

## ADHS und Epilepsie

## Potenziale erschliessen: Behandlung von ADHS-ähnlichen kognitiven Symptomen bei Epilepsie

**Die Beziehungen zwischen Epilepsie, ADHS und ihren Symptomen sind enger und komplexer als es auf den ersten Blick scheint. So haben Kinder mit ADHS vom unaufmerksamen Subtyp (ADS) ein etwas höheres Risiko, eine Epilepsie zu entwickeln als Kinder ohne diese Diagnose. Umgekehrt leiden Epilepsiepatienten bis zu fünfmal häufiger an ADHS-ähnlichen Symptomen als Menschen ohne Epilepsie (1).**

Foto: zVg



Lukas Imbach

Foto: zVg



Hennric Jokait

von Lukas Imbach<sup>1</sup> und Hennric Jokait<sup>1</sup>

**W**ährend die pathogenetischen Mechanismen der Epilepsie und ihre Auswirkungen von der ultrastrukturellen bis zur kortikalen Ebene in vielen Aspekten gut verstanden sind, besteht hinsichtlich der Ätiopathogenese der ADHS lediglich Einigkeit darüber, dass das Zusammenspiel einer Vielzahl genetischer, umweltbedingter, neurobiologischer und zum Teil auch psychisch vermittelter Faktoren an der Entstehung der ADHS beteiligt sein kann. Bei einer Heritabilität des Merkmals ADHS von 60 bis 80% kommt jedoch der Genetik bzw. Epigenetik eine Schlüsselrolle zu (2, 3).

Mehrere Gene werden mit der Entstehung von ADHS in Verbindung gebracht: einerseits Polymorphismen, die an der dopaminergen und noradrenergen Neurotransmission beteiligt sind, andererseits solche, die die neuronale Entwicklung und Plastizität regulieren.

Die daraus resultierenden Anomalien in den monoaminergen Neurotransmittersystemen und möglicherweise sekundäre Veränderungen in der neuronalen Konnektivität und Plastizität haben Auswirkungen auf die Reifung kortikaler und subkortikaler Funktionssysteme, die für die Aufmerksamkeit und die Kontrolle exekutiver Funktionen essenziell sind.

Eine weitere Gemeinsamkeit beider Störungsbilder zeigt sich darin, dass sowohl die Epilepsie als auch ADHS als «Netzwerkerkrankung» weiter Bereiche des Gehirns verstanden werden können. Strategisch gelegene Läsionen können so mannigfaltige Symptome begründen. Dies hat auch relevante Implikationen auf das Krankheitsverständnis und auf symptommodulierende Faktoren (1).

<sup>1</sup> Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Klinik Lengg, Zürich

Störungen in der Entwicklung der Selbstregulation, der Aufmerksamkeitssteuerung und der Verhaltenshemmung gelten als Kernsymptome der ADHS. Dahinter steht die Annahme, dass die diesen Funktionen zugrunde liegenden Reifungsprozesse in kritischen Entwicklungsphasen besonders empfindlich auf genetische und umweltbedingte Einflüsse reagieren. Aber auch epileptische Anfälle, epileptische hirnelektrische Aktivität wie auch ältere Anfallssuppressiva stehen im Verdacht, die Reifung der Funktionen in sensiblen Entwicklungsphasen zu stören.

Je nach Ätiopathologie können Epilepsien mit keinen, leichten oder schweren kognitiven Beeinträchtigungen einhergehen. Das Ausmass und die Pathologie einer möglichen strukturellen Schädigung, das Alter bei Hirnschädigung und Beginn der Epilepsie, die Häufigkeit und Schwere der Anfälle und damit auch mögliche kognitive Störwirkungen der anfallssuppressiven Medikation und die Verfügbarkeit kognitiver Reserven bestimmen den Grad der kognitiven Beeinträchtigung im Krankheitsverlauf. Interessanterweise unterscheiden sich Patienten mit idiopathischen (genetischen) und fokalen (symptomatischen) Epilepsien im Durchschnitt nur wenig in ihrem kognitiven Profil (4). Bei beiden sind am häufigsten Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen und die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit betroffen, also Bereiche, die auch unter einem kognitiven ADHS-Endophänotyp subsumiert werden können.

Es ist davon auszugehen, dass den kognitiven Symptomen beider Störungen häufig Anomalien in der Hirnentwicklung zugrunde liegen. Sowohl für ADHS als auch für Epilepsien, die bereits im Kindesalter symptomatisch werden, sind Veränderungen von Hirnstruktur und -funktion anzunehmen, die häufig primär oder sekundär frontale Hirnstrukturen betreffen, die wesentlich an der Regulation von Aufmerksamkeit, exekutiven

Funktionen und Verhalten beteiligt sind (1). Aber auch im Erwachsenenalter erworbene Hirnschädigungen können sowohl zu einer sekundären ADHS-Symptomatik als auch zu fokalen Epilepsien führen, wobei häufig Strukturen und Funktionssysteme betroffen sind, die für die stabile Aufrechterhaltung der oben genannten Funktionen essenziell sind.

Unabhängig vom Lebensalter hat eine zuverlässige Anfallskontrolle mit einer nebenwirkungsarmen Therapie aber auch einen protektiven Effekt auf die exekutiven und Aufmerksamkeitsleistungen (5).

Einige Anfallssuppressiva sind ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für kognitive und verhaltensbezogene Nebenwirkungen einschliesslich ADHS-ähnlicher Symptome verbunden. Am häufigsten wird dieser Zusammenhang für Phenobarbital, Topiramate und Valproinsäure berichtet (6). In einigen Fällen ist eine Substitution aufgrund der herausragenden anfallssuppressiven Wirkung dieser Substanzen bei genetisch bedingten Epilepsiesyndromen aber nicht möglich, sodass insbesondere bei Schulkindern ein besonderes Augenmerk auf die Überwachung der kognitiven Leistungsfähigkeit mit der Frage der Behandlungsbedürftigkeit ADHS-typischer kognitiver Störungen gelegt werden sollte (7).

Epilepsie und ADHS können aber auch unabhängig voneinander auftreten. Das bedeutet, dass, unter der Annahme einer statistisch vollständigen Unabhängigkeit des Auftretens, 3% der erwachsenen Epilepsiepatienten auch eine komorbide ADHS aufweisen. Epidemiologisch sind es deutlich mehr, da, wie bereits erwähnt, die überlappenden Symptome der interagierenden Pathologien klinisch nicht isoliert werden können.

Dies wirft die Frage nach der Behandlungsbedürftigkeit auf, insbesondere dann, wenn subjektiv und neuropsychologisch ADHS-typische Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit und der exekutiven Funktionen vorliegen und die Anfallskontrolle sowie die Wirkungen und Nebenwirkungen der antikonvulsiven Medikation nach klinischem Ermessen nicht weiter verbessert werden können. Insbesondere die negativen Auswirkungen auf den Schulerfolg und damit auf die bei Epilepsiepatienten oft erschwerte berufliche Integration können nicht hoch genug eingeschätzt werden. Kognitive ADHS-ähnliche Symptome können prinzipiell durch eine optimierte Anfallskontrolle oder Anpassungen der Polypharmakotherapie verbessert werden. Häufig persistieren diese Symptome jedoch auch nach Therapieoptimierungen.

Die Vermittlung metakognitiver Strategien zur Verbesserung des Lern- und Problemlöseverhaltens, das Training schulischer Fertigkeiten, der Schutz vor aufmerksamkeitsstörenden Reizen, ein proaktives Pausenregime und ein möglicher Nachteilsausgleich können unterstützend wirken. Bei fehlendem oder unzureichendem Ansprechen stellt sich dann die Frage nach einer pharmakologischen Therapie mit Stimulanzien. Hier stehen prinzipiell verschiedene Wirkstoffe (z.B. Methylphenidat, Atomoxetine oder Modafinil) in unretardierter oder retardierter Galenik zur Verfügung. In der weiteren Diskussion der pharmakologischen Aspekte beschränken wir uns exemplarisch auf Methylphenidat, das am längsten klinisch eingesetzt wird.

### Methylphenidat (MPH)

Zahlreiche Arbeiten weisen darauf hin, dass MPH eine sichere und wirksame Behandlung der ADHS bei einer Vielzahl neurologischer Erkrankungen sein kann (8). Dies gilt insbesondere auch für Patientinnen mit Epilepsie. Fosi und Mitarbeiter (9) fanden heraus, dass MPH die ADHS-Symptome bei Kindern und Jugendlichen mit Lernschwierigkeiten und schwerer Epilepsie verbesserte. Baptista-Neto (10) analysierte präklinische und klinische Studien und stellte fest, dass MPH die ADHS-Symptome verbessert, ohne die Anfälle zu verschlimmern oder die Konzentration von Antiepileptika zu beeinflussen. Leeman-Markowski schlug vor, dass MPH eine mögliche Behandlung für epilepsiebedingte Aufmerksamkeitsstörungen sein könnte, aber weitere Studien seien erforderlich (11). Moore 2002 (12) stellte fest, dass MPH die Lebensqualität, Kognition und Müdigkeit bei erwachsenen Epilepsiepatienten verbessert, ohne die Anfallskontrolle signifikant zu verändern. Insgesamt deuten diese Arbeiten darauf hin, dass MPH eine valable Option für die Behandlung von ADHS bei Epilepsiepatienten sein könnte.

### Sicherheitsaspekte

Sowohl die amerikanischen und europäischen Zulassungsbehörden als auch Swissmedic haben Warnhinweise zur Anwendung von Methylphenidat bei Epilepsiepatienten publiziert. Bei Patienten mit bekannter Epilepsie und EEG-Veränderungen kann die Krampfschwelle durch Methylphenidat potenziell gesenkt werden (11). Die klinische Datenlage hierzu ist jedoch heterogen. Einige Fallberichte beschreiben eine Verschlechterung vorbestehender Epilepsien, insbesondere im Kindesalter, durch die Gabe von Methylphenidat (13, 14). Park et al. zeigen eine Zunahme epileptischer Anfälle unter Methylphenidat bei bis zu 20% der Kinder mit ADHS und gleichzeitiger aktiver Epilepsie (15). Hohe Anfallsfrequenz und komorbide Angsterkrankungen wurden hierbei als mögliche Prädiktoren für eine Verschlechterung der Anfallskontrolle identifiziert. Andere Studien konnten diesen Effekt allerdings nicht reproduzieren (11, 16, 17). So konnten Adams und Mitarbeiter zuletzt 2017 in einem gut kontrollierten Open-label-Studiensetting keine erhöhte Anfallshäufigkeit durch die Gabe von Methylphenidat bei Epilepsiepatienten nachweisen (18). Auch grössere retrospektive epidemiologische Studien weisen auf eine ausreichende Sicherheit von Methylphenidat hinsichtlich epileptogener Effekte hin: In einer breit angelegten Studie mit knapp 30 000 Kindern ohne Epilepsiediagnose in Hongkong zeigte sich beispielsweise, dass nach Beginn der Behandlung mit MPH nur in einem sehr geringen Prozentsatz von 0,2% neue Anfallsereignisse auftraten und dass dieses leicht erhöhte Risiko ausschliesslich in den ersten 30 Tagen nach Beginn der Medikation auftrat (19, 20). Die umfangreichsten Daten zur Anwendung von Methylphenidat bei Epilepsiepatienten stammen aus einer Studie des schwedischen Arzneimittelüberwachungsregisters (21). Hier wurden knapp 1000 pädiatrische Epilepsiepatienten hinsichtlich der Anfallshäufigkeit unter Methylphenidat untersucht und es konnte in dieser Kohorte keine statistisch signifikant erhöhte Anfallshäufigkeit nach Therapiebeginn nachgewiesen werden. Einschränkend muss an dieser Stelle hinzugefügt wer-

den, dass die genannten epidemiologischen und retrospektiven Studien hinsichtlich des Datendesigns nicht geeignet sind, ein interventionsbedingt erhöhtes Anfallsrisiko adäquat zu messen. Insbesondere im Hinblick auf Selektionsbias ist davon auszugehen, dass Patienten mit beispielsweise sehr schlecht kontrollierten Epilepsien a priori nicht für entsprechende Therapieversuche ausgewählt würden. Insofern würden nur prospektiv erhobene, verblindete Daten verlässliche Aussagen zur Senkung der Krampfschwelle erlauben.

Insgesamt erscheint der Einsatz von MPH auch bei komorbider Epilepsie vertretbar, sofern in der Nutzen-Risiko-Abwägung ein deutlicher Nutzen durch die Hinzunahme der Substanz auf die kognitiven Defizite zu erwarten ist. Auf der Basis der aktuellen Studienlage muss daher versucht werden, dieses individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis abzuschätzen. So wäre zum Beispiel bei Patienten mit schlecht kontrollierter Epilepsie, hoher Anfallsfrequenz und Statusgefährdung Vorsicht geboten. In Anlehnung an die Studie von Man et al. (19) kann im Einzelfall auch versucht werden, durch EEG-Kontrollen innerhalb der ersten 30 Tage eine Zunahme der Epilepsie frühzeitig zu erkennen (20).

### Medikamenteninteraktionen

Ein weiterer wichtiger Aspekt beim Einsatz von Stimulanzien bei Epilepsiepatienten sind Medikamenteninteraktionen. Frühere Fallberichte legten nahe, dass der Einsatz von Methylphenidat durch eine Enzyminhibition die Medikamentenspiegel von anfallssuppressiven Medikamenten steigern kann. Insbesondere für Phenobarbital und Phenytoin wurde dies kasuistisch beschrieben (21, 22). Spätere, breiter angelegte Studien konnten hier jedoch keinen systematischen Effekt zeigen, sodass wahrscheinlich nicht von einer systematischen Medikamenteninteraktion ausgegangen werden muss (23). Bei komplexen Polytherapien kann jedoch die Hinzunahme eines weiteren Wirkstoffs aufgrund komplexer Arzneimittelinteraktionen durchaus zu entsprechenden Veränderungen der Pharmakodynamik bzw. der Arzneimittelspiegel führen, sodass diese insbesondere bei Beginn einer Therapie zunächst engmaschig kontrolliert werden sollten. Auf weitere substanzspezifische Nebenwirkungen und Kontraindikationen (wie z. B. unkontrollierte Hypertonie, neurovaskuläre Erkrankungen, kardiovaskuläre Komorbiditäten oder vorbestehende Schlafstörungen) muss auch unabhängig von der Epilepsie geachtet werden. Weiterhin ist das Risiko einer Toleranzentwicklung und einer Tachyphylaxie zu beachten. Auch hier ist die Datenlage eher dünn, aber das Fehlen eines konsistent nachweisbaren Wirkungsverlustes von Stimulanzien nach Umstellung auf Placebo im Langzeitverlauf kann auf eine nachlassende pharmakologische Wirkung bei einem Teil der behandelten Patienten hinweisen (24).

### Medikolegale Aspekte

Methylphenidat ist für die Behandlung von ADHS bei Kindern ab 6 Jahren und Jugendlichen bis 18 Jahren

indiziert und zugelassen. Bei Erwachsenen ist die Substanz in der Schweiz auch bei Narkolepsie zur Behandlung von erhöhter Tagesschläfrigkeit indiziert und gelistet. Bei einem Einsatz der Substanz für eine ADHS-Indikation im Rahmen einer gleichzeitig bestehenden Epilepsie muss daher neben den oben genannten Sicherheitsaspekten auch auf die Problematik des Off-Label-Use hingewiesen werden. So erfüllen Erwachsene mit ADHS-Symptomatik, die mit Methylphenidat behandelt werden, einerseits aufgrund ihres Alters nicht die Indikationskriterien, andererseits sind auch die Diagnosekriterien für ADHS bei Neuauftreten der Symptomatik im Erwachsenenalter (im Zusammenhang mit der Epilepsie) nicht vollständig erfüllt. Vor einem individuellen Behandlungsversuch muss der Patient daher neben den oben genannten möglichen Risiken bezüglich der Anfallskontrolle auch darüber aufgeklärt werden, dass eine Kostenübernahme durch den Kostenträger abgelehnt werden kann und die Therapie formal ausserhalb der vorgegebenen Indikation auf individueller Basis durchgeführt wird.

### Fazit

Die Beziehung zwischen Epilepsie, ADHS und ihren kognitiven Symptomen ist komplex und vielschichtig und bedarf weiterer Forschung, um die zugrundeliegenden Mechanismen und die Implikationen für die Behandlung besser zu verstehen. Daher ist es wichtig, dass Menschen mit Epilepsie und ADHS-ähnlichen kognitiven Symptomen umfassend epileptologisch, psychiatrisch und neuropsychologisch untersucht werden, um die Behandlung mit dem Ziel einer Verbesserung der Lebensqualität zu optimieren. Neben einer nebenwirkungsarmen, anfallssuppressiven Medikation gehören Psychoedukation, Psychotherapie und ergotherapeutische Massnahmen zum Portfolio, das bei Bedarf auch eine stimulierende Medikation einschliessen kann (25). Für MPH liegen die meisten Daten vor, die einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität und die Kognition bestätigen. Die zusätzliche Gabe von MPH bei medikamentös gut eingestellten Epilepsiepatienten mit ADHS hat positive Effekte und nach derzeitiger Studienlage ein eher geringes prokonvulsives Potenzial. Bei Epilepsiepatienten mit ADHS, die unter Anfallssuppressiva noch nicht anfallsfrei sind, sollte ebenfalls nicht generell auf MPH verzichtet werden; sie bedürfen jedoch einer besonders sorgfältigen Überwachung. Für den Einsatz von Atomoxetin und Modafinil liegen deutlich weniger dokumentierte Erfahrungen oder Studien vor, aber auch keine Warnungen betreffend ihrer Verwendung. ●

*Korrespondenzadresse:*

*PD Dr. med. Lukas Imbach*

*Medizinischer Direktor Epileptologie Klinik Lengg*

*Bleulerstrasse 60*

*8008 Zürich*

*E-Mail: lukas.imbach@kliniklengg.ch*

Referenzen:

1. Nickels KC et al.: Cognitive and neurodevelopmental comorbidities in paediatric epilepsy. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(8):465-476. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2016.98>.
2. Drechsler R et al.: ADHD: Current Concepts and Treatments in Children and Adolescents. *Neuropediatrics.* 2020;51(5):315-335. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1701658>.
3. Kranz TM, Grimm O: Update on genetics of attention deficit/hyperactivity disorder: current status 2023. *Curr Opin Psychiatry.* 2023;36(3):257-262. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000852>.
4. Hermann B et al.: Children with new-onset epilepsy: neuropsychological status and brain structure. *Brain.* 2006;129(Pt 10):2609-2619. doi:10.1093/brain/awl196. <https://doi.org/10.1093/brain/awl196>.
5. Martin RC et al.: Investigation of executive function change following anterior temporal lobectomy: selective normalization of verbal fluency. *Neuropsychology.* 2000;14(4):501-508. <https://doi.org/10.1037//0894-4105.14.4.501>.
6. Verrotti A et al.: The Challenge of Pharmacotherapy in Children and Adolescents with Epilepsy-ADHD Comorbidity. *Clin Drug Investig.* 2018;38(1):1-8. <https://doi.org/10.1007/s40261-017-0585-1>.
7. Hermann B et al.: Cognition across the lifespan: antiepileptic drugs, epilepsy, or both? *Epilepsy Behav.* 2010;17(1):1-5. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.10.019>.
8. Prommer 2012
9. Fosi 2013
10. Baptista-Nero 2008
11. Leeman-Markowski BA et al.: Methylphenidate for attention problems in epilepsy patients: Safety and efficacy. *Epilepsy Behav.* 2021;115:107627. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107627>.
12. Moore 2002
13. Goetz M et al.: Status epilepticus associated with the administration of long-acting methylphenidate in a 7-year-old girl. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32(2):300-302. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3182499a16>.
14. Schertz M et al.: Seizures induced by the combination treatment of methylphenidate and sertraline. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2008;18(3):301-303. <https://doi.org/10.1089/cap.2007.0141>.
15. Park J et al.: Relationship Between Aggravation of Seizures and Methylphenidate Treatment in Subjects with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Epilepsy. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2018;28(8):537-546. <https://doi.org/10.1089/cap.2017.0070>.
16. Gross-Tsur V et al.: Epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: is methylphenidate safe and effective? *J Pediatr.* 1997;130(4):670-674. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(97\)70258-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(97)70258-0).
17. Torres AR et al.: Attention-deficit/hyperactivity disorder in pediatric patients with epilepsy: review of pharmacological treatment. *Epilepsy Behav.* 2008;12(2):217-233. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.08.001>.
18. Adams J et al.: Methylphenidate, cognition, and epilepsy: A 1-month open-label trial. *Epilepsia.* <https://doi.org/10.1111/epi.13917>.
19. Man KKC et al.: Association between methylphenidate treatment and risk of seizure: a population-based, self-controlled case-series study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(6):435-443. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30100-0](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30100-0).
20. Russell D et al.: Seizure risk, methylphenidate, and ADHD: reassuring news. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(6):409-410. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30136-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30136-X).
21. Brikell I et al.: Medication treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder and the risk of acute seizures in individuals with epilepsy. *Epilepsia.* 2019;60(2):284-293. <https://doi.org/10.1111/epi.14640>.
22. Garretson LK et al.: Methylphenidate interaction with both anticonvulsants and ethyl biscoumacetate. *JAMA.* 1969;207(11):2053-2056.
23. Markowitz JS et al.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40(10):753-772. <https://doi.org/10.2165/00003088-200140100-00004>.
24. Matthijssen AM et al.: Continued benefits of methylphenidate in ADHD after 2 years in clinical practice: a randomized placebo-controlled discontinuation study. *Am J Psychiatry.* 2019;176(9):754-762. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18111296>.
25. Eaton C et al.: Stimulant and non-stimulant drug therapy for people with attention deficit hyperactivity disorder and epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;7(7):CD013136. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013136.pub2>.