

Ist die Gabe von Methylphenidat bei Komorbidität von Epilepsie und Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung kontraindiziert oder nicht?

(publiziert in: *Aktuelle Neurologie* 27 (2000) 72-76)

Klaus-Henning Krause und Johanna Krause

Zusammenfassung

Gemäß Gebrauchsinformation kann Methylphenidat die Krampfbereitschaft erhöhen. Mit der zunehmenden Zahl der mit dieser Substanz behandelbaren Kinder und Erwachsenen mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung wird immer öfter die Entscheidung nötig, ob bei gleichzeitigem Vorliegen von Epilepsie und Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung die Anwendung von Methylphenidat vertretbar ist oder nicht. In der vorliegenden Übersicht werden Studien und Fallberichte gesichtet, die sich mit der Gabe von Methylphenidat bei Patienten mit epileptischen Anfällen befassen. Fazit ist, daß bei unter Antikonvulsiva anfallsfreien Epileptikern die zusätzliche Verordnung von Methylphenidat nicht zum erneuten Auftreten von Anfällen führte. Bei nicht anfallsfreien Kranken wurde eine leichte Erhöhung der Anfallsfrequenz in einer einzigen Arbeit bei wenigen Patienten gesehen, bei allen anderen Autoren fand sich keine Verschlechterung des Anfallsleidens, ganz im Gegensatz bei Patienten mit kindlicher Absencen-Epilepsie und juveniler myoklonischer Epilepsie teilweise sogar eine deutliche Verbesserung des Anfallsleidens, wie dies schon vor Jahrzehnten bei Gabe anderer Stimulanzien – d-Amphetamin und Benzedrin – berichtet wurde. Diese positive Wirkung der Stimulanzien bei bestimmten Anfallsformen ist besonders bemerkenswert unter dem Aspekt, daß erhebliche psychopathologische Ähnlichkeiten zwischen Patienten mit juveniler myoklonischer Epilepsie und solchen mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bestehen. Der Einsatz von Methylphenidat wäre demnach bei diesem Personenkreis nicht nur vertretbar, sondern sogar indiziert, wenn begleitende Symptome der Aufmerksamkeitsstörung und/oder Hyperaktivität vorliegen. Bei allen übrigen gut eingestellten Anfallskranken stellt die Gabe von Methylphenidat nach den Daten der Literatur kein Risiko dar, bei nicht anfallsfreien

Patienten kann möglicherweise im Einzelfall eine leichte Zunahme der Anfallsfrequenz auftreten.

Is the administration of methylphenidate contraindicated in patients with comorbidity of epilepsy and attention deficit/hyperactivity disorder or not?

Summary

The package insert of methylphenidate states, that this substance may lower the convulsive threshold. With increasing number of children and adults referred for therapy of attention deficit/hyperactivity disorder, more often the physician has to decide, whether or not these patients should receive methylphenidate in case of comorbidity with epilepsy. In this survey studies and case reports are revisited, which concern with administration of methylphenidate in patients with epileptic seizures. It is concluded, that in all epileptics, who have no seizures under antiepileptic therapy, no seizures occurred under methylphenidate. In patients being not free of seizures, in one study few patients showed a slight increase of seizure frequency, whereas all other authors found no deterioration of epilepsy. In contrast, some patients with absence epilepsy of childhood or juvenile myoclonic epilepsy showed a markedly positive effect of methylphenidate on seizure frequency, which has been reported some decades ago also for other stimulants (d-amphetamine and benzedrine). The good effect of stimulants in these patients is remarkable, considering the similarities of the psychopathological status in patients with juvenile myoclonic epilepsy and those with attention deficit/hyperactivity disorder. The administration of methylphenidate would be indicated in these patients at least, when concomitant symptoms of attention deficit and/or hyperactivity occur. In all other epileptics without seizures under antiepileptic therapy the additional prescription of methylphenidate seems to be of no risk; in patients, who are not free of seizures, in single cases there may be the risk of a slight increase in frequency of seizures under methylphenidate.

Mit einer Prävalenz von 5 bis 9% bei Zugrundelegung der Kriterien des diagnostischen und statistischen Manuals psychischer Störungen der American Psychiatric Association (1) ist die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS, Synonym: hyperkinetisches Syndrom) die häufigste kinderpsychiatrische Erkrankung (2,3,4). Inzwischen gilt als erwiesen, daß die Störung bei ein bis zwei Dritteln der Betroffenen auch im Erwachsenenalter behandlungsbedürftig ist (5,6,7). Nicht nur im Kindes- sondern auch im Erwachsenenalter wird daher zunehmend bei diesen Patienten Methylphenidat als Mittel der ersten Wahl eingesetzt (3,8,9,10,11,12). Es handelt sich hierbei um ein Stimulans, bei dem in der Gebrauchsinformation ausdrücklich festgehalten ist, daß es die Krampfbereitschaft erhöhen kann. Abgesehen davon, daß bei Patienten mit Absencen und komplex partiellen Anfällen fälschlicherweise eine Aufmerksamkeitsstörung diagnostiziert werden könnte, gibt es über die aufgrund der Prävalenzrate der beiden Krankheitsbilder zu erwartende Komorbidität hinaus Verknüpfungen zwischen Epilepsie und ADHS, so etwa bei faßbaren zerebralen Störungen speziell frontal (13). Zu bedenken ist ferner, daß bestimmte Antiepileptika wie Phenobarbital Symptome einer ADHS bedingen bzw. bei vorhandener Störung zu einer Exazerbation führen können (14). Bei der zu erwartenden hohen Komorbiditätsrate von Patienten mit Epilepsie und ADHS sowie der zunehmenden Kenntnis um die positive Wirkung der Stimulanzien-Therapie bei ADHS wird daher immer öfter die Frage gestellt werden, ob die Stimulanzien-Behandlung bei diesem speziellen Personenkreis zu vertreten ist oder nicht. Wie Barkley in seiner 1998 erschienenen Monographie über die ADHS ausführt, wird dieses Problem durchaus kontrovers diskutiert (14). Um Neuropädiatern und Neurologen eine fundierte Basis für ihre Entscheidung in dieser praktisch wichtigen Frage an die Hand zu geben, sollen im folgenden die bisher zu diesem Thema vorliegenden Untersuchungen referiert werden. In Tabelle 1 sind die Studien zur Wirkung von Methylphenidat bei Komorbidität von Epilepsie und ADHS zusammengefaßt.

Methylphenidat und Epilepsie bei Kindern

McBride et al. führten 1986 eine prospektive offene Studie bei 23 Kindern durch, die unter verschiedenen Epilepsieformen litten. Vier davon waren ohne Medikation

anfallsfrei, 7 unter Medikation. Diese Kinder blieben auch unter Zusatzmedikation mit Methylphenidat anfallsfrei. Die übrigen Kinder, die unter Anfällen trotz antiepileptischer Medikation litten, boten unter Methylphenidat keine Zunahme der Anfallsfrequenz. Fazit der Autoren ist, daß Methylphenidat die Krampfschwelle nicht erniedrigte (15).

1989 publizierten Feldman et al. eine Doppelblind-cross over-Studie bei 10 Kindern, die sämtlich unter Antiepileptika anfallsfrei waren. Bei diesen trat unter zusätzlicher Gabe von Methylphenidat kein Anfall auf, auch nicht bei den 3 Kindern mit paroxysmalen Entladungen im EEG. Die Antiepileptika-Spiegel wurden durch Methylphenidat nicht beeinflusst (16).

Finck et al. berichteten 1995 über eine prospektive Studie bei 20 Kindern mit Anfallsleiden unterschiedlicher Ätiologie und komorbider ADHS. Sämtliche Kinder waren bezüglich der ADHS unter Methylphenidat deutlich gebessert, bei keinem Kind trat unter der Zusatzmedikation eine erhöhte Anfallsfrequenz oder eine vermehrte paroxysmale Aktivität im EEG auf. Folgerung der Autoren ist, daß Methylphenidat ein effektives und gut verträgliches Mittel bei anfallskranken Kindern mit komorbider ADHS darstellt (17).

In einer kasuistischen Mitteilung über drei Patienten mit juveniler myoklonischer Epilepsie mit intolerablen Nebenwirkungen der Antiepileptika berichtete Tugendhaft 1996 über eine deutliche Reduktion der paroxysmalen Aktivität im EEG bei allen 3 Patienten unter Gabe von Methylphenidat. Ein Patient blieb beim Follow up unter Monotherapie mit Methylphenidat nach 10 Monaten anfallsfrei, ein anderer war anfallsfrei unter Methylphenidat und einer abendlichen niedrigen Valproat-Dosis (Follow up 4 1/2 Jahre), bei diesem Patienten trat 48 Stunden nach Absetzen von Methylphenidat ein tonisch-klonischer Anfall auf. Der dritte Patient tolerierte Methylphenidat bei Langzeitgabe nicht. Fazit des Autors ist, daß Methylphenidat bei der Behandlung von Impulsiv-Petit mal effektiv zu sein scheint (18).

In einer prospektiven Studie mit 30 Kindern, die eine Komorbidität von Epilepsie und ADHS aufwiesen, fanden Gross-Tsur et al. 1997 keinen statistisch

verwertbaren Einfluß von Methylphenidat auf die Anfallsfrequenz. Bei 25 primär unter Antiepileptika anfallsfreien Kindern trat auch unter zusätzlicher Gabe von Methylphenidat kein Anfall auf, von den restlichen fünf Kindern erlitten zwei Kinder drei statt zwei Anfälle pro Woche unter Methylphenidat, eines sieben statt zwei, eines blieb konstant bei zwei Anfällen, und ein Kind, das vorher einen Anfall pro Woche hatte, wurde anfallsfrei. Resümierend führen die Autoren aus, daß Methylphenidat sicher und effektiv bei anfallsfreien kindlichen Epileptikern mit komorbider ADHS sei, Vorsicht dagegen sei angebracht bei Anfallskranken mit persistierenden Anfällen trotz antiepileptischer Medikation (19).

1999 stellten Ernst et al. Resultate einer Studie bei unter Antiepileptika anfallsfreien Kindern mit einer idiopathischen Absencen-Epilepsie vor, von denen fünf trotz Antiepileptikaeinnahme spezifische Veränderungen im EEG aufwiesen, vier nicht. In allen Fällen verschwanden unter Einnahme von Methylphenidat die Paroxysmen im EEG, bei drei Kindern konnte eine Reduktion der Antiepileptika-Dosis auf die Hälfte erfolgen (20).

Methylphenidat und Epilepsie bei Erwachsenen

In einer retrospektiven Studie bei 30 Patienten mit Schädel-Hirntrauma fanden Wroblewski et al. (21) generell einen Trend zur Besserung der Anfallsfrequenz unter Methylphenidat; dies war bei 13 Patienten nachzuweisen, 13 blieben ohne Änderung und 4 wiesen eine höhere Anfallsfrequenz auf, von diesen 4 Patienten erhielten 3 zusätzlich ein trizyklisches Antidepressivum, für das eine erhöhte Krampfbereitschaft bei einem entsprechenden Patientenkollektiv beschrieben worden ist (22).

In einer Einzelfallmitteilung von Masand und Chaudhary wurde 1994 bei einer Patientin mit globaler Aphasie, epileptischen Anfällen und Depression nach Schlaganfall eine deutliche klinische Besserung durch Methylphenidat ohne negativen Effekt auf die Anfallsfrequenz beschrieben (23).

Gleichfalls positive Effekte auf kognitive Funktionen, Antrieb und Beweglichkeit bei nicht erhöhter Anfallsfrequenz sahen 1998 Meyers et al. bei 30 Patienten mit malignem Gliom (24).

Diskussion

Eindeutiges Fazit aller vorliegenden Untersuchungen zur Gabe von Methylphenidat bei Anfallskranken ist, daß bei gut antiepileptisch eingestellten anfallsfreien Patienten eine Provokation von Anfällen durch die zusätzliche Gabe des Stimulans nicht zu befürchten ist. Insofern scheint die Gebrauchsinformation zu Methylphenidat korrekturbedürftig; zumindest sollte klar ausgeführt werden, daß bei diesem Patientenkreis keine Bedenken gegen die Gabe von Stimulanzien bestehen. Bei Patienten mit trotz antiepileptischer Therapie persistierenden Anfällen sind die Angaben widersprüchlich. Dabei wird nur in einer einzigen Arbeit (19) eine Zunahme der Anfallsfrequenz bei 3 von 5 Patienten unter Methylphenidat berichtet, während in den übrigen Studien bei Patienten mit persistierenden Anfällen keine Zunahme der Anfallsfrequenz gefunden wurde (15,17,18,20,21). Ganz im Gegenteil beschrieben Tugendhaft (18) und Ernst et al.(20) bei ihren Patienten mit Absencen bzw. Impulsiv-Petit mal eine eindeutige Besserung von EEG bzw. Anfallsfrequenz unter Methylphenidat, die bei einigen Patienten für eine Reduktion der Antiepileptika-Dosis genutzt werden konnte, Tugendhaft konnte sogar durch eine Monotherapie mit Methylphenidat Anfallsfreiheit erreichen; bemerkenswert ist bei einem weiteren Patienten dieses Autors das Auftreten eines Entzugskrampfes nach Absetzen von Methylphenidat (18). Diese Befunde sind interessant unter dem Aspekt, daß bereits 1945 Lennox (25) und 1948 Livingston et al. (26) von positiven Effekten einer zusätzlichen Gabe von Dextroamphetamin und Benzedrinsulfat (d,l-Amphetamin) - Stimulanzien, die gleichfalls bei der Behandlung der ADHS eingesetzt werden - berichteten; in ihrem Rückblick auf mehr als 10000 mit Dextroamphetamin behandelte Anfallskranke betonen Livingston und Pauli 1975 die ausgezeichnete Verträglichkeit der Substanz auch bei Langzeitgabe über mehrere Jahrzehnte sowie den positiven Effekt nicht nur auf die zentralnervösen Nebenwirkungen der Antiepileptika, sondern auch auf die Anfallsfrequenz (27). Eine positive Wirkung von Dextroamphetamin fand Livingston speziell für die myoklonischen Anfälle (28).

Dies ist eine deutliche Parallele zu der von Tugendhaft (18) beschriebenen offenbar sehr guten Wirksamkeit von Methylphenidat bei der juvenilen myoklonischen Epilepsie. Dies erscheint höchst bemerkenswert in Anbetracht der bekannten psychopathologischen Auffälligkeiten dieser Anfallskranken: Geht diesem Patientenkreis doch ein besonderer Ruf der Unzuverlässigkeit voraus, Betroffene zeigen gehäuft impulsives Verhalten, Vergeßlichkeit und Konzentrationsstörungen - alles Auffälligkeiten, die sehr an Patienten mit ADHS erinnern. Die Beschreibung der Psychopathologie von Patienten mit Impulsiv-Petit mal, die Janz und Christian in ihrer wegweisenden Arbeit von 1957 (29) gaben, liest sich über weite Strecken exakt wie die Charakterisierung von unter ADHS Leidenden: "... ihr seelisches Verhalten ist sehr oft - wie wir es schon für Aufwachepileptiker beschrieben haben - im Gegensatz zu dem "typisch epileptischen Verhalten" durch Unstetigkeit, Haltlosigkeit, Genußsucht und Gleichgültigkeit ihrer Krankheit gegenüber gekennzeichnet ... sie versprechen mehr als sie halten. Von 19 Männern, deren berufliche Entwicklung wir genauer kennen, haben 10 einen Abstieg zu Hilfsarbeitern gemacht ... Wenn daran sicher auch psychische und soziale Auswirkungen des Anfallsleidens selbst mit Schuld waren, ... so ist doch auch ein charakterlicher Mangel an Zielstrebigkeit und Ausdauer für diese negative Entwicklung verantwortlich ... Sie beteuern zwar bereitwillig, sich an alle Vorschriften zu halten, versäumen es aber gern, sich wieder vorzustellen oder die Tabletten regelmäßig einzunehmen ... Ihre Stimmung und Affekte wechseln rasch und oft, sie sind leichtgläubig und unzuverlässig ... Trotz dieser asozialen Stigmen war es nur bei 2 Kranken nötig geworden, sie deswegen in einer Anstalt betreuen zu lassen. Alle anderen fanden sich bis jetzt mit ihrer Eigenart in der Gesellschaft zurecht, darunter die am besten, die ihrer Neigung nach Abwechslung als Verkäufer, Botengänger, Reisender, Musikant, Zirkusdiener, als "Ami-Braut", Bedienerin, Geschäftsfrau, Sekretärin, Hausmädchen entsprechen können." (29). Zukünftige Forschungen werden zeigen, ob genetisch bedingte Zusammenhänge zwischen Impulsiv-Petit mal und ADHS bestehen. Trotz der bisher geringen Fallzahl der erfolgreich auch bezüglich ihrer Anfälle mit Methylphenidat behandelten Patienten mit myoklonischer Epilepsie erscheint eine Komedikation mit Methylphenidat zumindest dann bei diesem Personenkreis indiziert, wenn begleitende Aufmerksamkeitsstörungen und/oder Hyperaktivität und Impulsivität vorliegen.

Die Mitteilungen über die zusätzliche Gabe von Methylphenidat bei erwachsenen Patienten mit Anfällen sind bislang spärlich; dies verwundert nicht, da man sich ja erst in den letzten Jahren mit Diagnostik und Therapie der ADHS im Erwachsenenalter auseinanderzusetzen beginnt und noch keine langjährigen Erfahrungen über die Behandlung mit Methylphenidat bei diesem Personenkreis vorliegen. Es wurde somit bisher nur über den Einsatz von Methylphenidat bei erwachsenen neurologischen Patienten mit symptomatischer Epilepsie und begleitender gleichfalls symptomatisch bedingter Aufmerksamkeitsstörung berichtet; bei diesen Patienten sah man keine Zunahme der Anfallsfrequenz unter Methylphenidat (21,23,24). Untersuchungen über den Effekt von Methylphenidat bei erwachsenen Patienten mit idiopathischer Epilepsie und komorbider ADHS liegen unseres Wissens bisher nicht vor; kontrollierte Studien wären hier von großem Interesse.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß die von vielen Ärzten gezeigte Zurückhaltung bei der Verschreibung von Methylphenidat bei anfallskranken Patienten mit komorbider ADHS nicht berechtigt erscheint. Keine Gefährdung ist anzunehmen bei unter Antiepileptika anfallsfreien Patienten; bei nicht anfallsfreien Betroffenen fand sich in der Mehrzahl eine Verminderung der Anfallsfrequenz unter Methylphenidat, nur bei wenigen ein leichter Anstieg, so daß auch bei diesem Personenkreis eine zusätzliche Behandlung mit Methylphenidat versucht werden sollte, wenn die Symptome der ADHS zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität führen. Sonderfälle stellen nach den bisher vorliegenden Daten die juvenile myoklonische Epilepsie und die kindliche Absencen-Epilepsie dar, die möglicherweise direkt durch Methylphenidat gebessert werden können. Spezielle Empfehlungen für bestimmte Kombinationen eines Antiepileptikums mit Methylphenidat lassen sich aus den derzeit vorliegenden Daten nicht ableiten (s. Tabelle 1). Hinsichtlich möglicher Interaktionen zwischen Antiepileptika und Methylphenidat ist zu beachten, daß bei einigen Patienten unter Methylphenidat eine Erhöhung der Serumspiegel von Phenytoin, in einem Fall auch von Phenobarbital beschrieben wurde; kontrollierte Studien konnten diesen Effekt aber nicht bestätigen (30). Interaktionen zwischen Methylphenidat und den inzwischen auch in der Psychiatrie gebräuchlichen Antiepileptika Carbamazepin, Valproat,

Gabapentin oder Lamotrigin wurden bisher nicht mitgeteilt (30), abgesehen von einer möglichen Erniedrigung des Methylphenidat-Spiegels durch Carbamazepin bei zwei Kindern (31,32). Abschließend sei in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, daß in ersten Studien Carbamazepin ein positiver Effekt auf die ADHS zugeschrieben wurde (33). Diese Substanz bietet sich somit bei Patienten mit ADHS und Anfällen, die mit Carbamazepin erfolgreich behandelt werden können, als Monotherapie an; den Einsatz von Carbamazepin in der Therapie von ausschließlich unter ADHS leidenden Patienten können wir wegen des ungünstigeren Nebenwirkungsprofils von Carbamazepin im Vergleich zu den Stimulanzien nicht empfehlen.

Literaturverzeichnis

1. American Psychiatric Association. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen. DSM-IV. Saß H, Wittchen H-U, Zaudig M (Hrsg). Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe, 1996
2. Cantwell DP. Attention deficit disorder: a review of the past 10 years. J. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 1996; 35: 978-987
3. Goldman LS, Genel M, Bezman RJ, Slanetz PJ. Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. JAMA 1998; 279: 1100-1107
4. Swanson JM, Sergeant JA, Taylor E et al. Attention-deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. Lancet 1998; 351: 429-433
5. Krause K-H, Krause J, Trott G-E. Das hyperkinetische Syndrom (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung) im Erwachsenenalter. Nervenarzt 1998; 69: 543-556
6. Wender PH. Attention-deficit hyperactivity disorder in adults. Oxford, New York: Oxford University Press, 1995
7. Wender PH. Attention deficit hyperactivity disorder in adults: a wide view of a widespread condition. Psychiatric Ann. 1997; 27: 556-562
8. Adam C, Döpfner M, Lehmkuhl G. Pharmakotherapie hyperkinetischer Störungen im Erwachsenenalter. Fortschr. Neurol. Psychiat. 1999; 67: 359-366

9. Elia J, Ambrosini PJ, Rapoport JL. Treatment of attention-deficit-hyperactivity disorder. *New Engl. J. Med.* 1999; 340: 780-788
10. Krause K-H, Krause J, Trott G-E. Diagnostik und Therapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Erwachsenenalter. *Dtsch. med. Wschr.* 1999; 124: 1309-1313
11. Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ, Prince J. Pharmacotherapy of adult attention deficit/hyperactivity disorder: a review. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1995; 15: 270-279
12. Zametkin AJ, Ernst M. Problems in the management of attention deficit-hyperactivity disorder. *New Engl. J. Med.* 1999; 340: 40-46
13. Lavenstein B. Neurological comorbidity patterns/differential diagnosis in adult attention deficit disorder. In: Nadeau KG (ed): *A comprehensive guide to attention deficit disorder in adults.* New York: Brunner/Mazel, 1995: 74-92
14. Barkley RA. *Attention-deficit hyperactivity disorder.* New York, London: Guilford Press, 1998
15. McBride MC, Wang DD, Torres CF. Methylphenidate in therapeutic doses nor lower seizure threshold. *Ann. Neurol.* 1986; 20: 428
16. Feldman H, Crumrine P, Handen BL et al. Methylphenidate in children with seizures and attention-deficit disorder. *Am. J. Dis. Child* 1989; 143: 1081-1086
17. Finck S, Metz-Lutz M-N, Bécache E et al. Attention-deficit hyperactivity disorder in epileptic children: a new indication for methylphenidate? *Ann. Neurol.* 1995; 38: 520
18. Tugendhaft P. Clinical and EEG evidence for antiepileptic efficacy of methylphenidate in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia (Suppl 5)* 1996; 37: 174
19. Gross-Tsur V, Manor O, van der Meere J et al. Epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: Is methylphenidate safe and effective? *J. Pediatr.* 1997; 130: 670-674
20. Ernst E, Pettenburger K, Gößler R et al. Zur Wirkung von Methylphenidat bei Patienten mit kindlichen Absencen und einer Aufmerksamkeitsstörung. *Epilepsieblätter - Praktische Epileptologie, Suppl.* 1999; 12: 58
21. Wroblewski BA, Leary JM, Phelan AM et al. Methylphenidate and seizure frequency in brain injured patients with seizure disorders. *J. Clin. Psychiatry* 1992; 53: 86-89

22. Wroblewski BA, McClogan K, Smith K et al. The incidence of seizures during tricyclic antidepressant drug treatment in a brain injured population. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1990; 10: 124-128
23. Masand P, Chaudhary P. Methylphenidate treatment of poststroke depression in a patient with global aphasia. *Ann. Clin. Psychiatry* 1994; 6: 271-274
24. Meyers CA, Weitzner MA, Valentine AD, Levin VA. Methylphenidate therapy improves cognition, mood, and function of brain tumor patients. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 2522-2527
25. Lennox W. The petit mal epilepsies: their treatment with tridione. *JAMA* 1945; 129: 1069-1074
26. Livingston S, Kajdi L, Bridge EM. The use of benzedrine and dexedrine sulfate in the treatment of epilepsy. *J. Pediatr.* 1948; 32: 490-494
27. Livingston S, Pauli L. Dextroamphetamine for epilepsy. *JAMA* 1975; 233: 278-279
28. Livingston S. Diagnosis and treatment of childhood myoclonic seizures. *Pediatrics* 1974; 53: 542-548
29. Janz D, Christian W. Impulsiv-Petit mal. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 1957; 176: 346-386
30. Markowitz JS, Morrison SD, DeVane CL. Drug interactions with psychostimulants. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1999; 14: 1-18
31. Behar D, Schaller J, Spreat S. Extreme reduction of methylphenidate levels by carbamazepine. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1998; 37: 1128-1129
32. Schaller JL, Behar D. Carbamazepine and methylphenidate in ADHD. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1999; 38: 112-113
33. Silva RR, Munoz DM, Alpert M. Carbamazepine use in children and adolescents with features of attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1996; 35: 352-358

Autor	Art der Studie	Zahl der Patienten	Alter der Patienten	Art der Anfälle	verwendete Antiepileptika	Tagesdosis von MPH	Effekt von MPH
McBride Et al. (15)	offen, prospektiv	23	4-15 Jahre	Partielle und generalisierte (7 Pat. Anfallsfrei)	keine Angaben	0,33-0,63 mg/kg KG	keine Zunahme von Anfällen, keine Anfälle bei anfalls- freien Pat.
Feldman et al. (16)	doppelblind, Cross-over	10	6-11 Jahre	Partielle und generalisierte (unter AE anfallsfrei)	Monotherapie mit CBZ, PHT, PB oder VPA	0,6 mg/kg KG	kein Auftreten von Anfällen, keine vermehrte paroxysmale EEG-Aktivität
Finck et al.(17)	offen, prospektiv	20	6-12 Jahre	Partielle und generalisierte (unter AE anfallsfrei)	keine Angaben	0,3-1 mg/kg KG	kein Auftreten von Anfällen, keine vermehrte paroxysmale EEG-Aktivität
Gross-Tsur et al. (19)	offen, prospektiv	30	6-16	partielle und generalisierte (25 unter AE anfallsfrei, 5 mit manifesten Anfällen)	26 Monotherapie mit VPA, CBZ oder PHT, 4 mit AE- Kombination behandelt	0,3 mg/kg KG	keine Anfälle bei anfalls- freien Pat., bei den übrigen 3x vermehrte, 2x reduzierte/ unveränderte Anf.- Frequenz
Ernst et al. (20)	offen, prospektiv	9	6-15	kindliche Absencen, (anfallsfrei)	5 VPA, 3 VPA+ESX, 1 ESX	0,6-1,7 mg/kg KG	keine Anfälle, Verschwinden paroxysmaler EEG-Aktivität

Tabelle 1: Studien zur Wirkung von Methylphenidat bei Komorbidität von Epilepsie und Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (MPH=Methylphenidat, AE=Antiepileptika, CBZ=Carbamazepin, PHT=Phenytoin, PB=Phenobarbital, VPA=Valproat, ESX=Ethosuximid, KG=Körpergewicht)