

Aus dem Institut für Neuropädiatrie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Polypharmazie bei epileptischen Spasmen und die negative
Korrelation mit der Kognition bei Kindern

Polypharmacy in epileptic spasms and the negative correlation with
cognitive outcome in children

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Milena Johanna Knöll

aus Bühl (Baden)

Datum der Promotion: 25.06.2023

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	IV
Abstrakt	VI
Abstract	VII
1. Einleitung	1
<i>1.1 Epilepsie</i>	<i>1</i>
1.1.1 Epilepsie im Erwachsenenalter	1
1.1.2 Status epilepticus	4
1.1.3 Epilepsie im Kindesalter	5
<i>1.2 Epileptische Spasmen</i>	<i>8</i>
1.2.1 Erstmalige Beschreibung des West-Syndroms und Terminologie	8
1.2.2 Allgemeines über epileptische Spasmen	9
1.2.3 Mögliche Ätiologien bei epileptischen Spasmen	10
1.2.4 Diagnostik bei epileptischen Spasmen	11
1.2.5 Therapieoptionen	12
<i>1.3. Polypharmazie und Pharmakoresistenz in Epilepsie</i>	<i>13</i>
2. Fragestellung	15
3. Material und Methodik	16
<i>3.1 Patientenkollektiv</i>	<i>16</i>
<i>3.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien</i>	<i>16</i>
<i>3.3 Datenerhebung</i>	<i>17</i>
<i>3.4 statistische Methoden</i>	<i>18</i>
4. Ergebnisse	19
<i>4.1. Demografische und epilepsiebezogene Variablen</i>	<i>19</i>
<i>4.2. Therapiebezogene Variablen und Ergebnisse der Patienten</i>	<i>23</i>
<i>4.3. Kognitionsbezogene Variablen und Ergebnisse der Patienten</i>	<i>26</i>
<i>4.4. Einfluss der Anzahl der Antikonvulsiva auf die Ergebnisse der Patienten</i>	<i>28</i>
<i>4.5. Beschriebene Risikofaktoren von Patienten bezogenen Variablen und deren Einfluss auf das Patienten Ergebnis</i>	<i>35</i>
5. Diskussion	38
<i>5.1. Risikofaktoren und ihre Auswirkungen auf die Anfallsfreiheit und das kognitive Ergebnis</i>	<i>38</i>
<i>5.2. Polypharmazie und deren Auswirkung auf die kognitive Entwicklung bei Kindern mit epileptischen Spasmen</i>	<i>39</i>

<i>5.3. Altersabhängige Ergebnisse der kognitiven Entwicklung, der Anfallsfreiheit und der Polypharmazie</i>	40
<i>5.4. Verantwortungsvoller Umgang mit der Wahl von antikonvulsiven Medikamenten und therapeutische Alternativen</i>	41
<i>5.5. Limitation</i>	42
6. Fazit	44
7. Literaturverzeichnis	45
Eidesstattliche Erklärung	VIII
Lebenslauf	IX
Publikationsliste	X
Danksagung	XI

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	adrenocorticotropes Hormon
AED	Antikonvulsivum/Antikonvulsiva
BNS	Blitz–Nick–Salaam
EEG	Elektroenzephalogramm
ICISS	International Collaborative Infantile Spasms Study
ILAE	International League Against Epilepsy
IQ	Intelligenzquotient
ES	epileptischen Spasmen
LGS	Lennox–Gastaut–Syndrom
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
SE	Status epilepticus
UKISS	United Kingdom Infantile Spasms Study
ZNS	zentrales Nervensystem
WPPSI-III	Wechsler Intelligenztest für Kindergarten – und Vorschulkinder
SETK 3-5	Sprachentwicklungstest für drei bis fünfjährige

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1 Risikofaktoren und deren Zusammenhang mit dem klinischen Ergebnis der Anfallssituation und mit dem Resultat der kognitiven Testung (S. 31)

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1 Aufteilung der Epilepsie-Syndrome anhand ihrer Ätiologie (S. 2)
- Abbildung 2 Darstellung der Synapse, dem synaptischen Spalt und des postsynaptischen Neurons (S. 3)
- Abbildung 3 Klassifikation der Epilepsie-Syndrome bei Kindern nach generalisierten-, fokalen-, gemischten Anfällen sowie speziellen Epilepsie-Syndromen (S. 6)
- Abbildung 4 Schema der klinischen Vorgehensweise bei erstmaligem Auftreten eines epileptischen Anfalls (S. 7)
- Abbildung 5 Ein- und Ausschlusskriterien der retrospektiven Studie (S. 18)
- Abbildung 6 Alter und Geschlecht von Patienten bei der letzten klinischen Untersuchung (S. 19)
- Abbildung 7 Alter bei erstmaligem Auftreten eines epileptischen Anfalls (S. 19)
- Abbildung 8 Alter bei erstmaligem Auftreten eines ES Anfalls (S. 20)
- Abbildung 9 Aufteilung der Ätiologie in symptomatisch und unbekannt (S. 20)
- Abbildung 10 Detaillierte Aufteilung der Ätiologie (S. 21)
- Abbildung 11 Detaillierte Aufteilung der strukturellen Ätiologie (S. 21)
- Abbildung 12 Semiologie des ersten Anfalls und das als erste verwendete AED (S. 22)
- Abbildung 13 BNS als erstmaliges Auftreten eines Anfalls und das als erste verwendete AED (S. 23)
- Abbildung 14 Gesamtanzahl an AED, die ein Patient innerhalb des Lebenszeitraums erhalten hat (S. 23)
- Abbildung 15 Gesamtanzahl an AED, die ein Patient am Ende des Untersuchungszeitraums noch als medikamentöse Therapie erhalten hat (S. 24)
- Abbildung 16 Gesamtanzahl an AED, die ein Patient bis zum Erreichen der Anfallsfreiheit erhalten hat (S. 25)

- Abbildung 17 Häufigkeit der durchgeführten Testmethode zur Bestimmung der Kognition (S.26)
- Abbildung 18 Alter in Jahren beim Zeitpunkt der Durchführung der kognitiven Testung (S.26)
- Abbildung 19 Ergebnis der kognitiven Testung bei Patienten mit durchgeführter Testung (S.27)
- Abbildung 20 Verhältnis zwischen dem Vorhandensein von Anfällen und dem kognitiven Ergebnis (S. 28)
- Abbildung 21 Aufteilung der Kohorte anhand der Gesamtanzahl an erhaltenen AED und unterteilt in Anfallsfreiheit und fehlender Anfallsfreiheit (S. 29)
- Abbildung 22 Aufteilung der Patienten mit ICISS/UKISS–Therapie anhand der Gesamtanzahl an erhaltenen AED und unterteilt in vorhandene und fehlende Anfallsfreiheit (S. 29)
- Abbildung 23 Aufteilung der Kohorte anhand der Gesamtanzahl an erhaltenen AED und unterteilt nach Ergebnissen in der kognitiven Testung (S. 30)
- Abbildung 24 Aufteilung der Patienten mit ICISS/UKISS–Therapie anhand der Gesamtanzahl an erhaltenen AED und unterteilt nach Ergebnissen in der kognitiven Testung (S. 31)
- Abbildung 25 Aufteilung der Patienten mit fehlender Anfallsfreiheit anhand von Erhalten antikonvulsiver Polypharmazie und unterteilt nach Ergebnissen in der kognitiven Testung (S. 32)
- Abbildung 26 Verhältnis zwischen dem Vorhandensein von Anfällen und dem kognitiven Ergebnis ab dem sechsten Lebensjahr (S. 33)
- Abbildung 27 Verhältnis zwischen der Polypharmazie und dem kognitiven Ergebnis ab dem sechsten Lebensjahr (S. 34)

Abstrakt

Einleitung: Das kognitive Ergebnis von Kindern mit epileptischen Spasmen ist tendenziell schlecht, insbesondere bei Vorliegen von Risikofaktoren wie der zugrunde liegenden Ätiologie, einem verzögerten Beginn einer adäquaten Behandlung und längerer Dauer der epileptischen Anfälle. Die vorliegende Studie ergänzt frühere Studien, die sich auf Faktoren konzentrieren, welche die Anfallsfreiheit und die Kognitionsergebnisse beeinflussen und geht speziell auf die Auswirkungen von Polypharmazie auf das Patientenergebnis ein.

Material und Methodik: In einer retrospektiven Analyse wurden die medizinischen Daten von 100 Kindern und Jugendlichen mit epileptischen Spasmen, die zwischen 2003 und 2019 an der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie und am Sozialpädiatrischen Zentrum der Charité–Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden, analysiert.

Ergebnisse: Die Anfallsfreiheit korrelierte mit einem positiven kognitiven Ergebnis. Dagegen korrelierte eine hohe Anzahl eingesetzter Antikonvulsiva mit einer höheren Tendenz zu einem negativen kognitiven Ergebnis und einer höheren Rate an fehlender Anfallsfreiheit bei Kindern. Dies war unabhängig davon, ob Patienten eine Hormontherapie nach ICISS/UKISS erhalten hatten oder nicht. Zusätzlich zeigte sich, dass Kinder mit fehlender Anfallsfreiheit und Polypharmazie schlechter bei der kognitiven Testung abschnitten.

Fazit: Die Ergebnisse unterstreichen daher, dass Polypharmazie bei Patienten mit epileptischen Spasmen keinen Vorteil bezüglich des kognitiven Ergebnisses mit sich bringt und alternative Optionen wie Epilepsiechirurgie und ketogene Diät frühzeitig in Betracht gezogen werden sollten.

Abstract

Introduction: The cognitive outcome of children with epileptic spasms tends to be poor, particularly given risk factors such as the underlying etiology, lack of early treatment, and the long duration of epileptic convulsions. This study complements previous studies that focused on factors influencing seizure freedom and cognition outcomes, and specifically addresses the effects of polypharmacy on patient outcomes.

Materials and Methods: The retrospective analysis of 100 pediatric patients who were treated at the Clinic for Pediatric Neurology and at the Center for Chronically Sick Children of the Charité–Universitätsmedizin Berlin between 2003 and 2019 and who were diagnosed with epileptic spasms.

Results: Seizure freedom correlated with a positive cognitive outcome. There was a higher tendency towards a negative cognitive outcome and a higher rate of persistent seizures in children who received a high number of anticonvulsants, regardless of whether patients received ICISS / UKISS hormone therapy. Furthermore, polypharmacy in patients with persisting seizure seems not to be beneficial with respect to cognitive outcome.

Conclusion: The results therefore underline that polypharmacy has no benefit regarding the cognitive outcome in patients with epileptic spasms, and alternative options such as epilepsy surgery and ketogenic diet should be considered early on.

1. Einleitung

1.1 Epilepsie

1.1.1 Epilepsie im Erwachsenenalter

Die Epilepsie zählt mit ihren schätzungsweise 50 Millionen betroffenen Menschen zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen weltweit und äußert sich durch kurze Episoden unwillkürlicher Bewegungen in einzelnen Regionen des Körpers oder des gesamten Körpers (1). Diese Episoden entstehen durch eine pathologische Reaktion in einer Gruppe von Neuronen im Gehirn. Hierbei kommt es zu einer sogenannten paroxysmalen Depolarisation in den Neuronen, bei denen es vermutlich zu einer erhöhten Durchlässigkeit für Calciumionen kommt und dies wiederum für transmembranöse Ströme sorgt. Daraus resultiert eine langanhaltende Membranpotentialänderung in den Neuronen, weshalb die normale Signalverarbeitung nicht möglich ist und es über die synaptischen Kontakte mit unbeteiligten Neuronen zu einer Übertragung der elektrischen Aktivität kommt und sie synchronisiert werden. Abhängig von dem Ausgangspunkt der pathologischen Reaktion, die eine Episode auslöst, können fokale Anfälle durch eine bestimmte Gehirnregion entstehen oder generalisierte Anfälle in den beiden Hirnhälften gleichzeitig betroffen sein. Fokale Anfälle können als einfache fokale Anfälle auftreten ohne Verlust des Bewusstseins oder als komplex fokale Anfälle, die mit einem Bewusstseinsverlust einhergehen. Generalisierte Anfälle können unter anderem als Absencen, Myoklonien oder tonisch-klonische Äußerungen auftreten und es kommt immer zum Verlust des Bewusstseins. Die genauen Mechanismen von Auslösen und Arretieren eines epileptischen Anfalls sind bisher jedoch nicht endgültig aufgeklärt. Die Kriterien für die Diagnosestellung einer Epilepsie besagen, dass der Patient mindestens zwei oder mehrfache Anfälle ohne Provokation gehabt haben muss, die im Abstand von mehr als 24 Stunden aufgetreten sind (2-4). Die Ätiologie für eine Epilepsie kann ganz unterschiedlich sein, jedoch ist sie in circa 50 % der Fälle weltweit nicht genau zu ermitteln. Eingeteilt werden die Ätiologien nach strukturellen, genetischen, infektiösen, metabolischen, immunologischen und unbekanntem Ursachen. Dabei kann es vorkommen, dass die Ätiologie der Epilepsie eines Patienten in mehr als einer Kategorie zugeordnet werden kann (1).

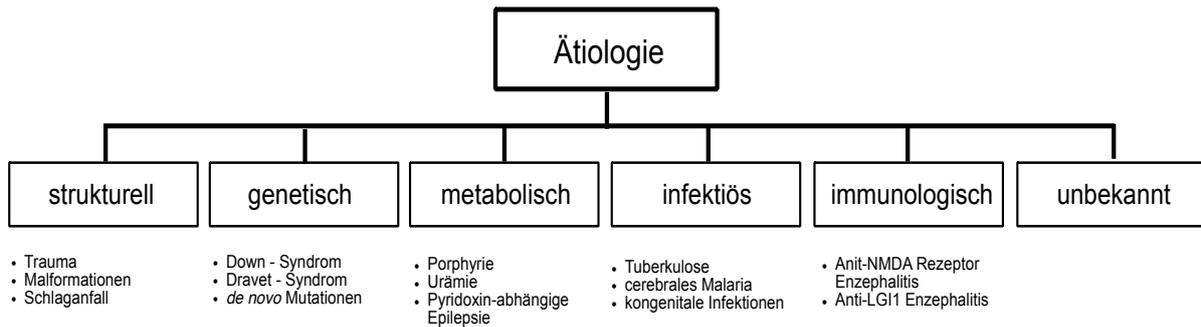


Abbildung 1: Klassische Aufteilung der Epilepsie-Syndrome mittels ihrer Ätiologie mit entsprechenden Beispielen anhand des Positionspapiers der International League Against Epilepsy 2017 (5).

Das erstmalige Auftreten eines epileptischen Anfalls sollte immer von einer ausführlichen Diagnostik gefolgt sein, um auszuschließen, dass es sich dabei um akute symptomatische Anfälle handelt. Dabei liegt ein Anfall vor, welcher durch einen Schlaganfall, ein Schädelhirntrauma, eine Infektion im zentralen Nervensystem (ZNS) oder Ähnlichem ausgelöst werden kann und akuten Handlungsbedarf erfordert. Deswegen gilt grundsätzlich, dass eine ausführliche Anamnese, Labordiagnostik, bildgebende Diagnostik mit der Magnetresonanztomographie (MRT) und ein Elektroenzephalogramm (EEG) erfolgen sollten. Weisen die Ergebnisse auf ein Epilepsie-Syndrom hin, sollte zusätzlich eine neuropsychologische Diagnostik durchgeführt werden. Differentialdiagnostisch sollte man auch immer die Möglichkeit eines nicht epileptischen Anfalls in Betracht ziehen, wie zum Beispiel der psychogene Anfall, Synkopen, transiente globale Amnesien, transiente ischämische Attacken und paroxysmale Bewegungsstörungen (6).

Die Therapie einer Epilepsie umfasst in erster Linie die Behandlung mit Antikonvulsiva (AED), um die Anfallsaktivität möglichst zu hemmen oder zu verringern und damit die Lebensqualität zu verbessern und potenzielle Entwicklungsstörungen bei Kindern zu umgehen. Dabei werden Patienten mit einer neu diagnostizierten Epilepsie unter Therapie mit dem ersten oder zweiten AED in etwa 65 % bis 75 % der Fälle langfristig anfallsfrei. Die Wahl des ersten AED richtet sich derzeit unter anderem hauptsächlich nach der Ätiologie, der Art der epileptischen Anfälle, dem Alter und der Komorbiditäten des Patienten. Bei Ausbleiben eines Erfolgs in der initialen medikamentösen Epilepsiebehandlung kann abhängig von dem Nebenwirkungsprofil eines Medikaments, Vorhandensein von anderen Medikamenten, sowie potentielle oder bereits vorhandene Einschränkungen im Gesundheitszustand des Patienten, zu einer erneuten Monotherapie mit anderem Wirkstoff

oder zu eine Polytherapie übergegangen werden (7-9). Die antikonvulsive Wirkung der Medikamente entsteht durch die Modulation von Ionenkanälen, Transporter für Neurotransmitter oder die Stoffwechsellenzyme der Neurotransmitter, wodurch die Entladungseigenschaften der Neuronen beeinflusst und die Tendenz zur Synchronisation von lokalisierten Neuronengruppen verringert wird. Die AED werden in drei Gruppen unterteilt: Modulatoren der spannungsabhängigen Ionenkanäle, Verstärkung der synaptischen Hemmung und Hemmung der synaptischen Erregung (10).

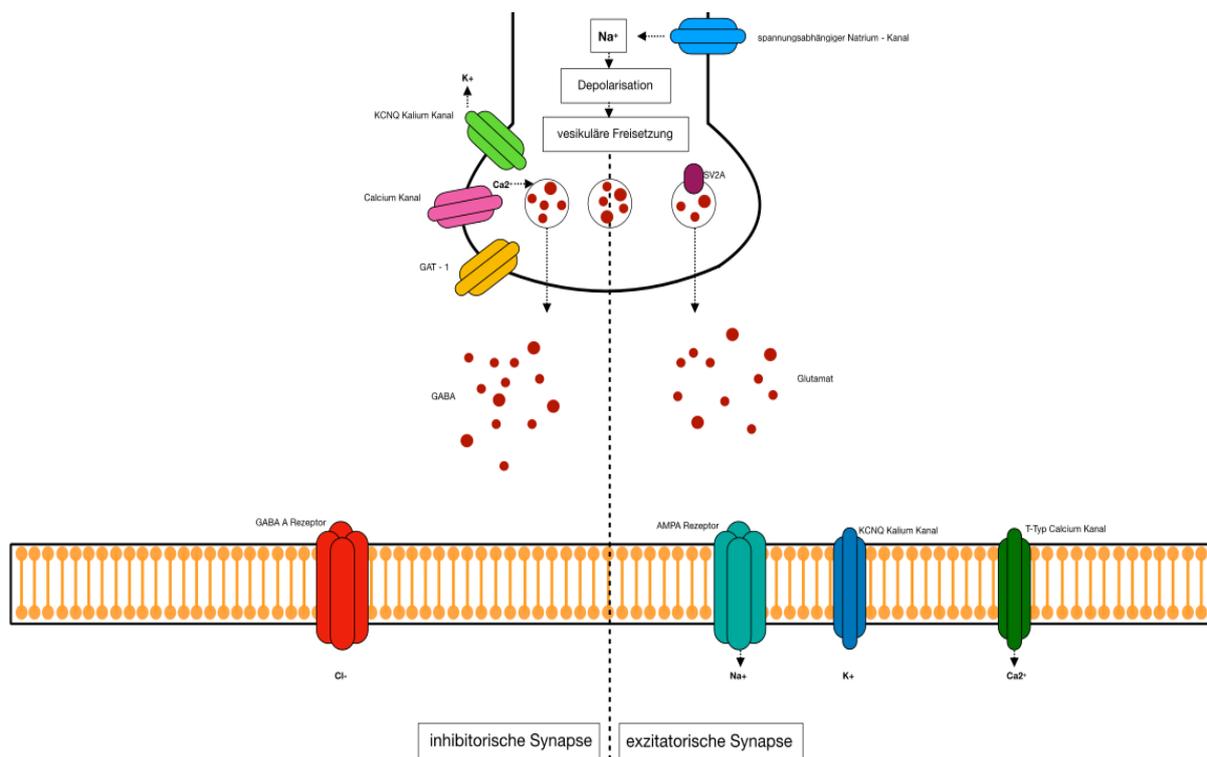


Abbildung 2: Darstellung der Synapse, des synaptischen Spalts und des postsynaptischen Neurons nach Schmidt D. und Schachter SC (11).

Allerdings versagt bei bis zu einem Drittel aller Patienten mit schwer behandelbarer Epilepsie die medikamentöse Therapie. Definitonsgemäß wird von einem Versagen in der medikamentösen Therapie gesprochen, wenn bei zwei korrekt gewählten und richtig dosierten antiepileptischen Medikamenten es zu keiner Besserung der Anfallssituation kommt und die Chance auf Anfallsfreiheit unter den nachfolgenden Medikamenten minimal ist. Die Epilepsiechirurgie ist dabei eine weitere Therapieoption um Patienten mit therapieresistenter Epilepsie eine circa fünfprozentige Chance auf Anfallsfreiheit zu ermöglichen und damit das Risiko für einen frühzeitiger Tod, Traumata, psychosoziale Veränderungen zu senken und für

eine Verbesserung in der Lebensqualität und der Kognition zu sorgen. Ziel dabei ist eine Eliminierung oder Reduzierung der Anfälle durch die Entfernung der epileptogenen Zone, ohne Defizite beim Patienten zu verursachen (12, 13). Eine weitere Möglichkeit, um die Anfallssituation der Patienten zu verbessern, ist die ketogene Diät bestehend aus einer fett- und proteinreichen und kohlenhydratarmen Ernährung. Der genaue Mechanismus dahinter wurde allerdings bisher noch nicht geklärt, aber man vermutet, dass durch die ketogene Ernährung Ketonkörper zur Hauptenergiequelle des Gehirns werden und die Synthese dem γ -Aminobuttersäure strukturell ähnlichen Glutamin fördern und damit eine direkte antiepileptische Wirkung innehaben. Studien haben gezeigt, dass unter der ketogenen Diät bei bis zu 38 % der Patienten nach einer dreimonatigen Phase sich die Anfälle um 50 % verringert haben im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Vor allem bei Kindern mit schwer einstellbarer Epilepsie hat sich die ketogene Diät als etablierte Behandlungsoption herausgestellt, da diese einerseits die Anzahl der Anfälle senken kann und andererseits einen positiven Einfluss auf Verhalten und kognitive Funktion zeigte (14, 15).

1.1.2 Status epilepticus

Der Status epilepticus (SE) ist ein schwerwiegender medizinischer Notfall, der sich durch eine prolongierte Anfallsaktivität oder durch rezidivierende Anfälle ohne zwischenzeitliches Wiedererlangen des vorbestehenden neurologischen Status definiert. Wie lang ein epileptischer Anfall sein muss, um als SE bezeichnet zu werden, ist unterschiedlich. In der Regel wird bei einer Dauer von 30 Minuten von einem SE gesprochen. Im klinischen Alltag wird jedoch bereits nach fünf Minuten von einem SE gesprochen. Diese zeitlichen Einteilungen wurden gesetzt, da die Chance, dass ein epileptischer Anfall nach fünf Minuten sich selbstlimitiert sehr gering ist und nach einem Zeitraum von 30 Minuten das Risiko für einen irreparablen neurologischen Schaden und funktionale Defizite steigt. Der Pathomechanismus einer SE ist nicht endgültig geklärt. Jedoch geht man von dem Grundprinzip des Versagens endogener Mechanismen aus, welche einen Anfall beenden. Dieses Versagen kann eventuell durch eine übermäßige Erregung während eines Anfalls oder dem Verlust der Hemmungsmechanismen verursacht werden. Dies ermöglicht einem regulären epileptischen Anfall in einen SE überzugehen. Die Inzidenz des SE liegt bei 6 – 41

pro 100 000 und er kommt bei Erwachsenen dreimal so häufig vor wie bei Kindern. Auch die Mortalität nimmt im Alter deutlich zu und liegt zwischen 9 – 22 %. Man teilt den SE je nach klinischem Bild des Patienten in drei Gruppen auf, die sich aus dem Status generalisierter tonisch–klonischer Anfälle, fokal konvulsiver und nonkonvulsiver Status epilepticus und Absence–Status zusammenstellen. Patienten mit einer diagnostizierten Epilepsie erleiden circa zu 15 % im Lauf ihres Lebens einen SE, so dass nur circa die Hälfte (42–55 %) aller Patienten mit SE in ihrer Krankheitsgeschichte eine diagnostizierte Epilepsie haben. Bei der anderen Hälfte der Patienten ist der SE häufig auf eine akute neurologische Schädigung zurückzuführen wie ein akutes Schädelhirntrauma, ZNS–Infektionen, Schlaganfall, metabolische Störungen und toxische Substanzen (16-18).

Befindet sich ein Patient im SE, so erfolgt die Therapie abhängig von Gruppe und Ätiologie. Zunächst sind allgemeine Maßnahmen durchzuführen, um den Patient vor Selbstgefährdung zu schützen und ihn in eine möglichst stabile Situation zu bringen. Danach erfolgt bei einem Status generalisiertem tonisch – klonischem Anfall die antikonvulsive Therapie, welche sich in zwei Stufen aufteilt und bei Versagen von einer Vollnarkose gefolgt ist. Stufe eins beinhaltet die Gabe eines Benzodiazepins oral, rektal oder intravenös. Stufe zwei folgt, wenn es nicht zum Arretieren des SE kommt und besteht aus der Gabe eines AED wie Phenytoin, Valproat, Levetiracetam oder Phenobarbital. Falls der SE des Patienten sich nicht durch die Stufentherapie durchbrechen lässt, sollte nach frühestens 30 Minuten und spätestens nach 60 Minuten eine Intubation und eine Narkose durch die Gabe von Midazolam, Propofol oder Thiopental erfolgen. Das Patienten–Outcome variiert dabei und die negativen Prognosefaktoren setzen sich aus der Ätiologie des SEs, der Dauer bis zur Unterbrechung des SEs und dem Auftreten eines refraktären Status epilepticus zusammen (16).

1.1.3 Epilepsie im Kindesalter

Insgesamt haben weltweit 10,5 Millionen Kinder mit einem Alter unter 15 Jahren eine Epilepsie. Die Inzidenz sinkt mit dem Alter, sodass im ersten Lebensjahr die Inzidenz bei 150 pro 100 000 und nach dem 9. Lebensjahr bereits bei nur 45 – 50 pro 100 000 liegt. Dabei haben 10 – 17 % aller Kinder bis zu ihrem 15. Lebensjahr mindestens einen nicht–provozierten epileptischen Anfall und bei 0,7 – 0,8 % kommt es zu einem erneuten Anfall.

Man erwartet jedoch bei circa 64 % der Kinder eine vollständige Remission im Erwachsenenalter. Die Risikofaktoren, die das Auftreten eines erneuten Anfalls beeinflussen, sind unter anderem ein pathologisches EEG, Fieberkrämpfe in der Krankengeschichte, ein epileptischer Anfall im Schlaf sowie Auffälligkeiten in der postiktalen Phase. Das Risiko für ein Rezidiv wird jedoch nicht durch eine antiepileptische Behandlung verändert (19).

Nach der International League Against Epilepsy (ILAE) erfolgt die neue Klassifizierung der einzelnen Epilepsie-Syndrome in idiopathisch-generalisierte oder -fokale Epilepsie, familiäre Epilepsien, Reflex-Epilepsien, progressive-myoklonische Epilepsien, symptomatisch-fokale Epilepsien, epileptische Enzephalopathien und Epilepsie oder Syndrome ohne genaue Klassifizierung. Bei der idiopathischen Epilepsie lässt sich kein klinisches Korrelat in Form von einer strukturellen Hirnläsion oder neurologischen Symptomen finden. Man geht davon aus, dass sie genetisch bedingt sind und meistens in einem bestimmten Alter auftreten. Hingegen bei den symptomatisch-fokalen Epilepsien und den epileptischen Enzephalopathien lässt sich eine strukturelle Läsion des Gehirns identifizieren. Die Prognose ist hierbei ganz unterschiedlich und reicht von genereller Remission bis hin zu sehr schlechten Chancen auf Remission und ist dabei abhängig von dem jeweiligen Epilepsie-Syndrom (5, 19-22).

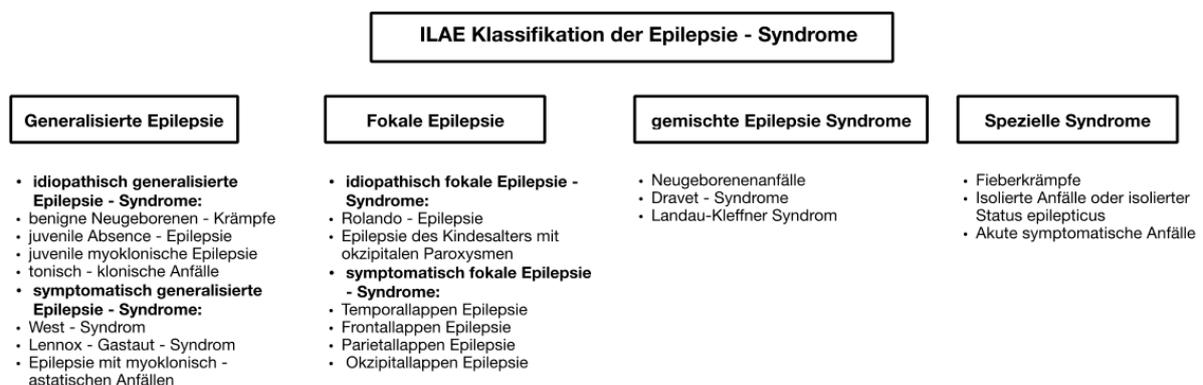


Abbildung 3: Klassifikation der Epilepsie-Syndrome bei Kindern nach generalisierten-, fokalen-, gemischten Anfällen sowie speziellen Epilepsie-Syndromen nach Carney, P. et al. (20).

Nach dem erstmaligen Auftreten eines afebrilen Anfalls im Kindesalter sollte immer umgehend mit einer ausführlichen Diagnostik begonnen werden. Zunächst sollte eine Anamnese inklusive Anfallssemiologie, kindliche Entwicklungsmeilensteine, Krankengeschichte und Familienanamnese beinhalten. Auch die körperliche Untersuchung ist essenziell, wobei diese aus neurologischer-, Haut- und Augenuntersuchung bestehen sollte. Das EEG dient als

weiteres diagnostisches Mittel, um einerseits epileptische Aktivität zu detektieren und andererseits als Verlaufskontrolle. Hierbei ist die Wahrscheinlichkeit innerhalb der ersten 24 Stunden nach einem Anfall am höchsten, epilepsietypische Potentiale im EEG zu finden. Um die Sensitivität für epileptische Potentiale zu erhöhen, sollte zu einem standardgemäßen Wach-EEG zusätzlich ein Schlaf-EEG und ein Provokations-EEG mit Hyperventilation und Photostimulation erstellt werden. Hierbei ist es wichtig zu berücksichtigen, dass circa 5 – 8 % aller gesunder Kinder auch epileptische Potentiale im EEG ausweisen. Des Weiteren sollte auch immer eine kraniale Bildgebung erfolgen mit einem kranialen MRT oder zunächst Sonographie bei noch offener Fontanelle, welche dann später durch ein MRT ergänzt werden sollte. Das MRT ist hierbei anderen bildgebenden Verfahren überlegen, da die Sensitivität gegenüber Läsionen, Stoffwechseldefekten, arteriovenöse Malformationen, Tumoren oder fokalen kortikalen Dysplasien höher ist. Auch gehört standardmäßig die Blutentnahme mit Labordiagnostik zu den diagnostischen Maßnahmen nach einem erstmaligen afebrilen Anfall. Zusätzlich ermöglicht die Labordiagnostik bei Patienten unter antikonvulsiver Therapie die Spiegelbestimmung des AED und dient zur Erfassung von organspezifischen Nebenwirkungen unter der antikonvulsiven Therapie. Bereits mit den EEG und MRT Ergebnissen können bei Zweidrittel der zu diagnostizierenden Kinder ein bestimmtes Epilepsie-Syndrom zugeordnet werden. Bei den verbliebenen Patienten sollte eine ausführlichere Diagnostik erfolgen inklusive genetischer Diagnostik, Stoffwechselfdiagnostik und Autoimmundiagnostik. Bei dieser Patientengruppe ist bei circa 30 % innerhalb von zwei Jahren eine Kategorisierung der Ätiologie möglich (19, 23). Ob ein Kind eine antikonvulsive Therapie benötigt, sollte immer mit Bedacht entschieden werden. Hierbei gilt es sich an die Kriterien für eine Epilepsie zu halten und sich nicht für einen Therapiebeginn auf Basis eines pathologischen EEG zu entscheiden. Jedoch lassen sich in Abhängigkeit von dem Epilepsie-Syndrom durch gezielte antikonvulsive Therapie langfristige Schäden wie die Einschränkung der kognitiven Leistung verhindern oder minimieren. Die Behandlungsziele unterscheiden sich bei den jeweiligen Epilepsie-Syndromen. Bei pharmakosensitiven Epilepsien sollte das Ziel eine Anfallskontrolle mit einem AED sein ohne übermäßige unerwünschte Nebenwirkungen. Hingegen sollte bei pharmakoresistenten Epilepsien die vollkommene Kontrolle der Anfallssituation nicht an erster Stelle stehen, sondern es sollte auf eine Verringerung der Anfallshäufigkeit und eine Verbesserung der Lebensqualität abgezielt werden.

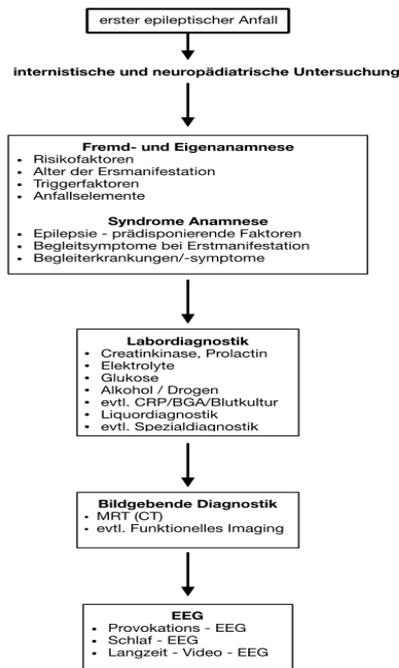


Abbildung 4: Schema der klinischen Vorgehensweise bei erstmaligem Auftreten eines epileptischen Anfalls anhand Bernd A, et al. (23).

1.2 Epileptische Spasmen

1.2.1 Erstmalige Beschreibung des West-Syndroms und Terminologie

Das West-Syndrom wurde erstmalig durch den englischen Arzt William James West in einem Leserbrief im The Lancet beschrieben. Dabei schilderte er den Verlauf der Erkrankung seines eigenen Sohnes. Hierbei kam es im Alter von 4 Monaten zu den ersten epileptischen Anfallserien, gekennzeichnet durch ein nach vorne Fallen des Kopfes. Diese Anfallserien, welche zunächst fälschlicherweise als Tick interpretiert wurden, nahmen in ihrer Frequenz und Stärke zu. Innerhalb dieser drei bis vier mal täglich vorkommenden epileptischen Anfällen konnte zu dem Kopfnicken auch ein Anziehen der Knie beobachtet werden. Auch wurde eine Stagnation der motorischen und geistigen Entwicklung des Sohnes beschrieben. W.J. West Hypothese zur Erkrankung seines Sohnes besagte, dass durch das Zahnen des Kindes es zu einer Irritation des Nervensystems komme (24).

Bis heute gibt es keinen genauen Konsens über die Nomenklatur, da sowohl im Englischen als auch im Deutschen Begriffe teilweise als Synonyme verwendet werden und teilweise andere Definitionen erhalten. Im deutschsprachigen Raum ist die gängige Bezeichnung für die Anfallssemiologie Blitz-Nick-Salaam (BNS)Anfälle oder der aus dem Englischen übersetzte

Begriff „epileptische Spasmen“. Die Begriffe epileptische Spasmen (ES), früher infantile–Spasmen, und West–Syndrom werden häufig als Synonym genommen und bezeichnen ein Epilepsie–Syndrom, welches sich aus BNS–Anfällen und einem spezifischen EEG–Muster zusammensetzt. Die psychomotorische Entwicklungsverzögerung ist dabei kein obligates Diagnosekriterium mehr (25-27). In dieser Ihnen vorliegenden Arbeit werde ich mich an die oben genannten Begrifflichkeiten halten und im Folgenden für die Anfallssemiologie BNS–Anfälle und für das Epilepsie–Syndrom ES verwenden.

1.2.2 Allgemeines über epileptische Spasmen

Die Inzidenz wird bei ES auf circa 1 pro 2500 Lebendgeburten geschätzt und ist das häufigste unter den Epilepsie–Syndromen, die im ersten Lebensjahr beginnen. Es ist ein altersabhängiges Syndrom und manifestiert sich in 94 % der Fälle im ersten Lebensjahr mit einer Häufung zwischen dem vierten und siebten Lebensmonat (26, 28-30) und bis zum fünften Lebensjahr sind die meisten Patienten frei von BNS–Anfällen (31). Die Mortalität liegt circa bei 12 %. Die Anfallssemiologie der BNS–Anfälle ergibt sich aus variablen, jedoch kurz dauernden seriellen epileptischen Spasmen, die sich durch plötzliche und kurze symmetrische und asymmetrische Kontraktionen der Nacken–, Rumpf– und Extremitätenmuskulatur äußern. Die Kontraktionen können entweder als Streck–, Beuge–, oder Streck–Beuge–Kontraktionen auftreten und häufig kann eine Blickdeviation beobachtet werden (28, 31). Die Namensgebung der Anfälle beruht auf der Anfallssemiologie, wobei mit Blitz–Anfall die blitzartigen Flexionsbewegungen der Extremitäten, mit Nick–Anfall die krampfartige Bewegung des Kopfes zur Brust und mit Salaam–Anfall das nach oben Werfen der Arme und wieder Zusammenführen der Hände vor der Brust mit einer Beugung des Rumpfes gemeint ist (32). Aufgrund einer gewissen Variabilität in der Stärke der Anfallssymptomatik kann es gehäuft zu Fehlinterpretationen kommen. Im Rahmen einer Studie von Auvin et. al. wurde gezeigt, dass die BNS–Anfälle gehäuft zunächst entweder als Verhaltensauffälligkeit oder als Äußerung bei organischen Diagnosen wie gastroösophagealen Reflux, Verstopfungen und Kolitis interpretiert wurden. Auch konnten dabei zwei Risikofaktoren identifiziert werden, die das Patienten–Outcome beeinflusst haben. Hierbei gehört einerseits eine korrekte Diagnosestellung mit einer Verzögerung von mehr als 30 Tagen

dazu und andererseits eine bereits vor dem ersten BNS–Anfall bestehende kombinierte Entwicklungsverzögerung (33). Häufig kann mit Einsetzen der BNS–Anfälle, wenn nicht bereits davor beobachtet, eine Verzögerung der psychomotorischen Entwicklung bemerkt werden mit Verlust von bereits Erlerntem wie Greifen oder einer Abnahme des Blickkontakts (31). Humphrey et. al. konnte daher bei Kindern mit tuberöser Sklerose, welche ES entwickelten, einen deutlichen Unterschied zwischen erwartetem Intelligenzquotienten (IQ) vor Beginn der BNS–Anfälle und mit Beginn der BNS–Anfälle aufzeigen. Als weiter beeinflussende Faktoren konnten Zeitpunkt des Beginns und Dauer der BNS–Anfälle identifiziert werden (34). Jedoch ist dies nicht allgemeingültig für Kinder mit ES, da man davon ausgeht, dass auch unter anderem die Ätiologie das Ergebnis der Patienten beeinflusst (35). Das langfristige Ergebnis kann sehr unterschiedlich sein und von vollständiger Anfallsfreiheit und normaler Entwicklung bis hin zu Auftreten von Anfällen mit neuen epileptischen Semiologien, bestehenden pathologischen EEG und persistierenden neurologischen Symptomen reichen (26). Eine weitere Möglichkeit ist der Übergang in das Lennox–Gastaut–Syndrom (LGS), welches sich aus tonischen Anfällen, einer Intelligenzminderung und einem sogenannten „slow-spike-Wave“-EEG Muster zusammenstellt (36).

1.2.3 Mögliche Ätiologien bei epileptischen Spasmen

Zeigt ein Kind erstmals einen BNS–Anfall, sollte daraufhin eine ausführliche Diagnostik erfolgen und die Frage nach der Ätiologie gestellt werden. Dabei konnten bereits über 200 spezifische Erkrankungen identifiziert werden, die in Verbindung mit ES gebracht wurden (26). Teilweise kann jedoch eine genaue Ursache nicht gefunden werden und die Ätiologie wird als unbekannt klassifiziert. Wie bereits beschrieben kann man die Ätiologie in sechs Gruppen einteilen. Hierbei nimmt die Bedeutung der Gruppe der genetischen Ätiologie immer mehr zu. Mit dem Fortschritt in der Diagnostik für genetische Erkrankungen und den unterschiedlichen Arten von Tests können immer mehr Mutationen in Genen identifiziert werden, welche mit ES in Verbindung gebracht werden können (37). Hierbei spielen viele verschiedene genetische Faktoren eine Rolle, wobei dies simple Punktmutationen in einzelnen

Genen sein können oder Mutationen, die mehrere Gene oder sogar ganze Chromosomen betreffen können (38). Das Down-Syndrom ist die häufigste genetische Erkrankung bei Kindern mit ES und zwei bis fünf Prozent aller Kinder mit Down-Syndrom entwickeln ES (39). Des Weiteren konnten Mutationen in Genen wie zum Beispiel *ST3GAL3*, *ARX* und *GRIN2B* mit ES in Verbindung gebracht werden (40, 41). Auch die modernen Verfahren in der Bildgebung haben die Infizierung von strukturellen Läsionen vereinfacht. Zu den häufigsten Ursachen in der Gruppe der strukturellen Ätiologie gehören unter anderem hypoxisch-ischämische Enzephalopathie, Malformation der kortikalen Entwicklung, Tumore und Phakomatosen, hier insbesondere die tuberöse Sklerose (26). Eine weitere Gruppe sind die metabolischen Erkrankungen, welche zu epileptischen Anfällen führen können. Hierbei sind im Zusammenhang mit ES unter anderem die Mitochondriopathien, Phenylketonurie, nicht-ketotische Hyperglycinämie und die Pyridoxin-abhängige Epilepsie zu nennen (42). Immunologische oder infektiöse Erkrankungen können mit ES einhergehen. Sie sind aber im Verhältnis recht selten (37). Die letzte Gruppe bezeichnet man als unbekannt und früher als idiopathisch. Sie umfasst alle Fälle von ES ohne erkennbare Ursache oder irgendwelche neurologische Symptome ausgenommen der BNS-Anfälle (41).

1.2.4 Diagnostik bei epileptischen Spasmen

Nach Shields sind drei Faktoren nötig für die Diagnose von ES. Der erste Faktor bezieht sich auf das Alter, da ES klassisch im ersten Lebensjahr auftreten. Der zweite Faktor ist die spezielle Anfallssemiologie, bestehend aus den BNS-Anfällen. Und zuletzt ist der dritte Faktor das spezifische EEG-Muster die Hypsarrhythmie, welche sich durch ein spannungsreiches und unorganisiertes EEG kennzeichnet (35). Zu den spannungsreichen Wellen kommen von unterschiedlicher Zeiteinheit und Lokalisation Spike-Waves und Sharp-Waves, wodurch das EEG einen chaotischen Eindruck macht. Als modifizierte Hypsarrhythmie bezeichnet man EEG-Muster, welche nicht vollständig unorganisiert wirken (32). Eine Hypsarrhythmie oder eine modifizierte Hypsarrhythmie kann allerdings nur bei circa Zweidrittel der Patienten detektiert werden (35).

Nach erstmaligem Auftreten eines BNS-Anfalls ist eine komplett internistische und neurologische Untersuchung, eine Blutabnahme mit Routinediagnostik und die Feststellung

des psychomotorischen Entwicklungsstandes immer indiziert (23). Die Durchführung einer kranialen Bildgebung mittels MRT gehört zum Standardprozedere und hat signifikant durch deren Fortschritt die Detektion von strukturellen Läsionen erhöht. Hierbei können sowohl kortikale Anomalien als auch akute oder ältere Schädigungen des Gehirns abgebildet werden und richtungsgebend für die Ätiologie sein. Haben Patienten eine unauffällige MRT-Bildgebung, sollte die Diagnostik mit genetischer und metabolischer Testung erweitert werden um ihre Ätiologie zu identifizieren (28, 35). Im Rahmen der genetischen Diagnostik kann zunächst mit Chromosomenanalysen oder konventioneller Karyotypisierung zur Detektion von Veränderungen im Genom begonnen werden. Mittels Mikroarray-Technologie sind genauere Analysen zu Detektionen von Duplikationen oder Deletionen im Genom des Patienten möglich. Weist der Patient weitere Symptome auf, die zu syndromalen Erkrankungen gehören, kann auch eine Einzel-Gen-Diagnostik erfolgen, um spezifische Mutationen in spezifischen Genen nachzuweisen. Im Rahmen der Stoffwechselfeldiagnostik im Neugeborenen-Screening in Deutschland wird nur ein Teil von metabolischen Epilepsien erfasst, sodass eine Blutabnahme mit erweiterter Routinediagnostik, Liquordiagnostik und Muskelbiopsien zur Aufklärung beitragen können. Zuletzt muss man auch die Möglichkeit von Autoimmunen Zephalitiden in Betracht ziehen und eine Antikörperbestimmung durchführen (23). Durch den ständigen Fortschritt und die große Verfügbarkeit in der Diagnostik von genetischen und metabolischen Erkrankungen wurde die Anzahl an Patienten mit der Diagnose unbekannt reduziert. Jedoch existieren weiterhin Patienten mit unbekannter Ätiologie aufgrund nicht identifizierbarer Ursachen oder nicht vollständiger Untersuchungen (28).

1.2.5 Therapieoptionen

Das Ziel der Therapie ist in erster Linie die Anfälle zu minimieren mittels antikonvulsiver Therapie. Jedoch sprechen Patienten mit ES häufig nicht auf die konventionelle antikonvulsive Therapie an (43). Mehrfach wurde in Studien die Wirksamkeit unterschiedlicher Therapien bei ES untersucht und dabei haben sich mehrere verschiedene Meinungen entwickelt (26). Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Therapie sich zusätzlich

nach der Ätiologie zu richten hat. Unumstritten ist der positive Effekt von hormoneller Therapie mit dem adrenocorticotropen Hormon (ACTH) oder Prednisolon bei ES, wobei der Vergleich der Wirksamkeit zwischen den beiden Präparaten kontrovers diskutiert wird. Das AED Vigabatrin kann als Monotherapie in niedriger oder hoher Dosierung verabreicht werden und dessen Wirksamkeit konnte bereits mehrfach nachgewiesen werden. Hierbei ist es wichtig die Nebenwirkung der Retinopathie zu beachten und regelmäßige Kontrollen durchzuführen. Im Rahmen der United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Wirksamkeit der hormonellen Therapie und Vigabatrin gefunden werden. Mit der International Collaborative Infantile Spasms Study (ICISS) wurden Patienten mit hormoneller Therapie in Kombination mit Vigabatrin beobachtet und es ergab sich eine überlegene Ansprechrate der Kombinationstherapie auf das klinische Ergebnis. Second-Line AED sind Topiramate, Valproat, Levetiracetam, Zonisamid und verschiedene Benzodiazepine (26, 43, 44). Haben Patienten eine schwer einzustellende Epilepsie und sprechen wenig oder gar nicht auf antikonvulsive Therapie an, ist die Epilepsiechirurgie eine weitere Möglichkeit. Dabei müssen die Patienten durch ein interdisziplinäres Team präoperativ genauestens untersucht werden um zu evaluieren, ob es sich um Kandidaten für ein chirurgisches Vorgehen handelt. Dazu gehört die Durchführung eines MRT, eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET), EEG-Video Überwachung und eine neuropsychologische Testung. Abhängig von diesen Ergebnissen kann dann über ein potentiell chirurgisches Vorgehen diskutiert werden und über die Art des operativen Eingriffes wie zum Beispiel die Hemisphärektomie oder fokale Resektion entschieden werden (45). Eine ketogene Diät, bestehend aus einem hohen Fett-, geringen Kohlenhydrat- und normalen Protein-Anteil, wird immer häufiger als Therapieoption genutzt bei Patienten mit therapieresistenten ES und erzielte in mehreren Studien positive Resultate bezüglich des klinischen Ergebnisses (15, 46).

1.3. Polypharmazie und Pharmakoresistenz in Epilepsie

Polypharmazie bei der medikamentösen Therapie ist vor allem in der älteren Population mit einem multimorbiden Krankheitsprofil gängig (47). Dabei kann die Anwendung von Polypharmazie assoziiert sein mit unter anderem Hospitalisation, einem erhöhten Sturzrisiko,

unerwünschten Nebenwirkungen, sowie einem negativen Einfluss auf die Mortalität (48). Mit einem Anstieg der Nummer an unterschiedlichen Präparaten steigt auch das Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen und Interaktionen zwischen den Präparaten (49). Eine einheitliche Definition von Polypharmazie trotz gewisser Risiken gibt es bisher nicht. Die gängigste Definition der Polypharmazie beschreibt die Anwendung von fünf oder mehr Präparaten. Dabei wird jedoch nicht berücksichtigt, dass in vielen Fällen die Verwendung von mehreren verschiedenen Medikamenten der klinisch korrekten Vorgehensweise entspricht, sodass eine Differenzierung zwischen klinisch-adäquater und inadäquater Polypharmazie unterschieden werden müsste (47, 50). Ähnlich wie die Polypharmazie im Erwachsenenalter ist auch die Polypharmazie im Kindesalter nicht eindeutig definiert. Dabei wird am häufigsten die Bezeichnung der Polypharmazie im Rahmen der Einnahme von zwei oder mehr Präparaten für eine Erkrankung verwendet unabhängig von der Dauer der Behandlung (51). Auch hier kann es zu, ähnlich der Polypharmazie in der älteren Population, Polypharmazie assoziierten Schäden wie Hospitalisation, unerwünschten Nebenwirkungen, negativem Einfluss auf die Mortalität und Interaktionen zwischen den Präparaten kommen (51, 52).

Die Epilepsie ist hierbei eine Erkrankung, bei der es gehäuft zu Polypharmazie kommt aufgrund sogenannter pharmakoresistenter Epilepsien. Eine Epilepsie wird als pharmakoresistent bezeichnet, wenn keine Anfallsfreiheit erreicht wird unter der medikamentösen Therapie mit mindestens zwei geeigneten AED. Bei insgesamt 25 % der Kinder mit Epilepsie wird eine Anwendung von zwei oder mehr AED als angemessen gewertet (53, 54). Dabei zeigen bestimmte Epilepsie Syndrome im Vergleich häufiger pharmakoresistente Verläufe wie unter anderem bei ES (55). Die Folgen eines nicht Ansprechens auf AED können Störungen des Sozialverhaltens und eine erhöhte Morbidität und Mortalität sein (56, 57). Allerdings wurde auch ein Zusammenhang zwischen Polypharmazie mit AED und einem erhöhten Risiko für eine negative Beeinflussung vom kognitiven Ergebnis beschrieben. Durch schnelle Eindosierung und hohe Dosen und Spiegel im Serum von AED erhöht sich das Risiko und überdies kann sich durch Polytherapie das Risiko sogar summieren. Dabei addiert sich zu dem bereits bestehenden Risiko der Polypharmazie dieses als ein weiterer Faktor (58).

2. Fragestellung

Prognostische Konsequenzen bei Kindern mit ES war bereits das Ziel verschiedener Studien. Diese zeigten unter anderem, dass Faktoren wie verzögerter Beginn der Behandlung mit AED, zugrunde liegende Ätiologie, Vorhandensein einer vorbestehenden Entwicklungsverzögerung und der Zeitraum, in dem die Patienten bestehende ES haben bis Anfallsfreiheit, das Ergebnis der neurologischen Entwicklung beeinflussen (33, 59). Hierbei wird die Frage gestellt, ob in der vorliegenden Kohorte die Risikofaktoren und ihre Auswirkungen auf die Anfallsfreiheit und das kognitive Ergebnis sich mit den Ergebnissen anderer Studien überschneiden. Da bereits ein Zusammenhang zwischen Polypharmazie und einem schlechten Ergebnis bei Kindern mit Epilepsie beschrieben wurde (60), zielt die Studie darauf ab, die Frage zu beantworten, ob es einen Zusammenhang zwischen Polypharmazie und den Resultaten in der kognitiven Testung bei Kindern mit ES gibt? Die Therapie bei ES gestaltet sich häufig als schwierig, da in der Regel eine Therapie mit einem AED nicht ausreichend oder gar ineffektiv sein kann. Deshalb spielt das therapeutische Vorgehen bei ES eine gesonderte Rolle bei Epilepsien im Kindesalter.

Ziel dieser Arbeit war es, die Auswirkung von Polypharmazie auf die Ergebnisse bezüglich Anfallsfreiheit und Kognition bei Kindern mit ES zu untersuchen. Darüber hinaus sollte der Einfluss der Polypharmazie auf die Kognition ermittelt werden bei Kindern, die keine Anfallsfreiheit erreicht haben und damit ein erhöhtes Risiko für ein schlechteres Ergebnis in der kognitiven Testung tragen.

3. Material und Methodik

3.1 Patientenkollektiv

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité mit der Genehmigungsnummer EA2/084/18 genehmigt. Alle Patienteninformationen wurden anonymisiert. Retrospektiv wurden Krankenakten von 241 pädiatrischen Patienten mit epileptischen Anfällen ausgewertet, die an der Klinik für Pädiatrische Neurologie und am Zentrum für chronisch kranke Kinder der Charité–Universitätsmedizin Berlin zwischen 2003 und 2019 behandelt wurden. Die Auswahl der Kohorte basierte auf einer systematischen computergestützten Suche in der vorhandenen Patientendatenbank unter Verwendung des Begriffs „BNS“, „West-Syndrom“, „Lennox-Gastaut Syndrom“ und/oder der entsprechenden internationalen Klassifikation der Krankheitsnummer (ICD–10 G40.4). Davon wurde bei 107 Patienten die Diagnose West-Syndrom oder BNS-Epilepsie gestellt.

3.2 Einschluss– und Ausschlusskriterien

Insgesamt wurden die Daten von 241 Patienten mit Epilepsie im Kindesalter erhoben. Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wenn die Diagnose ES / infantile Spasmen / West–Syndrom / BNS–Epilepsie / LGS – Syndrom gestellt wurde und / oder Patienten mit der ICD–10 Nummer G40.4 und eindeutige Anfallssemiologie BNS im Arztbrief beschrieben wurde. ES wurden durch das Vorliegen von BNS–Anfällen und Hypsarrhythmie oder modifizierter Hypsarrhythmie im EEG definiert. Über die Patienten mussten Informationen über Diagnostik, ausreichende Investigation in die Ätiologie, EEG–Befunde, die aktuelle medikamentöse Therapie und der Verlauf der medikamentösen Therapie, die aktuelle– und der Verlauf der Anfallssituation und Testergebnisse oder ausführliche Beschreibung der Kognition vorhanden sein. Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, wenn sie nur einmalig vorstellig wurden, zu wenig Investigation in die Ätiologie erfolgt ist, keine Informationen über die medikamentöse Therapie und keine ausführliche Verlaufsübersicht zur Beurteilung der Anfallssituation und Kognition vorhanden waren.

3.3 Datenerhebung

Mittels eines standardisierten Fragebogens wurden die folgenden Patientendaten extrahiert: Geschlecht, Alter, Geburtsgeschichte, Ätiologie der Epilepsie, Komorbiditäten, Ergebnisse der körperlichen Untersuchung, Alter bei erstem epileptischen Anfall und/oder Beginn der ES, Epilepsietyp, Status epilepticus, Verlauf der Epilepsie (Dauer der Epilepsie), medikamentöse Behandlung, EEG und kraniale MRT-Ergebnisse, genetische Testergebnisse und kognitive Funktion. Die Daten wurden unter anderem aus Arztbriefen, EEG-Befunden, Physiotherapie-Befunden, Ergotherapie-Befunden, Gutachten, MRT-Befunden, elterlichen Schreiben und Patientenakten erhoben. Bei der Erhebung der Anzahl AED wurde dabei kein Unterschied gemacht für welche Semiologie das jeweilige AED verwendet wurde. Die Patienten galten als anfallsfrei, wenn mindestens sechs Monate lang keine Anfälle jeglicher Semiologie von den Eltern, Betreuern oder Ärzten beobachtet wurden. Das Alter des ersten epileptischen Anfalls und/oder Beginn von ES wurde auf der Grundlage von klinischen und/oder elterlichen Berichten bestimmt. Die kognitiven Daten basierten auf standardisierten altersgerechten Tests wie die Griffiths – Entwicklungsskalen, Wechsler Intelligenztest für Kindergarten – und Vorschulkinder (WPPSI-III), der Sprachentwicklungstest für drei bis fünfjährige (SETK 3-5), der Bayley-Skala für die Säuglingsentwicklung III und Intelligenzquotient Test. Die Information über den Test und die Testergebnisse wurden hierbei aus Arztbriefen und Aktennotizen erhoben. Das kognitive Ergebnis wurde als unterdurchschnittlich, durchschnittlich und überdurchschnittlich definiert. Im Rahmen der IQ-Testung und der WPPSI-III Testung wurde eine normale kognitive Entwicklung („Durchschnitt“) mit einem IQ von 85 – 115 definiert. Die geistige Behinderung („unterdurchschnittlich“) wurde mit IQ Werten unter 85 definiert. IQ-Werte über 115 wurden als „überdurchschnittlich“ definiert. Bei der Griffiths-Testung wurde ein Ergebnis als „unterdurchschnittlich“ definiert, wenn das Ergebnis zwei Standardabweichungen unterhalb des Mittelwertes enthielt. Im SETK – Test wurden Ergebnisse mit einem T-Wert unter 40 als „unterdurchschnittlich“ definiert. Testergebnisse der Bayley-Skala wurden als „unterdurchschnittlich“ bezeichnet, wenn das Testergebnis in zwei Bereichen eine Standardabweichung unterhalb des Mittelwertes aufwies oder in einem Bereich sich zwei Standardabweichungen unterhalb des Mittelwertes befanden.

Wenn Patienten nicht in der Lage waren, einen standardisierten altersgerechten Test durchzuführen aufgrund einer schweren geistigen Behinderung wurden Patienten als “unterdurchschnittlich“ definiert. Patienten, bei denen dokumentiert wurde, dass der Patient eine normale kognitive Entwicklung hat, wurden als “durchschnittlich“ klassifiziert. Polypharmazie wurde als mehr als zwei verschiedene AED definiert.

3.4 statistische Methoden

Die Daten wurden in Microsoft® Excel® für Mac 2011 Version 14.7.2 erhoben und die statistischen Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics Version 25 für MacOS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) und IBM SPSS Statistics Version 29 für MacOS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Die deskriptiven Statistiken wurden verwendet, um relative Häufigkeiten, Perzentilen, Median, Mittelwert und Standardabweichung von kategorialen Variablen zu berechnen. Die Beziehung zwischen den Variablen des kognitiven Zustands und der Anfallsfreiheit für mindestens sechs Monate mit der Gesamtanzahl der verabreichten Medikamente wurden unter Verwendung von Kreuztabellen bivariat analysiert und mittels des Chi-Quadrat-Tests und Odds Ratio auf Unabhängigkeit überprüft. Die statistische Signifikanz wurde in Ergebnissen mit $p \leq 0.05$ berücksichtigt. Mittels der binären logistischen Regressionsanalyse wurden im Anschluss die Korrelation zwischen der signifikant beeinflussenden Variablen und dem Zustand der Kognition und dem Vorhandensein der Anfallsfreiheit untersucht. Die Beziehung zwischen der Anzahl an Antikonvulsiva und Anfallsfreiheit wurde mittels Mann-Whitney-Test ermittelt. Die Effektstärke wurde durch den Z-Wert geteilt durch die Wurzeln von n bestimmt. Alle Diagramme wurden mittels IBM SPSS Statistics Version 25 für MacOS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) und IBM SPSS Statistics Version 29 für MacOS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) erstellt.

4. Ergebnisse

4.1. Demografische und epilepsiebezogene Variablen

Von insgesamt 241 identifizierten Patientin mit einer Diagnose ES / infantile Spasmen / West-Syndrom / BNS-Epilepsie / LGS – Syndrom und / oder Patienten mit der ICD-10 Nummer G40.4, erfüllten 100 Patienten die Voraussetzung anhand der Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien um in die Studie eingeschlossen zu werden (Abb. 5).

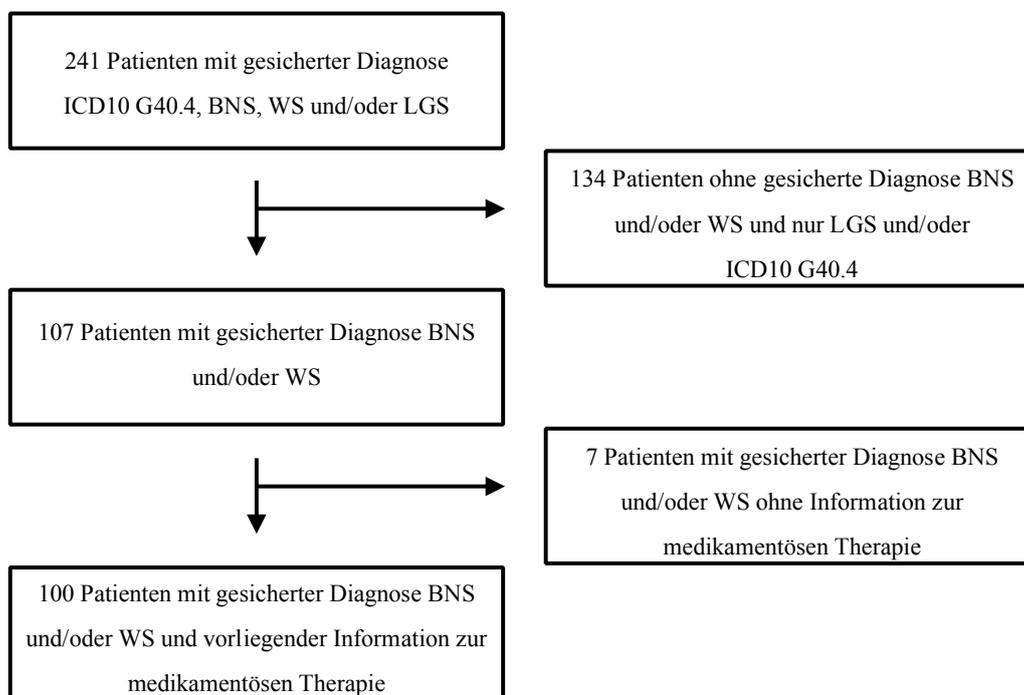


Abbildung 5: Ein- und Ausschlusskriterien der retrospektiven Studie.

Die Kohorte besteht aus 100 Patienten mit BNS-Anfällen, wobei mehr männliche (56,00 %) als weibliche Patienten (44,00 %) betroffen sind. Das Alter, in denen die Patienten in dieser Studie zuletzt ärztlich in der Charité gesehen wurden, reicht vom ersten bis 18. Lebensjahr mit einer Standardabweichung von ± 6.135 Jahren, einem Median von 6.00 Jahren und der 75. Perzentile von 12.00 Jahren (Abb. 6).

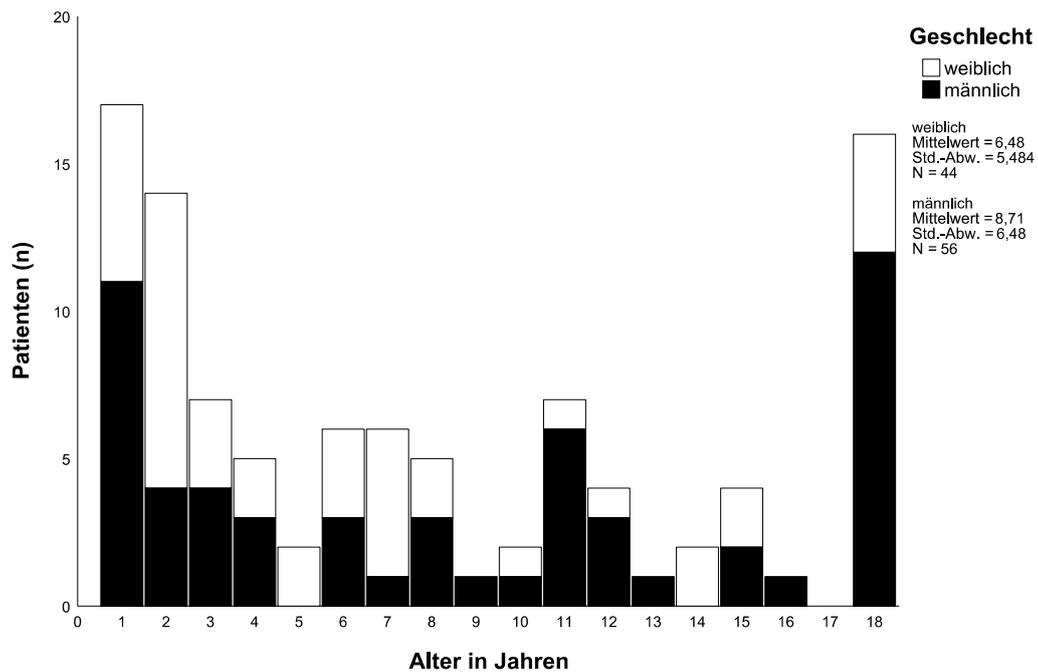


Abbildung 6: Alter und Geschlecht von Patienten (n = 100) bei der letzten klinischen Untersuchung in Jahren.

Die Patienten hatten den ersten epileptischen Anfall, von dem berichtet wurde, im Bereich von vor Erreichen des ersten Lebensmonats bis zum 24. Lebensmonat mit einer Standardabweichung von ± 4.148 Monaten und einem Median von 5.00 Monaten (Abb. 7). Den ersten BNS-Anfall hatten die Patienten im Median mit 6.00 Monaten und einer Standardabweichung von ± 3.523 Monaten (Abb. 8).

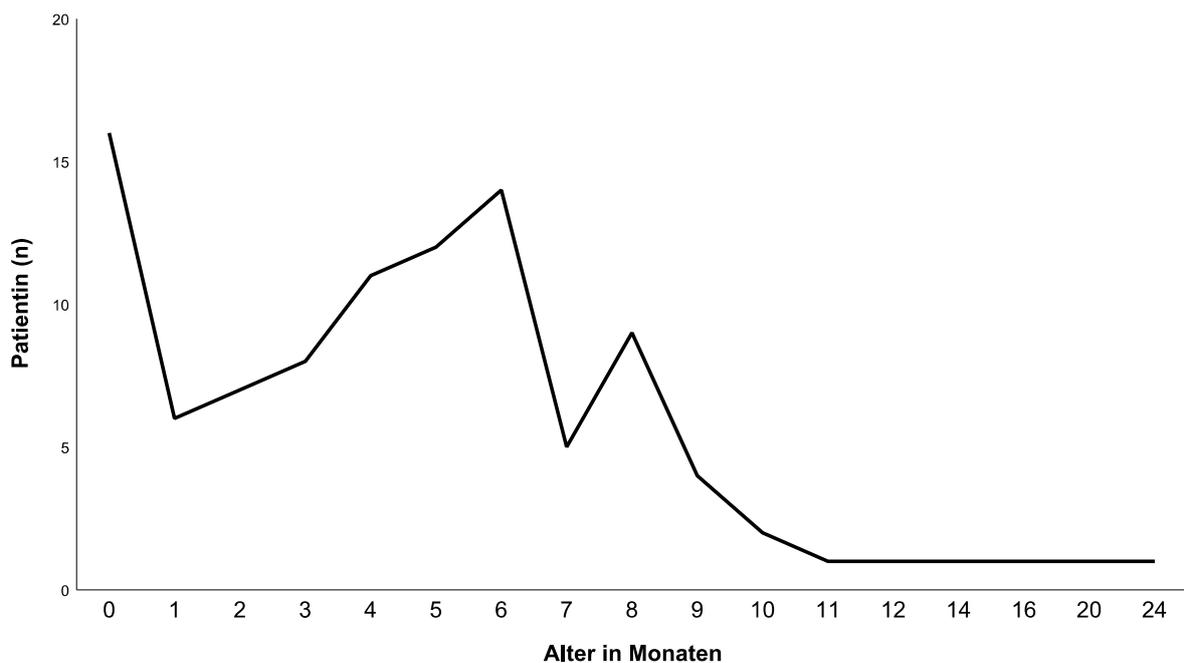


Abbildung 7: Alter (in Monaten) bei erstmaligem Auftreten eines epileptischen Anfalls von Patienten (n = 100).

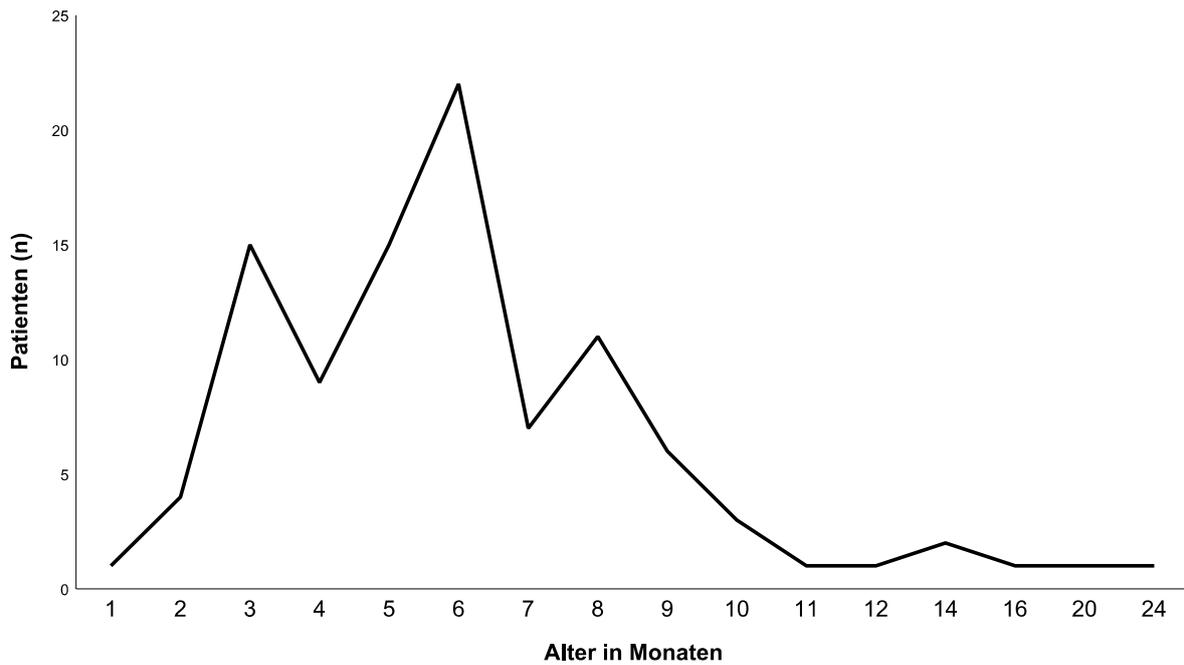


Abbildung 8: Alter (in Monaten) bei erstmaligem Auftreten eines ES Anfall von Patienten (n = 100).

In zwei Gruppen geteilt hatten 81,00 % eine symptomatische Ätiologie und bei 19,00 % wurde die Ätiologie als unbekannt klassifiziert (Abb. 9).

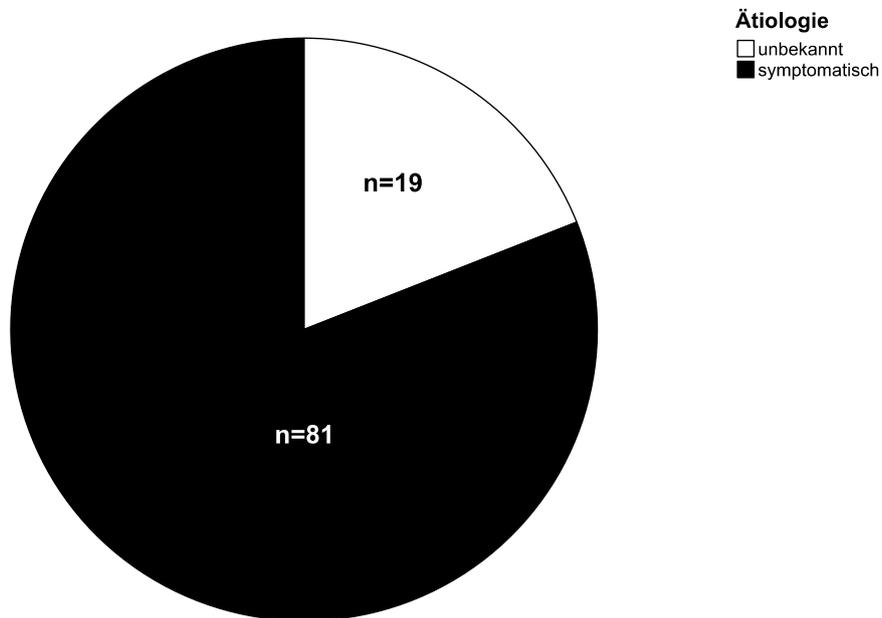


Abbildung 9: Aufteilung der Ätiologie in symptomatisch (n = 81) und unbekannt (n = 19)

Bei der detaillierten Klassifizierung der Ätiologie wurden bei 26,00 % genetische, 47,00 % strukturelle, 6,00 % metabolische, 2,00 % infektiöse und 19,00 % unbekannte Epilepsien festgestellt (Abb. 10). Die größte Gruppe stellte die Patienten mit einer strukturellen

Epilepsie, bestehend aus hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie (n = 25), verschiedenen Fehlbildungen der kortikalen Entwicklung (n = 12), Tuberkulose (n = 9) und Tumor (n = 1) (Abb. 11).

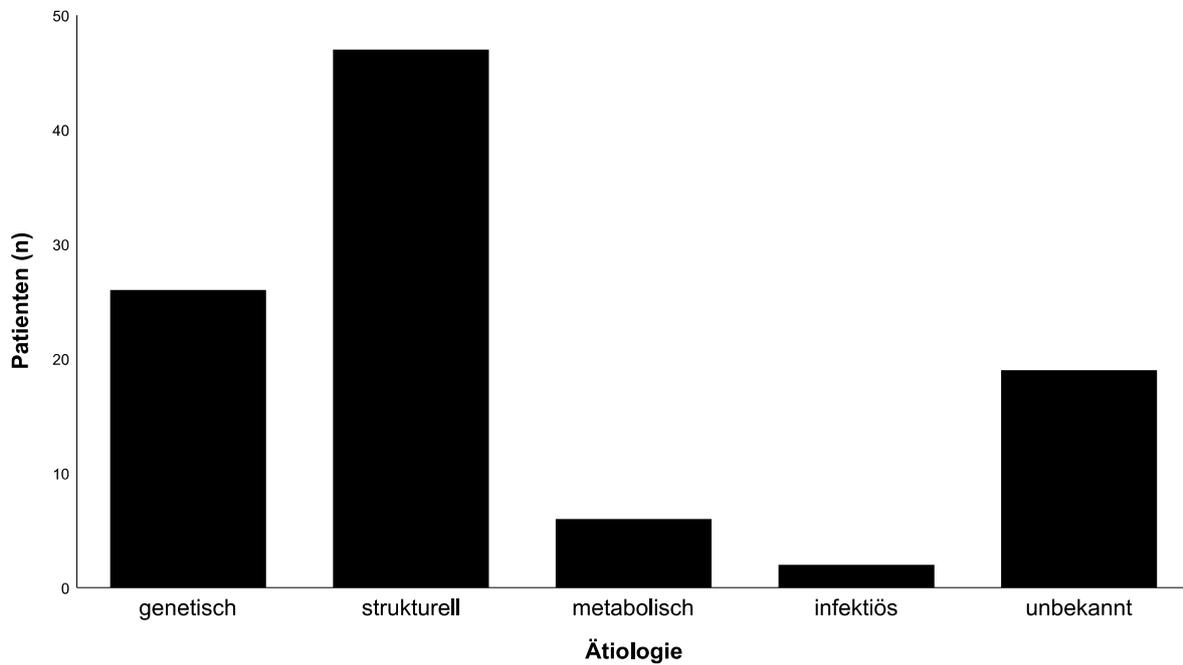


Abbildung 10: Detaillierte Aufteilung der Ätiologie in genetische (n = 26), strukturelle (n = 47), metabolische (n = 6), infektiöse (n = 2) und unbekannte Ursachen (n = 19).

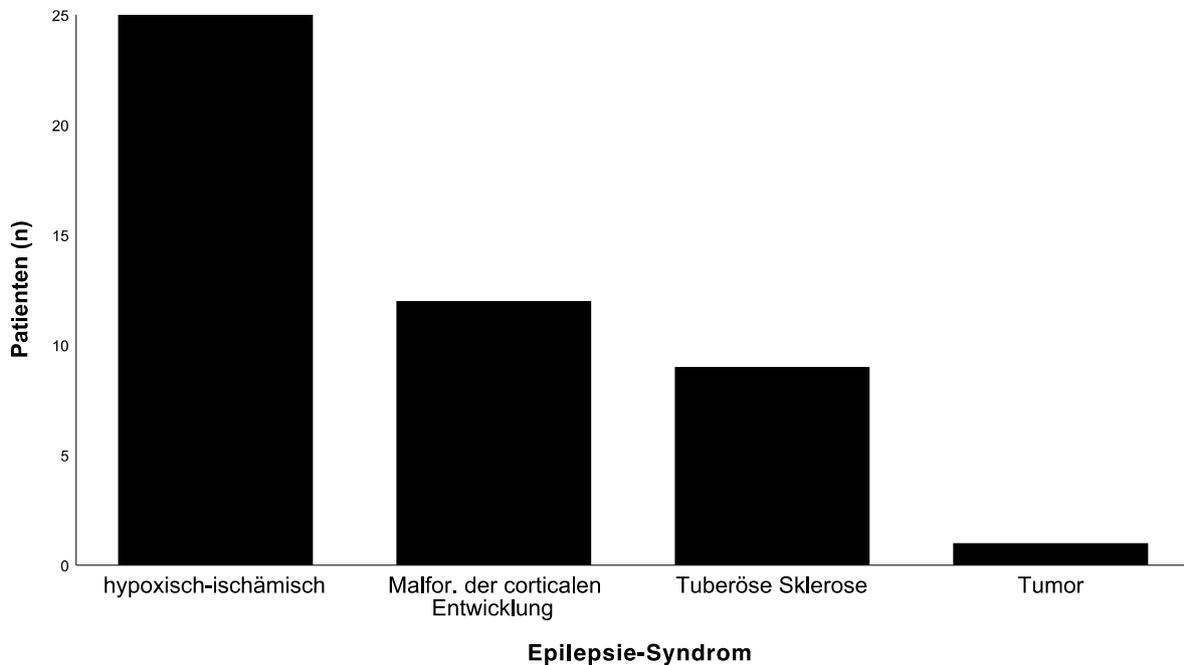


Abbildung 11: Die Patienten mit einer strukturellen Ätiologie stellten die größte Gruppe unter den verschiedenen Ätiologien dar und diese kann weiter in hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (n = 25), Fehlbildungen des Gehirns (n = 12), tuberöse Sklerose (n = 9) und Tumor (n = 1) unterteilt werden.

Im Verlauf der neuropädiatrischen Betreuung wurden bei 75,00 % Pathologien in der neurologischen körperlichen Untersuchung gefunden. Hierzu gehören pathologische Befunde der Reflexe, Hirnnerven, Muskeltonus, Muskeltrophik, sowie Kontrakturen, Paresen, Auffälligkeiten bei Gang und Sprache. 8,00 % der Patienten verstarb vor Beginn oder während des Verlaufs der Studie.

4.2. Therapiebezogene Variablen und Ergebnisse der Patienten

In der vorliegenden Kohorte wurden Art und Anzahl der angegebenen AED analysiert. Die Auswahl des ersten AED nach dem ersten Anfall hing unter anderem von der Anfallssemiologie und dem Krankenhaus oder der Praxis ab, in der ein Patient dem behandelnden Arzt vorgestellt wurde (Abb. 12). Patienten mit BNS als erstem Anfall (n = 76) wurden am häufigsten mit Vigabatrin (34,21 %), gefolgt von Sultiam (19,73 %) und Valproat (11,84 %) behandelt (Abb. 13). Insgesamt wurden 46,00 % der Patienten nach UKISS mit einer Hormontherapie oder nach ICISS mit einer Kombination aus Hormontherapie und Vigabatrin behandelt.

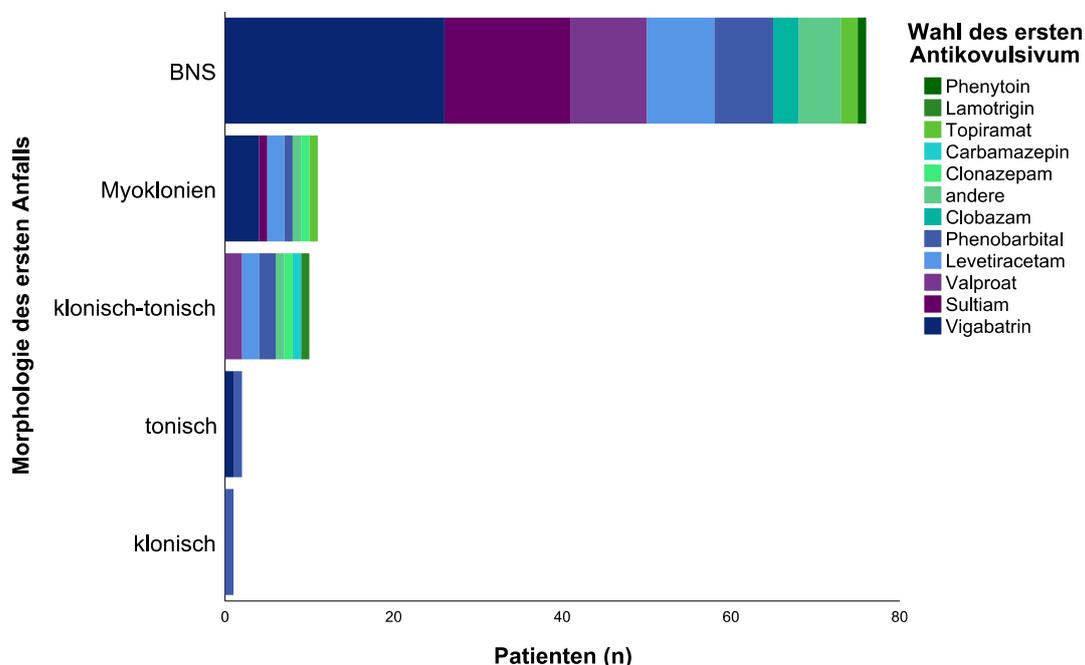


Abbildung 12: Die Abbildung zeigt die Semiologie des ersten Anfalls und die erste verwendete antikonvulsive Therapie. Die Wahl des ersten Medikaments scheint unter den einzelnen Semiologien heterogen. Bei erstmaligen Anfällen mit einer BNS Semiologie (n = 76) wurde mit 34,21 % Vigabatrin am häufigsten verwendet. Die Myoklonien (n = 11) wurden ebenfalls am häufigsten mit Vigabatrin mit (36,36 %) therapiert. Bei primär

generalisiert tonisch-klonischen Anfällen (n = 10) wurden Levetiracetam, Valproat und Phenobarbital mit jeweils 20,00 % am häufigsten verwendet. Bei tonischen Anfällen (n = 2) wurde einmal Phenobarbital und Vigabatrin verabreicht. Ein Anfall mit klonischer Semiologie (n = 1) wurde mit Phenobarbital behandelt.

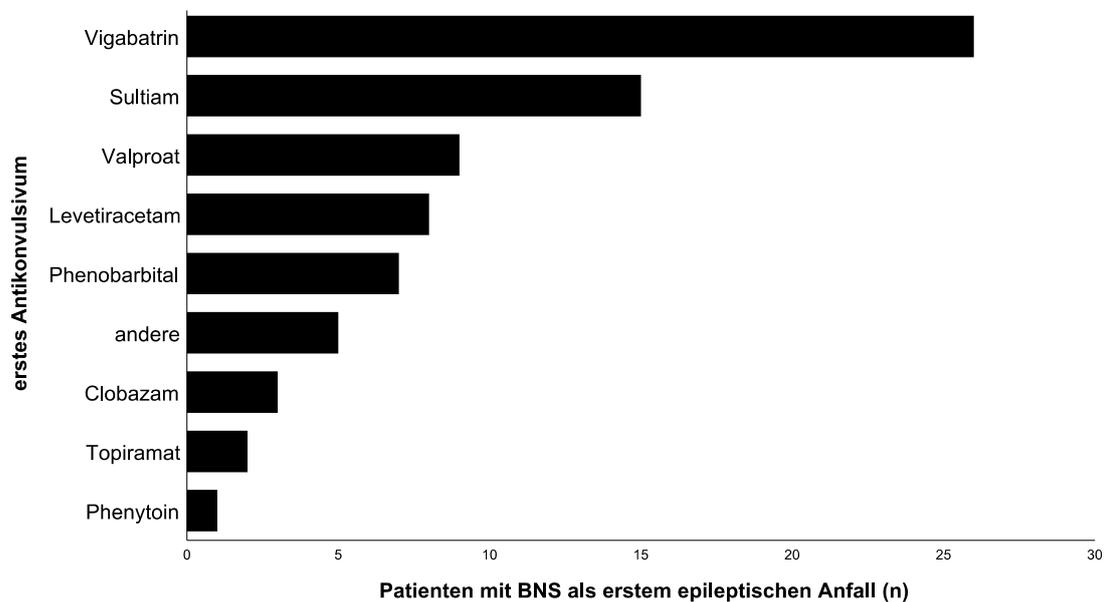


Abbildung 13: Patienten, die BNS als ersten Anfall (n = 76) zeigten, wurden am häufigsten mit Vigabatrin 34,21 % (n = 26), gefolgt von Sultiam 19,73 % (n = 15) und Valproat 11,84 % (n = 9) behandelt. Als weitere AED wurden Levetiracetam (n = 8), Phenobarbital (n = 7), andere AED (n = 5), Clobazepam (n = 3), Topiramat (n = 2) und Phenytoin (n = 1) verwendet.

In der Kohorte erhielten die Patienten im Median 3.00 verschiedene AED mit einem Minimum von eins bis sieben AED und einer Standardabweichung von ± 1.695 AED (Abb. 14).

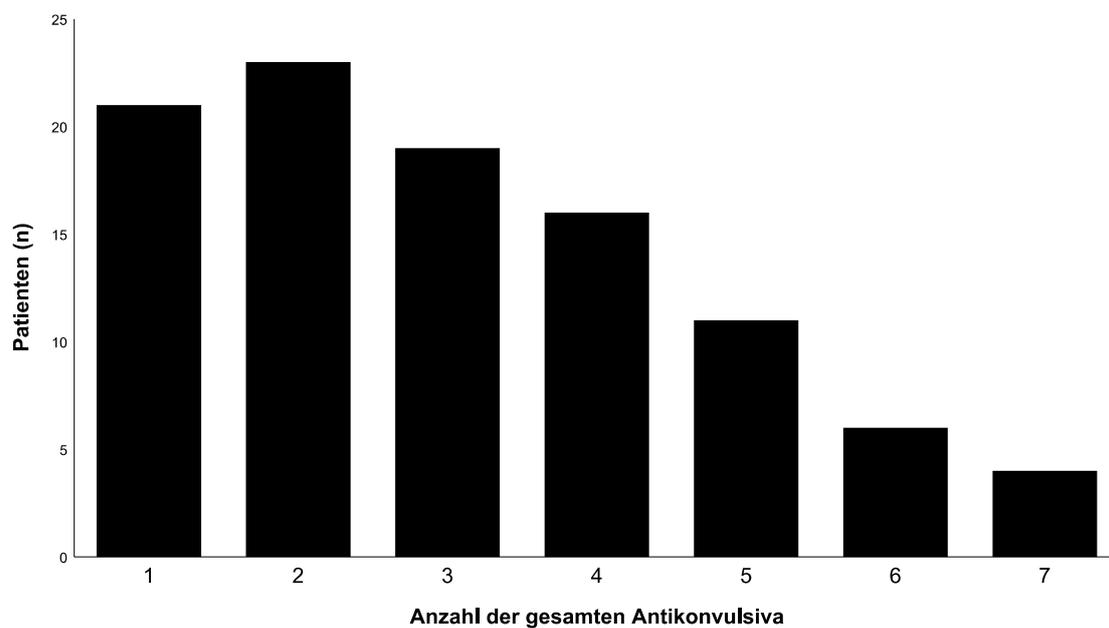


Abbildung 14: Die Gesamtanzahl an erhaltenen AED in der Kohorte (n = 100), die ein Patient innerhalb des Untersuchungszeitraums erhalten hat. Davon haben 21,00 % ein AED (n = 21), 23,00 % zwei (n = 23), 19,00 % drei (n = 19), 16,00 % vier (n = 16), 11,00 % fünf (n = 11), 6,00 % sechs (n = 6) und 4,00 % sieben (n = 4) AED erhalten.

Bei der letzten Untersuchung hatten 22,00 % der Patienten keine weitere medikamentöse antiepileptische Therapie. Von 78,00 % der Patienten, die weiterhin mit einem AED therapiert wurden, hatten 32 Patienten ein AED, 27 Patienten zwei AED, 16 Patienten drei AED und drei Patienten vier AED (Abb. 15).

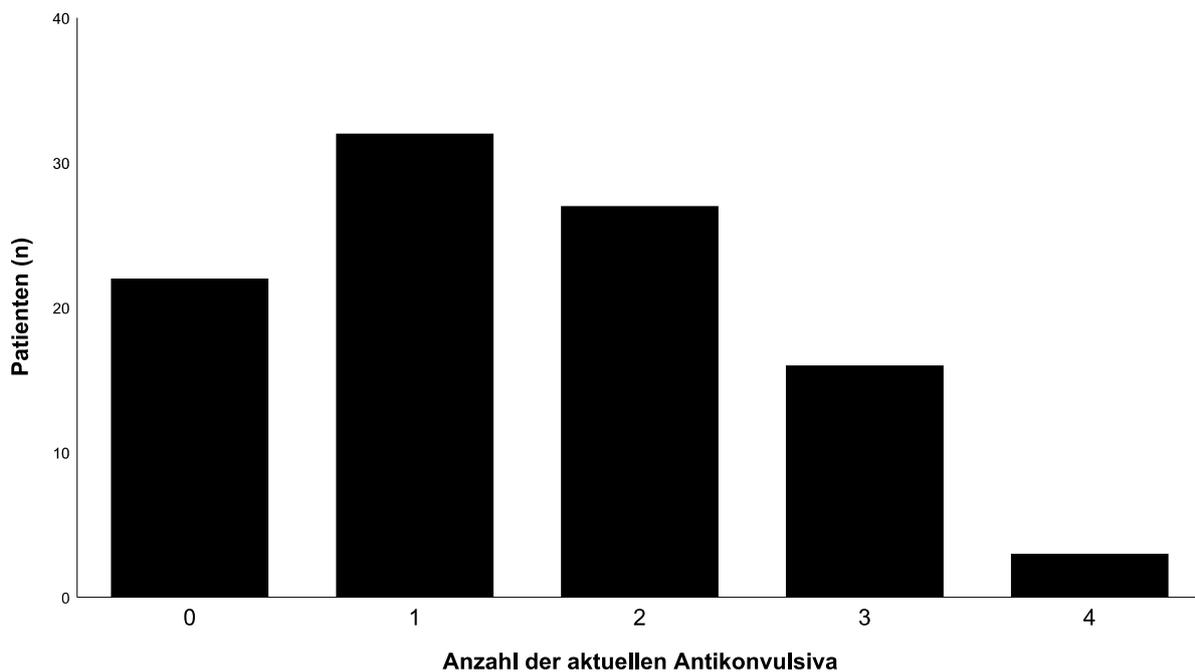


Abbildung 15: Die Gesamtanzahl an erhaltenen AED in der Kohorte (n = 100), die ein Patient am Ende des Untersuchungszeitraums noch als medikamentöse Therapie erhalten hat. Davon haben 22,00 % kein AED (n = 22) mehr erhalten und 32,00 % ein AED (n = 32), 27,00 % zwei (n = 27), 16,00 % drei (n = 16) oder 3,00 % vier (n = 3) AED. Im Median haben die Patienten weiter 1,00 AED erhalten mit einer Standardabweichung von 1.096.

Der Median der Anzahl an AED, die ein Patient erhielt bis er Anfallsfreiheit erreichte, war 2,00 mit einer Standardabweichung von $\pm 1,481$ AED (Abb. 16).

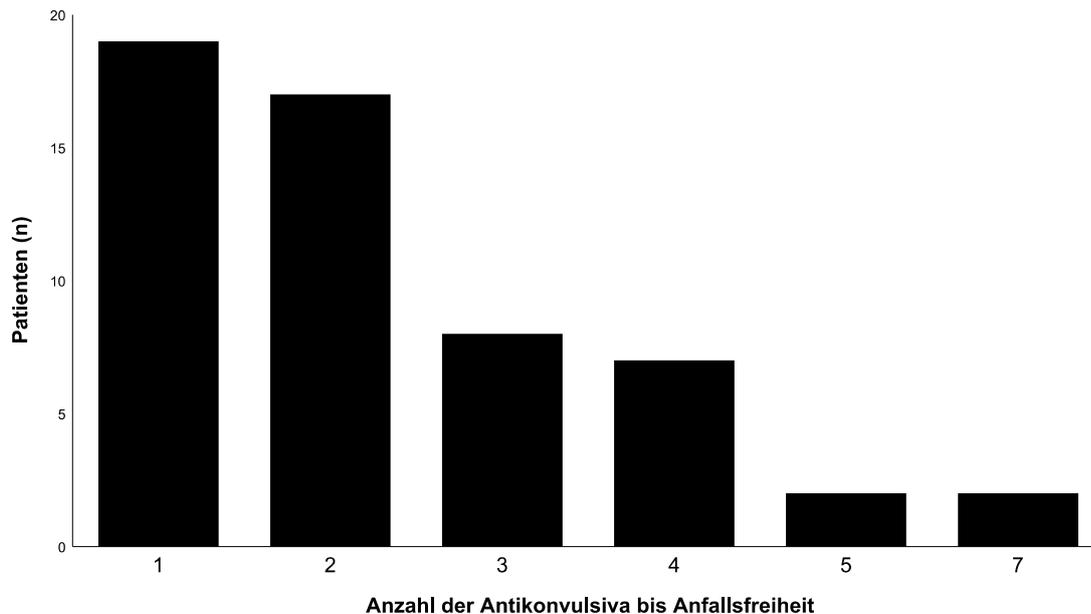


Abbildung 16: Die Gesamtanzahl an erhaltenen AED in der Kohorte (n = 55), die ein Patient bis zum Erreichen der Anfallsfreiheit erhalten hat. Davon haben 19,00 % ein AED (n = 19), 17,00 % zwei (n = 17), 8,00 % drei (n = 8), 7,00 % vier (n = 7), 2,00 % fünf (n = 2) oder 2,00 % sieben AED (n = 2) benötigt.

Insgesamt konnten in der Kohorte (n = 100) 55,00 % Patienten eine Anfallsfreiheit für mindestens sechs Monate erreichen und 45,00 % Patienten hatten weiterhin epileptische Anfälle. Im Rahmen der kognitiven Testung erreichten bei 90 Patienten mit vorliegenden Informationen zur Kognition nur 15,56 % ein normales Ergebnis und 84,44 % ein unterdurchschnittliches oder nicht messbares Ergebnis. Bei keinem Patienten konnte ein überdurchschnittliches Ergebnis festgestellt werden.

4.3. Kognitionsbezogene Variablen und Ergebnisse der Patienten

Insgesamt wurden bei 70,00% der Patienten keine kognitive Testung durchgeführt. Hierbei war bei 60,00% der Patienten aufgrund einer schweren körperlichen und/oder geistigen Behinderung die Durchführung eines standardisierten altersgerechten Tests nicht möglich und die Patienten wurden damit als „unterdurchschnittlich“ kategorisiert oder es wurde eine normale kognitive Entwicklung beschrieben. Bei den anderen 10,00% der Patienten war keine Information über den kognitiven Zustand oder die Entwicklung vorhanden. Bei 10,00% wurde eine Testung mittels Griffiths – Entwicklungsskalen durchgeführt. Bei 3,00% wurde eine Testung anhand der Bayley–Skala durchgeführt, bei 1,00% WPPSI-III und bei 17,00%

wurden Intelligenzquotient Testungen durchgeführt. Von den getesteten Patienten konnte bei 3 Patienten der Zeitpunkt der Testung nicht mehr nachvollzogen werden.

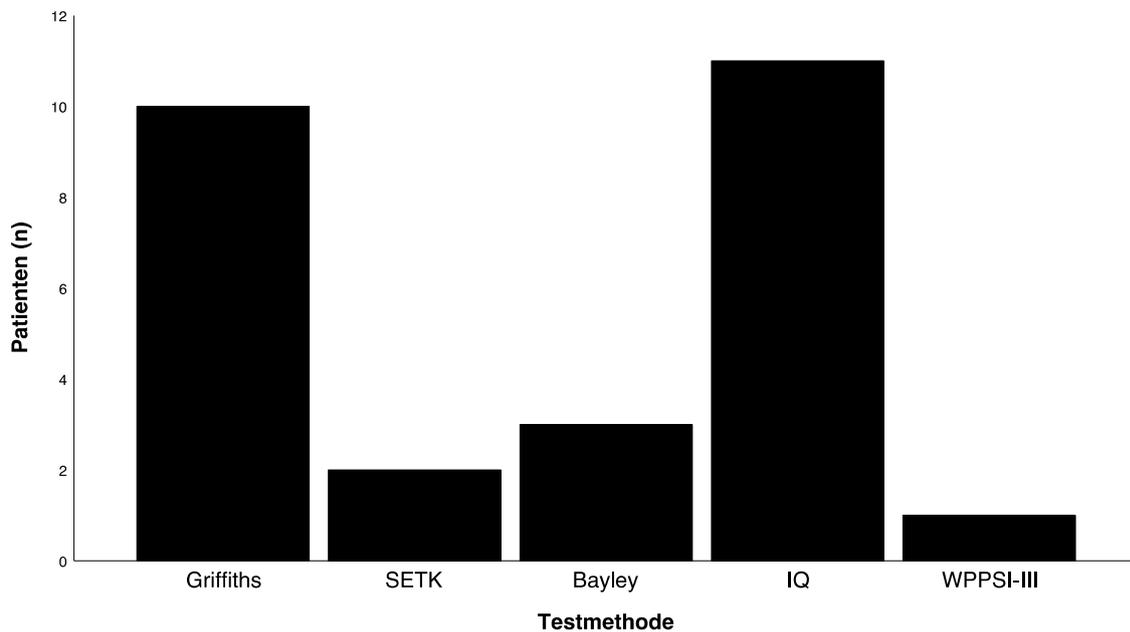


Abbildung 17: Häufigkeit der durchgeführten Testmethode zur Bestimmung der Kognition.

Die Testung wurde zwischen dem zweiten bis zum 18. Lebensjahr durchgeführt mit einer Standardabweichung von ± 4.318 Jahren, einem Median von 8.00 Jahren und der 75. Perzentile von 11.00 Jahren.

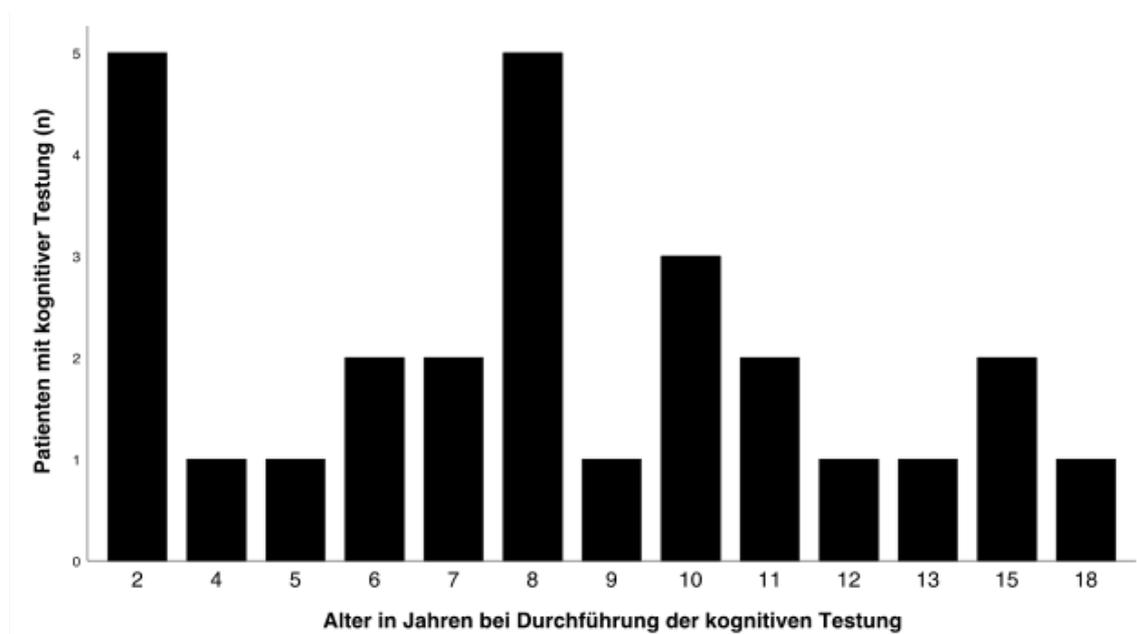


Abbildung 18: Alter in Jahren beim Zeitpunkt der Durchführung der kognitiven Testung. Im zweiten Lebensjahr wurden 18,52 % (n = 5), im vierten Lebensjahr 3,70 % (n = 1), im fünften Lebensjahr 3,70 % (n = 1), im sechsten Lebensjahr 7,41 % (n = 2), im siebten Lebensjahr 7,41 % (n = 2), im achten Lebensjahr 18,52 % (n =

5), im neunten Lebensjahr 3,70 % (n = 1), im 10. Lebensjahr 11,11 % (n = 3), im 11. Lebensjahr 7,41 % (n = 2), im 12. Lebensjahr 3,70 % (n = 1), im 13. Lebensjahr 3,70 % (n = 1), im 15. Lebensjahr 7,41 % (n = 2) und im 18. Lebensjahr 3,70 % (n = 1) Testungen durchgeführt.

Von den 30 getesteten Patienten erzielten 20,00% ein durchschnittliches Ergebnis und 80,00% ein unterdurchschnittliches Ergebnis.



Abbildung 19: Ergebnis der kognitiven Testung bei Patienten mit durchgeführter Testung. Von den Patienten (n = 30) erzielten 20,00% (n = 6) ein durchschnittliches Ergebnis und 80,00% (n = 24) ein unterdurchschnittliches Ergebnis.

4.4. Einfluss der Anzahl der Antikonvulsiva auf die Ergebnisse der Patienten

In der Kohorte wurde eine hohe Korrelation zwischen Anfallsfreiheit und kognitivem Ergebnis festgestellt. Von 76 Patienten mit einem unterdurchschnittlichen oder nicht testbaren Ergebnis in Kognition konnten 35 Patienten eine Anfallsfreiheit erreichen und 41 der Patienten hatten weiterhin epileptische Anfälle. Hingegen konnte von den 14 Patienten mit einem durchschnittlichen kognitiven Ergebnis nur ein Patient keine Anfallsfreiheit erreichen. Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson konnte eine Signifikanz von $p = 0.001$ und einer Odds Ratio von 15.229 ermittelt werden. Patienten, die für mindestens 6 Monate anfallsfrei waren,

hatten mit größerer Wahrscheinlichkeit eine bessere Chance auf eine normale kognitive Entwicklung als Patienten mit andauernden Anfällen (Abb. 20).

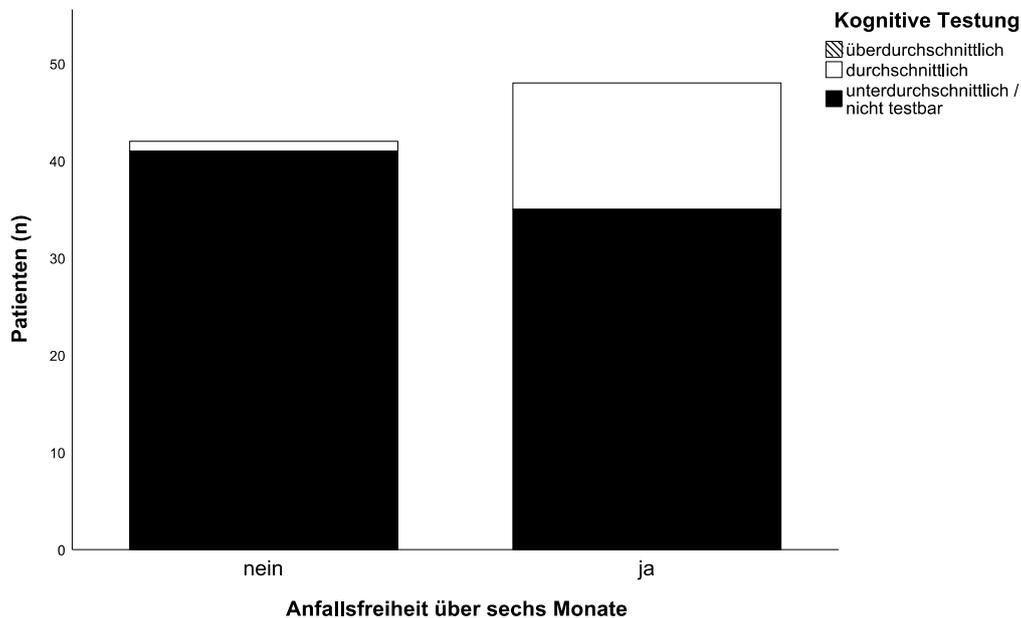


Abbildung 20: Anteil der Patienten (n = 90), bei denen der Status der Anfälle und der Kognition erhoben wurde. Insgesamt waren 53,33 % anfallsfrei für mindestens sechs Monate (n = 48) und davon zeigten 27,08 % eine durchschnittliche Leistung in der kognitiven Testung (n = 13) und 72,92 % eine unterdurchschnittliche Leistung (n = 35). Bei Patienten, die keine Anfallsfreiheit erreichten (n = 42), zeigten 97,62 % eine unterdurchschnittliche Leistung (n = 41) und ein Patient mit einem Anteil von 2,38 % eine durchschnittliche Leistung in der kognitiven Testung. Hierbei zeigt sich im Chi-Quadrat-Test nach Pearson eine Signifikanz mit $p = 0.001$.

In der Kohorte wurde die gesamte Anzahl an AED, die ein Patient je erhalten hatte, ermittelt und in Bezug auf die Anfallsfreiheit verglichen. Dabei ergab sich mit einer asymptotischen Signifikanz von $p < 0.001$ im Mann-Whitney-Test mit einer Effektstärke von 0.515, dass Patienten mit steigender Anzahl an AED eher dazu tendierten weiterhin epileptischen Anfälle zu haben (Abb. 21). Da nach heutigem Stand der Forschung eine Hormon- oder Kombinationstherapie nach UKISS oder ICISS das Ergebnis der Patienten positiv beeinflusst (61, 62), wurde nochmals separat die Korrelation von Gesamtanzahl an AED und Anfallsfreiheit bei Patienten, die eine Hormon- oder Kombinationstherapie erhalten hatten, untersucht (Abb. 19). Auch hierbei konnte mit einer asymptotischen Signifikanz von $p < 0.001$ und einer Effektstärke von 0.527 im Mann-Whitney-Test eine Korrelation zwischen steigender Anzahl an AED und weiterhin bestehenden epileptischen Anfällen gesehen werden.

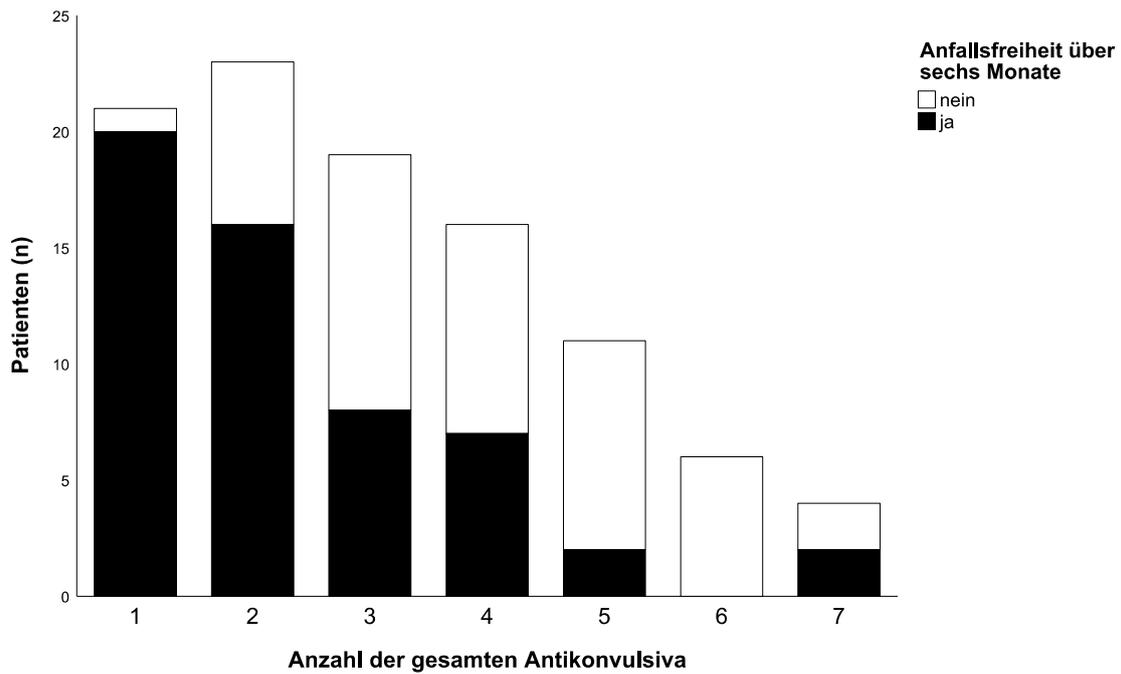


Abbildung 21: Aufteilung der Patienten (n = 100) anhand der Gesamtanzahl an verwendeten AED in der Kohorte und unterteilt in Anfallsfreiheit und fehlende Anfallsfreiheit. Davon haben von 21 Patienten, die ein AED erhalten haben, 95,24 % Anfallsfreiheit erreicht (n = 20) und mit einem Anteil von 4,76 % ein Patient keine Anfallsfreiheit erlangt. Bei zwei AED (n = 23) erreichten 69,57 % Anfallsfreiheit, bei drei AED (n = 19) 42,11 %, bei vier AED (n = 16) 43,75 %, bei fünf AED (n = 11) 18,19 %, bei sechs AED (n = 6) 0,00 % und bei sieben AED (n = 4) 50,00 %. Keine Anfallsfreiheit erreichten bei zwei AED 30,43 %, bei drei AED 57,89 %, bei vier AED 56,25 %, bei fünf AED 81,82 %, bei sechs AED 100 % und bei sieben AED 50,00 %. Hierbei zeigt sich im Mann–Whitney–Test eine asymptotische Signifikanz mit $p < 0.001$ und einer Effektstärke von 0.515.

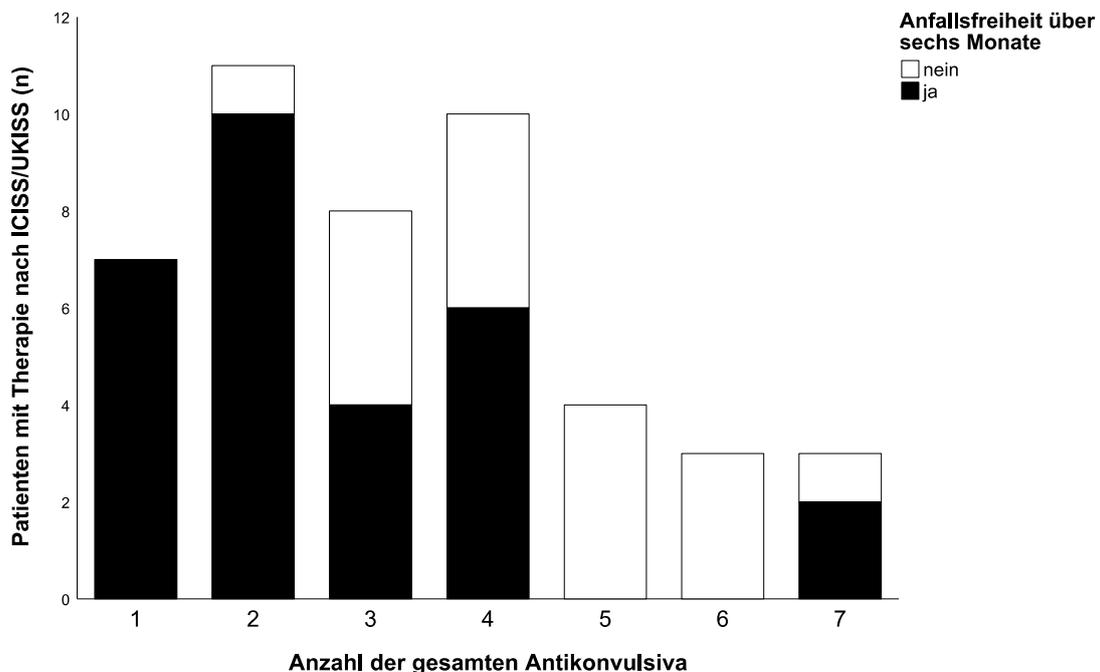


Abbildung 22: Aufteilung der Patienten mit ICISS/UKISS–Therapie (n = 46) anhand der Gesamtanzahl an verwendeten AED und unterteilt in Anfallsfreiheit und fehlende Anfallsfreiheit. Davon haben von 7 Patienten,

die ein AED erhalten haben, 100,00 % Anfallsfreiheit erreicht. Bei zwei AED (n = 11) erreichten 90,91 % Anfallsfreiheit, bei drei AED (n = 8) 50,00 %, bei vier AED (n = 10) 60,00 %, bei fünf AED (n = 4) 0,00 %, bei sechs AED (n = 3) erreichten 0,00 % und bei sieben AED (n = 3) 66,67 %. Keine Anfallsfreiheit erreichten bei zwei AED 9,09 %, bei drei AED 50,00 %, bei vier AED 40,00 %, bei fünf AED 100,00 %, bei sechs AED 100,00 % und bei sieben AED 33,33 %. Hierbei zeigt sich eine asymptotische Signifikanz von $p < 0.001$ und einer Effektstärke von 0.527 im Mann–Whitney–Test.

Auch bei Prüfung eines Zusammenhangs mittels dem Mann–Whitney–Test zwischen der Gesamtanzahl an AED und kognitivem Zustand der Patienten konnte eine Korrelation mit einer asymptotischen Signifikanz von $p = 0.001$, allerdings mit einer Effektstärke von nur 0.348, festgestellt werden (Abb. 23). Dabei zeigten Patienten, die eine Behandlung mit weniger als drei AED erhalten hatten oder erhalten, mit höherer Wahrscheinlichkeit eine normale kognitive Entwicklung als Patienten mit drei oder mehr AED. Entsprechend des vorherigen Vorgehens wurde die Patientengruppe mit Hormon– oder Kombinationstherapie nochmals separat betrachtet. Ebenfalls konnte hier eine Korrelation mit einer asymptotischen Signifikanz von $p = 0.003$ und einer Effektstärke von 0.458 zwischen der Gesamtanzahl an AED und kognitiven Zustand der Patienten beobachtet werden.

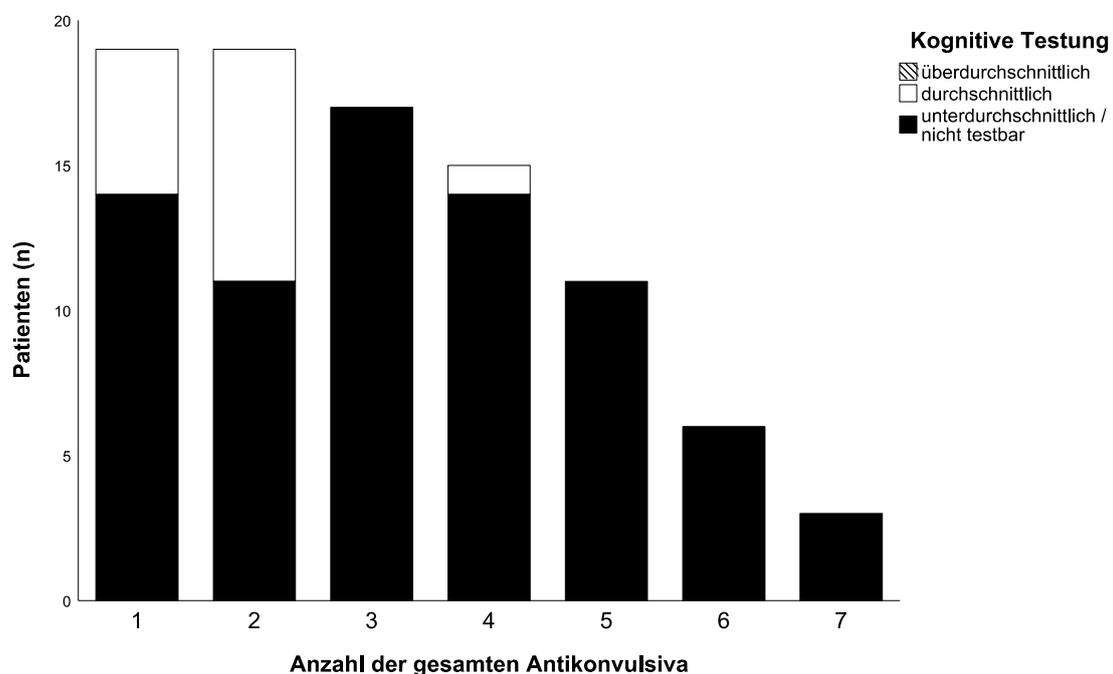


Abbildung 23: Aufteilung der Patienten (n = 90) anhand der Gesamtanzahl an verwendeten AED in der Kohorte und unterteilt nach Ergebnissen in der kognitiven Testung. Keiner der getesteten Patienten erzielte ein überdurchschnittliches Ergebnis. Von den Patienten, die ein AED (n = 19) erhalten haben, erreichten 26,32 % ein durchschnittliches Ergebnis und 73,68 % der Patienten ein unterdurchschnittliches Ergebnis. Bei zwei AED (n = 19) erreichten 42,11 % ein durchschnittliches Ergebnis, bei drei AED (n = 17) 0,00 %, bei vier AED (n = 15)

6,67 %, bei fünf AED (n = 11) 0,00 %, bei sechs AED (n = 6) erreichten 0,00 % und bei sieben AED (n = 3) 0,00 %. Ein unterdurchschnittliches Ergebnis erreichten bei zwei AED 57,89 % und bei vier AED 93,33 %. Hierbei zeigt sich eine asymptotische Signifikanz von $p = 0.001$ und einer Effektstärke von 0.348 im Mann–Whitney–Test.

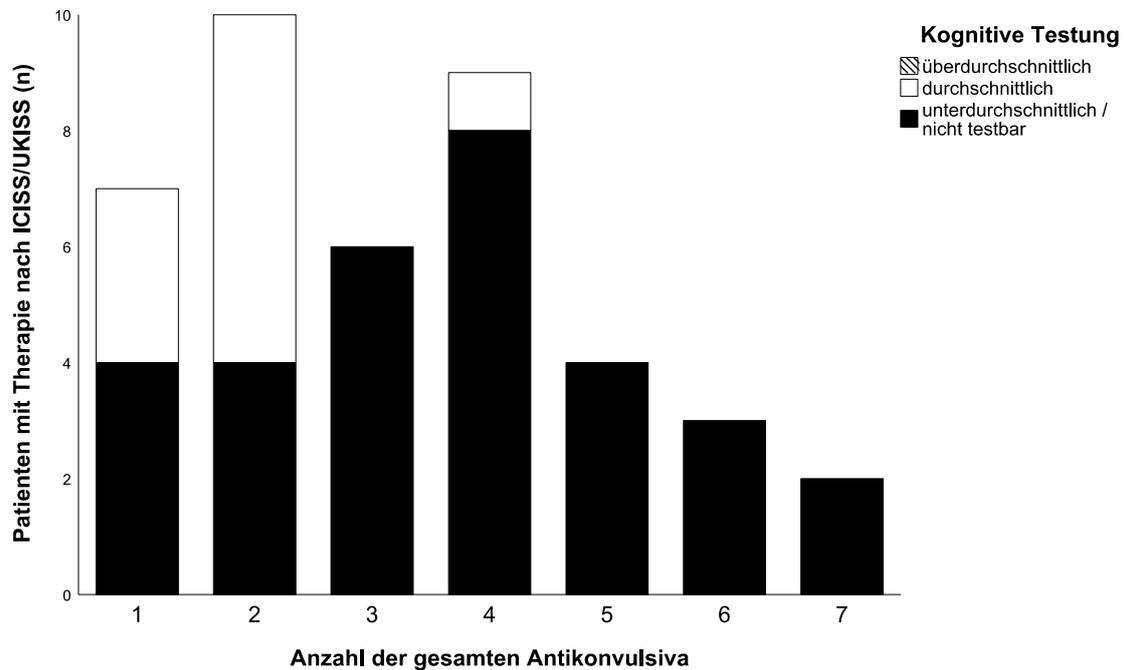


Abbildung 24: Aufteilung der Patienten mit ICISS/UKISS–Therapie (n = 41) anhand der Gesamtanzahl an verwendeten AED und unterteilt nach Ergebnissen in der kognitiven Testung. Keiner der getesteten Patienten erzielte ein überdurchschnittliches Ergebnis. Von den Patienten, die ein AED (n = 7) erhalten haben, erreichten 42,86 % ein durchschnittliches Ergebnis und 57,14 % der Patienten ein unterdurchschnittliches Ergebnis. Bei zwei AED (n = 10) erreichten 60,00 % ein durchschnittliches Ergebnis, bei drei AED (n = 6) 0,00 %, bei vier AED (n = 9) 11,11 %, bei fünf AED (n = 4) 0,00 %, bei sechs AED (n = 3) 0,00 % und bei sieben AED (n = 2) 0,00 %. Ein unterdurchschnittliches Ergebnis erreichten bei zwei AED 40,00 % und bei vier AED 88,89 %. Hierbei zeigt sich eine asymptotische Signifikanz von $p = 0.003$ und einer Effektstärke von 0.458 im Mann–Whitney–Test.

Da sich bereits in der Kohorte ein Zusammenhang zwischen Anfallsfreiheit und kognitiver Entwicklung zeigte, wurde nochmals separat der Zusammenhang zwischen Polypharmazie und schlechtem kognitiven Ergebnis bei Patienten mit bestehenden epileptischen Anfällen untersucht. Hier wurde Polypharmazie anhand der vorherigen Ergebnisse als mehr als zwei verschiedene AED definiert. Dabei konnte eine starke Korrelation zwischen Polypharmazie und einem negativen kognitiven Ergebnis bei Patienten mit anhaltenden Anfällen festgestellt werden mit einer Signifikanz von $p = 0.013$ im Chi–Quadrat–Test nach Pearson.

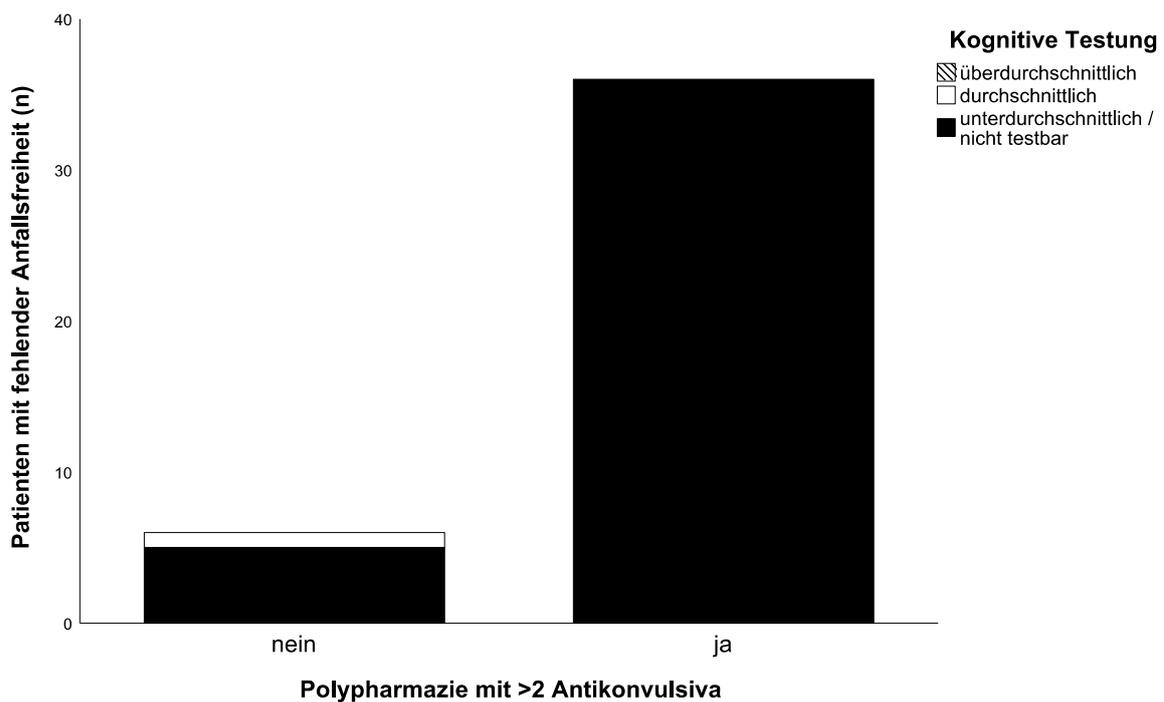


Abbildung 25: Aufteilung der Patienten mit fehlender Anfallsfreiheit (n = 42) anhand von erhaltener antikonvulsiver Polypharmazie und unterteilt nach Ergebnissen in der kognitiven Testung. Bei den Patienten, die weniger als zwei AED (n = 6) erhalten hatten, zeigten 83,33 % ein unterdurchschnittliches Ergebnis und ein Patient mit einem Anteil von 16,67 % ein durchschnittliches Ergebnis. Von den Patienten, die mehr als zwei AED (n = 36) erhalten hatten, konnte keiner ein überdurchschnittliches oder durchschnittliches Ergebnis in der kognitiven Testung erzielen. Hierbei zeigt sich im Chi-Quadrat-Test nach Pearson eine Signifikanz mit $p = 0.013$.

Es muss berücksichtigt werden, dass einem Patienten mit der Zunahme des Alters eine Entwicklung der Kognition einhergeht. Patienten können damit in ihrer weiteren Entwicklung im Rahmen der Kognitionstestung andere Testergebnisse erzielen als zum Zeitpunkt der erhobenen Daten in dieser retrospektiven Analyse. Ebenfalls kann sich die Anzahl der AED mit Zunahme des Alters ändern. In Anbetracht dieser Umstände wurden separat Patienten ab dem sechsten bis 18. Lebensalter untersucht. Unterschiedliche Entwicklungsmodelle datieren eine neue Entwicklungsstufe ab dem sechsten oder siebten Lebensjahr. Das sechste Lebensalter wurde anhand des Stufenmodells der psychosozialen Entwicklung nach Erikson gewählt. Eine Untersuchung innerhalb der einzelnen Entwicklungsstufen ist anhand der geringen Anzahl an Patienten nicht aussagekräftig.

In der Gruppe der Patienten ab dem sechsten Lebensjahr ($n = 53$) konnte ebenfalls eine Korrelation zwischen Anfallsfreiheit und kognitivem Ergebnis festgestellt werden. Von 53 Patienten mit einem unterdurchschnittlichen oder nicht testbaren Ergebnis in Kognition konnten 23 Patienten eine Anfallsfreiheit erreichen und 26 der Patienten hatten weiterhin epileptische Anfälle. Alle 4 Patienten mit einem durchschnittlichen kognitiven Ergebnis waren anfallsfrei. Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson konnte eine Signifikanz von $p = 0.041$ und einer Odds Ratio von 0.469 ermittelt werden (Abb. 26).

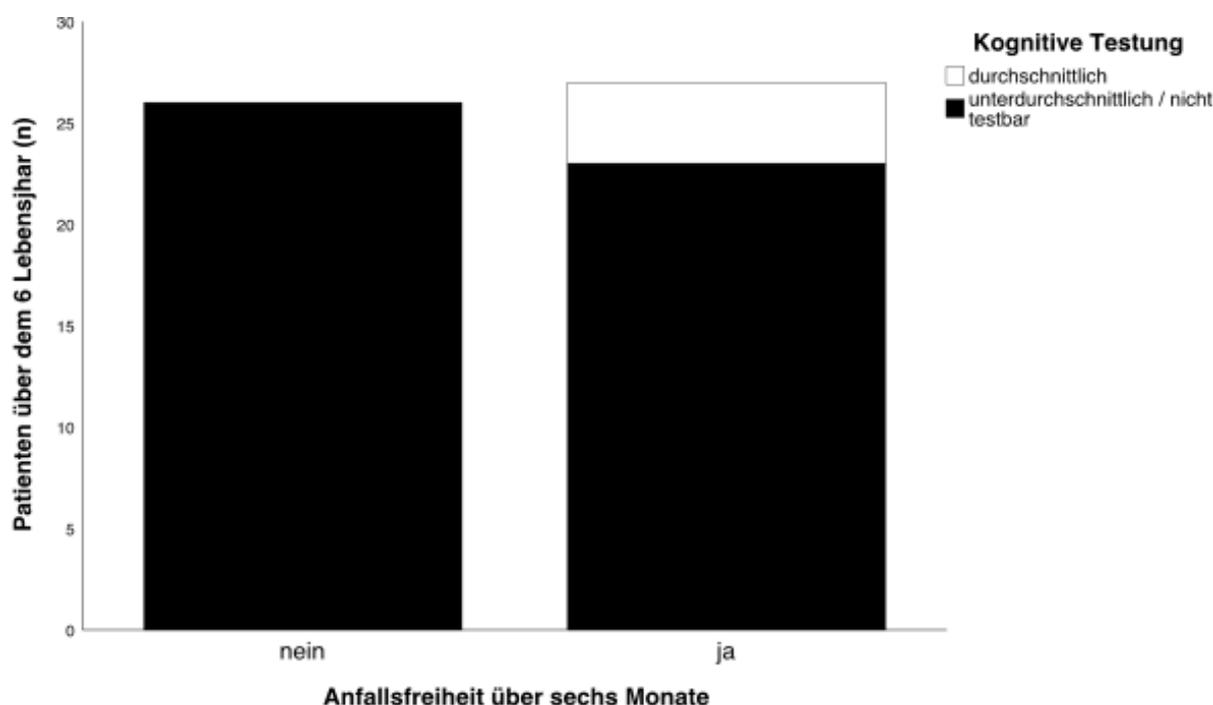


Abbildung 26: Anteil der Patienten über dem 6 Lebensjahr ($n = 53$), bei denen der Status der Anfälle und der Kognition erhoben wurde. Von 50,94% Patienten ($n = 27$) mit Anfallsfreiheit konnten 14,81% Patienten ($n = 4$) ein durchschnittliches Ergebnis in der kognitiven Testung erzielen. Von der 49,06% Patienten ($n = 26$) mit persistierenden Anfällen erzielte kein Patient ein durchschnittliches Ergebnis in der kognitiven Testung.

Bei der erneuten Betrachtung von der Gesamtanzahl an AED in Bezug auf die Anfallsfreiheit bei Patienten über dem sechsten Lebensjahr ergab sich mit einer asymptotischen Signifikanz von $p = 0.040$ im Mann-Whitney-Test mit einer hierbei jedoch sehr geringen Effektstärke von 0.281, dass Patienten mit steigender Anzahl an AED eher dazu tendierten weiterhin epileptische Anfälle zu haben. Patienten, die über dem sechsten Lebensjahr waren und eine polypharmazeutische Therapie erhalten hatten, tendierten zu einem schlechten kognitiven

Ergebnis. Dies zeigte sich anhand des Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit einer Signifikanz von $p = 0.014$ und einer Odds Ratio von 0.818 (Abb. 27).

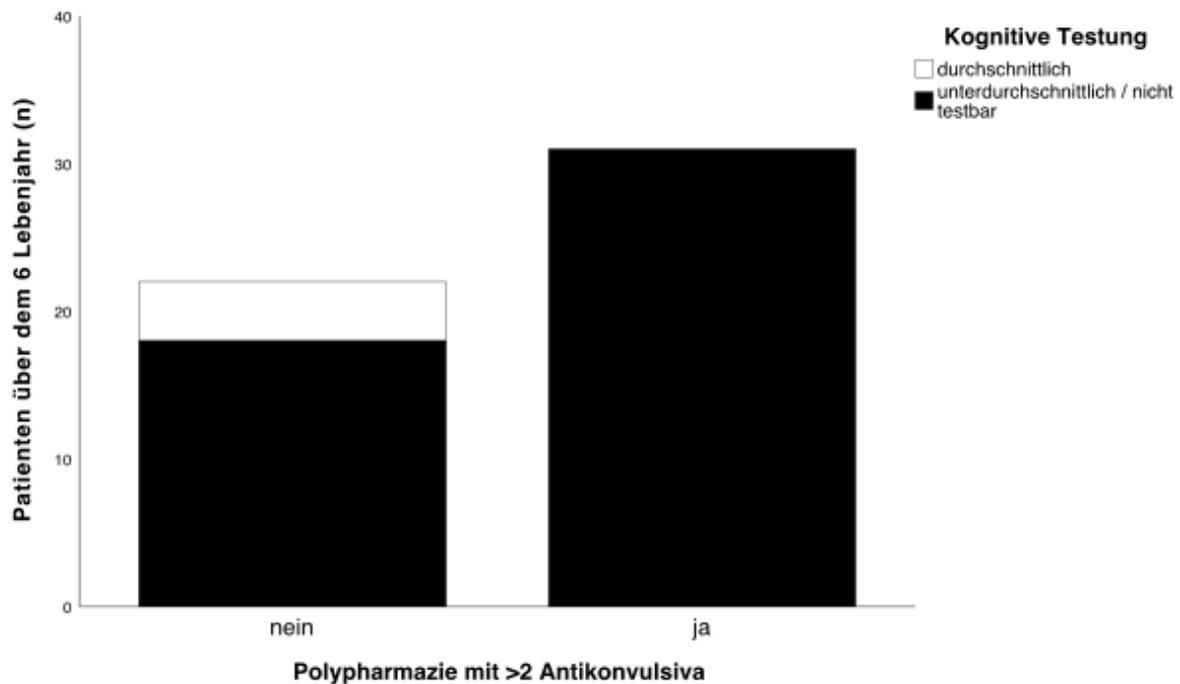


Abbildung 27: Aufteilung der Patienten über dem 6 Lebensjahr ($n = 53$) anhand von erhaltener antikonvulsiver Polypharmazie und unterteilt nach Ergebnissen in der kognitiven Testung. Bei den Patienten, die weniger als zwei AED ($n = 22$) erhalten hatten, zeigten 81,82 % ein unterdurchschnittliches Ergebnis und ein Patient mit einem Anteil von 18,18 % ein durchschnittliches Ergebnis. Von den Patienten, die mehr als zwei AED ($n = 31$) erhalten hatten, konnte keiner ein überdurchschnittliches oder durchschnittliches Ergebnis in der kognitiven Testung erzielen.

4.5. Beschriebene Risikofaktoren von Patienten bezogenen Variablen und deren Einfluss auf das Patienten Ergebnis

Da bereits einige Risikofaktoren im Zusammenhang mit dem klinischen Ergebnis bezüglich Kognition als auch Anfallsfreiheit in einigen Kohorten beschrieben wurde, erfolgte diesbezüglich ebenfalls eine Untersuchung in der vorliegenden Kohorte. In dem Artikel von Yilmaz et al. aus 2016 wurde eine Korrelation zwischen Auffälligkeiten in der klinisch-neurologischen Untersuchung, Ätiologie, Ansprechen auf das erste AED, epileptische Anfälle vor dem ersten BNS-Anfall, Entwicklung anderer epileptischer Anfälle und einem negativen Ergebnis in der kognitiven Testung und der Persistenz von Anfällen beschrieben (59). Vergleicht man die Ätiologie der Kohorten, so zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen

der Häufigkeit der einzelnen Ätiologien. Dennoch zeigte sich in der Kohorte ebenfalls im Chi-Quadrat-Test nach Pearson eine Korrelation zwischen einer initial auffälligen klinisch-neurologischen Untersuchung und einem schlechteren kognitiven Ergebnis mit einer Signifikanz von $p < 0.001$ sowie zwischen initialen neurologischen Untersuchungsbefund und Anfallsfreiheit mit einer Signifikanz von $p = 0.015$. Ebenfalls konnte ein signifikanter Wert gefunden werden bei der Überprüfung der Korrelation zwischen dem Vorhandensein von weiteren epileptischen Anfällen und einem schlechteren kognitiven Ergebnis mit einer Signifikanz von $p = 0.016$ sowie fehlender Anfallsfreiheit mit einer Signifikanz von $p = 0.010$. Bei Überprüfung des Zusammenhangs zwischen Patienten mit unbekannter Ätiologie oder symptomatischer Ätiologie und dem kognitiven Ergebnis konnte mit einer Signifikanz von $p = 0.004$ festgestellt werden, dass Patienten mit einer unbekanntem Ätiologie mehr zu einem normalen Ergebnis bei der kognitiven Testung tendierten als Patienten mit symptomatischer Ätiologie. Hingegen konnte bezogen auf die Anfallsfreiheit lediglich mit einer Signifikanz von $p = 0.069$ eine Tendenz beschrieben werden, bei der Patienten mit einer unbekanntem Ätiologie mehr zu dem Erreichen der Anfallsfreiheit neigten. Im Unterschied zu der Studie von Yilmaz et al. zeigten sich in dieser Kohorte keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Vorhandensein von epileptischen Anfällen vor dem ersten BNS oder dem positiven Ansprechen auf das erste AED und einem negativen Ergebnis in der kognitiven Testung und der Persistenz von Anfällen.

	Univariate Analyse				Multivariate Analyse		Univariate Analyse				Multivariate Analyse	
	Anfallsfreiheit über sechs Monate	Anfallspersistenz	Asymptotische Signifikanz (p)	odds Ratio	Asymptotische Signifikanz (p)	odds Ratio	durchschnitt. kognitives Ergebnis	unterdurchschnitt. kognitives Ergebnis	Asymptotische Signifikanz (p)	odds Ratio	Asymptotische Signifikanz (p)	odds Ratio
klinisch-neurologischen Untersuchung unauffällig	19 (76.0%)	6 (24.0%)	0.015	0.291	0.954	1.042	9 (42.9%)	12 (57.1%)	<0.001	0.104	0.065	5.066
klinisch-neurologischen Untersuchung auffällig	36 (48.0%)	39 (52.0%)					5 (7.2%)	64 (92.8%)				
Ätiologie unbekannt	14 (73.7%)	5 (26.3%)	0.069	0.366	0.400	1.894	6 (40.0%)	9 (60.0%)	0.004	0.179	0.286	2.539
Ätiologie symptomatisch	41 (50.6%)	40 (49.4%)					8 (57.1%)	67 (88.2%)				
positives Ansprechen auf erstes AED ja			0.946	1.031	0.418	0.639	4 (16.0%)	21 (84.0%)	0.942	1.048	0.215	0.335
positives Ansprechen auf erstes AED nein	15 (55.6%)	12 (44.4%)					10 (15.4%)	55 (84.6%)				
epileptische Anfälle vor dem ersten BNS-Anfall ja	14 (56.0%)	11 (44.0%)	0.908	1.055	0.570	0.733	4 (16.7%)	20 (83.3%)	0.861	1.1120	0.349	0.456
epileptische Anfälle vor dem ersten BNS-Anfall nein	41 (54.7%)	34 (45.3%)					10 (15.2%)	56 (84.8%)				
Anfälle anderer Semiologie ja	25 (43.9%)	32 (56.1%)	0.010	0.339	0.529	1.385	4 (7.7%)	48 (92.3%)	0.016	0.233	0.873	1.139
Anfälle anderer Semiologie nein	30 (69.8%)	13 (30.2%)					10 (26.3%)	28 (73.7%)				
Polypharmazie >2AED ja	36 (65.4%)	37 (82.2%)	<0.001	0.114	<0.001	7.620	1 (7.1%)	51 (67.1%)	<0.001	0.038	0.008	20.194
Polypharmazie >2AED nein	19 (34.5%)	8 (17.8%)					13 (92.9%)	25 (32.9%)				

Tabelle 1: Univariate und multivariate Analyse von klinisch–neurologischer Untersuchung, Ätiologie, positivem Ansprechen auf erstes AED, epileptischer Anfälle vor dem ersten BNS–Anfall, von Anfällen andere Semiologie und Polypharmazie bezogen auf die Anfallsfreiheit und das kognitive Ergebnis.

Es erfolgte zusätzlich eine binäre logistische Regression der bisher beschriebenen Variablen, die das klinische Ergebnis bezogen auf Anfallsfreiheit und Kognition beeinflusst haben, inklusive der hier determinierten Variable der Polypharmazie (Tab. 1). Hierbei zeigte nur noch die Variable der Polypharmazie einen signifikanten Wert bezogen auf die Anfallsfreiheit mit einer asymptotischen Signifikanz von $p < 0.001$ und auf das kognitive Ergebnis mit einer asymptotischen Signifikanz von $p = 0.008$.

5. Diskussion

5.1. Risikofaktoren und ihre Auswirkungen auf die Anfallsfreiheit und das kognitive Ergebnis

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, weitere Risikofaktoren für ein negatives kognitives Ergebnis bei Kindern mit ES zu identifizieren. Zusätzlich zu früheren Studien, die sich vor allem auf Risikofaktoren hinsichtlich Anfallsfreiheit und Kognitionsergebnissen fokussierten, konzentrierte sich diese Studie auf den Risikofaktor der Polypharmazie und dessen Auswirkungen auf das Patientenergebnis. Auch in der vorliegenden Kohorte zeigte sich eine Korrelation zwischen dem Bestehen der Anfallsfreiheit und der erhöhten Chance auf ein normales Ergebnis in der kognitiven Testung. Des Weiteren zeigte sich ebenfalls ähnlich zu anderen Studien ein Zusammenhang zwischen einer initial klinisch-neurologisch auffälligen körperlichen Untersuchung sowie dem Vorhandensein von anderen epileptischen Anfällen und der Anfallsfreiheit und dem kognitiven Ergebnis. Eine Korrelation zwischen Ätiologie und Anfallsfreiheit und dem kognitiven Ergebnis wurde ebenfalls bereits vorbeschrieben (27, 59). Hierbei schneiden vor allem die Patienten mit einem besseren Ergebnis ab, bei denen die Ätiologie als unklar, kryptogen oder idiopathisch beschrieben wurde. In der vorliegenden Kohorte konnte bei der Testung des Zusammenhangs zwischen den Patienten mit unbekannter Ätiologie und den Patienten mit symptomatischer Ätiologie lediglich eine Tendenz aufgezeigt werden, dass Patienten mit unbekannter Ätiologie häufiger Anfallsfreiheit aufwiesen. Jedoch bezogen auf die kognitive Testung konnte festgestellt werden, dass Patienten mit unbekannter Ätiologie eher dazu neigten durchschnittliche Ergebnisse in der kognitiven Testung zu erzielen. Hingegen zeigte sich in unsere Kohorte keine Korrelation zwischen Patienten mit Anfällen vor dem ersten BNS–Anfall, sowie Patienten mit direkt positivem Ansprechen auf das erste AED der Anfallsfreiheit und kognitiven Testergebnis. Die Abweichungen der Ergebnisse in unsere Kohorte könnten einerseits durch unsere Testung mit unterschiedlicher Ätiologie und nicht nur zum Beispiel mit Patienten mit einer strukturellen Genese entstanden sein oder daher, dass unsere Kohorte kleiner ist im Vergleich zu den Referenzstudien. Insgesamt zeigte unsere Kohorte im Vergleich zu anderen Studien viele Übereinstimmungen bezüglich Risikofaktoren und deren Auswirkungen auf die Kognition und die Anfallsfreiheit.

Unterschiede können durch unsere Untersuchungen mit einer Kohorte mit einer unterschiedlichen Verteilung der Häufigkeit der Ätiologie, kleinerer Anzahl an Patienten sowie einer längeren Follow-Up Dauer entstanden sein.

5.2. Polypharmazie und deren Auswirkung auf die kognitive Entwicklung bei Kindern mit epileptischen Spasmen

Dass Polypharmazie Risiken mit sich bringt, auch in der medikamentösen Therapie der Epilepsie, ist bereits bekannt (60). In der vorliegenden Studie zeigte sich eine starke Korrelation zwischen einer hohen Gesamtzahl von AED und einem schlechteren Ergebnis in der kognitiven Testung, so dass davon ausgegangen werden muss, dass neben dem negativen Einfluss einer langen Dauer von Krämpfen und Hypsarrhythmien auf das kognitive Ergebnis eine hohe Anzahl von AED normalerweise auch mit einem unterdurchschnittlichen kognitiven Ergebnis einhergeht. Des Weiteren ergab sich, ähnlich wie bei anderen Epilepsie-Formen, dass die Wahrscheinlichkeit einer Anfallsfreiheit abnimmt, wenn die Anfälle nach der Behandlung mit zwei geeigneten AED bestehen bleiben. Hierbei muss allerdings beachtet werden, dass Patienten mit fehlender Anfallsfreiheit im Rahmen der medizinischen Betreuung mehr AED verabreicht bekommen mit dem Ziel, die Anfälle zu limitieren. Da bisher die Überlegenheit bezüglich einer Therapie nach UKISS oder ICISS in Studien bewiesen wurde (61, 62), erfolgte eine separate Überprüfung des Zusammenhangs zwischen dem Risikofaktor der Polypharmazie und dem Ergebnis in der kognitiven Testung bei nur den Patienten in der Kohorte, die eine Therapie nach UKISS oder ICISS erhalten hatten. Hierbei zeigte sich, dass die Korrelation zwischen der Polypharmazie und dem Ergebnis in der kognitiven Testung unabhängig davon ist, ob die Patienten eine Hormontherapie oder eine Kombination aus Hormontherapie und Vigabatrin erhalten haben oder nicht. Dies zeigt, dass unabhängig von der bestmöglichen Behandlung eine Therapie mit drei oder mehr AED keine Vorteile bezüglich eines besseren Abschneidens in der kognitiven Testung mit sich bringt. Auch hier fiel auf, dass Patienten mit Polypharmazie ebenfalls dazu tendierten weiterhin unter epileptischen Anfällen zu leiden. Jedoch besteht immer noch die Limitation, dass Patienten mit fehlender Anfallsfreiheit mehr AED verabreicht bekommen. Es ist bereits beschrieben worden, dass eine erhöhte Anzahl an AED sich negativ auf das kognitive Ergebnis auswirken

kann. Die ES stellen hierbei jedoch eine spezielle Patientengruppe dar. Unter anderem, weil diese Form der Epilepsie mit einer gehäuften Pharmakoresistenz einhergeht, ein längeres Andauern der Anfälle ebenfalls mit einem schlechteren kognitiven Ergebnis verbunden ist und generell die Chancen auf ein gutes Resultat in der kognitiven Testung schlechter sind im Vergleich zu anderen Epilepsie-Formen (55, 56). Hierbei stellt sich die Frage, ob Patienten mit fehlender Anfallsfreiheit, und damit einem erhöhten Risiko für ein schlechteres kognitives Ergebnis, überhaupt von einer erhöhten Anzahl an AED bezüglich der Kognition profitieren können. Deshalb wurde separat der Zusammenhang untersucht zwischen Patienten mit polypharmazeutischer Behandlung und dem Ergebnis der kognitiven Testung bei Patienten mit fehlender Anfallsfreiheit. Hier konnte beobachtet werden, dass Patienten mit anhaltenden Krämpfen und einer Gesamtzahl von drei oder mehr AED mit größerer Wahrscheinlichkeit ein negatives kognitives Ergebnis hatten, als Patienten, die weniger als drei AED erhielten. In der binären logistischen Regression zeigte sich in der vorliegenden Kohorte ebenfalls eindeutig, dass der Faktor der Polypharmazie ausschlaggebend ist für ein schlechteres Ergebnis sowohl bezogen auf die Anfallsfreiheit, als auch auf das kognitive Ergebnis. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Durchführung der logistischen Regression der oben genannten Variablen nur innerhalb der gesamten Kohorte möglich war. Trotzdem zeigte sich so in der vorliegenden Studie, dass Patienten mit ES durch eine polypharmazeutische Therapie mit mehr als drei AED keine Vorteile bezüglich eines besseren Resultats in der kognitiven Testung haben.

5.3. Altersabhängige Ergebnisse der kognitiven Entwicklung, der Anfallsfreiheit und der Polypharmazie

In Anbetracht der potentiellen Entwicklungsmöglichkeit der Patienten und damit Veränderungen der Ergebnisse in der kognitiven Testung, Erzielen der Anfallsfreiheit, sowie die Möglichkeit der Veränderung der medikamentösen Therapie, ist eine Untersuchung im Rahmen der unterschiedlichen Entwicklungsstufen notwendig. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass dies eine retrospektive Analyse mit einer kleinen Kohorte ist und eine Untersuchung innerhalb der einzelnen Entwicklungsstufen aufgrund der geringen Patientenzahl nicht möglich war. Um dennoch dies in der retrospektiven Analyse zu

berücksichtigen und einen möglichen Trend abzuzeichnen, untersuchten wir separat die Patienten ab dem sechsten bis zum 18. Lebensjahr. Auch hier konnte eine Korrelation zwischen dem Bestehen der Anfallsfreiheit und der erhöhten Chance auf ein normales Ergebnis in der kognitiven Testung beobachtet werden. Ebenfalls zeigte sich erneut eine Korrelation zwischen einer hohen Gesamtzahl von AED und einem schlechteren Ergebnis in der kognitiven Testung. Des Weiteren tendierten Patienten mit Polypharmazie zu einem schlechten kognitiven Ergebnis. Ein Zusammenhang hingegen zwischen Polypharmazie und unterdurchschnittlichem kognitiven Ergebnis bei Patienten mit bestehenden epileptischen Anfällen ab dem sechsten Lebensjahr konnte nicht untersucht werden, da keiner dieser Patienten ein „durchschnittliches“ Ergebnis in der kognitiven Testung erzielte.

5.4. Verantwortungsvoller Umgang mit der Wahl von antikonvulsiven Medikamenten und therapeutische Alternativen

Die Dringlichkeit einer medikamentösen Behandlung bei der Erstdiagnose von ES, um deren Anfälle zu unterbinden und Hypsarrhythmien schnell zu stoppen steht außer Frage, da dies sich bereits nachweislich positiv auf das Patientenergebnis ausgewirkt hat. Jedoch ist es wichtig angesichts der vorliegenden Ergebnisse und anderer Studien bezüglich der negativen Auswirkungen von Polypharmazie, die Vorteile einer frühzeitigen und wirksamen Behandlung mit AED und ihre nachteiligen Auswirkungen auf das Langzeitergebnis bei Patienten mit ES in Einklang zu bringen. Die Wahl des ersten AED sollte leitliniengerecht mit Vigabatrin erfolgen und die Behandlung nach ICISS bei nachgewiesenen besseren Ergebnissen in Betracht gezogen werden. Hierbei zeigte sich in der vorliegenden Kohorte eine sehr heterogene Wahl des ersten AED, nicht nur bei Patienten mit einem BNS als ersten Anfall, sondern auch im Allgemeinen bei anderen Anfalls-Semiologien, die als erstes auftraten. Dies liegt eventuell daran, dass die Erstdiagnose von ES bzw. einem epileptischen Anfall in nicht dafür spezialisierten Einrichtungen getätigt wurde und/oder die ärztliche Vorstellung aufgrund der regionalen medizinischen Versorgung zunächst nicht möglich war. Des Weiteren ist die Diagnosestellung bei ES bereits aufgrund der Variabilität der Anfallssemiologie erschwert und geht mit Falschdiagnosen einher. Folge von all diesen Faktoren ist ein zusätzliches Risiko von einer verzögerten korrekten Behandlung von ES,

welches mit einer höheren Chance eines schlechteren Outcome einhergeht (33).

Die therapeutischen Möglichkeiten bei Patienten mit Epilepsie haben sich vergrößert. Bei ES hat sich die Behandlung nach ICISS mit einer Kombinationstherapie aus Hormontherapie und Vigabatrin etabliert und als am bisher effektivsten erwiesen. In unserer Kohorte wurden lediglich 46,00 % der Patienten entsprechend behandelt. Dies kann unter anderem daher rühren, dass der Zeitraum der untersuchten Patienten vor 2005 liegt und damit vor dem Publikationsdatum der UKISS Studie. In den letzten Jahren haben sich zusätzlich alternative Behandlungsmöglichkeiten bei pharmakoresistenten Epilepsien entwickelt wie zum Beispiel Behandlungen mit Cannabidiol oder einer ketogenen Diät. Während eine mögliche Therapie mit Cannabidiol noch in den Startlöchern steht und bisher lediglich bei LGS und Dravet Syndrom einen positiven Effekt gezeigt hat (44, 63), ist die ketogene Diät bereits eine etablierte Therapie. Die ketogene Diät zeigte dabei positive kurz- und mittelfristige Resultate bezüglich einer Reduktion von Anfällen bei Kindern mit ES (14, 46). Eine weitere Möglichkeit stellt die Epilepsiechirurgie dar. Die Behandlung ist vor allem bei Patienten mit pharmakoresistenten Epilepsien indiziert und zeigte in mehreren Studien bei Patienten mit ES, dass diese von dem Eingriff profitierten bezüglich Anfallsfreiheit und neuropsychologischer Entwicklung (45). Mit diesen eben aufgezeigten verschiedenen Möglichkeiten ist es wichtig, dass Kinder mit erstmaligem Auftreten eines epileptischen Anfalls in spezialisierten Zentren interdisziplinär betreut werden. Ein schneller Beginn mit einem geeigneten AED ist hierbei essenziell. Des Weiteren soll bei pharmakoresistenten Epilepsien frühzeitig die Vorstellung innerhalb eines interdisziplinären Teams erfolgen zur Evaluierung alternativer Behandlungsmöglichkeiten.

5.5. Limitation

Die präsentierten Ergebnisse basieren auf einer Single-Zentrum-Erfahrung, bei der nur eine begrenzte Anzahl von Patienten retrospektiv erfasst wurde. Aufgrund der geringen Fallzahl in dieser Kohorte ist die Aussagekraft, inklusive der Wertigkeit der Statistik, begrenzt. Jedoch handelt es sich hier um ein selteneres Krankheitsbild. Da dies eine retrospektive Analyse ist, kann eine ungewollte Präselektion der teilnehmenden Patienten nicht ausgeschlossen werden. Des Weiteren liegt keine einheitliche Zeitspanne eines Untersuchungszeitraums der Patienten

vor, sodass dies den Outcome der Anfallsfreiheit und der kognitive Entwicklung beeinflusst haben könnte. Ein weiterer limitierender Faktor ist die mögliche Beeinflussung der Ergebnisse aufgrund unterschiedlicher Risikofaktoren, welche in der vorliegenden Studie vernachlässigt wurden. Ebenfalls wurden Patienten teilweise bei der Erstversorgung nicht Leitliniengerecht behandelt, sodass die Wahl des ersten AED sehr heterogen war und die Behandlung nach ICISS/UKISS nicht erfolgte und damit einen großen Einfluss auf das Outcome der Patienten hat. Auch wurde nicht die im Verlauf sich entwickelnden unterschiedlichen Semiologien der Anfälle und der entsprechenden Anpassung der Medikation berücksichtigt. Die Erhebung einiger Daten basiert zum Teil auf Berichten von Eltern, Betreuern oder Ärzten der Patienten, so dass hierbei mögliche Fehlinformationen entstanden sein können. Des Weiteren besteht eine Limitation bezüglich des Ergebnisses der logistischen Regression, da hierbei die Variablen inklusive der Polypharmazie nur anhand der kompletten Kohorte untersucht werden konnten. Im Widerspruch steht hierbei, dass Kinder mit fehlender Anfallsfreiheit mehr unterschiedliche Antikonvulsiva erhalten zur Durchbrechung der Anfälle und somit das Ergebnis negativ bezogen auf Anfallsfreiheit beeinflusst ist. Eine Analyse nur anhand der Patienten mit fehlender Anfallsfreiheit war aufgrund eines zu niedrigen Nagelkerkes R-Quadrat nicht aussagekräftig.

6. Fazit

Zusammenfassend legen die Daten nahe, dass a) eine erhöhte Anzahl von AED die Wahrscheinlichkeit einer Anfallsfreiheit bei Patienten mit ES nicht erhöht und b) Polypharmazie nicht mit einem besseren kognitiven Ergebnis korreliert. Angesichts des möglichen zusätzlichen negativen Effekts mehrerer AED auf die kognitive Entwicklung ist es wahrscheinlich, dass eine hohe Anzahl von AED das kognitive Ergebnis bei Patienten mit anhaltenden Anfällen negativ beeinflusst. Obwohl das kognitive Ergebnis bei Patienten mit ES tendenziell schlecht ist, zeigt die vorliegende Studie, dass die Polypharmazie unabhängig von einer Hormon- oder Kombinationstherapie keinen zusätzlichen positiven Einfluss auf das Gesamtergebnis zu haben scheint. Darüber hinaus scheint die Polypharmazie bei Patienten mit anhaltenden Anfällen im Hinblick auf das kognitive Ergebnis nicht vorteilhaft zu sein. Daher sollten Behandlungen wie Epilepsiechirurgie, ketogene Ernährung oder gezielte Behandlungen für genetische Defekte frühzeitig im Krankheitsverlauf in Betracht gezogen werden. Mit den in dieser Studie vorgebrachten Argumenten ist eine sorgfältige Auswahl und begrenzte Anzahl von AED essenziell im Hinblick auf das langfristige Ergebnis bei Kindern mit ES. Weitere Forschung in einer größeren, prospektiven und multizentrischen Studie ist hierbei erforderlich.

7. Literaturverzeichnis

1. WHO. Epilepsy: World Health Organization WHO2019 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>. (Abgerufen am: 01.09.2019)
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J, Jr. Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshe SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
3. Hauser RM, Henshall DC, Lubin FD. The Epigenetics of Epilepsy and Its Progression. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*. 2018;24(2):186-200.
4. Koehling R. Basismechanismen epileptischer Aktivität: Dt. Gesellschaft für Epileptologie; 2009 [Available from: <http://www.dgfe.org/home/showdoc.id,432,aid,2137.html>. (Abgerufen am: 28.10.2019)
5. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch, E. Jain S, Mathern GW, Moshe SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE-Klassifikation der Epilepsien: Positionspapier der ILAE-Kommission für Klassifikation und Terminologie. 2018;31(4):296-306.
6. Prof. Dr. Christian E. Elger DRB. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.: Deutsche Gesellschaft für Neurologie; 2017 [updated 17.05.2018. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-0411_S1_Erster-epileptischer-Anfall_Epilepsien_2018-05.pdf. (Abgerufen am: 01.09.2019)
7. Leach JP. Treatment of epilepsy - towards precision. *F1000Research*. 2018;7.
8. Shinnar S, Berg AT. Does antiepileptic drug therapy prevent the development of "chronic" epilepsy? *Epilepsia*. 1996;37(8):701-8.
9. Camfield PR, Camfield CS, Gordon K, Dooley JM. If a first antiepileptic drug fails to control a child's epilepsy, what are the chances of success with the next drug? *The Journal of pediatrics*. 1997;131(6):821-4.
10. Rogawski MA, Loscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nature reviews Neuroscience*. 2004;5(7):553-64.

11. Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. *BMJ (Clinical research ed)*. 2014;348:g254.
12. Lopez Gonzalez FJ, Rodriguez Osorio X, Gil-Nagel Rein A, Carreno Martinez M, Serratos Fernandez J, Villanueva Haba V, Donaire Pedraza AJ, Mercade Cerda JM. Drug-resistant epilepsy: definition and treatment alternatives. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. 2015;30(7):439-46.
13. Perry MS, Duchowny M. Surgical versus medical treatment for refractory epilepsy: outcomes beyond seizure control. *Epilepsia*. 2013;54(12):2060-70.
14. Levy RG, Cooper PN, Giri P. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012(3):Cd001903.
15. Zhang Y, Xu J, Zhang K, Yang W, Li B. The Anticonvulsant Effects of Ketogenic Diet on Epileptic Seizures and Potential Mechanisms. *Current neuropharmacology*. 2018;16(1):66-70.
16. Rosenow. Status epilepticus im Erwachsenenalter Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.: Deutsche Gesellschaft für Neurologie; 2012 [Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-0791_S1_Status_epilepticus_im_Erwachsenenalter_2012-abgelaufen.pdf. (Abgerufen am: 28.10.2019)
17. Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *The Lancet Neurology*. 2015;14(6):615-24.
18. Pichler M, Hocker S. Management of status epilepticus. *Handbook of clinical neurology*. 2017;140:131-51.
19. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet (London, England)*. 2006;367(9509):499-524.
20. Carney P, Prowse MA, Scheffer IE. Epilepsy syndromes in children. *Australian family physician*. 2005;34(12):1009-15.
21. Braun KP. Preventing cognitive impairment in children with epilepsy. *Current opinion in neurology*. 2017;30(2):140-7.
22. Engel J, Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001;42(6):796-803.
23. Bernd A. Neubauer AH. Diagnostische Prinzipien bei Epilepsien des Kindesalters Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

- e.V.2018 [updated 18.12.2017. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/022-0071_S1_Diagnostische-Prinzipien-bei-Epilepsien-des-Kindesalters_2018-03.pdf. (Abgerufen am: 28.10.2019)
24. West WJ. On a peculiar form of infantile Convulsions. *The Lancet*. 1841;Vol. 35(911).
 25. Bernhard Schmitt AHb, Jörg Klepper, Rudolf Korinthenberg, Gerhard Kurlermann, Dietz Rating, Daniel Tibussek, Gabriele Wohlrab, Markus Wolff, Ulrich Bettendorf, Susanne Fey, Bernd A. Neubauer, Regina Trollmann Therapie der Blitz-Nick-Salaam Epilepsie (West-Syndrom) AWMF Online: Gesellschaft für Neuropädiatrie; 2014 [11.03.2019]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/022-0221_S3_Blitz_Nick_Salaam_Epilepsie_2014-10.pdf. (Abgerufen am: 28.10.2019)
 26. Hrachovy RA, Frost JD, Jr. Infantile spasms. *Handbook of clinical neurology*. 2013;111:611-8.
 27. Appleton RE. West syndrome: long-term prognosis and social aspects. *Brain & development*. 2001;23(7):688-91.
 28. D'Alonzo R, Rigante D, Mencaroni E, Esposito S. West Syndrome: A Review and Guide for Paediatricians. *Clinical drug investigation*. 2018;38(2):113-24.
 29. Hussain SA, Lay J, Cheng E, Weng J, Sankar R, Baca CB. Recognition of Infantile Spasms Is Often Delayed: The ASSIST Study. *The Journal of pediatrics*. 2017;190:215-21.e1.
 30. Gaily E, Lommi M, Lapatto R, Lehesjoki AE. Incidence and outcome of epilepsy syndromes with onset in the first year of life: A retrospective population-based study. *Epilepsia*. 2016;57(10):1594-601.
 31. Dulac O. What is West syndrome? *Brain & development*. 2001;23(7):447-52.
 32. Lampe C, von Rhein M, Walther B, Knuf MJMK. Blitz-Nick-Salaam-Epilepsie. 2015;163(8):804-11.
 33. Auvin S, Hartman AL, Desnous B, Moreau AC, Alberti C, Delanoe C, Romano A, Terrone G, Kossoff EH, Del Giudice E, Titomanlio L. Diagnosis delay in West syndrome: misdiagnosis and consequences. *European journal of pediatrics*. 2012;171(11):1695-701.
 34. Humphrey A, MacLean C, Ploubidis GB, Granader Y, Clifford M, Haslop M, Neville BG, Yates JR, Bolton PF. Intellectual development before and after the onset of

- infantile spasms: a controlled prospective longitudinal study in tuberous sclerosis. *Epilepsia*. 2014;55(1):108-16.
35. Shields WD. Infantile spasms: little seizures, BIG consequences. *Epilepsy currents*. 2006;6(3):63-9.
 36. Asadi-Pooya AA. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2018;39(3):403-14.
 37. Wirrell EC, Shellhaas RA, Joshi C, Keator C, Kumar S, Mitchell WG. How should children with West syndrome be efficiently and accurately investigated? Results from the National Infantile Spasms Consortium. *Epilepsia*. 2015;56(4):617-25.
 38. Berg AT, Chakravorty S, Koh S, Grinspan ZM, Shellhaas RA, Saneto RP, Wirrell EC, Coryell J, Chu CJ, Mytinger JR, Gaillard WD, Valencia I, Knupp KG, Loddenkemper T, Sullivan JE, Poduri A, Millichap JJ, Keator C, Wusthoff C, Ryan N, Dobyns WB, Hegde M. Why West? Comparisons of clinical, genetic and molecular features of infants with and without spasms. *PloS one*. 2018;13(3):e0193599.
 39. Beatty CW, Wrede JE, Blume HK. Diagnosis, treatment, and outcomes of infantile spasms in the Trisomy 21 population. *Seizure*. 2017;45:184-8.
 40. Lemke JR, Hendrickx R, Geider K, Laube B, Schwake M, Harvey RJ, James, V. M. Pepler A, Steiner I, Hortnagel K, Neidhardt J, Ruf S, Wolff M, Bartholdi D, Caraballo R, Platzer K, Suls A, De Jonghe P, Biskup S, Weckhuysen S. GRIN2B mutations in West syndrome and intellectual disability with focal epilepsy. *Annals of neurology*. 2014;75(1):147-54.
 41. Pavone P, Striano P, Falsaperla R, Pavone L, Ruggieri M. Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: what we know in 2013. *Brain & development*. 2014;36(9):739-51.
 42. Salar S, Moshe SL, Galanopoulou AS. Metabolic etiologies in West syndrome. *Epilepsia open*. 2018;3(2):134-66.
 43. Song JM, Hahn J, Kim SH, Chang MJ. Efficacy of Treatments for Infantile Spasms: A Systematic Review. *Clinical neuropharmacology*. 2017;40(2):63-84.
 44. Hussain SA. Treatment of infantile spasms. *Epilepsia open*. 2018;3(Suppl Suppl 2):143-54.

45. Asano E, Chugani DC, Juhasz C, Muzik O, Chugani HT. Surgical treatment of West syndrome. *Brain & development*. 2001;23(7):668-76.
46. Prezioso G, Carlone G, Zaccara G, Verrotti A. Efficacy of ketogenic diet for infantile spasms: A systematic review. *Acta neurologica Scandinavica*. 2018;137(1):4-11.
47. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC geriatrics*. 2017;17(1):230.
48. Milton JC, Hill-Smith I, Jackson SH. Prescribing for older people. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008;336(7644):606-9.
49. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert opinion on drug safety*. 2014;13(1):57-65.
50. Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *British journal of clinical pharmacology*. 2007;63(2):187-95.
51. Bakaki PM, Horace A, Dawson N, Winterstein A, Waldron J, Staley J, Pestana Knight EM, Meropol SB, Liu R, Johnson H, Golchin N, Feinstein JA, Bolen SD, Kleinman LC. Defining pediatric polypharmacy: A scoping review. *PloS one*. 2018;13(11):e0208047.
52. Rashed AN, Wong IC, Cranswick N, Tomlin S, Rascher W, Neubert A. Risk factors associated with adverse drug reactions in hospitalised children: international multicentre study. *European journal of clinical pharmacology*. 2012;68(5):801-10.
53. Berg AT. Identification of pharmaco-resistant epilepsy. *Neurologic clinics*. 2009;27(4):1003-13.
54. Anderson M, Egunsola O, Cherrill J, Millward C, Fakis A, Choonara I. A prospective study of adverse drug reactions to antiepileptic drugs in children. *BMJ open*. 2015;5(6):e008298.
55. Kovacs R, Heinemann U. Models in research of pharmaco-resistant epilepsy: present and future in development of antiepileptic drugs. *Current medicinal chemistry*. 2014;21(6):689-703.
56. Berg AT, Zelko FA, Levy SR, Testa FM. Age at onset of epilepsy, pharmaco-resistance, and cognitive outcomes: a prospective cohort study. *Neurology*. 2012;79(13):1384-91.
57. Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Sills GJ, Brodie MJ. Predictors of pharmaco-resistant epilepsy. *Epilepsy research*. 2007;75(2-3):192-6.

58. Witt JA, Elger CE, Helmstaedter C. Adverse cognitive effects of antiepileptic pharmacotherapy: Each additional drug matters. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2015;25(11):1954-9.
59. Yilmaz S, Tekgul H, Serdaroglu G, Akcay A, Gokben S. Evaluation of ten prognostic factors affecting the outcome of West syndrome. *Acta neurologica Belgica*. 2016;116(4):519-27.
60. Plevin D, Jureidini J, Howell S, Smith N. Paediatric antiepileptic polytherapy: systematic review of efficacy and neurobehavioural effects and a tertiary centre experience. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2018.
61. O'Callaghan FJ, Edwards SW, Alber FD, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Likeman M, Lux AL, Mackay M, Mallick AA, Newton RW, Nolan M, Pressler R, Rating D, Schmitt B, Verity CM, Osborne JP. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *The Lancet Neurology*. 2017;16(1):33-42.
62. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Newton RW, O'Callaghan FJ, Verity CM, Osborne JP. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. *The Lancet Neurology*. 2005;4(11):712-7.
63. Hussain SA, Zhou R, Jacobson C, Weng J, Cheng E, Lay J, Hung P, Lerner JT, Sankar R. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2015;47:138-41.

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Milena Johanna Knöll, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Polypharmazie bei epileptischen Spasmen und die negative Korrelation mit der Kognition bei Kindern“ / „Polypharmacy in epileptic spasms and the negative correlation with cognitive outcome in children“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum 20.02.2023

Unterschrift

VIII

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Publikation 1: Christian-H. Heeger, MD; Erik Wissner, MD, PhD; Milena Knöll; Benedikt Knoop; Bruno Reissmann, MD; Shibu Mathew, MD; Christian Sohns, MD; Christine Lemes, MD; Tilman Maurer, MD; Francesco Santoro, MD; Johannes Riedl, MD; Osamu Inaba, MD; Thomas Fink, MD; Laura Rottner, MD; Peter Wohlmuth, PhD; Britta Goldmann, MD; Feifan Ouyang, MD; Karl-Heinz Kuck, MD; Andreas Metzner, MD , Three-Year Clinical Outcome After 2nd-Generation Cryoballoon-Based Pulmonary Vein Isolation for the Treatment of Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation, A 2-Center Experience. *Circulation Journal*, 2017 Jun 23;81(7):974-980.

Danksagung

Mein Dank gilt allen, die mich während der Ausarbeitung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Im Besonderen danke ich meiner Doktormutter Prof. Dr. Angela Kaindl für die hervorragende Unterstützung mit den zahlreichen Ratschlägen während der Erarbeitung der Doktorarbeit.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir das Studium ermöglicht und mich dabei fortlaufend unterstützt haben.

Außerdem möchte ich mich bei meinen guten Freunden bedanken, die mich hilfreich durch das Studium, den Beginn der Arbeit als Ärztin und die Doktorarbeit begleitet haben.