

### Abkürzungen:

<b>AE</b>	Antiepileptika
<b>AMPA</b>	alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazol-Propionsäure
<b>BZD</b>	Benzodiazepine
<b>CBZ</b>	Carbamazepin
<b>CLB</b>	Clobazam
<b>CYP 450</b>	Cytochrom P450
<b>GABA</b>	$\gamma$ -Aminobuttersäure
<b>GBP</b>	Gabapentin
<b>HWZ</b>	Halbwertszeit
<b>ILAE</b>	International League Against Epilepsy
<b>LEV</b>	Levetiracetam
<b>LTG</b>	Lamotrigin
<b>LZP</b>	Lorazepam
<b>10-MHD</b>	10-Mono-Hydroxy-Derivat
<b>NW</b>	Nebenwirkungen
<b>OXC</b>	Oxcarbazepin
<b>PB</b>	Phenobarbital
<b>PHT</b>	Phenytoin
<b>PGB</b>	Pregabalin
<b>SE</b>	Status epilepticus
<b>TPM</b>	Topiramate
<b>UGT</b>	Uridyl-Glucuronid-Transferase
<b>VPA</b>	Valproinsäure
<b>ZNS</b>	Zonisamid

\*im Text wird generell die männliche Form verwendet; selbstverständlich gelten die Aussagen für beide Geschlechter.

### Zusammenfassung

Epilepsie im Alter ist die dritthäufigste Erkrankung des zentralen Nervensystems in dieser Lebensphase. Mit der zunehmenden Alterung der Bevölkerung werden Patienten mit Altersepilepsie in den kommenden Jahren noch zahlreicher werden. Epileptische Anfälle äussern sich im Alter oft unspektakulär, „still“ und können mit verschiedenen anfallsartigen Ereignissen anderer Ursache (zum Beispiel kardial, zerebrovaskulär etc.) verwechselt werden. Der Status epilepticus tritt bei älteren Menschen besonders häufig auf, kann in seiner nicht-konvulsiven Form leicht verkannt werden, ist nicht selten die erste Manifestation der Epilepsie und weist eine ernste Prognose auf. Die Altersepilepsie ist meist symptomatisch und Folge einer chronisch progredienten Erkrankung des Gehirns. Oder aber eine akute

**Stephan Rüegg,**  
Abteilung für klinische Neurophysiologie,  
Neurologische Klinik, Universitätsspital Basel

Erkrankung führt zu Anfällen und Begleitschädigungen, die das Auftreten einer späteren Epilepsie bedingen können. Bei der Diagnosestellung helfen vor allem genaue (fremd-) anamnestic Angaben inklusive einer Anfallsbeobachtung. Daneben können EEG und MRI mithelfen, die Verdachtsdiagnose zu erhärten; kardiologische, endokrinologische und psychiatrische Untersuchungen sollen zum Ausschluss einer nicht-epileptischen Erkrankung dienen. Die Prognose der behandelten Altersepilepsie ist gut, da im Durchschnitt 80 % der Patienten anfallsfrei werden. Das Anfallsrezidivrisiko nach Absetzen der antiepileptischen Medikation im Alter ist hoch; bei guter Verträglichkeit und Wirksamkeit ist ein Beibehalten der Therapie empfohlen. Die Behandlung älterer Patienten mit Antiepileptika ist anspruchsvoll. Genaue Kenntnisse der physiologischen und krankheitsbedingten pharmakologischen Veränderungen im Alter sowie des Stoffwechsels, Interaktions- und Nebenwirkungsprofils der einzelnen Antiepileptika sind entscheidend, um den Patienten optimal behandeln zu können.

**Epileptologie 2008; 25: 50 – 71**

**Schlüsselwörter:** Alter, symptomatische Epilepsie, Interaktionen, Nebenwirkungen, Status epilepticus

### Epilepsy in the Elderly-Clinical and Therapeutic Aspects

Epilepsy accounts for the third most frequent disorder of the central nervous system in the elderly and this population will further grow in the near future. Seizures of elderly patients often manifest atypically and non-convulsive and make them prone to be confounded with other paroxysmal disorders of, likewise, cardiac or cerebrovascular origin. Status epilepticus frequently occurs in the aged population, may be missed when it presents in the non-convulsive form, is often the first manifestation of the epilepsy disorder and carries a serious prognosis. Epilepsy in the elderly is mainly caused by a chronic progressive disorder of the central nervous system. Acute illness may provoke seizures and damage the brain which may pave the way to later chronic epilepsy. A detailed anamnesis of the patient himself or of a witness also watching the seizure is of immense value for the diagnosis of epilepsy. EEG and MRI may help to refine and support the diagnosis of epilepsy; cardiac, endocrinological and psychiatric evaluation may serve to exclude or confirm another cause than the presumed epileptic disorder. Prognosis of epilepsy in the elderly is

excellent when treated since 80 % of patients will become seizure-free. The risk of seizure recurrence after cessation of antiepileptic treatment is high in the aged population; therefore, maintenance of therapy in those patients with good tolerability and efficacy of antiepileptic treatment is highly recommended. The optimal medical treatment of elderly patients with epilepsy is challenging. In order to provide competent epilepsy care for the elderly people, it is pivotal to precisely know the physiological and pathological changes of the pharmacology in the elderly population as well as to dispose of detailed information about the metabolism, and the profile of interactions and adverse effects of each of the very antiepileptic drugs.

**Key words:** Age, symptomatic epilepsy, interactions, adverse effects, status epilepticus

### L'épilepsie chez les aînés et son traitement médicamenteux

Dans la vieillesse, les épilepsies représentent la troisième pathologie du système nerveux central par ordre de fréquence. Et compte tenu de l'évolution démographique de la population, il est clair que le nombre de patients âgés atteints d'épilepsie va encore augmenter. Souvent, les crises épileptiques passent inaperçues chez les personnes âgées, car on a tendance à les attribuer à d'autres causes (par exemple des troubles cardiaques, cérébro-vasculaires, etc.). Le statut épileptique, particulièrement fréquent chez les aînés, n'est souvent pas reconnu lorsqu'il ne s'exprime pas sous une forme convulsive. Or, il est souvent la première manifestation d'une épilepsie et son pronostic est sérieux. L'épilepsie de la vieillesse est généralement symptomatique et une conséquence d'une affection chronique progressante du cerveau. Mais il se peut aussi qu'une affection aiguë provoque des crises et des lésions concomitantes qui préparent le terrain à une épilepsie. Les observations anamnésiques (de tiers), y compris la description des crises, fournissent des pistes précieuses dans l'établissement du diagnostic. L'EEG et l'IMR viendront consolider les premiers indices, le recensement de données cardiaques, endocrinologiques et psychiatriques servira à exclure toute maladie non épileptique. Pour une épilepsie de la vieillesse correctement traitée, le pronostic est favorable, 80% des patients retrouveront même une vie sans crises. Le risque de récurrences de crise est élevé dans la vieillesse en cas de suspension de la médication ; si elle est bien tolérée et que l'efficacité est avérée, il est donc recommandé de maintenir la thérapie. Un traitement aux anti-épileptiques de personnes âgées comporte de nombreux défis. Il faudra notamment connaître à fond toutes les modifications pharmacologiques d'ordre physiologique ou pathologique pouvant intervenir dans la vieillesse. Le métabolisme, le profil d'interaction et les effets secondaires des anti-épileptiques in-

dividuels sont également décisifs pour le traitement optimal d'un patient.

**Mots clés:** Age, épilepsie symptomatique, interactions, effets indésirables, status epilepticus

### Einleitung

In den industrialisierten Ländern nimmt der Anteil der Betagten (über 65-Jährige) zu. Häufige Erkrankungen dieser Menschen werden somit wichtiger, nicht nur in medizinischer, sondern auch in sozialer und pharmakökonomischer Hinsicht. Die Epilepsie ist eine solche, im Alter immer häufiger auftretende Krankheit und rangiert an dritter Stelle der Alterserkrankungen. Die Bedeutung der Altersepilepsie besteht zudem darin, dass sie meist gut behandelbar ist und ein Verpassen der Diagnose schwerwiegende Folgen für den Betroffenen haben kann. Da die behandelte Epilepsie im Gegensatz zu anderen Alterskrankheiten (kardiale Erkrankungen, Schlaganfälle etc.) meist nicht mit einer unmittelbaren Mortalität einhergeht, lebt der betagte Epilepsie-Patient eine längere Zeit mit der Erkrankung, wodurch der optimalen Betreuung grundlegende bio-psycho-soziale Bedeutung zukommt [1]. Der nachfolgende Artikel fasst den aktuellen Wissensstand in der Behandlung der Altersepilepsie zusammen. Englischsprachige Reviews zum Thema sind in den letzten Jahren erschienen [2-6].

### Epidemiologie

Die Inzidenz der Epilepsie beträgt bei den 65-69-Jährigen 90/100'000 und steigt bei den über 80-Jährigen auf über 150/100'000 an. Die Prävalenz nimmt von 1,2 % bei den 65-70-Jährigen auf 2-4 % bei den über 80-Jährigen zu [7-10]. Diese Zahlen sind eher als zu tief einzuschätzen, da epileptische Anfälle aufgrund der oft nicht-convulsiven Erscheinungsformen im höheren Alter nicht immer als solche erkannt werden (siehe auch Abschnitte „Klinik“ und „Ursachen“). Die Inzidenz und Prävalenz der Altersepilepsie in der Schweiz wird in den kommenden Jahren weiter ansteigen, da sich der Anteil der Betagten von aktuell 16,5 % auf 28 % (2,25 (1,88 - 2,63) Millionen) im Jahre 2050 vergrößern wird [11]. Aktuell wird jährlich bei knapp 1500 Patienten über 65 Jahren eine Epilepsie neu diagnostiziert. Eine Generation später wird dies bereits 3000 Menschen betreffen und 2050 werden gleich viele Menschen (ca. 70'000) im AHV-Alter eine Epilepsie aufweisen wie dies heute für die Gesamtbevölkerung gilt.

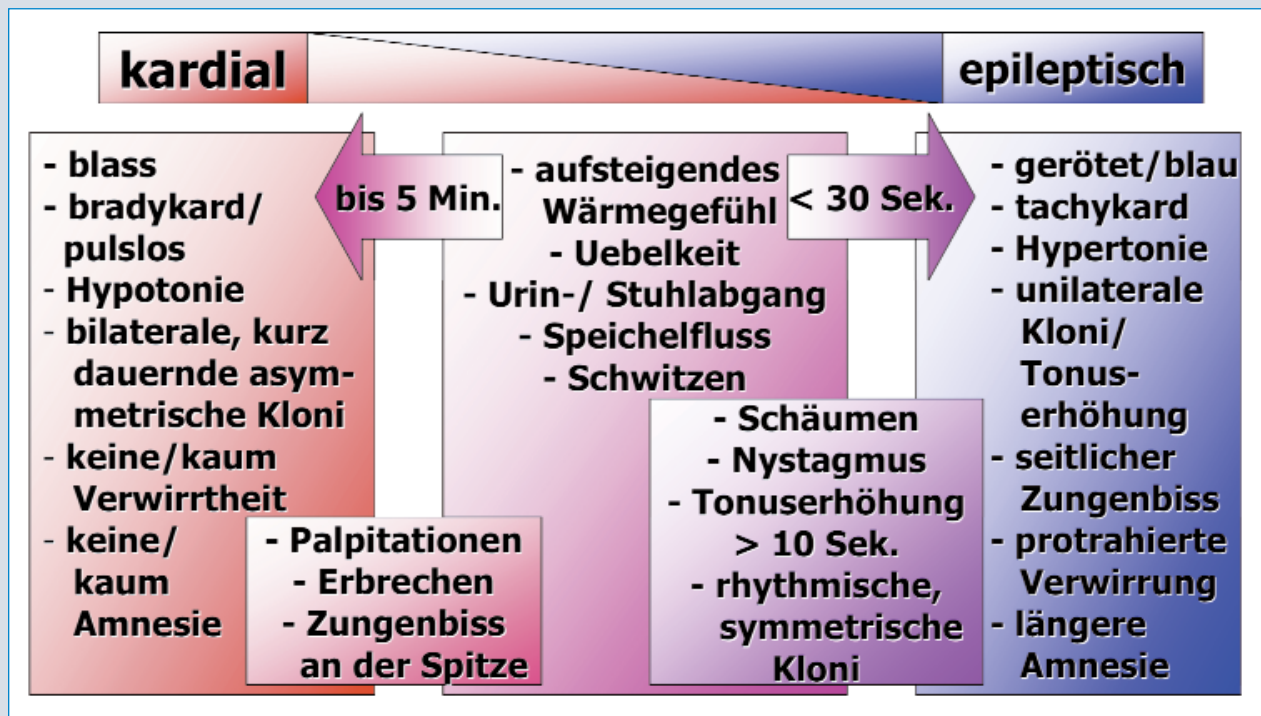


Abbildung 1: Klinische Differenzialdiagnose synkopaler Symptome. Stark auf eine epileptische Genese der Synkope hinweisende Symptome finden sich rechts, auf eine kardiale Genese deutende links, unspezifische in der Mitte, intermediäre dazwischen [14, 15].

## Klinik | Diagnose | Differenzialdiagnose

Bezüglich Klinik, Diagnose und Differenzialdiagnose ist bei der Altersepilepsie Folgendes wesentlich:

- Neu auftretende idiopathische (primär) generalisierte Epilepsie-Syndrome sind sehr selten.
- Nicht-convulsive Anfallsformen sind häufig.
- Die Differenzialdiagnose ist sehr breit und der Ausschluss anderer Diagnosen essenziell.

Die Häufigkeitsverteilung klinischer Anfallstypen wurde aktuell in der VA#428-Studie von Rowan et al. untersucht [12]. Dabei hatten 24,8 % der 593 Patienten ausschliesslich (sekundär) generalisierte tonisch-klonische Anfälle, 42,3 % nur partiell-komplexe Anfälle, 12,8 % partiell-einfache Anfälle; 13,0 % erlitten fokale und sekundär generalisierte Anfälle und 5,1 % wiesen partiell-einfache und -komplexe Anfälle auf und 2,0 % konnten nicht klassifiziert werden. Somit betrug der Anteil der Patienten mit den oft schwierig zu diagnostizierenden partiell-komplexen Anfällen ca. 50 %. Während die Diagnose eines (fremdbeobachteten) tonisch-klonischen epileptischen Anfalls meist einfach ist, bereitet es mehr Schwierigkeiten, kaum- oder nicht-convulsive epileptische Anfälle mit genügender Sicherheit zu diagnostizieren und von anderen, ähnlich imponierenden paroxysmalen Ereignissen abzugrenzen. Differenzialdiagnostisch müssen bei synkopalen Ereignissen im Alter eine kardiale, neuro-kardiogene (vasovagale) oder epilep-

tische Ursache voneinander unterschieden werden. Die Häufigkeit von Synkopen bei älteren Menschen ist dreimal höher als in der Durchschnittsbevölkerung [13]. Unspezifische und für die beiden Ursachen spezifische Symptome sind in **Abbildung 1** dargestellt. Der einfache, auf anamnestischen Angaben beruhende Score von Sheldon et al. (**Tabelle 1**) hat sich als praktisch, sensitiv (94 %) und spezifisch (94 %) hinsichtlich Diagnose eines epileptischen Anfalls erwiesen [14]. Die EKG-Rhythmus-Aufzeichnung während der EEG-Ableitung ist wertvoll, da ursächlich lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen nicht nur primär kardial, sondern auch epileptisch (aus dem temporo-insulären Bereich, ohne klare Lateralisation) bedingt sein können [16].

Fokale Anfälle im Alter äussern sich oft ohne motorische Entäusserungen, aber mit Wesensveränderung, vor sich Hinstarren (von Beobachtern meist als „Absenzen“ beschrieben) und in der Regel ohne vorausgehende Prodromi [3, 17]. Eine Hauptdifferenzialdiagnose des nicht-convulsiven partiell-einfachen oder -komplexen epileptischen Anfalls stellt das fokale ischämische Defizit in einem nicht-motorischen Hirnareal dar. Postiktale Ausfallsyndrome wie Aphasie, Apraxie, Amaurose/Hemianopsie, Hypästhesie etc. können als Schlaganfälle imponieren; bei fehlender bildgebender Nachweisbarkeit einer akuten Ischämie ist eine epileptische Genese der Symptomatik gerade beim betagten Patienten vorzuziehen und eine zeitnahe EEG-Untersuchung oft diagnostisch. Aetiologisch kann eine ältere Ischämie oder eine subtotale, im DWI nicht erfassbare, lokale

**Tabelle 1:**

Anamnestischer Score zur Unterscheidung von epileptischem Anfall und kardialer/neurokardiogener Synkope (adaptiert nach Sheldon et al. [14])

Frage	Punkte (falls „Ja“)
Zungenbiss nach dem Ereignis?	2
Gefühl eines „déjà vu“ oder „jamais vu“ vor dem Ereignis?	1
Vorausgehender emotionaler Stress verbunden mit dem Ereignis?	1
Fremdbeobachtete Kopfwendung zu einer Seite während eines Ereignisses?	1
Fremdbeobachtete fehlende Reaktion auf Ansprache, ungewöhnliche Körperhaltung, zuckende Extremitäten, Erinnerungslücke nach dem Ereignis? (falls auch nur eine der 4 Fragen mit „Ja“ beantwortet werden kann, zählt der Punkt)	1
Fremdbeobachteter Verwirrungszustand nach dem Ereignis?	1
-----	
Zunehmender Schwindel oder Benommenheit vor dem Ereignis?	- 2
Schwitzen vor dem Ereignis?	- 2
Länger dauerndes Sitzen oder Stehen unmittelbar vor dem Ereignis?	- 2

Der Patient hatte sehr wahrscheinlich einen epileptischen Anfall, wenn die Summe  $\geq 1$  ergibt, und eine neurokardiogene/kardiale Synkope, falls die Summe  $< 1$  ausmacht.

Minderdurchblutung durchaus den epileptischen Anfall getriggert haben [18].

Bei der Abklärung paroxysmaler Ereignisse im Alter sind paraklinische Untersuchungen zwar hinsichtlich Ausschluss anderer Diagnosen hilfreich, jedoch nicht wegweisend für die Epilepsie-Diagnose. Oft führt erst eine genaue, den Anfall beschreibende Fremdanamnese, deren Wert bei der Epilepsiediagnose der Altersepilepsie nicht hoch genug eingeschätzt werden kann, zur genauen Diagnose [2].

Der Status epilepticus (SE) ist die schwerwiegendste Form des epileptischen Anfalls und erfordert eine rasche Erkennung und unmittelbare Behandlung [19]. Seine Inzidenz in Mitteleuropa beträgt 10-15/100'000/Jahr [20, 21]. Im Alter von über 60 Jahren tritt er mit bis zu 6-8 x höherer Häufigkeit auf und in 10-30 % kann er die erste epileptische Manifestation

darstellen [22]. In der Folge der besseren Verfügbarkeit des EEG's, der kontinuierlichen EEG-Überwachung und der vermehrten Aufmerksamkeit wird vor allem die nicht-convulsive Form (NCSE) in den letzten Jahren immer häufiger in Spitälern (vor allem Notfall-/ Intensivstationen) festgestellt [23, 24]. Akute Bewusstseinsveränderungen sowie stille Delirien können beim älteren Patienten Ausdruck eines NCSE sein [25-27]; über ein Drittel älterer Patienten mit einem Verwirrungszustand können einen gesicherten oder wahrscheinlichen NCSE aufweisen [28].

Die Differenzialdiagnose des epileptischen Anfalls im Alter ist in **Tabelle 2** aufgelistet und hilfreiche Abklärungsschritte eines anfallsartigen Ereignisses im Alter sind als Algorithmus in **Abbildung 2** dargestellt.

Das interiktale EEG bei Epilepsiepatienten über 60 Jahren zeigt in 25-35 % epilepsietypische Potenziale

[29]. Da epileptische Anfälle im Alter oft durch eine diffuse (ausgedehnte) Hirnerkrankung aus dem neurodegenerativen oder vaskulären Formenkreis verursacht werden, sind Anfälle mit einem frontalen und/oder temporalen Ursprung und Ausbreitungsgebiet besonders häufig. Bei frontalen Anfällen ist das EEG interiktal in bis zu 80-90 % ohne epileptische Aktivität. Bei klinisch-anamnestisch unsicherer Diagnose können deshalb entweder mehrfache Ableitungen oder ein Langzeit-Video-EEG-Monitoring die diagnostische Aussage erhöhen [17, 30, 31].

## Ursachen

Bezüglich der Ursache einer Epilepsie im Alter können grundsätzlich drei Gruppen unterschieden werden:

- Patienten, die schon seit der Jugend-/ Erwachsenenzeit an einer Epilepsie leiden; sie machen die kleinste Gruppe aus.
- Patienten, die epileptische Anfälle im Sinne einer akuten epileptischen Reaktion auf eine akute Erkrankung hin erleiden; diese Gruppe wird mit zunehmender Alterung und bei den rasanten Fortschritten der Akutmedizin auch im höheren Lebensalter weiter anwachsen.
- Patienten, die im Rahmen der chronischen Alterungsprozesse (vor allem neurodegenerativ und zerebrovaskulär) eine symptomatische Epilepsie entwickeln; sie stellen die zahlenmässig grösste Gruppe dar.

Die prozentualen Häufigkeiten der Ursachen unterliegen einer breiten Streuung. Eine kurze Übersicht findet sich in **Tabelle 3** [7, 32, 33]. Patienten mit seit langem vorbekannter Epilepsie erleiden Anfälle, wenn ursächlich entweder ein Fehler der antiepileptischen Medikation (inklusive Malcompliance) vorkommt, eine Interaktion mit einem neu (aus nicht-epileptischen Gründen) verschriebenen Medikament besteht oder eine akute Erkrankung die Entstehung erneuter oder verstärkter epileptischer Anfälle begünstigt.

Bei den anderen beiden Gruppen wird zwischen akuten epileptischen Reaktionen (Anfällen) aufgrund einer neu aufgetretenen Störung und einer eigentlich symptomatischen Epilepsie mit wiederholten Anfällen aufgrund einer chronisch persistierenden oder progressiven Erkrankung unterschieden. Wichtige Auslöser einer akuten epileptischen Reaktion betreffen akute Durchblutungsstörungen, Blutungen, metabolische Störungen, Elektrolyt-Verschiebungen, Infektionen und Medikamente. Einige Pharmaka interagieren direkt mit Neurotransmitter-Rezeptoren (zum Beispiel Penicillin G und Cefepime mit dem GABA<sub>A</sub>-Rezeptor [34, 35]); andere können auch erst durch die im Alter verminderte Eliminationskapazität von Niere und Leber sowie die sinkende Plasmaproteinbindung und das reduzierte Verteilungsvolumen verstärkt oder verlängert und dadurch potenziell krampfschwellensenkend wirken [36-39]. Ei-

ne Liste prokonvulsiver Medikamente findet sich in **Tabelle 4** [40-42].

Ursächlich machen Durchblutungsstörungen (Zustand nach Schlaganfall oder eine mikro-/makro-angiopathische Enzephalopathie), der Zustand nach intrakranieller Blutung etwa die Hälfte und neurodegenerative Erkrankungen (Alzheimer-Krankheit) ca. einen Drittel aller symptomatischen Epilepsien im Alter aus [5, 43-45]. Umgekehrt verdreifacht ein erstmaliger unprovokierter epileptischer Anfall bei über 60-Jährigen das Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalles [46]. Ein Drittel aller Patienten über 60, die einen erstmaligen epileptischen Anfall erleiden, weisen bereits persistierende kognitive Defizite auf. Hirntumore, vor allem Metastasen, Glioblastome und Meningeome, sind die dritthäufigste Epilepsieursache im Alter [47].

## Prognose

Bei der Prognose der Altersepilepsie ist zu berücksichtigen, wie wahrscheinlich ein Abklingen der Anfälle unter medikamentöser Therapie ist und welche Chance besteht, dass nach einer gewissen Behandlungszeit und Anfallsfreiheit die Antiepileptika (AE) wieder abgesetzt werden können und der Patient anfallsfrei bleibt. Die Antwort auf beide Fragen ist eng mit der Ursache der Epilepsie und der Biologie des Alterns verbunden. Die Altersepilepsie scheint sehr gut auf Medikamente anzusprechen: Während die medikamentöse Anfallskontrolle bei neu diagnostizierter Epilepsie bei Patienten jeden Alters um die 65 % beträgt [48], so steigt die Erfolgsrate bei der Altersgruppe der >65-Jährigen auf 80 - 90 % an [49-51]. Da epileptische Anfälle im Alter ursächlich verknüpft sind mit irreversiblen, strukturellen und im Laufe der Zeit zunehmenden Veränderungen, treten ohne Behandlung oder nach Absetzen der AE bei 80 - 90 % der Patienten in den folgenden zwei Jahren wieder Anfälle auf.

Die Prognose von epileptischen Reaktionen im Rahmen einer (sub-)akuten Erkrankung (Infektion, Sepsis, metabolisch-toxische oder Elektrolytentgleisungen etc.) wird bestimmt durch die Grundkrankheit und deren ursächlicher, rascher und vollständiger Behandelbarkeit. In vielen Fällen erweisen sich AE als wirksam und sind oft nur solange nötig, bis die zugrunde liegende Erkrankung nachhaltig abgeklungen ist (wenige Wochen bis Monate). Progrediente Tumore, rezidivierende Blutungen und schwierig zu kontrollierende Infektionen können therapieresistente epileptische Anfälle hervorrufen oder nach deren Abklingen zu narbigen Veränderungen und Eisenablagerungen mit einer hartnäckigen Anfallspersistenz führen.

Der SE im Alter geht mit einem deutlich erhöhten Sterberisiko einher [22, 52, 53]. Aufgrund der klinisch oft unspektakulären Manifestation kann er längere Zeit unerkannt und unbehandelt bleiben, was in sich selbst zu einem schlechteren Ansprechen auf die Therapie und

# anfallsartiges Ereignis beim Betagten

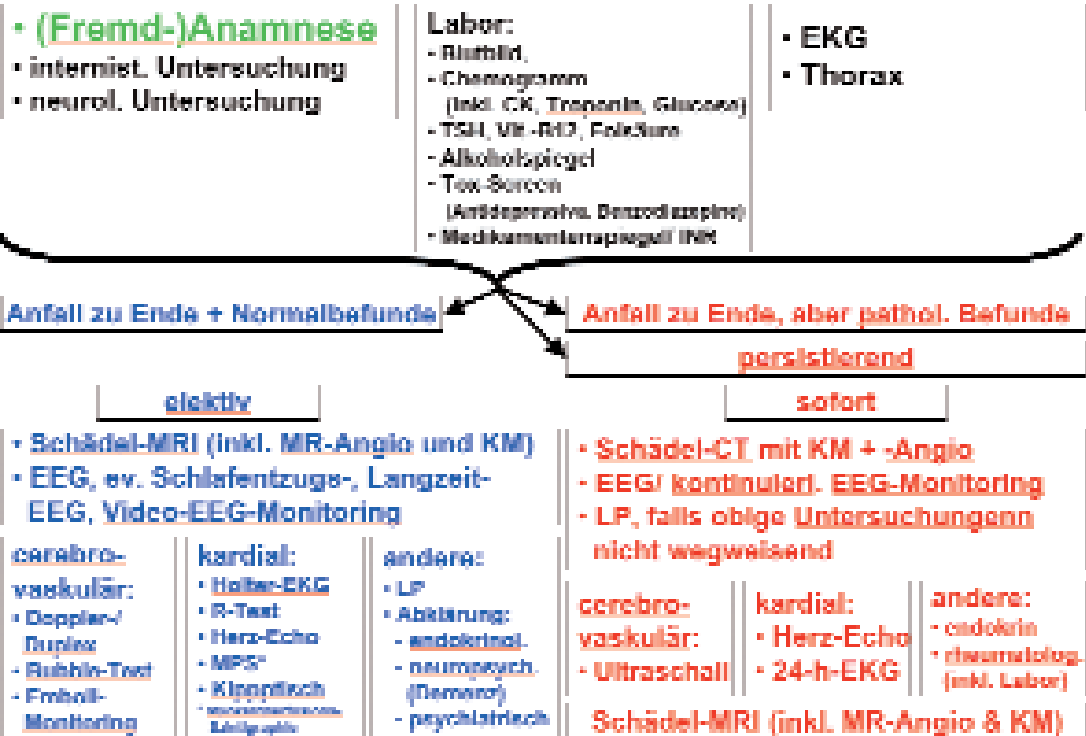


Abbildung 2: Algorithmus zur Abklärung eines anfallsartigen Ereignisses beim betagten Menschen. In der oberen Hälfte sind die allgemeinen, in jedem Fall beim ersten Patienten-Kontakt durchzuführenden Abklärungsschritte in schwarz angeführt. Im linken unteren Viertel sind die nächsten Abklärungsschritte in blau aufgeführt, wenn die ersten Abklärungen Normalbefunde ergeben haben. Diese Schritte können elektiv durchgeführt und selektiv je nach Resultaten der weiteren Untersuchungen ausgewählt werden; selbstverständlich können die Abklärungen gestoppt werden, wenn eine Diagnose gestellt werden kann. Der rechte untere Quadrant führt den Abklärungsgang in roter Schrift auf, wenn in den Basisuntersuchungen pathologische Befunde erhoben werden können, der Anfallszustand beziehungsweise die Erholung davon stark protrahiert sind oder die Anfallsergebnisse innert kurzer Zeit (Minuten bis wenige Stunden) rezidivieren und der Patient sich vor allem dazwischen nicht vollständig erholt.

im Sinne eines Teufelskreises zu einer Verlängerung des SE führen kann. Die Mortalität des SE beträgt zwischen 10 und 30 % bei den über 60-Jährigen und steigt bei den über 80-Jährigen auf über 50 % an [54].

## Behandlung

Bei der antiepileptischen Therapie muss der Behandlungsbedarf grösser sein als die Gefährlichkeit der Therapie. Dabei ist der Begriff „antiepileptische“ Therapie an sich falsch, da die Therapie eigentlich eine vorbeugende Behandlung vor weiteren Anfällen, also eine Anfalls-Prophylaxe umfasst. Nach dem heutigen Erkenntnisstand haben alle bisher bekannten AE beim Menschen keine eindeutig nachgewiesene, ursächliche „anti-epileptische“ Wirkung; dennoch sollen nachfolgend die Medikamente der Einfachheit halber und ihrer offiziellen Klasse entsprechend als AE bezeichnet werden.

### A. Bedarf (= Gefahren einer Nicht-Behandlung):

Der Bedarf für eine Anfalls-Prophylaxe beim Betagten nach einem ersten unprovokierten epileptischen Anfall wird bestimmt durch die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines oder mehrerer weiterer Anfälle sowie deren Gefährlichkeit (Folgen) direkt für das Gehirn und andere Organe sowie sozial. Das rasche Wiedererlangen und der Erhalt der Fahrtauglichkeit sowie das individuelle Sicherheitsbedürfnis des Patienten und seiner Angehörigen können ebenfalls wichtige Beeinflussungsfaktoren darstellen [55].

Die Wahrscheinlichkeit, als über 60-jähriger Patient nach einem ersten unprovokierten Anfall einen erneuten Anfall zu erleiden, beträgt generell 60-90 % innerhalb der nächsten zwei Jahre, da die meisten Anfälle beim Betagten symptomatisch, auf dem Boden einer chronischen Erkrankung oder nach Abklingen einer Läsionen hinterlassenden ZNS-Erkrankung aufgetreten sind. Diese Veränderungen und Erkrankungen bleiben im besten Fall stationär, mehrheitlich sind sie aber pro-

## Tabelle 2:

Differenzialdiagnose bei epileptischen Anfällen des betagten Patienten

Ereignis	Differenzialdiagnose
<b>fokal motorischer Anfall</b>	limb shaking TIA nicht-epileptischer fokaler Myoklonus (paroxysmale hyperkinetische Syndrome (Dystonie, Chorea, Hemiballismus) dissoziativer Anfall
<b>nicht-convulsiver einfacher Anfall</b>	
sensibler	TIA/ Migräne/ Hyperventilation/dissoziativer Anfall
dyspraktischer	TIA/ Migräne/dissoziativer Anfall
aphasischer	TIA/ Migräne/dissoziativer Anfall
akustischer	Halluzination im Rahmen Psychose/TIA/Migräne
olfaktorischer/ gustatorischer	Halluzination im Rahmen Psychose/nach Frontobasis-Trauma/ Medikamente (zum Beispiel Cis-Platin)/dissoziativ
visueller	TIA/Migräne/Charles-Bonnet-Syndrom/dissoziativer Anfall
emotionaler (Furcht/Angst)	Panikattacke/Hyperventilationsattacke/Porphyrie/Depression
vegetativer	kardial/neurokardiogen/Phäochromozytom/Karzinoid/ Porphyrie/Hypo-, Hyperthyreose/Hypo-, Hyperglykämie
amnestischer	transient globale Amnesie/Depression/(psychischer) Stress- Erregungszustand/dissoziativer Anfall
<b>partiell-komplexer Anfall</b>	
dyskognitiver	TIA/Migräne/Fluktuation Demenz/Hyperventilation/Medikamente/ Drogen/dissoziativer Anfall
stuporöser	TIA/Migräne/Fluktuation Demenz/Psychose/Hyperventilation/ Medikamente/Drogen/dissoziativer Anfall
<b>sekundär generalisierter Anfall</b>	kardiale oder neurokardiogene Synkope/Hypoglykämie/ dissoziativer Anfall
<b>primär generalisierter Anfall</b>	TIA basilär/kardiale (v. a. Adam-Stokes-Anfälle) oder neurokardiogene Synkope/Hypoglykämie/dissoziativer Anfall
<b>Status epilepticus</b>	
convulsiver	Thyreotoxikose/Drogen/dissoziativer Status
nicht-convulsiver	nicht-epileptisches Delir Exazerbation demenzielle Entwicklung intrakranielle Ischämie/Blutung Sinusvenenthrombose Medikamente/Drogen

## Ereignis

## Differenzialdiagnose

Intoxikation  
Elektrolyt-Entgleisung  
metabolische Entgleisung (Hypo-/Hyperglykämie,  
Hyperammonämie)  
(Meningo-)Enzephalitis  
septische (Enzephalopathie)  
Steroid-responsive Enzephalopathie mit Thyroidea-Antikörpern  
(SREAT; frühere „Hashimoto-Enzephalopathie“)  
paraneoplastische Erkrankungen (v.a. limbische Enzephalitis)  
katatoner Stupor  
dissoziativer Stupor

### Tabelle 3:

Prozentualer Anteil der Aetiologien von epileptischen Anfällen bei Menschen > 60 Jahren (adaptiert nach [12])

#### A. *akute epileptische Reaktionen:*

Schlaganfall	40 - 54 %
toxisch-metabolische Ursache	15 - 30 %
Tumor	8 - 10 %
Trauma	4 - 10 %
Alkohol (-Entzug >>> Intoxikation)	3 - 5 %
ZNS-Infektionen	2 - 3 %

#### B. *symptomatische Epilepsie und epileptische Spätanfälle*

„idiopathisch“ (v.a. neurodegenerativ/mikroangiopathisch)	33 - 50 %
Schlaganfall	33 - 44 %
Demenz	11 - 16 %
Tumor	4 - 6 %
Trauma	1 - 3 %

redient und ihre anfallsfördernde Wirkung kann sich sogar gegenseitig addieren. So kann nach einem Schlaganfall eine zusätzliche demenzielle Erkrankung das Risiko für weitere epileptische Anfälle erhöhen. Die Gefahren eines epileptischen Anfalls direkt für das ältere Gehirn können eine direkte exzitotoxische Schädigung des vom Anfall betroffenen Areals oder die Entwicklung eines SE mit seiner hohen Mortalität im Alter sein. Epileptische Anfälle, vor allem partiell-komplexe und sekundär generalisierte, können zu Stürzen, Frakturen, Hämatomen, Schädel-Hirn- oder Poly-Traumata mit den entsprechenden Folgen wie Tod oder schwere Be-

hinderung mit Institutionalisierung führen. Sozial können erneute Anfälle die vorübergehende (meist mindestens einjährige) oder gar definitive Fahruntauglichkeit mit sich bringen. Gesellschaftliche Isolation kann ebenfalls aus Anfällen resultieren: sei es, dass der Patient selbst Angst hat, Kontakte weiter zu pflegen, sei es dass die Bekannten sich scheuen, mit einem Menschen, der möglicherweise einen Anfall erleiden könnte, weiter zusammen zu kommen [2-6].



#### Tabelle 4:

Im Alter potenziell krampfschwellensenkende Medikamente

<i>Antidepressiva [40]:</i>	<i>TCA* &gt;&gt; NSSRI** &gt;&gt; SSRI***</i>
<i>Antipsychotika [41, 42]:</i>	
<i>typische:</i>	<i>Chlorpromazin &gt;&gt;&gt;&gt; Haloperidol, Fluphenazin</i>
<i>atypische:</i>	<i>Clozapin &gt;&gt; Olanzapin, Risperidon, Aripiprazol &gt;&gt; Quetiapin</i>
<i>Lithium</i>	
<i>Flumazenil</i>	
<i>Entzug</i>	<i>Benzodiazepine, Barbiturate</i>
<i>stimulierende Substanzen</i>	<i>Theophyllin, Methylpropanolamin, Methylphenidat (?)</i>
<i>Opiate</i>	<i>in höherer Dosierung; in niedriger Dosierung eher antikonvulsiv</i>
<i>Antibiotika</i>	<i>Penicillin G/V (kaum aber Amoxicillin oder Piperacillin)</i>
	<i>Gyrase-Hemmer (v.a. Ciprofloxacin)</i>
	<i>Cephalosporine (v.a. Cefepime; Ceftazidim [Chow 2003]),</i>
	<i>Carbapeneme (Imipenem, Meropenem, Ertapenem)</i>
<i>Immunsuppressiva</i>	<i>Cyclosporin, Mycophenolat, Tacrolimus</i>
<i>Zytostatika</i>	<i>Ifosfamid</i>
<i>Antiarrhythmika</i>	
<i>Iodierte Kontrastmittel</i>	
<i>Verschiedene</i>	<i>Theophyllin</i>
<i>Antiepileptika-Überdosierung</i>	

\* *Trizyklische Antidepressiva;*

\*\* *NSSRI: Noradrenalin-Serotonin-Re-uptake-Hemmer;*

\*\*\* *SSRI: Serotonin-Re-uptake-Hemmer*

#### B. Gefahren einer antikonvulsiven Prophylaxe im Alter

Die Gefahren einer antikonvulsiven Prophylaxe im Alter sind abhängig von den Eigenschaften der eingesetzten AE, den physiologischen Auswirkungen der alternden Organsysteme auf deren Pharmakokinetik und -dynamik sowie der Co-Morbidität beziehungsweise daraus resultierenden Co-Medikation. Abnehmende Organfunktionen im Alter verringern den Metabolismus und die Elimination von AE. Die betroffenen Organe und die möglichen Folgen einer AE-Therapie sind in **Tabelle 5** zusammengefasst. Pharmakologisch am wichtigsten sind die Leber- und Nierenfunktion, die Serum-Protein-zusammensetzung sowie das effektive Verteilungsvolumen [36-39]. Leber- und Nierenfunktion nehmen im Alter bereits physiologischerweise ab und dieser Abfall kann sich durch das Auftreten einer zusätzlichen akuten oder chronischen Erkrankung akzentuieren. Praktisch bedeutet dies, dass die AE in ihrer pharmakologisch

wirksamen Form länger verfügbar sind und bei betagten Patienten entsprechend tiefere Dosen verabreicht werden müssen, um adäquate Wirkstoffkonzentrationen zu erreichen. Eine Ausnahme bilden hier nur AE, die entweder gar nicht hepatisch metabolisiert und/oder renal ausgeschieden werden oder solche, die allenfalls als „Prodrug“ verabreicht und zuerst in der Leber in die aktive Form umgewandelt werden müssen. Solchen AE ist (falls verfügbar) bei der Behandlung von Betagten der Vorzug zu geben. Auch die Serumprotein-Zusammensetzung ändert sich im Alter, wobei vor allem die Abnahme des wichtigsten unspezifischen Medikamenten-Transportproteins, Albumin, relevant ist. Dies bedeutet, dass bei Betagten im Vergleich zu jüngeren Patienten unter gleicher Dosierung mehr freies, ungebundenes und somit wirksames AE verfügbar ist. Bei Medikamenten, die üblicherweise eine hohe Eiweiss-Bindung aufweisen wie Marcoumar, oder bei den AE Phenytoin (PHT) und Valproat (VPA) ist dies wichtig,

**Tabelle 5:**

Physiologischerweise veränderte Organfunktion bei betagten Menschen und mögliche klinische Manifestationen einer zusätzlichen Antiepileptika-Therapie

Organ(-system)	Einschränkung	mögl. Folgen von Antiepileptika
Leber	Metabolismus/ Albuminsynthese	Intoxikation Intoxikation (erhöhte freie Fraktion)
Niere	Filtration/ Elimination Erythropoietin	Intoxikation Intoxikation verstärkte Anämie
Sensorium	Sehen  Hören Gleichgewicht Sensibilität (Oberflächen-, Tiefen-)	Diplopie, Akkomodationsstörung, Schwindel, Stürze ? Schwindel, Ataxie, Stürze Schwindel, (Gang-)Ataxie, Stürze
Motorik	verminderte Beweglichkeit verlangsamte Stellreflexe	Stürze Stürze
Herz		Herz-Rhythmus-Störungen Herzinsuffizienz
Bewegungsapparat	Osteopenie/-porose	Verstärkung/vorzeitiges Auftreten
Knochenmark	verminderte Proliferation	(Pan-)Zytopenie
Magen-Darm-Trakt/ Ernährung	verringerte Motilität eintönige Ernährung	verstärkte Übelkeit Akzentuierung Vitamin-Mängel (v.a. Vitamin-D, -B12, Folsäure)

während diese Problematik bei AE mit niedriger oder fehlender Proteinbindung wie Topiramate (TPM), Gabapentin (GBP), Pregabalin (PGB) oder Levetiracetam (LEV) entfällt. Konkret soll bei der Verabreichung stark eiweißgebundener AE an Betagte die Dosis nach unten angepasst werden; am besten werden jedoch wenig oder gar nicht an Proteine gebundene AE bei älteren Menschen eingesetzt [56].

Das Altern des Menschen geht oft mit multiplen Erkrankungen und vielfältigen Mangelerscheinungen mit entsprechender Polypragmasie einher. Diese erhöht bei den tendenziell eingeschränkten Organfunktionen

nicht nur die Gefahr von Intoxikationen und vermehrten Nebenwirkungen (NW), sondern birgt auch die Gefahr vielfältigster Interaktionen, deren potenzielle Auswirkungen mit steigender Anzahl Medikamente völlig unberechenbar wird. In einer repräsentativen Studie nahmen die Betagten durchschnittlich sieben Medikamente ein, ein Viertel der Patienten sogar über 15 [12]!

Zusammenfassend hat die AE-Therapie des älteren Patienten folgende individuelle und Medikamenten-bezogene Gefahrenquellen zu berücksichtigen:

**Tabelle 6:**

**Altersspezifisches Profil der erhältlichen Antiepileptika**

Antiepileptikum*	Wirkungsmechanismus	CYP450- Metabolismus	Glukuronidierung	Proteinbindung	Halbwertszeit/ (Metaboliten) [h]	Vorteile/ Nachteile	Gebrauch in Pat. >60 J.	(LAE-)Evidenz Level f. Pat. > 60 J.
Clobazam	Zell-Hyperpolarisation durch verlängerte Öffnung des GABA <sub>A</sub> -Rezeptor-assoziierten Cl-Kanals	2C19 >> 3A4	keine	85 %	10 - 30/ (36 - 48)	weniger Sedation als andere BZD (1,5-Benzodiazepin)/ Abhängigkeit; (Sedation)	kurzfristig; ja	keine/ ungenügende Datenlage
Clonazepam	wie Clobazam	3A4; hemmt 2B-Familie	keine	86 %	19 - 60	rasche und anhaltende Wirkung/ Sedation; Atemdepress.; Abhängigkeit	Notfall-Situation	keine/ ungenügende Datenlage
Diazepam	wie Clobazam	2C19 >> 3A4	keine	97-99 %	21 - 70 (6 - 179)	rasche und anhaltende Wirkung/ Sedation; Atemdepression; Abhängigkeit; viele aktive Metaboliten	nicht empfohlen	keine/ ungenügende Datenlage
Lorazepam	wie Clobazam	keine	extensiv	93 %	7 - 26	rasche, anhaltende Wirkung; wenig Atemdepression/ Abhängigkeit	Notfallsituation und kurzfristiger Gebrauch	keine/ ungenügende Datenlage
Midazolam	wie Clobazam	3A4/3A5	45-57 %	97 %	1 - 4 1	sehr rasche, aber nur kurze Wirkung; 1.1 Antagonist (Flumazenil) verfügbar/ Sedation; Atemdepress.; Abhängigkeit	Notfallsituation im Spital	keine/ ungenügende Datenlage
Phenobarbital (+ Barbitexation/ + Primidone)	Zell-Hyperpolarisation durch verlängerte Öffnung eines nicht-GABA <sub>A</sub> -Rezeptor-assoziierten Cl-Kanals	2C9 >> 2C19 & 2E1; gewichtige CYP-Induktion: 2B6, 2B8, 2B9, 3A4; Induktion von UGT's	33 %	55 %	75 - 126 BXC: 0.5 - 1/ PRM: 3 - 23/ (75 - 126)	breites Spektrum; Wirksamkeit; extrem billig/ Kognitive Einschränkungen; Verhaltensänderungen; Lebertoxizität	nicht empfohlen	keine/ ungenügende Datenlage
Phenytoin	Na-Kanal-Blocker; beeinflusst Na/K-ATPase; Stoffwechsel der zyklischen Nucleotide; Folsäure-Antagonist	2C9 > 2C19 >> 3A4 gewichtige CYP-Induktion; Induktion von UGT's	1 %	90 %	37 - 97	breites Spektrum; Wirksamkeit; billig/ Leber- und neurologische Toxizität; Osteopenie/ -malazie; nicht-lineare Pharmakokinetik	nur noch in speziellen Fällen zu verwenden	keine/ ungenügende Datenlage
Carbamazepin	verlängert Na-Kanal-Inaktivierung; Suppression der synaptischen Transmission	3A4 > 1A2 & 2C8 ausgeprägte CYP-Induktion; Induktion von UGT's	~50 %	70-80 %	(10-) 21 ( 32)	sehr wirksam bei fokalen Epilepsien billig/ neurologische NW; Leber-, Knochen-, Myelotoxizität	als Reserve-Medikament	möglicherweise wirksam (Level C)(unretard. CBZ); vermutlich wirksam (Level B)(retardiertes CBZ)
Valproat	Blockierung spannungsabhängiger Na-Kanäle; Aktivierung der Ca-abhängigen K-Leitfähigkeit; Erhöhung des GABA-Gehalts	2A6, 2B6, 2C9, 2C19; mäßige Inhibition des hepatischen CYP-Systems; Inhibition der Glucuronidierung	10-70 %	85-90 %	14 - 17	sehr breites Spektrum; Wirksamkeit; mässiger Preis/ Nebenwirkungen: Hepatotoxizität; Hyperammonämie; Thrombozytopenie; Pankreatitis; (reversibler) Parkinsonismus; Tremor	„Edel“-Reserve-Medikament	eventuell wirksam (Level D)
Lamotrigin	Blockierung Spannungs- und Gebrauchsabhängiger Na-Kanäle; Reduktion Glutamat-Ausschüttung; Inhibition der präsynaptischen N-Typ-Ca-Kanäle; erhöht GABA im ZNS	keine	70-80 %	55 %	24 - 40	breites Spektrum; Wirksamkeit; starker aktivierender, Stimmungsauffhellender Effekt/ lange Ein-dosierung; Hautausschläge; Insomnie	Mittel der ersten Wahl; (ausser bei rasch erforderlichem Wirkeintritt)	wirksam, geeignet (Level A)
Gabapentin	Bindung an $\alpha_2\delta$ -Untereinheit des T-spannungsabhängigen Ca-Kanals; K-Kanal-vermittelte verringerte Ausschüttung von Noradrenalin und Glutamat	keine	keine	keine	6 - 7	keine Interaktionen; anxiolytisch; effektiv bei neuropathischen Schmerzen/engeres Wirkspektrum; weniger antiepileptisch wirksam(?) ausschliessliche renale Elimination cave: Änderung Nierenclearance	„Edel“-Reserve-Medikament	wirksam, geeignet (Level A)

**Tabelle 6:**

**Altersspezifisches Profil der erhältlichen Antiepileptika**

Antiepileptikum*	Wirkungsmechanismus	CYP450- Metabolismus	Glukuronidierung	Proteinbindung	Halbwertszeit/ (Metaboliten) [h]	Vorteile/ Nachteile	Gebrauch in Pat. >60 J.	(LAE-)Evidenz Level f. Pat. > 60 J.
Topiramate	Inhibition der AMPA-Rezeptor-Aktivität; Modulation von Na-Kanälen; Erhöhung GABA-Wirkung via Cl-Kanäle; Wirkung auf spannungsabhängige Ca-Kanäle; schwache Inhibition der Carboanhydrase	kaum metabolisiert; Inhibition von 2C19; schwache Induktion von 3A4	40-70 %	9-17 %	21	breites Spektrum; sehr wirksam; Gewichtsreduktion/ kognitive Einschränkungen (Gedächtnis, Sprache); Gewichtsverlust; langsame Eindosierung	Reserve-Medikament (bei metabolischem Syndrom)	eventuell wirksam (Level D)
Oxcarbazepine	verlängert Na-Kanal-Inaktivierung; Suppression der synaptischen Transmission	schwacher sekundärer CYP-abhängiger Metabolismus; hauptsächlich durch CYP-unabhängige Reduktasen	~70 %	40 %	3 - 5 / (11 - 28)	wirksam; auch effektiv bei Neuralgien oder neuropathischen Schmerzen/ Hyponatriämie (v.a. bei Diuretika)	„Edel“-Reserve-Medikament	keine/ungenügende Datenlage
Pregabalin	Bindung an $\alpha_2\delta$ -Untereinheit des T-spannungsabhängigen Ca-Kanals; K-Kanal-vermittelte verringerte Ausschüttung von Noradrenalin und Glutamat	keine	keine	keine	6 - 7	keine Interaktionen; anxiolytisch; effektiv bei neuropathischen Schmerzen; engeres Wirkspektrum; nicht als Monotherapie zugelassen; Elimination ausschließlich über Niere (cave: Clearanceabnahme!)	„Edel“-Reserve-Medikament; vor allem bei Pat. mit neuropathischen Schmerzen; rasche Eindosierung; 2 x tgl. Gabe	keine/ungenügende Datenlage
Levetiracetam	Modulation der Neurotransmitter-Ausschüttung durch Bindung an synaptisches Vesikelprotein SV2A assoziiert mit Synaptotagmin; Potenzierung Ca-Kanäle durch K-Fluss; Suppression von inhibitorischen GABA-Rezeptoren ( $Zn^{2+}$ , Cabergolin)	keine (mässiger Metabolismus durch Plasmahydrolasen)	keine	keine	10 - 11	breites Spektrum; wirksam; schnelle Eindosierung möglich; guter Erst dosis-Effekt; keine Interaktionen, fast keine NW/Preis! Dosisanpassung erforderlich bei eingeschränkter Nieren-Funktion	empfohlen; Medikament der ersten Wahl bei Transplantierten, Tumor-Patienten Polypragnasie Intensivmed.-Patienten	keine/ungenügende Datenlage
Zonisamid	Blockierung von Na-Kanälen; Blockierung der T-Typ-Ca-Kanäle; Verstärkung der GABA-Wirkung durch Beeinflussung des synaptischen Transportes und allosterische Rezeptor-Modulation; schwache Inhibition der Carboanhydrase	metabolisiert durch 3A4 > 2D6 > 3A5, 2C19; weder CYP-Induktion noch -Inhibition	~15 %	40-60 %	40 - 80	breites Spektrum; wirksam; keine Interaktionen/ hoher Preis	Medikament 2. Wahl; ev. besonders geeignet bei Parkinson-Patienten	keine/ungenügende Datenlage

\*Felbamate, Vigabatrin, Tiagabin und Osipolot nicht aufgeführt wegen sehr eingeschränkter Indikation (seltene Syndrome im Kindesalter), potenziell schwersten Nebenwirkungen oder kaum Verwendung  
 Abkürzungen: BXC: Barbitale; BZD: Benzodiazepine; CBZ: Carbamazepin; CYP: Cytochrom P450; NW: Nebenwirkungen; PRM: Primidon; UGT: Uridyl-Glucuronid-Transferase

- (multiple) eingeschränkte Organfunktionen mit entsprechender Dosisanpassung
- die allfällige Polypragmasie mit entsprechendem Interaktionspotenzial sowie
- die AE-spezifischen pharmakologischen Parameter:
  - Eiweissbindung
  - Metabolismus und Elimination
  - Nebenwirkungen
  - Interaktionsprofil

### C. Entscheid zur Therapie und deren Grundprinzipien

Nach einer Abschätzung der Gefahr weiterer Anfälle für den Patienten, seines individuellen Sicherheitsbedürfnisses und der sozialen Konsequenzen sowie in Kenntnis der pharmakologischen Eigenheiten der verfügbaren AE, der physiologischen oder Morbiditätsbedingten Veränderungen im Alter und der aktuellen Datenlage kann der Therapieentscheid gefällt werden [57]. Da in den letzten knapp zwanzig Jahren insgesamt zehn neue AE zugelassen worden sind, bestehen heute vielfältigere Therapiemöglichkeiten beim Betagten. Während diese neulich zugelassenen AE bisher in ihrer direkten anfallsverhindernden Wirkung keine Überlegenheit gegenüber den schon länger erhältlichen AE gezeigt haben, so sind einige generell besser verträglich aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften (siehe unten und **Tabelle 6**). Damit vermindern sich die Risiken einer AE-Therapie und beeinflussen eher in Richtung einer Behandlung beim Betagten bereits nach dem ersten epileptischen Anfall.

Aus dem bisher gesagten ergeben sich folgende grundlegende Prinzipien der Behandlung einer Altersepilepsie:

- Monotherapie
- Dosis: so viel als notwendig, so wenig als möglich
- Medikamenten mit wenig NW und Interaktionsrisiken ist der Vorzug zu geben.
- Medikamente mit niedriger oder fehlender Proteinbindung sind günstig.
- Verabreichung wenn möglich in einer, höchstens aber zwei Tagesdosen
- Medikament ist in multiplen galenischen Formulierungen (Tabletten, Sirup, i/v etc.) verfügbar.

### D. Therapiedauer

Ereignen sich einer oder mehrere epileptische Anfälle bei einem Patienten im Rahmen einer akuten schweren Allgemeinerkrankung oder einer Intoxikation, so erscheint eine Anfallsprophylaxe zumindest in der Akut- (1-2 Wochen) und möglicherweise Erholungsphase (3-6 Monate) als sinnvoll – über eine längerfristige Fortführung der Prophylaxe entscheidet die Behandelbar-

keit der Grunderkrankung und, ob diese im Gehirn bleibende Veränderungen hinterlassen hat, die das Auftreten weiterer Anfälle wahrscheinlich machen.

Bei Patienten mit epileptischen Anfällen ausserhalb einer akut abgelaufenen, eine Schädigung/Narbe hinterlassenden ZNS-Erkrankung oder mit einer chronisch progredienten Erkrankung sollte die Therapie vermutlich lebenslänglich fortgeführt werden. Selbstverständlich kann ein Absetzversuch nach zwei (bis fünf) Jahren Anfallsfreiheit und etwas in Abhängigkeit vom EEG-Befund versucht werden. Wie bereits erwähnt müssen dabei aber die Risiken und Folgen allfälliger erneuter Anfälle abgewogen und mit dem Patienten ausführlich besprochen werden.

Da erneute Anfälle bedeutende gesundheitliche und soziale Folgen haben können (Frakturen, Schädel-Hirn-Traumata, Hämatome, Institutionalisierung), erscheint ein Absetzen der Medikamente bei einem darunter anfallsfreien Patienten nicht sinnvoll. Und beim Auftreten von relevanten NW oder unausweichlichen Interaktionen, jedoch Anfallsfreiheit, empfiehlt sich beim älteren Patienten erst ein Wechsel zu einem anderen AE vor einem völligen Absetzversuch der AE. Verträglichkeit vorausgesetzt gilt die Devise: „never change a winning team!“.

### E. Einzelne Substanzen

Nachfolgend werden die aktuell verfügbaren AE einzeln kurz besprochen. Deren Wirkmechanismus, wichtigste pharmakologische Parameter, allgemeine Vor- und Nachteile sind in **Tabelle 6** und das Interaktionspotenzial mit anderen, bei älteren Patienten öfter eingesetzten Medikamenten in **Tabelle 7** aufgeführt. Die Substanzen Tiagabin, Sulthiam, Felbamat und Vigabatrin werden nicht besprochen, da sie entweder kaum eingesetzt werden, schwerwiegende NW hervorrufen können oder sehr spezifische und auf kindliche Epilepsiesyndrome beschränkte Indikationen aufweisen.

Von der allgemeinen Evidenz her ist die Datenlage für die Patienten über 60 Jahre bescheiden: die aktuellen Behandlungsrichtlinien der ILAE identifizierten bis 2005 zwar 30 randomisierte kontrollierte Monotherapie-Studien, doch nur eine erreichte Klasse-I-Evidenz; es handelt sich dabei um die bereits angesprochene VA#428-Studie von Rowan et al. [12, 58]. In der Zwischenzeit wurden zwar weitere Studien mit aber meist niedriger Evidenzklasse (III oder IV) publiziert, auf die jeweils kurz eingegangen wird.

## 1. „alte“ AE (Zulassung vor 1990)

### Barbiturate:

Phenobarbital (PB) und seine „Prodrugs“ Bar-

bexaclon (BXC) beziehungsweise Primidon (PRM) gehören zu den ältesten AE. Sie sind konkurrenzlos billig und decken wirksam ein breites Spektrum epileptischer Anfallstypen ab. Diese Eigenschaften insgesamt machen PB zum weltweit meistgebrauchten AE [59]. Auch wenn spezifische Studien zur Behandlung der Altersepilepsie fehlen, so wird PB in dieser Altersgruppe verbreitet eingesetzt, wobei vor allem seine Einmaltdosis sowie die bei sonst eher agitierten Patienten beruhigende und den Schlaf fördernde Wirkung geschätzt werden [60]. Dennoch war zum Beispiel in einer englischen randomisierten Monotherapie-Studie die Therapieabbruchrate wegen NW bei PB mit 22 % weit aus am höchsten [61]. Längerfristig nachteilig wirken sich die Sedationsbedingte Sturzgefährdung, die kognitiv negativen Effekte bei der sonst schon diesbezüglich gefährdeten Population, die osteoporotische und die Leberenzym-induzierende Wirkung aus [62, 63]. Zusätzlich kann PRM einen äußerst unangenehmen „first-dose“-Effekt aufweisen, der öfters eine Weiterführung der Therapie verunmöglicht [64].

#### *Phenytoin:*

Phenytoin (PHT) ist ein seit anfangs der 40er Jahre verwendetes, bei fokalen und sekundär generalisierenden sowie primär generalisierenden tonisch-klonischen Anfällen wirksames AE. Bei der älteren Bevölkerung und in Altersheimen der USA wird es in bis zu 70 % der Patienten eingesetzt und ist dort damit das bei weitem am meisten verschriebene AE, da es das erste nicht-sedierende AE war, sehr billig ist, seit langem in vielen Galeniken (auch i/v) zur Verfügung steht und vermeintlich einfach zu dosieren ist [65]. Dem gegenüber stehen aber substantielle Nachteile: Phenytoin weist eine sättigbare, nicht-lineare Kinetik nullter Ordnung auf, woraus bei nur geringen Dosisänderungen individuell erhebliche Unter- und vor allem Überdosierungen resultieren können [66]. Zudem können relevante intra-individuelle Spiegelschwankungen bestehen [67]. Als starker Induktor des Cytochrom P-(CYP)-450-Systems (vor allem 2C9 und 2C19) interagiert es mit vielen, bei alten Patienten verschriebenen Medikamenten wie Coumarinen, aber auch Steroiden [68]. Zusätzlich können pharmakodynamische Störungen aufgrund der über 90 %igen Proteinbindung entstehen. Auf die Organsysteme bezogen kann PHT kardiale Arrhythmien nicht nur unterdrücken, sondern auch proarrhythmisch wirken. Es interagiert mit dem Vitamin-D-Stoffwechsel und erzeugt eine Osteomalazie sowie einen Folsäuremangel [63, 69]. Weitere NW betreffen die Kognition, das Verhalten, die Haut sowie Zahnfleischwucherungen. Aus neurologischer Sicht sind bei Langzeitverwendung vor allem das Auftreten einer schmerzhaften sensiblen Polyneuropathie und einer zerebellären Degeneration klinisch bedeutsam. Diese Summe von NW-Cocktail führt zu Schmerzen, Ataxie, eingeschränkter Kognition sowie

einem gesteigerten Sturzrisiko bei erhöhter Frakturgefährdung und auch eventuell verstärkter Blutungsneigung bei gleichzeitiger Antikoagulation.

#### *Carbamazepin:*

Carbamazepin (CBZ) ist ein sehr wirksames AE bei fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisation sowie bei den primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen [70]; in Deutschland ist es das am meisten an Betagte verabreichte AE. CBZ wird in verschiedenen Galeniken (retardierte und unretardierte Tabletten, Sirup und Suppositorien) angeboten, ist aber nicht i/v verfügbar. Es besitzt einen komplexen hepatischen, vor allem über CYP 450 3A4 vermittelten, selbst-induzierenden Metabolismus [62]. Dies impliziert, dass das Medikament gerade auch im Alter sehr langsam aufdosiert werden muss, bis sich ein stabiles metabolisches Dosis-Induktions-Gleichgewicht eingestellt hat. Als Hauptmetabolit entsteht das hauptsächlich für die akuten NW wie Diplopie, Nystagmus, Ataxie und Benommenheit verantwortliche stark reaktive 10,11-CBZ-Epoxid, welches weiter in das antiepileptisch wirksame 10-Monohydroxycarbamazepin (10-MHD) überführt wird. Weitere ernste NW umfassen vor allem eine bei älteren Frauen beobachtete, lebensgefährliche Bradyarrhythmie und Blockbildung [71], Hyponatriämie, Zytopenie und das AE-Hypersensitivitäts-Syndrom, das ein Lymphom imitiert [72]. Zusätzliche wichtige NW beinhalten die Verstärkung der Osteoporose und den stark beschleunigten Abbau von durch das CYP450-System metabolisierten anderen Medikamenten (siehe auch Tabelle 7). Da unretardiertes CBZ rasch anflutet und eine schwierig zu berechnende Halbwertszeit besitzt, können NW bei Spitzen-Spiegeln, bzw. Durchbruchanfälle bei Talspiegeln vorkommen. Deshalb ist bei älteren Patienten die Verabreichung einer retardierten Form besonders wichtig [73]. Die CBZ-Monotherapie ist in mindestens fünf Studien gezielt an älteren Menschen und im Vergleich mit Lamotrigin (LTG) und einmal auch Gabapentin (GBP) geprüft worden [12, 74-77]. Dabei zeigte sich, dass CBZ in äquivalenten Dosen zwar meistens gleich wirksam war wie die Vergleichsmedikamente, jedoch signifikant mehr Patienten wegen NW die Studie abbrechen. Somit war CBZ bezüglich „effectiveness“ (= Produkt aus Wirksamkeit mal Verträglichkeit, welches das zurzeit wohl klinisch relevanteste Mass für eine Medikamentenwirkung darstellt) sowohl LTG, als auch GBP unterlegen. Dies gilt für eine Evidenzklasse-I-Studie [12], zwei -Klasse-II-Studien [74, 77] und eine -Klasse-III-Studie [75], wobei alle diese Studien ausser [77] unretardiertes CBZ verwendeten. Erst kürzlich wurde eine multizentrische -Klasse-II-Studie mit retardiertem CBZ und LTG durchgeführt, welche nun auch bezüglich „effectiveness“ eine Gleichwertigkeit zeigte, wobei CBZ etwas wirksamer bezüglich Anfallsfreiheit, hingegen LTG immer noch besser verträglich war und sich so diese

**Tabelle 7:**

Interaktions-Profil der erhältlichen Antiepileptika untereinander und mit im Alter häufig verwendeten Medikamenten

Antiepileptikum:	BXC	CBZ	GBP	LEV	LTG	OXC	PB	PGB	PHT	PRM	TPM	VPA	ZNS
<b>Medikamenten- klasse:</b>													
Antikoagulantien	+ senkt	+ senkt	-	-	-	-	+ senkt	-	+ senkt o. verstärkt	+ senkt	-	+ verstärkt	-
Antidiabetika	(-)	(-)	-	-	-	(-)	(-)	-	(+) senkt ev.	(-)	(-)	(-)	(-)
Antihypertensiva	+ senkt Ca-A & β-Blo.	+ senkt Ca-A & β-Blo.	-	-	-	(-)	+ senkt Ca-A & β-Blo.	-	(+) senkt ev. AT-II-A	(+) senkt ev. Ca-A & β-Blo.	(-)	-	(-)
Statine	+ senkt	+ senkt	-	-	-	(-)	+ senkt	-	(+) senkt ev.	+ senkt	(-)	(+) verstärkt ev.	(-)
Antidepressiva	(+) senkt ev.	(+) senkt ev.	-	-	-	(-)	(+) senkt ev.	-	(+) senkt ev.	(+) senkt ev.	(-)	-	(-)
Zytostatika	+ senkt	+ senkt	-	-	-	(-)	+ senkt	-	+ senkt	+ senkt	(-)	(+) verstärkt ev.	(-)
Immunsuppressiva	+ senkt	+ senkt	-	-	-	(-)	+ senkt	-	+ senkt	+ senkt	(-)	(-)	(-)
Antiepileptika	+	+	-	-	-	(-)	+	-	+	+	(-)	(+)	(-)

**Abkürzungen:**

<b>BXC:</b> Barbexaclon	<b>CBZ:</b> Carbamazepin
<b>GBP:</b> Gabapentin	<b>LEV:</b> Levetiracetam
<b>LTG:</b> Lamotrigin	<b>OXC:</b> Oxcarbazepin
<b>PB:</b> Phenobarbital	<b>PGB:</b> Pregabalin
<b>PHT:</b> Phenytoin	<b>PRM:</b> Primidon
<b>TPM:</b> Topiramate	<b>VPA:</b> Valproat
<b>ZNS:</b> Zonisamid	<b>Ca-A:</b> Ca-Anatagonisten

β-Blo: β-Blocker

**Zeichenerklärung:** + : beeinflusst - : kein Einfluss ( ) : vermutlich

beiden gegenläufigen Effekte wieder ausgleichen [76]. Insgesamt hat sich somit CBZ als zwar wirksam erwiesen und scheinen die akuten NW bei retardierter Galenik und vorsichtiger Eindosierung tolerabel, hingegen bleibt die Verwendung bei Betagten aus Gründen der Enzyminduktion, Interaktionen, und mittelfristigen NW (Osteoporose, Hyponatriämien, Arrhythmien und Myelosuppression) ungünstig.

#### *Valproat:*

Valproat (VPA) ist das AE mit dem wohl breitesten Wirkspektrum bei allen Anfallstypen und das Mittel der Wahl bei idiopathischen generalisierten Epilepsien (IGE). Es wird via CYP450-System verstoffwechselt und ist ein mässiger Inhibitor dieses Systems, so dass bei Anwendung mit anderen über dieses System metabolisierten Medikamenten mit einer Wirkverstärkung gerechnet werden muss [78]. Valproat ist in multiplen Galeniken erhältlich (Tabletten, Sirup und auch i/v). Es kann sicher selbst bei instabilen Patienten mit hohen Dosen i/v aufgesättigt werden [79]. Hinsichtlich älterer Patienten ist auch die Formulierung einer Micropellets-Galenik, welche eine einmal-tägliche Verabreichung erlaubt und die Compliance verbessern kann, vorteilhaft. Zwei ausführlichere Review-Arbeiten haben den Stellenwert von VPA in der Altersepilepsie beleuchtet (Evidenzklasse IV); eine Studie mit VPA spezifisch bei älteren Patienten fehlt [78, 80, 81]. Während gewisse bei Kindern (Kognition, Gerinnungsstörungen, akutes Leberversagen) und gebärfähigen Frauen (Teratogenität) relevante NW von VPA bei der Altersepilepsie in den Hintergrund treten, so sind bei Betagten die myelosuppressive (vor allem Thrombozyten), die Benommenheit (eventuell Ammoniak-assoziiert), die Verstärkung eines essenziellen Tremors oder das gelegentliche Auftreten eines (nach Absetzen reversiblen) Parkinsonoids zu beachten [81-83]. Weiter ist die nicht-lineare (exponentielle), dosisabhängige und invers zum Serumalbumin-Gehalt verlaufende Zunahme der freien VPA-Fraktion problematisch, da im Alter das Serumalbumin abnimmt und vor allem auch eine Leber- und/oder Niereninsuffizienz die VPA-Wirkspiegel toxisch erhöhen können [78].

Gesamthaft gesehen scheint VPA in der Altersepilepsie aufgrund der multiplen Galeniken, der schnellen Eindosierung, der mässigen NW, der wenigen relevanten Interaktionen, des breiten Wirkspektrums zumindest eine prüfungswürdige therapeutische Alternative darzustellen.

#### *Benzodiazepine:*

Benzodiazepine (BZD) sollten ausserhalb der SE-Behandlung in der Epileptologie und insbesondere der Altersepilepsie aufgrund der sedierenden, atemdepressiven, Abhängigkeit erzeugenden und kognitiv einschrän-

kenden NW höchstens als kurzfristige Akutprophylaxe eingesetzt werden. Diese kann dann sinnvoll sein, wenn ein Patient einen Anfallscluster oder einen heftigen Anfall erleidet und eine unmittelbare Beruhigung der Anfallsituation erreicht werden soll. Für den prophylaktischen Gebrauch in der Akutphase werden entweder Clobazam (CLB) 10 -30 mg/Tag oder Lorazepam (LZP) 1 - 5 mg/Tag in rasch absteigender Dosierung verwendet. Strukturell ist CLB etwas anders aufgebaut (1,5-substituiertes BZD anstelle von 1,4-BZD), worauf unter anderem der etwas weniger sedierende Effekt als bei den übrigen BZD zurückgeführt wird. Vorübergehend kann CLB auch eingesetzt werden, wenn rasch ein Anfallschutz erforderlich ist und das eigentlich längerfristig geplante AE erst langsam eintitriert werden muss. Die höchste antiepileptische Potenz weist LZP auf, zusätzlich zum grossen Vorteil, dass es (i) weniger atemdepressiv als andere BZD scheint [84], (ii) keine aktiven Metaboliten entstehen, (eine eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion keine Kontraindikation darstellen, und es auch parenteral sowie sublingual verfügbar ist. Eine Zwischenstellung nimmt das Clonazepam ein, welches ebenfalls rasch und lang wirksam ist, jedoch einem CYP450 3A4-Metabolismus unterliegt, stärker atemdepressiv wirkt und nach längerem Gebrauch kaum mehr abgesetzt werden kann. Die Verwendung von Diazepam ist wegen seiner über 40 aktiven Metaboliten, der Umverteilung ins Fettgewebe mit Rebound-Plasmapeaks, dem starken hepatischen Stoffwechsel gerade bei älteren Patienten nicht zu empfehlen. Midazolam hat seinen Stellenwert als Dauerinfusion in der Therapie vor allem des refraktären SE, aufgrund der kurzen HWZ nicht jedoch in der Behandlung der (chronischen Alters-) Epilepsie. Nicht zuletzt soll auf das mögliche Potenzial der BZD zu paradoxen Reaktionen, gerade auch bei betagten Patienten, hingewiesen werden [85].

## **2. „neue“ AE (Zulassung nach 1990)**

#### *Lamotrigin:*

Von den „neueren“, nach 1990 in der Schweiz zugelassenen AE nimmt LTG eine wichtige Stellung ein. Es ist bei fokalen, primären und sekundär generalisierten Anfällen wirksam, kann aber Myoklonien verstärken. Lamotrigin ist nur in Tabletten-Form erhältlich, die aber auch aufgelöst, gelutscht oder gemörsert werden kann, und eine retardierte Form steht kurz vor der Zulassung [86]. Die Substanz wird zwar in der Leber metabolisiert und glukuronidiert, induziert aber selbst das CYP-450-System nicht. Als vermutlich einziges zurzeit verfügbares AE führt seine Einnahme bei Erwachsenen kaum zu Müdigkeit, sondern scheint im Gegenteil einen anregenden Effekt aufzuweisen. Daneben ist eine deutliche antidepressive und antineuropathische Wirkung zu verzeichnen; aufgrund eines dem Memantin ähnlichen



Wirkmechanismus auf den N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor wird auch ein antidemenzieller Effekt vermutet. Zusammen mit den fehlenden Interaktionen (bis auf VPA, siehe unten) und kaum NW bei entsprechend vorsichtiger Eindosierung sind dies Gründe, dass LTG bei älteren Patienten ein Mittel der Wahl darstellt [87-89]. Dies ist auch in mehreren Studien – meist gegenüber CBZ und/oder GBP – geprüft worden [12, 74-77]. Dabei zeigte sich bei Verabreichung von 150 mg LTG gegen 1500 mg GBP beziehungsweise 600 mg CBZ, dass LTG die momentan insgesamt beste, dokumentierte „effectiveness“ aufweist, das heisst, dass Patienten aufgrund der anfallsverhütenden Wirksamkeit und Verträglichkeit LTG länger einnehmen als beispielsweise CBZ und GBP ( $p < 0,001$  bzw.  $0,015$ ) [12]. Die NW von LTG umfassen schwere Hautreaktionen, die allerdings bei Kindern häufiger auftraten als bei Erwachsenen und die durch ein entsprechend langsames Eindosieren meist vermieden werden können. Initial kann LTG auch vorübergehende Übelkeit und Akkommodationsstörungen bewirken sowie einen Tremor hervorrufen oder einen essenziellen Tremor verstärken. Gelegentlich kann der anregende Effekt ins Negative umschlagen und bei Betagten eine Insomnie hervorrufen. Ein Nachteil von LTG ist die obligat langsame Eindosierung von 6-12 Wochen je nach Zieldosis. Überbrückt werden kann dies durch die vorübergehende Zugabe von entweder einem BZD oder einem schneller eindosierbaren AE. Pharmakokinetisch essenziell ist, dass die HWZ von LTG bei gleichzeitiger Gabe von VPA aufgrund der Konkurrenz um die Glukuronidierung um das zwei- bis vierfache verlängert wird, dass dieser Effekt bei bereits 150 mg VPA pro Tag beginnt und bei einer Dosis von ca. 500 mg/Tag schon maximal ausgeprägt ist [90]. Dies erfordert bei Kombinationstherapie mit VPA eine noch vorsichtiger Eindosierung, beginnend mit 1-2 x 5 mg/Tag, und bedeutet, dass die Zieldosis von LTG auf die Hälfte (bis sogar einen Viertel) reduziert werden muss.

#### *Gabapentin / Pregabalin:*

Gabapentin (GBP) und seine Nachfolgesubstanz Pregabalin (PGB) haben zwar eine strukturelle Ähnlichkeit zu GABA, wirken jedoch hauptsächlich über eine Beeinflussung der  $\alpha_2\delta$ -Untereinheit von spannungsabhängigen Calcium-Kanälen [91]. Beide AE werden nicht metabolisiert und zu über 99 % renal ausgeschieden. Dementsprechend ist deren Spiegel ausgeprägt von der Nierenfunktion abhängig und gerade im Alter können Einschränkungen rasch zu Überdosierungen führen. Eine Therapie mit GBP oder PGB erfordert ein wachsameres Monitoring der Nierenfunktion. Während GBP dreimal täglich eingenommen werden muss und oberhalb von 1800 mg/Tag keine lineare Dosis-Spiegel-Korrelation mehr besteht, kann PGB in zwei Tagesdosen verabreicht und können dosislineare Spiegel beobachtet werden. Fehlender Metabolismus und fehlende Interaktionen

machen die beiden Substanzen zu guten Kandidaten für die Behandlung der Altersepilepsie; allerdings ist nur GBP als Monotherapie geprüft. In der Evidenzklasse-I-Studie von Rowan et al. weist GBP eine signifikant bessere „effectiveness“ als CBZ ( $p=0,008$ ) auf, jedoch war die Verträglichkeit gegenüber LTG ebenfalls signifikant unterlegen ( $p=0,015$ ) [12]. Eine spezifische Monotherapie-Studie allgemein und bei Patienten über 60 fehlt für PGB, so dass diese Substanz nur „add-on“ zugelassen ist. Die NW beider AE umfassen vor allem Schwindel, Benommenheit, Müdigkeit, Gangunsicherheit und Gewichtszunahme (letzteres ausgeprägt bei PGB). Auch wenn in den Zulassungsstudien für beide Substanzen eine signifikante Wirksamkeit zu beobachten war, so entsteht im täglichen Gebrauch oft der Eindruck, dass diese gegenüber anderen Substanzen eher etwas geringer ist. Ursprünglich als AE für fokale Anfälle zugelassen, wurde rasch der günstige Einfluss von GBP und später PGB auf neuropathische Schmerzen, „restless legs“ sowie Angststörungen entdeckt [92, 93]. Somit dürften PGB und GBP vor allem bei älteren Epilepsie-Patienten mit Co-Morbiditäten (wie zum Beispiel einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie) oder unter Polypragmasie eingesetzt werden.

#### *Topiramate:*

Topiramate (TPM) ist ein bei fokalen und idiopathisch generalisierten Epilepsien (IGE) breit wirksames AE mit verschiedenen Wirkmechanismen, wobei von der Wirkung und den NW her die Hemmung des glutamatergen AMPA-(alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazol-Propionsäure-)Rezeptors die Hauptrolle spielt. Es wird kaum metabolisiert, induziert leicht CYP450 3A4 und inhibiert CYP450 2C9. Klinisch relevante Interaktionen sind bisher kaum bekannt geworden. Initial wurde TPM weit höher (300 - 500 mg) dosiert als die jetzt aufgrund von Studiendaten empfohlenen 100 mg/Tag [94]. Die Substanz ist in der Monotherapie zugelassen; bezüglich der älteren Menschen steht nur eine Subgruppenanalyse einer grösseren „open-label“-Studie zur Verfügung [95]. Nach sieben Monaten Behandlung verblieben 79 % in der Studie und 64 % waren anfallsfrei. Wegen NW hatten 14 % die Studie abgebrochen [96]. Das NW-Spektrum umfasst akut/subakut Benommenheit, Schwindel, Übelkeit und akrale Parästhesien, wobei diese NW durch langsames Eindosieren vermieden oder wenigstens reduziert werden können. Je nach Situation ist der gewichtsreduzierende Effekt von TPM als Vor- oder als Nachteil zu werten. Der wohl bedeutendste unerwünschte Effekt von TPM sind kognitive Einschränkungen (Verlangsamung, Gedächtnisstörungen und vor allem Wortfindungsstörungen); diese sind vermutlich bedingt durch die Blockierung des beim Lernen und bei der Gedächtnisbildung (via Langzeit-Potenzierung) eine entscheidende Rolle spielenden AMPA-Rezeptors. Vergleichsstudien mit anderen AE (LTG, VPA) in

Monotherapie zeigten eine ungünstigere Beeinflussung kognitiver Leistungen durch TPM [97-99]. Da Altersepilepsie oft durch vaskuläre und neurodegenerative Prozesse bedingt ist, die schon selbst zu einem Abbau kognitiver Leistungen führen, sind AE-vermittelte kognitive Einschränkungen ein wichtiger Punkt bei der Entscheidung für ein bestimmtes AE. Weitere, im Alter relevante und eher erst nach chronischer Anwendung auftretende NW können das sekundäre Winkelblockglaukom und Nierensteine (TPM hemmt auch die Carboanhydrase) darstellen. Bei der Altersepilepsie dürfte TPM vor allem dort zum Einsatz kommen, wo eine Gewichtsreduktion ein vordringliches Ziel darstellt, zum Beispiel bei Patienten mit metabolischem Syndrom.

#### *Oxcarbazepin:*

Oxcarbazepin (OXC) ist der 10-Keto-Verwandte von CBZ und wird durch Reduktion in den beiden Substanzen gemeinsamen aktiven Metaboliten 10-MHD umgewandelt. Der Vorteil von OXC gegenüber CBZ liegt darin, dass beim OXC-Stoffwechsel kein Epoxid, das vor allem für die CBZ-NW verantwortlich gemacht wird, gebildet und nur eine geringe Induktion des CYP450-Systems bewirkt wird. Somit weist OXC bei annähernd identischer Wirksamkeit wie CBZ ein weit geringeres Interaktions- und NW-Risiko auf. Die einzige gegenüber CBZ häufiger vorkommende NW von OXC ist eine oft klinisch nicht manifeste Hyponatriämie; eine leichte Hyponatriämie (Na 129 -134 mmol/l) war in 29,9 % (OXC) beziehungsweise 13,5 % (CBZ) ( $p < 0,0001$ ) und eine schwere Hyponatriämie ( $\leq 128$  mmol/l) bei 12,4 % (OXC) beziehungsweise 2,8 % (CBZ) ( $p < 0,001$ ) vorhanden [100, 101]. Als Mechanismus wird nicht mehr eine inadäquate Sekretion von antidiuretischem Hormon (ADH) postuliert, sondern eine direkte Wirkung von OXC an den renalen Sammel tubuli oder auf deren Empfindlichkeit gegenüber zirkulierendem ADH vermutet [102]. Betagte Patienten, welche Na<sup>+</sup>-ausscheidende Diuretika einnehmen müssen, sind besonders gefährdet für die Entwicklung einer symptomatischen Hyponatriämie. Zwei offene Studien haben die Wirksamkeit und Verträglichkeit von OXC bei älteren Patienten mit Epilepsie untersucht. Dabei stellte eine Subgruppenanalyse bei den über 65-Jährigen (52 von 1574 Patienten (3,3 %)) eine ähnliche Verträglichkeit von OXC wie in der Allgemeinpopulation fest mit 15-20 % NW; einzig die Häufigkeit von 6 % bei den älteren Patienten mit erheblicher Hyponatriämie ( $< 125$  mmol/l) unterschied sich dabei von der Allgemeinpopulation [103]. Die Analyse der Gruppe der über 65-Jährigen (19 von 147 Patienten (12,9 %)) ergab Anfallsfreiheit bei 73,6 % und einen Studienabbruch bei 26,4 %. In der Gesamtgruppe trat in 3,4 % eine Hyponatriämie von  $< 130$  mmol/l auf; die älteren Patienten wurden dabei nicht explizit ausgewiesen [104]. Bei älteren Patienten mit einer fokalen Epilepsie und ohne Diuretika dürfte OXC eine aufgrund des sonst recht günstigen NW-Pro-

files und der zum Beispiel gegenüber CBZ, LTG und TPM rascheren Eindosierbarkeit eine therapeutische Alternative, insbesondere auch in Kombination bei neuralgischen Schmerzen, darstellen.

#### *Levetiracetam:*

Levetiracetam (LEV) ist ein AE mit einem gänzlich von den übrigen AE unterschiedlichen Wirkmechanismus, wobei es mit hoher Affinität zu einem präsynaptischen Vesikelprotein 2A (SV2A) bindet, welches zusammen mit Synaptotagmin und den anderen synaptischen Regulationsproteinen die Freisetzung und Wiederaufnahme von Neurotransmittern moduliert [105]. Es wird lediglich durch Plasmahydrolasen teilweise in einen inaktiven Metaboliten überführt, weist keine Plasmaproteinbindung sowie keinen hepatischen Metabolismus auf; dennoch erhöhen enzyminduzierende AE die Elimination von LEV um einen Drittel. LEV wird zu zwei Dritteln über die Niere ausgeschieden, so dass Abnahmen der Nierenfunktion zu einer entsprechenden Dosisanpassung führen müssen. Allgemein benötigen ältere Patienten eine ca. 40 % geringere Dosis als jüngere Patienten [106]. LEV ist bisher frei von jeglichen Interaktionen mit anderen Medikamenten, abgesehen von einer Fallserie mit drei Patienten, bei denen ein (pharmakodynamisch bedingter?) Anstieg von CBZ auftrat [107]. Bisher wurde auch kein Einfluss von LEV auf das kardiovaskuläre, blut- und knochenbildende System beobachtet. Die Substanz ist als Tablette, Sirup und (bald auch in der Schweiz) in der i/v-Form verfügbar. LEV hat ein breites Wirkspektrum bei fokalen sowie idiopathisch generalisierten Epilepsien, eine grosse therapeutische Breite und kann relativ rasch eindosiert werden. Als NW können einerseits vor allem bei älteren Patienten und zu Beginn der Therapie eine deutliche Müdigkeit oder Benommenheit auftreten. Andererseits können bei Patienten mit einer psychiatrischen Vorgeschichte oder einer Schädigung im Bereich des Frontalhirns auch erhebliche Verhaltensstörungen eintreten [108, 109]. Eine Subgruppenanalyse der über 65-Jährigen (78 von 1030 Patienten (7,6 %)) in einer Phase-IV-Postmarketing-Studie (KEEPER-Trial) zeigte eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit mit einer medianen Anfallsreduktion von 80 % und einer NW-bedingten Therapieabbruchrate von 19 % [110]. Eine kleine retrospektive Analyse von 14 älteren Patienten unter LEV-Monotherapie ergab ebenfalls eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit [111]. In 25 Patienten mit fortgeschrittener Alzheimer-Erkrankung und neu aufgetretener Epilepsie wurden 72 % unter LEV-Monotherapie anfallsfrei für mindestens ein Jahr und 16 % mussten die Therapie wegen NW (vor allem Sedation) abbrechen [112]. Das insgesamt doch klinisch und pharmakologisch günstige Profil von LEV machen es zu einem Kandidaten erster Wahl in der Behandlung der Altersepilepsie; allerdings besteht zumindest in der Schweiz noch eine Limitatio bezüglich eines

„first-line“-Monotherapie-Einsatzes aufgrund des Preises.

#### Zonisamid:

Zonisamid (ZNS) ist ein in Japan schon 1989 zugelassenes, in der westlichen Welt seit 2000 ebenfalls eingeführtes AE mit einem breiten Wirkspektrum für fokale und idiopathisch generalisierte Epilepsien [113]. Die Substanz ist chemisch nicht verwandt mit anderen AE, sondern ein Benzisoxazol mit einer Sulfonamid-Gruppe. Die Mechanismen von ZNS beruhen auf einer Verstärkung der GABA-Wirkung sowie der Beeinflussung von Na- und spannungsabhängigen Ca-Kanälen; zudem hemmt ZNS die Carbonanhydrase leicht. Es wird zwar durch das CYP450 3A4-Isoenzym metabolisiert, induziert aber das CYP450-System selbst nicht. Es weist eine sehr lange HWZ auf und ist mässig Protein-gebunden. Relevante Interaktionen sind bisher nicht bekannt geworden [114]. Sowohl das Wirk-, als auch das NW-Spektrum ähnelt etwas demjenigen von TPM, jedoch sind die kognitiven Einschränkungen von ZNS weit geringer aufgrund der fehlenden AMPA-Rezeptor-Blockierung. Spezifische Studien zu älteren Patienten oder selbst Subgruppenanalysen sind bisher nicht veröffentlicht worden [115]. Zudem ist die Substanz in der Schweiz aktuell erst als „add-on“-Therapie zugelassen; eine Monotherapie-Studie bei Erwachsenen ist am Laufen. Die Attraktivität für eine allfällige ZNS-Monotherapie bei älteren Patienten mit neu diagnostizierter Epilepsie könnte einerseits im relativ günstigen-NW- und Interaktions-Profil und andererseits der möglichen Einmaldosierung liegen. Weiter bestehen auch Hinweise, dass ZNS die motorischen Symptome beim idiopathischen Parkinson-Syndrom günstig beeinflussen könnte [116].

Als *Schlussfolgerung* zur AE-Therapie der Altersepilepsie ist festzuhalten, dass heutzutage eine Reihe wirksamer, gut verträglicher und pharmakologisch vorteilhafter AE zur Verfügung steht. Im Mittelpunkt der Wahl eines spezifischen Antiepileptikums bei einem Patienten steht dessen ganz individuelle Gesamtkonstellation, zusammengesetzt aus dem Epilepsiesyndrom, den Co-Morbiditäten sowie den Co-Medikationen; es ist das Wissen und die Kunst des betreuenden Arztes, eine optimale Lösung zu finden.

## Referenzen

1. DeToledo JC. Changing presentation of seizures with aging: clinical and etiological factors. *Gerontology* 1999; 45: 329-335
2. Stephen LJ, Brodie MJ. Epilepsy in elderly people. *Lancet* 2000; 355: 1441-1446
3. Ramsay ER, Pryor F. Epilepsy in the elderly. *Neurology* 2000; 55(Suppl 1): S9-S14
4. Brodie MJ, Kwan P. Epilepsy in elderly people. *BMJ* 2005; 331: 1317-1322
5. Sheorajpanday RVA, De Deyn PP. Epileptic fits and epilepsy in the elderly: general reflections, specific issues and therapeutic implications. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109: 727-743
6. Leppik IE. Epilepsy in the elderly: scope of the problem. *Int Rev Neurobiol* 2007; 81: 1-14
7. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. The incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota, 1935-84. *Epilepsia* 1993; 34: 453-468
8. Forsgren L, Bucht G, Eriksson S, Bergmark L. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study. *Epilepsia* 1996; 37: 224-229
9. Ruggles KH, Haessly SM, Berg RL. Prospective study of seizures in the elderly in the Marshfield Epidemiologic Study Area (MESA). *Epilepsia* 2001; 42: 1594-1599
10. Cloyd J, Hauser W, Towne A et al. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly. *Epilepsy Res* 2006; 68(Suppl 1): S39-S48
11. Pressemitteilung Bundesamt f. Statistik. Szenarien zur Bevölkerungsentwicklung der Schweiz 2005-2050. Nr. 0350-0607-50. Neuenburg: 4. Juli 2006. [www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/news/medienmitteilungen.Document.79073.html](http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/news/medienmitteilungen.Document.79073.html)
12. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF et al. New onset geriatric epilepsy. A randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005; 64: 1868-1873
13. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG et al. Incidence and prognosis of syncope. *New Engl J Med* 2002; 347: 878-885
14. Sheldon R, Rose S, Ritchie D et al. Historical criteria that distinguish syncope from seizures. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 142-148
15. Lempert T. Recognizing syncope: pitfalls and surprises. *J R Soc Med* 1996; 89: 372-375
16. Leung H, Kwan P, Elger CE. Finding the missing link between ictal bradyarrhythmia, ictal asystole, and sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006; 9: 19-30
17. Kellinghaus C, Loddenkemper T, Dinner DS et al. Seizure semiology in the elderly: a video analysis. *Epilepsia* 2004; 45: 263-267
18. Hand PJ, Kwan J, Lindley RI et al. Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: the brain attack study. *Stroke* 2006; 37: 769-775
19. Leppert D, Stöckli HR, Fuhr P. Richtlinien für die Behandlung des Status epilepticus. *Schweiz Aertzzeitung* 2005; 86: 2097-2100. [www.saez.ch/status\\_epilepticus\\_d.pdf](http://www.saez.ch/status_epilepticus_d.pdf)
20. Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPISTAR). *Neurology* 2000; 55: 693-697
21. Knake S, Rosenow F, Vescovi M et al. Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia* 2001; 42: 714-718
22. Sung CY, Chu NS. Status epilepticus in the elderly: etiology, seizure type, and outcome. *Acta Neurol Scand* 1989; 80: 51-56
23. Bottaro FJ, Martinez OA, Pardal MM et al. Nonconvulsive status epilepticus in the elderly: a case-control study. *Epilepsia* 2007; 48: 966-972

24. Towne AR. *Epidemiology and outcome of status epilepticus in the elderly.* *Int Rev Neurobiol* 2007; 81: 111-127
25. Fernandez-Torre JL, Diaz-Castroverde AG. *Non-convulsive status epilepticus in elderly individuals: report of four representative cases.* *Age Ageing* 2004; 33: 78-81
26. Riggio S. *Psychiatric manifestations of nonconvulsive status epilepticus.* *Mt Sinai J Med* 2006; 73: 960-966
27. Sheth RD, Drazkowski JF, Sirven JI et al. *Protracted ictal confusion in elderly patients.* *Arch Neurol* 2006; 63: 529-532
28. Privitera M, Hoffman M, Moore JL, Jester D. *EEG detection of nontonic-clonic status epilepticus in patients with altered consciousness.* *Epilepsy Res* 1994; 18: 155-166
29. Drury I, Beydoun A. *Interictal epileptiform activity in elderly patients with epilepsy.* *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 106: 369-373
30. McBride AE, Shih TT, Hirsch LJ. *Video-EEG-monitoring in the elderly: a review of 94 patients.* *Epilepsia* 2002; 43: 165-169
31. Kipervasser S, Neufeld MY. *Video-EEG-monitoring of paroxysmal events in the elderly.* *Acta Neurol Scand* 2007; 116: 221-225
32. Annegers JF, Hauser WA, Lee JR et al. *Acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935-84.* *Epilepsia* 1995; 36: 327-333
33. Granger N, Convers P, Beauchet O et al. *Première crise d'épilepsie chez le sujet de plus de 60 ans: données électrocliniques et étiologiques.* *Rev Neurol (Paris)* 2002; 158: 1088-1095
34. Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T et al. *Evidence for the involvement of GABA<sub>A</sub> receptor blockade in convulsions induced by cephalosporins.* *Neuropharmacology* 2003; 45: 304-314
35. Chow KM, Szeto CC, Hui AC et al. *Retrospective review of neurotoxicity induced by cefepime and ceftazidime.* *Pharmacotherapy* 2003; 23: 369-373
36. Burton DG, Allen MC, Bird JL, Faragher RG. *Bridging the gap: ageing, pharmacokinetics and pharmacodynamics.* *J Pharm Pharmacol* 2005; 57: 671-679
37. Perruca E. *Age-related changes in pharmacokinetics: predictability and assessment methods.* *Int Rev Neurobiol* 2007; 81: 183-199
38. Schwartz JB. *The current state of knowledge on age, sex, and their interactions on clinical pharmacology.* *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 87-96
39. Perruca E. *Clinical pharmacokinetics of new-generation antiepileptic drugs at the extremes of age.* *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 351-363
40. Alldredge BK. *Seizure risk associated with psychotropic drugs: clinical and pharmacokinetic considerations.* *Neurology* 1999; 53(Suppl 2): S68-S75
41. Pisani F, Oteri G, Costa C et al. *Effects of psychotropic drugs on seizure threshold.* *Drug Saf* 2002; 25: 91-110
42. Hedges D, Juppson K, Whitehead P. *Antipsychotic medication and seizures: a review.* *Drugs Today (Barc)* 2003; 39: 551-557
43. Mendez MF, Lim GTH. *Seizures in elderly patients with dementia.* *Drugs Aging* 2003; 20: 791-803
44. Ferro JM, Pinto F. *Poststroke epilepsy.* *Drugs Aging* 2004; 21: 639-653
45. Amatniek JC, Hauser WA, DelCastillo-Castaneda C et al. *Incidence and predictors of seizures in patients with Alzheimer's disease.* *Epilepsia* 2006; 47: 867-872
46. Cleary P, Shorvon S, Tallis R. *Late-onset seizures as a predictor of subsequent stroke.* *Lancet* 2004; 363: 184-186
47. Gaitatzis A, Carroll K, Majeed A, Sander JW. *The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population.* *Epilepsia* 2004; 45: 1613-1622
48. Mohanraj R, Brodie MJ. *Pharmacological outcomes in newly diagnosed epilepsy.* *Epilepsy Behav* 2005; 6: 382-387
49. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR. *Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy.* *Epilepsia* 1979; 20: 729-737
50. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW, Shorvon SD. *Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study.* *Epilepsia* 1997; 38: 31-46
51. Stephen LJ, Kelly K, Mohanraj R, Brodie MJ. *Pharmacological outcomes in older people with newly diagnosed epilepsy.* *Epilepsy Behav* 2006; 8: 434-437
52. Litt B, Wityk RJ, Hertz SH et al. *Nonconvulsive status epilepticus in the critically ill elderly.* *Epilepsia* 1998; 39: 1194-1202
53. Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino G, Hauser WA. *Status epilepticus without an underlying cause and risk of death: a population-based study.* *Arch Neurol* 2008; 65: 221-224
54. DeLorenzo RJ. *Clinical and epidemiological study of status epilepticus in the elderly.* In: Rowan AJ, Ramsay RE (eds): *Seizures and Epilepsy in the Elderly.* Boston, MA: Butterworth-Heinemann, 1997: 207-215
55. Ramsay RE, Rowan AJ, Pryor FM. *Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy.* *Neurology* 2004; 62(Suppl 2): S24-S29
56. Willmore LJ. *Choice and use of newer anticonvulsant drugs in older patients.* *Drugs Aging* 2000; 17: 441-452
57. Pugh MJV, Foreman PJ, Berlowitz DR. *Prescribing antiepileptics for the elderly.* *Drugs Aging* 2006; 23: 861-875
58. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B et al. *ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures or syndromes.* *Epilepsia* 2006; 47: 1094-1120
59. Kwan P, Brodie MJ. *Phenobarbital for the treatment of epilepsy in the 21st century: a critical review.* *Epilepsia* 2004; 45: 1141-1149
60. Berlowitz DR, Pugh MJ. *Pharmacoepidemiology in community-dwelling elderly taking antiepileptic drugs.* *Int Rev Neurobiol* 2007; 81: 153-163
61. Heller AJ, Chesterman P, Elwes RD et al. *Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomised comparative monotherapy trial.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 44-50
62. Hvidberg EF, Dam M. *Clinical pharmacokinetics of anticonvulsants.* *Clin Pharmacokinet* 1976; 1: 161-188
63. Pack AM, Morrell MJ. *Epilepsy and bone health.* *Epilepsy Behav* 2004; 5(Suppl 2): S24-S29
64. Kanner AM, Parra J, Frey M. *The „forgotten“ cross-tolerance between phenobarbital and primidone: it can prevent acute primidone-related toxicity.* *Epilepsia* 2000; 41: 1310-1314
65. Garrard J, Harms S, Hardie N et al. *Antiepileptic drug use in nursing home admissions.* *Ann Neurol* 2003; 54: 75-85
66. Craig S. *Phenytoin poisoning.* *Neurocrit Care* 2005; 3: 161-170
67. Birnbaum A, Hardie NA, Leppik IE et al. *Variability of total Phenytoin serum concentrations within elderly nursing home residents.* *Neurology* 2003; 60: 555-559
68. Nation RL. *Pharmacokinetic drug interactions with phenytoin (parts I + II):* *Clin Pharmacokinet* 1990; 18: 37-60 +131-150
69. Reynolds EH, Milner G, Matthews DH et al. *Anticonvulsant therapy, megaloblastic haematopoiesis and folic acid metabolism.* *QJM* 1996; 35: 521-537
70. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. *A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults.* The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No. 264 Group. *New Engl J Med* 1992; 327: 765-771
71. Kasarskis EJ, Kuo CS, Berger R, Nelson KR. *Carbamazepine-induced cardiac dysfunction. Characterization of two distinct clinical syndromes.* *Arch In-*

- tern Med 1992; 152: 186-191
72. Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999; 21: 489-501
  73. Miller AD, Krauss GL, Hamzeh FM. Improved CNS tolerability following conversion from immediate- to extended-release carbamazepine. *Acta Neurol Scand* 2004; 109: 374-377
  74. Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L; the UK Lamotrigine Elderly Study Group. Multicentre double-blind randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res* 1999; 37: 81-87
  75. Nieto-Barrera M, Brozmanova M, Capovilla G et al. A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2001; 46: 145-155
  76. Saetre E, Perrucca E, Isojärvi J, Cjerstad L; the LAM 40089 Study Group. An international multicenter randomized double-blind trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 2007; 48: 1292-1302
  77. Gilad R, Sadeh M, Rapoport A et al. Monotherapy of lamotrigine versus carbamazepine in patients with poststroke seizures. *Clin Neuropharmacol* 2007; 30: 189-195
  78. Perrucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002; 16: 695-714
  79. Sinha S, Naritoku DK. Intravenous valproate is well tolerated in unstable patients with status epilepticus. *Neurology* 2000; 55: 722-724
  80. Stephen LJ. Drug treatment of epilepsy in elderly people: focus on valproic acid. *Drugs Aging* 2003; 20: 141-152
  81. Perrucca E, Aldenkamp A, Tallis R, Krämer G. Role of valproate across the ages. *Treatment of epilepsy in the elderly. Acta Neurol Scand Suppl* 2006; 184: 28-37
  82. Ristic AJ, Vojvodic N, Jankovic S et al. The frequency of reversible parkinsonism and cognitive decline associated with valproate treatment: a study of 364 patients with different types of epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 2183-2185
  83. Nasreddine W, Beydoun A. Valproate-induced thrombocytopenia: a prospective monotherapy study. *Epilepsia* 2008; 49: 438-445
  84. Terndrup TE, Fordyce WE. Respiratory drive during status epilepticus and its treatment: comparison of diazepam and lorazepam. *Epilepsy Res* 1995; 20: 21-30
  85. Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand* 2008; epub ahead; DOI: 10.1111/j.1600-0404.2008.01004.x
  86. Naritoku DK, Warncock CR, Messenheimer JA et al. Lamotrigine extended-release as adjunctive therapy for partial seizures. *Neurology* 2007; 69: 1610-1618
  87. Giorgi L, Gomez G, O'Neill F et al. The tolerability of lamotrigine in elderly patients with epilepsy. *Drugs Aging* 2001; 18: 621-630
  88. Malik S, Arif H, Hirsch LJ. Lamotrigine and its applications in the treatment of epilepsy and other neurological and psychiatric disorders. *Expert Rev Neurother* 2006; 6: 1609-1627
  89. Sajatovic M, Ramsay E, Nanry K, Thompson T. Lamotrigine therapy in elderly patients with epilepsy, bipolar disorder or dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22: 945-950
  90. Gidal BE, Sheth R, Parnell J et al. Evaluation of VPA dose and concentration effects on lamotrigine pharmacokinetics: implications for conversion to lamotrigine monotherapy. *Epilepsy Res* 2003; 57: 85-93
  91. Taylor CP, Angelotti T, Faumann E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel alpha-2-delta subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res* 2007; 73: 137-150
  92. Gajraj NM. Pregabalin: its pharmacology and use in pain management. *Anesth Analg* 2007; 105: 1805-1815
  93. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y et al. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology* 2002; 59: 1573-1579
  94. Privitera MD, Brodie MJ, Mattson RH et al.; EPMN 105 Study Group. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 165-175
  95. Guerrini R, Carpay J, Groselj J et al.; TOP-INT-51 Investigators' Group. Topiramate monotherapy as broad-spectrum antiepileptic drug in a naturalistic clinical setting. *Seizure* 2005; 14: 371-380
  96. Groselj J, Guerrini R, Van Oene J et al. Experience with topiramate monotherapy in elderly patients with recent-onset epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2005; 112: 144-150
  97. Blum D, Meador K, Biton V et al. Cognitive effects of lamotrigine compared with topiramate in patients with epilepsy. *Neurology* 2006; 67: 400-406
  98. Meador KJ, Loring DW, Hulihan JF et al.; CAPSS-027 Study Group. Differential cognitive and behavioural effects of topiramate and valproate. *Neurology* 2003; 60: 1483-1488
  99. Zaccara G, Gangemi PF, Cincotta M. Central nervous system adverse effects of new antiepileptic drugs. A meta-analysis of placebo-controlled studies. *Seizure* 2008; epub ahead; DOI:10.1016/j.seizure.2007.12.003
  100. Van Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB, Schwabe S. Hyponatremia as associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. *Epilepsia* 1994; 35: 181-188
  101. Dong X, Leppik IE, White J, Rarick J. Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. *Neurology* 2005; 65: 1976-1978
  102. Sachdeo RC, Wasserstein A, Mesenbrink PJ, D'Souza J. Effects of oxcarbazepine on sodium concentration and water handling. *Ann Neurol* 2002; 51: 613-620
  103. Kutluay E, McCague K, D'Souza J, Beydoun A. Safety and tolerability of oxcarbazepine in elderly patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 175-180
  104. Dogan EA, Usta BE, Bilgen R et al. Efficacy, tolerability and side effects of oxcarbazepine monotherapy: A prospective study in adult and elderly patients with newly diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008; epub ahead; DOI:10.1016/j.yebeh.2008.02.001
  105. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2004; 101: 9861-9866
  106. Hirsch LJ, Arif H, Buchsbaum R et al. Effect of age and comedication on levetiracetam pharmacokinetics and tolerability. *Epilepsia* 2007; 48: 1351-1359
  107. Sisodiya SM, Sander JW, Patsalos PN. Carbamazepine toxicity during combination therapy with levetiracetam: a pharmacodynamic interaction. *Epilepsy Res* 2003; 48: 217-219
  108. Weintraub D, Buchsbaum R, Resor Jr SR, Hirsch LJ. Psychiatric and behavioural side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 105-110
  109. Sirsi D, Safdieh JE. The safety of levetiracetam. *Expert Opin Drug Saf* 2007; 6: 241-250
  110. Ferrendelli JA, French J, Leppik I et al. Use of levetiracetam in a population of patients aged 65 years and older: a subset analysis of the

KEEPER trial. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 702-709

111. Alsaadi TM, Koopmans S, Apperson M, Farias S. Levetiracetam monotherapy for elderly patients with epilepsy. *Seizure* 2004; 13: 58-60
112. Belcastro V, Costa C, Galletti F et al. Levetiracetam monotherapy in Alzheimer patients with late-onset seizures: a prospective observational study. *Eur J Neurol* 2007; 14:1176-1178
113. Frampton JE, Scott LJ. Zonisamide: a review of its use in the management of partial seizures in epilepsy. *CNS Drugs* 2005; 19: 247-267
114. Baulac M. Introduction to zonisamide. *Epilepsy Res* 2006; 68(Suppl): S3-S9
115. Leppik IE. Practical prescribing and long-term efficacy and safety of zonisamide. *Epilepsy Res* 2006; 68(Suppl): S17-S24
116. Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I; The Japan Zonisamide on PD Group. Zonisamide improves motor function in Parkinson disease: a randomized, double-blind study. *Neurology* 2007; 68: 45-50

**Korrespondenzadresse:**

**Dr. med. Stephan Rüegg**

**Abteilung für klinische Neurophysiologie**

**Neurologische Klinik**

**Universitätsspital Basel**

**Petersgraben 4**

**CH 4031 Basel**

**Tel. 0041 61 265 47 57**

**Fax 0041 61 265 56 38**

**srueegg@uhbs.ch**