

Reinhard E. Ganz und Matthias Schmutz
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Zürich

Dank:

Wir danken Ian Mothersill, MSc., Leiter EEG und Long-Term-Monitoring, Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, für die Bereitstellung der EEGs.

Zusammenfassung

Epilepsiepatienten haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein deutlich erhöhtes Risiko für eine komorbide psychiatrische, vor allem depressive Störung [1], die häufig einen stärkeren Einfluss auf die subjektive Lebensqualität hat als die Anfälle selbst [2]. Bei der psychopharmakologischen Behandlung dieser Störungen stellt sich die Frage nach möglichen prokonvulsiven Effekten. In der klinischen Praxis werden solche Effekte überschätzt, wodurch oft eine angemessene medikamentöse Behandlung, zum Beispiel von depressiven Epilepsiepatienten verhindert wird. Bekanntermassen stellen epileptische Anfälle eine seltene Komplikation medikamentöser Interventionen dar. Der Anteil der Psychopharmaka an diesen medikamentös bedingten „Gelegenheitsanfällen“ beträgt rund ein Drittel [3]. Im Folgenden sollen psychopharmakologische Behandlungsaspekte der wichtigsten komorbiden psychiatrischen Störungen bei Epilepsie (Depressionen und Psychosen) unter besonderer Berücksichtigung des befürchteten prokonvulsiven Risikos dargestellt werden.

Epileptologie 2008; 25: 131 – 135

Schlüsselwörter: Epilepsie, Antidepressiva, Neuroleptika

The Risk of Provoking Epileptic Seizures with Antidepressant and Neuroleptic Drugs

Patients with epilepsy are more likely to suffer from psychiatric disorders than the general population [1]. Of these comorbid disorders depression is the most frequent and exerts in the majority of cases a more negative impact on self-perceived quality of life than the seizures themselves [2]. Many neurologists, general practitioners and even psychiatrists are wary of psychopharmacological interventions due to the potential proconvulsive risks of such treatments. This inherent fear is not without reason as it is well known that pharmacological treatment can rarely provoke epileptic seizures. In approximately one third of the reported cases seizures were provoked by either antidepressant or neuro-

leptic drugs [3]. The following paper outlines treatment options for the most important psychiatric disorders in patients with epilepsy (depression and psychosis) in special consideration of the often assumed but overestimated proconvulsive risks.

Key words: epilepsy, antidepressants, neuroleptics

Risque de crises épileptiques engendrées par des antidépresseurs et des neuroleptiques

Les patients épileptiques ont un risque nettement plus élevé que la population générale de comorbidité psychiatrique, en particulier de trouble dépressif [1], ces troubles ont souvent des répercussions plus importantes sur la qualité de vie subjective que les crises épileptiques elles-mêmes [2]. En ce qui concerne le traitement psychopharmacologique de ces troubles, la question des éventuelles propriétés proconvulsivantes se pose. Dans la pratique clinique, l'importance de ces propriétés est surestimée, ce qui empêche souvent un traitement médicamenteux adéquat, par exemple de patients épileptiques dépressifs. Il est admis que des crises épileptiques peuvent, dans de rares cas, être une complication d'une intervention médicamenteuse. La proportion des médicaments psychotropes parmi ces „crises occasionnelles“ engendrées par des médicaments ne représente qu'environ un tiers [3]. Dans ce qui suit, les aspects psychopharmacologiques des traitements des principales comorbidités psychiatriques dans l'épilepsie (dépressions et psychoses) seront présentés en portant une attention particulière au risque proconvulsivant redouté dans ces traitements.

Mots clés: épilepsie, antidépresseurs, neuroleptiques

Antidepressiva

Die interiktale depressive Störung, die häufigste Form der epilepsieassoziierten affektiven Störungen, unterscheidet sich typischerweise von depressiven Störungen bei nicht-epileptischen Patienten und wird deshalb im klinischen Alltag oft übersehen. Sie tritt in Form einer vielgestaltigen affektiv-somatoformen Symptomatik auf, vorherrschend sind Freudlosigkeit, Hoffnungslosigkeit, Abgeschlagenheit, Furcht oder Angst, Reizbarkeit bis hin zu explosiver Gereiztheit, niedrige Frustrationstoleranz, Stimmungs labilität (zuweilen auch euphorischen Episoden) sowie somatoforme

Störungen wie diffuse Schmerzen und Schlaflosigkeit; der Verlauf ist chronisch, zeitweilig unterbrochen durch rezidivierende symptomfreie Episoden von Stunden oder Tagen [4]. Aufgrund der Ähnlichkeit mit der Dysthymia prägte Kanner hierfür den Begriff der „dysthymic-like disorder of epilepsy (DLDE)“ [1]; Blumer spricht in diesem Zusammenhang von „interictal dysphoric disorder (IDD)“ [5]. Am häufigsten betroffen sind Patienten mit therapieschwieriger mesialer Temporal-lappenepilepsie, in dieser Gruppe werden Prävalenzraten von bis zu 80 % gefunden [1]. Diese Patienten erleben die Depression – und Nebenwirkungen der Antiepileptika – als denjenigen Faktor, der die Lebensqualität am meisten beeinträchtigt, mehr als die Frequenz und der Schweregrad der Anfälle [6].

Handelt es sich bei einer depressiven Symptomatik nicht um ein periiktales (und damit in aller Regel selbstlimitierendes) Phänomen und sind die Möglichkeiten der Optimierung des antikonvulsiven Regimes (Umstellung von potenziell depressiogenen Antikonvulsiva wie zum Beispiel Barbiturate auf Antikonvulsiva mit positiv psychotropen Effekten wie zum Beispiel Lamotrigin) ausgeschöpft, dann ist eine antidepressive Therapie indiziert.

In der klinischen Praxis bewähren sich vor allem die so genannten selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), beispielsweise Sertralin (morgens 50 (-100) mg, nach kurzer Eindosierungsphase mit 25 mg) oder Citalopram (morgens 10 - 20 mg), ferner das dual serotonerg und noradrenerg wirksame Venlafaxin (morgens 75 - 150 mg in retardierter Form, nach kurzer Eindosierungsphase mit 37,5 mg) oder das Mirtazapin (abends 15 - 30 mg; in niedriger Dosierung von 15 mg sedierend und schlafanstoßend wirksam). Überwiegt eine ängstlich-agitierte Symptomatik, empfiehlt sich ein weniger antriebssteigerndes (zum Beispiel Sertralin oder Paroxetin) oder gar sedierendes Thymoleptikum (zum Beispiel niedrig-dosiert Mirtazapin). Bei starker Antriebshemmung können eher antriebssteigernde Substanzen wie zum Beispiel Citalopram oder Escitalopram eingesetzt werden. Bei den klassischen tri- oder tetrazyklischen Antidepressiva sollte besonders vorsichtig eindosiert werden und als Zieldosis etwa die halbe der in der Depressionsbehandlung ansonsten üblichen Maximaldosis angestrebt werden [zum Beispiel 7, 8].

Zwischen Antidepressiva und Antikonvulsiva sind pharmakokinetische Interaktionen bekannt, welche die Serumkonzentrationen beider Substanzklassen teils erheblich beeinflussen können und daher sowohl neurologischer- als auch psychiatrischerseits beachtet werden sollten. Eine Übersicht hierzu findet sich beispielsweise bei Krämer [9]. Gegebenenfalls können bei fehlender oder unklarer Response die in der psychiatrischen Psychopharmakotherapie ansonsten eher unüblichen Serumkonzentrationsbestimmungen hilfreich sein.

Viele Psychiater und Hausärzte, aber auch Neurologen sind sehr zurückhaltend bei der Verschreibung von

Antidepressiva bei depressiven Epilepsiepatienten, dies vor allem aus Sorge um mögliche anfallsprovozierende Effekte [7]. Ein Blick auf die empirische Befundlage zeigt allerdings, dass diese Sorge weitgehend unbegründet ist und das prokonvulsive Risiko der Antidepressiva weit überschätzt wird:

Im Vergleich zur Spontaninzidenz von epileptischen Anfällen (ca. 0,08 %) sind „de-novo“-Anfälle unter Antidepressiva relativ häufig bei den „alten“ Tri- und Tetrazyklika, zum Beispiel dem Clomipramin (0,5 %), Maprotilin (0,4 %) und Imipramin (0,3 %) [10]. Doxepin scheint unter den Trizyklika die geringste und Amitriptylin in höheren (nicht nur zentral-analgetisch, sondern dann auch antidepressiv wirksamen) Dosen die höchste prokonvulsive Potenz zu haben [11]. Für die neueren Antidepressiva (SSRI, SNRI und andere) ist das prokonvulsive Risiko deutlich niedriger (zum Beispiel für Citalopram, Mirtazapin, Paroxetin, Reboxetin, Sertralin ca. 0,1 %, für Fluoxetin oder Fluvoxamin 0,2 %, für Venlafaxin 0,26 %) [10, 11]; MAO-Hemmer (zum Beispiel Moclobemid) scheinen in therapeutischen Dosen nicht prokonvulsiv zu sein [11].

Bupropion wurde kürzlich in der Schweiz unter dem Handelsnamen Wellbutrin® XR als bislang einziges dual noradrenerg und dopaminerg wirksames Antidepressivum zugelassen. Für Bupropion unter dem Handelsnamen Zyban® (als Raucherentwöhnungsmittel) ist ein vergleichsweise hohes (0,4 %) prokonvulsives Risiko beschrieben, welches mit der Serumkonzentration zu korrelieren scheint [11]. Möglicherweise besteht für Bupropion in Form von Wellbutrin® XR aufgrund der verzögerten Wirkstofffreisetzung ein geringeres prokonvulsives Risiko als für Zyban®, wobei hierzu noch keine hinreichenden Erfahrungen vorliegen.

Das prokonvulsive Risiko von Antidepressiva ist insgesamt nicht nur wirkstoff-, sondern auch dosisabhängig. Beim trizyklischen Amitriptylin beispielsweise entsteht erst bei Tagesdosen über 200 mg ein gewisses Anfallsrisiko (0,06 %). Und für das trizyklische Imipramin, welches wie oben erwähnt in höheren Dosierungen als vergleichsweise prokonvulsive Substanz gilt, fand sich in einer placebokontrollierten Doppelblindstudie unter niedrigen Tagesdosen (1-3 mg/kg) sogar ein antiepileptischer Effekt [12]. In kasuistischen und offenen klinischen Studien liess sich ein solcher antiepileptischer Effekt von niedrig dosierten Antidepressiva auch für andere Trizyklika (Clomipramin, Desipramin, Doxepin) und für SSRIs (Citalopram, Fluoxetin) nachweisen [vgl. 4].

Antidepressiva – so können wir zusammenfassen – sind bei depressiven Epilepsiepatienten gut einsetzbar. Effekte auf mögliche Veränderungen der Krampfschwelle sind substanz-, vor allem aber dosisabhängig. Dabei fanden sich in der Literatur nicht nur ungünstige prokonvulsive, sondern auch erwünschte antikonvulsive Effekte. Die prokonvulsiven Mechanismen der Antidepressiva scheinen am ehesten auf deren (in höheren Konzentrationsbereichen vor allem von Tri- und Tetrazyklika bedeutsamen) antihistaminergen, antimuskula-

rinerger oder lokalanästhetischer Eigenschaften zu beruhen, während der antikonvulsive Effekt der Antidepressiva mit einiger Sicherheit auf deren serotonerge und/oder noradrenerge Wirksamkeit zurückzuführen ist [7]. Bei Epilepsiepatienten sollte als Anfangs- und Maximaldosis ungefähr die halbe der sonst bei psychiatrischen Patienten ohne Epilepsie üblichen Dosis gewählt werden [5]. In diesen Dosisbereichen und langsamer Aufdosierungsgeschwindigkeit dürfen die Antidepressiva und insbesondere die neueren SSRI, SNRI und Mirtazapin als hinreichend sicher für den Einsatz bei Epilepsiepatienten gelten.

Neuroleptika

Die Lebenszeitprävalenz für die Entwicklung psychotischer Symptome beträgt bei Epilepsiepatienten ca. 7 % (in der Allgemeinbevölkerung liegt dieser Wert gemäss DSM-IV bei ca. 1%). Betroffen sind insbesondere Patienten mit langjähriger therapierefraktärer Temporallappenepilepsie und vorzugsweise bilateralen epileptogenen Foci [13, 1]. Wie bei den epilepsieassoziierten depressiven Störungen gibt es auch im Bereich der epilepsieassoziierten psychotischen Störungen hinsichtlich Erscheinungsbild und Verlaufsform charakteristische Unterschiede zu den nicht-epilepsieassoziierten Psychosen. Bei der interiktalen Psychose imponieren floride Wahnsymptome, wobei im Unterschied zu den Schizophrenien die Affektivität erhalten bleibt und formale Denkstörungen und Negativsymptome oft fehlen. Im Gegensatz zu den interiktalen Psychosen sind die so genannten postiktalen Psychosen anfallsgebunden und treten vorzugsweise nach schweren Anfallserien auf, dies charakteristischerweise nach einem luziden, symptomfreien Intervall von ein bis drei Tagen (was die korrekte diagnostische Identifizierung und Behandlung häufig erschwert).

Hinsichtlich Behandlung der postiktalen Psychosen ist – im Sinne einer basistherapeutischen Massnahme – der Versuch einer Optimierung der Anfallskontrolle angezeigt. In akuten Fällen ist allerdings eine neuroleptische Therapie unumgänglich. Dabei bewähren sich hochpotente Neuroleptika wie Haloperidol (im stationären Rahmen bis zu 2 - 3 x 5 mg; bei Auftreten oder anamnestisch bekannten extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen unter Schutz von Biperiden); gegebenenfalls kann zusätzlich zur Sedierung ein nieder- bis mittelpotentes Neuroleptikum (zum Beispiel Zuclopenthixol, Levomepromazin) oder ein Benzodiazepin (zum Beispiel Lorazepam) in eher niedriger Dosierung verordnet werden. Bei nicht allzu florider psychotischer Symptomatik kann beispielsweise Olanzapin (vorzugsweise abends (2,5 -) 5 - 10 mg) eingesetzt werden. Nach Abklingen der postiktalen Psychose kann die Neuroleptikose in aller Regel innerhalb von ein bis zwei Tagen abgesetzt werden. Ausnahmen bilden rezidivierend auftretende postiktale Psychosen, die ggf. eine niedrigdosier-

te Dauerneuroleptikose erforderlich machen. Lassen sich mit dem Patienten (gegebenenfalls zusammen mit dessen Angehörigen) subjektive Frühwarnzeichen für das Auftreten einer postiktalen Psychose identifizieren, kann die präventive Einleitung einer milden neuroleptischen Behandlung (zum Beispiel mit Olanzapin abendlich 2,5 (- 5) mg oder mit Risperidon 2 x (0,5 -) 1 mg) zur Prophylaxe einer postiktal-psychotischen Exazerbation vereinbart werden.

Hinsichtlich der Behandlung der (nicht anfallsgebundenen) interiktalen Psychosen ist vorgängig zu psychopharmakologischen Interventionen zu prüfen, ob sich das Auftreten oder die Exazerbation der Psychose mit Veränderungen der antikonvulsiven Medikation, insbesondere dem Einsatz potenziell negativ psychotroper beziehungsweise psychogener Antikonvulsiva (wie zum Beispiel Topiramate, Levetiracetam oder in Einzelfällen auch Lamotrigin) in Verbindung bringen lässt. In solchen Fällen wären dann psychotrop günstigere Antikonvulsiva in Erwägung zu ziehen.

Die klinische Erfahrung zeigt, dass die psychotische Symptomatik in vielen Fällen als Erweiterung einer zugrunde liegenden interiktalen depressiven Störung zu werten ist, entsprechend bewährt sich in der psychopharmakologischen Behandlung in einem ersten Schritt eine Intensivierung der thymoleptischen Therapie (zum Beispiel durch die Kombination eines SSRI morgens mit einem eher schlafanstossenden/sedierenden Trizyklikum abends), erst im zweiten Schritt kann vorübergehend eine (häufig nur niedrig dosierte) Neuroleptikose (zum Beispiel mit Olanzapin oder Risperidon) notwendig werden [5]. Eine alleinige neuroleptische Therapie ist in der Regel weniger aussichtsreich.

Im Gegensatz zu den Antidepressiva sind pharmakokinetische Interaktionen zwischen Neuroleptika und Antiepileptika klinisch eher unproblematisch, da Neuroleptika nach heutigem Wissensstand keinen relevanten Einfluss auf die Serumkonzentrationen von Antikonvulsiva nehmen (Ausnahme: Risperidon erhöht die Serumkonzentration von Phenytoin) [9]. Umgekehrt können Antikonvulsiva die Serumkonzentrationen von Neuroleptika erniedrigen, was gegebenenfalls durch entsprechende Dosisanpassungen ausgeglichen werden kann.

Wie bei den Antidepressiva wird auch bei Neuroleptika deren prokonvulsives Risiko von vielen Neurologen und Psychiatern weit überschätzt [13]. Es ist davon auszugehen, dass das Risiko Neuroleptika-induzierter epileptischer Anfälle im Durchschnitt bei ca. 1 % liegt, wobei dosis- und wirkstoffklassenabhängig zum Teil grosse Unterschiede bestehen [14].

Eine erste Gruppe von Neuroleptika zeichnet sich durch ein vergleichsweise geringes prokonvulsives Risiko mit maximal 0,3 % aus; dazu gehören die Butyrophenone (zum Beispiel Haloperidol, Pipamperon), Flupentixol, Fluphenazin, Sulpirid, Zuclopenthixol sowie die meisten Atypika (Amisulprid, Aripiprazol, Quetiapin, Risperidon) [11]; keine prokonvulsiven beziehungsweise fraglich gar antikonvulsive Effekte hat das in der

Schweiz leider nicht verfügbare Butyrophenon Melperon [14].

Eine zweite Gruppe mit dem Atypikum Olanzapin und den meisten Phenothiazinen (zum Beispiel Levomepromazin) zeichnet sich durch ein mittleres prokonvulsives Risiko aus. Bei Olanzapin beispielsweise besteht eine Inzidenz von de-novo-Anfällen von 0,88 % [11]. Für eine im Vergleich zu den anderen Atypika er-

setzt, empfiehlt sich eine niedrige Anfangsdosis und eine langsame Aufdosierungsgeschwindigkeit.

Bei Clozapin (und Chlorpromazin, was heutzutage kaum noch verschrieben wird) besteht ein besonders hohes prokonvulsives Risiko, wobei das Anfallsrisiko hier stark dosisabhängig ist. Unter einer Erhaltungsdosis von weniger als 300 mg/Tag liegt das Anfallsrisiko unter Clozapin bei 1 %, unter 300 - 600 mg/Tag bei 2,7

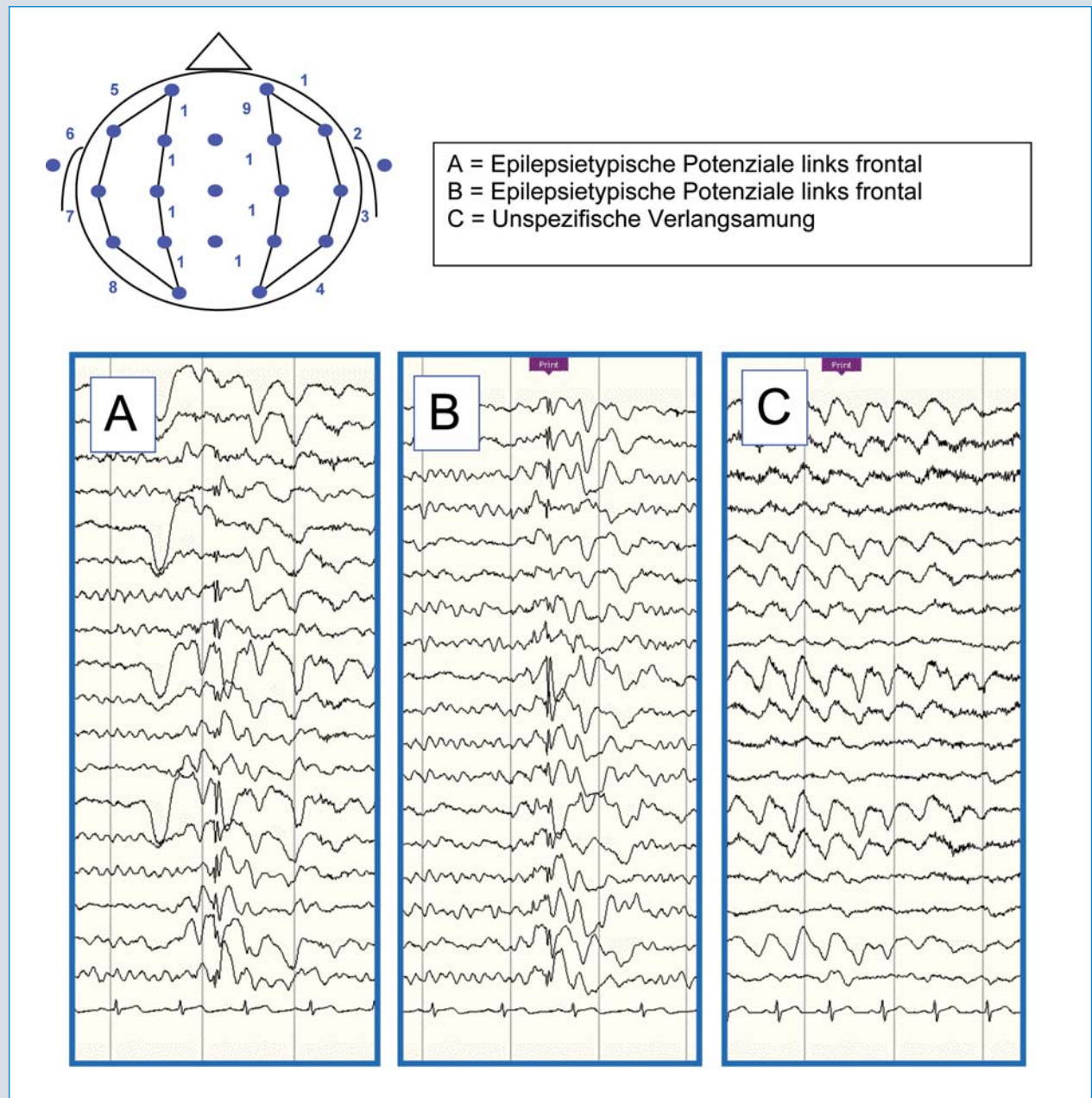


Abbildung 1: EEG-Varianten unter Clozapin. Therapeutische Konsequenzen: siehe Text.

höhte prokonvulsive Tendenz von Olanzapin spricht auch der Befund einer unter Olanzapin (15,6 %) im Vergleich zu Amisulprid (4 %) und Haloperidol (0 %) erhöhten Rate epilepsietypischer EEG-Veränderungen [15]. Werden bei Epilepsiepatienten diese Substanzen einge-

setzt und unter einer Dosis von über 600 mg/Tag bei 4,4 % [11, 14]. In der Eindosierungsphase ist das Anfallsrisiko ebenfalls deutlich erhöht, so dass nicht zuletzt auch zur Verringerung des prokonvulsiven Risikos ein langsames Aufdosieren anzuraten ist. Aufgrund dieser prokonvul-

siven Eigenschaften ist vom Einsatz von Clozapin bei Patienten mit bekannter Epilepsie eher abzuraten.

Unspezifische EEG-Veränderungen in Form einer allgemeinen Verlangsamung oder paroxysmaler Theta- oder Deltaaktivität (**Abbildung 1, C**) treten bei rund 75 % aller Patienten unter Clozapin auf [11] und bedürfen keiner Dosiskorrektur. Bei Auftreten von epilepsietypischen EEG-Potenzialen (**Abbildung 1, A und B**) und insbesondere von epileptischen Anfällen (typischerweise myoklonische oder generalisierte tonisch-klonische Anfälle) sollte Clozapin schrittweise reduziert werden (und allenfalls nochmals vorsichtiger aufdosiert werden). Manche Zentren raten in solchen Problemfällen zu einem Anfallsschutz mit Valproat, insbesondere dann, wenn bei dem Patienten aus psychiatrischen Gründen Clozapin in höherer Dosierung unverzichtbar erscheint.

Korrespondenzadresse:
PD Dr. med. Reinhard E. Ganz
Bereichsleiter Psychiatrie/Psychotherapie
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum
Bleulerstr. 60
CH-8008 Zürich
Tel. 0041 44 387 6111
Fax 0041 44 387 6397
reinhard.ganz@swissepi.ch

Referenzen

1. Kanner AM, Palac S. Neuropsychiatric complications of epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Reports* 2002; 2: 365-372
2. Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL et al. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology* 2004; 62: 258-261
3. Messing RO, Closson RG, Simon RP. Drug-induced seizures: a 10-year experience. *Neurology* 1984; 34: 1582-1586
4. Ganz RE, Schmutz M, Krämer G. Epilepsie und Depression: Neue Perspektiven zur Pathophysiologie und Behandlung einer herausfordernden Komorbidität. *Akt Neurol* 2003; 30: 317-319
5. Blumer D. Antidepressant and double antidepressant treatment for the affective disorder of epilepsy. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 3-11
6. Gilliam F. Optimizing health outcomes in active epilepsy. *Neurology* 2002, 58(Suppl 5): S9-S19
7. Dailey JW, Naritoku DK. Antidepressants and seizures: clinical anecdotes overshadow neuroscience. *Biochem Pharmacol* 1996; 52: 1323-1329
8. Kanner AM, Kozak AM, Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: is it safe? *Epilepsy Behav* 2000; 1: 100-105
9. Krämer G. Interaktionen. In: Fröscher W, Vassella F, Hufnagel A (Hrsg): *Die Epilepsien, Grundlagen – Klinik – Behandlung* (2. Aufl.). Stuttgart: Schattauer, 2004: 602-615
10. Edwards JG. Antidepressants and seizures: Epidemiological and clinical aspects. In: Trimble MR (ed): *The Psychopharmacology of Epilepsy*. Chichester: Wiley and sons, 1985: 119-139
11. Bazire S. *Psychotropic Drug Directory*. Salisbury: Fivepin, 2005: 218-221
12. Fromm GH, Wessel HB, Glass JD et al. Imipramine in absence and myoclonic-astatic seizures. *Neurology* 1978; 28: 953-957
13. Devinsky O. Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: implications for diagnosis and treatment. *Epilepsy Behav* 2003, 4: S2-S10
14. Meyer A: Anfallssteigernde Wirkung von Medikamenten. *Nervenheilkunde* 2004; 23: 210-213
15. Pogarell O, Juckel G, Mulert C et al. EEG abnormalities under treatment with atypical antipsychotics: effects of olanzapine and amisulpride as compared to haloperidol. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 304-305