

Redaktion

B. Koletzko, München
 T. Lücke, Bochum
 N. Wagner, Aachen
 S. Wirth, Wuppertal
 F. Zepp, Mainz

W. Christ · H. Mayer · A. Wiemer-Kruel

Klinik für Kinder und Jugendliche, Epilepsiezentrum Kork, Kehl-Kork

Methylphenidattherapie bei epilepsiekranken Kindern

Ergebnisse einer doppelblinden Anwendungsbeobachtung

Vor jeder Behandlung epilepsiekranker und aufmerksamkeitsgestörter Kinder mit Methylphenidat (MPH) stellt sich aufgrund der vermeintlichen Nebenwirkungen des Wirkstoffs das Problem der Risikoeinschätzung in Abhängigkeit von der aktuellen Anfallsituation, -form und dem Elektroenzephalographie(EEG)-Befund. Vielerorts werden Kinder mit Epilepsie wegen dieser befürchteten anfallsprovozierenden Eigenschaften nicht mit MPH behandelt. Sie leiden somit nicht nur unter dem Stigma der Epilepsie, sondern zusätzlich noch unter dem Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndrom (ADHS), sind also doppelten psychosozialen Belastungen ausgesetzt.

Hintergrund und Fragestellung

Beeinträchtigungen der Daueraufmerksamkeit, der Impulskontrolle und der Aktivität (im Sinne von Unruhe und Hyperaktivität) – in den Klassifikationssystemen Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Ausgabe (ICD-10) sowie Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, 4. Aufl. (DSM-IV) als Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) bezeichnet – gehören mit einer Prävalenz von 3–5% unter den Schulkindern [1] zu den häufigsten Störungen im Kindesalter. Bei Kindern mit Epilepsie beträgt diese Rate >20% [2]; dies unterstreicht die Dringlichkeit einer frühzeitigen Behandlung dieser Störungen zusätzlich. Dabei bietet sich

neben psychosozialen und verhaltenstherapeutischen Interventionen, Psychotherapie und neuropsychologischen Trainingsmaßnahmen auch eine unterstützende medikamentöse Therapie an, bei der insbesondere Methylphenidat (MPH) eine dominierende Rolle spielt [13].

Abgesehen von der grundsätzlichen Kritik am Einsatz dieses Medikaments bei ADHS steht MPH immer noch im Verdacht, die „Anfallsschwelle“ zu senken, den EEG-Befund zu verschlechtern, Anfälle zu fördern und die Anfallsfrequenz zu erhöhen. Allerdings stützt sich diese Aussage auf Berichte, in der Regel auf Einzelfallanalysen, deren Ergebnisse nicht verallgemeinert werden dürfen. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Überprüfung der Effektivität und Sicherheit einer MPH-Therapie bei Kindern mit Epilepsie und Aufmerksamkeitsstörungen, um dem Vorurteil der Anfallsaggravierung unter MPH-Gabe entgegenzutreten.

Prospektive Anwendungsbeobachtung

Studiendesign

Bei der vorliegenden Untersuchung, die von März 1997 bis Juli 2012 durchgeführt wurde, handelt es sich um eine prospektive doppelblinde Anwendungsbeobachtung von MPH vs. Placebo. Dabei sollten zum einen die Wirksamkeit des Medikaments bezüglich Aufmerksamkeit und Impulskontrolle der Kinder herausgearbeitet sowie zum anderen der Einfluss von MPH auf deren EEG-Befund und Anfallsituation beleuchtet werden. Weder die Eltern

noch der Arzt und Psychologe waren über die aktuelle MPH-Therapie informiert; lediglich der Apotheker wusste, welche Medikation welcher Studienwoche [1–4] zugeordnet war, und notierte dies in einem verschlossenen Umschlag. Dieser durfte erst nach Abschluss der Untersuchung geöffnet werden, außer selbstverständlich im Notfall, etwa bei gravierenden Nebenwirkungen der Therapie.

Die Untersuchungsstichprobe umfasste 65 Kinder:

- davon 50 Kinder mit aktiver Epilepsie, 15 mit pathologischem EEG-Befund (z. B. Rolando-Fokus) und/oder Gelegenheitsanfällen (Aufschlüsse-lung der Epilepsien: ■ Tab. 1, aufgrund des Alters der Daten noch entsprechend der alten Nomenklatur),
- Alter 6 bis 14 Jahre, im Mittel 9;3 Jahre,
- 14% weiblich, 86% männlich,
- durchschnittlicher Intelligenzquotient (IQ): 86,7 (Standardabweichung=47,61),
- mittlere MPH-Dosis: 0,66 mg/kgKG,
- Beobachtungszeitraum 5 bis 38 Wochen, im Durchschnitt 14,8 Wochen.

Instrumente

Eingesetzt wurden die Conners' Rating Scale, der Lehrer-Fragebogen von Steinhäusen, der Zahlendurchstreichtest (ZDT) sowie der Alertness-Test und der Wahlreaktionstest „go/no go“ aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP).

Bei der Conners' Rating Scale [8] handelt es sich um einen einfachen Verhaltensbeurteilungsbogen, auf dem die Ausprägung einzelner Verhaltensweisen des Kin-

Tab. 1 Einteilung der Patienten (N=65) nach ihren Epilepsien

Epilepsieform	Anzahl (n)	Anteil (%)
Kryptogene fokale Epilepsie	15	23
Symptomatische fokale Epilepsie	11	17
Idiopathische fokale Epilepsie (Rolando-Epilepsie)	6	9
Pathologisches Elektroenzephalogramm (Rolando-Fokus)	8	12
Absencen-Epilepsie	11	17
Idiopathische generalisierte Epilepsie (ohne Absencen-Epilepsie)	3	5
Unklare Epilepsien	4	6
Keine Epilepsie, Elektroenzephalogramm ohne „spike waves“	7	11

des anhand von 4 Feststellungen („überhaupt nicht, ein wenig, ziemlich viel, sehr viel“) eingeschätzt werden kann. In gleicher Weise ist der Lehrer-Fragebogen von Steinhausen [9] aufgebaut. Hier ist die Liste der zu beurteilenden Verhaltensmerkmale nur etwas umfangreicher. Der ZDT [10], der bei den Kindern eingesetzt wurde, ist ein Papier-Bleistift-Test zur Erfassung der fokussierten Aufmerksamkeit (im deutschsprachigen Raum oft als Konzentrationsfähigkeit bezeichnet). Das Kind soll über einen kurzen Zeitraum hinweg bestimmte Zahlen in einer Zahlenreihe herausfinden und markieren. Beim computerunterstützten „Alertness“-Test [11], der die Aufmerksamkeitsaktivierung mithilfe einfacher visueller und auditiver Reaktionsaufgaben misst, soll das Kind auf einen bestimmten Reiz – hier ein Kreuz – mit dem Drücken einer Taste reagieren. Bei 2 von 4 Durchgängen wird vor dem Reaktionsstimulus ein Warnreiz – und zwar ein Tonsignal – vorgegeben. Die Reaktionszeitdifferenz zwischen diesen beiden Bedingungen gilt als Maß für die kurzfristige phasische Aufmerksamkeitsaktivierung. Der computeranimierte Go/No-go-Test [11] wurde als Wahlreaktionsaufgabe zur Untersuchung der selektiven Aufmerksamkeit verwendet. Hier geht es um die Fähigkeit des Kindes, Reaktionen auf Störreize (nämlich Pluszeichen statt Kreuze) aktiv zu unterdrücken.

Neben dem Einsatz der genannten neuropsychologischen Instrumente wurden auch folgende medizinische Untersuchungen durchgeführt:

- körperliche sowie neurologische Untersuchung vor Beginn und im Verlauf;
- Blutentnahme mit Bestimmung der Antikonvulsivaplasmaspiegel, der Verträglichkeitsparameter der antikonvulsiven Therapie (Blutbild, Leber- und Nierenwerte, Elektrolyte) sowie

der Schilddrüsenwerte vor Beginn der Therapie und im Verlauf;

- wöchentliche Wach-EEG-Untersuchungen nach dem 10/20-System mit Hyperventilation und Fotostimulation vor Beginn der MPH-Therapie und im Verlauf. Hierbei gehören im Vorfeld zur Einordnung der Epilepsie jeweils ein Wach- und Schlaf-EEG zum Aufnahmestandard, die bei relevanten Fragestellungen, z. B. Rolando-Epilepsien oder „continuous spikes and waves during slow sleep“ (CSWS) auch im Verlauf wiederholt wurden;
- Puls, Blutdruck und Elektrokardiogramm (EKG) vor Beginn der Studie und im Verlauf.

Anwendungsdesign

Die Anwendung unterteilte sich in folgende Abschnitte:

- **Woche 0:** Es erfolgten die Erhebung der Baseline mit den anfangs genannten medizinischen und psychometrischen Untersuchungsdaten sowie Verhaltensbeurteilungen und schließlich Verblindung sowie Randomisierung (durch den Apotheker).
- **Woche 1:** Das Kind erhielt täglich entweder 10 mg MPH oder Placebo.
- **Woche 2:** Das Kind erhielt täglich die alternative Substanz (Placebo oder 10 mg MPH).
- **Woche 3:** Es wurden entweder 20 mg MPH oder Placebo gegeben.
- **Woche 4:** wieder alternativ Placebo oder 20 mg MPH.

Die Verabreichung erfolgte in jeweils 2 Dosen (morgens und mittags). Während der 5-wöchigen Testphase wurde keine Änderung der antiepileptischen Medikation vorgenommen. Es wurden

wöchentliche EEG-Kontrollen und wöchentliche psychometrische Untersuchungen (Alertness-, Wahlreaktionstest Go/No go, ZDT) durchgeführt. Durch Eltern und Lehrer wurde eine tägliche Verhaltensbeurteilung mithilfe der Conners' Rating Scale vorgenommen. Die Beurteilung nach Steinhausen durch die Eltern und Lehrer erfolgte jeweils dienstags und donnerstags. Der Beobachtungs- und Bewertungszeitraum erstreckte sich jeweils auf die Zeit von Montag bis Freitag. Zusätzliche medizinische Kontrollen (Blutbild, Leberwerte, Medikamentenspiegel, Blutdruck, Puls, EKG) wurden in Woche 0 und am Ende der Erprobungszeit in Woche 4 durchgeführt.

Statistische Analysen

Die Auswertung erfolgte mit dem statistischen Auswertungsprogramm Statistica – Basic Statistics and Tables [12]. Um zu überprüfen, ob sich die Ergebnisse unter den verschiedenen Bedingungen (2-mal 5 mg MPH, 2-mal 10 mg MPH, Placebo) unterscheiden, wurden t-Tests für abhängige Stichproben gerechnet.

Ergebnisse

Verbesserungen

Es fand sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Aufmerksamkeitsvariablen sowie der Impulsivitätsparameter in der Gesamtgruppe bei 46 Kindern (70,1%), in der Gruppe der Patienten mit Epilepsie bei 38 Kindern (76%) und in der Gruppe der gesunden Kinder bei 9 Probanden (60%). Bei den Kindern mit einem IQ <70 konnten nur 63% von der MPH-Therapie profitieren.

Die Analyse der einzelnen psychologischen Testverfahren während der Anwendungsbeobachtung (■ **Tab. 2**) erbrachte folgende Ergebnisse:

- Signifikante Verbesserungen zeigten*
- die Scores der Conners' Rating Scale von 11,5 auf 6,2 ($p=0,001$),
 - die Scores des Lehrer-Fragebogens von Steinhausen von 26,9 auf 15,2 ($p=0,001$),
 - die Reaktionszeiten bei Alertness von 336,3 auf 305,4 ms ($p=0,0002$) und
 - die Reaktionszeiten bei Go/No go von 646,9 auf 590,2 ms ($p=0,001$).

Fernerhin kam es zu einer *Abnahme* von

- Fehlreaktionen (Kommissionsfehler) bei Alertness von 3,7 auf 2,3 ($p=0,004$),
- Fehlern bei Go/No go von 5,1 auf 3,5 ($p=0,015$),
- Fehlern beim ZDT von 5,6 auf 3,0 ($p=0,001$).

Dagegen wurde eine nichtsignifikante Verbesserung der Bearbeitungszeit beim ZDT von nur 212,5 auf 203,5 s ermittelt ($p=0,36$).

Wie zu sehen, diskriminieren die Scores der Conners' Rating Scale und des Lehrer-Fragebogens (von Steinhausen) am besten. Kürzere Reaktionszeiten und eine Abnahme der Fehlreaktionen stützen die standardisierten Verhaltensbeobachtungen.

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen der MPH-Therapie (Apathie, Müdigkeit, Tic, Depression) waren bei 7 Patienten (10,8%) zu beobachten. Bei 4 Patienten konnten die Nebenwirkungen mit einer Dosisreduktion zum Sistieren gebracht werden. Bei den anderen 3 Patienten musste die Therapie wegen Unverträglichkeit (Bauchschmerzen, Depression) abgesetzt werden.

Laborparameter und Elektrokardiogramm

Veränderungen der Laborparameter und des EKG wurden unter MPH nicht gesehen. Methylphenidat und Antikonvulsiva zeigten keine Wechselwirkungen hinsichtlich ihrer jeweiligen substanzspezifischen Wirkung und Verträglichkeit. Die Zahl der verwendeten Antikonvulsiva („antiepileptic drug“, AED) variierte bei den Kindern mit Epilepsie zwischen 1 und 3 und hatte keinen Einfluss auf die Effektivität der MPH-Therapie.

Anfallssituation und Elektroenzephalogramm

Bei keinem Kind kam es unter MPH-Gabe zu einer Verschlechterung der Anfallssituation oder des EEG. Bei 2 Kindern wurden nach Einführung von MPH Verbesserungen des EEG gesehen (■ **Abb. 1, 2**). Patient 1 hatte eine idiopathische genera-

Monatsschr Kinderheilkd 2013 · 161:720–726 DOI 10.1007/s00112-013-2944-1
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

W. Christ · H. Mayer · A. Wiemer-Kruel

Methylphenidattherapie bei epilepsiekranken Kindern. Ergebnisse einer doppelblinden Anwendungsbeobachtung

Zusammenfassung

Hintergrund. Effektivität und Sicherheit von Methylphenidat (MPH) bei Kindern mit Epilepsie und Aufmerksamkeitsstörungen werden untersucht, da MPH mit einer Anfallsaggravierung in Verbindung gebracht wird.

Patienten und Methode. Das Patientenkollektiv umfasste 65 Kinder, 50 mit Epilepsie, 15 mit pathologischem Elektroenzephalogramm (EEG) und/oder Gelegenheitsanfällen. Das durchschnittliche Alter der Studienteilnehmer betrug 9,3 Jahre. Die Kinder erhielten im Rahmen einer doppelblinden standardisierten Anwendungsbeobachtung über 5 Wochen MPH (hoch- gegen niedrig-dosiert) vs. Placebo. Vor Beginn und im Verlauf wurden Conners' Rating Scale, Lehrer-Fragebogen (von Steinhausen), Zählendurchstreich-, „Alertness“- und Wahlreaktionstest „go/no go“ durchgeführt, ebenso ein wöchentliches EEG und eine Anfallserfassung.

Ergebnisse. Bei Kindern mit Epilepsie fand sich in 76% der Fälle eine signifikante Verbesserung der Aufmerksamkeit und Impulsivität. Kinder mit einem Intelligenzquotienten (IQ) <70 profitierten in 63% der Fälle von der MPH-Behandlung. Elektroenzephalogramm und Anfallsfrequenz verschlechterten sich nicht; zweimal zeigte sich eine EEG-Verbesserung.

Schlussfolgerung. Methylphenidat ist bei Kindern mit Epilepsie sicher und effektiv hinsichtlich einer Verbesserung von Aufmerksamkeit und Impulsivität. Epilepsie und EEG verschlechtern sich nicht.

Schlüsselwörter

Aufmerksamkeitsstörung · Verhalten · Elektroenzephalographie · Psychologische Tests · Krampfanfälle

Methylphenidate therapy for children with epilepsy. Results of a double blinded observational study

Abstract

Background. The efficacy and safety of methylphenidate (MPH) in children with epilepsy and attention deficit disorder (ADHS) were evaluated because MPH is thought to be associated with seizure aggravation.

Patients and methods. The patient collective included 65 children, 50 with epilepsy and 15 with pathological symptoms in the electroencephalogram (EEG) and/or occasional convulsions. The average age was 9.3 years. In a double blind standardized trial the patients received MPH (high against low dose) versus placebo over a period of 5 weeks. Before and during the study Conners' rating scale, a questionnaire for teachers, pencil and paper test, alertness and go/no go tests from the TAP (transl. test battery for attention testing) were performed as well as a weekly EEG and evaluation of seizures.

Results. In children with epilepsy a significant improvement of attention and impulsivity was found with MPH (76% of cases). Children with an IQ <70 had a benefit in 63%, the EEG and seizure frequency did not deteriorate and in two cases the EEG was improved.

Conclusions. Treatment with MPH in children with epilepsy and ADHS was found to be safe and effective and could improve attention and impulsivity in 76% of treated patients without having deleterious effects on epilepsy and EEGs.

Keywords

Attention deficit disorder · Behavior · Electroencephalography · Psychological tests · Seizures

lisierte Epilepsie mit lidschlussinduzierten Blinzelanfällen und bestehender Fotosensibilität. Der Effekt ließ sich bereits sehr kurz nach der Einführung der MPH-Therapie unter Fotostimulation (■ **Abb. 1a,b** im Vergleich) gut erkennen. Der 2. Patient (■ **Abb. 2**) hatte eine symptomatische fokale Epilepsie mit CSWS, war geistig behindert und schwierig steuerbar. Deshalb

war bei ihm das Schlaf-EEG mit erheblichem Aufwand verbunden und auch erst im Rahmen der nächsten Kontrolluntersuchung ein Jahr später kontrolliert worden. Hier kann in der Beurteilung des MPH-Effekts auf das EEG auch der natürliche Reifungsprozess eine Rolle spielen, wobei die betreuenden Großeltern klinisch eine eindeutige, zeitnahe Verhaltensverbesserung

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 2 Ergebnisse der Testverfahren, jeweils mit und ohne Methylphenidattherapie

Variable	Mittelwert	Standard- abweichung	Differenz	Standard- abweichungs- differenz	t	p
Conners' Rating Scale						
Ohne	11,47447*	5,606536*				
Mit	6,22766*	3,868642*	5,246809*	4,830827*	7,445993*	0*
Lehrer-Fragebogen (von Steinhausen)						
Ohne	26,95778*	13,93435*				
Mit	15,23111*	10,79084*	11,72667*	11,76560*	6,686008*	0*
„Alertness“-Test						
Ohne	336,3125*	82,80104*				
Mit	305,3594*	69,45040*	30,95312*	41,96645*	4,172316*	0,000226
Fehler ohne	3,741935*	2,476123*				
Fehler mit	2,341935*	2,061840*	1,400000*	2,545584*	3,062114*	0,004607*
Wahlreaktionstest („go/no go“)						
Reaktionszeit ohne	646,8966*	146,1226*				
Reaktionszeit mit	590,1724*	126,8554*	56,72414*	84,58666*	3,611312*	0,001179*
Fehler ohne	5,133333*	5,078578*				
Fehler mit	3,476667*	3,549034*	1,656667*	3,501988*	2,591082*	0,014822*
Zahldurchstreichtest						
Zeitdauer ohne	212,5	66,16782				
Zeitdauer mit	203,4615	61,33399	9,038462	49,91631	0,923291	0,364681
Fehler ohne	5,561538*	4,469280*				
Fehler mit MPH	3,073077*	2,961832*	2,488462*	2,412356*	5,259884*	0,000019*

t t-Wert der t-Verteilung, p Irrtumswahrscheinlichkeit. *Statistisch signifikant.

mit Einführung des MPH sahen. Der Junge sei unter der MPH-Therapie deutlich konzentrierter und besser führbar geworden. Die damals tätigen Ärzte sahen in Kenntnis der gesamten Vorgeschichte des Jungen die EEG-Verbesserung eher als MPH-Effekt denn als Pubertätsentwicklung an (Alter bei der 2. Untersuchung erst 10 Jahre). Auch ein synergistischer Effekt ist denkbar und zu diskutieren.

Diskussion

Literaturvergleich

Schon Untersuchungen aus den 1990er Jahren zeigen, dass die Annahme einer Anfallsauslösung oder gar Anfallsprovokation durch MPH zwar im Einzelfall stimmen mag, generell aber nicht zutrifft: So berichten Finck et al. [3] bereits 1995 von 20 epilepsiekranken Kindern, die von einer MPH-Gabe im mittleren Dosisbe-

reich (0,6 mg/kgKG) signifikant hinsichtlich ihres Aufmerksamkeitsverhaltens profitiert haben, ohne dass sich die Anfallsituation oder das EEG verschlechterten.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen auch Gross-Tsur et al. [4]: Bei 30 mit einer täglichen MPH-Dosis von 0,3 mg/kgKG behandelten epilepsiekranken Kindern im Alter von 6 bis 16 Jahren fanden sie in 70% der Fälle eine signifikante Verbesserung des Verhaltens, der Reaktionsgeschwindigkeit und der Daueraufmerksamkeit. In 4 Fällen konnte sogar eine Normalisierung des EEG-Befunds festgestellt werden. In der Anfallsfrequenz kam es nur zu geringfügigen Änderungen.

Gucuyener et al. [5] berichten 2002 nach Einführen einer MPH-Therapie bei 5 von 57 Kindern eine Anfallsaktivierung. Sie beschreiben aber auch eine Abnahme epilepsietypischer Potenziale im Verlauf der Behandlung.

Jüngste Studien, wie die von Koneski et al. [6], bestätigen, dass es selten zu einem Anstieg der Anfallsfrequenz unter MPH-Gabe kommt. Andere – wie die Phase-I-Studie von Gonzalez-Heydrich et al. [7] – berichten von einer Zunahme des Anfallsrisikos unter MPH-Behandlung.

Interpretation der eigenen Ergebnisse

Die Daten aus der vorliegenden Anwendungsbeobachtung von 65 Patienten, davon 50 Kinder mit aktiver behandlungsbedürftiger Epilepsie und 15 Kinder mit „lediglich“ einem pathologischen EEG-Befund (etwa im Sinne eines Rolando-Fokus) und/oder mit Gelegenheitsanfällen (beispielsweise Fieberkrämpfen), unterstützen die These, dass MPH sicher bei Epilepsie einsetzbar ist. Es fanden sich keine empirischen Hinweise für eine EEG- und Anfallsverschlechterung. Dieses Ergebnis der fehlenden Anfallsaggravierung unter MPH-Behandlung muss besonders hervorgehoben werden, da bei epilepsiekranken Kindern mit deutlich assoziierten Aufmerksamkeitsproblemen bis in die jüngste Zeit häufig auf den Einsatz von MPH verzichtet wurde. Dies gilt umso mehr, als die vorliegenden Ergebnisse belegen, dass gerade Kinder mit Epilepsie von der MPH-Behandlung sehr profitieren (76%ige Responderrate).

Bei fachgerechter Diagnostik und kritischer Indikationsstellung – placebokontrolliert belegt – erweist sich die Behandlung von aufmerksamkeitsgestörten, unruhigen und impulsiven Epilepsiepatienten mit MPH als sehr wirksam. Es sollte gerade bei Kindern mit therapieresistenten Epilepsien und entsprechender Indikation auf eine Behandlung mit MPH *nicht* verzichtet werden, da die soziale Integration oder auch die Lernvoraussetzungen eines Kindes infolge der Aufmerksamkeitsstabilisierung signifikant verbessert werden können. Nicht zuletzt trägt diese Stabilisierung dazu bei, die psychosozialen Belastungen in den betroffenen Familien zu reduzieren.

Vor diesem Hintergrund ist es selbstverständlich, dass die Therapieindikation nur auf Basis einer differenzialdiagnostischen, also auch mehrdimensionalen Bewertung des gesamten Störungsbilds gestellt werden kann. Ebenso darf die Behandlung mit MPH nur Teil einer Ge-



Abb. 1 ▲ Wach-Elektroenzephalogramm eines 1989 geborenen Patienten. **a** Vor Beginn der Methylphenidat (MPH)-Therapie, 22.03.2001, unter gleichbleibender Valproatmedikation; **b** nach Beginn der MPH-Therapie, 29.03.2001, unter gleichbleibender Valproatmedikation



Abb. 2 ▲ Schlaf-Elektroenzephalogramm eines 1989 geborenen Patienten. **a** Vor Beginn der Methylphenidat (MPH)-Therapie, 24.04.1998, unter gleichbleibender Valproat-/Ethosuximidmedikation; **b** nach Beginn der MPH-Therapie, 10.05.1999, unter gleichbleibender Valproat-/Ethosuximidmedikation

samtbehandlung im Sinne einer „comprehensive care“ sein [12], die die pädagogische und – wenn möglich – auch verhaltenstherapeutische Betreuung des Kindes sowie die Beratung der Familie und des Umfelds, v. a. der Schule, einschließt.

Selbstverständlich darf auch die Therapiekontrolle in Form regelmäßiger medizinischer Untersuchungen und laufender Überwachung der allgemeinen Verhaltensentwicklung nicht fehlen. Die MPH-Therapie sollte bei derart nachgewiesener Effektivität zunächst über einen Zeitraum von 1 bis 2 Jahren durchgeführt werden. Dann wäre durch einen vorsichtigen Auslassversuch die Notwendigkeit Fortführung der MPH-Behandlung zu überprüfen.

Fazit für die Praxis

Die MPH-Therapie führt zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Aufmerksamkeitsvariablen und der Impulsivitätsparameter in der Gruppe der Epilepsiepatienten (76%). Kinder mit geistiger Behinderung und einem IQ <70 profitieren deutlich weniger von einer MPH-Therapie (in nur 63% der Fälle). In der Regel ergeben sich unter MPH-Gabe keine Veränderung der Anfallsfrequenz oder des Anfallstyps und auch keine Verschlechterung des EEG-Befunds. (Kein Patient des Beobachtungskollektivs zeigte eine EEG- oder Anfallsverschlechterung; ein Kind wies unter MPH-Gabe so-

gar eine EEG-Verbesserung auf; einmal war der Zusammenhang nicht eindeutig.) Damit ist MPH auch bei Kindern mit Epilepsie und zusätzlichem ADHS eine sichere sowie effektive Therapieoption, die zur Vermeidung weiterer psychosozialer Folgekomplikationen zu empfehlen ist.

Korrespondenzadresse

A. Wiemer-Kruel
Klinik für Kinder und Jugendliche,
Epilepsiezentrum Kork
77694 Kehl-Kork
awiemer@epilepsiezentrum.de

Interessenkonflikt. Die korrespondierende Autorin gibt für sich und ihre Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. American Psychiatric Association (1987) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3. rev. Aufl. American Psychiatric Association, Washington, DC, S 51–54
2. Kaufmann R, Goldberg-Stern H, Shuper A (2009) Attention-deficit disorders and epilepsy in childhood: incidence, causative relations and treatment possibilities. *J Neurol* 24:727–733
3. Finck S, Metz-Lutz MN, Becache E et al (1995) Attention-deficit hyperactivity disorder in epileptic children: a new indication for methylphenidate? *Ann Neurol* 38:520
4. Gross-Tsur V, Manor O, Meere J van der et al (1997) Epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: is methylphenidate safe and effective? *J Pediatrics* 130:40–44
5. Gucuyener K, Erdemoglu AK, Senol S et al (2003) Use of methylphenidate for attention-deficit hyperactivity disorder in patients with epilepsy or electroencephalographic abnormalities. *J Child Neurol* 18:109–112
6. Koneski JA, Casella EB, Agertt F, Ferreira MG (2011) Efficacy and safety of methylphenidate in treating ADHD symptoms in children and adolescents with uncontrolled seizures: a Brazil sample study and literature review. *Epilepsy Behav* 21:228–232
7. Gonzalez-Heydrich J, Whitney J, Waber D et al (2010) Adaptive phase I study of OROS methylphenidate treatment of attention deficit hyperactivity disorder with epilepsy. *Epilepsy Behav* 18:229–237
8. Conners CK (1973) Ratings scales for use in drug studies with children. *Psychopharmacol Bull* 9:24–29
9. Steinhausen HC (1989) Psychische Störungen bei Kindern und Jugendlichen. Urban & Schwarzenberg, München, S 364–365
10. Mayer H (1989) Neuropsychologische Nebenwirkungen antiepileptischer Therapie. Roderer, Regensburg
11. Zimmermann P, Fimm B (2007) TAP – Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, Version 2.1. Psytest, Herzogenrath
12. Statistica for Windows, Statistics II, 2nd Edition Stat Soft, Inc. 1984–1995, Tulsa OL 74104, USA
13. Mayer H, Christ W, Bast T (2010) ADHS bei Kindern mit Epilepsie. *Neurol Psychiat* 91:66–71

S. El Arbi¹ · N. Kohlschmidt² · A. Demant³ · G. Horneff¹

¹ Zentrum für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Asklepios Klinik Sankt Augustin

² Institut für Klinische Genetik Bonn

³ Abteilung für bildgebende Diagnostik, Asklepios Klinik Sankt Augustin

Molekulargenetische Diagnostik beim Autoimmunpolyendokrinopathiesyndrom Typ 1

Zum Beitrag

S. El Arbi, N. Kohlschmidt, A. Demant, G. Horneff (2013): Autoimmunpolyendokrinopathiesyndrom Typ 1. *Monatsschr Kinderheilkd* 2013 · 161:720–726

Ergänzende Stellungnahme

Zum Abschnitt „Molekulargenetische Diagnostik“ unseres Fallberichts „Autoimmunpolyendokrinopathiesyndrom Typ 1“ möchten wir – nach einer Leseranfrage – ergänzend Stellung nehmen:

Richtig ist, dass der Nachweis einer zweiten Mutation neben p.Arg257X heterozygot fehlt. Wir hatten das gesamte AIRE-Gen sequenziert, konnten aber nur eine Mutation nachweisen. Da wird keine zweite Mutation sein. Die klinische Präsentation des Patienten lässt keinen Zweifel an der Diagnose. Im Artikel war unter „Molekulargenetische Diagnostik“ geschrieben worden: „Die Mutation ist mit der vermuteten Erkrankung, dem APCED-Syndrom, assoziiert.“ Unter Diskussion hatten wir dann „durch Nachweis einer typischen Mutation im AIRE-Gen gesichert“ geschrieben. In der Literatur wurde die gleiche Mutation auch als einzige Mutation bereits beschrieben (1). Außerdem wird auch eine autosomal-dominante Vererbung des APCED-Syndroms beschrieben (2).

Ein Hinweis, dass ein Nachweis einer zweiten Mutation nicht gelang und möglicherweise (und im Einklang mit der Literatur [1, 2]) die einzelne Nonsense-Mutation zur Manifestation des Krankheitsbildes im Sinne einer dominanten Wirkung ausgereicht hat, wäre klärend gewesen.

Literatur

1. Stolarski B et al., *Clin Genet*. 2006 Oct;70(4):348–354. Molecular background of polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome in a Polish population: novel AIRE mutations and an estimate of disease prevalence.
2. Cetani, F., et al.; *J. Clin. Endocr. Metab.* 86: 4747–4752, 2001 A novel mutation of the autoimmune regulator gene in an Italian kindred with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy, acting in a dominant fashion and strongly cosegregating with hypothyroid autoimmune thyroiditis.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. G. Horneff
Zentrum für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie,
Asklepios Klinik Sankt Augustin
Arnold Janssen Str. 29,
53757 Sankt Augustin
g.horneff@asklepios.com