

Erhöhtes Risiko für epileptische Anfälle bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom

Gruntz Katharina^a, Rauch Marlene^a, Rüegg Stephan^b

^a Abteilung Klinische Pharmazie und Epidemiologie, Departement Pharmazeutische Wissenschaften, Universität Basel, Schweiz;

^b Abteilung Klinische Neurophysiologie, Departement Neurologie, Universitätsspital Basel, Schweiz

Summary

Increased risk of epileptic seizures in patients with Parkinson disease: In February 2018 our epidemiological study was published in the *Annals of Neurology*, describing an increased risk of epileptic seizures in patients with Parkinson disease. The work was awarded the doctoral prize of the Swiss Epilepsy League. On this occasion the authors were invited to this Minireview. Previous publications on the association between epilepsy and Parkinson's syndrome were sparse and conflicting. Our study was the first to investigate the risk of incident epileptic seizures in association with Parkinson disease using a large population-based data set with long follow-up.

Keywords: *Parkinson's disease, epileptic seizures, epilepsy, incidence rate, odds ratio*

Assoziation zwischen idiopathischem Parkinson-Syndrom und inzidenten epileptischen Anfällen

Eine mögliche Assoziation zwischen neu aufgetretenem Parkinsonismus und einer Reduktion der Anfallshäufigkeit bei Epilepsie-Patienten wurde erstmals 1928 in einer kleinen Fallserie [1] und 2000 in einem Fallbericht [2] beschrieben. In der Zwischenzeit wurden weitere Beobachtungsstudien zu diesem Thema veröffentlicht, beruhten jedoch auf kleinen und heterogenen Studienpopulationen, waren Querschnittsstudien und ihre Ergebnisse wurden nicht für Störfaktoren kontrolliert [3–5].

Aufgrund der unklaren Datenlage zu diesem Thema führten wir eine grosse, retrospektive Kohortenstudie mit einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie durch [6].¹ Wir verwendeten dafür Daten der Clinical Practice Research Datalink (CPRD) aus dem Vereinigten Königreich. Die CPRD umfasst Daten von >11 Millionen Patientinnen und Patienten mit Informationen u.a. über demographische Aspekte, medizinische Diagnosen und Medikamentenverschreibungen. In der Kohortenstudie berechneten wir Inzidenzraten (IR) und entsprechende Inzidenzratenverhältnisse (incidence rate ratio, IRR) für epileptische Anfälle unter Patienten mit neu aufgetretenem idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS) sowie einer gematchten Vergleichsgruppe von Personen ohne IPS. Um

Störfaktoren zu kontrollieren und den möglichen Einfluss weiterer Risikofaktoren für epileptische Anfälle zu prüfen, führten wir zusätzlich eine in die Kohortenstudie eingebettete Fall-Kontroll-Studie durch. In dieser berechneten wir für Störfaktoren kontrollierte Odds-Ratios (OR) mit 95% Konfidenzintervall (95% KI) für IPS unter Fällen mit epileptischen Anfällen verglichen mit gematchten Kontrollen ohne epileptische Anfälle. (Die Studie wurde vom «Independent Scientific Advisory Committee for Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency database research» genehmigt.)

In der Kohortenstudie hatten von 23,086 Patienten mit IPS 284 (1.2%) Personen einen erstmaligen epileptischen Anfall während des Follow-ups (IR 266.65 [95% KI 235.64–297.66] pro 100,000 Personenjahre). Verglichen mit der Gruppe ohne IPS (92,343 Personen, 614 [0.7%] mit erstmaligen epileptischen Anfall während des Follow-ups, IR 112.37 [95% KI 103.48–121.26] pro 100,000 Personenjahre) berechneten wir ein nicht für Störfaktoren kontrolliertes Inzidenzratenverhältnis von 2.37 (95% KI 2.06–2.73), was auf ein mehr als 2-fach erhöhtes Risiko für epileptische Anfälle bei Patienten mit IPS verglichen mit Personen ohne IPS hindeutet (Tabelle 1).

Interessanterweise beobachteten wir bei zunehmendem Alter ein geringeres relatives Risiko für epileptische Anfälle bei Patienten mit IPS verglichen mit Personen ohne IPS. Diese Ergebnisse könnten durch eine höhere Prävalenz von anfallprovozierenden Begleiterkrankungen im Alter [7, 8] erklärt werden, wobei die zusätzliche Diagnose eines IPS als weiterer Risikofaktor möglicherweise weniger Einfluss auf das Auftreten von epileptischen Anfällen hat. Ferner beobachteten wir in der Kohorte mit IPS eine höhere Inzidenzrate von epileptischen Anfällen bei Frauen im Vergleich zu Männern. Dies steht im Gegensatz zur Allgemeinbevölkerung, in welcher eine höhere Prävalenz von epileptischen Anfällen bei Männern im Vergleich zu Frauen bekannt ist [9].

In die eingebettete Fall-Kontroll-Studie konnten wir 897 Fälle mit erstmaligen epileptischen Anfällen und 8,937 gematchte Kontrollen einschliessen. Die für Störfaktoren kontrollierte OR für epileptische Anfälle bei Patienten mit IPS verglichen mit Personen ohne IPS lag bei 1.68 (95% KI 1.43–1.98). Dies entspricht einem 1.7-fach erhöhten

Correspondence:

Dr. med. Katharina Gruntz,
Departement Pharmazeutische
Wissenschaften,
Abteilung Klinische Pharmazie
und Epidemiologie,
Universität Basel, Spitalstrasse
26, CH-4031 Basel,
katharina.gruntz[at]gmail.com

Risiko für epileptische Anfälle bei Patienten mit IPS nach Kontrolle für sonstige zerebrale (z.B. Schlaganfall, Hirntumor) und psychiatrische Erkrankungen sowie Demenz und Antiepileptika (Tabelle 2). Bei Patienten mit IPS ohne anfallprovozierenden Begleiterkrankungen lag die für Störfaktoren kontrollierte OR für epileptische Anfälle bei 2.24 (95% KI 1.62-3.08) im Vergleich zu Personen ohne IPS und ohne anfallprovozierende Begleiterkrankungen (Tabelle 3). Die höchsten OR für epileptische Anfälle beobachteten wir bei Patienten mit IPS und begleitenden

anderen zerebralen Erkrankungen (OR 12.36, 95% KI 8.74-17.48), Demenz (OR 10.14, 95% KI 5.75-17.88) oder mehr als einer anfallprovozierenden Begleiterkrankung (OR 13.24, 95% KI 10.15-17.25) verglichen mit Personen ohne IPS und ohne anfallprovozierende Begleiterkrankungen. Interessanterweise beobachteten wir bei Patienten mit IPS und anfallsprovozierenden Begleiterkrankungen ein höheres Risiko für epileptische Anfälle als bei Personen ohne IPS mit denselben Begleiterkrankungen.

Table 1: Crude IRs per 100,000 PYs of epileptic seizures in patients with and without Parkinson disease, and corresponding IRRs, stratified by sex and age. [6]

	Cases, n=898	PYs	IR ^a	95% CI	IRR	95% CI
<i>No Parkinson disease, n = 92,343</i>						
All	614	546410.3	112.37	103.48-121.26	1	Reference
Men	380	302291.4	125.71	113.07-138.35	1	Reference
Women	234	244118.9	95.85	83.57-108.14	1	Reference
Age 40-59	16	28955.4	55.26	28.18-82.33	1	Reference
Age 60-79	249	282713.6	88.07	77.14-99.01	1	Reference
Age ≥80	349	234741.2	148.67	133.08-164.27	1	Reference
<i>Parkinson disease, n = 23,086</i>						
All	284	106507.4	266.65	235.64-297.66	2.37	2.06-2.73
Men	149	59595.7	250.02	209.87-290.16	1.99	1.65-2.40
Women	135	46911.6	287.78	239.23-336.32	3.00	2.43-3.71
Age 40-59	13	7246.8	179.39	81.87-276.91	3.25	1.56-6.75
Age 60-79	147	62269.5	236.07	197.91-274.23	2.68	2.19-3.29
Age ≥80	124	36991.1	335.22	276.21-394.22	2.25	1.84-2.77

PYs person-years, IR incidence rate, IRR incidence rate ratio, CI confidence interval ^a per 100,000 person-years

Table 2: ORs for developing epileptic seizures in patients with compared to patients without Parkinson disease. [6]

	Cases, n=897, No. (%)	Controls, n=8,937, No. (%)	Crude OR	95% CI	Adjusted OR ^a	95% CI
<i>No Parkinson disease</i>	613 (68.3)	7520 (84.1)	1	Reference	1	Reference
<i>Parkinson disease</i>	284 (31.7)	1417 (15.9)	2.47	2.14-2.86	1.68	1.43-1.98

OR odds ratio, CI confidence interval

^a Adjusted for brain disorders (defined as ischemic/haemorrhagic stroke/transient ischemic attack, traumatic head injury, and other brain disorders (including MS, brain tumors, and brain infections); yes/no), psychiatric disorders (defined as affective disorders (depression, bipolar and manic disorders), anxiety disorders, mixed affective and anxiety disorders, and other psychiatric disorders (schizophrenic disorders, compulsive disorders, and suicide/suicidal ideation); yes/no), dementia (yes/no), anticonvulsants (current use/past or non-use)

Table 3: ORs for developing epileptic seizures in patients with compared to patients without Parkinson disease, stratified by comorbidities that are known risk factors for epileptic seizures. [6]

	Cases, n=897, No. (%)	Controls, n=8,937, No. (%)	Crude OR	95% CI	Adjusted OR ^a	95% CI
<i>No Parkinson Disease</i>						
No SP comorbidity	144 (16.1)	4516 (50.5)	1	Reference	1	Reference
SP comorbidities						
Brain disorders	163 (18.2)	686 (7.7)	7.92	6.27-10.01	7.35	5.81-9.30
Psychiatric disorders	63 (7.0)	1009 (11.3)	2.02	1.50-2.73	1.83	1.37-2.47
Dementia	31 (3.5)	135 (1.5)	7.91	5.43-11.52	7.79	5.16-11.77
Metabolic disturbances	7 (0.8)	164 (1.8)	1.46	0.68-3.14	1.23	0.57-2.64
Substance abuse	16 (1.8)	282 (3.2)	1.77	1.05-2.99	1.63	0.98-2.71
>1 SP comorbidity ^b	189 (21.1)	728 (8.2)	8.82	7.05-11.04	7.95	6.31-10.00
<i>Parkinson disease</i>						
No SP comorbidity	52 (5.8)	627 (7.0)	2.55	1.86-3.50	2.24	1.62-3.08
SP comorbidities						
Brain disorders	53 (5.9)	130 (1.5)	13.39	9.58-18.71	12.36	8.74-17.48
Psychiatric disorders	33 (3.7)	307 (3.4)	3.19	2.18-4.66	2.31	1.52-3.49
Dementia	16 (1.8)	46 (0.5)	10.38	5.92-18.19	10.14	5.75-17.88
Metabolic disturbances	5 (0.6)	24 (0.3)	7.66	2.99-19.59	5.93	2.38-14.78
Substance abuse	X	35 (0.4)	NA	NA	NA	NA
>1 SP comorbidity ^b	121 (13.5)	248 (2.8)	15.95	12.43-20.47	13.24	10.15-17.25

OR odds ratio, CI confidence interval, SP seizure-provoking, X cell contains <5 patients (owing to ethics regulations to preserve confidentiality, we are not allowed to display cells with a count of <5 patients), NA not applicable ^a Adjusted for anticonvulsants (current use/past or non-use) ^b Any combinations of the above mentioned comorbidities

Zusammenfassend ergab unsere Studie unabhängig vom Vorhandensein anfallsprovozierender Begleiterkrankungen ein erhöhtes Risiko für epileptische Anfälle bei Patienten mit IPS verglichen mit Personen ohne IPS.

Key points

– Die Inzidenzrate für epileptische Anfälle lag bei Patienten mit IPS bei 266.7 pro 100,000 Personenjahre und in der Vergleichsgruppe mit Personen ohne IPS bei 112.4 pro 100,000 Personenjahre.

– Nach Kontrolle von Störfaktoren hatten Patienten mit IPS eine OR für epileptische Anfälle von 1.7 verglichen mit Personen ohne IPS.

– Das erhöhte Risiko für epileptische Anfälle war besonders ausgeprägt bei Patienten mit IPS und begleitenden zerebralen Erkrankungen, Demenz oder dem Vorhandensein von mehr als einer anfallsprovozierenden Begleiterkrankung.

Fussnote

¹ Die Arbeit wurde mit dem Promotionspreis der Schweizerischen Epilepsie-Liga und als eine der besten medizinischen Dissertationen der Medizinischen Fakultät der Universität Basel im akademischen Jahr 2017/2018 ausgezeichnet.

Verdankung:

Wir bedanken uns herzlich bei Pascal Egger für das Programmieren und die technische Unterstützung.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

References

- 1 Yakovlev PI. Epilepsy and Parkinsonism. *N Engl J Med.* 1928;198(12):629–38. doi: [PubMed]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM192805101981206>.
- 2 Vercueil L. Parkinsonism and Epilepsy: Case Report and Reappraisal of an Old Question. *Epilepsy Behav.* 2000;1(2):128–30. doi: <http://dx.doi.org/10.1006/ebep.2000.0044>. PubMed.
- 3 Bodenmann P, Ghika J, Van Melle G, Bogousslavsky J. [Neurological comorbidity in parkinsonism]. *Rev Neurol (Paris).* 2001;157(1):45–54. [PubMed]. PubMed.
- 4 Feddersen B, Rémi J, Einhellig M, Stoyke C, Krauss P, Noachtar S. Parkinson's disease: less epileptic seizures, more status epilepticus. *Epilepsy Res.* 2014;108(2):349–54. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.11.013>. PubMed.
- 5 Son AY, Biagioni MC, Kaminski D, Gurevich A, Stone B, Di Rocco A. Parkinson's Disease and Cryptogenic Epilepsy. *Case Rep Neurol Med.* 2016;2016:. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/3745631>. PubMed.
- 6 Gruntz K, Bloechliger M, Becker C, Jick SS, Fuhr P, Meier CR, et al. Parkinson disease and the risk of epileptic seizures. *Ann Neurol.* 2018;83(2):363–74. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.25157>. PubMed.
- 7 McNeill KA. Epidemiology of Brain Tumors. *Neurol Clin.* 2016;34(4):981–98. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.014>. PubMed.
- 8 Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(10):e146–603. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>. PubMed.
- 9 Abramovici S, Bagić A. Epidemiology of epilepsy. *Handb Clin Neurol.* 2016;138:159–71. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-802973-2.00010-0>. PubMed.