

**Tabelle 1 (I): Randomisierte Studien mit ACTH bei BNS-Epilepsie, Effekt auf Spasmen und Epilepsie**

Autor	Klasse	Zahl der Pat.	Substanz	Dosis/Tag	Therapiedauer	Zeit Beurteilung	Wirkung Spasmen % (n/N)	Wirkung Hyps % (n/N)	Krypt frei % (n/N)	Sympt frei % (n/N)	Rückfall % (n/N)	Bemerkung
Hrachovy 1983	1+ / 1- (°)	12	ACTH (N)	20-30 U	2 Wo + 1 Wo <sup>b</sup> oder 6 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	2 Wo	42 (5/12)	42 (5/12)			33 (3/9)*	* + Responder nach crossover
		12	Prednison	2 mg/kg**		2 Wo	33 (4/12)	33 (4/12)			29 (2/7)*	**evtl. zu niedrig
Dreifuss 1986	1-	27	Nitrazepam	4.8-9 mg	4 Wo	4 Wo	52 (14/27)*					* Reduktion Spasmen 75-100%
		25	ACTH (N)	40 U	4 Wo	4 Wo	57 (12/21)*					
Hrachovy 1994	1+	26	ACTH (N)	150-50 U/m <sup>2</sup>	3 Wo + 9 Wo	?3-6 Mo	50 (13/26)	50 (13/26)	75 (3/4)	45 (10/22)	15 (2/13)	*Es steht in der Arbeit eindeutig, dass die niedrige Dosis pro Tag ist!
		24	ACTH (N)	20-30 U/Tag*	2-6 Wo + 1Wo	?3-6 Mo	58 (14/24)	58 (14/24)	80 (4/5)	52 (10/19)	21 (3/14)	
Baram 1996	1+ / 1- (°)	15	ACTH (N)	150 U/m <sup>2</sup>	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	2 Wo	93 (14/15)	87 (13/15)	67 (2/3)	92 (11/12)	15 (2/13)?	*evtl. zu niedrig
		14	Prednison	2 mg/kg *			29 (4/14)	29 (4/14)	25 (1/4)	30 (3/10)	0	
Vigevano 1997	1+	23	Vigabatrin	100-150 mg/kg	o.A.	3 Wo	48 (11/23)	36	57 (4/7)	44 (7/16)	9 (1/11)	nur Bewertung Phase 1
		19	ACTH (S)	10 U	4 Wo?	3 Wo	74 (14/19)	78	87 (7/8)	64 (7/11)	43 (6/14)	
Yamamoto 1998	1-	5	Dexamethason Palmitate	7x 0.25 mg/kg i.v.	in 3 Mo	4 Wo	100 (5/5)	100 (5/5)		100 (5/5)	0	sehr kleine Fallzahlen
		5	ACTH (S)	0.025 mg/kg	6 Wo	8 Wo	100 (5/5)	100 (5/5)		100 (5/5)	40 (2/5)	
Yanagaki 1999	1+	12	ACTH (S)	0.2 U/kg	2 + 2 Wo	2 Wo	75 (9/12)	75 (9/12)	75 (3/4)	75 (6/8)	33 (3/9)	
		13	ACTH (S)	1 U/kg	2 + 2 Wo	2 Wo	85 (11/13)	85 (11/13)	100 (5/5)	75 (6/8)	38 (3/8)	
Lux 2004/2005	1+	52	Vigabatrin	100-150 mg/kg	o.A.	2 Wo	54 (28/52)	56	57 (12/21)	52 (16/31)	32 (9/28)	siehe auch Darke 2010 und O'Callaghan 2011
		30	Prednisolon	40-60 mg	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	2 Wo	70 (21/30)	71	69 (9/13)	71 (12/17)	45 (18/40)	
		25	ACTH Dep	40-60 U alle 2 Tage	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	2 Wo	76 (19/25)	89	83 (10/12)	69 (9/13)		
Shu 2009	1-	11	ACTH (S?)	50 U/Tag	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	1 Mo	53	kein sig. Unterschied	krypt besser als sympt			Chinesisch, nur Abstr. In Englisch
		11	ACTH (S?)	0,4 (-1) U/kg	2(-4) Wo +2 Wo <sup>b</sup>	1 Mo	60					
Zou 2010	1-	19	ACTH (S?)	25 U	3 Wo	4 Wo	42 (8/19)	26 (5/19)			6	25 sekundäre Therapie, open label
		19	ACTH (S?) + MgSO <sub>4</sub>	25 U + 0,25 g/kg	3 Wo	4 Wo	63 (12/19)	47 (9/19)				
Waniga-singhe 2014	1+	40	Prednisolon	40-60 mg	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	2 Wo		Hyps Score mit Prednison signifikant besser				neu diagnostiziert, TSC ausgeschlossen
		40	ACTH Dep	40-60 U alle 2 Tage	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	2 Wo						

(°) Klasse 1+ Wirkung ACTH, Klasse 1- ACTH versus Prednison bzw. Dexam.Palmitate, b = Ausschleicherperiode, N= natürlich, S= synthetisch, ?= Präparat nicht benannt; alle Studien nicht verblindet!

**Tabelle 1 (II): Randomisierte Studien mit ACTH bei BNS-Epilepsie, Effekt auf Spasmen und Epilepsie**

Autor	Klasse	Zahl der Pat.	Substanz	Dosis/Tag	Therapiedauer	Zeit Beurteilung	Wirkung Spasmen % (n/N)	Wirkung Hyps % (n/N)	Krypt frei % (n/N)	Sympt frei % (n/N)	Rückfall % (n/N)	Bemerkung
Waniga-singhe 2015	1+	48	Prednisolon	40-60 mg	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	2 Wo	58 (28/48)	44 (21/48)			21 (6/28)	neu diagnostiziert, Prednisolon sign. besser als ACTH
		49	ACTH Dep	40-60 U alle 2 Tage	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	2 Wo	37 (18/49)	18 (9/49)			44 (8/18)	
Waniga-singhe 2017	1+	36 von 48	Prednisolon	40-60 mg	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	12 Mo	56 (27/48)					nach 3 und 6 Mo Pred noch besser, nach 12 Mo nicht mehr signifikant
		40 von 49	ACTH Dep	40-60 U alle 2 Tage	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	12 Mo	41 (20/49)					
O'Callaghan 2017	1+	131 Pred, 60 ACTH	Prednisolon od. ACTH Dep	Pred 40-60 mg, ACTH 40-60 U alle 2 Tage	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	2 Wo	69 (132/191)		60		18 (24/132)	ICISS-Studie; Unterschiede sign; Therapieverzögerung >2 Monate korreliert mit schlechtem Erfolg
		135 Pred, 51 ACTH	(Prednisolon od. ACTH Dep) + Vigabatrin	wie oben, +100-150 mg/kg Vigabatrin	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	2 Wo	89 (166/186)		85		20 (33/166)	
O'Callaghan 2018	1+	181	Prednisolon od. ACTH Dep	Pred 40-60 mg, ACTH 40-60 U alle 2 Tage	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	18 Mo	84 (150/178)	85% ohne BNS Anfälle				Unterschiede nicht signifikant; Therapieverzug führt zu schlechterem outcome
		181	(Prednisolon od. ACTH Dep) + Vigabatrin	wie oben, + 100-150 mg/kg Vigabatrin	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	18 Mo	85 (153/180)	84% ohne BNS Anfälle	88 (134/152)	82 (169/206)		
Gowda 2019	1+	18	ACTH	100 U/m <sup>2</sup>	2 Wo + 3-4 Wo <sup>b</sup>	2 Wo	50 (9/18)	39 (7/18)			18	TSC und Steroidvortherapie ausgeschlossen; Unterschiede nicht signifikant
		15	Prednisolon	4 mg/kg	2 Wo + 3-4 Wo <sup>b</sup>	2 Wo	33 (6/15)	27 (4/15)			50	
Angappan 2019	1+	15	ACTH	30-60 IU	2 Wo + 4-6 Wo <sup>b</sup>	2 Wo	40 (6/15)	33 (5/15)				späte Behandlung, 90% männl., 90% strukturelle Ätiologie
		15	Zonisamide	4-25 mg/kg	2 Wo + 4-6 Wo <sup>b</sup>	2 Wo	27 (4/15)	20 (3/15)				
Dressler 2019	1+	16	ACTH	150 U/m <sup>2</sup>	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	4 Wo	69 (11/16)				36 (4/11)	Vortherapie KD oder Steroiden ausgeschlossen
		16	ketogene Diät	"drei zu eins"	anhaltend	4 Wo	62 (10/16)				40 (4/10)	

(°) Klasse 1+ Wirkung ACTH, Klasse 1- ACTH versus Prednison bzw. Dexam.Palmitate, b = Ausschleichperiode, N= natürlich, S= synthetisch, ?= Präparat nicht benannt; alle Studien nicht verblindet!

**Tabelle 2 (I): Prospektive Studien mit ACTH bei BNS-Epilepsie, Effekt auf Spasmen und Epilepsie**

Autor	Klasse	Zahl der Pat.	Substanz	Dosis/Tag	Therapiedauer	Zeit Beurteilung	Wirkung Spasmen % (n/N)	Wirkung Hyps. % (n/N)	Krypt frei % (n/N)	Sympt frei % (n/N)	Rückfall % (n/N)	Bemerkung
Hrachovy 1980	3	5	ACTH	20-40 U	6-10 Wo	2 Wo	100 (5/5)	100 (5/5)			20 (1/5)	wenig Patienten
Lombroso 1983	2-	50 sympt.	keine Steroide†				28 (14/50)	55 (27/50)		28 (14/50)		**23 nach Prednisolon †Benzodiazepine Phenobarbital Phenytoin
		39 sympt.	Prednisolon	2 mg/kg	8 + 24 Wo		36 (14/39)	61 (24/39)		36 (14/39)		
		69 sympt.	ACTH (N)	110 U/m <sup>2</sup>	3 + 8 Wo	10 Mo *	39 (27/69)	69 (48/69)		39 (27/69)		
		22 krypt.	keine Steroide†				32 (7/22)	68 (15/22)	32 (7/22)			
		38 krypt.	Prednisolon	2 mg/kg	8 + 24 Wo		39 (15/38)	64 (24/38)	39 (15/38)			
		59 krypt.**	ACTH (N)	110 U/m <sup>2</sup>	3 + 8 Wo		58 (34/59)	90 (43/59)	58 (34/59)			
Glaze 1988	2-	64	ACTH oder Prednison	20 U oder 2 mg/kg	2 + 4 Wo	< 5 W	60 (38/64)	60 (38/64)	50 (4/8)	61 (34/56)	21 (8/38)	
Snead 1989	3	15	ACTH (N)	150 U/m <sup>2</sup>	1 + 10 Wo	3 Wo	93 (14/15)	93 (14/15)			36 (5/14)	
Kusse 1993	3	18	ACTH1-24	0,8 mg/kg	4 + 6 Wo	4 Wo	33 (6/18)	33 (6/18)	75 (3/4)	21 (3/14)		wenig Patienten, geringe Response
Takuma 1996	2-	28	Pyridoxal Phosphat (PP)	40-50 mg/kg	2 Wo	2 Wo	11 (3/28)	11 (3/28)	17 (1/6)	9 (2/22)		Wirkungsanteil von PP unklar
		25	PP+ ACTH (S)	PP+ 0.4 U/kg	2-3 + 5-8 Wo	12 Wo	84 (21/25)	88	100 (5/5)	80 (16/20)	29 (6/21)	
Zafeiriou 1996	3	9*	ACTH + Vigabatrin	4 U/kg 120 mg/kg	80- ACTH 2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	17-23 Mo	100 (9/9)				10 (1/9)	*alle Kinder mit zerebraler Parese
Heiskala 1996	2+	29	ACTH	3-12 U/kg	4-10 Wo	2-10 Wo	45 (13/29)	41 (12/29)*	100 (5/5)	unklar		*ohne Epi.-pot.
Oguni 2006	2+	31	ACTH	0.2 U/kg *	2-3 Wo + Ausschl.	2-3 Wo	58 (18/31)	61 (19/31)	67 (6/9)	59 (13/22)	33 (6/18)	*nur die 1. Behandlung
Zhu 2011	3	40	Topiramate, gefolgt von Topiramate + ACTH*	TPM 0.5-8 mg/kg	4 Wo	4 Wo	25 (10/40)		36 (4/11)	21 (6/29)		*zuerst nur TPM, bei Nonresponder dann Kombination
		davon 28		TPM + ACTH 0.5-2 U/kg	2(-4) Wo + 2 Wo Reduktion	6 Wo	61 (17/28)		86 (6/7)	48 (11/23)	0	

b = Ausschleichperiode

**Tabelle 2 (II): Prospektive Studien mit ACTH bei BNS-Epilepsie, Effekt auf Spasmen und Epilepsie**

Autor	Klasse	Zahl der Pat.	Substanz	Dosis/Tag	Therapiedauer	Zeit Beurteilung	Wirkung Spasmen % (n/N)	Wirkung Hyps. % (n/N)	Krypt frei % (n/N)	Sympt frei % (n/N)	Rückfall % (n/N)	Bemerkung
Knupp 2016 a	2-*	97	ACTH	75 U/m <sup>2</sup>	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	2 Wo	68 (66/97)				20 (13/66)	* prospektive nationale Kohorte, Erstbehandlung, 80% Compliance mit empf. Therapie
		54	Prednisolon oral	40 mg/d	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	2 Wo	56 (30/54)		59 (20/34)	38 (74/196)	30 (9/30)	
		47	Vigabatrin	150 mg/kg	kontinuierlich	2 Wo	49 (23/47)				26 (6/23)	
		32	sonstiges		kontinuierlich	2 Wo	22 (7/32)				57 (4/7)	
Knupp 2016 b	2-*	29	ACTH	75 U/m <sup>2</sup>	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	2 Wo	56% hormonal nach nicht hormonal, 55% Vigabatrin nach hormonal, 23% sonstiges nach Standard					* prospektive nationale Kohorte, <u>Zweitbehandlung</u> , 60-80% Compliance mit empf. Therapie
		12	Prednisolon oral	40 mg/d	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	2 Wo						
		38	Vigabatrin	50-150 mg/kg	kontinuierlich	2 Wo						
			sonstiges		kontinuierlich	2 Wo						
Dressler 2019	2-	32	ACTH	150 U/m <sup>2</sup>	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	4 Wo	38 (12/32)				50 (6/12)	Vorthherapie KD oder Steroiden ausgeschlossen; <u>Arm nach Pat-Wahl</u>
		37	ketogene Diät	"drei zu eins"	anhaltend	4 Wo	41 (15/37)				0	

b = Ausschleichperiode

**Tabelle 3 (I): Retrospektive Studien mit ACTH bei BNS-Epilepsie, Effekt auf Spasmen und Epilepsie**

Autor	Klasse	Zahl der Pat.	Substanz	Dosis/Tag	Therapiedauer	Zeit Beurteilung	Wirkung Spasmen % (n/N)	Wirkung Hyps. % (n/N)	Krypt frei % (n/N)	Sympt frei % (n/N)	Rückfall % (n/N)	Bemerkung
Bower 1960	2-	14	ACTH	20-30 U	4-12 Wo	5 Wo	86 (12/14)	50*	100 (8/8)	67 (4/6)	58	* ohne Epilepsiepotentiale
		9	Prednisolon	~1.8 mg/kg		5 Wo	75 (6/8)	25*	100 (4/4)	50 (2/4)	100	
Singer 1980	3	55	ACTH (N)	40 U dann 80 U alle 2 Tage	2 Wo + 6-14 Mo	6 Mo	75 (41/55)				10 (4/41)	
Matsumoto 1981	3	162	ACTH	?	?		91					
Riikonen 1982	2-	54	ACTH	120 U	3 + 3 Wo	6 Wo	54 (29/54)	74 (37/54)	80 (20/25)	57 (78/137)	34 (10/29)	
		97	ACTH	20-40 U	3 + 3 Wo		64 (60/97)	77 (64/97)			32 (19/60)	
Lerman 1982	3	25	ACTH (N od. S) dann Prednison	1mg / alle 2 Tage	2 + 8-10 Wo dann Prednison 6 Mo	33 T	88 (22/25)	84 (21/25)	88 (22/25)		23 (5/22)	Rückfall nur nach kurzer Therapie
Snead 1983	2-	30*	ACTH (N)	150 U/m <sup>2</sup>	1 Wo + 11 Wo <sup>b</sup>	Ø 5 Tage	100 (30/30)	97 (29/30)			20 (6/30)	* Patienten mit Spasmen + Hyps
		22*	Prednison	3 mg/kg	4 Wo + 12 Wo <sup>b</sup>	Ø 14 Tage	59 (13/22)	50 (11/22)			15 (2/13)	
Fois 1984	3	191	ACTH (N oderS)	2 U/kg	10 T + 3 Wo	3 Mo - 3 J	46 (88/191)		56 (34/61)	42 (54/130)		Langzeit-Outcome
Ito 1990	3	41	Zn-OH ACTH	0.6-2.4 U/kg	2 + 10 Wo	"Initial"	76 (31/41)					höhere Dosen besser (n.s.)
Riikonen 1990	3	22 TSC	ACTH (N) od. ACTH (S)	20-140 U oder 0.2-1.2 mg	6 + 6 Wo	"Initial"	73				62	
		25 krypt.					80	30				
		119 sympt					59	31				
Sher 1993	3	26	ACTH (N)	40-129 U/m <sup>2</sup>	2-4 + 25 + 44 Wo	6 Wo	65 (127/26)	65 (17/26)		65 (17/26)	12	
Cossette 1999	2-	21	Vigabatrin	100-150 mg/kg	?	15 T	67 (14/21)	40 (8/21)	80 (8/10)	73 (8/11)		
		21	ACTH	110 U/m <sup>2</sup>	15 T	15 T	67 (14/21)	57 (12/21)	83 (10/12)	89 (8/9)		
Ito 2002	3	138	ACTH (S)	0.2-1.28 U/kg	1-5 Wo + max 8 Wo	"Initial"	76 (106/138)	94 (129/134)	96 (22/23)	73 (84/115)		Effekt nicht dosisabhängig
Hamano 2003	3	44	ACTH (S)	0.015-0.02 mg/kg	2 Wo	2 Wo	82 (36/44)		80 (8/10)	82 (28/34)	45 (13/29)	alle vorbehandelt mit VPA, B6; Clonazepam
Kivity 2004	3	37	ACTH (S)	1 mg alle 2 Tage	2 + 10 Wo dann Prednison >6Mo	"Initial"	92	92 (34/37)	92 (34/37)		6 (2/34)	alle kryptogen

150 U/m<sup>2</sup> natürliches ACTH werden in USA-Studien in der Regel verteilt auf 2 im-Injektionen am Tag!

**Tabelle 3 (II): Retrospektive Studien mit ACTH bei BNS-Epilepsie, Effekt auf Spasmen und Epilepsie**

Autor	Klasse	Zahl der Pat.	Substanz	Dosis/Tag	Therapiedauer	Zeit Beurteilung	Wirkung Spasmen % (n/N)	Wirkung Hyps. % (n/N)	Krypt frei % (n/N)	Sympt frei % (n/N)	Rückfall % (n/N)	Bemerkung
Azam 2005	2-	33	ACTH (S)	20-40 IU	4 Wo	unklar	33 (11/33)					Prednisolon kein Unterschied zwischen 6-8 Wo und 12-14 Wo
		72	Prednisolon	2-3 mg/kg	6-8 Wo		24 (17/72)					
		15 von 72	Prednisolon	2-3 mg/kg	12-14 Wo							
Kondo 2005	3	34	ACTH (S)	0.4-0.5 U/kg	2 Wo + Auschl.	2 Wo	94 (32/34)	91 (31/34)	100 (13/13)	91 (19/21)	47 (15/32)	
Hamano 2006	3	135	ACTH (S)	0.012 - 0.02 mg/kg	2 + 6 Wo	"Initial"	84 (113/135)		96 (25/26)	81 (88/109)	48 (54/113)	
Lin 2006	2-	53	ACTH (S)*	2.5 IU/kg =0.025 mg/kg	2 + 6 Wo Reduktion	>1 Jahr, mean 35.6 ± 3.9 Mo	87	87	83	76	21**, davon nach 2. Kurs 6/11 Responder	*vor ACTH 3-5 Tage 50 mg B6, **bei Rezidiv 2. Kurs ACTH oder Prednisolon
Kossoff 2008	2-	13	ketogene Diät	Hausprotokoll	1 Mo	1 Monat	62 (8/13)	18 (2/11)	60 (3/5)	62 (5/8)	12 (1/8)	3/4 Nonresponder frei nach ACTH
		20	ACTH (N)	150 U/m <sup>2</sup>	1 + 2 Wo Reduktion		90 (18/20)	71 (12/17)	83 (5/6)	93 (13/14)	33 (6/18)	
Cohen-Sadan 2009	3	14*	ACTH	20-40 IU oder 100 IU alle 2 T	6-8 Wo, gefolgt von Prednison für 6 Mo	2 Wo	79 (11/14)		79 (11/14)		18 (2/11)	* alle idiopathisch
		14*	Vigabatrin	100-180 mg/kg	6-12 Mo	2 Wo	79 (11/14)		79 (11/14)		27 (3/11)	
Peltzer 2009	2-	12	ACTH (N)	88-180 U/m <sup>2</sup>	< 4 Wo	einige Mo	50 (6/12)	50 (6/12)			50 (3/6)	
		19	Topiramate	1-35 mg/kg	0-69 Mo	0-69 Mo	26	26			10	
Haberlandt 2010	3	11	ACTH (S)	20-120 U/T	2 Wo, dann Esc oder Reduktion	bis 8 Wo	82 (9/11)	36 (4/11)	100 (3/3)	75 (6/8)		
		7 (5)	Dexamethason- Pulstherapie	20 mg/m <sup>2</sup> i.v. für 3 Tage	monatlich, 5mal	bis 16 Wo	71 (5/7)	57 (4/7)	80 (4/5)	50 (1/2)		
Ibrahim 2010	3	38	Vigabatrin	150 mg/kg		6 Wo	55 (21/38)				33 (7/21)	TCS ausgeschlossen
		18	ACTH	40-80 IU		6 Wo	50 (9/18)				56 (5/9)	
Ikegami 2013	2-	25	erneutes ACTH nach vorheri- gem Versagen	bei einigen höhere Dosis als beim 1. Kurs			52 für > 2 Monate	nur Spasmen: 76% Response, multiple Anfälle: 0% response oder vfrühes rezidiv			langfristig 20% anfallsfrei	japanisch, nur Abstrakt in Englisch

150 U/m<sup>2</sup> natürliches ACTH werden in USA-Studien in der Regel verteilt auf 2 im-Injektionen am Tag!

**Tabelle 3 (III): Retrospektive Studien mit ACTH bei BNS-Epilepsie, Effekt auf Spasmen und Epilepsie**

Autor	Klasse	Zahl der Pat.	Substanz	Dosis/Tag	Therapiedauer	Zeit Beurteilung	Wirkung Spasmen % (n/N)	Wirkung Hyps. % (n/N)	Krypt frei % (n/N)	Sympt frei % (n/N)	Rückfall % (n/N)	Bemerkung
Verrotti 2013	3	47(?)*	ACTH	3-5 U/kg			98 (46/47)?					Nur Down S. *1.od 2.od Komb Medikament
		12	Vigabatrin	52-100 mg/kg			42 (5/12)					
Hussain 2014	3	27*	Prednisolon gefolgt von ACTH	Prednisolon 8 mg/kg	2 Wo	5-26 Mo	63 (17/27)	63 (17/27)	71 (5/7)	60 (12/20)	12	*selektierte Fälle, meist vorbehandelt
		davon 10		ACTH (N) 150 U/m <sup>2</sup>	2 Wo		40 (4/10)	40 (4/10)	40 (4/10)	50		
Jones 2015	3	15*	ACTH (S)	1.9 mg/m <sup>2</sup>	12 Wo mit abfallender Dosis	12 Wo	80 (12/15)	80 (12/15)			58 (7/12)	*2. Medikament nach GVG
		5*	Prednisolon	4-9 mg/kg/Tag	4-5 Wochen	4-5 Wo	20	20 (1/5)			100 (1/1)	
Weber 2015	3	41*	ACTH (N)	150 U/m <sup>2</sup>	4-12 Wo	4-12 Wo	56 (23/41)	51 (21/41)			17 (4/23)	* als 1., 2., 3. oder 4. Medikament
		31*	Topiramat	5-60 mg/kg	14-70 Tage	14-70 Tage	10 (3/31)	6 (2/31)			100 (3/3)	
Mytinger 2015	3	25	ACTH (N)	150 U/m <sup>2</sup>	12 Wo mit abfallender Dosis	4 Wo	48 (11/25)		Response am Tag 5,8 (5- 20) der Behandlung mit ACTH			Unterschied response nicht signifikant
		14	ACTH (N)	150 U/m <sup>2</sup>	2 Wo + 2 Wo Red.	4 Wo	71 (10/14)					
Hodgeman 2016	3	57	ACTH (N)	150 U/m <sup>2</sup> in einer Tagedsdosis!	2 Wo + 2 Wo Red.	4 Wo	70 (40/57)				22 (9/40)	nur in dieser Studie 150 U/m <sup>2</sup> in 1 Tagedsdosis
		34	ACTH (N)	1 IU/kg/Tag	2 Wo 4 Wo	2 Wo 4 Wo	15 (5/34) 23 (8/34)				25 (2/8)	Nach 14 T ohne Respons, mit gleicher oder doppelter Dosis bis Tag 28; alle Unterschiede signifikant!
Yin 2017	3	55	ACTH (N)	1,1-1,9 IU/kg/Tag	2 Wo 4 Wo	2 Wo 4 Wo	36 (20/55) 53 (29/55)				52 (15/29)	Unterschiede signifikant!
		111	ACTH (N)	2-4 IU/kg/Tag	2 Wo 4 Wo	2 Wo 4 Wo	41 (46/111) 74 (82/111)				54 (44/82)	
Daniels 2019	3	18*	ACTH	105-227 U/m <sup>2</sup>			81					*alle mit Down- Syndrom
		17*	Valroat, Vigabatrin, Topiramat, Zonisamid, andere		2 Wo		19					

150 U/m<sup>2</sup> natürliches ACTH werden in USA-Studien in der Regel verteilt auf 2 im-Injektionen am Tag!

**Tabelle 4: Einfluss von Zeitintervall zwischen BNS-Beginn und Therapiebeginn auf ACTH Response**

Autor	Klasse	Zahl Pat. (davon krypt)	Substanz	Dosis/Tag	Therapiedauer	Definition kurzes Intervall	Ansprechen der Therapie		Bemerkungen
							krypt	sympt	
Singer 1980	3	55	ACTH (N)	40 U dann 80 U alle 2 Tage	2Wo + 6-14 Mo	< 1Mo	früh 87% spät 58%		Rückfallquote früh 4%, spät 21%
Matsumoto 1981	3	18(18)	ACTH	?	?	< 2 Mo	früh 71% spät 27%		bezieht sich auf alle Anfälle
Lerman 1982	3	25 (25)	ACTH (N od. S) dann Prednison	1mg / alle 2 Tage	2 + 8-10 Wo dann Pred. 6 Mo	< 1 Mo	früh 100% spät 75%		
Lombroso 1983	2+	36 (36)	ACTH (N)	110 U/m <sup>2</sup>	3 + 8 Wo	< 1 Mo	früh 67% spät 33%		bezieht sich auf alle Anfälle
		37 (37)	ACTH (N) dann Prednisolon	110 U/m <sup>2</sup> dann 2 mg/kg	3 + 8 Wo dann 1 + 13 Wo				
Glaze 1988	2-	64 (8)	ACTH oder Prednison	20 U oder 2 mg/kg	2 + 4 Wo	< 5 W	früh 80% spät 0%	früh 65% spät 59%	kann nur aus Fig. 4 berechnet werden
Sher 1993	3	26	ACTH (N)	40-129 U/m <sup>2</sup>	2-4 + 25 + 44 Wo	< 1 Mo	Zahlen unklar, gem. Abb + Kommentar >2 Mo schlechter		
Ito 2002	3	138 (23)	ACTH (S)	0.2-1.28 U/kg	1-5 Wo + max 8 Wo	≤ 60 T	früh 63% spät 32%		bezieht sich auf alle Anfälle
Kivity 2004	3	37 (37)	ACTH (S)	1 mg alle 2 Tage	2 + 10 Wo dann Pred- nison >6Mo	< 1 Mo	früh 86% * spät 27% *		* nach 3 Tagen Therapie, nach 10 Tagen 100% vs 80%
Hamano 2006	3	135	ACTH (S)	0.012 - 0.02 mg/kg	2 + 6 Wo	≤ 60 T	früh 83% spät 85%		
Oguni 2006	2+	31	ACTH	0.2 U/kg	2-3 Wo + Ausschl.	< 1 Mo	früh 63% 60%	spät	
Lin 2006	2-	53 (12)	ACTH (S)	2.5 IU/kg =0.025 mg/kg	2 + 6 Wo Red.	< 1 Mo	kein Unterschied		vor ACTH 3-5 Tage 50 mg B6, bei Rezidiv 2. Kurs ACTH oder Prednisolon
Cohen-Sadan 2009	2-	14 (14)	ACTH	20-50 IU	6-8 Wo, gefolgt von Prednison für 6 Mo	< 1Mo	früh 100% spät 83%		
		14 (14)	GVG	100-180 mg/kg	6-12 Mo		92%		
O'Callaghan 2017/18	1+	siehe Tabelle 1				< 7 T	70%		31%
						8 - 14 T	65%		30%
						15 - 28 T	70%	Epilepsie mit 18 Monaten	25%
						29 T - 2 Mo	63%		46%
> 2Mo	43%		54%						



**Tabelle 5 (I): Kognitiver Outcome nach ACTH**

Autor	Klasse bzgl. kogn.	Zahl Pat. (davon krypt)	Substanz	Dosis täglich	Therapiedauer	LZ-Beob.-dauer	Normal mental		Zeit Symptom - Beginn ACTH			Bemerkung	
							krypt %	sympt %	Def. früh	IQnormal krypt	IQ normal sympt		
Matsumoto 1981	3	162 (18)	ACTH	?	?	5-16 J	56	12-41	< 2 Mo	*früh 86% spät 27%		*nur kryptogen	
Riikonen 1982	3	214 (29)	ACTH	20-120 U	3 + 3 W	3-19 J	44*	7*	< 2Mo		früh 21% spät 4%		
Lerman 1982	3	25 (25)	ACTH (N od. S) dann Prednison	1mg / alle 2 Tage	2 + 8-10 Wo dann Pred. 6 Mo	o.A.	56		< 1Mo	früh 85% spät 25%			
Lombroso 1983	2+	12 (12)	keine Steroide				17						
		17 (17)	Prednisolon	2 mg/kg	8 + 24 Wo		12						
		36 (36)	ACTH (N)	110 U/m <sup>2</sup>	3 + 8 Wo	6 J	50		< 1 Mo				
		37 (37)	ACTH (N) dann Prednisolon	110 U/m <sup>2</sup> dann 2 mg/kg	3 + 8 Wo dann 1 + 13 Wo		59			*früh 52% spät 27%		*nur ACTH kryptogen	
Fois 1984	3	191 (61)	ACTH (N oderS)	2 U/kg	10 T + 3 Wo	3 Mo - 3 J	56	1.5	< 1 Mo	früh 68% spät 37%	früh ~1% ~1%	spät	
Glaze 1988	2-	64 (8)	ACTH oder Prednison	20 U oder 2 mg/kg	2 + 4 Wo	15-113 Mo	25*	2*	< 5 Wo	früh 25% spät 0%	früh 2% 0%	spät	*kein Unterschied ACTH / Pred.
Ito 1990	3	29 (3)	Zn-OH ACTH	0.6-2.4 U/kg	2 + 10 Wo	3 J	67	0					höhere Dosen besser (n.s.)
Riikonen 1990	3	22 TSC						0					
		25 krypt. 119 sympt	ACTH (N) od. ACTH (S)	20-140 U oder 0.2-1.2 mg	6 + 6 Wo	2.5-19 J	69					15	
Takuma 1996	2-	28	Pyridoxal Phosphat (PP)	40-50 mg/kg	2 Wo								Wirkungsanteil von PP unklar
		25	PP+ ACTH (S)	PP+ 0.4 U/kg	2-3 + 5-8 Wo	35 Mo	80	38					
Vigevano 1997	1-	23	Vigabatrין	100-150 mg/kg	o.A.								* keine Angaben von Zahlen
		19	ACTH (S)	10 U	4 Wo?	9-44 Mo	keine Unterschiede zw. GVG und ACTH*						
Yanagaki 1999	1+	12	ACTH (S)	0.2 U/kg	2 + 2 Wo		<b>Bemerkungen:</b> DQ kryptogen: 115 (hohe Dosis) / 100 (niedrige Dosis). Symptomatisch: 12.5 (hohe Dosis) / 18.7 (niedrige Dosis)						
		13	ACTH (S)	1 U/kg	2 + 2 Wo								
Ito 2002	3	138 (23)	ACTH (S)	0.2-1.28 U/kg	1-5 Wo + max 8 Wo	> 2 J: 98	35	12	≤ 60 T	früh 28% spät 14%			

**Tabelle 5 (II): Kognitiver Outcome nach ACTH**

Autor	Klasse bzgl. kogn.	Zahl Pat. (davon krypt)	Substanz	Dosis täglich	Therapiedauer	LZ-Beob.-dauer	Normal mental		Zeit Symptom - Beginn ACTH			Bemerkung
							krypt %	sympt %	Def. früh	IQnormal krypt	IQ normal sympt	
Hamano 2003	3	44 (13)	ACTH (S)	0.015-0.02 mg/kg	2 Wo		23	9				
Kivity 2004	3	37 (37)	ACTH (S)	1 mg alle 2 Tage	2+10 Wo dann Prednison >6 Mo	6-21 J	76		< 1Mo	früh 100% spät 40%		
Lux 2004/2005	1-	52	Vigabatrin	100-150 mg/kg	o.A.							
		49	Prednisolon ACTH Dep (S)	40-60 mg 40-60 U alle 2 Tage	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup> 2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	Alter 14 Monate	<b>Bemerkungen:</b> 1. Krypt. mit Hormonen besser als mit GVG; 2. Sympt.: Hormone und GVG gleich; 3. Zeitintervall für alle kein Unterschied					
Lin 2006	2-	53 (12)	ACTH (S)*	2.5 IU/kg =0.025 mg/kg	2 + 6 Wo Reduktion	> 1 Jahr, mean 35.6 +- 3.9 Mo	67	10	< 1 Mo	kein Unterschied		*vor ACTH 3-5 Tage 50 mg B6, bei Rezidiv 2. Kurs ACTH oder Prednisolon
Cohen-Sadan 2009	2-	14 (14)	ACTH	20-50 U/d	6-8 Wo, 7 gefolgt von Prednison 6 Mo	> 5 Jahre	86		< 1 Mo	früh 100% spät 67%		anfallsfrei: früh 100%, spät 14%
		14 (14)	GVG	100-180 mg/kg	6-12 Mo		54					57%
Zou 2010	1-	19	ACTH	25 IU	3 Wo	24 Wo				Gesell-DQ Spr 53,5; Mot 46,7; Adapt 43,3; Social 49,9		
		19	ACTH + MgSO4	25 IU +0,25 g/kg	3 Wo	24 Wo					Gesell-DQ Spr 65,4; Mot 54,1; Adapt 47,2; Social 65,2	
Darke 2010	1+	38 (16)	Vigabatrin	100-150 mg/kg	o.A.					krypt: Median VABS 63 (IQR 37-92); sympt: Median VABS 50 (IQR 35-65)		
		39 (21)	Prednisolon ACTH Dep (S)	40-60 mg 40-60 U alle 2 Tage	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup> 2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	4 Jahre					krypt: Median VABS 96 (IQR 52-102); sympt: Median VABS 45 (IQR 37-61)	
O'Callaghan 2011	1+	38 (16)	Vigabatrin	100-150 mg/kg	o.A.							
		39 (21)	Prednisolon ACTH Dep (S)	40-60 mg 40-60 U alle 2 Tage	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup> 2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	4 Jahre					zunehmendes Erkrankungsalter hat einen positiven, und zunehmender Therapieverzug einen negativen Effekt auf den VABS Score; Interaktion zwischen Therapie und Ätiologie: kryptogene profitieren von Hormonen	
O'Callaghan 2018	1+	131 Pred 60 ACTH (s)	Prednisolon oder ACTH Depot alleine	Pred 40-60 mg, ACTH 40-60 U alle 2 Tage	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	18 Mo						
		135 Pred, 51 ACTH	wie oben +Vigabatrin	wie oben, + 50-150 mg /kg GVG	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	18 Mo					VABS-Scores zeigen keinen sign. Unterschied zwischen den Therapiegruppen. VABS Score ist aber signifikant besser bei frühzeitiger Therapie, bei Kindern die früh anfallsfrei wurden und blieben, und bei Kindern ohne fassbare Ätiologie und Entwicklungsrisiken.	

b = Ausschleichperiode

**Tabelle 6 (I): Häufigste Nebenwirkungen von ACTH und Glucocorticoiden**

Autor	Klasse bzgl. NW	Zahl der Pat.	Substanz	Dosis/Tag	Therapiedauer	Herz-Hypertrophie (n/N)	Hyper-tension % (n/N)	Infekt % (n/N)	Irritation / Somnolenz % (n/N)	Hypo-K <sup>+</sup> /Elyt % (n/N)	Hirn-atrophie % (n/N)	Bemerkung
Hrachovy 1980	2+	5	ACTH (N)	20-40 U	6-10 Wo		40 (2/5)					
Riikonen 1980	3	97	ACTH (S o. N)	20-40 U				23 (22/97)				4.9% (8/162) Mortalität, NW: ACTH (S > N) NW: hoch>niedrig
		54	ACTH (S o. N)	120-160 U	2-3 + 1-3 Wo		11/17 mit RR Messung	39 (21/54)		2 (3/151) / 7 (10/151)		
		11	ACTH + Dexamet.					18 (2/11)				
Lerman 1982	3	25 (nur krypt)	ACTH (N od. S) dann Prednison	1mg / alle 2 Tage	2 + 8-10 Wo dann Pred. 6 Mo		100 (25/25)					1 Todesfall (Pneumonie)
Lombroso 1983	2+	79	Prednisolon	2 mg/kg	8 + 24 Wo		10					3 Todesfälle (2 davon Sepsis)
		105	ACTH (N)	110 U/m <sup>2</sup>	3 + 8 Wo		19		85	12		
Hrachovy 1983	2-	12	ACTH (N)	20-30 U	2 Wo + 1 Wo <sup>b</sup> oder <sup>a</sup>						62 (10/16)*	* ACTH, Pred. nicht differenziert
		12	Prednison	2 mg/kg	6 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>		25* (6/24)*					
Snead 1983	3	64*	ACTH (N)	150 U/m <sup>2</sup>	1 Wo + 11 Wo <sup>b</sup>		6 (4/64)	0	10 (6/64)			*Pat. mit versch. Epilepsien
		52*	Prednison	3 mg/kg	4 Wo + 12 Wo <sup>b</sup>		0	0	0			
Dreifuss 1986	1+	27	NTZ	5-9 mg	4 Wo				50			1 Todesfall
		25	ACTH (N)	40 U	4 Wo		30		40			
Perheentupa 1986	1-	10	ACTH (N)	80 IU	3 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	3 Tage, 1 + 2 Wo nach ACTH: Urin- und Serum-Kortisol teilweise erniedrigt, ebenso Antwort auf Vasopressin-ACTH Test (Details siehe Text)						
Ross 1986	3	5	ACTH (N)	1.1-5.1. U(kg/Tag)	4-12 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	Alterspanne 8 Mo bis 8 J (2 Kinder BNS, 3 myoklonischen Anfällen: Insulintoleranztest innerhalb von 48 Std. nach Ende ACTH: 1/5 Kindern mit ungenügender Kortisolantwort)						
Rao 1987	1-	9	ACTH (N)	50-160 U/m <sup>2</sup>	4-9 Wo ohne Ausschleichen	Metyrapon-Test 48 Std. nach Ende ACTH: 5/8 unzureichende ACTH-Antwort, 3/9 zu niedriges Kortisol						
Snead 1989	2+	15	ACTH (N)	150 U/m <sup>2</sup>	1 + 10 Wo		7 (1/15)		100 (15/15)	0		
Riikonen 1990	3	22*	ACTH (N) od. ACTH (S)	20-140 U oder 0.2-1.2 mg	6 + 6 Wo	9	45	18		5		alle Tuberoöse Sklerose Komplex
Bobele 1993	2+	18	ACTH (N)	150 U/m <sup>2</sup>	8 Wo	72 (13/18)*	ja					ohne Symptome
Kusse 1993	2+	18	ACTH 1-24	0,8 mg/kg	4 + 6 Wo		11 (2/18)	6 (1/18)				
Hrachovy 1994	1+	26	ACTH (N)	150-50 U/m <sup>2</sup>	3 Wo + 9 Wo		31 (8/26)	12 (3/26)	46 (12/26)	4 (1/26)		21% Soor
		24	ACTH (N)	20-30 U (?)	2-6 Wo + 1 Wo		4 (1/24)	17 (4/24)	37 (9/24)	0		8% Soor

**Tabelle 6 (II): Häufigste Nebenwirkungen von ACTH und Glucocorticoiden**

Autor	Klasse bzgl. NW	Zahl der Pat.	Substanz	Dosis/Tag	Therapiedauer	Herz-Hypertrophie % (n/N)	Hyper-tension % (n/N)	Infekt % (n/N)	Irritation / Somnolenz % (n/N)	Hypo-K+/Elyt % (n/N)	Hirn-atrophie % (n/N)	Bemerkung
Heiskala 1996	2+	29	ACTH	3-12 U/kg	4-10 Wo	14 (4/29)*	48 (14/29)*				7 (2/29)	* vorw. bei hoher Dosis
Oguni 2006	2+	31	ACTH	0.2 U/kg	2-3 Wo + Ausschl.		0	3 (1/31)		3 (1/31)	mild 100%	
Takuma 1996	2-	25	Pyridoxal-phosphat + ACTH (S)	40-50 mg/kg PP+ 0.4 U/kg ACTH	2-3 + 5-8 Wo		4 (1/25)					Wirkungsanteil von PP unklar
Vigevano 1997	1+	23	GVG	100-150 mg/kg	o.A.		0		0 / 9 (2/23)			
		19	ACTH (S)	10 U	4 Wo?		37 (7/19)		37 (7/37) / 0			
Yamamoto 1998	1-	5	Dexam. Palmitate	7 x 0.25 mg/kg	in 3 Mo							
		5	ACTH (S)	0.025 mg/kg	6 Wo						60 (3/5)*	*transient
Yanagaki 1999	1+	12	ACTH (S)	0.2 U/kg	2 + 2 Wo		0		100 (12/12)	8 (1/12)	0.2 U/kg < 1 U/kg	
		13	ACTH (S)	1 U/kg	2 + 2 Wo		0		100 (13/13)	0		
Ito 2002	3	138	ACTH	0.2-1.28 U/kg	1-5 Wo + max 8 Wo						93 (128/138)	Atrophie dosisabhängig
Kivity 2004	3	37 (nur krypt)	ACTH (S)	1 mg alle 2 Tage	2 + 10 Wo dann Prednison >6Mo		> 50		häufig	häufig		
		52	GVG	100-150 mg/kg	o.A.			10 (5/52)	4 (2/52) / 27 (14/52)			
Lux 2004	1+	30	Prednisolon	40-60 mg	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>		10 (3/30)	10 (3/30)	40 (12/30) / 17 (5/30)			1 Todesfall
		25	ACTH Dep (S)	40-60 U alle 2 Tage	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>		8 (2/25)	0	28 / 7(25) / 4 (1/25)			
Kondo 2005	3	34	ACTH (S)	0.4-0.5 U/kg	2 Wo + Ausschl.		12 (4/34)	9 (3/34)	91 (31/34) / 32 (11/34)	3 (1/34)		Kein Unterschied zw. den Dosen
Hamano 2006	3	135	ACTH (S)	0.012-0.02 mg/kg	2 + 6 Wo	10 ?	11 (15/135)	19 (25/135)	3 (4/135)	3 (4/135)	100	4 Todesfälle
Ohya 2009	2++	18	ACTH (S)	0.006-0,025 mg/kg	7-27 Tage	Lympho und CD4+ reduziert 1-3 Mo nach Therapie, Helfer-Zellen stärker reduziert als zytotox. T Zellen; Ig nicht verändert						immunologische Studie

**Tabelle 6 (III): Häufigste Nebenwirkungen von ACTH und Glucocorticoiden**

Autor	Klasse bzgl. NW	Zahl der Pat.	Substanz	Dosis/Tag	Therapiedauer	Herz-Hypertrophie (n/N)	Hyper-tension % (n/N)	Infekt % (n/N)	Irritation / Somno-lenz % (n/N)	Hypo-K+/Elyt % (n/N)	Hirn-atrophie % (n/N)	Bemerkung
Zou 2010	1-	19	ACTH	25 U	3 Wo		10 (2/19)	32 (6/19)	10 (2/19) / 0			25 Patienten sekundäre Therapie
		19	ACTH + MgSO <sub>4</sub>	25 U + 0.25 g/kg	3 Wo		0	32 (6/19)	0 / 0			
Haberlandt 2010	2-	14	ACTH (S)	20-120 U/T	2 Wo, dann Esc oder Reduktion	57 (8/14)	71 (10/14)	43 (6/14)	0 / 14 (2/14)	43 (6/14)	7 (1/14)	BNS, Lennox-Gastaut S. und ESES (electical status epilepticus in sleep) zusammen!
		14	Dexamethason Pulstherapie	20 mg/m <sup>2</sup> für 3 Tage	monatlich, 5mal	7 (1/14)	7 (1/14)	71 (10/14)	0 / 14 (2/14)	7 (1/14)		
Sukhudyan 2014	3	5	ACTH	0.1-0.25 mg	2 Wo + Ausschl.							Bewegungsstörung, Grimasieren, rep. Mundöffnen, periodischer Strabismus
		5	Methyl-prednisolon	24-48 mg	2 Wo + Ausschl.							
Chellamuthu 2014	3	31	Prednisolon	4 mg/kg/Tag	2 Wo		0	29 (9/31)	6 (2/31)			
		32	Prednisolon	2 mg/kg/Tag	2 Wo		3 (1/32)	19 (6/32)	9 (3/32)			
Waniga-singhe 2015	1+	49	ACTH Dep (S)	40-60 U alle 2 Tage	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>		3 (1/49)	3 (1/49)	11	0		
		48	Prednisolon	40-60 mg	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>		3 (1/48)	0	21	5 (2/48)		
Jones 2015	3	19*	ACTH (S)	1.9 mg/m <sup>2</sup>	12 Wo mit abfallender Dosis		26 (5/19)	5 (1/19)		5 (1/19)		*2. und 3. Medikament nach Vigabatrin, ACTH, Pred.
		7*	Prednisolon	4-9 mg/kg/Tag	4-5 Wochen		0	0		0		
Yi 2015	3	20	Prednison	40 mg/d	2Wo + 5 Wo <sup>b</sup>		15 (3/20)	40 (8/20)	65 (13/209)			
Mytinger 2015 b	3	8	ACTH (N)	150 U/m <sup>2</sup>	12 Wo mit abfallender Dosis	In jeder Gruppe 1 Pat. mit NNR-Insuffizienz im ACTH-Test (weitere Literatur: 1 von 5, 5 von 8 und 5 von 9)						
		3	Prednsolon	40-60 mg/d	2 Wo + 2 Wo Red.							
Yin 2017	3	34	ACTH (N)	1 IU/kg/d	2 -4 Wo		18 (6/34)	21 (7/34)		9 (3/34)		Kinder, die nach 14 Tagen ohne Response, wurden mit gleicher oder dopelter Dosis bis Tag 28 behandelt
		55	ACTH (N)	1,1-1,9 IU/kg/day	2 -4 Wo		24 (13/55)	24 (13/55)		13 (7/55)		
		111	ACTH (N)	2-4 IU/kg/d	2 -4 Wo		13 (15/111)	21 (23/111)		18 (20/111)		

**Tabelle 6 (IV): Häufigste Nebenwirkungen von ACTH und Glucocorticoiden**

Autor	Klasse bzgl. NW	Zahl der Pat.	Substanz	Dosis/Tag	Therapiedauer	Herz-Hypertrophie (n/N)	Hyper-tension % (n/N)	Infekt % (n/N)	Irritation / Somno-lenz % (n/N)	Hypo-K+/Elyt % (n/N)	Hirn-atrophie % (n/N)	Bemerkung
O'Callaghan 2017	1+	131 Pred, 60 ACTH (s)	Hormone	Pred 40-60 mg, ACTH 40-60 U alle 2 Tage	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	1 (1/131)	5 (9/191)	10 (19/191)	39 (75/191)	12 (23/191)		
		135 Pred, 51 ACTH	Hormone + Vigabatrin	wie oben, + 50-150 mg/kg GVG	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>		2 (3/186)	8 (14/186)	33 (61/186)	6 (12/186)		
Angappan 2019	1+	15	ACTH Dep (S)	30-60 U	2 Wo + 4-6 Wo <sup>b</sup>		93 (14/15)	13 (2/15)	20 (3/15)			
McGarry 2020	3	77	ACTH	150 U/m2	2 Wo + 2 Wo Red.	0	44 (34/77)					Unterschiede ACTH-Prednisolon nicht signifikant, Auftreten der Hypertension jeweils im Mittel am 12. Tag
		11	Prednisolone	4-8 mg/kg	2 Wo + 2 Wo Red.	0	36 (4/11)					
		68	nonhormonal drugs (Vigabatrin)	100 mg/kg		0	0					

b = Ausschleichperiode

**Tabelle 7a (I): Orale Glucocorticoide bei BNS-Epilepsie: Wirksamkeit**

Autor	Klasse	Zahl der Pat.	Vor-therapie	Substanz	Dosis pro Tag	Therapie-Dauer	Co-Therapie	Zeit Beurteilung	Effekt Spasmen % (n/N)	Effekt Hyps % (n/N)	Krypt. % (n/N)	Sympt. (n/N)	% Anfallsrezidive % (n/N)	Follow Up (Monate)
Bower 1960	2-	14		ACTH	20-30 U	4 - 12 Wo		5 Wo	86	50	100	67	58	3 - 14
		9		Prednisolon	~1.8 mg/kg		75		25	100	50	100		
Hrachovy 1979	2-	12	Unklar	Prednison	2mg/kg	6 Wo + 16 Wo <sup>b</sup>	Unklar	4 / 12 Wo	17 / 25	17 / 25	29	20	-	1
Hrachovy 1983	1+/1-	12	< 6 AED	ACTH (N)	20-30 U	2 Wo + 1 Wo <sup>b</sup> oder <sup>a</sup>	Unklar	2 / 6 Wo	42 / 50	42 / 50	67 (2/3)	68	33	12 – 33
		12		Prednison	2 mg/kg				6 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	33 / 43			33 / 43	
Lombroso 1983	2-	50 sympt.		Benzodiazepine, Pb, PHT					28	55		28		
		39 sympt.		Prednisolon	2 mg/kg	8 Wo + 24 Wo <sup>b</sup>			36	61		36		
		69 sympt.		ACTH (N)	110 U/m <sup>2</sup>	3 Wo + 8 Wo <sup>b</sup>			39	69		39		
		22 krypt.		Benzodiazepine, Pb				10 Mo	32	68	32			
		38 krypt.		ja	Prednisolon	2 mg/kg	8 Wo + 24 Wo <sup>b</sup>			39	64	39		
59 krypt.		23 Prednison	ACTH (N)	110 U/m <sup>2</sup>	3 Wo + 8 Wo <sup>b</sup>			58	90	58				
Snead 1983	2-	30	Unklar	ACTH (N)	150 U/m <sup>2</sup>	1 Wo + 11 Wo <sup>b</sup>	Ja	Ø 5 Tage	100	100	-	-	20	9
		22		Prednison	3 mg/kg	4 Wo + 12 Wo <sup>b</sup>		Ø 14 Tage	59	59			15	8
Baram 1996	1+/1-	15	< 3 AED	ACTH	150 U/m <sup>2</sup>	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	Unklar	2 Wo	93	87	67 (2/3)	92	13	2 – 48
		14		Prednison	2 mg/kg				29	29	25 (1/4)	30	0	
Schlumberger 1994	2-	94	Ja	Hydrocortison + Valproat	15 mg/ kg (HC) +40 mg/kg (VPA)	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup> (HC) + 12-18 Mo (VPA)		2 Wo	74 (70/94)	74 (70/94)	90 (30/33)	65 (40/61)	9(6/70)	Bei 60/70 Respondern >24
Chiron 1997	1-	4	Ja	Vigabatrin	150 mg/kg	4 Wo		Keine	4 Wo	100	100	Nur Tuberoöse Sklerose Komplex		-
		5		Hydrocortison	15 mg/kg	4 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	EEG 8 Wo		60	60				
Lux 2004	1+	52	Ja	Vigabatrin	100-150 mg/kg	o.A.	14/52 ja	2 Wo	54	56	57	50	32	Alter: 13-14 Mo
		30		Prednisolon	40-60 mg	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	18/55 ja		70	71	69	53		
		25		ACTH Dep (S)	40-60 U alle 2 Tage	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	76		89	83	69	45		
Azam 2005	2-	33	Ja	ACTH (S)	20-40 IU	4 Wo		unklar	33					
		67		Prednisolon	2-3 mg/kg	6-8 Wo	24							
		15		Prednisolon	2-3 mg/kg	12-14 Wo								
Kossoff 2010	3	15	Ja	Prednisolon	40 - 60 mg	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>		2 Wo	67	70	88	43	40	
		17	Nein	Prednisolon	40 mg	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>			61	73	100 (9/9)	22 (2/9)	36 (4/11)	
Mohamed 2011	3	54	Nein	Vigabatrin	bis 150 mg/kg			2 Wo Klinik	43	59	27 (4/15)	49 (19/39)	30 (7/23)	
		29		Prednisolon + Vigabatrin	40 mg + 150 mg/kg	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	48			45 (5/11)	55 (11/22)	31 (5/16)		
		11	Ja	Vigabatrin	bis 150 mg/kg				45		50 (1/2)	44 (4/9)	60 (3/5)	

**Tabelle 7a (II): Orale Glucocorticoide bei BNS-Epilepsie: Wirksamkeit**

Autor	Klasse	Zahl der Pat.	Vor-therapie	Substanz	Dosis pro Tag	Therapie-Dauer	Co-Therapie	Zeit Beurteilung	Effekt Spasmen % (n/N)	Effekt Hyps % (n/N)	Krypt. % (n/N)	Sympt. (n/N)	% Anfalls-rezidive % (n/N)	Follow Up (Monate)					
Ware 2012	3	17		Prednisolon	40-60 mg	2 Wo + 2 Wo		2 Wo	76	100	100	64	35	12-33 Mo					
Hussain 2014	3	27	Ja	Prednisolon	8 mg/kg (max. 60 mg)	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	Nein	2 Wo	63 (17/27)	63 (17/27)	71 (5/7)	60 (12/20)	12	0.5 - 42					
Chellamuthu 2014	1+	31	Ja	Prednisolon	4 mg/kg/Tag	2 Wo		2 Wo	51.6	39	NA	NA	38 (5/13)	6 Mo					
		32			2 mg/kg/Tag				25	22			57 (4/7)						
Waniga-singhe 2015	1+	49	Nein	ACTH Dep (S)	40-60 mg	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	Nein	2 Wo	37	18	NA	NA	44	12 Mo					
		48		Prednisolon	40-60 U alle 2 Tage				58	44			21						
Yi 2015	2-	20	teilweise	Prednison	40 mg	2 Wo + 5 Wo <sup>b</sup>		2 Wo	80	60	80	80	47 (8/17)	2-12 Mo					
Knupp 2016a	2-	97	Ja	ACTH	75 U/m <sup>2</sup>	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	Ja	2 Wo	68	68	59	38	20 (13/66)	3 Mo					
		54		Prednisolon	40 mg/d				56	56			30 /9/30						
		47		Vigabatrin	150 mg/kg				49	49			26 (6/23)						
		32		Sonstige	NA				22	22			57 (4/7)						
O'Callaghan 2017	1+	131	Nein	Prednisolon	40-60mg/d	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	Nein	2 Wo (2-6 Wo) <sup>c</sup>	69 (57)	? (55)	? (62)	? (52)	18	6 Mo					
		60		ACTH	40-60U alle 2d								2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup> , Vigabatrin 12 Wo + 4 Wo <sup>b</sup>						
		135		Prednisolon +Vigabatrin	s.o., + 100-150 mg Vigabatrin										89 (72)	? (66)	? (88)	? (58)	20
		51		ACTH + Vigabatrin															
Kunnanayaka 2018	2-	32	Pyridoxin	Prednisolon	4mg/kg/d	2 Wo	Nein	2 Wo	37	28	NA	NA	33 (4/12)	1 Mo					
		30		Pred+Pyridoxin	4mg/kg+30mg/kg				37	30			9 (1/11)						
Gonzalez-Giraldo 2018	3	87	teilweise	Prednisolon	40 - 60 mg	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	Nein	2 Wo	64	56	85	55	46	12 Mo					
Gowda 2019	1+	15	Nein	Prednisolon	4mg/kg/d	2 Wo + 3-4 Wo <sup>b</sup>	Nein	2 Wo	67	NA	NA	NA	50 /3/6	0.5 - 6					
		18		ACTH	100 U/qm				50	18 (2/11)									
Yi 2019	1+	39	nein	Prednison	40-60 mg/Tag	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	nein	2 Wo	72 (28/39)	75 (21/28)			14 (4/28)	4 Mo					
		38		Prednison Topiramat	40-60 mg/Tag + 5 mg/kg								Pred. 2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup> TPX 5-6 Wo		ja TPX	2 Wo	76 (29/38)	69 (20/29)	34 (10/29)

AED Antiepileptika; Pb Phenobarbital, PHT Phenytoin, Wo Wochen; a bei Unwirksamkeit Therapie verlängert; b Ausschleichperiode; c konstante Anfallsfreiheit von Tag 14 bis Tag 42; Ø Durchschnitt



**Tabelle 7b: Pulstherapie mit Glucocorticoiden bei BNS-Epilepsie: Wirksamkeit**

Autor	Klasse	Zahl der Pat.	Vortherapie	Substanz	Dosis pro Tag	Therapie-Dauer	Co-Therapie	Zeit Beurteilung	Effekt Spasmen %	Effekt Hyps %	Krypt. Effekt Anfälle %	Sympt. Effekt Anfälle %	Anfallsrezidive %
Yamamoto 1998	1-	5		Dexamethason Palmitate i.v.	7x 0.25 mg/kg i.v.	in 3 Mo		4 Wo	100	100		100	0
		5		ACTH (S)	0.025 mg/kg	6 Wo		8 Wo	100	100		100	40
Mytinger 2010	3	10	7/10 ja	Methylprednisolon i.v., dann Prednisolon oral	20 mg/kg i.v. dann 4 mg/kg	3 Tage dann 2 Wo + 6 Wo <sup>b</sup>	ja	Klinik 2-6 Ta EEG 11-38 Ta	50	50			80
Haberlandt 2010	3	11 (3)		ACTH (S)	20-120 U/T	2 Wo, dann Esc oder Reduktion		bis 8 Wo	82	36	100	12	
		7 (2)		Dexamethason-Pulstherapie i.v.	20 mg/m <sup>2</sup> i.v. für 3 Tage	monatlich, 5mal		bis 16 Wo	71	57	100	40	
Ruf 2006	3	6	2 - 8 AED	Prednisolon oral	25 mg/kg an 3 Tagen/Wo als Puls	4 + 20 <sup>b</sup>	Ja	4 Wo	50	16	-	50	16
Yeh 2017	3	14	nein	Methylprednisolon i.v., dann Prednisolon oral	30 mg/kg/d für 3 Tage, dann orales Ausschleichen	3 Tage + 2-4 Wo <sup>b</sup>	Nein	2-3 Wo	64	64	66	64	45 (4/9)
Hassanzadeh 2017	3	20	ja	Methylprednisolon i.v., dann Prednisolon oral	20 mg/kg/d für 3 Tage, dann ab 4 mg/kg/Tag abwärts	3 Tage + 8 Wo <sup>b</sup>	ja	2 Wo	60	60	NA	NA	35

**Tabelle 8: Randomisierte Studien mit Vigabatrin (VGB) bei BNS-Epilepsie**

Autor	Klasse	Zahl Pat.	Substanz	Dosis/Tag VGB mg/kg/Tag	Therapie-dauer	Zeit Beurteilung	Wirkung Spasmen % (n/N)	Wirkung Hyps % (n/N)	Krypt. frei % (n/N)	Sympt. frei% (n/N)	Rückfall % (n/N)	Bemerkungen
Vigevano 1997	1+	23	VGB	100-150	o.A.	3 Wo	48 (11/23)	36	57 (4/7)	44 (7/16)	4 (1/28)	2/5 ACTH NON-Responder sprachen später auf VGB an
		19	ACTH (S)	10 U	4 Wo?	3 Wo	74 (14/19)	78	87 (7/8)	64 (7/11)	19 (6/31)	11/12 VGB NON-Responder sprachen später auf ACTH an
Appleton 1999	1-	20	VGB	50-150		5 Tage	35 (7/20)	25 (5/20)			5 (1/5)	Nach 5 Tagen alle mit VGB, nach 24 Wochen 37% (15/40) mit Monotherapie VGB anfallsfrei
		20	Placebo			5 Tage	10 (2/20)	5 (1/20)				
Elterman 2001	1+	75	VGB	18-36	offen	2 Wo	11 (8/75)	11 (8/75)	27 (12/45)			Primäre Analyse. Nach 3 Monaten: Responder: 61% (87/142) mit Rückfall 16% (14/87)
		67		100-148			36 (24/67)	36 (24/67)				
Askalan 2003	1-	6	VGB	150		2 Wo	50 (3/6)	50 (3/6)	33 (1/3)	67 (2/3)		
		3	ACTH	150 U/m <sup>2</sup>			33 (1/3)	100 (1/1)	50 (1/1)	0 (0/1)		
Lux 2004/2005	1+	52	VGB	100-150	o.A.	2 Wo	54 (28/52)	56	57	50	32 (9/28)	
		30	Prednisolon	40-60 mg	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	2 Wo	70 (21/30)	71	69	53		
		25	ACTH Dep (S)	40-60 U alle 2 Tage	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	2 Wo	76 (19/25)	89	83	69	45 (18/40)	
Elterman 2010	1-	114	VGB*	18-36		2-3 Wo**	7 (8/114)	7 (8/114)	17	3	25 (2/8)	*116 mit zusätzl. Antikonvulsiva **Primäre Analyse: Klinik und EEG (siehe Elterman 2001, Daten widersprüchlich). ***post hoc Analyse: Klinik + erweiterter EEG-Zeitraum Zahlen beziehen sich auf gesamte Gruppe, wobei nur ein Teil nach Outcome-Kriterien (Video-EEG) untersucht wurde was primäre und post hoc Analyse verfälscht. **** Sekundäre Analyse (nur Klinik im Zeitraum 3 Mo) Resonse BNS + Median 13 Wochen bzw. ++ Median 6 Wochen
		107		100-148	16 (17/107)		16 (17/107)	25	13	12 (2/17)		
		114		18-36	2-3 Wo***	13 (15/114)	13 (15/114)					
		107		100-148		31 (33/107)	31 (33/107)					
		114		18-36	3 Jahre****	52 (59/114)+						
		107		100-148		68 (73/107)++						
O'Callaghan 2017	1+	191	ACTH Dep 40-60 IU alle 2 Tage <u>oder</u> Prednisolon 40-60 mg/Tag	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	2 Wo	69 (132/191)	55 (104/189)	60				
		186	ACTH oder Prednisolon wie oben + VGB 100-150	VGB: 3 Mo + 4 Wo <sup>b</sup>	2 Wo	89 (166/186)	66 (123/185)	85				

b = Ausschleichperiode

**Tabelle 9: Prospektive Studien mit Vigabatrin (VGB) bei BNS-Epilepsie**

Autor	Klasse	Zahl Pat.	Substanz	Dosis/Tag VGB mg/kg/Tag	Therapie-dauer	Zeit Beurteilung	Wirkung Spasmen % (n/N)	Wirkung Hyps % (n/N)	Krypt. frei % (n/N)	Sympt. frei% (n/N)	Rückfall % (n/N)	Bemerkungen
Vles 1993	2-	6	VGB	50-100	3-24 Mo	2 Wo	67 (4/6)	67 (4/6)	100 (3/3)	33 (1/3)	25 (1/4)	1 Responder mit TCS
Wohlrab 1998	2+	28	VGB	65-150	6-64 Mo	2 Wo	64 (18/28)	50 (14/28)	54 (6/11)	47 (8/17)	0	3/28 TSC, alle 3/3 TSC Responder (Klinik/EEG)
Covanis 1998	2+	29	VGB	50-125	8-12 Mo		59 (17/29)	59 (17/29)	57 (4/7)	59 (13/22)	24 (4/17)	3/3 TSC spasmenfrei
Siemes 1998	2+	23	VGB	80-150	51-78 Mo	3 Mo	48 (11/23)		100 (4/4)	37 (7/19)	27 (3/11)	
		18/23	VGB			1 Jahr	72 (13/18)					
Fejerman 2000	2+	116	VGB	50-200	17-40 Mo	2 Wo	39 (45/116)	29(34/116)	62 (21/34)	29 (24/82)	44 (20/45)	
Nabbout 2001	2-	5	VGB	75 - 100	6 Mo	2 Wo	80 (4/5)				0	* alle mit Trisomie 21
Djuric 2014	2+	180	VGB	150	6-24 Mo	2 Wo	56 (101/180)	56 (101/180)	67 (31/46)	52 (70/134)	20 (20/101)	
Knupp 2016 a	2-*	97	ACTH	75 U/m <sup>2</sup>	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	2 Wo	68 (66/97)				20 (13/66)	
		54	Prednisolon	40 mg/d	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	2 Wo	56 (30/54)		59 (20/34)	38 (74/196)	30 (9/30)	* prospektive nationale Kohorte, Erstbehandlung, 80% Compliance mit empf. Therapie
		47	VGB	150	kontinuierlich	2 Wo	49 (23/47)			26 (6/23)		
		32	sonstiges		kontinuierlich	2 Wo	22 (7/32)			57 (4/7)		
29	ACTH	75 U/m <sup>2</sup>	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	2 Wo								
Knupp 2016 b	2-*	12	Prednisolon	40 mg/d	2 Wo + 2 Wo <sup>b</sup>	2 Wo	56% hormonal nach nicht hormonal, 55% Vigabatrin nach hormonal, 23% sonstiges nach Standard					* prospektive nationale Kohorte, <u>Zweitbehandlung</u> , 60-80% Complince mit empf. Therapie
		38	VGB	50-150	kontinuierlich	2 Wo						
			sonstiges		kontinuierlich	2 Wo						
Ko 2018	2+	66	VGB	100-150	6 Mo	2 Wo	33 (22/66)	33 (22/66)			0	* nach 2 Wo bei Nichtansprechen auf VGB Monotherapie
		44*	VGB + Prednisolon	150 + 60 mg	40- 6 Mo	2 Wo+ 2 Wo <sup>b</sup>	59 (26/44)	59 (26/44)	81 (26/32)	65 (22/34)		

b = Ausschleichperiode

**Tabelle 10 (I): Retrospektive Studien mit Vigabatrin (VGB) bei BNS-Epilepsie**

Autor	Klasse	Zahl Pat.	Substanz	Dosis/Tag VGB mg/kg/Tag	Therapiedauer	Zeit Beurteilung	Wirkung Spasmen % (n/N)	Wirkung Hyps % (n/N)	Krypt. frei % (n/N)	Sympt. frei % (n/N)	Rückfall % (n/N)	Bemerkungen
Aicardi 1996	3+	192	VGB	25-400		2 Wo-29 Mo	68 (131/192)		69 (43/62)	75 (98/130)	21 (28/131)	TSC 96% (27/28) Responder
Kwong 1997	3	7	VGB	50-100		2 Wo	57 (4/7)	71 (5/7)	50 (1/2)	60 (3/5)	o.A.	
Koo 1999	2+	25	VGB	40-80	6-30 Mo	2 Wo	64 (16/25)	68 (17/25)	50 (3/6)	68 (13/19)	25 (4/16)	
Granström 1999	3	42	VGB	50-150	10-42 Mo	17 T	26 (11/42)		50 (5/10)	19 (6/32)	9 (1/11)	TSC 2/3 Responder
Cossette 1999	2-	21	VGB	100-150	12 Mo	keine eindeutige Angabe	67 (14/21)	71 (15/21)	80 (8/10)	73 (8/11)	*	* keine sicheren Angaben, da Teilresponder bei Rückfall mitberücksichtigt
		21	ACTH	110 U/m <sup>2</sup>	15 T		67 (14/21)	71 (15/21)	83 (10/12)	89 (8/9)	*	
Tay 2001		18	VGB	Ø 59		1 Mo	50 (9/18)				56 (5/9)	nur als Abstract verfügbar
Kankirawatana 2002		36	VGB	o.A.		7 Tage	67 (24/36)				12 (3/24)	nur als Abstract verfügbar
Mitchell 2002	3	20	VGB	25-135		1 Mo	60 (12/20)	60 (12/20)	40 (2/5)	67 (10/15)*	0	* 1/1 Responder mit TCS
Capovilla 2003	3	19	VGB	70-130	3-6 Mo	2-11 Tage	100	100	100	100	0	Selektionkriterium: unklar wahrscheinlich nur Responder, die nach 6 Monaten abgesetzt werden konnten. Studie wird deshalb <u>nur für die Therapiedauer verwendet</u> .
		3	Nitrazepam	0.7-1.5 mg/kg								
Cohen-Sadan 2009	3	14	ACTH	20-40 IU oder 100 IU alle 2 T	6-8 Wo gefolgt Pred. 6 M	2 Wo	79 (11/14)		79 (11/14)		18 (2/11)	Nur idiopathische eingeschlossen
		14	VGB	100-180	6-12 Mo	2 Wo	79 (11/14)		79 (11/14)		27 (3/11)	
Ibrahim 2010	3	38	VGB	150 mg/kg		6 Wo	55 (21/38)				33 (7/21)	TCS ausgeschlossen
		18	ACTH	40-80 IU		6 Wo	50 (9/18)				56 (5/9)	
Mohamed 2011	3	54	VGB	50-150 mg/kg		2 Wo	43 (23/54)		27 (4/15)	49 (19/39)	30 (7/23)	
		17	Prednisolon / ACTH	2-4 mg/kg oder 40 mg			61 (11/18)		100 (9/9)	22 (2/9)	36 (4/11)	
Camposano 2012	3	68*	VGB	100-200mg/kg		2 Mo	41 (28/68)					* z.T mit Vortherapie oder kombiniert mit anderen AED, 44 Patienten mit TCS

**Tabelle 10 (II): Retrospektive Studien mit Vigabatrin (VGB) bei BNS-Epilepsie**

Autor	Klasse	Zahl Pat.	Substanz	Dosis/Tag VGB mg/kg/Tag	Therapie-dauer	Zeit Beurteilung	Wirkung Spasmen % (n/N)	Wirkung Hyps % (n/N)	Krypt. frei % (n/N)	Sympt. frei % (n/N)	Rückfall % (n/N)	Bemerkungen
Jones 2015	3	61	VGB	150 mg/kg	6 Mo	4 Wo	30 (18/61)	30 (18/61)	43 (9/21)	22 (9/40)	11 (2/18)	TCS ausgeschlossen
Meeus 2015	3	6*	VGB	o.A.		o.A.	0	0				alle mit Trismie 21
		271	VGB	o.A.			39 (106/271)				8% (8/106)	
		6	Prednisolon	<40mg/Tag			67 (4/6)				25% (1/4)	
Hahn 2019	3	47	VGB & Pred	VGB o.A. Pred 40-60 mg	N / A	2 Wo	55 (26/47)				12% (3/26)	
		47	Andere	N / A			11 (5/47)				40% (2/5)	

**Tabelle 11: Vigabatrin (VGB) bei Tuberöse Sklerose und BNS-Epilepsie**

Autor	Klasse	Zahl der Pat.	Substanz	Dosis/Tag VGB mg/kg/Tag	Therapiedauer	Zeit Beurteilung	Wirkung Spasmen % (n/N)	Wirkung Hyps % (n/N)	Rückfall BNS % (n/N)	Bemerkungen
Vles 1993	2-	1	VGB	50-100	3-24 Mo	2 Wo	100	gebessert		
Aicardi 1996	3	28	VGB	25-400	2 Wo-29 Mo	3 Mo	96 (27/28)		0	
Chiron 1997	1+	11	VGB	150	2 Mo	2 Mo	100 (11/11)	100 (11/11)	9 (1/11)**	** nach VGB Dosisred.
		11	Hydrocortison	15 mg/kg			45 (5/11)	45 (5/11)		
	2+	7*	VGB	150			100 (7/7)	100 (7/7)		* Nonresponder Hydrocortison
Vigevano 1997	1+	3	VGB	100-150	40 T	20 T	100 (3/3)			
Covanis 1998	2+	3	VGB	50-125	8-12 Mo	Anfallsfrei / EEG normal	100 (3/3)	100 (3/3)	0	
Wohlrab 1998	2+	3	VGB	65-150	6-64 Mo	2 Wo	100 (3/3)	100 (3/3)	0	
Granström 1999	3+	3	VGB	50-150	10-42 Mo	1 Mo	66 (2/3)			
Hancock 1999	2++	77	VGB				95 (73/77)			Literaturreview: 10 Studien
Fejerman 2000	2+	7	VGB	50-200	17-40 Mo	2 Wo	57 (4/7)	57 (4/7)	0	
Elterman 2001	1+	10	VGB	18-36	3 J	71 Tage	100 (10/10)	100 (10/10)		signif. rascherer Wirkungseintritt
		15		100-148			93 (14/15)	93 (14/15)		
Kankirawa-tana 2002	3	6	VGB	50-150	1-5.7 J	2 Wo	100		0	
Camposano 2012	3	42	VGB	100-200		2 Mo	74 (31/42)		0	
Elterman 2010	1+	18	VGB	18-36		2-3 Wo	17 (3/18)	17 (3/18)		rascherer Wirkungseintritt
		20		100-148			25 (5/20)	25 (5/20)		

**Tabelle 12 (I): Häufigste Nebenwirkungen (NW) von Vigabatrin (eine Auswahl)**

Autor	Klasse bzgl. NW	Zahl der Pat.	Dosis/ Tag mg/kg	Therapie-dauer	Zeitfenster Beurteilung	NW gesamt % (n/N)	Müdigkeit / Hypotonie % (n/N)	Irritabilität, Hyperaktivität % (n/N)	Gastrointest. Diverses % (n/N)	Schlafstörungen % (n/N)	Akute Enzephalopathie % (n/N)	Gewichtszunahme % (n/N)	Therapieabbruch % (n/N)	Bemerkungen
Vles 1993	2-	6	50-100	3-24 Mo	2 Wo	33 (2/6)	x	x					0	
Aicardi 1996	3+	250	25-400		2 Wo-29 Mo	13 (33/250)	6 (15/250) / 2 (4/250)	5 (12/250)	(1/250)	2 (5/250)	(1/250)		1 (2/250)	
Chiron 1997	1+	18	150	2 Mo	2 Mo	28 (5/18)*	17 (3/18) / 6 (1/18)	17 (3/18)					0	2 Patienten schwere NW
Vigevano 1997	1+	23	100-150	40 Tage	20 T	13 (3/23)	9 (2/23)				9 (2/23)		4 (1/23)	
Covanis 1998	2+	29	50-125	max 12 Mo	Anfallsfrei / EEG normal	14	14 (4/29)	14 (4/29)				14 (4/29)	0	
Siemes 1998	2+	23	50-150	51-78 Mo	3 Mo	9 (2/23)		9 (2/23)					0	
Wohlrab 1998	2+	28	65-150	6-64 Mo	2 Wo	14 (4/28)	14 (4/28)						0	
Granström 1999	3+	3	50-150	10-42 Mo	1 Mo	selten	x		x	x			0	
Cossette 1999	2-	21	100-150	12 Mo		14 (3/21)	14 (3/21)			14 (3/21)			0	
Appleton 1999	1-	20/36	50-150	6 Mo	5 T / 6 Mo	67 (24/36)	19 (7/36)	5 (1/20)	Infekte				0	
Fejerman 2000	2+	116	50-200	17-40 Mo			16 (19/116)	13 (15/116)						
Elterman 2001	1+	84 83	18-36 100-200		3 Mo	90 (150/167)	25 (42/167)	9 (15/167)		9 (15/167)			5 (9/167)	kein Unterschied Low- und High-dose bzgl. NW
Tay 2001		18	Ø 59		1 Mo	11 (2/18)	11 (2/18)	11 (2/18)						nur Abstract verfügbar
Kankirawatana 2002		36	o.A.		7 T		11 (4/36)	8 (3/36)		8 (3/36)				nur Abstract verfügbar
Lux 2004	1+	52	100-150	14 Mo	2 Wo	54 (28/52)	27 (14/52)	4 (2/52)	21 (11/52)				0	
Elterman 2010	1+	114 107	18-36 100-148	3 Jahre follow-up		52 (115/222)	30 (67/222)	10 (22/222)		10 (24/222)			9 (19/222)	
Djuric 2014	2+	180	150		o.A.	2	2						0	
Jones 2015	3	61	50-150	6 Mo		5 (3/61)								5% (3/61) Dykinesie

**Tabelle 12 (II): Häufigste Nebenwirkungen (NW) von Vigabatrin (eine Auswahl)**

Autor	Klasse bzgl. NW	Zahl der Pat.	Dosis/ Tag mg/kg	Therapie-dauer	Zeitfenster Beurteilung	NW gesamt % (n/N)	Müdigkeit / Hypotonie % (n/N)	Irritabilität, Hyperaktivität % (n/N)	Gastrointest. Diverses % (n/N)	Schlafstörungen % (n/N)	Akute Enzephalopathie % (n/N)	Gewichtszunahme % (n/N)	Therapieabbruch % (n/N)	Bemerkungen
O'Callaghan 2017	1+	186	VGB 100-150 + ACTH od. Prednisolon		42 T	63 * (117/186)	24 (45/186) / 4(7/186)	33 (61/186)	12 (23/186)	16(29/186)		13 (24/186)	(1/186)	* schwere NW 9% (17/186) Movementdisorder 8% (14/186)
Ko 2018	2+	66	100-150	6 Mo	2 Wo	30 (20/66)	29 (19/66)	2 (1/66)						



**Tabelle 13a: Gesichtsfeldeinschränkungen bei Vigabatrin (VGB)**

Autor	Klasse	Zahl Pat.	Alter bei Unters.	VGB Dosis tägl. / Gesamtdosis	Therapiedauer	Methode	Mit Befund (n/N)	% Befund GFD	Subjektiv	Bemerkungen
Werth 2006	3	9	9 J	36-60 mg/kg*	5-7 J	"Bogen-Perimeter"	22 (2/9)			*Dosis bei Pat. mit Gesichtsfeldeinschränkung
Gaily 2009	3	16	6-13 J	209–1109 g	9-30 Mo	Goldmann	6 (1/16)*	mild temporal	evtl. ja	*19 Monate Therapie, 572 g Gesamtdosis
Wohlrab 2009	3	15	6-15 J	135- >5900 g	6-34 Mo	Goldmann	7 (1/15)*	bilat. konz		*765 g Gesamtdosis
Riikonen 2014	3	11		40-270 g	<12 Mo	Goldmann, Humphrey Field Analyzer Octopus	9 (1/11)	1 mild		<i>Auffällige GFE</i> 2/6 Finnland
		10	>9 J	246-1535 g	12-24 Mo		30 (3/10)*	1 mild 2 schwer		5/6 Russland 0/6 Slovenien 3/4 Ungarn
		11		772-8100 g	>24 Mo		64 (7/11)*	3 mild 4 schwer		0/5 Kanada 0/5 Schweiz
Westall 2014	2+	146*	3-35 Mo**		4-79 Mo	ERG	5 [6 Mo***] 13 [12 Mo***] 38 [30 Mo***]	Amplituden-Reduktion		*Pat. mit normalem ERG vor VGB **Alter bei Ausgangs-ERG [***] Therapiedauer
Jones 2015	3	61		150 mg/kg		ERG	2 (1/61)			unzureichende Angaben über Zeitpunkt ERG
Hébert-Lalonde 2016	3	7*	10-13 J	65-109 mg/kg	6-12 Mo	Muster ERG (PERG)	Signifikant niedrigere PERG Antwort im Vergleich zu Kindern mit Epilepsie ohne Vigabatrin und zu gesunden Kindern. PERG Antwort korreliert negativ mit Therapiedauer			*5 mit BNS
Jackson 2017	3*	62**/103	0.7-131 Mo***	27-200 mg/kg	2-130 Mo	Elektroretinogramm (ERG)	8 (5/62)			*unklare Befunddarstellung bezgl. ERG **mit ERG unter Therapie ***Alter Beginn Vigabatrin
Ohtsuka 2018	3	13*	3-24 Mo**	14-46 g	18-54 Tage	ERG	0 [8 Wo***] 0 [32 Wo***]			*Pat. mit normalem ERG vor VGB **Alter bei Ausgangs-ERG [***] Therapiedauer

GFD=Gesichtsfelddefekt; ERG=Elektroretinogramm

**Tabelle 13b: MRT Veränderungen unter Vigabatrin (VGB)**

Autor	Klasse	Zahl	Alter bei MRT	VGB Dosis mg/kg/Tag	Dauer der Therapie bei MRT	VGB typ. MRT Befund % (n/N)	Reversibel % (n/N)	Bemerkungen
Desguerre 2008	3	6*	6-28 M	100		ja	ja	* mit DWI (Diffusion Weighted Imaging)
Pearl 2009	3	8*	9-18 M	83-320	1 - 11 M	ja	ja	* alle mit BNS
		15	11 Mo - 18 J***	15-200	1 - 3,7 J	nein		*** 5 Kinder < 2 Jahre
		56**	3 T - 3,1 J	0	0	nein		** Kinder mit BNS ohne VGB
Wheless 2009	3	32		< 125		12% (4/32)	67% (6/9)	alle mit BNS
		44	< 24 M	≥ 125		29% (13/44)		
		98		nie VGB		4% (4/98)		
Milh 2009	3	22 (13 BNS)	< 24	40-160	60-618 Tage	*	ja	*Anstieg eines Hyperintensity-Score mit Maximum nach 3-6 Mo VGB
Dracopoulos 2010	3	95	19,1 ± 25,6 M	≥ 120		31% (29/95)	84% (16/19)	Kinder mit auffälligem MRT signifikant jünger als ohne
		12		0	0 (0/12)			
Aguilera- Albesa 2012	3	17*	6 - 22 M			24% (4/17)		*BNS + VGB
		34**	1 - 45 M			12% (4/34)		**BNS ohne VGB
		296***	< 15 J			6% (18/296)		***neurolog. auffällige Kinder ohne VGB
		112****	< 25 M			7% (8/112)		****neurolog. unauffällig Kinder ohne VGB
Jones 2015	3	61	Ø 7.3 M	50-150		16 (10/61)		
Hussain 2017	3	34*	o.A.	Median 132	Median 13 M	nein		*ohne VGB MRT Befund
		6**	o.A.	Median 198	2-22 M	ja	5 ja / 1 ?	**mit VGB MRT, ohne Klinik
		4***	o.A.	Median 134	2-43 M	ja	3 ja / 1 ?	***mit VGB MRT+ VGB Nebenwirkung

**Tabelle 14: Benzodiazepine bei BNS-Epilepsie**

Autor	Klasse	Zahl der Pat.	Substanz	Dosis/Tag	Therapie-Dauer	Zeit Beurteilung	Wirkung Spasmen % (n/N)	Wirkung Hys % (n/N)	Krypt. frei % (n/N)	Sympt. frei % (n/N)	Rückfall % (n/N)	Bemerkung
Völzke 1967	3	24*	Nitrazepam	0.6-3.3 mg/kg		3 Wo	79 (19/24)	71 (17/24)			32 (6/19)	*z.T. vorbehandelt
Vassella 1973	3	24	Clonazepam*	0.1-0.3 mg/kg		1-6 Wo	33 (8/24)				37	*z.T. kombiniert mit Phenobarbital und Nitrazepam
Dumermuth 1973	3	42	Clonazepam*	1.5-9 mg/m <sup>2</sup>		2-4 Wo**	26 (11/42)	24 (10/42)				*häufig zusätzl. Med. **Wirkung auf EEG
Dreifuss 1986	1-	27	Nitrazepam	4.8-9 mg/kg		4 Wo	52 (14/27)*					* nur Reduktion BNS um 75-100%
		21	ACTH	40 U	4 Wo	4 Wo	57 (12/21)*					
Tatzer 1987	3	24*	Clonazepam <u>oder</u> Nitrazepam + Carbamazepin	0.05-0.1 mg/kg 0.5-1.0 mg/kg 10-20 mg/kg		3 M	33 (8/24)				12 (1/8)	* meist vorbehandelt mit ACTH
Chamberlain 1996	3	10*	Nitrazepam	0.5-3.5 mg/kg		4-12 Wo	30 (3/10)		100 (2/2)	12 (1/8)		*4-12 Wo vorbehand. mit ACTH 60U
Auvichayapat 2007	3	10	Valproat	20-60 mg/kg		23-105 T	60**		67 (4/6)**	50 (2/4)**	17% (1/6)**	retrospektive Studie *wenn Monotherapie Valproat ohne Effekt **Zahlen unsicher da 14 Non-Responder nicht berücksichtigt
		10	Valproat + Clonazepam*	15-66 mg/kg + 0.07-0.17 mg/kg		13-173 T	40 (4/10)		50 (3/6)	25 (1/4)		
		4	Valproat + Nitrazepam*	40-60 mg/kg + 0.1-0.5 mg/kg		137 T	25 (1/4)		0 (0/1)	33 (1/3)	100%(1/1)	
Fallah 2014	1-	25	Topiramat	3-12 mg/kg		6 Monate*	48 (12/25)					*kein sinnvoller Beurteilungszeitraum
		25	Nitrazepam	0.5-1 mg/kg			16 (4/25)					

**Tabelle 15: Zonisamid bei BNS-Epilepsie**

Autor	Klasse	Zahl der Pat.	Substanz	Dosis/Tag	Therapie-Dauer	Zeit Beurteilung	Wirkung Spasmen % (n/N)	Wirkung Hyps. % (n/N)	Krypt. frei % (n/N)	Sympt. frei % (n/N)	Rückfall % (n/N)	Bemerkung
Suzuki 1997	2-	11	Zonisamide	3-11 mg/kg		1-5 T	36*	45	0	36	50*	* Widersprüche Text / Tabelle
Yanai 1999	2-	27*	Zonisamide*	4-20 mg/kg			33		100	28	44	* häufig vorbehandelt, z.T. add on
Suzuki 2001	1-	*	Zonisamide	4-8 mg/kg		1-2 Wo	20-38		29-100	15-33		*Review
Yanagaki 2004	2-	23*	Zonisamide	9-11 mg/kg		3 Mo	30		36	25		* häufig vorbehandelt
Lotze 2004	2-	23*	Zonisamide	1-32 mg/kg		14-35 T	26	26				* häufig vorbehandelt
Yum 2009	2-	17*	Zonisamide	9.9-27.8 mg/kg		3 Wo	41	41	42 (5/12)	40 (2/5)	43	*Add-on: 8/17 und 4/7 Respondern
Lee 2010	3	26*	Zonisamide	7.2-14 mg/kg			0 (0/27)					*alle vorbehandelt, therapieresistent
Rajaraman 2016	3	37	Zonisamide*	5,8-13 mg/kg	20 Monate						mit 40% kein Unterschied der Relapsrate	*als Sekundärprophylaxe nach Anfallsfreiheit durch Hormone, VGB oder Op
		34	Topiramate*	7,1-13 mg/kg								
		38	keine									
Angappan 2019	1+	15	Zonisamide	4-25 mg/kg	2 Wo + 4-6 Wo <sup>b</sup>	2 Wo	27 (4/15)	20 (3/15)			Langes Zeitintervall bis Behandlung. Hoher Prozentsatz strukturelle Ätiologie	
				6 Wo			36 (5/14)					
		15	ACTH	30-60 IU		2 Wo + 4-6 Wo <sup>b</sup>	2 Wo	40 (6/15)	33 (5/15)			
		6 Wo		71 (10/14)								

**Tabelle 16 (I): Topiramat (TPM) bei BNS-Epilepsie**

Autor	Klasse	Zahl der Pat.	Substanz	Dosis/Tag	Zeit Beurteilung	Wirkung Spasmen % (n/N)	Wirkung Hyps. % (n/N)	Krypt. frei % (n/N)	Sympt. frei % (n/N)	Rückfall % (n/N)	Bemerkung
Glauser 1998	3	11	TPM add-on	9-30 mg/kg	90-163 Tage	45					
Glauser 2000	3	11	TPM add-on	29 SD 15 mg/kg	18 SD 6 Monate	4/11 frei. 7/11 >50% Reduktion					LGZ-Extension von Glauser 1998: 3/11 auf Monotherapie
Waternberg 2003	3	8	TPM add-on	6-12 mg/kg		>75% Reduktion bei 37%					
Buoni 2004	3	5	TPM add-on zu VGB	2,8-3,8 mg/kg TPM + 80-100 mg/kg VGB	8 Monate - 2 Jahre	5/5 frei	3/5 normal				
Valencia 2005	3	4	TPM add-on	6-13 mg/kg	6-28 Monate	50					
Grosso 2005	3	24	TPM add-on	1-12,5 mg/kg		4					
Hosain 2006	2-	15	TPM (9 add-on)*	9-27 mg/kg		20	13				
Zou 2006	2-	54	TPM	5,2 mg/kg (Mittel)	20 Tage	17					
Korinthenberg und Schreiner 2007	2-	100	TPM (61 add-on)	2-12 mg/kg	0,5-34 Monate	17% frei >50% Reduktion bei 47%	22				
Zou 2008	2-	243	TPM	3.6-20 mg/kg	20 Wochen	50					
		301	TPM add-on			39					
Peltzer 2009	2-	12	ACTH (N)	88-180 U/m <sup>2</sup>	4 Wo	50 (6/12)	50 (6/12)			50 (3/6)	
		19	TPM	1-35 mg/kg	0-69 Mo	21	21			10	
Al Baradie 2011	3	18	TPM (14 add-on)	11.7±1.4 mg/kg		33					
Zhu 2011	2-	40	TPM, gefolgt von TPM + ACTH*	TPM 0.5-8 mg/kg	4 Wo	25		36			*zuerst nur TPM, bei Nonresponder dann Kombination
		davon 28		TPM + ACTH 0.5 - 2 U/kg	6 Wo	42		54		0	
Mahmoud 2013	1-	11	TPM	6 mg/kg	unbekannt	9					nach Prednison 2 mg/kg
		davon 28	Levetiracetam	60 mg/kg		11					

**Tabelle 16 (II): Topiramat (TPM) bei BNS-Epilepsie**

Autor	Klasse	Zahl der Pat.	Substanz	Dosis/Tag	Zeit Beurteilung	Wirkung Spasmen % (n/N)	Wirkung Hyps. % (n/N)	Krypt. frei % (n/N)	Sympt. frei % (n/N)	Rückfall % (n/N)	Bemerkung
Fallah 2014	1-	25	TPM	3-12 mg/kg	6 Monate	48	60	43	65		
		25	Nitrazepam	0.5-1 mg/kg		16					
Weber 2015	3	17*	TPM	5-60 mg/kg	70 Tage	6 (1/17)				100	* als initiale Therapie
		14*	TPM	5-28 mg/kg	14-20 Tage	14 (2/14)					* als 2., 3. oder 4. Therapie
Rajaraman 2016	3	37	Zonisamide*	5,8-13 mg/kg	20 Monate					mit 40% kein Unterschied der Relapsrate	* als Sekundärprophylaxe nach erreichter Anfallsfreiheit durch Hormone, Vigabatrin oder Op
		34	TPM*	7,1-13 mg/kg							
		38	keine								
Xue 2018	3	448	TPM-mono oder add-on	?	56 SD 21 Monate	17 Pat. mono und 36 Pat. add-on anfallsfrei					
Yi 2019	1+	39	Prednison	40-60 mg/Tag	2 Wo	72 (28/39)	75 (21/28)			14 (4/28)	Alter bei BNS-Manifestation 3-52 Monate (Ø 11,7 Monate)
		38	Prednison Topiramat	40-60 mg/Tag + 5 mg/kg	2 Wo	76 (29/38)	69 (20/29)			34 (10/29)	
Nadig 2020	2-	39	TPM*	5-11 mg/kg	4-12 Wo	23 (9/39)			23 (9/39)	78 (7/9)	*Bis auf 1 Ausnahme therapierefraktär (ACTH, Vigabatrin und andere)

**Tabelle 17: Pyridoxin und Pyridoxalphosphat bei BNS-Epilepsie**

Autor	Klasse	Zahl der Pat.	Substanz	Dosis/Tag	Zeit Beurteilung	Wirkung Spasmen % (n/N)	Wirkung Hyps % (n/N)	Krypt. frei % (n/N)	Sympt. frei % (n(N))	Rückfall % (n/N)	Bemerkung
Izuora 1989	3	9	Pyridoxin	200-400 mg/kg	14 T	0	0				Monotherapie
Ito 1991	3	13	Pyridoxin	20 – 50 mg/kg	?	23 (3/13)	8 (1/13)			33% (1/3)	Monotherapie
Pietz 1993	2-	17	Pyridoxin	300 mg/kg	4 Wo	29 (5/17)	29 (5/17)	50 (2/4)	23 (3/13)	0	Monotherapie
Heiskala 1996	3	30	Pyridoxin	150 mg	3 –4 T	3 (1/30)	3 (1/30)	17 (1/6)	0 (0/24)	0	Monotherapie
Takuma 1996	2-	28	Pyridoxal-Phosphat (PP)	40-50 mg/kg	2 Wo	11 (3/28)		17 (1/6)	9 (2/22)	0	Monotherapie
		25*	PP+ ACTH (S)	PP+ 0.01mg/kg	4 Wo (nach Komb)	84 (21/25)		100 (5/5)	80 (16/20)	29 (6/21)	*Non-Responder PP Mono
Gaily 1999	3	18*	Pyridoxin	150 mg	5 – 7 T	17 (3/18)		17 (3/18)			*nur kryptogene, Monotherapie
Ohtsuka 2000	3	84	Pyridoxal-Phosphat*	30 – 200 mg <sup>+</sup>	1 M	9 (8/84)		32 (8/32)	11 (22/191)		*Monotherapie oder add-on, *vor 1977, °nach 1977
		132		200 – 400 mg <sup>°</sup>		17 (22/132)					
Debus 2004	1-	37	Pyridoxin	150-300 mg/kg	3 T	0	0	0	0		Monotherapie
		17	Pyridoxin	150-300 mg/kg	9 T	0	0	0	0		Monotherapie
		20	Pyridoxin + Sulthiam	150-300 mg/kg + 10mg/kg	9 T	30 (6/20)	30 (6/20)	75 (3/4)	19 (3/16)		
Kunananayaka 2018	3	66	Pyridoxin	30 mg/kg	3 T	6 (4/66)					Monotherapie
		32	Prednisolon	4 mg/kg	14 T	37 (12/32)	28 (9/32)			33 (4/12)	
		30	Prednisolon + Pyridoxin	4 mg/kg + 30 mg/kg	14 T	37 (11/30)	30 (9/30)			9 (1/11)	

**Tabelle 18: Valproat (VPA) bei BNS-Epilepsie**

Autor	Klasse	Zahl der Pat.	Substanz	Dosis/Tag	Zeit Beurteilung	Wirkung Spasmen % (n/N)	Wirkung Hyps % (n/N)	Krypt. frei % (n/N)	Sympt. frei % (n(N))	Rückfall % (n/N)	Bemerkung
Pavone 1981	3	18	VPA	20-30 mg/kg	20 T	22 (4/18)	22 (4/18)			0	
Bachmann 1982	3	19	VPA*	10-60 mg/kg	ohne Angabe	42 (8/19)					*5 Patienten nach ACTH
Siemes 1988	3	22	VPA	40-100 mg/kg	2 W	23 (5/22)	14 (3/22)	25 (1/4)	22 (4/18)	20 (1/5)	prospektiv
					4 W	50 (11/22)	36 (7/22)	75 (3/4)	45 (8/18)	18 (2/11)	
					3 M	73 (16/22)	73 (16/22)	100 (4/4)	67 (12/18)	12 (3/16)	
					6 M	91 (20/22)	91 (20/22)	100 (4/4)	89 (16/18)	10 (2/20)	
Prats 1991	3	42	VPA	100-300 mg/kg	3 W		79 (33/42)			24 (8/33)	Nebenwirkung 3/4 Somnolenz, 1/4 Erbrechen, 1/3 Gerinnungsauffälligkeiten
Schlumberger 1994	3	94	VPA + Hydrocortison	40 mg/kg + 15 mg/kg	14 T	75 (70/94)	75 (70/94)	90 (30/33)	65 (40/61)	9 (6/70)	Schwere Missbildungen, TSC und Steroid-Vorbehandlung wurden ausgeschlossen;
Holden 1997	3	11	ACTH	bis 80IU	2-3 W	56 (6/11)					retrospektiv, hier nur primäre Therapie und 100% Responder bewertet
		16	VPA	bis 60mg/kg		19 (3/16)					
Auvichayapat 2007	3	24	VPA	20-60 mg/kg	23-105 T	25 (6/24)		31 (4/13)	18 (2/11)	17 (1/6)	retrospektive Studie *wenn Monotherapie Valproat ohne Effekt
		10*	VPA+Clonazepam*	15-66 mg/kg + 0.07-0.17 mg/kg	13-173 T	40 (4/10)		50 (3/6)	25 (1/4)		
		4*	VPA+Nitrazepam*	40-60 mg/kg + 0.1-0.5 mg/kg	137 T	25 (1/4)		0 (0/1)	33 (1/3)	100 (1/1)	

TSC=Tuberöse Sklerose Komplex



**Tabelle 19: Immunglobuline bei BNS-Epilepsie**

Autor	Klasse	Zahl der Pat.	Substanz	Dosis/Tag	Zeit Beurteilung	Wirkung Spasmen % (n/N)	Wirkung Hyps % (n/N)	Krypt. frei % (n/N)	Sympt. frei % (n(N))	Rückfall % (n/N)	Bemerkung
Ariizumi 1987	3	11	Immunglobuline	100-300 mg/kg*	2 W	36 (4/11)	36 (4/11)	50 (3/6)	20 (1/5)		*alle 2 Wochen. Weitere 4 Responder nach >2 Wochen
Echenne 1991	3	19	Immunglobuline*	100-400 mg/kg für 5 Tage**	7 T	21 (4/19)	21 (4/19)				*z.T. komb. mit anderen AED **alle 6 Wochen
Matsuura 2016	3	70	Immunglobuline	100-500 mg/kg für 3 Tage*	2 W	10 (7/70)	10 (7/70)	13 (2/15)	9 (5/55)	14% (1/7)	*nach 2 Wochen Erhaltungstherapie alle 1-2 Wochen

**Tabelle 20 (I): Ketogene Diäten (kKD) bei BNS-Epilepsie**

Autor	Klasse	Zahl der Pat.	Nach 1 Monat Wirkung Spasmen % (n/N)	Nach 3 Monaten Wirkung Spasmen % (n/N)	Nach 6 Monaten Wirkung Spasmen % (n/N)	EEG: Wirkung Hypsarrhythmie % (n/N) / Zeitraum	Bemerkung
Nordli 2001	3	17			anfallsfrei: 35 (6/17) Verbesserung: 35 (6/17)		
Kossoff 2002	3	23		anfallsfrei: 13 (3/23) >90% Red.: 22 (5/23)	anfallsfrei: 13 (3/23) >50% Red.: 17 (4/23)	50 (5/10) / 12 Mo	siehe Hong et al. 2010
François 2003	3	12			>50% Red. 25 (3/12)		
Eun 2006	3	43	anfallsfrei 42 (18/43)*	anfallsfrei 47 (20/43)*	anfallsfrei: 39 (17/43) >50% Red.: 53 (23/43)	53 (20/38)	verschiedene ketogene Diäten
Kang 2007	3	5		anfallsfrei: 60 (3/5) >50% Red.: 20 (1/5))	anfallsfrei: 40 (2/5) >50/90% Red.: 40 (2/5)	80(4/5) / 3-6 Mo	Indikation:Atmungskettendefekte
Kossoff 2008	3	13 KD	62 (8/13)			18 (2/11) / 1 Mo	Alle first line Behandlung
		20 ACTH 150 U/m <sup>2</sup>	90 (18/20)			71 (12/17) / 1 Mo	
Hong 2010	2+	104		anfallsfrei: 18 (19/104) >90% Red.: 13 (14/104)	anfallsfrei: 28 (29/104) >90% Red.: 11 (12/104) >50% Red.: 64 (67/104)	36 (37/104) / 6 Mo	nach Vigabatrin und Steroiden, Kossoff 2002 und 2008 Patienten eingeschlossen;
		18/104 1st line	anfallsfrei: 56 (10/18) nach 2 Wochen			56 10/18 / 2 Mo	prospektive single-Center-Studie
Kang 2011	3	16 (8 Monate)				Rückfallquote innerhalb von >12 Monaten nach Ende kKD: 19% (2 BNS, 1 fokal)	
		19 (>2 Jahre)				Rückfallquote innerhalb von >12 Monaten nach Ende kKD: 16% (2 Lennox-Gastaut, 1 fokal)	
Numis 2011	3	26		anfallsfrei: 35 (9/26) >90% Red.: 12 (3/26)		42 (11/26) / ? Mo	nach Vigabatrin und Steroiden
Sharma 2012 **	3	15	anfallsfrei 33 (5/15)	anfallsfrei: 40 (6/15) >50% Red.: 20 (3/15)	anfallsfrei: 40 (6/15) >90% Red.: 20 (3/15)	40 (6/15) / 2 Mo	** modifizierte Atkins-Diät: nach Vigabatrin, Steroiden und mindestens 1 weiteres AED
Pires 2013	3	17	35 (6/17)	65 (11/17) (Zugabe von Felbamat oder Topiramamat)		80 (4/5) / 1 Mo	nach Steroiden und/oder Vigabatrin
Lee 2013	3	14					Zeitpunkt unklar: anfallsfrei: 50% (7/14)

**Tabelle 20 (II): Ketogene Diäten (kKD) bei BNS-Epilepsie**

Autor	Klasse	Zahl der Pat.	Nach 1 Monat Wirkung Spasmen % (n/N)	Nach 3 Monaten Wirkung Spasmen % (n/N)	Nach 6 Monaten Wirkung Spasmen % (n/N)	EEG: Wirkung Hypsarrhythmie % (n/N) / Zeitraum	Bemerkung
Hirano 2014	3	6	anfallsfrei: 33 (2/6) >80% Red.: 50 (3/6)	anfallsfrei: 33 (2/6) >80% Red.: 50 (3/6)		83 (5/6) / 3 Mo	nach ACTH, VPA, TPM, NZP, LTG, PB, B6, ZNS, ESX, CLB
Kayyali 2014	3	20		>90% Red.: 20 (4/20) >50% Red.: 70 (14/20)	>90% Red.: 20 (4/20) >50% Red.: 70 (14/20)	83 (5/6)* / 3-6 Mo	nach ACTH und/oder Vigabatrin 15/20 *nur 6 zeigten vor kKD eine Hypsarrhythmie
Ville 2015	3	23			anfallsfrei: 4 (1/23) >75% Red.: 13 (3/23)		Nach Vigabatrin und nach Monotherapie Hydrocortison, zusätzlich zu Hydrocortison 1-10 mg/kg/Tag
Dressler 2015	3	59		anfallsfrei 32 (19/59) >50% Red.: 64 (38/59)			
Hussain 2016	3	22	anfallsfrei 0 (0/22) >50% Reduktion 32%	anfallsfrei 0 (0/22) >50% Reduktion 32%	>90% Reduktion 12% >50% Reduktion 30%		Therapierefraktäre Patienten
Wu 2018	2+	38	anfallsfrei 29 (11/38)	anfallsfrei 29% (11/38)	anfallsfrei 31 (11/34)		Therapierefraktäre Patienten
Zhang 2019	2-	39		anfallsfrei: 10 (4/39)    ≥90- 99% Red. 8 (3/39)    50-89% Red. 33 (13/39)	anfallsfrei: 10 (4/39) ≥90-99% Red. 31 (12/39) 50-89% Red. 20 (8/39)	Nach 3 Monaten signifikante Reduktion des Hypsarrhythmie- Score	retrospektiv: nach mindestens 2 appropriate AEDs. EEG analysiert
Dressler 2019	1-	16 ACTH 150 U/m <sup>2</sup>	69 (11/16)		last follow-up 44 (7/16)		Vergleich kKD vs. ACTH: randomisiert, kontrolliert
		16 kKD	62 (10/16)		last follow-up 38 (6/16)	Nur kKD	
	2-	*32 ACTH 150 U/m <sup>2</sup>	38 (12/32)		last follow-up 6 (6/32)	47 (25/53) / 1 Mo	* alle mit BNS >3 Monate in ACTH Zweig
		37 kKD	41 (15/37)		last follow-up 41 (15/16)		