

Diplomarbeit

Das WEST-Syndrom

**Therapie einer spezifischen Epilepsie-Erkrankung des
frühen Kindesalters**

eingereicht von

BIRGIT ARTHOFER

Mat.Nr.: 0311662

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde

unter der Anleitung von

Ao.Univ.-Prof. Dr. Siegfried Gallistl

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 28.07.2009

Birgit Arthofer

Danksagungen

Mein aufrichtiger Dank gilt dem Betreuer meiner Diplomarbeit, Univ.Prof. Dr. Siegfried Gallistl, der mir durch seine Unterstützung genau das richtige Maß an Freiraum ließ und mein Bedürfnis nach selbständigem Arbeiten in keiner Situation einschränkte. Die Unkompliziertheit und entspannte Atmosphäre des Zusammenarbeitens trug ganz wesentlich zur Entstehung dieser Arbeit bei.

Vielen Dank hierfür!

Ganz besonders danken möchte ich meinen Eltern, Johann und Anna Arthofer, die mich nicht nur, aber ganz besonders während meines Studiums uneingeschränkt unterstützten und an mich glaubten. Ihr nahezu grenzenloses Vertrauen in meinen Studienfortschritt war für mich überraschender Ausdruck zweifelsfreier Gewissheit um meine Fähigkeiten; eine Gewissheit, die ich selbst nicht immer besaß. Ohne das sichere Vertrauen auf ihre beinahe selbstverständliche Unterstützung wäre ein so sorgenfreies und angenehmes Studieren nicht möglich gewesen.

Ein spezieller Dank gebührt einem besonderen Menschen, der mich in jeder Phase meines Studiums begleitete und nicht nur alle schönen Momente des Erfolgs mit mir teilte, sondern mir auch in den schwierigsten Zeiten eine Stütze war und mir Selbstvertrauen gab, als ich es bitter nötig hatte. Danke Bernd!

Zusammenfassung

Einleitung

Das West-Syndrom (engl.: *infantile spasms*, deutsch: Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe, BNS-Krämpfe) stellt eine gravierende spezifische epileptische Enzephalopathie des jungen Kindesalters dar. Es ist gekennzeichnet durch einen Erkrankungsbeginn typischerweise innerhalb des ersten Lebensjahres, dem Auftreten von charakteristischen epileptischen Anfällen, den sogenannten epileptischen Spasmen, die meist in Clustern vorkommen, sowie einer einzigartigen massiven EEG-Veränderung, der sogenannten Hypsarrhythmie. Sehr häufig ist das West-Syndrom assoziiert mit einem psychomotorischen Entwicklungsrückgang der betroffenen Kinder. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist, eine umfassende Übersicht über die aktuelle Datenlage im Bezug auf Therapiemöglichkeiten im Rahmen von infantilen Spasmen zu liefern. Die verschiedenen pharmakologischen Wirkstoffe sowie alternative Behandlungsmöglichkeiten sollen unter dem Aspekt aktueller Studien betrachtet und miteinander verglichen werden.

Methoden

Die Literatursuche zum Thema infantile Spasmen wurde mit Hilfe der Datenbanken *Medline* und *PubMed* durchgeführt. Anhand mehrerer systematischer Reviews erfolgte die weitere Suche nach potentiell wichtigen Publikationen aus dem Zeitraum 1950 bis 2009. Hauptaugenmerk lag auf randomisierten kontrollierten Studien sowie Multicenter-Studien und großangelegten Expertenbefragungen.

Ergebnisse

ACTH oder Vigabatrin stellen die First-Line-Therapien des West-Syndroms dar. Beide kontrollieren die epileptischen Spasmen bei zwei Drittel der Patienten innerhalb von Tagen nach Therapiebeginn.^{94,148} Dennoch konnte für keinen der

beiden Wirkstoffe eine Verbesserung der intellektuellen Langzeitentwicklung der betroffenen Kinder bewiesen werden.¹⁹ Im Falle eines Nichtansprechens auf ACTH und Vigabatrin stellen Lamotrigin, Levetiracetam, Nitrazepam, Vitamin B₆, Sulthiam, Topiramat, Valproat und Zonisamid weitere, adjuvante Therapiemöglichkeiten dar.¹⁹ In letzter Zeit mehren sich die Berichte über positive Effekte resektiver neurochirurgischer Interventionen in ausgewählten Fällen mit lokalisierten strukturellen cerebralen Läsionen, charakterisiert durch hartnäckige, medikamentös nicht beherrschbare epileptische Spasmen.¹⁹

Schlussfolgerung

Die Evidenz ist, ausgenommen der Gewissheit um die Effektivität von ACTH, sowie der Wirksamkeit von Vigabatrin in der Therapie von infantile Spasmen bei tuberöser Sklerose, unzureichend, um allgemeine Empfehlungen abgeben zu können. Umfassende weiterführende Forschung ist notwendig, um Klarheit bezüglich des optimalen Therapieregimes bereits bewährter Medikamente sowie hinsichtlich alternativer Wirkstoffe und Behandlungsmöglichkeiten zu erlangen.

Abstract

Introduction

West-Syndrome (engl.: *infantile spasms*, germ: Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe, BNS-Krämpfe) is a serious specific epileptic encephalopathy of early infancy. It is typically characterised by an onset during the first year of life, characteristic epileptic seizures, called epileptic spasms, which almost always occur in clusters and gross unique EEG abnormalities, called hypsarrhythmia. The disease is associated with a deterioration of psychomotor development in many cases. The main purpose of this diploma thesis is to provide an extensive survey of current data concerning therapeutic prospects of infantile spasms. Different pharmacologic agents as well as alternative therapeutical options will be analysed considering recent studies and compared with each other.

Methods

Literature investigation concerning infantile spasms was performed by searching the databases *Medline* and *PubMed*. On the basis of several systematic reviews continuing searching of potentially important publications between 1950 and 2009 was carried out. The main focus of attention was on randomised controlled trials and multicenter-studies as well as large-scaled expert opinions.

Results

ACTH and Vigabatrin are first-line therapies in infantile spasms. In two-third of all patients a cessation of epileptic spasms can be reached within several days after the initiation of treatment.^{94,148} However, an improvement of the long-term intellectual development of affected infants could not be shown conclusively for both agents.¹⁹

Lamotrigin, Levetiracetam, Nitrazepam, Vitamin B₆, Sulthiam, Topiramat, Valproat und Zonisamid are also used as adjunctive pharmacological agents when ACTH and Vigabatrin fail.¹⁹ Recently, respective neurosurgical interventions have been

increasingly recognised to cause positive effects in selected medically intractable cases with localised structural lesions.¹⁹

Conclusion

Apart from the efficiency of Vigabatrin in treatment of infantile spasms caused by tuberous sclerosis and efficiency of ACTH, there is insufficient evidence to make general recommendations. Broad continuative research needs to be performed in order to reach clarity concerning optimal therapeutic regimes of already proven agents as well as regarding alternative pharmacological agents and different options of treatment.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iv
Zusammenfassung.....	v
Abstract	vii
Inhaltsverzeichnis.....	ix
Glossar und Abkürzungen	xi
Abbildungsverzeichnis.....	xii
Tabellenverzeichnis.....	xiv
1 Einleitung	1
1.1 Dr. West and his son.....	1
1.2 Definitionen	2
1.2.1 Diagnostisches Modell für Patienten mit Epilepsie, ILAE Task Force on Classification and Terminology	3
1.2.2 West Delphi Consensus Statement.....	8
1.3 Das West-Syndrom	16
1.3.1 Demografische Daten.....	16
1.3.2 Ätiologie	18
1.3.3 Pathophysiologie	25
1.3.4 Klinische Manifestationen.....	26
1.3.5 Diagnostische Maßnahmen.....	29
1.3.6 Elektroenzephalografie (EEG).....	31
1.3.7 Differenzialdiagnosen.....	39
1.3.8 Prognose	41
2 Material und Methoden.....	44

3	Ergebnisse – Therapie des West-Syndroms	45
3.1	Medikamentöse Therapie	45
3.1.1	Hormonelle Therapie	45
3.1.2	Vigabatrin	47
3.1.3	Andere Wirkstoffe	49
3.1.4	Kombinationstherapien	52
3.2	Ketogene Diät	52
3.3	Chirurgische Therapie	53
3.4	European Expert Opinion, 2007	55
3.5	Zusammenfassung	58
3.5.1	Therapieempfehlungen der AAN/CNS	59
4	Diskussion	60
5	Anhang	65
6	Literaturverzeichnis	67

Glossar und Abkürzungen

AAN/CNS	American Academy of Neurology/Child Neurology Society
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AEDs	antiepileptic drugs, Antikonvulsiva
CMV	Cytomegalievirus
CRH	Corticotropin-Releasinghormon
CT	Computertomografie
EEG	Elektroenzephalogramm
GABA	γ -Aminobuttersäure (Gamma-Aminobuttersäure)
GSWD	generalised spike-wave discharges (generalisierte Spike-Wave-Entladungen)
HA	Hypsarrhythmie
HDL-Cholesterin	high density lipoprotein-Cholesterin
HWIS	Hypsarrhythmie ohne Infantile Spasmen
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
ILAE	International League against Epilepsy
ISs	Infantile Spasmen
ISSV	Infantile Spasmen-„Single Spasm“-Variante
IVIg	intravenöses Immunglobulin
MC2R	Melanocortin2-Rezeptor, ACTH-Rezeptor
MRT	Magnetresonanztomografie
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NNR	Nebennierenrinde
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
REM	Rapid-Eye-Movement
TRH	Thyreotropin-Releasinghormon
UKISS	United Kingdom Infantile Spasms Study
WS	West-Syndrom

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Klassifikation von infantilen Spasmen zum Studieneinschluss¹⁰
Seite 11
- Abbildung 2:** Klassifikation von Kindern mit Hypsarrhythmie ohne klinische Spasmen bei Verdacht auf subtile Spasmen¹⁰
Seite 13
- Abbildung 3:** Übersicht über das Alter von Kindern bei erstmaligem Auftreten von BNS-Krämpfen (modifiziert nach ²)
Seite 17
- Abbildung 4:** EEG mit Hypsarrhythmie bei einem 4 Monate alten Jungen mit tuberöser Sklerose und ISs.⁵⁴
Seite 32
- Abbildung 5:** Typisches Hypsarrhythmie-Muster mit konventioneller (oben) und reduzierter (unten) EEG-Empfindlichkeit.¹⁹
Seite 33
- Abbildung 6:** EEG eines 14 Wochen alten Jungen mit infantilen Spasmen zeigt ein Burst-Suppression-Muster über der rechten Hemisphäre bei unauffälliger MRT-Bildgebung.⁵⁴
Seite 34
- Abbildung 7 A:** EEG: Beginn eines partiellen Anfalls im Bereich der linken Hemisphäre während eines Clusters von epileptischen Spasmen bei einem symptomatischen Patienten.²
Seite 35

Abbildung 7 B: EEG: Fortsetzung des EEGs aus Abbildung 7 A. Der Anfall involviert beide Hemisphären und ist charakterisiert durch psychomotorischen Arrest. Die BNS-Krämpfe persistieren.²
Seite 36

Abbildung 7 C: EEG: Fortsetzung des EEGs aus Abbildung 7 B: Der partielle Anfall endet, ohne den Cluster von epileptischen Spasmen zu unterbrechen.²
Seite 36

Abbildung 8: EEG-Beispiel für einen Cluster von Spasmen bei einem symptomatischen Patienten.²
Seite 38

Abbildung 9: EEG-Aufnahmen einer myoklonischen Zuckung, eines tonischen Anfalls und eines epileptischen Spasmus (von links nach rechts).²
Seite 41

Abbildung 10: Allgemeines Therapiekonzept für infantile Spasmen, European Expert Opinion 2007¹⁴⁶
Seite 55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vorschlag eines Diagnosemodells für Menschen mit epileptischen Anfällen und Epilepsie⁸
Seite 4, 5

Tabelle 2: Definition von Schlüsselbegriffen⁸
Seite 6, 7

Tabelle 3: Häufige Ursachen für epileptische Spasmen¹⁹
Seite 19, 20

Tabelle 4: Outcome nach West-Syndrom
Seite 43

Tabelle 5: Therapie von symptomatischem West-Syndrom sowie sekundärem West-Syndrom aufgrund tuberöser Sklerose laut europäischer Expertenmeinung¹⁴⁶
Seite 56

Tabelle 6: American Academy of Neurology und Child Neurology Society – Evidenz-Klassifikationsschema für therapeutische Artikel.⁹⁴
Seite 64

Tabelle 7: American Academy of Neurology und Child Neurology Society – Bewertungssystem von Evidenz für Empfehlungen.⁹⁴
Seite 65

1 Einleitung

1.1 *Dr. West and his son*

Am 26. Januar 1841 beschrieb Dr. W.J. West aus Tunbridge, England, in einem Brief an „*The Lancet*“ den Gesundheitszustand und die Entwicklung seines damals einjährigen Sohnes.¹ Nach einer unauffälligen Entwicklung bis zum Alter von vier Monaten beobachtete West ab diesem Zeitpunkt leichte Zuckungen des Kopfes, am ehesten mit einem Nicken des Kopfes vergleichbar, denen er jedoch zu Beginn noch kaum Beachtung schenkte. Im Laufe der Zeit steigerte sich das Nicken sowohl in Frequenz und Dauer als auch in Intensität und zeigte sich schließlich als regelrechtes Vorbeugen und Senken von Kopf und Rumpf bis zu den Knien, gefolgt von plötzlichem Erschlaffen des Kindes in aufrechter Position. Vorneigen und Erschlaffen wiederholten sich, mit Intervallen von ein paar Sekunden, zwischen 10- und 20-mal pro Attacke. Pro Tag hatte sein Sohn zwei, drei oder mehr dieser Attacken, wobei diese nicht länger als zwei oder drei Minuten andauerten und im Liegen oder Sitzen auftraten. Das Verhalten des Sohnes vor einer Attacke war gänzlich unauffällig, er war munter und bei guter Verfassung. Plötzlich gab er jedoch einen fremdartigen Laut von sich und wenig später wippte der Kopf nach vorne und die Knie wurden angezogen.

Mit dieser präzisen Schilderung der Symptomatik seines Sohnes war West Erstbeschreiber der klinischen Spasmen im Rahmen des später als West-Syndrom benannten Epilepsie-Syndroms im Säuglingsalter.

West beschrieb weiters den Entwicklungsrückgang des Kindes, indem er angab, sein Sohn „besitze weder die intellektuelle Lebhaftigkeit noch die Kraft, um seine Glieder altersentsprechend zu bewegen. Er habe keine Kraft, sich aufrecht zu halten oder seine Gliedmaßen zu bewegen und ohne Unterstützung kippe sein Kopf nach vorne oder zur Seite.

West bemerkte weiters „a species of convulsion peculiar to young children“; er wies also bereits damals auf das altersabhängige Auftreten der Symptomatik hin.²

1.2 Definitionen

Seit der ersten Veröffentlichung eines Modells zur Klassifikation von epileptischen Krämpfen durch die *International League against Epilepsy (ILAE)* im Jahre 1969³ gelang durch zahlreiche Überarbeitungen, durchgeführt durch *Commisions on Classification and Terminology* der ILAE, sowie im Rahmen von unzähligen Workshops, eine Präzisierung und Verbesserung der Klassifikation der epileptischen Anfallsformen sowie der Einteilung von Epilepsien und epileptischen Syndromen. Ermöglicht wurde dies vor allem durch die verbesserte Leistungsfähigkeit neuer Technologien, wie zum Beispiel der Aufzeichnung von Anfällen mittels Video-EEG im Rahmen von Studien.

Die zurzeit verwendeten Vorschläge der ILAE zur Klassifikation von epileptischen Anfallsformen⁴ sowie Epilepsien und epileptischen Syndromen^{5,6} gehen auf das Krankheitsbild des West-Syndroms sehr unzureichend ein und sind teilweise nicht kongruent mit dem *Workshop on infantile Spasms* der *ILAE Commission on Pediatric Epilepsy* aus dem Jahre 1992.⁷

Der 2001 erschienene Vorschlag eines diagnostischen Modells soll es ermöglichen, epileptische Anfälle und epileptische Syndrome mittels standardisierter Terminologie und bereits bestehender Konzepte präzise zu beschreiben und somit jeden Patienten individuell kategorisieren zu können. Da manche Bereiche von der ILAE noch konkretisiert werden müssen war eine vollständige endgültige Fassung zum Zeitpunkt der Entstehung der Diplomarbeit noch nicht verfügbar.

In Ermangelung eines ausnahmslosen internationalen Konsenses im Hinblick auf allgemeingültige Begriffs- und Krankheitsdefinitionen im Bezug auf das West-Syndrom werde ich im Folgenden sowohl den Vorschlag des diagnostischen Modells der ILAE als auch das West Delphi Consensus Statement der West Delphi Group als meistzitierte Klassifikationen vorstellen.

1.2.1 Diagnostisches Modell für Patienten mit Epilepsie, ILAE Task Force on Classification and Terminology⁸

Das folgende Diagnosemodell soll dazu dienen, anhand von standardisierter Terminologie und bewährten Begrifflichkeiten, maximale Individualität in der Beschreibung und Kategorisierung von Patienten mit epileptischen Anfällen zu erreichen (Tabelle 1).

Die Arbeitsgruppe für Klassifikation und Terminologie erachtet die Entwicklung von spezifischen Klassifikationen als anhaltenden Arbeitsprozess. Flexible und dynamische Klassifikationen benötigen regelmäßige Überarbeitungen, basierend auf neu gewonnenen Erkenntnissen, um Probleme zu lösen, die unweigerlich erst durch den Gebrauch der Klassifikation ersichtlich werden.

In Tabelle 2 sind diesbezügliche Änderungen der Terminologie ersichtlich.

Tabelle 1. Vorschlag eines Diagnosemodells für Menschen mit epileptischen Anfällen und Epilepsie⁸

Epileptische Anfälle und Epilepsie-Syndrome werden entsprechend einem System kategorisiert, das eine standardisierte Terminologie verwendet und genügend Flexibilität besitzt, um folgende praktische und dynamische Aspekte von Epilepsiediagnostik berücksichtigen zu können:

1. Manchen Patienten kann keine anerkannte Diagnose eines Syndroms zugeordnet werden.
2. Anfallsarten und Syndrome wandeln sich mit dem Erhalt neuer Informationen in Form von aktuellen Studienergebnissen.
3. Vollständige und detaillierte Beschreibungen der iktalen Phänomenologie sind nicht immer notwendig.
4. Für unterschiedlichen Gebrauch (z.B. Kommunikation und Lehre, therapeutische Studien, epidemiologische Erhebungen, Selektion von Patienten für chirurgische Interventionen, Grundlagenforschung, genetische Charakterisierungen) sollten spezifische Klassifikationsmodelle entwickelt werden.

Das diagnostische Modell ist in fünf Bereiche (Achsen) eingeteilt, um einen logischen klinischen Zugang zur Entwicklung von Hypothesen zu erleichtern und die notwendigen diagnostischen Mittel und therapeutischen Ansätze in Bezug auf den individuellen Patienten festzulegen.

Achse 1: Iktale Phänomenologie;

anhand des *Glossary of Descriptive Ictal Terminology*¹¹ können die ictalen Ereignisse entsprechend dem gewünschten Genauigkeitsgrad beschrieben werden.

Achse 2: Anfallsart;

anhand der ILAE-Auflistung von epileptischen Anfällen⁸. Die Lokalisation innerhalb des Gehirns und auslösende Stimuli für reflektorische Anfälle sollten, wenn notwendig, spezifiziert werden.

Achse 3: Syndrom;

anhand der ILAE-Auflistung von Epilepsie-Syndromen⁸. Im Rahmen der Kategorisierung sollte berücksichtigt werden, dass fallweise die Zuordnung zu einem Epilepsie-Syndrom nicht möglich sein wird.

Achse 4: Ätiologie;

anhand einer zurzeit in Ausarbeitung befindlichen Klassifikation von Erkrankungen, die häufig mit epileptischen Anfällen oder Epilepsiesyndromen assoziiert sind.⁸

Im Falle symptomatischer fokaler Epilepsien sollten, wenn möglich, genetische Defekte oder spezifische pathologische Substrate angegeben werden.

Achse 5: Beeinträchtigung der Entwicklung;

dieser optionale, jedoch in vielen Fällen nützliche, zusätzliche diagnostische Parameter kann anhand einer Impairment Classification eruiert werden, die gegenwärtig anhand der WHO ICIDH-2-Klassifikation⁹ erstellt wird.

Tabelle 2. Definition von Schlüsselbegriffen⁸

Epileptische Anfallsart: Ein iktales Ereignis mit einzigartigen pathophysiologischen Mechanismen und anatomischen Substraten. Der Begriff entspricht einer diagnostischen Entität mit entsprechenden ätiologischen, therapeutischen und prognostischen Implikationen.

Epilepsie-Syndrom: Ein Komplex aus Befunden und Symptomen, der eine besondere Epilepsie-Form definiert und mehr beinhalten muss, als lediglich die Anfallsart.

Frontallappenanfälle per se stellen somit kein Syndrom dar.

Epileptische Erkrankung: Ein pathologisches Zustandsbild mit einer einzelnen spezifischen definierten Ätiologie.

Die progressive Myoklonusepilepsie stellt somit ein Syndrom dar, Unverricht-Lundborg jedoch eine Krankheit.

Epileptische Enzephalopathie: Ein Zustandsbild, bei dem die epileptischen Aktivitäten selbst für die progredienten zerebralen Funktionsstörungen verantwortlich gemacht werden.

Benignes Epilepsie-Syndrom: Ein Syndrom, das durch epileptische Anfälle charakterisiert ist, die gut therapierbar sind oder überhaupt keine Behandlung erfordern und ohne Folgeschäden remittieren.

Reflexepilepsie-Syndrom: Ein Syndrom, bei dem alle epileptischen Anfälle durch sensorische Stimuli ausgelöst werden.

Reflexanfälle im Rahmen fokaler oder generalisierter Epilepsie-Syndrome, die gemeinsam mit spontanen Anfällen auftreten, werden als Anfallstyp berücksichtigt.

Isolierte Reflexanfälle können auch in Situationen auftreten, die nicht notwendigerweise die Diagnose einer Epilepsie verlangen.

Anfälle, die durch andere besondere Umstände, wie z.B. Fieber oder Alkoholentzug, ausgelöst werden, werden nicht als Reflexanfälle bezeichnet.

Fokale Anfälle und Syndrome: Ersetzen die Ausdrücke partielle Anfälle und lokalisationsbezogene Syndrome.

Einfache und komplexe partielle epileptische Anfälle: Diese Begriffe werden nach neuen Definitionen nicht mehr empfohlen und aufgrund dessen nicht ersetzt. Eine iktal bedingte Bewusstseinsverminderung wird bei individuellen Anfällen gegebenenfalls beschrieben, aber nicht zur Klassifikation bestimmter Anfallsformen benutzt.

Idiopathisches Epilepsie-Syndrom: Ein lediglich durch eine Epilepsie definiertes Syndrom ohne zugrunde liegende strukturelle Läsion, andere neurologische Befunde oder Symptome. Eine genetische Ursache wird angenommen und meist liegt eine Altersabhängigkeit vor.

Symptomatisches Epilepsie-Syndrom: Ein Syndrom, bei dem die epileptischen Anfälle Resultate einer oder mehrerer identifizierbarer Läsionen im Gehirn sind.

Wahrscheinlich symptomatisches Epilepsie-Syndrom: Synonym mit, aber vorzugsweise verwendet anstelle des Begriffs „kryptogen“ für Syndrome, bei denen eine symptomatische Genese angenommen wird, ohne dass eine entsprechende Ätiologie nachweisbar ist.

1.2.2 West Delphi Consensus Statement¹⁰

Die *West Delphi Consensus Group* besteht aus annähernd 50 Personen, die in letzter Zeit auf dem Gebiet der infantilen Spasmen als Erstautoren Studien veröffentlichten, sowie weiteren Forschern, deren Teilnahme als wichtig erachtet wurde.

Es wurde als notwendig angesehen, einen breiten Konsensus bezüglich Begriffsdefinitionen sowie Outcome-Objektivierung zu erreichen, da in bestehenden Vorschlägen und Klassifikationen der ILAE teilweise keine Übereinstimmung existiert⁵⁻⁷. Auch in publizierten Studien findet sich eine große Variabilität bezüglich Definitionen, Klassifikationen und Outcome-Kriterien.

Ziel der West Delphi Consensus Group ist, durch einen umfassenden Konsensus im Bereich der strittigen Themenbereiche, zukünftiges Studien-Design zu erleichtern sowie eine bessere Vergleichbarkeit von Daten aus verschiedenen Studien über das West-Syndrom und infantile Spasmen zu ermöglichen.

Insgesamt 46 Personen nahmen mittels E-Mail-Korrespondenz, mit Ausnahme des Moderators, anonym an dem aus sechs Runden bestehenden Delphi-Prozess teil. Der Schlussbericht wurde von 31 Personen aus 15 Ländern bestätigt.

1.2.2.1 Begriffsdefinitionen

1.) Infantile Spasmen (ISs)

Der Begriff *infantile Spasmen* beschreibt ein Epilepsie-Syndrom bei Kindern mit Krankheitsbeginn typischerweise im ersten Lebensjahr. Sehr selten beginnt die Krankheit erst nach dem 2. Lebensjahr. Klinische Hauptmanifestationen sind klinische Spasmen, eine besondere Art von epileptischen Anfällen, die üblicherweise in Clustern auftreten.

Das charakteristische interiktale EEG-Muster ist die sogenannte Hypsarrhythmie. Es muss jedoch nicht zwangsläufig vorhanden sein bzw. kann es sich im Laufe der Erkrankung verändern. Üblicherweise tritt es nicht während einer klinischen Attacke von epileptischen Anfällen auf.

Für infantile Spasmen existieren viele mögliche Ätiologien oder mit der Erkrankung assoziierte Begebenheiten.

Sehr häufig ist die Erkrankung assoziiert mit einem Stillstand oder Rückgang der kindlichen Entwicklung.

2.) West-Syndrom

Der Terminus *West-Syndrom* soll ausschließlich die Kombination aus in Clustern auftretenden Spasmen und Hypsarrhythmie im EEG beschreiben.

Im Gegensatz zu älteren Definitionen muss ein Entwicklungsrückgang vor dem Auftreten von Spasmen nicht belegt sein.

3.) Stellenwert von Entwicklungsverzögerung

Im West Delphi Consensus Statement wird eine Entwicklungsverzögerung zum Zeitpunkt des Beginns der Spasmen nicht als definierendes Kriterium für das Krankheitsbild West-Syndrom angesehen.

Diese Ansicht wird dadurch begründet, dass die Einschätzung einer Entwicklungsverzögerung zum Zeitpunkt des Beginns der Krämpfe als unzuverlässig betrachtet werden könnte. Einerseits sind die Spasmen oft nur gering ausgeprägt, und ihr erstmaliges Auftreten bleibt oft unbemerkt, andererseits ist der genaue Grad der Entwicklung besonders im frühen Kindesalter schwierig zu beurteilen.

In Studien ist ein eindeutig unauffälliger Entwicklungsgrad des Kindes zu Beginn der Krämpfe jedoch wert, erfasst zu werden, da er unter Umständen mit einem besseren Outcome, die Entwicklung des Kindes betreffend, assoziiert sein kann.

4.) Infantile Spasmen-„Single Spasm“-Variante

Äußerst selten treten Spasmen nicht wie sonst typisch in Clustern, sondern einzeln auf. Diese Fälle werden als *infantile Spasmen-„Single Spasm“-Variante (ISSV)* bezeichnet und sollten in Studien differenziert betrachtet werden.

Bis weiterführende Erkenntnisse erlangt worden sind, kann grundsätzlich ein Krampf als „single Spasm“ betrachtet werden, wenn innerhalb einer Minute vor dem Krampf und innerhalb einer Minute danach keine weiteren Krämpfe auftreten. Kinder mit „single-Spasmen“ ohne Hypsarrhythmie sind extrem selten und werden eher nicht als ISSV klassifiziert. Sollten Studienautoren die Diagnose ISSV in solchen Fällen trotzdem verwenden, wäre eine sorgfältige Erläuterung dieser Entscheidung sinnvoll.

5.) Hypsarrhythmie ohne Infantile Spasmen (HWIS)

Bei manchen Kindern, die aufgrund anderer Symptome abgeklärt werden, findet man im EEG Hypsarrhythmie, ohne dass jedoch klinische Spasmen nachweisbar sind. Treten auch im Zuge einer Video-EEG-Untersuchung keine klinischen Spasmen auf, sollten diese Kinder als Hypsarrhythmie ohne infantile Spasmen klassifiziert werden.

Weiterführende Studien werden zeigen, ob in solchen Fällen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von infantilen Spasmen zu einem späteren Zeitpunkt besteht und ob die Gefahr einer Entwicklungsverzögerung droht.

6.) Zusammenhang zwischen den definierten Termini

Der Begriff infantile Spasmen sollte für all jene Kinder mit klinischen Spasmen verwendet werden, die zum klinischen Syndrom der infantilen Spasmen passende EEG-Anomalien (typischerweise, jedoch nicht notwendigerweise Hypsarrhythmie oder modifizierte Hypsarrhythmie) aufweisen, vorausgesetzt, dass die EEG-Befunde nicht für ein anderes Krankheitsbild hinweisend sind.

Die Begriffe West-Syndrom und infantile Spasmen-„Single Spasm“-Variante beschreiben spezifische Subgruppen der ISs.

Hypsarrhythmie ohne infantile Spasmen stellt keine Subgruppe der infantilen Spasmen dar. Solche Fälle könnten jedoch von Autoren in Studien eingeschlossen werden, die das Entwicklungs- und EEG-Outcome der betroffenen Kinder untersuchen.

Konsequente Verwendung der definierten Termini in Studien und eine klare Aufgliederung der Kinder in die entsprechenden Gruppen soll die Verarbeitung und Interpretation der Studiendaten erheblich erleichtern. Die Definitionen sollen die klinischen Subgruppen klar differenzieren und verdeutlichen und flexibleres Studiendesign ermöglichen.

Die Abbildungen 1 und 2 zeigen die Relationen zwischen den Begriffen ISs, WS, ISSV und HWIS und die Zusammenhänge zwischen diesen Termini und dem Fünf-Achsen-System, einem Vorschlag der ILAE Task Force on Classification and Terminology, 2001⁸.

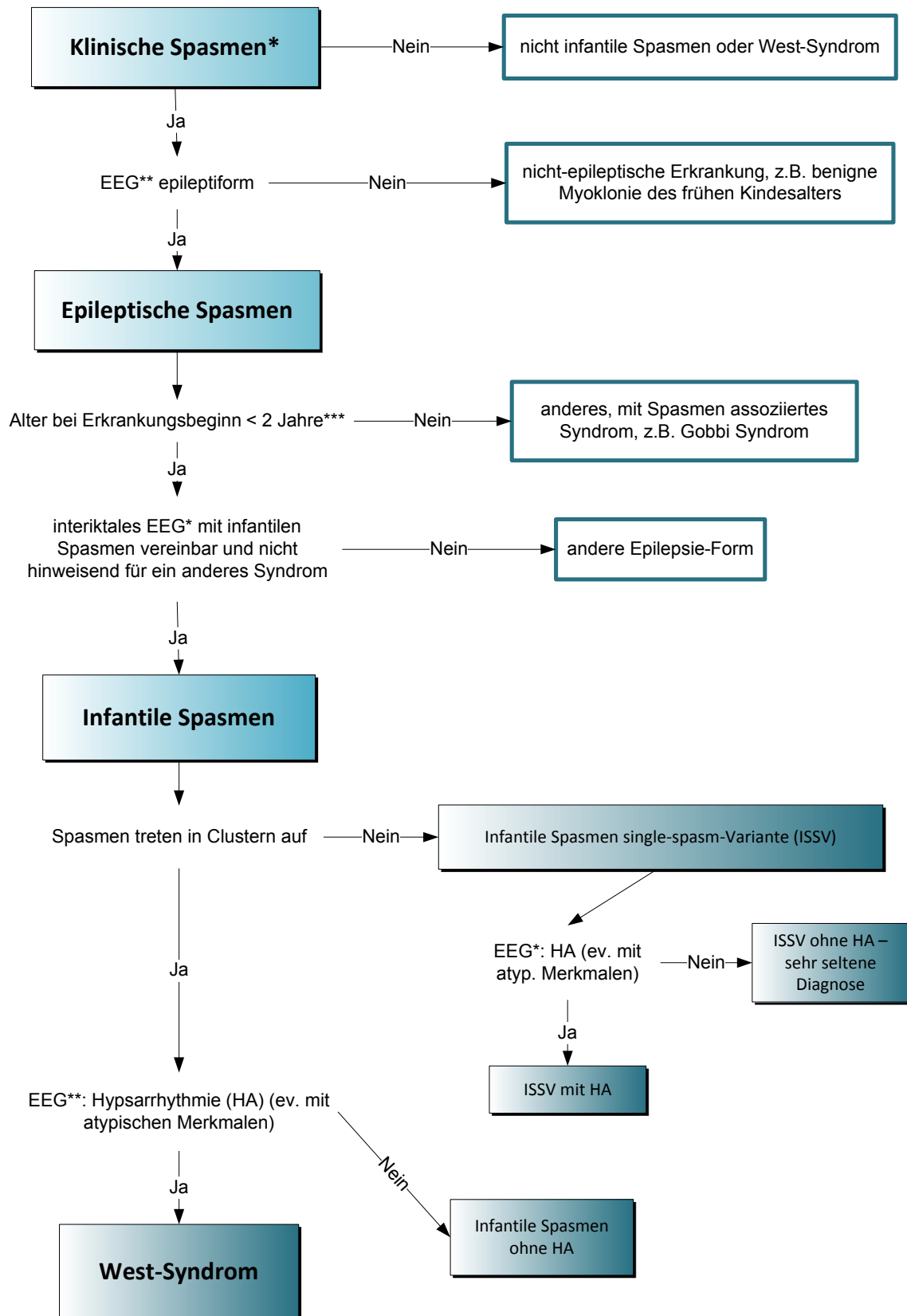


Abb. 1. Klassifikation von infantilen Spasmen zum Studieneinschluss¹⁰

- * ausgenommen subtile Spasmen; siehe Abbildung 2
- ** Durchführung von Standard-, Schlaf- und Video-EEG zum Ausschluss eines positiven Ergebnisses
- *** Ein Alter von 2 Jahren ist keine absolute Obergrenze, wesentlich ältere Kinder würden jedoch von vornherein als andere Syndrome klassifiziert werden. Steht dennoch der Verdacht der Diagnose infantile Spasmen im Raum, würden diese Fälle eindeutig als ungewöhnlich eingestuft werden. Diese Patienten sollten in Studien klar dargelegt werden.

Querverweis zur ILAE-Achsen-Klassifikation:

- Achse 1 (iktale Phänomenologie): **klinische Spasmen**
- Achse 2 (Anfallsart): **epileptische Spasmen**
- Achse 3 (Syndrom): **infantile Spasmen (ISs); West-Syndrom (WS) und infantile Spasmen-„Single Spasm“-Variante (ISSV) sind Subgruppen von ISs.**

7.) Besonderheiten von klinischen Spasmen

Der Terminus *klinische Spasmen* beschreibt kurze, synchrone Bewegungen von Kopf, Stamm und Extremitäten oder seltener isolierte Kopf-, Rumpf-, oder Extremitätenbewegungen. Die Kontraktionen betreffen Flexoren, Extensoren oder eine Kombination aus Flexoren und Extensoren und können asymmetrisch ausgeprägt sein. Ihre charakteristische Dauer ist länger als die Dauer von Myoklonien, jedoch kürzer als die Muskelbewegungen im Zusammenhang mit tonischen Anfällen und beträgt ungefähr eine Sekunde. Die subtilste Form der klinischen Spasmen ist ein Nicken des Kopfes.

Entgegen eines Vorschlags der ILAE¹¹, die Phänomenologie der Krämpfe unter dem Begriff *epileptische Spasmen* zu charakterisieren, favorisiert die West Delphi Group hierfür den Terminus *klinische Spasmen* und versteht unter dem Begriff *epileptische Spasmen* die Klassifikation in verschiedene Anfallsformen.

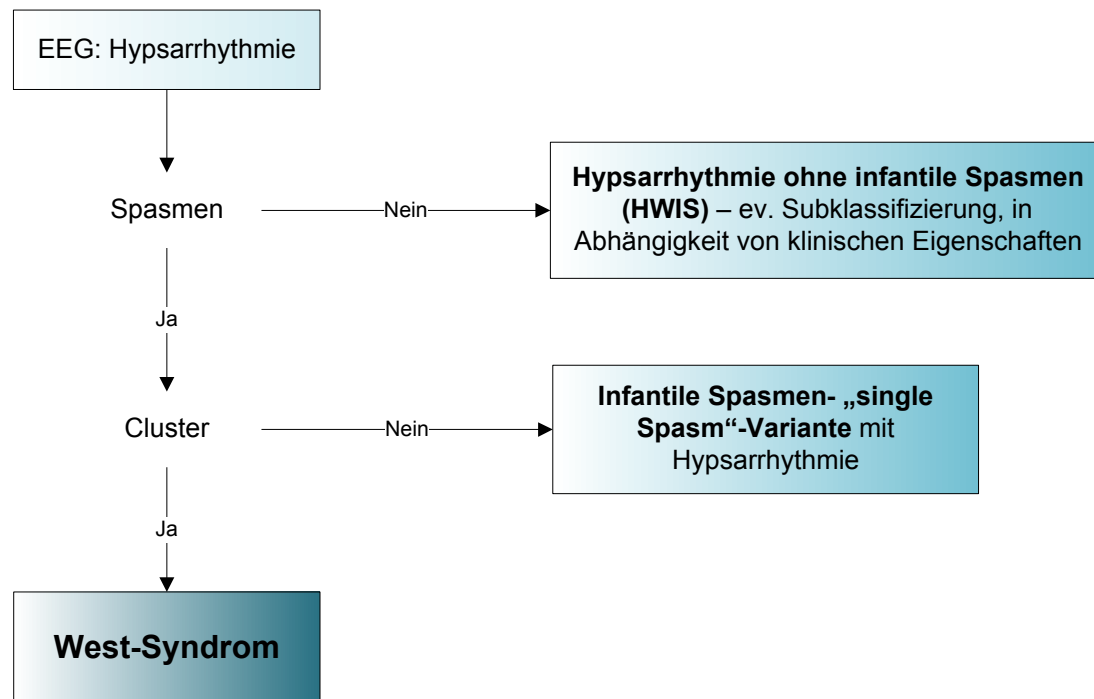


Abb. 2. Klassifikation von Kindern mit Hypsarrhythmie, die keine klinischen, jedoch möglicherweise subtile Spasmen zeigen. Da in diesen Fällen HA im EEG den primären Befund darstellt, wurde es als nützlich angesehen, eine Klassifikation, basierend auf der Präsenz von Hypsarrhythmie, zu erstellen.¹⁰

8.) Subtile Spasmen

Episoden von Gähnen, Grimassieren, Schulterzucken, flüchtiger fokaler motorischer Aktivität oder isolierten Augenbewegungen sind subtile Bewegungen, die, assoziiert mit Hypsarrhythmie, klinische Anfälle, sogenannte *subtile Spasmen*, darstellen können. Die Durchführung einer Video-EEG-Untersuchung hilft, den Ausschluss von ebenfalls möglicherweise vorhandenen klinischen Spasmen zu bestätigen.

9.) Epileptische Spasmen

Der Terminus *epileptische Spasmen* beschreibt die epileptische Anfallsform der, mit einem epileptiformen EEG assoziierten, klinischen Spasmen. Der Begriff entspricht der zweiten Achse des vorgeschlagenen ILAE Schemas.

Der Begriff *epileptische Spasmen* beinhaltet, dass das EEG des Patienten mit dem Krankheitsbild einer Epilepsie vereinbar ist, es impliziert jedoch keine Hypsarrhythmie oder andere spezifische EEG-Muster.

10.) Beziehungen zum ILAE Fünf-Achsen-System

Die vorgestellten definierten Begriffe *klinische Spasmen*, *epileptische Spasmen* und *infantile Spasmen (ISs)* entsprechen jeweils den Achsen 1 (iktale Phänomenologie), 2 (Anfallsform) und 3 (Syndrom) des vorgeschlagenen Fünf-Achsen-Systems der ILAE. Der Begriff *West-Syndrom* stellt für sich selbst ein Syndrom dar und versteht sich, gleich wie die *infantile Spasmen Single-Spasm-Variante (ISSV)*, als Untergruppe der ISs.

Hinsichtlich der Achse 3 (Syndrom) des ILAE Schemas schlägt die West Delphi Group vor, dass ISs als Syndrom mit klinischen Spasmen definiert sein sollte, mit Krankheitsbeginn grundsätzlich während der ersten zwei Lebensjahre und assoziiert mit hochamplitudigen multifokalen oder diffusen interiktalen EEG-Anomalien im Sinne einer Hypsarrhythmie.

Weiters sei die Definition des West-Syndroms die Assoziation von klinischen Spasmen, die, zumindest zeitweise, in Clustern auftreten, mit Hypsarrhythmie, klassisch oder modifiziert, im interiktalen EEG.

Infantile Spasmen-„single-Spasm“-Variante stellt als eigenes Epilepsie-Syndrom eine weitere Subgruppe der ISs dar.

1.2.2.2 Elektrografische Merkmale

11.) Hypsarrhythmie

Der Begriff Hypsarrhythmie beschreibt ein spezifisches EEG-Muster, das charakterisiert ist durch regellose hochamplitudige Spikes und langsame Wellen. Die auffallendsten Merkmale der Hypsarrhythmie sind high-voltage slow-Waves (grundsätzlich >200 µV) mit variierender Amplitude, von vielen verschiedenen Herden ausgehende, zeitlich variierende Spikes und Waves und ein Mangel an Synchronie, der ein beinahe „chaotisches“ Erscheinungsbild bewirkt.

12.) EEG-Aufzeichnung

EEG-Befunde liefern wichtige Informationen in Studien über ISs. Aufgrund ihrer erhöhten Sensitivität werden Langzeit-Video-EEG-Untersuchungen, die Perioden von non-REM-Schlaf beinhalten, empfohlen.

1.2.2.3 Ätiologie von infantilen Spasmen

13.) Ätiologische Subgruppen der infantilen Spasmen

Über die Verwendung unterschiedlicher Begriffe zur Klassifikation ätiologischer Untergruppen der ISs herrscht Uneinigkeit, da die Termini *symptomatisch*, *idiopathisch* und *kryptogen* auch in Klassifikationen anderer Epilepsieformen Verwendung finden.

In manchen Studien werden die Begriffe *kryptogen* und *idiopathisch* als Synonyme verwendet und stellen Antonyme des Begriffs *symptomatisch* dar.

14.) Idiopathische infantile Spasmen

Der Begriff *idiopathische infantile Spasmen* beschreibt Krankheitsfälle, in denen epileptische Spasmen ohne identifizierbare zugrundeliegende Ursache, zusätzliche neurologische Zeichen oder Symptome auftreten. Diese Fälle können mit einer positiven Familienanamnese einhergehen und sind oft assoziiert mit einem guten Outcome, die geistige und körperliche Entwicklung des Kindes betreffend.

15.) Kryptogene infantile Spasmen

Der Begriff *kryptogene infantile Spasmen* beschreibt Patienten, in deren Fall eine symptomatische Ursache vermutet wird, jedoch eine zugrundeliegende strukturelle oder biochemische Störung nicht identifiziert werden konnte.

Merkmale, aufgrund derer ein unidentifizierter zugrundeliegender Defekt angenommen wird, sind andere neurologische Symptome wie zum Beispiel andere Anfallsformen als epileptische Spasmen und eine Entwicklungsverzögerung, die schon vor dem Zeitpunkt des Auftretens der Spasmen bestanden hat.

16.) Symptomatische infantile Spasmen

Der Begriff *symptomatische infantile Spasmen* beschreibt Krankheitsfälle, in denen Spasmen aus einer zugrundeliegenden Störung resultieren. Oft gehen den Krämpfen andere neurologische Symptome und eine eindeutige Entwicklungsverzögerung voraus.

Fälle mit identifizierten zugrundeliegenden Störungen werden als symptomatisch betrachtet, wohingegen Fälle mit neurologischen Zeichen, Symptomen oder Entwicklungsverzögerung ohne nachgewiesene Ursache als kryptogen klassifiziert werden.

1.3 Das West-Syndrom

Das West-Syndrom stellt eine altersabhängige spezifische epileptische Enzephalopathie dar, die sich aufgrund zahlreicher unterschiedlicher Ursachen entwickeln kann. Es ist charakterisiert durch eine einzigartige Form von Anfällen, den *epileptischen Spasmen* (auch Blitz-Nick-Salaam- oder BNS-Krämpfe), sowie durch massive interiktale EEG-Anomalien, der sogenannten *Hypsarrhythmie (HA)*.

1.3.1 Demografische Daten

Das West-Syndrom ist ein außergewöhnliches Epilepsie-Syndrom, dessen Erstmanifestation in Form von klinischen Spasmen zwischen dem 3. und 12. Lebensmonat auftritt; mit einem Peak um den 5. Monat in 90% der Fälle. Sind die Betroffenen zum Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens von Anfällen jünger oder älter, ist anzunehmen, dass es sich um ein anderes Krankheitsbild handelt, wobei ein großes Risiko für Falschklassifizierungen besteht.¹⁰

Ein Ausbruch der Erkrankung vor dem 3. Lebensmonat ist untypisch, in 5% der Fälle findet er jedoch erst zwischen dem 1. und 3. Lebensjahr statt (Abbildung 3).

Die Lokalisation von fokalen kortikalen Läsionen könnte möglicherweise den Zeitpunkt des Krankheitsbeginns beeinflussen.¹²

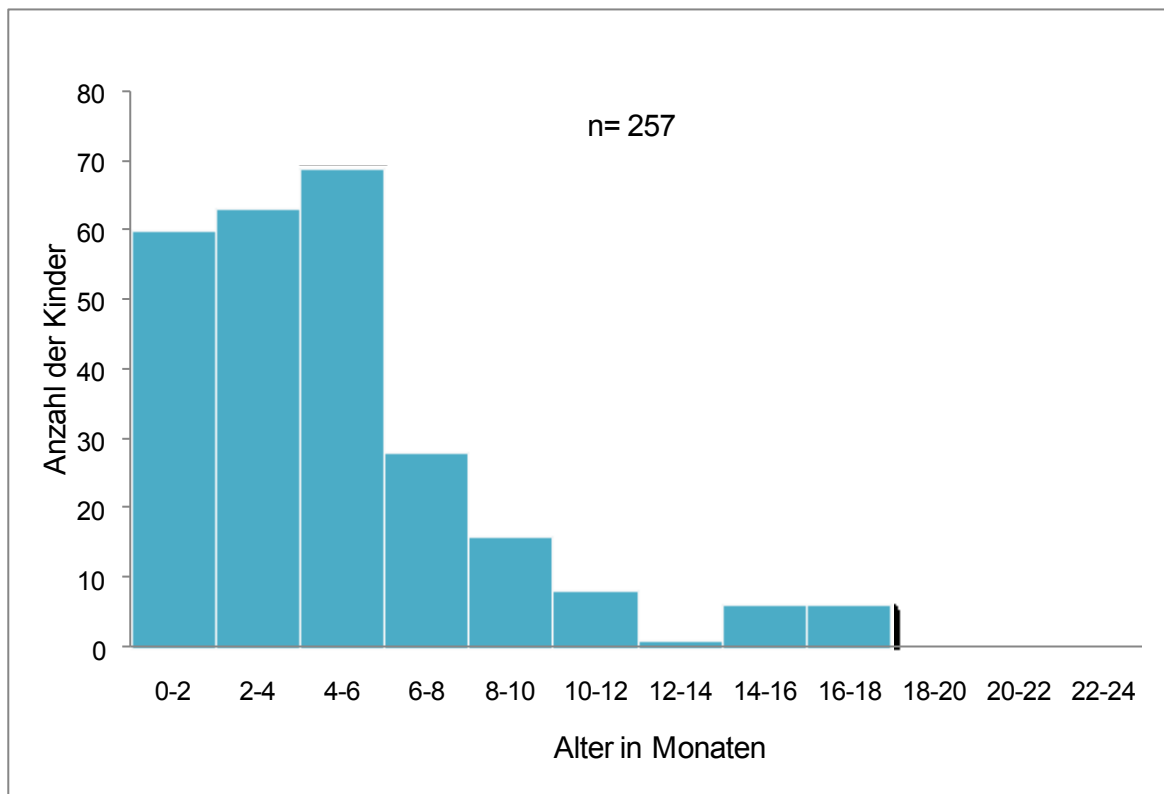


Abb. 3. Übersicht über das Alter von 257 Kindern bei erstmaligem Auftreten von BNS-Krämpfen. (modifiziert nach ²)

Die Inzidenz des West-Syndroms liegt zwischen 3-5 pro 10.000 Lebendgeburten, wobei Jungen mit 60-66% deutlich häufiger betroffen sind als Mädchen.^{13,14,15,16}

Eine signifikante Veränderung der Inzidenz konnte seit den 1960er Jahren nicht beobachtet werden und eine familiäre Häufung des West-Syndroms tritt äußerst selten auf.^{17,18}

1.3.2 Ätiologie¹⁹

Die Ätiologie des West-Syndrom ist mannigfaltig und großteils äußerst unterschiedlich.

Ätiologisch wird das West-Syndrom, gereiht nach der Häufigkeit, klassifiziert als (1) symptomatisch, infolge von erkennbaren organischen Störungen, (2) wahrscheinlich symptomatisch (kryptogen) und (3) idiopathisch.

Die Prävalenz dieser ätiologischen Untergruppen variiert jedoch stark in Abhängigkeit der methodologischen diagnostischen Voruntersuchungen.

Tabelle 3 gibt die häufigsten Ursachen für BNS-Krämpfe wieder.

Tabelle 3. Häufige Ursachen für epileptische Spasmen¹⁹

Pränatale Störungen

Neurokutane Erkrankungen

Tuberöse Sklerose
Sturge-Weber-Syndrom
Inkontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger-Syndrom)
Neurofibromatose

Chromosomale Störungen

Down-Syndrom
Miller-Dieker-Syndrom (17p13 Chromosomendeletion)

Zerebrale Entwicklungsstörungen

Aicardi-Syndrom
Agyrie (Lissenzephalie), Pachygyrie, Polymikroglia,
Schizenzephalie, laminare Heterotopie sowie andere
diffuse kortikale Dysplasien

Hypoxisch-Ischämische Enzephalopathien

Kongenitale Infektionen

Traumata

Perinatale Störungen

Hypoxisch-Ischämische Enzephalopathien

Infektionen (Meningitis, Enzephalitis)

Traumata

Intrakranielle Blutungen

Postnatale Störungen

Metabolisch

VitaminB₆-Mangel
Nicht-ketotische Hyperglycinämie
Phenylketonurie
Ahornsirupkrankheit (Leuzinose)
Mitochondriale Enzephalopathien

Infektionen (Meningitis, Enzephalitis)

Traumata

Degenerative Erkrankungen

Intrakranielle Blutungen

Medikamente (Theophyllin und anti-allergisch wirksame Histamin H₁-Antagonisten, wie z.B. Ketotifen)

1.3.2.1 Symptomatisches West-Syndrom

Mit 80% aller Fälle ist das symptomatische West-Syndrom bei weitem die häufigste ätiologische Untergruppe. Unterschiedlichste prä-, peri- und postnatale Ereignisse sind ursächlich. Diese reichen von Hypoxie, Infektionen, Traumata und intrakraniellen Hämorrhagien über kortikale Fehlbildungen, neurokutane Erkrankungen sowie genetische und chromosomale Abnormalitäten bis hin zu seltenen angeborenen Stoffwechselstörungen.

Prä-, peri- und postnatale zerebrale Ischämien sind mit 20-80% die häufigsten Ursachen für ein symptomatisches West-Syndrom, gefolgt von angeborenen Gehirnanomalien in einem Drittel der Fälle.

Die Hälfte aller Patienten mit tuberöser Sklerose leidet unter epileptischen Spasmen. Dies entspricht einem Anteil von 7-25% und ist bedeutsam, da diese Patienten ein deutlich besseres Ansprechen auf Vigabatrin zeigen.

Andere häufige Ursachen für epileptische Spasmen sind kortikale Entwicklungsfehlbildungen, im Speziellen das Aicardi-Syndrom, Agyrie, Pachygyrie, subkortikale laminare Heterotopie, Hemimegalenzephalie, fokale kortikale Dysplasie, bilaterale perisylvische Mikrogyrie, Porenzephalie und deren Varianten.

Chromosomale Abnormitäten sind häufige Ursachen für ein symptomatisches West-Syndrom. 3% der Kinder mit Down-Syndrom entwickeln epileptische Spasmen, wobei diese ein weitaus besseres Outcome, epileptische Anfälle betreffend, zu haben scheinen.

Kongenitale und erworbene Infektionen, unter ihnen virale (CMV, Rubella, Herpes Simplex Virus, Enterovirus, Adenovirus und Pertussis), bakterielle (Meningokokken und Pneumokokken), Protozoen (Toxoplasmose) und andere, können ebenfalls Ursache für epileptische Spasmen sein. Das Outcome der betroffenen Kinder ist sehr schlecht, Prävention und frühe Therapie der genannten Erkrankungen haben deshalb einen enorm hohen Stellenwert.

Angeborene Stoffwechselstörungen als Ursache für das West-Syndrom sind äußerst selten.

1.3.2.2 Wahrscheinlich symptomatisches (kryptogenes) West-Syndrom

Wahrscheinlich symptomatische oder kryptogene West-Syndrome machen 10-15% der Fälle aus. Per definitionem werden sie „als symptomatisch vermutet, die Ätiologie ist jedoch unbekannt, unauffällig oder verborgen für die zur Verfügung stehende Methodik.“⁶

Die Kriterien für kryptogene Fälle variieren, Haupteinschlusskriterium sind jedoch psychomotorische Defizite, die schon vor Ausbruch der Anfälle bestanden haben, bei Kindern mit ansonsten normaler Bildgebung sowie unauffälligen metabolischen und anderen relevanten Screeninguntersuchungen.

1.3.2.3 Kryptogenes versus symptomatisches West-Syndrom

Die Prävalenz von symptomatischem gegenüber kryptogenem West-Syndrom ist eine relevante Fragestellung.

In einer Reevaluierung von 140 Kindern mit epileptischen Spasmen wurden im Rahmen von CT- sowie MRT-Aufnahmen bei 42 (30%) symptomatische Ursachen detektiert. Mit Hilfe von PET-Scans konnten jedoch in 92 Fällen uni- oder multifokale Abnormitäten des Glucose-Stoffwechsels, hinweisend auf dysplastische Läsionen, nachgewiesen werden. Die Prävalenz des symptomatischen West-Syndroms konnte dadurch von 30% auf 95,7% erhöht werden und führt somit eindrucksvoll die Wertigkeit der diagnostischen technischen Möglichkeiten im Rahmen der Klassifikation von West-Syndrom vor Augen.²⁰

Diverse Studien zeigen in symptomatischen und kryptogenen Fällen verschieden hohen Konzentrationen von ACTH oder anderen hormonellen oder biochemischen Substanzen.^{21,22}

Weiterführende Untersuchungen sind jedoch notwendig, um den ätiologischen und pathophysiologischen Stellenwert dieser Ergebnisse zu klären.

1.3.2.4 Idiopathisches West Syndrom

Idiopathische West-Syndrome, gekennzeichnet durch normale Entwicklung des Kindes vor Krankheitsbeginn und mögliche erbliche Prädisposition, wie zum Beispiel Epilepsie in der Familienanamnese, Fieberkrämpfe oder genetische EEG-Muster, machen 5-30% der West-Syndrome aus. Im Vergleich zu den beiden anderen Untergruppen scheint ihre Prognose bezüglich epileptischer Anfälle sowie der psychomotorischen Entwicklung des Kindes wesentlich günstiger zu sein.

Die Hauptkriterien für die Diagnose des idiopathischen West-Syndroms sind: ^{23,24}

- normale Entwicklung vor, während und nach der Anfallsperiode; Erhaltung der Sehfunktion
- unauffällige funktionelle und strukturelle Bildgebung des Gehirns; keine anderen symptomatischen Ursachen
- symmetrische epileptische Spasmen und symmetrische Hypsarrhythmie im EEG

Folgende weitere Kriterien können vorhanden sein:

- Fieberkrämpfe oder andere idiopathische Epilepsieformen in der Familienanamnese
- genetische EEG-Merkmale, wie z.B. Fotosensibilität, spike-wave-Entladungen oder Rolando-Foci
- im EEG identifizierbare Grundaktivität sowie Schlafspindeln trotz Hypsarrhythmie
- Absenz von fokal-interiktalen slow wave-Abnormalitäten im EEG, selbst nach intravenöser Gabe von Diazepam
- Wiederauftreten von Hypsarrhythmie zwischen aufeinander folgenden Spasmen eines Clusters

Vigevano et al.²³ sowie Dulac et al.²⁴ konnten nachweisen, dass in allen von ihnen untersuchten Fällen von idiopathischem West-Syndrom, die die obigen

Einschlusskriterien erfüllten, die Spasmen endeten und die Entwicklung des Kindes nicht beeinträchtigt war.

1.3.2.5 Familiäres und X-chromosomal vererbtes West-Syndrom

Abgesehen von spezifischen genetischen Störungen, wie tuberöser Sklerose, oder einer Zwillingschwangerschaft, ist das familiäre Auftreten von epileptischen Spasmen mit 4-5% selten. Vermutet wird ein multifaktorielles Modell, basierend auf einer polygenen Determination für die Neigung zu epileptischen Spasmen, es sind jedoch zusätzlich Umweltfaktoren, wie zum Beispiel Anoxie, Geburtstraumen oder fieberhafte Infekte notwendig, um schlussendlich Anfälle auszulösen.²⁵

Einige Fälle von familiärem idiopathischem West-Syndrom sind beschrieben.²⁶

In wenigen Familien tritt das West-Syndrom X-chromosomal rezessiv vererbt auf und betrifft ausschließlich männliche Nachkommen von asymptomatischen Müttern. Das betroffene Gen auf dem X-Chromosom ist an der Stelle Xp21.3-Xp22 lokalisiert.^{27,28}

1.3.2.6 Schutzimpfungen und West-Syndrom

Der einst erhebliche Verdacht, Immunisierungen mit diversen Impfstoffen könnten epileptische Spasmen auslösen, konnte widerlegt werden. Es wird vermutet, dass eine Koinzidenz zwischen dem Gipfel des Erkrankungsbeginns bei infantilen Spasmen und dem Zeitschema des Impfmodells für Kinder besteht.

Im Falle der Schutzimpfung gegen Diphtherie/Tetanus/Pertussis existiert Evidenz gegen einen kausalen Zusammenhang zwischen der Immunisierung und dem Auftreten von epileptischen Spasmen.²⁹

1.3.2.7 Reversible Ursachen für epileptische Spasmen

Medikamente wie Theophyllin³⁰ oder anti-allergisch wirksame Histamin H₁-Antagonisten, insbesondere Ketotifen³¹, können epileptische Spasmen und Hypsarrhythmie induzieren, diese sind jedoch nach Absetzen der auslösenden Medikamente vollständig reversibel.

Wenn bereits andere Anfallsformen vor Beginn der epileptischen Spasmen aufgetreten sind, sollte ein VitaminB₆-Mangel als seltene Ursache überlegt und im Falle eines Nachweises mit einer Substitutionstherapie begonnen werden.¹⁰

1.3.3 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des West-Syndroms ist unbekannt, aber höchstwahrscheinlich multipel.

Folgende Hypothesen wurden aufgestellt:^{32,33}

- sehr frühe altersabhängige epileptische Enzephalopathie, in der die epileptiformen Abnormalitäten eine progressive Dysfunktion mitbewirken
- kortikale Hyperexzitabilität ist hinweisend für eine Überexpression oder exzessive Aktivierung von Glutamat- und insbesondere N-methyl-D-aspartat (NMDA)-Rezeptoren
- verminderte serotonerge Transmission
- Störungen der Hormone der Gehirn-NNR-Achse deuten darauf hin, dass erhöhte Spiegel von ACTH-Releasing-Hormon für epileptische Spasmen und die psychomotorische Verschlechterung der Patienten verantwortlich sein könnten
- Hirnstamm-Dysfunktion und Störung der kortikal-subkortikalen Interaktion
- immunologische Mechanismen

1.3.4 Klinische Manifestationen

Die definierende klinische Manifestation des West-Syndroms sind epileptische (klinische) Spasmen. Diese sind Cluster aus schlagartigen, kurzen (0,2-2 sek.), bilateralen tonischen Kontraktionen der axialen und Extremitätenmuskulatur. Die epileptischen Spasmen dauern länger als myoklonische Zuckungen, sind jedoch kürzer als tonische Anfälle. Sie können ausgedehnte Muskelgruppen involvieren oder betreffen bruchstückhaft die Nackenmuskulatur (Nicken des Kopfes), die abdominelle Muskulatur (Krümmung nach ventral) oder die Schultermuskulatur (kurzes „Schulterzucken“). Die Stärke der Kontraktionen ist üblicherweise heftig, kann jedoch auch schwächer oder sehr mild ausfallen.

Oft sind die Anfälle gefolgt von Bewegungslosigkeit und verminderter Ansprechbarkeit, die bis zu 90 Sekunden andauern können. In seltenen Fällen stellt diese Starre den gesamten Krampf an sich dar.

Die Spasmen gehen oft einher mit veränderter Atmung oder Atemstillstand (60%) und häufig enden sie mit einem Schrei; Änderungen der Herzfrequenz sind jedoch selten.

Jedes betroffene Kind zeigt verschiedene Krampfformen, da diese vor allem von der Körperhaltung abhängig sein dürften.

1.3.4.1 Flexor-Extensor-Spasmen

Flexor-Extensor-Spasmen kommen in der Hälfte der Fälle vor und sind somit die häufigste Form der epileptischen Spasmen. Sie vereinen eine blitzartige Kontraktion der Flexoren im Bereich des Nackens, der Arme und des Rumpfes mit einer Extension im Bereich der Beine.

1.3.4.2 Flexor-Spasmen, BNS-Krämpfe

In 40% der Fälle treten *Flexor-Spasmen* auf, die im deutschen Sprachgebrauch besser unter dem Namen *Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe* (BNS-Krämpfe) bekannt sind. Der Blitzkrampf ist durch eine sehr kurzdauernde Muskelzuckung charakterisiert. Dabei vollzieht der Körper in der Regel folgende rasche

Bewegungen: eine Flexion von Kopf und Rumpf, ein auseinander Breiten und Beugen der Arme und ein Anziehen der Beine. Dieser Anfall zeigt sich besonders deutlich in Rückenlage des Kindes. Wird das Erscheinungsbild des Anfalls von der Kopf- und Rumpfbeugung bestimmt und fehlen die Extremitätenbewegungen weitgehend, spricht man von einem Nickkrampf. Laufen die unter Blitzkrampf beschriebenen Bewegungen langsam ab und kommt es zu einem Zusammenführen der Arme vor dem Körper, nennt man ihn Salaam-Krampf.³⁴

1.3.4.3 Extensor-Spasmen

Extensor-Spasmen machen nur ein Fünftel der epileptischen Spasmen aus und manifestieren sich mit plötzlichem Rückwärtsschleudern des Kopfes, Hyperextension des Körpers sowie Extension und Abduktion der Extremitäten, ähnlich dem Moro-Reflex.

1.3.4.4 Symmetrie oder Asymmetrie?

Üblicherweise treten klinische Spasmen symmetrisch auf, in 1-30% der Fälle können jedoch lateralisierende Eigenschaften beobachtet werden. Ein Drehen des Kopfes oder der Blick in eine Richtung sowie das beständige heftigere Bewegen der Extremität einer Seite, im Vergleich zur anderen, deuten auf Asymmetrie hin.^{35,36,37}

Schielen oder nystagmische Bewegungen der Augen sind in 60% der Fälle zu beobachten und können isolierte iktale Symptome sein.

Es existiert keine ätiologische oder prognostische Signifikanz über Frequenz, Stärke oder bezüglich Flexions- oder Extensionsausprägung von epileptischen Spasmen. Asymmetrische, lateralisierte oder unilaterale Spasmen korrelieren jedoch in hohem Ausmaß mit kontralateralen Läsionen bei symptomatischem West-Syndrom.

1.3.4.5 Frequenz und Verlauf der Anfälle

Zu Beginn der Erkrankung bilden sich Spasmen in milder Form üblicherweise zwei- oder dreimal hintereinander. Das Vollbild entwickelt sich innerhalb von einigen Wochen, bis die Spasmen in typischer Weise in nur einem bis hin zu 30 Clustern pro Tag auftreten, mit 20-150 Attacken pro Cluster.

Die Intensität der Spasmen steigert sich gewöhnlich innerhalb eines Clusters, gegen Ende hin verlängern sich jedoch die Intervalle zwischen den Spasmen und die Stärke der Krämpfe nimmt ab. Häufig ist das Kind schlussendlich völlig erschöpft. Sehr selten treten Spasmen einzeln auf, ohne Bildung von Clustern (infantile Spasmen-„single-Spasm“-Variante, ISSV).¹⁰

Vorwiegend treten die Spasmen im Rahmen des Erwachens oder in wachem Zustand auf, seltener in der Non-REM-Schlafphase (3%) und nur in Ausnahmefällen in der REM-Schlafphase.^{38,39} Das Dämmerstadium kurz vor dem Einschlafen oder kurz nach dem Erwachen wirkt oft als prädisponierender Risikofaktor ähnlich wie plötzliche laute Geräusche und Berührungen. Dies gilt jedoch nicht für Photostimulation. Füttern kann ebenfalls Auslöser für BNS-Krämpfe sein.

1.3.4.6 Subtile Spasmen

Epileptische Spasmen können sich mit subtilen Bewegungen als sogenannte subtile Spasmen manifestieren, zum Beispiel in Form von Episoden von Gähnen, Grimassieren, isolierten Augenbewegungen, schnappender Atmung oder flüchtiger fokaler motorischer Aktivitäten.¹⁰

1.3.4.7 Andere Anfallsformen

Andere Anfallsarten, wie zum Beispiel fokale Anfälle mit lateralisiertem motorischen Verhalten, treten oft im Zusammenhang mit symptomatischen Fällen auf. Bei Kindern mit fokalen zerebralen Läsionen sind sekundäre epileptische

Spasmen, generiert durch vorangehende fokale Anfälle, oft assoziiert mit einem geringen Ansprechen auf ACTH.

Fallattacken können das erste Anzeichen für ein West-Syndrom mit spätem Beginn (late onset) sein.

1.3.4.8 Psychomotorischer Status vor dem erstmaligen Auftreten von Anfällen

Eine Entwicklungsverzögerung verschieden starken Ausmaßes geht in zwei Drittel der Fälle dem Beginn der Spasmen voraus. Die restlichen 33% der Kinder entwickeln sich bis zum Krankheitsbeginn normal. Eine Verschlechterung der psychomotorischen Entwicklung ist üblicherweise ab dem Auftreten von Anfällen zu bemerken und betrifft die Kontrolle über die Kopfhaltung, das Erreichen von Objekten sowie das Fixieren mit den Augen. Axiale Hypotonie, vermindertes Greifen mit den Händen und ein Mangel an Augenkontakt können eine signifikant schlechtere Prognose bedeuten.

1.3.5 Diagnostische Maßnahmen

Eine sorgfältige vollständige diagnostische Abklärung einschließlich einer neurologischen Untersuchung sowie der Beurteilung des Entwicklungszustandes sind unumgänglich zur Ermittlung einer spezifischen Ätiologie.

Mithilfe einer ophthalmologischen Untersuchung soll das Aicardi-Syndrom detektiert werden, eine Erkrankung, die nahezu ausschließlich Mädchen betrifft und mit infantilen Spasmen, einer Agenesie des Corpus Callosum sowie Chorioretinopathien einhergeht.^{40,41} Auch kongenitale Infektionen können mit Chorioretinitis assoziiert sein und retinale Tuberkel sind möglicherweise Ausdruck von tuberöser Sklerose.

Eine sorgfältige Untersuchung der Haut unter Anwendung ultraviolett Lichts hat großen Stellenwert, um hypopigmentierte Läsionen im Rahmen einer tuberösen Sklerose entdecken zu können.

Laboruntersuchungen von Elektrolyten und die Bewertung metabolischer Parameter sollten routinemäßig durchgeführt werden.

Infektionskrankheiten zeigen sich üblicherweise durch die ihnen eigene Klinik, eine Lumbalpunktion mit Untersuchung des Liquor cerebrospinalis kann jedoch in suspekten Fällen bei der Diagnosesicherung hilfreich sein.

Bei Kindern mit häufigem Erbrechen, Lethargie, Gedeihstörungen sowie auffallenden eigenartigen Gerüchen und unerklärlichen neurologischen Auffälligkeiten sollten Urin und Serum auf Aminosäuren untersucht werden. Weitere zu kontrollierende Parameter sind Serum-Ammoniak, organische Säuren, Laktat, Pyruvat sowie Leberfunktionsparameter. In vielen Zentren werden diese neurometabolischen Tests routinemäßig durchgeführt, wenn nicht eine alternative Ursache für die infantilen Spasmen bekannt ist.

Chromosomenanalysen können in Fällen von ungeklärtem West-Syndrom zur Exploration einer spezifischen Diagnose führen.

Generell sind CT- sowie MR-Untersuchungen bei jedem Kind mit BNS-Krämpfen indiziert, wobei letztere bei der Detektion von Dysgenese-Arealen und neuronalen Migrationsstörungen computertomografischen Aufnahmen überlegen sind.^{42,43} Es können zum Beispiel kraniale Kalzifikationen, hinweisend auf tuberöse Sklerose oder eine kongenitale Infektion, Gehirnanomalien wie Porencephalie oder Hydranencephalie sowie eine Corpus-Callosum-Agenesie nachgewiesen werden. PET-Scans des zerebralen Glukose-Stoffwechsels sind hochsensitiv im Aufspüren von fokalen kortikalen Läsionen, selbst bei unauffälligen vorangegangenen CT- und MR-Untersuchungen. Ein bilateraler Hypometabolismus der Temporallappen, auch ohne pathologische MR- bzw. CT-Aufnahmen, ist ein ungünstiges prognostisches Zeichen.⁴⁴

Die häufigste Anomalie ist eine diffuse zerebrale Atrophie. Weil auch die Therapie mit Steroiden zu Hirnatrophie führen kann, sollte dieser eine Bildgebung des

Gehirns vorausgehen.^{45,46} Zusätzlich sollten unter ACTH-Therapie laufende Kontrollen von Elektrolyten, Calcium, Phosphat, Glukose sowie Urin-Untersuchungen durchgeführt werden.

Aufgrund der Tatsache, dass eine längerfristige Therapie mit ACTH zu einer Reaktivierung einer CMV-Virusinfektion führen kann, wird vor Beginn einer Steroid-Therapie für alle Kinder eine Titer-Bestimmung empfohlen.⁴⁷

1.3.6 Elektroenzephalografie (EEG)²

1.3.6.1 Interiktale EEG-Muster^{48,49,50,51,52}

Hypsarrhythmie ist das kennzeichnende interiktale EEG-Muster im Rahmen des West-Syndroms und tritt in zwei Dritteln der Fälle auf. Es ist charakterisiert durch Anarchie, einer chaotischen Mischung von starker abnormer, arrhythmischer und asynchroner biologischer Gehirnaktivität mit langsamen Wellen und sharp-Waves, multi-fokalen Spikes und Polyspikes (Abbildungen 4 und 5). Amplituden und Topografie variieren in asynchroner Weise zwischen den beiden Hemisphären.⁵³ Es existieren keine erkennbaren normalen Rhythmen, die Hintergrundaktivität ist völlig desorganisiert und chaotisch.

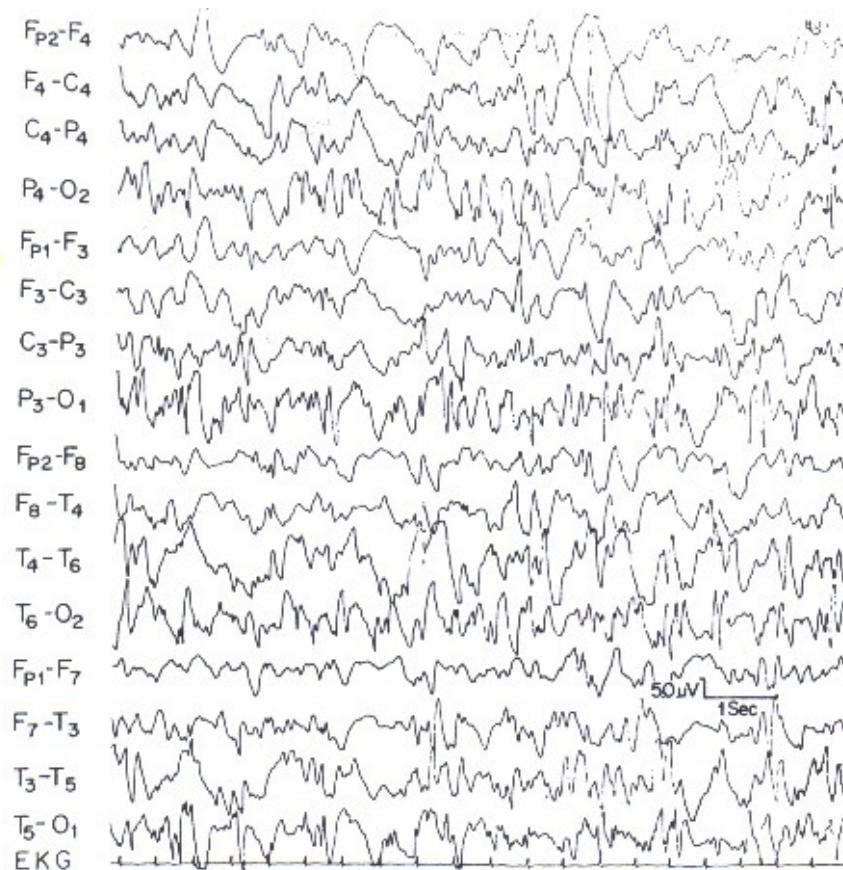


Abb. 4. Beispiel für ein EEG mit Hypsarrhythmie bei einem 4 Monate alten Jungen mit tuberöser Sklerose und ISS.⁵⁴

REM-Schlaf bewirkt eine relative EEG-Normalisierung, die sich durch merkliche Abnahme oder komplettes Verschwinden des Hypsarrhythmie-Musters bemerkbar macht.^{55,56}

In Non-REM-Schlafphasen wird das Hypsarrhythmie-Muster fragmentiert und entwickelt diskontinuierliche repetitive hochamplitudige Spikes bzw. Polyspikes sowie langsame Wellen mit höherer Synchronie als im Wachzustand. Diese sind getrennt durch niedrigamplitudige EEG-Aktivität, welche Schlafspindeln enthalten kann. Generell sind infantile Spasmen assoziiert mit einer Verringerung der totalen Schlafzeit und des Anteils an REM-Schlaf.⁵⁷

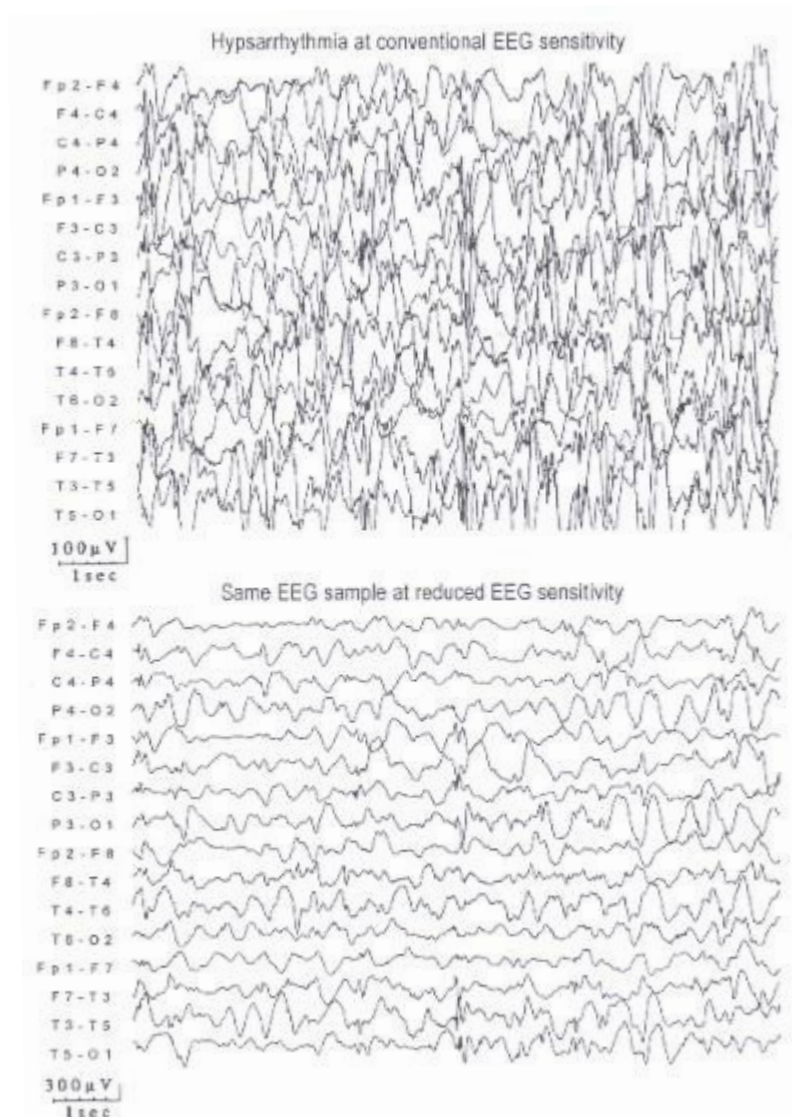


Abb. 5. Typisches Hypsarrhythmie-Muster mit konventioneller (oben) und reduzierter (unten) EEG-Empfindlichkeit¹⁹

Asymmetrische oder andere Muster einer modifizierten oder atypischen Hypsarrhythmie treten in einem Drittel der Fälle auf. Beispiele für modifizierte HA sind: Muster mit interhemisphärischer Synchronie, Episoden der Abschwächung, sowie Muster mit einem beständigen Fokus abnormaler Aktivität (Abbildung 6). Ihr Auftreten ist abhängig vom Stadium des West-Syndroms, in dem das EEG durchgeführt wurde, und wird möglicherweise beeinflusst durch medikamentöse Therapie.¹⁰

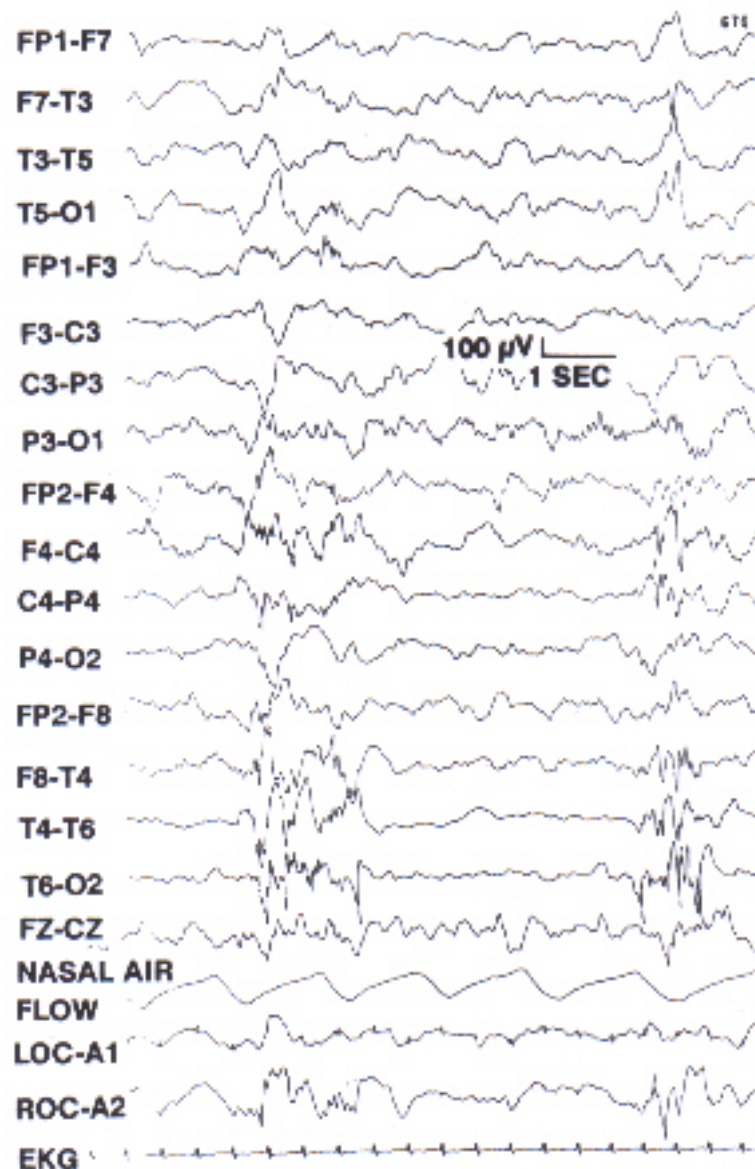


Abb. 6. EEG eines 14 Wochen alten Jungen mit infantilen Spasmen und unauffälliger MRI-Bildgebung. Das interiktale EEG zeigt ein Burst-Suppression-Muster über der rechten Hemisphäre. Der Patient litt unter partiellen Anfällen, charakterisiert durch eine Ansammlung von sharp-Waves über der rechten temporo-parietal-Region, die sich in weiterer Folge zu einem Cluster von Flexor-Spasmen entwickelten. ⁵⁴

Hypsarrhythmie und modifizierte HA-Muster sind die häufigsten EEG-Veränderungen und äußerst charakteristisch für infantile Spasmen, sie treten jedoch nicht zwingend in allen Fällen auf.^{58,59} Bei manchen Patienten, die bei Krankheitsbeginn keine Hypsarrhythmie im EEG zeigen, entwickelt sich das Muster erst im Laufe der Erkrankung.

Bestimmte interiktale EEG-Muster können zur Klärung einer ätiologischen Diagnose beitragen. Symmetrische Hypsarrhythmie ist höchstwahrscheinlich im Rahmen idiopathischer und kryptogener Fälle zu finden. Asymmetrische unilaterale HA ist fast immer ein Zeichen für ipsilaterale zerebrale Läsionen. Fokale Slow-Waves sind hinweisend für lokalisierte strukturelle Läsionen und können mit partiellen Anfällen einhergehen.^{48,55} Diese können dem Cluster von BNS-Krämpfen vorausgehen, sie begleiten oder ihnen nachfolgen.^{17,60,64} Die Abbildungen 7.A-7.C zeigen einen partiellen Anfall während eines Clusters von Spasmen bei einem symptomatischen Patienten.

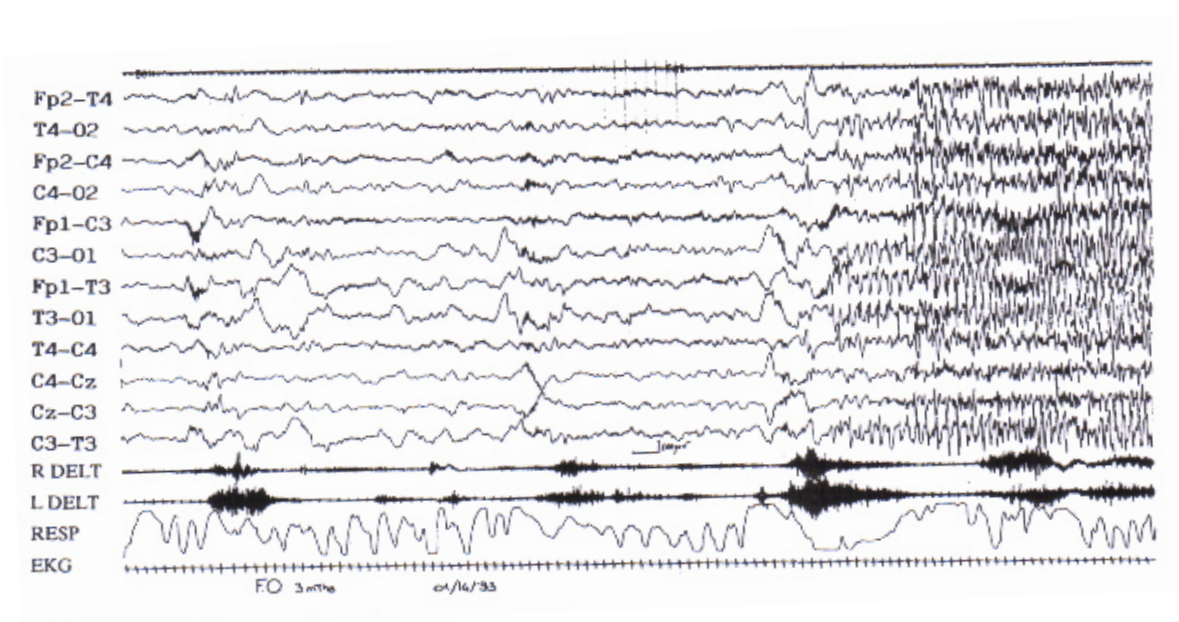


Abb. 7 A. Das EEG zeigt den Beginn eines partiellen Anfalls im Bereich der linken Hemisphäre während eines Clusters von epileptischen Spasmen bei einem symptomatischen Patienten.²

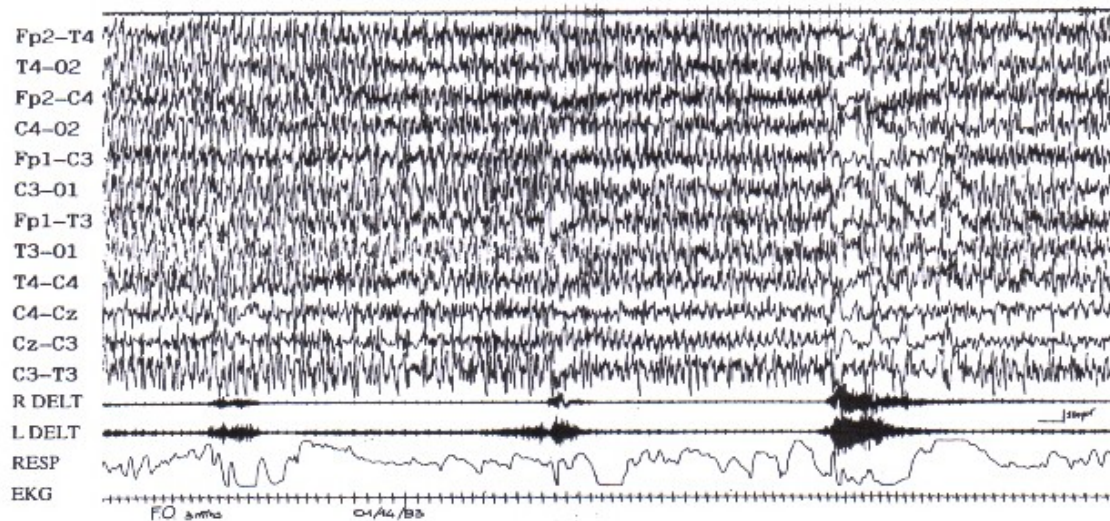


Abb. 7 B. Der Anfall involviert beide Hemisphären und ist charakterisiert durch psychomotorischen Arrest. Dennoch persistieren die BNS-Krämpfe.²

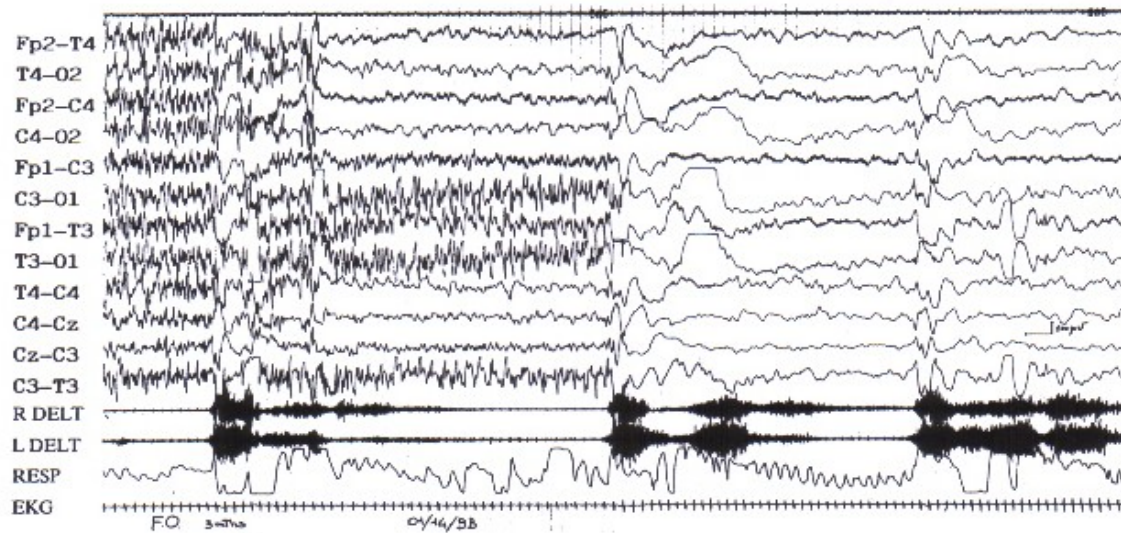


Abb. 7 C. Der partielle Anfall endet, ohne den Cluster von epileptischen Spasmen zu unterbrechen.²

Lissenzephalie und Aicardi-Syndrom zeigen relativ spezifische EEG-Muster mit häufiger Burst-Suppression-Aktivität. West-Syndrom aufgrund von tuberöser Sklerose tritt selten mit typischer HA in Erscheinung, wohingegen Spike-Foci mit sekundärer bilateraler Synchronie während des Schlafes bei diesem Krankheitsbild häufig zu finden sind.

1.3.6.2 Iktale EEG-Muster

Das iktale EEG ist äußerst variabel mit zumindest 11 unterschiedlichen Typen und dauert von 0,5 s bis 2 min (Abbildung 8). Das häufigste und für infantile Spasmen charakteristische Muster, das in 72% der Fälle auftritt, ist kurz (1-5 s) und zeichnet sich aus durch:

- generalisierte langsame Welle mit hoher Amplitude
- episodische schnelle Aktivität mit niedriger Amplitude
- diffuse Abschwächung der elektrischen EEG-Aktivität (*electrodecremental ictal EEG pattern*)



Abb. 8. Beispiel für einen Cluster von Spasmen bei einem symptomatischen Patienten. Beachtenswert ist das Verschwinden des Hypsarrhythmie-Musters zwischen den Krämpfen.²

1.3.6.3 Altersabhängige Entwicklung des Hypsarrhythmie-Musters

Die chaotische Natur des Hypsarrhythmie-Musters im Rahmen des West-Syndroms wird mit dem Alter zunehmend organisiert, fragmentiert und verschwindet schließlich gänzlich. Im Alter von 2 bis 4 Jahren macht es häufig generalisierten slow-Spike-Wave-Mustern Platz, wie sie für das Lennox-Gastaut-Syndrom typisch sind. Zuerst erscheinen multifokale eigenständige Spike-EEG-Muster, gefolgt von generalisierten Spike-Entladungen, aus denen sich schließlich die charakteristischen langsamen generalisierten Spike-Wave-Entladungen (GSWD) entwickeln.⁶¹

Obwohl Hypsarrhythmie primär mit infantilen Spasmen assoziiert ist, sind ähnliche EEG-Veränderungen manchmal auch im Rahmen anderer Krankheitsbilder zu finden.^{62,63,64}

1.3.7 Differenzialdiagnosen

Anhand der einzigartigen charakteristischen Eigenschaften der klinischen Spasmen und ihres serienmäßigen Auftretens in Clustern sollte das West-Syndrom unschwer zu diagnostizieren sein. Unglücklicherweise hat der Pädiater oder praktische Arzt jedoch selten die Gelegenheit, die epileptischen Anfälle mit eigenen Augen sehen zu können. Er ist in der klinischen Beurteilung der Spasmen von den Beobachtungen der Eltern abhängig, wodurch das Risiko von Fehldiagnosen nicht unerheblich ist. Diese reichen von übertriebenen Schreckreaktionen und kolikartigen, abdominellen Schmerzen über nicht-epileptische episodische Störungen bis hin zu gastro-ösophagealem Reflux.⁶⁵ Der Einsatz von zuhause erstellten Videoaufnahmen der Kinder hat sich bei dieser Problematik als hilfreich erwiesen und verkürzt in vielen Fällen die Zeitdauer bis zur Diagnosestellung.

In Fällen, in denen die klinische Beschreibung atypisch ist, und die Anfälle zum Beispiel nicht in Clustern auftreten oder nur flüchtige atypische Bewegungen oder Augenblicke der Bewegungslosigkeit geschildert werden, ist die Durchführung eines EEGs am zielführendsten, da in beinahe allen Fällen abnormalen EEG-Veränderungen auffindbar sind.²

Benigne Myoklonie des frühen Kindesalters (benigne nicht-epileptische infantile Spasmen)^{66,67,68} ist keine epileptische Erkrankung, kann jedoch aufgrund des gleichen Alters bei Erkrankungsbeginn und ähnlicher Spasmen zu diagnostischen Schwierigkeiten führen. Ein unauffälliges EEG ist differenzialdiagnostisch ausschlaggebend.

Benigner neonataler Schlaf-Myoklonus,^{69,70,71} eine andere Epilepsie-Form, kann ebenfalls mit dem West-Syndrom verwechselt werden, obwohl myoklonische Zuckungen und nicht Spasmen das Hauptsymptom darstellen. Diese treten ausschließlich während des Schlafs auf und das EEG dieser Patienten ist unauffällig.

Das *Sandifer Syndrom* ist gekennzeichnet durch gastro-ösophagealen Reflux, Torticollis, Torsionsbewegungen von Kopf und Rumpf sowie eine abnormale dystone Körperhaltung. Der charakteristische Opisthotonus kann möglicherweise mit epileptischen Spasmen verwechselt werden, tritt jedoch hauptsächlich im Rahmen von Nahrungszufuhr auf. Die betroffenen Kinder fallen oft durch wiederholtes Erbrechen, Gedeihstörung und respiratorische Symptome auf. Häufig ist eine Hiatushernie nachweisbar. Im EEG sind keine Veränderungen erkennbar und mit Hilfe eines Barium-Schluckakt-Röntgens, einer Ösophagoskopie oder einer ösophagealen pH-Messung kann der gastro-ösophageale Reflux nachgewiesen werden.

Aufgrund der einzigartigen Charakteristik der klinischen Spasmen, die sich deutlich von myoklonischen Zuckungen und tonischen Anfällen unterscheiden, kann das West-Syndrom leicht von anderen benignen oder schweren Formen epileptischer Erkrankungen dieser Altersgruppe abgegrenzt werden. Abbildung 9 zeigt die unterschiedlichen EEG-Aufzeichnungen dieser differenzialdiagnostisch wichtigen Anfallsarten.

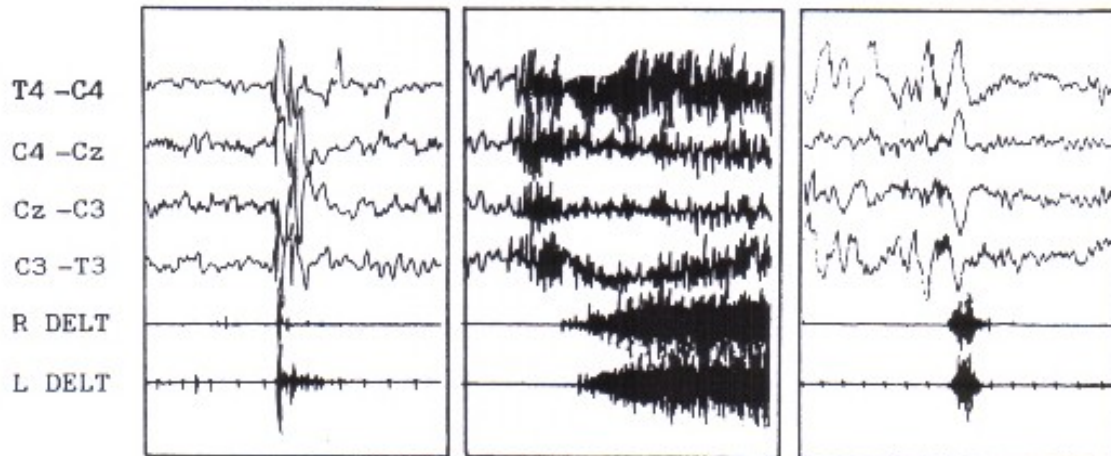


Abb. 9. EEG-Aufnahmen einer myoklonischen Zuckung, eines tonischen Anfalls und eines epileptischen Spasmus (von links nach rechts). Die Dauer des BNS-Krampfes liegt zwischen jener des myoklonischen und tonischen Anfalls.²

1.3.8 Prognose

Das West-Syndrom ist eine schwerwiegende epileptische Enzephalopathie. Die folgenden Ergebnisse geben einen Überblick über die allgemeine Prognose, ungeachtet der Erkrankungsursache.^{72,73,74,75,76,77}

- Die Mortalität in westlichen Ländern ist durch die verbesserte medizinische Betreuung auf durchschnittlich 5% gefallen. Todesfälle treten in symptomatischen Fällen im Rahmen von zugrundeliegenden Erkrankungen sowie in Verbindung mit der Therapie mit ACTH und Kortikosteroiden auf. Die Spasmen selbst sind selten ursächlich.
- In ungefähr 60% der Fälle entwickeln sich andere, üblicherweise therapieresistente Anfallsformen. Das Lennox-Gastaut-Syndrom und komplex-fokale-Anfälle sind am häufigsten zu finden.

- Die Hälfte der Patienten hat dauerhafte motorische Schwächen und zwei Drittel zeigen schwere kognitive und psychische Beeinträchtigungen.^{77,78,79,80} Bei ansonsten unauffälligen Patienten mit vorangegangenen West-Syndrom in der Anamnese sind oftmals autistisches Verhalten, hyperkinetische Syndrome und psychiatrische Störungen nachweisbar.
- In durchschnittlich nur 5-12% der Fälle kommt es zu einer normalen mentalen und motorischen Entwicklung der Kinder.

Tabelle 4 gibt Aufschluss über dauerhafte Funktionsstörungen nach West-Syndrom.

Die Prognose des West-Syndroms ist fast ausschließlich abhängig von Schwere und Art der ursächlichen Faktoren. Die epileptischen Spasmen selbst oder die Ansprechrate auf Therapie scheinen keine prognostische Signifikanz zu besitzen. Konsens besteht über die eindeutig vorteilhaftere Prognose von idiopathischem und kryptogenem West-Syndrom im Vergleich zu symptomatischen Fällen. Im Rahmen der ersteren erreichen 15-30% der Kinder eine normale Entwicklung. Optimistischer ist die Sichtweise, dass in allen Fällen, in denen die strengen Einschlusskriterien für idiopathisches West-Syndrom erfüllt sind, die Anfälle im Laufe der Zeit sistieren und eine völlig normale Entwicklung erreicht werden kann.^{23,24}

Autoren	Anzahl der Patienten	Epilepsie (%)	Intelligenz normal (%)	Intelligenz vermindert (%)	Neurologische Auffälligkeiten (%)	Tod (%)
Jeavons et al. ⁸¹	150	55	21	79	47	22
Seki et al. ⁸²	25	44	16	84	–	–
Kurokawa et al. ⁸³	205	43	15	85	–	–
Matsumoto et al. ⁸⁴	104	56	22	78	56	16
Bellman ⁵⁸	267	26	30	70	29	6
Lombroso ⁸⁵	286	31	–	–	32	11

Tabelle 4. Outcome nach West-Syndrom

Spontanremissionen bei unbehandelten Patienten sind häufig. Laut Hrachovy⁸⁶ beträgt die kumulative Remissionsrate bis zum Alter von 12 Monaten 25%. In 9% der untersuchten Fälle kam es zu einer normalen oder nur leicht beeinträchtigten Entwicklung, während in allen anderen Fällen unterschiedliche Retardierungsausmaße feststellbar waren.

2 Material und Methoden

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist, eine umfassende Übersicht über die aktuelle Datenlage im Bezug auf Therapiemöglichkeiten im Rahmen von infantilen Spasmen zu liefern. Die verschiedenen pharmakologischen Wirkstoffe sowie alternative Behandlungsmöglichkeiten sollen unter dem Aspekt aktueller Studien betrachtet und miteinander verglichen werden.

Die Literatursuche zum Thema „infantile Spasmen“ wurde mit Hilfe der Datenbanken *Medline* und *PubMed* durchgeführt. Bücher waren aufgrund der geringen Inzidenz der Erkrankung spärlich verfügbar und dienten lediglich der Erlangung eines ersten Überblicks über das Thema. Anhand mehrerer systematischer Reviews erfolgte die weitere Suche nach potenziell wichtigen Publikationen aus dem Zeitraum 1950 bis 2009. Hauptaugenmerk lag auf randomisierten kontrollierten Studien sowie Multicenter-Studien und groß angelegten Expertenbefragungen.

Bereits nach kurzer Zeit stellte sich heraus, dass aufgrund der schwierigen Durchführbarkeit von Studien mit Kindern im betreffenden Alter nur wenige gut-designte und -durchgeführte RCTs vorhanden waren und somit auch andere Studienarten, mit Berücksichtigung der jeweiligen statistischen Aussagekraft, verwendet werden mussten.

3 Ergebnisse – Therapie des West-Syndroms

Seit der Erstbeschreibung von infantilen Spasmen durch Dr. West im Jahre 1981 wurden im Rahmen der medikamentösen Behandlung der epileptischen Anfälle mehr als 30 verschiedene Wirkstoffe getestet und deren Wirksamkeit in der Literatur beschrieben. Aufgrund der geringen Inzidenz der Erkrankung und dem überaus hartnäckigen Charakter der epileptischen Spasmen stellt die Therapie des West-Syndroms jedoch noch immer eine außerordentliche Herausforderung dar. Im Folgenden sollen die verschiedenen Therapieoptionen dargestellt und im Licht entsprechender Studienergebnisse sowie Expertenbefragungen betrachtet und miteinander verglichen werden.

3.1 *Medikamentöse Therapie*

3.1.1 Hormonelle Therapie

Bereits seit 1958 wird die hormonelle Therapie mit ACTH bzw. oralen Kortikoiden als eine vielversprechende Waffe im Kampf gegen infantile Spasmen angesehen.⁸⁷ Trotz vieler prospektiver wie auch retrospektiver Studien herrscht jedoch noch immer Uneinigkeit bezüglich Dosierung, Dauer und relativer Wirksamkeit der Therapie.

3.1.1.1 ACTH

ACTH soll eine Reduktion der neuronalen Exzitabilität durch mehrere verschiedene Wirkmechanismen erreichen: zum einen erhöht es die Ausschüttung von Steroiden in der Nebenniere, zum anderen besitzt es eine direkte, steroid-

unabhängige Wirkung auf Melanokortin2-Rezeptoren (MC2R, ACTH-Rezeptoren) im Bereich der Nebennierenrinde. Die Kombination dieser beiden Mechanismen erklärt vermutlich den starken, unzweifelhaften Effekt von ACTH im Rahmen der Therapie des West-Syndroms.⁸⁸ Zusätzlich wird die Suppression von Corticotropin-Releasinghormon (CRH), einem exzitatorischen Neuropeptid, durch ACTH bzw. Steroide als weiterer möglicher Wirkmechanismus diskutiert.⁸⁹ Die definitiven Wirkweisen von ACTH und Prednison bzw. Prednisolon unterliegen trotz der angenommenen Mechanismen weiterhin beträchtlichen Diskussionen, ebenso wie ihr Langzeiteffekt auf die Entwicklung des Gehirns.⁹⁰

Es existieren zwei unterschiedliche Vorgehensweisen im Bezug auf Dosierung und Dauer der Behandlung:⁹¹

- *Niedrige Dosis* (5-40 Einheiten/Tag), *kurze Therapiedauer* (1-6 Wochen).
Dieses Therapieschema beruht auf dem Ansatz, dass das Ansprechen auf ACTH ein „alles-oder-nichts“-Prinzip darstellt. Die Effizienz niedriger Dosen ist gleich groß wie bei hohen Dosierungen und die Therapie kann abgesetzt werden, sobald Spasmen und Hypsarrhythmie verschwunden sind. Ein Drittel der Patienten erleidet einen Rückfall, profitiert jedoch von einer neuerlichen Therapie.
- *Hohe Dosis* (40-150 Einheiten/Tag), *lange Therapiedauer* (3-6 Monate).
Gerechtfertigt wird der Therapieansatz durch die Annahme, dass durch dieses Vorgehen bessere Langzeit-Resultate erreicht und Rückfälle vermieden werden können. Die Überlegenheit gegenüber oralen Kortikosteroiden ist bestätigt.

In Anbetracht von Widersprüchen im Rahmen gewonnener Resultate, besteht möglicherweise kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapieansätzen.^{92,93}

Der 2004 erschienene Bericht der *American Academy of Neurology* und der *Child Neurology Society*⁹⁴ beinhaltet 14 Studien über die Verwendung von ACTH in der Therapie des West-Syndroms. Eine Studie der Klasse I⁹¹ (siehe Tabelle 6 und 7, Anhang, Seite 64 und 65), eine Studie der Klasse II⁹⁵ sowie fünf prospektive Klasse III-Studien zeigten, dass ACTH vermutlich effektiv ist, in der Kurzzeit-Therapie von infantilen Spasmen und in der Besserung des Hypsarrhythmie-

Musters im EEG. Die Dauer bis zum Ansprechen der Therapie beträgt üblicherweise bis zu zwei Wochen, und in einigen Studien wurde ein „alles-oder-nichts“-Prinzip der Therapieantwort beobachtet.^{93,95} ACTH zeigte sich des Weiteren deutlich effektiver in der Reduktion epileptischer Spasmen als orale Glukokortikoide. Die Datenlage ist jedoch unzureichend, um eine optimale Dosierung oder Dauer der Therapie festlegen zu können.

Mit ACTH assoziierte Nebenwirkungen wurden in den genannten Studien häufig beobachtet und beinhalteten Hypertonie, Erregbarkeit, Infektionen, reversible cerebrale Substanzminderung sowie einige wenige Todesfälle infolge von Sepsis. Eine Mortalität von 5% dürfte im Zusammenhang mit hochdosiertem ACTH stehen.¹⁹

3.1.1.2 Orale Glukokortikoide

Prednison und, zu einem geringeren Grad, Hydrokortison gelangen seltener zur Anwendung als ACTH. Die empfohlenen Dosierungen schwanken stark zwischen 2-10mg/kg/Tag für Prednison und 5-20mg/kg/Tag für Hydrokortison. Die Dauer variiert ebenfalls von 2-4 Wochen bis hin zu 3-6 Monaten. Kortikosteroide scheinen gleich effizient zu sein wie niedrig dosiertes ACTH⁹⁵, gegenüber höheren Dosen ist es jedoch deutlich unterlegen.^{91,96}

3.1.2 Vigabatrin

Vigabatrin ist ein strukturelles Analogon der γ -Amino-Buttersäure (GABA), einem inhibitorischen Neurotransmitter des Gehirns. Es wirkt als irreversibler Inhibitor der GABA-Transaminase und erhöht somit die zerebralen GABA-Spiegel.⁹⁷

Als relativ neue Alternative zu hormonellen Wirkstoffen in der Behandlung des West-Syndroms ist die Effektivität von Vigabatrin dennoch bereits in zahlreichen offenen und kontrollierten Studien nachgewiesen.^{94,96,98,99,100,101} Die Resultate können folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Ein Sistieren oder eine Besserung der Spasmen und das Verschwinden des Hypsarrhythmie-Musters im EEG treten innerhalb von Tagen nach Initiieren einer Vigabatrin-Therapie auf, bei einer mittleren Dosis von 100mg/kg/Tag in 50-70% der Fälle.
- Der vorteilhafte Effekt von Vigabatrin tritt schnell ein, üblicherweise um den vierten Tag der Therapie, wobei die Spannweite 1-14 Tage beträgt.
- EEG-Anomalien und Hypsarrhythmie persistieren in 10-20% der Patienten, die Anfallsfreiheit erlangen. Diese Kinder sind möglicherweise stärker gefährdet, sich in weiterer Folge psychomotorisch zu verschlechtern.
- Vigabatrin ist eindeutig effektiver in der Behandlung von epileptischen Spasmen bei tuberöser Sklerose als hormonelle Therapiemethoden. In ungefähr 90% der Fälle kann unter Vigabatrin Anfallsfreiheit erlangt werden.
- Der vorteilhafte Effekt von Vigabatrin ist trotz Weiterführung der Therapie manchmal nur temporär. Rückfälle oder die Entwicklung anderer Anfallstypen treten bei ungefähr der Hälfte der Patienten auf, die ursprünglich von der Therapie profitieren konnten.
- Im Vergleich mit ACTH ist Vigabatrin geringfügig weniger effektiv, die vorteilhafte Wirkung tritt jedoch schneller ein, und die Gefahr von akuten Nebenwirkungen ist deutlich geringer (10-20%).
- Vigabatrin wirkt bei manchen Kindern, deren Spasmen durch ACTH oder Steroide nicht beeinflussbar waren, und umgekehrt.
- Wie auch für Steroide und ACTH existiert für Vigabatrin keine Evidenz, dass es die Langzeitprognose, betreffend die psychomotorische Entwicklung der Kinder, verbessern würde.
- In vergleichenden Studien war die Inzidenz von Nebeneffekten für Vigabatrin statistisch niedriger als für Steroide. Am häufigsten wurden leichte neuropsychologische Effekte verzeichnet.

Als wesentlichste Nebenwirkung im Zusammenhang mit Vigabatrin gilt die Entwicklung von konzentrischen Gesichtsfeld-Defekten, die bei Erwachsenen in 10-40% der Fälle im Rahmen von unkontrollierten Fallserien berichtet wurden.¹⁰² Seit einiger Zeit gibt es Berichte über ähnliche Nebenwirkungen ebenfalls bei Kindern.^{103,104} Die Inzidenz von Gesichtsfeld-Defekten unter Vigabatrin-Therapie

bei Kindern, jünger als ein Jahr, ist jedoch gegenwärtig unbekannt. Es existiert zweifelsohne alarmierende Evidenz darüber, dass die beobachteten Anomalien im Elektroretinogramm bei Kindern in kausalem Zusammenhang mit Vigabatrin stehen.¹⁰⁵ An weiteren Nebenwirkungen wurden in Studien Sedierung, Erregbarkeit, Schlafstörungen sowie Hypotonie beobachtet.⁹⁴

3.1.3 Andere Wirkstoffe

3.1.3.1 Valproinsäure (Valproat)

Die antiepileptische Wirkung von Valproinsäure ist zurückzuführen auf die Stimulation des GABAergen Inhibitorsystems auf kortikalem und subkortikalem Niveau sowie einer Verminderung der neuronalen Erregung durch Blockade von spannungsabhängigen Natrium-Kanälen.⁹⁷

Im Bericht der *American Academy of Neurology* und der *Child Neurology Society*⁹⁴ werden zwei Klasse IV-Studien zur Therapie mit Valproinsäure betrachtet, wobei beide unkontrollierte prospektive open-label-Studien darstellen. Die verwendete Valproat-Dosis variiert von 25 bis 100 mg/kg/Tag. Eine Studie berichtet von Anfallsfreiheit in 73% und Normalisierung des EEG in 91% von 22 Kindern nach sechs Monaten Follow-Up.¹⁰⁶ Die Zeit bis zum Ansprechen von Valproat betrug in der Mehrheit der Patienten durchschnittlich 2 Wochen, es kam jedoch in 23% zu einem Rückfall. In einem Drittel der Fälle entwickelte sich eine Thrombozytopenie, bei vier Kindern musste die Therapie mit Valproinsäure aufgrund der Schwere der Nebenwirkung unterbrochen werden. Die zweite Studie berichtet von Anfallsfreiheit in 72% der Kinder nach drei Monaten Follow-Up.¹⁰⁷ 40-70% der Kinder, bei denen ACTH keine Verbesserung der Symptomatik bringt, zeigen dennoch ein Ansprechen auf Valproat.¹⁰⁸

Häufige Nebenwirkungen von Valproinsäure stellen Gewichtszunahme, Nausea, Erbrechen, Haarverlust, Neigung zur Entwicklung von Hämatomen sowie Tremor dar. Seltener treten Agranulozytose, Stevens-Johnson-Syndrom, aplastische Anämie, Leberinsuffizienz, Pankreatitis und Dermatitis auf.^{97,109}

3.1.3.2 Nitrazepam

Der Wirkmechanismus von Nitrazepam, einem Arzneistoff aus der Gruppe der Benzodiazepine, beruht vermutlich auf der Modifikation der Sensibilität von GABA-Rezeptoren.¹¹⁰

In zwei retrospektiven Fallserien variiert die eingesetzte Nitrazepam-Dosis von 0,5 bis 3,5 mg/kg/Tag. Anfallsfreiheit wurde in 30% (3 von 10 Fällen)¹¹¹ bzw. 54% (13 von 24 Fällen)¹¹² erreicht. Völzke et al.¹¹² berichten zusätzlich von einer Normalisierung des EEGs in 46% (11 von 24 Fällen) sowie von 15% Rückfällen (2 von 13 Fällen). In der akuten Beherrschung von epileptischen Spasmen zeigt sich Nitrazepam als gleich wirkungsvoll wie ACTH, sein Effekt auf die Langzeit-Prognose wurde jedoch noch nicht untersucht.¹⁰⁸

Nitrazepam ist assoziiert mit Hypersalivation, Schluckstörungen und in weiterer Folge mit der Entwicklung von Aspirationspneumonien. Exzessive Sedierung ist durch die Anwendung von Nitrazepam möglich, und auch einige Todesfälle sind berichtet.^{113,114}

3.1.3.3 Vitamin B₆ (Pyridoxin)

Vitamin B₆ ist ein Coenzym der Glutaminsäure-Decarboxylase, die für die Decarboxylierung von Glutaminsäure zu GABA verantwortlich ist.¹¹⁵ Niedrige GABA-Spiegel im Liquor cerebrospinalis von Kindern mit West-Syndrom wurden nachgewiesen.¹¹⁶

Pyridoxin gilt als Therapie der Wahl für Kinder mit infantilen Spasmen in Japan^{117,118}, es existieren jedoch keine randomisierten kontrollierten Studien zu diesem Medikament. Im Bericht der *American Academy of Neurology*⁹⁴ werden zwei unkontrollierte prospektive open-label-Studien der Klasse IV analysiert.^{119,120} Die Ansprechrate variiert in diesen Studien von 13% bis 29%.

Es existiert keine Evidenz darüber, dass die Ansprechrate von infantilen Spasmen unter Vitamin B₆-Therapie die spontane Remissionsrate, die aufgrund von natürlichen Krankheitsverläufen abgeschätzt werden kann, übertreffen würde.^{94,96}

In seltenen Fällen ist jedoch eine Vitamin B₆-Defizienz selbst für die Entwicklung von infantilen Spasmen verantwortlich.¹²¹ Die betroffenen Kinder leiden unter

besonders hartnäckigen, nicht durch AEDs beeinflussbaren Anfällen. Aus diesem Grund ist es in vielen Zentren üblich, in Fällen, in denen die Ätiologie des West-Syndroms nicht definitiv geklärt werden kann, eine initiale intravenöse Infusion von 100-200mg Pyridoxin unter EEG-Monitoring zu verabreichen. Bei Kindern mit Vitamin B₆-Mangel zeigt sich eine Besserung der Symptomatik innerhalb von Minuten, es muss jedoch nicht zwangsläufig zu einer Normalisierung des EEGs kommen. Zusätzlich birgt die intravenöse Verabreichung von Vitamin B₆ die Gefahr eines Atemstillstands und bedarf daher einer äußerst sorgfältigen klinischen Überwachung. Die Gabe von oralem Vitamin B₆ ist jedoch mit einer verzögerten Ansprechzeit von einigen Tagen verbunden und diagnostische Tests sind aus diesem Grund äußerst schwer durchführbar.¹⁰ Dennoch propagieren einige Autoren die initiale Gabe von oralem Pyridoxin in Dosen von 150-300mg/Tag für 3-14 Tage bevor mit der Therapie durch andere AEDs begonnen wird.^{74,120}

3.1.3.4 Neue antiepileptische Wirkstoffe

Zonisamid¹²², intravenöses Immunglobulin (IVIg)¹²³, Liposteroid (Dexamethason Palmitat)¹²⁴, Thyreotropin-Releasinghormon (TRH)¹²⁵ sowie Topiramat^{126,127} wurden in der Therapie von infantilen Spasmen im Rahmen von Studien getestet. Mit Ausnahme einer Klasse III-Studie stellen alle Untersuchungen Klasse IV-Studien dar. Es handelt sich entweder um kleine, unkontrollierte prospektive open-label-Studien oder retrospektive Fallserien. Die Datenlage ist jedoch bei weitem unzureichend, um allgemeingültige Empfehlungen zur Verwendung dieser Wirkstoffe abgeben zu können.⁹⁴ Lamotrigin, Levetiracetam, Sulthiam sowie Felbamat wurden ebenfalls mit variablen Resultaten getestet. Eine Verbesserung der Symptomatik tritt jedoch im Allgemeinen lediglich vorübergehend auf. Die Verwendung dieser Wirkstoffe sollte deshalb auf Fälle beschränkt sein, in denen sich Vigabatrin und/oder ACTH als wirkungslos erweisen.¹⁰⁸

3.1.4 Kombinationstherapien

Zwei kleine, unkontrollierte prospektive open-label-Studien verwendeten eine Kombination aus ACTH und Vigabatrin¹²⁸ bzw. Hydrokortison und Valproinsäure¹²⁹ und stellen Klasse IV-Evidenz dar. Ein Kurzzeit-Response nach einer Woche war bei allen der neun Patienten unter ACTH plus Vigabatrin zu sehen, ein Kind erlitt einen Rückfall nach neun Monaten. Unter Valproat plus Hydrokortison wurde in 77% von 94 Kindern innerhalb von zwei Wochen Anfallsfreiheit erreicht, im Alter von zumindest zwei Jahren waren 81% von 59 Kindern frei von Spasmen. Zum aktuellen Zeitpunkt ist die Datenlage ungenügend, um eine Empfehlung über Kombinationstherapien in der Behandlung von infantilen Spasmen abgeben zu können.⁹⁴ Die *United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) II* wird in den nächsten Jahren evaluieren, ob die Kombination aus hormoneller Therapie und Vigabatrin bessere Ergebnisse zeigt als eine hormonelle Monotherapie.

3.2 Ketogene Diät

Ungefähr seit 1920 wird die ketogene Diät mehr oder weniger erfolgreich in der Behandlung sehr hartnäckiger Fälle von Epilepsie verwendet. Der Mechanismus, durch den sie vor Anfällen schützen soll, ist jedoch noch immer unbekannt. Sie entspricht einer kohlenhydratlimitierten, eiweiß- und kalorienbilanzierten Form der diätetischen Ernährung, in der das Mengenverhältnis zwischen Fett und Kohlenhydraten plus Eiweiß 2:1 bis 5:1 beträgt.¹³⁰

Während einer vier-Jahres Periode wurden 23 Kinder mit infantilen Spasmen im Alter von 5 Monaten bis 2 Jahren gemäß der ketogenen Diät ernährt. Nach 3, 6, 9 und 12 Monaten hatten sich bei 38%, 39%, 53% und 46% aller Patienten die Spasmen um mehr als 90% verringert, 3 Patienten waren nach 12 Monaten anfallsfrei. Bei 67%, 72%, 93% und 100% waren die Anfälle um mehr als 50% reduziert.¹³¹ In einer anderen, retrospektiven Studie erreichten 53,5% (23 von 43 Patienten) unter ketogener Diät Anfallsfreiheit, bei 62,8% (27 von 43 Patienten) kam es zu einer mehr als 90%igen Reduktion der Spasmen. Das Outcome in

Bezug auf die Häufigkeit der Anfälle zeigte sich hoch konkordant mit Verbesserungen in EEG-Befunden sowie der Entwicklung der Kinder.¹³²

Im Rahmen einer retrospektiven Fall-Kontroll-Erhebung wurde die ketogene Diät (13 Kinder) gegen ACTH (20 Kinder) bei Patienten mit neu aufgetretenen infantilen Spasmen evaluiert. 90% (18 von 20) der Kinder unter initialer ACTH-Therapie waren innerhalb eines Monats anfallfrei, verglichen mit 62% (8 von 13) der Kinder unter ketogener Diät. Mit ACTH therapierte Kinder zeigten nach einem Monat häufiger ein normalisiertes EEG, Nebenwirkungen (31% im Vergleich zu 80%, $p=0,006$) sowie die Rückfallsrate (12,5% im Vergleich zu 33%, $p=0,23$) waren unter ketogener Diät geringer.¹³³ Als frühe Nebenwirkungen in der Therapie mit ketogener Diät können vorübergehende Dehydratation, Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, Lethargie, Hypoglykämie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Hyperurikämie, Hypoproteinämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, verminderte Konzentration von HDL-Cholesterin, Hepatitis, akute Pankreatitis, metabolische Azidose, hämolytische Anämie sowie renale tubuläre Azidose auftreten. Spätere Nebenwirkungen inkludieren Osteopenie, Nephrolithiasis, Kardiomyopathie, sekundäre Hypocarnitinämie sowie Eisenmangel-Anämie.^{134,135,136}

3.3 Chirurgische Therapie

Resektive Neurochirurgie stellt eine radikale und teilweise verzweifelte Lösung in ausgewählten, medizinisch hartnäckigen und durch medikamentöse Therapie nicht zu bewältigenden Fällen dar, vor allem bei Patienten mit lokalisierten strukturellen Läsionen.¹⁹ Chugani et al.^{137,138,139} demonstrierten, dass bei vier Kindern mit kryptogenem West-Syndrom fokale Läsionen mittels PET-Scan nachgewiesen werden konnten. Trotz unauffälliger MRT-Bildgebung deuteten EEG-Aufnahmen sowie die Ausprägung der klinischen Anfälle auf fokale Geschehen hin. Die chirurgische Entfernung der, im Rahmen der PET-Scans, hypometabolen Areale führte bei allen Kindern zur Elimination der Spasmen.¹³⁷ In einer anderen Studie wurde bei 23 Kindern mit unbeherrschbaren Anfällen eine kortikale Resektion ($n=15$) oder eine Hemisphärektomie ($n=8$) durchgeführt. Die

Konvergenz zwischen EEG-Befund und Lokalisation der Läsionen in der Bildgebung war Voraussetzung für die chirurgische Therapie. Im Rahmen des Follow-Ups (Spannweite 4 bis 67 Monate, durchschnittlich 28,3 Monate) waren 15 Kinder anfallsfrei, 3 zeigten eine 90%ige Reduktion der Anfallshäufigkeit, bei einem Kind waren die Spasmen um 75% reduziert und 4 Kinder zeigten postoperativ keinen Benefit hinsichtlich der Anfallshäufigkeit.¹³⁸ In einer Studie mit 24 Kindern, bei denen, aufgrund von medikamentös nicht beherrschbaren Spasmen, eine chirurgische Resektion durchgeführt wurde, zeigten zwei Jahre postoperativ alle Patienten eine deutliche Entwicklungssteigerung, verglichen mit präoperativen Voruntersuchungen.¹⁴⁰

Ausgewählte Kinder mit medikamentös nicht beherrschbaren Spasmen bei kryptogenem West-Syndrom mit Verdacht auf fokale Läsionen dürften von einer chirurgischen Intervention profitieren. Es sollte jedoch bedacht werden, dass Fallberichte von Patienten mit fokalen Läsionen, assoziiert mit epileptischen Spasmen und Hypsarrhythmie, existieren, die dennoch auf medikamentöse Therapie ansprachen oder eine Spontanremission zeigten.^{141,142} Eine chirurgische Vorgehensweise sollte deshalb nur bei Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen AEDs, einschließlich ACTH, nicht die gewünschte Effektivität gezeigt haben.²

Vinters et al.^{143,144} untersuchten Gewebeproben von Patienten nach fokalen kortikalen Resektionen. Die häufigsten identifizierten Gewebsanomalien waren destruktive Läsionen wie zystisch-gliotische Enzephalomalazie sowie dysplastische Veränderungen unterschiedlichen Ausmaßes. Die kortikalen Dysplasien hatten gewisse Ähnlichkeit zu Veränderungen, wie sie im Rahmen der tuberösen Sklerose beschrieben werden, einschließlich der Anwesenheit bizarrer gemistozytischer "Ballonzellen" und sekundären zytoskelettalen Veränderungen in den Neuronen.

Bei Patienten mit chirurgisch nicht entfernbaren Läsionen ergab eine Corpus-Callosotomie eine dramatische Verringerung der hartnäckigen Spasmen, verbesserte jedoch auch anderer Anfallsformen, wie Fallattacken, deutlich. Nach kompletter Callosotomie verschwanden epileptische Spasmen in 80% von 17 Fällen; Fallattacken waren in 90% der Kinder deutlich seltener oder gänzlich verschwunden. Die anteriore Callosotomie zeigt jedoch, vermutlich aufgrund von

Effekten, die mit der Gehirnreifung in Zusammenhang stehen, keine Wirksamkeit.¹⁴⁵

3.4 *European Expert Opinion, 2007*

Wheless et al. publizierten kürzlich die *European Expert Opinion 2007*¹⁴⁶; eine Expertenbefragung, an der 42, als führende Spezialisten auf dem Gebiet der pädiatrischen Epilepsie erachtete Ärzte teilnahmen. Zum Krankheitsbild des West-Syndroms wurde zum einen ein allgemeines Therapiekonzept erhoben, zum anderen waren zwei spezifische Fragestellungen bezüglich der Therapie von symptomatischem West-Syndrom sowie infantilen Spasmen aufgrund von tuberöser Sklerose zu beantworten.

In der Frage des generellen Therapiekonzepts unterstützten alle teilnehmenden Experten als Schritt 1 eine initiale Monotherapie. Als Schritt 2 befürworteten in weiterer Folge 24 (60%) der Teilnehmer den Versuch einer erneuten Monotherapie mit einem anderen Wirkstoff, wohingegen 16 Experten (40%) eine Kombinationstherapie aus zwei verschiedenen Medikamenten bevorzugten. Der vollständige Vorschlag des allgemeinen Therapiekonzepts ist in Abbildung 10 schematisch dargestellt.

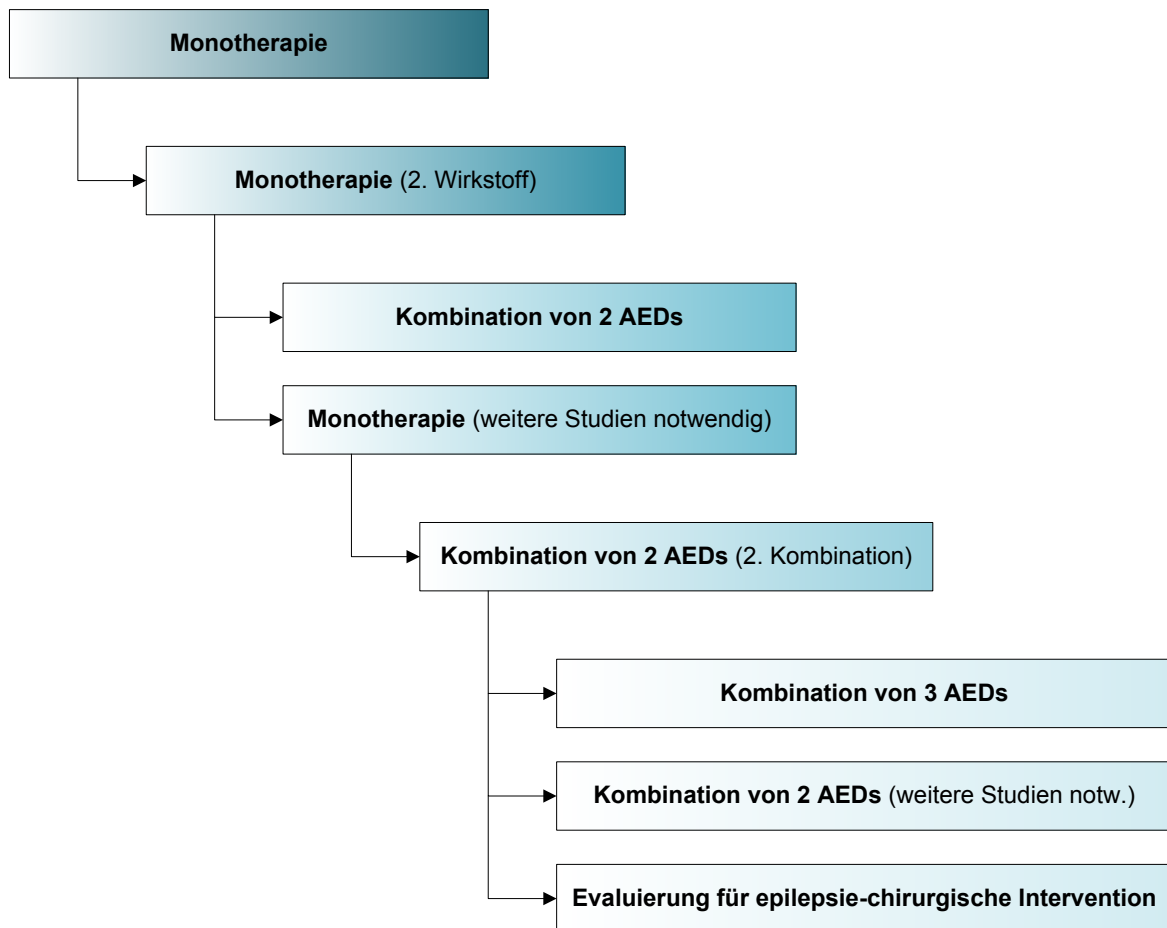


Abbildung 10. Allgemeines Therapiekonzept für infantile Spasmen, European Expert Opinion 2007¹⁴⁶

Die spezifischen Fragestellungen beinhalteten einerseits das Therapiekonzept im Falle von sekundären infantilen Spasmen bei tuberöser Sklerose sowie andererseits die Behandlung von infantilen Spasmen symptomatischer Ätiologie im Allgemeinen.

In der Therapie von infantilen Spasmen verursacht durch tuberöse Sklerose favorisierten die Experten Vigabatrin als First-Line-Therapie, gefolgt von ACTH und Prednison sowie Valproat, die als *manchmal angebracht* eingestuft wurden. Die Empfehlung von Vigabatrin als Mittel der Wahl ist konsistent mit der aktuellen Studienlage.^{94,96}

Bezüglich der Behandlung des West-Symptoms mit symptomatischer Ätiologie wählten die teilnehmenden Experten erneut Vigabatrin als Mittel der Wahl. ACTH

und Prednison wurden ebenfalls als First-Line-Therapie angesehen, gefolgt von Valproat, das als *manchmal angebracht* eingestuft wurde. Die Wahl von Vigabatrin in der Therapie von symptomatischem West-Syndrom stimmt nicht überein mit den Empfehlungen der *American Academy of Neurology und Child Neurology Society, 2004*. Diese befasste sich jedoch nicht spezifisch mit der Therapie von symptomatischem West-Syndrom, das typischerweise mit einer schlechteren Prognose einhergeht als idiopathische oder kryptogene infantile Spasmen.

Tabelle 5 zeigt eine Übersicht über die favorisierten Therapiemöglichkeiten im Rahmen der spezifischen Fragestellungen.

klinische Situation	im Allgemeinen angebracht	manchmal angebracht
sekundäre infantile Spasmen aufgrund von tuberöser Sklerose	Vigabatrin	ACTH Prednison Valproinsäure
infantile Spasmen aufgrund symptomatischer Ätiologie	Vigabatrin ACTH Prednison	Valproinsäure

Tabelle 5. Therapie von symptomatischem West-Syndrom sowie sekundärem West-Syndrom aufgrund tuberöser Sklerose laut europäischer Expertenmeinung.¹⁴⁶

3.5 Zusammenfassung

ACTH oder Vigabatrin stellen die First-Line-Therapien dar. Beide kontrollieren die epileptischen Spasmen bei zwei Drittel der Patienten innerhalb von Tagen nach Therapiebeginn.^{94,147} Dennoch konnte für keinen der beiden Wirkstoffe eine Verbesserung der intellektuellen Langzeitentwicklung der betroffenen Kinder bewiesen werden.¹⁹

Im Falle eines Nichtansprechens auf ACTH und Vigabatrin stellen Lamotrigin, Levetiracetam, Nitrazepam, Vitamin B₆, Sulthiam, Topiramat, Valproat und Zonisamid weitere, adjuvante Therapiemöglichkeiten dar.¹⁹

In letzter Zeit mehren sich die Berichte über positive Effekte resektiver neurochirurgischer Interventionen in ausgewählten Fällen mit lokalisierten strukturellen cerebralen Läsionen, charakterisiert durch hartnäckige, medikamentös nicht beherrschbare epileptische Spasmen.¹⁹

Im Rahmen der *European Expert Opinion 2007* favorisierten die teilnehmenden Epilepsie-Spezialisten Vigabatrin sowohl in der Therapie des symptomatischen West-Syndroms (ACTH und Prednison auch First-Line-Therapie) als auch in der Behandlung von infantilen Spasmen bei tuberöser Sklerose.¹⁴⁶

Laut dem *U.S. Pediatric Epilepsy Survey 2005*, an der 39 als führende Spezialisten auf dem Gebiet der pädiatrischen Epilepsie erachtete Ärzte teilnahmen, favorisierten die befragten Experten ACTH als Mittel der Wahl in der Therapie des symptomatischen West-Syndroms (Topiramat ebenfalls First-Line-Therapie). Bei der Behandlung von infantilen Spasmen bei tuberöser Sklerose erachteten die befragten Teilnehmer Vigabatrin als Mittel der Wahl (ACTH ebenfalls First-Line-Therapie).¹⁴⁸

Die Guidelines des *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2005* favorisieren Vigabatrin gegenüber oralen Glukokortikoiden in der Therapie von infantilen Spasmen bei tuberöser Sklerose. In der Therapie von infantilen Spasmen anderer Ätiologie zeigten sich ACTH und Prednison als vorteilhafter gegenüber Vigabatrin. Hochdosierte Valproinsäure (100-300mg/kg/Tag),

Topiramat sowie Nitrazepam zeigten sich ebenfalls effektiv in der Therapie von hartnäckigen, gegenüber ACTH und Vigabatrin resistenten Spasmen.¹⁴⁹

3.5.1 Therapieempfehlungen der AAN/CNS⁹⁴

Im Rahmen des Reports der *American Academy of Neurology und Child Neurology Society* wurden Therapieempfehlungen erarbeitet, die auf einem vierstufigen Klassifikationsschema beruhen (Tabelle 6 und 7, Anhang, Seiten 64 und 65).

- ACTH ist vermutlich effektiv in der Kurzzeit-Therapie des West-Syndroms (Level B), die Evidenz ist jedoch unzureichend um eine optimale Dosis oder Therapiedauer festlegen zu können. (Level U)
- Vigabatrin ist möglicherweise effektiv in der Kurzzeit-Therapie des West-Syndroms sowie in der Kurzzeit-Therapie infantiler Spasmen aufgrund von tuberöser Sklerose. (Level C, Klasse III- und -IV-Evidenz)
Ernstzunehmende Bedenken bezüglich assoziierter retinaler Toxizität legen die notwendige Durchführung regelmäßiger ophthalmologischer Screening-Kontrollen bei Kindern unter Vigabatrin-Therapie nahe. (Level U, Klasse IV-Studien)
- Es existiert unzureichende Evidenz bezüglich der Effektivität von oralen Glukokortikoiden. (Level U)
- Es existiert unzureichende Evidenz zur Empfehlung eines anderen Wirkstoffs in der Therapie des West-Syndroms. (Level U, Klasse III und – IV-Evidenz)
- Es existiert unzureichende Evidenz in der Frage, ob eine erfolgreiche Kontrolle epileptischer Spasmen die Langzeit-Prognose der betroffenen Kinder verbessert. (Level U, Klasse III und –IV-Evidenz)

Schlussfolgerung: ACTH ist vermutlich ein effektiver Wirkstoff in der Kurzzeit-Therapie des West-Syndroms. Vigabatrin ist möglicherweise effektiv.

4 Diskussion

Im Rahmen der Literaturrecherche und Auswertung von Studien über infantile Spasmen wurde ich mir rasch des Hauptproblems rund um das thematisierte Epilepsisyndrom bewusst: Das Erlangen von Evidenz anhand der Durchführung gut-designter Studien über die Therapie des West-Syndroms stellt eine große Herausforderung dar. Anhand des systematischen Reviews der *Cochrane Collaboration*⁹⁶ wird diese Problematik deutlich. Durch Literatursuche wurden 87 Studien, die die Einschlusskriterien erfüllten, ermittelt. Am Ende des Auswahlverfahrens standen jedoch nur noch 14 RCTs über insgesamt 9 verschiedene pharmakologische Wirkstoffe. Die weitere Analyse dieser Studien zeigte eine generell äußerst bescheidene methodologische Qualität. Nur zwei der Studien wurden mit einem niedrigen Bias-Risiko eingestuft, allen anderen wurde ein hohes Bias-Risiko attestiert. Ursächlich dafür war meist die sehr kleine Zahl an Studienteilnehmern, die sich aus der äußerst geringen Inzidenz der Erkrankung ergibt. Um statistisch sinnvolle Fallzahlen erreichen zu können, sollte daher in Zukunft vor allem die Planung von Multicenter-Studien angestrebt werden.

Studienplanung und –durchführung stellen die Untersucher vor weitere Schwierigkeiten. Die Nebenwirkungen von Steroiden und ACTH sind häufig und teilweise leicht erkennbar, ein Verblinden in Studien über diese Wirkstoffe daher äußerst schwierig durchzuführen. ACTH kann aufgrund seiner Pharmakokinetik nur als intravenöse oder intramuskuläre Injektion verabreicht werden. Für Kinder stellt diese Verabreichungsform jedoch einen großen Stressfaktor dar, weshalb viele Zentren auf ACTH verzichten und stattdessen orale Steroide (üblicherweise Prednison) verwenden. Die Effizienz von Prednison ist jedoch vermutlich geringer als jene von ACTH. In Europa und Japan ist durchwegs synthetisch hergestelltes ACTH verfügbar, wohingegen in den USA vornehmlich natürliche ACTH-Derivate verwendet werden. Beide Umstände erschweren die Interpretation der erlangten Studienergebnisse deutlich. Vigabatrin ist in den USA und Japan nicht zugelassen, die Durchführung von diesbezüglichen Studien ist in jenen Ländern demnach nicht möglich und beschränkt sich daher im Allgemeinen auf Europa.

Die große Variabilität hinsichtlich der optimalen Dosierung der untersuchten Medikamente, sowie von Therapiedauer und -regime als auch der relevanten Endgrößen haben bisher die Durchführung von Metaanalysen erschwert. Das *West Delphi Consensus Statement*¹⁰ sollte diesbezüglich für die Zukunft Abhilfe schaffen, da es zum Ziel hat, Studiendesign zu vereinfachen und vereinheitlichen, um eine bessere Vergleichbarkeit der Studien zu ermöglichen.

Aus ethischer Sicht stellt sich bezüglich des Studiendesigns die Frage, ob der Vergleich von Wirkstoffen gegen Placebo ethisch vertretbar ist. Grundsätzlich basiert die Auffassung von epileptischen Enzephalopathien auf der Annahme, dass die iktale und elektrische epileptogene Aktivität während der Gehirnreifung mitverantwortlich ist für eine progressive kognitive und neuropsychologische Verschlechterung.¹⁹ Wenn jedoch von einem schädigenden Effekt von wiederkehrenden Anfällen ausgegangen wird, muss das oberste Ziel das schnellstmögliche Verhindern weiterer potentiell gefährlicher epileptischer Spasmen sein. Eine Therapieverzögerung durch Vergleich einer Wirkstoff- mit einer Placebogruppe scheint somit ethisch nicht vertretbar.

Sehr wenig Evidenz ist verfügbar bezüglich der weiteren psychomotorischen Entwicklung der betroffenen Kinder. Die Analyse von Follow-Ups ist jedoch oft erschwert durch den Umstand, dass Patienten, bei denen es zu keinem Ansprechen auf den getesteten Wirkstoff kommt, eine alternative Therapie erhalten.⁹⁶

Äußerst unklar ist nach wie vor der Zusammenhang zwischen epileptischen Spasmen und Hypsarrhythmie-Mustern im EEG. Manche Kinder zeigen keine Hypsarrhythmie, bei anderen ist sie nur temporär vorhanden. Es ist nicht bekannt, ob die Präsenz oder Abwesenheit von HA einen Effekt auf das Langzeit-Outcome hat. Um diesbezüglich Studien durchführen zu können, ist eine klare Definierung von „Hypsarrhythmie“ sowie „modifizierter Hypsarrhythmie“ notwendig, was bisher jedoch nicht gelungen ist. Auch im Hinblick auf die Entwicklung der HA unter medikamentöser Therapie sind viele Fragen offen. Das Verebben der iktalen Aktivität geht normalerweise mit einer Normalisierung des EEGs einher. Oft bleibt trotz erfolgreicher Kontrolle der epileptischen Spasmen ein pathologischer Befund im EEG, wodurch sich die Frage nach anderen Anfallsarten oder zugrunde liegenden Gehirnanomalien stellt. Da der Zusammenhang zwischen der Verminderung der iktalen Aktivität und einer EEG-Besserung nicht geklärt ist,

herrscht auch Uneinigkeit über die Notwendigkeit einer Therapiefortführung im Falle eines pathologischen EEGs bei ansonsten anfallsfreien Kindern. Manche Kliniker sind der Ansicht, dass die Persistenz eines pathologischen EEGs ein Anzeichen für die Persistenz der epileptischen Enzephalopathie und eine Fortführung der Therapie deswegen unbedingt notwendig ist. Weitere Studien sind deshalb dringend vonnöten, um ein optimales Vorgehen in solchen Situationen gewährleisten zu können.

Im Rahmen der *European Expert Opinion 2007* beurteilte die Mehrheit der Teilnehmer Vigabatrin als Mittel der Wahl in der Therapie des symptomatischen West-Syndroms. Diese Einschätzung ist jedoch nicht konsistent mit den Empfehlungen der *American Academy of Neurology und Child Neurology Society (AAN/CNS) 2004*⁹⁴ sowie den Erkenntnissen der *United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) 2004*¹⁵⁰, die eine Überlegenheit von Steroiden gegenüber Vigabatrin in dieser Indikation als sehr wahrscheinlich betrachten. Mögliche Gründe für die Bevorzugung von Vigabatrin könnten das häufigere Auftreten von Nebenwirkungen unter hormoneller Therapie sowie die leichtere Anwendbarkeit einer Vigabatrin-Therapie, im Vergleich zu ACTH, sein. UKISS zeigt jedoch weitere Unklarheiten bezüglich der Langzeit-Entwicklung betroffener Kinder auf. Lux et al., 2004¹⁵⁰ berichtet zwar von einer höheren Effektivität der hormonellen Therapie in der Kontrolle von epileptischen Spasmen gegenüber Vigabatrin, im Rahmen des Follow-Ups, im Alter von 14 Monaten, konnten jedoch keine Unterschiede bezüglich Anfallskontrolle sowie der neurologischen Entwicklung der Kinder beobachtet werden.¹⁵¹ Topiramat und Zonisamid zeigten eine gewisse Effektivität in open-label-Studien, es existieren jedoch keine kontrollierten Studien über diese Wirkstoffe. Möglicherweise ist das der Grund für die vergleichsweise geringe Popularität dieser Medikamente bei Experten, im Rahmen der europäischen Expertenbefragung. Weitere Studien mit länger dauernden Follow-Ups sind notwendig, um die Konkurrenzfähigkeit neuer Wirkstoffe vergleichen und die Langzeit-Entwicklung der betroffenen Kinder beleuchten zu können.

Hinsichtlich der Frage, ob eine Kombinationstherapie einer Monotherapie überlegen ist, wird in den nächsten Jahren hoffentlich die zurzeit in Planung befindliche *UKISS II* Aufschluss geben. Eine Monotherapie mit ACTH wird im Rahmen dieser Studie einer Kombinationstherapie aus ACTH plus Vigabatrin gegenübergestellt werden.

Fragwürdig ist der Stellenwert von Vitamin B₆ (Pyridoxin) in der Therapie des West-Syndroms. Obwohl Pyridoxin als First-Line-Therapie in Japan angesehen wird, existieren keine RCTs, die diesen Stellenwert rechtfertigen.⁹⁶ Weitere Studien hinsichtlich der Therapie mit Pyridoxin sind notwendig, um diese Vorgehensweise gegebenenfalls falsifizieren zu können.

Einen weiteren problematischen Aspekt stellen potenzielle Nebenwirkungen der antiepileptischen Wirkstoffe dar.⁹⁶ Sowohl Steroide als auch Vigabatrin können ernstzunehmende Störungen bewirken, die bis zum Tod führen können.

Schwere Nebenwirkungen von Steroiden, wie eine veränderte Immunantwort sowie die Depression des Immunsystems mit daraus resultierender Sepsis, treten vor allem bei hohen Dosen auf und ergeben eine Mortalität von 5%.¹⁹ Hypertension als häufige, jedoch weniger gefährliche Nebenwirkung, ist prinzipiell reversibel, das Potenzial zur Schädigung des kindlichen Organismus ist jedoch nicht abschätzbar. Harmlosere Störungen, wie Gewichtszunahme, Schlafstörungen oder Verhaltensänderungen sind äußerst häufig und treten bei zwei Dritteln der Kinder unter hormoneller Therapie auf.

Unter Vigabatrin kommt es im Gegensatz dazu seltener zur Entwicklung von Nebenwirkungen. Die beobachteten asymptomatischen und symptomatischen Gesichtsfeld-Defekte sind jedoch umso gravierender, da man von der Irreversibilität der Läsionen ausgehen muss. Die Schwierigkeit hinsichtlich dieser Störung liegen in der Detektion. Kinder können erst im Alter von elf Jahren zuverlässig auf Gesichtsfeld-Ausfälle getestet werden, da eine gewisse Kooperation vonnöten ist, um zuverlässige Ergebnisse zu erlangen. In Anbetracht des Risikos dieser äußerst schwerwiegenden Nebenwirkung gibt es divergierende Ansichten zur Therapie mit Vigabatrin. Einerseits argumentieren manche Autoren, dass in Anbetracht der erschreckenden Klinik und des möglicherweise schädigenden Effekts von infantilen Spasmen hinsichtlich der psychomotorischen Entwicklung der betroffenen Kinder das Risiko des Auftretens von retinalen Defekten in Kauf genommen werden sollte.⁹⁶ Andererseits vertreten manche Kliniker die Meinung, dass ein möglicher Benefit durch eine Vigabatrin-Therapie das Risiko für irreversible Gesichtsfeld-Defekte in keiner Weise rechtfertigen würde.^{74,152} Um das definitive Risiko für das Auftreten dieser besorgniserregenden Nebenwirkung besser kalkulieren und Nutzen-Risiko-Verhältnis abschätzen zu

können, ist dringend weiterführende Forschung auf diesem strittigen Themengebiet vonnöten.

In letzter Zeit mehren sich die Berichte über positive Effekte epilepsiechirurgischer Eingriffe in ausgewählten und äußerst hartnäckigen Fällen von medikamentös nicht kontrollierbaren epileptischen Spasmen. Es ist jedoch eine größere Anzahl von Patienten notwendig, um eine übereinstimmende Stellungnahme abgeben zu können. Zweifelsohne ist das Timing des Eingriffs von äußerster Wichtigkeit. Eine sorgfältige Analyse des optimalen Zeitpunkts der Intervention ist notwendig; vor allem in Anbetracht des zeitlich limitierten Auftretens des Krankheitsbildes sowie dem Wissen über die Neigung zur Spontanremission der infantilen Spasmen.

Zusammenfassend muss festgehalten werden, dass, ausgenommen dem Wissen über die Wirksamkeit von ACTH und der Vermutung über die Effektivität von Vigabatrin, noch äußerst wenig Evidenz über genaue Therapiemöglichkeiten, Dosierung, Dauer der Therapie, Nebenwirkungen der Medikamente sowie chirurgischen Möglichkeiten existiert. Umfassende weitere Forschung ist notwendig, um Klarheit in all diesen Aspekten zu erlangen.

5 Anhang

Tabelle 6. American Academy of Neurology und Child Neurology Society – Evidenz-Klassifikationsschema für therapeutische Artikel.⁹⁴

Klasse I: Evidenz gewährleistet durch eine prospektive, randomisierte, kontrollierte klinische Studie mit maskierter Ergebnisbeurteilung in einer repräsentativen Population.

Folgende Voraussetzungen müssen erfüllt sein: a) primäre(s) Outcome(s) ist/sind klar definiert; b) Ausschluss-/Einschlusskriterien sind klar definiert; c) adäquate Buchführung über Dropouts und Crossovers sowie eine ausreichend niedrige Zahl dieser, um das Bias-Potential zu minimieren; d) relevante Baseline-Eigenschaften sind beschrieben und im Wesentlichen gleich verteilt zwischen den Behandlungsgruppen oder es besteht eine adäquate statistische Abgleichung der Unterschiede.

Klasse II: Evidenz gewährleistet durch eine prospektive gematchte Gruppen-Kohorten-Studie in einer repräsentativen Population mit maskierter Ergebnisbeurteilung, die a)-d) erfüllt *oder* eine randomisierte kontrollierte Studie in einer repräsentativen Population, bei der ein Kriterium aus a)-d) fehlt.

Klasse III: alle anderen kontrollierten Studien in einer repräsentativen Population, in denen die Ergebnis-Beurteilung unabhängig ist von der Patientenbehandlung.

Klasse IV: Evidenz aus unkontrollierten Studien, Fallserien, Fallberichten oder Expertenmeinungen.

Tabelle 7. American Academy of Neurology und Child Neurology Society – Bewertungssystem von Evidenz für Empfehlungen⁹⁴

Bewertung von Evidenz für
Therapieempfehlungen

Bewertung von Therapieempfehlungen

Level A-Bewertungen erfordern zumindest eine überzeugende Klasse I-Studie oder zumindest zwei widerspruchsfreie überzeugende Klasse II-Studien.

A = unzweifelhaft effektiv, ineffektiv oder gesundheitsgefährdend für die vorgegebene Bedingung oder Krankheit in der spezifischen Population.

Level B-Bewertungen erfordern zumindest eine überzeugende Klasse II-Studie oder zumindest drei widerspruchsfreie Klasse III-Studien.

B = vermutlich effektiv, ineffektiv oder gesundheitsgefährdend (oder vermutlich nützlich/prädiktiv bzw. nicht nützlich/prädiktiv) für die vorgegebene Bedingung oder Krankheit in der spezifischen Population.

Level C-Bewertungen erfordern zumindest zwei widerspruchsfreie und überzeugende Klasse III-Studien.

C = möglicherweise effektiv, ineffektiv oder gesundheitsgefährdend (oder möglicherweise nützlich/prädiktiv bzw. nicht nützlich/prädiktiv) für die vorgegebene Bedingung oder Krankheit in der spezifischen Population.

U = Datenlage unzureichend oder widersprüchlich.

6 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:	Birgit Arthofer
Geburtsdatum:	21.08.1985
Geburtsort:	4400 Steyr
Familienstand:	ledig
Heimatadresse:	Hangweg 2, 4400 St.Ulrich/Steyr
Studienadresse:	Glacisstraße 33/21, 8010 Graz
Staatsbürgerschaft:	Österreich
Religionsbekenntnis:	römisch-katholisch
E-mail:	birgit.arthofer@stud.meduni-graz.at

Bildungsgang:

1991 – 1995:	1.-4. Klasse Volksschule St.Ulrich/Steyr
1995 – 2003:	1.-8. Klasse Bundesrealgymnasium Steyr
2003 – 2004:	1. Studienabschnitt Humanmedizin O202
2004 – 2008:	2. Studienabschnitt Humanmedizin O202
derzeit:	3. Studienabschnitt Humanmedizin O202

Famulaturen:

Februar 2005	Famulatur an der Notaufnahme/Aufnahmestation des LKH Steyr (2 Wochen)
September 2006	Famulatur an der Abteilung für Innere Medizin des LKH Steyr (3 Wochen)

September 2007	Famulatur an der Abteilung für Unfallchirurgie des LKH Steyr (4 Wochen)
Oktober 2007	Famulatur an der Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde des LKH Steyr (2 Wochen)
März 2008	Famulatur an der Abteilung für Innere Medizin des LKH Kirchdorf (2 Wochen)
Juli 2008	Famulatur an der Abteilung für Innere Medizin des Zentrum für Innere Medizin und Psychosomatik Enns, LKH Steyr (3 Wochen)

Außeruniversitäre Ausbildungen:

2003 – 2004: Ausbildung zur staatlich geprüften Rettungssanitäterin

Außeruniversitäre Aktivität:

seit September 2003: ehrenamtliche sowie zeitweise hauptberufliche Mitarbeit beim Roten Kreuz Steyr-Stadt

7 Literaturverzeichnis

-
- ¹ West WJ. On a peculiar form of infantile convulsions. *The Lancet*. 1841;35:724-725.
- ² Holmes GL, Vigeveno F. Infantile Spasms. In: Engel J.Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: A comprehensive Textbook*, 2nd edn. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers,1997; 627-640.
- ³ Gastaut H. Clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1970;11:102-113.
- ⁴ Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia*. 1981;22:489-501.
- ⁵ Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1985;26:268–278.
- ⁶ Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989;30:389–399.
- ⁷ Commission on Pediatric Epilepsy of the International League Against Epilepsy. Workshop on infantile spasms. *Epilepsia*. 1992;33:195.
- ⁸ Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001;42:796-803.
- ⁹ World Health Organization. International classification of functioning and disability: ICDH-2. Beta-2 draft: full version. Geneva: World Health Organization, 1999.
- ¹⁰ Lux AL, Osborne JP. A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group. *Epilepsia*. 2004;45:1416-1428.
- ¹¹ Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde Boas W, Engel J Jr. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*. 2001;42:1212-1218.

-
- ¹² Koo B, Hwang P. Localization of Focal Cortical Lesions Influences Age of Onset of Infantile Spasms. *Epilepsia*. 1996;37:1068-1071.
- ¹³ Lúthvígsson P, Olafsson E, Sigurthardóttir S, Hauser WA. Epidemiologic Features of Infantile Spasms in Iceland. *Epilepsia*. 1994;35:802-805.
- ¹⁴ Sidenvall R, Eeg-Olofsson O. Epidemiology of Infantile Spasms in Sweden. *Epilepsia*. 1995;36:572-574.
- ¹⁵ Trevathan E, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M. The Descriptive Epidemiology of Infantile Spasms Among Atlanta Children. *Epilepsia*. 1999;40:748-751.
- ¹⁶ Rantala H, Putkonen T. Occurrence, Outcome, and Prognostic Factors of Infantile Spasms and Lennox-Gastaut Syndrome. *Epilepsia*. 1999;40:286-289.
- ¹⁷ Lacy JR, Penry JK. *Infantile Spasms*. New York: Raven, 1976.
- ¹⁸ Riikonen R, Donner M. Incidence and etiology of infantile spasms from 1960 to 1976: a population study in Finland. *Dev Med Child Neurol*. 1979;21:333-343.
- ¹⁹ Panayiotopoulos C.P. *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*. Oxfordshire: Bladon Medical Publishing, 2005; 137-151.
- ²⁰ Chugani HT, Conti JR. Etiologic classification of infantile spasms in 140 cases: role of positron emission tomography. *J Child Neurol*. 1996;11:44-48.
- ²¹ Vanhatalo S, Riikonen R. Nitric oxide metabolites, nitrates and nitrites in the cerebrospinal fluid in children with west syndrome. *Epilepsy Res*. 2001;46:3-13.
- ²² Nussinovitch M, Harel D, Eidlitz-Markus T, Amir J, Volovitz B. Lactic dehydrogenase isoenzyme in cerebrospinal fluid of children with infantile spasms. *Eur Neurol*. 2003;49:231-233.
- ²³ Vigevano F, Fusco L, Cusmai R, Claps D, Ricci S, Milani L. The idiopathic form of West syndrome. *Epilepsia* 1993;34:743-746.
- ²⁴ Dulac O, Plouin P, Jambaqué I. Predicting favorable outcome in idiopathic West syndrome. *Epilepsia*. 1993;34:747-756.
- ²⁵ Fleiszar KA, Daniel WL, Imrey PB. Genetic study of infantile spasm with hypsarrhythmia. *Epilepsia*. 1977;18:55-62.
- ²⁶ Reiter E, Tiefenthaler M, Freillinger M, Bernert G, Seidl R, Hauser E. Familial idiopathic West syndrome. *J Child Neurol*. 2000;15:249-252.
- ²⁷ Claes S, Devriendt K, Lagae L, Ceulemans B, Dom L, Casaer P, Raeymaekers P, Cassiman JJ, Fryns JP. The X-linked infantile spasms syndrome (MIM 308350) maps to Xp11.4-Xpter in two pedigrees. *Ann Neurol*. 1997;42:360-364.

-
- ²⁸ Bruyere H, Lewis S, Wood S, MacLeod PJ, Langlois S. Confirmation of linkage in X-linked infantile spasms (West syndrome) and refinement of the disease locus to Xp21.3-Xp22.1. *Clin Genet*. 1999;55:173-181.
- ²⁹ Goodman M, Lamm SH, Bellman MH. Temporal relationship modeling: DTP or DT immunizations and infantile spasms. *Vaccine*. 1998;16:225-231.
- ³⁰ Shields MD, Hicks EM, Macgregor DF, Richey S. Infantile spasms associated with theophylline toxicity. *Acta Paediatr*. 1995;84:215-217.
- ³¹ Yasuhara A, Ochi A, Harada Y, Kobayashi Y. Infantile spasms associated with a histamine H1 antagonist. *Neuropediatrics*. 1998;29:320-321.
- ³² Rho JM. Basic science behind the catastrophic epilepsies. *Epilepsia*. 2004;45 Suppl 5:5-11.
- ³³ Dulac O, Ballaban-Gil K, Moshe SL. West syndrome. In: Gilman S, ed. *Medlink Neurology*, San Diego SA: Arbor Publishing Corp, 2004.
- ³⁴ Siemes H, Bourgeois B. Anfälle und Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen. Stuttgart: Thieme-Verlag, 2001.
- ³⁵ Fusco L, Vigeveno F. Ictal clinical electroencephalographic findings of spasms in West syndrome. *Epilepsia*. 1993;34:671-678.
- ³⁶ Donat JF, Lo WD. Asymmetric hypsarrhythmia and infantile spasms in west syndrome. *J Child Neurol*. 1994;9:290-296.
- ³⁷ Gaily EK, Shewmon DA, Chugani HT, Curran JG. Asymmetric and asynchronous infantile spasms. *Epilepsia*. 1995;36:873-882.
- ³⁸ Hrachovy RA, Frost JD Jr. Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (infantile spasms/West syndrome). *J Clin Neurophysiol*. 2003;20:408-425.
- ³⁹ Hrachovy RA. West's syndrome (infantile spasms). Clinical description and diagnosis. *Adv Exp Med Biol*. 2002;497:33-50.
- ⁴⁰ Aicardi J, Chevrie JJ, Roussellie F. Le syndrome spasmes en flexion, agénésie calleuse, anomalies chorio-rétiniennes. *Arch Fr Pediatr*. 1969;26:1103-1120.
- ⁴¹ Ohtsuka Y, Oka E, Terasaki T, Ohtahara S. Aicardi syndrome: a longitudinal clinical and electroencephalographic study. *Epilepsia*. 1993;34:627-634.
- ⁴² Kuzniecky R, Andermann F, Tampieri D, Melanson D, Olivier A, Leppik I. Bilateral central macrogyria: epilepsy, pseudobulbar palsy, and mental retardation--a recognizable neuronal migration disorder. *Ann Neurol*. 1989;25:547-554.
-

-
- ⁴³ Palmini A, Andermann F, Olivier A, Tampieri D, Robitaille Y, Andermann E, Wright G. Focal neuronal migration disorders and intractable partial epilepsy: a study of 30 patients. *Ann Neurol*. 1991;30:741-749.
- ⁴⁴ Chugani HT. Pathophysiology of infantile spasms. *Adv Exp Med Biol*. 2002;497:111-121.
- ⁴⁵ Farwell J, Milstein J, Opheim K, Smith E, Glass S. Adrenocorticotrophic hormone controls infantile spasms independently of cortisol stimulation. *Epilepsia*. 1984;25:605-608.
- ⁴⁶ Gordon N. Apparent cerebral atrophy in patients on treatment with steroids. *Dev Med Child Neurol*. 1980;22:502-506.
- ⁴⁷ Riikonen R. Cytomegalovirus infection and infantile spasms. *Dev Med Child Neurol*. 1978;20:570-579.
- ⁴⁸ Plouin P, Dulac O, Jalin C, Chiron C. Twenty-four-hour ambulatory EEG monitoring in infantile spasms. *Epilepsia*. 1993;34:686-691.
- ⁴⁹ Watanabe K, Iwase K, Hara K. The evolution of EEG features in infantile spasms: a prospective study. *Dev Med Child Neurol*. 1973;15:584-596.
- ⁵⁰ Dulac O, Chugani HT, Dalla Bernardina B, eds. *Infantile spasms and West syndrome*. London: W.B. Saunders Company Ltd, 2002.
- ⁵¹ Gibbs FA, Gibbs EL. Infantile spasms. In: *Atlas of Electroencephalography*, 2nd edn. Volume 2: Epilepsy. Cambridge, MA: Addison-Wesley, 1952; 24-30.
- ⁵² Niedermeyer E, Lopes da Silva F, eds. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, 4th edn. Baltimore: Williams&Wilkins, 1999.
- ⁵³ Jeavons PM, Livet MO. West syndrome: infantile spasms. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, eds. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. London: John Libbey, 1992; 1-65.
- ⁵⁴ Carrazana EJ, Lombroso CT, Mikati M, Helmers S, Holmes GL. Facilitation of infantile spasms by partial seizures. *Epilepsia*. 1993;34:97-109.
- ⁵⁵ Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P. Hypsarrhythmia: variations on the theme. *Epilepsia*. 1984;25:317-325.
- ⁵⁶ Watanabe K, Negoro T, Aso K, Matsumoto A. Reappraisal of interictal electroencephalograms in infantile spasms. *Epilepsia*. 1993;34:679-85.
- ⁵⁷ Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P. Sleep characteristics in infantile spasms. *Neurology*. 1981;31:688-693.
-

-
- ⁵⁸ Bellman M. Infantile spasms. In: Pedley TA, Meldrum BS, eds. *Recent Advances in Epilepsy*. Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1983; 113-138.
- ⁵⁹ Snead OC III, Benton JW, Myers GJ. ACTH and prednisone in childhood seizure disorders. *Neurology*. 1983;33:966-970.
- ⁶⁰ Bour F, Chiron C, Dulac O, Plouin P. Electroclinical characteristics of seizures in the Aicardi syndrome. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin*. 1986;16:341-353.
- ⁶¹ Kotagal P. Multifocal independent Spike syndrome: relationship to hypsarrhythmia and the slow spike-wave (Lennox-Gastaut) syndrome. *Clin Electroencephalogr*. 1995;26:23-29.
- ⁶² Baird HW III, Borofsky LG. Infantile myoclonic seizures. *J Pediatr*. 1957;50:332-339.
- ⁶³ Friedman E, Pampiglione G. Prognostic implications of electroencephalographic findings of hypsarrhythmia in first year of life. *Br Med J*. 1971;4:323-325.
- ⁶⁴ Jeavons PM, Bower BD. Infantile Spasms: A Review of the Literature and a Study of 112 Cases. London: Heinemann, 1964.
- ⁶⁵ Donat JF, Wright FS. Clinical imitators of infantile spasms. *J Child Neurol*. 1992;7:395-399.
- ⁶⁶ Lombroso CT, Fejerman N. Benign myoclonus of early infancy. *Ann Neurol*. 1977;1:138-143.
- ⁶⁷ Dravet C, Giraud N, Bureau M, Roger J, Gobbi G, Dalla Bernardina B. Benign myoclonus of early infancy or benign non-epileptic infantile spasms. *Neuropediatrics*. 1986;17:33-38.
- ⁶⁸ Maydell BV, Berenson F, Rothner AD, Wyllie E, Kotagal P. Benign myoclonus of early infancy: an imitator of West's syndrome. *J Child Neurol*. 2001;16:109-112.
- ⁶⁹ Daoust-Roy J, Seshia SS. Benign neonatal sleep myoclonus. A differential diagnosis of neonatal seizures. *Am J Dis Child*. 1992;146:1236-1241.
- ⁷⁰ Caraballo R, Yépez I, Cersósimo R, Fejerman N. Benign neonatal sleep myoclonus. *Rev Neurol*. 1998;26:540-544.
- ⁷¹ Noone PG, King M, Loftus BG. Benign neonatal sleep myoclonus. *Irish Med J*. 1998;88:172-174.
- ⁷² Jeavons PM, Bower BD, Dimitrakoudi M. Long-term prognosis of 150 cases of "West syndrome". *Epilepsia*. 1973;14:153-164.
-

-
- ⁷³ Dulac O, Tuxhorn I. Infantile spasms and West syndrome. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, eds. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, 3rd edn. London: John Libbey & Co Ltd, 2002; 47-63.
- ⁷⁴ Riikonen R. West syndrome. In: Wallace SJ, Farrell K, eds. *Epilepsy in children*. London: Arnold, 2004; 142-147.
- ⁷⁵ Kivity S, Lerman P, Ariel R, Danziger Y, Mimouni M, Shinnar S. Long-term cognitive outcomes of a cohort of children with cryptogenic infantile spasms treated with high-dose adrenocorticotrophic hormone. *Epilepsia*. 2004;45:255-262.
- ⁷⁶ Hamano S, Tanaka M, Mochizuki M, Sugiyama N, Eto Y. Long-term follow-up study of West syndrome: Differences of outcome among symptomatic etiologies. *J Pediatr*. 2003;143:231-235.
- ⁷⁷ Matsumoto A, Watanabe K, Negoro T, Sugiura M, Iwase K, Hara K, Miyazaki S. Long-term prognosis after infantile spasms: a statistical study of prognostic factors in 200 cases. *Dev Med Child Neurol*. 1981;23:51-65.
- ⁷⁸ Glaze DG, Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P, Zion TE. Prospective study of outcome of infants with infantile spasms treated during controlled studies of ACTH and prednisone. *J Pediatr*. 1988;112:389-396.
- ⁷⁹ Negoro T, Matsumoto A, Sugiura M, Iwase K, Watanabe K, Hara K, Miyazaki S. Long-term prognosis of 200 cases of infantile spasms. Part II: Electroencephalographic findings at the ages between 5-7. *Folia Psychiatr Neurol Jpn*. 1980;34:346-347.
- ⁸⁰ Watanabe K. West syndrome: etiological and prognostic aspects. *Brain Dev*. 1998;20:1-8.
- ⁸¹ Jeavons PM, Bower BD, Dimitrakoudi M. Long-term prognosis of 150 cases of "West syndrome". *Epilepsia*. 1973;14:153-164.
- ⁸² Seki T, Kawahara Y, Hirose M. The long-term prognosis infantile spasms--the present condition of cases of infantile spasms followed in school age. *Folia Psychiatr Neurol Jpn*. 1976;30:297-306.
- ⁸³ Kurokawa T, Goya N, Fukuyama Y, Suzuki M, Seki T, Ohtahara S. West syndrome and Lennox-Gastaut syndrome: a survey of natural history. *Pediatrics*. 1980;65:81-88.
-

-
- ⁸⁴ Matsumoto A, Watanabe K, Negoro T, Sugiura M, Iwase K, Hara K, Miyazaki S. Long-term prognosis after infantile spasms: a statistical study of prognostic factors in 200 cases. *Dev Med Child Neurol*. 1981;23:51-65.
- ⁸⁵ Lombroso CT. A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations. *Epilepsia*. 1983;24:135-158.
- ⁸⁶ Hrachovy RA, Glaze DG, Frost JD Jr. A retrospective study of spontaneous remission and long-term outcome in patients with infantile spasms. *Epilepsia*. 1991;32:212-214.
- ⁸⁷ Sorel L, Dusaucy-Bauloye A. A propos de 21 cas d'hypsarrhythmie de Gibbs. Soutraitement spectaculaire par l'ACTH. *Acta Neurol Psychiatr Belg*. 1958;58:130-141.
- ⁸⁸ Brunson KL, Avishai-Eliner S, Baram TZ. ACTH treatment of infantile spasms: mechanisms of its effects in modulation of neuronal excitability. *Int Rev Neurobiol*. 2002;49:185-197.
- ⁸⁹ Baram TZ. Pathophysiology of massive infantile spasms: perspective on the putative role of the brain adrenal axis. *Ann Neurol*. 1993;33:231-236.
- ⁹⁰ Holmes GL. Effect of non-sex hormones on neuronal excitability, seizures, and the electroencephalogram. *Epilepsia*. 1991;32 Suppl 6:S11-18.
- ⁹¹ Baram TZ, Mitchell WG, Tournay A, Snead OC, Hanson RA, Horton EJ. High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: a prospective, randomized, blinded study. *Pediatrics*. 1996;97:375-379.
- ⁹² Hrachovy RA, Frost JD Jr, Glaze DG. High-dose, long-duration versus low-dose, short-duration corticotropin therapy for infantile spasms. *J Pediatr*. 1994;124(5 Pt 1):803-806.
- ⁹³ Snead OC III, Benton JW Jr, Hosey LC, Swann JW, Spink D, Martin D, Rej R. Treatment of infantile spasms with high-dose ACTH: efficacy and plasma levels of ACTH and cortisol. *Neurology*. 1989;39:1027-1031.
- ⁹⁴ Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T, Ashwal S, Stephens D, Ballaban-Gill K, Baram TZ, Duchowny M, Hirtz D, Pellock JM, Shields WD, Shinnar S, Wyllie E, Snead OC 3rd; American Academy of Neurology; Child Neurology Society. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology*. 2004;62:1668-1681.
-

-
- ⁹⁵ Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P, Zion TE. Double-blind study of ACTH vs prednisone therapy in infantile spasms. *J Pediatr*. 1983;103:641-645.
- ⁹⁶ Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD001770.
- ⁹⁷ Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E. *Antiepileptic drugs*, 5th edn. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002.
- ⁹⁸ Chiron C, Dumas C, Jambaqué I, Mumford J, Dulac O. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Res*. 1997;26:389-395.
- ⁹⁹ Appleton RE, Peters AC, Mumford JP, Shaw DE. Randomised, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. *Epilepsia*. 1999;40:1627-1633.
- ¹⁰⁰ Elterman RD, Shields WD, Mansfield KA, Nakagawa J; US Infantile Spasms Vigabatrin Study Group. Randomized trial of vigabatrin in patients with infantile spasms. *Neurology*. 2001;57:1416-1421.
- ¹⁰¹ Vigevano F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia*. 1997;38:1270-1274.
- ¹⁰² Krauss GL, Johnson MA, Miller NR. Vigabatrin-associated retinal cone system dysfunction: electroretinogram and ophthalmologic findings. *Neurology*. 1998;50:614-618.
- ¹⁰³ Gross-Tsur V, Banin E, Shahar E, Shalev RS, Lahat E. Visual impairment in children with epilepsy treated with vigabatrin. *Ann Neurol*. 2000;48:60-64.
- ¹⁰⁴ Iannetti P, Spalice A, Perla FM, Conicella E, Raucci U, Bizzarri B. Visual field constriction in children with epilepsy on vigabatrin treatment. *Pediatrics*. 2000;106:838-842.
- ¹⁰⁵ Westall C, Buncic R, Logan W et al. Longitudinal changes of ERGs in children on vigabatrin therapy. In: Sharpe J, ed. *Neuro-ophthalmology in the new millennium. Proceedings of the INOS Meeting, Toronto, Canada*. Engelwood, NJ: Medimond Medical Publications, 2001:29-34.
- ¹⁰⁶ Siemes H, Spohr HL, Michael T, Nau H. Therapy of infantile spasms with valproate: results of a prospective study. *Epilepsia*. 1988;29:553-560.
- ¹⁰⁷ Fisher E, Siemes H, Pund R, Wittfoht W, Nau H. Valproate metabolites in serum and urine during antiepileptic therapy in children with infantile spasms:
-

-
- abnormal metabolite pattern associated with reversible hepatotoxicity. *Epilepsia*. 1992;33:165-171.
- ¹⁰⁸ Mikati MA, Lepejian GA, Holmes GL. Medical treatment of patients with infantile spasms. *Clin Neuropharmacol*. 2002;25:61-70.
- ¹⁰⁹ Schachter SC. Currently available antiepileptic drugs. *Neurotherapeutics*. 2007;4:4-11.
- ¹¹⁰ Nabbout R. A risk-benefit assessment of treatments for infantile spasms. *Drug Saf*. 2001;24:813-828.
- ¹¹¹ Chamberlain MC. Nitrazepam for refractory infantile spasms and the Lennox-Gastaut syndrome. *J Child Neurol*. 1996;11:31-34.
- ¹¹² Völzke E, Doose H, Stephan E. The treatment of infantile spasms and hypsarrhythmia with mogadon. *Epilepsia*. 1967;8:64-70.
- ¹¹³ Murphy JV, Sawasky F, Marquardt KM, Harris DJ. Deaths in young children receiving nitrazepam. *J Pediatr*. 1987;111:145-147.
- ¹¹⁴ Rintahaka PJ, Nakagawa JA, Shewmon DA, Kyyronen P, Shields WD. Incidence of death in patients with intractable epilepsy during nitrazepam treatment. *Epilepsia*. 1999;40:492-496.
- ¹¹⁵ Chung SH, Cox RA. Determination of pyridoxal phosphate levels in the brains of audiogenic and normal mice. *Neurochem Res*. 1983;8:1245-1259.
- ¹¹⁶ Ito M, Mikawa H, Taniguchi T. Cerebrospinal fluid GABA levels in children with infantile spasms. *Neurology*. 1984;34:235-238.
- ¹¹⁷ Tsuji T, Okumura A, Ozawa H, Ito M, Watanabe K. Current treatment of West syndrome in Japan. *J Child Neurol*. 2007;22:560-564.
- ¹¹⁸ Watanabe K. Medical treatment of West syndrome in Japan. *J Child Neurol*. 1995;10:143-147.
- ¹¹⁹ Ohtsuka Y, Matsuda M, Ogino T, Kobayashi K, Ohtahara S. Treatment of the West syndrome with high-dose pyridoxal phosphate. *Brain Dev*. 1987;9:418-421.
- ¹²⁰ Pietz J, Benninger C, Schäfer H, Sontheimer D, Mittermaier G, Rating D. Treatment of infantile spasms with high-dosage vitamin B6. *Epilepsia*. 1993;34:757-763.
- ¹²¹ Baxter P. Pyridoxine-dependent and pyridoxine-responsive seizures. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43:416-420.
-

-
- ¹²² Suzuki Y, Nagai T, Ono J, Imai K, Otani K, Tagawa T, Abe J, Shiomi M, Okada S. Zonisamide monotherapy in newly diagnosed infantile spasms. *Epilepsia*. 1997;38:1035-1038.
- ¹²³ Echenne B, Dulac O, Parayre-Chanez MJ, Chiron C, Taillebois L, Cognot C, Andary M, Clot J, Baldy-Moulinier M. Treatment of infantile spasms with intravenous gamma-globulins. *Brain Dev*. 1991;13:313-319.
- ¹²⁴ Yamamoto H, Asoh M, Murakami H, Kamiyama N, Ohta C. Liposteroid (dexamethasone palmitate) therapy for West syndrome: a comparative study with ACTH therapy. *Pediatr Neurol*. 1998;18:415-419.
- ¹²⁵ Matsumoto A, Kumagai T, Takeuchi T, Miyazaki S, Watanabe K. Factors influencing effectiveness of thyrotropin-releasing hormone therapy for severe epilepsy in childhood: significance of serum prolactin levels. *Epilepsia*. 1989;30:45-49.
- ¹²⁶ Glauser TA, Clark PO, Strawsburg R. A pilot study of topiramate in the treatment of infantile spasms. *Epilepsia*. 1998;39:1324-1328.
- ¹²⁷ Glauser TA, Clark PO, McGee K. Long-term response to topiramate in patients with West syndrome. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 1:S91-94.
- ¹²⁸ Zafeiriou DI, Kontopoulos EE, Tsikoulas IG. Adrenocorticotrophic hormone and vigabatrin treatment of children with infantile spasms underlying cerebral palsy. *Brain Dev*. 1996;18:450-452.
- ¹²⁹ Schlumberger E, Dulac O. A simple, effective and well-tolerated treatment regime for West syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 1994;36:863-872.
- ¹³⁰ Tsao CY. Current trends in the treatment of infantile spasms. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009;5:289-299.
- ¹³¹ Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR, Vining EP, Freeman JM. Efficacy of the ketogenic diet for infantile spasms. *Pediatrics*. 2002;109:780-783.
- ¹³² Eun SH, Kang HC, Kim DW, Kim HD. Ketogenic diet for treatment of infantile spasms. *Brain Dev*. 2006;28:566-571.
- ¹³³ Kossoff EH, Hedderick EF, Turner Z, Freeman JM. A case-control evaluation of the ketogenic diet versus ACTH for new-onset infantile spasms. *Epilepsia*. 2008;49:1504-1509.
- ¹³⁴ Ballaban-Gil K, Callahan C, O'Dell C, Pappo M, Moshé S, Shinnar S. Complications of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 1998;39:744-748.
-

-
- ¹³⁵ Kang HC, Chung DE, Kim DW, Kim HD. Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia*. 2004;45:1116-1123.
- ¹³⁶ Freeman JM, Kossoff EH, Hartman AL. The ketogenic diet: one decade later. *Pediatrics*. 2007;119:535-543.
- ¹³⁷ Chugani HT, Shields WD, Shewmon DA, Olson DM, Phelps ME, Peacock WJ. Infantile spasms: I. PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment. *Ann Neurol*. 1990;27:406-413.
- ¹³⁸ Chugani HT, Shewmon DA, Shields WD, Sankar R, Comair Y, Vinters HV, Peacock WJ. Surgery for intractable infantile spasms: neuroimaging perspectives. *Epilepsia*. 1993;34:764-771.
- ¹³⁹ Chugani HT, Shewmon DA, Sankar R, Chen BC, Phelps ME. Infantile spasms: II. Lenticular nuclei and brain stem activation on positron emission tomography. *Ann Neurol*. 1992;31:212-219.
- ¹⁴⁰ Asarnow RF, LoPresti C, Guthrie D, Elliott T, Cynn V, Shields WD, Shewmon DA, Sankar R, Peacock WJ. Developmental outcomes in children receiving resection surgery for medically intractable infantile spasms. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39:430-440.
- ¹⁴¹ Alvarez LA, Shinnar S, Moshé SL. Infantile spasms due to unilateral cerebral infarcts. *Pediatrics*. 1987;79:1024-1026.
- ¹⁴² Meencke HJ. Pathology of childhood epilepsies. *Cleve Clin J Med*. 1988;56(suppl):111-120.
- ¹⁴³ Vinters HV, De Rosa MJ, Farrell MA. Neuropathologic study of resected cerebral tissue from patients with infantile spasms. *Epilepsia*. 1993;34:772-779.
- ¹⁴⁴ Vinters HV, Fisher RS, Cornford ME, Mah V, Secor DL, De Rosa MJ, Comair YG, Peacock WJ, Shields WD. Morphological substrates of infantile spasms: studies based on surgically resected cerebral tissue. *Childs Nerv Syst*. 1992;8:8-17.
- ¹⁴⁵ Pinard JM, Delalande O, Chiron C, Soufflet C, Plouin P, Kim Y, Dulac O. Callosotomy for epilepsy after West syndrome. *Epilepsia*. 1999;40:1727-1734.
- ¹⁴⁶ Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord*. 2007;9:353-412.
- ¹⁴⁷ Riikonen R. Infantile spasms: therapy and outcome. *J Child Neurol*. 2004;19:401-404.
-

-
- ¹⁴⁸ Wheless JW, Clarke DF, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion, 2005. *J Child Neurol.* 2005;20 Suppl 1:S1-56; quiz S59-60.
- ¹⁴⁹ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *Diagnosis and management of epilepsies in children and young people.* Edinburgh:SIGN; 2005. (SIGN Publication no.81).
- ¹⁵⁰ Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Newton RW, O'Callaghan FJ, Verity CM, Osborne JP. The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364:1773-1778.
- ¹⁵¹ Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Newton RW, O'Callaghan FJ, Verity CM, Osborne JP; United Kingdom Infantile Spasms Study. 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.* 2005;4:712-717.
- ¹⁵² Riikonen RS. Steroids or vigabatrin in the treatment of infantile spasms? *Pediatr Neurol.* 2000;23:403-408.