

Epilepsien im höheren Lebensalter

Die Inzidenz der Epilepsie ist am höchsten im Alter. Wegen der Besonderheiten von Ätiologie, Komorbidität und Komedikation sind Diagnostik und Therapie hier besonders schwierig. Eine Sitzung bei der diesjährigen Tagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie unter dem Vorsitz von Dr. Günter Krämer, Zürich, und Prof. Dr. Eugen Trinka, Salzburg, war dieser komplexen Thematik gewidmet.

Epidemiologie

Univ.-Prof. Eugen Trinka, Salzburg, verwies eingangs auf die dramatische Zunahme der Population über 65 Jah-

unprovozierte Anfälle*	
Alter	Inzidenz
55–64	70,5/100.000/a
65–74	168,5/100.000/a
75–84	151,9/100.000/a
akut symptomatische Anfälle**	
55–64	55/100.000/a
65–74	82/100.000/a
75–84	123/100.000/a

Tab. 1: Anfallsinzidenz in verschiedenen Altersgruppen *nach Olafsson 2005, Forsgren 1996, Hauser 1993; **nach Annegers 1995

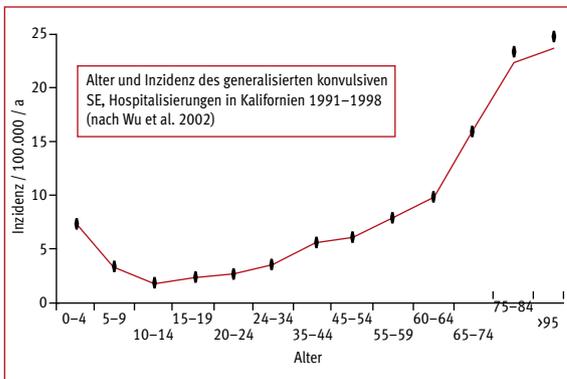


Abb. 1: Epidemiologie des Status epilepticus bei Älteren

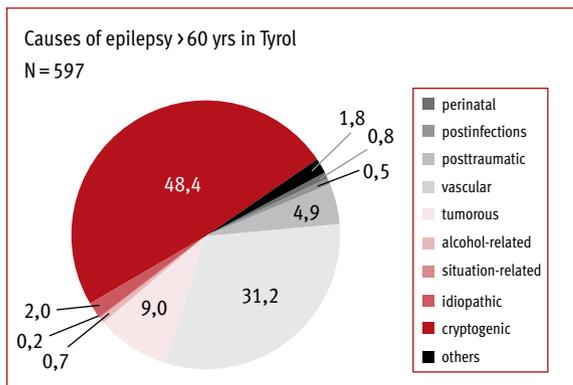


Abb. 2: Ätiologie der Altersepilepsien in Tirol (nach Trinka 2003)

re. In den USA hat sie sich seit 1990 verdreifacht, Hochrechnungen zufolge wird ihr Anteil in Deutschland im Jahr 2030 bei 27% liegen¹. 54% der Personen dieser Altersgruppe haben mindestens eine Behinderung, 14,2% eine deutliche Einschränkung der »activities of daily living« (ADL).

Wie Trinka ausführte, ist die Inzidenz sowohl unprovozierter als auch symptomatischer Anfälle im Alter am höchsten (Tab. 1). Männer sind relativ häufiger betroffen als Frauen.

Auch der Status epilepticus (SE) erfährt ab dem 60. Lebensjahr eine starke Zunahme bis zu 80/100.000/a². Er ist bei Patienten über 60 Jahre signifikant häufiger als bei Jüngeren (54,5 vs. 4,2/100.000³) und meist symptomatisch bei zerebrovaskulärer Ätiologie (50%), Tumor, Demenz oder metabolisch/toxischer Genese (z.B. Alkohol). Eine positive Epilepsieanamnese liegt nur in weniger als 30% vor, die Letalität lag in einer Erhebung von 1996⁴ bei Älteren bei 38%.

Ätiologie der Altersepilepsie

Epilepsien im Alter sind fast immer fokale, d.h. symptomatische Epilepsien. Häufigste Ursache und damit auch wichtigster Risikofaktor sind zerebrovaskuläre Erkrankungen – vor allem Schlaganfälle – und Demenzen. Seltener ist eine toxisch-metabolische, neoplastische, traumatische oder entzündliche Ätiologie. Abb. 2 stellt die Ursachen einer Stichprobe von 597 Altersepilepsien in Tirol dar.

Poststroke seizures

Bei den häufigen Anfällen nach Schlaganfall unterscheidet man frühe (innerhalb einer Woche) von späten Anfällen. 43% der Anfälle treten in den ersten 24 Stunden auf. Ein spätes Auftreten nach einem Schlaganfall bedeutet ein höheres Epilepsierisiko (35% vs. 90%⁵).

Gerhard Barolin prägte 1971 den Begriff der »Präkursivepilepsie«⁶, d.s. fokale Anfälle durch eine bisher klinisch stumme zerebrovaskuläre Erkrankung. Patienten mit diesen auch »prestroke seizures« oder »vascular precursor epilepsy« genannten Anfällen haben ein signifikant höheres Schlaganfallrisiko.

Demenz und Altersepilepsie

Die Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) und die nicht AT-Demenz sind mit einer 6–8-fachen Erhöhung von Anfällen verbunden, bei sicherer DAT wurde sogar eine bis zu 10-fache Erhöhung beschrieben⁷. Die mittlere Zeit bis zum ersten Anfall betrug in einer Untersuchung von Amantinek et al. (2006) bei milder Demenz vom Alzheimer-Typ (MMSE >16) vier Jahre.

Hirntumore

Anfälle als Ausdruck eines Hirntumors sind häufiger bei Gliomen, seltener bei Metastasen und noch seltener bei Meningeomen und bei niedriggradigen Tumoren⁸. Die Inzidenz liegt je nach Studie bei 10–30%⁹ und nimmt jenseits des 65. Lebensjahres zu¹⁰. Postoperative Anfälle können nach Trinka durch

1 Hugging 2006
2 Wu et al. 2002, de Lorenzo 1996
3 Knake et al. 2001
4 De Lorenzo 1996

5 Ferro and Pinto 2004, Sung 1996
6 Fortschr Neurol Psychiat 1971
7 Hauser 1986, Romanelli 1990
8 Lote 1998
9 Hauser 1986, Lühdorf 1990, Loiseau 1990, Brodie 2009
10 Garnbett 2002

einen Resttumor, ein Tumorrezidiv oder Strahlenschäden verursacht sein.

Posttraumatische Anfälle

Bis zu 25% der Epilepsien von über 65-Jährigen sind posttraumatisch bedingt¹¹. Risikofaktoren sind neben dem höheren Lebensalter intrakranielle Blutungen, eine länger als 24 Stunden dauernde posttraumatische Amnesie¹² sowie die Schwere der Verletzung. Eine zentrale Lage der Kontusion ist nach Trinka risikobehafteter als eine temporale Lokalisation.

Toxisch-metabolische Ursachen

Bis zu 10% der Epilepsien bei über 65-Jährigen beruhen auf toxisch-metabolischen Ursachen wie

- Alkohol,
- Fieber, Infektionen,
- Arzneimitteln,
- Hypoglykämie < 35 mg% oder Hyperglykämie > 500 mg%,
- Dehydratation,
- Hyponatriämie < 125 mmol/l,
- Urämie und hepatische Enzephalopathie.

Seltener Ursachen

Idiopathische Epilepsien sind im Alter eher selten, in verschiedenen Erhebungen lag ihr Anteil unter 10%. Weitere seltene Ursachen sind erbliche Stoffwechselerkrankungen wie die adulte Neuronale Ceroid-Lipofuscinose und die Gangliosidose.

Bis zu 50% der singulären Anfälle müssten als kryptogen bezeichnet werden, sagte Trinka abschließend. Eine sorgfältige Ursachenforschung ist in jedem Fall wichtig, da sich daraus therapeutische Konsequenzen ergeben. Auch die Komorbidität ist bei der Behandlung unbedingt zu berücksichtigen.

Semiologie von Anfällen im Alter

Klinisches Bild und Semiologie unterscheiden sich bei jüngeren und älteren Patienten. Wie Dr. Günter Krämer, Zürich, erläuterte, stellt der

generalisierte tonisch-klonische (Grand mal-)Anfall im Alter eher die Ausnahme dar (Abb. 3). Weitaus häufiger sind fokale Anfälle mit vergleichsweise oligosymptomatischer Semiologie. So fehlen z.B. häufig typische Symptome wie die Aura oder ictale Automatismen (Tab. 2). Es kommt daher häufig zu Fehldiagnosen wie »unklare mentale Veränderungen«, »Verwirrtheit« »Synkope«, »Gedächtnisstörung« oder »Schwindel«.

Vor allem bei Temporallappenanfällen sei die Semiologie vergleichsweise wenig beeindruckend, oft kürzer und mono- oder oligosymptomatisch oder mit psychiatrischen Symptomen, erläuterte Krämer. Häufig besteht vaskuläre oder dementielle Komorbidität. Da ältere Menschen nicht selten allein leben, ist oft keine Fremdanamnese vorhanden. Die Diagnosesicherung ist ohne ictales EEG noch schwieriger als bei jungen Patienten. Wichtigste Ätiologie ist nach Krämer die limbische Enzephalitis.

Nonkonvulsiver Status epilepticus (NKSE)

Der generalisierte NKSE zeigt ausgeprägte symmetrische, bilateral-synchrone epileptogene EEG-Aktivität. Es besteht ein Verwirrheitszustand in Verbindung mit agitiert-aggressivem oder auch lethargisch-mutistischem Verhalten bis hin zu Stupor mit katatonen Symptomen, der bis zu mehr als einer Woche anhalten kann. Das durchschnittliche Manifestationsalter liegt um das 60. Lebensjahr, Frauen sind bevorzugt betroffen. Auslöser ist häufig die Einnahme oder das abrupte Absetzen von Psychopharmaka (speziell Benzodiazepinen).

Differentialdiagnose

In Tabelle 3 sind Krankheitsbilder aufgelistet, die differentialdiagnostisch mit verschiedenen Epilepsieformen verwechselt werden können. Bei Bewusstseinsstörungen von Älteren müssen nach Krämer vor allem folgende Erkrankungen in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden:

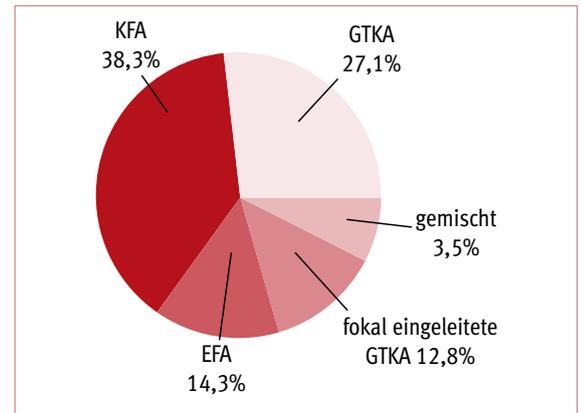


Abb. 3: Epilepsie im höheren Lebensalter: Anfallsformen (nach Rowan et al.). KFA: komplex-fokaler Anfall, EFA: einfach-fokaler Anfall, GTKA: generalisierter tonisch-klonischer Anfall

Klinik	Junge	Alte
Aura	ca. 50 %	selten
iktale Bewusstseinsstörung	JA	JA
iktale Automatismen	orofazial, manual	fehlen häufig
sekundäre Generalisierung	65 %	26 %
Inzidenz Status (NCSE)	ca. 5/100.000	ca. 60/100.000
Dauer der postiktalen Verwirrtheit	wenige Minuten, selten Stunden	viele Minuten, Stunden, manchmal Tage

Tab. 2: Klinische Unterschiede bei Epilepsien jüngerer und älterer Patienten (Cloyd et al. 2006; DeLorenzo et al. 2006; Knake et al. 2001; Ramsay et al. 2007)

epileptisch	nicht epileptisch
komplex-fokaler Anfall	Verwirrheitszustand, Psychose
einfach-fokaler Anfall	TIA
Epilepsia partialis continua	Bewegungsstörung
Sturzangriff	Sturzzacke (drop attack)
Todd'sche Parese	Schlaganfall

Tab. 3: Differentialdiagnose Anfälle im Alter

- kardiovaskuläre (Synkope),
- metabolische (Hypoglykämie),
- vaskuläre (Schlaganfall, TGA),
- epileptischer Anfall,
- psychogenes Ereignis.

Auslöser für einen Anfall im Alter kann auch eine nonketotische Hyperglykämie sein. Hierbei handelt es sich um eine Hyperglykämie ohne Ketoazidose oder Azidose. Typischerweise liegt bei den meist älteren Patienten ohne bekannten Diabetes eine mäßige Hypergly-

11 Sung et al. 1999
12 Annegers 1998

kämie und Hyperosmolarität vor. Die Anfälle sind in mehr als 80% einfach fokal-motorisch mit erhaltenem Bewusstsein (Epilepsie partialis continua), manchmal (ca. 10%) durch Bewegungen induziert. Zur sekundären Generalisierung kommt es selten. Ein begleitender Verwirrheitszustand ist möglich (Differentialdiagnose: NKSE). Die zerebrale Bildgebung ist normal. Therapeutisch sind AEDs üblicherweise nicht wirksam, aber es kommt zur einer prompten Besserung durch Insulin oder Rehydrierung.

Psychogene Anfälle im Alter treten vor allem bei Männern mit schwerer Gesundheitsstörung oder gesundheitsbezogenen traumatischen Erfahrungen auf.

Kardiale Nebenwirkungen von Antiepileptika

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen bei älteren Patienten mit Epilepsie die häufigste Komorbidität dar. In den 80er- und 90er-Jahren des letzten Jahrhunderts gab es immer wieder Fallberichte, nach denen Synkopen oder Adam-Stokes-Anfälle unter Carbamazepin beobachtet wurden, besonders bei Patienten mit vorbestehenden bradykarden Rhythmusstörungen und solchen mit sehr hohen Plasmaspiegeln. Ältere Frauen scheinen auch bei therapeutischen Dosen für solche Störungen gefährdet zu sein. Auch Lamotrigin, das wegen der fehlenden Enzyminduktion und seiner guten Verträglichkeit gern bei älteren Epilepsiepatienten eingesetzt wird, beeinflusst wie Carbamazepin in vitro die kardiale Elektrophysiologie – die Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle verlängert die QRS-Zeit, die Kaliumkanal-Blockade verlängert die QT-Zeit¹³. Eine von Prof. Erik Saethre, Oslo, vorgestellte norwegische Studie ging daher der Frage nach, ob es unter Carbamazepin SR oder Lamotrigin bei über 65-jährigen Epilepsiepatienten zu signifikanten Veränderungen im EKG kommt und insbesondere, ob die Substanzen mit dem »sudden unexpected death in

epilepsy« (SUDEP) in Verbindung gebracht werden können. Dazu wurde die 108 Patienten umfassende norwegische Kohorte einer internationalen randomisierten, doppelblinden Studie, die die Wirksamkeit von CBZ SR 400 mg/Tag mit LTG 100 mg/Tag bei Patienten über 65 Jahre mit neu diagnostizierter Epilepsie verglich, zu Beginn und am Ende der 40-wöchigen Studienperiode elektrokardiographisch untersucht (QRS-Intervall, Herzfrequenz, PQ-Zeit, QTc-Intervall). Patienten mit vorbestehenden AV-Überleitungsstörungen waren nicht in die Studie eingeschlossen worden.

Unter beiden Behandlungsregimes kam es zu einer leichten Verminderung der Herzfrequenz und Verlängerung der PQ-Zeit; Patienten mit langsamer AV-Überleitung könnten daher möglicherweise durch die antiepileptische Behandlung gefährdet sei. Unter keinem der Behandlungsregimes kam es jedoch zu einer statistisch relevanten Verlängerung des QTc-Intervalls oder der QRS-Dauer. Die QTc-Intervalle wurden sogar mit steigenden CBZ-Serumspiegeln etwas kürzer.

Am Ende der Studie hatten mehr als 90% der Teilnehmer in beiden Gruppen QRS-Intervalle im normalen Bereich. Für Carbamazepin und Oxcarbazepin wird eine EKG-Untersuchung vor Behandlungsbeginn empfohlen. Die Studie liefert keine Evidenz für die Notwendigkeit einer zweiten EKG-Untersuchung während der Behandlung.

Wegen der begrenzten Teilnehmerzahl und der großen Variabilität der untersuchten Herzparameter könne die Studie jedoch nicht ausschließen, dass es unter AED-Behandlung älterer Patienten zu pathologischen Herzrhythmusveränderungen kommen kann, sagte Saethre. CBZ erweist sich hier günstig in der Reduktion vegetativer Einflüsse auf das Herz, insbesondere nachts, wenn die SUDEP-Gefahr am größten ist. Man sollte sich in dieser kardiovaskulär vorbelasteten Patientengruppe nicht nur auf die Statistik verlassen, sagte Saethre und empfahl ein 24-Stunden-EKG als gutes Instrument

zur Aufdeckung transienter Herzrhythmusstörungen und zur Darstellung der Herzratenvariabilität.

Epilepsiechirurgie im höheren Lebensalter

Die chirurgische Epilepsiebehandlung ist im Alter eher selten. Wie Professor H. Hamer, Erlangen, berichtete, waren in der sog. Erlanger Serie (2001–2011) weniger als 5% (n=17) der operierten Epilepsiepatienten 60 Jahre alt oder älter. Die Indikation zur Operation ist vor allem bei schwer betroffenen Patienten gegeben (z.B. bei Tumorätiologie), es sollte eine möglichst klare Resektionsstrategie vorliegen. Die prächirurgische invasive Diagnostik müsse aber zurückhaltend und unter Beachtung der Komorbidität erfolgen, sagte Hamer.

Am häufigsten sind die Temporallappenresektion (klassisch od. selektive Amygdalahippocampektomie) sowie die Läsionektomie (»Topektomie«). Die Ergebnisse sind häufig schlechter als bei jüngeren Patienten, auch bedingt durch eine höhere Komplikationsrate (5–10%) (epidurale oder parenchymale Blutung, Ischämie, Embolie, Wundinfektion). Auch die Chance auf postoperative Anfallsfreiheit ist geringer. Insgesamt sei die Evidenzlage dünn, sagte Hamer.

Medikamentöse Therapie

Die Altersepilepsien bieten kein einheitliches Bild: Unterschieden werden muss zwischen der De-novo-Epilepsie des älteren Patienten und dem gealterten Patienten mit Epilepsie, auch hinsichtlich der Wahl der Therapie (Tab. 4).

Spezielle Charakteristika des Stoffwechsels des älteren Patienten sind die Abnahme der renalen Clearance, die Abnahme der hepatischen Clearance, die nachlassende Albumin- und Proteinproduktion und die reduzierte Rezeptordichte, die zu einer erhöhten Empfindlichkeit führt. Vor allem bei Polytherapie besteht ein erhöhtes Risiko für Interaktionen. Auf altersspezifische Nebenwirkungen (Hyponatriämie, kardiale Arrhythmie

13 Danielsson et al. 2005

De-novo-Epilepsie des älteren Patienten	Der gealterte Patient mit Epilepsie
– Konsequenz einer neuen ZNS-Erkrankung	– Langzeitbehandlung
– Akzeptanzprobleme: »zwei Krankheiten?«	– Cave: beim Absetzen von Medikamenten
– Krankheitseinsicht, Ängste, Stigma	– Veraltete Antikonvulsiva und Folgen
– Prognose	– Gewöhnung an NW – Entzug?!
– Wann behandeln, »einzelnes Ereignis?«	– Epilepsiechirurgie als Möglichkeit im Alter
– Komorbidität	– Aufklärung über Optionen

Tab. 4: Unterschiede zwischen De-novo-Epilepsie und länger bestehender Epilepsie des älteren Patienten

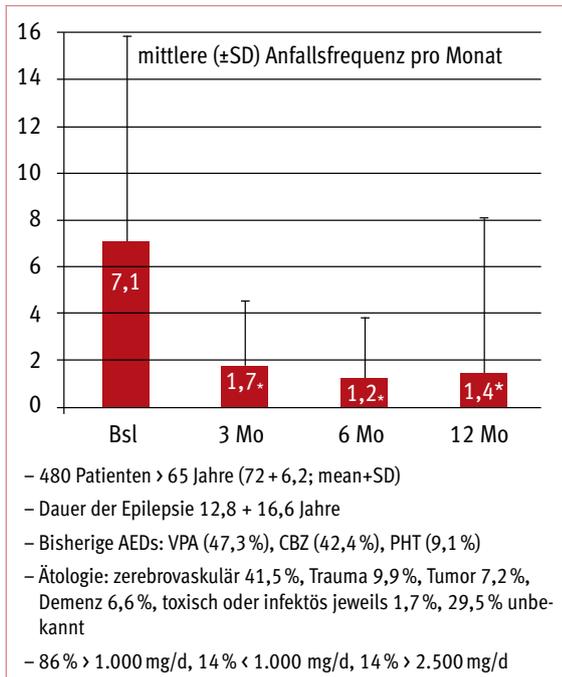
mien, Gangstörung, Osteoporose, Kognition) muss besonders geachtet werden.

Wie eine Anwendungsbeobachtung mit Lamotrigin zeigte, kann die Dosierung bei Älteren vermutlich sehr viel niedriger ausfallen¹⁴. Studien zur Verträglichkeit zeigten, dass Lamotrigin bezüglich der Retentionsrate Gabapentin überlegen ist und dieses wiederum bessere Retentionsraten aufweist als unretardiertes Carbamazepin¹⁵. Lamotrigin war auch der Slow-release-Formulierung von Carbamazepin diesbezüglich überlegen¹⁶.

Neben Carbamazepin und Lamotrigin hat sich auch Levetiracetam in der Behandlung älterer

Epilepsiepatienten etabliert. In einer Anwendungsbeobachtung über ein Jahr zeigte sich durch Levetiracetam add-on eine eindrucksvolle Anfallsreduktion bei 480 über 65-jährigen Patienten (Abb. 5, [2]).

Um die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Levetiracetam-Monotherapie bei älteren Patienten mit fokaler Epilepsie zu überprüfen, wird zur Zeit die großangelegte »Step One«-Studie durchgeführt. Sie vergleicht über einen Zeitraum von 58 Wochen (6 Wochen Aufdosierung + 52 Wochen Erhaltung) doppelblind und parallelgruppengeführt die Wirkung von 100 mg Lamotrigin vs. 400 mg Carbamazepin SR vs. 1.000 mg Levetiracetam bei geplanten 360 Patienten. Eingeschlossen werden Patienten, die über 60 Jahre alt sind und an einer neudiagnostizierten fokalen Epilepsie, definiert als ein



Tab. 5: LEV als add-on AE bei Patienten > 65 Jahre. Anwendungsbeobachtung über ein Jahr [2]

Anfall plus EEG-Läsion oder zwei Anfälle, leiden.

Dr. B. Bülau

Literatur

1. Saethre E et al. Cardiac function and antiepileptic drug treatment in the elderly. A comparison between lamotrigine and sustained released carbamazepine. Epilepsia 2009; 50 (8): 1841-1849.
2. Wehrhahn et al. Seizure 2011; 20: 305-311.

14 Mauri Llerda et al. 2005
 15 Brodie 99, Rowan 2005
 16 Saethre 2007

Das Problem der Non-Adhärenz: mehr Anfälle, mehr Einweisungen, höheres Verletzungsrisiko und höhere Kosten

Die Problematik der Umsetzung auf Generika in der Epilepsiebehandlung wurde von Prof. Dr. Hajo Hamer, Leiter des Epilepsiezentrums am Universitätsklinikum Erlangen, in seinem Vortrag zur Adhärenz bei Epilepsiepatienten thematisiert. Er hob hervor, dass die Switch-back-Raten bei Antikonvulsiva wesentlich höher sind als bei anderen Medikamentengruppen. Da ein solches Switch-back immer auch mit zusätzlicher Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen verbunden ist, führt es zu Kosten, die teilweise höher sind als die Einsparung, die durch den Wechsel auf das Generikum erzielt wurde.

Die Non-Adhärenz ist nach Hamer nicht nur teuer, sie ist bei Epilepsiepatienten auch gefährlich: In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass das Risiko für Anfälle, Stürze, Unfälle, Krankenhauseinweisungen und besonders die Mortalität bei Non-Adhärenz erhöht ist (Abb.).

Bei Anfallsrezidiven unter antikonvulsiver Medikation steht die Non-Adhärenz mit 58% an erster Stelle der zugrundeliegenden Ursachen (vor Schlafentzug und unbekannter Ursache mit jeweils 20%). Neben dem Primat der Anfallsfreiheit seien daher die Reduktion von Nebenwirkungen und die Lebensqualität der Patienten in der Epilepsiebehandlung wichtig, nicht zuletzt, um die Adhärenz zu verbessern und so Anfallsfreiheit zu erhalten, so Hamer. |B.B.]

Quelle: Satellitensymposium »Vom Medikament zum Behandlungsregime« bei der 51. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie am 1. März 2012 in Stuttgart, Veranstalter: Desitin Arzneimittel GmbH, Hamburg

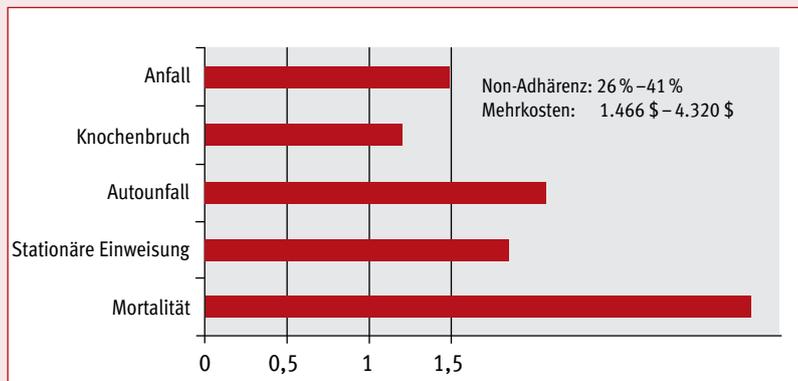


Abb. 1: Relative Risiko-Erhöhung von Non-Adhärenz [Faught et al. 2008, 2009, Ettinger et al. 2009, Davis et al. 2008, Majunath et al. 2009] (nach Prof. Hamer)