

Stellenwert des EEG während einer Therapie mit Antipsychotika der zweiten Generation, speziell Olanzapin

Detlef Degner, Göttingen, Udo Reulbach, Dublin, Eckart Rüther, Göttingen/München, und Michael A. Nitsche, Göttingen

Elektroenzephalographische (EEG-) Veränderungen unter einer antipsychotischen Therapie sind gut bekannt. Besonders Clozapin kann zu deutlichen EEG-Auffälligkeiten und epileptischen Anfällen führen. In geringerem Ausmaß trifft dies auch für Olanzapin zu. EEG-Veränderungen unter Olanzapin sind dosisabhängig, über einer Tagesdosis von 20 mg ist das Risiko signifikant erhöht. Epileptische Anfälle unter Olanzapin sind allerdings seltene, schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Die grundsätzliche Beobachtung von Krampfanfällen unter Olanzapin muss intensiviert werden (Pharmakovigilanz, Arzneimittel-Überwachungsprojekte).

Schlüsselwörter: EEG, Antipsychotika der zweiten Generation, Olanzapin, unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW), epileptische Anfälle, Schizophrenie

Psychopharmakotherapie 2013;20:53–7.

Die Entwicklung und klinische Einführung der Elektroenzephalographie (EEG) durch Berger [7] bedeutete für die Neurologie, und hier speziell für die Epileptologie, einen bahnbrechenden Fortschritt. Anfängliche Hoffnungen in der Psychiatrie, EEG-Untersuchungen zu diagnostischen Zwecken einzusetzen, blieben dagegen weitgehend unerfüllt. EEG-Studien zur Schizophrenie wurden seit langem durchgeführt, wobei verschiedene Aspekte der Krankheit untersucht wurden [24]. Der am häufigsten beschriebene Befund bei Patienten mit einer Schizophrenie ist eine Abnahme der Alpha-Aktivität im EEG, die relativ einheitlich in mehreren Studien repliziert werden konnte [23]. Solche Veränderungen sind nicht pathognomonisch, sondern können auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen auftreten [11]. Trotz einer großen Anzahl von Untersuchungen für spezifische Parameter wie klinische Subgruppen, Symptomatik oder andere Faktoren sind die Befunde letztlich ohne größere klinische Relevanz geblieben.

Antipsychotika

Nach Einführung der Antipsychotika der zweiten Generation (SGA, atypische Antipsychotika) mit dem bekannten Vorteil geringerer/fehlender extrapyramidal-motorischer Störungen (EPMS) gegenüber den Antipsychotika der ersten Generation (FGA, typische Antipsychotika) kam es zu einem deutlichen Wechsel zugunsten einer häufigeren Verschreibung der neueren Antipsychotika der zweiten Generation. Allerdings zeigte sich konsequent auch eine relevante Verschiebung der Profile der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) [6]. Insbesondere die Substanzen vom Clozapin-Typ zeigten eine höhere Inzidenz für EEG-Veränderungen und epileptische Anfälle, sodass EEG-Untersuchungen bei psychiatrischen Patienten unter Antipsychotika der zweiten Generation einen erneuten, besonderen Stellenwert bekamen, neben EEG-Untersuchungen als bisheriger Ausschluss-Methode von hirnräumlichen Veränderungen.

Vergleichsstudien

Epileptische Anfälle sind als klinisch schwere UAW unter allen Antipsychotika bekannt. Bridgers [8] fand EEG-Veränderungen mit epilepsietypischen Mustern unter der Therapie mit Antipsychotika der ersten und zweiten Generation bei 2,6% stationär behandelter Patienten, mit einer hohen Variabilität unter den Antipsychotika der zweiten Generation. Komossa und Mitarbeiter [26] evaluierten in einer Cochrane-Analyse vier randomisierte, kontrollierte

Dr. Detlef Degner, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin Göttingen UMG, Georg-August-Universität Göttingen, von-Siebold-Straße 5, 37075 Göttingen, E-Mail: ddegner@gwdg.de

*Dr. Udo Reulbach, Department of Public Health and Primary Care, Trinity College Dublin, Ireland
Prof. Dr. Eckart Rüther, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin Göttingen UMG, Georg-August-Universität Göttingen, von-Siebold-Straße 5, 37075 Göttingen*

Prof. Dr. Michael A. Nitsche, Abteilung für Klinische Neurophysiologie, Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Universität Göttingen, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen

Studien und fanden ein deutlich erhöhtes Risiko für epileptische Anfälle unter Clozapin. Bei den Substanzen Amisulpirid, Quetiapin, Risperidon und Olanzapin war das Risiko deutlich geringer. Die Arbeitsgruppe ermittelte keinen signifikanten Unterschied zwischen den letztgenannten Antipsychotika. Alper und Mitautoren [1] analysierten Daten der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA). Sie untersuchten Studien der Phase II und III unter psychotropen Medikamenten bei insgesamt 75 873 Patienten zwischen 1985 und 2004 in Hinblick auf die Inzidenz epileptischer Anfälle. Schizophrene Patienten hatten auch ohne antipsychotische Medikation ein erhöhtes Risiko für epileptische Krampfanfälle. Unter Antipsychotika stieg das Risiko für Krampfanfälle, im Durchschnitt auf eine Inzidenz von 0,5 bis 0,9% unter einer entsprechenden Therapie. Bei den atypischen Antipsychotika hatte Clozapin das höchste Risiko für zerebrale Krampfanfälle mit einer Inzidenz von 3,5%, gefolgt von Olanzapin (0,9%), Quetiapin (0,8%), Aripiprazol (0,4%), Ziprasidon (0,4 bzw. 0,5%) und Risperidon (0,3%).

Eine aktuelle spanische Arbeit von Lertxundi und Koautoren [29] hatte das Ergebnis, dass Antipsychotika der zweiten Generation, nicht nur Clozapin, ein erhöhtes Risiko für epileptische Anfälle gegenüber typischen Antipsychotika, besitzen. In einer retrospektiven Analyse ermittelten sie in ihrem Pharmakovigilanz-Projekt die Odds-Ratios (OR) für Antipsychotika und epileptische Anfälle. Das Odds-Verhältnis für Antipsychotika der zweiten Generation lag gegenüber dem der ersten Generation bei 3,20 (95%-Konfidenzintervall [KI] 2,21–4,63). Wenn man unter den Antipsychotika der zweiten Generation Clozapin ausklammert, lag das OR gegenüber Antipsychotika der ersten Generation noch bei 2,08 (95%-KI: 1,39–3,12).

Für Medikations-bedingte EEG-Veränderungen ermittelten Centorrino et al. [10], dass das Risiko unter Clozapin und Olanzapin am höchsten war. Unter Risperidon und unter Antipsychoti-

ka der ersten Generation fanden die Autoren ein mittleres, unter Quetiapin nur ein geringes Risiko. In einer weiteren retrospektiven Vergleichsstudie [2] von EEG-Veränderungen unter einer Monotherapie mit Quetiapin, Olanzapin bzw. Haloperidol gegenüber unbehandelten, gesunden Kontrollpersonen hatten 5% der mit Quetiapin, 23% der mit Haloperidol und 35% der mit Olanzapin behandelten Patienten pathologische EEG-Befunde. Ausschließlich in der Olanzapin-Gruppe zeigten sich bei 11% der Patienten epilepsietypische Graphoelemente. Die Arbeitsgruppen von Freudenreich [16] sowie Haring [18] beschrieben eine direkte Korrelation zwischen den Clozapin-Plasmakonzentrationen und Veränderungen im EEG. Die Autorenguppen Welch et al. [36] sowie Gross et al. [17] empfahlen deshalb ein konsequentes, proaktives EEG-Monitoring unter einer Clozapin-Medikation.

Fink [14] sowie Gross et al. [17] sind der Meinung, dass ein adäquater Plasmaspiegel für die Effizienz von Clozapin von hoher Relevanz ist und dass EEG-Veränderungen bis zu einem gewissen Grad toleriert werden müssen.

Olanzapin und EEG

Aus der synoptischen Darstellung der bisherigen Studien geht hervor, dass EEG-Veränderungen unter Olanzapin nicht selten sind. Olanzapin ist strukturell und vom Rezeptorenprofil dem Clozapin durchaus ähnlich.

Schuld und Mitautoren [33] verglichen EEG-Befunde vor und während einer Medikation unter Clozapin oder Olanzapin nach 3 bzw. 7 Wochen, allerdings mit einer kleinen Fallzahl (jeweils 9 Patienten). Unter Clozapin traten bei 78% der behandelten Patienten EEG-Veränderungen in Form einer Verlangsamung des Grundrhythmus auf, bei 33% traten epilepsietypische EEG-Muster auf. Unter Olanzapin fanden sich bei 44% der Patienten Grundrhythmusverlangsamungen, ein Patient zeigte isolierte Sharp-/Slow-Wave-Komplexe.

In früheren Studien (Bridgers [8] und Centorrino et al. [10]) führten möglicherweise additiv gegebene Medikamente, insbesondere Benzodiazepine, zu einer Limitierung der Aussagefähigkeit dieser EEG-Untersuchungen.

Der Stellenwert von Olanzapin-Konzentrations-Bestimmungen im Plasma ist hoch. Hiemke und Mitautoren [21] gaben in einer DGPPN-Konsensus-Guideline die höchste Empfehlungsstufe für ein therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) für Olanzapin. Unter anderem bei UAW und bei Arzneimittelkombinationen von Substanzen mit erhöhtem Interaktionsrisiko ist die Bestimmung der Plasmakonzentrationen im Rahmen eines TDM sinnvoll.

Degner et al. [12] führten eine prospektiven Studie durch, mit dem Ziel, unter naturalistischen Bedingungen EEG-Veränderungen nach Beginn einer fortlaufenden Olanzapin-Monotherapie unter dem besonderen Aspekt der Dosierungen und der Plasmakonzentrationen, zu analysieren. Die EEG-Ableitungen wurden von zwei unabhängigen, verblindeten Spezialisten ausgewertet. Insgesamt 22 Patienten mit der Diagnose einer paranoiden Schizophrenie (ICD-10: F20.0) wurden eingeschlossen (mittleres Lebensalter: 44,6 Jahre, Altersspanne: 18. bis 75. Lebensjahr, SD: 17,0). Ausschlusskriterien waren unter anderen hirnorganische Erkrankungen, Alkoholabhängigkeit, frühere epileptische Anfälle und eine zusätzliche Medikation. Bei allen Patienten lag ein aktuelles regelrechtes MRT des Kopfes (cMRT) vor. EEG- und cMRT-Untersuchungen wurden im Rahmen der üblichen Routineverfahren einer Universitätsklinik als Standarduntersuchung durchgeführt. Alle Patienten hatten vor der Olanzapin-Gabe ein normales Alpha-EEG. Im Verlauf wurde nach etwa 20 Tagen (18. bis 22. Tag) nach Beginn der fortlaufenden Olanzapin-Therapie eine Messung des EEG durchgeführt und die Olanzapin-Spiegel (Bestimmung durch High-Performance Liquid Chromatography [HPLC]) unter Steady-State-Bedingungen bestimmt. Die mittlere Tagesdosis von Olanzapin lag bei 17,5 mg (SD 8,6; Spanne:

5 bis 35 mg), die mittlere Olanzapin-Konzentration bei 34,2 µg/l (SD: 26,9; Spanne: 5 bis 111 µg/l). Dosierungen und Plasmakonzentrationen korrelierten signifikant (Pearson's correlation coefficient, $r=0,67$, $p=0,001$).

Bei neun Patienten (40,9%) fanden sich bei den Kontroll-EEGs pathologische Auffälligkeiten, meist im Sinne einer EEG-Verlangsamung. Bei vier Patienten wurde ein Theta-Delta-Fokus dokumentiert, bei zwei Patienten vermehrte Beta-Wellen-Aktivitäten, bei einem Patienten Spike-Waves-Potenziale. Die mittlere Tagesdosis von Olanzapin war signifikant höher bei Patienten mit EEG-Auffälligkeiten, als in der Patientengruppe mit einem weiter bestehenden normalem EEG-Alpha-Rhythmus (24,4 mg/Tag [SD 8,1] vs. 12,7 mg/Tag [SD: 4,8]; $T=-4,3$, $df=21$, $p<0,001$). Darüber hinaus war bei Patienten mit EEG-Auffälligkeiten die mittlere Olanzapin-Konzentration mit 45,6 µg/l (SD: 30,9) deutlich höher als die bei Patienten ohne EEG-Veränderungen mit 26,3 µg/l (SD: 21,6). Die Sensitivität der Olanzapin-Dosierung zur Vorhersage einer potentiellen EEG-Veränderung lag bei 66,7%, die Methoden-Spezifität bei 100% (Youden-Index: 0,67). Alter, Geschlecht und Dauer der Erkrankung hatten keinen Einfluss auf das EEG. Hubl et al. [22] zeigten übereinstimmend mit diesen Ergebnissen einen Anstieg der Theta-Aktivität bei Gesunden, die eine Einmaldosis Olanzapin einnahmen, Yamada und Koautoren [35] berichteten von einer Zunahme der Delta-Aktivität besonders in posterioren Hirnarealen bei gesunden Probanden. Andere Autoren [31] fanden unter Olanzapin keine Zunahme von epilepsietypischen Mustern.

Olanzapin und epileptische Krampfanfälle

Die Arbeitsgruppe von Wichniak [37] schätzte das Risiko des Auftretens epileptischer Anfälle unter einer Olanzapin-Monotherapie als eher gering ein. Beasley et al. [3] hielten in Anbetracht des mutmaßlich niedrigen prokonvulsiven Risikos von Olanzapin

ein konsequentes EEG-Monitoring für möglicherweise überzogen bzw. diskussionswürdig.

Demgegenüber wurde mehrfach kasuistisch von epileptischen Anfällen unter Olanzapin bei einer *Monotherapie* berichtet. Wyderski et al. [39] beschrieben unter Olanzapin einen fatalen Status epilepticus, Behere und Mitarbeiter [5] einen tonisch-klonischen epileptischen Anfall bei einem 25-jährigen Patienten, desgleichen Lee et al. [27] bei einer 31-jährigen Patientin nach Umstellung von Haloperidol auf eine Olanzapin-Monotherapie, Woolley und Smith [38] dokumentierten bei einem Patienten unter 10 mg/Tag Olanzapin einen generalisierten epileptischen Anfall und multifokale sowie generalisierte epilepsietypische Muster im EEG, Rosen et al. [26] bei einer geringen Dosis Olanzapin einen myoklonischen Anfall. Für *Kombinationstherapien* liegen ebenfalls mehrere Fallberichte vor. Camacho und Mitautoren [9] berichteten über eine 54-jährige Patientin mit dem Verdacht auf einen Morbus Alzheimer, die während einer niedrig dosierten Citalopram- und Donepezil-Medikation unmittelbar nach additiver Gabe von Olanzapin einen Status myoclonicus entwickelte. Im EEG zeigten sich Spikes and Polyspike-Wave-Komplexe. Nach Absetzen von Olanzapin sistierten die Anfälle, das Kontroll-EEG erbrachte einen regelrechten Befund. Hedges und Jeppson [19] publizierten einen erstmaligen epileptischen Anfall unter der Kombination Olanzapin/Quetiapin, Deshauer et al. [13] unter Olanzapin/Clomipramin, Spyridi et al. [34] einen Status epilepticus unter der Kombination Olanzapin/Mirtazapin. Hedges und Kollegen [20] betonten in einer Übersichtsarbeit zu Recht, dass es bislang kaum kontrollierte Studien zu dieser Problematik gibt, sondern überwiegend kasuistische Darstellungen publiziert wurden.

Prädiktiver Wert des EEGs für epileptische Anfälle

Es sollte allerdings beachtet werden, dass EEG-Veränderungen nur eine li-

mitierte prädiktive Aussagefähigkeit für das Auftreten eines möglichen, späteren epileptischen Anfalls besitzen [15, 25]. Mormann et al. [30] sowie Lehnertz et al. [28] betonten, dass seit den 1970er-Jahren durch technologische Innovationen und die Entwicklung von Algorithmen eine intensive Debatte über die Validität und Reliabilität stattfand, aber weiterführende Studien, unter anderem durch Kombination unterschiedlicher EEG-Methoden bzw. Auswertungsstrategien, für eine Antizipation des Risikos des Auftretens epileptischer Anfälle notwendig sind.

Praktische Empfehlungen

Die Behandlungsleitlinie Schizophrenie (S3) der DGPPN [4] empfiehlt nur bei einer Behandlung mit Clozapin und Zotepin EEG-Untersuchungen.

Es gibt, soweit überschaubar, keine sicheren Wahrscheinlichkeitsaussagen, wie häufig bei Patienten unter Olanzapin, bei denen im EEG epilepsietypische Muster auffallen, auch tatsächlich Krampfanfälle auftreten. Trotzdem wird von uns aufgrund der vorliegenden Daten die Implementierung eines EEG-Monitorings in der klinischen Praxis während einer Olanzapin-Medikation als sinnvoll angesehen.

Dies gilt insbesondere für höhere Tagesdosierungen (>20 mg/Tag), erhöhte Blut- bzw. Plasmakonzentrationen, für Risikopatienten (z. B. mit hirnorganischen Vorschädigungen) und bei Gabe von Medikamentenkombinationen, auch in Kenntnis der limitierten prädiktiven Relevanz des EEG für potenzielle epileptische Anfälle.

In der Praxis ist eine Entscheidung oft schwierig, wenn im EEG Zeichen pathologischer Veränderungen mit einer potenziellen Senkung der Schwelle zur Auslösung epileptischer Anfälle auftreten. Nicht immer sollte sofort eine Reduktion oder sogar ein Absetzen des Arzneimittels erfolgen. Unserer Meinung nach hat sich in der klinischen Praxis folgendes – allerdings nicht evidenzbasiertes – Vorgehen bewährt:

Bei EEG-Veränderungen, die keine epilepsietypischen Muster enthal-

ten, sollten zunächst nur EEG-Kontrollen durchgeführt werden. Falls im EEG-Befund epilepsietypische Muster auftreten, sollte eine weitere Diagnostik hinsichtlich Risikofaktoren für eine Epilepsie erfolgen. Bei Vorliegen solcher Risikofaktoren sollten diese, falls möglich, minimiert bzw. ausgeschaltet werden. Ansonsten ist, nach Meinung der Autoren, unter sorgfältiger, individueller Nutzen-Risiko-Abwägung, eine Dosisreduktion mit anschließenden EEG-Kontrollen zu erwägen, unter Umständen eine Umstellung auf ein anderes antipsychotisches Präparat.

Fazit und Ausblick

Grundsätzlich sollte die Erforschung des Zusammenhangs von zerebraler Erregbarkeit und der Behandlung mit Antipsychotika intensiviert werden. Im klinischen Alltag ist diesem Phänomen eine erhöhte Aufmerksamkeit zu widmen. Dazu gehört besonders, dass klinische Auffälligkeiten während einer Medikation sorgfältig den zuständigen Stellen berichtet werden. Postmarketing-Studien sowie eine entsprechende Überwachung in Pharmakovigilanzprojekten sind deshalb notwendig und von hoher Relevanz.

Interessenkonflikte

DD teilt als potenziellen Interessenkonflikt seine Mitgliedschaft bei AMSP e. V. mit.

UR erklärt, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

ER hat Honorare für die Beratung oder Teilnahme an einem Expertenbeirat sowie Forschungsbeihilfen von BMS, Lilly, Lundbeck, Merz, Otsuka, Servier erhalten.

MAN hat Honorare für die Beratung oder Teilnahme an einem Expertenbeirat von Eisai und UCB, Forschungsbeihilfen vom BMBF und der DFG sowie Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung durch UCB erhalten.

The relevance of EEG in the treatment with second-generation antipsychotics, in particular olanzapine

It is known that antipsychotic drugs are associated with electroencephalographic (EEG) abnormalities. An increased incidence of EEG abnormalities and epileptic seizures was observed during the treatment with clozapine. Olanzapine can induce epileptiform discharges and lower seizure thresholds, too. EEG alterations are predominantly dose-dependent. A significant cut-off

point for the prediction of EEG abnormalities is a daily dose of olanzapine higher than 20 mg. Epileptic seizures are rare, but severe adverse drug reactions associated with olanzapine. Seizures and their possible relationship with olanzapine should be monitored carefully for example in post marketing surveillance studies.

Key words: EEG, olanzapine, second-generation antipsychotics (SGA), epileptic seizures, adverse drug reaction, schizophrenic patients

Literatur

- Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry* 2007;62:345–54.
- Amann BL, Pogarell O, Mergl R, Juckel G, et al. EEG abnormalities associated with antipsychotics: a comparison of quetiapine, olanzapine, haloperidol and healthy subjects. *Hum Psychopharmacol* 2003;18:641–6.
- Beasley CM Jr., Tollefson GD, Tran PV. Safety of olanzapine. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Suppl 10):13–7.
- Gaebel W, Falkai P. Behandlungsleitlinie Schizophrenie. In: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) (Hrsg.). Reihe: S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie, Band 1. Darmstadt: Steinkopff Verlag, 2006.
- Behere RV, Anjith D, Rao NP, Venkatasubramanian G, et al. Olanzapine-induced clinical seizure: a case report. *Clin Neuropharmacol* 2009;32:297–8.
- Bender S, Grohmann R, Engel RR, Degner D, et al. Severe adverse drug reactions in psychiatric inpatients treated with neuroleptics. *Pharmacopsychiatry* 2004;37(Suppl 1):46–53.
- Berger H. Über das Elektroencephalogramm des Menschen. XIV. Mitteilung. *Arch Psychiat Nervenkr* 1938;108:407–31.
- Bridgers SL. Epileptiform abnormalities discovered on electroencephalographic screening of psychiatric inpatients. *Arch Neurol* 1987;44:312–6.
- Camacho A, García-Navarro M, Martínez B, et al. Olanzapine-induced myoclonic status. *Clin Neuropharmacol* 2005;28:145–7.
- Centorrino F, Price BH, Tuttle M, Bahk WM, et al. EEG abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2002;159:109–15.
- Coutin-Churchman P, Anez Y, Uzcategui M, et al. Quantitative spectral analysis of EEG in psychiatry revisited: drawing sings of numbers in a clinical setting. *Clin Neurophysiol* 2003;114:2294–306.
- Degner D, Nitsche MA, Bias F, Rütger E, et al. EEG alterations during treatment with olanzapine. *Euro Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011;261:483–8. Epub 2011 Mar 23.
- Deshauer D, Albuquerque J, Alda M, Grof P. Seizures caused by possible interaction between olanzapine and clomipramine. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:283–4.
- Fink M. EEG changes with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 2002;159:1439.
- Fountain NB, Freeman JM. EEG is an essential clinical tool: pro and con. *Epilepsia* 2006;47(Suppl 1):23–5.
- Freudenreich O, Weiner RD, McEvoy JP. Clozapine-induced electroencephalogram changes as a function of clozapine serum levels. *Biol Psychiatry* 1997;42:132–7.
- Gross A, Joutsiniemi SL, Rimón R, Appelberg B. Clozapine-induced EEG changes correlate with clinical response in schizophrenic patients: a prospective, longitudinal study. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:119–22.
- Haring C, Neudorfer C, Schwitzer J, Hummer M, et al. EEG alterations in patients treated with clozapine in relation to plasma levels. *Psychopharmacology (Berl)* 1994;114:97–100.
- Hedges DW, Jeppson KG. New-onset seizure associated with quetiapine and olanzapine. *Ann Pharmacother* 2002;36:437–9.
- Hedges DW, Jeppson KG, Whitehead P. Antipsychotic medication and seizures: a review. *Drugs Today (Barc)* 2003;39:551–7.
- Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011;44:195–235.
- Hubl D, Kleinlogel H, Frölich L, Weinandi T, et al. Multilead quantitative electroencephalogram profile and cognitive evoked potentials (P300) in healthy subjects after a single dose of olanzapine. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;158:281–8.
- Hughes JR, John ER. Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999;11:190–208.
- Jasper H. Progress and problems in brain research. *J Mt Sinai Hosp NY* 1958;25:244–53.
- Kim HL, Donnelly JH, Tournay AE, et al. Absence of seizure despite high prevalence of epileptiform EEG abnormalities in children with autism monitored in a tertiary care centre. *Epilepsia* 2006;47:394–8.
- Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, et al. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;3:CD006654.
- Lee JW, Crismon ML, Dorson PG. Seizure associated with olanzapine. *Ann Pharmacother* 1999;33:554–6.
- Lehnertz K, Mormann F, Osterhage H, et al. State-of-the-art of seizure prediction. *J Clin Neurophysiol* 2007;24:147–53.
- Lertxundi U, Hernandez R, Medrano J, et al. Antipsychotics and seizures: Higher risk with atypicals? *Seizure* 2012;pii:S1059–1311(12)00284–1. Doi: 10.1016/j.seizure.2012.10.009. [Epub ahead of print].
- Mormann F, Andrzejak RG, Elger CE, Lehnertz K. Seizure prediction: the long and winding road. *Brain* 2007;130:314–33.
- Pillmann F, Schlote K, Broich K, Marneros A. Electroencephalogram alterations during treatment with olanzapine. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;150:216–9.
- Rosen JB, Milstein MJ, Haut SR. Olanzapine-associated myoclonus. *Epilepsy Res*

- 2012;98:247–50. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2011.07.020. Epub 2011 Dec 21.
33. Schuld A, Kühn M, Haack M, Kraus T, et al. A comparison of the effects of clozapine and olanzapine on the EEG in patients with schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2000;33:109–11.
34. Spyridi S, Sokolaki S, Nimatoudis J, et al. Status epilepticus in a patient treated with olanzapine and mirtazapine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009;47:120–3.
35. Yamada K, Isotani T, Irisawa S, Yoshimura M, et al. EEG global field power spectrum changes after a single dose of atypical antipsychotics in healthy volunteers. *Brain Topogr* 2004;16:281–5.
36. Welch J, Manschreck T, Redmond D. Clozapine-induced seizures and EEG changes. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994;6:250–6.
37. Wichniak AT, Szafranski T, Wierzbicka A, et al. Electroencephalogram slowing, sleepiness and treatment response in patients with schizophrenia during olanzapine treatment. *J Psychopharmacol* 2006;20:80–5.
38. Woolley J, Smith S. Lowered seizure threshold on olanzapine. *Br J Psychiatry* 2001;178:85–6.
39. Wyderski RJ, Starrett WG, Abou-Saif A. Fatal status epilepticus associated with olanzapine therapy. *Ann Pharmacother* 1999;33:787–9.

Termine

Kongresse · Symposien · Workshops

8. bis 11. Mai 2013

Interlaken (Schweiz)

8. Dreiländertagung 2013

Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epileptologie und der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie

Information:

<http://www.imk.ch/epilepsie2013>

18. bis 22. Mai 2013

San Francisco, CA (USA)

166th Annual Meeting American Psychiatric Association (APA)

Information:

<http://www.psych.org>

6. bis 9. Juni 2013

Milan (Italy)

4th World Congress on ADHD: From Childhood to Adult Disease

Information:

<http://www.adhd-congress.org>

8. bis 11. Juni 2013

Barcelona (Spain)

23rd Meeting of the European Neurological Society (ENS)

Information:

<http://www.ensinfo.org>

23. bis 27. Juni 2013

Kyoto (Japan)

WFSBP Congress 2013 (11th World Congress of Biological Psychiatry)

Information:

<http://www.wfsbp-congress.org>

18. bis 21. September 2013

Dresden

86. DGN-Jahreskongress 2013

Information:

<http://www.dgnkongress.org>

18. bis 21. September 2013

Bonn

Deutscher Suchtkongress 2013

Information:

<http://www.deutschersuchtkongress.de>

18. bis 21. September 2013

München

28. Symposium der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP)

Information:

<http://kongress2013.agnp.de/index.htm>

21. bis 26. September 2013

Wien (Österreich)

WCN 2013

XXI World Congress of Neurology

Information:

<http://www.wcn-neurology.com>

26. bis 28. September 2013

Berlin

4th European Conference on Schizophrenia Research

Information:

<http://www.schizophrenianet.eu>

5. bis 9. Oktober 2013

Barcelona (Spain)

26th Congress of the European Col-

lege of Neuropsychopharmacology (ECNP)

Information: <http://www.ecnp.eu>

27. bis 30. Oktober 2013

Wien (Österreich)

World Psychiatric Association International Congress 2013

Future Psychiatry: Challenges And Opportunities

Information:

<http://www.wpaic2013.org>

27. bis 30. November 2013

Berlin

DGPPN Kongress 2013 mit DGPPN-Akademie für Fort- und Weiterbildung

Information:

<http://www.dgppn.de>

6. Dezember 2013

Bonn

9. Gesent-Kongress

Information:

<http://www.gesent.de>

22. bis 26. Juni 2014

Vancouver (Canada)

29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology

Information:

<http://www.cinp2014.com>

Diese und weitere Veranstaltungstermine auch unter <http://www.ppt-online.de>