

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. Harms -  
Bereich Neuropädiatrie  
- Leiter: Univ.-Prof. Dr. G. Kurlemann -

**Diagnose, Therapie und Verlauf des West-Syndroms unter  
dem Aspekt seiner verschiedenen Ursachen -  
eine retrospektive Studie von 307 Kindern im Zeitraum von  
1970 bis 1998**

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur  
Erlangung des doctor medicinae  
der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Stefan Spannhorst  
aus Münster

2003

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen  
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. G. Kurlemann
2. Berichterstatter: Prof. Dr. I. Husstedt

Tag der mündlichen Prüfung: 8. Juli 2003

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde  
- Bereich Neuropädiatrie -  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Harms  
Referent: Univ.-Prof. Dr. Kurlemann  
Koreferent: Prof. Dr. Husstedt

## ZUSAMMENFASSUNG

### Diagnose, Therapie und Verlauf des West-Syndroms unter dem Aspekt seiner verschiedenen Ursachen

Eine retrospektive Studie von 307 Kindern im Zeitraum  
von 1970 – 1998

Spannhorst, Stefan

Erstmals 1841 von seinem Namensgeber WEST beschrieben, gehört dieses Krankheitsbild einer frühkindlichen Epilepsie mit oft gravierender psychomotorischer Entwicklungsverzögerung zu den schwer therapierbaren Epilepsiesyndromen. Die Ursachen der Erkrankung sind vielfältig.

Ziel dieser Studie war es, anhand einer Rückschau auf die Erstsymptome, diagnostischen Verfahren, Therapiestrategien und Krankheitsverläufe neue Einblicke speziell in den Zusammenhang von zugrundeliegender Ätiologie, adäquater Therapie und Krankheitsprognose zu gewinnen. Dazu wurden die Akten von 307 Patienten, die in der Universitätsklinik Münster behandelt worden waren, und deren Erkrankung im Zeitraum von 1970 bis 1998 diagnostiziert worden war, rückblickend untersucht. Die Patienten wurden bestimmten Ursachenkomplexen der Krankheit zugeordnet.

Es zeigten sich deutliche Abhängigkeiten erfolgreicher Therapieverfahren von zugrundeliegenden Ursachen. Prognostische Zusammenhänge von gutem psychomotorischem Outcome und Anfallsfreiheit sowie EEG-Sanierung konnten gezeigt werden. Die Art und Häufigkeit von Erstsymptomen und die Rolle der moderneren Bildgebungsverfahren konnten beschrieben werden. Unter anderem wurden neben einer idiopathischen Patientengruppe mit unklarer Genese der Erkrankung symptomatische Krankheitsfälle mit postnataler, metabolischer und chromosomaler Ursache sowie der Fall eines Astrozytoms beschrieben.

Tag der mündlichen Prüfung: 8. Juli 2003

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Definition des West-Syndroms	1
1.2 Geschichte des West-Syndroms	1
1.3 Epidemiologie	3
1.4 Ätiologie und Pathogenese	4
1.5 Formen und Wandel der Therapie	5
1.6 Aktuelle Therapie	6
1.6.1 ACTH und andere Steroide	7
1.6.2 Valproinsäure (Valproat)	9
1.6.3 Vigabatrin	9
1.6.4 Benzodiazepine	10
1.6.5 Phenobarbital, Phenytoin und Primidon	10
1.6.6 Vitamin B6 (Pyridoxalphosphat)	11
1.6.7 Weitere Therapeutika (Lamotrigin, Sultiam, Ethosuximid, Chloralhydrat, Immunglobuline)	11
1.6.8 Operative Therapie	12
1.7 Problemstellung	12
<b>2 Patienten und Methoden</b>	<b>13</b>
2.1 Patienten	13
2.2 Erhebung der Patientendaten	13
2.3 Datenauswertung	13
2.3.1 Ätiologie	14
2.3.1.1 Idiopathische Patientengruppe	14
2.3.1.2 Symptomatische Patientengruppe	14
2.3.2 Anamneseerhebung	15
2.3.3 Diagnostik	16
2.3.4 Therapie	16
2.3.4.1 Potentiell synergistische Wirkung der eingesetzten Antiepileptika	17
2.3.4.2 Unmittelbare Wirkung eines Antiepileptikums oder einer speziellen Kombination von Antiepileptika	17
2.3.5 Prognose	18
2.4 Aufgabenstellung	18
2.5 Lösungsansatz	19
<b>3 Beschreibung der Gesamtgruppe</b>	<b>20</b>
3.1 Überblick	20
3.2 Grösse und Geschlechterverteilung von Patientengruppen mit spezifischer Ätiologie	23
3.3 Alter der Eltern und Zahl des Kindes	24

3.3	Geburtsstermin	27
3.4	Geburtsparameter	28
3.5	Zeitpunkte von Erstsymptomen und Diagnosestellung	30
3.6	Art der Erstsymptome	32
3.7	Komplikationen der Prä- und Perinatalphase sowie der Säuglingsperiode	33
3.8	Mütterliche Fehlgeburten	33
3.10	Bildgebende Verfahren	34
3.11	Therapie in der Gesamtgruppe aller Patienten	45
3.12	Anfallsfreiheit, EEG-Sanierung und psychomotorische Entwicklung in den Gruppen mit unterschiedlicher Ätiologie	51
3.12.1	Anfallsfreiheit am Dokumentationsende	51
3.12.2	EEG-Sanierung am Dokumentationsende	52
3.12.3	Psychomotorisches Outcome am Dokumentationsende	55
3.13	Folgeepilepsien	57

#### **4 Beschreibung der idiopathischen Patientengruppe 59**

4.1	Übersicht über die idiopathische Patientengruppe	59
4.2	Erkrankungen in der Familie von Patienten mit idiopathischem West-Syndrom	59
4.3	Pränatale Komplikationen in der idiopathischen Patientengruppe	60
4.4	Geburtsparameter in der idiopathischen Patientengruppe	61
4.5	Perinatale Komplikationen in der idiopathischen Patientengruppe	61
4.6	Komplikationen der Säuglingsperiode in der idiopathischen Patientengruppe	62
4.7	Erstsymptome in der idiopathischen Patientengruppe	63
4.8	Beobachtete Anfallsformen und begleitende Beobachtungen in der idiopathischen Patientengruppe	64
4.9	Bildgebende Verfahren in der idiopathischen Patientengruppe	64
4.10	Therapie in der idiopathischen Patientengruppe	70
4.10.1	Globale Betrachtung der Therapien der am Dokumentationsende EEG-Sanierten beziehungsweise lediglich anfallsfreien Patienten	70
4.10.2	Betrachtung der direkt zu EEG-Sanierung beziehungsweise Anfallsfreiheit führenden Therapien	74
4.10.3	Therapien, die den direkt zu Anfallsfreiheit führenden Therapien vorausgingen und folgten	75
4.10.3.1	Therapien bei durch ACTH direkt anfallsfrei gewordenen Patienten	75
4.10.3.2	Therapien bei nicht durch ACTH direkt anfallsfrei gewordenen Patienten	76
4.10.4	Therapiebedingte Verbesserung des psychomotorischen Status in der idiopathischen Patientengruppe	76
4.10.5	Geschlechterverteilung in den Patientengruppen mit unterschiedlichem Outcome in der idiopathischen Patientengruppe	77

4.11	Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie in der idiopathischen Patientengruppe	77
4.11.1	Nebenwirkungen der ACTH-Therapie	77
4.11.2	Nebenwirkungen anderer Antiepileptika	78
4.12	Folgeepilepsien bei Patienten mit idiopathischem West-Syndrom	79
4.13	Psychomotorische Entwicklung der Patienten mit idiopathischem West-Syndrom	79
<b>5</b>	<b>Beschreibung der Patientengruppe mit postnataler Ätiologie</b>	<b>81</b>
5.1	Ursachen des West-Syndroms bei Patienten mit postnataler Ätiologie	81
5.2	Erkrankungen in der Familie bei Patienten mit postnataler Ätiologie	83
5.3	Erstsymptome bei Patienten mit postnataler Ätiologie	84
5.4	Zeitpunkt des Auftretens von Erstsymptomen bei Patienten mit postnataler Ätiologie	85
5.5	Diagnosezeitpunkt des West-Syndroms bei Patienten mit postnataler Ätiologie	86
5.6	Art des beobachteten Anfallsleidens bei Patienten mit postnataler Ätiologie	87
5.7	Pränatale Komplikationen in der Patientengruppe mit postnataler Ätiologie	88
5.8	Geburtsparameter in der Patientengruppe mit postnataler Ätio- logie	88
5.9	Perinatale Komplikationen in der Patientengruppe mit postnataler Ätiologie	90
5.10	Überblick über die Häufigkeit pränataler, perinataler und den Geburtstermin betreffender Komplikationen in der Patienten- gruppe mit postnataler Ätiologie	91
5.11	Komplikationen der Säuglingsperiode in der Patientengruppe mit postnataler Ätiologie	92
5.12	Bildgebende Diagnostik in der Patientengruppe mit postnataler Ätiologie	93
5.13	EEG-Befund am Dokumentationsende in der Patientengruppe mit postnataler Ätiologie	95
5.14	Therapie in der Patientengruppe mit postnataler Ätiologie	96
5.14.1	EEG-Sanierung am Dokumentationsende	96
5.14.2	Anfallsfreiheit ohne EEG-Sanierung am Dokumentationsende	96
5.14.3	Fehlende Anfallsfreiheit am Dokumentationsende	97
5.15	Psychomotorische Entwicklungsfortschritte während der Therapie in der Patientengruppe mit postnataler Ätiologie	102
5.16	Zusammenfassung der erfolgreichen Therapie bei verschiedener Ursache des West-Syndroms in der Patientengruppe mit postnataler Ätiologie	103

5.17	Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie in der Patientengruppe mit postnataler Ätiologie	104
5.17.1	Nebenwirkungen der ACTH-Therapie	104
5.17.2	Nebenwirkungen anderer Antiepileptika	105
5.18	Folgeepilepsien bei Patienten mit postnataler Ätiologie	106
5.19	Tod während der akuten Erkrankung bei Patienten mit postnataler Ätiologie	107
5.20	Psychomotorische Entwicklung der Patienten mit postnataler Ätiologie	107
<b>6</b>	<b>Beschreibung der Patientengruppe mit ursächlichen Stoffwechseldefekten</b>	<b>109</b>
6.1	Überblick über die Patientengruppe mit ursächlichen Stoffwechseldefekten	109
6.2	Art des zugrundeliegenden Stoffwechseldefektes	109
6.3	Phenylketonurie	109
6.3.1	Erster Patient	109
6.3.2	Zweiter Patient	111
6.4	Hypo-beta-Lipoproteinämie	112
6.5	Unklare Stoffwechselstörung	113
6.6	Zusammenfassung der Beobachtungen in der Patientengruppe mit ursächlichen Stoffwechseldefekten	114
<b>7</b>	<b>Beschreibung der Patientengruppe mit Chromosomenanomalien</b>	<b>116</b>
7.1	Überblick über die Patientengruppe mit Chromosomenanomalien	116
7.2	Erstsymptome und Diagnosezeitpunkt in der Patientengruppe mit Chromosomenanomalien	116
7.3	Geburtsparameter in der Patientengruppe mit Chromosomenanomalien	117
7.4	Komplikationen der Pränatal-, Perinatal- und Säuglingsperiode in der Patientengruppe mit Chromosomenanomalien	117
7.5	Art der beobachteten Anfälle in der Patientengruppe mit Chromosomenanomalien	118
7.6	Bildgebende Verfahren in der Patientengruppe mit Chromosomenanomalien	118
7.7	Therapie in der Patientengruppe mit Chromosomenanomalien	119
7.8	Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie in der Patientengruppe mit Chromosomenanomalien	120
7.9	Outcome der Patienten mit Chromosomenanomalien	120



<b>8</b>	<b>Verlauf therapieresistenter BNS-Epilepsie bei einem Patienten mit Astrozytom</b>	<b>122</b>
<b>9</b>	<b>Beschreibung von Krankheitsfällen mit mehreren definierten Ursachen für das West-Syndrom</b>	<b>126</b>
9.1	Übersicht über beteiligte Ätiologien	126
9.2	Zwei Patienten mit Stoffwechseldefekt und perinataler Problematik als ätiologischen Faktoren	126
9.2.1	Erster Patient mit Stoffwechseldefekt und perinataler Problematik	126
9.2.2	Zweiter Patient mit Stoffwechseldefekt und perinataler Problematik	127
9.3.	Ein Patient mit Chromosomenanomalie und Perinatalschaden als ätiologischen Faktoren	128
9.4	Ein Patient mit Stoffwechseldefekt und Infektion als ätiologischen Faktoren	129
9.5	Zusammenfassung der Beobachtungen in der Patientengruppe mit mehreren definierten Ursachen für das West-Syndrom	130
<b>10</b>	<b>Diskussion</b>	<b>131</b>
10.1	Vorbemerkungen	131
10.1.1	Definition des Begriffes „idiopathisch“	131
10.1.2	Beobachtungszeitraum	131
10.2	Übersicht über die Gesamtgruppe aller Patienten	132
10.2.1	Zeitliche Entwicklung der Erkrankungszahlen und der Grösse von Patientengruppen mit definierten Ätiologien	132
10.2.2	Häufigkeit der Ätiologien in der Gesamtgruppe der Patienten	133
10.2.3	Mortalitätsrate	134
10.2.4	Geschlechterverteilung	134
10.2.5	Elteralter und Zahl des Kindes	135
10.2.6	Geburtsparameter	136
10.2.7	Erstsymptome und Diagnosestellung	137
10.2.8	Häufigkeit mütterlicher Fehlgeburten	137
10.2.9	Komplikationen in der prä-, peri- und postnatalen Entwicklungsphase	138
10.2.10	Therapie	139
10.2.11	Bewertung des psychomotorischen Entwicklungsstatus	143
10.2.12	Die Therapiezeile Anfallsfreiheit, EEG-Sanierung und gutes psychomotorisches Outcome bei verschiedenen Ätiologien	144
10.2.13	Korrelation von Anfallsfreiheit, EEG-Sanierung und Psychomotorischem Outcome	146
10.2.14	Folgeepilepsien	146

10.2.15	Bildgebende Verfahren	147
10.3	Idiopathische Patientengruppe	150
10.4	Patientengruppe mit postnataler Ätiologie	153
10.5	Patientengruppe mit ursächlichen Stoffwechseldefekten	154
10.6	Patienten mit ursächlichen Chromosomenanomalien	155
10.7	Fallbesprechung eines Patienten mit Astrozytom	156
10.8	Patienten mit mehreren ätiologischen Faktoren	157
<b>Literaturliste</b>		<b>158</b>

# **1 Einleitung**

## **1.1 Definition des West-Syndroms**

Das West-Syndrom (WS) (Syn.: infantile spasms) ist ein altersspezifisches epileptisches Syndrom mit generalisierten kleinen Anfällen fokaler und multifokaler Genese, das sich im Säuglingsalter manifestiert.

Die klinische Symptomatik zeigt Blitzkrämpfe mit heftigen Myoklonien der Extremitäten im Beugemuster, seltener auch im Streckmuster. Es werden Nick-Anfälle und tonische Beugekrämpfe („Salaam-Krämpfe“), meist gemischt und in Serien auftretend, beobachtet (DULAC 1994), weshalb sich im deutschen Sprachraum der Begriff „Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe“ (BNS-Krämpfe), auf ZELLWEGER (1948) zurückgehend, durchgesetzt hat. In den meisten Fällen geht die Erkrankung mit geistiger und motorischer Retardierung einher. EEG-Korrelat dieser Anfälle ist die Hypsarrhythmie.

Gemäß dem Vorschlag der Internationalen Liga gegen Epilepsie von 1985 (COMMISSION 1985) darf zum Vorhandensein eines West-Syndroms ein Element der Trias BNS-Anfälle - psychomotorische Retardierung - Hypsarrhythmie fehlen. Zudem wird hier der Beginn der Erkrankung auf das Lebensalter von maximal einem Jahr festgelegt, wobei der Krankheitsbeginn zumeist im Alter zwischen 4 und 7 Monaten liegt.

## **1.2 Geschichte des West-Syndroms**

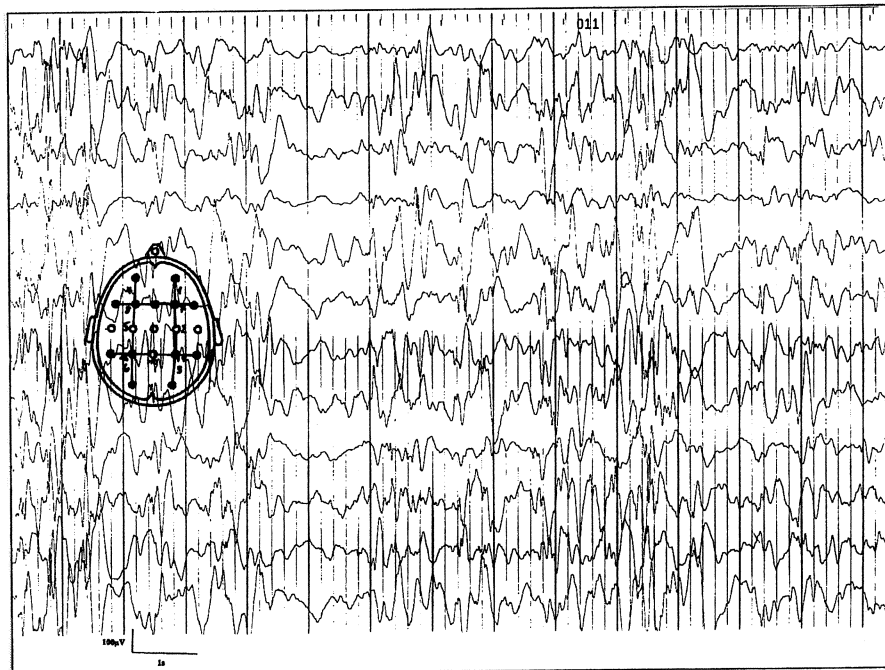
Von dem englischen Kinderarzt WEST wurde im Jahre 1841 erstmals das an seinem eigenen Kind beobachtete Krankheitsbild beschrieben. Laut seiner Beschreibung (WEST 1841) waren kurze Bewegungen, Beugemuster und axiale Kopfbewegungen sowie die mehrfache Wiederholung dieser Anfälle charakteristisch. Seine

Therapieversuche blieben erfolglos, und zwar sowohl hinsichtlich der genannten Anfallsituation, als auch im Hinblick auf die von ihm festgestellte geistige Retardierung seines Sohnes.

Im Jahre 1851 führte WILLSHIRE in Deutschland den Begriff „Komplimentierkrämpfe“ ein, während in Frankreich das Anfallsleiden seit 1883, auf FÉRE zurückgehend, als „tic de salaam“ bezeichnet wurde.

ZELLWEGER prägte 1948 den Begriff „Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe“. Er wies darauf hin, dass die Inzidenz der Erkrankung wesentlich höher sei als bisher angenommen.

DULAC (1994) fand heraus, dass die vielfältige Namensgebung für das West-Syndrom für diese Situation mit verantwortlich war. So wurde das Anfallsleiden unter anderem auch als „spasmes salutoires“, „nodding convulsions of infancy“ und „startle seizures“ bezeichnet. Zudem wurde der Begriff „tic“ von mehreren Autoren zur Bezeichnung des BNS-Anfallsleidens verwendet. Diese Namensgebung führte zu der Annahme, es handele sich nicht um eine Anfallsform, sondern um stereotype Bewegungen geistig und körperlich behinderter Kinder. Im Jahre 1952 prägten GIBBS und GIBBS den Begriff „Hypsarrhythmie“ für das der Erkrankung zugrundeliegende EEG-Muster.



**Abbildung 1: Hypsarrhythmie bei West-Syndrom (Anfallsintervall)  
(Neuropädiatrische Ambulanz der Universitätskinderklinik Münster (2000))**

### 1.3 Epidemiologie

Es sind nur wenige Studien über das West-Syndrom verfügbar, die in ihrem Studiendesign die Berechnung epidemiologischer Daten vorsehen. Bei den vorliegenden Studien ist zu beachten, dass vor 1985 keine Altersbegrenzung für die Diagnose des West Syndroms vorlag. Im Jahre 1985 definierte die Internationale Liga gegen Epilepsie den spätesten Krankheitsbeginn auf das Ende des ersten Lebensjahres (COMMISSION 1985). Dies sollte bei der Beurteilung der folgenden epidemiologischen Angaben bedacht werden.

Während VAN DEN BERG und YERUSHALMY im Jahre 1969 die Inzidenz der Erkrankung mit 1/4000 bis 1/6000 Lebendgeborene angaben - dies entspricht 0,25 bis 0,16/1000 - , fanden RIIKONEN und DONNER (1979) für eine Studie über 17 Jahre (1960-1976) in einem Bezirk Finnlands (Uusimaa) eine Neuerkrankungsrate von 0,38-0,42/1000 Lebendgeborene, die über alle Jahre konstant blieb.

Neuere Studien bestimmen die Neuerkrankungsrate mit 0,16 bis 0,42/1000 (COWAN und HUDSON 1991) beziehungsweise 0,41/1000 (RANTALA und PUTKONEN 1999). Zwischenzeitlich berichteten GRANSTRÖM et al. (1999) in einer Studie über die Jahre 1993-1997 von einer Inzidenz von 0,48/1000 im Bezirk Uusimaa (Finnland).

In einer amerikanischen Kohortenstudie (COWAN et al.1989) mit 10 Jahren Beobachtungszeitraum nach der Geburt wurde die Prävalenz mit 0,19/1000 angegeben.

Über die Geschlechterverteilung schreibt LOMBROSO im Jahre 1983, dass in seinem über 18 Jahre beobachteten Patientengut mit 165 Kindern mit symptomatischem WS eine Verteilung von 2:1 (Jungen : Mädchen) zu beobachten war, während dieser Unterschied in seiner kryptogenen Gruppe (121 Kinder) nur 1,12 : 1 betrug.

RIIKONEN und DONNER (1979) führten eine Verteilung von 1,38 : 1 für die Jahre 1960-1976 an. AICARDI (1996) fand in einer retrospektiven Studie von 1996 einen Anteil von Jungen gegenüber Mädchen von 1,33 : 1 .

#### 1.4 Ätiologie und Pathogenese

Während die Ursachen für die BNS-Epilepsie sehr heterogen erscheinen, geht man davon aus, dass das gemeinsame pathogenetisch relevante Ereignis eines jeden Krankheitsfalles eine Schädigung des Gehirns ist.

Zwischen den BNS-Anfällen vorgenommene PET-Untersuchungen (CHUGANI et.al. 1990,1992) haben im Rahmen von Longitudinalstudien eine persistierende fokale Störung der Glukoseutilisation ergeben. Aus diesen und weiteren Befunden ergab sich das heute angenommene Bild der Krankheitsentstehung :

Durch eine abnorme kortikale Hirnaktivität – ausgelöst zum Beispiel durch eine Schädigung der Hirnrinde - kommt es zu einer Beeinflussung der Hirnstamm-Aktivität, genauer der Raphe-Region. Eine Rückverschaltung der Raphe-Region mit dem Cortex bedingt die darüber ableitbaren EEG-Muster (Hypsarrhythmie). Darüber hinaus pflanzt sich die Erregung der Nuclei Raphe über den serotoninergen raphe-striatalen Weg fort, hat aber auch direkten Einfluss auf das Rückenmark.

Ein Zusammenwirken der pathologischen kortikalen Erregungen mit den abnorm erregten Rückenmarksbahnen aus dem Corpus Striatum und direkt auf das Rückenmark einwirkenden Erregungen des Hirnstamms bildet die Grundlage für die BNS-Anfälle.

Die grobe Unterteilung der verschiedenen Ursachen erfolgt in die Kategorien „idiopathisch“ und „symptomatisch“ (COMMISSION 1985), wobei zur ersten Gruppe alle Patienten zählen, bei denen „keine hirnschädigenden Mechanismen mit den verfügbaren diagnostischen Mitteln festgestellt werden können, und der ursächliche Faktor unbekannt bleibt“ (RIIKONEN und DONNER 1979); es wird eine bis zum Beginn der BNS-Erkrankung vorhandene unauffällige psychomotorische Entwicklung vorausgesetzt.

Für die Gruppe der symptomatischen Fälle bieten verschiedene Autoren unterschiedliche Einteilungskonzepte an.

Nach DULAC (1994) lässt sie sich nach zeitlichen Gesichtspunkten in prae-, peri- und postnatale Ursachen, darüber hinaus zusätzlich in die Ursachen Stoffwechselkrankheiten, Tumoren und Chromosomenanomalien unterteilen.

Bei Betrachtung der verschiedenen Untergruppen ist jedoch eine kontinuierliche Veränderung ihres Anteils an den gefundenen Ursachen zu erkennen. So konnte einheitlich festgestellt werden, dass der Anteil idiopathischer Fälle stetig abnahm. Vermuteter Grund dafür sind verbesserte diagnostische Möglichkeiten. Auch die Zahl perinatal eintretender Komplikationen nahm im Laufe der letzten Jahre stetig ab. Eine zunehmend bessere Überwachung der Perinatalperiode wie auch eine allgemeine Zunahme der Krankenhausgeburten werden hier als wesentliche Faktoren angesehen.

So weist eine Zusammenfassung von LACY und PENRY aus dem Jahr 1976, die zehn Studien der Jahre 1954-1973 vergleicht, einen Anteil idiopathischer Fälle von durchschnittlich 40%, perinatal bedingter Fälle von durchschnittlich 47% der symptomatischen Patienten auf. Vergleicht man diese Werte mit denen einer Studie von AICARDI aus dem Jahr 1996, so beträgt der idiopathische Anteil hier noch 32,3% , der Anteil ursächlich perinatal geschädigter Patienten 18,2%.

## **1.5 Formen und Wandel der Therapie**

Bis 1958 galt das BNS-Anfallsleiden als die Epilepsieform mit der höchsten Therapieresistenz.

In der Vergangenheit wurden neben dem Einsatz konventioneller Antiepileptika Therapieversuche mit Tetrazyklinen, ketogener Diät und Pyridoxin unternommen. Letzterer ist der einzige noch heute in Therapieplanungen einbezogene Wirkstoff dieser Gruppe. Die erste effektive Therapie gegen das Anfallsleiden war die 1958 von SOREL und DUSAUCY-BAULOYE beschriebene Gabe von Corticotropin.

Es gelang, die Anfallssituation, den EEG-Befund und das psychomotorische Outcome zu verbessern.

In die Therapie eingeführte Benzodiazepine zeigten einen dem ACTH in seiner Effektivität ähnlichen Erfolg (DREIFUSS et al., 1986).

Valproinsäure zeigte in einer Studie von SIEMES et al. (1988) bei 20-45% der Patienten mit BNS-Anfallsleiden Erfolg.

ARIIZUMI et al. berichteten (1987) von deutlicher Verbesserung der Anfallssituation bei Kindern mit idiopathischem West-Syndrom durch intravenöse Gabe von Immun-globulinen.

Wegen seiner überragenden Effektivität und guten Verträglichkeit wurde in einer Studie von APPLETON im Jahre 1992 Vigabatrin (gamma-Vinyl-GABA) als Therapeutikum der ersten Wahl vorgeschlagen.

Die breite Palette der Therapeutika wurde unter anderem durch erfolglos eingesetzte Wirkstoffe wie kurzwirkende Barbiturate, auf Typhus-Vakzine begründete Pyretotherapie, serotoninerge Wirkstoffe und Naloxon ergänzt.

In Einzelfällen wurden und werden operative Eingriffe als indizierte Therapieform angesehen, insbesondere bei Vorliegen einer porenzephalen Zyste.

## **1.6 Aktuelle Therapie**

Allen Therapieformen gemeinsam ist heute die Ansicht, dass ein möglichst frühzeitiger Therapiebeginn die Störung der Hirnentwicklung, die sich im – auch subklinischen – Fortbestand einer Hypsarrhythmie manifestieren kann, verhindern soll.

Im folgenden sollen die aktuell verwendeten Wirkstoffe, ihr Wirkmechanismus und ihre Nebenwirkungen kurz vorgestellt werden.



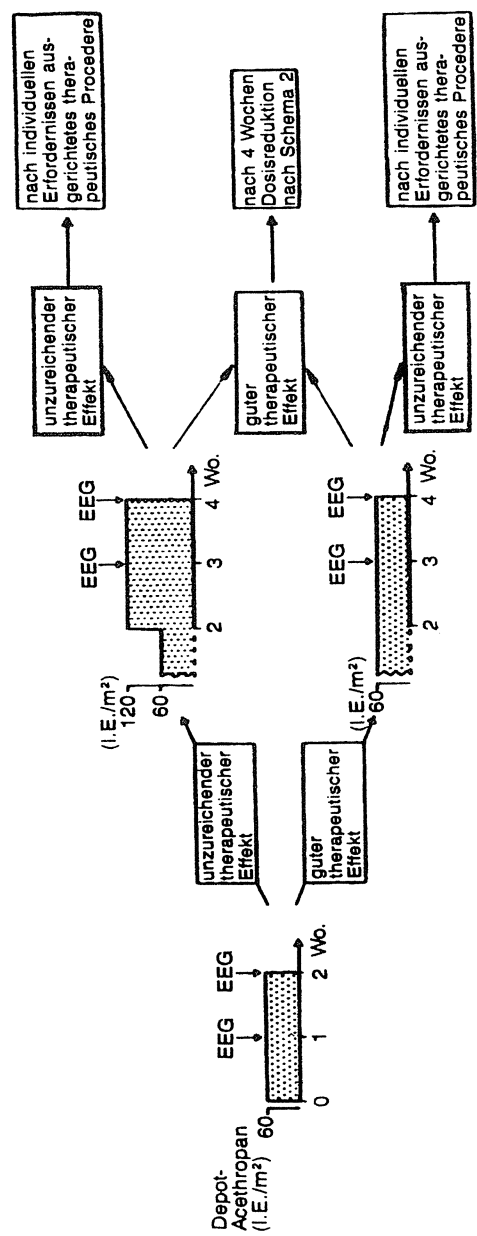
### 1.6.1 ACTH und andere Steroide

Der genaue Wirkmechanismus des ACTH und anderer Steroide ist nicht bekannt. Vermutet wird ein dem Cortisol ähnlicher durch Steroid-Rezeptoren vermittelter Effekt im Zentralen Nervensystem. Dabei wird die Erregbarkeit hippokampaler Pyramidenzellen reduziert (in vitro beschrieben von VIDAL et al. 1986) oder eine selektiv toxische Wirkung auf die im Übermaß vorhandenen erregenden glutaminergen Neurone (SAPOLSKY et al. 1984) ausgeübt, deren Untergang einen bedeutenden Schritt in der regelrechten Hirnentwicklung darstellt. Daneben werden unter anderem Wirkungen auf die Nebennierenrinde, endogene Opiat-Rezeptoren und eine Unterdrückung der Corticotropin-Releasing-Hormon-Ausschüttung diskutiert.

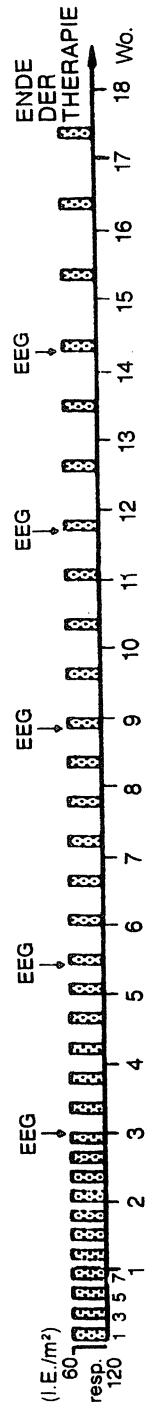
Das gebräuchliche Therapieschema für ACTH ist Abb.2 zu entnehmen (DOOSE et al.1988). Eine Begleittherapie mit Primidon oder Phenobarbital ist, besonders bei Begleitepilepsien, häufig. Sie wird auch über das Ende der ACTH-Therapie hinaus fortgeführt.

In puncto Nebenwirkungen wurde von Cushingoid, Akne, Osteoporose, reduzierter Immunabwehr, Hypertonie, Kardiomyopathie, Nephrokalzinose, Steroid-Diabetes u.a. berichtet. Diese zahlreichen Nebenwirkungen erfordern ein strenges Monitoring. Weitere Steroide mit noch ungeklärtem Wirkmechanismus und vergleichbarem Profil von Nebenwirkungen kommen neben ACTH zum Einsatz.

**SCHEMA 1:** THERAPIEBEGINN MIT KONTINUIERLICHER, TÄGLICHER APPLIKATION VON DEPOT-ACETHROPROPAN:



**SCHEMA 2:** PHASE DER DOSIS-REDUKTION MIT INTERVALL-APPLIKATION VON DEPOT-ACETHROPROPAN:



**Abbildung 2: Therapie des West-Syndroms mit Depot-Acethropan (ACTH) (nach R. Nolte, Königssteiner Arbeitskreis für Epileptologie; aus H. Doose: Epilepsien im Kindes- und Jugendalter, 1988; S.126)**

### **1.6.2 Valproinsäure (Valproat)**

Die Wirkung von Valproat beruht vermutlich auf einer Hemmung der GABA-Transaminase mit konsekutiver Erhöhung des inhibitorischen Transmitters GABA (gamma-Amino-Buttersäure). VAYER et al.(1988) haben weiterhin gezeigt, dass Valproat auch auf das Gammahydroxybutyrat-System einwirkt. Gammahydroxybutyrat ist ein Produkt des GABA-Stoffwechsels, das bei verschiedenen Tierspezies, darunter auch Primaten, generalisierte spike-wave Entladungen auslösen kann. Diese wiederum werden durch Valproat antagonisiert. Valproat zeichnet sich durch eine ausgeprägte Hepatotoxizität aus, weshalb Serumkontrollen unter der Therapie erforderlich sind. Hauptrisikogruppe sind dabei die Kinder unter zwei Jahren, und zwar sowohl bei Poly- als auch bei Monotherapie (DREIFUSS et al. 1986). Neben allgemeinen gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen wurden neurologische Symptome beobachtet, wie Verwirrheitszustände, Tremor, Hyperaktivität und gesteigerte Aggressivität. Darüber hinaus kann es zur Suppression der Hämatopoese, Leukopenie, Thrombozytopenie und einer Verhinderung der Plättchenaggregation kommen. Letztere Nebenwirkungen sind vor allem bei der Planung operativer Eingriffe von Relevanz.

### **1.6.3 Vigabatrin**

Der Wirkstoff Vigabatrin greift über eine irreversible Hemmung in den Stoffwechsel der GABA-Transaminase ein, wodurch die Konzentration des inhibitorischen Transmitters GABA erhöht wird. Vigabatrin zeigte besonders gute Erfolge bei Patienten mit BNS-Anfällen, denen eine Tuberoöse Hirnsklerose zugrunde lag (AICARDI 1996).

DULAC et al. (1991) fanden bei 26% der Patienten auffällige Verhaltensänderungen in Form von Hyperaktivität und gesteigerter Aggression. Seltener Nebenwirkungen betreffen Ataxie, Kopfschmerz, Insomnie und Gewichtszunahme.

Konzentrische Gesichtsfeldausfälle als spezielle Nebenwirkung der Vigabatrin-Therapie wurden von EKE et al. (1997) und HARDING (1998) beschrieben. Vigabatrin ist trotz dieser Nebenwirkungen weiterhin Mittel der ersten Wahl bei der Therapie des West-Syndroms. Das Risiko in Bezug auf die konzentrischen Gesichtsfeldausfälle sollte möglichst durch ein Absetzen des Therapeutikums bei Erfolglosigkeit der Therapie nach drei Wochen verringert werden. Regelmäßige Kontrollen des Gesichtsfeldes sollten vor, während und nach der Vigabatrin-Therapie durchgeführt werden, die im Falle eines pathologischen Befundes zu einer Überprüfung der weiteren Vorgehensweise führen sollten (SCHMIDT et al. 2000).

#### **1.6.4 Benzodiazepine**

Diese Gruppe umfasst u.a. die Wirkstoffe Clonazepam, Nitrazepam, Diazepam und Clobazam. Durch Interaktion mit dem GABA-Chloridkanal-Komplex kommt es zum Einstrom von Chloridionen und damit zur Inhibition der entsprechenden Zellen.

Neben starker Müdigkeit und respiratorischen Komplikationen durch allgemeine Hypersekretion treten Verlangsamung und Ataxie als Nebenwirkungen auf.

#### **1.6.5 Phenobarbital, Phenytoin und Primidon**

Diese Wirkstoffe werden vor allem bei begleitenden fokalen oder Grand-Mal-Anfällen verwendet. Ihr Wirkungsmechanismus ist unterschiedlich. Er beruht bei Phenobarbital auf einer Interaktion mit dem GABA-Rezeptor, bei Phenytoin auf Reduktion der Ionenpermeabilität, bei Primidon auf einer teilweisen

Verstoffwechslung zu Phenobarbital, weshalb bei jedem der Wirkstoffe eine inhibitorische Wirkung resultiert.

Nebenwirkungen dieser Therapeutika sind vor allem Gingivahyperplasie, Osteopathie und Hypertrichose bei Phenytoin, und Müdigkeit, Ataxie und Nystagmus sowie Osteopathie bei Primidon und Phenobarbital.

### **1.6.6 Vitamin B6 (Pyridoxalphosphat)**

Der Erfolg hochdosierter Gaben von Vitamin B6 als Coenzym beruht auf der Förderung der Bildung von GABA; KURLEMANN et al. (1997) fanden bei einem Kind mit idiopathischem West-Syndrom primär niedrige GABA-Werte im Liquor, die sich nach Hochdosis-Therapie mit Pyridoxalphosphat normalisierten.

### **1.6.7 Weitere Therapeutika (Lamotrigin, Sultiam, Ethosuximid, Chloralhydrat, Immunglobuline)**

Lamotrigin setzt die Krampfschwelle durch Verminderung der überschüssigen Freisetzung exzitatorischer Transmitter (vor allem des Glutamats) herauf.

Nebenwirkungen sind unter anderem makulopapulöses Exanthem, Doppelbilder, Ataxie und psychische Veränderungen.

Sultiam als Sulfonamid-Derivat wirkt als schwacher Carboanhydrase-Hemmer und daher inhibitorisch im zentralen Nervensystem über eine steigende CO<sub>2</sub>-Konzentration in Gliazelle und Extrazellularraum. Eine tierexperimentelle Studie (MADEJA 1999) zeigte einen weiteren pH-Wert-unabhängigen Mechanismus der antikonvulsiven Wirkung über spannungsgesteuerte Natrium-Kanäle: Eine Verminderung des Natriumstromes führte zu einer ungefähr gleich großen Reduzierung der maximalen Entladungsfrequenz der Nervenzellen. Nebenwirkungen betreffen Appetitlosigkeit, Hauterscheinungen und Erregungszustände.

Therapieversuche mit Immunglobulinen, deren Wirkung auf allgemeine Immunsuppression zurückgeführt wird, werden zunehmend seltener unternommen.

### **1.6.8 Operative Therapie**

Die operative Fensterung einer porenzephalen Zyste kann im gegebenen Fall zu spontaner Anfallsfreiheit führen. KOCH et al.(1998) stellten Anfallsfreiheit bei 62% bisher vergeblich therapierter Patienten mit West-Syndrom nach Fensterung einer porenzephalen Zyste fest. Bei weiteren 24% der Kinder war die Anfallsfrequenz rückläufig.

Auch bei anderen umschriebenen Läsionen wird im Falle einer Therapieresistenz an diese Therapieform gedacht.

## **1.7 Problemstellung**

In der vorliegenden Untersuchung wurde der klinische Verlauf einer Patientengruppe mit West-Syndrom beobachtet. Besonderer Schwerpunkt wurde auf die Parameter Ursachen, Diagnostik, Therapie und prognostische Faktoren des Anfallsleidens gelegt.

Da es sich um eine retrospektive Untersuchung ohne Kontrollgruppe handelt, können Rückschlüsse auf den therapeutischen Effekt nur mittelbar gezogen werden.

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Patienten**

In die vorliegende Studie wurden 307 Patienten aufgenommen, bei denen zwischen dem 1.1.1970 und dem 31.12.1998 ein West Syndrom diagnostiziert wurde, und die deshalb im Bereich Neuropädiatrie der Universitäts-Kinderklinik Münster behandelt wurden. Zwingendes Einschlusskriterium war dabei das Vorliegen einer Hypsarrhythmie im EEG sowie ein Diagnosezeitpunkt von spätestens einem Lebensjahr.

### **2.2 Erhebung der Patientendaten**

Die Datenerhebung erfolgte in Form einer retrospektiven Untersuchung aus den Krankenakten (stationäre und ambulante Akten) des Bereichs Neuropädiatrie der Universität Münster.

### **2.3 Datenauswertung**

Von jedem der 307 Patienten wurden bis zu 40 Merkmale erfaßt. Im folgenden soll auf diese näher eingegangen werden, um deren unterschiedliche Handhabung zu erläutern.

## **2.3.1 Ätiologie**

### **2.3.1.1 Idiopathische Patientengruppe**

Das Patientenkollektiv wurde zunächst in zwei Gruppen mit idiopathischer oder symptomatischer Genese des West-Syndroms eingeteilt.

Die vorliegende Studie verstand unter dem Begriff „idiopathisch“ solche Fälle, bei denen keine Ursache für das West-Syndrom gefunden werden konnte. Er erschien somit als Gegensatz des Begriffes „symptomatisch“, unter dem allgemein der Nachweis einer definierbaren Ursache verstanden wird.

### **2.3.1.2 Symptomatische Patientengruppe**

Die Patienten mit symptomatischer Genese der Erkrankung konnten nach DULAC (1992) gemäß ihrer definierten Ursache wiederum verschiedenen Gruppen zugeordnet werden.

Neben den nicht in dieser Studie untersuchten Patientengruppen mit pränataler oder perinataler Genese sowie mit kongenitaler Infektion, konnten die genauer untersuchten Gruppen mit postnataler Ätiologie, ursächlichen Stoffwechseldefekten, Chromosomenanomalien und Hirntumoren unterschieden werden. Zusätzlich wurden einige Fälle untersucht, in denen zwei Ursachen gleichermaßen für die Entstehung der Erkrankung verantwortlich gemacht wurden.



### 2.3.2 Anamneseerhebung

Die dokumentierten Angaben über Geburtsdatum, Datum bei Auftreten von Erstsymptomen und das Diagnosedatum wurden erfasst. Die ebenfalls festgehaltene Schwangerschaftswoche (SSW) bei der Geburt bot die Möglichkeit zur Ermittlung des Entwicklungsalters, wobei für Frühgeborene die 38. SSW als Bezugspunkt galt. Ein in der 35. SSW geborenes Kind wurde somit mit einem Entwicklungsalter von „minus drei Monaten“ geboren.

Die in der Familie aufgetretenen Erkrankungen wurden festgehalten, auch das Alter der Eltern bei Geburt des Kindes sowie dessen Zahl als Kind der Mutter (erstes, zweites Kind und so fort), schließlich das Auftreten von vorhergehenden Fehlgeburten. Daneben wurden die Geburtsparameter Kopfumfang, Körperlänge, Geburtsgewicht, APGAR-Wert und Nabelschnur-pH-Wert erfasst. Schwerwiegende prä-, peri-, und postnatale Komplikationen wurden notiert. Dabei galten als schwerwiegend in der pränatalen Phase (28. bis 36.SSW) folgende Störungen:

Alkohol- oder Nikotinabusus der Mutter, Infektion von Mutter oder Kind, pränatale Dystrophie, Trauma, EPH-Gestose, Plazentainsuffizienz, Hypoxie, Blutungen der Mutter im ersten Trimenon, frühzeitige Wehen, mütterliche Hyperremesis und mütterlicher Diabetes.

In der Perinatalphase (37. SSW bis 7 Tage post partum) wurden folgende Komplikationen als schwerwiegend angesehen: Plazentainsuffizienz, vorzeitiger Blasensprung, Sectio, Zangengeburt, Vakuumextraktion, Hypoxie bis hin zum Atemnotsyndrom, Beatmungspflichtigkeit, Hirnblutung, Nabelschnurumschlingung, Infektion, Krampfanfälle des Neugeborenen sowie sonstige neurologische Erkrankungen.

In der postnatalen Säuglingsperiode (zweite Lebenswoche bis zur Vollendung des ersten Lebensjahres) galten folgende Komplikationen als schwerwiegend :

Hydrozephalus, Diplegie, Tetraplegie, Muskelhypertonie, Muskelhypotonie, Fieberkrämpfe, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Infektionen und Hypoxie.

Ferner galt das Interesse den zur Patientenvorstellung führenden beziehungsweise dort vom Arzt beobachteten Erstsymptomen.

### **2.3.3 Diagnostik**

Die Art der angewendeten bildgebenden Verfahren, der Zeitpunkt ihrer Anwendung allgemein und in Bezug auf das Patientenalter sowie die Unterteilung der Befunde in „normal“ und „pathologisch“ wurden festgestellt.

Der EEG-Befund zu Beginn und am Ende der Dokumentation wurde erfasst, wobei der letzte EEG-Befund bei Abwesenheit von Merkmalen einer Anfallsbereitschaft als Zeichen eines „sanierten EEG“ angesehen wurde.

Die Art der Anfälle, eventuelle Anfallsfreiheit am Dokumentationsende und die Art möglicher sich anschließender Anfallsarten wurden festgehalten.

Die Art und Anzahl eingesetzter Entwicklungstests wurden erfasst, ebenso der psychomotorische Status des Patienten im Laufe der Dokumentation. Die Entwicklung des Patienten wurde demzufolge als „normal“, „bleibend retardiert“ oder als „retardiert, aber deutlich verbessert während der Therapie“ bezeichnet.

### **2.3.4 Therapie**

Während die chirurgische Intervention getrennt betrachtet wurde, galt das Hauptinteresse der Findung erfolgreicher medikamentöser Therapieansätze.

Die Vielzahl an möglichen Wirkstoffkombinationen mit über 20 angewendeten Antiepileptika wurde durch die im folgenden genannten Einschlusskriterien eingeschränkt.

Es wurden nur diejenigen Antiepileptika näher untersucht, die im Beobachtungszeitraum (29 Jahre) in mindestens zwei Fällen – allein oder in Kombination mit anderen – direkt zur Anfallsfreiheit geführt hatten. Somit wurden folgende zehn Antiepileptika auf ihre Effektivität hin näher untersucht:

ACTH, Millicorten, Fortecortin, Clonazepam, Nitrazepam, Phenobarbital, Primidon, Valproat, Vigabatratin und Vitamin B6.

Dabei wurden zwei Betrachtungsweisen zur Beurteilung des Erfolgs der medikamentösen Therapie herangezogen, und zwar ein „synergistischer“ und ein „unmittelbarer“ Therapieerfolg.

#### **2.3.4.1 Potentiell synergistische Wirkung der eingesetzten Antiepileptika**

Hier wurde der Einsatz eines Antiepileptikums bei am Dokumentationsende als anfallsfrei bezeichneten Patienten beziehungsweise solchen mit EEG-Sanierung am Dokumentationsende unabhängig von seiner unmittelbaren Wirkung und von begleitend eingesetzten Antiepileptika untersucht.

#### **2.3.4.2 Unmittelbare Wirkung eines Antiepileptikums oder einer speziellen Kombination von Antiepileptika**

Die Zahl an Fällen, in denen bestimmte Antiepileptika oder deren Kombinationen direkt zu Anfallsfreiheit oder EEG-Sanierung führten, wurde untersucht. Dabei galten als Kriterium der Direktheit des Erfolges ein Fehlen von Krampfanfällen beziehungsweise eine Abwesenheit von Anfallsäquivalenten im EEG ab 2 Wochen nach Beginn der entsprechenden Therapie. Wo dies möglich war, wurde diese Anzahl mit der Gesamtzahl an Verwendungen genau dieser Antiepileptika oder Kombinationen in der jeweiligen Patientengruppe verglichen, um den relativen Erfolg aufzuzeigen.

Bei der Betrachtung der Gesamtgruppe aller Patienten wurde zusätzlich ein Einsatz der unmittelbar erfolgreichen Wirkstoffkombination in mindestens 5 Fällen gefordert, um allzu seltene Therapien auszuschliessen.

Im Falle der idiopathischen Patientengruppe wurde darüber hinaus beobachtet, welche Therapien der erfolgreichen Behandlung vorweggingen beziehungsweise folgten.

### **2.3.5 Prognose**

Die im Verlauf der Erkrankung dokumentierten Angaben über das zuletzt beobachtete EEG, die Anfallssituation und den psychomotorische Entwicklungsstatus am Dokumentationsende wurden als prognostisch relevante Daten eingestuft. Wo es möglich war, wurden auch Angaben über die Art der Schulform, die der Patient besuchte, einbezogen.

## **2.4 Aufgabenstellung**

Aus den einführenden Betrachtungen ergibt sich für die statistische Auswertung folgende Aufgabenstellung:

- 1) Deskriptive Darstellung der Daten für die untersuchten Merkmale innerhalb des Gesamtkollektivs der Patienten
- 2) Deskriptive Darstellung der Daten für die Einzelgruppen mit unterschiedlicher Ätiologie unter Ermittlung von Unterschieden zwischen diesen Gruppen hinsichtlich der beobachteten Merkmale.

## 2.5 Lösungsansatz

Die Auswertungen wurden zum größten Teil mit dem Programm EXCEL, teilweise mit dem Statistikprogramm SPSS, beide von der Firma Microsoft, Inc., Washington/USA, durchgeführt.

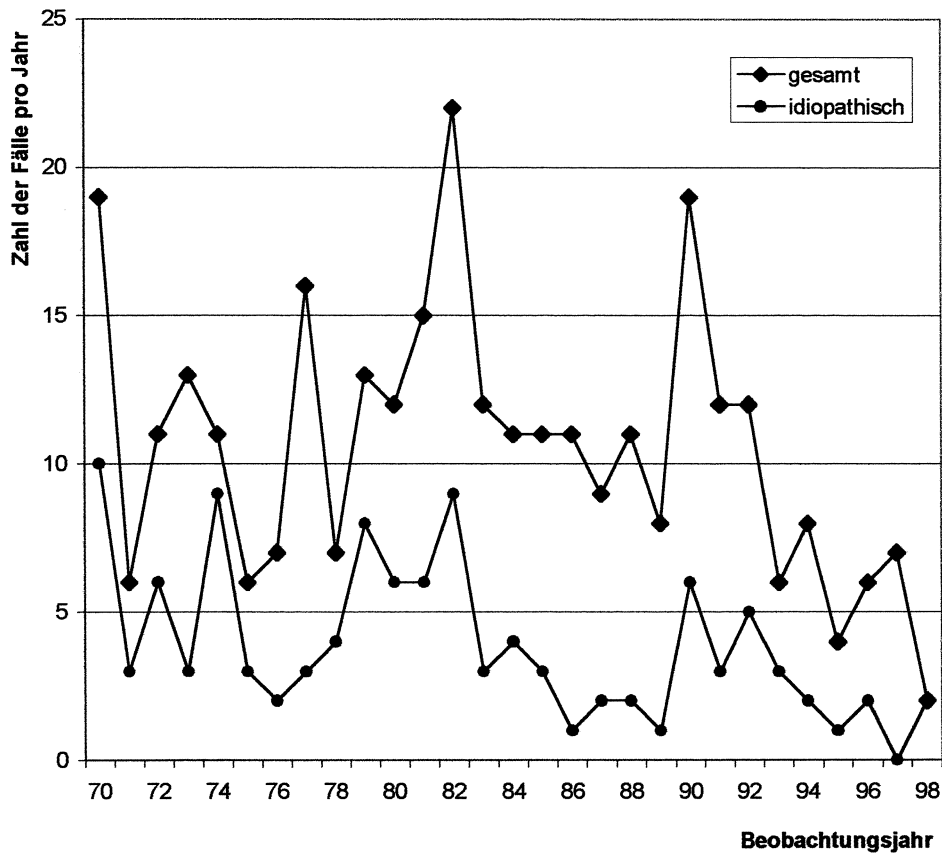
Zum Vergleich jeglicher Anteilswerte fand zur Prüfung auf statistische Signifikanz der vom Institut für Medizinische Informatik und Biomathematik der Universität Münster auf der Homepage „[www. medweb. uni-muenster. de / institute / imib / lehre / index. htm](http://www.medweb.uni-muenster.de/institute/imib/lehre/index.htm)“ angebotene „Differenztest für Konfidenzintervalle“ Anwendung, der neben einer einfachen und verbesserten Approximation auch die Korrektur nach YATES beinhaltet. Eine Signifikanz bezog sich dabei stets auf das 95%-Konfidenzintervall mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%.

## **3 Beschreibung der Gesamtgruppe**

### **3.1 Überblick**

Im Zeitraum vom ersten Beobachtungsjahr (1970) bis zum 29. Beobachtungsjahr (1998) wurde bei 307 Kindern ein West-Syndrom diagnostiziert. Es waren 184 Jungen und 123 Mädchen betroffen (das Geschlechterverhältnis betrug damit 1,50 : 1). Die Mortalitätsrate betrug 12,7%, wobei der Tod in 3,6% der Fälle auf Nebenwirkungen der Therapie zurückgeführt wurde. Die Patienten wurden im Mittel 5,2 Jahre lang beobachtet, wobei der maximale Beobachtungszeitraum 26 Jahre betrug, der minimale 2 Monate.

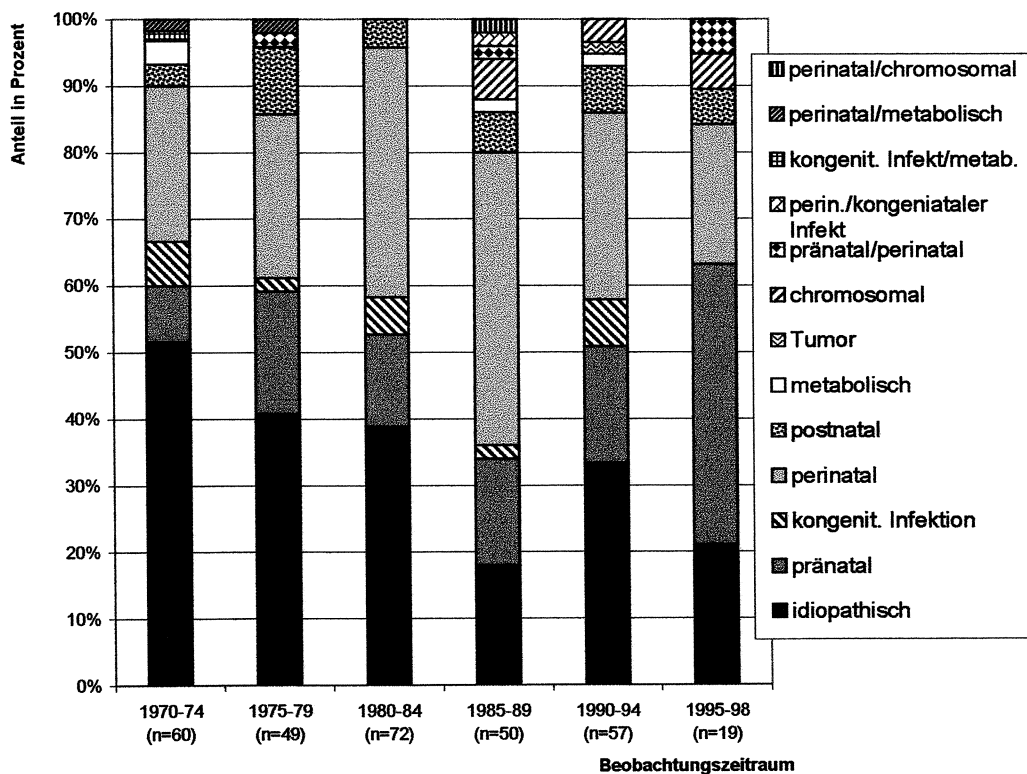
Ein Überblick über die Gesamtgruppe der Patienten zeigt, dass bei schwankender jährlicher Fallzahl die Häufigkeit diagnostizierter Fälle insgesamt abgenommen hat (Abb.3). In den Jahren 1994-1998 wurden jeweils weniger als acht Patienten pro Jahr wegen WS vorstellig. Die gleichzeitige Auftragung der idiopathischen Fälle verdeutlicht deren Anteil an insgesamt diagnostizierten Fällen.



**Abbildung 3: Zahl der diagnostizierten Fälle pro Beobachtungsjahr (1970-1998); „gesamt“ = Gesamtzahl aller Patienten, „idiopathisch“ = Zahl der Patienten mit idiopathischer Ätiologie als Teil der Gesamtzahl aller Patienten (Gesamtzahl n = 307)**

Die deutliche Abnahme idiopathischer Krankheitsfälle im Verhältnis zur Zunahme von Fällen mit definierter Ursache lässt sich in Abb. 4 erkennen. Auch die Größe der Patientengruppe mit perinataler Genese des West-Syndroms war nach ihrem relativ gehäuften Auftreten in den Jahren 1985-1989 deutlich verringert. Kongenitale Infekte hatten einen relativ konstanten Anteil von 2-7% der diagnostizierten Fälle in den Diagnosejahren, wobei sie im Zeitraum 1995-1998 nicht mehr auftraten. Dagegen nahm die Zahl mit pränataler Genese assoziierter Erkrankungsfälle seit den Diagnosejahren 1980-1984 stetig zu.

Die Häufigkeit postnataler Ursachen für das West-Syndrom nahm seit den Jahren 1985-89 einen konstanten Anteil von ca. 5% der Fälle ein, und war lediglich 1975-1979 mit über 10% deutlich erhöht.



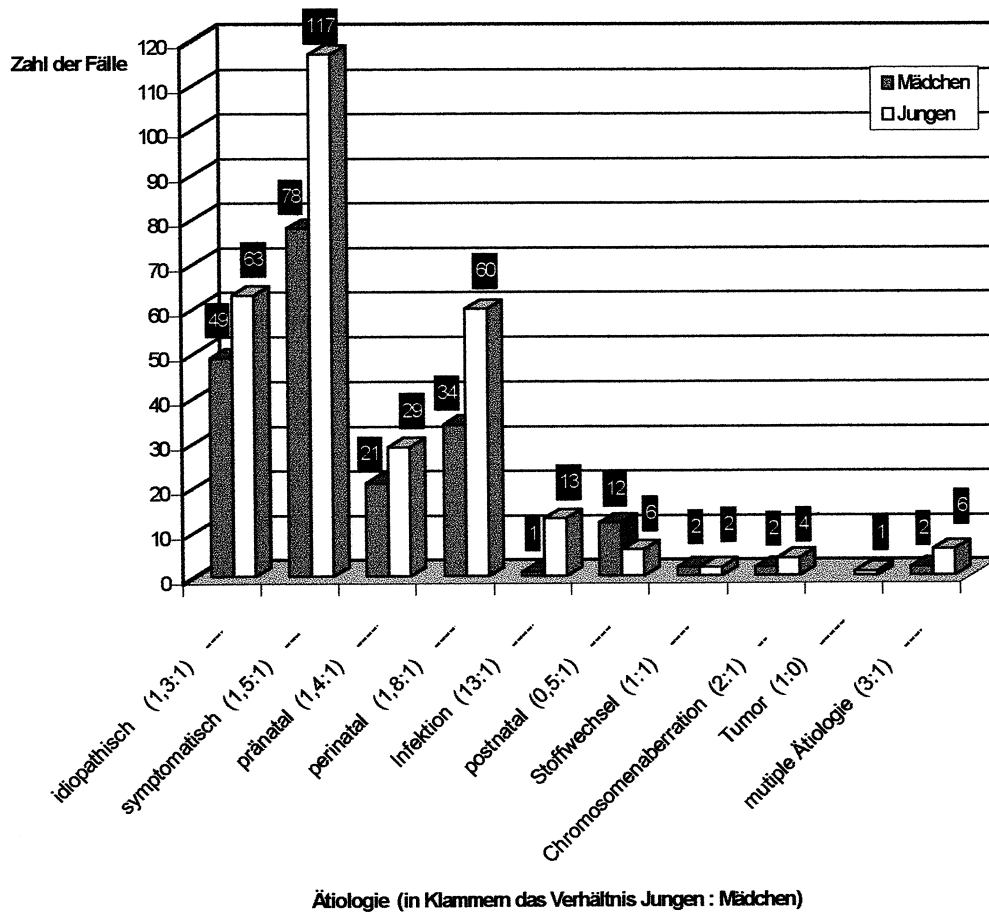
**Abbildung 4: Anteil verschiedener Ätiologien an insgesamt diagnostizierten Fällen nach 5-Jahres-Klassen (1995-1998= 4-Jahres-Klasse), eingeteilt nach dem Jahr der Diagnosestellung (n= 307)**

Einen konstanten Anteil an Diagnosen pro fünf Jahre hatten ab 1985-89 chromosomale Ursachen (ca. 5%), in wenigen Fällen traten isoliert metabolische



Defekte auf, in einem Fall ein Tumorleiden. Als Einzelfälle waren die als Kombination definierter Ätiologien anzusehenden restlichen Fälle zu betrachten.

### 3.2 Grösse und Geschlechterverhältnis der Patientengruppen mit spezifischer Ätiologie



**Abbildung 5: Grösse und Geschlechterverhältnis der Patientengruppen mit spezifischer Ätiologie ; das Verhältnis Jungen zu Mädchen ist hinter der Bezeichnung der Ätiologie vermerkt (n=307)**

Die Geschlechterverteilung innerhalb der einzelnen Patientengruppen mit verschiedenen Ätiologien (siehe Abbildung 5) zeigte allgemein ein dem Bild der Gesamtgruppe entsprechendes Überwiegen männlicher Patienten. Lediglich in der Ätiologie-Gruppe mit postnataler Schädigung waren gegenüber der Gesamtgruppe signifikant mehr Mädchen als Jungen zu sehen (Verhältnis Jungen zu Mädchen hier =  $6 : 12 = 0,5$  gegenüber einem Verhältnis von  $1,5 : 1$  in der Gesamtgruppe). In der Gruppe mit Infektionen befanden sich fast ausschließlich Jungen (Verhältnis  $13 : 1$ ).

Abbildung 5 verdeutlicht darüber hinaus, dass die einzelnen Ätiologie-Gruppen eine sehr unterschiedliche Größe hatten. In den meisten Fällen war dabei die Ursache unbekannt (112 idiopathische Fälle), in absteigender Größe ihrer Repräsentanz folgten perinatale, prä-, postnatale, infektionsbedingte Ursachen und Chromosomenanomalien. Selten traten Stoffwechselstörungen in Erscheinung.

Die Häufigkeit unterschiedlicher Fälle mit multipler Ätiologie verteilte sich wie folgt (Anzahl der Fälle in Klammern):

Patienten mit pränataler Ursache und Infektion als ätiologischen Faktoren ( $n=3$ ), Patienten mit Infektion und Stoffwechselerkrankung ( $n=2$ ), mit Perinatal Schaden und Infektion ( $n=1$ ), mit Perinatal Schaden und Stoffwechselerkrankung ( $n=1$ ), sowie mit Infektion und Chromosomenanomalie ( $n=1$ ). Die Geschlechterverteilung zeigte, dass von diesen selten auftretenden Verknüpfungen von Ätiologien insgesamt sechs Jungen und zwei Mädchen betroffen waren.

### **3.3 Alter der Eltern und Zahl des Kindes**

In die Studie einbezogen wurde ebenfalls das Alter von Mutter und Vater bei Geburt des Kindes.

Vergleiche mit dem Statistischen Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland 1970, 1984 und 1998 – also stichprobenartig am Anfang, in der Mitte und am Ende des Beobachtungszeitraumes – zeigten für das Alter der Mutter bei Geburt

keine signifikanten Abweichungen von den Daten der Gesamtbevölkerung.

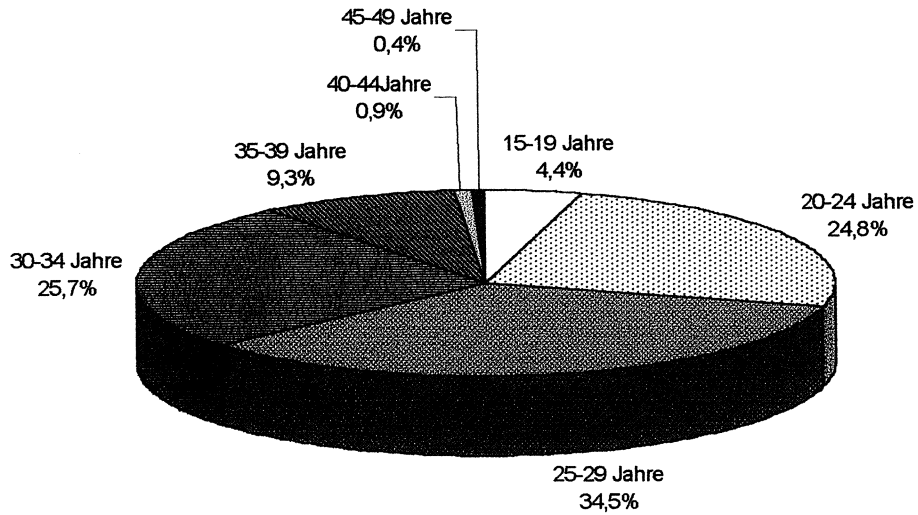


Abbildung 6: Alter der Mutter bei Geburt des Kindes (n = 226)

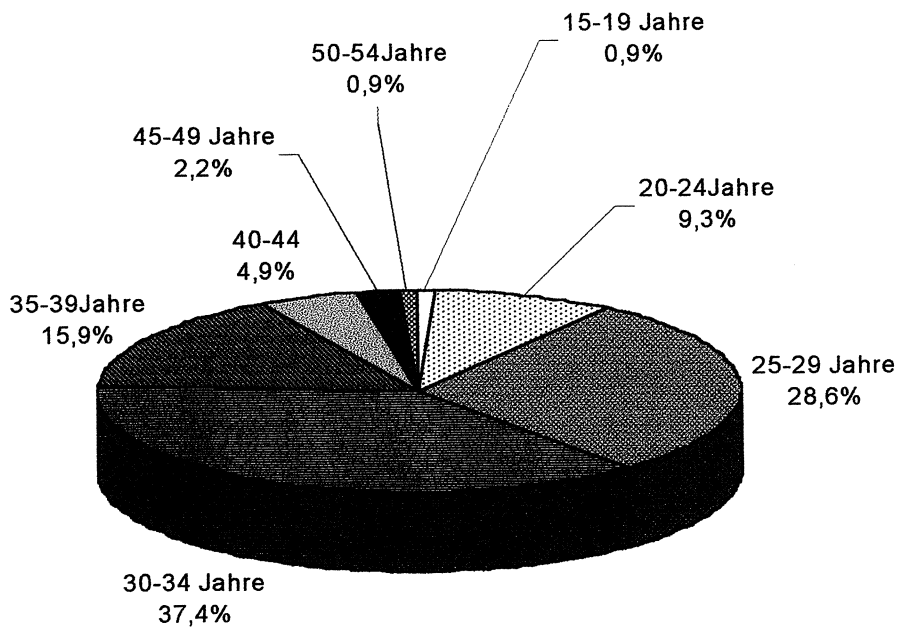
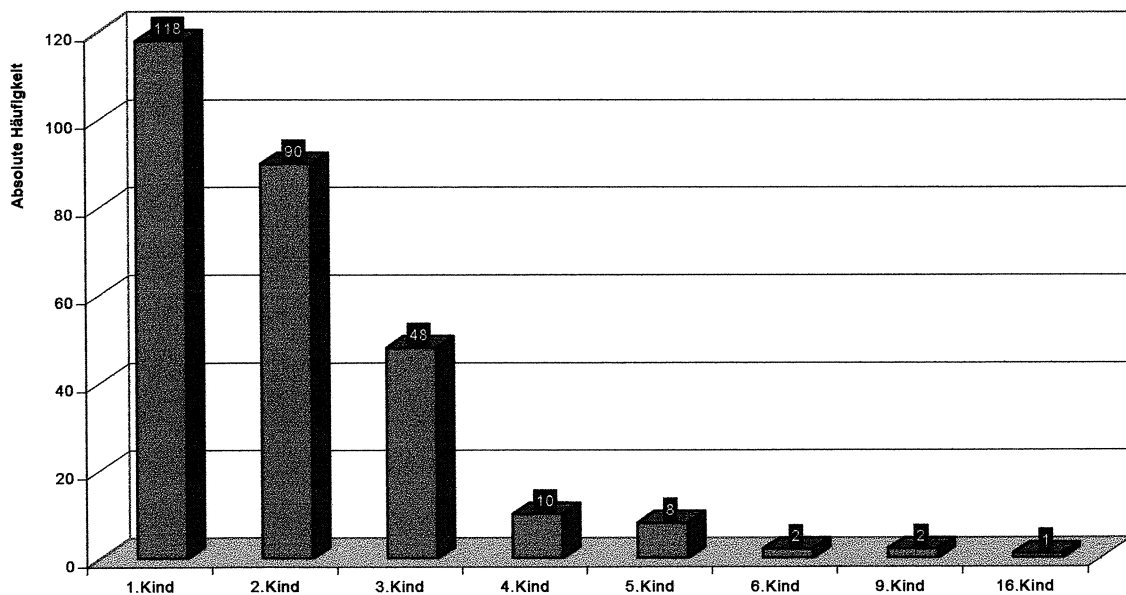


Abbildung 7: Alter des Vaters bei Geburt des Kindes (n=227)

Für das Alter des Vaters konnten keine Vergleiche herangezogen werden, es ließ sich jedoch festhalten, dass 7,9% der Väter mit bekanntem Alter bei Geburt des Kindes 40 Jahre alt oder älter waren.

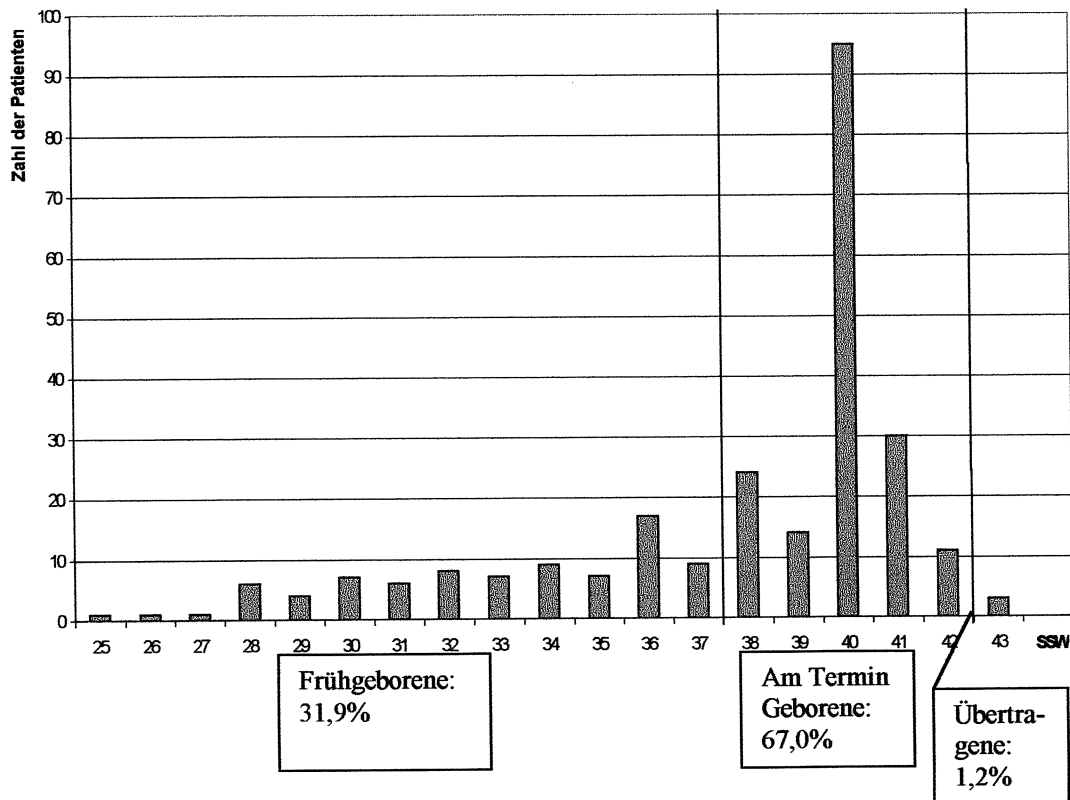
Die Patienten mit WS waren in den meisten Fällen das erste Kind ihrer Mutter. Die Angaben aus dem Statistischen Jahrbuch über die Häufigkeit erster, zweiter, dritter und diejenige von 4 und mehr Kindern pro Familie stimmten mit den in der Studie gefundenen Häufigkeiten der Zahl des vorstellig gewordenen Kindes weitgehend überein; es fanden sich keine signifikanten Abweichungen. Dennoch wurden mehr dritte sowie vierte und weitere Kinder vorstellig, als es deren Verteilung in den Jahren 1970,1984 und 1998 entspräche.



**Abbildung 8: Zahl des Kindes der Mutter (n=279)**

### 3.4 Geburtstermin

Die Geburtstermine der Patienten reichten von der 25. bis zur 43. Schwangerschaftswoche, waren jedoch nicht normalverteilt, sondern zeigten das in Abb.9 festgehaltene Bild. Während 67% der Patienten zum Termin in der 38. bis 42. Woche geboren wurden, lag der Anteil der Frühgeborenen bei 31,9%. Rund 1% der Geburten waren übertragene (mehr als 42 Schwangerschaftswochen).



**Abbildung 9: Geburtstermin (SSW = Schwangerschaftswoche)  
(n=260)**

### 3.5 Geburtssparameter

Im folgenden wurden die Geburtssparameter Körpergewicht, Körperlänge, Kopfumfang, Nabelschnur-pH-wert und APGAR-Wert in der Gesamtgruppe näher betrachtet.

Dem 5-Minuten-APGAR-Wert kam wegen seiner allgemein anerkannten prognostischen Bedeutung bezüglich neurologischer Erkrankungen besondere Bedeutung zu. Tabelle 1 verdeutlicht die Verteilung der dokumentierten Angaben über diesen Wert.

APGAR-Wert 5.Minute	Häufigkeit (n = 69)
1	3
2	0
3	2
4	0
5	5
6	9
7	5
8	14
9	13
10	18

**Tabelle 1: Häufigkeit der APGAR-Werte in der fünften Minute nach Geburt (n = 69)**

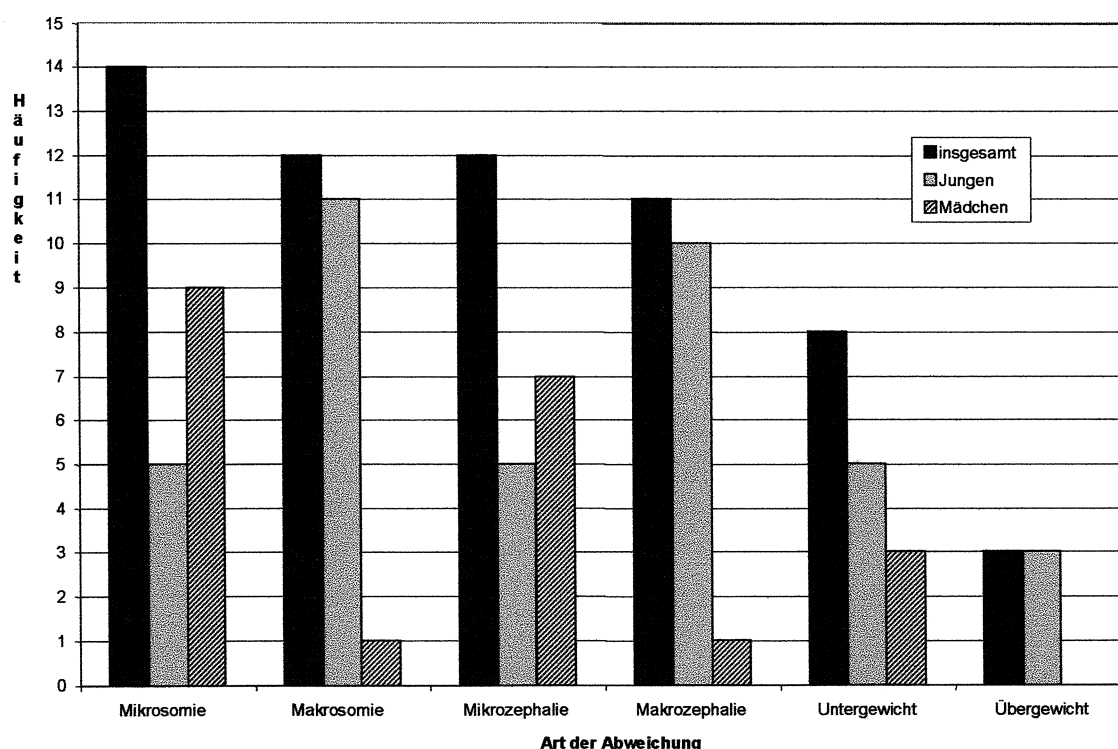
Die fünf Patienten mit den pathologischen APGAR-Werten 1 und 3 hatten jedoch keine signifikant schlechtere Prognose bezüglich ihrer Anfallssituation, Anfallsfreiheit oder psychomotorischen Entwicklung. Allerdings hatte keines dieser Kinder am Dokumentationsende ein saniertes EEG.

Bezüglich des Nabelschnur-pH-Wertes ließ sich feststellen, dass dieser in nur wenigen Fällen bekannt war (n = 30), und dabei in keinem Fall als eindeutig pathologisch zu werten war (lediglich 1 Fall mit pH=6,9, alle weiteren Angaben lagen bei pH 7,0 bis 7,4).

In der Patientengruppe wurde anhand der Perzentilenkurven<sup>1</sup> für Körperlänge, Kopfumfang und Körpergewicht untersucht, in welcher Häufigkeit Störungen dieser Geburtsparameter vorlagen. Es waren dabei die folgenden Auffälligkeiten (sämtlich zwischen 39. und 42. Schwangerschaftswoche) in abnehmender Häufigkeit zu beobachten (Werte außerhalb der 3er- oder 97er-Perzentile):

Mikrosomie in 14, Makrosomie (im Sinne von erhöhter Körpergröße, nicht im Sinne eines erhöhten Körpergewichtes) und Mikrozephalie in 12, Makrozephalie in 11 und Untergewichtigkeit in 8, schließlich Übergewichtigkeit in 3 Fällen.

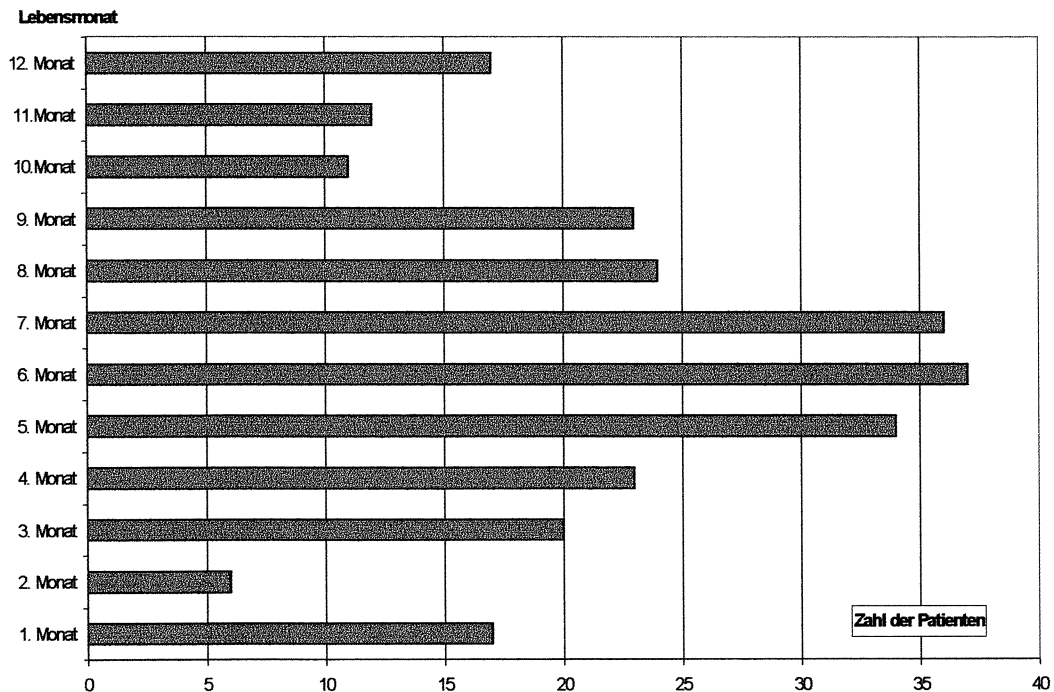
Interessant war dabei die Geschlechterverteilung, da deutlich mehr Jungen als Mädchen Makrosomie und Makrozephalie aufwiesen, während mehr Mädchen Mikrozephalie und Mikrosomie zeigten.



**Abbildung 10: Abweichungen von Körperlänge, Kopfumfang und Körpergewicht bei Geburt (Daten lagen für n = 278 Patienten vor)**

<sup>1</sup> U.Weller und G. Jorch, Aktuelle Perzentilenkurven für Körpergewicht, Körperlänge und Kopfumfang von Neugeborenen ab 25. SSW, Monatschrift Kinderheilkunde (1993), 141: 665-669

### 3.6 Zeitpunkte von Erstsymptomen und Diagnosestellung

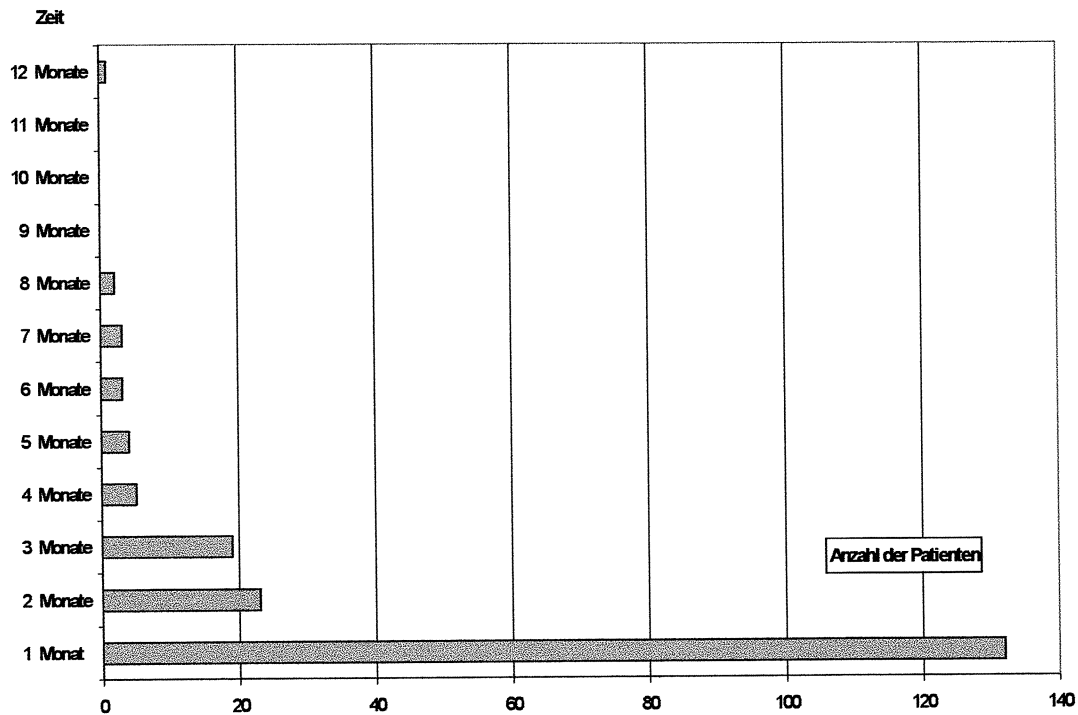


**Abbildung 11: Entwicklungsalter des Patienten bei Diagnosestellung (n = 260)**

Das Alter des Kindes wurde unter Berücksichtigung von Früh- oder Spätgeburtlichkeit auf das Entwicklungsalter zurückgerechnet, zum Beispiel hatte ein 2 Monate vor der 38. Schwangerschaftswoche geborener Patient im Lebensalter von 12 Monaten ein Entwicklungsalter von 10 Monaten. Das Entwicklungsalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug zumeist fünf, sechs oder sieben Monate (s. Abb. 11). Insgesamt wurden 41,2% der Diagnosen in diesen Monaten gestellt (n = 260). Der Mittelwert lag bei 6,4 Monaten. Ein Teil der Diagnosen wurde bereits im 1. Monat, ein ebenso großer Teil aber erst im 12. Entwicklungsmonat gestellt, nämlich jeweils 6,5% (17 von 260 Fällen).



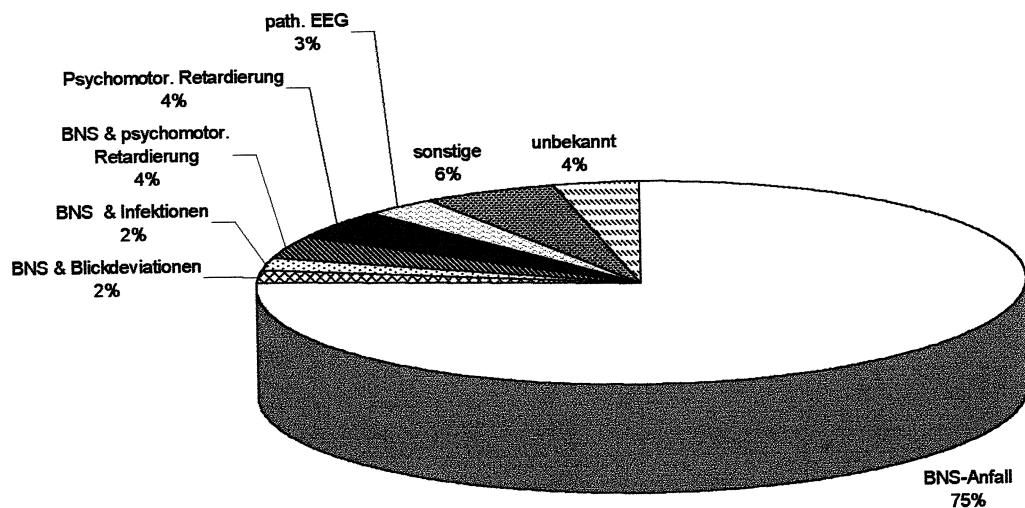
Desweiteren wurde untersucht, wieviel Zeit zwischen dem Auftreten von Erstsymptomen und der Diagnosestellung lag. Im weit überwiegenden Teil der Fälle vergingen zwischen dem Zeitpunkt beobachteter Erstsymptome und dem Zeitpunkt der Diagnosestellung maximal 4 Wochen (= 1 Monat ; siehe Abb.12).



**Abbildung 12: Zeitraum zwischen dem Auftreten von Erstsymptomen und der Diagnosestellung (n = 192)**

### 3.7 Art der Erstsymptome

Die Beschwerden, wegen derer die Eltern beim Arzt vorstellig wurden, oder diejenigen, die der Arzt bei der ersten in Zusammenhang mit dem West Syndrom stehenden Untersuchung festgestellt hat, waren in den meisten Fällen eindeutig beobachtete BNS-Anfälle (75% der Fälle; siehe Abb. 13). Weitere Gründe betrafen in 8% der Fälle eine psychomotorische Entwicklungsverzögerung, von der wiederum bei der Hälfte der Patienten zusammen mit einer Infektion berichtet wurde. Zudem traten gemeinsam Anfälle und entweder psychomotorische Retardierung (4%), Infektionen oder solitär neben den Anfällen beobachtete Blickdeviationen auf (je 2%). In einzelnen Fällen war der pathologische EEG-Befund bis dato einziger Hinweis auf das Vorliegen eines West-Syndroms.



**Abbildung 13: Symptome, von denen Eltern oder erstbehandelnder Arzt berichteten (BNS = typischer BNS-Anfall; & = zusammen mit) (n = 307)**

Unter den als „sonstige“ bezeichneten Umständen befanden sich angebliche Magenbeschwerden mit als Schmerzreaktion des Kindes gedeuteten Nickbewegungen, Befunde im Rahmen von Routineuntersuchungen wie Muskelhypertonie und Muskelhypotonie, aber auch einzelne Notfälle plötzlich auftretender Hypoxien, Traumata oder Infektionen.

### **3.8 Komplikationen der Prä- und Perinatalphase sowie der Säuglingsperiode**

Das Auftreten schwerwiegender prä-, peri- und postnataler Komplikationen der Säuglingsperiode war in der Patientengruppe mit West-Syndrom weit verbreitet. Manche Patienten waren in mehr als einem der genannten Zeiträume von Komplikationen betroffen (Mehrfachnennungen waren möglich).

Gemäß den im Abschnitt „Patienten und Methoden“ genannten Erläuterungen, welche Auffälligkeiten in diesem Zusammenhang als Komplikation angesehen wurden, zeigten 149 Patienten Komplikationen in der Pränatalphase, und 221 Patienten in der Perinatalphase, während 252 Patienten im Säuglingsalter betroffen waren. Pro Lebensphase wurden somit mindestens (149 von  $n = 307$  =) 48,5% der Kinder von schwerwiegenden Begleitumständen getroffen.

### **3.9 Mütterliche Fehlgeburten**

Die Mütter der Patienten hatten in 8,8% der Fälle vorausgehende Fehlgeburten erlebt.

### 3.10 Bildgebende Verfahren

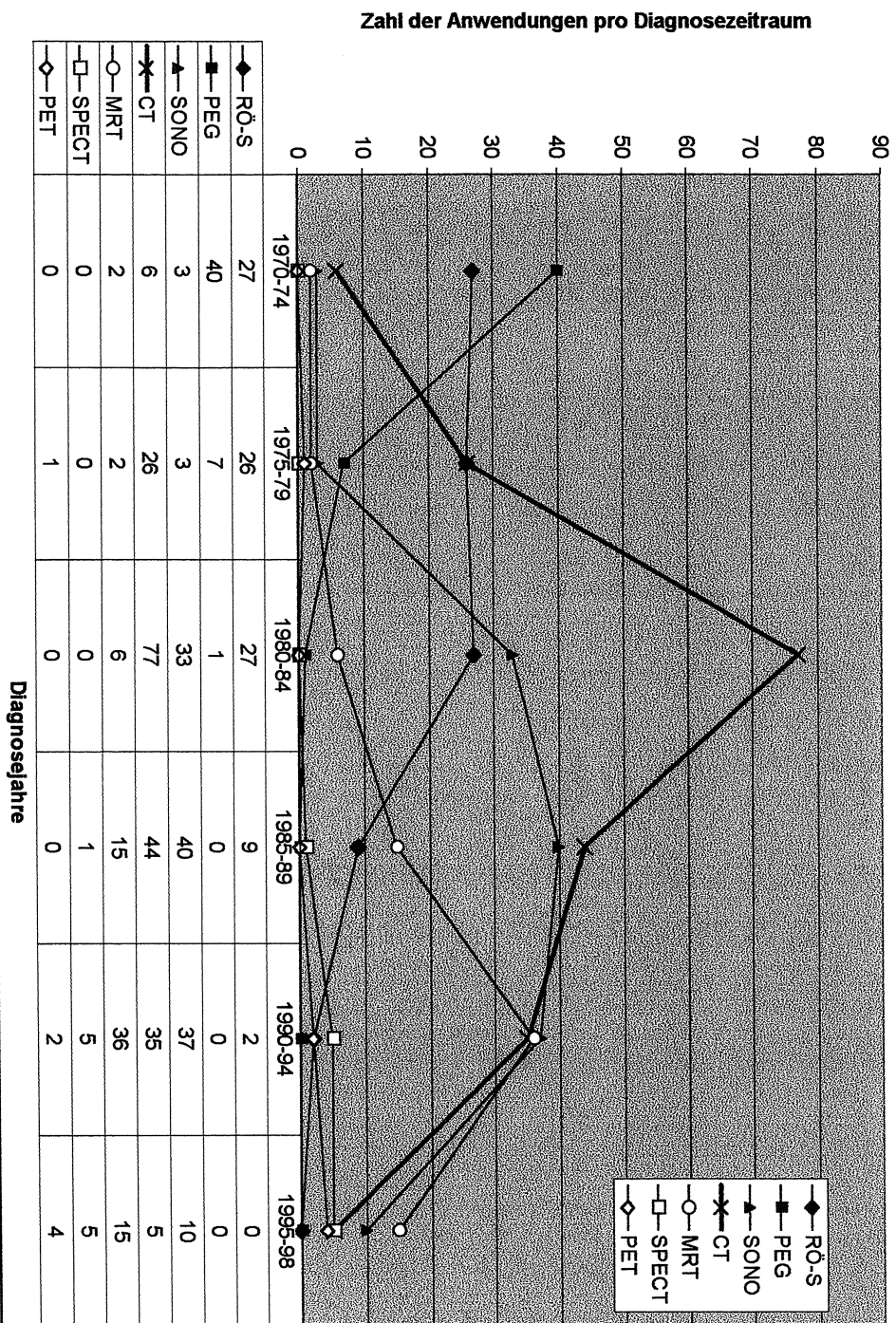
Einen Überblick über die Zahl der Untersuchungen durch verschiedene bildgebende Verfahren im Beobachtungszeitraum gibt Abb.14 auf der folgenden Seite.

Zu bedenken ist bei der in dieser Studie gewählten Darstellung, dass die Verfahren lediglich den Diagnosejahren der betroffenen Patienten zugeordnet wurden, nicht den Untersuchungsjahren. Die letzten vier Diagnosejahre wurden als eigene Klasse den anderen 5-Jahres-Klassen angehängt. Zudem muss bedacht werden, dass die modernen bildgebenden Verfahren in Münster erst ab folgenden Zeitpunkten verfügbar waren : Computertomographie (CT) seit 1970, Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) seit 1984, Magnetresonanztomographie (MRT) seit 1980 und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ab 1993. Nicht alle Aufnahmen sind dabei an der Uniklinik Münster angefertigt worden.

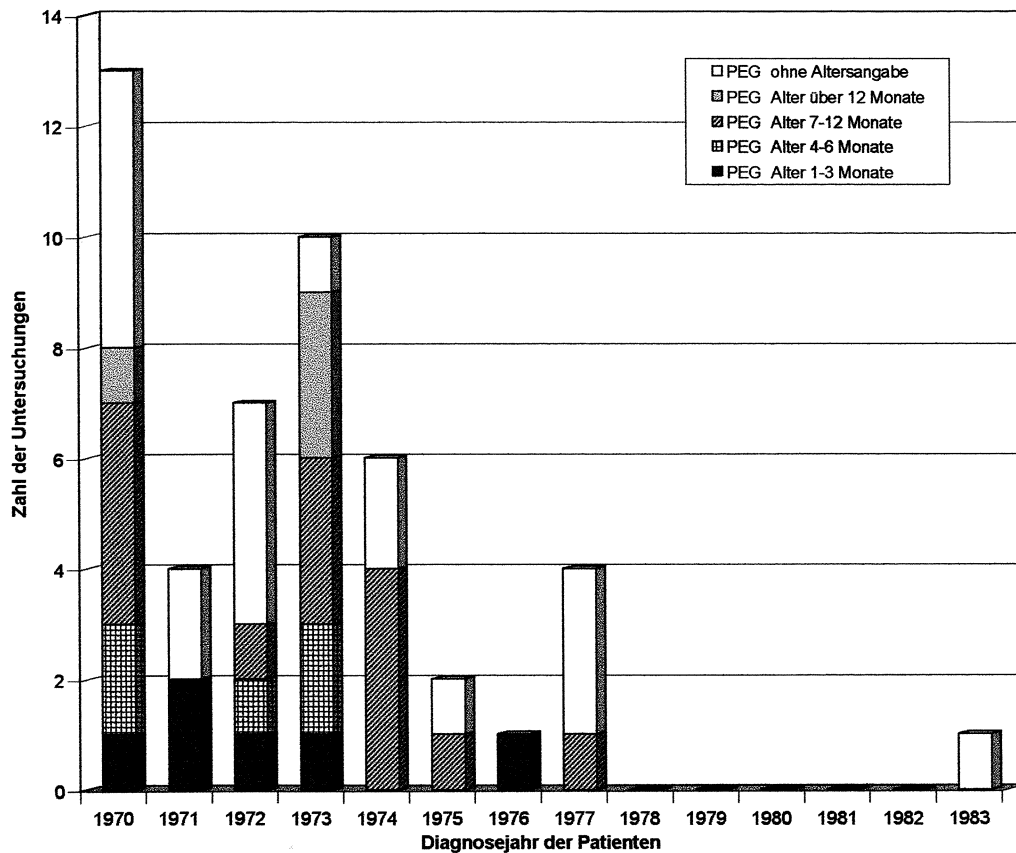
Die verwendeten Verfahren der Pneumenzephalographie (PEG) und der Röntgen-Schädelaufnahmen fanden bei nach 1989 diagnostizierten Fällen keine Anwendung mehr.

Dagegen nahm die Häufigkeit von CT-Aufnahmen bis in die Diagnosejahre 1980-84 konstant zu, wo diese mit mehr als 75 Untersuchungen für den genannten Zeitraum das mit Abstand meistverwendete Diagnostikum waren. Bezogen auf die letzten Diagnosejahre (1995-98) wurde CT-Aufnahmen von der Sonographie im Hinblick auf die Zahl der Anwendungen überholt.

Während Magnet-Resonanz-Tomographie-(MRT-)Untersuchungen für die Diagnosejahre 1980-84 erstmals durchgeführt wurden, sind sie im Zeitraum 1995-98 zum meistverwendeten Verfahren geworden. Die neueren Verfahren PET (seit 1995) und SPECT (seit 1984) wurden nur in den letzten Diagnosejahren in einem Gesamtumfang von höchstens fünf Untersuchungen pro Fünf-Jahres-Zeitraum der Diagnosestellung eingesetzt.



**Abbildung 14: Zahl der Untersuchungen durch bildgebende Verfahren in Abhängigkeit von den Diagnosejahren des West-Syndroms ( RÖ-S= Röntgenuntersuchung des Schädels; SONO= sonographische Untersuchung; zu den sonstigen Abkürzungen: siehe Text) (unabhängig vom Verfahren wurden insgesamt 272 Patienten untersucht)**



**Abbildung 15: Zahl der pneumenzephalographischen (PEG-)Untersuchungen in bestimmten Lebensaltern in Abhängigkeit vom Jahr der Diagnosestellung der untersuchten Patienten (n = 48)**

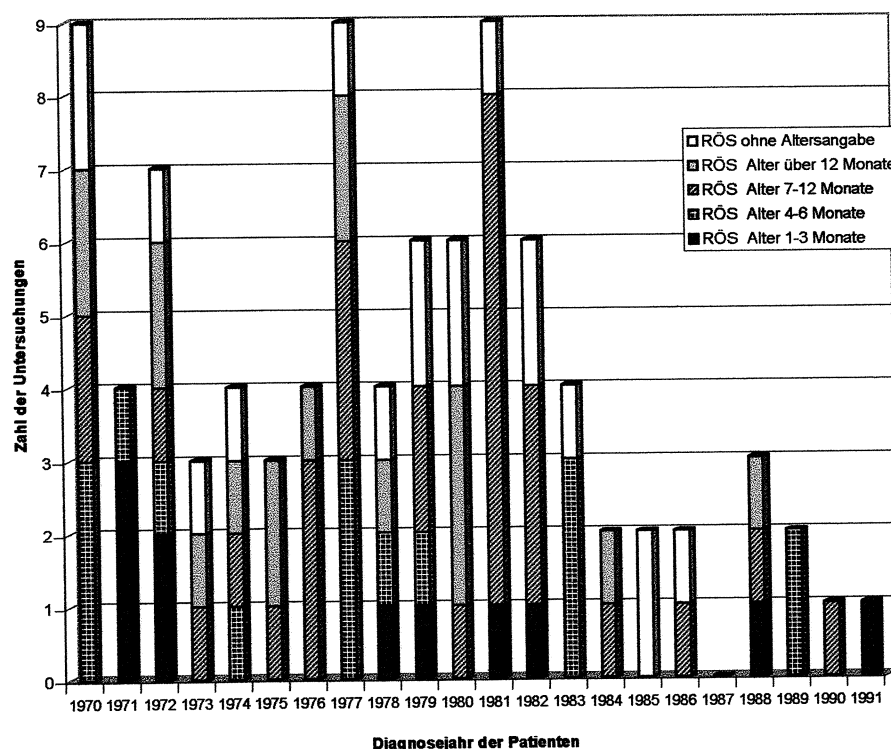
Die Anwendung der verschiedenen bildgebenden Verfahren in unterschiedlichen Lebensaltern der Patienten wurde näher untersucht und soll im folgenden dargestellt werden. Dabei sollten auch die verschiedenen Diagnosejahre der Patienten einbezogen werden. So verdeutlicht Abb.15 die Anwendung pneumenzephalographischer (PEG-) Untersuchungen für Patienten der Diagnosejahre 1970 bis 1983. Im Zeitraum 1984 bis 1998 wurden keine derartigen Untersuchungen durchgeführt. Aus der Abbildung folgt beispielsweise, dass die Patienten, deren West-Syndrom 1970 diagnostiziert wurde, in insgesamt 13 Fällen im Laufe des Beobachtungszeitraums 1970-1998 eine PEG-Untersuchung erhielten, wobei das Lebensalter am Untersuchungszeitpunkt in 5 Fällen nicht zu eruieren war.

Ein Patient wurde im Alter von über 12 Monaten einer solchen Untersuchung unterzogen, 4 Patienten im Alter von 7 bis 12 Monaten, 2 im Alter von 4 bis 6 Monaten, schließlich 1 Patient im Alter von 1 bis 3 Monaten. Auch die anderen zur Erläuterung der bildgebenden Verfahren verwendeten Diagramme folgen diesem Aufbau.

Aus Abb.15 lässt sich entnehmen, dass die Pneumenzephalographie bei Patienten mit den Diagnosejahren 1970 und 1973 am häufigsten Anwendung fand, wobei dieses Verfahren bei Patienten mit nach 1977 diagnostizierter Erkrankung nur noch einmal verwendet wurde. Das Patientenalter bei der Untersuchung war in einigen Fällen nicht zu ermitteln. Der häufigste der bekannten Untersuchungszeiträume war der 7. bis 12. Monat. Der Anteil der in diesem Zeitraum untersuchten Patienten an der Gesamtzahl der Untersuchungen nahm für die Diagnosejahre 1972 bis 1974 stetig zu. Ausschließlich Patienten mit Diagnosestellung vor 1974 wurden – soweit das Alter bekannt war – im Alter von über 12 oder im Alter von 4 – 6 Monaten untersucht. Von den bekannten Fällen waren 18 von 29 (das entspricht 62,1%) am Untersuchungszeitpunkt älter als 6 Monate.

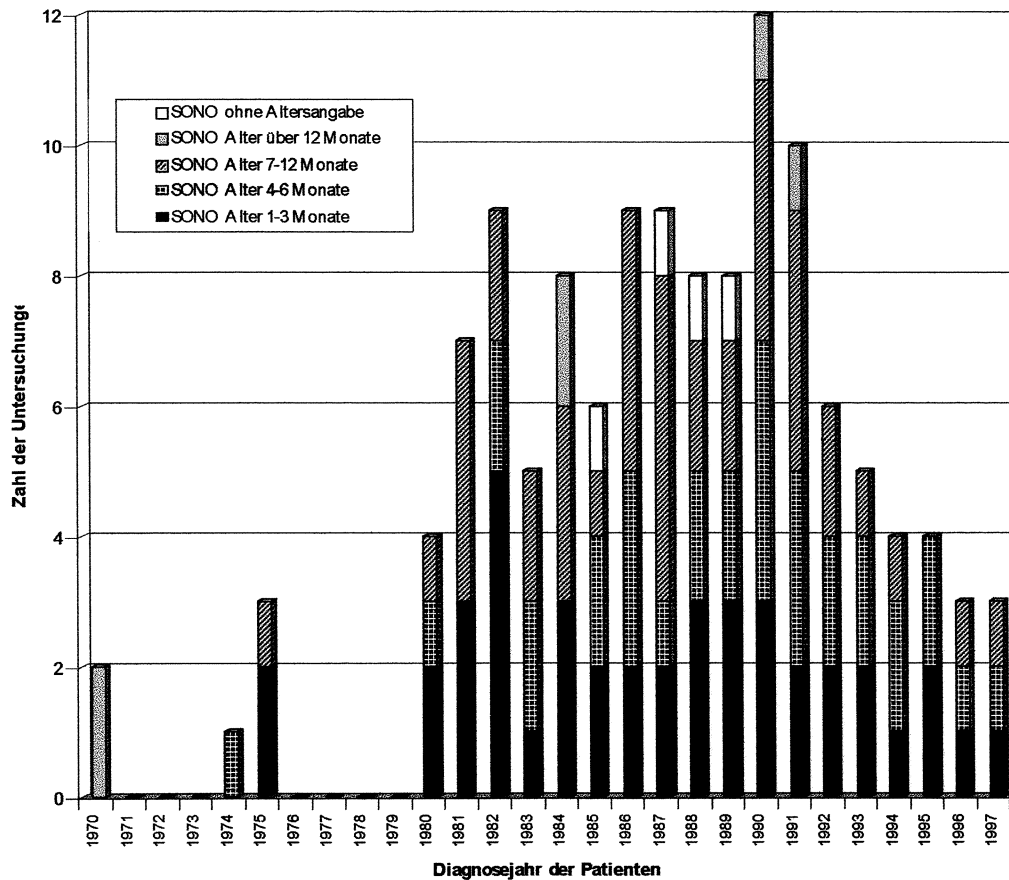
Wie Abb.16 zu entnehmen ist, war die Röntgen-Schädel-Untersuchung bei Patienten mit den Diagnosejahren 1970, 1977 und 1981 am häufigsten verwendet worden, nach letztgenanntem Diagnosejahr profitierten nur noch 6 und weniger Patienten pro Diagnosejahr von diesem Verfahren. Die folgenden Angaben beziehen sich nur auf die bekannten Altersangaben.

In der Altersgruppe der 1 – 3 Monate alten Patienten wurden Röntgen-Schädel-Aufnahmen mehr als einmal pro Diagnosejahr nur 1971 und 1972 verwendet; die meisten Patienten waren älter. Häufiger waren Untersuchungen bei Patienten im Alter von 4 – 6 Monaten, noch häufiger solche im Alter von über 12 Monaten, die allerdings nach 1980 nur noch in 2 Fällen auftraten. Die häufigsten Untersuchungen fanden in der Gruppe der 7 – 12 Monate alten Patienten statt. Insgesamt waren in 45 von 71 bekannten Fällen (das entspricht einem Anteil von 63,4%) die Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung älter als 6 Monate.



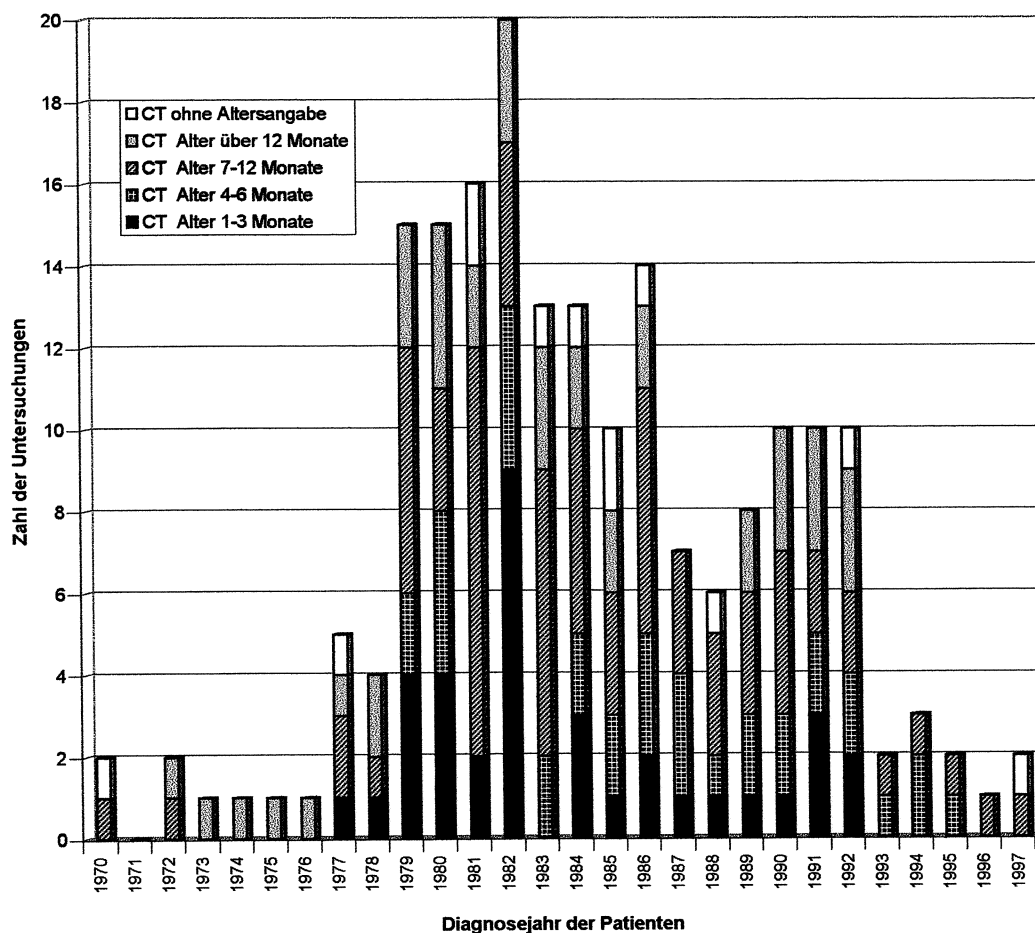
**Abbildung 16: Zahl der Röntgen-Schädel-Untersuchungen in bestimmten Lebensaltern in Abhängigkeit vom Jahr der Diagnosestellung der untersuchten Patienten; RÖS= Röntgen-Schädel- Untersuchung (n = 91)**





**Abbildung 17: Zahl der sonographischen Untersuchungen in bestimmten Lebensaltern in Abhängigkeit vom Diagnosejahr der untersuchten Patienten; SONO = sonographische Untersuchung (n = 124)**

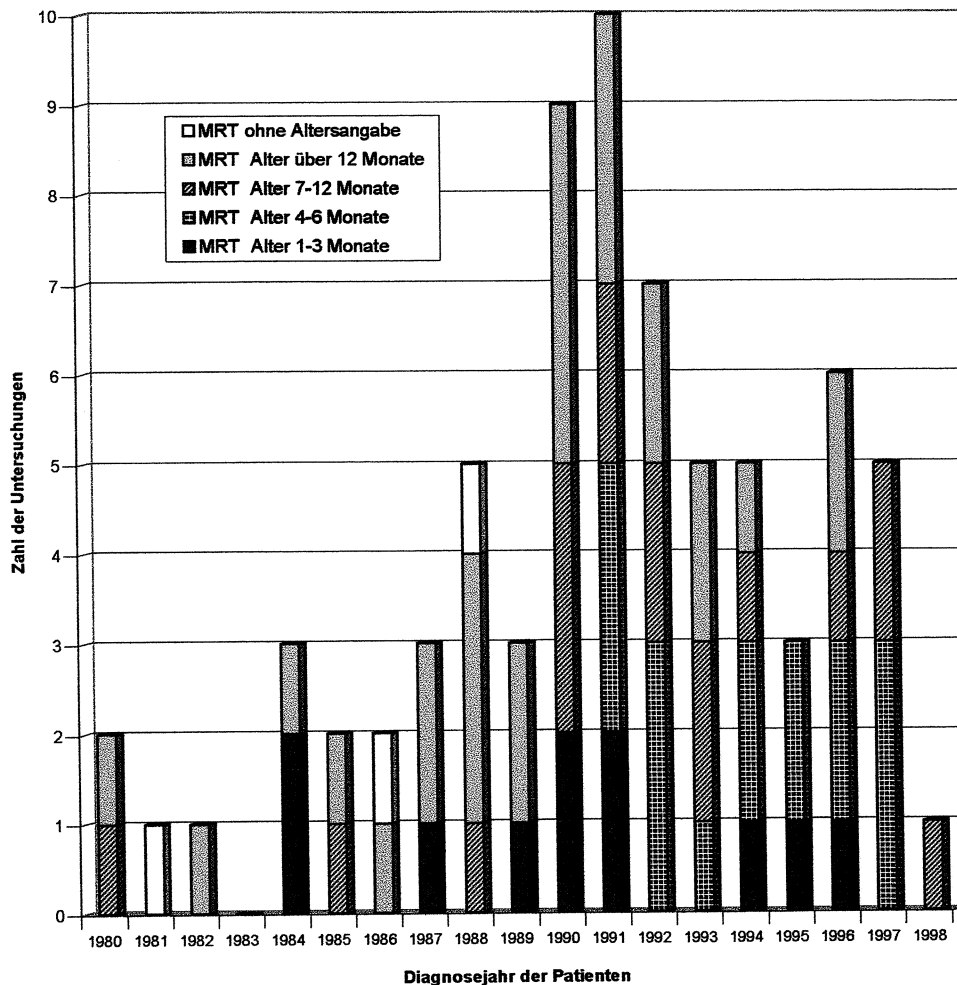
Während sonographische Untersuchungen (siehe hierzu Abb. 17) vor dem Diagnosejahr 1980 nur sporadisch zum Einsatz kamen, waren sie für die Diagnosejahre 1981 und 1991 sehr häufig. In nur 5 Fällen wurden sie bei einem Alter von mehr als 12 Monaten verwendet. Mit 50 von 120 bekannten Untersuchungsterminen lagen nur 41,7% im Altersbereich von über 6 Monaten, so dass die sonographisch untersuchte Patientengruppe im Durchschnitt die jüngste aller mit bildgebenden Verfahren konfrontierten Patientengruppen war. Insbesondere die Patienten im Alter von 1 – 3 Monaten profitierten häufig von diesem Verfahren (in 42 Fällen), fast ebenso häufig diejenigen in der nächst höheren Altersgruppe (4 – 6 Monate, in 38 Fällen).



**Abbildung 18: Zahl der computertomographischen (CT-)Untersuchungen in bestimmten Lebensaltern in Abhängigkeit vom Diagnosejahr der Patienten; CT = computertomographische Untersuchung (n = 194)**

Computertomographische (CT)-Aufnahmen (siehe Abb.18) waren für die Diagnosejahre 1979 bis 1986 die insgesamt häufigsten bildgebenden Untersuchungen. In einer Häufigkeit von mehr als zwei Fällen pro Diagnosejahr wurden sie allerdings lediglich zwischen den Diagnosejahren ab 1977 und bis 1994 durchgeführt. Dabei erhielten die 7-12 monatigen Patienten die häufigsten Untersuchungen (n = 71), während die anderen Altersgruppen in geringerer, aber ähnlicher Häufigkeit auftraten (n = 40 in der Gruppe der über 12 Monate alten, n = 36 in den Gruppen der 1-3 Monate alten und 4-6 Monate alten Patienten). Der Anteil

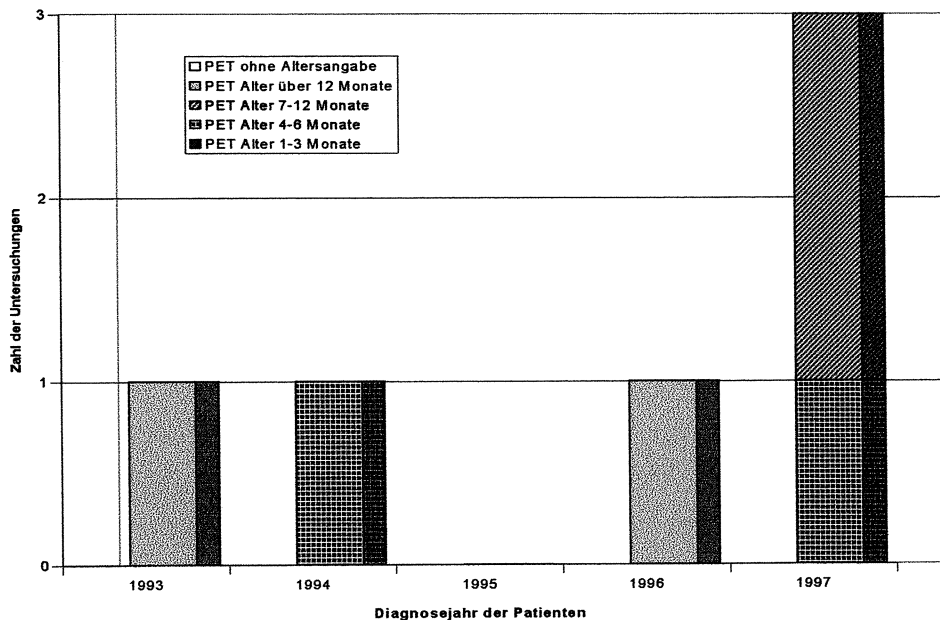
der über 6 Monate alten Patienten betrug bei den CT-Untersuchungen mit bekanntem Untersuchungsalter 60,7% (n = 111 von 183 bekannten Fällen).



**Abbildung 19: Zahl der magnetresonanztomographischen (MRT-) Untersuchungen in bestimmten Lebensaltern in Abhängigkeit vom Diagnosejahr der untersuchten Patienten; MRT = magnetresonanztomographische Untersuchung (n = 75)**

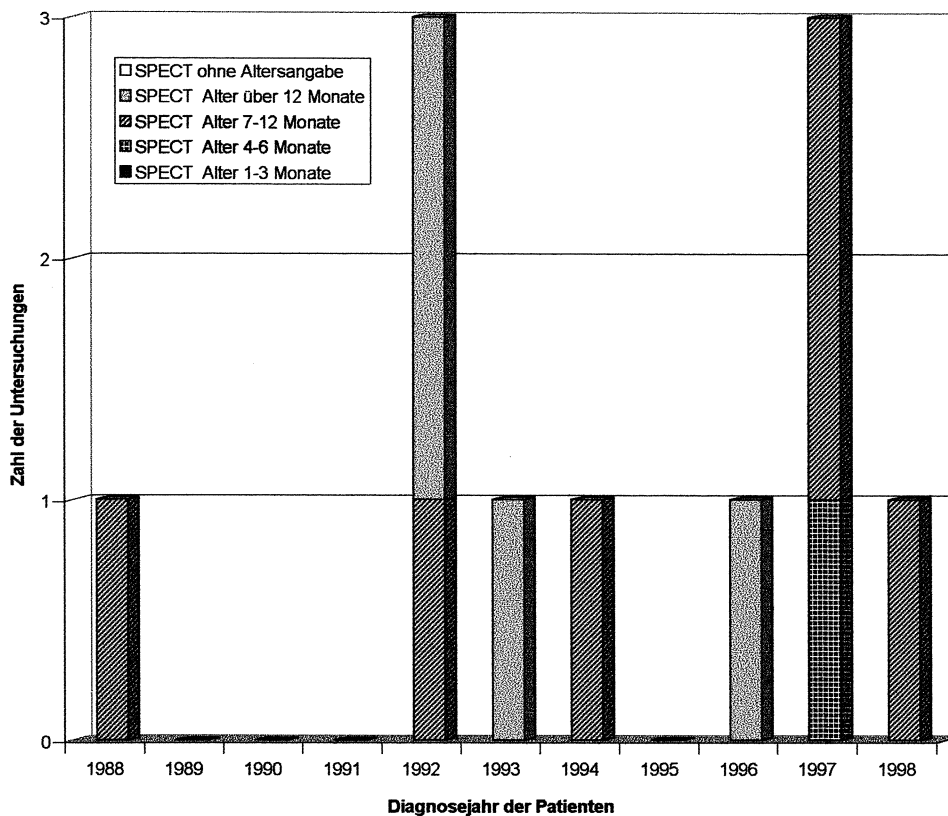
Magnetresonanztomographische (MRT-) Untersuchungen (siehe Abb. 19) wurden erst ab dem Diagnosejahr 1984 in einer Häufigkeit von mindestens 2 Untersuchungen pro Diagnosejahr durchgeführt. Zuvor waren, soweit bekannt, fast ausschließlich Patienten im Alter von über 12 Monaten betroffen. Patienten im Alter von 1-3 Monaten wurden ab dem Diagnosejahr 1992 nur in Einzelfällen untersucht. Insgesamt war die Patientengruppe mit MRT-Untersuchung, genau wie die Gruppe

mit Röntgen-Schädel-Aufnahmen, nach denjenigen der mittels PET oder SPECT Untersuchten die älteste Patientengruppe (45 von 71 Patienten waren über 6 Monate alt; dies entspricht einem Anteil von 63,4%).



**Abbildung 20: Zahl der Untersuchungen mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in bestimmten Lebensaltern in Abhängigkeit vom Diagnosejahr der untersuchten Patienten; PET = Positronen-Emissions-Tomographie (n = 6)**

Untersuchungen mittels Positronen-Emissions-Tomographie- (PET-)Untersuchung (siehe Abb.20) wurden erst ab 1993, insgesamt selten, und in der Patientengruppe mit dem Untersuchungsalter 1-3 Monate gar nicht durchgeführt. Die anderen drei Altersgruppen waren zu je einem Drittel ( je 2 von 6 Untersuchungen) vertreten. Somit waren 66,6% der Patienten am Untersuchungszeitpunkt älter als 6 Monate.



**Abbildung 21: Zahl der Untersuchungen mittels Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) in bestimmten Lebensaltern in Abhängigkeit vom Diagnosejahr der untersuchten Patienten; SPECT = Single-Photon-Emissions-Computertomographie (n = 11)**

Auch die Untersuchungen mittels Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) (siehe Abb. 21) wurden lediglich bei Patienten ab dem Alter von 4-6 Monaten durchgeführt, wobei diese Altersgruppe in nur einem Fall vorkam. Deshalb stellten die durch SPECT untersuchten Patienten die älteste Gruppe innerhalb der mit bildgebenden Verfahren Untersuchten dar (10 von 11 Untersuchungen fanden im Alter von über 6 Monaten statt, die meisten davon im Alter von 7-12 Monaten).

Die mittels SPECT untersuchten Patienten bildeten am Untersuchungszeitpunkt die älteste Patientengruppe; 91,0% waren älter als 6 Monate.

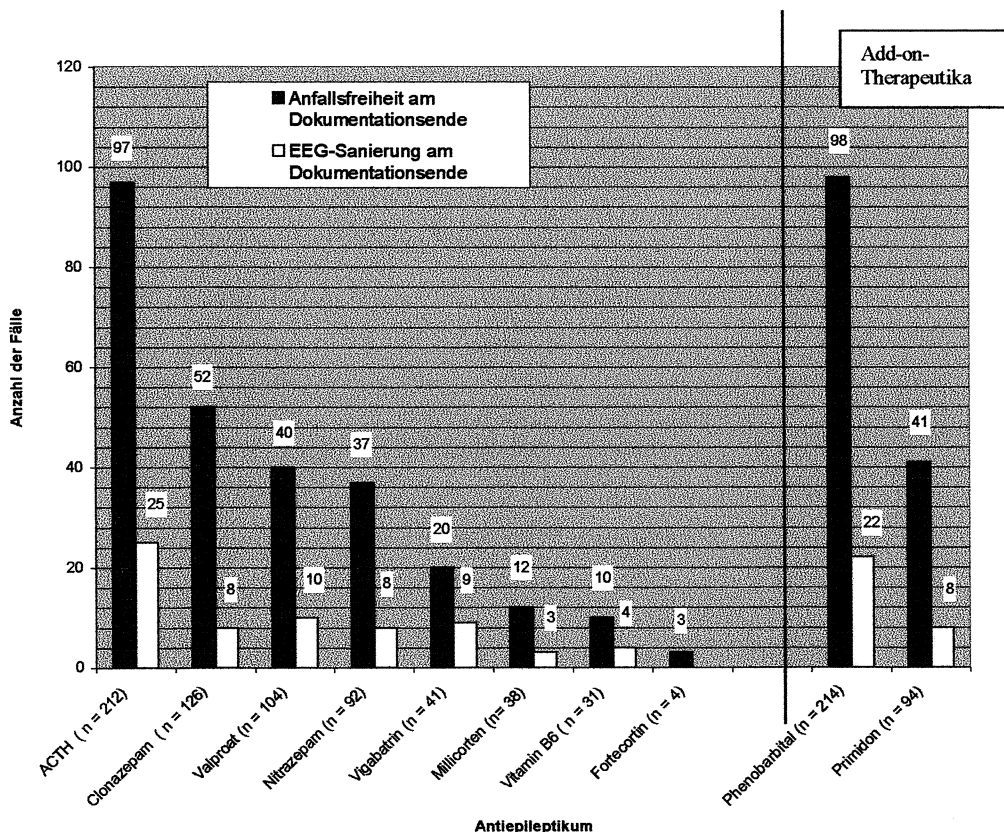
Es fiel auf, dass keiner der Patienten mit abnormen SPECT-Befunden eine normale psychomotorische Entwicklung aufwies. In einem Fall eines nicht normwertigen Befundes war das Outcome unbekannt, dagegen war auch bei 2 Patienten mit

Normalbefunden bei SPECT eine spätere psychomotorische Retardierung nachzuweisen.

### 3.11 Therapie in der Gesamtgruppe aller Patienten

Durch die Therapie waren 47,2% der Patienten bis zum Dokumentationsende anfallsfrei, bei 12,4% der Fälle wurde eine EEG-Sanierung beobachtet, während 10,8% der Patienten unter der Therapie eine Verbesserung ihres psychomotorischen Entwicklungsstatus zeigten.

Zunächst wurden die 10 Wirkstoffe, die in mindestens 2 Fällen während ihres Einsatzes direkt zu Anfallsfreiheit geführt hatten, näher untersucht. Die globale Betrachtung der Therapieerfolge „EEG-Sanierung“ beziehungsweise „Anfallsfreiheit“, jeweils bezogen auf das Dokumentationsende, ergab dabei das in Abb. 22 festgehaltene Bild. Für diese globale Bewertung blieb die eventuelle Kombination mit anderen Antiepileptika ebenso außer Betracht wie der Zeitpunkt und die Dauer der Anwendung.



**Abbildung 22: Häufigkeit von zehn ausgewählten Antiepileptika als Bestandteile erfolgreicher Therapien unabhängig von Zeitpunkt, Dauer und Kombination der Anwendung (n = 507)**

Unter Ausklammerung der Add-on-Therapeutika ergab sich zunächst das folgende Bild:

Das am häufigsten verwendete Antiepileptikum ACTH war bei 212 Patienten zum Einsatz gekommen, von denen am Dokumentationsende 97 anfallsfrei waren (dies entspricht einem Anteil von 45,8%). Lediglich Vigabatrin war im Verhältnis noch häufiger erfolgreich; es waren 20 der allerdings nur 41 mit diesem Antiepileptikum behandelten Patienten am Dokumentationsende anfallsfrei (dies entspricht einem Anteil von 48,8%). Bezogen auf die Zahl der Anwendungen waren die neben ACTH am häufigsten verwendeten Antiepileptika Clonazepam, Valproat und Nitrazepam in ebenfalls über 38% der Fälle erfolgreich. Unter den mit den seltener verwendeten Therapeutika Millicorten und Vitamin B6 behandelten Patienten waren am Dokumentationsende weniger als ein Drittel anfallsfrei. Das in nur 4 Fällen verabreichte Fortecortin war dreimal Patienten gegeben worden, die am Dokumentationsende anfallsfrei waren.

Die Add-on-Therapie mit Phenobarbital war bezüglich erreichter Anfallsfreiheit am häufigsten erfolgreich. Unter Einbeziehung der Verabreichungshäufigkeit stand ihm Primidon jedoch nur unbedeutend nach (45,8% der mit Phenobarbital behandelten Patienten waren am Ende anfallsfrei gegenüber 43,6% bei Primidon).

Auffällig war, dass Vigabatrin hinsichtlich erreichter EEG-Sanierung bezogen auf die Zahl der Verwendungen das mit Abstand erfolgreichste Antiepileptikum war (22% der Behandelten waren am Dokumentationsende EEG-saniert), während absolut gesehen die Gabe von ACTH am häufigsten mit einer EEG-Sanierung am Dokumentationsende assoziiert war. Abgesehen davon waren lediglich im Falle von Vitamin B6 und dem Add-on-Therapeutikum Phenobarbital am Ende mehr als 10% der Behandelten EEG-saniert.

Im Gegensatz zur bisherigen Betrachtungsweise wurden nun diejenigen Therapieregime einschließlich Kombinationstherapien genauer untersucht, die schon während ihrer Verwendung unmittelbar – das heißt nach 2 Wochen – zu Anfallsfreiheit oder EEG-Sanierung geführt hatten. Das in weniger als fünf Fällen verwendete Fortecortin wurde nicht mehr aufgeführt.

Tabelle 2 zeigt die in der Studie am häufigsten zur Anfallsfreiheit führenden Therapien.



Wirkstoffe bzw. Kombinationen	Anteil Anfallsfreiheit pro Anwendung		*=-Verwendung in mehr als 10 Fällen
	in Prozent	absolut	
ACTH+Phenobarbital	66,0 %	35/53	*
ACTH+CLP+VLP+PhenoB	60,0 %	3/5	
Millicorten+NZP	42,9 %	3/7	
Vitamin B6 u. anschl. VGB	33,3 %	3/9	
ACTH+CLP+Phenobarbital	30,6 %	11/36	*
ACTH+VLP	28,6 %	2/7	
VGB	27,3 %	3/11	*
ACTH	26,5 %	13/49	*
Primidon+Phenobarbital	22,2 %	2/9	
Primidon	20,0 %	5/25	*
NZP	19,0 %	4/21	*
CLP	18,8 %	3/16	*
NZP+Phenobarbital	16,7 %	3/18	*
Millicorten+NZP+Primidon	16,7 %	3/18	*
CLP+Phenobarbital	10,0 %	6/60	*
VLP+Phenobarbital	9,1 %	2/22	*
NZP+Primidon	6,3 %	2/32	*
Valproat	5,6 %	2/36	*
Vitamin B6	3,2 %	1/31	*

**Tabelle 2: direktes Erreichen des Therapiezieles Anfallsfreiheit durch verschiedene Antiepileptika und deren Kombinationen (CLP = Clonazepam; VLP = Valproat; PhenoB = Phenobarbital; NZP = Nitrazepam; VGB = Vigabatin)**

Die Tabelle verdeutlicht, dass die in größerem Umfang – das heißt: in mindestens zehn Fällen innerhalb der 29 Beobachtungsjahre (in der Tabelle mit „\*“ gekennzeichnet) - eingesetzten Kombinationen zum großen Teil ACTH, oft in Kombination mit Phenobarbital, enthielten. Ferner führte die Gabe von Vitamin B6 mit anschließender Gabe von Vigabatin in einem Drittel der Fälle zur Anfallsfreiheit. Die ACTH-Monotherapie war fast ebenso erfolgreich wie die Monotherapie mit Vigabatin, während andere Monotherapien mit Primidon, Nitrazepam, Clonazepam und Valproat in höchstens 20% der Anwendungen zur Anfallsfreiheit führten. Letztgenannte Wirkstoffe, vor allem Valproat und Clonazepam, spielten allerdings als Therapeutika in diversen Kombinationen mit anderen Antiepileptika eine wichtige Rolle.

Vitamin B6 führte zweimal im Zusammenhang mit nachfolgendem Vigabatrin zu einem Therapieerfolg, einmal auch unmittelbar in Monotherapie.

Antiepileptika bzw. Kombinationen	Anteil EEG-Sanierung/Anwendung	
	In Prozent	absolut
Vitamin B6+VGB	33,3%	3/9
ACTH+VLP	28,6%	2/7
ACTH+Phenobarbital	13,2%	7/53
CLP	12,5%	2/16
CLP+Phenobarbital	3,3%	2/60

**Tabelle 3: Erreichen des Therapiezieles EEG-Sanierung durch verschiedene Kombinationen von Antiepileptika (VGB = Vigabatrin, CLP = Clonazepam)**

Valproat	20,0 %
Vigabatrin	10,7 %
Nitrazepam	7,0 %
Primidon	4,9 %

**Tabelle 4: Beteiligung der vier am häufigsten in Kombinationen mit anderen auftretenden Antiepileptika an diversen Therapiekombinationen, die zur EEG-Sanierung führten**

Tabelle 3 zeigt die direkt zur EEG-Sanierung führenden Wirkstoffkombinationen. Dabei wurde unter direkter EEG-Sanierung, wie anfangs erläutert, die Ableitung eines von Anfallsäquivalenten freien EEGs innerhalb von zwei bis vier Wochen nach Beginn des jeweiligen Therapieregimes verstanden.

Hier war die Therapiekombination Vitamin B6 mit – in diesem Falle sich anschließender, nicht gleichzeitiger – Gabe von Vigabatrin am erfolgreichsten, wobei sowohl ACTH als auch das Add-on-Therapeutikum Phenobarbital häufiger Bestandteil direkt zur EEG-Sanierung führender Therapien waren.

Den zahlreichen Einzelfällen, in denen verschiedenste Wirkstoffkombinationen direkt zur EEG-Sanierung führten, sollte Tabelle 4 Rechnung tragen. Es wurde deutlich, dass Valproat Hauptbestandteil solcher Kombinationen war, in über 10% der Fälle war Vigabatrin im Einsatz.

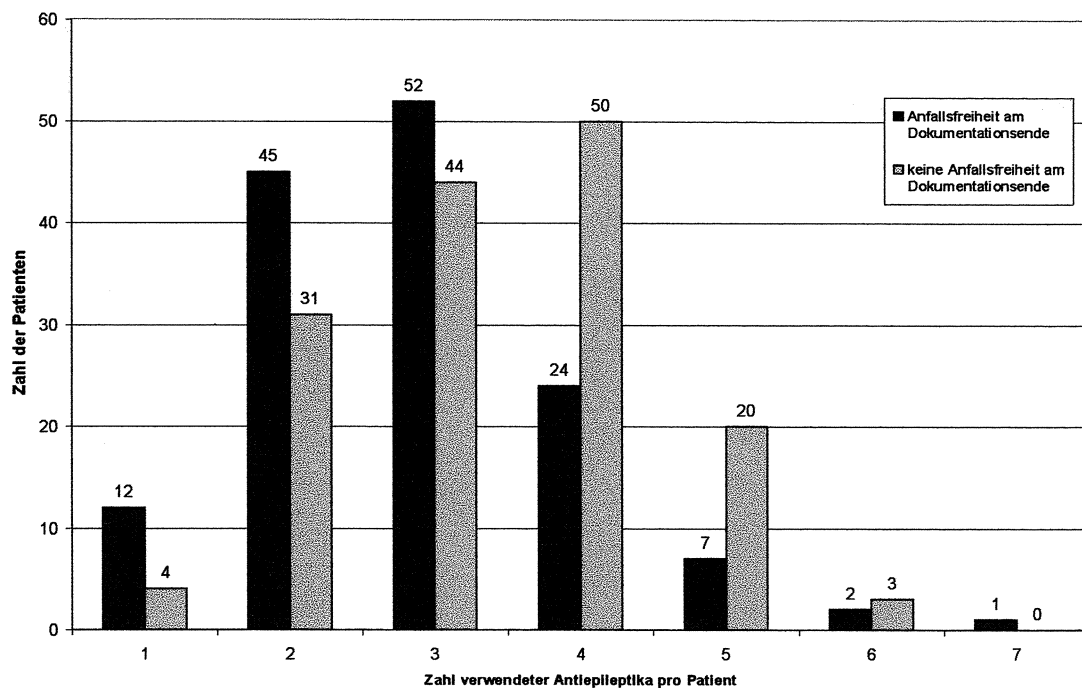
Zusammenfassend ließ sich feststellen, dass neben ACTH vor allem Vigabatrin erfolgreich zum Einsatz kam. Die Vigabatrin-Monotherapie erwies sich als der ACTH-Kur bezüglich erreichter Anfallsfreiheit ebenbürtige Therapie. Hinsichtlich Anfallsfreiheit wie auch EEG-Sanierung war Vigabatrin am erfolgreichsten nach einer Vitamin B6-Gabe zum Einsatz gekommen.

Die zahlreichen Kombinationen, in denen ACTH erfolgreich eingesetzt wurde, bestanden zumeist aus zusätzlich verabreichtem Phenobarbital, aber auch Clonazepam oder Valproat, mit welchem gemeinsam das Steroid auch zur EEG-Sanierung führte. Während als weiteres Steroid Fortecortin nur bei vier Patienten zum Einsatz kam, konnte über Millicorten die Aussage getroffen werden, dass es nur im Zusammenhang mit Nitrazepam (teilweise mit Beteiligung von Primidon) erfolgreich war.

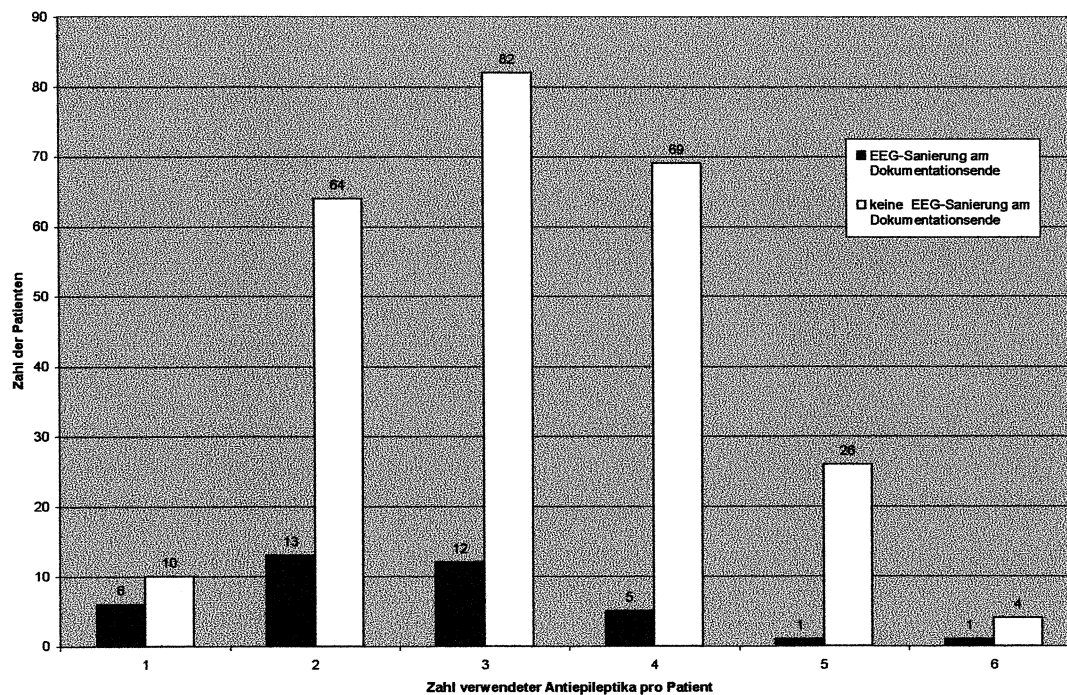
Immunglobuline als besondere Wirkstoffgruppe wurden in Münster in nur zwei Fällen verwendet, wobei einer der Patienten anfallsfrei wurde.

Die Betrachtung der chirurgischen Behandlung zeigte, dass zwei von fünf operierten Patienten anfallsfrei wurden, einer davon bleibend. Der andere Patient wurde nach Resektion eines Astrozytoms kurzzeitig anfallsfrei. In den anderen Fällen wurden porenzepale Zysten gefenstert, was einen durchweg positiven Effekt auf den Verlauf hatte.

Über diese Ergebnisse hinaus konnte gezeigt werden, dass allgemein bei Verwendung von insgesamt mehr als drei Wirkstoffen – sei es nacheinander oder in Kombinationen – der Therapieerfolg deutlich seltener zu beobachten war als bei Verwendung von ein bis drei Wirkstoffen. Als Therapieerfolge galten dabei Anfallsfreiheit beziehungsweise EEG-Sanierung jeweils am Dokumentationsende. Dieses Ergebnis wurde in Abb.23 und Abb.24 festgehalten.



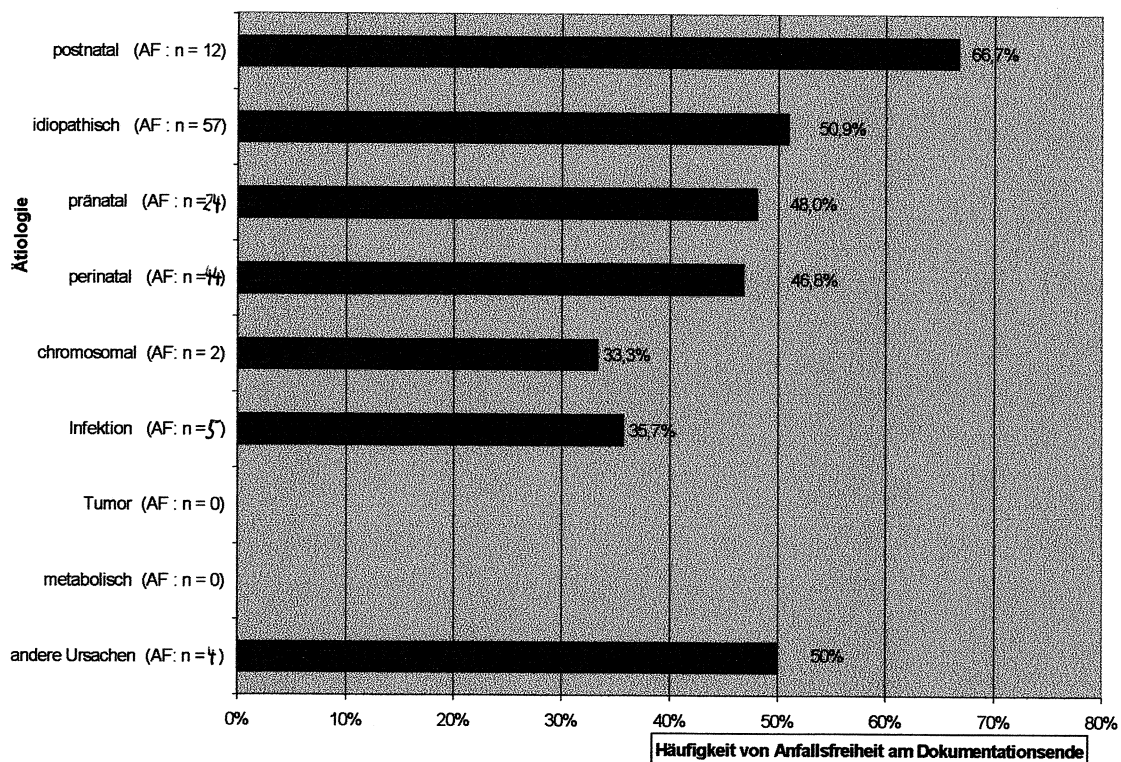
**Abbildung 23 (oben) und 24 (unten): Erreichte Anfallsfreiheit (oben) bzw. EEG-Sanierung (unten), jeweils am Dokumentationsende, in Abhängigkeit von der Zahl insgesamt verabreichter Antiepileptika ; (Abb.17: n = 295 , Abb. 18: n = 284)**



### 3.12 Anfallsfreiheit, EEG-Sanierung und psychomotorische Entwicklung in den Gruppen mit unterschiedlicher Ätiologie

#### 3.12.1 Anfallsfreiheit am Dokumentationsende

Die Anfallsfreiheit am Dokumentationsende trat bei verschiedenen Ätiologien mit unterschiedlicher Häufigkeit auf. So war gemäß Abbildung 25 in der Gruppe mit postnataler Ätiologie der Therapieerfolg signifikant höher als im Durchschnitt der Gesamtgruppe. Nicht anfallsfrei wurden Kinder mit einer Tumor-Ätiologie und einer Stoffwechselstörung. Unter „andere Ursachen“ wurden im Diagramm die Fälle gemischter Ätiologien verstanden, die insgesamt eine Häufigkeit erreichter Anfallsfreiheit von 50% aufweisen.

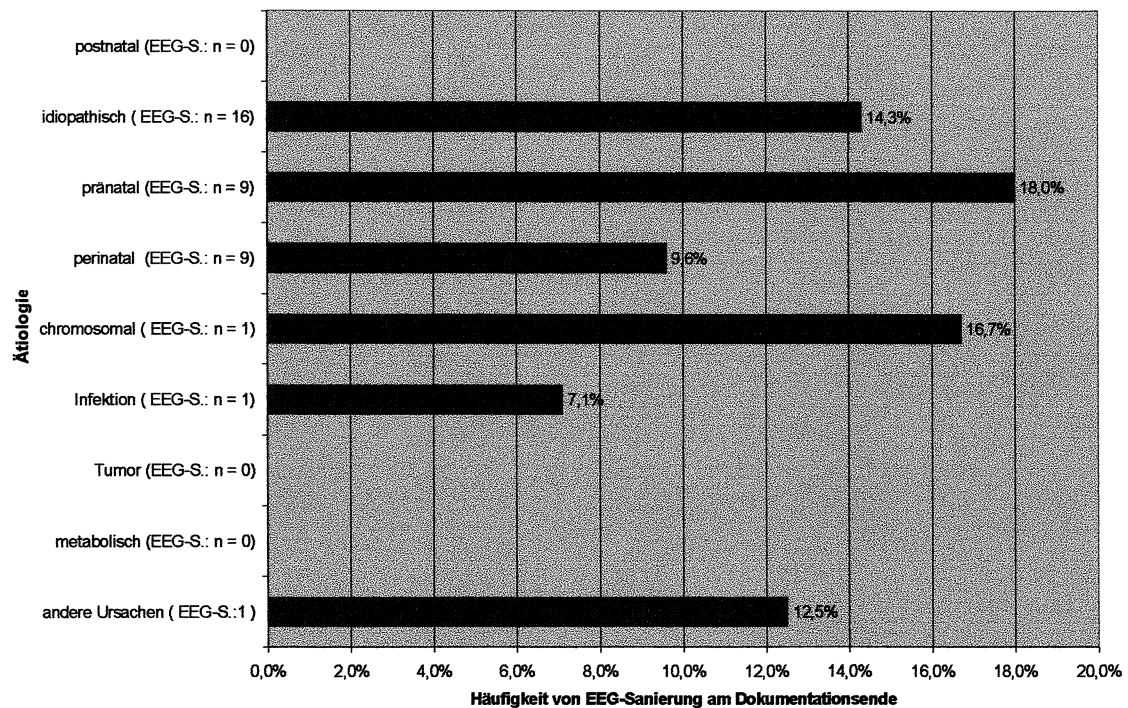


**Abbildung 25: Häufigkeit von Anfallsfreiheit am Dokumentationsende innerhalb der Patientengruppen unterschiedlicher Ätiologien; in Klammern die Zahl der Patienten mit Anfallsfreiheit (AF), hinter den Balken der jeweilige Anteil an der Gesamtgruppe mit der entsprechenden Ätiologie (n = 307)**

Die aus der Darstellung möglicherweise ableitbaren Unterschiede bezüglich der Therapierbarkeit bildeten eine der Grundlagen für die separate Beschreibung von Patientengruppen mit unterschiedlicher Ursache des West-Syndroms.

### 3.12.2 EEG-Sanierung am Dokumentationsende

Eine EEG-Sanierung wurde in den einzelnen Ätiologie-Gruppen in unterschiedlicher Häufigkeit erreicht. Während in der Patientengruppe mit dem größten Anteil anfallsfrei Gewordener (postnatale Patientengruppe) kein Patient am Dokumentationsende EEG-sanier war, waren es in der Patientengruppe mit pränataler und chromosomaler Ätiologie jeweils über 15% der Fälle. Weitere Einzelheiten sind Abb. 26 zu entnehmen.

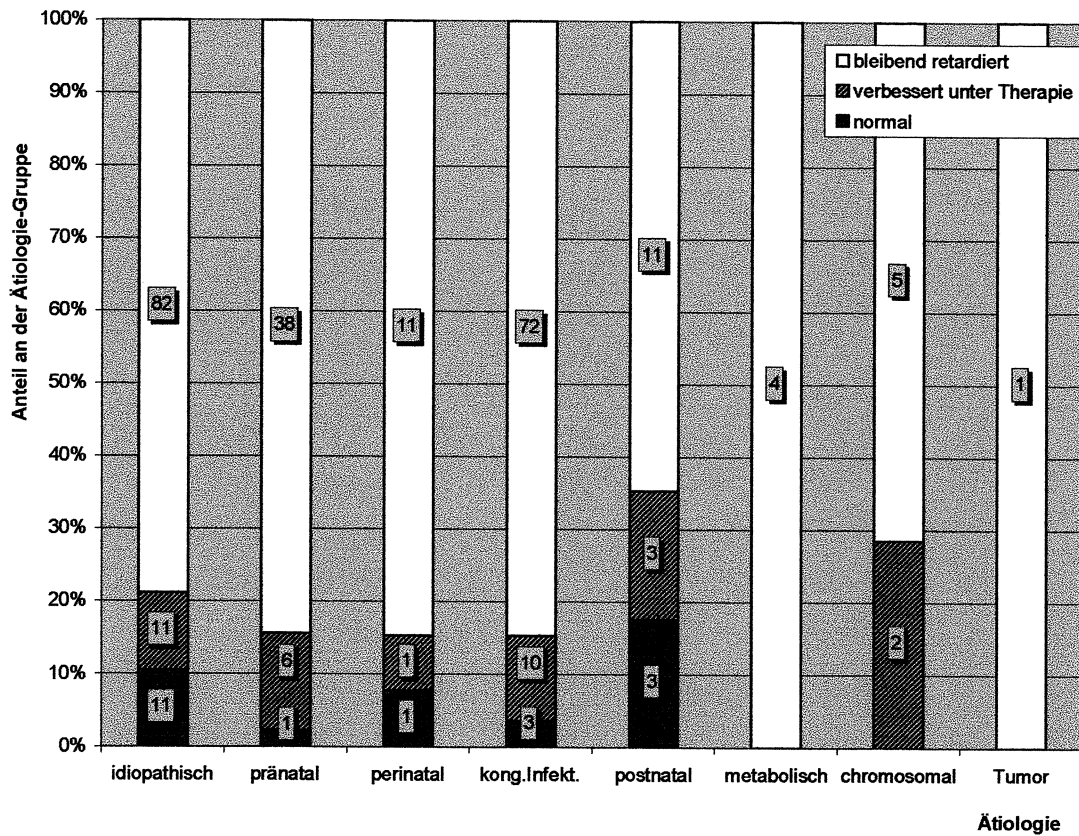


**Abbildung 26: Häufigkeit von EEG-Sanierung am Dokumentationsende innerhalb der Patientengruppen unterschiedlicher Ätiologien; in Klammern die Zahl der Patienten mit EEG-Sanierung (EEG-S.), hinter den Balken der jeweilige Anteil an der Gesamtgruppe mit der entsprechenden Ätiologie (n = 307)**

Die auf die verschiedenen Ätiologien bezogenen Unterschiede traten auch bei Betrachtung der psychomotorischen Entwicklung der Patienten in Erscheinung, wobei insgesamt 74,9% der Patienten bleibend retardiert waren, 10,8% eine verbesserte Entwicklung unter der Therapie zeigten, und für nur 6,2% eine normale Entwicklung dokumentiert war.

Die Beurteilung des psychomotorischen Entwicklungsstandes erfolgte dabei in 42 Fällen anhand der „Münchener funktionellen Entwicklungsdiagnostik“, in vier Fällen wurde zusätzlich ein weiterer Test hinzugezogen, in weiteren neun Fällen kamen andere Entwicklungstests wie der „Denver-Test“ zum Einsatz. Somit erfolgte ein Großteil der Beurteilungen allein anhand der unmittelbaren Einschätzung durch den behandelnden Arzt.

Trug man die Kategorien „normale psychomotorische Entwicklung“, „bleibende psychomotorisch Retardierung“ und „Retardierung, aber Verbesserung unter der Therapie“ gegeneinander auf, und berücksichtigte man die zugrundeliegende Ätiologie, so zeigte wiederum die Gruppe postnatal geschädigter Kinder die größtmögliche Häufigkeit positiver Entwicklungen, das heißt eine normale oder verbesserte psychomotorische Situation am Ende der Dokumentation. Wiederum hatten Tumorgeschiedigte und Stoffwechselfpatienten die schlechteste Prognose. Die Ergebnisse waren jedoch nicht signifikant. Zur Veranschaulichung dient Abbildung 27.



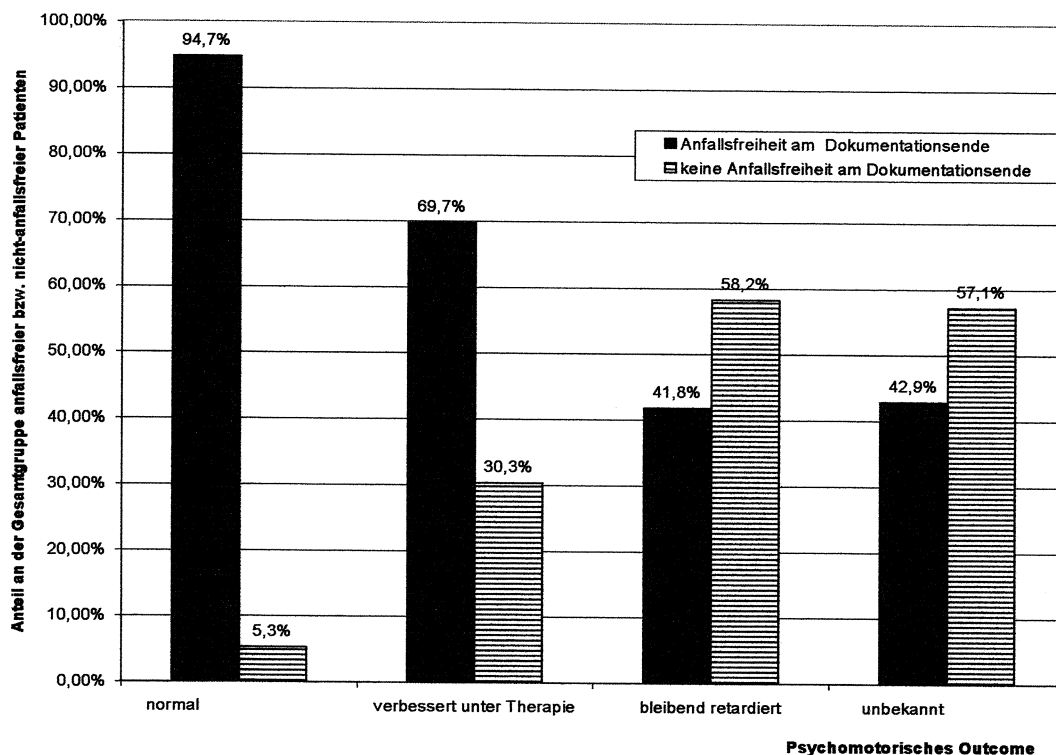
**Abbildung 27: Psychomotorisches Outcome der Patienten am Dokumentationsende (Anmerkung: "verbessert unter Therapie"= retardiert, jedoch deutliche Besserung unter der Therapie) (n = 276)**



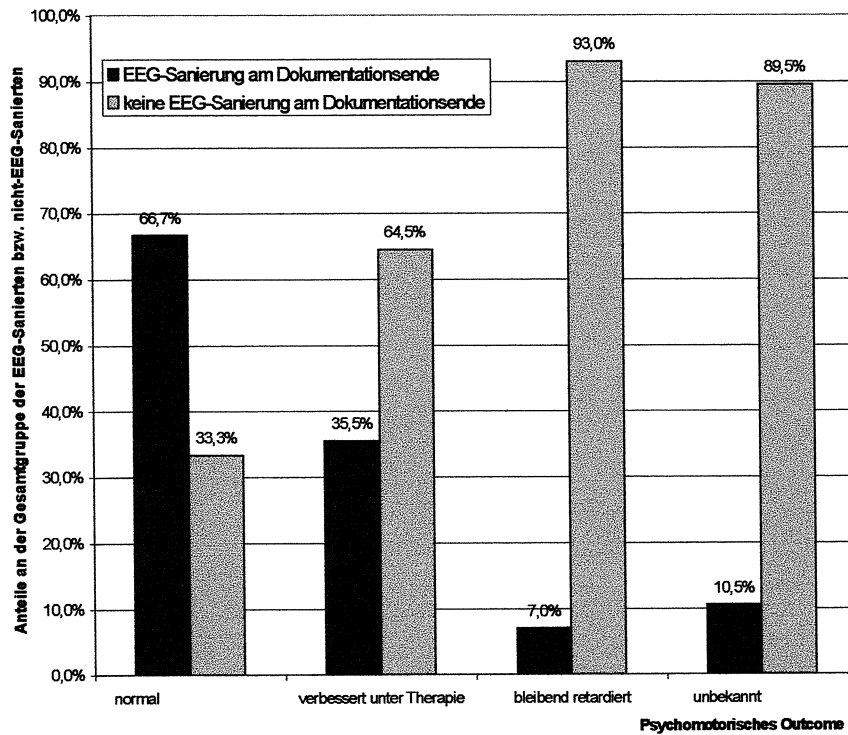
### 3.12.3 Psychomotorisches Outcome am Dokumentationsende

Interessant war, dass die normale psychomotorische Entwicklung signifikant häufiger mit Anfallsfreiheit beziehungsweise EEG-Sanierung verbunden war als die bleibende Retardierung.

Die Abbildungen 28 und 29 verdeutlichen diesen Zusammenhang, für den statistische Signifikanz gezeigt werden konnte ( $P < 0,05$ ).

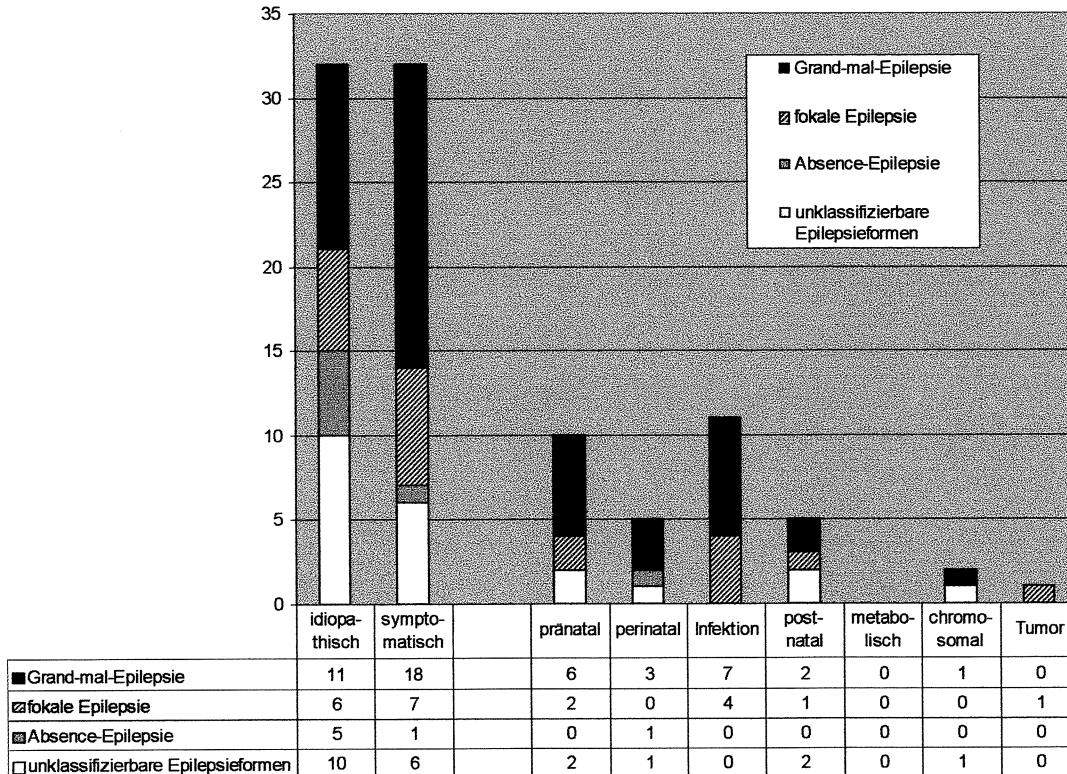


**Abbildung 28: Verteilung der Therapieergebnisse „Anfallsfreiheit“ und „keine Anfallsfreiheit“- bezogen auf das Dokumentationsende - auf die Patientengruppen mit definiertem psychomotorischem Outcome (Anmerkung: „verbessert unter Therapie“ = retardiert, jedoch deutliche Besserung unter der Therapie) (n = 299)**



**Abbildung 29: Verteilung der Therapieergebnisse "EEG-Sanierung" und "keine EEG-Sanierung"- bezogen jeweils auf das Dokumentationsende - auf die Patientengruppen mit definiertem psychomotorischen Outcome (Anmerkung: „verbessert unter der Therapie“ = retardiert, jedoch deutliche Besserung unter der Therapie) (n = 294)**

### 3.13 Folgeepilepsien



**Abbildung 30: Auftreten von Folgeepilepsien in den Patientengruppen verschiedener Ätiologien (bei n = 64 von 307 Patienten war eine Folgeepilepsie bekannt)**

Neben Anfallssituation, EEG-Befund und psychomotorischer Entwicklung erschien das Vorkommen von Folgeepilepsien nach der BNS-Erkrankung als wesentlicher Faktor zur Bewertung des Outcomes. Es wurden dabei die neu auftretenden Epilepsieformen Grand-Mal-Anfall (teilweise im Rahmen eines Lennox-Gastaut-Syndroms), fokaler Anfall, Absence-Epilepsie und unklassifizierbare Anfälle erfasst. Die Darstellung (Abb.30) zeigt, dass symptomatische Krankheitsfälle zwar ebenso häufig von Folgeepilepsien betroffen waren wie idiopathische, die Art der Anfälle jedoch differierte. So wurden bei den idiopathischen Patienten deutlich seltener Grand-mal-Anfälle gefunden; dafür traten bei idiopathischen Fällen mehr Absence-

Epilepsien und unklassifizierbare Epilepsieformen auf als bei Patienten mit symptomatischer Ätiologie.

## **4 Beschreibung der idiopathischen Patientengruppe**

### **4.1 Übersicht über die idiopathische Patientengruppe**

Von den insgesamt untersuchten Patienten ( $n = 307$ ) wurden 112 ( $= 36,5\%$ ) bezüglich ihrer Ätiologie zur „idiopathischen Gruppe“ gezählt, da bei ihnen laut Aktenlage keine Ursache für das West-Syndrom festgestellt werden konnte. In dieser Gruppe befanden sich Jungen und Mädchen im Verhältnis  $1,3 : 1$ , was ungefähr dem Wert für die Gesamtgruppe ( $1,5 : 1$ ) entsprach.

Von den 112 Patienten starben 6 noch während der akuten BNS-Erkrankung, wobei in 3 Fällen eine Relation zur angewandten Therapie aktenkundig war. Die Zahl verstorbener Patienten während der akuten BNS-Erkrankung lag signifikant ( $p < 0,05$ ) unter dem Wert für die Gesamtgruppe (hier starben 39 von 307 Patienten), deutlich unterhalb des Wertes für die symptomatische Gruppe (33 von 195).

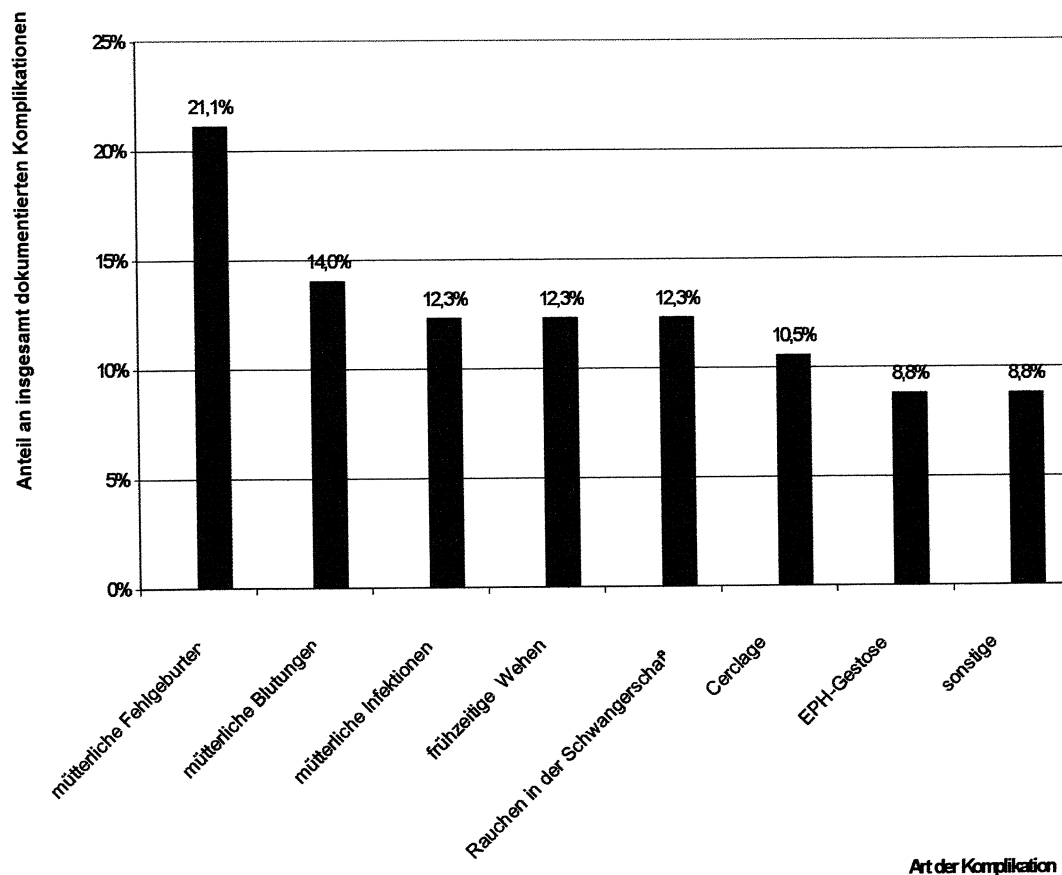
Weitere 6 Patienten verstarben nach der BNS-Erkrankung, davon einer an den Folgen der ACTH-Therapie.

### **4.2 Erkrankungen in der Familie von Patienten mit idiopathischem West-Syndrom**

In 44 Fällen ( $39,3\%$ ) war eine bleibende Erkrankung bei Familienmitgliedern vorhanden, wobei zu erkennen war, dass neben familiären Epilepsien (in 12 Fällen) insbesondere Stoffwechselerkrankungen ( $n=9$ ), gefolgt von neurologischen bzw. psychiatrischen Erkrankungen ( $n=5$ ) zu den häufigsten Vorbelastungen in der Familie zählten. Weniger häufig traten Tumorleiden auf ( $n=4$ ), gefolgt von chronischen Entzündungen ( $n=2$ ) und Allergien ( $n=1$ ).

### 4.3 Pränatale Komplikationen in der idiopathischen Patientengruppe

Bereits pränatal traten auch in dieser Patientengruppe zahlreiche Komplikationen auf. Es zeigte sich, dass 41 Patienten (36,6%) davon betroffen waren. Dies war ein gegenüber der Gruppe symptomatischer Fälle signifikant erniedrigter Anteil von Patienten ( $p < 0,05$ ). Da insgesamt 63 Komplikationen berichtet wurden, ergab sich eine statistische Häufung von 1,5 Komplikationen pro Patient. Dies bedeutete, dass oft mehrfache Belastung vorlag. Diese Komplikationen verteilten sich gemäß Abb.31 auf die Patientengruppe. Unter den „sonstigen Ereignissen“ verbargen sich Einzelfälle von u.a. Plazenta-Insuffizienz, Trauma der Mutter und mütterlicher Hyperemesis.



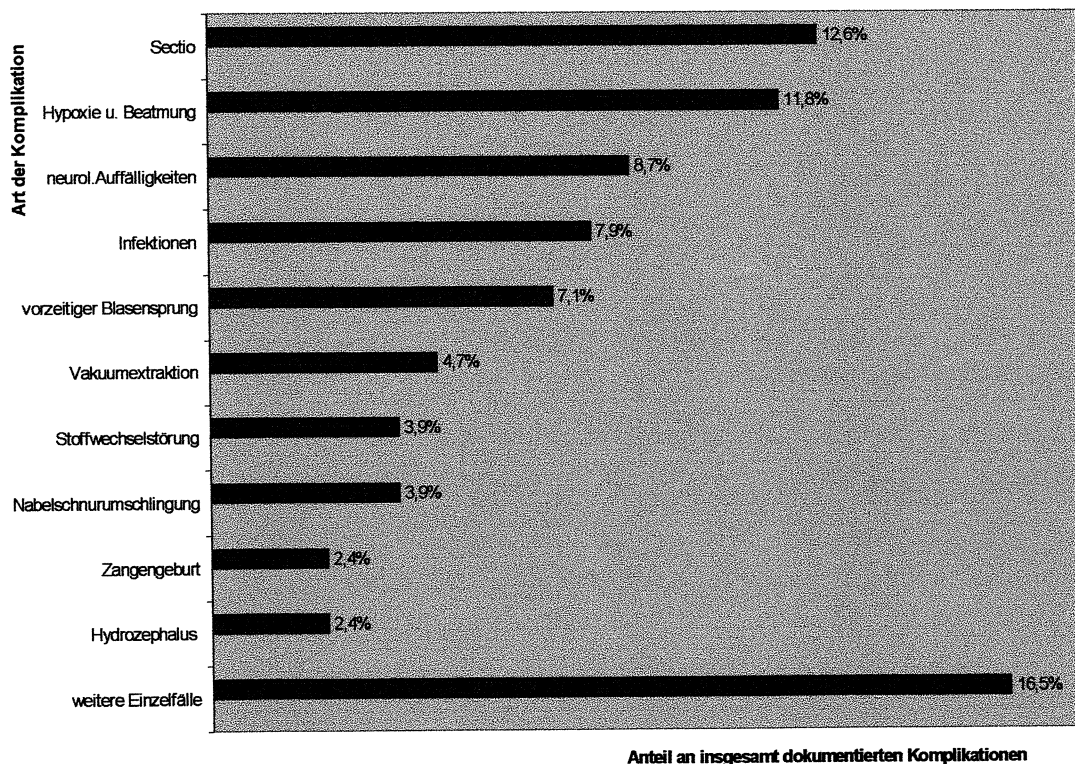
**Abbildung 31: Pränatale Komplikationen im Verhältnis zu insgesamt beobachteten Komplikationen in der idiopathischen Patientengruppe (n = 57)**

#### 4.4 Geburtssparameter in der idiopathischen Patientengruppe

Die Geburtssparameter selber wiesen auf eine erhöhte Rate von Frühgeburten hin (21,1% der Patienten werden vor der 38. Schwangerschaftswoche geboren). Die 8 dokumentierten Werte für den Nabelschnur-pH-Wert lagen mit 7,3 (in 6 Fällen) und 7,1 (in 2 Fällen) im Normwertebereich.

Auch die APGAR-Werte für den Fünf-Minuten-Zeitpunkt lagen mit 8 und höher im Normwertebereich.

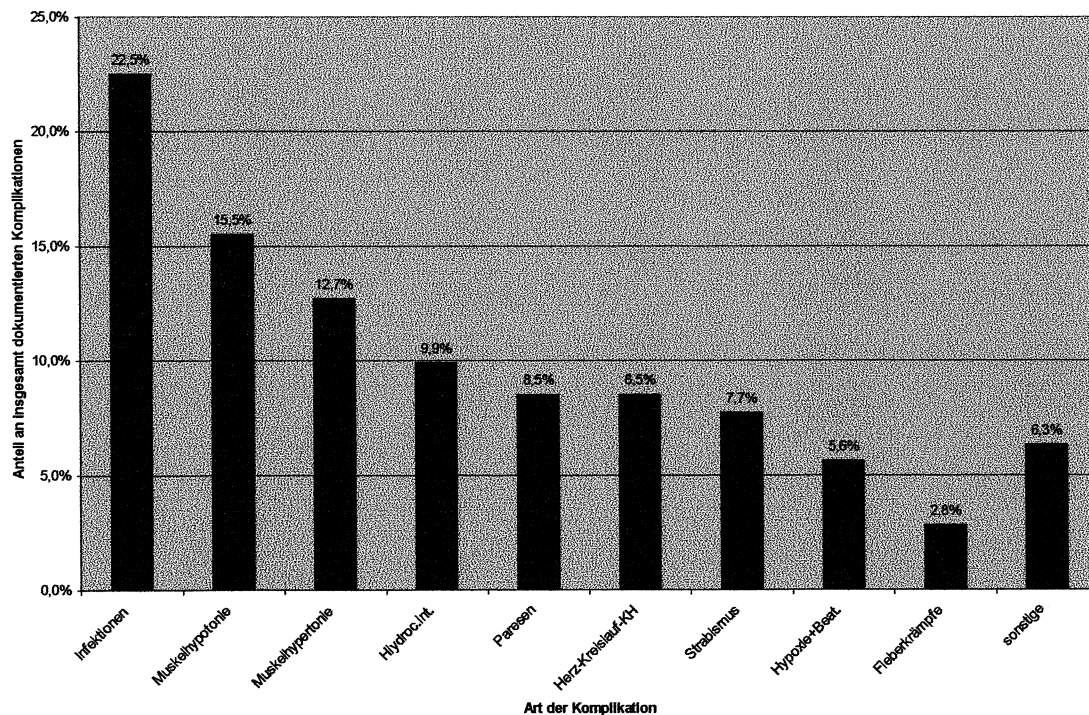
#### 4.5 Perinatale Komplikationen in der idiopathischen Patientengruppe



**Abbildung 32: Häufigkeit perinataler Komplikationen in Prozent insgesamt beobachteter perinataler Komplikationen in der Patientengruppe mit idiopathischer Ätiologie (n = 127)**

Perinatal traten zahlreiche Komplikationen auf (n=127), und zwar bei insgesamt 44 Patienten, was statistisch zu einer Akkumulation von durchschnittlich 2,9 Komplikationen pro Patient führte. Dabei verteilten sich die einzelnen Belastungen in absteigender Häufigkeit gemäß Abbildung 32. Die nicht aufgeführten morphologischen Auffälligkeiten betrafen neben ausgebliebenem Descensus testis auch Hüftdysplasien, Augenveränderungen, Sichelfüße und andere. Ihr Anteil an insgesamt beobachteten Komplikationen betrug 18,1%. „Weitere Einzelfälle“ von perinatal aufgetretenen Komplikationen wurden insgesamt 21 mal vermerkt (16,5%), wobei diese sich auf die Bereiche Plazentainsuffizienz, Hirnblutung, Bradykardie, Appetitlosigkeit, Geburtsstillstand, und andere in jeweils einem Fall aufgetretene Probleme der Perinatalperiode bezogen.

#### 4.6 Komplikationen der Säuglingsperiode in der idiopathischen Patientengruppe

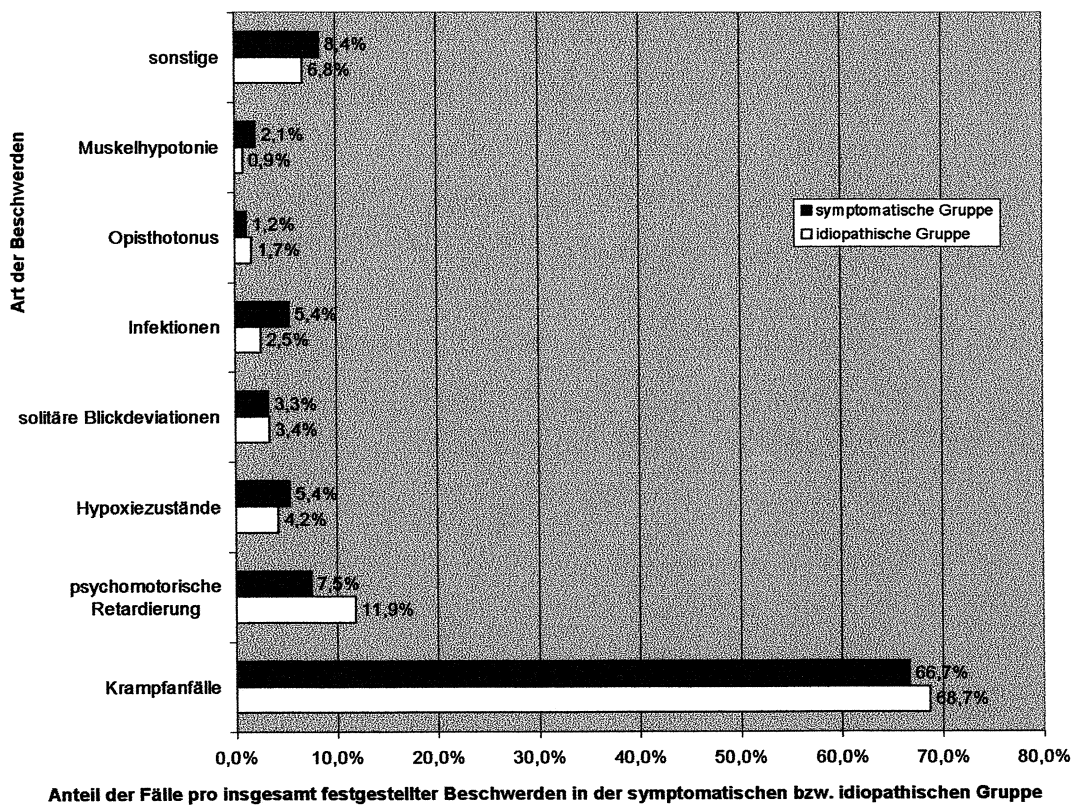


**Abbildung 33: Häufigkeit von Komplikationen der Säuglingsperiode in Prozent der insgesamt beobachteten Komplikationen bei Patienten mit idiopathischer Ätiologie (Hydroc. int.=Hydrocephalus internus; KH=Krankheiten; Hypoxie+Beat.=Hypoxie mit Beatmungspflicht) (n = 142)**



In der Säuglingsperiode waren 71 Patienten von einer Komplikation betroffen. Auch hier zeigte sich eine signifikant geringere Zahl Betroffener als in der symptomatischen Patientengruppe. Da insgesamt 142 Beschwerden beobachtet wurden, ergab sich eine Zahl von durchschnittlich 2 Komplikationen pro Patient. Die häufigsten Beschwerden wurden in Abbildung 33 festgehalten.

#### 4.7 Erstsymptome in der idiopathischen Patientengruppe



**Abbildung 34: Erstsymptome in der idiopathischen (n = 118) im Vergleich zur symptomatischen (n = 238) Patientengruppe**

Es sind in der idiopathischen Patientengruppe 118 Beschwerden dokumentiert worden, die entweder zum ersten mit dem Anfallsleiden im Zusammenhang stehenden Arztbesuch führten oder dort festgestellt wurden (siehe Abbildung 34). Die Beschwerden, mit denen die Patienten vorstellig wurden, waren in der überwiegenden Zahl der Fälle beobachtete Krampfanfälle ( $n = 81 = 68,7\%$  der insgesamt dokumentierten Beschwerden). Dieser Anteil war gegenüber der symptomatischen Fallgruppe signifikant erniedrigt ( $p < 0,05$ ), hingegen war der Anteil der psychomotorischen Retardierung deutlich erhöht; Abb.34 verdeutlicht, dass ein Anteil von 11,9% der berichteten Beschwerden auf psychomotorische Entwicklungsdefizite ( $n=14$ ) zurückging.

#### **4.8 Beobachtete Anfallsformen und begleitende Beobachtungen in der idiopathischen Patientengruppe**

Die beobachtete Anfallsform war bei 104 der 112 Kinder bekannt (=92,9%). Der größte Teil beobachteter Anfälle waren typische BNS-Anfälle ( $n = 84$ ), gefolgt von fokalen Anfällen ( $n = 8$ ) und absenceähnlichen Zuständen ( $n = 8$ ). Generalisierte Anfälle wurden in 6 Fällen berichtet, während insgesamt 9 mal sonstige Anfallsformen beobachtet wurden. In 3 Fällen war ein Status epilepticus aktenkundig. Solitäre bzw. begleitende Blickdeviationen wurden in 21 Fällen dokumentiert, so dass im Durchschnitt jedes fünfte Kind davon betroffen war (20,2%). Begleitende Lautierung war bei 10 Kindern (9,6%) bekannt.

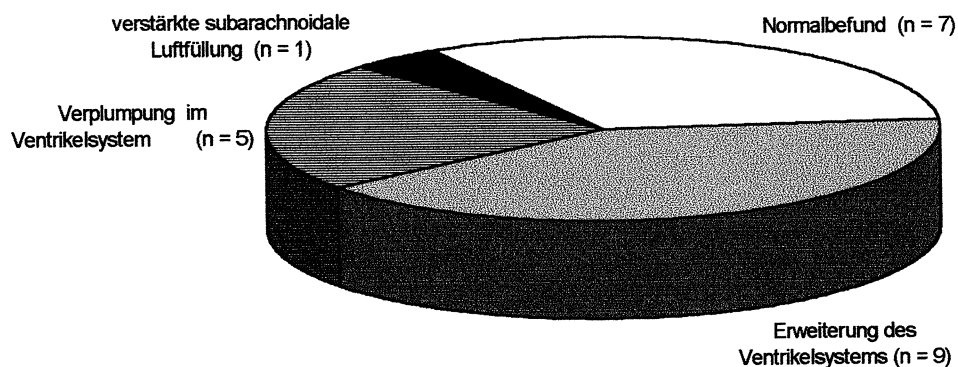
#### **4.9 Bildgebende Verfahren in der idiopathischen Patientengruppe**

Die bildgebenden Verfahren, deren Befunde zunächst grob in „normal“ und „abweichend“ eingeteilt werden konnten, waren per definitionem in den Fällen mit idiopathischem West-Syndrom nicht hilfreich für den Nachweis einer ursächlichen

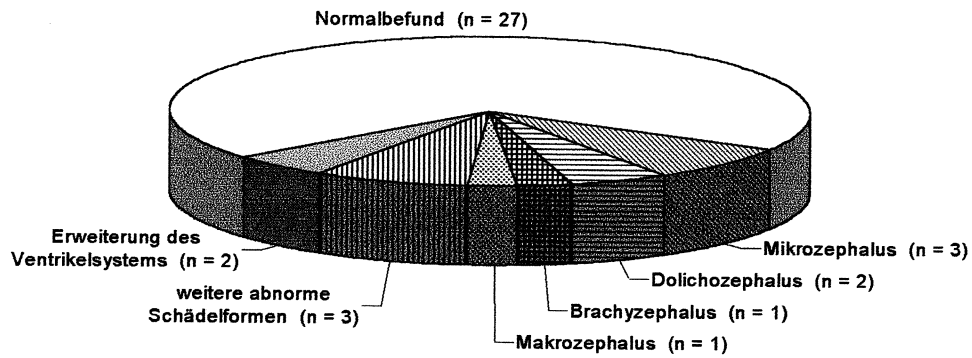
Läsion. Dennoch zeigt die Übersicht, dass ein großer Teil nicht normwertiger Befunde verzeichnet wurde.

Im speziellen wurden die Befunde bei Anwendung der verschiedenen Bildgebungsverfahren untersucht.

Pneumenzephalographische Aufnahmen zeigten neben einigen Normalbefunden vor allem Erweiterungen des Ventrikelsystems, Verplumpungen im Ventrikelsystem und atrophische Prozesse. Das Ergebnis zeigt Abb.35.

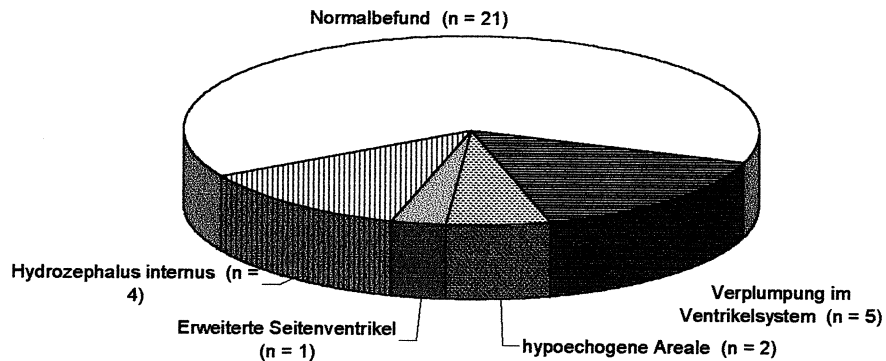


**Abbildung 35: Befunde der pneumenzephalographischen Untersuchungen in der idiopathischen Patientengruppe (n = 22)**



**Abbildung 36: Befunde der Röntgen-Schädel-Untersuchungen in der idiopathischen Patientengruppe (n = 39)**

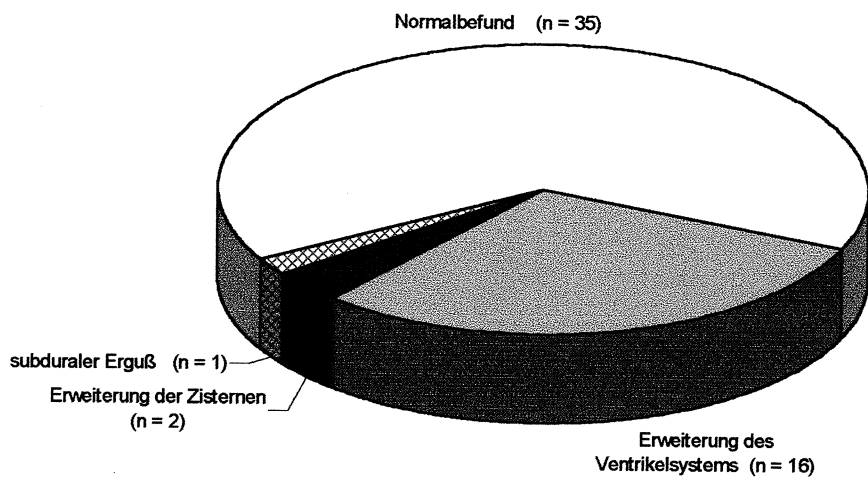
Von den Röntgen-Schädel-Aufnahmen zeigten 20 Normalbefunde, in 14 Fällen waren von der Norm abweichende Befunde zu verzeichnen, die zumeist auf eine anomale Schädelform, aber auch auf einen Hydrozephalus zurückgeführt wurden. Das Ergebnis zeigt Abb.36.



**Abbildung 37: Befunde der sonographischen Untersuchungen in der idiopathischen Patientengruppe (n = 33)**

Die sonographischen Untersuchungen zeigten in der überwiegenden Zahl Normalbefunde (in 21 der 33 Untersuchungen), jedoch fanden sich auch einige nicht normwertige Befunde (siehe Abb.37).

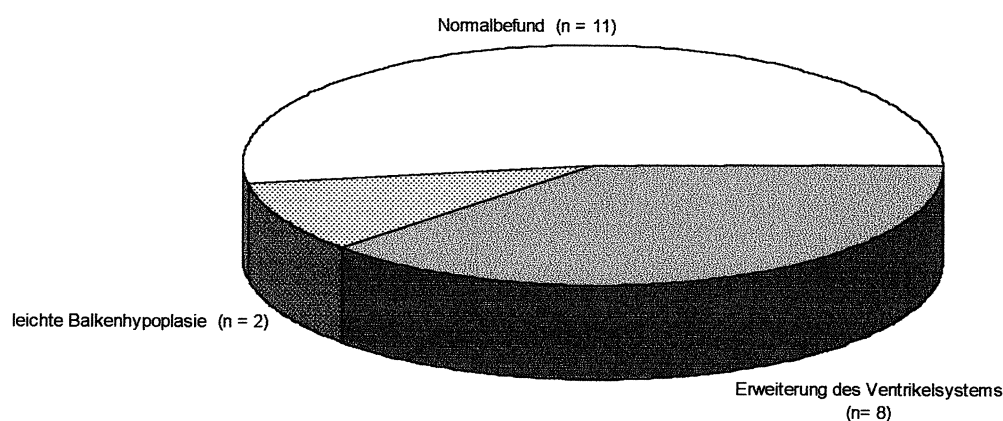
Neben hypoechoogenen Arealen wurden vor allem Verplumpungen des Ventrikelsystems (in verschiedenen Ausprägungen und Lokalisationen) gefunden.



**Abbildung 38: Befunde der computertomographischen Untersuchungen in der idiopathischen Patientengruppe (n = 54)**

Die häufigsten bildgebenden Untersuchungen in dieser Patientengruppe waren Computertomographien des Schädels. Hier zeigte sich, dass 35 Normalbefunden 19 von der Norm abweichende Befunde gegenüberstanden, die zum überwiegenden Teil aus Erweiterungen des Ventrikelsystems bestanden. Der Verdeutlichung dient Abb. 38.

Die nicht-normalen Befunde der Untersuchungen mittels Magnetresonanztomographie waren insgesamt seltener, zeigten aber neben Ventrikelerweiterungen auch in zwei Fällen eine leichte Balkenhypoplasie (siehe Abb. 39).



**Abbildung 39: Befunde der magnetresonanztomographischen Untersuchungen in der idiopathischen Patientengruppe (n = 21)**

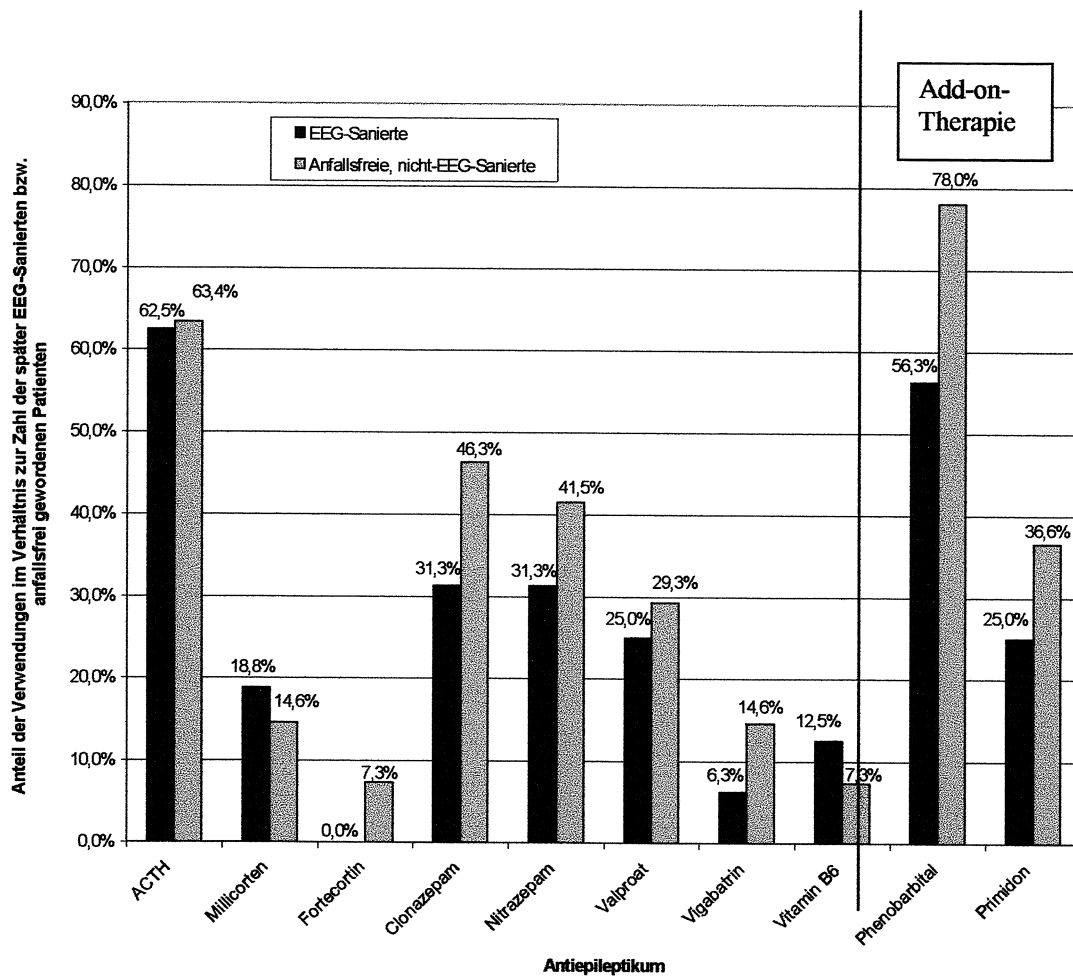
Wesentlich seltener kamen die neueren Techniken der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und der Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) zum Einsatz. Während die 2 vorliegenden Befunde von PET-Untersuchungen keine Auffälligkeiten zeigten, traten bei 3 SPECT-Untersuchungen neben einem Normalbefund einmal eine Hypoperfusion rechts temporal und einmal eine Hyperperfusion rechts hochparietal auf.

## **4.10 Therapie in der idiopathischen Patientengruppe**

### **4.10.1 Globale Betrachtung der Therapien der am Dokumentationsende EEG-sanierten beziehungsweise lediglich anfallsfreien Patienten**

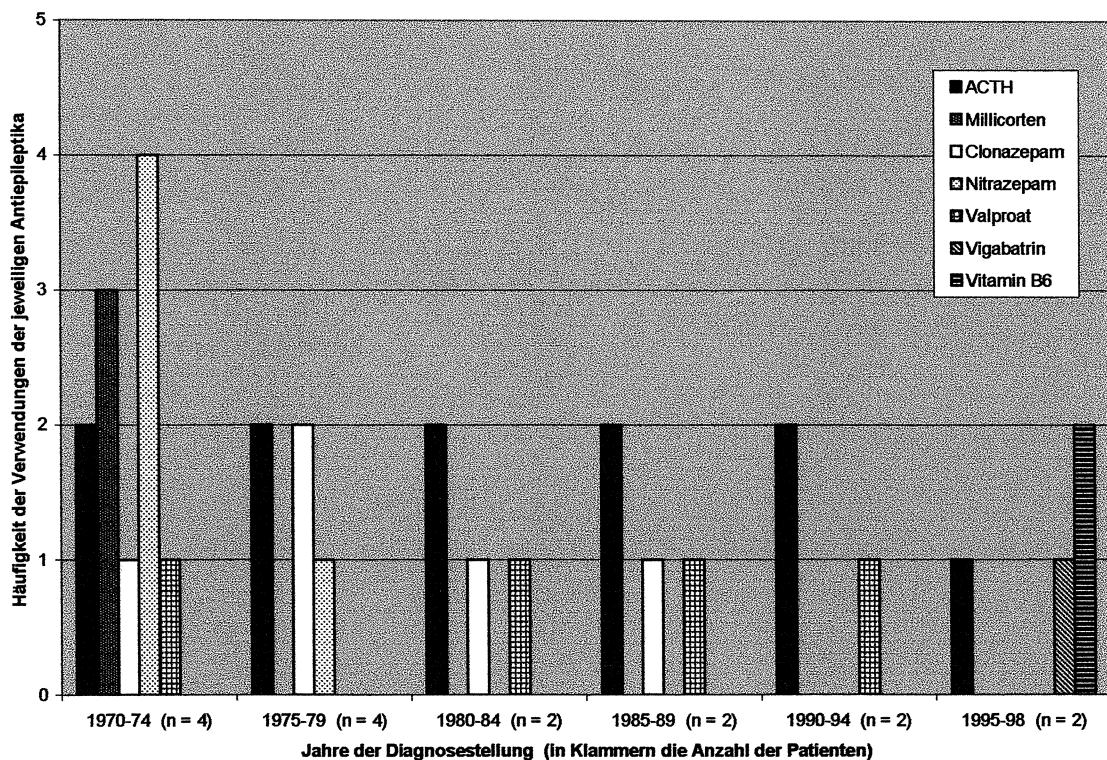
Die Therapie des idiopathischen West-Syndroms führte in 16 Fällen zur EEG-Sanierung (14,3% der Patienten), in 57 Fällen (50,9%) zur Anfallsfreiheit. Bei insgesamt 12 Patienten wurde eine deutliche Besserung der psychomotorischen Entwicklung unter der Therapie festgestellt (10,7%), wobei 4 dieser 12 Patienten zugleich anfallsfrei, 3 von ihnen EEG-saniert waren. Abbildung 40 verdeutlicht den Gebrauch der zehn ausgewählten Antiepileptika in den Gruppen mit EEG-Sanierung beziehungsweise Anfallsfreiheit (hier ohne EEG-Sanierung). Es zeigte sich, dass die Gruppe der lediglich anfallsfrei gewordenen Patienten nicht nur häufiger die Add-on-Therapeutika Phenobarbital und Primidon, sondern auch deutlich häufiger Nitrazepam, Clonazepam, Vigabatrin und Fortecortin bekam. Dagegen waren Vitamin B6 und Millicorten häufiger in der Gruppe der EEG-Sanierten anzutreffen.





**Abbildung 40: Verwendungshäufigkeit ausgewählter Antiepileptika in der idiopathischen Patientengruppe bei Patienten mit EEG-Sanierung beziehungsweise Anfallsfreiheit ohne EEG-Sanierung – bezogen jeweils auf das Dokumentationsende (EEG-Sanierte am Dokumentationsende n = 16; Anfallsfreie, jedoch nicht EEG-Sanierte am Dokumentationsende n = 41)**

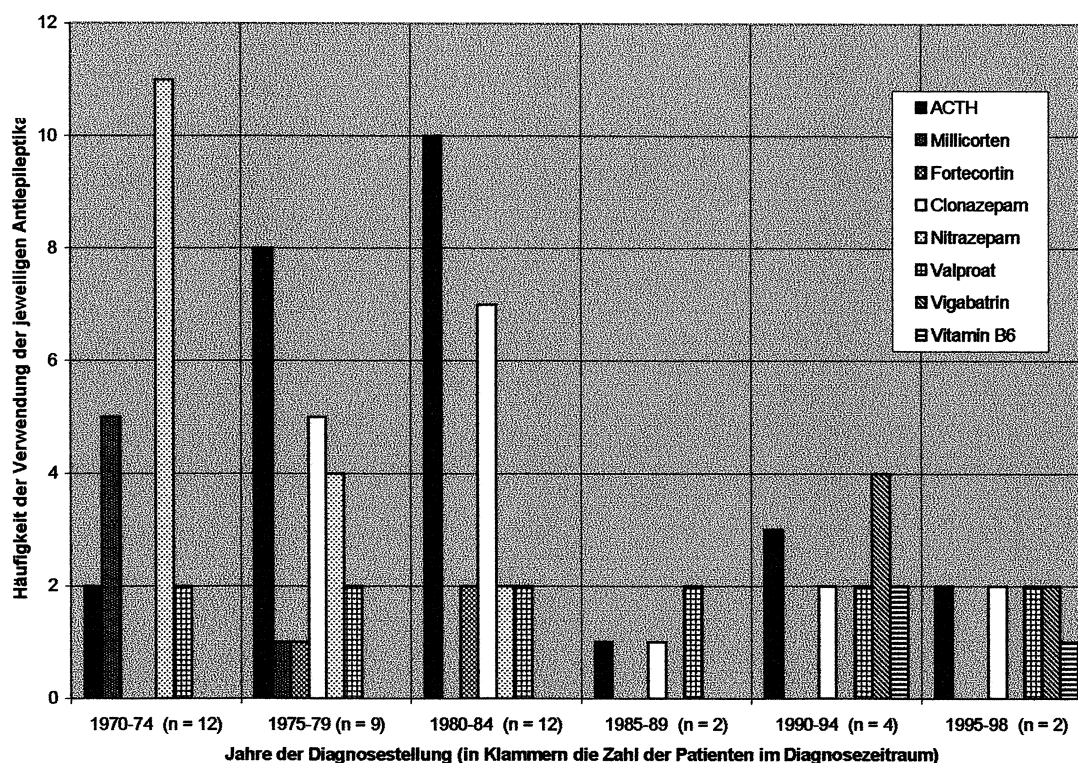
Während des Beobachtungszeitraums traten für die Verwendungshäufigkeiten einzelner Antiepileptika verschiedene Trends in Erscheinung. Sie konnten anhand der Gruppe der EEG-Sanierten verdeutlicht werden (siehe Abb.41). Fortecortin fand in dieser Patientengruppe keine Anwendung. In der Abbildung nicht enthalten sind ferner die Add-on-Therapeutika Phenobarbital und Primidon. Primidon wurde nur im Zeitraum 1970-1974 verwendet, Phenobarbital wurde hingegen in jeder der genannten Jahres-Klassen in mindestens einem Fall zusätzlich gegeben. Somit sind von den ursprünglich 10 ausgewählten Therapeutika 7 in die Abbildung eingegangen.



**Abbildung 41: Änderungen in der Verwendungshäufigkeit von 7 ausgewählten Antiepileptika in der Gruppe der am Dokumentationsende EEG-sanierten Patienten mit idiopathischem West-Syndrom. Der Veranschaulichung dienen 5-Jahres-Klassen gemäß den Diagnosejahren der Patienten ab 1970; die Jahresklasse 1995-98 enthält nur vier Jahre. (Zahl der Patienten n = 16)**

Während ACTH in allen 5-Jahres-Klassen auftauchte, und auch Valproat in 4 der 6 5-Jahres-Klassen vertreten war, waren Millicorten und Nitrazepam seit dem Diagnosejahr 1980 nicht mehr präsent. Neu hinzu kamen in den letzten Jahren Vitamin B6 und Vigabatrin.

Bei Betrachtung der mit Anfallsfreiheit am Dokumentationsende - dabei aber nicht mit EEG-Sanierung - verbundenen Therapien zeigten sich die in Abb.42 dargestellten Verhältnisse. Wiederum nicht aufgeführt wurden die Add-on-Therapeutika Phenobarbital und Primidon. Während erstgenanntes stets einen Teil der Therapie innerhalb der 5-Jahres-Klassen ausmachte, wurde Primidon zuletzt bei Patienten mit den Diagnosejahren 1980-84 eingesetzt.



**Abbildung 42: Änderungen in der Verwendungshäufigkeit von 8 ausgewählten Antiepileptika in der Gruppe der am Dokumentationsende anfallsfreien Patienten mit idiopathischem West-Syndrom. Der Veranschaulichung dienen 5-Jahres-Klassen gemäß den Diagnosejahren der Patienten ab 1970; die Jahresklasse 1995-98 enthält nur vier Jahre. (Zahl der Patienten n = 41)**

Dabei war zu erkennen, dass sich die für die EEG-Sanierten geltenden Trends auch in der Gruppe der anfallsfrei gewordenen Patienten zeigten. So wurden nahezu alle (11 von 12) Patienten mit den Diagnosejahren 1970-74 mit Nitrazepam behandelt, das, ebenso wie Millicorten, ab den Diagnosejahren 1985-89 nicht mehr vertreten war. Im Unterschied zur Gruppe der EEG-Sanierten war Clonazepam bei den lediglich anfallsfrei gewordenen Patienten bis in die letzten Jahre hinein Bestandteil der Therapie. Auch traten in der Gruppe der anfallsfrei Gewordenen Vigabatrin und Vitamin B6 schon im Zeitraum 1990-94, nicht erst 1995-98 hinzu. Schließlich war Valproat in letztgenannter Gruppe in jeder der 5-Jahres-Klassen vertreten, nicht nur in 4 der 6 Klassen.

#### 4.10.2 Betrachtung der direkt zur EEG-Sanierung beziehungsweise Anfallsfreiheit führenden Therapien

Bei genauerer Betrachtung der direkt zu EEG-Sanierung (bei einer entsprechenden EEG-Kontrolle nach 2 bis 4 Wochen) oder Anfallsfreiheit führenden Therapien ergab sich das in den Tabellen 5 und 6 festgehaltene Bild.

Während ACTH und Nitrazepam zusammen mit entsprechenden begleitend gegebenen Antiepileptika am häufigsten zur EEG-Sanierung führten, waren es in der Gruppe der lediglich anfallsfrei gewordenen Patienten vor allem die ACTH-Monotherapie und Valproat-Kombinationen, die Erfolg zeigten.

ACTH+Phenobarbital	n = 7	43,8%
Nitrazepam+Millicorten	n = 2	12,5%
Nitrazepam+Primidon	n = 2	12,5%
Nitrazepam	n = 1	6,3%
Clonazepam	n = 2	12,5%
Valproat	n = 1	6,3%
Vigabatrin	n = 1	6,3%

**Tabelle 5: Direkt zur EEG-Sanierung führende Antiepileptika und Kombinationstherapien in Prozent der Fälle mit EEG-Sanierung (n = 16)**

ACTH	n = 17	41,5%
ACTH+Phenobarbital	n = 7	17,1%
ACTH+Phenobarbital+Clonazepam	n = 2	4,9%
Diverse Kombinationen mit Valproat	n = 11	26,8%
Diverse Kombinationen mit Clonazepam	n = 3	7,3%
Vitamin B6 u. anschließend Vigabatrin	n = 1	2,4%

**Tabelle 6: Direkt zur Anfallsfreiheit führende Antiepileptika und Kombinationstherapien in Prozent der Fälle mit Anfallsfreiheit ohne erreichte EEG-Sanierung (n = 41)**

#### **4.10.3 Therapien, die den direkt zur Anfallsfreiheit führenden Therapien vorausgingen und folgten**

##### **4.10.3.1 Therapien bei durch ACTH direkt anfallsfrei gewordenen Patienten**

Für die Gruppe der 41 lediglich anfallsfrei gewordenen Patienten ergab sich folgendes Bild: Die angegebene Therapie mit ACTH war in 16 Fällen als erste Therapie dokumentiert, in 10 Fällen gingen dabei folgende (erfolglose) Therapieversuche vorweg:

Clonazepam + Phenobarbital in 4 Fällen,  
 Valproat + Primidon in 2 Fällen,  
 Clonazepam, Phenytoin, Vitamin B6 und Valproat in Einzelfällen (n = 4).

Die unter ACTH erreichte Anfallsfreiheit wurde unter verschiedener Medikation aufrecht erhalten. Insgesamt kamen die folgenden Therapeutika in abnehmender Zahl – teilweise in Kombination – zum Einsatz :

Clonazepam in 9 Fällen,  
 Valproat in 9 Fällen,  
 Primidon in 6 Fällen,  
 Vigabatrin in 5 Fällen,  
 Mogadan in 3 Fällen.

#### **4.10.3.2 Therapien bei nicht durch ACTH direkt anfallsfrei gewordenen Patienten**

Nicht mit ACTH therapierten Patienten wurden die aufgezeigten Antiepileptika (gemäß Tabelle 6) in allen Fällen initial gegeben. Bei 9 Patienten konnte die Therapie danach beendet werden. Lediglich für 6 Patienten war eine weitergehende Therapie nachzuweisen. Eine Aufrechterhaltung der Anfallsfreiheit erfolgte dabei unter Verwendung folgender Wirkstoffe in unterschiedlichen Kombinationen:

Primidon	in 6 Fällen,
Nitrazepam	in 5 Fällen,
Valproat	in 3 Fällen

#### **4.10.4 Therapiebedingte Verbesserung des psychomotorischen Status in der idiopathischen Patientengruppe**

Wie oben erwähnt, wurde durch therapeutische Intervention bei 12 Patienten ein deutlicher Rückgang der psychomotorischen Retardierung beobachtet. Dabei waren vier Patienten EEG-saniert, drei Patienten anfallsfrei, und fielen somit unter die bereits besprochenen Patientengruppen. Die verbleibenden 5 Patienten wurden wie folgt behandelt:

Mit ACTH und Phenobarbital	in 2 Fällen,
mit Millicorten, Nitrazepam und Primidon	in 2 Fällen,
mit Clonazepam	in einem Fall.

Die Medikation in den Fällen eines therapieabhängig verbesserten psychomotorischen Outcomes unterschied sich für zwei der zum Einsatz kommenden Therapeutika deutlich von derjenigen in vergleichbaren Fällen symptomatischer Ätiologie. So wurden in der idiopathischen Gruppe signifikant seltener ACTH und Phenobarbital eingesetzt.

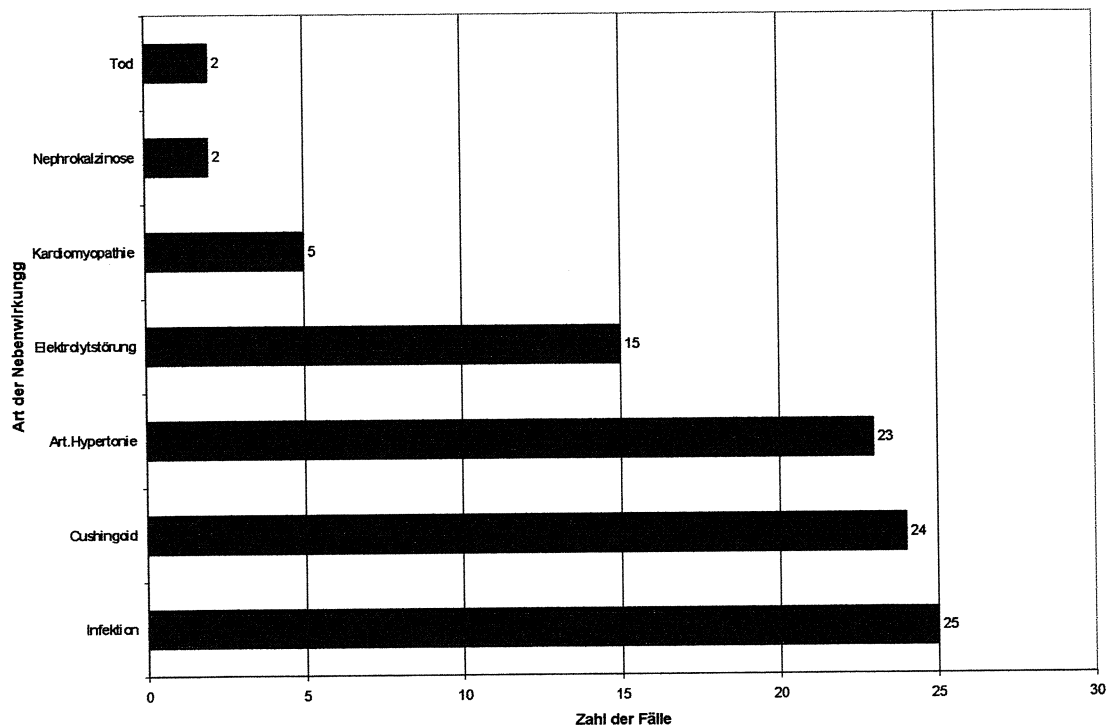
#### **4.10.5 Geschlechterverteilung in den Patientengruppen mit unterschiedlichem Outcome in der idiopathischen Patientengruppe**

Das Geschlechterverhältnis in den einzelnen Patientengruppen mit verschiedenem Therapieerfolg wies deutliche Unterschiede auf. So betrug in der Gruppe EEG-sanierter Patienten das Verhältnis Jungen zu Mädchen 3 : 1 (12/4), während es bei den Anfallsfreien 1,2 : 1 (31/26) und somit in der Gesamtgruppe erfolgreich Therapierter 1,4 : 1 (43/30) betrug. Der Anteil an Jungen in der EEG-sanieren Patientengruppe war gegenüber derjenigen der insgesamt erfolgreich Behandelten signifikant erhöht ( $p < 0,05$ ), nicht jedoch gegenüber dem Anteil EEG-sanierter des gesamten Patientenkollektivs. Die erfolglos behandelten Patienten hatten einen männlichen Anteil von 1,3 : 1, der damit am ehesten dem Verteilungsbild der gesamten idiopathischen Patientengruppe entsprach (1,3 : 1).

#### **4.11 Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie in der idiopathischen Patientengruppe**

##### **4.11.1 Nebenwirkungen der ACTH-Therapie**

Nebenwirkungen der Therapie waren bei ACTH insgesamt am häufigsten; hier waren bei 55 Patienten insgesamt 122 unerwünschte Wirkungen bekannt, bei allen anderen Therapeutika zusammen nur 33 Nebenwirkungen bei 31 Patienten. Die ACTH-Therapie hat bei 2 Patienten zum Tod geführt. In einem Fall verstarb der Patient noch während der akuten BNS-Therapie durch Parainfluenza-Pneumonie infolge Immunsuppression, im anderen Fall an ACTH-induzierter Kardiomyopathie. Die Häufigkeit weiterer Nebenwirkungen ist Abb.43 zu entnehmen.



**Abbildung 43: Nebenwirkungen der ACTH-Therapie in der idiopathischen Patientengruppe (n = 96)**

Die häufigsten unerwünschten Effekte betrafen Infektionen, gefolgt von Cushingoid, arterieller Hypertonie und Elektrolytstörungen. Während in lediglich 5 Fällen eine Kardiomyopathie mit der ACTH-Therapie in Verbindung gebracht wurde, zeigte einer der oben genannten Todesfälle den besonders schwerwiegenden Charakter dieser Nebenwirkung.

#### 4.11.2 Nebenwirkungen anderer Antiepileptika

Unter weiteren Therapeutika wurden die für ACTH typischen gravierenden Nebenwirkungen selten berichtet. Ein Patient verstarb zu Hause während einer



Clonazepam-Therapie, jedoch ohne feststellbaren Kausalzusammenhang und ohne feststellbare Todesursache. Drei Kinder waren von Infektionen, eines von Elektrolytstörungen betroffen. Weitere zwei Patienten wiesen therapieassoziiert Hirsutismus, einer Akne auf.

Die weitaus größte Gruppe von Nebenwirkungen umfasste Fälle von allgemeiner Übelkeit und Medikamentenunverträglichkeit bis Schläfrigkeit und Appetitlosigkeit; davon waren 25 Patienten betroffen.

#### **4.12 Folgeepilepsien bei Patienten mit idiopathischem West-Syndrom**

Die beobachteten Folgeepilepsien waren Grand-mal-Epilepsien (n = 11), fokale Epilepsien (n = 6) und Absence-Epilepsien (n = 5).

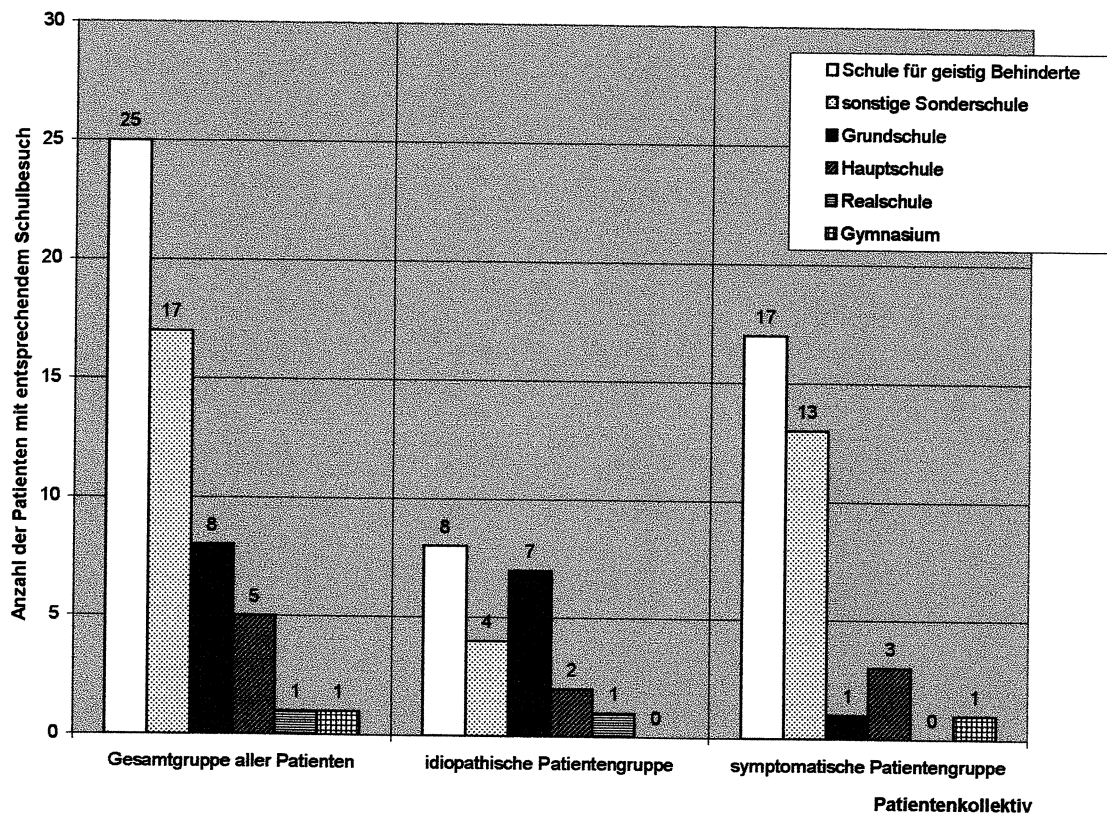
#### **4.13 Psychomotorische Entwicklung der Patienten mit idiopathischem West-Syndrom**

Wie bereits oben erwähnt, war die psychomotorische Entwicklung der Kinder im Großteil der Fälle verzögert (82 Patienten = 73,2%), in 11 Fällen normal, in 7 Fällen unbekannt. 12 der zunächst zu den retardierten Kindern zählenden Patienten erfuhren jedoch unter entsprechender Therapie – wie oben erläutert – eine deutliche Verbesserung ihres psychomotorischen Outcomes.

Bezüglich des Kindergarten-Besuches blieb festzuhalten, dass das Verhältnis Sonder-, zu Regel-, zu Integrationskindergarten 24 : 11 : 1 betrug. Die genannten Zahlen verdeutlichen auch, dass der Besuch des Kindergartens in nur 36 Fällen dokumentiert wurde.

Nur für 22 Patienten der idiopathischen Patientengruppe war aus der Aktenlage eine Information über den weiteren Schulbildungsweg zu bekommen. Die dokumentierten

Fälle sind zum Vergleich mit denen der symptomatischen Patientengruppe in Abb. 44 in einer Übersicht dargestellt.



**Abbildung 44: Dokumentierter Schulbesuch in der Gesamtgruppe, der idiopathischen und der symptomatischen Patientengruppe (n = 56)**

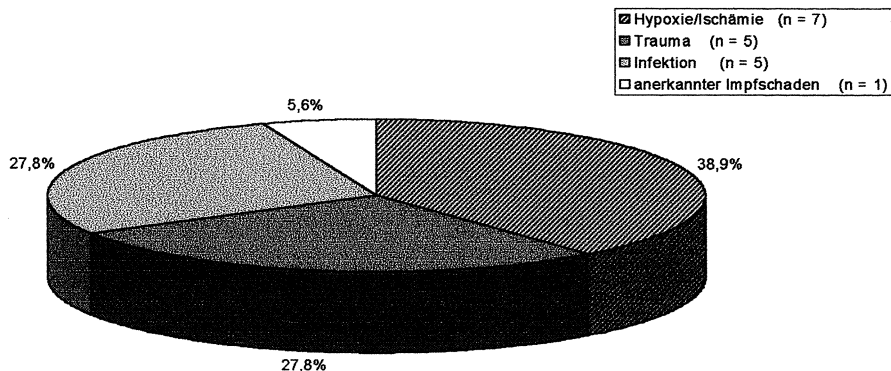
## **5 Beschreibung der Patientengruppe mit postnataler Ätiologie**

Unter den Patienten mit BNS-Anfallsleiden, deren Erkrankung im Zeitraum 1.1.1970 bis 31.12.1998 an der Universitätsklinik Münster diagnostiziert wurde (n = 307), befanden sich 18 (=5,9%) mit dokumentierter postnataler Ätiologie, davon 6 Jungen und 12 Mädchen (Verhältnis : 0,5 : 1). Bezüglich der für die Gesamtgruppe geltenden Geschlechterverteilung (184 Jungen und 123 Mädchen = 1,5:1) war der Anteil weiblicher Patienten somit signifikant erhöht ( $p < 0,05$ ).

Von diesen 18 Kindern starben vier während der BNS-Erkrankung, eines durch therapieassoziierte Komplikationen.

### **5.1 Ursachen des West-Syndroms bei Patienten mit postnataler Ätiologie**

Die Ursachen konnten nach DULAC (1992) weiter unterteilt werden in (s.Abb.45):



**Abbildung 45: Ursachen postnataler Schädigung (n = 18)**

Hypoxisch-ischämische Zustände (n = 7 Patienten), Trauma (n = 5 Patienten), Infektion (n = 5 Patienten) und den Fall eines anerkannten Impfschadens (n = 1 Patient).

Fasste man die immunogene Ätiologie (Infektion und Impfschaden) zusammen, so zeigte sich, dass Traumen, hypoxisch-ischämische Zustände und immunogene Komponenten mit folgenden Anteilen die Grundlage der BNS-Erkrankung bei postnataler Genese bildeten: 27,8% : 38,9% : 33,3%.

Bemerkenswert war, dass Infektionen als Krankheitsursache lediglich im Zeitraum zwischen 1972 und 1982 dokumentiert waren.

Ferner ergab die genaue Ursachenanalyse für den Einzelfall (in Klammern = Anzahl der Fälle):

a) in der Gruppe mit Hypoxie-Ischämie:

- intraoperativer Herzstillstand.....(1)
- Atemnotsyndrom °I-II.....(3)
- Kardiale Insuffizienz bei VSD/ASD °II.....(1)
- Reanimation bei SIDS.....(1)
- Unbekannte Ursache.....(1)

- b) in der Gruppe mit Traumata:
- Battered-child-syndrome.....(1)
  - Frakturen und Stichverletzungen des Schädels....(1)
  - Autounfall.....(2)
  - Sturz von ca. 1m Höhe.....(1)
- c) in der Gruppe mit Infektionen:
- bakterielle Meningitis.....(3)  
(Erreger: in 1 Fall Haemophilus influenzae, in 2 Fällen unbekannt)
  - Mycoplasmen-Meningitis.....(1)
  - Enzephalo-Toxikose (unbekannter Erreger).....(1)
- d) einen Fall eines anerkannten Impfschadens durch Diphtherie-Polio-Tetanus-Impfung in einer Rekonvaleszenzzeit.....(1)

Während bei infektiöser und traumatischer Ursache die Geschlechterverteilung gleichmäßig war (Mädchen : Jungen =3:2 bzw.2:3), zeigte sich für die Gruppe mit Hypoxie/Ischämie-Schaden ein überwiegender Anteil an Mädchen (5:1), der allerdings im Vergleich zu den anderen Teilgruppen statistisch nicht signifikant war. Bei dem Patienten mit anerkanntem Impfschaden handelte es sich um ein Mädchen.

## 5.2 Erkrankungen in der Familie bei Patienten mit postnataler Ätiologie

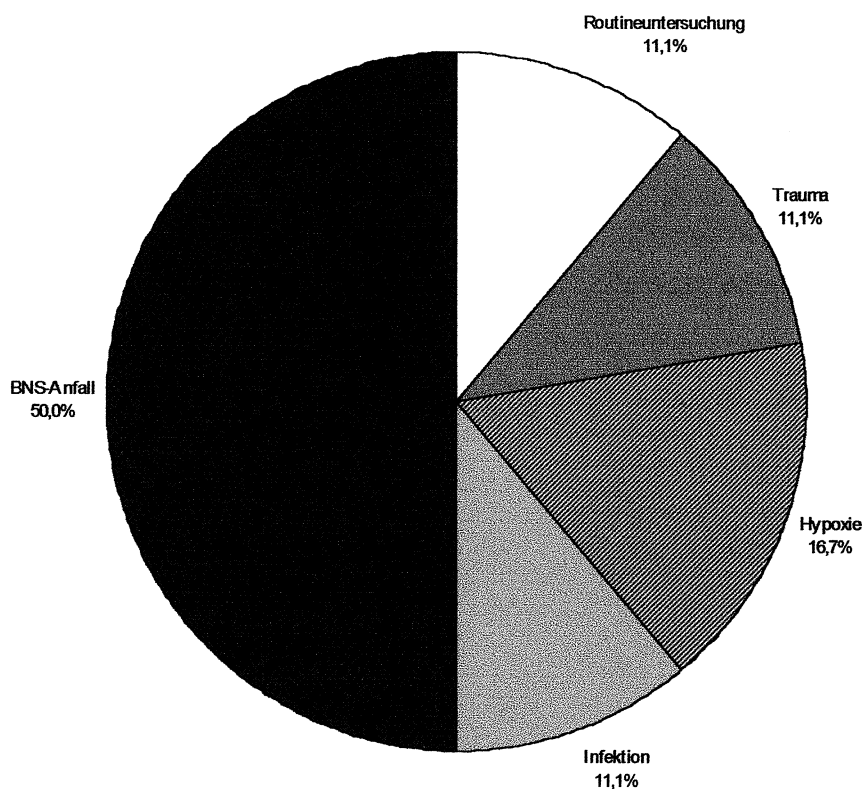
In 17 der 18 Fälle war die Familienanamnese leer. In einem Fall war zugleich eine familiäre Diabetes- und Mamma-Karzinom-Vorgeschichte dokumentiert. In einem zweiten Fall waren die Eltern Cousin und Cousine, die familiäre Vorgeschichte jedoch leer.

Es manifestierte sich keine der familiären Erkrankungen bei einem Patienten.

Es war keine Epilepsie-Vorgeschichte bekannt.

### 5.3 Erstsymptome bei Patienten mit postnataler Ätiologie

Die Beschwerden, aufgrund derer die Eltern der Patienten den Arzt aufsuchten, waren zum überwiegenden Teil BNS-Anfälle des Kindes (in 9 der 18 Fälle, das entspricht 50,0%), zu einem Teil aber auch hypoxische Zustände (in 3 Fällen, das entspricht 16,7%). In zwei Fällen (11,1%) führte ein Trauma (Verkehrsunfall) zur Konsultation des Arztes. In weiteren 2 Fällen (11,1%) war eine Infektion, schließlich in wiederum 2 Fällen (11,1%) die Routineuntersuchung der Grund des Arztbesuches (s. Abb.46).



**Abbildung 46: Berichtete oder festgestellte Beschwerden beim ersten Arztbesuch im Rahmen des West-Syndroms bei Patienten mit postnataler Ätiologie (n = 18)**

Daraus ergab sich, dass

- 1.) der Anteil allein wegen Krampfanfällen vorgestellter Patienten im Vergleich zur Gesamtgruppe aller BNS-Patienten signifikant geringer war ( $p < 0,05$ ),
- 1.) bei einem Teil der hypoxisch-ischämischen Ursachen diese nicht direkt zur Vorstellung führten (bei 3 der 7 Fälle, das heisst bei 42,9%),
- 2.) auch die ursächliche Infektion in der entsprechenden Patientengruppe in der Hälfte der Fälle (bei 3/5 der Patienten) nicht direkt zur Vorstellung führte, und
- 3.) ein Teil der Traumen (3/5 der Fälle) nicht als solche zum Arzt führten. In den letztgenannten Fällen war der Arzt sekundär nach Sturz, Battered-child-syndrome bzw. versuchter Kindstötung, jeweils erst nach beobachteten Krampfanfällen, hinzugezogen worden.

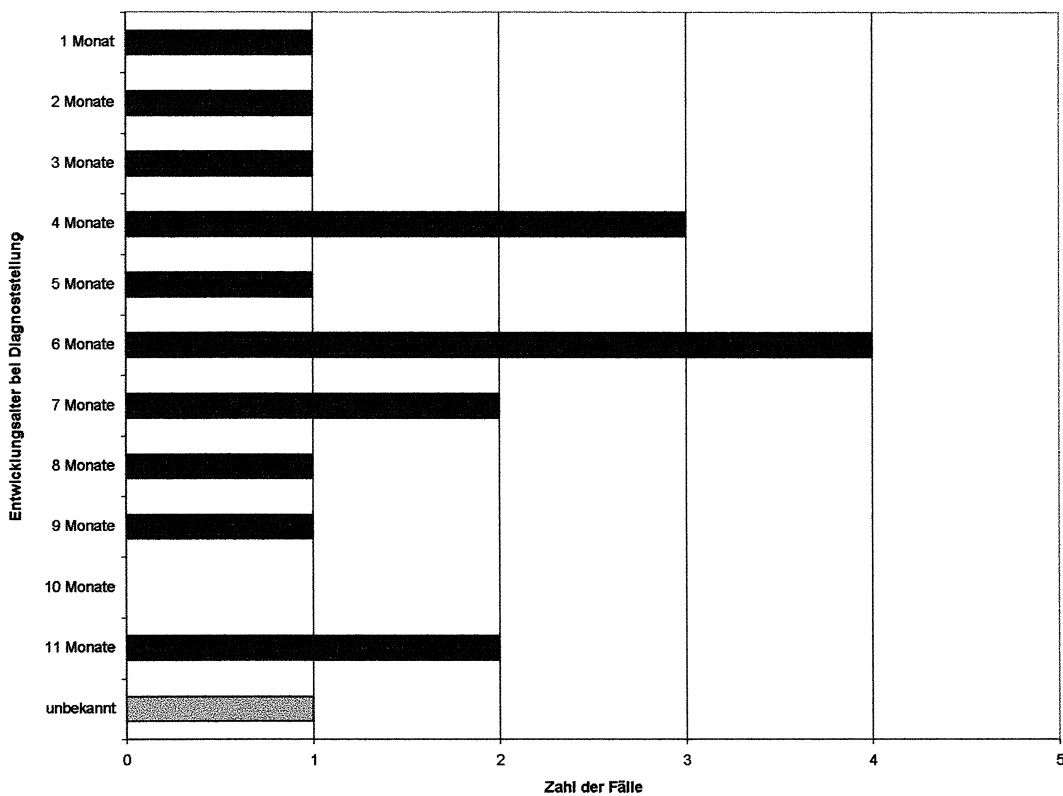
Die Bedeutung der Routineuntersuchung für die Diagnose des BNS-Anfallsleidens bei postnataler Ursache wurde deutlich.

#### **5.4 Zeitpunkt des Auftretens von Erstsymptomen bei Patienten mit postnataler Ätiologie**

Das Alter der Patienten beim Auftreten der Erstsymptome war bei 10 von 18 Patienten (55,6%) bekannt. In einer auf das Entwicklungsalter des Kindes bezogenen Zeittafel zeigte sich, dass Kinder jeden Alters zwischen dem ersten und dem neunten Monat etwa gleich häufig betroffen waren. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

## 5.5 Diagnosezeitpunkt des West-Syndroms bei Patienten mit postnataler Ätiologie

Bezüglich des Diagnosedatums ließ sich feststellen, dass zwischen dem 4. und 7. Entwicklungsmonat 61,1% (n = 11) der BNS-Erkrankungen diagnostiziert wurden. Die restlichen 38,9% (n = 7) der Diagnosen verteilten sich relativ gleichmäßig auf die Entwicklungsmonate 1 bis 3 und 8 bis 11 (s.Abb.47). Auch hier ergaben sich keine signifikanten Abweichungen von der Gesamtgruppe der Patienten.



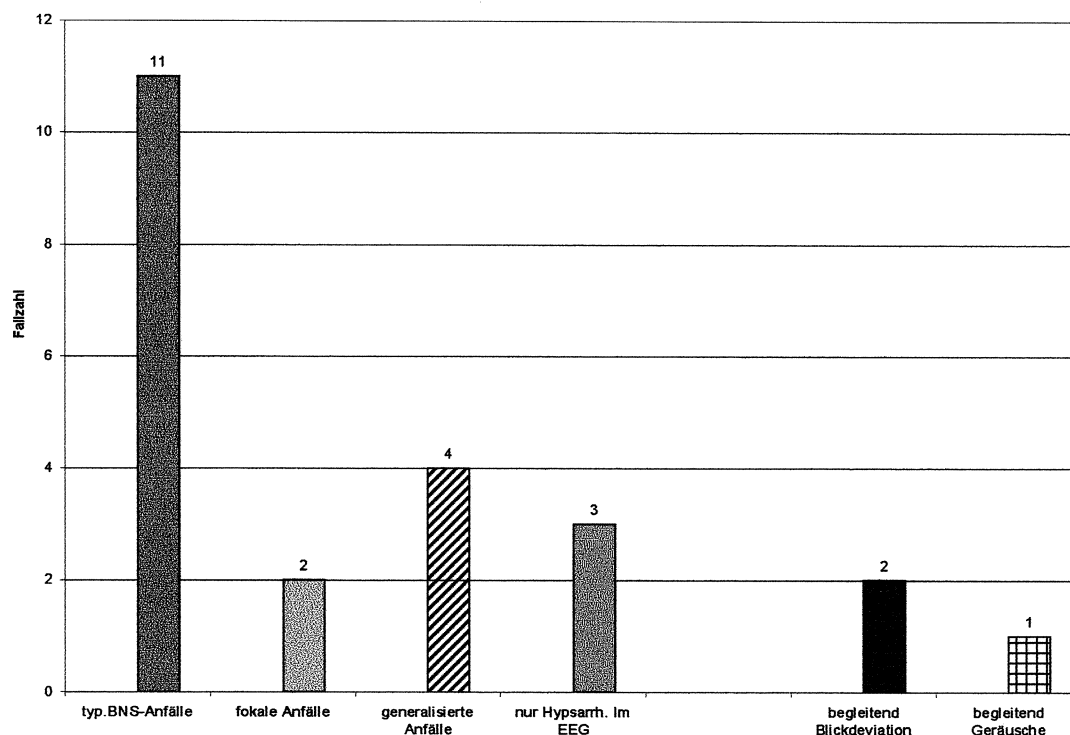
**Abbildung 47: Häufigkeit der Diagnosestellung in einem bestimmten Entwicklungsalter (n = 18)**



## 5.6 Art des beobachteten Anfallsleidens bei Patienten mit postnataler Ätiologie

Das durch die Hypsarrhythmie definierte Anfallsleiden manifestierte sich in über der Hälfte der Fälle (bei  $n = 11$ , das entspricht 55,0% der beobachteten Anfallsarten) in „typischen BNS-Anfällen“. Bemerkenswert erschien jedoch, dass in 4 Fällen (20,0%) ein generalisiertes Anfallsleiden vorlag, was eine signifikante Erhöhung gegenüber dem Anteil an generalisierten Anfällen in der Gesamtgruppe bedeutete (4/18 gegenüber 19/307). In 3 Fällen (15,0%) führte lediglich die Hypsarrhythmie zur Diagnosestellung. Die Patienten mit generalisierten Krampfanfällen fanden sich zu je der Hälfte in der Trauma- und in der Hypoxie/Ischämie-Gruppe. Auch fokale Anfälle wurden in 2 Fällen (10,0%) aktenkundig.

In zwei Fällen wurde zusätzlich von Blickdeviationen, in einem zusätzlich von Geräuschen berichtet (siehe Abb. 48).



**Abbildung 48: Anfallsmuster bei Patienten mit postnataler Ätiologie des West-Syndroms (Mehrfachnennungen möglich; „Hypsarrh.“ = Hypsarrhythmie) (n = 23)**

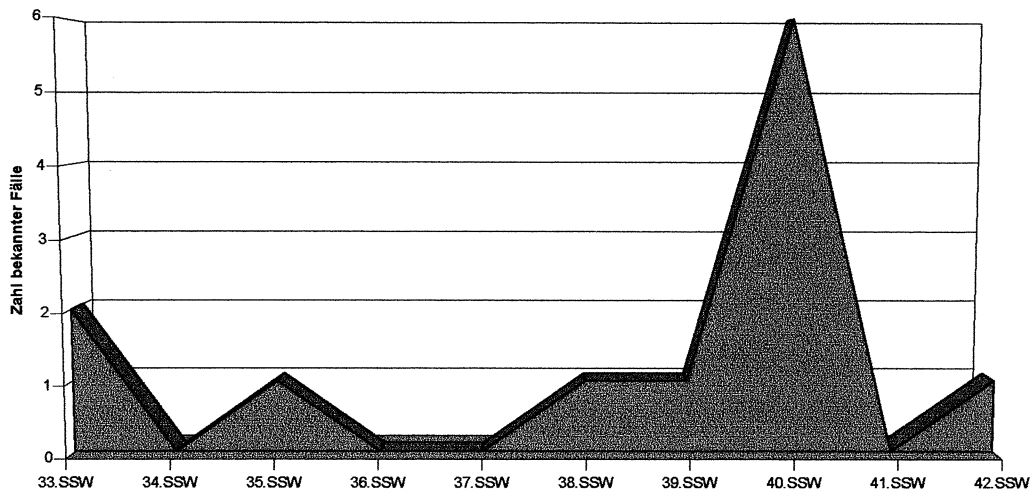
## **5.7 Pränatale Komplikationen in der Patientengruppe mit postnataler Ätiologie**

Bei einem Teil der Patienten (7 von 18 = 38,9%) wurden bereits in der Pränatalphase Komplikationen festgestellt. Diese betrafen (in Klammern die Zahl der Fälle): Nikotin- und Alkoholabusus der Mutter (n = 1), Cerclage bei vorzeitigem Blasensprung (n = 2), EPH-Gestose (n = 1) und pränatale Dystrophie (n = 2). Ein weiterer Patient (n = 1) zeigte eine der allgemein als „sonstige“ bezeichneten Komplikationen, wobei es sich um ein Oligohydramnion handelte.

## **5.8 Geburtsparameter in der Patientengruppe mit postnataler Ätiologie**

Die Schwangerschaftswoche (SSW) bei Geburt der Patienten war in 12 Fällen dokumentiert (siehe hierzu Abb.49). Dabei fand sich am häufigsten ein regelrechter Geburtstermin (8 der Geburten in der 38. bis 40. SSW, dies entsprach einem Anteil von 66,7%), in 3 Fällen fanden sich Frühgeburten (einmal 35. und zweimal 33. SSW), ebenso eine Übertragung (42.SSW). Dieses Ergebnis soll Abb. 39 auf der nächsten Seite verdeutlichen.

Die als prognostisch bedeutsam geltenden 5-Minuten-APGAR-Werte lagen in 6 der bekannten 7 Fälle im Bereich des Wertes 8 und höher. Einmal war ein Wert von 7 zu finden.

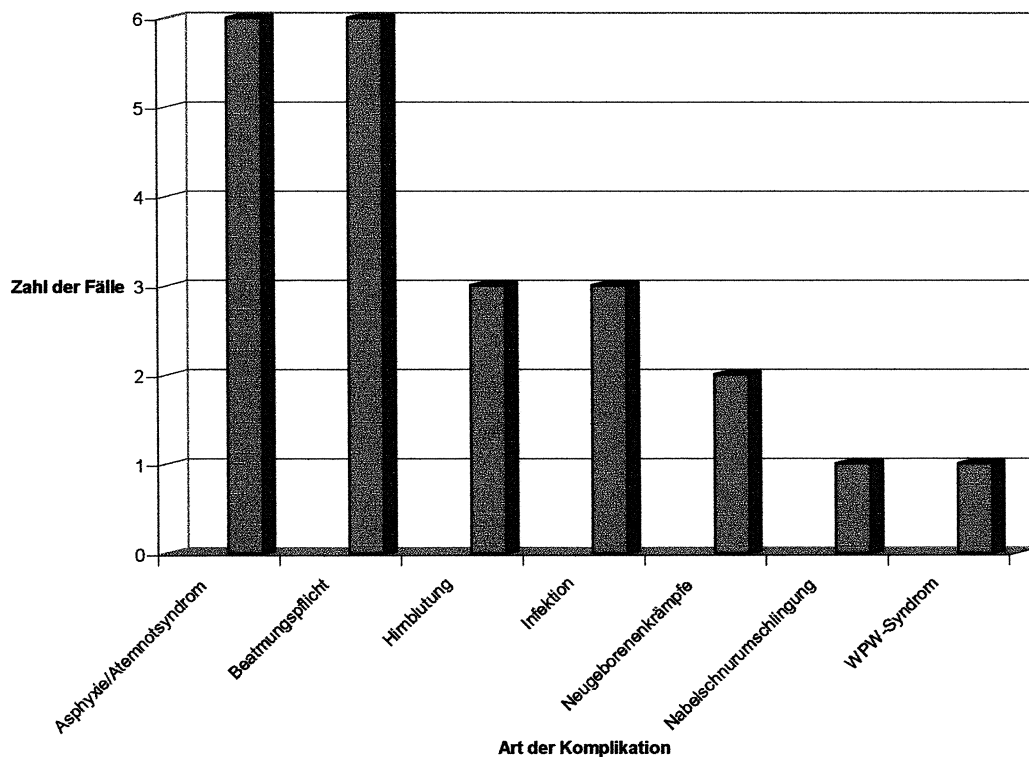


**Abbildung 49: Schwangerschaftswoche (SSW) bei Geburt in der Patientengruppe mit postnataler Ätiologie (n = 12)**

Kopfumfang-Vergleiche als grobe Anhaltspunkte für die neonatale Reife sowie ein Vergleich der Geburtsgewichte zeigten eine um den Normwert liegende Verteilung. In nur zwei Fällen war der Nabelschnur-pH-Wert bekannt. Er lag einmal mit 7,3 im Normbereich, einmal mit 7,0 im präazidotischen Bereich.

## 5.9 Perinatale Komplikationen in der Patientengruppe mit postnataler Ätiologie

7 der 18 Patienten hatten in der Perinatalperiode keine Komplikationen. Bei den restlichen 11 Patienten (das entsprach einem Anteil von 61,1%) wurden diese in folgender Häufigkeit nachgewiesen (s. Abb. 50):



**Abbildung 50: Perinatale Komplikationen in der Patientengruppe mit postnataler Ätiologie (n = 22)**

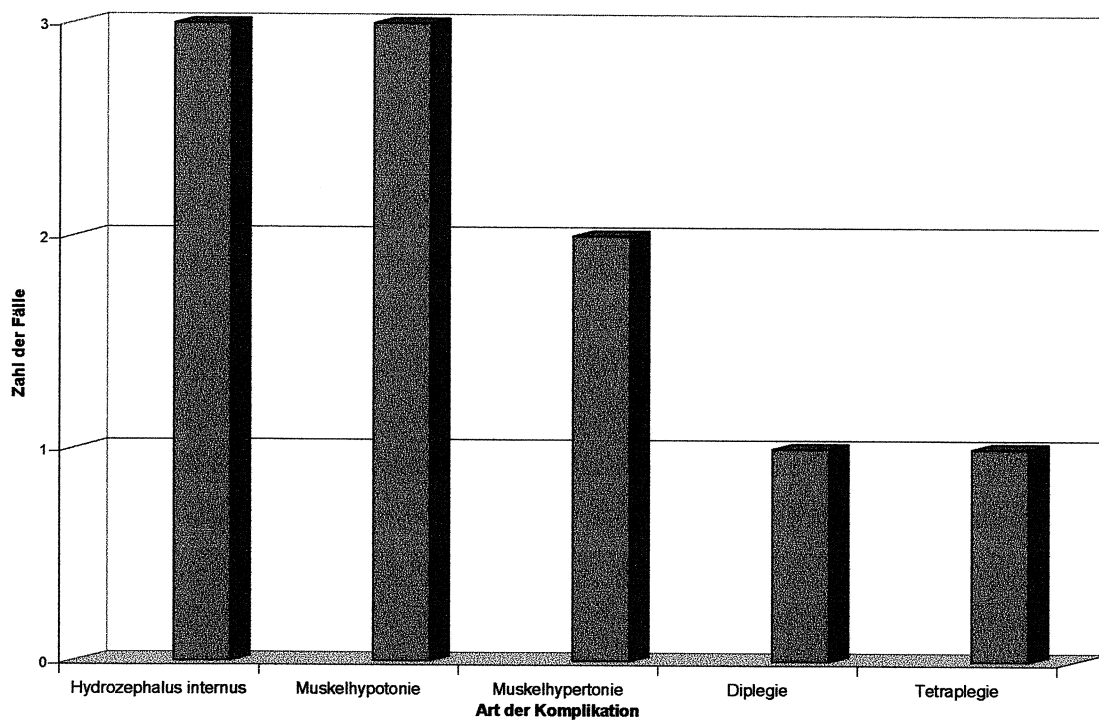
Bei den 11 betroffenen Patienten fanden sich am Dokumentationsende in 5 Fällen persistierende Anfälle. Eine EEG-Sanierung wurde nicht erreicht.

#### **5.10 Überblick über die Häufigkeit pränataler, perinataler und den Geburtstermin betreffender Komplikationen in der Patientengruppe mit postnataler Ätiologie**

Zusammenfassend war festzustellen, dass die BNS-erkrankten Kinder mit postnataler Ätiologie bereits im Vorfeld der ersten Krankheitssymptome erheblichen Beeinträchtigungen ausgesetzt waren. Bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten mit postnataler Ätiologie waren die Patienten zu über einem Drittel ( $n = 7$ , das entspricht 38,9%) von pränatalen, zu rund einem Fünftel ( $n = 4$ , das entspricht 22,2%) von geburtsterminlichen und zu über der Hälfte ( $n = 11$ , das entspricht 61,1%) von perinatalen Komplikationen betroffen.

## 5.11 Komplikationen der Säuglingsperiode in der Patientengruppe mit postnataler Ätiologie

Während die bereits genannten Krampfanfälle in ihrer jeweiligen Ausprägung die wesentliche Problematik der Säuglingsperiode unter der BNS-Erkrankung darstellten (n = 14, das heißt 77,8% der Patienten hatten manifeste Krampfanfälle), kamen in dieser Entwicklungsphase weitere Probleme hinzu (siehe hierzu Abb.51).



**Abbildung 51: Komplikationen während der Säuglingsperiode in der Patientengruppe mit postnataler Ätiologie (n = 10)**

So entwickelten drei Patienten einen Hydrozephalus internus, drei eine Muskelhypotonie, zwei eine Muskelhypertonie und zwei eine Di- bzw. Tetraplegie (letztere bei hypoxisch-ischämischer bzw. traumatischer BNS-Ätiologie).

## **5.12 Bildgebende Diagnostik in der Patientengruppe mit postnataler Ätiologie**

Bei der Betrachtung bildgebender Verfahren zeigte sich, dass das CT bei seiner Anwendung (10 Fälle) eine höhere Quote von pathologischen zu Normalbefunden hatte als alle anderen Verfahren (80% der CT-Aufnahmen wurden als pathologisch bezeichnet, bei Röntgen-Schädelaufnahmen und in der Schädel-Sonographie lag die Quote bei 50% bei jeweils 6 Untersuchungen). Von 4 MRT-Untersuchungen waren 3 pathologisch (75,0%).

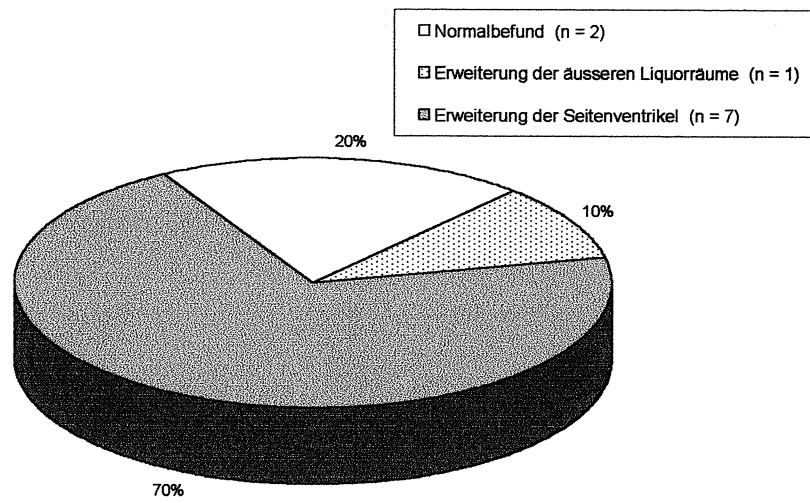
Das in zwei Fällen durchgeführte PEG war einmal pathologisch, einmal normwertig.

Die genauen Befunde der einzelnen Untersuchungen lauteten wie folgt:

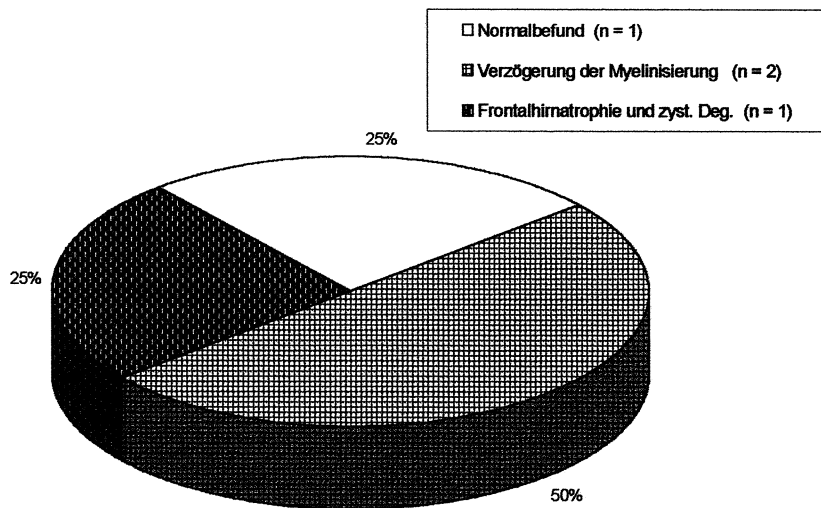
8 nicht normwertige CT-Untersuchungen zeigten in 7 Fällen eine Erweiterung des Ventrikelsystems, in einem Fall eine Erweiterung der äusseren Liquorräume.

3 nicht normwertige MRT-Aufnahmen zeigten in 2 Fällen eine verzögerte Myelinisierung, in einem Fall eine Frontalhirnatrophie mit zystischer Degeneration des Nucleus caudatus.

Die Befunde der dokumentierten CT- und MRT-Aufnahmen sind in den Abbildungen 52 und 53 noch einmal graphisch verdeutlicht worden.



**Abbildung 52: CT-Befunde in der Patientengruppe mit postnataler Ätiologie (n = 10)**



**Abbildung 53: MRT-Befunde in der Patientengruppe mit postnataler Ätiologie ; „zyst. Deg.“ = zystische Degeneration des Nucleus caudatus (n = 4)**



3 nicht normwertige Röntgenaufnahmen des Schädels offenbarten zum einen eine Kalottenfraktur, in jeweils einem weiteren Fall einen Makrozephalus und einen Hydrozephalus.

3 ebenfalls als nicht normwertig eingestufte Schädel-Sonographie-Aufnahmen zeigten in 2 Fällen verplumpte Seitenventrikel, in einem Fall einen echofreien Randsaum.

Die auffällige PEG-Aufnahme schließlich führte zur Annahme einer Hirnatrophie sowie einer Verplumpung der Seitenventrikel.

Normalbefunde betrafen lediglich Patienten aus den Gruppen mit Trauma-Ätiologie oder Infektion als Krankheitsursache.

### **5.13 EEG-Befund am Dokumentationsende in der Patientengruppe mit postnataler Ätiologie**

In dieser Patientengruppe wurde in keinem Fall eine Sanierung des EEG im Sinne einer Freiheit von Merkmalen einer Anfallsbereitschaft festgestellt. In 6 Fällen zeigte sich die krankheitsdeterminierende Hypsarrhythmie auch am Dokumentationsende in unveränderter Form. Eine ähnliche Persistenz zeigten andere Merkmale einer Anfallsbereitschaft in weiteren 3 Fällen. Bei weiteren 3 Patienten wurde die initiale Hypsarrhythmie zu einem anderen Anfallsmuster am Dokumentationsende. Somit erwies sich die Prognose bezüglich einer Verbesserung des EEG-Befundes bei postnataler Ätiologie als ungünstig, in 9 Fällen (50,0%) war am Dokumentationsende gar keine Veränderung im Vergleich zu den initialen pathologischen Befundmustern erreicht worden.

## **5.14 Therapie in der Patientengruppe mit postnataler Ätiologie**

Die Therapie des BNS-Anfallsleidens bei postnataler Ätiologie wurde bezüglich ihres Erfolges in die Kategorien „EEG-Sanierung am Dokumentationsende“, „Anfallsfreiheit ohne EEG-Sanierung am Dokumentationsende“ und „psychomotorische Entwicklungsfortschritte während der Therapie“ unterteilt.

### **5.14.1 EEG-Sanierung am Dokumentationsende**

Das Therapieziel einer EEG-Sanierung wurde in der Patientengruppe mit postnataler Ursache nicht erreicht.

### **5.14.2 Anfallsfreiheit ohne EEG-Sanierung am Dokumentationsende**

Es war bemerkenswert, dass von den 18 Patienten 12 (66,7 %) eine Anfallsfreiheit erreichten, unter denen sich allerdings nur 2 mit hypoxisch-ischämischer Ätiologie befanden.

Alle traumatisch geschädigten Kinder wurden dagegen anfallsfrei, ebenso vier von fünf infektionsgeschädigten Kindern.

Dabei waren bei den erfolgreichen Therapieschemata folgende Charakteristika festzustellen :

1.) Die unmittelbar zur Anfallsfreiheit führende Therapie bestand zu

- 58,3 % aus einer ACTH-Monotherapie (7 Fälle)
- 16,7 % aus der Kombination ACTH, Clonazepam und Phenobarbital (2 Fälle)
- 8,3 % aus der Kombination Primidon, Clonazepam, Ethosuximid (1 Fall)
- 8,3 % aus der Operation einer porenzephalen Zyste (1 Fall)
- 8,3 % aus der Kombination Clonazepam und Valproat (1 Fall)

2.) Dieser Therapie vorausgehende, erfolglose Therapieversuche bestanden aus :

- Vitamin B6 (n =1)
- Phenobarbital + Phenytoin (n =1)
- Phenobarbital + Millicorten (n =1)
- Phenobarbital + Carbamazepin (n =1)
- Phenobarbital + Millicorten + Nitrazepam + Primidon (n =1)
- Vigabatrin und Valproat (n =1)

### 5.14.3 Fehlende Anfallsfreiheit am Dokumentationsende

Im Vergleich dazu wiesen die erfolglosen Therapieschemata folgende Besonderheiten auf :

1.) Die in der Mehrzahl verwendeten Wirkstoffe waren (Fallzahl in Klammern):

- 28,6% ACTH (Monotherapie) (2)
- 42,9% ACTH + Clonazepam + Phenobarbital (3)
- 28,6% Valproat + Phenobarbital (2),

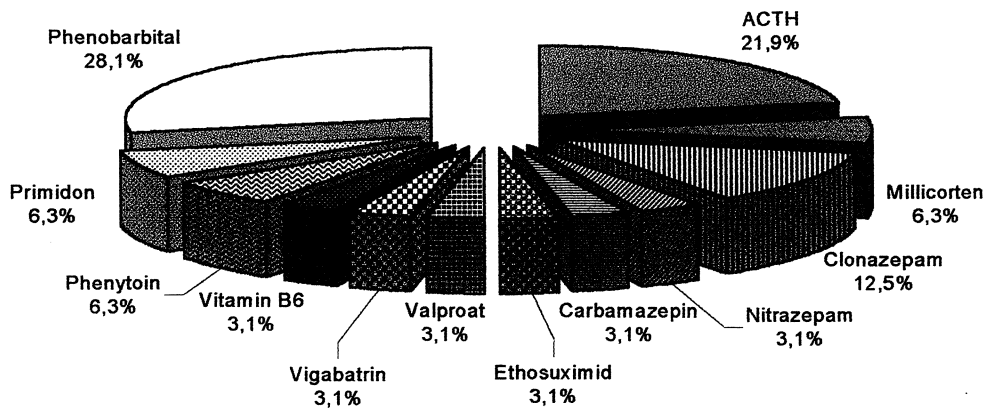
wobei die beiden letztgenannten Kombinationen zwischenzeitlich zur Anfallsfreiheit geführt hatten (in 2 der 3 beziehungsweise 1 der 2 genannten Fälle).

2.) Primäre erfolglose Therapieversuche bestanden aus :

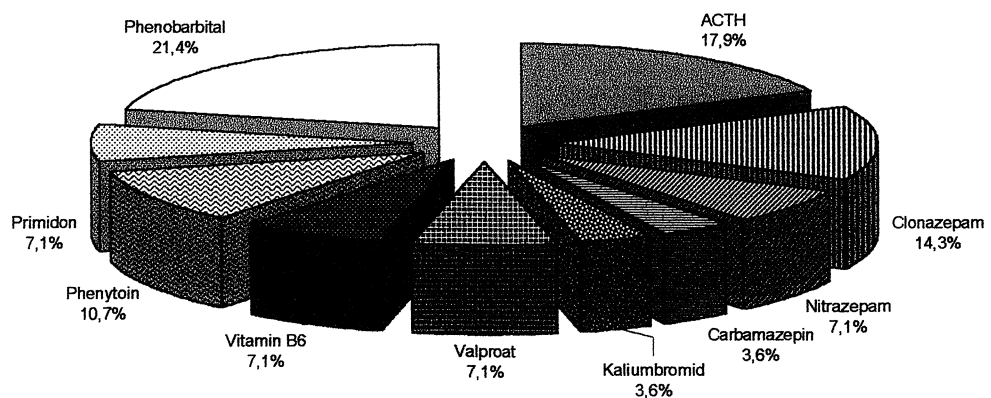
- Vitamin B6 (1)
- Phenobarbital und Clonazepam (1)
- Phenobarbital (Monotherapie) (3)

Den Vergleich zwischen den Therapiekombinationen mit und ohne Erfolg in puncto Anfallsfreiheit am Dokumentationsende verdeutlichen auch die Abbildungen 54 und 55 sowie 56. Es zeigte sich, dass Valproat, Vitamin B6, Nitrazepam und Phenytoin in der therapieresistenten Patientengruppe häufiger verwendet wurden. Lediglich ACTH und Phenobarbital waren in der erfolgreich therapierten Gruppe öfter zum Einsatz gekommen.

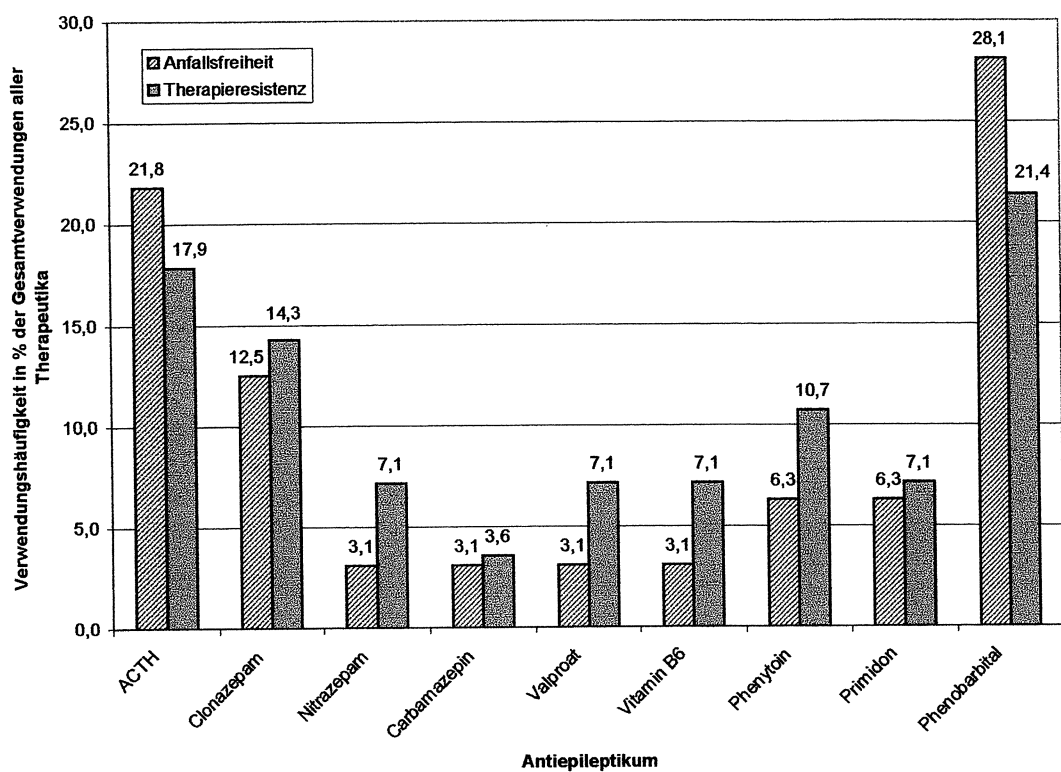
Abbildung 57 verdeutlicht die Abhängigkeit der unmittelbar zur Anfallsfreiheit führenden Therapien von der zugrundeliegenden Ätiologie.



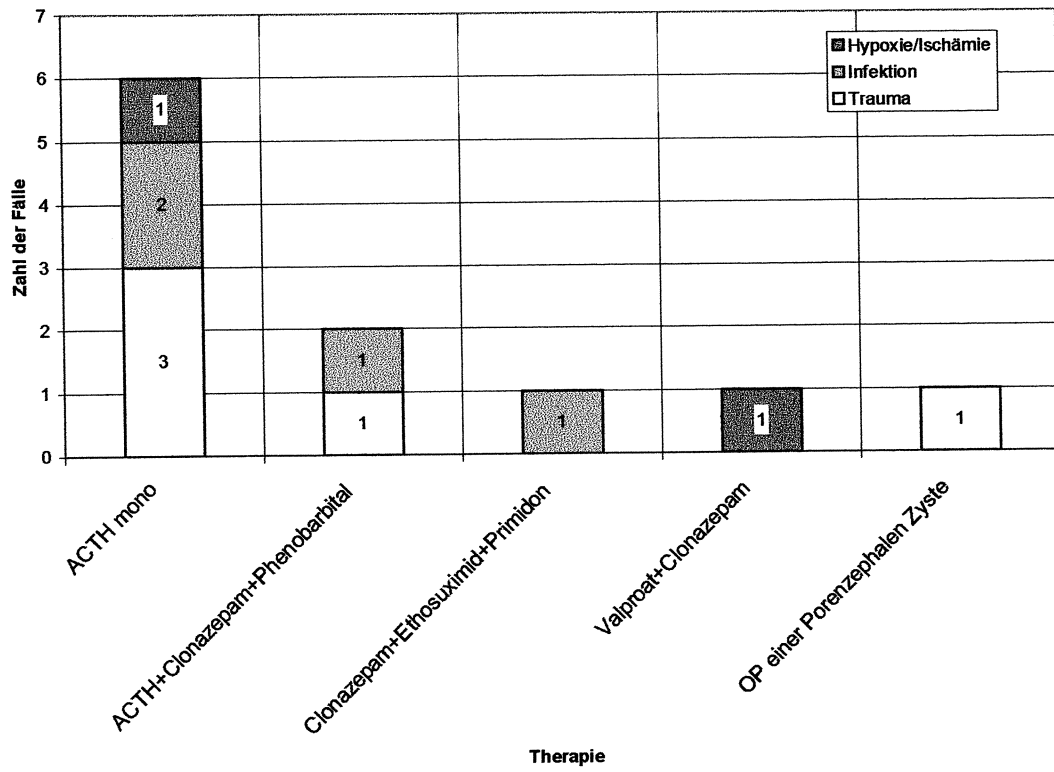
**Abbildung 54: Verwendungshäufigkeit der bei Anfallsfreiheit am Dokumentationsende zuvor verwendeten Antiepileptika in der Patientengruppe mit postnataler Ätiologie (Zahl der Verwendungen insgesamt n = 32)**



**Abbildung 55: Verwendungshäufigkeit der verwendeten Antiepileptika bei am Dokumentationsende nicht anfallsfreien Patienten in der Patientengruppe mit postnataler Ätiologie (Zahl der Verwendungen n = 28)**



**Abbildung 56: Häufigkeit der parallel in der anfallsfrei gewordenen und in der nicht anfallsfrei gewordenen Patientengruppe verwendeten Therapeutika in der Patientengruppe mit postnataler Ätiologie (Zahl der Verwendungen aller Antiepileptika n = 60)**



**Abbildung 57: Direkt zur Anfallsfreiheit führende Therapie in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Ursache des Anfallsleidens in der Patientengruppe mit postnatale Ätiologie (n = 11)**

### **5.15 Psychomotorische Entwicklungsfortschritte während der Therapie in der Patientengruppe mit postnataler Ätiologie**

In 5 Fällen (zweimal bei Infektions- und zweimal bei Trauma-Vorgeschichte) wurden Entwicklungsfortschritte retardierter Kinder in direkten Zusammenhang mit der Therapie gebracht. Auch hier zeigte sich, dass trotz ähnlicher Therapieansätze ein solcher Erfolg in der hypoxisch-ischämisch geschädigten Patientengruppe nur in einem Fall vorkam.

Es wurde festgestellt, dass sich unter den genannten 5 Patienten auch ein nicht anfallsfrei gewordenes Kind befand, während in 4/5 der Fälle Anfallsfreiheit und Entwicklungsfortschritte positiv korreliert waren.

Im genannten Fall einer Besserung der psychomotorischen Entwicklung ohne Erlangung einer Anfallsfreiheit am Dokumentationsende bestand die Therapie aus der Gabe von Nitrazepam, Primidon, Valproat, Phenytoin und dem Add-on-Therapeutikum Phenobarbital.

Die Einordnung des Therapieerfolges „Psychomotorische Entwicklungsfortschritte“ in den Kontext der Ursachen der BNS-Erkrankung soll im Abschnitt „Psychomotorische Entwicklung“ näher untersucht werden.



## **5.16 Zusammenfassung der erfolgreichen Therapie bei verschiedener Ursache des West-Syndroms in der Patientengruppe mit postnataler Ätiologie**

Obwohl in 5 der 7 bezüglich Anfallsfreiheit am Dokumentationsende therapieresistenten Fälle diejenigen Therapien zum Einsatz kamen, die in der erfolgreichen Therapiegruppe unmittelbar zur Anfallsfreiheit führten (ACTH und die Kombination ACTH+Clonazepam+Phenobarbital), konnte bleibende Anfallsfreiheit in diesen Fällen nicht erreicht werden.

Es befanden sich unter den erfolglos behandelten Kindern mit 5 von 7 rund 71% solche mit hypoxisch-ischämischer Ätiologie, und in einem weiteren Fall konnten hypoxische Zustände (und Beatmung) bei Meningoenzephalitis nachgewiesen werden. Das letzte Kind der Gruppe, ätiologisch als anerkannter Impfschaden nach Polio-Lebendimpfung angesehen, hatte keine dokumentierte Hypoxie.

Auffällig war zudem, dass 6 der 7 hinsichtlich Anfallsfreiheit am Dokumentationsende erfolglos behandelten Kinder Mädchen waren; nur einer der Jungen wurde nicht anfallsfrei.

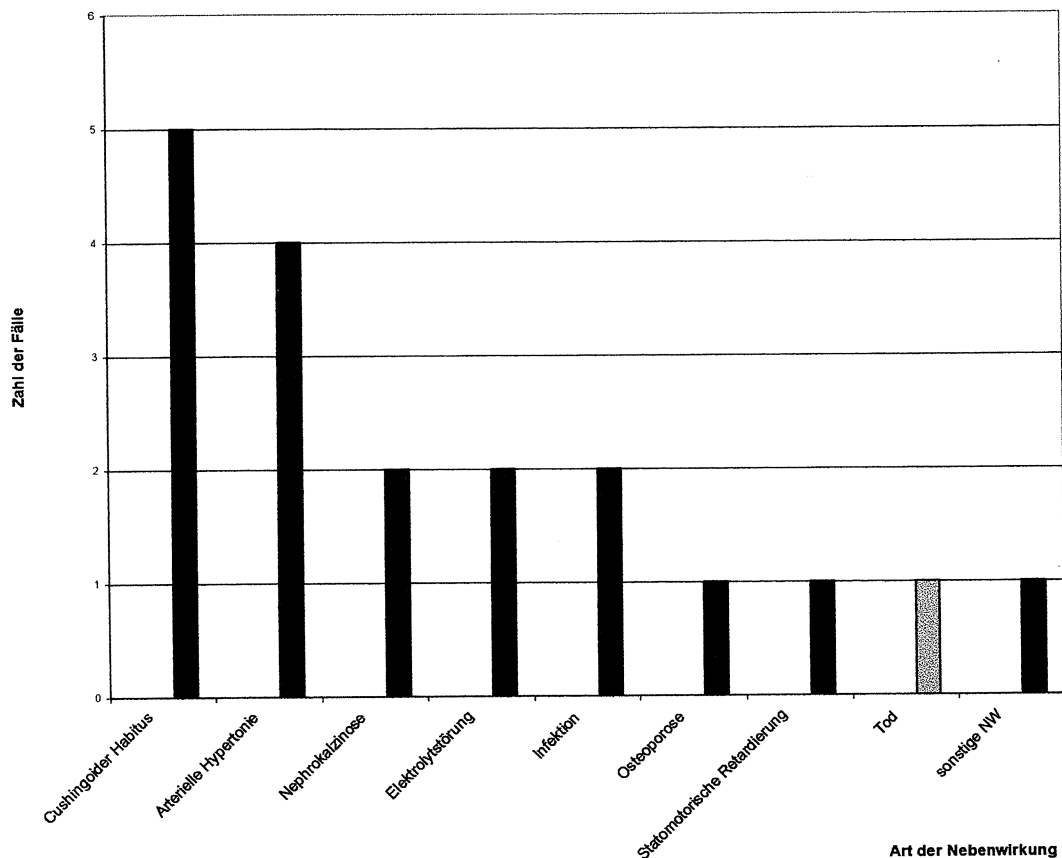
Umgekehrt wurden von den 12 Mädchen der Gesamtgruppe 6 anfallsfrei (50,0%), während von den Jungen 5 von 6, das heisst 83,3% anfallsfrei wurden.

Zusammenfassend konnte der Erfolg der ausdosierten ACTH-Therapie bei Patienten mit nachgewiesener traumatischer oder infektiöser Ursache des Anfallsleidens gezeigt werden. In drei erfolgreichen Therapiekombinationen war Clonazepam einer der Bestandteile.

Die in Einzelfällen verabreichten Wirkstoffe Nitrazepam, Phenytoin und Kaliumbromid hatten keinen nachweisbaren Effekt auf den Krankheitsverlauf. Hingegen war in einem Fall die operative Therapie erfolgreich.

## 5.17 Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie in der Patientengruppe mit postnataler Ätiologie

### 5.17.1 Nebenwirkungen der ACTH-Therapie



**Abbildung 58: Häufigkeit von Nebenwirkungen der ACTH-Therapie in der Patientengruppe mit postnataler Ätiologie (Tod als Nebenwirkung wurde grau hervorgehoben) (n = 20)**

Die Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie resultierten in der Mehrzahl der bekannten Fälle aus der Gabe von ACTH (90,1%). In einem Fall wurde die ACTH-Therapie als ursächlich für den Tod eines Patienten angesehen. Er starb an chronischer Meningitis während einer ACTH-Therapie in einer Dosis von 80

Internationalen Einheiten (IE) täglich. Die Häufigkeit einzelner Nebenwirkungen unter ACTH-Gabe lässt sich aus Abb. 58 entnehmen.

Setzte man die aufgetretenen Nebenwirkungen unter ACTH-Therapie in Relation zur grundlegenden Krankheitsursache, so ergab sich das folgende Bild ( „NW“ = Nebenwirkungen):

- Gruppe „Trauma als Ursache“:  
ACTH gegeben in 3 Fällen, 4 NW festgestellt, kein Tod unter ACTH
  
- Gruppe „Infektion als Ursache“:  
ACTH gegeben in 4 Fällen, 6 NW festgestellt, kein Tod unter ACTH
  
- Gruppe „Hypoxie/Ischämie als Ursache“:  
ACTH gegeben in 4 Fällen, 9 NW festgestellt, einmal Tod unter ACTH

( - Patient mit Impfschaden: keine NW unter ACTH )

Zusammen mit der unter „Therapie“ dargestellten infausten Prognose bezüglich Anfallsfreiheit unter ACTH-Therapie bei Patienten mit hypoxisch-ischämischer Schädigung stellte sich das Outcome angesichts der Akkumulierung von ACTH-Nebenwirkungen in dieser Gruppe als besonders schlecht dar, wenn auch die obige Liste keine Signifikanz aufwies.

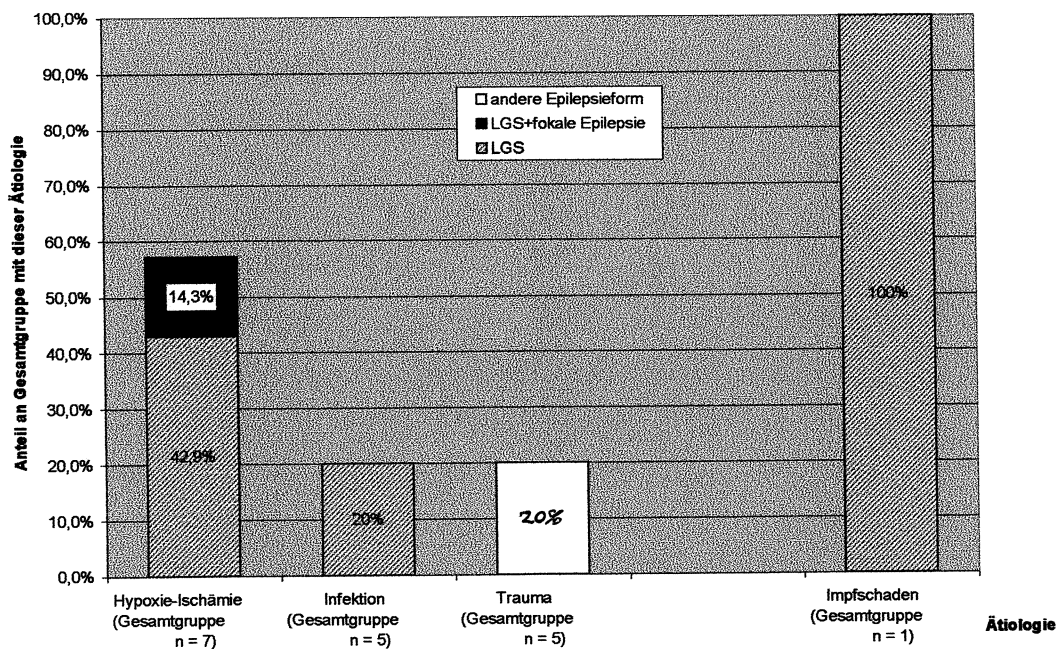
### **5.17.2 Nebenwirkungen anderer Antiepileptika**

Im Gegensatz dazu wurde während des Einsatzes anderer Antiepileptika nicht von Nebenwirkungen berichtet.

## 5.18 Folgeepilepsien bei Patienten mit postnataler Ätiologie

Unter den 7 Patienten, die keine Anfallsfreiheit erreichten, zeigte sich folgende Verteilung der nachfolgenden Anfallsformen:

Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) (n = 5 der 7 Patienten, das entspricht 71,4%), LGS mit fokalen sowie anderen Epilepsieformen (n = 1, das entspricht 14,3%) und andere Epilepsieformen (n = 1, das entspricht 14,3%). Die Verteilung dieser Folgeerkrankungen in den verschiedenen Ätiologie-Gruppen verdeutlicht Abb.59, aus der zu erkennen ist, dass das in diesem Kontext besonders gravierend erscheinende Lennox-Gastaut-Syndrom (abgesehen von dem Auftreten bei dem Patienten mit Impfschaden; Anteil hier = 100%) am häufigsten nach hypoxisch-schämischer Vorschädigung aufgetreten ist.



**Abbildung 59: Folgeepilepsien in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Ursache des West-Syndroms in der Patientengruppe mit postnataler Ätiologie („LGS“ = Lennox-Gastaut-Syndrom) (die Prozentzahlen beziehen sich auf die Größe der jeweiligen Gesamtgruppe, die auf der x-Achse angegeben ist) (n = 7)**

### **5.19 Tod während der akuten Erkrankung bei Patienten mit postnataler Ätiologie**

Die Letalität des Anfallsleidens in der Gruppe mit postnataler Ätiologie war mit 4 von 17 Kindern (23,5%) relativ hoch. Es starben dabei zwei Kinder mit infektiöser Ätiologie, zwei mit Hypoxie-Ischämie. Die Todesursachen waren dabei zum einen ein Meningealödem nach chronischer Meningitis während einer ACTH-Therapie, zweimal Pneumonien, in einem Fall war die genaue Todesursache unbekannt.

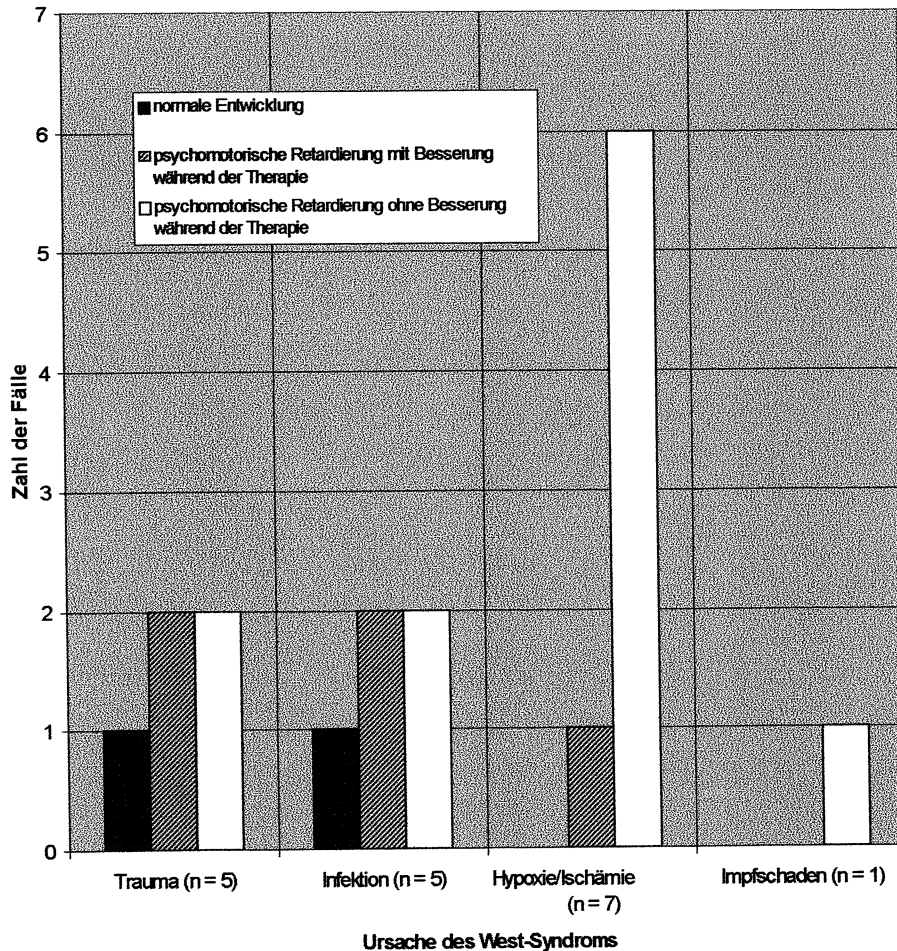
Das Geschlechterverhältnis belief sich auf w/m = 3:1, wobei zwei Mädchen der Hypoxie/Ischämie-Gruppe angehörten.

### **5.20 Psychomotorische Entwicklung der Patienten mit postnataler Ätiologie**

Als Indikatoren der psychomotorischen Entwicklung der Patienten bis zum jeweiligen Dokumentationsende wurden definiert:

„normale Entwicklung“, „psychomotorische Retardierung mit Besserung während der Therapie“ sowie „psychomotorische Retardierung ohne Besserung während der Therapie“.

Eine Darstellung der psychomotorischen Entwicklung nach diesen Gesichtspunkten in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Ursache des West-Syndroms zeigt Abb. 60.



**Abbildung 60: Psychomotorische Entwicklung in der Patientengruppe mit postnataler Ätiologie (n = 18)**

Es zeigte sich eine Entwicklungsverzögerung vorwiegend bei hypoxisch-ischämisch bedingtem Leiden, wo keine normale Entwicklung nachweisbar war. Die Gruppen mit traumatischer beziehungsweise infektionsbedingter Erkrankung hatten ein identisches Entwicklungsprofil. Hier zeigten 20 % der Patienten eine von vornherein normale psychomotorische Entwicklung, während sich die Retardierung bei jeweils 40% der Patienten während der Therapie besserte.

## **6 Beschreibung der Patientengruppe mit ursächlichen Stoffwechseldefekten**

### **6.1 Überblick über die Patientengruppe mit ursächlichen Stoffwechseldefekten**

In einer retrospektiven Studie über Patienten mit West-Syndrom, deren Erkrankung im Zeitraum 1.1.1970 bis 31.12.1998 an der Universitätsklinik Münster diagnostiziert wurde, fanden sich 4 Fälle mit metabolischen Störungen, die als ursächlich für die Erkrankung angesehen wurden; darunter befanden sich 2 Mädchen und 2 Jungen. Unter der BNS-Erkrankung starb ein Mädchen, ein Junge nach diesem Anfallsleiden.

### **6.2 Art des zugrundeliegenden Stoffwechseldefektes**

Die vier Fälle ließen sich folgenden Krankheiten als Ursachen der metabolischen Störung zuordnen:

- zwei Patienten mit Phenylketonurie (einmal Tod nach der BNS-Erkrankung)
- ein Patient mit Hypo- $\beta$ -Lipoproteinämie
- ein Patient mit unbekannter metabolischer Grunderkrankung (Tod während der BNS-Erkrankung)

### **6.3 PHENYLKETONURIE**

#### **6.3.1 Erster Patient**

Einer der Patienten mit nachgewiesener Phenylketonurie starb im Alter von 7 Jahren an einer Bronchopneumonie nach rezidivierenden Infekten.

Zuvor entwickelte er mit 7 Monaten Anfälle, deren Auftreten nach einer Latenz von 5 Monaten als typisch für ein BNS-Anfallsleiden angesehen wurde. Zu diesem Zeitpunkt zeigte das Kind eine Entwicklungsverzögerung von 6 bis 7 Monaten, und erst in diesem Zusammenhang wurde (im Alter von 12 Monaten) eine Phenylketonurie festgestellt.

Die Familienanamnese war leer, und bis zum Auftreten der BNS-Anfälle wurden weder prä-,peri-, noch postnatal Komplikationen aktenkundig.

Das Bild der Anfälle war sehr variabel und reichte von den zunächst singulär festgestellten BNS-typischen Anfallsmustern über in Serien auftretende Anfälle bis zu 12-14 „absence-artigen Zuständen“ pro Tag.

Der EEG-Befund zeigte deutliche Veränderungen in zeitlicher Abfolge, die im folgenden im Zusammenhang mit der Therapie im einzelnen dargestellt werden sollen. Am Dokumentationsende bestanden einzelne Spitzenpotentiale.

Die Therapie bestand aus den Antiepileptika Fortecortin, Nitrazepam, Primidon, Ethosuximid und Diazepam in wechselnder Kombination und Anwendungsdauer. Tabelle 7 stellt in zeitlicher Abfolge das Auftreten verschiedener Anfallsformen und die EEG-Befunde bei entsprechender Therapie dar.

Alter des Patienten (Monate)	Therapie	Anfallssituation	EEG-Befund
12 Monate	Fortecortin	BNS-Anfälle in Serien	Hypsarrhythmie
14 Monate	Nitrazepam/Primidon	> 10 singuläre BNS-Anfälle/d	Diskontinuierliche Hypsarrhythmie
20 Monate	Nitrazepam/Primidon/DZP	10 BNS-Anfälle /d	Anfallsbereitschaft
24 Monate	Nitrazepam/Primidon/DZP	10 BNS-Anfälle /d	Anfallsbereitschaft
30 Monate	Nitrazepam/Primidon/DZP	3 Anfälle /d	Minimale Anfallsäquivalente
36 Monate	Nitrazepam/Primidon/DZP	12-14 absenceähnl. Zust.	Reduzierte Anfallsbereitschaft
52 Monate	Ethosuximid/Primidon/DZP	ca. 5 absenceähnl. Zust.	Anfallsbereitschaft

**Tabelle 7. Therapieverlauf bei einem Patienten mit Phenylketonurie**  
**(Abkürzungen: DZP=Diazepam; absenceähnl. Zust. = absenceähnliche Zustände; /d= pro Tag)**



Es sollte jedoch bedacht werden, dass bereits die zu Therapiebeginn eingeleitete phenyl-alaninarme Diät zu einer deutlichen, innerhalb kurzer Zeit eintretenden Anfallsminderung führte. Nicht eindeutig festzustellen war, welche Rolle der Diät im Gesamtverlauf des Anfallsleidens zukam. Außer einer deutlichen psychomotorischen Retardierung war am Dokumentationsende lediglich ein Persistieren einzelner absenceähnlicher Zustände festzustellen.

### **6.3.2 Zweiter Patient**

Ein zweiter Patient mit Phenylketonurie zeigte, abgesehen von diätbedürftiger Hyperphenylalaninämie und Maldescensus testis, eine unauffällige Neugeborenenperiode.

Auch seine Familienanamnese war leer.

Im fünften Lebensmonat traten typische BNS-Anfallsmuster auf, die unter einer ACTH-Kur seltener wurden, jedoch nicht initial sistierten. Nebenwirkung dieser Therapie waren eine Meningitis, Hypertonie und rezidivierende Hypokaliämien. In der Säuglingsperiode fielen Astigmatismus und Hyperaktivität auf, vor allem jedoch eine deutliche psychomotorische Retardierung von 2 bis 3 Monaten. Diese besserte sich unter der (nach der Meningitis wieder aufgenommenen) ausschleichenden ACTH-Medikation. Parallel dazu wurde der Patient im Alter von neun Monaten anfallsfrei.

Das EEG-Muster zeigte vor Beginn der ACTH-Kur eine generalisierte Hypsarrhythmie, im Alter von neun Monaten eine fehlende Anfallsbereitschaft, sowie einen Low-voltage-Effekt bei zu langsamer Grundaktivität. Bis zum Dokumentationsende traten keine Anfallsrezidive oder Merkmale einer Anfallsbereitschaft im EEG-Muster auf. Die nach erreichter Anfallsfreiheit aufgenommene antikonvulsive Schutzmedikation mit Phenobarbital wurde im Alter von vier Jahren beendet.

Die eingesetzten bildgebenden Verfahren waren die Sonographie und die Magnetresonanztomographie (MRT). Im Alter von acht Monaten zeigte die

Ultraschall-Untersuchung ein erweitertes Ventrikelsystem. Die mit 16 Monaten durchgeführte MRT-Untersuchung war unauffällig.

Nach der bereits erwähnten Besserung der psychomotorischen Situation konnte das Kind - nach Frühförderung - mit vier Jahren einen Regelkindergarten, später die Grundschule besuchen.

Lediglich ein weiterhin auffälliges Verhalten mit Aggressionen und mitunter Distanzlosigkeit wurden berichtet.

#### 6.4 HYPO-BETA-LIPOPOTEINÄMIE

Eine Patientin der Gruppe mit ursächlich metabolischer Störung hatte eine nachgewiesene Hypo-beta-Lipoproteinämie, die als maßgeblicher ätiologischer Faktor angesehen wurde. Nach spontaner Geburt in der 40. Schwangerschaftswoche und normwertigen Gewichts-, Längen- und APGAR-Werten (letztere lauteten 8/8/9), war nach erfolgter Fototherapie bei Ikterus neonatorum ein Infekt aufgetreten, der zu einer Sepsis durch Enterobacter und Staphylococcus aureus führte. In der Folgezeit wurden ein Mikrozephalus (Kopfumfang im Alter von 3 Monaten: ½ cm unterhalb der 3er-Perzentile) und muskuläre Hypotonie festgestellt. In der zweiten Lebenswoche sind Neugeborenenkrämpfe aufgetreten.

Bei rhythmischem Augenzwinkern im Rahmen einiger Anfälle wurde ein occipital linksseitiger Sharp-wave-Focus dokumentiert.

Nach einer in diesem Zeitraum (Alter: 3 Monate) eingestellten Phenobarbital-Therapie wurde wegen BNS-typischer Anfälle in Serien mit Blickdeviation und nachgewiesener Hypsarrhythmie im EEG eine ACTH-Kur begonnen, unter der nacheinander die folgenden EEG-Muster zu sehen waren :

<b>Alter</b> : 3 Monate;	<b>EEG</b> : unveränderte Hypsarrhythmie;	<b>ACTH</b> : 0,2mg/d
4 Monate;	ACTH-modifizierte HpsA u. Spannungsdepression;	0,3mg/d
5 Monate;	ACTH-modifizierte HpsA; k. signifikante Änderung	0,4mg/d

**Tabelle 8: EEG-Befund und Dosierung von ACTH in Bezug zum Lebensalter bei einem Patienten mit Hypo-beta-Lipoproteinämie (HpsA = Hypsarrhythmie; /d = pro Tag; k. = keine)**

Ein Therapieerfolg im Sinne einer Anfallsfreiheit trat nicht ein.

Das Kind zeigte unter der ACTH-Therapie schwerste Nebenwirkungen, nämlich exzessive Hypertrophe Kardiomyopathie, arterielle Hypertonie und Nephrokalzinose sowie eine Pankreaskalzinose. Auch das im Alter von 5 Monaten beginnende Hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) mit Anurie wurde als ACTH-Nebenwirkung eingestuft.

Es wurde zudem eine schwere psychomotorische Retardierung festgestellt.

An den Folgen eines fieberhaften Infektes mit Nierenversagen und protrahiertem Herz- Kreislauf-Versagen bei HUS und Bronchopneumonie verstarb das Kind im Alter von 5 Monaten. Zusätzlich wurde ein Hirnödem im Sektionsbericht festgehalten, während als Anfallsursache der bis dahin unerkannte Stoffwechseldefekt der Hypo- $\beta$ -Lipoproteinämie festgestellt wurde.

Die im Rahmen der bildgebenden Verfahren gefundenen unregelmäßigen Strukturen des beidseitigen subependymalen Hirnparenchyms sowie weite äußere Liquorräume und breite Großhirnfurchen wurden dagegen nicht als ursächlich für das Anfallsleiden gewertet.

## **6.5 UNKLARE STOFFWECHSELSTÖRUNG**

In einem Fall lag eine unklare Stoffwechselstörung als Ursache des Anfallsleidens vor. Bei normwertigen Geburtsparametern (APGAR, Körperlänge, Kopfumfang, Körpergewicht, Nabelschnur-pH-Wert (7,25)) wurde das Kind im Alter von 4 Monaten aus Gründen der statomotorischen Retardierung und zerebralen Bewegungsstörung (mit spastischer Tetraparese) stationär aufgenommen. Der Chromosomen-Status erwies sich als normal.

Im Alter von 5 Monaten zeigte die Patientin erstmals typische BNS-Anfallsmuster, parallel dazu erstmals Hypsarrhythmie im EEG.

Das MRT ergab zu diesem Zeitpunkt eine Myelinisierungsverzögerung in der okzipitalen Großhirnrinde sowie in Kleinhirn und Hirnstamm, die sonographische Untersuchung wies auf plumpe Seitenventrikel bei Asymmetrie des 3. Ventrikels hin.

Anfallsmuster, EEG-Befunde und Therapieschemata wurden wie folgt dokumentiert: Es kamen nacheinander Phenobarbital, Vitamin B6, Valproat und ACTH erfolglos zum Einsatz, obschon sich die Anfallssituation kurzzeitig besserte.

Unter der Therapie beobachtete Nebenwirkungen waren auf die Gabe von ACTH zurückzuführen und betrafen Hypokaliämien, Herzmuskelhypertrophie, Nephrokalzinose und wiederholt respiratorische Azidosen (pH: 7,24) im Anschluß an rezidivierende Infekte mit Pneumonie und Otitis media.

Am Dokumentationsende imponierten bezüglich der Anfallssituation Arm- und Beinversteifungen.

Mit zunehmendem Alter zeigten sich trotz Reduktion von Anfällen und Anfallsbereitschaft gravierende Einschränkungen bezüglich der psychomotorischen Entwicklung. So wurden neben einer beidseitigen Opticusatrophie (links stärker als rechts) und mittelgroßer Schwerhörigkeit (rechts stärker als links) mittels Griffith-Test schwerste Retardierungsmomente festgestellt: Insgesamt hatte der Patient im Alter von sechseinhalb Jahren die Entwicklungsstufe eines sechs Monate alten Kindes erreicht; er konnte weder fixieren noch greifen.

## **6.6 Zusammenfassung der Beobachtungen in der Patientengruppe mit ursächlichen Stoffwechseldefekten**

Trotz sehr individuellen Krankheitsverlaufes einschließlich der Anfallsproblematik ließen sich doch Gemeinsamkeiten bei allen vier Patienten mit Stoffwechseldefekten feststellen:

- 1.) Die prä- und perinatale Periode war, abgesehen von einem Infekt, unauffällig.
- 2.) Die ersten BNS-typischen Anfallsmuster wurden zwischen dem 3. und 7. Lebensmonat festgestellt.

3.) In  $\frac{3}{4}$  der Fälle wurden durch bildgebende Verfahren morphologische Korrelate gefunden:

-Phenylketonurie : Ventrikelerweiterung

-Hypo- $\beta$ -Lipoproteinämie : unregelmäßige Strukturierung des  
Hirnparenchyms

-Unbekannter Stoffwechseldefekt: Myelinisierungsverzögerung und Ventrikelerweiterung

4.)  $\frac{3}{4}$  der Therapiekonzepte erwiesen sich als erfolglos bezüglich erreichter Anfallsfreiheit am Dokumentationsende, wobei eine Verbesserung der Anfallssituation deutlich nachzuweisen war. In einem Fall war eine ausschleichende ACTH-Therapie erfolgreich.

5.) In den Fällen mit ACTH-Therapie waren die Nebenwirkungen besonders schwerwiegend.

6.) Bei keinem der Patienten war anfangs eine adäquate psychomotorische Entwicklung nachzuweisen, im Gegenteil wurde die Retardierung in der Hälfte der Fälle als besonders gravierend beschrieben. Bei einem Patienten normalisierte sich die Entwicklung jedoch zusehends.

## **7 Beschreibung der Patientengruppe mit Chromosomenanomalien**

### **7.1 Überblick über die Patientengruppe mit Chromosomenanomalien**

Unter den Kindern mit BNS-Anfallsleiden der Studie (n=307) befanden sich insgesamt 6 (das entspricht einem Anteil von 2,0%) mit chromosomaler Ätiologie, davon 4 Jungen und 2 Mädchen. Zu dieser Patientengruppe zählten 2 Kinder mit DOWN-Syndrom, eines mit Mutation 10q, wiederum 2 mit auf Migrationsstörungen beruhender Agyrie/Pachygyrie, sowie eines mit nachgewiesener Incontinentia pigmenti. Sämtliche Kinder überlebten den Dokumentationszeitraum.

Die genannten Fälle traten sämtlich in den Jahren 1986 bis 1996 auf. Krankheiten in der Familie traten lediglich in Form eines Falles einer Häufung von Epilepsien in der Familie der Mutter in Erscheinung.

### **7.2 Erstsymptome und Diagnosezeitpunkt in der Patientengruppe mit Chromosomenanomalien**

Die Zeiträume zwischen dem Geburtstermin und erster dokumentierter Symptome der Erkrankung bzw. zwischen Geburts- und Diagnosezeitpunkt waren im Vergleich zu anderen Patientengruppen relativ lang: Im Durchschnitt betrug der Zeitraum bis zur Entdeckung von Erstsymptomen 7,4 Monate (in 5 bekannten Fällen), bis zur Diagnosestellung vergingen von Geburt an gerechnet im Durchschnitt 7,6 Monate (in 6 bekannten Fällen). In 3 der 6 Fälle erfolgte die Diagnose erst im elften Monat oder später, bei den dabei einbezogenen Patienten mit DOWN-Syndrom genau im zehnten beziehungsweise zwölften Monat.

### **7.3 Geburtssparameter in der Patientengruppe mit Chromosomenanomalien**

In 2 von 6 bekannten Fällen lag eine Frühgeburt vor. Die Geburtssparameter Körperlänge und Körpergewicht lagen im Normbereich.

### **7.4 Komplikationen der Pränatal-, Perinatal-, und Säuglingsperiode in der Patientengruppe mit Chromosomenanomalien**

Pränatale gravierende Komplikationen wurden bei 33,3% der Patienten (2 von 6) dokumentiert, nämlich intrauteriner Wachstumsstillstand, Uterus myomatosus bzw. mütterliche Infektion.

Perinatal waren bei 4 Patienten morphologische Auffälligkeiten zu beobachten, die neben den Fällen von Incontinentia pigmenti und M.DOWN auch den Patienten mit Mutation 10q betrafen. Es handelte sich neben einem Mikrozephalus um einen Mikrophthalmus und eine Amaurose, während der Patient mit Mutation 10q speziell von beidseitiger Vier-Finger-Furche beziehungsweise Verwachsung der zweiten und dritten Zehen betroffen war. Außerdem wurde zweimal von einer Sectio, einmal von Asphyxie berichtet. Bei den Patienten mit Agyrie/Pachygyrie wurden keine perinatalen Komplikationen dokumentiert.

In der Säuglingsperiode zeigte sich, dass sämtliche Kinder psychomotorisch retardiert waren, wobei in zwei Fällen eine deutliche Verbesserung unter der Therapie festgehalten wurde. Desweiteren zählten neben überall vorkommenden Krampfanfällen Muskelhypertonien, Muskelhypotonien bzw. Infektionen mit jeweils zwei dokumentierten Fällen zu den zweithäufigsten Problemen der Säuglingszeit. Auch hier waren die von Agyrie/Pachygyrie betroffenen Patienten mit den wenigsten Komplikationen behaftet (in einem Fall von Muskelhypertonie).

## 7.5 Art der beobachteten Anfälle in der Patientengruppe mit Chromosomenanomalien

Die Art der Anfälle beinhaltete in allen Fällen das typische BNS-artige Muster, in jeweils einem Fall zusätzliches Lautieren bzw. Blickdeviationen.

## 7.6 Bildgebende Verfahren in der Patientengruppe mit Chromosomenanomalien

Diagnostisch interessant war, dass bei 3 Patienten durch verschiedene Bildgebungsverfahren ein pathologischer Befund erhoben werden konnte.

Dieser bestand aus den in Tabelle 8 zusammengestellten Störungen bei entsprechender Ätiologie.

Ursache	Bildgebendes Verfahren	Befund(e)
Mutation 10q	MRT	Verzögerte Myelinisierung
Agyrie/ Pachygyrie	MRT	Pachygyrie mit geringgradiger Erweiterung der sylvischen Fissur
Inc. Pigmenti	CT	Multiple Marklagerveränderungen
	MRT	Substanzdefekte; Zisternerweiterung

**Tabelle 8: Einsatz bildgebender Verfahren und deren Befunde in der Patientengruppe mit chromosomaler Ätiologie (Inc.Pigmenti = Incontinentia Pigmenti; weitere Abkürzungen: siehe Text) (Untersuchung bei n = 3 Patienten)**

Dabei kam die Magnetresonanztomographie (MRT) dreimal zum Einsatz, während das Computertomogramm (CT) nur in einem Fall bei Incontinentia pigmenti angewendet wurde, eine Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) und eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) jedoch gar nicht durchgeführt wurden.



## 7.7 Therapie in der Patientengruppe mit Chromosomenanomalien

Das therapeutische Vorgehen war gekennzeichnet durch den in 83,3% ( bei 5 von 6 Patienten) durchgeführten Versuch einer ACTH-Kur, der jedoch nur in einem Fall (Patient mit M. DOWN) zu Anfallsfreiheit und EEG-Sanierung – jeweils bezogen auf das Dokumentationsende – führte. Dagegen war das in 3 der 6 Fälle verwendete Valproat in einem Fall das zur Anfallsfreiheit führende Therapeutikum, ohne jedoch eine EEG-Sanierung zu bewirken (Patient mit Mutation 10q). Im Hinblick auf den bereits erwähnten in 2 Fällen zu beobachtenden positiven Effekt auf das psychomotorische Outcome wurden allerdings beide Antiepileptika gleichermaßen als Ursache festgestellt. Die Wirkstoffe Vigabatrin, Vitamin B6 und Phenytoin erwiesen sich in keinem Fall als hilfreich.

Das Bild der Therapieschemata konnte noch genauer untersucht werden. Es zeigte sich, dass die therapieresistenten Fälle sämtlich ebenfalls mit ACTH, zwei von ihnen zusätzlich mit Valproat behandelt wurden. Gemeinsam war diesen erfolglosen Therapieversuchen, dass im Gegensatz zur erfolgreichen ACTH-Therapie ACTH nie als erstes, sondern stets als zweites Therapeutikum gegeben wurde. Was Valproat als Therapeutikum betraf, so wurde dieses bei erfolgloser im Gegensatz zur erfolgreichen Therapie nicht als erstes oder zweites Therapeutikum, sondern erst in einer dritten Therapiekombination eingesetzt. Vorausgegangen waren hier verschiedene Therapieversuche mit Clonazepam, Vigabatrin, Vitamin B6 und Phenytoin.

## **7.8 Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie in der Patientengruppe mit Chromosomenanomalien**

Es fiel auf, dass alle 5 mit ACTH behandelten Kinder unter ausgeprägten Nebenwirkungen litten. 1 Patient zeigte lediglich einen cushingoiden Habitus, während die übrigen 4 Patienten zusätzlich mindestens eine der Nebenwirkungen Hypertonie, Kardiomyopathie, Nephrokalzinose, Infektion oder Elektrolytstörung aufwiesen.

## **7.9 Outcome der Patienten mit Chromosomenanomalien**

Die Prognose der chromosomal geschädigten Patienten bezüglich erfolgreicher EEG-Sanierung am Dokumentationsende lag somit bei einem von 6 Fällen (Patient mit M. DOWN), doppelt so groß war die dokumentierte Häufigkeit für die Verbesserung der psychomotorischen Situation durch die Therapie (selbiger Patient mit M. DOWN sowie eine Patientin mit Mutation 10q). Ferner wurden 2 der 6 Kinder anfallsfrei (die letztgenannten Patienten). In der Prognose für die Zeit nach der BNS-Erkrankung zeigte sich für nicht anfallsfrei gewordene Patienten, dass in nur einem Fall ein Lennox-Gastaut-syndrom (LGS) dokumentiert war (ein Patient mit M. DOWN), einmal eine bestimmte Folgeepilepsie (tonische Anfälle bei dem Patienten mit Incontinentia pigmenti), zweimal eine deutliche Besserung der Anfallssituation (dies betraf die Patienten mit einer Agyrie/Pachygyrie).

Es schien bemerkenswert, dass sich unter den anfallsfrei gewordenen Fällen ein Patient mit M.DOWN und einer mit Mutation 10q befanden, während die Ursachen Agyrie/Pachygyrie und Incontinentia pigmenti zu therapieresistenten Verläufen führten, und zwar sowohl im Hinblick auf den EEG-Status am Dokumentationsende und die Anfallsfreiheit am Dokumentationsende, als auch bezüglich der psychomotorischen Entwicklung. Es trat lediglich eine Besserung der Anfallssituation ein.

Die Geschlechterverteilung hinsichtlich der prognostischen Kriterien ist Tabelle 9 zu entnehmen.

Psychomotorische Entwicklung im Verlauf der Therapie	bleibend retardiert	3 Jungen , 1 Mädchen
	verbessert während Therapie	1 Junge , 1 Mädchen
Anfallsfreiheit am Dokumentationsende	ja	1 Junge , 1 Mädchen
	nein	3 Jungen , 1 Mädchen
EEG-Sanierung am Dokumentationsende	ja	1 Junge
	nein	3 Jungen , 2 Mädchen

**Tabelle 9: Psychomotorische Entwicklung, Anfallsfreiheit und EEG-Sanierung in der Patientengruppe mit chromosomaler Ätiologie (n = 6)**

## 8 Verlauf therapieresistenter BNS-Epilepsie bei einem Patienten mit Astrozytom

Bei einem männlichen Patienten wurde ein Astrozytom °II bei rechtsseitiger Temporallappen-Dysmyelinisierung als ursächlich für die beobachtete BNS-Epilepsie angesehen.

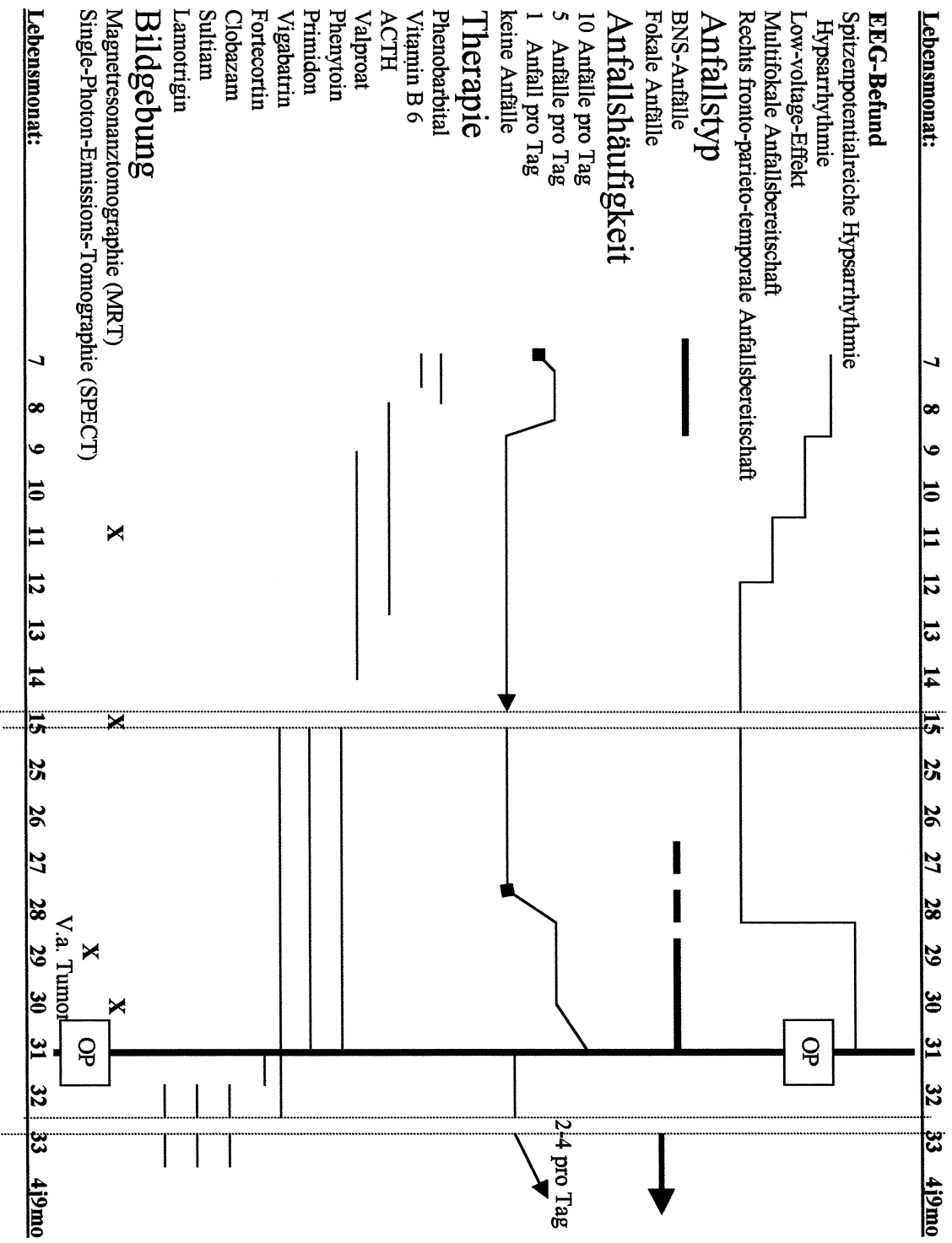
In der Schwangerschaftsperiode war bei der Mutter eine Hyperemesis und gelegentliche Hypertonie festgestellt worden. Die Geburtsparameter waren normal, ebenso war die Neugeborenenperiode bis auf einen Harnwegsinfekt mit 14tägiger Antibiotikatherapie unauffällig. Der Übersichtlichkeit halber soll Abb. 61 die Entwicklung des beschriebenen Falles verdeutlichen.

Im Alter von 7 Monaten wurde im Rahmen einer Durchfallerkrankung mit hohem Fieber anhand des EEG-Befundes die Diagnose BNS-Epilepsie gestellt. Zeitgleich traten erste BNS-typische Anfallsformen auf, deren Häufigkeit zunächst mit 2 pro Tag, nach drei Wochen mit 5 pro Tag angegeben wurde.

Die initiale Therapie mit Phenobarbital und eine einwöchige Gabe von Vitamin B6 führten nicht zu einer Änderung der Anfallssituation. Eine im Anschluss vorgenommene ACTH-Kur hatte nach nur zweiwöchiger Dauer ein Sistieren der Anfälle zur Folge; parallel dazu konnte eine linksseitige EEG-Sanierung festgestellt werden, die in einen generellen Low-Voltage-effect überging. Mit dem Ziel einer weitergehenden EEG-Sanierung wurde das Therapieschema geändert, und zu ACTH traten zwei Valproat-Präparate hinzu. Erfolg dieser Wirkstoffkombination war eine lokale Reduktion des Anfallsfokus auf den rechten parietotemporalen Hirnpol. Am Ende der 4 Monate dauernden ACTH-Therapie (im Alter von 13 Monaten) wurde der Patient anfallsfrei entlassen, wobei das EEG eine persistierende multifokale rechtsbetonte fronto-parieto-temporale Anfallsbereitschaft zeigte, die jedoch nur im Schlaf-EEG abzuleiten war.

Ein in diesem Zeitraum (Kindesalter: 11 Monate) durchgeführtes bildgebendes Verfahren (Magnetresonanztomographie (MRT) ) wies auf eine Zunahme der

Liquormenge und eine erhöhte Signalintensität im rechtstemporalen Marklager hin. Ein Hydrocephalus wurde auf die ACTH-Kur zurückgeführt. Ein zweites MRT (im Alter von 15 Monaten) wurde ob seiner progredienten rechts-temporalen und rechts-parietalen Signalveränderung als Abbild eines „vermutlich chronisch-entzündlichen Prozesses“ gedeutet. Darüber hinaus wurde jene Veränderung auch in Hirnstamm, linkem Pons und medianer Medulla oblongata gesehen.



**Abbildung 61:**  
 Krankheitsverlauf bei einem Patienten mit Astrozytom

**LEGENDE:**  
 OP = Entfernung eines Astrozytoms °II  
 | | | = Zeitsprung  
 --- = diskontinuierlich

Innerhalb der nächsten 14 Monate wurde der Patient auf eine Therapie mit Phenytoin, Primidon und Vigabatrin umgestellt. Ursache dieser Umstellung waren die gravierenden Nebenwirkungen der ACTH-Therapie (Adipositas, Hypertonus, Hypertrophe Kardiomyopathie und Steroidakne), aber auch die unter der Valproat-Medikation zu beobachtende Thrombozytopenie.

Dabei traten am Ende dieses Zeitraums erneut Anfälle auf, deren Häufigkeit sich von 2 pro Tag auf 3 bis 4 pro Tag steigerte und die zweistündiges Schreien nach sich zogen.

Aufgrund der Anfallsrezidive wurde der Patient mit 29 Monaten erneut stationär aufgenommen. Das dabei dokumentierte Ergebnis einer SPECT-Untersuchung führte erstmals zu dem Verdacht auf einen Hirntumor. Im Gegensatz dazu war bei der im 30. Monat durchgeführten MRT-Untersuchung „nicht sicher zwischen tumorösem und entzündlichem Prozess zu unterscheiden“. Das EEG zeigte zu diesem Zeitpunkt eine spitzenpotentialreiche Hysarrhythmie.

Unter weiterer Anfallshäufung (10 Anfälle pro Tag) wurde im Alter von 32 Monaten ein Astrozytom °II im Rahmen einer Totalexstirpation entfernt. Unter anschließender Medikation mit Fortecortin und Vigabatrin konnte die postoperativ einsetzende Befundbesserung des EEG und die Besserung der Anfallssituation stabilisiert werden. Die im folgenden unter Vigabatrin, Clobazam, Sultiam und Lamotrigin fortgeführte Therapie führte zu keiner dokumentierten Veränderung des Verlaufes.

Das schwerst statomotorisch geschädigte, mitunter hyperaktive Kind entwickelte nach therapieresistenter BNS-Epilepsie eine fokale Epilepsie.

Unter Lamotrigin, Sultiam und Clobazam wurden 26 Monate nach der Operation (Kindesalter: 4 Jahre und 9 Monate) erneut 4 Anfälle mit Hand-Versteifungen pro Tag beobachtet, die pro Woche deutlich an Dauer zunahmen.

Ohne weitere Medikation hatte der Patient 2 bis 4 Anfälle von je einer Minute Dauer pro Tag. Eine Bioresonanztherapie hatte keinen positiven Einfluss auf die Anfallssituation.

Nach Ende des Beobachtungszeitraums dieser Studie war der Patient nach einer Temporallappenresektion im Alter von 9 Jahren (am Anfang des Jahres 2000) anfallsfrei. In die Abbildung floss diese Information nicht mehr ein.

## **9 Beschreibung von Krankheitsfällen mit mehreren definierten Ursachen für das West-Syndrom**

### **9.1 Übersicht über beteiligte Ätiologien**

Unter den Fällen, in denen zugleich mehrere Ätiologien festgestellt wurden, die gleichermaßen als urächlich für die beobachtete Erkrankung angesehen wurden, befanden sich drei Kinder mit pränatal-perinataler, zwei mit metabolisch-perinataler Ätiologie. Zudem wurden Einzelfälle von kombiniert chromosomal-perinataler, infektiös-metabolischer und infektiös-perinataler Ätiologie gefunden. Die folgende Darstellung beschränkt sich auf die Krankheitsverläufe von:

- zwei männlichen Patienten mit metabolisch-perinataler Ätiologie
- einem männlichen Patienten mit chromosomal-perinataler Ätiologie und
- einer Patientin mit infektiös-metabolischer Ätiologie.

### **9.2 Zwei Patienten mit Stoffwechseldefekt und perinataler Problematik als ätiologischen Faktoren**

#### **9.2.1 Erster Patient mit Stoffwechseldefekt und perinataler Problematik**

Einer der beiden männlichen Patienten wurde mit einer Homocystinurie geboren. Seine Familienanamnese zeigte eine Heredität für diesen Stoffwechseldefekt. Das in der 40. Schwangerschaftswoche geborene Kind zeigte pränatal keine Komplikationen. In der Perinatalperiode trat jedoch ein Hirnschaden mit Hydrozephalus und Porenzephalie auf, der abschließend nicht geklärt werden konnte.



Im Alter von sechs Monaten wurde der Patient wegen beobachteter Anfälle vorstellig. Im Säuglingsalter wurde eine deutliche psychomotorische Retardierung bei spastischer Zerebralparese festgestellt, zudem komplizierte eine Meningitis den Verlauf der Erkrankung.

Die Behandlung mit Millicorten und Nitrazepam brachte eine Besserung der Anfallssituation und des EEG-Befundes mit sich. Die anschließend dokumentierte Medikation aus Vitamin B6 führte jedoch zu keiner Änderung der Situation; Anfallsfreiheit wurde bis zum Dokumentationsende nicht erreicht, ebenso war auch am Ende der Beobachtungszeit noch eine Hypsarrhythmie im EEG vorhanden. Nebenwirkungen der Millicorten-Therapie waren Cushingoid und rezidivierende Infektionen. Der Patient war bleibend psychomotorisch retardiert. Eine Thrombembolie der Pulmonalarterie war Ursache für den Tod des Patienten im Alter von 21 Monaten.

### **9.2.2 Zweiter Patient mit Stoffwechseldefekt und perinataler Problematik**

Der zweite Patient litt an einer lysosomalen Speicherkrankheit, der Verdacht fiel auf eine rezessiv erbliche Gangliosidose.

Während pränatal eine besonders starke psychische Belastung der Mutter aktenkundig wurde, zeigte der Patient perinatal eine halbstündige Reanimationspflichtigkeit. Hinzu kamen ausgeprägte Muskelhypertonie und ein Kephalhämatom. Im Alter von zwei Monaten traten BNS-Anfälle in typischer Weise auf, wobei auch Blickdeviationen beobachtet wurden. Das im Alter von zwei Monaten durchgeführte CT zeigte bei deutlicher Erweiterung der inneren und äußeren Liquorräume einen hirnatrophischen Prozess, während eine Röntgenaufnahme des Schädels im gleichen Zeitraum den Verdacht auf beginnende Nahtsynostose begründete.

Der zunächst typische EEG-Befund mit Hypsarrhythmie entwickelte sich zu am Ende des Beobachtungszeitraums erkennbaren Burst-suppression-Mustern und allgemein hochgradigen Depressionen der bioelektrischen Aktivität.

Unter der Therapie mit ACTH und Phenobarbital trat eine Besserung der Anfallsituation ein, wobei eine Anfallsfreiheit nicht erreicht wurde.

Für den Tod des Patienten im Alter von 4 Monaten wurde neben einer schweren chronischen Meningitis eine fortschreitende, im Rahmen der lysosomalen Speicherkrankheit aufgetretene Hirnatrophie verantwortlich gemacht. Unter dem Bild einer Asystolie bei Aspiration während eines Krampfanfalls trat eine zentrale Kreislaufregulationsstörung und in ihrer Folge ein Exitus letalis auf.

Auch der zweite Patient mit Stoffwechselleiden und Perinatalschaden wurde als schwer psychomotorisch retardiert angesehen.

### **9.3 Ein Patient mit Chromosomenanomalie und Perinatalschaden als ätiologischen Faktoren**

Bei unauffälliger Familienanamnese war bei diesem Jungen perinatal eine schwere Hypoxie nach Sectio festzustellen. In der Säuglingsphase ergaben die Chromosomenuntersuchungen eine Verlängerung des kurzen Armes des Chromosoms 20. Zudem wurden Herz-Kreislauf-Dysfunktionen im Rahmen eines Ventrikel-Septum-Defektes und eines persistierenden Ductus arteriosus sowie eine deutliche psychomotorische Retardierung dokumentiert.

Es traten jedoch keine Anfälle auf, sondern es wurde lediglich ein pathologischer EEG-Befund mit Hypsarrhythmie erhoben. Diese Hypsarrhythmie erwies sich als persistierend, während bis zum Ende der Aufzeichnungen keine Anfälle beobachtet wurden.

Ein Sonographie-Befund im Alter von 11 Monaten zeigte ein leicht verplumptes Ventrikelsystem.

Neben Valproat und Vitamin B6 kam Phenobarbital zum Einsatz – keines der drei Antiepileptika hatte einen bemerkbaren Einfluss auf den EEG-Befund; unter nachfolgender alleiniger Gabe von Valproat verschlechterte sich die Situation eher.

Auch bei diesem Patienten trat eine schwere Infektion auf, die jedoch nicht mit der Therapie in Zusammenhang gebracht wurde. Er verstarb während der BNS-Erkrankung an den Folgen einer Pneumonie mit Lungenödem und Herz-Kreislauf-Versagen.

Die psychomotorische Situation war schlecht, da auch hier eine deutliche Retardierung zu erkennen war.

#### **9.4 Ein Patient mit Stoffwechseldefekt und Infektion als ätiologischen Faktoren**

Das Mädchen mit der angegebenen Ätiologie litt unter einer unklar gebliebenen Stoffwechselstörung.

Es trat pränatal eine schwere Hyperemesis der Mutter auf. Während perinatal keine Schädigung vorlag, traten im Alter von drei Monaten schwere rezidivierende Infekte mit unbekanntem Erregern auf, parallel dazu erste typische BNS-Anfälle in Serien, die zum Arztbesuch führten. Im Laufe des ersten Lebensjahres trat zu den rezidivierenden fieberhaften Infekten eine Ernährungsproblematik hinzu, auch wurde eine psychomotorische Retardierung festgestellt. Die Röntgenaufnahme des Schädels im Alter von sechs Monaten zeigte einen Normalbefund, während im PEG eine Verplumpung und Erweiterung des dritten Ventrikels festgestellt werden konnte.

Eine Sanierung der Hypsarrhythmie zeigenden EEGs wurde nicht erreicht. Im Hinblick auf die Anfallssituation kam es wiederholt zu Rückfällen, und eine Anfallsfreiheit konnte nicht erreicht werden.

Die in fünffach verschiedener Kombination verabreichten Antiepileptika Millicorten, Nitrazepam, Primidon und Phenobarbital führten nur zeitweise zur Besserung der Anfallssituation. Auch ein - nach rezidivierender Hirndruckerhöhung - durch

Trepanations-Operation erreichter positiver Effekt auf die Anfallsfrequenz war nicht von bleibender Dauer.

Nebenwirkungen betrafen stärkste Salivation unter Mogadan und ausgeprägte Müdigkeit.

Die psychomotorische Retardierung verstärkte sich unter der Therapie.

### **9.5 Zusammenfassung der Beobachtungen in der Patientengruppe mit mehreren definierten Ursachen für das West-Syndrom**

Zusammenfassend ließen sich folgende Gemeinsamkeiten feststellen:

Sämtliche hier dargestellten ätiologisch mehrfach belasteten Patienten waren psychomotorisch retardiert.

Bei keinem der vier Patienten wurde eine EEG-Sanierung, bei nur einem eine Anfallsfreiheit erreicht. Die beiden Patienten mit Stoffwechseldefekt und Perinatalschaden zeigten einen sehr ähnlichen Verlauf mit Steroid-Resistenz und vielfachen Nebenwirkungen der Therapie.

Die perinatal hypoxisch geschädigten Patienten verstarben an Infektionen.

## 10. Diskussion

### 10.1 Vorbemerkungen

#### 10.1.1 Definition des Begriffes „idiopathisch“

Bereits DULAC (1992) weist darauf hin, dass der Begriff „idiopathisch“ einer sehr unterschiedlichen Definition unterliegt und folglich in verschiedenen Studien differierende Bedeutungen unterstellt wurden. Nach neuerer Definition (COMMISSION 1989) wird eine kryptogene von einer symptomatischen Patientengruppe unterschieden. Dabei wurden als kryptogen solche Fälle bezeichnet, bei denen keine Ursache gefunden werden kann, diese jedoch als existent, aber „verborgen“ angenommen wird. Der Begriff „idiopathisch“, der die Abwesenheit jeglicher definierbaren Ursache impliziert, tauchte nicht mehr auf.

In der Tat ist aber trotzdem von Fällen mit Spontanremissionen berichtet worden (BACHMAN 1981, DULAC et al. 1986, HRACHOVY et al. 1991), mit denen bei Vorliegen einer „verborgenen“ Ursache vermutlich nicht zu rechnen wäre. DULAC (1992) wies nach, dass anhand von EEG-Befunden der Nachweis einer idiopathischen Patientengruppe gelingen kann. Zudem zeigten VIGEVANO et al.(1993), dass mindestens 55% der ursprünglich kryptogen genannten Fälle idiopathischer Natur waren. Die Unterscheidung erscheint somit noch immer fragwürdig, weshalb die vorliegende Studie unter dem Begriff „idiopathisch“ – wie es bei Betrachtung anderer Krankheiten üblich ist – jene Fälle subsummiert, bei denen trotz vorliegender eventuell irregulärer Befunde keine Ursache für das West-Syndrom gefunden werden konnte. Er erscheint somit als Gegensatz des Begriffes „symptomatisch“, unter dem allgemein der Nachweis einer definierbaren Ursache verstanden wird.

#### 10.1.2 Beobachtungszeitraum

Der Zeitraum für das Follow-up der Patientengruppe liegt zwischen zwei Monaten und 26 Jahren mit einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 5,23 Jahren.

Bei LOMBROSO (1983) betrug die Beobachtungszeit sechs Jahre, bei JAMBAQUÉ et al. (1993) vier bis sieben Jahre, während RIIKONEN (1996) erstmals die Entwicklung über 20 bis 35 Jahre beobachtete.

## 10.2 Übersicht über die Gesamtgruppe aller Patienten

### **10.2.1 Zeitliche Entwicklung der Erkrankungszahlen und der Grösse von Patientengruppen mit definierten Ätiologien**

Die Übersicht über die Gesamtgruppe hinsichtlich der Anzahl von Diagnosen in den Jahren 1970 bis 1998 zeigt eine deutliche Abnahme festgestellter Erkrankungen, insbesondere in den Jahren 1993 bis 1998.

Die Gründe für diese Entwicklung erscheinen unklar. WATANABE (1998) berichtete in einer Studie aus dem Jahr 1997 über eine kontinuierliche Abnahme an diagnostizierten Erkrankungen in den Fünf-Jahres-Klassen zwischen 1970 und 1990, während von 1991 bis 1995 wieder deutlich mehr Kinder in der pädiatrischen Abteilung Nagoya/Japan vorstellig wurden.

Bei deutlicher Abnahme der Zahl idiopathischer Erkrankungen zeigt sich jedoch ein erhöhter relativer Anteil symptomatischer Krankheitsfälle. Letzteres ist sicher zum einen auf die etablierte Technik neuer Bildgebungsverfahren zurückzuführen, die es bei einem tendenziell größer werdenden Anteil an Patienten mit West-Syndrom ermöglichen, die Ursache der Erkrankung anhand morphologischen Veränderungen zu klären. CHUGANI et al. (1994) zeigten dies für die Anwendung der Positronen-Emissions-Tomographie (PET).

Übereinstimmend berichtete WATANABE (1997) von einer kontinuierlichen Abnahme des Anteils unklarer Ursachen für das West-Syndrom.

Zum anderen zeigt sich seit dem Zeitraum 1985-1989 ein etwa gleichbleibender Anteil an Chromosomenanomalien, die vormals nicht diagnostizierbar waren.

RIIKONEN (1995) führte eine Zunahme pränataler Ursachen - wie sie in der vorliegenden Studie für den Diagnosezeitraum 1985 bis 1998 gezeigt werden kann -

zusammenfassend auf den Einsatz neuer bildgebender Verfahren wie CT und MRT zurück, ebenso auf die Erkenntnis neuer Ätiologien.

Im Gegensatz dazu ist die Zahl der als Perinatal Schaden betrachteten Krankheitsfälle seit ihrem Anstieg zwischen 1970 und 1989 (mit dem größten Anteil zwischen 1985-1989 mit über 40% der Fälle) deutlich zurückgegangen, was auf verbesserte geburtshilfliche Überwachung und Therapie zurückzuführen sein dürfte.

Kongenitale Infekte kommen im letzten Beobachtungszeitraum (1995-1998) nicht mehr vor, was ebenfalls in guter Überwachung im Rahmen der gynäkologischen Begleitung der Schwangeren begründet sein dürfte.

Seit 1980 sind konstante Anteile des Patientengutes von einer postnatalen Ursache ihrer Krankheit betroffen. Hier sind die Angaben mit den Ergebnissen WATANABEs (1997) in Einklang zu bringen.

### **10.2.2 Häufigkeit der Ätiologien in der Gesamtgruppe der Patienten**

Der Vergleich zu anderen Studien wird durch unterschiedliche Zusammensetzung der Kollektive erschwert.

Der Anteil kryptogener Krankheitsfälle, deren Prognose laut AICARDI (1986) günstiger ist, reichte in der Literatur von 8,5% (WATANABE 1983) bis 42,3% (LOMBROSO 1983). Der Anteil idiopathischer Fälle nach studieninterner Definition liegt bei insgesamt 36,5%, wobei dieser Anteil im Laufe der Jahre abnimmt.

Während AICARDI (1986) mittels bildgebender Verfahren feststellte, dass eine Rate perinatal geschädigter Patienten von 25% als klar übertrieben anzusehen war, berichtete DULAC (1992) von rund 15% perinatalen Fällen. Die vorliegende Studie beinhaltet 30,6% perinataler Fälle. Dieser sehr hohe Anteil geht möglicherweise auf eine zunehmend genauere Kontrolle der Perinatalperiode zurück, andererseits ist noch in den achtziger Jahren die Zahl dieser Fälle erheblich höher als in den neunziger Jahren. Zudem wurde, wie AICARDI (1986) berichtete, die Zahl der Perinatal Schäden bis Mitte der achtziger Jahre generell zu hoch eingeschätzt.

WATANABE (1996) und OHTAHARA (1993) berichteten von einem Anteil pränatal Geschädigter von 30-45%, der in der vorliegenden Studie mit 16,3% angegeben wurde. Dennoch ist auch in Münster der allgemeine Trend einer

Vergrößerung dieser Gruppe im Laufe der Jahre zu beobachten. So steigt ihr Anteil bezogen auf die 5-Jahres-Zeiträume von 1980 bis 1994 von 13,0% über 15,0% auf 16,7%, und beträgt in den letzten 4 Beobachtungsjahren 1995-1998 sogar 41%.

Verschiedene metabolische Erkrankungen hatten einen Anteil von 10% (MEENCKE und GERHARD, 1985) bis 17% (JELLINGER 1987) in der Literatur, im vorliegenden Falle stellen sie nur 1,3% der Erkrankungen.

Postnatale Ursachen treten in der Studie ebenso häufig auf wie kongenitale Infekte (je ungefähr 5%), während Chromosomenaberrationen und Tumorleiden nur selten zu beobachten sind. Gerade in den zuletzt genannten Fällen dürfte der Einsatz neuer Diagnostika erst in letzter Zeit für die insgesamt geringe Repräsentanz verantwortlich sein.

### **10.2.3 Mortalitätsrate**

Die Anteil der Todesfälle während der akuten Phase des West-Syndroms beträgt 12,7 %, wobei 3,6% dieser Patienten an Nebenwirkungen sterben, während 4,9 % der Patienten erst nach der akuten Erkrankung versterben, so dass sich eine Gesamtmortalität von 17,6% ergibt. PRATS et al.(1991) gaben die Mortalität mit 10% an, GLAZE et al. (1988) mit 5%. Ausser direkten Nebenwirkungen von Arzneimitteln (Ursache für 3,6% vornehmlich durch ACTH-Nebenwirkungen bedingter der Todesfälle in der vorliegenden Studie) wurde von NOLTE et al. (1996) vor allem der Zustand der Schwerstbehinderung als Faktor erhöhter Mortalität eruiert.

### **10.2.4 Geschlechterverteilung**

Die Verteilung der Geschlechter wurde in anderen Studien zumeist mit einem überwiegenden Anteil an Jungen charakterisiert, der auch in der vorliegenden Studie bestätigt werden konnte (Jungen : Mädchen = 1,5 : 1). So war unter anderem in den Studien von RIIKONEN und DONNER (1979), MATSUMOTO et al.(1981), BELLMAN et al.(1983), LOMBROSO (1983), JEAUVONS (1985), BOBELE und



BODENSTEINER (1990) ein überwiegender Anteil an Jungen festgestellt worden. Im Falle der Studie von JEAUVONS (1985) wurde eine Geschlechterverteilung von 1,5: 1 (Jungen : Mädchen) dokumentiert, während einzelne Studien ( MELCHIOR 1977; JEAUVONS und BOWER 1964) keine Unterschiede in der Geschlechterverteilung nachweisen konnten.

In der vorliegenden Studie kann eine Signifikanz für den Unterschied der Geschlechterverteilung in der symptomatischen gegenüber der idiopathischen Gruppe gezeigt werden (Verhältnis Jungen gegenüber Mädchen = 1,64:1 gegenüber 1,29:1).

Die Verteilung von Jungen und Mädchen innerhalb der einzelnen Ätiologie-Gruppen kann nicht aus der Literatur entnommen werden. Die genauere Untersuchung ergibt in der vorliegenden Studie eine signifikante Abweichung dieser Verteilung in der Patientengruppe mit postnataler Schädigung (hier beträgt der Quotient Jungen zu Mädchen = 0,6 : 1) gegenüber derjenigen der Gesamtgruppe (1,5 : 1). Über die Ursachen der deutlichen Prävalenz weiblicher Erkrankter in dieser Gruppe kann nur spekuliert werden; interessant ist aber, dass von den elf Mädchen dieser Gruppe fünf eine Hypoxie als entscheidenden pathogenen Faktor zeigen, während diese Komplikation gleichzeitig nur einen Jungen betrifft.

Zudem ist der Unterschied zwischen der infektionsgeschädigten und der gesamten Gruppe signifikant verschieden (13:1 gegenüber 1,5 :1). Die Ursache dieser Unterschiede bleibt unklar. Sie müssen möglicherweise bei der Erforschung der eventuell genetischen Ursachen des West-Syndroms mit bedacht werden.

### **10.2.5 Elteralter und Zahl des Kindes**

Hier ergeben sich keine signifikanten Abweichungen gegenüber den ermittelten Werten der Statistischen Jahrbücher für die Bundesrepublik Deutschland mit Daten für 1970, 1984 und 1998. Zwar sind diese Vergleiche nur stichprobenartig, versuchen aber doch den zeitlichen Trend zur Kleinfamilie und das unterschiedliche Elteralter zu berücksichtigen. Die – nicht signifikanten – erhöhten Häufigkeiten des Auftretens dritter, vierter und weiterer Kinder könnte ein Hinweis auf eine höhere

Komplikationsrate dritter und weiterer Schwangerschaften sein, obschon kürzere Geburtsdauern und genauere Kenntnisse der individuellen Geburtsrisiken bei Multipara sicher dagegen sprächen.

### **10.2.6 Geburtsparameter**

Der gefundene Frühgeburtenanteil von fast 32% liegt deutlich über dem Wert für die Normalbevölkerung, wo er mit 5 bis 7 % angegeben wurde (DORLÖCHTER et al. 1998).

Eine westdeutsche multizentrische Studie (NOLTE et al. 1988) fand einen Anteil von 30%.

Frühgeborene, deren noch unreifes Gehirn bei häufig dysmorphem Körperbau Geburtskomplikationen in besonderem Maße unterworfen ist, bildeten damit ein Drittel des Patientenkollektivs. Die Parameter „APGAR-Wert in der fünften Minute“ und „Nabelschnur-pH-Wert“ erweisen sich bezüglich einer Prognose für die Erkrankungswahrscheinlichkeit und Schwere der Erkrankung als nicht hilfreich.

Unabhängig vom Geburtstermin zeigen sich bei 19,5% der Patienten schwere Dysmorphien, die neben Mikro- und Makrosomie vor allem Mikrozephalie und Makrozephalie betreffen.

Hier sei betont, dass unter dem Begriff „Makrosomie“ die übergroße Körperlänge verstanden wird, nicht ein Übergewicht.

Es fällt auf, dass deutlich mehr Jungen als Mädchen von Makrosomie und Makrozephalie betroffen waren. Es ist bekannt, dass Makrosomie im Zusammenhang mit Übergewicht einerseits und mütterlicher Diabetes andererseits positiv korreliert sind (RUDOLPH et al. 1982), jedoch auch ohne diese Prädisposition abnorme Insulinkonzentrationen bei makrosomen, übergewichtigen Neugeborenen vorkamen (LEPERCQ et al. 1999). Warum aber isoliert Makrosomie und Makrozephalie vornehmlich Jungen betreffen, bleibt unklar.

Auch hier ergeben sich möglicherweise Hinweise auf genetische Komponenten der Ursache für das West-Syndrom.

## **10.2.7 Erstsymptome und Diagnosestellung**

Zwischen dem Auftreten von Erstsymptomen und der Diagnosestellung vergeht zumeist nur ein Monat, was auf die Eindeutigkeit klinischer Befunde, speziell der EEG-Symptomatik, beim West-Syndrom zurückzuführen sein dürfte. Auch das frühzeitige Vorstellen der Patienten durch die Eltern spielte dabei zweifelsohne eine bedeutende Rolle, wobei in 25% der Fälle nicht ausschließlich Krampfanfälle, sondern andere Befundkonstellationen – teilweise ohne Anfallssymptomatik – zur Erstvorstellung beim Pädiater führen oder dessen Beobachtungen ausmachen.

Gerade bei fehlenden Anfällen scheint die Einordnung anderer Symptome wie Retardierung oder scheinbarer abdomineller Beschwerden von besonderer Bedeutung zu sein. Bereits FEJERMAN berichtete 1972 von einer erheblichen Zahl von Kindern mit angeblicher Kolik. Auch müssen zahlreiche nichtepileptische Erkrankungen wie Gutartige Schlafmyokolonien des Neugeborenen oder Hyperekplexie bis hin zu Schüttelfrost-Attacken ausgeschlossen werden (DULAC 1992).

Die häufigsten Diagnosestellungen erfolgen im fünften bis achten Entwicklungsmonat, im Durchschnitt mit 6,42 Monaten. Das Diagnosealter wurde von GRANSTRÖM et al. (1999) mit durchschnittlich 6,3 Monaten angegeben, die Manifestation der Erkrankung wurde von der COMMISSION (1989) für das Alter von zumeist sechs bis acht Monaten festgestellt.

## **10.2.8 Häufigkeit mütterlicher Fehlgeburten**

Mütterliche Fehlgeburten bei Patienten mit West-Syndrom treten in 8,8% der Fälle auf.

Neben dem allgemeinen Hinweischarakter bezüglich möglicher gravierender Komplikationen in darauffolgenden Schwangerschaften und seiner Bedeutung als Letalfaktor, den das Vorliegen von Fehlgeburten hat, könnte es ein näher zu untersuchender Risikofaktor speziell für das Auftreten der BNS-Erkrankung sein.

### **10.2.9      Komplikationen in der prä-, peri-, und postnatalen Entwicklungsphase**

Die Art der untersuchten Komplikationen wurde nach dem Kriterium der Schwere und besonderen Beeinträchtigung des Patienten festgelegt, wobei psychomotorische Retardierung, EEG-Befunde und BNS-Anfallsmuster als Kennzeichen des West-Syndroms bewußt ausgeschlossen wurden. Welche Komplikationen für den Betroffenen tatsächlich von entscheidender Bedeutung sind, lässt sich pauschal sicher nicht beantworten.

Unter Berücksichtigung dieser mangelnden Objektivierbarkeit der Ergebnisse lässt sich doch feststellen, dass mit steigendem Alter eine zunehmende Patientenzahl von Komplikationen betroffen ist. So sind insgesamt 149 Patienten bereits pränatal mit Komplikationen konfrontiert, welche genauer sind: Alkohol- oder Nikotinabusus der Mutter, Infektion von Mutter oder Kind, Trauma, EPH-Gestose, Plazentainsuffizienz, Hypoxie, Blutungen der Mutter im ersten Trimenon, frühzeitige Wehen, mütterliche Hypermesis, mütterlicher Diabetes. 221 Patienten dagegen sind perinatal betroffen von folgenden Komplikationen: Plazentainsuffizienz, vorzeitiger Blasensprung, Sectio, Zangengeburt, Vakuumextraktion, Asphyxie, Atemnotsyndrom, Beatmungspflicht, Hirnblutung, Nabelschnurumschlingung, Infektion, Neugeborenen-Anfälle oder andere neurologische Erkrankungen. 252 Patienten schließlich sind postnatal von einer der folgenden Komplikationen betroffen: Hydrozephalus, Diplegie, Tetraplegie, Muskelhypertonie, Muskelhypotonie, Fieberkrämpfe, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Infektionen oder Hypoxie.

Einer der Gründe dafür mag sein, dass ein einziger vorhergehender Faktor wie Alkoholismus der Mutter oder perinatale Hypoxie gleich mehrere Folgebeeinträchtigungen in nachfolgenden Lebensphasen nach sich zog. Es bleibt festzuhalten, dass mindestens 48% aller Patienten in je einer der drei Lebensphasen betroffen waren, und diese Komplikationen neben der Grunderkrankung damit einen bedeutenden Faktor hinsichtlich der Lebensqualität und der Prognose bei Patienten mit West-Syndrom darstellen.

## 10.2.10 Therapie

Das Vorgehen bei der Ergebnisfindung und Bewertung der eingesetzten Therapieverfahren soll im folgenden diskutiert werden. Das generelle Problem der retrospektiven Datenerhebung und die ausufernde Zahl verschiedenster Therapiekombinationen, die im Falle des West-Syndroms zum Einsatz kamen, zwingen dabei zur übersichtlichen und vereinfachenden Darstellung.

Zudem wiesen schon HRACHOVY et al.(1991) darauf hin, dass bei bis zu 25% der Kinder mit BNS-Anfällen diese bis zum Ende des ersten Lebensjahres natürlicherweise sistierten. Dies muss bei der Beurteilung des Therapieerfolges bedacht werden. NOLTE (1987) mahnte die Notwendigkeit einer Systematisierung und eines einheitlichen Monitoring bei der Beurteilung von Behandlungserfolgen an.

Um Vergleichbarkeit zu ermöglichen, werden die Wirkstoffe ohne Rücksicht auf Dosierung und Anwendungsdauer auf ihre Effektivität hin untersucht. Vergleiche mit anderen Studien beschränken sich vornehmlich auf das Therapieziel Anfallsfreiheit am Dokumentationsende, selten unter Einbeziehung der EEG-Sanierung. Es sei an dieser Stelle vorweggenommen, dass gravierende Nebenwirkungen signifikant häufiger bei Steroiden als bei allen anderen Antiepileptika auftreten. Die zunächst synergistische, dann detaillierte Betrachtung der erfolgreichen Therapieansätze soll dabei möglichen synergistischen Effekten ebenso Rechnung tragen wie den konkret zum Therapieziel führenden Kombinationen von Antiepileptika.

Das Ergebnis bezüglich verschiedener Steroidtherapeutika zeigt ACTH als eindeutig erfolgreichstes Therapeutikum. Die Kombinationen mit anderen Wirkstoffen betreffen neben Phenobarbital und Clonazepam auch Valproat. Während der Erfolg von Fortecortin mangels repräsentativer Anwendungszahlen fragwürdig erscheint, wird Millicorten zusammen mit Nitrazepam erfolgreich eingesetzt.

Der neuere Wirkstoff Vigabatrin – seit 1992 auf dem deutschen Markt – ist hinsichtlich EEG-Sanierung und Anfallsfreiheit sehr erfolgreich, zumal im Anschluss an die Gabe von Vitamin B6. Als Monotherapie ist er bezüglich erreichter Anfallsfreiheit im Erfolg der etablierten ACTH-Kur vergleichbar, in Kombination als eines von vielen Therapeutika führt er mit Abstand am häufigsten zur EEG-Sanierung, die genauer für die Kombination mit Vitamin B6 nachgewiesen wird. Die

Wirksamkeit von Vigabatrin wurde auch in der ersten randomisierten, plazebokontrollierten Studie über die Wirkung eines Therapeutikums bei West-Syndrom nachgewiesen (APPLETON et al. 1999).

Clonazepam, Valproat und Nitrazepam spielen hinsichtlich ihres Erfolges in der Schaffung von Anfallsfreiheit eine wichtige Rolle in Kombinationsstrategien.

Schließlich kommt auch dem Vitamin B6 ein wichtiger Platz in der Therapie zu. Während in nur 32,2% der Fälle mit Beteiligung dieses Wirkstoffes eine Anfallsfreiheit erzielt werden kann, erscheint seine Rolle in Kombination mit Vigabatrin im Rahmen der EEG-Sanierung der des ACTH ebenbürtig bis überlegen.

PIETZ et al. (1993) beobachteten initiale Anfallsfreiheit bei Gabe von hochdosiertem Vitamin B6 bei 29,4% der Patienten (5 von 17), TAKUMA (1998) bei 11% (3 von 28), weshalb dieser erste Therapieversuch – auch im Hinblick auf die reversiblen und geringfügigen Nebenwirkungen – gerechtfertigt erschien. Dieses Ergebnis kann insofern gestützt werden, als Vitamin B6 – auch als nicht initiales Therapeutikum – an zur Anfallsfreiheit führenden Therapieschemata beteiligt ist, so dass es in 32,3% zu deren Entstehung beitrug. Als direkt zur Anfallsfreiheit führende Monotherapie trat Vitamin B6 nur in einem Fall auf; lediglich die anschließende Gabe von Vigabatrin konnte in mehreren Fällen zur Anfallsfreiheit und bleibender EEG-Sanierung führen.

Während ITO (1998) von einer initialen Responderquote von 58,3% bei Kombination von Vitamin B6 und Valproat berichtete, sind in der vorliegenden Studie einzig Valproat-Kombinationen mit ACTH erfolgreich. Die Valproat-Monotherapie selbst zeigt eine Erfolgsquote von unter 6%.

Der ideale Therapieverlauf beim West-Syndrom bestand für TAKUMA et al.(1996) in initialer Vitamin B6-Applikation in hoher Dosierung mit anschließender Gabe von niedrigdosiertem ACTH. Einen Monat nach Ende dieser Therapie waren in der genannten Studie 84% der Kinder anfallsfrei, während es nach durchschnittlich 34,9 Monaten noch 71% waren. Auch die Nebenwirkungsrate war minimal (nur 50% der Patienten zeigten einen transienten Anstieg der Leberenzyme).

ACTH selbst wurde mit einer initialen Responderrate von 50 bis 90 % assoziiert (RIIKONEN et al. 1982; KOO et al. 1993). Die Effektivität von ACTH wurde dabei als ebenso groß wie bei oralen Steroiden (HRACHOVY et al. 1983) oder höher

eingeschätzt (BARAM et al. 1996). Dabei fanden HRACHOVY et al. (1994) keinen Unterschied zwischen hoher und niedriger Dosierung des ACTH, während die Nebenwirkungen bei Hochdosistherapie allgemein schwerwiegend sein können (NOLTE et al. 1988).

Die vorliegende Studie belegt für die ACTH-Kur eine Erfolgsquote von knapp über 26%, bei begleitender langfristiger Phenobarbital-Medikation von über 65%.

Neben einem wiederholten Hinweis auf die hohe Nebenwirkungsrate bei Steroidtherapie erscheint es jedoch erwähnenswert, dass auch von ACTH-induzierten Anfällen berichtet wurde (KANAYAMA et al. 1989).

CHIRON et al. (1991) waren Erstbeschreiber eines Therapieerfolges bei therapieresistenten BNS-Anfällen durch Vigabatrin. Mittlerweile wurde ein erfolgreicher Einsatz beim West-Syndrom, speziell bei tuberöser Sklerose, sowohl bei Initial-, wie auch bei Add-on-Therapie gezeigt. APPLETON (1993) favorisierte die initiale Vigabatrin-Monotherapie, die bei 21 untersuchten Patienten zu 67% ein Sistieren der Anfälle für im Mittel 24 Monate herbeiführte.

In der vorliegenden Studie werden nur 11 Patienten mit einer entsprechenden Monotherapie bedacht, von denen 27,3% am Dokumentationsende anfallsfrei sind. Jedoch zeigt sich die Kombination aus initialem Vitamin B6 und anschließender Gabe von Vigabatrin als sehr erfolgreich. GRANSTRÖM et al. (1999) publizierten ein erfolgreiches Protokoll mit Vigabatrin als First-Line-Therapeutikum, gefolgt von ACTH oder Valproat als zweitem Wirkstoff bei Versagen der Ersttherapie. 62% der Patienten galten nach diesem Protokoll mit einer über einmonatigen Anfallsfreiheit als Responder.

Nitrazepam war für CHAMBERLAIN (1996) ein in der Gruppe therapierefraktärer Patienten gut einsetzbares Therapeutikum. Die vorliegende Studie zeigt, dass es vor allem mit Millicorten und Phenobarbital zum Einsatz kommt. Während CHAMBERLAIN (1996) von einer Responderquote von 25% berichtete, liegt diese für die Therapien mit Nitrazepam allgemein in der vorliegenden Studie für die Monotherapie bei 19,1%.

Valproat galt als erfolgreiches Therapeutikum bei 20 bis 45% der Patienten mit BNS-Anfällen (SIEMES et al. 1988), während es DYKEN et al. (1985) für therapieresistente Patienten nach Steroidtherapie empfahlen. Allerdings limitierten

Hepatotoxizität und Pankreatitisgefahr den Einsatz ( ZIMMERMANN und ISHAK 1982; PARKER et al. 1981). Im vorliegenden Fall kann eine Quote anfallsfrei gewordener Patienten von bis zu 60% bei Kombinationstherapien mit ACTH (und zusätzlich anderen Therapeutika) gezeigt werden, während der Wirkstoff als Monotherapie in nur zwei von 36 Fällen zur Anfallsfreiheit führt (5,6%).

Der Einsatz von Clonazepam galt als eingeschränkt aufgrund der stark sedierenden Nebenwirkung und rascher Toleranzentwicklung (FARRELL 1986). Der dokumentierte Erfolg der Monotherapie in Bezug auf Anfallsfreiheit in der Studie beträgt 18,8 %.

Abschließend soll auf die in der Vergangenheit speziell bei kryptogenem West-Syndrom verwendete Therapie mit hochdosierten Immunglobulinen eingegangen werden. In der vorliegenden Studie wird von zwei behandelten Patienten einer kurzfristig anfallsfrei. VAN ENGELN et al. (1994) empfahlen diese Therapie bei vorangegangenen Fehlversuchen mit anderen Therapeutika und forderten zu kontrollierten randomisierten Studien auf.

Die Betrachtung der chirurgischen Behandlung ergab, dass zwei von fünf operierten Patienten anfallsfrei wurden, einer davon bleibend. Dieses Vorgehen blieb laut CHUGANI und PINARD (1992) in den meisten Epilepsie-Zentren auf unbehandelbare Fälle beschränkt. PALM et al (1988) unterstrich die Bedeutung der chirurgischen Intervention speziell beim Vorliegen porenzephaler Zysten.

Das Ansprechen auf eine Therapie hängt in erheblichem Maße von der zugrundeliegenden Ätiologie ab (COMMISSION 1993; WOLFF et al. 1996), wie auch SCHLUMBERGER und DULAC (1994) für die verschiedenen symptomatischen Ätiologien feststellten. Ausser wenigen kleinen Studien zu den therapeutischen Effekten von ACTH bei Patienten mit tuberöser Sklerose hat bisher jedoch keine Studie die Effekte der Steroidbehandlung bei spezifischen Ätiologien untersucht (SCHLUMBERGER und DULAC 1994).

Die vorliegende Studie soll daher speziell die Abhängigkeit effektiver Therapieverfahren von der zugrundeliegenden Ätiologie aufzeigen.



### **10.2.11 Bewertung des psychomotorischen Entwicklungsstatus**

Die psychomotorische Entwicklung ist bei 6,2% der Patienten normal, bei über 76% beibend retardiert, für mehr als 10% zeigt sich eine Besserung des Entwicklungsstatus unter der Therapie. In 10,1 % der Fälle war die psychomotorische Entwicklung unbekannt.

Eine Normalentwicklung nach mehreren Jahren Kontrolle wurde in der Literatur mit einer Häufigkeit von 5 bis 28 % angegeben (JEAVONS und BOWER 1973; GLAZE et al. 1988).

Die Studie zeigt, dass in weniger als einem Fünftel der Fälle (17,6%) objektivierte Tests zur Beurteilung der psychomotorischen Entwicklung herangezogen werden.

Vermutliche Gründe dafür sind zum einen die Schwierigkeit der Beurteilung des psychomotorischen Status bei schwerster mentaler Retardierung, aber möglicherweise auch das generelle Fehlen eines adäquaten Entwicklungstests für die spezifische Gruppe der Patienten mit West-Syndrom.

Da aber in einigen Fällen - auch ohne Erlangung von Anfallsfreiheit oder EEG-Sanierung - eine verbesserte Entwicklung des Kindes unter bestimmten Therapieformen und bei bestimmten zugrundeliegenden Ursachen der Erkrankung einsetzt, stellt sich die Frage nach der Etablierung eines einfachen, einheitlichen, objektivierte Tests zur psychomotorischen Entwicklung, um jene Trends während der Erkrankung genauer nachvollziehen zu können.

Der prädiktive Wert der psychomotorischen Beurteilung zu Beginn der Erkrankung wurde von DONGIER et al. (1964) und JAMBAQUÉ et al. (1989) herausgestellt, während GUZZETTA et al. (1993) gar von einem wesentlichen Faktor für eine Verbesserung der klinischen Diagnose sprachen.

Besonderer Wert wurde bei verschiedenen Tests auf das Greifen von Gegenständen gelegt. Diese Fähigkeit wurde von DULAC et al.(1993) als besonders verlässlicher Index für Patienten mit West-Syndrom angesehen, da sie bei normal Entwickelten als eine der letzten in den ersten sechs Lebensmonaten erworben wird. Auch Kopfkontrolle, Sitzen, Lächeln und Augenbewegungen, sowie Sozialverhalten, motorische Fähigkeiten, Sprachentwicklung und andere Aspekte wurden dabei beurteilt (DULAC et al. 1993). Diese Parameter sind Bestandteil zahlreicher Tests,

so teilweise der in der Studie hauptsächlich verwendeten „Münchener Funktionellen Entwicklungsdiagnostik“. Dennoch waren die in der Vergangenheit eingesetzten Testverfahren sehr unterschiedlich. Verwendet wurden unter anderem die „French Gesell adaption“ (BRUNET und LEZINE, 1983), bei Kindern über fünf Jahren die Wechsler-Skalen (WECHSLER 1974,1981), für die Sprachbeurteilung die Chevré-Muller-Skala (CHEVRÉ-MULLER et al. 1981), darüber hinaus Bewertungen der Lesefähigkeit (LEFAVRAIS, 1967) sowie der Erinnerungsfähigkeit durch die „Signoret memory battery scale“ (JAMBAQUE et al., 1991; SIGNORET, 1991).

GUZZETTA et al. (1993) beurteilten die psychomotorische Entwicklung von 31 Kindern während der akuten Erkrankung und einer Kontrollgruppe unter Verwendung des Entwicklungsquotienten (DQ) nach UZGIRIS-HUNT (1975). Dieser Test wurde aufgrund seiner Verlässlichkeit bezüglich Erkennung motorischer Defizite verwendet (ROBINSON und ROSENBERG 1987), aber auch aufgrund der präzisen Beurteilung der Entwicklungsphase der sensomotorischen Intelligenz (UZGIRIS und HUNT 1975). Es gelang zu zeigen, dass bei fortlaufender kognitiver Beurteilung während des akuten Stadiums der Erkrankung die Steigerung des Entwicklungsquotienten der beste Indikator für ein gutes geistiges Outcome des Patienten war und umgekehrt (GUZZETTA et al. 1993). Auch SCHLUMBERGER und DULAC verwendeten dieses Beurteilungsverfahren in ihrer Studie von 1994. Möglicherweise ergeben sich hier neue Ansätze für eine einheitliche, sinnvolle und objektive Bewertung des psychomotorischen Status.

#### **10.2.12 Die Therapieziele Anfallsfreiheit, EEG-Sanierung und gutes psychomotorisches Outcome bei verschiedenen Ätiologien**

Während die Zahl der bleibend anfallsfrei gewordenen Patienten mit 47,2% bestimmt wird, lag sie in anderen Studien im Bereich von 47 % bis 72 % (WOLFF et al. 1996). Dabei ist zu beachten, dass im Allgemeinen unter „bleibender“ eine „mindestens einjährige“ Anfallsfreiheit verstanden wurde, in der vorliegenden Studie dagegen eine Anfallsfreiheit am Ende der Dokumentation. Das Alter der Patienten am Dokumentationsende betrug 2 Monate bis 26 Jahre, im Durchschnitt 5,2 Jahre.

Gleiches gilt für die Feststellung der EEG-Sanierung am Dokumentationsende, die für 12,4% der Patienten festgestellt wird. Von JEAVONS et al. (1970) wurde bei einem Langzeit-Follow-up eine Zahl normaler EEGs bei ehemaligen BNS-Patienten von 50% gefunden.

Anhand der vorliegenden Daten über die erreichte Anfallsfreiheit bei verschiedenen Ätiologien lassen sich deutliche Unterschiede feststellen. Besonders die gute Prognose für postnatal geschädigte Kinder, wie auch die im Gegensatz dazu nur unterhalb von 40% liegende Anfallsfreiheit in der Patientengruppe mit kongenitalen Infektionen sind auffällig.

Durch Stoffwechseldefekte oder Tumor geschädigte Patienten wurden generell nicht anfallsfrei. Aufgrund der sehr unterschiedlichen Größe der untersuchten Patientengruppen sind die Ergebnisse nicht signifikant.

Eine genauere Betrachtung der postnatalen Gruppe zeigt, dass hier fast alle durch Infektion geschädigten Kinder anfallsfrei werden (4 von 5 = 80%), während die Patienten mit kongenitalem Infekt eine wesentlich schlechtere Prognose hatten (35,7% der Patienten wurden anfallsfrei). Das Schädigungsmuster kongenitaler Infekte ist um ein Vielfaches gravierender als jenes bei postnatal erworbenen Infektionen. Diese Betrachtungsweise lässt mögliche deutliche Unterschiede in den Therapieformen allerdings ausser acht. Führt man diese Betrachtung fort, so stellt sich die generelle Frage nach der Einheitlichkeit der grundlegenden Schädigung bei Kindern mit West-Syndrom: Es erscheint denkbar, dass Stoffwechseldefekte, Astrozytom und kongenitale Infektionen prinzipiell gravierendere Störungen der Hirnentwicklung und höhere Anfälligkeit gegenüber BNS-Anfällen bewirken als andere Ursachen, während postnatal – dabei speziell traumatisch – geschädigte Patienten eine überdurchschnittlich gute Aussicht auf Anfallsfreiheit haben.

Der hier aufgezeigte Trend bezüglich besserer Prognose bei postnataler Ursache und schlechterer Prognose bei Vorliegen von metabolischen Störungen, Astrozytom und kongenitalem Infekt zeigte sich auch im Hinblick auf die psychomotorische Entwicklung.

Patienten mit idiopathischer Genese der Erkrankung haben am Dokumentationsende deutlich häufiger ein saniertes EEG als Patienten anderer Ätiologien. Mehr als einmal tritt EEG-Sanierung sonst nur bei pränatal und perinatal Geschädigten auf.

### **10.2.13 Korrelation von Anfallsfreiheit, EEG-Sanierung und psychomotorischem Outcome**

Es zeigt sich, dass Anfallsfreiheit und gutes psychomotorisches Outcome signifikant korreliert sind, genauso EEG-Sanierung und gutes psychomotorisches Outcome. Dieses Ergebnis wurde von CZOCHANSKA (1994) in prospektiven Untersuchungen dahingehend unterstützt, dass Kinder mit Epilepsien im ersten Lebensjahr signifikant häufiger unter verzögerter Entwicklung litten, wenn eine aktive Epilepsie vorlag. AICARDI (1999) vertrat die These, dass kortikale Reifungsprozesse während der Entwicklung auch durch subklinische epileptische Aktivität beeinträchtigt werden, weshalb die Entwicklungsprognose entscheidend von frühzeitiger EEG-Sanierung abhängt.

### **10.2.14 Folgeepilepsien**

Folgeepilepsien betreffen 20,9% der Patienten. WOLFF et al.(1996) berichteten von insgesamt 48,08% Patienten mit Folgeepilepsien. Hier ist jedoch zu bedenken, dass nur Kinder im Alter von zwei bis zwölf Jahren einbezogen waren.

Eine sich an das West-Syndrom anschließende Grand-mal-Epilepsie, die teilweise in retrospektiv nicht genau abzugrenzender Weise mit einem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) einherging, wurde in der Studie bei 9,4% der Patienten beobachtet, während JELLINGER (1987) bei 16% der Patienten von diesem Syndrom berichtete, andere Autoren gar einen Anteil von 23,3% bis zu 42% feststellen (SOCANSKI 1999; MEENCKE und GERHARD, 1985). Es ist zu beachten, dass der zugrundeliegende Beobachtungszeitraum der vorliegenden Studie nicht einheitlich ist, und sich speziell Spätmanifestationen des LGS möglicherweise nicht in den Ergebnissen niederschlagen.

Die Verteilung der verschiedenen Epilepsieformen wird bei CAVAZZUTI et al. (1984) mit den folgenden Anteilen angegeben : Die Folgeepilepsien waren in 52% der Fälle an ein LGS gebunden, in 46% waren es Partialanfälle, in 2% Grand-Mal-Epilepsien. Dagegen weisen vorliegende Untersuchungen Anteile von 20,3% für

Partial- und 45,3% allgemein für Grand-mal-Anfälle (einschließlich LGS) auf. Die Studie von WOLFF et al. (1996) zeigte einen Anteil an Folgeepilepsien von 20% in Verbindung mit einem LGS, von 40% Partialanfällen und von 28% symptomatischen generalisierten Epilepsien (unter anderem Grand-mal-Anfälle). Hier sei allerdings auf das unterschiedliche Studiendesign verwiesen.

Durch die vorliegende Studie kann überdies verdeutlicht werden, dass Grand-mal-Anfälle sowie fokale Epilepsieformen vornehmlich in der symptomatischen Patientengruppe auftreten. Die idiopathische Patientengruppe zeigt vermehrt „andere“, teils gemischte, teils unklassifizierbare Folgeepilepsien. Der relativ mildere Verlauf der Erkrankung bei idiopathischer Genese tritt ausser im Hinblick auf die erreichbare Anfallsfreiheit also auch an diesem Punkt in Erscheinung.

### **10.2.15 Bildgebende Verfahren**

Zu bedenken ist bei der in dieser Studie gewählten Darstellung, dass die Verfahren lediglich den Diagnosejahren der betroffenen Patienten zugeordnet werden. Zudem muss bedacht werden, dass die modernen bildgebenden Verfahren in Münster erst ab folgenden Zeitpunkten verfügbar waren : Computertomographie (CT) seit 1970,

Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) seit 1984, Magnetresonanztomographie (MRT) seit 1980 und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ab 1993. Teilweise wurden Aufnahmen ausserhalb der Unikliniken angefertigt.

Die verwendeten Verfahren der Pneumenzephalographie (PEG) und der Röntgen-Schädelaufnahmen finden bei nach 1989 diagnostizierten Fällen keine Anwendung mehr. Die erhöhte Komplikationsrate von PEG-Untersuchungen und die relative Ungenauigkeit von Röntgenaufnahmen hinsichtlich neurologischer Fragestellungen dürften für diese Entwicklung verantwortlich sein.

Dagegen nimmt die Häufigkeit von CT-Aufnahmen bis in die Diagnosejahre 1980-84 konstant zu, wo sie mit mehr als 75 Untersuchungen für den genannten Zeitraum das mit Abstand meistverwendete Diagnostikum sind. In den letzten Diagnosejahren (1995-98) wird sie von der Sonographie im Hinblick auf die Zahl der Anwendungen

überholt, die nicht zuletzt durch verbesserte Technik auch im neuropädiatrischen Bereich zur Routineuntersuchung geworden sein dürfte.

Während Magnet-Resonanz-Tomographie-(MRT-)Untersuchungen für die Diagnosejahre 1980-84 erstmals durchgeführt werden, ist es im Zeitraum 1995-98 das meistverwendete Verfahren. Die Bedeutung des MRT liegt laut STAUDT et al. (1994) vor allem in der Möglichkeit der altersstandardisierten Beurteilung der Myelinisierung, wofür er mit einer vorhergehenden Studie die Grundlage schaffte (STAUDT et al., 1993).

Erst seit 1990-94, und dabei in Häufigkeiten von unter zehn Untersuchungen pro Fünf-Jahres-Zeitraum, wurden die nuklearmedizinischen Untersuchungen der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und der Single-Photon-Emission-Computertomographie (SPECT) durchgeführt. Zur Verfügung standen die genannten Verfahren in Münster seit 1984 (SPECT) beziehungsweise 1993 (PET).

CHUGANI et al.(1990) gelang es zu zeigen, dass bei Patienten mit therapieresistentem West-Syndrom die durch PET-Untersuchung gefundenen Areale später resizierter Cortices mit den gefundenen neuropathologischen Befunden übereinstimmten, während gleichzeitig die CT- und MRT- Befunde normal zu sein schienen. Laut WATANABE (1997) war die PET-Untersuchung bei der Differentialdiagnose in Fällen mit bisher unklarer Ursache hilfreich. Auch zur Prognose des psychomotorischen Outcomes konnte die PET-Untersuchung erfolgreich eingesetzt werden, wobei WATANABE (1997) darauf hinwies, dass unter diesem Gesichtspunkt nicht am Therapiebeginn erfolgende Untersuchungen, sondern erst solche im zehnten Monat oder drei bis vier Monate nach Therapiebeginn hilfreich waren. In der vorliegenden Studie sind 66% der mittels PET untersuchten Patienten älter als 6 Monate, seit 1997 auch 7-12 Monate alt.

Die bedeutende Rolle der SPECT-Untersuchung bezüglich der Prognose einer Persistenz generalisierter Epilepsien und bezüglich korrespondierender Bereiche von Hypoperfusion und Foci von Partialepilepsien wurde von CHUGANI et al. (1990), DULAC et al. (1987) und CHIRON et al.(1993) unterstrichen. CHUGANI (1990) konnte im Speziellen die Überlegenheit der SPECT- gegenüber der MRT-Untersuchung hinsichtlich der Entdeckung fokaler kortikaler Dysgenesien am Beginn der Erkrankung nachweisen. Hinsichtlich der prognostischen Bedeutung von

SPECT-Untersuchungen bezüglich des psychomotorischen Outcomes der Patienten berichteten HAGINOJA et al. (2000) im Rahmen einer statistischen Untersuchung davon, dass die gefundenen Bereiche kortikaler Dysfunktionen nicht mit dem Outcome korrelierten. Im Rahmen der vorliegenden Studie kann gezeigt werden, dass kein Patient mit pathologischem SPECT-Befund Normalentwickler ist, wohingegen 2 Patienten trotz vorliegender Normalbefunde eine psychomotorische Retardierung zeigen. Der hier aufgezeigte Zusammenhang sollte näher untersucht werden.

Zusammenfassend erscheint der Einsatz von PET- und SPECT- Untersuchungen im Verhältnis zu ihrer Bedeutung sehr zurückhaltend zu sein. SPECT-Untersuchungen werden bei Kindern mit den Diagnosejahren 1985-89 nur einmal durchgeführt, obwohl die Technik zur Verfügung steht. MRT-Untersuchungen werden vor allem im Alter von zwölf und mehr Lebensmonaten durchgeführt, stehen allerdings auch erst ab 1984 zur Verfügung. Ihr früherer Einsatz im Rahmen der Erkennung von Myelinisierungsverzögerungen ist zu diskutieren. Die Häufung von CT-Untersuchungen im siebten bis zwölften Lebensmonat dürfte Hinweis auf deren Bedeutung im Rahmen der Differentialdiagnose frühkindlicher Hirnschäden sein, da in oder kurz vor dieser Zeit die meisten Diagnosen des West-Syndroms gestellt werden. Hier gilt es sicherlich zu bedenken, dass PET-Untersuchungen , wie oben erwähnt, den CT-Aufnahmen in manchen Fällen überlegen sind.

### 10.3 Idiopathische Patientengruppe

Trotz unterschiedlicher Definitionen soll versucht werden, eine gewisse Vergleichbarkeit der gefundenen Ergebnisse mit denen vorheriger Studien zu finden.

Mehrere Autoren beschrieben die gute Prognose idiopathischer Patienten bezüglich Anfallsituation und psychomotorischem Outcome (AICARDI 1986; DULAC 1994; VIGEVANO 1993). Diese Tendenz kann in der vorliegenden Studie mit differierender Definition des Begriffes „idiopathisch“ für die Anfallsituation bestätigt werden. Die Zahl bleibend retardierter Patienten unterscheidet sich allerdings nicht signifikant von derjenigen in der symptomatischen Patientengruppe. Auf der anderen Seite besuchen deutlich mehr Kinder in der idiopathischen Patientengruppe eine normale Grundschule, weniger eine Sonderschule oder speziell eine Schule für geistig Behinderte. Leider sind diese Angaben aber insgesamt spärlich (56 Angaben) und daher mit Vorsicht zu interpretieren.

Die Mortalitätsrate und die Anzahl an schwerwiegenden Komplikationen in Pränatal- und Säuglingsperiode sind in dieser Patientengruppe signifikant geringer als in der symptomatischen. Eine EEG-Sanierung tritt allerdings vermehrt in der symptomatischen Patientengruppe auf.

Die Zahl dokumentierter familiärer Epilepsien ist in der idiopathischen Gruppe mit zwölf Fällen quasi ebenso hoch wie in der symptomatischen Gruppe mit 13 Fällen, während VIGEVANO et al. (1993) von einer signifikant höheren Zahl von Fällen bei kryptogenen Patienten berichteten.

Seitens behandelnder Ärzte sollte gemäß vorliegenden Ergebnissen bedacht werden, dass ein gegenüber symptomatischen Patienten verdoppelter Anteil an Erstsymptomen die psychomotorische Retardierung betrifft.

Die effektive Anfallskontrolle wurde von YAMAMOTO et al. (1985) besonders für die idiopathische Patientengruppe als bedeutender Faktor im Rahmen einer günstigen Prognose der psychomotorischen Entwicklung angesehen, was durch die Studie insofern bestätigt werden kann, als 10 von 11 Normalentwicklern anfallsfrei sind.

Die am häufigsten direkt zur Anfallsfreiheit führenden Therapien beinhalten das synthetische Hormon ACTH - zumeist in Monotherapie oder mit Phenobarbital. Auch Kombinationen mit Valproat sind erfolgreich. Das Therapieziel EEG-



Sanierung wird durch ACTH in Verbindung mit Phenobarbital am häufigsten erreicht, während hier auch Nitrazepam in Kombination mit Millicorten oder Primidon eine entscheidende Bedeutung zukommt.

Die wichtige Rolle von Nitrazepam und Clonazepam im Rahmen der Verbesserung der psychomotorischen Entwicklung kann gezeigt werden.

In der Literatur wurde von gutem Ansprechen auf eine Steroidtherapie berichtet, wobei Patienten mit idiopathischer Ätiologie außerdem auch Spontanremissionen zeigten (BACHMAN 1981). Ersteres kann in der vorliegenden Studie bestätigt werden. Die hohe Nebenwirkungsrate der ACTH-Therapie stellt hier allerdings einen limitierenden Faktor für die Anwendung dar.

DULAC (1992) unterstrich die Häufigkeit positiver Verläufe bei Verwendung von Vitamin B6 und Valproat in der idiopathischen Patientengruppe. Der gute Therapieerfolg von Valproat in diversen Kombinationen in dieser Patientengruppe kann in der vorliegenden Studie gezeigt werden. Ausserdem kann aufgezeigt werden, dass Clonazepam und Valproat maßgeblich an der Aufrechterhaltung der erreichten Anfallsfreiheit nach ACTH-Therapie beteiligt sind, während es nach Verwendung anderer Wirkstoffe eher Primidon und Nitrazepam sind, die abschließend eingesetzt werden.

Das Ansprechen auf eine Vigabatrin-Therapie war laut GRANSTRÖM et al. (1999) ausser bei Patienten mit Tuberöser Sklerose vor allem in der kryptogenen Patientengruppe gut. Leider ist die Anwendungshäufigkeit dieses Wirkstoffes in der idiopathischen gegenüber der symptomatischen signifikant erniedrigt, und der Wirkstoff führt in nur einem Fall zusammen mit Vitamin B6 zur Anfallsfreiheit.

Folgeepilepsien traten in einer Studie von DULAC et al. (1993) in 15 von 45 kryptogenen Fällen auf (33,3 %); es waren vor allem Partialanfälle in sieben und generalisierte Epilepsien in drei Fällen. Im vorliegenden Fall waren 19,6% der Patienten von Folgeepilepsien betroffen.

Die ebenfalls hohe Zahl an fokalen Epilepsien in der vorliegenden Studie (27,3% der Folgeepilepsien) unterstützt – zusammen mit der Erkenntnis, dass vielfach irreguläre Befunde im Rahmen der Bildgebung dokumentiert wurden – die von DULAC et al. (1993) aufgestellte Hypothese, dass in dieser Patientengruppe einzelne oder multiple

minimale fokale Läsionen der Entstehung fokaler Entladungen zugrunde liegen könnten.

Die bildgebenden Verfahren werden bei Patienten mit idiopathischer Ätiologie in vergleichbarer Weise angewendet wie in der symptomatischen Patientengruppe. Die folgenden Ausführungen sollen die Bedeutung gerade der modernen Verfahren SPECT, MRT und PET für Differentialdiagnose und Prognose nochmals untermauern.

Laut JAMBAQUÉ et al.(1993) könnten durch SPECT erkannte Perfusionsdefizite zusammen mit visuellen Aufmerksamkeitsstörungen in der kryptogenen Patientengruppe für ein schlechtes psychomotorisches Outcome von prognostischer Bedeutung sein.

Der MRT-Untersuchung kam für SCHROPP et al.(1994) eine differentialdiagnostische Bedeutung insofern zu, als dass Myelinisierungsverzögerungen in der idiopathischen Patientengruppe einen Monat nach Anfallsbeginn nur moderat waren, bei anderer Ätiologie dagegen schon in diesem Zeitraum deutlich hervortraten.

Mittels PET-Untersuchungen war in einer Studie von CHUGANI und CONTI (1996) ein Anstieg symptomatischer Fälle von vormals 30% auf 96% möglich, was die differentialdiagnostische Potenz dieses bildgebenden Verfahrens unterstrich.

Während in der Literatur verschiedene mögliche Ursachen in der als „idiopathisch“ bezeichneten Patientengruppe für das Anfallsleiden verantwortlich gemacht wurden, konnte das idiopathische West-Syndrom in seltenen Fällen mit einem x-chromosomalen Erbgang in Verbindung gebracht werden (FEINBERG und LEAHY 1977; CLAES et al.1997). Die zugrundeliegende Mutation konnte von BRUYERE (1999) näher lokalisiert werden. Es wurde vermutet, dass die gewonnenen Erkenntnisse neben der Möglichkeit einer pränatalen und präsymptomatischen Diagnostik auch eine Option zur näheren Erklärung eines überwiegenden Anteils an Jungen in dieser Patientengruppe bieten könnten. Hier ergeben sich auch Ansatzpunkte für eine nähere Untersuchung genetischer Abweichungen im Rahmen der Aufbereitung von Ergebnissen des „Human Genome Project“.

Eine Zwillingsstudie (REITER 2000) konnte die These der Existenz eines familiären idiopathischen West-Syndroms untermauern, wies jedoch bezüglich

unterschiedlicher Krankheitsentwicklung auf die Notwendigkeit von Langzeitbeobachtungen hin.

In der vorliegenden Studie befinden sich in der idiopathischen Patientengruppe zwei Personen mit älteren Geschwistern, die am West-Syndrom erkrankt waren.

#### 10.4 Patientengruppe mit postnataler Ätiologie

LACY und PENRY (1976) fanden in der Literatur Anteile postnatal geschädigter Patienten von 15 bis 67% im Gesamtkollektiv der BNS-Patienten. Die vorliegende Studie kann die postnatale Genese der Erkrankung für 5,9 % der Patienten (n = 18) nachweisen.

Die postnatale Schädigung wird durchgehend vom ersten bis neunten Entwicklungsmonat beobachtet. Infektionen treten jedoch nach dem Diagnosejahr 1982 nicht mehr auf. Der Grund dafür dürfte in besserer Prävention von Infektionskrankheiten zu suchen sein.

Die Komplikationen, die prä-, peri-, und postnatal berichtet werden, sowie die Beeinträchtigungen in der Säuglingsperiode, lassen daran denken, dass eine Reihe prädisponierender Faktoren eine wichtige Rolle bei der Genese postnataler Schädigungsmuster spielen könnte. In jedem Fall dürften die dargestellten Komplikationen in erheblichem Maß die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigt haben und sollten deshalb bei der Beurteilung des Patientenstatus stets mitbedacht werden.

Von fünf postnatal geschädigten Patienten wurden in einer Studie von SCHLUMBERGER und DULAC (1994) vier unter ACTH anfallsfrei. In einer Studie von RIIKONEN (1982) wurde ein Responderanteil von 60% bei Behandlung mit ACTH festgestellt. Schwere disseminierte CMV-Infektionen infolge Immunsuppression limitierten jedoch im weiteren Verlauf die Anwendung in zwei Fällen. DULAC (1992) riet zur Vermeidung dieses Therapeutikums in dieser Patientengruppe. In der vorliegenden Studie kann die erhöhte Therapieresistenz und die Schwere von ACTH-Nebenwirkungen in der Untergruppe mit hypoxisch-ischämischer Ätiologie aufgezeigt werden. In anderen Untergruppen mit postnataler Schädigung kann der Erfolg der ACTH-Therapie bestätigt werden.

Die insgesamt seltener verwendeten Therapeutika Valproat, Phenytoin und Vitamin B6 erscheinen eher ungeeignet für die Therapie in dieser Patientengruppe, wogegen Nitrazepam und ACTH erfolgreicher eingesetzt werden. Neben der Begleitmedikation durch Phenobarbital wurde Clonazepam in mehr als einem Fall erfolgreich eingesetzt.

Neben der Tatsache, dass möglicherweise eine – nachgewiesene – andersartige Vormedikation für diesen unterschiedlichen Therapieerfolg verantwortlich ist, zeigt die Studie, dass deutliche Unterschiede im Responderanteil bei verschiedener Ursache der postnatalen Schädigung zu erkennen sind. Während traumatisch Geschädigte am besten therapierbar sind, nimmt der Anteil Anfallsfreier über die Gruppe Infektionsgeschädigter bis hin zu den Hypoxiegeschädigten ab. Die letztgenannte Patientengruppe zeigt womöglich eine eher Therapieresistenz bedingende spezifische Genese der Erkrankung, was sich auch in der Schwere der Folgeepilepsien niederschlägt. In nachfolgenden Studien sollte dieser Zusammenhang näher untersucht werden, da im vorliegenden Fall gerade diese Patientengruppe von besonders schweren Nebenwirkungen bei erfolgloser Therapie betroffen ist. Schließlich sollte der prognostische Wert eines Vorliegens von nicht normwertigen Befunden im Rahmen bildgebender Untersuchungen genauer beleuchtet werden; keiner der Patienten mit hypoxisch-ischämisch bedingtem West-Syndrom weist im vorliegenden Fall eine unauffällige Bildgebung auf.

### 10.5. Patientengruppe mit ursächlichen Stoffwechseldefekten

Als häufigste Form der epileptogenen Stoffwechselstörung wurde in einem Review von LACY und PENRY (1976) die Phenylketonurie gefunden. Die genannten Autoren fanden darüber hinaus Hinweise auf eine Verbesserung der Anfallssituation durch phenylalaninarme Diät, die durch die vorliegende Studie ebenfalls beobachtet wird. Patienten mit Hypo- $\beta$ -Lipoproteinämie als ätiologischem Faktor konnten in der Literatur nicht ausgemacht werden.

Der Tod von zwei der vier Patienten während der BNS-Erkrankung und die in  $\frac{3}{4}$  der Fälle beobachtete Therapieresistenz sowie schwere Nebenwirkungen unter der Therapie kennzeichnen diese Patientengruppe mit durchweg schlechter Prognose.

Eine ACTH-Kur und die Kombinationstherapie aus Nitrazepam, Primidon und Diazepam zeigen jedoch bei den Patienten mit Phenylketonurie zumindest zeitweilig Erfolg. Morphologische Korrelate der Anfallssituation können möglicherweise, durch bildgebende Verfahren aufgedeckt, Hinweise auf die genauen Zusammenhänge der Epileptogenese bei dieser Erkrankungsursache geben.

## 10.6 Patientengruppe mit ursächlichen Chromosomenanomalien

Die auf genetischen Ursachen basierenden Erkrankungen Phenylketonurie und Neurofibromatose Typ I werden gemäß DULAC (1992) anderen Ursachenkomplexen zugeordnet, so dass die hier dargestellte Patientengruppe mit Chromosomenanomalien die Krankheitsbilder des Morbus DOWN, der Incontinentia pigmenti, der Mutation 10q sowie der Agyrie/Pachygyrie umfasst. Die Ursachen sind dabei Trisomie 21 (M.DOWN), Mutation im großen Arm des Chromosoms 10 (Mutation 10q), Mutation im kleinen Arm des Chromosoms 17 (Agyrie/Pachygyrie) sowie eine X-chromosomale Mutation mit dominantem Erbgang (Incontinentia pigmenti).

Bereits WATANABE (1998) berichtete, dass Morbus DOWN die häufigste Chromosomenanomalie unter Patienten mit West-Syndrom war, während umgekehrt 3 Prozent aller Kinder mit Down-Syndrom unter BNS-Anfällen litten.

Krampfanfälle traten laut SILVA et al.(1996) bei diesen Patienten erst später in Erscheinung als in der idiopathischen Patientengruppe; auch in vorliegender Studie wird ein später Beginn im zehnten und zwölften Lebensmonat beobachtet. Die genannten Autoren zogen daraus die Konsequenz, dass Eltern von Kindern mit DOWN-Syndrom ab Mitte des ersten Lebensjahres zur Vermeidung unnötigen Aufschubs von Diagnose und Therapie mit dem Auftreten von BNS-Anfällen rechnen sollten.

Die Bedeutung der MRT-Untersuchung zur Auffindung grundlegender Läsionen kann für die Patienten ohne DOWN-Syndrom gezeigt werden.

Zur Anfallsfreiheit führen ACTH oder Valproat, während erstgenannter Wirkstoff auch zur EEG-Sanierung führt. Beides kann nicht erreicht werden bei Patienten mit Agyrie/Pachygyrie und Incontinentia pigmenti. Die in den letztgenannten Fällen

vorliegenden schwerwiegenden Läsionen könnten möglicherweise den Ansatz zum Verständnis der Pathomechanismen mit Aussicht auf bessere Therapierbarkeit von Patienten mit diesen schweren Krankheitsbildern liefern.

Wie STAFSTROM et al. (1991) und GUERRINI et al. (1989) zeigten, war die - auch in der vorliegenden Studie zu sehende - Entwicklung eines Lennox-Gastaut-Syndroms unter M. DOWN nach der BNS-Erkrankung eine sehr seltene Beobachtung (bei zwei von über 60 Patienten). Hinsichtlich der möglicherweise generell genetischen Grundlage des West-Syndroms sei auf den Abschnitt „10.3 Idiopathische Patientengruppe“ der Diskussion verwiesen.

## 10.7 Fallbesprechung eines Patienten mit Astrozytom

MIMAKI et al. beschrieben 1983 das Vorliegen eines Temporallappen-Astrozytoms bei einem Patienten mit BNS-Anfällen. Dabei trat nach chirurgischer Entfernung eine Normalisierung des zuvor durch modifizierte Hypsarrhythmie charakterisierten EEG ein und der Patient wurde anfallsfrei. Vergleichbares tritt im vorliegenden Fall mit fronto-parieto-temporalem Astrozytom nicht ein.

Hinsichtlich der Diagnostik betonten CHUGANI et al. (1993), dass bei einigen Patienten vor der Resektion die Darstellung durch PET-Untersuchung das einzige bildgebende Verfahren zur Identifikation des epileptogenen Kortexareals war. Zudem traten – wie im vorliegenden Fall – mit der Lokalisation korrespondierende EEG-Befunde auf.

Im vorliegenden Fall wird durch SPECT-Untersuchungen der Verdacht auf einen Tumor erhoben. In einer MRT-Untersuchung ist dagegen ein Tumor nicht sicher von einem entzündlichen Prozess zu unterscheiden. VAN BOGAERT (1993) berichtete davon, dass in einem Fall bei deutlichen Zeichen der Dysplasie im MRT ein Tumor nicht sicher diagnostizierbar war.

Die verwendete medikamentöse Therapie mit ACTH und Valproat bringt anfangs Erfolg, der jedoch nicht von bleibender Dauer ist. Auch die Kombinationstherapie mit Phenytoin, Primidon und Vigabatrin ist nicht effektiv.

Dieser Fall einer zunächst erfolgreich verbesserten Anfallssituation durch neurochirurgische Intervention verweist auf den Erfolg dieses Therapieansatzes bei

Vorliegen einer sichtbaren Läsion und Therapieresistenz gegenüber der medikamentösen Therapie, wie er auch für das Vorliegen porenzephaler Zysten von PALM et al. (1988) gezeigt werden konnte.

Wie CHUGANI et al (1993) zeigten, und wie auch der vorliegende Fall unterstreicht, folgt auf die Resektion der Hirnareale nicht unbedingt ein sofortiges bleibendes Sistieren der Anfälle. Der hier beschriebene Patient ist aber heute nach nochmaligem operativem Eingriff anfallsfrei.

## 10.8 Patienten mit mehreren ätiologischen Faktoren

Obschon in einem Fall keine Anfälle aktenkundig waren, galt für alle Patienten mit mehr als einer definierbaren Ursache des West-Syndroms, dass doppelte Schädigung offensichtlich nur eine sehr schlechte Prognose zuließ, und zwar sowohl im Hinblick auf das psychomotorische Outcome und die Anfallssituation als auch auf die Schwere der Nebenwirkungen unter der Therapie.

## Literaturliste

Aicardi J. (1986) *Epilepsy in children*. New York: Raven Press, pp. 147-156

Aicardi J. (1999) *Epilepsy: The hidden part of the iceberg*. *Eur J Paediatr Neurol* 3: 197-200

Aicardi J., Sabril IS, Mumford, JP., Dumas, C. und Wood, S. (1996) *Vigabatrin as initial therapy for IS: A european retrospective survey*, *Epilepsia* 37(7): 638-642

Appleton RE. (1993) *The role of vigabatrin in the management of infantile epileptic syndromes*. *Neurology* 43 (Suppl.5): S21-S23

Appleton RE. (1996) *Double-blind comparison of vigabatrin vs placebo in newly diagnosed and previously untreated infantile spasms*. *Epilepsia* 37 (Suppl.5): A125.

Appleton RE, Monteil-Viecca F. (1992) *Vigabatrin in infantile spasms. Why add-on?* *Lancet* 341: 962

Ariizumi M, Baba K, Hibio S. et al. (1987) *Immunglobuline therapy in the West syndrome* *Brain Dev* 9: 422-423

Bachman DS. (1981) *Spontaneous remission of infantile spasms with hypsarrythmia* *Arch Neurol* 38: 785

Baram TZ, Mitchell WG, Tournay A, Snead OC, Hanson RA, Horton EJ. (1996) *High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: A prospective, randomized, blinded study* *Pediatrics*; 97: 375-79

Bellman MH, Ross EM, Miller DL. (1983) *Infantile spasms and pertussis immunisation* *Lancet* i: 1031-1034



Bobele GB, Bodensteiner JB (1990) Infantile spasms *Neurol Clin* 8:633-645

Brunet O, Lezine I.(1983) *Le développement psychologique de la première enfance.*  
Paris: EAP

Cavazzuti GB, Ferrari P, Lalla M. (1984) Follow-up study of 482 cases with convulsive disorders in the first year of life *Dev Med Child Neurol* 26: 425-437

Chamberlain MC. (1996) Nitrazepam for refractory infantile spasms and the Lenox-Gastaut syndrome. *J Child Neurol* 11:31-34

Chevrie-Muller C. Simon AM, Decante P. (1981) *Epreuves pour l'examen du langage.* Paris: CPA

Chiron C, Dulac O, Beaumont D et al. (1991) Therapeutic trial of vigabatrin in refractory infantile spasms *J Child Neurol* 6 (Suppl.2): S52-S59

Chiron C, Dulac O, Bulteau C et al. (1993) Study on regional cerebral blood flow in West syndrome. *Epilepsia* 34: 707-715

Chugani HT, Shields WD, Shewmon DA, Olson DM. (1990) Infantile spasms I: PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment *Ann Neurol* 27: 406-413

Chugani HAT, Shewmon DA, Sankar R. et al. (1992) Infantile spasms: II: Lenticular nuclei and brainstem activation on positron emission tomography *Ann Neurol* 31: 212-219

Chugani HT, Shewmon DA, Shields DW, Sankar R, Comair Y, Vinter HV, Peacock WJ. (1993) Surgery for intractable Infantile spasms: Neuroimaging Perspectives *Epilepsia* 34 (4): 764-771

Chugani HT, Conti JR. (1994) Etiologic classification of infantile spasms in 140 cases: Role of Positron Emission Tomography J Child Neurol 9(Suppl. 1): S82-S88

Chugani HT, Conti JR. (1996) Etiologic classification of infantile spasms in 140 cases: role of PET J Child Neurol 11:44-48

Claes S, Devriendt K, Lagae L, Ceulemans B, Dom L, Casaer P, Raeymaekers P, Cassiman JJ, Fryns JP. (1997) The X-linked Infantile Spasms syndrome (MIM 308350) maps to Xp11.4-Xpter in two pedigrees Ann Neurol 42:360-364

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1985) Proposal for Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes Epilepsia 26: 268-278

Commission on Classification and Termination of the International League Against Epilepsy (1989) Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes Epilepsia 30: 389-399

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1992) Workshop on infantile spasms Epilepsia 3:195

Cowan LD, Hudson LS. (1991) The epidemiology and natural history of infantile spasms J Child Neurol 6: 355-64

Cowan, L., Bodensteiner J., Lewiton A. et al. (1989) Prevalence of the epilepsies in children and adolescents Epilepsia 30: 94-106

Cusmai R, Ricci S, Pinard JM, Plouin P, Fariello G, Dulac O. (1993) West syndrome due to perinatal insults Epilepsia 34(4): 738-42

Czochanska J, Langner-Tyszka B, Losiowski Z, Schmidt-Sidor B. (1994) Children who develop epilepsy in the first year of life: a prospective study *Dev Med Child Neurol* 36: 344-350

Diebler L, Dulac O. (1987) *Pediatric neurology and neuroradiology* Berlin, Springer-Verlag

Dongier S, Charles C, Chabert F. (1964) Sémiologie psychiatrique et psychométrique In: Gastaut H. et al. (eds), *L' encéphalopathie myoclonique infantile avec hypsarrythmie (Syndrome de West)*. Paris: Masson

Doose H. (1988) *Epilepsien im Kindes- und Jugendalter*, 10. Auflage, Desitin, Hamburg

Doose H. (1991) Standardtherapien der Epilepsien im Kindes- und Jugendalter. Sonderdruck *Epilepsie-Blätter* 4 (1991). Desitin Informations-Service Epilpsien, S. 20

Dorlöchter L, Radke M, Müller M (Hrsg.) (1998) *Pädiatrie auf den Punkt gebracht*, De Gruyter, Berlin, New York

Dreifuss F, Farewell J, Holmes G et al. (1986) Infantile spasms. Comparative trial of nitrazepam and corticotropine *Arch Neurol* 43: 1107-1110

Dreifuss F, Santilli N. (1986) Valproic acid hepatic facilities: analysis of US cases. *Neurology* 36 (Suppl 1): 175

Dulac O, Chiron C, Luna D, et al. (1991) Vigabatrin in childhood epilepsy. *J Child Neurol* 6(Suppl 2): S30-S37

Dulac O, Chugani HT, Dalla Bernardina B (1994) *Infantile spasms and West syndrome*, Saunders, London

Dulac O, Feingold J (1993) Genetic Predisposition to West Syndrome *Epilepsia* 34(4): 732-737

Dulac O, Plouin P, Jambaqué I, Motte J (1986) Spasmes infantiles épileptiques bénins *Rev EEG Neurophysiol Clin* 16:371-2

Dulac O, Plouin P, Jambaqué I (1993) Predicting favorable outcome in idiopathic West syndrome. *Epilepsia* 34: 747,756

Dulac O, Raynaud C, Chiron C et al. (1987) Etude du débit sanguin cérébral dans le syndrome de West idiopathique: Corrélations avec les données électroencéphalographiques. *Rev EEG Neurophysiol Clin* 17: 169-182

Dyken PR, DuRant RI, minden DB, King DW (1985) Short term effects of valproate on infantile spasms *Ped Neurol* 1,34-37

Eke T, Talbot JF, Lawden MC (1997) Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. *BMJ* 3: 14: 180-181

Farrell MA (1986) Benzodiazepines in the treatment of children with epilepsy *Epilepsia* 27 (Suppl.1): S45-S51

Feinberg AP, Leahy WR (1977) Infantile spasms: Case report of sex-linked inheritance *Dev Med Child Neurol* 19: 524-526

Fejerman N (1994) Resultados del tratamiento de 114 casos de epilepsia en flexión generalizada In: *Agravio Encefálico del Recién Nacido*, Montevideo: Delta, 24-29  
In: Dulac O, Chugani HT, Dalla Bernardina B. *Infantile spasms and West syndrome*, Saunders, London

Féré C. (1883) Le tic de salaam, les salutations névropathiques. *Le progrès médical* 11: 970-971

Fleiszar KA, Daniel WL, Imrey PB. (1977) Genetic study of infantile spasms with hypsarrhythmia *Epilepsia* 18:55-62

French JA. (1999) Vigabatrin *Epilepsia* 40(Suppl.5): S11-16

Fukushima K, Inoue Y, Fujiwara T, Yagi K (1998) Long-term course of West syndrome associated with tuberous sclerosis *Epilepsia* 39(Suppl.5): 50-54

Gibbs FA, Gibbs EL (1952) *Atlas of Electroencephalopathy: Epilepsy, Vol.II* Cambridge, Maas: Addison-Wesley, S.2

Glaze DG; Hrachovy RA, Frost JD, Kellaway P, Zion TE (1988) Prospective study of outcome of infants with infantile spasms treated during controlled studies of ACTH and prednisone *J Pediatr* 112: 389-396

Granström, ML., Gaily E., Liukkonen E (1999) Treatment of IS : Results of a population-based study with vigabatrin as the first drug for spasms *Epilepsia* 40(7): 950-957

Grant SM, Heel RC (1991) Vigabatrin *Drugs* 41(6): 889-926

Guerrini R, Battaglia A, Stagi P et al. (1989) Caratteristiche elettrocliniche dell'epilessia nella sindrome di Down *Boll Lega It Epil* 66/67: 317-19 In: Dulac O, Chugani HT, Dalla Bernardina B. (1994) *Infantile spasms and West syndrome*, Saunders, London

Guzzetta G, Cristafulli A, Crino MI (1993) Cognitive assessment in infants with West syndrome: how useful is it for diagnosis and prognosis? *Dev Med Child Neurol* 35: 379-387

Haginoya K, Kon K, Yokoyama K et al.(2000) The perfusion defect seen with SPECT in West syndrome is not correlated with seizure prognosis or developmental outcome *Brain Dev* 22: 16-23

Hancock E, Osborne JP. (1999) Vigabatrin in the treatment of Infantile Spasms in Tuberous sclerosis: Literature Review *J Chil Neurol* 14: 71-74.

Harding GFA. (1998) Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. Benefit / risk must be calculated for individual patients *BMJ* 316: 232-3

Howitz P, Platz P (1978) IS and HLA antigens *Arch Dis Child* 53 : 680-682

Hrachovy RA, Frost JD, Kellaway PR, Zion TE (1983) Double-blind study of ACTH vs prednisone therapy in infantile spasms *J pediatr* 103: 641-45

Hrachovy RA, Frost JD, Glaze DG, Rose D (1991) A retrospective study of spontaneous remission and long-term outcome in patients with infantile spasms *Epilepsia* 32, 212-214

Hrachovy RA, Frost JD, Glaze DG (1994) High-dose, long-duration versus low-dose, short-duration corticotropin therapy for infantile spasms *J Pediatr* 124: 803-6

Huson SM, Harper PS, Compston DAS (1998) Von Recklinghausen Neurofibromatosis. A clinical and population study in south east Wales *Brain* 111:1355-81

Ito M. (1998) Antiepileptic drug treatment of West syndrome *Epilepsia* 39 (Suppl. 5): 38-41

Jambaqué I, Dulac O, Arthuis M. (1989) Etude neuropsychologique prospective des spasmes infantiles J Paris Pédiatr Flammarion , In: Dulac O, Chugani HT, Dalla Bernardina B (1994) Infantile spasms and West syndrome, Saunders, London

Jambaqué I, Cusmai R, Curatolo P. et al. (1991) Neuropsychological aspects of tuberous sclerosis: Relation to epilepsy and MRI findings. Dev Med Child Neurol 33,698-705.

Jambaqué I, Chiron C, Dulac O, Raynaud C, Syrota A (1993) Visual inattention in West syndrome: A neuropsychological and neurofunctional imaging study Epilepsia 34: 692-700

Jeavons PM, Bower BD (1964) Infantile spasms: a review of literature and a study of 112 cases In: Clinics in Developmental Medicine, no. 15. London: William Heinemann Medical Books, pp. 8-25, 82

Jeavons PM, Harper JR, Bower BD (1970) Long-term prognosis in infantile spasms: a follow-up report on 112 cases Develop Med Child Neurol 12: 413-412

Jeavons PM, Bower DM, Dimitrakoudi M (1973) Long-term prognosis of 150 cases of „West-syndrome“ Epilepsia 14:153-164

Jeavons PM. West syndrome. Infantile spasms. In: Roger J et al. (eds). (1985) Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence, London: John Libbey Eurotext; 42-50

Jellinger K. (1987) Neuropathological aspects of infantile spasms Brain Dev 9:349-357

Kamayama M, Ishikawa T, Tauchi A, et al. (1989) ACTH-induced seizures in an infant with West syndrome Brain Dev 11: 329-331

Koch CA, Moore JL, Krähling KH, Palm DG (1998) Fenestration of porencephalic cysts to the lateral ventricle: Experience with a new technique for treatment of seizures *Surg-Neurol* 49: 524-33

Kohyama J, Sugimoto J, Itoh M, Sakuma H, Shimohira M, Hasegawa T, Iwakawa Y (1999) REM-Sleep Components predict the response to initial treatment of IS *Epilepsia* 40(7):992-996

Koo B, Hwang P, Logan W, Hunjan A (1993) Infantile spasms: Outcome and prognosis factors of cryptogenic and symptomatic groups *Neurology* 43: 2322-2327

Kurlemann G, Deufel T, Schuierer G (1997) Pyridoxine-responsive West syndrome and gamma-aminobutyric acid *Eur J Pediatr* 155: 158-9

Lacy JR, Penry JK (1976) *Infantile Spasms*. New York: Raven press

Lefavrais P (1967) *Test de l'Arette. Test d'analyse de la lecture et de la dyslexie*. Paris: CPA

Lepercq J, Lahlou N, Timsit J, Girard J, Mouzon SH (1999) Macrosomia revisited: Ponderal index and leptin delineate subtypes of fetal overgrowth *Am J Obstet Gynecol* 181(3): 621-625

Lombroso CT (1982) A prospective study of infantile spasms: Clinical and therapeutic correlations *Epilepsia* 24, 135-158

Lombroso CT (1983) Infantile spasms. In: Browne TR, Feldman RG (eds.) *Epilepsy: diagnosis and management*. Boston: Little, Brown and Co.1983

Lombroso, CT (1983) A prospective study of IS: Clinical and therapeutical correlations *Epilepsia* 24 : 135-158



Madeja M. (1999) Neues zum Wirkungsmechanismus von Sultiam (Abstract). 25. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie; 14.-16.10.1999 Graz, Österreich

Matsumoto A, Watanabe K, Negoro T, Sugiura M, Iwase K, Hara K et al. (1981) Prognostic factors of Infantile spasms from the etiological viewpoint *Brain Dev* 3:361-364

Matsumoto A, Watanabe K, Negoro T. et al. (1981) Infantile spasms: Etiological factors, clinical aspects, and long-term prognosis in 200 cases *Eur J Pediatr* 135:239-244

Meencke HJ, Gerhard C (1985) Morphological aspects of aetiology and the course of infantile spasms (West-syndrome) *Neuropediatrics* 16:59-66

Melchior JC (1977) Infantile spasms and early immunization against whooping cough *Arch Dis Child* 52:134-137

Mimaki T, Ono J, Yabuuchi H (1983) Temporal lobe astrocytoma with infantile spasms *Ann Neurol* 14:695-696

Miyazaki M, Hashimoto T, Yoneda Y, Saijio T, Mori K, Ito M, Kuroda Y (1998) Adrenocorticotrophic hormone therapy for infantile spasms alters pyruvate metabolism in the central nervous system *Brain Dev* 20: 312-318

Miyazaki M, Hashimoto T, Tayama M, Kuroda Y (1993) Brainstem Involvement in infantile spasms: a Study employing brainstem evoked potentials and magnetic resonance imaging. *Neuropediatrics* 24: 126-130

Nolte R, Christen HJ, Doerr J (1988) Preliminary report of a multicenter study on the West syndrome *Brain Dev* 10:236-42

- Ohtahara S, Ohtsuka Y, Yamatogi Y, Oka E, Yoshinaga H, Sato M (1993) Prenatal etiologies of West syndrome *Epilepsia* 34(4):716-722
- Palm DG, Brandt M, Korinthenberg R (1988) West syndrome and Lennox-Gastaut-syndrome in children with porencephalic cysts. Long-term follow-up after neurosurgical treatment. In: Niedermeyer E, Degen R (eds), *The Lennox-Gastaut syndrome* New York: Liss; 419-426
- Pampiglione G, Moynahan EJ (1976) The tuberous sclerosis syndrome: clinical and EEG-studies in 100 children *J of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 39:666-73
- Parker GH, Helinek GL, Ghishan FK, Greene HL (1981) Recurrent pancreatitis associated with valproate acid. A case report and review of the literature. *Gastroenterology* 80; 826-828
- Pietz J, Benninger C, Schäfer H, Sontheimer D, Mittermaier G, Rating D (1993) *Epilepsia* 34(4):757-763
- Prats JM, Garaizar C, Rua MJ, Garcia-Nieto ML, Madoz P (1991) Infantile spasms treated with high doses of sodium valproate: initial response and follow-up *Dev Med Child Neurol* 33, 617-25
- Rantala H, Putkonen T (1999) Occurrence, outcome and prognostic factors of IS and LGS, *Epilepsia* 40(3):286-289
- Reiter E, Tiefenthaler M, Freilinger M, Bernert G, Seidl R, Hauser E (2000) Familial idiopathic West syndrome *J Child Neurol* 15: 249-252
- Riikonen R., Donner M (1979) Incidence and aetiology of IS from 1960 to 1976: a population study in Finland *Dev Med Child Neurol* 21: 333-343

Riikonen R (1982) A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms *Neuropediatrics* 13: 14-23

Riikonen R, Simell O (1990) Tuberos sclerosis and infantile spasms *Dev Med and Child Neurol* 32:203-209

Riikonen R (1995) Decreasing perinatal mortality unchanged infantile spasm morbidity *Dev Med and Child Neurol* 37:232-238

Riikonen R (1996) Long-term outcome of West Syndrome: A study of adults with a history of Infantile spasms *Epilepsia* 37(4):367-372

Rimmer EK, Richens A (1989) Interaction between vigabtrin and phenytoin *Br J Clin Pharmacol* 27: 27S-33S

Rintahaka PJ, Chugani HAT (1997) Clinical Role of PET in Children with Tuberos sclerosis complex *J Child Neurol* 12: 42-52

Robinson CC, Rosenberg S (1987) A strategy for assessing infants with motor impairments. In : Uzgiris IC, Hunt J, McV. (Eds.) *Infant Performance and Experience: New Findings with the Ordinal Scales*. Urbana/Chicago: University of Illinois Press. pp.311-319.

Roger J, Dravet C, Boniver C et al. (1984) L'épilepsie dans la sclérose tubéreuse de Bourneville *Boll Lega It Epil* 45:33-38

Rudolph AM et al (1982) *Pediatrics*.Appleton-Century-Crofts, Prentice Hall Inc.,London: S.158

Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS (1984) Prologed glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: implications for aging *J Neurosci* 5: 1222-1227

Schlumberger E, Dulac O (1994) A simple, effective and well-tolerated treatment regime for west-syndrome Dev Med and Child Neurol 36:863-872

Schmidt B, Wohlrab G, Boltshauser E (1994) Vigabatrin in newly diagnosed infantile spasms Neuropediatrics 24: 45

Schmidt D, Brandel U, Elgar CE, Krämer G, Siemes H, Stephani U, Aksu F, Boenigk HE, Froescher W, Kaeimer R, Kluger G, Kurlemann G, Rochel M, Schmitz B, Stephan H, Stodieck S (2000) Der derzeitige Stellenwert von Vigabatrin (Sabril) in der Epilepsiebehandlung – Ergebnis einer Konsensuskonferenz (in press) Act. Neurol.

Schropp C, Staudt M, Staudt F, Bise K, Obletter N, Breit A, Weinmann HM (1994) Delayed myelination in children with West syndrome: An MRI-study Neuropediatrics 25: 116-120

Siemes H, Spohr HL, Michael T, Nau H (1988) Therapy of infantile spasms with valproate: results of a prospective study Epilepsia 29: 553-560

Signoret JL (1991) Batterie d'efficience mnésique 144. BEM 144. Paris: Elsevier

Silva ML, Cieuta C, Guerrini P, Plouin P, Livet MO, Dulac O (1996) Early Clinical and EEG features of infantile spasms in down syndrome Epilepsia 37: 977-982

Snead OC (1996) West syndrome: individualized ACTH therapy, by Heiskala et al Brain Dev 18:466-468

Sorel L, Dusaucy-Bauloye A (1958) A propos de cas d'hypsarrythmie de Gibbs: son traitement spectaculaire par l'ACTH Acta neurol belg 58: 130-141

Stafstrom CE, Patxot OF, Gilmore HE, Wisniewski KE (1991) Seizure in children with Down syndrome: etiology, characteristics and outcome *Dev Med Child Neuro* 33: 191-200

Staudt M, Schropp C, Staudt F, Obletter N, Bise K, Breit A (1993) Myelination of the brain in MRI: a staging system *Pediatr Radio* 23: 169-176

Staudt M, Schropp C, Staudt F, Obletter N, Bise K, Weinmann H et al (1994) MR assessment of myelination - An age standardization *Pediatr Radiol* 24: 122-127

Takuma Y, Seki T (1996) Combination therapy of infantile spasms with high-dose pyridoxal phosphate and low-dose corticotropin *J Child Neurol* 11:35-40

Takuma Y (1998) ACTH therapy for infantile spasms: A combination therapy with high-dose pyridoxal phosphate and low-dose ACTH *Epilepsia* 39 (Suppl. 5): 42-45

Trajabor W, Plum P (1960) Treatment of „hypsarrythmia“ with ACTH *Acta Paediatr Scand* 49:572-82

Uzgiris-Hunt J. (1975) *Assessment in Infancy: Ordinal Scales of Psychological Development*. Urbana: University of Illinois Press

Van Bogaert P, Chiron C, Adamsbaum C et al. (1993) Value of magnetic resonance imaging in West syndrome of unknown etiology *Epilepsia* 34: 701-706

Van den Berg , BJ, Yerushalmy J (1969) Studies on convulsive disorders in young children *Pediat Res* 3: 298-304

Van Engelen, Renier WO, Weemaes CMR, Strengers PFW, Bernsen PJH, Notermans SLH (1994) High-dose intravenous immunoglobulin treatment in cryptogenic West syndrome; an add-on study *Eur J Pediatr* 153: 762-769

Vayer P, Cash CD, Maitre M (1988) Is the anticonvulsant mechanism of valproate linked to its interaction with the cerebral gamma-hydroxybutyrate system? *Trends Pharmacol Sci* 9(4):127-9

Vidal C, Jordan W, Zieglansberger W. (1986) Corticosterone reduces the excitability of hippocampal pyramidal cells in vitro *Brain Res* 383: 54-59

Vigevano F, Fusco L, Cusmai R, Claps D, Ricci S, Milani L (1993) The idiopathic form of West Syndrome *Epilepsia* 34(4):743-746

Watanabe K, Iwase K, Hara K (1973) The evolution of EEG features in infantile spasms: a prospective study *Dev Med Child Neurol* 15:584-96

Watanabe K, Matsumoto A, Maehara M (1983) Epilepsy and perinatal brain damage. *Sinkei Kenkyu no Shinpo (Tokyo)* 27: 599-609

Watanabe K, Hayakawa F (1996) Neonatal Encephalogram 6. Abnormal EEG in preterm infants, EEG features of various neonatal disorders *Rinsho Noha (Osaka)*; 38: 41-48

Watanabe K.(1998) West-syndrome - etiological and prognostic aspects *Brain dev* 20:1-8

Wechsler D (1974) Echelle d'Intelligence de Wechsler pour la période pré-scolaire et primaire (WPPSI), Paris: CPA

Wechsler D (1981) Echelle d'Intelligence de Wechsler pour les Enfants Forme Révisée, Paris: CPA

West, WJ (1841) On a peculiar form of infantile spasms *Lancet* I: 724-725

Willshire (1851) Spasmus nictitans, Eclampsia nutans oder sogenannte Nickkrampf und Salaamkonvulsion (Komplimentierkrampf) Jahrbuch für Kinderheilkunde 16: 293

Wohlrab G, Boltshauser E, Schmitt B (1998) Vigabatrin as a first-line drug in West Syndrome: Clinical and electroencephalographic outcome Neuropediatrics 29: 133-136

Wolff M, Nolte R et al. (1996) West-Syndrom: Langzeitergebnisse zu Epilepsie, kognitiver Entwicklung und Verhalten Epilepsie-Blätter 9: 11-13

Yamamoto N, Watanabe K, Negoro T, Matsumoto A et al. (1985) Aicardi's syndrome: report of 6 cases and a review of Japanese literature Brain Dev ; 7: 443-449

Zellweger H (1984) Krämpfe im Kindesalter Helvetica Pediatrica Acta (Suppl.5): 1-195

Zimmermann JF, Ishak KG (1982) Valproate induced hepatic injury: analysis of 23 fatal cases. Hepatology 2: 591-607

## **Lebenslauf**

Name: Stefan Spannhorst  
Geburtsdatum: 10.02.1976  
Eltern: Dr. Burkhardt Spannhorst  
Carola Spannhorst geb. Ernst

### **Ausbildung:**

1982-1986	St.Marien-Grundschule, Münster
1986-1995	Gymnasium Paulinum, Münster
1995-1996	Zivildienst in der Abteilung für Orthopädie des St.- Franziskus-Hospitals, Münster, mit Ausbildung zum Pflegediensthelfer
1996	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
1997	Ausbildung zum Rettungssanitäter beim DRK Münster
1998	Ärztliche Vorprüfung an der Universität Münster, Arbeit als Studentische Hilfskraft im Kurs der Anatomie am Institut für Anatomie der Universität Münster, Abschlussprüfung des Kurses UNICERT III Medical English am Sprachzentrum der Universität Münster
1999	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung an der Universität Münster
2000	Einmonatige praktische Ausbildung in Akupunktur und Moxibustion am WHO Collaborating Centre for Traditional Chinese Medicine in Peking/China, Einmonatige Famulatur in der Klinik für Neurologie der Universität Montpellier/Frankreich, Einmonatige Famulatur in der Klinik für Pädiatrie der Universität Tartu/Estland
2001	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung an der Universität Münster, Beginn des Praktischen Jahres, Fach Chirurgie, an der Universität Kapstadt/Südafrika
2002	Fortführung des Praktischen Jahres, Fach Innere Medizin, Wahlfach Neurologie, in Bielefeld-Bethel, Lehrkrankenhaus der Universität Münster Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung