

## EPILEPSIEN IM HÖHEREN LEBENSALTER

von Dr. Wolfgang Hetzel,  
Arzt für Neurologie und Psychiatrie,  
Juliuspital Neurologische Abteilung, Würzburg,

### Vortrag auf der Jahrestagung der Deutschen Epilepsie Selbsthilfe in Gotha

**Fall 1:** Ein 72-jähriger, promovierter Jurist, noch in eigener Praxis vollschichtig als Rechtsanwalt tätig, hat in den letzten Jahren insgesamt drei generalisierte Anfälle erlitten. Wir entschließen uns zu einer Behandlung mit Carbamazepin (Tegretal, Timonil), beginnend mit 200 mg/d. Wenige Tage später können wir auf 400mg/d erhöhen, Nebenwirkungen treten zunächst nicht auf. Bei Entlassung aus der Klinik liegt der Serumspiegel bei 5,2 µg/ml, also im unteren sog. Normbereich.

Der Hausarzt steigert in den folgenden Wochen auf 600mg/d. Eine erneute Spiegelkontrolle ergibt weiterhin einen Wert von "nur" 5,1 µg/ml so daß eine weitere Steigerung auf 800 mg/d für nötig gefunden wird.

Zu dieser Zeit erreicht uns ein Anruf der Tochter. Sie berichtet, daß die ganze Familie äußerst beunruhigt sei über den Zustand des Vaters. Anfälle seien unter der Behandlung nicht mehr aufgetreten, aber die Persönlichkeit ihres Vaters habe sich in den letzten Wochen gravierend verändert. Eine Vergesslichkeit habe sich entwickelt, die absurde Ausmaße annehme. Der Vater selbst scheine dies freilich nicht zu bemerken. Er brauche in seiner Kanzlei nun sehr viel länger, arbeite jetzt Samstag und Sonntag durch. Seine Sprache sei verlangsamt, er verschmiere Silben. Er wirke den ganzen Tag wie betrunken.

Der Patient selbst ist zufrieden. Er berichtet uns, er sei ruhiger, entspannter, könne besser schlafen. Vielleicht sei er etwas vergesslicher geworden. Wir sind entsetzt über seinen Zustand: Im Gegensatz zu vorher wirkt er schon auf den ersten Blick auffassungsgestört und verlangsamt. Die aufnehmende Ärztin notiert "Der Patient berichtet in ausufernder Weise von der Art seiner Anfälle, sowie von einer Sprachstörung, wobei er mitten im Satz stecken bleibe... Die Anamneseerhebung ist äußerst schwierig und zusammenfassend bleibt nur der Eindruck, dass der Patient mit seinem Befinden nicht zufrieden ist".

Der Carbamazepin-Spiegel liegt nun bei 6,9 µg/ml, also mitten im sogenannten Normbereich. Die neuropsychologische Testung ergibt ein katastrophales Ergebnis: Das Arbeitstempo ist massiv reduziert und liegt in einem Leistungsbereich, den man bei schwer Minderbegabten mit einem IQ von 60 erwartet.

Obwohl wir uns zu diesem Zeitpunkt nicht sicher sind, ob die schwere Störung wirklich eine Folge der Carbamazepin-Behandlung ist, brechen wir die antikonvulsive Therapie ab. Innerhalb weniger Tage erreicht der Patient seine alte Leistungsfähigkeit wieder und nimmt wenig später die Arbeit in seiner Kanzlei wieder auf.

In der Rückschau hat sich damit bestätigt, dass unser Patient tatsächlich überdosiert war. Die Konzentrationsstörungen, die Vergesslichkeit, die allgemeine Verlangsamung, die Beeinträchtigung von Sprache und Gang: alles Nebenwirkungen der antikonvulsiven Therapie mit dem Präparat Carbamazepin. Also eine teuer, zu teuer erkaufte Anfallsfreiheit. Was hatten wir falsch gemacht?

Wir und der Hausarzt hatten versucht, die antikonvulsive Therapie nach dem Serumspiegel zu steuern und hatten dabei angenommen, dass auch bei einem 72-jährigen Patienten die sogenannten "therapeutischen Bereiche" Maßstab und Grundlage der Behandlung sein sollten.

Brauchen also ältere Menschen eine niedrigere Dosis als Jüngere? Was bringt uns bei einem älteren Menschen die Messung des Serumspiegels, wenn wir damit so hereinfallen können?

Und vielleicht die entscheidende Frage: Ist es überhaupt vorstellbar, dass Antikonvulsiva im sogenannten therapeutischen Bereich so einschneidende Nebenwirkungen haben können?

Noch ein Problem, wenn wir einen älteren Menschen behandeln: Wie unterscheiden wir Nebenwirkungen der Medikamente (also vermeidbare Nebenwirkungen) von schicksalhaften Verschlechterungen der geistigen Funktionen - ist es wirklich so ungewöhnlich, wenn ein älterer Mensch Konzentrationsstörungen beklagt, wenn er umständlicher, langsamer wird und vielleicht ein bisschen komisch? Allzu gern ist man geneigt, dann einen Alzheimer, ein organisches Psychosyndrom, eine Demenz oder eine sonstige Alterserkrankung anzunehmen, wo es sich vielleicht nur um eine Nebenwirkung der Medikamente handelt

An dieser Stelle muss ich Ihnen einen kleinen Happen Theorie anbieten. Was passiert mit einem Medikament, das wir schlucken? Pharmakokinetik ist der Fachausdruck für das Schicksal, das ein Medikament erwartet, wenn wir es durch unsere Speiseröhre in den Magen versenken. An irgendeiner Stelle im Magen-Darm Trakt wird es mehr oder minder vollständig in den Körperkreislauf aufgenommen... Es gelangt ins Blut, wird alsbald zur Leber transportiert, wo eine kleine Chemiefabrik darauf wartet, den Fremdstoff durch allerlei Tricks zu entgiften. Das Medikament wird also um- und abgebaut, dabei entstehen wieder andere Giftstoffe. Bis es entgiftet ist, zirkuliert das Medikament und seine Abbauprodukte im Blut. Im günstigeren Fall kann es während dieser Zeitspanne heilsam wirken, im ungünstigeren Fall erzeugt es Nebenwirkungen. Wenn alles gut geht, letzter Schritt - wird das Medikament über den Darm oder die Niere ausgeschieden. Diese vier Schritte - Aufnahme, Wirkung am Zielort, Umbau, Ausscheidung -, verändern sich im Lauf des Lebens ganz erheblich. Es ist also keineswegs egal, ob wir die gleiche Dosis eines Medikaments einem 25-jährigen, gesunden Menschen verabreichen oder einem 70jährigen, auch wenn der nicht offensichtlich krank ist. Selbstverständlich sind die Organe des 70jährigen nicht mehr so leistungsfähig wie die des 25jährigen, die Leberzellen sind schon etwas müde, die Niere etwas verkalkt. Nicht zuletzt ist das Zielorgan - in unserem Fall das Gehirn - beim älteren Menschen weitaus empfindlicher geworden. Um die gewünschte Wirkung zu erzielen, reicht also vermutlich eine geringere Menge an Wirkstoff.

Mit einiger Wahrscheinlichkeit ist unser 70jähriger Patient aber gar nicht ganz gesund. Vielleicht bekommt er schon eine Reihe von Medikamenten - für das schwache Herz, für den hohen Blutdruck, vielleicht hat er schon einen Schlaganfall durchgemacht. Diese Medikamente müssen aber auch entsorgt werden, vielleicht über die selben Stoffwechselwege, die unser Antiepileptikum dringend benötigt. Es könnte also ein Stau entstehen bei der Verarbeitung und bei der Ausscheidung der Medikamente. Man spricht in diesem Fall von Medikamenteninteraktionen, von Wechselwirkungen - diese können stattfinden. auf der Ebene der Aufnahme, der Verarbeitung, der Wirkung am Zielorgan und der Ausscheidung. jetzt ist es schon etwas komplizierter und schwerer kalkulierbar, wie das Medikament wirkt - ob die gewünschte Wirkung überwiegt oder unerwünschte Nebenwirkung die Oberhand gewinnen. Aber es ist noch etwas unübersichtlicher, meine Grafik vereinfacht ganz krass die tatsächliche Problematik: Die meisten Medikamente werden mehr oder weniger stark an Bluteiweiße gebunden. Phenytoin, Carbamazepin und Valproat z.B. sind bei jüngeren gesunden Menschen zu 90% an Eiweiße gebunden. Nur die verbleibenden 10% stehen am Zielorgan zur Verfügung, nur diese 10%- können im erwünschten Sinne wirken oder auch Nebenwirkungen verursachen. Der Krimi an dieser Serum-eiweißbindung besteht nun darin, dass man recht genau vorhersagen kann, wie hoch sie beim jüngeren, gesunden Menschen ausfällt. Mit zunehmendem Alter wird die Eiweißbindungskapazität aber immer niedriger und sie nimmt weiter ab, wenn mehrere Medikamente um die Eiweißbindungsstellen konkurrieren. M.a.W.: Dieselbe Gesamtmenge an Wirkstoff im Blut kann beim Jungen -Menschen- gerade richtig sein, beim alten Menschen aber schon giftig

wirken: einfach deshalb, weil beim jungen Menschen der größte Teil des Wirkstoffs an Eiweiße gebunden ist und deshalb weder erwünschte noch unerwünschte Wirkung entfalten kann.

Medikamenteninteraktionen und die Problematik der Eiweißbindung bestimmen beim älteren Menschen ganz erheblich das Schicksal eines Medikaments und machen seine Wirkung schwer kalkulierbar, manchmal auch gefährlich.

**Fazit :** Wenn wir die Besonderheiten der Pharmakokinetik beim alternden Menschen berücksichtigt hätten, wäre unsere Behandlung nicht so grob misslungen. Man muss wissen; dass die Grundlagen der epileptologischen Wissenschaft eben nicht an älteren Menschen, sondern an jüngeren, vergleichsweise gesunden Epilepsiepatienten erarbeitet worden sind - es ist ein Fehler, wenn man sie unbesehen auf den älteren Menschen zu übertragen versucht.

### **Fall 2 (etwas komplexer als der erste und sozusagen schon für Fortgeschrittene):**

Der jetzt 64-jährige Herr D. wurde als 10-jähriger Junge kurz vor Kriegsende schwer verletzt Eine Bombe riss ihm den rechten Arm komplett ab, durchschlug den Schädelknochen und verletzte das rechte Schläfenhirn Der Junge ,Latte -Glück im Unglück, denn ein befreundeter Arzt kümmerte sich um ihn und veranlasste eine fachmännische Deckung der offenen Schädelverletzung. Wegen seiner Behinderung konnte der Bub nicht mit den Gleichaltrigen mithalten und so musste er sich in der Schule allerhand Hänseleien gefallen lassen das hat ihn zu einer ernsten, zurückgezogenen und etwas misstrauischen Persönlichkeit gemacht. Ein Jahr nach der Verletzung folgte zu allem Überfluss der erste epileptische Anfall (nach den verfügbaren Aufzeichnungen hat ,ich eheden es sich am eheden um einfach und komplex partielle Anfälle gehandelt). So begann man eine Behandlung mit Phenytoin (Phenhydan, Zentropil), später in Kombination mit dem Barbiturat Primidon (Mylepsinum). Über die damalige Dosis habe ich keine Angaben mehr gefunden Trotz dieser Behandlung ist Herr D. wohl nie so richtig anfallsfrei geblieben. Er hat eine Stelle als Pförtner gefunden, eine Familie gegründet und Kinder aufgezogen.

Etwa um das Jahr 1980 - also nach 35 jähriger Behandlung mit Phenytoin - bemerkt Herr D. erstmals eine gewisse Unsicherheit beim Gehen.

1985 bemüht sich Herr D. um eine Rente, nach dem er seit über einem Jahr krankgeschrieben ist Die Anfallsfrequenz liegt etwa bei einem Anfall pro Monat, aber das scheint nicht das eigentliche Problem zu sein. Herr D. beklagt ein ausgeprägtes Gefühl der Überforderung. Er sei vergesslich, kann nach Aussage seiner Ehefrau nicht mehr logisch denken. In der Arztpraxis hat er offensichtliche Probleme, dem Gesprächsverlauf zu folgen. Er fühlt sich benommen, hat ständig Angst vor dem nächsten Anfall. Testpsychologisch ergeben sich Hinweise auf eine Hirnleistungsstörung. Eine Berentung wird zunächst abgelehnt, der betreuende Nervenarzt ist offenkundig durch das ständige Jammern genervt und vermutet insgeheim Alkoholismus. Die Leberenzyme sind leicht erhöht.

1986 steigt die Anfallshäufigkeit vorübergehend auf einen pro Woche. Nach einer Serie von insgesamt 5 Anfällen in einer Nacht wird Phenytoin durch Carbamazepin (600mg) ersetzt, die Primidondosis bleibt bei 625 mg pro Tag.

Unter dieser Behandlung bleibt Herr D. anhaltend anfallsfrei.

1991 zieht sich unser Patient eine Fraktur des Vorfußes zu, als er - begeisterter Fußballfan - nach einem Tor vom Sitz springt, den verbliebenen Arm jubelnd hochreckt und dabei zu Boden stürzt. Den Vorgang schildere ich Ihnen deswegen so ausführlich, weil ich Ihnen klarmachen will, daß bei einem gesunden Menschen weder der Anlass zu einem Sturz

ausreichend gewesen wäre, noch der Sturz mit Notwendigkeit zu einem Knochenbruch hätte führen müssen. Warum Herr D. dennoch gestürzt ist und warum er sich dabei den Fuß gebrochen hat die Auflösung folgt später.

Bei einer Konsultation 1993 wird vermerkt er fühle sich wohl, aber durch die Depression seiner Ehefrau belastet Auf den Arzt wirkt er etwas verlangsamt und umständlich.

Es ist jetzt die Zeit der Blutspiegelkontrollen und so wird auch bei Herrn O. Blut abgenommen: Alles im Normbereich. Die »Behandlung besteht aus 750 mg Primidon und 1200 mg (Carbamazepin).

1998 erleidet Herr O. einen Schlaganfall mit flüchtiger Lähmung des linken Beines. Als Ursache findet sich eine Herzrhythmusstörung - eine AA -. Die fachgerechte Behandlung besteht in einer konsequenten Blutverdünnung. Herr O. erhält also zusätzlich zu seinen Antikonvulsiva das Präparat MARCUMAR - Sie kennen es vielleicht als Rattengift Natürlich ist bei der Anwendung am Menschen nicht der Mord das Behandlungsziel und so müssen zunächst tägliche Blutkontrollen erfolgen, um eine gerade ausreichende Blutverdünnung zu erreichen. Dies gelingt schließlich auch ganz gut und unser Patient kann mal wieder tief durchatmen. Nicht lange - denn schon im Sommer 99 bahnt sich ,wieder eine Verschlechterung an: Von Tag zu Tag kann Herr D. schlechter laufen, bis er schließlich nur noch mit Hilfe mühsam einige wenige Schritte tun kann. Die Einweisung in unsere Klinik erfolgt unter der Diagnose: erneuter Schlaganfall.

Wie sind unsere Befunde?

Im Computertomogramm sehen wir noch die Reste der alten Hirnverletzung und eine ausgeprägte Verschmächigung, ja Schrumpfung des Kleinhirns - eine sogenannte Kleinhirnatrophie. Von einem Schlaganfall also weit und breit keine Spur. Woher kommt die Kleinhirnschädigung? Ganz einfach: eine typische Nebenwirkung einer langjährigen Behandlung mit Phenytoin Das hat unser Patient

über viele Jahre bekommen. Das Kleinhirn braucht man zu Gleichgewicht und zur Koordination. Sie erinnern sich? Der Sturz im Freudentaumel auf dem Fußballplatz - so ganz: klar war das ja nicht Jetzt wissen. wir warum Herr D. damals gestürzt ist aber wir wissen immer noch nicht, warum Herr D. jetzt nicht mehr laufen kann. Phenytoin ist schließlich seit 13 Jahren abgesetzt und durch Carbamazepin ersetzt.

Was macht man noch, wenn ein Epilepsiepatient in die Klinik kommt? Ach ja - die Spiegel! (FOLIE) Unter der seit Jahren unveränderten Epilepsiebehandlung mit 1200 mg Carbamazepin und 750 mg Primidon liegen die Serumspiegel im sogenannten therapeutischen Bereich. Carbamazepin -sogar im unteren Grenzbereich. Pb liegt relativ hoch im oberen Bereich. Also - alles klar - eine Überdosierung ist sicher ausgeschlossen oder- ? Da haben wir noch zwei Werte: Natrium ist leicht erniedrigt - eine typische Nebenwirkung einer längerdauernden Carbamazepinbehandlung. Das erklärt aber nicht die Symptome unseres Patienten. Was haben wir noch? Carbamazepin Epoxid liegt bei 2,7.CBZepoxid ist eines von ca. 20 Abbauprodukten des Carbamazepin. Es hat wie die Muttersubstanz Carbamazepin —eine ganz -gute antikonvulsive Wirkung, ist aber tückischerweise recht giftig und macht üble Nebenwirkungen. Normalerweise wird es auch ganz schnell aus dem Körper gelotst, so dass seine Konzentration gewöhnlich höchstens 25% des CBZspiegels beträgt: das wären bei uns gerade 1,2. Bei 2,5µg/ml/ml rechnet man spätestens mit Vergiftungserscheinungen, unser Patient hat 2,7µg/ml.

Man muss das mal durchdenken: Carbamazepin ist also ganz während. sein Stoffwechselprodukt Epoxid giftige Konzentration erreicht Wie geht das?

Nun, bestimmte Medikamente führen dazu, dass (Carbamazepin schneller abgebaut wird und deswegen im Blut nur in niedrigen Konzentrationen nachweisbar -ist Gleichzeitig gibt es Medikamente, die die Weiterverarbeitung des giftigen Produkts Epoxid verhindern - und so kommt es gleichsam zu einem Rückstau und zu einer Anhäufung des giftigen Metaboliten Epoxid. - Carbamazepin Primidon, Phenobarbital und auch das Blutverdünnungspräparat Marcumar haben gemeinsam, daß sie In der Leber unseres Patienten verstoffwechselt werden - und sie nutzen darüber hinaus ähnliche Stoffwechselwege. Was Wunder, dass sie sich da gelegentlich im Weg stehen, dass sie sich vielleicht auch gegenseitig ein bisschen stupsen und ärgern. Wenn das der Fall ist, sprechen wir von Med. -Interaktionen - also von Wechselwirkungen. Carbamazepin hat eine Vielzahl schwer vorhersehbarer Interaktionen mit allen möglichen Medikamenten - darunter sind Antikonvulsiva, Blutverdünnungsmittel, Antibiotika, Kortison, auch Schmerzmittel, Antidepressiva und Magenmittel.

Bei jungen Menschen Ist das unproblematisch, wenn und solange nämlich die Epilepsie die einzige Erkrankung ist und andere Medikamente nicht nötig sind. Beim alternden Menschen wird das anders: hier ein Zipperlein, dort ein Zwicken und schon ist eine ganze Medikamentenlatte beisammen. Wie die sich untereinander vertragen, Ist oft nur Im direkten Versuch zu Wären.

Schwer kalkulierbare Wechselwirkungen sind eine wesentliche Erschwernis in der Behandlung älterer Menschen mit Epilepsie. Es nützt nichts: der Arzt der einen älteren Epilepsiepatienten behandelt, muß die wesentlichen Interaktionen kennen, muss zumindest erahnen, welche Kombinationen gefährlich werden können. Nicht nur Carbamazepin, sondern auch Phenytoin, die Barbiturate und - wenn auch etwas weniger ausgeprägt - Valproat neigen zu solchen Wechselwirkungen.

Was hat unser Patient noch? Eine schwere Osteoporose, also eine Entkalkung des Knochens hat er. (DIA) Das hier ist eine Messung des Kalksalzgehalts in der LWS. Wir sehen dass unser Herr 0. weit im pathologischen Bereich rangiert. Verglichen mit anderen gleichaltrigen, hat sein Knochen sehr viel weniger Kalkgehalt deutlich unterhalb der 2-fachen Standardabweichung. Was bedeutet das? Da Kalk den Knochen fest macht - wie der Gehalt an Zement die Festigkeit des Mörtels bestimmt - steigt die Gefahr eines Knochenbruches um so mehr, als der Kalkgehalt abnimmt.

Jetzt haben wir wieder etwas erklärt, nämlich warum damals im Fußballstadium bei einem einfachen Sturz der Fußknochen brechen konnte, vermutlich war er damals schon ganz weich und mürbe. Aber warum?

Phenytoin und die Barbiturate Phenobarbital und Primidon haben eine unangenehme Eigenschaft: Sie veranlassen die Leber dazu, das körpereigene Vitamin D schneller abzubauen. Vitamin D - Sie wissen es - veranlaßt den Einbau von Calcium (Kalk) in den Knochen. Die alten Seefahrer mussten monatelang ohne Vitamin D -Zufuhr auskommen. Sie haben dadurch Zahnausfall und ganz krumme Knochen bekommen. Mangelernährte Kinder hatten früher auch Vitamin D Mangel und bekamen die Rachitis, eine verkrümmte Wirbelsäule und Säbelbeine.

Man kann dem Vitamin D-Mangel unter Antikonvulsiva ganz einfach dadurch begegnen, Indem man zusätzlich niedrige Dosen von Vitamin D und Calcium gibt. Leider war das früher nicht die Regel, und so müssen sich viele Epilepsiepatienten - wie unser Herrn 0. - im Alter mit den Folgen der Osteoporose herumschlagen.

Wenn wir noch mal nachdenken: Wo liegt das Problem bei Herrn 0.? (POLE)

In der Vergangenheit hat er sicher lange Zeit unter neuropsychologischen Nebenwirkungen der antikonvulsiven Medikation gelitten. Sie erinnern sich; Herr D. war müde, erschöpft,

verlangsamt, konnte dem Gespräch kaum folgen. Viele Ärzte scheinen diese Nebenwirkungen zu ignorieren, wenn damit Anfallsfreiheit erkaufte werden kann. Bei unserem Pat. war dies nicht der Fall: er war nicht anfallsfrei und hatte dennoch schwerwiegende neuropsychologische Nebenwirkungen. Ich denke, Patient und Arzt müssten zusammen überlegen, was wichtiger ist: das oft doch theoretische Ziel der Anfallsfreiheit oder eine weitgehend ungestörte Konzentrationsfähigkeit und die Möglichkeit, am Leben teilzunehmen.

Unter Carbamazepin ist Herr D. auf Dauer anfallsfrei geblieben, seit mehr als 13 Jahren. Die jetzigen Probleme gehen aber zumindest teilweise auf das Konto der vorhergehenden antikonvulsiven Behandlung mit Phenytoin und Primidon: Osteoporose und Kleinhirnatrophie sind nicht mehr rückbildungsfähige Dauerschäden. Ohne die vorbestehende Kleinhirnatrophie hätte Herr D. über vermutlich jetzt das Carbamazepin besser vertragen und es wäre nicht zu einer so schwerwiegenden Gangstörung durch das Epoxid gekommen.

Warum hat Carbamazepin jetzt und nicht schon früher zu Vergiftungserscheinungen geführt? Schließlich ist die Dosis in den letzten Jahren nicht mehr verändert worden. Ein wesentlicher Grund liegt sicher darin, daß zwischenzeitlich mit dem Marcumar das pharmakokinetische Gleichgewicht aus den Fugen geraten ist. Also die Folge von Medikamenteninteraktionen. Aber andererseits ist Herr D. auch immer älter geworden - und es ist eine allgemeine Erfahrung, dass der menschliche Körper mit zunehmendem Alter immer empfindlicher wird gegen Medikamente.

Die Problematik mit den Serumspiegeln wird an unserem Fall besonders deutlich: er zeigt nachdrücklich, dass bei einem sogenannten therapeutischen Serumspiegel selbstverständlich eine Überdosierung nicht - von vornherein auszuschließen ist, schon gar nicht bei einem älteren Patienten. Die sogenannten therapeutischen Bereiche sind nicht an älteren Patienten, sondern an jüngeren, ansonsten völlig gesunden Epilepsiekranken erarbeitet worden. Man darf diese Zahlen keinesfalls einfach auf ältere Patienten anwenden. Nicht nur ich bin der Meinung, dass die unkritische Messung von Serumspiegeln insgesamt mehr Schaden anrichtet als nützt, weil sie zu einer falschen Sicherheit führt, die Behandlung sei in jedem Fall richtig, wenn der Wert im Normalbereich liegt. Der Serumspiegel ist halt oft keine Hilfe, sondern ein Fallstrick.

Ein weiteres Problem habe ich noch nicht erwähnt trotz der beeinträchtigenden Nebenwirkungen - Herr D. konnte immerhin keinen Schritt mehr ohne Hilfe tun - war er anfangs nur mit Mühe zu einer Medikamentenumstellung zu bewegen. Was man hat, das hat man: immerhin 13 -Jahre Anfallsfreiheit sind ein gewichtiges Argument gegen jede Änderung. Herr D. hatte während der gesamten Umstellung eine panische Angst vor dem nächsten Anfall.

Wie geht's weiter? Wir haben - ohne dass ein Anfall aufgetreten ist, zunächst die Carbamazepin Dosis vorsichtig reduziert. Die Gangstörung wurde besser, aber die Frage war: reicht die niedrigere Dosis auf Dauer? Wir haben nach ausführlicher Beratung schließlich auf das Präparat Oxcarbazepin (Trileptal) umgestellt. Das ist der kleine Bruder von Carbamazepin, leider in Deutschland noch nicht zugelassen.

OXCBZ wirkt genauso gut gegen Epilepsie wie Carbamazepin, hat aber weniger Nebenwirkungen. Hauptvorteil ist, dass es anders verstoffwechselt wird als Carbamazepin und daher sehr viel weniger Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten hat. Das giftige Produkt Carbamazepin Epoxid, das bei unserem Patienten die Hauptrolle gespielt hat, wird bei diesem OXCBZ gar nicht gebildet. Wir schlagen also drei Fliegen mit einer Klappe: Wir können weiter auf Anfallsfreiheit hoffen, denn es wirkt genausogut wie Carbamazepin. Wir vermeiden die Interaktion mit dem Marcumar und dem Primidon, was Herr D. ja weiterhin bekommen muss. Und wir vermeiden, dass das giftige Carbamazepin Epoxid anfällt.

Weil wir Anhänger der Monotherapie sind - also der Behandlung mit einem einzigen Antiepileptikum, wo immer es geht, -stören wir uns natürlich am Mylepsinum. Dieses Medikament ist auch deswegen unerwünscht, weil es mit Marcumar wechsel wirkt, weil es sehr müde und langsam macht und weil es Vitamin D abbaut, damit also Osteoporose fördert. Mylepsinum ist eigentlich kein gutes Mittel für einen älteren Patienten. Sein bester Platz ist im Giftschrank da sollte es auch bleiben. Deswegen reduzieren wir dieses Medikament, müssen dies aber sehr, sehr langsam tun, weil sich der Körper von Herrn D. über die Jahre daran gewöhnt hat. Ein plötzliches Absetzen würde sicher sehr heftige Entzugserscheinungen, vielleicht gar eine Serie von epileptischen Anfällen auslösen. Wir veranschlagen also mindestens ein Jahr für diese Umstellung und reduzieren in Schritten von ¼ Tabletten.

Damit der Knochen von Herrn D. in dieser Zeit nicht noch weicher wird, geben wir Vitamin D Tabletten und Calcium als Osteoporose - Schutz:.

Bisher Ist alles gut gegangen, Herr D. kann wieder alleine laufen. Er wirkt nicht mehr verlangsamt Anfälle sind nicht aufgetreten.

Während der langen Umstellungsphase gibt es noch so manches Problem: Welche Dosis ist die richtige? Kommt vielleicht doch der nächste Anfall? Und - es mag auf Sie komisch wirken -: Macht der Hausarzt mit? Er muss schließlich das Präparat über die internationale Apotheke verschreiben, die Kosten für das teure Medikament belasten das Praxisbudget und der Hausarzt muss dafür gerade stehen, dass Herr D. ein in Deutschland nicht zugelassenes Medikament erhält. Also musste der Oberarzt in einem langen Telefongespräch den Hausarzt ins Boot holen, die möglichen Nebenwirkung besprechen und auf gut Wetter machen. Falls der Hausarzt eines Tages aber einfach keine Lust mehr haben sollte, sind wir ziemlich aufgeschmissen.

Mit diesen beiden Fällen (siehe "einfälle" 72, S. 27 ff) habe ich versucht, die besonderen Probleme zu veranschaulichen, die die Behandlung älterer Epilepsie-Patienten mit sich bringt. Ist ein Patient mit Epilepsie alt geworden und leidet heute unter den Spätfolgen einer jahrzehntelangen - unter heutigen Gesichtspunkten vielleicht nicht immer optimalen - Therapie, sind wir dennoch optimistisch, dass wir ihm dank der mittlerweile verbesserten Möglichkeiten ein lebenswertes und anfallfreies Leben erhalten können. Andere Patienten erkranken erst im Alter an Epilepsie und leiden ebenfalls an schwerwiegenden Nebenwirkungen. Man weiß nicht, was angenehmer ist; unter Langzeit-Nebenwirkungen zu leiden oder unter akuten Problemen mit der Toxizität eines Medikaments. Mancher Patient macht sich vielleicht Gedanken darüber, was auf ihn zukommen kann, wenn er mit seiner Epilepsie ins höhere Lebensalter kommt, und erhofft sich Informationen. Aber leider gibt es zu diesem Thema keine guten Untersuchungen - und wenn, dann nützen sie wenig, weil man von ihnen nicht auf den einzelnen Epilepsie-Fall und seine individuellen Besonderheiten schließen kann. Soweit ich die Literatur übersehe, gibt es keinen Hinweis darauf, dass sich beim alternden Epilepsie-Patienten die Anfallssituation grundsätzlich zum Schlechteren hin verändert. Im Gegenteil - manche Epilepsietypen wie die sogenannten idiopathischen Epilepsien können heute zu einem so hohen Prozentsatz anfallfrei gehalten werden, dass die Patienten im späteren Leben zumindest wegen der Epilepsie kaum mehr mit einem Krankenhausaufenthalt rechnen müssen.

Fokale Epilepsien haben eine schlechtere Langzeit-Prognose, was die Anfallsfreiheit betrifft, aber auch sie sind im Alter eher durch Behandlungs-Komplikationen als durch Anfalls-Rückfälle gefährdet. Allen, die sich Sorgen machen, darf ich dringend raten: begeben Sie sich in die Betreuung einer Einrichtung, die eine gewisse Erfahrung mit älteren Patienten hat! Werden Sie misstrauisch, wenn Ihr Arzt kein Interesse für andere Krankheiten als Epilepsie zeigt, wenn er nie nachfragt, was Sie sonst an Medikamenten einnehmen.

## Häufigkeit:

Wie häufig ist eigentlich die Epilepsie im höheren Lebensalter und wo fängt dieses überhaupt an. Ich würde vorschlagen, dass man den Beginn des höheren Lebensalters etwa auf das 60. Lebensjahr datieren sollte, weil von da ab der biologische Alterungsprozess seine erste merkliche Beschleunigung erfährt.

Vor einiger Zeit schrieb uns ein Hausarzt - nachdem wir einen seiner älteren Epilepsie-Patienten entlassen hatten - einen Brief. Der Kernsatz des Schreibens war: "Warum soll Herr X. im hohen Alter noch Epilepsie bekommen; er hat doch nie Alkohol getrunken?". In weiten Teilen der Bevölkerung gilt die Epilepsie bis heute als eine Erkrankung des Kindesalters oder allenfalls des Jugendalters. Kaum jemand kann sich so richtig vorstellen, dass ein älterer Mensch noch an Epilepsie erkranken kann.

Tatsächlich gehören cerebrale Anfälle zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen des älteren Menschen: In Wirklichkeit ist die Epilepsie bei den über 60-Jährigen nach vaskulären (die Blutgefäße betreffenden) Störungen und Demenzen die dritthäufigste neurologische Erkrankung. Damit ist die Epilepsie in dieser Altersgruppe noch häufiger als die Parkinson-Erkrankung.

Eine Vielzahl sorgfältiger Studien stimmt darin überein, dass die Inzidenz (das neue Auftreten) epileptischer Störungen nach dem 60. Lebensjahr einen steilen Anstieg nimmt und dabei die höchsten Werte während des gesamten Lebenszyklus erreicht.

Jenseits des 70. Lebensjahrs sind Neuerkrankungen häufiger als im Vorschulalter. Während die jährliche Erkrankungsrate im mittleren Erwachsenenalter um 30 pro 100 000 pendelt, steigt sie um das 60. Lebensjahr zunächst sacht, dann aber immer rasanter an und liegt bei den 85-Jährigen um 150 pro 100 000. Die grafische statistische Darstellung in Form einer asymmetrischen u-förmigen Kurve - mit den absolut höchsten Werten im letzten Lebensdrittel - findet man bei ausnahmslos allen Publikationen, die sich mit der Epidemiologie der Epilepsie beschäftigen.

Etwa 3% der 60-Jährigen - Männer etwas häufiger als Frauen - haben irgendwann in ihrem Leben einen unprovokierten epileptischen Anfall erlitten - das heißt jedoch nicht, dass diese alle eine Epilepsie haben. Wer 90 Jahre alt wird hat eine Chance von über 6%, einen cerebralen Anfall zu bekommen. Auch hier zeigt die grafische statistische Darstellung so um das 60. Lebensjahr einen deutlichen Knick in der Kurve. Eine aktive, also in aller Regel behandlungsbedürftige Epilepsie besteht bei etwa 0,7 % der 60-Jährigen aber bei 1,2 % der 90-Jährigen - mit anderen Worten, die Prävalenz (das Vorkommen in der aktuellen Stichprobe) der Epilepsie steigt in diesem Altersabschnitt - wenn man die Werte relativ zueinander betrachtet - um 70 % an.

Auch der Status epilepticus kommt am häufigsten im höheren Lebensalter vor: die U-Form der Inzidenzkurve (der grafischen Kurve des erstmaligen statistischen Auftretens) ist hier ganz besonders deutlich ausgeprägt. Während die jährliche Rate im Jugendalter auf unter 20 Erkrankungen pro 100 000 abfällt, liegt sie bei den 90-Jährigen etwa zehnmal so hoch - nämlich um 200 pro 100 000. Merkwürdigerweise überwiegen die männlichen Patienten, eine Feststellung, die im Übrigen schon im Kleinkindalter zu verzeichnen ist. Auch die Altersverteilung von insgesamt 17 Patienten mit nonkonvulsivem Status aus unserer Klinik zeigt unübersehbar die starke Repräsentanz älterer Patienten.

Und schließlich:

Todesfälle durch Epilepsie kommen vor allem bei älteren Menschen vor.

## Ursachen

Warum bekommt ein älterer Mensch plötzlich Anfälle und was sind die häufigsten Ursachen? Leider ist auch zu diesem Problem der Kenntnisstand außerordentlich gering. Dies zeigen auch die stark diskrepanten Zahlen, die Steidele aus verschiedenen Untersuchungen zusammengetragen hat. Früher hat man immer zunächst an einen Gehirntumor gedacht, wenn ein Erwachsener an Epilepsie erkrankte. Heute weiß man, dass Epilepsie im Alter sehr häufig durch Gefäßerkrankungen des Gehirns bedingt ist. Man darf sich das nicht so vorstellen, dass jemand einen Schlaganfall bekommt, pflegebedürftig und schwer krank wird und dann auch noch an Epilepsie erkrankt; so dass also die Epilepsie nur ein Randproblem für einen schwer kranken Menschen darstellt, dem ohnehin nicht mehr zu helfen ist. Das gibt es zwar auch; aber viel häufiger ist es so, dass die Gefäßerkrankung im Gehirn eines bis dahin leistungsfähigen und selbständigen Menschen ohne merkliche Ausfälle abläuft und die Epilepsie dann der erste Hinweis auf diese Erkrankung ist. In der Computertomographie sieht man dann erst die Ursache, nämlich eine Erkrankung überwiegend der kleinen Gefäße. Es ist also nicht die Regel, dass die Epilepsie im Alter vorwiegend schwer kranke hilfebedürftige oder sterbende Menschen betrifft. Sehr häufig ist die Epilepsie bei ansonsten noch sehr rüstigen Menschen die wesentliche Ursache von Verunsicherung, Leid und Beeinträchtigung. Alkoholkrankungen spielen in unserer Klinik kaum eine Rolle als Anfallsursache von Epilepsie im Alter; dagegen scheint die Alzheimer-Demenz recht häufig mit Anfällen einherzugehen.

Für viele Epilepsien im Alter lässt sich keine rechte Ursache finden. Oft sind Medikamente die Auslöser von Anfällen im höheren Lebensalter, was wir in unserer Klinik sehr häufig erleben. Eine Vielzahl oft gebrauchter Medikamente kann Anfälle fördern oder auslösen: Hier sind in erster Linie die Antidepressiva - nicht nur die älteren trizyklischen Präparate, sondern auch die neueren Wirkstoffe - zu nennen, die zum Teil ein erhebliches prokonvulsives Potential in sich tragen (möglicherweise ist hier Citalopram eine Ausnahme). Aus der Reihe der Neuroleptika muss besonders Clozapin genannt werden. Alle möglichen Antibiotika wirken Anfall fördernd. Dass man mit dem oft verwendeten Asthmamittel Theophyllin epileptische Anfälle provozieren kann, wussten schon unsere Urgroßväter. Leider ist dies heute weitgehend in Vergessenheit geraten. Einige Publikationen der letzten Jahre zeigen, dass die Prognose Theophyllin induzierter Anfälle mit einer überaus hohen Sterblichkeit belastet ist.

Natürlich können alle Anfallstypen, die wir von jüngeren Menschen kennen, auch beim älteren Menschen auftreten. Während beim Kind die generalisierten Anfallstypen überwiegen, finden wir beim älteren Menschen überwiegend fokale Anfälle. Letztere sind nicht in jedem Fall schwerer zu behandeln als generalisierte. Wegen ihres gelegentlich befremdlichen Erscheinungsbildes sind sie aber oft nicht so leicht als Anfälle zu erkennen wie der typische große generalisierte Anfall, den ja vermutlich fast jeder gleich als epileptisch erkennen würde.

Es gibt eine epileptologische Spezialität des höheren Lebensalters, die ohne Konvulsionen, ohne Krämpfe, ohne Zuckungen auftritt und für Stunden oder gar Tage anhält, eben als Dauerzustand. Vermutlich ist der nonkonvulsive Anfallsstatus eine der am häufigsten verkannten Anfallsformen, da er auf den ersten Blick "so gar nichts Epileptisches an sich zu haben scheint". Gerade im höheren Lebensalter tritt er oft als Primär-Manifestation eines Anfallsleidens auf - also bei bis dahin anfallfreien Patienten. Der nonkonvulsive Anfallsstatus ist ein Chamäleon im Grenzgebiet zwischen Neurologie und Psychiatrie: Leitsymptom ist meist eine fluktuierend ausgeprägte Störung von Antrieb und Affekt. Störungen des Bewusstseins bis hin zum tiefen Koma können hinzutreten, so dass - wenn man kein EEG zur Hand hat - eine Vielzahl von verschiedenen Diagnosen auf neurologischem und psychiatrischem Gebiet in Frage kommen könnte. Angesichts der vieldeutigen unspezifischen klinischen Symptomatik könnte man nun hoffen, dass der nonkonvulsive Anfallsstatus zumindest eindeutige EEG-Befunde liefert. Aber diese Hoffnung erfüllt sich

nicht. Das, was man als typisch für den Befund Epilepsie ansieht (Spike-Wave-Entladungen) ist nur selten im nonkonvulsiven Anfallsstatus festzustellen. Es überwiegen die unspezifischen Wellenformen, deren Spezifität und Signifikanz als Anfallsaktivität bis heute kontrovers diskutiert werden. Unsere eigenen Status-Patienten hatten überwiegend irreguläre amplitudenhohe steile Deltawellen mit eingelagerten Spitzen als iktales (während eines Anfalls gemessenes) Muster, ein anderer Teil überwiegend diskontinuierliche Sharp-Slow-Wave-Entladungen mit Frequenzen um 1 - 2 Hz. Der nonkonvulsive Anfallsstatus ist ein gutes Beispiel für die Schwierigkeiten, die bei der Diagnose einer Epilepsie im Alter auftreten können: Weder die Anfallsform noch das EEG verraten auf den ersten Blick, dass es sich tatsächlich um eine Epilepsie handelt.

## **Antikonvulsive Therapie**

### **Zur Behandlungsindikation**

Wie steht es mit der Indikation zur antikonvulsiven Behandlung im höheren Lebensalter? Wann und bei welchem Patienten müssen wir eine medikamentöse Behandlung einleiten? Soviel vorweg: es gibt keine allgemeinverbindlichen Standards in dieser Frage. Auch bei älteren Menschen gilt als Grundsatz, dass nicht ein erster, einzelner Anfall, sondern erst eine Epilepsie - d.h. wiederkehrende Anfälle - eine Behandlung rechtfertigt. Selbstverständlich besteht keine Behandlungsindikation, wenn für einen Anfall eliminierbare Provokationsfaktoren haftbar gemacht werden können. Ich hatte vorhin schon erwähnt, daß eine Vielzahl von Medikamenten in der Lage ist, bei einem älteren, ansonsten gesunden Menschen Anfälle zu provozieren - man spricht dann von einem sogenannten Gelegenheitsanfall. Kann man ein solches Medikament als Ursache anschuldigen, wird man es natürlich absetzen und ohne Antikonvulsiva erst den weiteren Verlauf abwarten.

Entzugsanfälle bei Alkoholismus oder bei Benzodiazepingewöhnung gehören ebenso zur Gruppe der Gelegenheitsanfälle wie die häufig komplex partiellen Anfallsmuster bei Hypoglykämie, die myoklonischen Anfälle bei fortgeschrittener Urämie oder generalisierte Anfälle bei Hyponatriämie. In solchen Fällen wird man sich um die Behandlung der Grundkrankheit kümmern - z.B. den Blutzuckerspiegel wieder in den Normbereich bringen oder das Valium weitergeben und man wird hoffen dürfen, daß dann weitere Anfälle nicht mehr auftreten.

Die Entscheidung, ob ein einzelner Patient nun antikonvulsiv behandelt werden sollte, ist definitiv nicht standardisierbar. Als Argument für eine großzügige Indikationsstellung kann man das besondere Risiko nennen, das ein epileptischer Anfall beim älteren Menschen bedeutet: die Gefahr sturzbedingter Verletzungen, Knochenbrüche etwa, die in ihren Konsequenzen letztlich lebensbedrohlich sein können, aber auch das lange hilflose Liegen am Boden kann schwerwiegende Folgen nach sich ziehen: Hypoglykämie, Unterkühlung, Exsiccose, Pneumonie.

Auf der anderen Seite darf man die Risiken einer antikonvulsiven Behandlung im höheren Lebensalter nicht zu gering veranschlagen. So wird eine Reihe substanzspezifischer Nebenwirkungen erst in der Anwendung beim älteren Patienten virulent und manches Präparat zeigt - wenn man es im höheren Lebensalter anwendet - ein recht ungewöhnliches Nebenwirkungsprofil. Viel zu wenig ist bekannt, dass alle sogenannten klassischen Antikonvulsiva schwere kognitive und neuropsychologische Nebenwirkungen haben können - besonders beim älteren Patienten. Überhaupt, so muss man ergänzen, ist die antikonvulsive Behandlung älterer Menschen bisher kaum zum Gegenstand systematischer Forschung geworden und immer noch ein weißer Fleck auf der neurologischen Landkarte.

Wenngleich in letzter Zeit auch Stimmen laut werden, die eine antikonvulsive Therapie schon nach einem ersten Anfall für vertretbar und sinnvoll halten, so überwiegen doch die

Argumente für eine restriktive Politik. Man wird also in jedem Einzelfall zu erwägen haben: Wie hoch ist das individuelle Rezidivrisiko zu veranschlagen oder: wie hoch ist das Risiko, dass gerade dieser eine Patient einen weiteren Anfall erleiden wird, und wann müssen wir mit dem nächsten Anfall rechnen - in der nächsten Woche oder in 20 Jahren, wenn der Patient vielleicht schon gestorben ist. Als Bauernregel kann gelten, dass ein Anfall mit grob anatomischem Korrelat also ein im C.T. sichtbarer, großer Infarkt, ein Hirnverletzung oder ein Tumor - sehr wahrscheinlich wiederkehren wird. Sog "Spätanfalle" haben ein höheres Rezidivrisiko als Anfälle, die sich noch in der Akutphase einer neurologischen Erkrankung ereignen. Epileptische Anfälle, die in der ersten Woche nach einem Schlaganfall auftraten, wiederholen sich zu etwa 60%. Sind zwischen Insult und erstem Anfall mehr als 6 Monate verstrichen, beträgt das Rezidivrisiko nicht wendiger als 80%. Als weitere Prädiktoren für ein hohes Rezidivrisiko gelten normabweichende neurologische Befunde, partielle Anfallsformen, ein Toddsche Paralyse nach einem Anfall, anfallstypische EEG-Muster und - besonders bemerkenswert - ein Alter über 60 Jahre beim ersten Anfall. Man hat gefunden, dass in dieser Altersgruppe die Rezidivquote schon im ersten Jahr bei knapp 80% liegt.

### **Besonderheiten der Pharmakokinetik**

Nach welchen Kriterien können wir nun entscheiden, ob ein Antikonvulsivum für ältere Menschen überhaupt in Frage kommt und welches Mittel für den einzelnen Patienten nicht nur die erste, sondern auch die beste Wahl darstellt?

Dass die Anwendung von Pharmaka im letzten Lebensabschnitt eine Reihe von Besonderheiten zu berücksichtigen hat, hatte ich bereits erwähnt.

Ich möchte noch einmal auf das Problem der Plasmaeiweißbindung zurückkommen. Anders als beim jüngeren, ansonsten gesunden Epilepsiepatienten können wir beim älteren Menschen nicht von einer einigermaßen stabilen, vorhersehbaren Relation zwischen gebundener, d.h. unwirksamer und freier, d.h. wirksamer Wirkstofffraktion ausgehen. In der Praxis heißt das: Wenn wir die Plasmaspiegel von stark eiweißgebundenen Antikonvulsiva bei älteren Patienten bestimmen, dann bietet uns das nur eine vage und fragwürdige Information, denn wir wissen nicht, wie hoch der freie Wirkstoffanteil tatsächlich ist. Wir kennen dann nur die Gesamtspiegel.

Diese Tabelle belegt, wie wichtig solche Überlegungen für die antikonvulsive Therapie älterer Patienten sind. Die klassischen Antikonvulsiva haben - mit Ausnahme von PB und PR - sämtlich eine sehr hohe Eiweißbindung in der Größenordnung um 80-90%. von den neueren Substanzen sticht Tiagabin mit 90-95% deutlich heraus, während Lamotrigin mit 55% durchaus im ungefährdeten Bereich rangiert. Gabapentin und Vigabatrin bieten Traumwerte mit einer praktisch fehlenden Plasmabindung.

Am Beispiel von PHT will ich Ihnen veranschaulichen, was das für die tägliche Praxis bedeutet. PHT ist bei jüngeren Menschen zu etwa 90% an Proteine gebunden. Ein Serumspiegel von 20µg/ml bedeutet demnach, dass 2µg/ml als freie Substanz wirksam werden können. Schon die physiologischen Alterungsvorgänge führen zu einer Minderung der Bindungskapazität auf etwa 80%, bei Behandlung mit mehreren Medikamenten oder zusätzlichen Erkrankungen liegt dieser Wert u.U. noch beträchtlich niedriger. Dieser ältere Patient hat also schon bei einer Gesamtkonzentration von 10µg/ml den selben Gehalt an freier Substanz wie der jüngere Patient. Das bedeutet aber: schon beim gesunden älteren Menschen hat eine Plasmakonzentration von 10µg/ml die gleiche pharmakologische Potenz, die gleiche Wirkung wie 20µg/ml beim jüngeren Menschen. Wenn nun ein fürsorglicher Arzt versucht, bei einem älteren Patienten einen sog. "therapeutischen" Spiegel zu erzwingen, dann muss das in der Intoxikation enden: Die freie Fraktion liegt nun mit 4µg/ml ganz grob im toxischen Bereich, während die Gesamtkonzentration gerade an der oberen Grenze rangiert.

Medikamenteninteraktionen spielen bei der Behandlung eines jüngeren Patienten gewöhnlich keine besondere Rolle, da diese sog. fit fitters außer dem Antikonvulsivum i.a. keine weitere Therapie benötigen. Anders ist die Situation bei älteren Menschen. Im Krankenhaus fürchten wir die prallen Plastiktüten voller Medikamente, die von den Angehörigen nach der Aufnahme eines älteren Patienten im Stationszimmer abgestellt werden. Nach dem 70. Lebensjahr darf man nach unseren Erfahrungen von einer Dauermedikation mit etwa 5-6 verschiedenen Substanzen rechnen Interaktionen können auf unterschiedlichen Ebenen wirksam werden:

1. Zwei Medikamente können sich gegenseitig an der Absorption hindern: beispielsweise hemmen Antacida, Calciumpräparate und enterale Sondenkost die Aufnahme von Phenytoin. Nach unseren Erfahrungen ist letzteres von besonderer praktischer Relevanz: nicht selten ist bei älteren Anfallspatienten zumindest vorübergehend eine Sondenernährung nötig. Man hat gefunden, dass die PHT-Absorption bei gleichzeitiger Gabe von Sondenkost bis zu 70% reduziert sein kann. Damit kann der Aufbau einer antikonvulsiven Therapie über Sonde sehr schwierig und nahezu unkalkulierbar werden. Ist aber einmal eine Behandlung über die Sonde etabliert und eine Rückkehr zur normalen oralen Kost möglich, droht die eigentliche Gefahr einer Intoxikation, wenn die PHT-Dosis nicht gleichzeitig reduziert wird.

2. Zwei Medikamente können um die Plasmaproteinbindung konkurrieren. Das führt zu einer Freisetzung von Wirksubstanz aus der Plasmabindung, zunächst ein nicht weiter relevanter Vorgang, denn die freigesetzten Wirkstoffe werden im allgemeinen rasch metabolisiert und ein neues Gleichgewicht stellt sich ein: Die gebundene Fraktion fällt ab, die freie Fraktion bleibt unverändert, die Wirkung also gleich. Nur: die Serumkonzentration fällt u.U. markant ab. Wenn in einer solchen Situation ein unerfahrener Arzt eine nicht indizierte Spiegelbestimmung vornimmt wird er erschrecken, denn der Spiegel ist nun "subtherapeutisch". Für den Fall, dass nun reflexartig die Dosis erhöht wird, ist die Intoxikation schon vorprogrammiert.

3. Wenn zwei Medikament denselben metallischen Pfad benutzen, gibt es zwei Möglichkeiten: man spricht von Induktion. Der Abbau kann aber auch gehemmt und empfindlich verlangsamt werden, wenn sich zwei Wirkstoffe ein Enzymssystem teilen müssen; dann spricht man von Inhibition. Hauptschauplatz dieser Interaktionen ist das hepatische Zytochrom P450 System mit seinen zahlreichen Enzymfamilien entsprechend unübersichtlich und wenig vorhersehbar sind die Wechselwirkungen von Medikamenten, die über dieses System entsorgt werden. Auch andere Stoffwechselprozesse - z.B. die Glucuronidierung bei Valproat oder Lamotrigin - können zu metabolischen Engpaßsituationen führen und entsprechend zu Wechselwirkungen disponieren.

Einige praktische relevante Beispiele:

- PHT (und übrigens auch CBZ) vermindern durch Enzyminduktion die Wirkung von Cumarinen; Cumarine wiederum erhöhen Konzentration und Toxizität von PHT durch Inhibitionsprozesse. Werden beide Substanzen gegeben, muss also bei den Cumarinen zugelegt werden, während PHT besser etwas vorsichtiger dosiert werden sollte. Wird nun bei einer solchen Dauerbehandlung Phenytoin abgesetzt, wird die Cumarinwirkung innerhalb von Tagen zunehmen, mit der Gefahr lebensgefährlicher Blutungen. Wird aber das Cumarin abgesetzt, muß die PHT-Dosis angehoben werden, um einen gleichbleibenden antikonvulsiven Schutz aufrecht zu erhalten.

- Der CBZ-Spiegel wird durch Erythromycin, Ceftriaxon, Cimetidin und einige der neuen Antidepressiva (bes. Fluvoxamin, Fluoxetin) erheblich angehoben. Theophyllin hingegen stimuliert den CBZ Metabolismus mit der Folge, dass Serumkonzentration und Wirkung abnehmen.

- Schwieriger wird es, wenn zwei Interaktionen mit gegenläufiger Wirkung auf verschiedenen Ebenen parallel ablaufen. So ist VPA imstande, PHT aus der Plasmabindung zu verdrängen und gleichzeitig den Metabolismus zu hemmen. Die aus der Plasmaproteinbindung freigesetzte Wirkstoffmenge kann also nicht problemlos verstoffwechselt werden, sondern kumuliert. Im Nettoeffekt fällt dabei der PHT-Serumspiegel ab, während die freie Fraktion noch ansteigt: So kann es zum scheinbar paradoxen Effekt kommen, dass Intoxikationserscheinungen auftreten, obwohl der Spiegel niedriger ist als vorher. Auf ähnliche Weise verstärken ASS und einige Antiphlogistika die Toxizität von VPA.

- Ein anderes Beispiel: VPA induziert den Abbau von CBZ, so dass bei einer Kombination dieser beiden Stoffe der CBZ - Serumspiegel abfällt. Auf Metabolitenebene passiert aber etwas ganz anderes: dasselbe VPA, das den CBZ-Abbau stimuliert, führt zur Akkumulation des toxischen Metaboliten CBZ-Epoxid. Das klinische Ergebnis liegt wiederum in einer Zunahme der Toxizität bei gleichbleibenden oder gar fallenden Gesamtserumspiegeln.

Wir lernen daraus, dass wir nicht nur Interaktionen zwischen den Muttersubstanzen, sondern auch zwischen deren Metaboliten zu berücksichtigen haben. Gerade VPA und CBZ bilden eine Vielzahl solcher pharmakologisch oder toxisch wirksamer Metaboliten, während andere Substanzen wie PHT, LTG oder GBP einen vergleichsweise überschaubaren Metabolismus aufweisen.

Dieses Beispiel führt deutlich vor Augen, wie sinnlos oder gar irreführend die Steuerung einer antikonvulsiven Behandlung nach dem Serumspiegel sein kann. Dies gilt in besonderer Weise für den Bereich der Altersmedizin, wo physiologische Altersprozesse, pathophysiologische Vorgänge und Medikamenteninteraktionen sich in vielfältiger Weise überlagern. Leider ist die Vorstellung bis heute weit verbreitet, man könne dieser Unübersichtlichkeit durch möglichst häufige Serumspiegelkontrollen gegensteuern. Das ist ein Irrtum. Einen treffenden Vergleich hat der englische Neurologe Dodson geliefert. Er meint: Wer die Serumspiegel zur Grundlage einer antikonvulsiven Behandlung macht, der gleicht einem Autofahrer, der ständig auf die Tachoscheibe starrt, ohne zu beachten, was draußen auf der Straße passiert. Das kann nicht lange gut gehen.

In *einfälle* 74 kommen wir zu den einzelnen Medikamenten; Welche Antikonvulsiva sind für ältere Patienten geeignet? Welches sind die Kriterien, warum wir bei einem Patienten gerade dieses eine Präparat empfehlen? Gibt es überhaupt solche Kriterien? Was sind die Schwächen und Stärken der einzelnen Präparate?

**Welche Antikonvulsiva sind für ältere Patienten geeignet? Welches sind die Kriterien, warum wir bei diesem einen Patienten gerade dieses eine Präparat empfehlen? Gibt es überhaupt solche Kriterien? Was sind die Schwächen und Stärken der einzelnen Präparate?**

## **Barbiturate**

Phenobarbital, 1912 entdeckt, war das erste moderne Antikonvulsivum. 1952 kam Primidon als jüngerer Bruder hinzu. Wir müssen uns nicht lange mit diesen Substanzen aufhalten: Beide sind für die Anwendung beim älteren Menschen nicht geeignet, denn sie haben außerordentlich starke - neuropsychologische Nebenwirkungen, die man älteren Menschen nicht zumuten kann. Sie machen langsam müde und 'rammdösig'. Im Rückblick muss man vermuten, daß vieles, was man früher als "epileptische Wesensveränderung" bezeichnet hat - die Verlangsamung, das Haftende, kognitive Störungen - auf das Konto der damals viel verwendeten Barbiturate geht. Zudem ist die Handhabung dieser Medikamente durch eine Vielzahl von Interaktionen und - v.a. beim Primidon - durch eine sperrige Pharmakokinetik erschwert. Barbiturate führen zu einem verstärkten Abbau von Vitamin D, was bei älteren Menschen problematisch ist.

## Phenytoin

1938 (von Putnam und Merrit) als Antikonvulsivum eingeführt, spielt etwas zu Unrecht die Schurkenrolle in der heutigen Epileptologie. Tatsächlich würde man heutzutage zögern, einen jüngeren Patienten mit diesem Präparat zu behandeln. Es sind vor allem die kosmetischen Langzeiteffekte - die Zahnfleischverdickung bei etwa 50% der Behandelten, die Vergrößerung der Gesichtszüge, das starke Haarwachstum auch an unpassenden Stellen, schließlich auch die Kleinhirnschädigung und Neuropathie, die man einem jungen Menschen nur ungern zumuten würde, zumal heute ganz offenkundig besser verträgliche Alternativen verfügbar sind. Wie ist nun der Stellenwert von Phenytoin speziell bei älteren Patienten einzuschätzen?

Für Phenytoin sprechen folgende Punkte: PHT ist bei manchen Patienten nachgewiesenermaßen schon in sehr niedrigen Dosisbereichen wirksam, es wirkt sehr gut bei den im höheren Lebensalter häufigen partiellen Anfallsformen, es eignet sich sehr gut für einen raschen Dosisaufbau: innerhalb von Stunden kann mit diesem Präparat ohne wesentliche NW ein antikonvulsiver Schutz aufgebaut werden.

Es bildet keine aktiven Metaboliten,

es wirkt günstig auf das Lipoproteinprofil, indem es die LDL-Fraktion senkt und die HDL-Fraktion anhebt.

Als Nachteile sind zu veranschlagen:

Eine ungünstig hohe Plasmaproteinbindung um 90%, bei älteren Patienten liegt diese um 80%. Ein solcher Wert disponiert zu unerwünschten Medikamenteninteraktionen, ist aber ansonsten nur bei unsachgemäßer Interpretation der Serumspiegel nachteilig.

Eine nichtlineare Eliminationskinetik: Das hepatische Zytochrom p450 - System, über das PHT entsorgt wird, ist bei jüngeren Patienten bei Serumspiegeln um 8 - 10 µg/ml abgesättigt. Oberhalb dieser Marke verhalten sich Dosis und Serumkonzentration nicht mehr proportional. D.H. bereits geringe Dosisänderungen oder auch Interaktionen führen dann zu sehr starken Änderungen der Konzentration. Bei älteren Patienten ist die Kapazität der hepatischen Verstoffwechslung schon bei niedrigeren Serumspiegeln erschöpft, der Knick in der Dosis/Wirkungskurve ist also nach links verschoben. Man muss also bei älteren Menschen schon im unteren und mittleren Dosis-Bereich sehr aufpassen und Änderungen nur in 25 - mg - Schritten vornehmen.

PHT hat schwere Nebenwirkungen auf das kardiale Reizleitungssystem, aber offensichtlich nur, wenn es intravenös verabreicht wird. Man hat PHT in der bis vor wenigen Jahren empfohlenen Applikationsgeschwindigkeit von 50 mg/min - das entspricht 5 min für eine 250 mg - Ampulle - bei älteren Menschen verabreicht und dabei schlechte Erfahrungen gemacht. Bei einem Drittel der 60 - 70jährigen, bei der Hälfte der 70 - 80jährigen und bei etwa 2/3 der über 80jährigen kam es dabei zu einem bedrohlichen Blutdruckabfall, so dass die Injektion abgebrochen werden musste. Die jüngeren Patienten zeigten dagegen keinerlei Komplikationen. Die Gefahr scheint vor allem in der Applikations-geschwindigkeit, nicht so sehr in der verabreichten Gesamtdosis zu liegen.

Über kardiale Nebenwirkungen einer **oralen** PHT-Behandlung gibt es dagegen nur einige wenige Berichte. Betroffen waren ausschließlich schwer herzkrankte Patienten, tödliche Komplikationen habe ich in der Literatur nicht gefunden. In unserer Klinik wenden wir PHT **i.v.** nach einigen schlechten Erfahrungen generell bei älteren Patienten nicht mehr an.

Phenytoin induziert die Enzymsysteme, die u.a. auch Vitamin D abbauen, und verursacht somit einen Vitamin D Mangel. Dieser wird vor allem dann relevant, wenn eine Osteopathie bereits vorbesteht oder andere Risikofaktoren für einen verstärkten Knochenabbau. Solche liegen ja überdurchschnittlich häufig bei älteren Menschen vor: z.B. fehlende Sonnenlichtexposition, Mangelernährung oder die Einnahme anderer enzyminduzierender Medikamente. Besonders verhängnisvoll wirkt sich hierbei Phenobarbital aus. Ohnehin sind Epilepsiepatienten besonders frakturgefährdet, wenn sie im Anfall schutzlos zu Boden stürzen. Diese Nebenwirkung des PHT kann aber durch einfache Vitamin D - Substitution vermieden werden. Wegen der Gefahr der Osteoporose sollte eine PHT - Dauerbehandlung bei älteren Menschen nur unter zusätzlicher Vitamin D - Gabe erfolgen.

Ein zweifelsfreier Nachteil von Phenytoin sind die zahlreichen Interaktionen mit anderen - Medikamenten. PHT ist - ein ausgesprochener Enzyminduktor, der verschiedene Substanzen in der Wirkung abschwächt. Aber auch der Metabolismus von PHT selbst wird durch eine Reihe gebräuchlicher Wirkstoffe induziert oder gehemmt, andere Mechanismen der Interaktion sind Freisetzung aus der Eiweißbindung oder Interferenzen in der gastrointestinalen Absorption. Aufgrund der nichtlinearen Dosis / Wirkungsbeziehung ist eine Interaktion bei PHT dann besonders effektiv und gefährlich, wenn der aktuelle Plasmaspiegel in der Nähe der metabolischen Sättigung liegt.

Bis heute wird oft die Ansicht vertreten, PHT habe - verglichen mit CBZ und VPA - besonders ausgeprägte neuropsychologische Nebenwirkungen und man könne deswegen PHT älteren Patienten kaum zumuten. Wenn man nachforscht, woher diese Meinung kommt, stößt man auf eine Arbeit aus dem Jahr 1977. Da hat ein Herr Dodrill die neuropsychologischen Auswirkungen von CBZ und PHT verglichen: Die mit PHT behandelte Gruppe schnitt ziemlich katastrophal ab und die Botschaft war klar: PHT kann man den Menschen nicht mehr geben. Keine andere Arbeitsgruppe hat in der Folgezeit ähnliche Ergebnisse erzielen können -Erst 12 Jahre später hat man nachgerechnet und herausgefunden, dass die PHT -Gruppe mit geradezu toxischen Medikamentendosen behandelt, also geradezu vergiftet war. Die Serumkonzentrationen lagen im Durchschnitt bei  $-35\mu\text{g/ml}$  - das sind Werte, die heute niemand mehr vertreten würde. Dagegen wurde die CBZ-Gruppe mit durchwegs normalen Dosen behandelt, (mittlere Serumspiegel um  $10\mu\text{g/ml}$ ). Wurden die Patienten mit den ganz hohen PHT-Serumspiegeln über  $30\mu\text{g/ml}$  - das ist immer noch eine ganze Menge - von der Auswertung ausgeschlossen, waren keine Unterschiede mehr festzustellen zwischen CBZ und PHT. Heute sind alle Fachleute der Ansicht, daß hinsichtlich kognitiver Nebenwirkungen kein wesentlicher Unterschied zwischen PHT, CBZ und VPA besteht. Alle drei "klassischen" Antikonvulsiva können nachweisbar schon in Dosisbereichen, die gemeinhin als therapeutisch angesehen werden, messbare neuropsychologische Beeinträchtigungen verursachen.

Alles in allem halten wir PHT für ein Antikonvulsivum, das trotz seiner anspruchsvollen Pharmakokinetik außerordentlich gut für den älteren Patienten geeignet ist. Natürlich muss sich der Anwender, wenn er wirklich Erfolg haben will, mit den pharmakologischen Grundlagen beschäftigen. Leider muss man konstatieren, dass eben dies oft nicht zutrifft: die süße Gewissheit, dass man ja schließlich den Serumspiegel kontrolliert hat, hilft über so manches Unbehagen hinweg und allzu leicht ist man geneigt, neuropsychologische Störungen beim älteren Menschen als gottgegeben hinzunehmen, anstatt sie auf die laufende Medikation zu beziehen. Kognitive Störungen, die während einer laufenden PHT Behandlung neu auftreten, sollten zunächst einmal als Zeichen einer beginnenden Intoxikation angesehen werden, wie auch immer der Serumspiegel aussieht. Ausdrücklich möchte ich noch einmal wiederholen, dass der Gesamtserumspiegel beim älteren Menschen keinesfalls zur Grundlage einer antikonvulsiven Therapie werden darf.

Man sollte sich bemühen, die niedrigste effektive Dosis herauszufinden, die i.a. zwischen 100 und 300 mg zu liegen pflegt. Nach einer alten Bauernregel ist irgend etwas nicht in Ordnung, wenn Dosen über 300 mg scheinbar über einen längeren Zeitraum benötigt

werden. Grundsätzlich sollten Dosisänderungen nur in 25 mg - Schritten vorgenommen werden, da, wie schon gesagt, PHT eine nichtlineare Kinetik hat!

Wenn man die Kontraindikationen - nämlich AV-Blockierungen, kranker Sinusknoten, frischer Myokardinfarkt, manifeste Herzinsuffizienz und absolute Arrhythmie - beachtet, muss man bei oraler PHT-Behandlung auch bei älteren Menschen keine Angst vor Nebenwirkungen auf das Herz haben. Die intravenöse Gabe von PHT ist aber im höheren Lebensalter mit so vielen Unwägbarkeiten verbunden, dass sie wirklich nur im Ausnahmefall - d.h. im relativ seltenen konvulsiven Status - und mit größter Vorsicht - d.h. auf Intensivstation und über Perfusor - angewandt werden sollte.

## **Carbamazepin**

Ist seit 34 Jahren auf dem Markt und gilt völlig zu recht als Mittel der altererster Wahl bei partiellen und partiell eingeleiteten Anfällen. Im Gegensatz zu PHT hat es keine kosmetischen NW und auch keine neurotoxischen Langzeitfolgen, es interferiert nicht erkennbar mit dem Knochenstoffwechsel, macht also den Knochen nicht mürbe. In der Wirksamkeit ist es dem PHT ebenbürtig, wie mehrere große Vergleichsstudien übereinstimmend zeigen konnten.

CBZ gilt etwas zu Unrecht als Musterknabe, als unkompliziertes Antikonvulsivum, das man bedenkenlos auch einem älteren Menschen verabreichen kann. Das Hauptproblem ist die Wirkung als Antiarrhythmikum der Klasse IA, die im Gegensatz zu PHT auch bei oraler Gabe auftreten kann - und zwar nicht beim gesunden jungen Erwachsenen, sondern gerade beim älteren Patienten mit vorgeschädigtem Herzen.

Einen 65-jährigen Patienten haben wir nach langjähriger PHT-Behandlung wegen einer schweren Kleinhirnatrophie auf Carbamazepin umgestellt. Er hatte nach einem SHT (Schädel-Hirn-Trauma) in der Jugend unter komplex-partiellen Anfällen gelitten. Bereits kurz nach der Umstellung auf CBZ trat ein scheinbar neuer Anfallstyp auf, bei dem der Patient schutzlos zu Boden stürzte. Bei einem dieser Ereignisse hatte er sich schließlich ein schweres SHT mit Epiduralhämatom zugezogen. Wir waren bis dahin der Meinung, es handele sich um epileptische Sturzanfälle, staunten aber ganz erheblich, als der Internist das LZ-EKG präsentierte, das zufällig an diesem Tag gelaufen war. Es zeigte exakt zum Zeitpunkt des Sturzes einen Herzstillstand von insgesamt fast 20 Sekunden Dauer, nur von einzelnen Schlägen unterbrochen. Davor und danach unauffälliger Sinusrhythmus. Nachdem wir solche Ereignisse nun mehrfach beobachtet haben - die jüngste unserer Patienten war 55 Jahre alt - sind wir im Umgang mit CBZ bei älteren Patienten sehr vorsichtig geworden. Auch in der Literatur sind solche Verläufe reichlich beschrieben. Tatsächlich scheinen diese Nebenwirkungen nur bei kardial vorgeschädigten Patienten vorzukommen, und zwar auch schon bei scheinbar sehr niedrigen Serumspiegeln. Allzu leicht werden diese kardial-rhythmogenen Ereignisse dann auf das Konto der Epilepsie gebucht, evtl. gar die Dosis noch weiter erhöht. Im übrigen hat CBZ, ähnlich wie PHT durchaus problematische pharmakologische Eigenschaften: die intestinale Absorption ist von Mensch zu Mensch sehr unterschiedlich und wenig vorhersehbar, die Plasmaproteinbindung liegt bei 70-80 %. CBZ bindet unter anderem an das saure @1-Glykoprotein, das bei akuten Erkrankungen oder im Alter eher zunimmt. So ist die im Einzelfall benötigte CBZ-Dosis kaum kalkulierbar. Die mögliche Dosis streut auch bei älteren Menschen in einem weiten Bereich zwischen 200 mg und über 1000 mg/d, die individuelle Dosisfindung kann also recht schwierig sein. CBZ wird wie PHT über das hepatische Zytochrom P450 System abgebaut. Dort bindet CBZ allerdings an andere Isoenzyme als PHT, was die unterschiedlichen Interaktionsprofile dieser beiden Substanzen erklärt. Man kann in der Summe nicht behaupten, dass CBZ weniger oder weniger komplizierte Interaktionen als PHT hätte. Beispiele sind Antibiotika, Antidepressiva, Cumarin, Digoxin, Theophyllin, Kortikosteroide und Neuroleptika.

CBZ induziert seinen eigenen enzymatischen Abbau - die Eliminationsrate von CBZ ändert sich also mit der Zeit, man spricht von Autoinduktion. Am Anfang der Behandlung ist die Halbwertszeit relativ lang, sie fällt dann innerhalb der ersten Behandlungswochen ab, so dass die Dosis wieder gesteigert werden muss.

Im Gegensatz zum jüngeren kommt diese Autoinduktion beim älteren Patienten kaum in Gang. Man muss also im hohen Lebensalter mit einer verlängerten Halbwertszeit rechnen, mit einer niedrigeren Dosis einsteigen und darf nicht so beherzt die Dosis steigern.

Bedauerlicherweise eignet sich CBZ nicht zum raschen Dosisaufbau, es ist auch bis heute nicht als i.v. Präparation verfügbar, was seinen Einsatz im Akutbereich natürlich einschränkt.

CBZ bildet eine Reihe von Metaboliten, wovon das CBZ-Epoxid das bekannteste ist. Dieses Epoxid wirkt wie die Muttersubstanz antikonvulsiv, ist aber ganz erheblich toxischer. Welche Probleme dadurch entstehen können, habe ich Ihnen im 2. Fall ausführlich dargestellt. (bei unverändertem CBZ-Serumspiegel zu Intoxikationserscheinungen Anlaß geben.)

Ein weiteres Problem des CBZ -speziell im höheren Lebensalter- ist die Hyponatriämie. Diese wird nämlich vor allem dann relevant, wenn zusätzliche Einflußfaktoren, etwa eine diuretische Therapie oder eine salzarme Kost vorliegen. Typische Symptome einer stärkeren Hyponatriämie sind Erbrechen, Kopfschmerz, psychomotorische Verlangsamung und Verwirrtheit. Bei Natriumwerten unter 120 mmol/l ist wiederum mit cerebralen Anfällen zu rechnen. Bei unklaren Bewußtseinsstörungen oder Anfallshäufung unter CBZ-Therapie darf man daher den Natriumspiegel nicht vergessen. Wie beim PHT können unter CBZ neuropsychologische Störungen - vor allem Antriebsmangel und Gedächtnisstörungen - schon in sogenannten "therapeutischen" Dosisbereichen auftreten. Wir müssen im Auge behalten, daß ohnehin beim älteren Menschen die klassischen Zeichen der Intoxikation oft fehlen und kognitive Beeinträchtigungen das führende Symptom einer Überdosierung sein können.

Wenn wir nun CBZ beim älteren Menschen mit Erfolg einsetzen wollen, müssen wir die Kontraindikationen peinlich genau einhalten: Ein EKG sollte zu Behandlungsbeginn nicht nur durchgeführt, sondern auch bewusst befundet sein, weitere EKG-Kontrollen unter Behandlung sind bei älteren Patienten obligat. AV-Block, kranker Sinus-Knoten und gröbere kardiale Vorschäden sind mit einer CBZ-Behandlung nicht vereinbar. Wenn sich der Anfallstyp unter CBZ zu ändern scheint, oder wenn es zu einer Anfallszunahme kommt, dann muss dies nicht immer an einer unzureichenden Wirkung auf die Epilepsie liegen, es könnte auch sein, dass ganz einfach das Herz wegen des Carbamazepins stehenbleibt. Es muss daher auch unbedingt auf Nebenwirkungen auf das Herz, bzw. an eine Hyponatriämie gedacht werden, bevor eine Dosiserhöhung erfolgt. Die Kombination von CBZ und Diuretika ist wegen der Gefahr einer Hyponatriämie problematisch. Serumspiegelkontrollen sind in bestimmten Situationen hilfreich, dürfen jedoch - wie beim PHT - keinesfalls zur Grundlage der Behandlung werden. Einziges Ziel einer antikonvulsiven Behandlung ist gerade im höheren Lebensalter die ausreichende Anfallskontrolle möglichst ohne Nebenwirkungen, nicht das Erreichen eines bestimmten Zahlenwertes.

## **Valproat**

(Dia) Valproat ist mittlerweile 35 Jahre auf dem Markt, darf also mit PHT und CBZ als Klassiker gelten. VPA hebt sich durch einige angenehme Eigenschaften von seinen Konkurrenten ab: Es hat keine Nebenwirkungen am Herz, macht daher auch keine Rhythmusstörungen und ist auch bei Herzkranken problemlos einsetzbar. Der Vitamin D-Haushalt wird durch VPA nicht gestört. Das heißt, auch am Knochen hat Valproat keine Nebenwirkungen. Valproat wird nicht über das Cytochrom p450 System abgebaut. Das bedeutet, es gibt nur wenige Wechselwirkungen. ASS und einige andere Antiphlogistika

erhöhen die Toxizität von VPA, indem sie seinen Metabolismus hemmen und gleichzeitig um die Eiweißbindung konkurrieren: Wieder einmal ein vertrackter Mechanismus, denn durch die Freisetzung aus der Plasmaproteinbindung sinkt die Plasmakonzentration, der freie Anteil steigt aber durch den verminderten Abbau überproportional an. Im Endergebnis also eine Zunahme von Wirkung und Toxizität bei gleichbleibendem oder gar fallendem Serumspiegel.

Einige andere Wechselwirkungen betreffen Antikonvulsiva, wobei VPA insbesondere als Inhibitor auftritt.

Seit einiger Zeit ist auch eine i.v. Präparation von VPA verfügbar, was natürlich seinen Wert in der Akutmedizin erhöht. Die Erfahrungen mit i.v. VPA bei älteren Patienten sind aber noch sehr beschränkt. VPA hat aber auch weniger vorteilhafte Eigenschaften: Die Plasmaproteinbindung liegt über 90 %, das ist mehr als bei PHT und CBZ und sie nimmt mit dem Alter beträchtlich ab. Der Gesamtserumspiegel muss daher kritisch betrachtet werden, denn die freie Fraktion ist beim älteren Menschen nahezu doppelt so hoch, wie beim jüngeren. Das wiegt um so schwerer, als VPA eine nichtlineare Dosis- /Wirkungsbeziehung aufweist. Im höheren Dosisbereich ist die Eiweißbindungskapazität nämlich abgesättigt und es kommt bei weiterer Dosissteigerung zu einem überproportionalen Anstieg der freien Fraktion. Trotz seiner einfachen chemischen Struktur hat VPA einen unübersichtlichen Metabolismus mit einer Reihe von toxischen Metaboliten, die zum Teil eine längere Halbwertszeit als die Muttersubstanz aufweisen. Damit besteht die Gefahr einer Kumulation. VPA eignet sich nicht zum raschen Dosisaufbau, sondern muss - gerade beim älteren Menschen - einschleichend aufdosiert werden.

Wie wirksam ist VPA bei partiellen Anfallsformen? Das ist bis heute eine offene Frage.

Natürlich gibt es eine Vielzahl von Studien, die das VPA als gleichrangig mit PHT und CBZ einstufen. Man muss aber einwenden, dass diese Ergebnisse hauptsächlich an jungen Patienten, an neu diagnostizierten und damit relativ leicht behandelbaren Fällen gewonnen wurden. Viele Studien differenzieren nicht klar zwischen den einzelnen Anfallsformen, bzw. verwenden problematische Klassifikationen. Mattson ist dieser Problematik mit einer Stichprobe von insgesamt 480, zum Teil schwer behandelbaren Patienten, nachgegangen. Nach seinen Ergebnissen sind VPA und CBZ bei sekundär generalisierten Anfällen etwa gleich wirksam. In der Behandlung komplex-partieller Anfälle war aber CBZ in vier von fünf Endpunkten dem VPA überlegen. Und noch ein interessantes Ergebnis: CBZ war bei denen, die die Aufsättigungsphase überstanden hatten, im Langzeiteinsatz besser verträglich als VPA. Es gibt eine andere Studie in der bei komplex-partiellen Anfällen VPA nahezu doppelt so häufig wie PHT wegen fehlender Anfallskontrolle abgesetzt werden musste (35% vs. 18%).

In unserer Klinik setzen wir VPA nur dann als Mittel erster Wahl ein, wenn generalisierte Anfälle zu behandeln sind.

Zwei Nebenwirkungen des VPA sind von besonderem Belang für unser Thema: nämlich der VPA-Tremor und die Gewichtszunahme. Ein Tremor wird bei etwa 5-45% der mit VPA behandelten Patienten schon im sogenannten "therapeutischen" Bereich beobachtet. Im klinischen Erscheinungsbild gleicht er dem essentiellen Tremor, das heißt, er ist in Ruhe kaum vorhanden und nimmt bei Aktion und Intention zu. Ein vorbestehendes Alterszittern - bekanntlich ein häufiges Altersleiden, man spricht auch vom Zipperlein - kann sich unter VPA ganz erheblich verschlechtern und dann zu schwerer funktioneller Beeinträchtigung führen z.B. beim Ankleiden oder beim Essen in Gesellschaft, wenn es nicht mehr möglich ist, den Suppenlöffel zu bedienen. Bei solchen Patienten sollte man auf Valproat tunlichst verzichten.

Die Gewichtszunahme unter VPA wird erst in letzter Zeit und noch etwas kontrovers diskutiert. In einer großen amerikanischen Studie nahmen immerhin 20% der Behandelten

mehr als 5,5 kg zu. Eine andere Studie aus Finnland ergab sogar einen durchschnittlichen Zuwachs von 22 kg unter einer im Mittel 7-jährigen Behandlung. Als Ursache der Gewichtszunahme wird eine vermehrte Insulinausschüttung bei peripherer Insulinresistenz vermutet. Man wird also bei D.m., Übergewicht oder hohem Blutdruck sehr genau überlegen müssen, ob VPA als Mittel der ersten Wahl in Frage kommt. Im Zweifelsfall sollten regelmäßige Gewichtskontrollen sowie eine engmaschige Überwachung der Diabeteseinstellung erfolgen.

Neuropsychologische Nebenwirkungen sind unter VPA möglicherweise etwas geringer als unter CBZ und PHT, im höheren Dosisbereich aber in jedem Fall zu erwarten. Zusammenfassend hat VPA im Vergleich zu PHT und CBZ einige günstige Eigenschaften, vor allem eine größere therapeutische Breite, aber auch eine Reihe von eigenständigen Problemen, die den Einsatz beim älteren Menschen komplizieren. Was die Wirkung betrifft, kann man bei generalisierten Anfällen VPA bedenkenlos neben PHT und CBZ einreihen. Bei komplex-partiellen Anfällen muss man mit einer etwas geringeren Effektivität rechnen. Das ist aber bei unkomplizierten Anfallserkrankungen durchaus kein Argument gegen einen Behandlungsversuch mit VPA. Tremor und Gewichtszunahme sind Nebenwirkungen, die gerade im höheren Lebensalter relevant werden können. Der VPA-Serumspiegel ist bei einem älteren Menschen nur mit größter Vorsicht zu interpretieren, da er über die am Wirkort verfügbare freie Fraktion so gut wie nichts aussagt. Es ist gut, zu wissen, dass ASS die VPA - Toxizität verstärken kann.

### **Zu den "neuen" antikonvulsiven Substanzen**

Sie sehen, jedes der klassischen Antikonvulsiva hat seine speziellen Nachteile - keines davon ist ideal für die Anwendung beim älteren Menschen. Was wünschen wir uns von den neuen antikonvulsiven Substanzen?

- Sie sollen mindestens genau so gut wirken, wie die klassischen Antikonvulsiva und zwar in Monotherapie
- Dürfen aber gerne etwas verträglicher sein
- Und schließlich sollte die Anwendung bei älteren Patienten systematisch untersucht sein, damit wir es guten Gewissens geben können

Wenn wir nun die im letzten Jahrzehnt auf den Markt gekommenen Antiepileptika nach diesen Kriterien durchleuchten, ist die Bilanz recht ernüchternd: Was die Effektivität betrifft, hat keines der neuen Mittel einen Quantensprung gebracht. Für die meisten von ihnen ist nur bewiesen, dass sie eine antikonvulsive Wirkung haben, aber nicht, wie sie sich zwischen den herkömmlichen Substanzen einreihen lassen. Aus der Sicht der Altersmedizin hat sich zudem ein merkwürdiges Phänomen abgespielt: nämlich die Wiedergeburt, der lange und zu recht verfemten Kombinationsbehandlung. Die ist nämlich neuerdings wieder erlaubt, man muss aber add-on-Therapie dazu sagen, die Steigerung dazu heißt "rationale" add-on-Therapie. Ich meine aber, es gibt weiterhin viele gute Argumente für die antikonvulsive Monotherapie. D.h. nur ein Antikonvulsivum, das zur Monotherapie taugt, ist gut für den oft vielfach und übertherapierten betagten Patienten.

Zur Verträglichkeit und Anwendungssicherheit: Vigabatrin, Topiramate und wahrscheinlich auch Tiagabin haben Probleme mit ausgeprägten neuropsychologischen Nebenwirkungen, so dass ein Einsatz im höheren Lebensalter vorerst kaum in Frage kommt. Felbamate wurde wegen gravierender Nebenwirkungen in der Indikation stark beschnitten. Für keines der neueren Antikonvulsiva schließlich gibt es bisher systematische Erfahrungen im Einsatz bei älteren Menschen.

Aus unserer Sicht kommen derzeit nur zwei der neueren Substanzen für die Anwendung beim älteren Menschen in Betracht: nämlich LTG (Lamotrigin) und GBP (Gabapentin).

## Lamotrigin

Wurde 1989 eingeführt. Die bisher vorliegenden Studien haben belegen können, dass es sowohl bei partiellen als auch bei generalisierten Anfällen eine gute Wirksamkeit hat, etwa vergleichbar mit CBZ. LTG ist deshalb offiziell zur Monotherapie zugelassen. Ein ausgesprochenes Plus für LTG ist sein hoher therapeutischer Index, was neuropsychologische Nebenwirkungen betrifft. Das heißt, die erwünschte antikonvulsive Wirkung und nachteilige, insbesondere sedierende Effekte scheinen nicht so stark zu überlappen, wie bei den klassischen Antikonvulsiva. Es gibt mittlerweile zwei größere Vergleichsstudien zwischen CBZ und LTG. In beiden Untersuchungen konnte - bei gleicher Wirksamkeit - die bessere Verträglichkeit des LTG dokumentiert werden. So klagten 22% in der CBZ Gruppe, aber nur 12 % in der LTG-Gruppe, über Schläfrigkeit. Depressive Gedanken entwickelten 9% unter CBZ, aber nur 5% unter LTG. Intolerable Nebenwirkungen, die zum Studienabbruch führten, waren unter CBZ etwa doppelt so häufig, wie unter LTG. [Yuen: CBZ 10,3% / LTG 4,5%; Brodie: CBZ 27% / LTG 15%]. Erfreulich ist, daß LTG bei einzelnen Patienten nachgewiesenermaßen schon in sehr niedrigen Dosen wirkt. Auf der anderen Seite sehen wir immer wieder, dass auch sehr hohe Dosierungen ohne Nebenwirkungen vertragen werden. Einer unserer Patienten fühlt sich mit 800 mg/d LTG und Serumspiegeln um 12 µg/ml ausgesprochen wohl. LTG hat eine übersichtliche Pharmakokinetik: ohne Beteiligung des hepatischen Zytochrom P450-Systems wird es glucuronidiert und flugs über die Nieren ausgeschieden. Es bestehen keine Interferenzen mit dem Vitamin-D Haushalt. Das Interaktionspotential ist relativ gering und dürfte etwa dem VPA vergleichbar sein. Die Plasmaproteinbindung liegt mit 55% sozusagen im "grünen Bereich" und dürfte auch bei älteren Patienten keine Probleme bereiten. Nebenwirkungen im Bezug auf das Herz sind bei LTG bisher nicht beobachtet worden. Es ist aber noch nicht klar, ob bestimmte EKG-Veränderungen (nämlich Verlängerungen des P-R - Intervalls) von klinischer Relevanz sein können. Nachteilig ist zweifellos, daß zwar viele Untersucher gute Erfahrungen mit der Substanz gemacht haben, daß aber systematische Studien zur Anwendung von LTG im höheren Lebensalter noch nicht vorliegen. Immerhin ist eine große Vergleichsstudie mit CBZ in der Auswertungsphase, in die gezielt auch ältere Patienten mit einbezogen wurden. Wir können also in absehbarer Zeit auf weitere Informationen hoffen. Leider eignet sich LTG nicht zur raschen Aufdosierung; i.a. ist eine mehrwöchige Dosisaufbauphase nötig, bis ein zuverlässiger antikonvulsiver Schutz besteht. Bei rascher Dosissteigerung, so hat sich gezeigt, nimmt die Gefahr schwerwiegender Allergien bis hin zu lebensbedrohlichen Hautausschlägen zu. Schließlich ist LTG, wie alle neuen Pharmaka, außerordentlich teuer. (DIA) Die Therapiekosten betragen etwa das Fünffache einer Behandlung mit CBZ oder VPA, übertreffen eine Behandlung mit dem Oldie PHT gar um das Siebzehnfache. LTG ist gut wirksam und gut verträglich. Auch, wenn die Erfahrungen noch begrenzt sind, hat es aus unserer Sicht durchaus schon seinen Platz in der antikonvulsiven Behandlung des älteren Menschen, wenn für die klassischen Substanzen ernsthafte Kontraindikationen bestehen. Wichtig ist eine sehr langsame Aufdosierung (wir steigern um 25 mg alle 14 Tage und haben darunter nur ganz seltene Hautreaktionen gesehen). Bei älteren Menschen sollte eine eher niedrige Zieldosis um 100 - 200 mg / d angestrebt werden. Wegen der Ausscheidung über die Nieren steigt die Halbwertszeit von LTG bei Nierenkrankheiten deutlich an, deshalb ist in diesem Fall entsprechende Dosisreduktion nötig. Nicht zuletzt sollten, wegen der noch unklaren Situation, EKG-Kontrollen erfolgen, bei schweren Herzerkrankungen würden wir LTG vorerst nur mit größter Vorsicht einsetzen.

## Gabapentin

1986 geboren, hat geradezu traumhafte Werte zu bieten. Auf den ersten Blick könnte man tatsächlich meinen: das ist das ideale Antikonvulsivum für den älteren Patienten. Keine Bindung an Plasmaproteine, keine hepatische Metabolisierung, unveränderte Ausscheidung über die Nieren. GBP hat so gut wie keine Interaktionen, keine Nebenwirkungen am Herzen und keinen Einfluß auf den Vitamin-D Haushalt. Zu alledem ist auch bei älteren Patienten ein rascher Dosisaufbau ohne wesentliche Nebenwirkungen möglich. Allerdings ergibt sich aus

den bisher vorliegenden Studien noch kein klares Bild, wie effektiv GBP in Monotherapie ist. Nach einer Untersuchung ist GBP weniger wirksam ( fehlender Erfolg bei CBZ 30 %, bei GBP 42 %), aber besser verträglich als CBZ. Man hat GBP in Monotherapie bei therapieresistenten schwer behandelbaren Epilepsien eingesetzt. Die Ergebnisse waren enttäuschend: über 70 % der Patienten schieden in der 16-wöchigen Monotherapiephase wegen Verschlechterung der Anfallssituation aus. Schmerzhaft vermisst hat man in dieser Studie eine klare Dosis / Wirkungsbeziehung: 2400 mg/d erbrachten kein besseres Ergebnis als 600 mg/d - eine Dosis, die man bisher dem Placebobereich zugeordnet hatte. Eine andere Studie hat dagegen zeigen können, dass 3600 mg/d deutlich besser wirken als die Schamdosierung 300 mg/d. Bei generalisierten Anfällen scheint GBP ohne Wirkung zu sein (338). Es ist also noch nicht abschließend geklärt, ob GBP in seiner antikonvulsiven Potenz mit den klassischen Substanzen konkurrieren kann. Auch GBP ist vor kurzem zur Monotherapie zugelassen worden. Für ältere Menschen ist nachteilig, dass aufgrund der Pharmakokinetik mindestens drei Tagesdosen nötig sind und dass dabei noch eine Vielzahl von Tabletten anfallen: bei einer Tagesdosis von 2000 mg sind immerhin mindestens 5 Tabletten zu verzehren. Wie bei LTG fehlen auch für GBP systematische Anwendungsbeobachtungen bei älteren Patienten. Und - auch hier wieder zu beklagen - der Preis. Schon eine relativ niedrige Tagesdosis von 1600 mg schlägt mit satten 10 DM zu Buche.

Dennoch gibt es Situationen, in denen man GBP als willkommene Ergänzung des antikonvulsiven Instrumentariums betrachten kann. Wir verwenden es dann, wenn ein antikonvulsiver Schutz rasch aufgebaut werden muss, die klassischen Substanzen aber kontraindiziert sind: z.B. bei schweren Lebererkrankungen. Wegen der umständlichen Handhabung setzen wir es aber nur selten als Dauerbehandlung ein, sondern schleichen aus, wenn wir z.B. mit LTG eine ausreichende Dosis aufgebaut haben. Die Behandlung kann ohne wesentliche Nebenwirkungen auch bei älteren Patienten mit einer Dosis von 3 - 4 x 300 mg am ersten Tag begonnen werden. Bei Niereninsuffizienz müssen deutliche Dosisreduktionen erfolgen - die Behandlung wird dadurch natürlich auch preiswerter. Es gibt Hinweise, aber keine klaren Belege, dass GBP mit der Blutzuckereinstellung interferieren könnte. Und schließlich gibt es einen Bericht, wonach es unter GBP zu Inkontinenz gekommen sein soll. Man wird sicher noch abwarten müssen, bis der Stellenwert dieser Substanz genauer zu bestimmen ist.

### **Zusammenfassend**

Abschließend bleibt festzustellen: das ideale Antikonvulsivum für den älteren Menschen ist offensichtlich noch nicht gefunden. Wir können aber mittlerweile aus einer ganzen Reihe bewährter und neuer Substanzen unsere Auswahl treffen. Für das Wohlergehen unserer Patienten ist es vermutlich weniger entscheidend, welches Mittel wir wählen. Die Sorgfalt, mit der wir die Anwendung begleiten, gibt den Ausschlag.

Dazu möchte ich aus einer Publikation aus dem Jahr 1942 zitieren: Es ist sozusagen das Destillat meines Vortrages, von Lennox meisterlich in einen Satz gefasst: " Eine intelligente und auf den einzelnen Patienten abgestimmte Anwendung antikonvulsiver Substanzen führt nicht zu einer Beeinträchtigung kognitiver Funktionen".

***Dr. Wolfgang Hetzel, Würzburg***