Eiweiß, Glucose, Aminosäuren und ggf. Neurotransmitter im Liquor. In Deutschland bereits im Neugeborenen Screening erfasst sind Phenylketonurie, die

Ahornsirupkrankheit, Störungen des Stoffwechsels organischer Säuren, Biotinidasemangel.

Genetik: Chromosomenanalyse, Molekulargenetische Untersuchungen (z..B. ARX bei männlichen und CDKL5 bei weiblichen Patienten).

1.2.5 Spontanverlauf und Prognose

Das West-Syndrom hat insgesamt eine ungünstige Prognose. Die Mortalitätsrate ist aufgrund der häufig vorbestehenden Grunderkrankungen im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht (Pellock et al. 2010). In einer Studie, die West-Syndrom Patienten über 20-35 Jahre beobachtete, starben 31% bis zum 30. Lebensjahr. (Riikonen 1996). Die meisten Kinder (70-90%) sind mäßig bis stark entwicklungsverzögert (Appleton 2001, Kurokawa et al. 1980).

Die Therapie des West-Syndroms gestaltet sich meist schwierig. Oft müssen verschiedene Medikamente gegeben werden, bis eines eine Wirkung zeigt. Häufig handelt es sich also um eine therapierefraktäre Epilepsie, d.h. 2 oder mehr Medikamente zeigen keinen eindeutigen Effekt. Die Wirkung wird zum einen an der Anfallsfreiheit und zum anderen am Sitisieren der Hypsarrhythmie im EEG bemessen.

Das West-Syndrom geht bei 50-70% der Kinder in andere Epilepsieformen über, die meist schwer behandelbar sind. Eine besondere, schwere Form von Epilepsie, in die das West-Syndrom in 20-50% übergehen kann, ist das Lennox-Gastaut-Syndrom (Appleton 2001). Es gibt Hinweise auf prognostische Faktoren, die unabhängig von der Therapie sind. So scheinen Kinder ohne nachweisbare Grunderkrankung und ohne Entwicklungsverzögerung zu Beginn des West-Syndroms (d.h. nach o.g. Definition mit idiopathischer Form) eine bessere Prognose zu haben (Dulac et al. 1993, Vigevano et al. 1993, Mackay et al. 2004), s.a. Diskussion Abschnitt 4.1.3.

Der Spontanverlauf der Epilepsie ohne wirksame antiepileptische Therapie wurde von Hrachovy 1991 in einer retrospektiven Studie untersucht. Die untersuchten 43 Kinder erhielten ausschließlich Phenytoin oder Metharbital (aus der gleichen Wirkstoffgruppe wie das

heutzutage verwendete Phenobarbital), von denen man heute weiß, dass sie beide keinen Einfluss auf das West-Syndrom haben. Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse dieser Studie. Die Spontanremissionsrate liegt demnach bei 25% innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung. An diesen Daten müssen sich Therapiestudien messen lassen.

Monate nach Diagnose	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Spontanremissionsrate in %	2	2	5	7	9	11	11	14	16	18	25	25

Tab. 3: Darstellung der Spontanremissionsrate (Hrachovy 1991) in Monatsabständen kumulativ ab Diagnosezeitpunkt

1.3 Medikamentöse Therapie des West-Syndroms

Hier wird Bezug genommen auf folgende Leitlinien und Metaanalysen zur medikamentösen Therapie des West-Syndroms:

- S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP): Therapie der Blitz-Nick-Salaam Epilepsie (West-Syndrom) 2009
- Cochrane Metaanalyse: Treatment of infantile spasms (Hancock et al. 2008)
- Practice Parameter der American Academy of Neurology: Medical Treatment of Infantile Spasms (Mackay et al. 2004) mit Update von 2012 (Go et al. 2012)

Die S3-Leitlinie wurde verfasst von 9 Autoren der GNP und 5 weiteren Beteiligten, die als Vertreter verschiedener Fachgesellschaften in diesem Gremium Metaanalysen durchführen und Leitlinien formulieren. Die Leitlinien sollen behandelnden Ärzten im Klinik- bzw. Praxisalltag als Grundlage für Entscheidungen dienen.

Die Cochrane Collaboration ist ein weltweites Netz von Wissenschaftlern und Ärzten. Hier werden ebenfalls Metaanalysen durchgeführt, der Unterschied besteht jedoch in der Selektion der Studien: hier wurden zum West-Syndrom nur randomisierte kontrollierte Studien ausgewertet.

Die American Academy of Neurology ist eine Organisation von beruflichen Vertretern der Neurologie in den Vereinigten Staaten. 14 Autoren machten es sich 2009 zum Ziel Empfehlungen zur Therapie des

West-Syndroms herauszugeben und führten eine entsprechende Metaanalyse durch. 2012 gab es ein Update.

Die Empfehlungen zur Therapie des West-Syndroms variieren je nach Autor und Ländern. So werden in Japan andere Medikamente als Ersttherapie eingesetzt als in den USA oder in Europa. Umfragen ergaben, dass in den USA in 88% der Fälle ACTH als erstes Medikament gegeben wird, in Japan hingegen Vitamin B6 und in Großbritannien Vigabatrin. (Practice Parameter der AAN 2009)

Neben diesen 3 Medikamenten gibt es weitere Therapieoptionen, die bisher aber nur in wenigen Studien untersucht wurden. Im folgenden Abschnitt werden neben Vigabatrin und Vitamin B6 4 weitere medikamentöse Therapieoptionen näher erläutert, da sie in dieser Studie genauer untersucht werden. Die Empfehlungen zu den einzelnen Medikamenten werden dabei jeweils anhand der Veröffentlichungen der oben genannten Institutionen bzw. Autoren übergreifend dargestellt. ACTH wird hierbei nicht näher betrachtet, da es in diesem Patientenkollektiv nicht zur Anwendung kam.

1.3.1 Vigabatrin

Vigabatrin wird in Europa seit den späten 1980er Jahren und in Kanada seit 1994 eingesetzt. In den Vereinigten Staaten wurde es im August 2009 für die Behandlung des West-Syndroms und anderen therapierefraktären Epilepsien zugelassen (Go et al. 2012).

Empfehlungen: Vigabatrin wird von allen drei oben genannten Institutionen als wirksame Option für die Ersttherapie empfohlen. Es wird darauf hingewiesen, dass insbesondere Kinder mit Tuberöser Sklerose und möglicherweise auch Trisomie 21 ein besseres Ansprechen auf Vigabatrin zeigen. Auch die Cochrane Metaanalyse kommt zu dem Schluss, dass Vigabatrin bei Patienten mit Tuberöser Sklerose die 1. Wahl der Therapie sein sollte, jedoch bei anderen Patienten eine hormonelle Therapie zumindest kurzfristig bessere Ergebnisse erzielt. Es wird aber auf daraufhingewiesen, dass weitere Forschung notwendig ist,

um klare Empfehlungen zu geben. Auch in den deutschen Leitlinien wird Vigabatrin als Ersttherapie bei Tuberöser Sklerose empfohlen.

Wirkung: Vigabatrin ist ein Analogon des Neurotransmitters GABA und hemmt die GABA-Transaminase irreversibel. So führt so zu einem Anstieg der Konzentration des Neurotransmitters GABA im Gehirn (Petroff et al 1996; Tsao 2009). In der Regel führt es innerhalb von ein bis zwei Wochen nach Beginn der Therapie zu einem Effekt (Leitlinien der GNP 2009).

Verabreichung und Dosierung: Vigabatrin wird oral appliziert. Die deutschen Leitlinien empfehlen eine höhere (100-146mg/kgKG/d) im Gegensatz zu einer niedrigen Dosis (18-36mg/kgKG/d) und weisen darauf hin, dass eine Limitierung der Behandlungsdauer auf 6 Monate wahrscheinlich zu keiner erhöhten Rückfallquote führt. Auch in der Cochrane Metaanalyse wird eine hohe Dosis empfohlen. Von der AAN wird keine Angabe zur Dosisempfehlung gemacht mit dem Verweis, die Datenlage würde hierfür nicht ausreichen.

Nebenwirkungen: Vigabatrin ist insgesamt gut verträglich (Leitlinien der GNP 2009). Es kann jedoch irreversible Gesichtsfeldeinschränkungen verursachen. Das Auftreten der Gesichtsfeldeinschränkungen scheint von der Gesamtdauer und der kumulativen Dosis von Vigabatrin abhängig zu sein. So traten in einer Studie keine Gesichtsfeldeinschränkungen auf, wenn Vigabatrin weniger als 2 Jahre gegeben wurde und die Kumulativdosis unter 10 g/kgKG lag (You 2006).

1.3.2 Vitamin B6 / Pyridoxin / Pyridoxalphosphat

Empfehlungen: Aufgrund mangelnder Evidenz gibt es für Pyridoxin sowohl von der AAN als auch von dem Cochrane Review und den deutschen Leitlinien zur Therapie des West-Syndroms keine Empfehlung.

Wirkung: Vitamin B6 ist ein Cofaktor der Glutamat-Decarboxylase und fördert somit die GABA-Synthese (Tsao 2009). In den zu Vitamin B6 existierenden Studien liegt die Zeit zwischen Beginn der Therapie und

der Beurteilung des Effekts zwischen 3 Tagen und einem Monat (Leitlinien der GNP 2009).

Verabreichung und Dosierung: Pyridoxin wird oral oder intravenös verabreicht. Eine Studie, die den Effekt unterschiedlicher Dosierungen untersucht, existiert derzeit nicht (Leitlinien der GNP 2009). Die Dosierungen, die in den Studien benutzt wurden, liegen zwischen 20 und 400mg/kgKG/d.

Nebenwirkungen: Bei intravenöser Gabe besteht die Gefahr einer Apnoe (Lux 2004).

1.3.3 Topiramate

Topiramate gehört zu den sogenannten neueren Antiepileptika, die im Gegensatz zu den klassischen Antiepileptika im Allgemeinen eine größere therapeutische Breite und weniger Interaktionen und Nebenwirkungen aufweisen. Es wird zur Therapie von Epilepsien, insbesondere auch des Lennox-Gastaut-Syndroms sowie zur Migräneprophylaxe angewendet (Karow und Lang 2009).

Empfehlungen: Topiramate wird von den deutschen Leitlinien als Option zweiter Wahl empfohlen, wenn Medikamente der ersten Wahl wirkungslos waren. Die Cochrane Metaanalyse und die AAN geben aufgrund mangelnder Datenlage keine Empfehlung für Topiramate.

Wirkung: Topiramate wirkt über verschiedene Mechanismen, unter anderem bewirkt es eine Hemmung vor allem der spannungsabhängigen Natriumkanäle sowie eine Steigerung des Neurotransmitters GABA im Gehirn. So wird eine Hemmung der Erregbarkeit und der Erregungsausbreitung eines epileptischen Anfalls erzielt (Wheless 2000).

Verabreichung und Dosierung: Topiramate wird oral appliziert. Es wird meist mit einer Dosierung von 0,5-1 mg/kgKG/d begonnen und diese dann alle 1-2 Wochen um 0,5-1 mg/kgKG/d gesteigert und in 2 Einzeldosen verabreicht. Die Erhaltungsdosis liegt bei 3-9 mg/kgKG/d (Karow und Lang 2009). In den Studien zum West-Syndrom lag die Dosis bei 1-30 mg/kgKG/d.

Nebenwirkungen: Topiramate hat ZNS-toxische Nebenwirkungen und kann kognitive und psychische Störungen sowie Gewichtsverlust durch Appetitabnahme verursachen (Karow und Lang 2009).

1.3.4 Valproat

Valproat gehört zu den klassischen Antiepileptika. Es wird unter anderem bei generalisierten Anfällen als ein Medikament der ersten Wahl eingesetzt (Karow und Lang 2009).

Empfehlungen: Sowohl die AAN als auch die Cochrane Metaanalyse kommen zu dem Schluss, dass die Datenlage für eine Empfehlung von Valproat beim West-Syndrom nicht ausreicht. In den deutschen Leitlinien wird Valproat als ein Medikament zweiter Wahl empfohlen, wenn Medikamente der ersten Wahl wirkungslos waren.

Wirkung: Valproat wirkt ebenfalls über eine Blockade von Natriumkanälen und über eine Verstärkung GABA-erger hemmender Mechanismen im Gehirn (Tsao 2009).

Verabreichung und Dosierung: Valproat kann sowohl oral als auch intravenös appliziert werden. Die Dosis wird langsam gesteigert. Die Anfangsdosis beträgt in der Regel 5-10mg/kgKG/d und wird alle 4-7d um 5mg/kgKG/d gesteigert. Die Erhaltungsdosis, die in 2-4 Einzelgaben aufgeteilt wird, richtet sich nach dem Serumspiegel, der bei 50-100µg/ml liegen sollte (Karow und Lang 2009).

Nebenwirkungen: Im Vordergrund stehen hier neben allgemeinen Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Tremor und Haarausfall Gerinnungsstörungen durch Thrombozytopenie sowie hepatotoxische Metabolite, die einen Anstieg von Leberenzymen und selten bei Kindern ein Leberversagen verursachen können (Karow und Lang 2009, Tsao 2009).

1.3.5 Glukokortikoide (Steroide)

Glukokortikoide als Oberbegriff für eine Gruppe von Hormonen mit sehr ähnlicher Wirkung beinhalten sowohl synthetische Derivate wie z.B. Prednisolon und Prednison als auch das natürliche Glukokortikoid Hydrocortison. In höherer Dosierung von extern zugeführt können sie

verschiedene therapeutische Effekte erzielen. Sie wirken unter anderem auf den Stoffwechsel, das Herz-Kreislauf-System, das Zentralnervensystem und sie hemmen Entzündungsreaktionen (Karow und Lang 2009). Sie finden sowohl in der Epileptologie als auch bei anderen primär internistischen und vor allem autoimmunen Erkrankungen Einsatz.

Empfehlungen: Die Datenlage wird von der AAN als nicht ausreichend für eine Empfehlung für Prednisolon, Dexamethason und Methylprednisolon als gleichwertige Alternative zu ACTH gesehen. In der Cochrane Metaanalyse wird der Schluss gezogen, dass hormonelle Therapien (z.B. Prednison) Spasmen schneller beenden als eine Therapie mit Vigabatrin und dass keine Angabe zur Langzeitprognose diesbezüglich gemacht werden kann. In den deutschen Leitlinien werden orale Steroide neben ACTH und Vigabatrin als Ersttherapie empfohlen.

Wirkung: Warum Steroide beim West-Syndrom wirksam sind, ist bislang nicht geklärt. Sie wirken evtl. über die Unterdrückung des Hormons CRH, ein exzitatives Neuropeptid (Tsao 2009). In den Studien, die den deutschen Leitlinien zugrunde gelegt wurden, wurde der Therapieeffekt oraler Glukokortikoide nach 2-4 Wochen beurteilt. Die Empfehlung eines Medikamentenwechsels wird hier bei Nichtansprechen auf orale Glukokortikoide nach 2 Wochen gegeben.

Verabreichung und Dosierung: Systemisch wirkende Glukokortikoide können sowohl intravenös als auch oral verabreicht werden (Karow und Lang 2009). Es existieren unterschiedliche Therapieschemata. So kann man jeden Tag eine gleiche Dosis geben oder eine sogenannte Pulstherapie durchführen, bei der an 3 Tagen der Woche Gaben stattfinden. Von den deutschen Leitlinien wird eine hohe Dosierung von 5-7,5mg/kgKG/d über mindestens 4 Wochen mit einer längeren Phase des Ausschleichens über weitere 4-6 Wochen, um die Rezidivrate möglichst gering zu halten, empfohlen. Eine offizielle Empfehlung zur Durchführung einer Pulstherapie gibt es nicht. Fast sämtliche Studien zu Steroiden bei West-Syndrom untersuchen die tägliche Gabe (meist per

os, selten intravenös). Studien zur Pulstherapie, d.h. Gabe an 3 Tagen der Woche gibt es nur sehr wenige. In der Studie von Haberlandt et al. 2010 wurden mindestens 5 Zyklen Dexamethason i.v. an 3 Tagen hintereinander in einer Dosis von 20mg/m² im Abstand von 4 Wochen gegeben.

Nebenwirkungen: Eine Therapie mit Corticosteroiden kann viele Nebenwirkungen verursachen, die zum Teil unter dem Begriff Cushing-Syndrom zusammengefasst werden. Hierzu gehören Bluthochdruck, Diabetes mellitus und eine erhöhte Infektanfälligkeit. Aufgrund der immunsupprimierenden Eigenschaften können sie die Entstehung lebensbedrohlicher Infektionen (einer sog. Sepsis) begünstigen.

1.3.6 Sultiam

Sultiam ist ein Medikament aus der Gruppe der Sulfonamide. Es ist in Deutschland zur Therapie der Rolando-Epilepsie zugelassen (Fachinformation Ospolot/Desitin 2009).

Empfehlungen: Von der AAN und der Cochrane Metaanalyse wird für Sultiam als Therapie beim West-Syndrom aufgrund mangelnder Studien keine Empfehlung gegeben. In den deutschen Leitlinien wird es aufgrund seiner geringen unerwünschten Wirkungen trotz geringer Studienlage als Option für die Initialtherapie empfohlen.

Wirkung: Die Wirkung von Sultiam beruht zum einen auf der Hemmung des Enzyms Carboanhydrase in den Gliazellen. Außerdem blockiert es Natriumkanäle (Madeja et al. 2001).

Verabreichung und Dosierung: Sultiam wird in einer Dosierung von 3-10mg/kg/KG in 2 Einzeldosen oral gegeben. Der Zeitraum bis zum konstanten Fließgleichgewicht beträgt 2-3 Tage (Fröscher et al. 2004).

Nebenwirkungen: Debus et. al. berichten, dass 4 der 20 mit Sultiam behandelten Kinder somnolent wurden, bei einem Kind musste aus diesem Grund die Therapie abgebrochen werden (Debus und Kurlemann 2004).

1.4 Einfluss der Ätiologie auf die Auswahl der medikamentösen Therapie

Vigabatrin bei Tuberöser Sklerose: Kinder mit West-Syndrom und Tuberöser Sklerose zeigten in mehreren Studien ein gutes Ansprechen auf Vigabatrin (GNP 2009). Die Cochrane Metaanalyse kommt zu dem Schluss, dass Vigabatrin das Mittel der Wahl bei West-Syndrom mit Tuberöser Sklerose sein könnte. Auch die AAN meint, dass Vigabatrin für die kurzfristige Therapie bei einer Mehrheit der Kinder mit gleichzeitig vorliegender Tuberöser Sklerose effektiv sein könnte. Die deutschen Leitlinien empfehlen Vigabatrin als Mittel der ersten Wahl bei West-Syndrom und Tuberöser Sklerose.

Studien, die weitere spezifische ätiologische Untergruppen untersuchen, gibt es nur vereinzelt, in einer Studie von Vigevano und Cilio 1997 sowie in der UKISS-Stuide (Osborne et al. 2010) wird in zum Teil ätiologisch spezifische Subgruppen unterteilt, s.a. Diskussion Abschnitt 4.1.3. Offizielle Empfehlungen zur Therapie existieren für weitere Subgruppen nicht.

1.5 Fragestellung dieser Arbeit

In dieser Arbeit geht es um die Evaluation der Pharmakotherapie des West-Syndroms unter pragmatischen Gesichtspunkten:

- 1.) Wie effektiv sind die eingesetzten Medikamente im Einzelnen?
- 2.) Gibt es Hinweise auf unterschiedliche Medikamenteneffekte im Hinblick auf die jeweilige möglichst spezifisch definierte Ätiologie des West-Syndroms?
- 3.) Wie kann ein sinnvoller Therapiealgorithmus unter Beachtung von Effekten und Risiken der Medikamente sowie ätiologischen Aspekten aussehen?

2. Patienten und Methoden

2.1 Auswahl der Patienten

In die Studie wurden insgesamt 30 Patienten eingeschlossen, die zwischen dem 1.1.98 und dem 30.6.09 geboren wurden und die Diagnose „West-Syndrom“ oder „BNS-Epilepsie“ aufwiesen. Alle Kinder sind oder waren Patienten der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen.

Weitere Einschlusskriterien waren das Alter bei Erstdiagnose des West-Syndroms bzw. der BNS-Epilepsie sowie die überwiegende Behandlung durch die Universitätsklinik Tübingen. Wenn Kinder auswärts bereits vorbehandelt waren, so musste stets klar ersichtlich sein, welche Medikamente bereits ausgetestet wurden. Bei Erstvorstellung in Tübingen sollten die Kinder unter 1 Jahr alt sein. Jedes Kind musste insgesamt mindestens einen cMRT (cranialen Magnetresonanztomographie)- Befund aufweisen.

Eine geringe Anzahl von Patienten zeigte zwar die für eine BNS-Epilepsie typischen Anfälle, aber keine Hypsarrhythmie oder vice versa. Diese Kinder wurden nicht mit in die Auswertung einbezogen. Wenn jedoch bei Vorliegen typischer Anfälle, die Hypsarrhythmie nur über einer Gehirnhälfte zu sehen war - in Form einer sogenannten Hemihypsarrhythmie - wurden die Patienten in die Studie eingeschlossen.

Einschlusskriterien:

- klare Diagnose West-Syndrom oder BNS-Epilepsie, d.h. typisches Anfallsmuster und Hypsarrhythmie im EEG
- Alter < 2Jahre bei Erstdiagnose
- mit < 1Jahr Erstvorstellung in Tübingen
- Hauptsächliche Behandlung durch Uniklinik Tübingen, ggf. auswärts vorbehandelte Patienten wurden eingeschlossen, wenn die Therapie klar dokumentiert war und nachvollzogen werden konnte
- Schädel-MRT vorhanden

Um eine Liste mit in Frage kommenden Patienten zu erhalten, wurden in die Suchmaske des Computerprogramms „EEG Neurofile“, das das EEG-Archiv der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen darstellt, die Suchwörter „West“ und „BNS“ eingegeben. Die Diagnosen der untersuchten Kinder werden üblicherweise im Programm von den Untersuchern als Abkürzung eingegeben, deshalb wurden diese beiden Suchwörter verwendet. Nach Abzug redundanter Treffer blieben 48 Patienten für das Stichwort „West“ und weitere 25 für „BNS“, insgesamt also 73 potentiell geeignete Patienten. Für die Datenerhebung wurden sowohl die Akten des ambulanten als auch des stationären Bereichs aller Kinder, die im ausgewählten Untersuchungszeitraum geboren sind, durchgesehen.

2.2 Erhebung der Patientendaten

Die erhobenen Daten wurden tabellarisch festgehalten. Dazu gehören laufende Nummer des Patienten, Name, Geburtsdatum, Datum der Erstdiagnose, cMRT Befunde, Datum des Beginns und Endes eines jeden Therapiemoduls (zur Definition des Begriffs s. Abschnitt 2.3), Informationen zu Anfallshäufigkeit und -semiologie vor und nach den jeweiligen Therapiemodulen, sowie EEG-Befunde vor und nach den jeweiligen Therapiemodulen. Die Dosierungen der Antikonvulsiva wurden in einer Extraspalte aufgetragen. Um die Dosierungen pro Kilogramm Körpergewicht (KG) bewerten zu können, wurden auch Gewichtsdaten der Kinder im Verlauf dokumentiert. Die Beobachtungszeit betrug ein Jahr ab Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung. Zur Beurteilung des Langzeiteffektes und der Rezidivrate wurden Daten zu Anfallshäufigkeit und EEG-Befunden ein Jahr nach Erstdiagnosestellung erhoben.

Um den Erfolg der einzelnen Medikamente beurteilen zu können, mussten (Schlaf-) EEG-Befunde und Informationen zu Anfallstyp und -häufigkeit vor und nach der Behandlung vorhanden sein.

All diese Daten wurden den ambulanten und stationären Akten der Patienten entnommen und durch die Informationen aus dem EEG

Neurofile Archiv, wo neben Kurzbefunden zu EEGs zum Teil Anfälle und Dosierungen eingetragen werden, ergänzt.

Die Beurteilung der Anfallsfreiheit wurde überwiegend nach klinischen Gesichtspunkten vorgenommen, insbesondere durch Anfallsprotokolle, die von den Eltern oder bei stationärem Aufenthalt auch vom Pflegepersonal geführt worden waren. Es wurden jedoch in Einzelfällen auch die EEG-Befunde in die Beurteilung miteinbezogen, sofern trotz klinischer Anfallsfreiheit im EEG iktuale Muster in Form von sogenannten abortiven Spasmen vorlagen. Diese Kinder galten dann entsprechend nicht als anfallsfrei.

Bei nicht eindeutig formulierten EEG Befunden erfolgte die Nachbefundung der Originaldatei zur Beurteilung auf das Vorhandensein einer Hypsarrhythmie durch einen ärztlichen Mitarbeiter der EEG-Ambulanz in Tübingen, der verblindet bezüglich der jeweiligen Medikation war. Der Erkrankungsbeginn wurde definiert über das Auftreten der für diese Epilepsieform typischen Anfälle, die von den Eltern beschrieben wurden und z.T. im Video EEG festgehalten werden konnten = „seizure onset“.

Aus Gründen der Vergleichbarkeit sollten die hier untersuchten Medikamente bei mindestens 5 Patienten eingesetzt worden sein. Es gibt 6 Medikamente, die diese Voraussetzung erfüllen. Diese sind Vigabatrin (VGB), Vitamin B6 (B6), Sultiam (SUL), Topiramate (TPM), Steroide und Valproat (VPA). Medikamente, die seltener zum Einsatz kamen, wurden nicht mit in die Auswertung einbezogen (z.B. Keppra und Lamotrigin). Zur Auswertung der gesammelten Daten wurden verschiedene Untertabellen in einem zweiten Schritt erstellt. Sie stellen unter anderem die Ergebnisse nach Medikamenten aufgesplittet dar. Es wurde für die oben genannten 6 Medikamente einzeln eingetragen, wie häufig sie jeweils an erster, zweiter, dritter und vierter bzw. fünfter Stelle gegeben wurden. Erhobene Parameter waren bei der Medikamentenauswertung das Sistieren der Anfälle sowie der Hypsarrhythmie. Wenn beides gleichzeitig vorlag, wurde die Therapie als „effektiv“ bezeichnet.

Durch Summieren der Anwendungen lässt sich sagen, wie oft das jeweilige Medikament insgesamt unabhängig von der Position, an der es eingesetzt wurde, zum Einsatz kam und wie häufig es insgesamt auf die Anfälle und die EEG-Befunde gewirkt hat.

Einige Kinder erhielten z.B. aufgrund anderer parallel oder bereits zuvor bestehender Epilepsiearten Medikamente. Diese wurden dann nicht in der Auswertung berücksichtigt, sofern kein Effekt auf BNS-Anfälle und West-syndrom angenommen werden musste (z.B. Phenobarbital, Phenytoin).

2.3 Datenauswertung und Beurteilung der Therapieeffekte

Bei den Patienten wurden häufig verschiedene Medikamente eingesetzt. Dies war entweder substitutiv geschehen, d.h. statt Medikament A, das keine Wirkung zeigte, wurde Medikament B gegeben und Medikament A komplett abgesetzt, oder in Form einer sogenannten add-on-Therapie, bei der zusätzlich zu Medikament A Medikament B eingesetzt wurde. Die Phase eines neuen, in der Regel vorher noch nicht bei diesem Kind zum Einsatz gekommenen Medikamentes, bezeichneten wir als Therapiemodul (Therapie-„Baustein“).

Es wurden nur diejenigen Therapiemodule in die Auswertung einbezogen, deren Effekt beurteilt werden konnte. Wenn kein EEG nach einem Therapiemodul durchgeführt wurde, konnte dieses Modul nur dann in die Wertung miteinbezogen werden, wenn die nachfolgende Therapie add-on war (d.h. das vorherige Medikament unverändert weitergegeben wurde) und es unter dieser Kombination keine Veränderung im EEG zum vorangegangenen EEG gab. In diesem Fall konnten beide Medikamente in Bezug auf das EEG als unwirksam bewertet werden (Patienten Nr.2, 18 und 23).

Wenn das EEG ursprünglich noch eine Hypsarrhythmie zeigte, bei der nachfolgenden Therapie kein EEG angefertigt wurde und erst in der darauffolgenden add-on Medikation das nächste EEG erfolgte und nun keine Hypsarrhythmie mehr zeigte, wurden beide Therapiemodule nicht in die Auswertung miteinbezogen, da die Zuordnung des Effekts zu

einem Medikament nicht eindeutig möglich war (z.B. Patient Nr.17: B6-Therapiemodul). Synergie-Effekte von Kombinationen verschiedener Medikamente werden in dieser Studie nicht berücksichtigt.

Wenn die explizite Beschreibung der Anfallshäufigkeit vor Gabe eines Medikaments fehlte, nach entsprechender Gabe aber weiterhin Anfälle auftraten, wurde von einem unzureichenden Effekt ausgegangen, da die von uns festgelegte Zielgröße die Anfallsfreiheit ist. Teileffekte im Sinne einer Anfallsreduktion werden nicht berücksichtigt. Die Anfallsfreiheit wurde nur dann als solche gewertet, wenn vorher noch Anfälle bestanden, nicht etwa bei Beibehalten einer vor Gabe des Medikaments bereits bestandenen Anfallsfreiheit. Das gleiche gilt für EEG-Veränderungen. Bei Vorliegen nachfolgender Ausschlusskriterien wurden bestimmte Therapiemodule nicht gewertet. Hierzu gehören alle Kombinationstherapien, bei denen zwei Medikamente zeitgleich begonnen wurden. Wenn jedoch bei zwei gleichzeitig begonnenen Medikamenten im gültigen Zeitraum kein Effekt auf Anfälle und EEG zu beobachten war, wurde dieses Therapiemodul nicht ausgeschlossen (z.B. Patient Nr.21) und als nicht effektiv bewertet. Wenn vor oder nach Durchführung einer neuen Medikation die Durchführung eines EEGs bzw. die Dokumentation der Anfälle nicht stattgefunden hat, wurden solche Therapiemodule, bei denen kein eindeutiger Rückschluss auf eine (Un-)wirksamkeit gezogen werden konnte, ausgeschlossen.

Einschlusskriterien einzelner Therapiemodule

- EEG und Anfallsdokumentation vor und nach den Therapiemodulen
- Medikamentengabe in ausreichender Dosierung
- Medikamentengabe über einen ausreichend langen Zeitraum

Ausschlusskriterium einzelner Therapiemodule

- Kombinationstherapien, bei denen zwei Medikamente zeitgleich begonnen wurden und der Effekt dadurch nicht eindeutig zuzuordnen ist

Beurteilung des Medikamenteneffekts:

Ein Medikament wurde von uns dann als wirksam (oder „effektiv“) bezeichnet, wenn es in dem für das jeweilige Medikament festgelegten Zeitraum (s. Tab. 4) zu Anfallsfreiheit und zum Sistieren der Hypsarrhythmie im EEG führte. Diese beiden Parameter wurden unabhängig voneinander für jedes Therapiemodul, das in die Auswertung einbezogen wurde, beurteilt.

Dieser Zeitraum ab Therapiebeginn bzw. ab Erreichen der empfohlenen optimalen Dosierung, in dem der Effekt auftreten musste, wurde für jedes Medikament aufgrund der aus der Literatur (Fachinformationen, Leitlinien, Therapiestudien) beschriebenen üblichen Dauer bis zum Wirkeintritt als medikamentenangepasste Beobachtungszeit festgelegt (s. Tab. 4).

Medikament	Dauer der Aufdosierungsphase	Maximale „Wartezeit“ bis zum Effekt nach Aufdosierung	Minstdosis
VGB	3 - 7 Tage	3 Tage	75 mg/kgKG/d
B6	1 Tag	3 Tage	100 mg/kgKG/d
STM	3-6 Tage	3 Tage	10 mg/kgKG/d
TPM	2-3 Wochen	3 Tage	10 mg/kgKG/d
VPA	2-4 Wochen	2 Wochen	> 50 mg/l Serumspiegel
Prednisolon-Pulstherapie	1 Tag	4 Wochen	20 mg/kgKG/d über jeweils 3 Tage pro Woche, 4x
Hydrokortison	1 Tag	4 Wochen	15 mg/kg KG/d

Tab. 4: Medikamentenangepasste Dosis und Beobachtungszeit

Wenn nach Ablauf dieser festgelegten Zeitspanne eine Veränderung der Anfälle oder des EEG Befundes auftrat, wurde dies nicht auf das Medikament zurückgeführt, sondern ein Spontanverlauf angenommen (z.B. Patienten Nr. 2, 8, 27).

Falls ein EEG nicht innerhalb des oben aufgeführten Zeitraumes angefertigt wurde, weiterhin Spasmen auftraten und erst nach dieser Frist ein positiver Effekt im EEG gezeigt werden konnte, obwohl er evtl.

schon früher aufgetreten war, wurde das entsprechende Therapiemodul nicht in die Auswertung einbezogen, da die Möglichkeit eines Sistierens der Hypsarrhythmie im Rahmen des Spontanverlaufs bestand z.B. bei Patient Nr.18 (VPA) und Patient Nr. 27 (VPA). Für die Anfälle gilt im Prinzip das Gleiche, d.h. wenn Informationen zur Anfallssituation innerhalb der festgelegten Zeiträume fehlen würden. Dies kam hier nicht vor. Wenn jedoch bei Überschreiten des von uns festgelegten Zeitrahmens keine relevante Änderung im EEG und der Anfälle zu beobachten war, wurde das entsprechende Modul gewertet (z.B. Patient Nr. 17 VPA). Dies könnte einen negativen Bias bei der Datenauswertung zugunsten von Valproat darstellen.

Um ein Medikament als nicht effektiv bewerten zu können, mussten bestimmte Mindestdosen eingehalten werden. Die Dosierung von Vigabatrin musste der Empfehlung der Leitlinien entsprechen (> 75mg/kg/d), sonst wurde das entsprechende Therapiemodul ausgeschlossen (z.B. Patient Nr. 25). Für alle anderen Medikamente gibt es keine offizielle Empfehlung zur Anwendungsdosis beim West-Syndrom. Es mussten daher die beim Einsatz bei anderen Epilepsien üblichen Dosierungen eingehalten werden: Sultiam mindestens 10 mg/kg/d, TPM mindestens 10 mg/kg/d, Steroide 20mg/kgKG/d Prednisonäquivalent als Puls, bzw. 15 mg/kgKG/d Hydrocortison, VPA mind. 40 mg/kg/KG/d oder Serumspiegel > 50 mg/l, Pyridoxin-HCl ≥ 100mg/kgKG/d. Wenn kein Effekt bei unzureichender Dosierung auftrat, wurden die entsprechenden Therapiemodule nicht in die Auswertung einbezogen (z.B. Patient Nr. 2, Topiramate).

Rezidive:

Wenn bei einem Kind unter gleichbleibender Medikation erneut Anfälle oder eine Hypsarrhythmie auftraten, wurde dies als Rezidiv gewertet, wenn zwischen dem beobachteten Effekt des Medikaments und dem Wiederauftreten der Anfälle oder der Hypsarrhythmie ein Abstand von mindestens 4 Wochen lag. Bei der Steroidpulstherapie verlängern sich im Verlauf die Abstände der Pulse jedoch, es gilt aber dennoch als

„gleichbleibende“ Medikation, solange Pulse gegeben werden. Wenn (wie bei Patient Nr. 27) eine Anfallsfreiheit für lediglich 3 Tage beobachtet wurde, galt dies nicht als Effekt mit Rezidiv, sondern wurde als unzureichender Effekt gewertet.

Nebenwirkungen wurden in dieser Studie nicht erfasst, da zum einen valide Aussagen hierzu bei geringen Fallzahlen kaum möglich sind und zum anderen die Risiken aus der Literatur gut bekannt sind. Die wichtigsten Nebenwirkungen werden in der Einleitung benannt und in die Diskussion des Therapiealgorithmus mit einbezogen.

2.4 Ätiologische Einteilung der Patienten

Zunächst wurden die Kinder in 3 Hauptgruppen unterteilt. Dies geschah anhand der cMRT-Befunde, weiterer diagnostischer Befunde sowie anhand der Beurteilung des Entwicklungsstandes des Kindes vor Manifestation des West-Syndroms.

Die 3 Hauptgruppen werden wie folgt definiert (Lux and Osborne 2004).

1. Symptomatische Ätiologie: Es besteht eine definierte Grunderkrankung des Kindes, die für die Manifestation des West-Syndroms verantwortlich ist. Beispiel: Periventrikuläre Leukomalazie
2. Kryptogene Ätiologie: Sämtliche Befunde (MRT, metabolische und ggf. genetische Untersuchungen) sind unauffällig, das Kind ist aber bereits vor Manifestation des West-Syndroms neurologisch auffällig oder entwicklungsverzögert als Hinweis auf eine (bislang unklare bzw. „verborgene“) Grunderkrankung.
3. Idiopathische Ätiologie: Das West-Syndrom entsteht „aus sich selbst“, d.h. ohne weitere Grunderkrankung. Die Kinder sind nicht neurologisch auffällig oder entwicklungsverzögert, sämtliche ätiologischen Untersuchungen sind unauffällig. Die Familienanamnese bezüglich Epilepsien ist ggf. auffällig.

Nach dieser Einteilung wurde im nächsten Schritt versucht, anhand der vorhandenen Daten bei den Kindern, die der symptomatischen Genese zugeordnet waren, eine genauere Spezifizierung vorzunehmen in

ätiologisch homogene Subgruppen, z.B. aufgrund des Läsionsmusters im MRT.

Die Korrelationen zu den Therapieeffekten erfolgten beschreibend, statistische Verfahren kamen aufgrund der niedrigen Fallzahlen in den einzelnen Subgruppen nicht zum Einsatz.

3. Ergebnisse

3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Patientenanzahl:

73 Patienten wurden über die oben beschriebene Suche identifiziert. Hiervon schieden 43 Patienten aufgrund von Ausschlusskriterien aus. Diese sogenannten drop-outs setzten sich zu einem großen Teil (23) aus Kindern zusammen, die nach oben genannten Kriterien keine gesicherte Diagnose hatten (z.B. Verdacht oder Ausschluss eines West-Syndroms). Weitere 20 Kinder waren nur kurzzeitig z.B. zur Einholung einer Zweitmeinung in Tübingen, wurden aber ansonsten auswärts therapiert, sodass kein Verlauf rekonstruiert werden konnte. 30 Patienten konnten letztendlich in die Auswertung einbezogen werden.

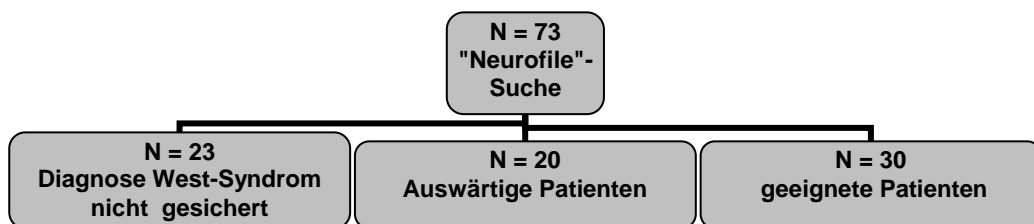


Abb. 3: Darstellung der Ergebnisse der Patientensuche mit drop-outs, (N=Anzahl)

Alter bei Erstdiagnose

Die jüngsten Kinder bei Erstdiagnose des West-Syndroms im Kollektiv waren 2 Monate alt, das älteste 14 Monate, wobei das 14 Monate alte Kind korrigiert 10 Monate alt war, da es zu früh geboren wurde. Im Durchschnitt (arithmetisches Mittel) waren die Kinder 6,13 Monate alt.

Geschlecht

20 der 30 Kinder sind männlichen Geschlechts, ein Drittel entsprechend weiblich.

Ätiologie

Die ätiologische Einteilung erfolgte nach den im Methodenteil im Abschnitt 2.4 beschriebenen Kriterien. Bei 10 Kindern lag ein kryptogenes West-Syndrom vor. Bei 17 Kindern lag ein symptomatisches West-Syndrom vor. Bei 3 Kindern lag ein idiopathisches West-Syndrom vor.

Fall-Nr.	Alter bei ED in Monaten	Geschlecht	Bemerkungen / Befunde	Ätiologie	Nach 1 Jahr anfallsfrei?
1	4	M	unklare Entwicklungsstörung vor West-Syndrom	kryptogen	nein
2	3	M	CDG-Syndrom IIx	symptomatisch	ja
3	2	W	ätiologisch ungeklärte Enzephalopathie, unklare Entwicklungsstörung vor Erstmanifestation West-Syndrom	kryptogen	nein
4	7	M	Frühgeborenes der Schwangerschaftswoche 30+5, ausgeprägte links-betonte Periventrikuläre Leukomalazie , posthämorrhagischer Hydrocephalus	symptomatisch	ja
5	7	M	unauffällig	idiopathisch	ja
6	10	M	Frühgeborenes der 28. Schwangerschaftswoche, periventrikuläre Leukomalazie , li.>re.	symptomatisch	ja
7	5	M	Unklare Entwicklungsstörung vor Erstmanifestation West-Syndrom	kryptogen	ja
8	8	W	22q11.2, cMRT: Myelinisierungsdefizit ohne Nachweis struktureller Fehlbildungen. Sonstige Diagnosen: Fallot Tetralogie, CATCH22, schwerste Retardierung, Autismus	symptomatisch	ja
9	8	M	Verdacht auf Syndrom mit Kleinwuchs, Dystrophie, Mikrocephalie, ehemal. hypotrophes Frühgeborenes der 36. Schwangerschaftswoche, deutliche Entwicklungsverzögerung, cMRT unauffällig.	kryptogen	ja
10	9	M	Schwere Atrophie in späterem cMRT, Epilepsie vor Erstmanifestation West-Syndrom, postnatale Hypoxien bei schwerer Lungenerkrankung und Immundefekt	symptomatisch	ja
11	14	M	Frühgeborenes (4 Monate alterskorrigiert). V.a. battered child mit Hypoalimentation und extremer Dystrophie, cMRT: ausgeprägtes Myelinisierungsdefizit mit sekundärer Atrophie.	symptomatisch	nein
12	2	W	Deutliche globale Entwicklungsstörung vor Erstmanifestation West-Syndrom	kryptogen	nein
13	6	M	Kortikale Dysplasie links temporal-occipital (Hirnfehlbildung)	symptomatisch	ja
14	5	W	Deutliche Entwicklungsverzögerung mit autistischen Verhaltensweisen	kryptogen	ja
15	8	M	posthämorrhagischer Hydrozephalus, hypoxisch-ischämische Enzephalopathie pränataler Genese	symptomatisch	nein
16	6	W	unauffällig	idiopathisch	ja

17	6	M	Schüttertrauma; Fronto-parietale Hygrome mit Einblutung	symptomatisch	ja
18	7	M	Periventrikuläre Leukomalazie; hypotrophes Frühgeborenes der 32. Schwangerschaftswoche	symptomatisch	ja
19	7	W	Gangiogliom im Uncus sowie im Hippocampus, links temporal	symptomatisch	ja
20	6	W	Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie, Hamartom hypothalamisch rechts	symptomatisch	nein
21	3	M	Schwere generalisierte Lissenzephalie (Miller-Dieker-Syndrom) (Hirnfehlbildung)	symptomatisch	nein
22	10	W	Unklare Entwicklungsstörung vor Erstmanifestation West-Syndrom	kryptogen	ja
23	4	M	Septooptische Dysplasie mit Polymikrogyrie links occipital (Hirnfehlbildung)	symptomatisch	ja
24	8	W	Tuberöse Sklerose Komplex (Hirnfehlbildung)	symptomatisch	ja
25	6	M	Unklare globale Entwicklungsstörung vor Erstmanifestation West-Syndrom	kryptogen	ja
26	10	M	FG der 26. Schwangerschaftswoche mit Hirnblutung III° - ausgeprägte Periventrikuläre Leukomalazie, Arachnoidalzyste links	symptomatisch	ja
27	6	W	Vorbestehende Epilepsie und deutliche Entwicklungsverzögerung vor West-Syndrom	kryptogen	nein
28	6	M	Komplexe Hirnfehlbildung mit Verdacht auf Bandheterotopien, unklarer Markauffälligkeiten occipital links, abnormer Gyrierung, Microcephalie und Balkenhypoplasie	symptomatisch	keine Daten
29	11	M	unauffällig	idiopathisch	ja
30	6	M	Pierre-Robin-Sequenz, allgemeine Entwicklungsverzögerung	kryptogen	verstorben

Tab. 5: Patientenkollektiv mit ätiologischer Einteilung (M=männlich, W=weiblich) Die Nummerierung der Patienten erfolgte nach Bearbeitungsreihenfolge.

Eine homogene Untergruppe bilden die 3 Kinder mit idiopathischem West-Syndrom. Von den 17 Kindern mit symptomatischem West-Syndrom konnten zwei weitere homogene ätiologische Untergruppen (mit mindestens 3 Kindern) gebildet werden: „Hirnfehlbildungen“ und „Periventrikuläre Leukomalazie“ (= PVL). Ein kryptogenes West-Syndrom lag bei 10 Kindern vor.

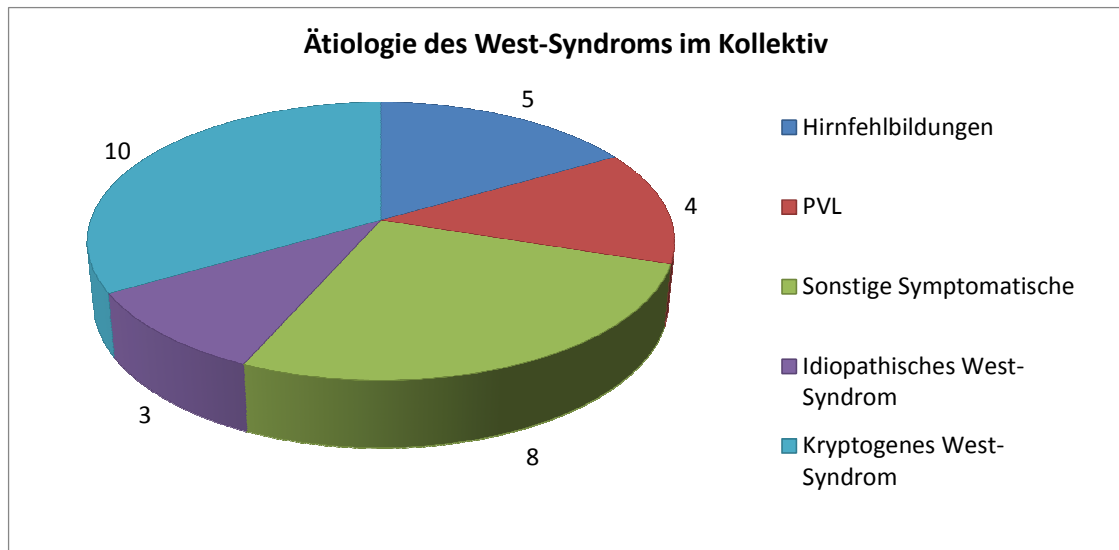


Abb. 4: Darstellung der ätiologischen Untergruppen im Kollektiv (PVL= Periventriculäre Leukomalazie)

3.2 Therapieeffekte

3.2.1 Medikamenteneffekte im Einzelnen

Vigabatrin:

- Dosierung: 48-187 mg/KGkg/d, mittlere Dosis 107 mg/kgKG/d
- 7 Kinder erhielten Vigabatrin als Ersttherapie, bei 2 war es effektiv. Bei einem weiteren Kind verschwand die Hypsarrhythmie, die Anfälle persistierten nicht vollständig.
- 13 Kinder erhielten Vigabatrin als zweites Therapiemodul, davon war es bei 2 Kindern effektiv, 2 weitere Kinder wurden anfallsfrei bei zuvor bereits bestandenem Sistieren der Hypsarrhythmie.
- Bei Einsatz an 3. Stelle war Vigabatrin bei einem von drei Kindern effektiv.

Bei insgesamt 23 Einsätzen war Vigabatrin bei 5 Kindern effektiv (auf Anfälle und Hypsarrhythmie). Insgesamt wurden 7 Kinder anfallsfrei. Dies entspricht ca. 30% Therapieerfolg in Bezug auf die Anfallsfreiheit. Auch bei Einsatz an 2. Stelle (13 von 23 Einsätzen) wurden noch 4 von 13 Kindern (31%) anfallsfrei. Die Hypsarrhythmie verschwand bei 6 der 23 Kinder.

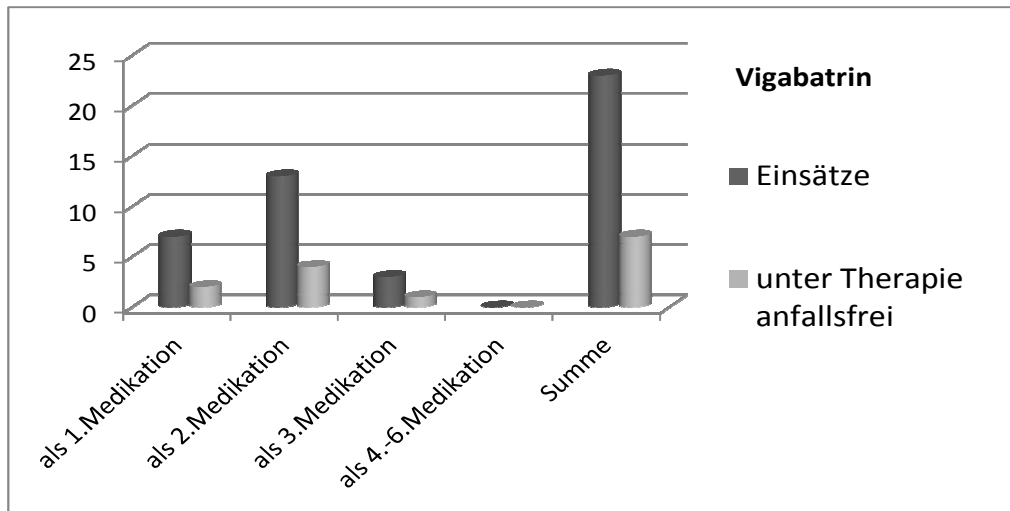


Abb. 5: Anzahl der Einsätze von Vigabatrin im Kollektiv an den verschiedenen Positionen (dunkel) mit jeweiliger Wirkung auf die Anfälle (hell)

Vitamin B6 / Pyridoxin:

- Dosierung: 100 - 300 mg/kgKG/d, mittlere Dosis 145 mg/kgKG/d
- Pyridoxin kam bei 8 Kindern als erste Medikation zum Einsatz, bei einem Kind war es effektiv.
- Bei einem von 3 Kindern war Pyridoxin als Zweittherapie effektiv.
- An dritter und vierter Stelle wurde Pyridoxin jeweils bei einem Kind eingesetzt, dabei ohne Erfolg.

Zusammenfassung: 13 Kinder wurden mit Pyridoxin behandelt. Bei zwei dieser Kinder (15%) war es effektiv. Es zeigte sowohl als Erst- als auch als Zweittherapie einen Effekt.

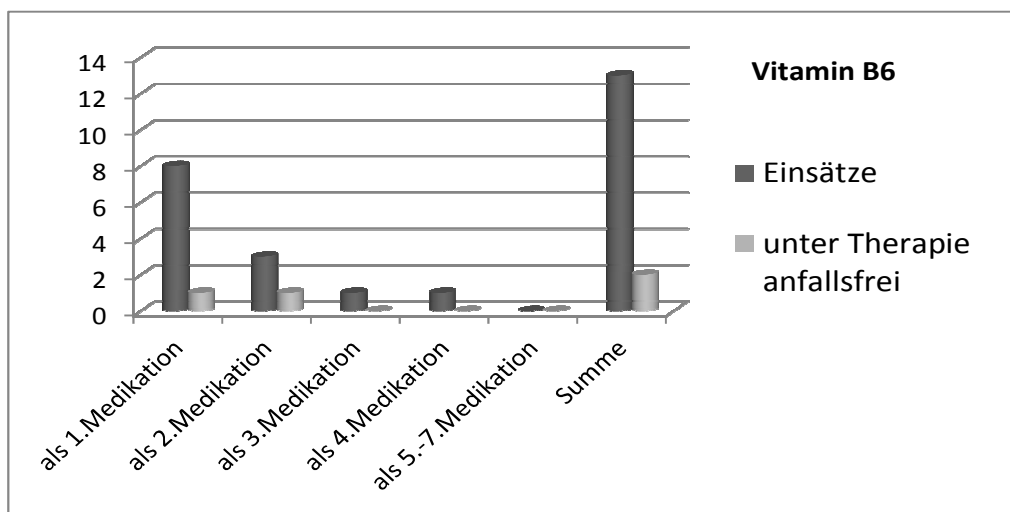


Abb. 6: Anzahl der Einsätze von Vitamin B6 im Kollektiv an den verschiedenen Positionen (dunkel) mit jeweiliger Wirkung auf die Anfälle (hell)

Sultiam:

- Dosierung: 9,4 - 16 mg/kgKG/d, mittlere Dosis 11 mg/kgKG/d
 - Sultiam wurde 12 Mal als Ersttherapie eingesetzt, wobei es bei einem Kind effektiv war. Bei zwei Kindern kam es nur zum Sistieren der Hypsarrhythmie, die Anfallshäufigkeit nahm zwar ab, beide Kinder wurden aber nicht komplett anfallsfrei, wobei bei einem dieser beiden Kinder die Anfälle deutlich abgeschwächt wurden und nur noch im EEG sichtbar waren (deshalb als abortive Spasmen bezeichnet).
 - An zweiter Stelle wurde Sultiam 5 Mal gegeben und war in einem Fall effektiv. Es kam nach ca. 5 Monaten jedoch zu einem Rezidiv.
- Zusammenfassung: Sultiam war bei zwei von 17 Kindern effektiv (12%), sowohl an erster als auch an zweiter Position. Es wurde meistens als Ersttherapie eingesetzt (in 12 von 17 Fällen).

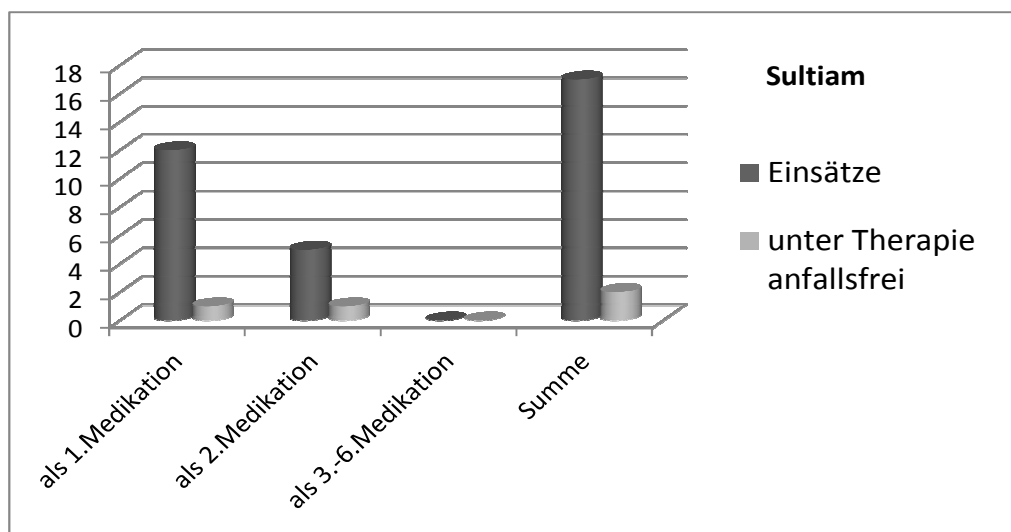


Abb. 7: Anzahl der Einsätze von Sultiam im Kollektiv an den verschiedenen Positionen (dunkel) mit jeweiliger Wirkung auf die Anfälle (hell)

Topiramate:

- Dosierung: 2 - 25 mg/kgKG/d, mittlere Dosis 15 mg/kgKG/d
- Topiramate wurde nicht als Ersttherapie eingesetzt.
- Als zweites Therapiemodul war es bei einem von zwei Kindern effektiv.
- An dritter Stelle wurde Topiramate 9 Mal gegeben. Es zeigte hier keinen eindeutigen Effekt.

- An 4. Stelle kam Topiramate zwei Mal zum Einsatz – ohne Erfolg.
Zusammenfassung: Von den insgesamt 13 Einsätzen war Topiramate bei einem Kind effektiv (8%), dies an 2. Position. Es wurde meistens an dritter Position gegeben (in 9 von insgesamt 13 Fällen).

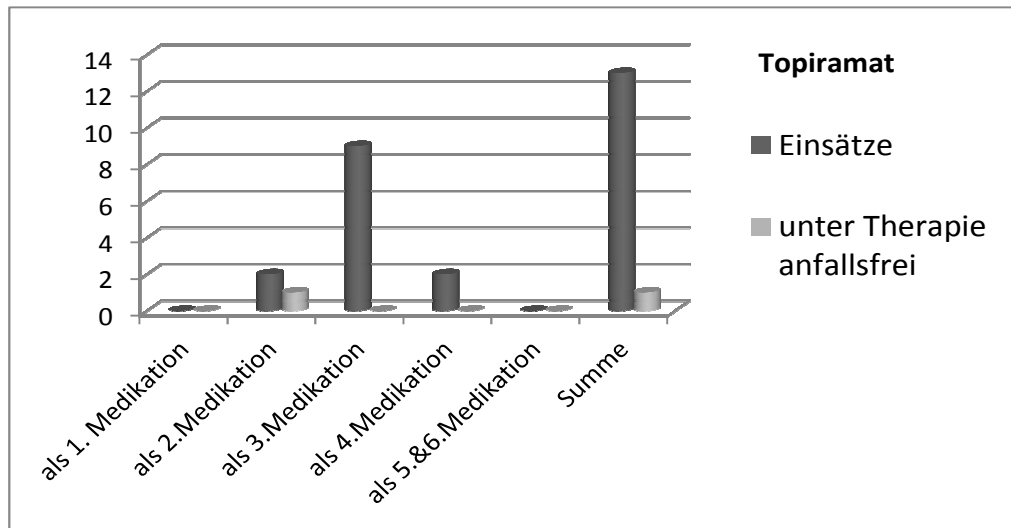


Abb. 8: Anzahl der Einsätze von Topiramate im Kollektiv an den verschiedenen Positionen (dunkel) mit jeweiliger Wirkung auf die Anfälle (hell)

Valproat:

- Dosierung: 34 bis 109 mg/kgKG/d, mittlere Dosis 75 mg/kgKG/d
- Valproat wurde drei Mal als Ersttherapie gegeben – ohne Erfolg.
- An zweiter, dritter & vierter Stelle wurde es jeweils bei einem Kind eingesetzt, auch hier jeweils ohne Erfolg.

Zusammenfassung: Valproat wurde somit insgesamt 6 Mal eingesetzt, meistens an erster Stelle. Dies kam bei 2 Kindern dadurch zustande, dass sich das West-Syndrom aus einer anderen Epilepsie, die zuvor bestand, entwickelte. Im Übergangsstadium zwischen der vorher bereits vorhandenen Epilepsie und dem West-Syndrom wurde bei diesen beiden Kindern Valproat gegeben. Bei dem dritten Kind lehnten die Eltern Vigabatrin zunächst ab, so dass Valproat hier am ehesten als eine von den Eltern akzeptierte Alternative diente. Bei keinem Kind zeigte sich ein eindeutig auf Valproat zurückzuführender Therapieerfolg.

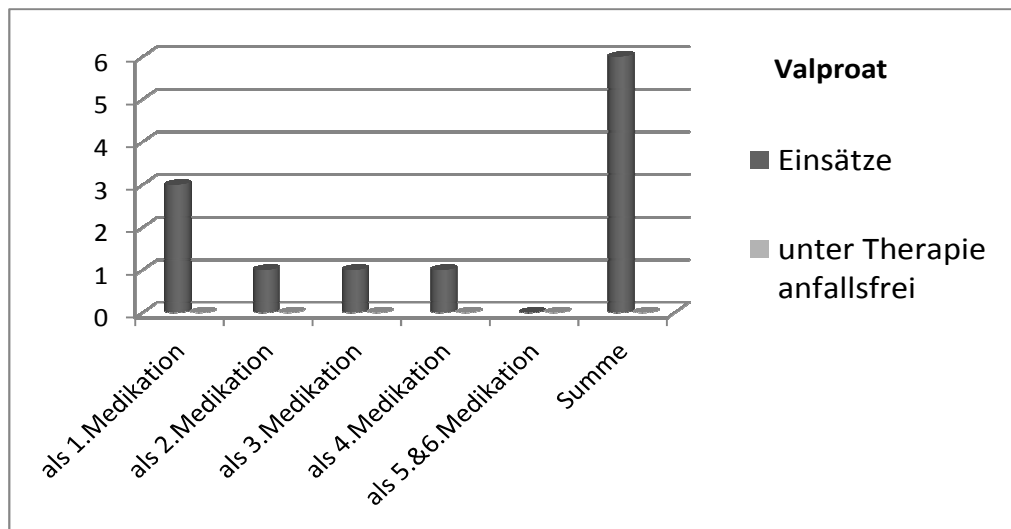


Abb. 9: Anzahl der Einsätze von Valproat im Kollektiv an den verschiedenen Positionen (dunkel) mit jeweiliger Wirkung auf die Anfälle (hell)

Steroide:

- Dosis: Je nach Steroidart und Therapieschema ergaben sich unterschiedliche Dosierungen. Die meisten Kinder erhielten Prednisolon als Stoßtherapie, d.h. an 3 Tagen der Woche 24-26 mg/kgKG Prednisolon per os. In der Regel wurde das Intervall nach ca. 4 Wochen auf 2-wöchentliche Pulse verlängert, und dann nach individueller Verträglichkeit und Wirksamkeit auf 3- oder 4-wöchentliche Abstände verlängert oder ggf. eingestellt. Bei einem Kind (Nr. 27) wurde nach 4 Pulsen auf eine kontinuierliche Steroidtherapie umgestellt. Hydrocortison wurde bei 2 Kindern gegeben, hier erfolgte die Gabe kontinuierlich, d.h. nicht als Stoßtherapie. Die Dosis lag bei 16mg/kgKG/d. Nach 18 bzw. 28 Tagen erfolgte die schrittweise Reduktion (wöchentlich oder 2-wöchentlich) um 30-40mg/d.
- Bei keinem Kind wurden Steroide als erstes oder zweites Therapiemodul gegeben.
- Bei drei Kindern wurden Steroide als dritte Therapiemaßnahme eingesetzt, zweimal davon in Form von Hydrocortison, bei dem dritten Kind als Prednisolonstoßtherapie. Bei zwei der drei Kinder war es effektiv, bei einem Kind wurden unter Hydrocortison

lediglich das Sistieren der Hypsarrhythmie und eine leichte Verbesserung der Anfallssituation beobachtet.

- An 4. Stelle kamen Steroide insgesamt 6 Mal zum Einsatz, alle in Form von Prednisolon als Stoßtherapie. Bei vier dieser Kinder war es effektiv. Bei einem Kind zeigte sich ein Teilerfolg, d.h. Sistieren der Anfälle bei weiterem Bestehen der Hypsarrhythmie.
- Einem Kind wurden Steroide (als Prednisolonstoßtherapie) als 5. Therapie gegeben, ohne Effekt.

Zusammenfassung: Von insgesamt 10 Kindern waren Steroide bei 6 Kindern effektiv. Bei einem weiteren Kind sistierte die Hypsarrhythmie und ein weiteres Kind wurde anfallsfrei, d.h. 7 Kinder wurden anfallsfrei (70%).

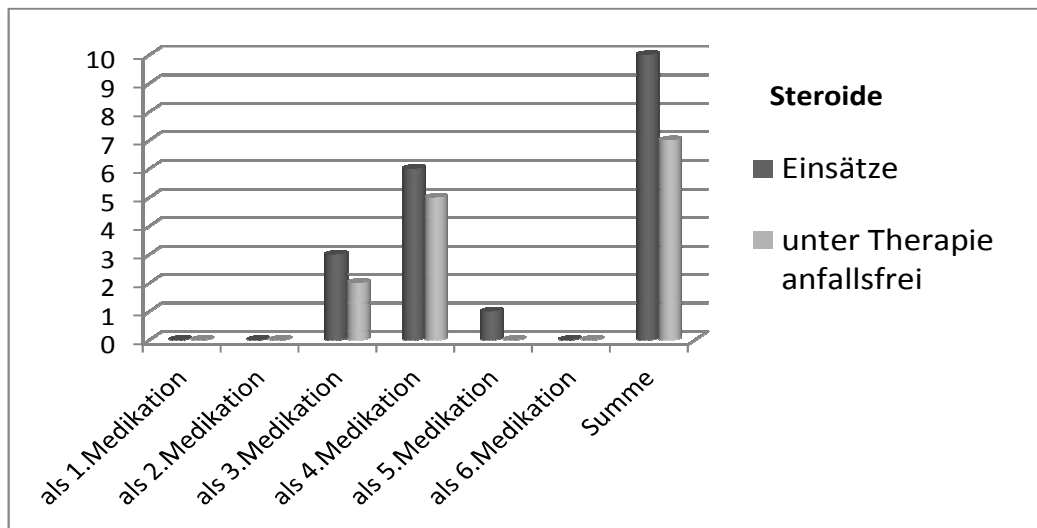


Abb. 10: Anzahl der Einsätze von Steroiden im Kollektiv an den verschiedenen Positionen (dunkel) mit jeweiliger Wirkung auf die Anfälle (hell)

Vergleich der Medikamente

Von 30 ausgewerteten Patienten bekamen 23 Patienten Vigabatrin. Es ist das am meisten angewendete Medikament im Gesamtkollektiv gefolgt von Sultiam mit 17 Anwendungen, Topiramat und Vitamin B6 mit 13 und Steroiden mit 10 Anwendungen. Valproat wurde 6 Mal eingesetzt.

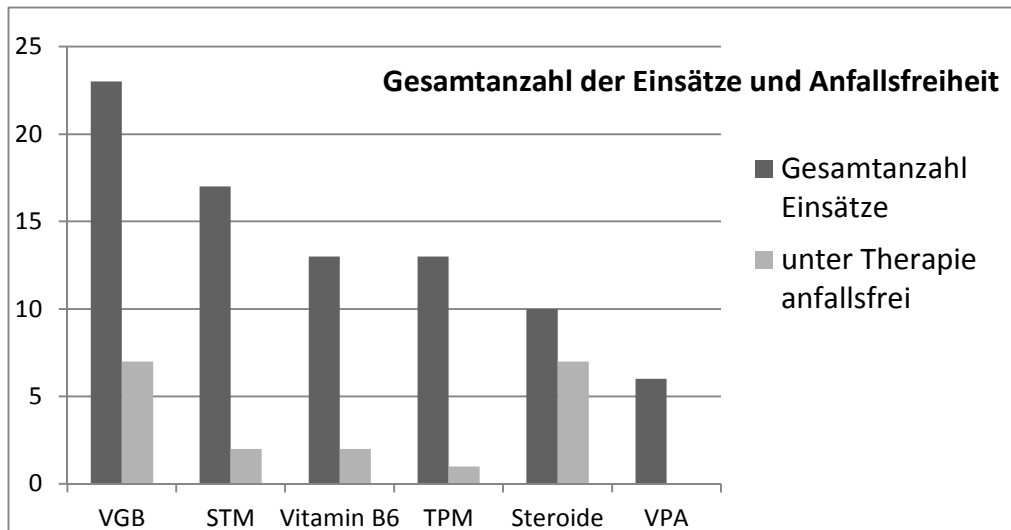


Abb. 11: Gesamtanzahl der Anwendungen pro Medikament absteigend nach Häufigkeit (dunkel) und Anzahl der nach Anwendung anfallsfreien Patienten (hell) (VGB=Vigabatrin, STM=Sultiam, VPA=Valproat, TPM=Topiramat)

Die höchste Erfolgsrate gemessen als Anfallsfreiheit in Bezug zu Anwendungshäufigkeit des jeweiligen Medikaments hatten Steroide mit 70% Anfallsfreiheit nach Anwendung. Darauf folgt Vigabatrin mit 30%, Vitamin B6 mit 15%, Sultiam mit 12% und Topiramat mit 8%. Valproat hat bei keinem Kind eine eindeutige Wirkung gezeigt (s. Abb.12).

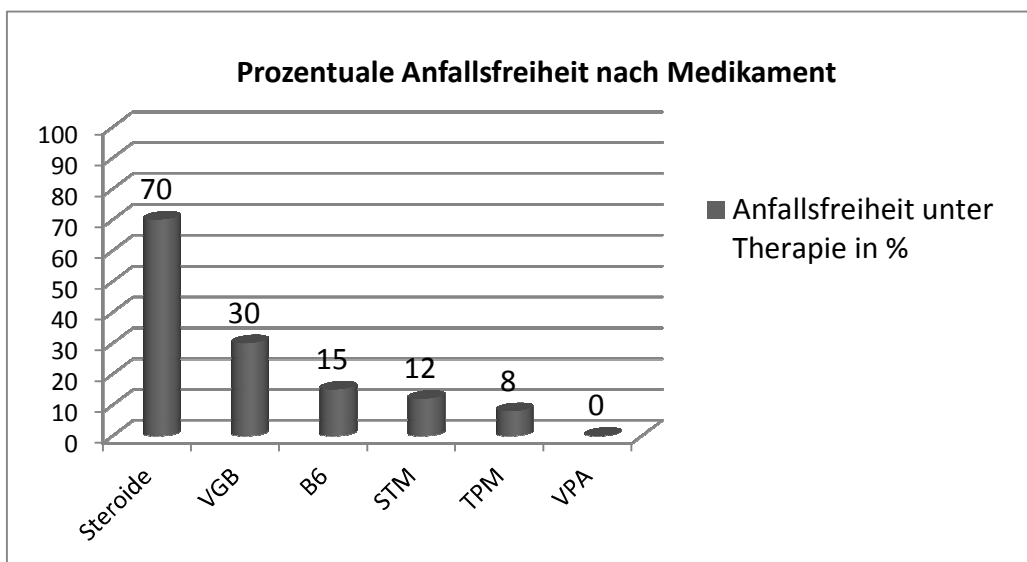


Abb. 12: Anfallsfreiheit als Effekt in % pro Medikament mit absteigender Sortierung der Medikamente nach Erfolgsrate (VGB=Vigabatrin, B6=Vitamin B6, STM=Sultiam, VPA=Valproat, TPM=Topiramat)

3.2.2 Rezidive

Als Rezidive werden hier diejenigen Ereignisse genannt, bei denen die Patienten nach vorher mindestens 4 Wochen bestehender Anfallsfreiheit unter gleichbleibender Medikation erneut Anfälle zeigten (s.a. Abschnitt 2.3 in „Patienten und Methoden“).

Rezidive kamen bei 2 Patienten vor, einmal nach Steroiden, einmal nach Sultiam und später Vigabatrin. Bei Patient Nr. 1 traten erneut Anfälle während der zunächst erfolgreichen Therapie mit Prednisolon (Decortin H) auf. Dies geschah drei bis 4 Monate nach Beginn der Stoßtherapie (im 2-wöchentlichen Zyklus). Eine Hypsarrhythmie entwickelte sich hier erst wieder nach Therapieabschluss, als der Patient bereits drei Jahre alt war. Bei Patient Nr. 20 traten sowohl unter zunächst erfolgreicher Therapie mit Sultiam nach ca. 5 Monaten als auch danach unter ebenso zunächst erfolgreicher Therapie mit Vigabatrin nach ca. 3 Monaten erneut Anfälle und im EEG eine Hypsarrhythmie auf.

3.2.3 Effekte nach Position im Therapiealgorithmus

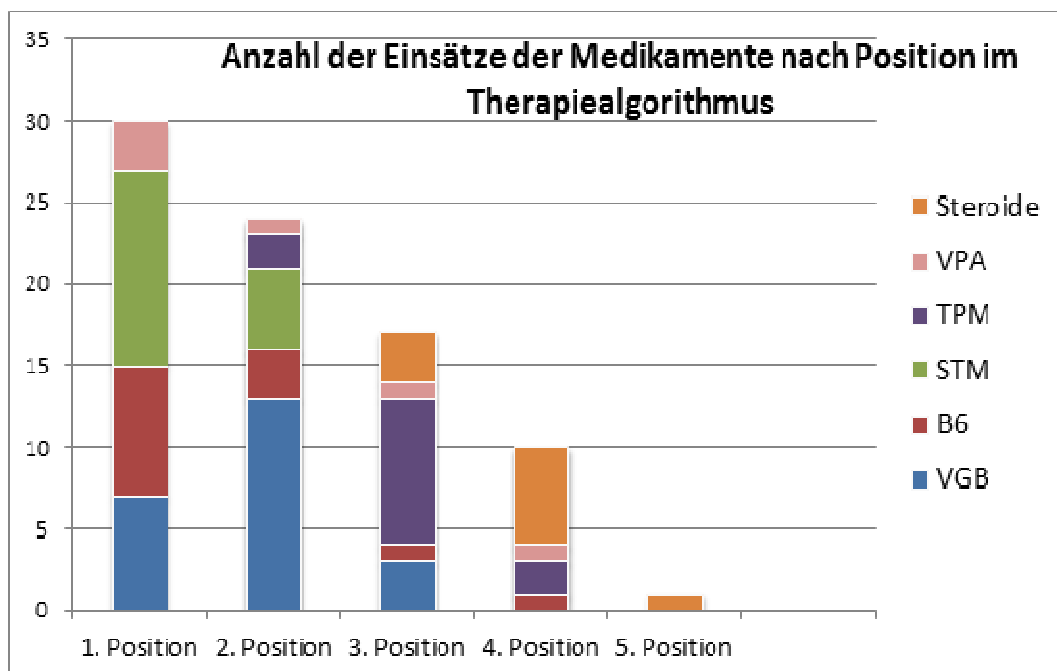


Abb. 13: Alle Medikamenteneinsätze in absoluten Zahlen nach Position in Säulen gestapelt (VGB=Vigabatrin, B6=Vitamin B6, STM=Sultiam, VPA=Valproat, TPM=Topiramate)

Als erste Medikation im Therapiealgorithmus kamen 4 Medikamente zur Anwendung. Dies waren Sultiam (40 %), Pyridoxin (27 %), Vigabatrin (23

%) und Valproat (10 %). Als 2. Medikation wurde am häufigsten Vigabatrin (54 %) eingesetzt, es folgen Sultiam (21 %), Pyridoxin (13 %), Topiramamat (8 %) und Valproat (4 %). In 3. Position kamen ebenfalls 5 Medikamente zum Einsatz, hier vor allem Topiramamat (53 %), Vigabatrin (18 %), Steroide (18 %), Pyridoxin (6 %) und Valproat (6 %).

In 4. Position kamen 4 Medikamente zur Anwendung, am häufigsten Steroide (60 %), dann Topiramamat (20 %), Pyridoxin (10 %) und Valproat (10 %). Eine zusammenfassende Übersicht über die verschiedenen Algorithmen und die Wirkung der Medikamente wird in der nachfolgenden Tabelle gegeben.

Stufe	Medikament	N	Anfallsfreiheit und EEG-Normalisierung	Nur Anfallsfreiheit	Nur EEG-Normalisierung
I	Sultiam	12	1	1	3
	Pyridoxin	8	1	1	1
	Vigabatrin	7	2	2	3
	Valproat	3	0	0	0
	↓				
II	Vigabatrin	13	2	2	0
	Sultiam	5	1	1	1
	Pyridoxin	3	1	1	1
	Topiramamat	2	1	1	1
	Valproat	1	0	0	0
	↓				
III	Topiramamat	9	0	0	0
	Vigabatrin	3	1	1	1
	Steroide	3	2	2	3
	Pyridoxin	1	0	0	0
	Valproat	1	0	0	0
	↓				
IV	Steroide	6	4	5	4
	Topiramamat	2	0	0	0
	Pyridoxin	1	0	0	0
	Valproat	1	0	0	0
	↓				
V	Steroide	1	0	0	0

Tab. 6: Übersicht über die Häufigkeit des Einsatzes und der Wirksamkeit der 6 Medikamente an den verschiedenen Positionen (N=Patientenanzahl)

Die nachfolgenden 4 Tabellen geben eine Übersicht über die chronologische Abfolge der eingesetzten Medikamente bezogen auf die jeweilige Ersttherapie.

7 Patienten erhielten Vigabatrin als Ersttherapie, 4 dieser Patienten erhielten daraufhin wegen unzureichendem Ansprechen als 2. Stufe Pyridoxin (n=2), Valproat (n=1) oder Sultiam (n=1). Ein Kind (Fall-Nr. 30) verstarb während der 2. Stufe (unter Topiramamat) vor Erreichen der Enddosis am ehesten im Rahmen seiner schweren Grunderkrankung, so dass diese Stufe nicht gewertet werden konnte. Eins der Kinder, das Pyridoxin als 2. Stufe erhielt, wurde ohne eindeutigen zeitlichen Zusammenhang im Verlauf anfallsfrei (während des 3., nicht gewerteten Therapiemoduls). Als 3. Stufe erhielten 3 Patienten Topiramamat. Ein Kind erhielt danach eine Steroidpulstherapie, blieb jedoch therapierefraktär. Ein 2. Kind bekam zwar ebenfalls nach Topiramamat eine Steroidpulstherapie, das Modul wurde jedoch aus der Wertung genommen aufgrund mangelnder Daten. Ein Kind war sehr schwer krank, so dass auf eine Steroidtherapie verzichtet wurde.

Stufe	Medikament	N	Anfallsfreiheit und keine Hypsarrhythmie	Anfallsfreiheit	Keine Hypsarrhythmie
I	Vigabatrin	7	2	2	3
	↓				
II	Pyridoxin	2	0	0	0
	Valproat	1	0	0	0
	Sultiam	1	0	0	0
	Topiramamat (verstorben)	1			
	↓				
III	Topiramamat	3	0	0	0
	Topiramamat (Dosis zu niedrig)	1			
	↓				
V	Steroidpulse	1	0	0	0
	Steroidpulse	1			

Tab. 7: Aufstellung der aufeinander folgenden Medikamente bei Patienten, die an erster Stelle **Vigabatrin** erhielten, grau hinterlegt sind Module, die nicht in die Wertung eingingen

12 Patienten erhielten Sultiam als Ersttherapie. Von diesen Patienten erhielten 9 Patienten Vigabatrín als Zweittherapie und jeweils ein Patient Pyridoxin bzw. Topiramát. Von diesen 11 Patienten erhielten wiederum 4 Patienten Topiramát als 3. Stufe und jeweils ein Patient erhielt eine Steroidpuls-therapie, Pyridoxin oder Valproát. An 4. Position kamen bei 4 Patienten Steroidpulse zum Einsatz, bei einem Patienten Topiramát. Letztgenanntes Kind erhielt zwar im Anschluss Valproát, das Modul konnte aber wegen unvollständiger Daten nicht miteinbezogen werden. Im Verlauf wurde dieses Kind anfallsfrei.

Stufe	Medikament	N	Anfallsfreiheit	Keine Hypsar- rhythmie	Beides
I	Sultiam	12	1	3	1
	↓				
II	Vigabatrín	9	3	3	3
	Pyridoxin	1	1	1	1
	Topiramát	1	0	0	0
	↓				
III	Topiramát	4	0	0	0
	Steroidepulse	1	1	1	1
	Pyridoxin	1	0	0	0
	Valproát	1	0	0	0
	↓				
IV	Steroide	4	3	3	3
	Topiramát	1	0	0	0
	↓				
V	Valproát	1			

Tab. 8: Aufstellung der aufeinander folgenden Medikamente bei Patienten, die an erster Stelle **Sultiam** erhielten, grau hinterlegt sind Module, die nicht in die Wertung eingingen (N=Patientenanzahl)

8 Patienten erhielten Pyridoxin als Ersttherapie. Von diesen Patienten erhielten jeweils 3 anschließend Vigabatrín bzw. Sultiam und einer erhielt Topiramát. Von diesen Patienten erhielten 3 dann Vigabatrín und 2 Hydrocortison. An 4. Position kamen bei 2 Patienten Steroide zum Einsatz, ein Patient erhielt Valproát. Das Kind, das auf Vigabatrín in 3. Position ansprach, hatte ein Rezidiv, bekam aber erst nach über einem Jahr eine Steroidpuls-therapie, daher ist das Modul in grau aufgeführt, aber nicht in die Wertung eingegangen.

Stufe	Medikament	N	Anfallsfreiheit	Keine Hypsarhythmie	Beides
I	Pyridoxin	8	1	1	1
II	Sultiam (Rezidiv)	3	1	1	1
	Vigabatrin	3	1	1	1
	Topiramat	1	1	1	1
III	Vigabatrin (Rezidiv)	3	1	1	1
	Hydrocortison	2	1	1	1
IV	Valproat	1	0	0	0
	Steroidpulse	2	2	1	1
	Steroidpulse	1			

Tab. 9: Aufstellung der aufeinander folgenden Medikamente bei Patienten, die an erster Stelle **Pyridoxin** erhielten, grau hinterlegt sind Module, die nicht in die Wertung eingingen (N=Patientenanzahl)

3 Kinder erhielten als Ersttherapie Valproat (Fall-Nr. 15, 17 und 21). Ein Kind wurde im weiteren Verlauf zwar anfallsfrei, aufgrund mangelnder EEG-Daten konnte der Effekt keinem Medikament eindeutig zugeordnet werden, so dass diese Therapiemodule hier nicht in die Statistik aufgenommen werden konnten (grau hinterlegt). Das 2. Kind erhielt als 2. Therapie Vigabatrin, das andere erhielt Sultiam. Beide Kinder erhielten als 3. Stufe Topiramat, eines danach Pyridoxin und letztendlich auch eine Steroidpulstherapie, diese wurde jedoch erst 1 ½ Jahre nach Erstdiagnose begonnen, so dass das Modul aus der Wertung genommen wurde. Das andere Kind erhielt nach Topiramat Levetiracetam (ein neueres Antiepileptikum, welches bei West-Syndrom in der Regel keine Wirkung zeigt) und zeigte hierunter eine Besserung, so dass von einer zunächst geplanten Steroidpulstherapie Abstand genommen wurde.

Stufe	Medikament	N	Anfallsfreiheit	Keine Hypsarrhythmie	Beides
I	Valproat	3	0	0	0
II	Vigabatrin	1	0	0	0
	Sultiam	1	0	0	0
	Pyridoxin	1			
III	Topiramamat	2	0	0	0
	Vigabatrin	1			
V	Pyridoxin	1	0	0	0
VI	Steroidpulse	1			

Tab. 10: Aufstellung der aufeinander folgenden Medikamente bei Patienten, die an erster Stelle **Valproat** erhielten, grau hinterlegt sind Module, die nicht in die Wertung eingingen (N=Patientenanzahl)

3.2.4 Therapie-Effekte 1 Jahr nach Erstdiagnose

Bei 28 von 30 Kindern konnten 1-Jahres-Daten im follow-up erhoben werden. Ein Kind verstarb innerhalb des Jahres, ein Kind war nicht mehr in Behandlung der Tübinger Universitätsklinik.

Insgesamt waren 68% der Kinder nach einem Jahr anfallsfrei und ohne Hypsarrhythmie im EEG, 1 Kind war anfallsfrei bei bestehender Hypsarrhythmie, bei 4 Kindern bestanden weiterhin Anfälle (Spasmen) ohne Hypsarrhythmie.

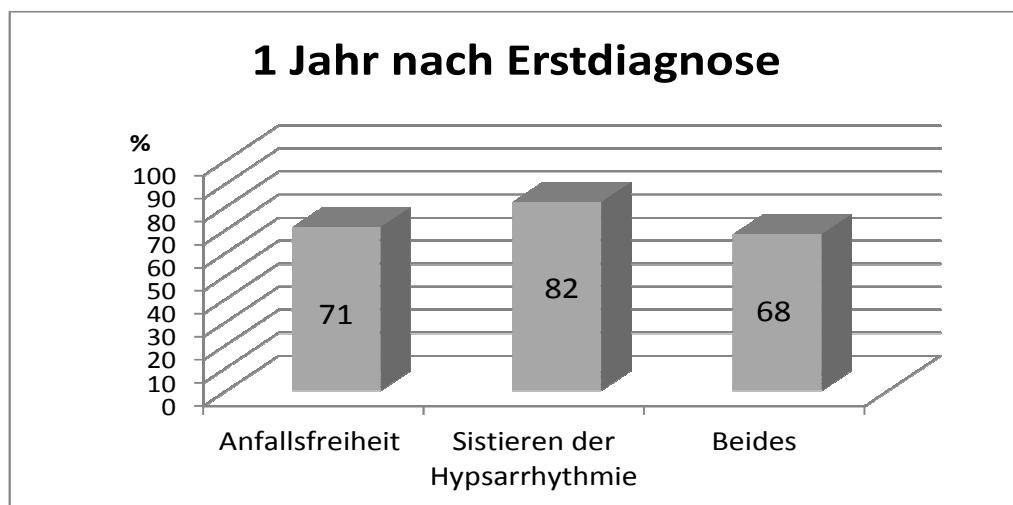


Abb. 14: Prozentsatz der Kinder, die 1 Jahr nach Erstdiagnose anfallsfrei sind, die keine Hypsarrhythmie mehr im EEG aufweisen und für die beides zutrifft

3.3 Ätiologie und Therapie-Effekte

3.3.1 Corticale Hirnfehlbildungen (N=5)

Kind Nr. 13 hat eine kortikale Dysplasie, Kind Nr. 21 eine Lissencephalie, Kind Nr. 24 eine Tuberöse Hirnsklerose, Kind Nr. 28 eine Bandheterotopie und Kind Nr. 23 hat eine septooptische Dysplasie / fokale Gyrierungsstörung.

Vigabatrin: Alle 5 Kinder erhielten Vigabatrin, davon wurden 2 Kinder anfallsfrei: Patient Nr. 24 mit Tuberöser Hirnsklerose und Patient Nr. 28 mit Bandheterotopien.

Sultiam: Sultiam kam bei 2 Kindern zum Einsatz. Bei Patient Nr. 23 und bei Patient Nr. 28. Bei beiden zeigte es keinen Effekt. Bei Patient Nr. 28 sistierte die Hypsarrhythmie im EEG.

Steroide wurden bei 2 Kindern eingesetzt: bei Patient Nr. 13 (kortikale Dysplasie) und bei Patient Nr. 23 (Septooptische Dysplasie). Beide Kinder wurden anfallsfrei.

Pyridoxin: Vitamin B6 wurde 2 Mal eingesetzt bei Patienten Nr. 13 und 23. Es zeigte keinen Effekt.

Valproat, Topiramate: Valproat und Topiramate kamen jeweils ein Mal zur Anwendung, beide bei Patient Nr. 21 mit Lissenzephalie. Es zeigte sich kein Effekt.

Zusammenfassung: Von 5 Kindern in dieser Gruppe wurden 4 innerhalb eines Jahres nach Erstdiagnose anfallsfrei, zwei mit Vigabatrin, 2 mit Steroiden. Bei dem Kind, das im Beobachtungszeitraum nicht anfallsfrei wurde, war zwar Vigabatrin, jedoch keine Steroide und kein Sultiam eingesetzt worden, da es unter Levetiracetam (ein neueres Antiepileptikum) zu einer deutlichen Besserung der Anfallssituation und des EEGs gekommen war, und sich daher gegen eine Steroidpultherapie entschlossen wurde.

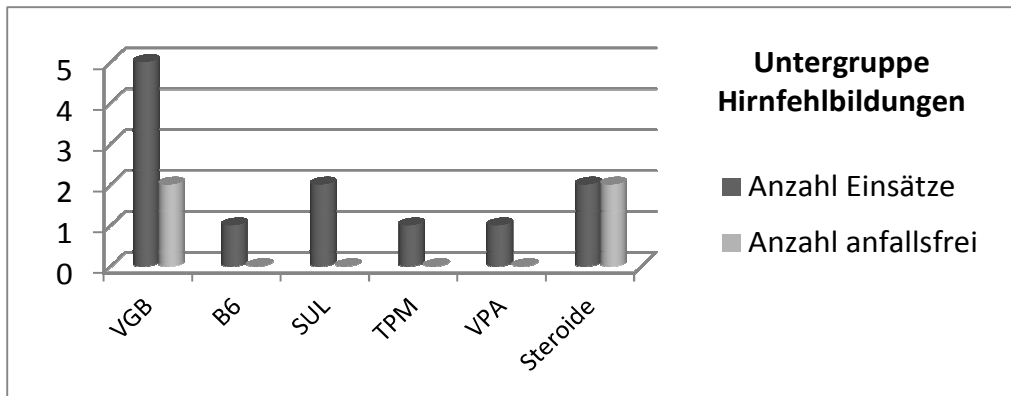


Abb. 15: Anzahl der Einsätze der verschiedenen Medikamente (dunkel) sowie der Anzahl der nach jeweiliger Medikamentengabe anfallsfreien Kinder (hell) in der Untergruppe „Hirnefehlbildungen“ (VGB=Vigabatrín, B6=Vitamin B6, STM=Sultiam, VPA=Valproat, TPM=Topiramát)

3.3.2 Periventriculäre Leukomalazie (PVL, N=4)

Vigabatrín wurde bei allen Patienten ohne Effekt eingesetzt.

Sultiam wurde ebenfalls bei allen 4 Patienten angewendet. Auch hierbei zeigte sich kein Erfolg.

Steroide bekamen 3 Kinder (Patienten Nr. 4, 6 und 26). Bei allen erfolgte der Einsatz an 4. Stelle und 2 Kinder (Nr. 4 und 6) wurden anfallsfrei.

Pyridoxín wurde einem Kind ohne Effekt gegeben.

Valproat wurde hier nicht eingesetzt.

Topiramát kam bei allen 4 Patienten zum Einsatz. Keines der Kinder wurde hierunter anfallsfrei.

Zusammenfassung: 2 der 4 Kinder wurden anfallsfrei. Steroide waren bei 2 Kindern wirksam, die anderen Medikamente zeigten keinen Effekt.

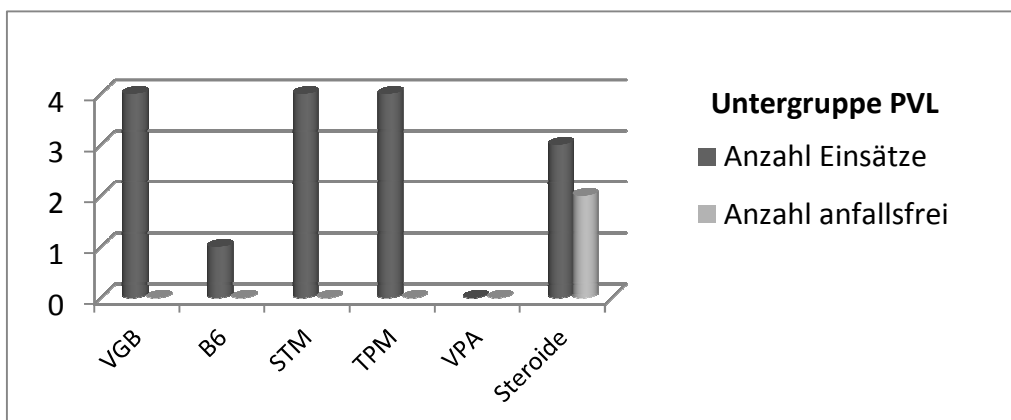


Abb. 16: Anzahl der Einsätze der verschiedenen Medikamente (dunkel) sowie der Anzahl der nach jeweiliger Medikamentengabe anfallsfreien Kinder (hell) in der Untergruppe „PVL“ (VGB=Vigabatrín, B6=Vitamin B6, STM=Sultiam, VPA=Valproat, TPM=Topiramát)

3.3.3 Idiopathisches West-Syndrom (N=3)

Pyridoxin war bei 1 von 2 Kindern effektiv (Patient Nr. 16).

Vigabatrin: Bei zwei Kindern (Patienten Nr. 5 & 29) wurde Vigabatrin an zweiter Stelle gegeben und führte zur Anfallsfreiheit.

Sultiam: Bei Patient Nr. 5 wurde Sultiam an erster Stelle eingesetzt und zeigte einen Teileffekt (die Hypsarrhythmie sistierte bei weiter bestehenden abortiven (d.h. ohne EEG nicht sichtbaren) Anfällen).

Topiramat, Valporat &Steroide kamen bei diesen Patienten nicht zum Einsatz.

Zusammenfassung: Alle 3 Kinder wurden anfallsfrei. Es waren pro Patient ein bis zwei Medikamente ausreichend, um Anfallsfreiheit zu erreichen. Alle 3 hier eingesetzten Medikamente (Pyridoxin, Vigabatrin & Sultiam) zeigten eine Wirkung.

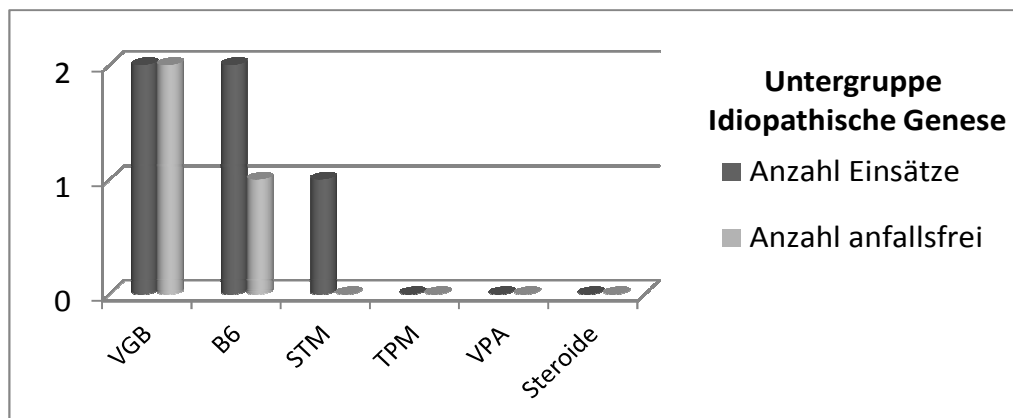


Abb. 17: Darstellung der Anzahl der Einsätze der verschiedenen Medikamente (dunkel) sowie der Anzahl der nach jeweiliger Medikamentengabe anfallsfreien Kinder (hell) in der Untergruppe „idiopathische Genese“ (VGB=Vigabatrin, B6=Vitamin B6, STM=Sultiam, VPA=Valproat, TPM=Topiramat)

3.3.4 Kryptogenes West-Syndrom (N=10)

Vigabatrin wurde bei 6 Kindern eingesetzt und war bei keinem Kind effektiv.

Pyridoxin war bei einem von 4 Kindern effektiv.

Sultiam zeigte bei einem von 6 Kindern einen Effekt.

Topiramat war bei einem von insgesamt 5 Kindern effektiv.

Valproat zeigte keinen Effekt bei insgesamt 2 Einsätzen.

Steroide zeigten bei 2 von 3 Kindern einen Effekt, bei dem 3. Kind sistierte die Hypsarrhythmie bei weiter bestehenden Anfällen.

Zusammenfassung: 10 Kinder hatten ein kryptogenes West-Syndrom, 5 dieser Patienten konnten effektiv behandelt werden (ca. 50%). Bei einem Kind sistierte zwar die Hypsarrhythmie, es wurde jedoch nicht anfallsfrei. Die Anzahl der pro Kind verabreichten Medikamente variierte zwischen 1-4 (im Durchschnitt 2,6, Median 3). Alle Medikamente außer Vigabatrin und Valproat zeigten sich bei mindestens einem Kind effektiv.

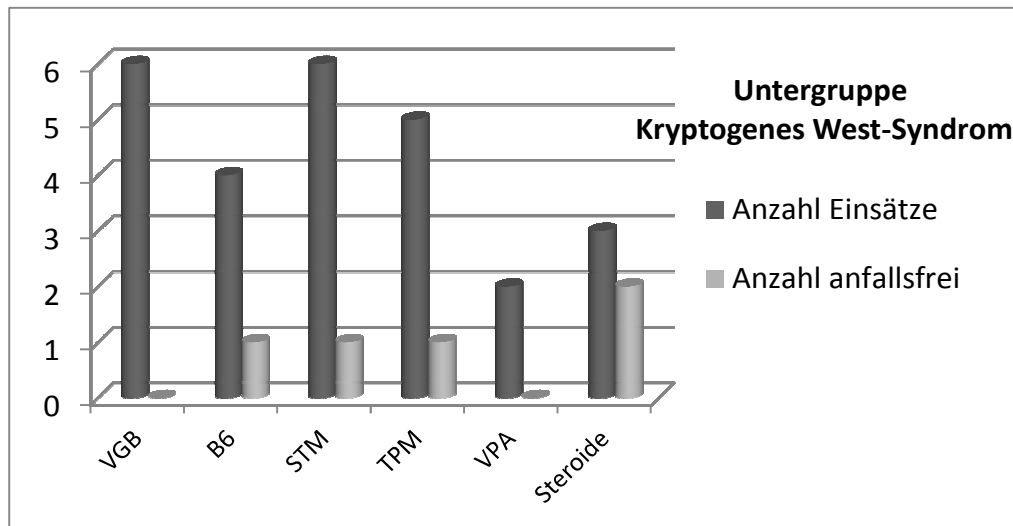


Abb. 18: Darstellung der Anzahl der Einsätze der verschiedenen Medikamente (dunkel) sowie der Anzahl der nach jeweiliger Medikamentengabe anfallsfreien Kinder (hell) in der Untergruppe „Kryptogenes West-Syndrom“ (VGB=Vigabatrin, B6=Vitamin B6, STM=Sultiam, VPA=Valproat, TPM=Topiramate)

Einen Überblick über die Ergebnisse der ätiologischen Untergruppen gibt die folgende Tabelle. Aufgelistet sind die Anzahl der Medikamente, die nacheinander pro Patient gegeben wurden, die Anzahl der anfallsfreien Kinder nach Therapie und die Medikation, die in der jeweiligen Untergruppe zur Anfallsfreiheit führte.

Ätiologie	Therapiemodule pro Patient	Anfallsfrei	Medikamente, die zur Anfallsfreiheit führten
Hirnfehlbildungen	1-4	4 von 5	Steroide, VGB
PVL	4	2 von 4	Steroide
Idiopathisch	1-2	3 von 3	VGB, B6
Kryptogen	1-4	6 von 13	Alle außer VPA und VGB

Tab. 11: Überblick über die Ergebnisse der ätiologischen Untergruppen (PVL=periventrikuläre Leukomalazie, VGB=Vigabatrin, B6=Vitamin B6, VPA=Valproat)

Die einzige ätiologische Untergruppe, in der alle Kinder anfallsfrei wurden, ist die Gruppe des idiopathischen West-Syndroms. Vigabatrin und Vitamin B6 führten hier zu Anfallsfreiheit. Steroide wurden nicht gegeben. In der Gruppe der Hirnfehlbildungen wurden 4 der 5 Kinder anfallsfrei, 2 unter Vigabatrin und 2 unter Steroiden. In der Gruppe der PVL wurden 2 von 4 Kindern nicht anfallsfrei und kein Medikament außer Steroiden zeigte hier eine Wirkung. Auch beim kryptogenen West-Syndrom zeigte sich eine Ansprechrage von 50%, wobei alle Medikamente außer Vigabatrin und Valproat bei mindestens einem Kind zu Anfallsfreiheit führten.

3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Medikamenteneffekte allgemein: Steroide waren mit einer Erfolgsrate von 70% das wirksamste Medikament im Gesamtkollektiv. Vigabatrin war das am häufigsten eingesetzte Medikament. Es führte bei knapp einem Drittel der 23 Patienten zu Anfallsfreiheit und war somit das zweiterfolgreichste Medikament. Sultiam, Topiramat und Vitamin B6 zeigten im Gesamtkollektiv vergleichsweise weniger Effekt. Bei Valproat konnte kein Effekt beobachtet werden.

Algorithmuseffekte: Als Ersttherapie kam Sultiam am häufigsten zum Einsatz (12 Mal), an 2. Position Vigabatrin (13 Mal), an 3. Position Topiramat (9 Mal) und an 4. Position Steroide (6 Mal). Bei Topiramat fällt auf, dass es einen Effekt nur an 2. Position zeigte, an 1. Position kam es nicht zum Einsatz. Auch bei Vitamin B6, das an 1.-4. Position im Therapiealgorithmus eingesetzt wurde, waren Effekte nur an 1. und 2. Position zu sehen. Vigabatrin war hingegen an 3. Position ähnlich effektiv wie an 1. Position und Steroide waren an 4. Position ähnlich effektiv wie an 3. Position im Therapiealgorithmus.

1-Jahres-follow up: Von den 28 Kindern, die 1 Jahr nach Diagnosestellung nachuntersucht wurden, waren 71% anfallsfrei, 82% zeigten im EEG keine Hypsarrhythmie mehr und für 68% traf beides zu.

Ätiologie und Therapieeffekte: Der größte Anteil anfallsfreier Kinder nach Therapie zeigte sich in der Gruppe des idiopathischen West-

Syndroms, gefolgt von der Gruppe der Kinder mit Hirnfehlbildungen. Die Kinder mit PVL wurden ebenso wie die Kinder mit kryptogenem West-Syndrom am seltensten anfallsfrei. Beim idiopathischen West-Syndrom führten Vigabatrin und Vitamin B6 immer zu Anfallsfreiheit. In der Gruppe der Hirnfehlbildungen wirkten ausschließlich Vigabatrin und Steroide. Bei Kindern mit PVL wurde Anfallsfreiheit, wenn überhaupt, nur mit Steroiden erreicht.

4. Diskussion

4.1 Beurteilung der Resultate und Vergleich mit Ergebnissen anderer Studien

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Analyse des Tübinger Kollektivs beurteilt, mit Ergebnissen anderer Studien verglichen und interpretiert. Dabei steht die Beantwortung der zu Beginn gestellten Fragen im Mittelpunkt: Welche Medikamente erwiesen sich am wirksamsten, welche als weniger wirksam? Gibt es einen Zusammenhang zwischen spezifischen ätiologischen Subgruppen und Medikamentenwirkung? Wie kann ein sinnvoller Therapiealgorithmus aussehen?

Jedes Medikament wird zunächst nach seiner Effektivität beurteilt. In diesem Zusammenhang wird auch die derzeitige Studienlage beschrieben und zum Teil tabellarisch zusammengefasst. Es wird Bezug genommen auf 3 Leitlinien und Metaanalysen zum Thema der Therapie des West-Syndroms (Mackay et al. 2004, GNP Leitlinien 2009, Hancock et al. 2008). Die darin zitierten Studien dienen hier als Vergleichsgrundlage. Allgemeine Aspekte zur Vergleichbarkeit der Studien werden erläutert. Es folgt die Diskussion der Besonderheiten ätiologischer Subgruppen des Therapiealgorithmus. In der Schlussfolgerung wird auf die Frage nach einem sinnvollen Therapiealgorithmus unter Berücksichtigung von ätiologischen Gegebenheiten eingegangen.

4.1.1 Wirkung der Medikamente beim West-Syndrom

Vigabatrin:

Vigabatrin zeigte insgesamt bei ca. 30% der Patienten einen Therapieerfolg. Bei Einsatz an 2. Stelle (13 von 23 Einsätzen) wurden noch 4 Kinder (31 %) anfallsfrei.

In der Literatur existieren 6 randomisierte kontrollierte Studien (= RCT = randomized controlled trial) zu Vigabatrin:

- Eine Studie mit 40 Patienten (Appleton 1999) zeigte bei 35% der Patienten ein Sistieren der Anfälle, während es in der

Kontrollgruppe, die ein Placebo erhielt, 10% waren. 5 der 7 nach Vigabatrintherapie anfallsfreien Kinder zeigten auch keine Hypsarrhythmie im EEG mehr.

- Eine weitere Studie (Elterman et al. 2001) untersuchte verschiedene Dosierungen von Vigabatrin. Bei einer niedrigen Dosierung (18-36 mg/kgKG/d) wurden 8 von 75 Kindern (11%) anfallsfrei, während es bei einer höheren Dosierung (100-148 mg/kgKG/d) 24 von 67 Kindern (36%) waren. Die gleichen Zahlen gelten auch für das Sistieren der Hypsarrhythmie im EEG.
- Drei Studien (Askalan et al. 2003, Lux et al. 2004 & 2005, Vigeveno et al. 1997) vergleichen Vigabatrin (100-150 mg/kgKG/d) mit Hormontherapie (ACTH, Tetrasactide und Prednisolon). Wenn man sie zusammenfasst, ergibt sich eine Anfallsfreiheit in 45 von 81 Kindern (56%), die mit Vigabatrin behandelt wurden und in 57 von 77 Kindern (74%), die ACTH, Tetrasactide oder Prednisolon bekamen (Hancock et al. 2008). Bei 30 der 45 Kinder, die mit Vigabatrin anfallsfrei wurden, sistierte auch die Hypsarrhythmie im EEG, während es in der Gruppe, die mit ACTH anfallsfrei wurden, 40 von 49 Kindern waren (Hancock et al. 2008).

Zusammengefasst kommen die Studien zu recht unterschiedlichen Ergebnissen. Beim Vergleich der Daten des Tübinger Kollektivs mit den Ergebnissen der oben genannten RCTs fällt eine etwas schlechtere Ansprechrate unseres Kollektivs auf. Dies kann zum einen an der Zusammensetzung des Kollektivs liegen. So waren die Kinder in den RCTs zum Teil nicht vorbehandelt (z.B. Appleton 1999), wohingegen im Tübinger Kollektiv Vigabatrin häufig auch bei bereits vorbehandelten Kindern eingesetzt wurde, so dass die Ansprechbarkeit erwartungsgemäß niedriger ist. Auch wurden zum Teil (z.B. bei Lux et al. 2004) Kinder ohne Hypsarrhythmie in die Studien eingeschlossen, so dass nicht immer ein klassisches West-Syndrom vorlag und die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer anderen – in der Regel besser therapierbaren – Epilepsie nicht auszuschließen ist. Ein weiterer Aspekt

ist die Evaluation der Spasmen im Verlauf. Die Anzahl der Spasmen wird von Eltern allgemein unterschätzt (Pellock et al. 2010) bzw. können abortive Spasmen meist nur mittels EEG detektiert werden. Video-EEGs gehören in Tübingen zur Standarduntersuchung, wohingegen dies bei z.B. Lux et al .2004 und Appleton 1999 nicht der Fall war.

Dosis: In den RCTs liegen die Ansprechraten bezogen auf die Anfallsfreiheit bei einer Dosierung über 100 mg/kgKG/d zwischen 36 bis 56%. Bei niedriger Dosierung (maximal 36 mg/kgKG/d) lag sie dagegen nur bei 11% (Elterman et al. 2001). Die Dosis im Tübinger Kollektiv lag bei 21 von 23 Kindern über 83 mg/kgKG/d, im Mittel von allen 23 Kindern bei 107 mg/kgKG/d. Bei 2 Kindern lag sie unter der von uns nach den deutschen Leitlinien festgelegten Mindestdosis von 75 mg/kgKG/d, da schon vorher ein Effekt zu verzeichnen war, sodass auf eine weitere Dosissteigerung verzichtet werden konnte. Es scheint also Krankheitsverläufe zu geben, bei denen eine geringe Dosis ausreichend ist, so dass sich eine Aufdosierung in mindestens 2 Schritten empfiehlt.

Hypsarrythmie im EEG: Wenn man die Sanierung der Hypsarrythmie im EEG betrachtet, liegt die Erfolgsrate in unserem Kollektiv bei ca. 26%, wobei bei 2 von diesen 23. Kindern das EEG schon vorher saniert war und diese somit nicht in die Wertung eingehen konnten. Wenn man also die Erfolgsrate der Wirkung auf das EEG nur auf diejenigen Kinder bezieht, die vor der Therapie mit Vigabatrin noch eine Hypsarrythmie aufwiesen, ergibt sich ein Ansprechen von ca. 29%.

Der Vergleich mit den Ansprechraten der Hypsarrythmie im EEG mit anderen Studien lässt sich nur unvollständig durchführen, da EEGs häufig im Verlauf nicht bewertet wurden. Auch wurden zum Teil Kinder in die Studien eingeschlossen, die keine Hypsarrythmie aufwiesen (z.B. Lux et al. 2004). Im Vergleich mit Ansprechraten der Hypsarrythmie in den RCTs, die zwischen 25 und 56% liegen, liegen unsere Ergebnisse mit 29% im unteren Bereich. Ein Grund für die Diskrepanz kann die Art der EEG-Untersuchung sein. Die Hypsarrythmie ist nicht immer zu jedem Zeitpunkt sichtbar, d.h. man erhöht die Wahrscheinlichkeit der

Darstellung, wenn man auch ein Schlaf-EEG durchführt. Dies gehört in Tübingen zur Standarduntersuchung, wird aber von vielen Autoren nicht angegeben, bzw. wird es von Lux et al. nur vor Beginn der Therapie bei Nichtvorliegen einer Hypsarrhythmie im Standard-EEG als Voraussetzung angegeben. In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der Studien zusammengefasst.

Autor / Jahr	Studientyp	Dosis (mg/kgKG/d)	Effekt Anfallsfreiheit (%)	Effekt Hypsarrhythmie (%)	Beobachtungsdauer
Appleton 1999	RCT	50-150	35	25	5 Tage
Elterman et al. 2001	RCT	18-148	11-36	11-36	2 Wochen
Askalan et al. 2003,	RCT	150	50		2 Wochen
Lux et al. 2004 & 2005	RCT	100-150	54	56	13-14 Tage
Vigevano et al. 1997	RCT	100-150	48	36	3 Wochen
Unsere Daten	Retro-spektive Analyse	48-187	30	29	10 Tage

Tab. 12: Darstellung der Studienergebnisse der von der AAN, der Cochrane Collaboration und der GNP ausgewerteten RCTs zu Vigabatrin und unsere Daten

Pyridoxin (Vitamin B6):

Pyridoxin zeigte im Tübinger Kollektiv eine Effektivität von 15%, welche somit zwar geringer als die von Vigabatrin oder Steroiden ist, jedoch oberhalb der Spontanremissionsrate von 2% in den ersten beiden Monaten (Hrachovy 1991) liegt. Auch als Zweittherapie zeigte es bei einem Kind einen Therapieerfolg.

Pyridoxin als Therapieoption beim West-Syndrom ist vor allem in Japan weitverbreitet (Ito et al. 2000). Es gibt jedoch kaum Studien zur Wirksamkeit. Die AAN (Mackay et al. 2004) hat zwei prospektive Studien ohne Kontrollen bewertet. Eine Studie von Ohtsuka et al. (1987) ergab bei N=118 Patienten eine Ansprechrate bei Pyridoxalphosphat (30-400mg/kgKG/d) von 13%. In der Studie von Pietz et al. (1993) zeigte sich

bei N=13 Patienten eine Ansprechrate von 29% nach 7 Tagen bei einer Dosis von 100-300mg/kgKG/d Pyridoxin. In den deutschen Leitlinien werden 8 Studien bewertet, 6 dieser Studien untersuchen die Wirkung von Pyridoxin (Debus und Kurlemann 2004, Gaily et al. 1999, Heiskala et al. 1996, Ito et al. 1991, Izuora und Iloje 1989, Pietz et al. 1993), zwei untersuchen die Wirkung von Pyridoxalphosphat (Ohtsuka et al. 2000, Takuma und Seki 1996). Eine dieser Studien bezieht sich nur auf Kinder mit kryptogenem West-Syndrom (Gaily et al. 1999). Wenn man die 6 Studien zu Pyridoxin betrachtet und letztere Studie, die sich auf eine ätiologische Untergruppe beschränkt, auslässt, liegt die Ansprechrate auf Anfälle und Hypsarrhythmie im EEG zwischen 0 und 29 %. Da keine RCTs zu Pyridoxin existieren, wurde von der Cochrane Collaboration keine Analyse durchgeführt.

Pyridoxin wurde in unserem Kollektiv bei 13 Kindern in einer mittleren Dosis von 145 mg/kgKG/d eingesetzt und führte bei 2 dieser Kinder zu Anfallsfreiheit und Verschwinden der Hypsarrhythmie. Diese Ansprechrate von 15% liegt also im Rahmen der Ergebnisse anderer Studien.

Sultiam:

Obwohl Sultiam am häufigsten als Ersttherapie zum Einsatz kam (12 von 17 Mal), zeigte es nur bei 2 Kindern einen positiven Effekt. Bei 2 Kindern, die Sultiam als Ersttherapie bekamen, verschwand zwar die Hypsarrhythmie, und die Anfälle waren deutlich seltener, doch eine komplette Anfallsfreiheit konnte nicht erreicht werden. Eines dieser beiden Kinder zeigte nach Sultiamtherapie nur noch abortive Spasmen. Diese Beobachtung unterstreicht die Annahme, dass Sultiam bei einigen Kindern als Therapie wirksam sein kann.

In der Literatur gibt es nur eine RCT (Debus und Kurlemann 2004). Hier sistierten bei 6 von 20 Kindern (30%) nach 6 Tagen Sultiamtherapie (10 mg/kgKG/d) die Anfälle und die Hypsarrhythmie, wobei alle Kinder bereits 3 Tage zuvor und unverändert während der Sultiamtherapie Pyridoxin in hoher Dosierung (> 150 mg/kgKG/d) erhalten hatten. Da sich

jedoch unter Pyridoxin innerhalb der ersten 3 Tage kein Effekt gezeigt hatte, wurde die Wirkung der Therapie auf Sultiam zurückgeführt. Diese Interpretation ist aber umstritten. Letztlich muss man den Effekt formal der Kombinationstherapie aus Sultiam und Pyridoxin zuschreiben. In der Placebogruppe, die nur Pyridoxin erhielt, wurde kein Kind anfallsfrei.

Die Ansprechrate des Tübinger Kollektivs liegt mit 12% unterhalb der von Debus und Kurlermann gefundenen Zahl von 30%. Die Fallzahl beider Studien ist sehr gering, sodass weitere Studien folgen sollten, um aussagekräftigere Ergebnisse zu erhalten.

Topiramat:

Topiramat zeigte in unserem Kollektiv eine vergleichsweise geringe Effektivität von 8% bei N=13. Es kam 2 Mal an zweiter Stelle zum Einsatz, sonst überwiegend an 3. Position, so dass das Ausgangskollektiv als therapierefraktär und somit prognostisch ungünstiger eingeschätzt werden muss.

In der Literatur existieren für Topiramat beim West-Syndrom keine RCTs, sondern lediglich offene d.h. nicht verblindete unkontrollierte Studien. In den deutschen Leitlinien werden 9 Studien bewertet (Glauser et al. 1998, Yeung et al. 2000, Thijs et al. 2001, Watemberg et al. 2003, Valencia et al. 2005, Grosso et al. 2005, Hosain et al. 2006, Zou et al. 2006, Korinthenberg und Schreiner 2007). Eine dieser Studien (Glauser et al. 1998) wird auch von der AAN analysiert. Die überwiegende Mehrheit der Kinder dieser Studien erhielt Topiramat ebenfalls nicht als Ersttherapie. Die Anfallsfreiheit lag bei 4,2-57,1% bei einer Zeitspanne von bis zu 34 Monaten. In der Studie von Glauser et al. wurden 5 von 11 Kindern anfallsfrei bei einer mittleren Dosis von 24 mg/kgKG/d.

Zu beachten sind die Beobachtungszeiten in den vorliegenden Studien, die mit z.T. 34 Monaten eine unserer Definition nach zu große Zeitspanne darstellen, wenn man bedenkt, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines West-Syndroms im Alter von über 2 Jahren sehr gering ist. Es könnte sein, dass es sich bei den Epilepsien jenseits des 2.

Lebensjahres um prognostisch günstigere Formen handelt, dies würde entsprechend zu besseren Ergebnissen führen.

7 der 9 oben genannten Studien legen eine komplette Anfallsfreiheit als Beurteilungsparameter fest. Die Rate der Anfallsfreiheit in diesen Studien liegt bei 4,2 bis 57,1%. 3 der 7 Studien beschreiben eine Ansprechrate von > 20%, die somit deutlich höher als die von uns gefundene Ansprechrate liegt. Bei näherer Betrachtung der Studien zeigen sich jedoch größere methodische Unterschiede: Bei Glauser et al. werden 3 der 5 Kinder erst nach der für das Tübinger Kollektiv auf einen Monat ab 1. Gabe von Topiramat festgelegten Zeitspanne anfallsfrei. Nach dieser Methodik ergäbe sich also eine Ansprechrate von 2/11 statt 5/11, d.h. 18%. Bei Thijs et al. waren (bei ausschließlicher Betrachtung der komplett anfallsfreien Patienten) 3 von 7 Patienten (42%) mit einer Dosis von 2-13 mg/kgKG anfallsfrei. Die meisten Kinder waren hier mit Valproat und Vigabatrin vorbehandelt und Topiramat wurde add-on gegeben. Eines der 3 Kinder war erst 9 Monate nach Beginn der Topiramat-Therapie anfallsfrei (Alter 1 Jahr), sodass fraglich ist, ob Topiramat die Genesung verursachte oder eine Spontanremission (25% im ersten Jahr) vorlag. Bei Valencia et al. war die Topiramat-Therapie für die beiden Kinder, die anfallsfrei wurden, eine Ersttherapie des West-Syndroms, beim Tübinger Kollektiv hingegen waren vorab meistens bereits 2 oder mehr Medikamente erfolglos geblieben. Daraus könnte sich die bessere Ansprechrate von 2/4 bei Valencia et al. ergeben.

Da es sich bei den Topiramat-Studien überwiegend um Studien handelt, in denen therapierefraktäre Epilepsien bei Kleinkindern allgemein, d.h. nicht als reine Studien über das West-Syndrom, untersucht werden, wird der Schwerpunkt hier deutlicher als bei den anderen Medikamenten auf die Anfallsfreiheit oder -reduktion gelegt. Daten zur Hypsarrythmie und deren Ansprechen finden sich kaum, so dass hier nur schwer Vergleiche zu ziehen sind.

Valproat:

Valproat war im Tübinger Kollektiv nicht effektiv. Keines der 6 mit Valproat behandelten Kinder zeigte ein Ansprechen, obwohl es auch 3 Mal an erster Stelle gegeben wurde.

In der Literatur existiert eine auch von der Cochrane Collaboration bewertete RCT, die Valproat bei Patienten mit West-Syndrom, die auf eine Hormontherapie zuvor nicht angesprochen hatten, untersucht (Dyken et al. 1985). Hier wurde jedoch keine Anfallsfreiheit als Outcome Parameter verwendet sondern ein sogenannter „spasm index“, der sich nach 4 Wochen bei Gabe von Valproat als niedriger gegenüber dem des Placebos erwies. Andere prospektive und retrospektive Untersuchungen (insgesamt 6), die in dem Practice Parameter der AAN oder den deutschen Leitlinien bewertet wurden, zeigen sehr unterschiedliche Ergebnisse. Eine Studie mit 22 Kindern zeigte nach 4 Wochen 50% Anfallsfreiheit und nach 3 Monaten hatten 64% keine Anfälle und keine Hypsarrhythmie mehr (Siemes et al. 1988). Bei einer anderen Studie mit 18 Kindern lag die Rate nach 20 Tagen bei 22% (Pavone et al. 1981).

Somit zeigen sich bessere Effekte als in unserem Kollektiv. An der Dosis sind die Unterschiede nicht festzumachen, da im Tübinger Kollektiv die mittlere Dosis 75 mg/kgKG/d betrug, was innerhalb oder sogar oberhalb der in den meisten anderen Studien verwendeten Dosierungen liegt.

In einer der Studien (Schlumberger und Dulac 1994) wurden Kinder mit schweren Missbildungen und Steroid-Vorbehandlung ausgeschlossen, sodass hier ein prognostisch günstigeres Kollektiv mit erwartungsgemäß besserem Therapieansprechen vorliegt. Zudem handelt es sich bei dieser Studie um eine Kombinationstherapie von Valproat und Hydrocortison.

Bei der Studie von Bachmann aus dem Jahr 1982 mit einer Ansprechrates von 43% liegen andere Einschlusskriterien als bei uns vor. So sind 6 von 19 Kindern bei Beginn der Valproattherapie 2 Jahre oder älter, und es haben nicht alle der untersuchten Kinder eine Hypsarrhythmie im EEG. Daher sind die Ergebnisse nur sehr bedingt vergleichbar.

Bei Siemes et al. 1988 zeigte sich eine primäre Ansprechrate von 64% (14 von 16 Kindern), jedoch nach 3 Monaten Beobachtungszeit statt 6 Wochen und einer höheren Dosierung von 100 mg/kgKG/d. Auch hier wurden Kinder mit ACTH- oder Dexamethasonvorthérapie ausgeschlossen. 6 Kinder bekamen innerhalb von 7 Monaten ein Rezidiv.

Steroide:

Im Tübinger Kollektiv gibt es 10 Patienten, die mit oralen Steroiden behandelt wurden, davon 8 in Form einer Pulstherapie. Bei allen Kindern kam diese Therapieform erst dann zur Anwendung, wenn mindestens 2 andere medikamentöse Therapien erfolglos waren. Die Dosis bei den mit Pulstherapie behandelten Kindern lag zwischen 24 bis 26mg/kg/d verteilt auf 3 Gaben pro Tag an 3 Tagen pro Woche. Zunächst erfolgten die Pulse wöchentlich, nach 4 Pulsen erfolgte in der Regel eine Verlängerung der Abstände auf 2 Wochen. 6 der 8 Patienten (75%), die mit einer Steroidpulstherapie behandelt wurden, wurden anfallsfrei, und 5 dieser Patienten hatten auch keine Hypsarrhythmie mehr.

In der Literatur gibt es keine Studien, die Steroide ausschließlich als erste Therapiemaßnahme beurteilen, zudem gibt es keine Placebo-kontrollierten Studien (Leitlinien der GNP 2009).

Von der Cochrane Collaboration werden 2 RCTs, die niedrig dosiertes Prednison und ACTH vergleichen (Baram et al. 1996, Hrachovy et al. 1983), und eine RCT, die orales, höher dosiertes Prednisolon mit ACTH vergleicht (Lux et al. 2004) bewertet. Die Ansprechrate der Anfälle liegt bei Lux et al. (2004) mit 70% deutlich höher als bei Baram et al. (1996) und Hrachovy et al. (1983) (s. Tab. 13).

Von der AAN werden bis zum Jahr 2012 neben den oben genannten RCTs 5 weitere Studien niedrigerer Güte in die Metaanalyse eingeschlossen (Lombroso 1983, Hrachovy et al. 1979, Mytinger et al. 2010, Haberlandt et al. 2010, Snead et al. 1983). In den deutschen Leitlinien werden neben den oben genannten RCTs 4 weitere Studien zur Therapie mit oralen Corticosteroiden ausgewertet (Chiron et al. 1997,

Hrachovy et al. 1979, Schlumberger and Dulac 1994, Snead et al. 1983). In diesen 7 Studien liegt die Anfallsfreiheit nach Therapie zwischen 25-74%. Studien zur Pulstherapie mit Steroiden sind selten. Es existiert eine retrospektive Studie, in der intravenös appliziertes Dexamethason als Pulstherapie einen vergleichbaren Effekt wie ACTH zeigt (Haberlandt et al. 2010). Daten zur oralen Steroid-Pulstherapie existieren bisher nicht.

Autor / Jahr	Studientyp	Wirkstoff und Therapieschema	Dosis (pro Tag)	Effekt Anfallsfreiheit	Beobachtungsdauer
Baram 1996	RCT	Prednison p.o. täglich	2mg/kg	29%	2 Wochen
Hrachovy 1983	RCT	Prednison p.o. täglich	2 mg/kg	49%	6 Wochen
Lux et al. 2004	RCT	Prednisolon p.o. täglich	40-60 mg	70% (21/30)	2 Wochen
Lombroso 1983	retrospektiv	Prednisolon p.o. täglich	2 mg/kg	38%	Keine Angabe
Hrachovy 1979	Prospektiv kontrolliert	Prednison p.o. täglich	2 mg/kg	25%	12 Wochen
Snead 1983	retrospektiv	Prednison p.o. täglich	3 mg/kg	59%	2 Wochen
Schlumberger et al. 1994	retrospektiv	Hydrocortison p.o. täglich	15 mg/kg	74%	2 Wochen
Chiron 1997	RCT	Hydrocortison p.o. täglich	15 mg/kg	60%	4 Wochen
Mytinger et al. 2010	Prospektiv, offen, nicht kontrolliert	Methylprednisolon i.v. Puls (3 Tage) dann 2 Monate oral Prednisolon täglich	20 mg/kg (Puls), 4 mg/kg täglich	50% (5/10)	2 Wochen
Haberlandt et al. 2010	Retrospektiv	Dexamethason i.v. Pulse 4-wöchentlich	20 mg/m ²	4/7 (57%)	12 Wochen
Unsere Daten	Retrospektiv	Orale Prednisolon Pulstherapie	Pulstage: 24-26mg/kg	75% (6/8)	4 Wochen

Tab. 13: Überblick über die von den deutschen Leitlinien, der AAN und der Cochrane Collaboration ausgewerteten Studien und unsere Daten mit Schwerpunkt auf dem Effekt der Anfallsfreiheit

In der Literatur werden in verschiedenen Studien Effekte zwischen 29-70% bzgl. Anfallsfreiheit bei Anwendung von Steroiden oral täglich oder i.v. als Pulstherapie bzw. als Kombination beider Varianten berichtet (s. Tab. 13). Bezüglich der Hypsarrhythmie im EEG zeigen sich ähnliche Ansprechraten. Inwieweit unterschiedliche Applikationsarten bzw. Therapieschemata einen Einfluss auf die Responder-Raten haben, bleibt unklar, da die Kollektive oft nicht gut vergleichbar sind bei unterschiedlichem Ursachenspektrum des West-Syndroms. Höher dosierte Steroid-Therapien scheinen effektiver zu sein. Auch das eigene Kollektiv zeigte insgesamt eine gute Ansprechrate auf die Anfälle im Vergleich zur Literatur. Da die Patientenzahl mit 8 gering ist, sind weitere Studien zur oralen Pulstherapie sinnvoll, da diese nach unseren Ergebnissen eine wirkungsvolle Alternative darstellen könnte. Das Nebenwirkungsspektrum könnte zudem günstiger sein (Haberlandt et al. 2010). Die Anwendung der Steroidpulstherapie ist im Vergleich zu ACTH, das intramuskulär injiziert werden muss, zudem leichter durchführbar, vor allem bei der oralen Steroidpulstherapie, und die Kosten sind durch die vorwiegend ambulant durchzuführende Therapie deutlich geringer.

4.1.2 Allgemeine Aspekte zur Vergleichbarkeit der Studien

Viele Faktoren beeinflussen die Vergleichbarkeit der Studien untereinander. Dazu gehören die Einschlusskriterien, allen voran hier die Diagnosekriterien des West-Syndroms. Ein weiterer Aspekt, der die Vergleichbarkeit der Studien untereinander einschränkt, ist die Definition der Endpunkte. In einigen Studien wird - wie oben erwähnt - nicht die vollständige Anfallsfreiheit, sondern eine Anfallsreduktion beurteilt, die sich dann in verschiedene Bereiche aufgliedert, z.B. 50-75% und >75% Anfallsreduktion. Von der West Delphi Group wird jedoch der gemeinsame Endpunkt „Anfallsfreiheit“ explizit empfohlen.

Da die Rolle der Hypsarrhythmie im EEG in Bezug auf die Prognose des West-Syndroms noch nicht abschließend geklärt ist und die Untersuchung derselben weitere logistische Planung nach sich zieht bzw. den Zugriff auf entsprechende Daten voraussetzt, werden

diesbezügliche Informationen in vielen Studien nicht angegeben. Die Hypsarrythmie im EEG sollte aber entsprechend den Empfehlungen der West Delphi Group zumindest bei Diagnosestellung eines jeden Kindes, das in eine Studie zum West-Syndrom eingeschlossen wird, vorhanden und erwähnt sein und im Verlauf re-evaluiert werden. Da sie nicht zu jeder Zeit vorhanden sein muss, hängt die Rate an positiven Befunden stark von der EEG-Untersuchung ab. Es sollte zumindest ein Schlafzyklus erfasst sein, um die Trefferquote zu erhöhen, Angaben dazu fehlen jedoch in einigen Studien (s. auch weiter oben, Abschnitt Vigabatrin).

Auch die Dosierung kann ein Einflussfaktor auf die Ergebnisse verschiedener Studien sein. Vor allem bei Medikamenten, deren Einsatz weniger erprobt ist – allgemein oder in Bezug auf das West-Syndrom – können sich verschiedene Fragen stellen: Existiert eine Mindestdosis, ab der eine Wirkung überhaupt erwartet werden kann? Muss das Medikament langsam aufdosiert werden? Wann sollte ein Medikament bei Wirksamkeit abgesetzt werden? Die Daten zur Beantwortung dieser und weiterer Fragen sind bisher nicht für alle Medikamente geklärt, so dass man sich häufig an den Ergebnissen von Studien mit nicht optimalen Studiendesigns orientieren muss.

Die Wahl der Dauer der Beobachtungszeit beeinträchtigt in nicht unerheblichem Maße die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse untereinander, auch vor dem Hintergrund der bekannten Spontanremissionsrate.

Einige Autoren greifen zur Beurteilung der Anfallshäufigkeit auf Schilderungen der Eltern oder anderer Personen zurück. Diese ist jedoch nicht immer zuverlässig. Anfälle können leicht übersehen werden und umgekehrt Zuckungen nicht epileptischen Ursprungs als Spasmen verkannt werden. Die sicherste Methode der Diagnose von Spasmen ist das Video-EEG, das in Tübingen zur Routinediagnostik beim West-Syndrom gehört, aber bei anderen Autoren vor allem älterer Studien fehlt (hierzu s. auch weiter oben, Abschnitt Vigabatrin). All diese

methodischen Unterschiede erschweren die Vergleichbarkeit der Ergebnisse.

4.1.3 Zusammenhang zwischen Ätiologie des West-Syndroms und den Therapieeffekten

In der Literatur wird meist eine ätiologische Unterteilung in die Subgruppen „kryptogen“ und „symptomatisch“ vorgenommen, manchmal zusätzlich in „idiopathisch“. Selten findet man eine weitere Unterteilung der symptomatischen Gruppe, so z.B. in prä- und postnatale Ursachen (z.B. Hamano et al. 2003). Unterscheidungen spezifischer Grunderkrankungen finden sich vereinzelt bzgl. Trisomie 21 und Tuberöse Sklerose Komplex. Lediglich in einer Studie von Vigevano und Cilio 1997 sowie in der UKISS-Stuide (Osborne et al. 2010) wird in zum Teil ätiologisch spezifische Subgruppen unterteilt.

Auch in der Cochrane Metaanalyse wird bemängelt, dass die meisten Studien zum West-Syndrom nicht auf die zugrundeliegende Ätiologie eingehen, obwohl es Hinweise auf Korrelationen zwischen Ätiologie und Therapieeffekten gibt. Klassisches Beispiel ist die sehr gute Wirksamkeit von Vigabatrin bei Tuberöser Sklerose (Chiron et al. 1997). So war eine Subgruppenmetaanalyse aufgrund von zu kleinen Fallzahlen und fehlenden Details in den Studien letztendlich nicht möglich. Nur eine einzige Subgruppe konnte in 2 Studien näher betrachtet werden: Tuberöse Sklerose Komplex (s.u.). (Hancock et al. 2008)

Im Practice Parameter der AAN wird von den Ergebnissen von Umfragen zur Therapie des West-Syndroms in den USA, Großbritannien und Japan berichtet. Es zeigte sich, dass in Großbritannien und Japan die Ätiologie die Therapieentscheidung beeinflusst, in den USA hingegen nicht. In Großbritannien war das Medikament der ersten Wahl am häufigsten Vigabatrin, in Japan Pyridoxin (Vitamin B6) und in den USA ACTH. (Mackay et al. 2004)

Einig scheint man sich darüber zu sein, dass die zugrundeliegende Erkrankung eine entscheidende Rolle in der Prognose des West-Syndroms spielt (Go et al. 2012, Lux und Osborne 2004). Informationen

zu Ansprechraten spezifischer zugrundeliegender Erkrankungen sind auch nach Einschätzung der West Delphi Gruppe hilfreicher als die Zuordnung zu solchen ätiologischen Untergruppen, die ihrerseits heterogen sind. (Lux und Osborne 2004). Auch in der Zusatzanalyse der UKISS wird auf die Wichtigkeit der Angabe von spezifischen Diagnosen zugrundeliegender Erkrankungen hingewiesen zum Zwecke detaillierter Metaanalysen und internationaler Vergleichbarkeit (Osborne et al. 2010). In unserem Kollektiv konnten aufgrund der niedrigen Fallzahlen nur 3 relativ homogene Untergruppen gebildet werden: 1. Periventrikuläre Leukomalazie, 2. Corticale Hirnfehlbildungen, 3. Idiopathische Genese. Die beste Prognose hatte die Untergruppe mit idiopathischem West-Syndrom. Alle 3 Kinder wurden anfallsfrei unter Vigabatrin oder Vitamin B6. Steroide waren hier nicht notwendig. Bei den 5 Kindern mit einer Hirnfehlbildung war die Ansprechrate sehr unterschiedlich. Es wurden 4 der 5 Patienten anfallsfrei und 2 Kinder wurden erst unter Steroiden anfallsfrei. Der Patient, der innerhalb eines Jahres nicht anfallsfrei wurde, litt unter einer Lissencephalie.

Die ungünstigste Prognose im Vergleich besteht bei der Untergruppe der PVL, wo nur 2 der 4 Kinder anfallsfrei wurden, obwohl pro Patient 4 verschiedene Medikamente nacheinander eingesetzt wurden (s.o.). Die einzige Medikamentengruppe, die hier effektiv war, sind Steroide.

In der Literatur wird beschrieben, dass speziell Kinder mit West-Syndrom und Tuberöse Sklerose Komplex als Grunderkrankung überdurchschnittlich gut auf Vigabatrin ansprechen. Die Metaanalyse der AAN zur Therapie des West-Syndroms bei Tuberöse Sklerose Komplex (= TSC) ergab eine Gesamtanfallsfreiheit in den 7 Studien (N=45) von 91% unter Vigabatrin, in allen Studien zeigte sich eine durchweg gute Ansprechrate (Mackay et al. 2004).

Eine Analyse spezifischer ätiologischer Subgruppen bzw. zugrundeliegender Diagnosen der UKISS wurde 2010 veröffentlicht. Es wurde in Hirnfehlbildungen (Agyrie/Polygyrie, Kortikale Dysplasie, Schizenzephalie, Heterotopie, Holoprosenzephalie, Lissencephalie,

Hydrocephalus, Microcephalie, Dandy Walker Malformation, Hypoplasie des Nervus opticus, Corpus Callosum-Agenesie, Incontinentia pigmenti, Neurofibromatose, Arachnoidalzyste) ohne TSC, PVL/PVH (= Periventrikuläre Leukomalazie bzw. / - Hirnblutung), HIE (= Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie), chromosomale Anomalien und weitere unterteilt. Bei PVL/PVH wurden alle Patienten (2 von 2) unter oralem Prednisolon anfallsfrei und 4 von 6 unter Vigabatrin. Bei Hirnfehlbildungen waren es 3 von 7 unter Prednisolon und 4 von 9 unter Vigabatrin. Bei der Gruppe der chromosomalen Anomalien wurden 4 von 6 unter Prednisolon und 3 von 9 unter Vigabatrin anfallsfrei, bei HIE unter Prednisolon 4 von 5, unter Vigabatrin 2 von 12.

Vigevano und Cilio untersuchten spezifische ätiologische Subgruppen und fanden heraus, dass in der Gruppe der perinatalen hypoxisch-ischämisch bedingten Schäden nur 1 von 6 Patienten (17%) auf Vigabatrin ansprach, auf ACTH dagegen 4 von 5 Kindern (80%). In der Subgruppe der corticalen Hirnfehlbildungen waren es bei Vigabatrin 3 von 4 (75%), bei ACTH hingegen keines. Vigabatrin ist daher laut den Autoren denkbar als Ersttherapie bei TSC und bei Hirnfehlbildungen, ACTH als erstes bei hypoxisch/ ischämisch bedingten Gehirnschäden. (Vigevano und Cilio 1997)

In der UKISS sprachen also Patienten mit PVL besser auf Steroide als auf Vigabatrin an, was unseren Ergebnissen entspricht. Bei Kindern mit Hirnfehlbildungen waren beide Medikamente wie im Tübinger Kollektiv ähnlich wirksam.

Vigevano und Cilio beschreiben ebenfalls z.T. ähnliche Beobachtungen wie im Tübinger Kollektiv: Wenn man davon ausgeht, dass in der von ihnen gebildeten Subgruppe „perinatale ischämisch-hypoxische Schäden“ die Periventrikuläre Leukomalazie inbegriffen ist, kann man im Vergleich ähnliche Ergebnisse feststellen: Die hormonelle Therapie ist Vigabatrin bei diesen Patienten überlegen. Bei der Subgruppe „Hirnfehlbildungen“ hingegen sprachen die Kinder bei Vigevano und Cilio hingegen deutlich besser auf Vigabatrin als auf ACTH an, was bei den

Tübinger Kindern mit Corticalen Hirnfehlbildungen nicht der Fall war, obwohl sich ein Kind mit TSC in dieser Gruppe befindet, dass auf Vigabatrin ansprach.

Studien zum idiopathischen West-Syndrom beziehen sich meist auf die kryptogene Gruppe. Es gibt aber Studien, die zeigen, dass die idiopathische Form des West-Syndroms eine bessere Prognose hat als die anderen insbesondere auch die kryptogene Form. In einer Studie zeigte sich eine bessere Entwicklung der Kinder und eine höhere Rate an Anfallsfreiheit bei idiopathischen versus kryptogenen West-Syndrom Patienten, 30 von 45 kryptogenen Patienten hatten hier eine idiopathische Form (Dulac et al. 1993). In einer anderen Studie wurden 31 Kinder mit kryptogenem West-Syndrom genauer untersucht und es stellte sich heraus, dass mindestens 55% dieser Kinder ein idiopathisches West-Syndrom hatten, und dass diese im Vergleich zu den „echt“ kryptogenen eine gute Prognose mit normaler Entwicklung zeigten (Vigevano et al. 1993).

Im Tübinger Kollektiv sprachen Kinder mit idiopathischem West-Syndrom deutlich besser auf die medikamentöse Therapie an als solche mit symptomatischem West-Syndrom, was in den anderen Studien (s.o.) auch beschrieben wird.

4.1.4 Therapiealgorithmus

Es gibt Hinweise darauf, dass der Zeitraum zwischen der Manifestation des West-Syndroms und dem Therapiebeginn prognostisch bedeutsam ist (Riikonen 2010). Kinder, die früher effektiv behandelt werden, entwickeln sich also möglicherweise kognitiv besser. Ein Wechsel bei Nichtansprechen der Therapie sollte daher rasch erfolgen, z.B. ist ein Therapieeffekt bei Vigabatrin und Steroiden nach 14 Tagen zu evaluieren (Lux und Osborne 2004).

Als Ersttherapie werden in Deutschland in der S3 Leitlinie Vigabatrin, orale Steroide, ACTH und Sultiam empfohlen (GNP 2009).

Vigabatrin und Steroide scheinen unabhängig von der Position im Algorithmus zu wirken, sie sind die insgesamt wirksamsten Substanzen.

Jedoch weiß man, dass Vigabatrin zu irreversiblen Gesichtsfelddefekten führen kann und Steroide aufgrund ihrer immunsupprimierenden Wirkung die Entstehung einer potenziell lebensbedrohlichen Sepsis begünstigen können (s.a. Einleitung, jeweilige Medikamentenabschnitte). Nun stellt sich die Frage, ob sich vor Einsatz der effektivsten Medikamente der Versuch anderer Medikamente, die einfacher oder risikoärmer zu verabreichen sind, lohnt.

Im Tübinger Kollektiv zeigten sich folgende Effekte: Vitamin B6 war bei 2 von 13 Kindern (15%) effektiv, je 1 Mal in der idiopathischen (33%) und kryptogenen Gruppe (10%), Sultiam war bei 2 von 17 Kindern (12%) effektiv, in der kryptogenen und sonstigen symptomatischen Gruppe. Topiramate war bei einem von 18 Kindern (8%) effektiv (kryptogene Gruppe).

Wenn man die Wirkungswahrscheinlichkeit dieser 3 Medikamente gegen den Zeitfaktor der riskierten Therapieverzögerung abwägt, würde man Vitamin B6 an erster Position nur bei Patienten mit idiopathischem West-Syndrom einsetzen, nicht jedoch bei kryptogenem oder symptomatischem. Sultiam und Topiramate kann wie Valproat nicht als Ersttherapie empfohlen werden.

Es wäre auch denkbar, Medikamente nicht sequenziell, sondern simultan zu verabreichen, um bessere Effekte in kürzerer Zeit zu erzielen, ggf. unter Inkaufnahme einer höheren Nebenwirkungsrate. In der UKISS-Studie (Lux et al. 2004 und 2005), in der die Wirkung einer hormonellen Therapie (ACTH oder orale Steroide) gegen Vigabatrin verglichen wurde, fiel auf, dass sich bei einem Wechsel nach 2 Wochen auf die jeweils andere Wirkstoffgruppe bei Nichtansprechen eine hohe Wahrscheinlichkeit einer Anfallsfreiheit zeigte. Ob dies am Wechsel, an synergistischen Effekten oder verzögertem Ansprechen lag, konnte nicht eruiert werden, sodass nun eine weitere Studie (ICISS) läuft, in der die Effekte einer Kombinationstherapie von VGB und Hormonen untersucht wird mit der Hoffnung auf eine maximale Verkürzung der Zeit bis zur

effektiven Behandlung unter den 2 (bzw. 3 = ACTH) wirksamsten Medikamenten zusammen.

4.2 Schlussfolgerung

Steroide sind die wirksamste Therapieoption beim West-Syndrom, gefolgt von Vigabatrin. In welcher Form Steroide optimalerweise zu verabreichen sind, bleibt offen. Das in unserem Kollektiv verwendete orale Steroid-Puls-Schema scheint ebenso effektiv zu sein wie kontinuierliche Steroidgaben oder ACTH.

In der vorliegenden Arbeit wurde zusätzlich untersucht, ob

- a) ätiologische Faktoren für die Wahl der geeigneten Therapie eine Bedeutung haben und ob
- b) ein bestimmter Therapie-Algorithmus, d.h. das Verabreichen verschiedener wirksamer Substanzen hintereinander unter Beachtung von Effekten, Aufwand und potenziellen Nebenwirkungen, sinnvoll sein kann.

Bei der Untergruppe des idiopathischen West-Syndroms scheint ein primärer Therapieversuch mit Pyridoxin gerechtfertigt, gefolgt von Vigabatrin.

Vigabatrin ist bekanntermaßen bei Tuberöse Sklerose Komplex die Therapieoption der 1. Wahl. Ein Versuch scheint ebenfalls bei Kindern mit corticalen Hirnfehlbildungen sinnvoll zu sein.

Steroide scheinen für Kinder mit Periventrikulärer Leukomalazie die Therapie der ersten Wahl zu sein sowie für alle anderen Subgruppen. Sie waren in unserem Kollektiv auch dann gut wirksam, wenn sie nach Versagen anderer Medikamente zum Einsatz kamen, d.h. Steroide sollten in jedem Fall verabreicht werden, wenn mit anderen Medikamenten keine Anfallsfreiheit erreicht worden ist. Ob die potenziellen Nebenwirkungen der Steroide ihren Einsatz limitieren, war nicht Thema der vorliegenden Arbeit und sollte in multizentrischen Studien untersucht werden. Die Steroid-Puls-Therapie in unserem Kollektiv war gut steuerbar und könnte eine Alternative zu anderen Therapieschemata darstellen.

Kinder mit symptomatischem und kryptogenem West-Syndrom scheinen schlechter auf die medikamentöse Therapie anzusprechen als solche ohne Grunderkrankung – den idiopathischen. Bei der symptomatischen Untergruppe sollten spezifische Grunderkrankungen auch in zukünftigen Studien weiter analysiert werden, da sich nur unter Einbeziehung von ätiologischen Faktoren die optimale Therapie ableiten lässt.

5. Zusammenfassung

Das West-Syndrom ist eine schwer therapierbare Epilepsie des Säuglingsalters. In dieser Arbeit wurde die Wirkung von sechs Standard-Medikamenten bei Kindern mit West-Syndrom unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapien und der Reihenfolge des Einsatzes untersucht. Da das West-Syndrom bei unterschiedlichen Ätiologien vorkommt, wurde zudem nach Beziehungen zwischen spezifisch definierten Grunderkrankungen und Medikamentenwirkungen gesucht. Die Frage nach einem sinnvollen Therapiealgorithmus stand hierbei im Vordergrund.

Die Daten von 30 Kindern der Tübinger Universitätskinderklinik mit der Diagnose eines West-Syndroms wurden retrospektiv analysiert.

Steroide waren mit 70% Anfallsfreiheit die wirksamste Therapieoption, gefolgt von Vigabatrin mit 30%. Vitamin B6, Sultiam und Topiramate waren deutlich seltener effektiv, Valproat zeigte keine eindeutige Wirkung. Bei der Untersuchung relativ homogener, ätiologisch definierter Untergruppen zeigte sich in der Gruppe des idiopathischen West-Syndroms die beste Ansprechrate, auch Vitamin B6 war hier effektiv. Bei Kindern mit corticalen Hirnfehlbildungen waren Vigabatrin und Steroide effektiv, 4 von 5 Kindern wurden anfallsfrei. Bei Kindern mit periventriculärer Leukomalazie war die Ansprechrate niedriger (2 von 4), effektiv waren hier nur die Steroide.

Bei der Untergruppe des idiopathischen West-Syndroms scheint ein primärer Therapieversuch mit Pyridoxin gerechtfertigt, gefolgt von Vigabatrin. Bei tuberöser Sklerose ist Vigabatrin bekanntermaßen das Medikament der 1. Wahl, auch bei anderen corticalen Hirnfehlbildungen kann Vigabatrin vor Steroiden versucht werden. Bei allen anderen Subgruppen sind Steroide erste Wahl. Das in unserem Kollektiv verwendete orale Steroid-Puls-Schema scheint ebenso effektiv zu sein wie kontinuierliche Steroidgaben oder ACTH. Es ist gut steuerbar und könnte eine Alternative zu anderen Therapieschemata darstellen.

6. Literaturverzeichnis

Zeitschriftenartikel

- Appleton, R. E., 2001, West syndrome: long-term prognosis and social aspects: *Brain Dev*, v. 23, p. 688-91.
- Appleton, R. E., A. C. Peters, J. P. Mumford, and D. E. Shaw, 1999, Randomised, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms.: *Epilepsia*, v. 40, p. 1627-33.
- Askalan, R., M. Mackay, J. Brian, H. Otsubo, C. McDermott, S. Bryson, J. Boyd, C. Snead, W. Roberts, and S. Weiss, 2003, Prospective preliminary analysis of the development of autism and epilepsy in children with infantile spasms: *J Child Neurol*, v. 18, p. 165-70.
- Bachman, D. S., 1982, Use of valproic acid in treatment of infantile spasms: *Arch Neurol*, v. 39, p. 49-52.
- Baram, T. Z., W. G. Mitchell, A. Tournay, O. C. Snead, R. A. Hanson, and E. J. Horton, 1996, High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: a prospective, randomized, blinded study: *Pediatrics*, v. 97, p. 375-9.
- Brna, P. M., K. E. Gordon, J. M. Dooley, and E. P. Wood, 2001, The epidemiology of infantile spasms: *Can J Neurol Sci*, v. 28, p. 309-12.
- Chiron, C., C. Dumas, I. Jambaqué, J. Mumford, and O. Dulac, 1997, Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis: *Epilepsy Res*, v. 26, p. 389-95.
- Chugani, H. T., and J. R. Conti, 1996, Etiologic classification of infantile spasms in 140 cases: role of positron emission tomography: *J Child Neurol*, v. 11, p. 44-8.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1992, Workshop on Infantile Spasms, *Epilepsia* 33(1):195.
- Debus, O. M., G. Kurlemann, and S. group, 2004, Sulthiame in the primary therapy of West syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled add-on trial on baseline pyridoxine medication.: *Epilepsia*, v. 45, p. 103-8.
- Donat, J. F., and W. D. Lo, 1994, Asymmetric hypsarrhythmia and infantile spasms in west syndrome: *J Child Neurol*, v. 9, p. 290-6.
- Dulac, O., Plouin, P., Jambaqué, I., 1993, Predicting favorable outcome in idiopathic West syndrome: *Epilepsia*. Jul-Aug;34(4):747-56.
- Dulac, O., 2001, What is West syndrome?: *Brain Dev*, v. 23, p. 447-52.
- Dyken, P. R., R. H. DuRant, D. B. Minden, and D. W. King, 1985, Short term effects of valproate on infantile spasms: *Pediatr Neurol*, v. 1, p. 34-7.
- Eling, P., W. O. Renier, J. Pomper, and T. Z. Baram, 2002, The mystery of the Doctor's son, or the riddle of West syndrome: *Neurology*, v. 58, p. 953-5.
- Elterman, R. D., W. D. Shields, K. A. Mansfield, J. Nakagawa, and U. I. S. V. S. Group, 2001, Randomized trial of vigabatrin in patients with infantile spasms: *Neurology*, v. 57, p. 1416-21.
- Gaily, E., K. Appelqvist, E. Kantola-Sorsa, E. Liukkonen, P. Kyyrönen, M. Sarpola, H. Huttunen, L. Valanne, and M. L. Granström, 1999, Cognitive

- deficits after cryptogenic infantile spasms with benign seizure evolution: *Dev Med Child Neurol*, v. 41, p. 660-4.
- Gibbs, E. L., M. M. Fleming, and F. A. Gibbs, 1954, Diagnosis and prognosis of hypsarrhythmia and infantile spasms.: *Pediatrics*, v. 13, p. 66-73.
- Glauser, T. A., P. O. Clark, and R. Strawsburg, 1998, A pilot study of topiramate in the treatment of infantile spasms: *Epilepsia*, v. 39, p. 1324-8.
- Go, C. Y., M. T. Mackay, S. K. Weiss, D. Stephens, T. Adams-Webber, S. Ashwal, O. C. Snead, C. N. Society, and A. A. o. Neurology, 2012, Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society: *Neurology*, v. 78, p. 1974-80.
- Grosso, S., D. Galimberti, M. A. Farnetani, M. Cioni, R. Mostardini, R. Vivarelli, R. M. Di Bartolo, E. Bernardoni, R. Berardi, G. Morgese, and P. Balestri, 2005, Efficacy and safety of topiramate in infants according to epilepsy syndromes: *Seizure*, v. 14, p. 183-9.
- Haberlandt, E., C. Weger, S. B. Sigl, M. Rauchenzauner, S. Scholl-Bürgi, K. Rostásy, and D. Karall, 2010, Adrenocorticotrophic hormone versus pulsatile dexamethasone in the treatment of infantile epilepsy syndromes.: *Pediatr Neurol*, v. 42, p. 21-7.
- Hamano, S., Tanaka, M., Mochizuki, M., Sugiyama, N., Eto, Y., 2003, Long-term follow-up study of West syndrome: Differences of outcome among symptomatic etiologies. *J Pediatr*. Aug;143(2):231-5.
- Hancock, E. C., J. P. Osborne, and S. W. Edwards, 2008, Treatment of infantile spasms: *Cochrane Database Syst Rev*, p. CD001770.
- Heiskala, H., R. Riikonen, P. Santavuori, O. Simell, E. Airaksinen, A. Nuutila, and J. Perheentupa, 1996, West syndrome: individualized ACTH therapy: *Brain Dev*, v. 18, p. 456-60.
- Hosain, S. A., S. Merchant, G. E. Solomon, and A. Chutorian, 2006, Topiramate for the treatment of infantile spasms: *J Child Neurol*, v. 21, p. 17-9.
- Hrachovy, R. A., J. D. Frost, and P. Kellaway, 1984, Hypsarrhythmia: variations on the theme: *Epilepsia*, v. 25, p. 317-25.
- Hrachovy, R. A., J. D. Frost, P. Kellaway, and T. Zion, 1979, A controlled study of prednisone therapy in infantile spasms: *Epilepsia*, v. 20, p. 403-7.
- Hrachovy, R. A., J. D. Frost, P. Kellaway, and T. E. Zion, 1983, Double-blind study of ACTH vs prednisone therapy in infantile spasms: *J Pediatr*, v. 103, p. 641-5.
- Hrachovy, R. A., D. G. Glaze, and J. D. Frost, 1991, A retrospective study of spontaneous remission and long-term outcome in patients with infantile spasms: *Epilepsia*, v. 32, p. 212-4.
- Ito, M., T. Okuno, H. Hattori, T. Fujii, and H. Mikawa, 1991, Vitamin B6 and valproic acid in treatment of infantile spasms: *Pediatr Neurol*, v. 7, p. 91-6.
- Ito, M., T. Seki, and Y. Takuma, 2000, Current therapy for West syndrome in Japan: *J Child Neurol*, v. 15, p. 424-8.
- Izuora, G. I., and S. O. Iloeje, 1989, Pyridoxine therapy on Nigerian children with infantile spasms: *East Afr Med J*, v. 66, p. 525-30.

- Kellaway, P., R. A. Hrachovy, J. D. Frost, and T. Zion, 1979, Precise characterization and quantification of infantile spasms: *Ann Neurol*, v. 6, p. 214-8.
- Konishi, Y., M. Yasujima, M. Kuriyama, K. Konishi, K. Hayakawa, Y. Fujii, Y. Ishii, and M. Sudo, 1992, Magnetic resonance imaging in infantile spasms: effects of hormonal therapy: *Epilepsia*, v. 33, p. 304-9.
- Korinthenberg, R., and A. Schreiner, 2007, Topiramate in children with west syndrome: a retrospective multicenter evaluation of 100 patients: *J Child Neurol*, v. 22, p. 302-6.
- Kramer, U., W. C. Sue, and M. A. Mikati, 1997, Hypsarrhythmia: frequency of variant patterns and correlation with etiology and outcome: *Neurology*, v. 48, p. 197-203.
- Kurokawa, T., N. Goya, Y. Fukuyama, M. Suzuki, T. Seki, and S. Ohtahara, 1980, West syndrome and Lennox-Gastaut syndrome: a survey of natural history: *Pediatrics*, v. 65, p. 81-8.
- Lombroso, C. T., 1983, A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations.: *Epilepsia*, v. 24, p. 135-58.
- Lux, A. L., S. W. Edwards, E. Hancock, A. L. Johnson, C. R. Kennedy, R. W. Newton, F. J. O'Callaghan, C. M. Verity, and J. P. Osborne, 2004, The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial.: *Lancet*, v. 364, p. 1773-8.
- Lux, A. L., S. W. Edwards, E. Hancock, A. L. Johnson, C. R. Kennedy, R. W. Newton, F. J. O'Callaghan, C. M. Verity, J. P. Osborne, and U. K. I. S. Study, 2005, The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial.: *Lancet Neurol*, v. 4, p. 712-7.
- Lux, A. L., and J. P. Osborne, 2004, A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group.: *Epilepsia*, v. 45, p. 1416-28.
- Lúthvígsson, P., E. Olafsson, S. Sigurthardóttir, and W. A. Hauser, 1994, Epidemiologic features of infantile spasms in Iceland: *Epilepsia*, v. 35, p. 802-5.
- Mackay, M. T., S. K. Weiss, T. Adams-Webber, S. Ashwal, D. Stephens, K. Ballaban-Gill, T. Z. Baram, M. Duchowny, D. Hirtz, J. M. Pellock, W. D. Shields, S. Shinnar, E. Wyllie, O. C. Snead, A. A. o. Neurology, and C. N. Society, 2004, Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society.: *Neurology*, v. 62, p. 1668-81.
- Madeja M, Wolf C, Speckmann EJ., 2001, Reduction of voltage-operated sodium currents by the anticonvulsant drug sulthiame. *Brain Res*. May 4;900(1):88-94.
- Mytinger, J. R., M. Quigg, W. C. Taft, M. L. Buck, and R. S. Rust, 2010, Outcomes in treatment of infantile spasms with pulse methylprednisolone: *J Child Neurol*, v. 25, p. 948-53.

- Ohtahara, S., Y. Ohtsuka, Y. Yamatogi, E. Oka, H. Yoshinaga, and M. Sato, 1993, Prenatal etiologies of West syndrome: *Epilepsia*, v. 34, p. 716-22.
- Ohtsuka Y, Matsuda M, Ogino T, Kobayashi K, Ohtahara S., 1987, Treatment of the West syndrome with high-dose pyridoxal phosphate. *Brain Dev.* 1987;9(4):418-21.
- Ohtsuka, Y., T. Ogino, T. Asano, J. Hattori, H. Ohta, and E. Oka, 2000, Long-term follow-up of vitamin B(6)-responsive West syndrome: *Pediatr Neurol*, v. 23, p. 202-6.
- Paciorkowski, A. R., L. L. Thio, and W. B. Dobyns, 2011, Genetic and biologic classification of infantile spasms: *Pediatr Neurol*, v. 45, p. 355-67.
- Pavone, L., G. Incorpora, M. La Rosa, S. Li Volti, and F. Mollica, 1981, Treatment of infantile spasms with sodium dipropylacetic acid: *Dev Med Child Neurol*, v. 23, p. 454-61.
- Pellock, J. M., R. Hrachovy, S. Shinnar, T. Z. Baram, D. Bettis, D. J. Dlugos, W. D. Gaillard, P. A. Gibson, G. L. Holmes, D. R. Nordl, C. O'Dell, W. D. Shields, E. Trevathan, and J. W. Wheless, 2010, Infantile spasms: a U.S. consensus report: *Epilepsia*, v. 51, p. 2175-89.
- Petroff, O.A., Rothman, D.L., Behar, K.L., Collins, T.L., Mattson, R.H., 1996, Human brain GABA levels rise rapidly after initiation of vigabatrin therapy: *Neurology*. Dec;47(6):1567-71.
- Pietz, J., C. Benninger, H. Schäfer, D. Sontheimer, G. Mittermaier, and D. Rating, 1993, Treatment of infantile spasms with high-dosage vitamin B6: *Epilepsia*, v. 34, p. 757-63.
- Primec, Z. R., J. Stare, and D. Neubauer, 2006, The risk of lower mental outcome in infantile spasms increases after three weeks of hypsarrhythmia duration: *Epilepsia*, v. 47, p. 2202-5.
- Riikonen, R., 1982, A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms: *Neuropediatrics*, v. 13, p. 14-23.
- Riikonen, R., 1996, Long-term outcome of West syndrome: a study of adults with a history of infantile spasms: *Epilepsia*. Apr;37(4):367-72.
- Riikonen, R.S., 2010, Favourable prognostic factors with infantile spasms: *Eur J Paediatr Neurol.*, Jan;14(1):13-8. doi: 10.1016/j.ejpn.2009.03.004. Epub 2009 Apr 11.
- Saltik, S., N. Kocer, and A. Dervent, 2002, Informative value of magnetic resonance imaging and EEG in the prognosis of infantile spasms: *Epilepsia*, v. 43, p. 246-52.
- Schlumberger, E., and O. Dulac, 1994, A simple, effective and well-tolerated treatment regime for West syndrome: *Dev Med Child Neurol*, v. 36, p. 863-72.
- Siemes, H., H. L. Spohr, T. Michael, and H. Nau, 1988, Therapy of infantile spasms with valproate: results of a prospective study: *Epilepsia*, v. 29, p. 553-60.
- Snead, O. C., J. W. Benton, and G. J. Myers, 1983, ACTH and prednisone in childhood seizure disorders.: *Neurology*, v. 33, p. 966-70.
- Takuma, Y., and T. Seki, 1996, Combination therapy of infantile spasms with high-dose pyridoxal phosphate and low-dose corticotropin: *J Child Neurol*, v. 11, p. 35-40.

- Thijs, J., H. Verhelst, and R. Van Coster, 2001, Retrospective study of topiramate in a paediatric population with intractable epilepsy showing promising effects in the West syndrome patients: *Acta Neurol Belg*, v. 101, p. 171-6.
- Trevathan, E., C. C. Murphy, and M. Yeargin-Allsopp, 1999, The descriptive epidemiology of infantile spasms among Atlanta children: *Epilepsia*, v. 40, p. 748-51.
- Tsao, C. Y., 2009, Current trends in the treatment of infantile spasms: *Neuropsychiatr Dis Treat*, v. 5, p. 289-99.
- Valencia, I., C. Fons, S. V. Kothare, D. S. Khurana, S. Yum, H. H. Hardison, and A. Legido, 2005, Efficacy and tolerability of topiramate in children younger than 2 years old: *J Child Neurol*, v. 20, p. 667-9.
- Vigevano, F., Fusco, L., Cusmai, R., Claps, D., Ricci, S., Milani, L., 1993, The idiopathic form of West syndrome: *Epilepsia*, Jul-Aug;34(4):743-6.
- Vigevano, F., and M. R. Cilio, 1997, Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study: *Epilepsia*, v. 38, p. 1270-4.
- Watanabe, K., 1998, West syndrome: etiological and prognostic aspects: *Brain Dev*, v. 20, p. 1-8.
- Waternberg, N., H. Goldberg-Stern, B. Ben-Zeev, I. Berger, R. Straussberg, S. Kivity, U. Kramer, N. Brand, and T. Lerman-Sagie, 2003, Clinical experience with open-label topiramate use in infants younger than 2 years of age: *J Child Neurol*, v. 18, p. 258-62.
- West, W.J., 1841, Letter to the Editor: On a peculiar form of infantile convulsions. *Lancet*, 1:724
- Wheless, J.W., 2000, Use of Topiramate in Childhood Generalized Seizure Disorders: *J Child Neurol*.;15 Suppl 1:S7-13.
- Yeung, S., C. D. Ferrie, D. G. Murdoch-Eaton, and J. H. Livingston, 2000, Topiramate for drug-resistant epilepsies: *Eur J Paediatr Neurol*, v. 4, p. 31-3.
- You, S.J., Ahn, H., Ko, T.S., 2006, Vigabatrin and Visual Field Defects in Pediatric Epilepsy Patients: *J Korean Med Sci*; 21: 728-32
- Zou, L. P., C. H. Ding, F. Fang, N. C. Sin, and E. Mix, 2006, Prospective study of first-choice topiramate therapy in newly diagnosed infantile spasms: *Clin Neuropharmacol*, v. 29, p. 343-9.

Bücher:

- Dulac, O., Chugani, H.T., Dalla Bernadina, B., 1994, *Infantile Spasms and West Syndrome*, W.B. Saunders / Elsevier, London, Philadelphia, Toronto, Sydney, Tokyo, S.37
- Karow, T., Lang-Roth, R., 2009, *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Karow, T., Thomas Karow Verlag, Pulheim, 17.Auflage, S. 672-684, S.951-958.

Internetquellen:

- Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP), S3-Leitlinie Therapie der Blitz-Nick-Salaam Epilepsie (West-Syndrom), 2009,

<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/022-022.html>, letzter Abruf am
17.10.2013

Fachinformation zu Ospolot / Desitin, 2008,

http://www.desitin.de/fileadmin/web_files/Produkte/PDF/GIs/Epilepsie/Ospolot_50mg_GI.pdf, letzter Abruf 17.10.2013

Danksagung

Ich danke dem gesamten Team der neuropädiatrischen Ambulanz der Tübinger Universitätsklinik für ihre Unterstützung, insbesondere Herrn Dr. Markus Wolff, der viel Geduld hatte und auf den immer Verlass war. Ihm und Frau Prof. Dr. Krägeloh-Mann danke ich dafür, dass sie mir diese Doktorarbeit ermöglicht haben. Auch danke ich meiner Familie, insbesondere meinem Ehemann, sowie meiner Mutter, die mir den Rücken oft freigehalten haben, sowie meiner kleinen Tochter Sophia, die in den Pausen immer für beste Ablenkung gesorgt hat!