

### Zusammenfassung

Patienten mit Epilepsie geben häufig Schlafstörungen an, so dass der gezielte Einsatz von Schlafmitteln wesentlich zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen kann. Neben klassischen Hypnotika und sedierenden Antiepileptika kommt bei der häufigen psychiatrischen Ko-Morbidität den sedierenden Antidepressiva und Neuroleptika eine besondere Rolle in der Behandlung von Schlafstörungen zu. Allerdings muss auf eine pro-convulsive Wirkung von Psychopharmaka geachtet werden. So sind aufgrund ihres potenziell hohen epileptogenen Potenzials Clomipramin, Maprotilin, Chlorpromazin und Clozapin bei Patienten mit Epilepsie eher zu vermeiden. Sedierende Substanzen aus der Klasse der herkömmlichen Trizyklika und Phenothiazine können aber in den üblichen Dosierungen mit niedrigem Anfallsrisiko eingesetzt werden. Auch neuere atypische Präparate wie Mirtazapin und Quetiapin mit stark schlaffördernden Eigenschaften scheinen bezüglich ihres pro-convulsiven Potenzials relativ sicher zu sein, obwohl nur vereinzelte Studien vorliegen und noch wenig klinische Erfahrung besteht. In diesem Beitrag wird zudem auf grundsätzliche medikamenten- (zum Beispiel Interaktionen) und patientenbezogene (zum Beispiel Alter) Risiken für Anfälle hingewiesen, die beim Einsatz von Schlafmitteln berücksichtigt werden sollten.

**Schlüsselwörter:** Schlafmittel, Epilepsie, Antidepressiva, Neuroleptika, proconvulsiv

### Sedating Drugs and Epilepsy

Patients with epilepsy frequently complain about sleep disturbances. Therefore, the goal-directed application of sedating drugs can significantly contribute to quality of life. Beside classic hypnotics and sedating antiepileptic drugs, antidepressants and neuroleptics with sedative effects play a special role in the treatment of insomnia, since co-morbid psychiatric disorders are frequently present. However, the seizurogenic potential of psychotropic agents should be considered. Based on their risk to provoke seizures, drugs like clomipramine, maprotiline, chlorpromazine and clozapine should be avoided in patients with epilepsy. But most of the commonly used tricyclics and phenothiazines have a low risk of seizures, if applied in therapeutic doses. In addition, newer atypical agents such as mirtazapine and quetiapine, with strong sleep promoting features, appear to be safe, although only few studies and less clinical experience exist. Finally, general drug- and patient-

*Stephan Bohlhalter, Klinik Bethesda, Tschugg*

related risk factors for seizures such as interactions or age, which are important when prescribing sedating agents, will be discussed in this article.

**Epileptologie 2005; 22: 114 – 119**

### Einleitung

Schlafstörungen bei Patienten mit Epilepsie stellen ein häufiges Problem dar. Sie manifestieren sich als Insomnie, vermehrte Tagesmüdigkeit oder indirekt als Häufung von Anfällen. In **Tabelle 1** sind die wichtigsten Ursachen von Schlafstörungen zusammengefasst. Schlafstörungen können durch die Epilepsie selbst bedingt sein. So beeinträchtigen nächtliche Anfälle mit „Arousals“ die Schlafqualität und führen zu vermehrter Tagesmüdigkeit. Auch Anfälle, die tagsüber auftreten, führen häufig zu Veränderungen der Schlafarchitektur [1]. Sogar im interiktalen Zustand scheint die Epilepsie die Schlaf-Effizienz ungünstig zu beeinflussen [2]. Antiepileptika haben einen vielfältigen Einfluss auf den Schlaf und können eine Ursache von Schlafproblemen sein, wie in einem anderen Beitrag dieser Ausgabe ausführlich diskutiert wird. Psychiatrische Erkrankungen wie affektive oder schizophrene Psychosen sind häufiger bei Patienten mit Epilepsie als in der Normalbevölkerung [3], dies gilt besonders für die Depression [4]. Die psychiatrische Ko-Morbidität spielt eine wichtige Rolle in der Ursache von Schlafstörungen. Schlafmedizinische Probleme, die unabhängig von der Epilepsie bestehen, stellen ebenfalls eine wichtige Ursache dar, wobei das Schlafapnoe-Syndrom und periodische Beinbewegungen am häufigsten sind [5]. Epilepsie-unabhängige Schlafstörungen sollten deshalb differenzialdiagnostisch immer erwogen und gegebenenfalls polysomnografisch abgeklärt werden. Epilepsie-Patienten sollten auf ungünstige Umgebungseinflüsse wie Lärm oder Licht und andere Regeln der Schlafhygiene (regelmässiger Schlaf-Wach-Zyklus) angesprochen werden. Selbstverständlich sollten internistische Erkrankungen als unspezifische Ursachen von Schlafproblemen immer berücksichtigt werden.

Die Abklärung der Ursachen sowie die Behandlung von Schlafstörungen ist nicht nur für die Lebensqualität der Patienten wichtig, sondern spielt auch eine wichtige Rolle in der Anfallskontrolle. Eine Zunahme der Anfallsfrequenz kann zu einer Schlaf-Fragmentation führen, die wiederum Anfälle provoziert. So tragen Schlafstörungen nicht selten zur Therapie-Resistenz von Epilepsien bei. Ausserdem reduziert die resultierende Tagesmüdigkeit die oft bereits eingeschränkte kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten zusätzlich. Patien-

## Tabelle 1.

### Differentialdiagnose der Schlafstörungen bei Epilepsie

Durch Epilepsie selbst bedingt

- Epilepsiebedingte gestörte Schlaffunktion
- Anfälle

Medikamente

- Antiepileptika

Psychiatrische Ko-Morbidität

- affektive Erkrankungen (Depression, Angst)
- Psychosen
- Sucht
- Demenz

Schlafmedizinische Störungen

- Schlafapnoe-Syndrom
- Periodische Beinbewegungen/„Restless Legs“-Syndrom
- Psychophysiologische Insomnie
- Narkolepsie

Durch äussere Einflussfaktoren bedingt

- Inadäquate Schlafumgebung
- inadäquate Schlafhygiene

Internistische Ko-Morbidität

- metabolische Störungen
- pulmonale Erkrankungen
- usw.

ten mit Epilepsie beklagen sich in der Regel weniger über eine Insomnia als über Tagesschläfrigkeit. Obwohl die vermehrte Tagesmüdigkeit teils zu häufig der sedierenden Wirkung von Antiepileptika zugeschrieben wird, kann eine Dosis-limitierende Sedation von Antiepileptika ein Problem in der Behandlung darstellen. Die Abklärung und Therapie ko-existierender Schlafstörungen, die von der Epilepsie unabhängig sind, kann daher nicht zuletzt deshalb wichtig sein, weil dies eine Höherdosierung der Antiepileptika erlaubt.

Grundsätzlich können folgende Substanz-Klassen als Schlafmittel bei Epilepsie eingesetzt werden: Hypnotika, Antiepileptika, Antidepressiva und Neuroleptika. Die Auswahl der Schlafmittel wird durch die Ursache der Insomnia beziehungsweise durch Ko-Morbiditäten mitbestimmt. Auch Interaktionen mit Antiepileptika sowie das Alter des Patienten spielen eine Rolle.

Viele Antiepileptika haben eine sedierende Wirkung und können den Schlaf direkt verändern oder indirekt über die anfallsreduzierende Wirkung. Patienten mit Epilepsie sind zudem häufig mit Psychopharmaka komediziert, deren sedierende Eigenschaften in der Behandlung von Schlafstörungen ausgenutzt werden können. Allerdings gehen Psychopharmaka nicht selten, vor allem Neuroleptika, mit EEG-Veränderungen und einem potenziell erhöhten Anfallsrisiko einher. Auf die Auswahl geeigneter sedierender Psychopharmaka als Schlafmittel wird deshalb in diesem Beitrag besonders eingegangen.

## Hypnotika als Schlafmittel

Obwohl Hypnotika wie Benzodiazepine antiepileptische Eigenschaften haben, ist deren Einsatz als Schlafmittel bei Patienten mit Epilepsie problematisch, da beim Absetzen das Risiko von Entzugsanfällen besteht. Dies gilt besonders für kürzer wirksame Substanzen wie Alprazolam [6]. Auch Nicht-Benzodiazepine wie Zolpidem und Zopiclon, die häufig in der Behandlung von Insomnien eingesetzt werden, sind nicht geeignet. In verschiedenen Kasuistiken wurden Entzugsanfälle nach abruptem Absetzen von beiden Substanzen beschrieben [7, 8]. Ausserdem bergen die meisten Hypnotika das Risiko einer Toleranzentwicklung. Es sei auch darauf hingewiesen, dass Hypnotika aufgrund ihrer muskelrelaxierenden Eigenschaften beim Schlaf-Apnoe-Syndrom eine obere Atemwegs-Obstruktion begünstigen und wegen ihrer atemsuppressiven Wirkung „Arousal“-Mechanismen unterdrücken können. Wenn der Einsatz von Benzodiazepin-Hypnotika trotzdem notwendig scheint, sollte Lorazepam bevorzugt werden, das besonders antikonvulsiv und aufgrund seiner günstigen pharmakokinetischen Eigenschaften (geringeres Verteilungsvolumen) länger wirksam ist. Clobazam, das als „add on“-Antiepileptikum verbreitet ist, hat geringe sedierende Eigenschaften und eignet sich deshalb als Hypnotikum weniger. Bei ko-morbider REM-assoziierter Verhaltensstörung und „Restless Legs Syndrome“ ist Clonazepam Mittel der Wahl.

## Antidepressiva als Schlafmittel

Antidepressiva mit sedierenden Eigenschaften können als Schlafmittel bei Epilepsie eingesetzt werden. Die meisten sedierenden Antidepressiva gehören zur Gruppe der Trizyklika und haben ein geringes Anfallsrisiko. Dies wurde auch in einer prospektiven Vergleichsstudie gezeigt, in der unter Amitriptylin gegenüber Placebo bei 42 Patienten mit Epilepsie keine Unterschiede in der Anfallsfrequenz beobachtet wurden [9]. Trizyklika dürfen also, sofern in üblichen Dosierungen gegeben, ohne grössere Bedenken eingesetzt werden. Allerdings gilt dies nicht für Clomipramin, das bei Dosierungen < 250 mg (Inzidenz 0,5 %) und vor allem bei höheren Dosierungen (Inzidenz 3%) ein deutlich erhöhtes Anfallsrisiko zeigt [10] und deshalb bei Patienten mit Epilepsie vermieden werden sollte. Ausserdem kann mit Clomipramin in Kombination mit Valproat sogar ein Status epilepticus provoziert werden [11]. Auch Maprotilin, eine tetrazyklische Substanz mit sedierenden Eigenschaften, zeigt ein erhöhtes Anfallsrisiko [12], das auch im direkten Vergleich mit anderen Trizyklika [13] nachgewiesen werden konnte (Inzidenz bis 15,6%) und deshalb bei Epilepsie nicht angewandt werden sollte.

Im Gegensatz dazu hat Doxepin, ein stark sedierendes trizyklisches Antidepressivum, ein sehr geringes Anfallsrisiko und eignet sich deshalb zur Behandlung von

Schlafstörungen bei Epilepsie-Patienten, besonders wenn auch eine depressive Störung vorliegt. Doxepin scheint sogar einen günstigen Einfluss auf die Anfallsfrequenz zu haben, wie eine retrospektive Studie andeutet [14]. Ob dies auf einen direkt antikonvulsiven Effekt von Doxepin oder auf einen indirekten Effekt der Besserung der depressiven Störung zurückzuführen ist, bleibt allerdings unklar. Zudem wurde in der zitierten Studie die Dosis der Antiepileptika nicht konstant gehalten.

Mirtazapin ist ein neues atypisches Antidepressivum mit komplexem Wirkmechanismus (Verstärkung der adrenergen und serotoninerger Übertragung), das stark sedierende Eigenschaften hat. Diese sind auf eine ausgeprägt anti-histaminerge Wirkung zurückzuführen. Mirtazapin hat ein sehr niedriges Anfallspotenzial, selbst bei Überdosierungen [15]. Obwohl noch relativ wenig klinische Erfahrung vorliegt, scheint Mirtazapin daher als schlaffördernde Substanz bei Epilepsie-Patienten mit depressiver Verstimmung geeignet. Ein weiterer Vorteil von Mirtazapin ist sein günstiges Nebenwirkungsprofil. Insbesondere gastrointestinale und sexuelle Störungen treten deutlich weniger auf als bei Serotonin-Reuptake-Hemmern. Mirtazapin sollte allerdings nicht mit Carbamazepin kombiniert werden, da in seltenen Fällen unter Mirtazapin schwere Neutropenien beobachtet wurden [16]. Ausserdem besteht auch eine pharmakokinetische Interaktion mit Carbamazepin, das aufgrund seiner Enzym-induzierenden Wirkung, den Mirtazapin-Spiegel senken kann [17].

Trazodon ist ein weiteres atypisches Antidepressivum, das aufgrund seiner stark sedierenden Eigenschaften bei sehr geringem epileptogenem Potenzial in der Behandlung von Insomnien bei Epilepsie geeignet scheint. Selbst bei Überdosierung produziert diese Substanz keine Anfälle [18]. Ein weiterer Vorteil von Trazodon ist, dass praktisch keine Interaktionen mit Antiepileptika bestehen.

Es ist aber grundsätzlich daran zu erinnern, dass bei einem gewissen Prozentsatz von Patienten aufgrund der verminderten Aktivität von Cytochrom P450-Isoenzymen auch bei normalen Dosierungen von trizyklischen Antidepressiva toxische Serumspiegel auftreten können. So konnte gezeigt werden, dass ein Monitoring der Plasmaspiegel das Risiko für Anfälle signifikant vermindern kann [19], obwohl dies im klinischen Alltag wenig praktikabel ist.

## Neuroleptika als Schlafmittel

Auch gewisse Neuroleptika können aufgrund ihrer sedierenden Eigenschaften als Schlafmittel bei Epilepsie verwendet werden. Bereits früh nach deren Einführung wurde bekannt, dass Neuroleptika mit einem erhöhten Anfallsrisiko einhergehen. Dies wurde besonders für sedierende Neuroleptika aus der Phenothiazin-Gruppe gezeigt [20]. In dieser Beobachtungsstudie war

die Anfallsinzidenz 1,2% bei 859 Phenothiazin-behandelten Patienten gegenüber keinen Anfällen bei 669 nicht-Phenothiazin-behandelten Patienten. Dabei scheint das Vorliegen einer strukturellen Hirnschädigung (Demenz oder posttraumatisch), Anfälle zu begünstigen. Darauf weist die erhöhte Anfalls-Inzidenz von 2% gegenüber 0,9% ohne offensichtliche Hirnschädigung [20]. Die epileptogene Wirkung war zudem dosisabhängig und bei Chlorpromazin am grössten. Dies bestätigte eine andere retrospektive Studie, die 2 Patientengruppen unter Chlorpromazin verglich, eine Gruppe mit und eine ohne Anfälle, wobei Patienten mit Anfällen durchschnittlich eine doppelte Dosierung einnahmen [21]. Anfälle wurden zudem durch rasche Aufdosierungen oder Dosisänderungen begünstigt.

Ein anderes Phenothiazin-Präparat mit relativ stark sedierenden Eigenschaften wie Thioridazin zeigte in einer älteren unkontrollierten Studie bei 41 von 100 institutionalisierten Patienten mit Epilepsie eine Reduktion der Anfallsfrequenz. Dies wurde mit einem günstigen Einfluss auf die Verhaltenssymptome erklärt [22]. Thioridazin scheint deshalb bei Schlafstörungen und Epilepsie geeignet zu sein.

Unter den atypischen Neuroleptika zeichnen sich Clozapin und Quetiapin durch einen stark sedierenden Effekt aus. Dies gilt etwas weniger ausgeprägt auch für Risperidon. Clozapin führt zu einer deutlichen Senkung der Krampfschwelle und sollte deshalb bei Epilepsie-Patienten wenn möglich vermieden werden. Bei Patienten ohne Epilepsie wurde nach Markteinführung eine durchschnittliche Anfalls-Rate von 1,3% über 6 Monate unter Clozapin beschrieben [23], welche dosisunabhängig war. Allerdings wurde in einer kleineren Studie bei Nicht-Epilepsie-Patienten eine Anfallshäufigkeit von 20% beobachtet, die erstmals auf Clozapin eingestellt wurden [24]. Bei Patienten mit Epilepsie ist die Wahrscheinlichkeit zudem grösser, dass Anfälle schon zu Beginn bei noch niedrigen Dosen von Clozapin auftreten [25]. Entsprechend können bereits geringe Dosen zu erheblichen EEG-Veränderungen mit Dysrhythmien und paroxysmalen Entladungen führen [26]. Der zugrunde liegende Mechanismus ist unklar. Es wurde diskutiert, ob möglicherweise die relativ selektive Wirkung von Clozapin im mesolimbischen System für Anfälle prädisponiert [23].

Die epileptogene Wirkung von Quetiapin ist gegenüber Clozapin deutlich niedriger. Trotzdem ist auch bei Quetiapin eine gewisse Vorsicht geboten, da einzelne Studien andeuten, dass die Krampfschwelle gesenkt werden kann [27]. Auch eine Placebo-kontrollierte Studie weist mit einer Anfalls-Inzidenz von 1% in der aktiven Behandlungsgruppe gegenüber 0,5% in der Placebogruppe auf ein gewisses Anfallsrisiko hin [28]. Interessanterweise werden unter Quetiapin keine EEG-Veränderungen beobachtet [29]. Wenn eine gute Sedierung erwünscht ist, stellt Quetiapin eine vertretbare Alternative zu Phenothiazinen dar.

Obwohl die Datenlage sehr limitiert ist, kann das

Anfallsrisiko von Risperidon als gering eingestuft werden. Es gibt nur wenige Einzelfallberichte, wo Risperidongabe zu Anfällen führte, wobei dann gleichzeitig eine Hyponatriämie bestand [30]. Auch bei Überdosierung wurde in einer retrospektiven Studie von 15 Fällen keine Anfälle beobachtet [31]. Risperidon ist zwar etwas weniger sedierend, stellt aber, wenn eine gleichzeitig stark antipsychotische Wirkung erwünscht ist, ein zu bevorzugendes Medikament bei Epilepsie dar.

**Tabelle 2:**

Anfallsrisiko von sedierenden Antidepressiva und Neuroleptika

Erhöhtes Risiko	Niedriges Risiko
<b>Sedierende Antidepressiva</b>	
<i>Trizyklika</i>	<i>Trizyklika</i>
- Clomipramin	- Amitriptylin - Doxepin
<i>Tetrazyklika</i>	<i>Atypische Antidepressiva</i>
- Maprotilin	- Mirtazapin - Trazodon
<b>Sedierende Neuroleptika</b>	
<i>Phenothiazine</i>	<i>Phenothiazine</i>
- Chlorpromazin	- Thioridazin
<i>Atypische Neuroleptika</i>	<i>Atypische Neuroleptika</i>
- Clozapin	- Quetiapin - Risperidon

### Interaktionen von Schlafmitteln und Antiepileptika

Beim Einsatz von psychoaktiven Medikamenten als Schlafmittel muss immer an die Möglichkeit pharmakokinetischer Interaktionen mit den Antiepileptika gedacht werden. Diese werden durch eine Reihe von hepatischen Cytochrom P450-Isoenzymen vermittelt. Während die meisten trizyklischen Antidepressiva, Neuroleptika oder Hypnotika selbst keine Enzym-induktorischen beziehungsweise -hemmenden Eigenschaften haben, sind sie selbst Substrat des Cytochrom P450-Systemes und stehen deshalb unter dem Einfluss zahlreicher Antiepileptika (siehe **Tabelle 3**). So kann sich die sedierende Wirkung eines Trizyklikums bei Umstellung eines Enzym-induktorischen Antiepileptikums wie Carbamazepin auf Lamotrigin oder der Zugabe einer Enzym-hemmenden Substanz wie Valproat verstärken [32].

### Berücksichtigung des Alters

In der Behandlung von Schlafstörungen bei älteren Epilepsie-Patienten sollte berücksichtigt werden, dass das Anfallsrisiko aus verschiedenen Gründen zusätzlich erhöht ist. Oft bestehen ko-morbid vaskuläre und neurodegenerative Erkrankungen. Zudem werden bei diesen Patienten bedeutend mehr ZNS-aktive Substanzen verschrieben [33]. Interaktionen sind daher wahrscheinlicher und können das epileptogene Potenzial von sedierenden Substanzen verstärken. Die Gefahr von höheren Plasmaspiegeln besteht auch aufgrund von pharmakokinetischen Änderungen, die mit dem Alter einhergehen. Langsamere Elimination und grösseres Verteilungsvolumen führen zu generell längeren Halbwertszeiten. Aus diesen Gründen sollten sedierende Trizyklika mit ihren anti-cholinergen Eigenschaften bei älteren Epilepsie-Patienten nur sehr restriktiv eingesetzt werden [34]. Als sedierendes Antidepressivum bietet sich in erster Linie Mirtazapin mit geringem pro-convulsivem Potential an. Mirtazapin erwies sich zudem als besonders gut verträglich bei geriatrischen Patienten [35] und reduziert den Hypnotika-Verbrauch in diesem Patientenkollektiv [36]. Bei den Neuroleptika sollten ebenfalls atypische Präparate wie Risperidon oder Quetiapin bevorzugt werden. Thioridazin hat zwar ein niedriges Anfalls-Potential, ist aber aufgrund der relativ starken anti-cholinergen Eigenschaften bei älteren Patienten nicht geeignet.

### Mechanismus für pro-convulsive Wirkung von Psychopharmaka?

Die pro-convulsive Wirkung von Neuroleptika und Antidepressiva wurde ursprünglich mit anti-dopaminergen und anti-histaminergen/anti-muskarinischen Effekten erklärt. Aufgrund der grossen Unterschiede der epileptogenen Potenziale von zum Beispiel atypischen Neuroleptika wie Clozapin und Risperidon, die ein überlappendes Wirkungsprofil an Rezeptoren zeigen, dürfte aber der Mechanismus komplexer und kaum auf einen einzelnen Neurotransmitter-Mechanismus zurückzuführen sein. Zudem wird einer verstärkten monoaminergen Übertragung, einer Eigenschaft vieler Antidepressiva, experimentell sogar eine antikonvulsive Wirkung zugeschrieben [37]. Das GABAerge System spielt zwar eine wichtige Rolle in der Epileptogenese [38], wird aber von Antidepressiva und Neuroleptika kaum beeinflusst. Über den Neurotransmitter-Mechanismus der pro-convulsiven Wirkung von Psychopharmaka kann derzeit nur spekuliert werden.

**Tabelle 3:**

Inhibitoren, Induktoren und Substrate von Cytochrom P450 Isoenzymen (nach [28])

	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Inhibitoren	Fluvoxamin Macrolide Quinolone	Fluoxetin Imidazole	Fluvoxamin	Paroxetin	Fluvoxamin Grapefruit Cimetidin
Induktoren	Kaffee Rauchen Johanniskraut			Carbamazepin	Phenobarbital Carbamazepin Phenytoin Johanniskraut
Substrate	Trizyklika Chlorpromazin Clozapin Risperidon	Phenytoin	Trizyklika Barbiturat	Trizyklika Risperidon Fluoxetin	Trizyklika Clozapin Quetiapin Carbamazepin Alprazolam

### Schlussfolgerungen

Der Einsatz von Schlafmitteln bei Epilepsie richtet sich nach den Ursachen der Schlafstörungen. Die epileptogene Wirkung von sedierenden Psychopharmaka stützt sich im wesentlichen auf Erfahrungen ihres Einsatzes bei nicht-epileptischen Patienten, woraus ein Anfallsrisiko für Epilepsie-Patienten abgeleitet wird. Es gibt zahlreiche Beobachtungs-Studien und Einzelfallberichte, aber nur wenig kontrollierte Studien. Aufgrund der niedrigen Inzidenz-Raten wären grosse Patientenzahlen nötig, um signifikante Unterschiede verschiedener Substanz-Klassen in kontrollierten Vergleichsstudien zu erfassen [10]. Dasselbe gilt für die Gegenüberstellung der Spontanrate von epileptischen Anfällen in der Bevölkerung und der Anfallsfrequenz bei Patienten unter psychoaktiven Substanzen. Es ist deshalb schwierig, Empfehlungen in der Auswahl von Schlafmitteln abzugeben, die sich auf klare Evidenz stützen. Insgesamt lässt aber die Datenlage den Schluss zu, dass Psychopharmaka-induzierte Anfälle häufiger sind als unprovokede Anfälle bei der Allgemeinbevölkerung und dass die anfallsprovozierende Wirkung dosisabhängig ist [39]. Folgende Faktoren sind für die Einschätzung des Risikos von Psychopharmaka-induzierten Anfällen von Bedeutung:

#### Medikamentenbezogen:

- Sedierende Psychopharmaka mit erhöhtem pro-convulsivem Potenzial (**Tabelle 2**)
- Kombination von sedierenden Psychopharmaka (unnötige Polypharmazie)
- Rasche Aufdosierung oder rasches Absetzen (vor allem Hypnotika)
- Interaktionen mit Antiepileptika (**Tabelle 3**)

#### Patientenbezogen:

- Höheres Alter des Patienten
- Patienten mit neurologischen Ausfällen
- Patienten mit reduzierter Medikamenten-Metabolisierung, aufgrund eines genetischen Polymorphismus

Grundsätzlich können medikamentös induzierte Anfälle bei Patienten mit Epilepsie minimiert werden, wenn diese Risiko-Faktoren berücksichtigt beziehungsweise vermieden werden.

## Referenzen

1. Bazil CW, Castro LH, Walczak TS. Reduction of rapid eye movement sleep by diurnal and nocturnal seizures in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 2000; 57: 363-368
2. Touchon J, Baldy-Moulinier M, Billiard M et al. Sleep organization and epilepsy. *Epilepsy Res Suppl* 1991; 2:73-81
3. Perrine K, Congett S. Neurobehavioral problems in epilepsy. *Neurol Clin* 1994; 12: 129-152
4. Lambert MV, Robertson MM. Depression in epilepsy: etiology, phenomenology, and treatment. *Epilepsia* 1999; 40: 21-47
5. Malow BA, Levy K, Maturen K, Bowes R. Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. *Neurology* 2000; 55: 1002-1007
6. Warner MD, Peabody CA, Boutros NN, Whiteford HA. Alprazolam and withdrawal seizures. *J Nerv Ment Dis* 1990; 178: 208-209
7. Aranko K, Henriksson M, Hublin C, Seppalainen AM. Misuse of zopiclone and convulsions during withdrawal. *Pharmacopsychiatry* 1991; 24:138-140
8. Cavallaro R, Regazzetti MG, Covelli G, Smeraldi E. Tolerance and withdrawal with zolpidem. *Lancet* 1993; 342: 374-375
9. Robertson MM, Trimble MR. The treatment of depression in patients with epilepsy. A double-blind trial. *J Affect Disord* 1985; 9: 127-136
10. Rosenstein DL, Nelson JC, Jacobs SC. Seizures associated with antidepressants: a review. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 289-299
11. DeToledo JC, Haddad H, Ramsay RE. Status epilepticus associated with the combination of valproic acid and clomipramine. *Ther Drug Monit* 1997; 19: 71-73
12. Dessain EC, Schatzberg AF, Woods BT, Cole JO. Maprotiline treatment in depression. A perspective on seizures. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 86-90
13. Jabbari B, Bryan GE, Marsh EE, Gunderson CH. Incidence of seizures with tricyclic and tetracyclic antidepressants. *Arch Neurol* 1985; 42: 480-481
14. Ojemann LM, Friel PN, Trejo WJ, Dudley DL. Effect of doxepin on seizure frequency in depressed epileptic patients. *Neurology* 1983; 33:646-648
15. Stimmel GL, Dopheide JA, Stahl SM. Mirtazapine: an antidepressant with noradrenergic and specific serotonergic effects. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 10-21
16. Anttila SA, Leinonen EV. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Rev* 2001; 7: 249-264
17. Sitsen J, Maris F, Timmer C. Drug-drug interaction studies with mirtazapine and carbamazepine in healthy male subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2001; 26: 109-121
18. Ali CJ, Henry JA. Trazodone overdose: experience over 5 years. *Neuropsychobiology* 1986; 15: 44-45
19. Preskorn SH, Fast GA. Tricyclic antidepressant-induced seizures and plasma drug concentration. *J Clin Psychiatry* 1992; 53: 160-162
20. Logothetis J. Spontaneous epileptic seizures and electroencephalographic changes in the course of phenothiazine therapy. *Neurology* 1967; 17: 869-877
21. Toone BK, Fenton GW. Epileptic seizures induced by psychotropic drugs. *Psychol Med* 1977; 7: 265-270
22. Pauig PM, Deluca MA, Osterheld RG. Thioridazine hydrochloride in the treatment of behavior disorders in epileptics. *Am J Psychiatry* 1961; 117: 832-833
23. Devinsky O, Pacia SV. Seizures during clozapine therapy. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 153-156
24. Welch J, Manschreck T, Redmond D. Clozapine-induced seizures and EEG changes. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 6: 250-256
25. Pacia SV, Devinsky O. Clozapine-related seizures: experience with 5,629 patients. *Neurology* 1994; 44: 2247-2249
26. Neufeld MY, Rabey JM, Orlov E, Korczyn AD. Electroencephalographic findings with low-dose clozapine treatment in psychotic Parkinsonian patients. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19:81-86
27. Dogu O, Sevim S, Kaleagasi HS. Seizures associated with quetiapine treatment. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1224-1227
28. Alldredge BK. Seizure risk associated with psychotropic drugs: clinical and pharmacokinetic considerations. *Neurology* 1999; 53: 68-75
29. Centorrino F, Price BH, Tuttle M et al. EEG abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 109-115
30. Whitten JR, Ruehter VL. Risperidone and hyponatremia: a case report. *Ann Clin Psychiatry* 1997; 9: 181-183
31. Aciri AA, Henretig FM. Effects of risperidone in overdose. *Am J Emerg Med* 1998; 16: 498-501
32. Monaco F, Cicolin A. Interactions between anticonvulsant and psychoactive drugs. *Epilepsia* 1999; 40: 71-76
33. Giron MS, Wang HX, Bernsten C et al. The appropriateness of drug use in an older nondemented and demented population. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 277-283
34. Zaccara G, Cornaggia CM. The use of antidepressant and antipsychotic drugs in elderly epilepsy patients. *Epilepsia* 2002; 43: 32-36
35. Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, Murphy GM, Jr. The mirtazapine vs. paroxetine study group. Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10: 541-550
36. Gardner ME, Malone DC, Sey M, Babington MA. Mirtazapine is associated with less anxiolytic use among elderly depressed patients in long-term care facilities. *J Am Med Dir Assoc* 2004; 5: 101-106
37. Wada Y, Hasegawa H, Nakamura M, Yamaguchi N. Serotonergic inhibition of limbic and thalamic seizures in cats. *Neuropsychobiology* 1992; 25: 87-90
38. Loup F, Wieser HG, Yonekawa Y et al. Selective alterations in GABA<sub>A</sub> receptor subtypes in human temporal lobe epilepsy. *J Neurosci* 2000; 20: 5401-5419
39. Pisani F, Oteri G, Costa C et al. Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. *Drug Saf* 2002; 25: 91-110

### Korrespondenzadresse:

**Dr. med. Stephan Bohlhalter**

**Klinik Bethesda**

**Klinik für Epilepsie und Neurorehabilitation**

**CH 3233 Tschugg**

**Tel. 0041 32 338 0111**

**Fax 0041 32 338 0101**

**bohlhalter.s@klinik-bethesda.ch**