

Epilepsien im höheren Lebensalter

H. Stefan

Neurologische Klinik, Zentrum Epilepsie, Universität Erlangen-Nürnberg

Zusammenfassung

Altersepilepsien benötigen als dritthäufigste neurologische Erkrankung nach zerebralen Durchblutungsstörungen und Demenzen besondere Aufmerksamkeit in der Diagnostik und Therapie. In der vorliegenden Übersicht werden spezielle pathophysiologische Gegebenheiten der Altersepilepsien sowie diagnostische und therapeutische Besonderheiten erörtert. Von wesentlicher Bedeutung ist, dass individuell für die jeweilige Patientin/den jeweiligen Patienten ein verträgliches Antikonvulsivum ausgewählt und in individuell erforderlicher, möglichst niedriger Dosierung verabreicht wird.

Schlüsselwörter: Epilepsie, Diagnostik, ältere Patienten, Komorbidität, Antiepileptika, Interaktionen

Epilepsy in the elderly

H. Stefan

Abstract

After cerebral disorders of perfusion and dementia, epilepsy is the most frequent neurological disease in the elderly, requiring special attention in diagnosis and treatment. In this manuscript a special set of physiological conditions of epilepsies in the elderly as well as diagnostic and therapeutic features are discussed. It is of high importance that for each patient a safe anticonvulsive drug has to be selected individually and has to be applied in the individual necessary dosage.

Key words: epilepsy in the elderly, diagnosis, comorbidity, antiepileptic drugs, pharmacology

© Hippocampus Verlag 2005

Epidemiologie

Epilepsien sind die dritthäufigste neurologische Erkrankung im Alter nach zerebralen Durchblutungsstörungen und Demenzen. Nach Angaben des statistischen Bundesamtes verändert sich die Alterspyramide erheblich, so dass nicht nur mit einer deutlich höheren Repräsentation Älterer in der gesunden Gesamtbevölkerung, sondern auch mit einer Zunahme der Altersepilepsien gerechnet werden muss. Der Anteil der über 65-Jährigen an der Bevölkerung lag 1910 unter 5%, 1985 unter 15%, im Jahr 2000 unter 23% und wird im Jahr 2030 möglicherweise bei 30% liegen (Abb. 1).

Diagnostik

Man unterscheidet bei Patienten in höherem Lebensalter zwei Arten von Epilepsien:

1. Epilepsien, die bereits in der Kindheit oder im Erwachsenenalter begonnen haben und über das 65. Lebensjahr hinaus fortbestehen.
2. Die eigentlichen Altersepilepsien, deren Erstmanifestation im 65. Lebensjahr oder später liegt.

Neben idiopathischen Epilepsien treten im höheren Lebensalter häufig symptomatische Epilepsien aufgrund altersbe-

dingter Ursachen in folgender Häufigkeit auf: vaskuläre Epilepsien 49%, Tumore 11%, metabolisch toxisch bedingte Epilepsien 4%, traumatisch bedingte 4%, entzündlich bedingte 1% und dementielle 4% [7].

Die Diagnose von Epilepsie im höheren Lebensalter wird durch verschiedene Faktoren erschwert:

1. Viele Patienten werden primär vom Hausarzt, Internisten oder im Altersheim betreut, ohne eine spezielle neurologische Diagnostik zu erhalten. Untersuchungen an 389 über 65-jährigen Bewohnern verschiedener Altersheime ergaben, dass 2,8% der Untersuchten an Epilepsien litten, von denen 1,8% bekannt, 1% aber zuvor nicht diagnostiziert worden waren [1].
2. Die Patienten können ihre Anfälle selbst häufig nicht so präzise wiedergeben, daher ergeben sich besondere Schwierigkeiten in der Diagnosesicherung. Die Diagnostik ist dadurch erschwert, dass alte Patienten entweder nicht zum Neurologen gehen oder aber aufgrund von Gedächtnisproblemen sowie anderen neurologischen Komorbiditäten Schwierigkeiten haben, ihre Anamnese und vor allem auch die Aura zu schildern. Da sich häufig auslösende Faktoren für Anfälle finden, muss besonders eindringlich versucht werden, vom Patienten selbst sowie von seinen Angehörigen Hinweise darauf zu erhalten.

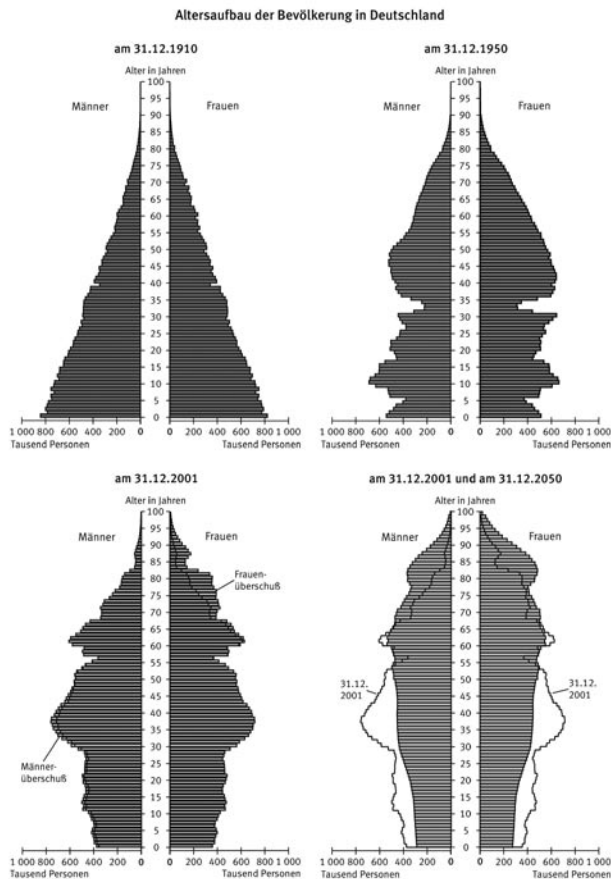


Abb. 1: Übersicht: Aufbau der Bevölkerungsstruktur in Deutschland (© Statistisches Bundesamt, Wiesbaden (2003-15-0020))

3. Da die Kooperationsfähigkeit für bestimmte Untersuchungen eingeschränkt ist, muss in einigen Fällen die Diagnose durch ein Intensiv-Video-EEG-Monitoring gestellt werden [4]. In einer Untersuchung von *McBride* et al. konnten hierdurch bei 27 von 94 Patienten nicht-epileptische Anfälle nachgewiesen und die Klassifikation epileptischer Anfälle verbessert werden.

Epilepsien im höheren Lebensalter weisen in 73 % fokale Anfälle auf, hierbei handelt es sich in 38 % um komplex-fokale Anfälle, in 14 % um einfach-fokale Anfälle und in 20,3 % um fokale Anfälle, die in verschiedene andere Anfallsformen und sekundär generalisierte Anfälle übergehen. Da Patienten im höheren Lebensalter vielfache Risikofaktoren aufweisen, liegt die Wahrscheinlichkeit, nach einem ersten spontanen Anfall einen zweiten oder dritten zu erleiden, bei 70 oder 80 %. Dies gilt insbesondere für Spätanfälle nach einem Hirninfarkt [9]. Bei Patienten mit Hypertension ist das Risiko, später Anfälle zu entwickeln, 5-fach erhöht [6].

Da vor allem im höheren Alter spezifische Epilepsiesymptome schwer zu erfassen sind, werden diese Erkrankungen häufig initial nicht erkannt. Nicht selten werden die Symptome auf eine Komorbidität, zum Beispiel Schlaganfall etc., zurückgeführt. Ein besonderes Problem besteht zur Abgrenzung von TIA. Die Tatsache, dass 36 % der Patienten kognitive Stö-

rungen aufweisen, führt sowohl zu diagnostischen als auch zu therapeutischen Problemen. Untersuchungsergebnisse der VACS 428 Studie [8] ergaben, dass bei der Erstversorgung durch den Hausarzt oder Internisten nur 73 % der Patienten, die eine Epilepsie aufwiesen, die Diagnose frühzeitig erhielten. Häufig wurden unspezifische Diagnosen wie z. B. Verwirrtheit (37,5 %), Black-Out (29,3 %), Gedächtnisstörungen (17 %), Synkope (16,8 %), Schwindel (10,3 %) und Demenz (6,9 %) aufgeführt.

Aufgrund der hohen Komorbidität ist die überwiegende Anzahl der Altersepilepsien fokal und symptomatisch. Eine besonders hohe Komorbidität besteht mit Herz-, Knochen- und Nierenerkrankungen sowie psychischen Störungen. Aufgrund dieser Komorbidität werden die Patienten mit Altersepilepsien mit vielen Medikamenten behandelt. Die mittlere Anzahl der Komedikation betrug nach *Ramsay* 2003 6,7 (0–15). 25 % der Patienten in der VACS-Studie erhielten 15 Medikamente gleichzeitig.

Therapie

Altersadaptierte Dosierung von Antiepileptika

Einige physiologische Veränderungen im höheren Lebensalter müssen hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf die Therapie bedacht werden. Die Resorption von Pharmaka ist durch die reduzierte Schleimhautfläche im Magen-Darm-Trakt, den veränderten Magen-pH, die verringerte Magen-Darm-Motilität sowie den verminderten Blutfluss eingeschränkt. Außerdem ist der Albumingehalt des Serums verringert. Die Ausscheidung des Pharmakons über die Niere ist durch die Verminderung des Blutflusses, der glomerulären Filtration und der tubulären Sekretion erniedrigt. Die Kreatinin-Clearance ist somit im Alter physiologisch erniedrigt. Substanzen, die überwiegend über die Niere ausgeschieden werden, müssen dementsprechend unter Berücksichtigung der Kreatinin-Clearance niedriger dosiert werden als im mittleren Erwachsenenalter. Auch der Lebermetabolismus ist durch Veränderungen der Lebermasse, die Reduktion des Blutflusses in der Leber sowie verminderte Enzymaktivität und -aktivierbarkeit eingeschränkt und trägt zu einer veränderten Stoffwechselsituation bei.

Insgesamt ist jedoch die Behandlungsprognose bei medikamentöser Behandlung mit Antiepileptika für Altersepilepsien günstig [10]. Aus den genannten Gründen ist in den meisten Fällen eine bedeutend niedrigere Dosierung als im mittleren Erwachsenenalter zu wählen. Eine niedrige Dosis muss vor allem bei Medikamenten gewählt werden, die überwiegend oder zum großen Teil über die Niere ausgeschieden werden (Gabapentin, Levetiracetam, Pregabalin, Vigabatrin, Topiramate).

Komorbidität

Aufgrund der Komorbidität und zahlreicher anderer zusätzlich einzunehmender Medikamente ist die Behandlung von Altersepilepsien komplex. Häufig ist eine zweigleisige sym-

	CBZ*	VPA*	GBP*/PGB	LTG*	OXC*	TPM*	LEV
Antiepileptika	Pb, PHT, VPA, LTG, TPM	CBE, Pb, LTG †		(CBZ †)	CBZ ‡	(PHT †)	
Antibiotika	Erythromycin (C †) Isoniazid (C †) Ketoconazol (C †)	Erythromycin (V †) Isoniazid (V †)					
Psychopharmaka	Viloxazin (C †) Desipramin (C †) Neuroleptika ‡	Fluoxetin (V †)					
Acetylsalizylsäure		(freie VPA †)					
Paracetamol	‡			‡	‡		
Zytostatika	Adriamycin Cisplatin	Doxorubicin					
Calcium-antagonisten	Diltiazem (†) Felodipin Verapamil (†)				Felodipin ‡		
Kardiaka	Digitoxin					Digitoxin (12%)	
Antikoagulantien	Phenprocoumon	ASS?					
Sonstige		Mefloquin (V, ‡)					

Abb. 2: Auswahl wichtiger Interaktionen von Antiepileptika (CBZ=Carbamazepin, VPA=Valproinsäure, GBP=Gabapentin, PGB=Pregabalin, LTG=Lamotrigin, OXC=Oxcarbazepin, TPM=Topiram, LEV=Levetiracetam, *=zur Monotherapie zugelassen)

ptomatische Behandlung sowohl der internistisch-neurologischen Grunderkrankung als auch der Epilepsie erforderlich. Hierbei müssen sowohl krankhafte Veränderungen des Organismus als auch bestimmte Besonderheiten von Antiepileptika berücksichtigt werden. Im Hinblick auf mögliche Wechselwirkungen mit Herz-Kreislauf-Mitteln muss die Auswahl des geeigneten Medikaments besonders bedacht werden. Eine häufig im Alter zusätzlich bestehende Osteoporose bedingt eine erhöhte Verletzungsgefahr älterer Patienten im Anfall. Die Osteoporose kann durch Enzyminduktoren wie Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, aber auch Valproat gefördert werden. Bei älteren Patienten kann unter Carbamazepin und Oxcarbazepin eine Hyponatriämie auftreten, daher muss hier besonders auf die Natriumkonzentration geachtet werden.

Aufgrund der Komorbidität werden bei Patienten im höheren Lebensalter häufig sedierende Medikamente in Kombination mit Antikonvulsiva eingesetzt. Dies kann zu Gangstörungen und Stürzen beitragen, welche für alte Patienten aufgrund der häufig bestehenden Osteoporose besonders gefährlich sind. Hieraus ergeben sich unter Barbiturat-Therapie gehäuft Hüftgelenksfrakturen und unter Phenytoin nicht-vertebrale Frakturen. Von den in Nursing Homes in den USA gemeldeten Frakturen entfallen überproportional viele auf Patienten, die unter Phenobarbitaltherapie stehen.

Ältere Antiepileptika

Bei Altersepilipsien sollten Antiepileptika der ersten Generation (Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Primidon) aus verschiedenen Gründen vermieden werden. Zum einen kann der Serumkonzentrationsanstieg z.B. für Phenytoin früher und steiler verlaufen; zum anderen kann infolge des verminderten Serumalbuminanteils ein erhöhter freier An-

teil des Antiepileptikums vorliegen und zu Nebenwirkungen führen. Darüber hinaus besteht häufig eine erhöhte Rezeptorempfindlichkeit, die zu einer vermehrten Anfälligkeit für Sedierung, z. B. durch Benzodiazepine, führt. Weiter ist zu berücksichtigen, dass die Latenz zum Steady State verlängert sein kann. Enzyminduktoren können zu mannigfaltigen Interaktionen führen. Insbesondere Carbamazepin weist ein großes Interaktionspotential auf (Abb. 2). Die Serumkonzentration von Marcumar, Digitoxin, Paracetamol, Neuroleptika und anderen Substanzen kann verringert werden. Andererseits kann die Serumkonzentration von Carbamazepin durch Erythromycin, Isoniazid, Ketoconazol, Viloxazin und Calcium erhöht werden [2].

Abbildung 2 zeigt eine Auswahl wichtiger Interaktionen von Antiepileptika.

Neue Antiepileptika

Es existieren nur wenige Untersuchungen zur Verträglichkeit und Effektivität neuer Antiepileptika bei Altersepilipsien. Die Verträglichkeit von Lamotrigin im Vergleich zu Carbamazepin und Phenytoin wurde von *Georgi et al.* 2000 untersucht. Von 208 über 65-jährigen Patienten mit Altersepilipsie wurden 146 mit Lamotrigin, 53 mit Carbamazepin und 9 mit Phenytoin behandelt. Die Dosierung von Lamotrigin betrug 100 mg für Monotherapie (75–500 mg) und 300 mg für die Add-on-Therapie (25–700 mg). Nebenwirkungen wurden unter der Lamotrigin-Therapie bei 72 von 146 Patienten (49%), unter Carbamazepin bei 38 von 53 Patienten (72%) und unter Phenytoin-Therapie bei 8 von 9 Patienten (89%) registriert. Schwerwiegende medikamentenbezogene Nebenwirkungen kamen am häufigsten unter Phenytoin, dann unter Carbamazepin und am seltensten unter Lamotrigin vor.

Abbildung 3 zeigt eine Vergleichsuntersuchung zur Dauer der Monotherapie mit Carbamazepin, Lamotrigin und Gabapentin bei Epilepsien im höheren Lebensalter. Die Patienten bleiben unter der Lamotrigintherapie signifikant häufiger in der Behandlung als unter Carbamazepintherapie.

Der Effekt des Alters auf die Verträglichkeit einer Topiramat-Therapie wurde im Rahmen einer Altersepilepsiestudie von Mattson et al. 1998 [3] untersucht. Hierbei zeigte sich unter einer niedrigen Dosierung, dass bei Topiramat-Monotherapie Anorexie und Ataxie die einzigen Nebenwirkungen waren, die häufiger auftraten als bei jüngeren Patienten. Kognitive Nebenwirkungen wurden bei älteren Patienten unter niedriger Topiramat-Monotherapie nicht häufiger beobachtet als bei jüngeren Patienten. Im Vergleich zu Carbamazepin wurde die Topiramat-Monotherapie von älteren Patienten besser vertragen.

Levetiracetam wurde im Rahmen der Keeper Study (Keppra Epilepsy Evaluation of Patient time to response) von Morrel et al. 2003 [5] analysiert. Eine Subgruppenanalyse für die maximale Dosierung für Patienten über 65 Jahre ergab, dass in 53 % 1.000 mg, in 21 % 2.000 mg und in 20 % 3.000 mg verabreicht wurden. Bei 51 % der Patienten mit Altersepilepsien konnte in den letzten 6 Wochen der Untersuchung eine 100%-ige Reduktion der fokalen Anfälle festgestellt werden. Da es sich bei dieser Studie um eine Add-on-Therapie von Levetiracetam handelte, die bei Patienten durchgeführt wurde, die bereits ein oder zwei Medikamente einnahmen, kann geschlossen werden, dass Levetiracetam besonders für Patienten mit Begleitmedikation bei Altersepilepsien effektiv und verträglich ist.

Ausblick

Zur besseren Versorgung von Patienten mit Epilepsien im höheren Lebensalter muss zukünftig geklärt werden: wer versorgt diese Patienten zuerst, wann erfolgt die Einholung einer Zweitmeinung bei unklarer Diagnose, wer behandelt und welche Antiepileptika werden eingesetzt? Offensichtlich werden noch viele Patienten unnötig hoch dosiert und leiden an unnötigen Nebenwirkungen. Daher müssen auf der Grundlage eines verbesserten Versorgungsnetzwerkes optimierte Therapiestrategien für Altersepilepsien entwickelt werden. Hierzu gehört auch die systematische Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit neuer Antiepileptika in Monotherapie und Kombinationstherapie. Anfälle nach Hirninfarkten sind zum Beispiel häufig durch eine Monotherapie leicht kontrollierbar (88 %) (Silverman et al. [11]). Zusätzlich müssen altersangepasste individuelle Dosierungsrichtlinien berücksichtigt werden. Viele alte Menschen klagen über »Übelkeit«, »Verwirrtheit« oder Schwindelanfälle. Es ist davon auszugehen, dass sich unter diesen Patienten auch eine Reihe bisher unerkannter Epilepsien verbirgt. Die oft zu hohe Dosierung von Antikonvulsiva bei bekannten Epilepsien und unerkannte Interaktionen mit z. B. Psychopharmaka führen zu vermeidbaren Nebenwirkungen. Aufgrund der beschriebenen Besonderheiten zur Diagnose und Behandlung von Altersepilepsien haben wir eine spe-

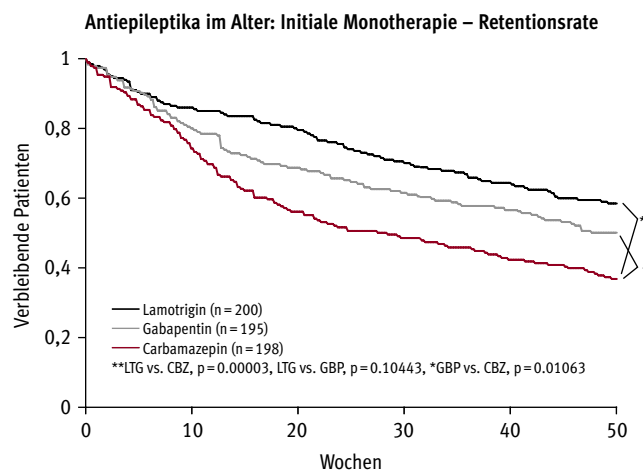


Abb. 3: Vergleichsuntersuchungen von Carbamazepin, Lamotrigin und Gabapentin bei Epilepsien im höheren Lebensalter [Ramsay RE, Rowan J et al. Presented at the Internat. Geriatric Epilepsy Symposium, Sept 2003]

zielle Epilepsieambulanz für Altersepilepsien einschließlich Telemedizin geplant.

Literatur

1. Flierl-Hecht A, Pfäfflin M, May TW, Kohlschütter S, Hensel B, Stefan H: Werden Epilepsien bei älteren Menschen übersehen? Eine Untersuchung in Altenheimen. *Nervenarzt* 2003; 74: 691-698
2. Krämer G: Epilepsien im höheren Lebensalter – Klinik und Besonderheiten der Pharmakotherapie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1998
3. Mattson RH, Kamin M, Siu C: Seizure freedom with topiramate: Result from an open-label follow-on to a double-blind titration study. *Epilepsia* 1998; 39 (6): 55 (abstract)
4. McBride AE, Shih TT, Hirsch LJ: Video-EEG-Monitoring in the elderly: A review of 94 patients. *Epilepsia* 2002; 43 (2): 165-169
5. Morrel MJ, Leppik J, French J, Ferrendelli J, Han J, Magnus L: The KEEPER trial: levetiracetam adjunctive treatment of partial-onset seizures in an open-label community-based study. *Epilepsy Research* 2003; 54: 153-163
6. Ng SKC, Hauser WA, Brust JCM, Sussner M: Hypertension and the risk of new-onset unprovoked seizures. *Neurology* 1993; 43: 425-428
7. Peinemann A, Stefan H: Altersepilepsie. *Nervenarzt* 1998; 69: 110-116
8. Pryor FM, Ramsay RE, Rowan AJ et al: Epilepsy in older Adults: Update from VA Cooperative Study #428. *Epilepsia* 2002; 43 (7): 165-166 (abstract)
9. Ramsay ER, Rowan JA, Pryor FM: Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. *Neurology* 2004; 62 (2): 24-29
10. Ramsay ER, Rowan AJ, Slater JD, Collins R, Nemire WR, Otitz and the VA Cooperative Study Group: Effect of age on epilepsy and its treatment: results from the VA Co-operative study (abstract). *Epilepsia* 1994; 35 (8): 91
11. Silverman IE, Restrepo L, Mathews GC: Poststroke seizures. *Arch Neurol* 2002; 59: 195-201

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. H. Stefan
Neurologische Klinik – Epilepsiezentrum (ZEE)
der Universität Erlangen-Nürnberg
Schwabachanlage 6
D-91054 Erlangen
e-mail: hermann.stefan@neuro.imed.uni-erlangen.de