

Günter Krämer<sup>1</sup>, Aribert Bauerfeind<sup>1</sup>, Claudio L. Bassetti<sup>2</sup>

1 Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Zürich

2 Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsspital, Zürich

### Zusammenfassung

Die Fahrtauglichkeit kann durch Antiepileptika in dreierlei Hinsicht negativ beeinflusst werden. Erstens kann eine Wirkungslosigkeit der antiepileptischen Therapie mit persistierenden Anfällen infolge inadäquat ausgewählter oder unterdosierter Antiepileptika vorliegen. Zweitens können Antiepileptika komorbide und ihrerseits die Fahrtauglichkeit herabsetzende Störungen und Erkrankungen induzieren oder ungünstig beeinflussen. Die dritte und am ausführlichsten dargestellte Möglichkeit besteht in einer Einschränkung der Fahrtauglichkeit durch Nebenwirkungen von Antiepileptika mit Reduktion sensorischer (zum Beispiel Gesichtsfeldausfälle), motorischer (zum Beispiel Ataxie), kognitiver (zum Beispiel starke Verlangsamung oder sogar Demenz) Funktionen oder der Vigilanz (ausgeprägte Tagesschläfrigkeit).

**Epileptologie 2008; 25: 98 – 100**

**Schlüsselwörter:** Antiepileptika, Fahrtauglichkeit, Nebenwirkungen, Komorbidität, Tagesschläfrigkeit

### Antiepileptic Drugs and Fitness to Drive

The capability to drive may be reduced by antiepileptic drugs in any of three ways: Firstly, ineffectiveness of the drug therapy with persisting seizures due to a faulty choice of drug regimen or insufficient dosages may be present. Secondly, antiepileptic drugs may induce or negatively affect comorbid conditions which in turn may impair the fitness to drive. The third mechanism by which antiepileptic drugs may hamper driving proficiency, and upon which will be expanded at length, is by a reduction of sensory (e.g. field of vision impairments), motor (e.g. ataxia), or cognitive (e.g. marked cognitive decline or dementia) functions or by an impairment of vigilance (excessive daytime somnolence).

**Key words:** antiepileptic drugs, fitness to drive, adverse drug reactions, comorbidity, daytime somnolence

### Antiépileptiques et aptitude à conduire

L'aptitude à conduire peut être influencée négativement par les antiépileptiques de trois manières. Si la thérapie aux antiépileptiques manque d'efficacité parce que les produits choisis sont inadéquats ou insuffisam-

ment dosés, les crises peuvent persister. Les antiépileptiques peuvent aussi induire ou aggraver des troubles ou affections comorbides eux-mêmes susceptibles de diminuer l'aptitude à conduire. La troisième possibilité est la plus abondamment discutée dans l'article : les antiépileptiques peuvent avoir pour effet secondaire une diminution des fonctions sensorielles (par exemple défaillances du champ visuel), motrices (par exemple ataxie), cognitives (par exemple ralentissement sensible, voire même démence), ou de la vigilance (sommolence diurne très marquée).

**Mots clés:** antiépileptiques, aptitude à conduire, effets indésirables, comorbidité, somnolence diurne

### Einleitung

Neben Krankheiten können auch Medikamente beziehungsweise deren Nebenwirkungen zu einer Störung der Fahrtauglichkeit führen. Dies gilt nicht nur für Antiepileptika und andere „psychotrope“ Pharmaka, sondern auch für viele andere Medikamente. Nicht nur Intoxikationen, sondern auch andere unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln können – direkt oder indirekt – die Leistungsfähigkeit zum Führen von Kraftfahrzeugen so stark beeinträchtigen, dass bis zu einem völligen Abklingen der entsprechenden Beschwerden oder Symptome die Voraussetzung zum Führen von Kraftfahrzeugen nicht gegeben sind. Epilepsien werden wie andere neuropsychiatrische Krankheiten häufiger auch mit höheren Dosen von Arzneimitteln behandelt, die Auswirkungen auf das sichere Führen eines Kraftfahrzeugs haben können, und zwar unabhängig davon, ob das Grundleiden selbst sich noch auf die Anpassungs- und Leistungsfähigkeit eines Betroffenen auswirkt [1], also bei Epilepsie eine Anfallsfreiheit besteht. Die Schweizerische Liga gegen Epilepsie hat bei ihrer letzten Überarbeitung der Führerscheinrichtlinien den dezidierten Hinweis aufgenommen, dass eine anfalls- oder medikamentenbedingte exzessive Tagesschläfrigkeit bei der Beurteilung der Fahrtauglichkeit zu berücksichtigen ist und zu einer Verlängerung der zu fordernden anfallsfreien Zeit führen kann [2].

## Wirkungslosigkeit der antiepileptischen Therapie mit persistierenden Anfällen infolge inadäquat ausgewählter oder unterdosierter Antiepileptika

Unstrittig ist die Fahrtauglichkeit bei einer aktiven Epilepsie mit trotz medikamentöser Behandlung persistierenden Anfällen aufgehoben. Dabei ist allerdings die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, dass dies Folge eines inadäquaten oder unterdosierten Antiepileptikums ist. Typisches und nicht nur in unserer Erfahrung keineswegs seltenes Beispiel ist die erfolglose Behandlung einer juvenilen myoklonischen Epilepsie oder Aufwach-Grand-mal-Epilepsie mit „fokalen“ Antiepileptika wie Carbamazepin, Gabapentin, Oxcarbazepin oder Phenytoin [3]. Neben der falschen Auswahl eines Antiepileptikums besteht eine weitere Ursache persistierender Anfälle bis hin zur Annahme einer Pharmakotherapieresistenz in einer fehlenden Ausdosierung von Antiepileptika bis zur individuellen Verträglichkeitsgrenze [4]. Bei fachgerechter ärztlicher Diagnostik und Betreuung lassen sich diese Probleme jedoch weitgehend vermeiden beziehungsweise korrigieren, weshalb sie hier nicht weiter erörtert werden sollen.

## Induktion oder Verstärkung komorbider und ihrerseits die Fahrtauglichkeit herabsetzender Störungen und Erkrankungen

Eine Induktion von die Fahrtauglichkeit herabsetzenden Störungen durch Antiepileptika ist für psychiatrische Symptome inklusive akuter paranoid-halluzinatorischer Psychosen gut bekannt. Diese Thematik wurde erst kürzlich in dieser Zeitschrift ausführlich dargestellt [5]. Andere Beispiele sind die Induktion eines Parkinson-Syndroms durch Phenytoin [6] oder Valproat (bei bis zu 10 % der Patienten [7]). Ebenfalls bislang zu wenig bekannt ist die Möglichkeit, dass ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) nicht nur eine häufige Komorbidität bei Epilepsie ist, sondern durch manche Antiepileptika wie Barbiturate und Benzodiazepine verstärkt werden kann [8].

## Nebenwirkungen von Antiepileptika mit Reduktion sensorischer, motorischer, kognitiver Funktionen oder der Vigilanz

Die für die Fahrtauglichkeit wichtigste sensorische Funktion ist der Visus. Das zu Beginn der 90er-Jahre eingeführte Antiepileptikum Vigabatrin führt bei mindestens 30 % der damit behandelten Patienten zu in der Regel irreversiblen und mit dem Führen eines Kraftfahrzeuges nicht kompatiblen Gesichtsfeldeinschränkungen [9, 10], weshalb eine Neubehandlung heute praktisch nur noch in der Pädiatrie zur möglichst kurzfristigen Gabe bei West-Syndrom empfohlen wird [11].

Auch motorische Funktionen können durch Antiepi-

leptika in einem die Fahrtauglichkeit limitierenden Ausmass beeinträchtigt werden. Beispielhaft sei eine durch Phenytoin oder andere Wirkstoffe induzierte zerebelläre Ataxie erwähnt [12].

Kognitive Störungen sind eine der häufigsten von Patienten geklagten Nebenwirkungen einer Behandlung mit Antiepileptika und werden unter anderem im nächsten Heft dieser Zeitschrift behandelt [13]. Antiepileptika, insbesondere Valproat, können sowohl im Rahmen akuter als auch chronischer Enzephalopathien mit einer nach Absetzen reversiblen Pseudo-Demenz als Extremform kognitiver Störungen einhergehen [14].

Bezüglich Schlaf haben viele ältere Studien bei einem hohen Prozentsatz der untersuchten Epilepsiepatienten mit den bis dahin zur Verfügung stehenden Antiepileptika je nach Präparat verschiedene, zum Teil die Schlaffeffizienz, -kontinuität und -tiefe verbessernde Effekte beschrieben. Rückblickend wurde bei diesen Untersuchungen jedoch der Effekt einer Anfallsreduktion nicht ausreichend untersucht, und erst neuere Studien konnten die – sowohl erwünschten als auch unerwünschten – Wirkungen von Antiepileptika unabhängig von deren Effekt auf die Anfallssituation ausreichend abgrenzen. Eine Zunahme der Tagesschläfrigkeit konnte nicht nur für Phenobarbital und Benzodiazepine, sondern auch für die etablierten Standard-Antiepileptika Phenytoin, Carbamazepin und Valproat nachgewiesen werden [15]. Die so genannten neuen Antiepileptika sind bezüglich ihrer Effekte auf den Schlaf noch nicht abschliessend zu bewerten, aber auch unter Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam oder Topiramaten [16-18] wurde eine vermehrte Tagesschläfrigkeit berichtet. Unter Levetiracetam konnte einer der Autoren bei einem jüngeren Patienten mit symptomatischer Epilepsie und einem Astrozytom rechts temporal nach Zugabe zu Carbamazepin eine diskrete Tagesschläfrigkeit (mit jedoch normalen Werten in der Epworth Sleepiness Skala [ESS]) und eine schwere Hypersomnie (im eigentlichen Sinn des Wortes, das heisst mit einer Zunahme der Schlafdauer auf zwölf Stunden/Tag) beobachten, die sich nach Ersetzen von Levetiracetam durch Lamotrigin zurückbildete [19].

Untersuchungen zur Einschätzung der Tagesschläfrigkeit beziehungsweise Einschlafneigung während des Tages von Epilepsiepatienten mit der ESS zeigten, dass sich das Ausmass der Tagesmüdigkeit nicht signifikant von demjenigen von Kontrollpatienten mit anderen neurologischen Störungen unterschied, und dass gleichzeitig bestehende Schlafstörungen wie eine obstruktive Schlaf-Apnoe oder periodische Bewegungen der Gliedmassen im Schlaf (periodic limb movements in sleep; PLMS) stärkere Prädiktoren für eine Tagesschläfrigkeit waren [20, 21]. Eine spätere prospektive Studie bei 244 Epilepsiepatienten bestätigte dies auch im Vergleich zu 205 gesunden Kontrollpersonen [22]. Eine eigene prospektive Studie (CB) bei 100 konsekutiven ambulanten Epilepsiepatienten der Neurologischen Universitätskliniken Zürich und Bern fand im Vergleich zu

90 Kontrollen zwar eine deutlich erhöhte Angabe von Schlafstörungen (30 vs. 10 %), aber keinen Unterschied in der Häufigkeit von pathologischen ESS-Werten [23].

Nach der Erfahrung am Schweizerischen Epilepsie-Zentrum (vorläufige Daten von 72 Patienten) haben Epilepsiepatienten mit einer Schlafstörung deutlich höhere ESS-Werte als schlafmedizinische Patienten ohne Epilepsie. Sowohl der ESS-Median als auch -Mittelwert lagen für Epilepsiepatienten mit komorbider Schlafstörung mit 13/24 gegenüber nur 8/24 bei rein schlafmedizinischen Patienten höher (Werte über 10 von 24 möglichen Punkten gelten im ESS als pathologisch). Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass Menschen mit Epilepsie durch eine Schlafstörungen stärker betroffen sind, zum Beispiel durch eine potenzierende Wirkung der Antiepileptika. Eine alternative Erklärung wäre, dass die Schwelle zu einer schlafmedizinischen Abklärung für Menschen mit Epilepsie höher liegt, sie also wegen Tagesschläfrigkeit später ins Schlaflabor kommen. Darüber hinaus könnte bei Epilepsiepatienten auch der Anteil an Schlafstörungen, die mit niedrigen ESS-Scores einhergehen (wie zum Beispiel Insomnien), geringer sein als im rein somnologischen Patientengut.

Zum Vorgehen bei der Abklärung und Beurteilung von Schläfrigkeit im Zusammenhang mit der Fahreignung hat die Verkehrskommission der Schweizerischen Gesellschaft für Schlafforschung, Schlafmedizin und Chronobiologie kürzlich Empfehlungen publiziert, auf die hier verwiesen werden kann [24].

## Referenzen

1. Lewrenz H (Bearbeiter). *Begutachtungs-Leitlinien zur Kraftfahrereignung des Gemeinsamen Beirats für Verkehrsmedizin beim Bundesminister für Verkehr, Bau- und Wohnungswesen und beim Bundesministerium für Gesundheit*. 6. Auflage. *Berichte der Bundesanstalt für Strassenwesen (Reihe „Mensch und Sicherheit“, Heft M 115)*. Bremerhafen: Wirtschaftsverlag NW, Verlag für neue Wissenschaft, 2000
2. Krämer G, Bonetti C, Despland P-A et al. *Epilepsie und Fahrtauglichkeit. Aktualisierte Richtlinien der Verkehrskommission der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie (SLgE)*. *Schweiz Ärztezeitung* 2006; 87: 219-221
3. Thomas P, Valton L, Genton P. *Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy*. *Brain* 2006; 129: 1281-1292
4. Wolf P. *Scheinbare Therapieresistenz bei Epilepsie*. *Dtsch Med Wochenschr* 1991; 116: 606-610
5. Bumb A, Meyer K. *Psychiatrische Störungen und Antiepileptika aus epileptologischer Sicht*. *Epileptologie* 2008; 25: 10-18
6. Goni M, Jimenez M, Feijo M. *Parkinsonism induced by phenytoin*. *Clin Neuropharmacol* 1985; 8: 383-384
7. Jamora D, Lim SH, Pan A et al. *Valproate-induced Parkinsonism in epilepsy patients*. *Mov Disord* 2007; 22: 130-133
8. Malow BA, Levy K, Maturen K, Bowes R. *Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients*. *Neurology* 2000; 55: 1002-1007
9. Eke T, Talbot JF, Lawden MC. *Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin*. *Br Med J* 1997; 314: 180-181
10. Krämer G. *Antiepileptika-induzierte Sehstörungen*. *Akt Neurol* 2000; 27: 459-469
11. Krämer G, Wohlrab G. *Vigabatrin*. In: Pellock JM, Bourgeois BFD, Dodson WE et al. (eds): *Pediatric Epilepsy: Diagnosis and Therapy*. Third edition. New York: Demos, 2007: 699-710
12. Morgan JC, Harrison MB. *Antiepileptics*. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ (eds): *Drug-Induced Movement Disorders*. Second edition. Malden, Massachusetts - Oxford - Carlton, Victoria: Blackwell Futura, 2005: 408-429
13. Brunner B, Oppenheim I, Reed V, Jokeit H. *Cognitive side effects of antiepileptic drugs*. *Epileptologie* 2008; 25: im Druck
14. Zaret BS, Cohen RA. *Reversible valproic acid-induced dementia: a case report*. *Epilepsia* 1986; 27: 234-240
15. Bazil CW. *Sleep and epilepsy*. *Seminars Neurol* 2002; 22: 321-327
16. Placidi F, Diomedes M, Scalise A et al. *Effect of anticonvulsants on nocturnal sleep in epilepsy*. *Neurology* 2000; 54 (Suppl 1): S25-S32
17. Vaughn BV, D'Cruz ONFD. *Sleep and epilepsy*. *Seminars Neurol* 2004; 24: 301-313
18. Legros B, Bazil CW. *Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture: a pilot study*. *Sleep Med* 2003; 4: 51-55
19. Khatami R, Siegel AM, Bassetti CL. *Hypersomnia in an epilepsy patient treated with levetiracetam*. *Epilepsia* 2005; 46: 588-589
20. Vaughn BV, D'Cruz OF, Beech R, Massenheimer JA. *Prevalence of sleep complaints in patients with epilepsy: application of the Epworth Sleepiness Scale (abstract)*. *J Sleep Res* 1996; 25: 453
21. Malow BA, Bowes RJ, Lin X. *Predictors of sleepiness in epilepsy patients*. *Sleep* 1997; 20: 1105-1110
22. Manni R, Politini L, Sartori I et al. *Daytime sleepiness in epilepsy patients: evaluation by means of the Epworth sleepiness scale*. *J Neurol* 2000; 247: 716-717
23. Khatami R, Zutter D, Siegel A et al. *Sleep-wake habits and disorders in a series of 100 adult epilepsy patients – a prospective study*. *Seizure* 2006; 15: 299-306
24. Mathis J, Seeger R, Kehrer P, Wirtz G (Verkehrskommission der Schweizerischen Gesellschaft für Schlafforschung, Schlafmedizin und Chronobiologie). *Fahreignung bei Schläfrigkeit. Empfehlungen für Ärzte bei der Betreuung von Patienten mit vermehrter Schläfrigkeit*. *Schweiz Med Forum* 2007; 7: 328-332

**Korrespondenzadresse:**  
**Dr. med. Günter Krämer**  
Medizinischer Direktor  
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum  
Bleulerstrasse 60  
CH 8008 Zürich  
Tel. 0041 44 3876302  
Fax 0041 44 3876396  
g.kraemer@swissep.ch