
Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Korrelation zwischen Schlaganfall und der Entwicklung von
postischämischen epileptischen Anfällen und einer
symptomatischen Epilepsie**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Barbara Erdélyi Canavese
geb. Erdélyi

aus Cegléd / Ungarn

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. B. Schmitz
 2. Priv.-Doz. Dr. med. M. Holtkamp
 3. Prof. Dr. med. B. Tettenborn

Datum der Promotion: 08.04.2011

für Pierre

Inhaltsverzeichnis

Datum der Promotion: 08.04.2011	2
A Einleitung	8
Ziel der Arbeit	11
B Material und Methoden	12
1 Patientenkollektiv	12
1.1 Telefonische Verlaufskontrolle	13
2 Nomenklatur, Definition und Klinik von Schlaganfällen	15
2.1 Ätiologische Einteilung der Ischämien - TOAST Kriterien	16
2.1.1 Definition makroangiopathischer Infarkte	16
2.1.2 Definition kardioembolischer Infarkte	17
2.1.3 Definition mikroangiopathischer Infarkte	17
2.1.4 Definition Infarkte anderer Ätiologie	17
2.1.5 Definition Infarkte ungeklärter Ätiologie	17
3 Nomenklatur, Definition und Klinik epileptischer Anfälle	18
3.1 Status epilepticus	20
3.1.1 Status generalisiert tonisch-klonischer Anfälle (SGTKA)	20
3.1.2 Status epilepticus einfach- oder komplex-fokaler Anfälle	20
3.1.3 Absence-Status (nonkonvulsiver generalisierter SE)	20
3.1.4 "subtle status epilepticus" (subtiler Status epilepticus)	21
3.2 Fokale Anfälle	21
3.2.1 Einfach fokale Anfälle	21
3.2.2 Komplex fokale Anfälle	21
3.2.3 Fokal eingeleiter, sekundär generalisierte Anfälle	22
3.3 Primär generalisierte Anfälle	22
4 Bildgebung	22
4.1 Computertomographie	22
4.2 Kernspintomographie	22
4.3 Infarktlokalisierung und Infarktgrösse	23
5 Duplexsonographie der extracraniellen Gefässe	23
6 Vaskuläre Risikofaktoren	24
7 Ziel der Studie	24
9 Statistische Methodik	25
9.1 Literaturrecherche	25
9.2 Statistische Auswertung	25
C Ergebnisse	26
1 Inzidenz vaskulär bedingter epileptischer Anfälle	26
1.2 Anteil verstorbener Patienten	26
2 Inzidenz vaskulär bedingter Früh- und Spätanfälle	27
3 Demographische Daten	29
4 Geschlecht	32
5 Alter	32
6 Infarkt-Ätiologie	33
7 Infarkt-Subtyp	35

8 Infarkt-Lokalisation	37
9 Stromgebiet	38
10 Infarkt-Grösse	39
11 Vaskuläre Risikofaktoren	41
12 Systemische Thrombolyse mit rtPA	42
13 Anfallsmanifestation	43
<i>D Diskussion</i>	45
1 Diskussion der verwendeten Methoden	45
1.1 Definition	45
1.2 Studiendesign	47
1.3 Patientenkollektiv	48
2 Diskussion der Ergebnisse	50
2.1 Epidemiologie und Inzidenz	50
3 Risikofaktoren für postischämische, epileptische Anfälle	52
3.1 Früh- versus Spätanfall	52
3.2 Prognose	54
3.3 Alter	55
3.4 Geschlecht	55
3.5 Infarktätiologie	56
3.6 Infarktsubtyp	57
3.7 Infarktlokalisierung und Infarktgrösse	57
3.8 Gefässterritorien	59
3.9 Zerebrovaskuläre Risikofaktoren	59
3.10 Systemische Thrombolyse	60
3.11 Klinische Anfallsmanifestation	61
4 Antikonvulsive Behandlung	62
<i>E Zusammenfassung</i>	65
<i>F Literaturverzeichnis</i>	67
<i>Danksagung</i>	75
<i>Lebenslauf</i>	76
<i>Selbständigkeitserklärung</i>	76

A Einleitung

Der Schlaganfall ist im höheren Lebensalter die häufigste Ursache für die Entwicklung einer Epilepsie. Bereits im Jahre 1864 beobachtete und beschrieb Hughlings Jackson als Erstautor, dass es in Folge einer Hemiplegie, verursacht durch eine zerebrale Durchblutungsstörung, zu Konvulsionen im Bereich der plegischen Extremität kam. Mehr als 140 Jahre später ist dieses Thema noch immer Fokus aktueller Forschung, um den kausalen Zusammenhang zwischen ischämischen und hämorrhagischen Hirninfarkten und der anschliessenden Entwicklung von epileptischen Anfällen zu untersuchen. Unter Zuhilfenahme neuer technischer Möglichkeiten, einschliesslich kernspintomographischer Diagnostik, Doppler- und Duplexsonographie, Echokardiographie sowie der Elektroenzephalographie ist es möglich, pathophysiologische Zusammenhänge besser zu untersuchen und zu verstehen. Die Prädiktoren für die Entwicklung epileptischer Anfälle nach einem Schlaganfall sind bisher jedoch nur unzureichend erforscht und werden in der Literatur kontrovers diskutiert.

Jedes Jahr erleiden 150-200 von 100 000 Schweizerinnen und Schweizern einen Schlaganfall. In der Altersgruppe von 45 bis 84 jährigen sind es sogar 400 von 100 000 pro Jahr. Nach wie vor stellt der Schlaganfall weltweit die dritthäufigste Todesursache dar und wird aufgrund der demographischen Entwicklung mit zunehmend höherer Lebenserwartung ein immer größeres Gesundheitsproblem. Zerebrovaskuläre Erkrankungen gehören wiederum zu den häufigsten Ursachen symptomatischer Epilepsien, wobei nach dem aktuellen Kenntnisstand die Inzidenz aller Erstmanifestationen im Erwachsenenalter je nach epidemiologischer Studie in 9 bis 35 % auf diese zurück zu führen ist. (Loiseau et al. 1990; Sung et al. 1990; Hauser et al. 1993; Sidenvall et al. 1993; Olafsson et al. 1996; Jallon et al. 1997; Forsgren et al. 2005; Olafsson et al. 2005).

Ab dem 70. Lebensjahr kommt es zu einem exponentiellen Anstieg der Inzidenz von Epilepsien mit insgesamt 1,5 %-iger Prävalenz bei den 75-jährigen im Vergleich zu einer Prävalenz von 0,5-1,0% in der Gesamtbevölkerung westlicher Industrienationen.

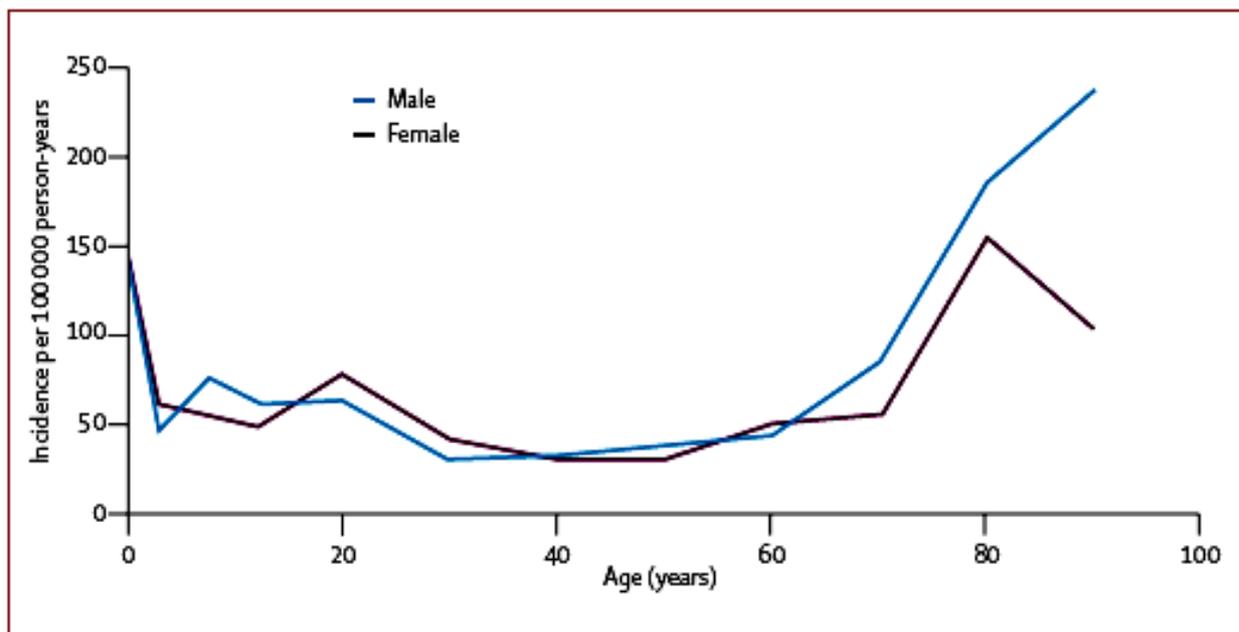


Abbildung 1: Altersabhängige Inzidenz nicht provozierter epileptischer Anfälle in Island von 1995 bis 1999 (Olafsson et al, Lancet Neurol 2005; 4: 627-34)

Die Bezeichnung „Zerebrovaskläre Erkrankungen“ steht für eine inhomogene Gruppe von vaskulären Erkrankungen, die ursächlich für eine symptomatische Epilepsie in Frage kommen. Unter anderem werden hier ischämische und hämorrhagische Infarkte, parenchymatöse, subarachnoidale, epi- und subdurale Hämorrhagien sowie Vaskulitiden, Gefässmalformationen und Sinusthrombosen zusammengefasst, wobei ischämische Hirninfarkte den grössten Anteil ausmachen.

Die Inzidenz epileptischer Anfälle in Folge eines Schlaganfalls variiert in der Literatur zwischen 4,4 und 42,8%. (Aring et al. 1935; Richardson et al. 1954; Holmes et al. 1980; Gupta et al. 1988; Shinton et al. 1988; Kilpatrick et al. 1990; Kotila et al. 1992; Lancman et al. 1993; Bladin et al. 2000; De Reuck et al. 2005).

Die grosse Spanne der Inzidenz ist auf unterschiedliche Studiendesigns, Patientenauswahl, heterogene Infarktätologie, unterschiedliche Nachbeobachtungsperiode sowie die zum Teil fehlende Unterscheidung zwischen Früh- und Spätanfällen zurückzuführen.

Die in der Literatur publizierte Inzidenz der Epilepsie nach einem Schlaganfall variiert ebenfalls stark von 2,7 bis 17 %. (Louis et al. 1967; Olsen et al. 1987; Gupta et al. 1988; Asconape et al. 1991; Kotila et al. 1992; Lancman et al. 1993; Bladin et al. 2000; De Reuck et al. 2005). Es besteht jedoch Einigkeit darüber, dass die Entwicklung einer

Epilepsie nach einem hämorrhagischen Infarkt häufiger ist als nach einer zerebralen Ischämie.

Analog zu den posttraumatischen Epilepsien unterscheidet man bei den vaskulär bedingten Anfällen zwischen Früh- und Spätanfall. Die Diskussion um den Zeitraum, in dem Anfälle noch Frühanfalle genannt werden, ist noch nicht abgeschlossen. In der Literatur werden als Frühanfalle zum Teil lediglich Anfälle mit Auftreten innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden nach einem Schlaganfall (Burn et al. 1997; Arboix et al. 2003) bezeichnet. Andererseits werden oft auch Anfälle in den ersten 3 Tagen, von manchen Autoren im Zeitintervall bis zu einer Woche (So et al. 1996; Lamy et al. 2003; Ferro et al. 2004; Feleppa et al. 2006) oder sogar bis zu 14 Tagen ausgedehnt, als Frühanfall bezeichnet (Heuts-van Raak et al. 1993; Reith et al. 1997; Berges et al. 2000; Bladin et al. 2000). Es besteht Übereinstimmung darin, dass die meisten Frühanfalle in den ersten 24-48 Stunden nach dem ischämischen Ereignis auftreten. (Richardson et al. 1954; Louis et al. 1967; Cocito et al. 1982; Gupta et al. 1988; Shinton et al. 1988; Kilpatrick et al. 1990; Sung et al. 1990; Kilpatrick et al. 1992; So et al. 1996; Reith et al. 1997; Lamy et al. 2003; Berges et al. 2000; Bladin et al. 2000). Als Spätanfalle werden von den meisten Autoren die Anfälle bezeichnet, die erstmals im zeitlichen Abstand von zwei oder mehr Wochen nach ischämischem Ereignis auftreten. Eine allgemeingültige zeitliche Definition für Früh- und Spätanfalle, wie sie für posttraumatische epileptische Anfälle bekannt ist, existiert für postischämische epileptische Anfälle bislang nicht.

Die Einteilung in Früh- und Spätanfalle erscheint jedoch aufgrund der Prognose für die Entstehung einer vaskulär bedingten Epilepsie mit rezidivierenden Anfällen wichtig. Auch im Hinblick auf eine antikonvulsive Therapie ist diese Einteilung sinnvoll; die aufgrund einiger früherer Studiendaten beschriebene gute Prognose von Frühanfällen (Louis et al. 1967) konnte im Verlauf nicht bestätigt werden (Kilpatrick et al. 1992; Burn et al. 1997; Kammersgaard et al. 2005).

Die Mehrzahl der Patienten mit vaskulär bedingter symptomatischer Epilepsie spricht gut auf eine antikonvulsive Therapie an. In einer retrospektiven Studie blieben 88% der 90 Patienten unter Monotherapie anfallsfrei (Gupta et al. 1988). Überwiegend wird nach dem ersten fokalen Frühanfall noch keine antikonvulsive Therapie empfohlen, obwohl einige Studien, wie oben erwähnt, nicht in jedem Fall die früher angenommene gute Prognose von Frühanfällen bestätigen konnten. Auch der Therapiebeginn nach einem

ersten Spätanfall ist umstritten und wird jeweils im Einzelfall entschieden. Nach einem Rezidivanfall und der damit erfolgten Diagnosestellung der symptomatischen Epilepsie, ist die Therapieindikation in den meisten Fällen gegeben. Die Wahl des Medikamentes erfolgt nach den allgemein gültigen Empfehlungen zur Behandlung von Epilepsien mit primär fokalen Anfällen, wobei gerade bei diesen oft multimorbiden älteren Patienten auf Interaktionen mit anderen Begleitmedikationen und auf kognitive Nebenwirkungen sorgfältig zu achten ist. Ob die neueren Antikonvulsiva hier Vorteile im Vergleich zu den etablierten Substanzen bieten, ist nicht abschliessend untersucht (Brodie et al. 1999, laufende STEP ONE-Studie).

Ziel der Arbeit

Diese semiprosppektive Studie befasst sich mit Patienten, die nach einem erstmaligen ischämischen Hirninfarkt einen oder mehrere epileptische Anfälle erlitten haben, und soll durch die Auswertung klinischer, neurophysiologischer und bildgebender Verfahren mögliche Prädiktoren für die Entstehung postischämischer Anfälle bzw. einer Epilepsie herausarbeiten. Insbesondere sollen Risikofaktoren für die Entwicklung einmaliger epileptischer Anfälle versus rezidivierende Anfälle und für das Auftreten von Früh- versus Spätanfälle analysiert werden. Dadurch soll ermöglicht werden, in Einzelfällen zielgerichteter und basierend auf wissenschaftlichen Daten die Entscheidung für oder wider eine antikonvulsive Therapie auch gegebenenfalls bereits nach einem ersten symptomatischen Anfall zu fällen und dadurch das klinische Outcome der Patienten zu verbessern.

B Material und Methoden

1 Patientenkollektiv

Dieser semiprosppektiven Studie liegen Daten von 699 Patienten zugrunde, die im Zeitraum von Januar 2002 bis Dezember 2004 in der Neurologischen Klinik des Kantonsspitals St. Gallen, Schweiz, infolge eines erstmaligen Schlaganfalls behandelt wurden. Aus diesem Kollektiv wurden 100 Patienten ausgeschlossen, die einen hämorrhagischen Infarkt, eine Subarachnoidalblutung, ein Schädel-Hirn-Trauma, einen vorangegangenen ischämischen Hirninfarkt, eine arteriovenöse Gefässmalformation, eine Sinusthrombose, eine intrakranielle Raumforderung oder eine vorbestehende Epilepsie hatten, sowie alle Patienten, die andere mögliche Ursachen für epileptische Anfälle aufwiesen, wie zum Beispiel Elektrolytentgleisung, metabolische Störung oder einen Äthylabusus.

Die Selektion dieser 699 Patienten erfolgte retrospektiv durch Erfassung aller archivierten Krankenakten, die im oben genannten Zeitraum einen erstmaligen Hirninfarkt erlitten hatten.

Diese Patienten wurden von Januar 2002 bis Dezember 2007 mindestens 36 Monate, im Durchschnitt 49.5 Monate, semiprospektiv verlaufsbeobachtet bezüglich des Auftretens von epileptischen Anfällen infolge des zuvor erlittenen ischämischen Hirninfarktes. Die Patienten, die in der Verlaufsperiode nicht mit einem epileptischen Anfall in unserer Klinik vorstellig wurden, wurden telefonisch kontaktiert und nach möglichen epileptischen Anfällen befragt. Bei Patienten, die in einer Familie oder in einer Institution leben und keine Auskunft geben konnten, erfolgte eine Befragung der Angehörigen respektive der Betreuer. Im Falle fehlender Erreichbarkeit des Patienten wurde telefonisch Information über den Hausarzt eingeholt. Ausführliche Beschreibung der telefonischen Verlaufskontrollen siehe unten (Punkt 1.1, Seite 13).

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden bei der stationären Aufnahme durch einen erfahrenen Neurologen anamnestiziert und klinisch-neurologisch untersucht. Alle Patienten erhielten initial eine kranio-zerebrale Computertomographie zur Differenzierung zwischen ischämischen und hämorrhagischen Infarkten. Es wurde bei 440 Patienten im Verlauf des stationären Aufenthaltes zusätzlich eine kranio-zerebrale Kernspintomographie durchgeführt. 159 Patienten, bei denen keine zerebrale

B Material und Methoden

Kernspintomographie erfolgte, erhielten eine computertomographische Verlaufskontrolle zur Bestimmung der Infarktgrösse. Während der stationären Abklärung wurde bei allen Patienten eine Duplexsonographie der extracraniellen hirnzuführenden Gefässe und bei 107 Patienten (17.86 %) eine Elektroenzephalographie durchgeführt. Zusätzlich wurden alle Patienten kardial abgeklärt einschliesslich klinisch-internistischer Untersuchung, Elektrokardiographie (Ruhe- und Holter-EKG) und transthorakaler, respektive transösophagealer Echokardiographie. Der neurologische Status wurde im Verlauf durch einen Neurologen dokumentiert.

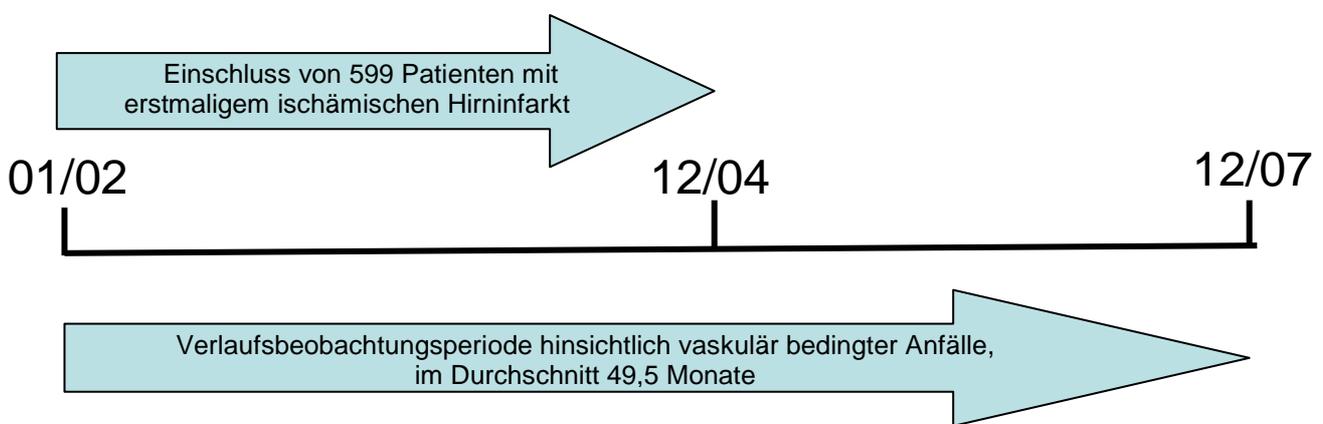


Abbildung 2: Darstellung des Studiendesign mit Einschlussperiode von 01/02 bis 12/04 und Verlaufsbeobachtungsperiode von 01/02 bis 12/07

1.1 Telefonische Verlaufskontrolle

Die Klinik für Neurologie des Kantonsspitals Sankt Gallen hat in der Ostschweiz als einzige neurologische Klinik ein grosses Einzugsgebiet von 700000 - 800000 Einwohnern und versorgt alle stationären neurologischen Patienten. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die Patienten, die im Zeitraum von 2002 bis 2004 mit einem ischämischen Hirninfarkt im Kantonsspital Sankt Gallen behandelt wurden, mit im Verlauf auftretenden epileptischen Anfällen ebenfalls dort zugewiesen und neurologisch behandelt wurden. Um die Patienten, die in dem Beobachtungszeitraum bis 2007 nicht mit einem epileptischen Anfall in unserer Klinik vorstellig wurden, nicht zu verpassen, wurden eine telefonische Befragung nach möglichen epileptischen Anfällen durchgeführt. Bei Patienten, die in einer Familie oder in einer Institution leben, und

B Material und Methoden

keine Auskunft geben konnten, erfolgte eine Befragung der Angehörigen respektive der Betreuer entsprechend des unten angefügten Fragebogens. Bei telefonisch berichteten epilepsieverdächtigen Ereignissen wurde den Patienten eine persönliche Verlaufskontrolle im Ambulatorium angeboten. Von den 568 Patienten (599 Gesamtpatientenkollektiv minus 31 Patienten mit postischämischen Anfällen, die bereits in ambulanter epileptologischer Verlaufskontrolle im Kantonsspital Sankt Gallen standen), die telefonisch kontaktiert wurden, hatte jedoch kein einziger Patient oder Angehöriger über epilepsieverdächtige Ereignisse berichtet. Bei Patienten, die telefonisch nicht zu erreichen waren, wurde über den Hausarzt Information bezüglich des klinischen Verlaufes und der möglichen Manifestation epileptischer Anfälle eingeholt.

Telefonisches Screening auf postischämische Anfälle
Sehr geehrte/r Frau/Herr _____ Ich rufe Sie aus der Neurologie des Kantonsspitals St. Gallen an. Im Rahmen der Schlaganfall-Studie machen wir eine telefonische Umfrage und möchten herausfinden, ob es bei Ihnen in Folge des Schlaganfalls zu einem möglichen epileptischen Anfall gekommen ist. Sie waren im Jahre _____ wegen eines Schlaganfalls bei uns in Behandlung. Es ist bekannt, dass nach Schlaganfällen epileptische Anfälle auftreten können.
ID:
Name:
Geburtsdatum:
Datum Telefonat:
Eigenanamnese mit Patient: ja/nein
Fremdanamnese: mit
Leiden Sie an einer Epilepsie? Wenn ja: Seit wann leiden Sie an einer Epilepsie?
Wenn ja:
Wann haben Sie letztmalig einen Anfall gehabt?
Nehmen Sie Medikamente gegen Epilepsie?
Wenn Sie Medikamente gegen Epilepsie nehmen, dann welche?
Wenn nein:
Sind Sie nach der Durchblutungsstörung im Gehirn ohne erkennbaren Anlass gestürzt/ haben sie sich dabei verletzt? Wenn ja, wann?
Sind Sie nach der Durchblutungsstörung im Gehirn bewusstlos/ohnmächtig geworden? Wenn ja, wann?
Haben Sie dabei eingenässt oder sich auf die Zunge gebissen?
Hatten Sie nach der Durchblutungsstörung im Gehirn unwillkürliches Zucken im Arm/Bein/Gesicht? Wenn ja, wann?
Hatten Sie nach der Durchblutungsstörung im Gehirn ausbreitendes Kribbeln im Arm/Bein/Gesicht verspürt? Wenn ja, wann?
Waren Sie nach der Durchblutungsstörung im Gehirn mal verwirrt, haben nicht gewusst, was um Sie herum passiert? Wenn ja, wann?
Haben Sie nach der Durchblutungsstörung im Gehirn mal nicht sprechen können? Wenn ja, wann?

B Material und Methoden

Haben Sie nach der Durchblutungsstörung im Gehirn ein seltsames aufsteigendes Gefühl in der Magengegend oder Übelkeit gehabt? Wenn ja, wann?
Wenn Verdacht auf Epilepsie besteht: Patient einbestellt: ja / nein wenn nein, warum nicht:
Bemerkungen: Wenn Patient über epilepsieverdächtige Episoden berichtet: Frau/Herr _____ Wir möchten Sie zu einer persönlichen Verlaufsuntersuchung zu uns ins Ambulatorium einladen. Natürlich werden für Sie keine Kosten entstehen. Wenn Sie bereit sind zu kommen, wird unsere Sekretärin Sie in den nächsten Tagen telefonisch kontaktieren und einen Termin mit Ihnen vereinbaren.

Abbildung 3: Telefonische Gesprächsnotiz

2 Nomenklatur, Definition und Klinik von Schlaganfällen

Als ischämischer Hirninfarkt wird ein akut auftretendes, fokal-neurologisches Defizit aufgrund einer umschriebenen Durchblutungsstörung des Gehirns bezeichnet. Synonym wird der Begriff Schlaganfall oder „Hirnsult“ (engl. stroke) verwendet; die Bezeichnungen „Apoplex“ und „Hirnschlag“ sind veraltet. Mit „Hirninfarkt“ wird das morphologische Korrelat der Hirnparenchymnekrose beschrieben, das heute durch bildgebende Verfahren auch intravital nachgewiesen werden kann.

Dem ischämischen Schlaganfall liegt ein Sistieren der Blut- und damit der Sauerstoffversorgung des Gehirngewebes zu Grunde. Dies führt zu einem Funktionsverlust und schließlich zum Absterben von Hirngewebe. Bedingt durch die große Anzahl potentiell betroffener Hirnareale gibt es eine Vielzahl klinischer Erscheinungsformen. Die Ursachen ischämischer Schlaganfälle schließen thrombembolische (kardioembolische sowie arterio-arteriell-embolische), mikroangiopathische und hämodynamische Mechanismen ein.

Der zeitliche Verlauf ist sehr variabel. Die Symptome können nur Minuten oder Stunden andauern, sog. transitorisch-ischämische Attacken (TIA), oder dauerhaft anhalten. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die Prognose und das Schlaganfallrezidivrisiko unabhängig von der Symptombdauer sind, besonders wenn bei einer TIA in der zerebralen Bildgebung (CCT, MRT mit diffusionsgewichteten Sequenzen) bereits Ischämiezonen demarkiert sind (Daffertshofer et al. 2004). Die Unterteilung von Schlaganfällen nach Dauer der Symptome wird zunehmend durch eine pathophysiologische Einteilung ersetzt, nachdem gezeigt werden konnte, dass auch bei

Patienten mit flüchtiger Symptomatik teilweise morphologische Hirnschädigung nachweisbar ist und sich das Rezidivrisiko von Patienten mit persistierender Symptomatik nicht unterscheidet.

Um eine Unterscheidung bezüglich klinischer Manifestation und zeitlicher Dauer der neurologischen Ausfälle in Folge einer zerebralen Durchblutungsstörung zu machen, wurden in dieser Arbeit die Begriffe der transitorisch ischämischen Attacke, des minor stroke und des major stroke verwendet, da heutzutage die klassische Differenzierung von TIA (transitorisch ischämische Attacke), PRIND (prolongiertes, reversibles, neurologisches Defizit) und vollendeter ischämischer Schlaganfall überholt sind. Da der Begriff der TIA in der heutigen Praxis jedoch weiterhin fest verankert ist und gebraucht wird, wurde er hier verwendet. Es erfolgte eine Unterteilung in transitorisch ischämische Attacke mit vollständig reversibler neurologischer Symptomatik innerhalb von 24 Stunden, in minor stroke mit leichter, sowie in major stroke mit schwerer klinischer Beeinträchtigung.

2.1 Ätiologische Einteilung der Ischämien - TOAST Kriterien

Anhand der internationalen TOAST-Kriterien (Adams et al. 1993) erfolgte die ätiologische Einteilung der ischämischen Hirninfarkte in 5 Gruppen: makroangiopathisch, kardioembolisch, mikroangiopathisch, sowie Infarkte anderer und ungeklärter Ätiologie.

2.1.1 Definition makroangiopathischer Infarkte

Duplexsonographischer oder angiographischer Nachweis einer signifikanten (> 50 %) Stenose der extrakraniellen hirnzuführenden Gefässe oder der intrakraniellen Hirnbasisarterien, klinisch kortikales, cerebelläres oder Hirnstamm-Syndrom, bildmorphologischer Nachweis (Computertomographie oder Kernspintomographie) eines Infarktes kortikal, cerebellär, subkortikal oder im Hirnstamm mit einer Ausdehnung grösser 1,5 cm ohne Hinweis für eine kardiale Emboliequelle. Unterstützende Kriterien sind anamnestische Hinweise für transitorisch ischämische Attacken im gleichen Stromgebiet.

2.1.2 Definition kardioembolischer Infarkte

Nachweis einer kardialen Emboliequelle, klinisch kortikales, cerebelläres oder Hirnstamm-Syndrom, bildmorphologischer (Computertomographie oder Kernspintomographie) Nachweis eines Infarktes kortikal, cerebellär, subkortikal oder im Hirnstamm mit einer Ausdehnung grösser 1,5 cm ohne Nachweis einer relevanten Stenose der extrakraniellen hirnzuführenden Gefässe oder der intrakraniellen Hirnbasisarterien. Unterstützende Kriterien sind anamnestische Hinweise für transitorisch ischämische Attacken in verschiedenen Stromgebieten.

2.1.3 Definition mikroangiopathischer Infarkte

Klinisch lakunäres Syndrom ohne Hinweis auf kortikale Dysfunktion, bildmorphologischer Nachweis (Computertomographie oder Kernspintomographie) eines Infarktes subkortikal oder im Hirnstamm mit einer Ausdehnung kleiner 1,5 cm oder unauffällige Bildgebung, ohne Nachweis einer relevanten Stenose der extrakraniellen hirnzuführenden Gefässe, der intrakraniellen Hirnbasisarterien und ohne Hinweis für eine kardiale Emboliequelle. Bestehender Diabetes mellitus und eine arterielle Hypertonie unterstützt die Diagnose.

2.1.4 Definition Infarkte anderer Ätiologie

Seltene Schlaganfallätiologie, wie nicht-arteriosklerotische Gefässerkrankungen und Hyperkoagulabilität. Klinisch jede Art von Schlaganfalltyp, bildmorphologischer (Computertomographie oder Kernspintomographie) Nachweis eines Infarktes unabhängig von Lokalisation und Ausdehnung, ohne Nachweis einer relevanten Stenose der extrakraniellen hirnzuführenden Gefässe, der intrakraniellen Hirnbasisarterien und ohne Hinweis für eine kardiale Emboliequelle.

2.1.5 Definition Infarkte ungeklärter Ätiologie

Nicht genau definierbare Ätiologie, klinisch lakunäres oder kortikales Syndrom, bildmorphologischer (Computertomographie oder Kernspintomographie) Nachweis eines Infarktes unabhängig von Lokalisation und Ausdehnung. In diese Kategorie fallen zum Beispiel Patienten mit Nachweis einer kardialen Emboliequelle (z.B. Vorhofflimmern) zusätzlich mit einer relevanten ipsilateralen Stenose oder auch

B Material und Methoden

Patienten mit einem lakunären Infarkt und einer relevanten ipsilateralen Stenose, wo eine definitive ätiologische Einteilung nicht möglich ist.

Adams et al Subtypes of Acute Ischemic Stroke

TABLE 2. Features of TOAST Classification of Subtypes of Ischemic Stroke

Features	Subtype			
	Large-artery atherosclerosis	Cardioembolism	Small-artery occlusion (lacune)	Other cause
Clinical				
Cortical or cerebellar dysfunction	+	+	-	+/-
Lacunar syndrome	-	-	+	+/-
Imaging				
Cortical, cerebellar, brain stem, or subcortical infarct >1.5 cm	+	+	-	+/-
Subcortical or brain stem infarct <1.5 cm	-	-	+/-	+/-
Tests				
Stenosis of extracranial internal carotid artery	+	-	-	-
Cardiac source of emboli	-	+	-	-
Other abnormality on tests	-	-	-	+

TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.

Abbildung 4: TOAST-Klassifikation (Adams et al., Stroke 1993)

3 Nomenklatur, Definition und Klinik epileptischer Anfälle

Ein epileptischer Anfall ist das vorübergehende Auftreten von krankhaften Befunden und/oder Symptomen aufgrund einer pathologisch exzessiven oder synchronen neuronalen Aktivität im Gehirn. Es kann sich dabei um eine regional begrenzte oder generalisierte zerebrale Hyperexzitabilität handeln.

Epilepsie ist eine Störung des Gehirns, die durch eine dauerhafte Neigung zur Entwicklung epileptischer Anfälle sowie durch die neurobiologischen, kognitiven, psychologischen und sozialen Konsequenzen dieses Zustands gekennzeichnet ist. Die Definition einer Epilepsie setzt das Auftreten mindestens zwei epileptischer Anfälle oder eines epileptischen Anfalls mit passendem bildmorphologischen Korrelat oder eines passenden pathologischen Elektroenzephalogramms voraus (Fischer et al. 2005).

B Material und Methoden

Um das Rezidivrisiko nach einem einmaligen postischämischen epileptischen Anfall beurteilen zu können, haben wir in dieser Arbeit die Begriffe „einmaliger Anfall“ und „rezidivierende Anfälle“ verwendet, wobei nach oben angegebener Definition (Fischer et al. 2005) bei bildmorphologisch nachweisbarer zerebraler Ischämie bereits nach einem epileptischen Anfall von einer symptomatischen Epilepsie auszugehen ist.

Die zeitliche Einteilung postischämischer epileptischer Anfälle in „Frühanfälle“ und „Spätanfälle“ ist im Gegensatz zu posttraumatischen Anfällen in der Literatur nicht einheitlich, das Zeitfenster wird unterschiedlich nach 1-2 Tagen bis 1-2 Wochen gebraucht. Die meisten Frühanfälle treten innerhalb von 24-48 Stunden nach dem Schlaganfall auf (Giroud et al. 1994; So et al. 1996; Burn et al. 1997; Berges et al. 2000; Bladin et al. 2000; Arboix et al. 2003). Nur wenige Studien (So et al. 1996; Lamy et al. 2003; Ferro et al. 2004; Feleppa et al. 2006) befolgen die empfohlene, jedoch per Definition bisher nicht festgelegte Grenze von 7 Tagen. In unserer Studie haben wir aufgrund aller, ebenfalls innerhalb der ersten 2 Tage auftretenden postischämischen Frühanfälle und der empfohlenen 7 Tagesgrenze (Ferro et al. 2004) die postischämischen Anfälle bis eine Woche als „Frühanfälle“ und alle später als 7 Tage sich manifestierenden Anfälle als „Spätanfälle“ bezeichnet.

Es werden symptomatische (Epilepsie als Ausdruck einer identifizierbaren Grunderkrankung), kryptogene (mutmasslich symptomatische Epilepsie ohne Nachweis der Grunderkrankung) und idiopathische (Epilepsie bei vermuteter oder nachgewiesener genetischer Disposition) Epilepsien unterschieden. Mit Verbesserung der Diagnostik durch die bildgebenden Verfahren, vor allem die Magnetresonanztomographie (MRT), gehen die kryptogenen zunehmend in den symptomatischen Epilepsien auf (Engel et al. 1989).

Die in diese Studie eingeschlossenen Patienten litten ausschliesslich an einer symptomatischen Epilepsie mit einmaligem oder rezidivierenden epileptischen Anfällen infolge einer erstmaligen zerebralen Ischämie. Die Einteilung der Anfallstypen erfolgte anhand der international anerkannten diagnostischen Kriterien (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy). Bedingt durch die zerebrale Ischämie handelt es sich bei diesen vaskulär bedingten Anfällen um fokale oder fokal eingeleitete, sekundär generalisierte epileptische Anfälle.

3.1 Status epilepticus

3.1.1 Status generalisiert tonisch-klonischer Anfälle (SGTKA)

Der SGTKA ist der häufigste und schwerwiegendste Status epilepticus mit einer stark von der Begleiterkrankung abhängigen Mortalität von durchschnittlich ca. 20% und der Gefahr einer progredienten zerebralen Schädigung mit Hirnödemen und hypoxischen Schädigungen (selten) sowie als möglichen Folgestörungen metabolischer Azidose, Rhabdomyolyse (selten), Nierenversagen (selten) und Lungenödem. Per Definition handelt es sich dabei um einen tonisch-klonischen Anfall von einer konventionell festgelegten Mindestdauer von 5 Minuten, respektive um eine Anfallsserie von 20-30 Minuten, ohne dass es zwischendurch zu einer klinischen (Wiedererlangung des Bewusstseins) oder elektroenzephalographischen vollständigen Restitution kommt. Ätiologisch liegen dem SGTKA oft das Absinken des Spiegels der Antikonvulsiva bei bekannter Epilepsie, insgesamt häufiger aber symptomatische Ursachen wie zerebrovaskuläre Erkrankungen, metabolische Erkrankungen, zerebrale Hypoxie, Alkohol, Tumoren, Enzephalitiden, Schädel-Hirn-Traumata zugrunde (Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie 2008).

3.1.2 Status epilepticus einfach- oder komplex-fokaler Anfälle

Es handelt es sich um einen mindestens 20-30 Minuten andauernden komplex-fokalen Anfall mit Bewusstseinsstörung, welcher als nonkonvulsiver Anfall sich klinisch oft mit psychomotorischer Verlangsamung, Desorientiertheit, anderen kognitiven Defiziten und motorischen Automatismen präsentiert. Ein einfach fokaler Status epilepticus ohne Bewusstseinsstörung kann mit isolierten sensorischen, dysphasischen oder autonomen Phänomenen, oder sich als konvulsiver motorischer einfach fokaler Status epilepticus mit einer Dauer von 20-30 Minuten präsentieren.

3.1.3 Absence-Status (nonkonvulsiver generalisierter SE)

Status epilepticus mit Bewusstseinsstörung und fakultativ subtilen motorischen Phänomenen bei – typischerweise - generalisierter bilateraler spike-wave-Aktivität im EEG. Eine Abgrenzung gegenüber dem nonkonvulsiven fokalen SE ist oft nur mittels EEG möglich.

Diese Anfallsform gehört zu den idiopathischen Epilepsien und wurde bei unserem Patientenkollektiv nicht beobachtet und nur wegen der Vollständigkeit hier mit aufgeführt.

3.1.4 "subtle status epilepticus" (subtiler Status epilepticus)

Ein prognostisch ungünstiger, meist generalisierter Status epilepticus, der akut bei schweren Hirnschädigungen oder als Endstadium eines therapieresistenten SGTKA auftreten kann mit nur subtilen bzw. weitgehend erschöpften oder ganz fehlenden Konvulsionen bei fortlaufender ictaler hirnelektrischer Aktivität und persistierender Bewusstseinstrübung bis zum Koma, letzteres oft durch die Grunderkrankung mitverursacht (Towne et al. 2000). Es bestehen wahrscheinlich fließende Übergänge zu nonkonvulsivem Status epilepticus bei akuter, schwerer Hirnerkrankung.

3.2 Fokale Anfälle

3.2.1 Einfach fokale Anfälle

Fokale Anfälle (Synonyme: partielle Anfälle, Partialanfälle) lassen sich, wenn auch nicht immer leicht, nach internationaler Konvention in einfache und in komplexe Anfälle unterteilen, wobei ein einfach fokaler Anfall als Vorstufe (Aura) eines komplex-fokalen Anfalls vorkommen kann. Prinzipiell unterscheiden sich einfach fokale Anfälle durch das normale Bewusstsein von komplex fokalen Anfällen mit gestörtem Bewusstsein. Beide können ihrerseits Vorstufen eines generalisierten tonisch-klonischen Anfalls sein, die dann sekundär generalisiert, fokal eingeleitet genannt werden.

3.2.2 Komplex fokale Anfälle

Synonyme: komplexer Partialanfall, komplex-motorischer Anfall. Sie gehen per internationale Definition mit gestörtem Bewusstsein und deshalb auch einer Verwirrtheit nach dem Anfall einher. Zu etwa 80 % gehen sie vom medialen Temporallappen aus.

3.2.3 Fokal eingeleiteter, sekundär generalisierte Anfälle

Synonyme: fokal eingeleiteter generalisierter Anfall, fokal eingeleiteter Grand-Mal-Anfall. Sekundär generalisierte Anfälle kommen bei allen fokalen Epilepsien und als akuter symptomatischer Anfall vor.

3.3 Primär generalisierte Anfälle

Generalisierte Anfälle sind eine Gruppe klinisch-phänomenologisch unterschiedlicher epileptischer Anfälle, deren klinischer Beginn auf eine gleichzeitige Beteiligung beider Hemisphären hinweist und im EEG bilateral synchrone Spike-waves zeigen. Hierzu gehört als häufigster Anfallstyp der primär generalisierte tonisch-klonische Anfall. Diese Anfallsform gehört überwiegend zu den idiopathischen Epilepsien und wurde bei unserem Patientenkollektiv nicht beobachtet und nur der Vollständigkeit halber hier aufgeführt.

4 Bildgebung

4.1 Computertomographie

Zur Durchführung der krano-zerebralen Computertomographie wurde bei der stationären Aufnahme bei allen Patienten das Somatom Sensation 64, Siemens Gerät, Erlangen, Deutschland, verwendet. Initial erhielten alle 599 Patienten eine Computertomographie zur Differenzierung zwischen ischämischen und hämorrhagischen Infarkten. Im Verlauf wurde bei 440 Patienten eine krano-zerebrale Kernspintomographie und bei 159 Patienten, die keine krano-zerebrale Kernspintomographie erhielten, eine computertomographische Verlaufskontrolle durchgeführt.

4.2 Kernspintomographie

Die krano-zerebrale Kernspintomographie wurde bei 418 Patienten mit supraleitenden Magnetfeldern der Feldstärke 1,5 Tesla mit dem Symphony 1,5 T maestro class, Siemens Gerät, Erlangen, Deutschland, durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten in

axialer, koronarer und teilweise sagittaler Schnittführung diffusions-, T1- und T2-gewichtet.

4.3 Infarktlokalisierung und Infarktgrösse

Mit Hilfe der zerebralen Bildgebung (CCT und MRT) wurden die ischämischen Infarkte in kortikale, subkortikale und gemischt kortiko-subkortikale Infarkte eingeteilt.

Anhand der Stromgebiete erfolgte eine weitere Einteilung in Anterior-, Media- und Posteriorstromgebiet, vertebrobasiläres Stromgebiet und die multitopen Infarkte in mehreren Stromgebieten.

Entsprechend der Infarktausdehnung wurde eine Unterteilung in lakunäre Infarkte und in nicht-lakunäre Infarkte durchgeführt. Als lakunäre Infarkte wurden, anhand der international anerkannten Definition, alle Infarkte kleiner oder gleich 1.5 cm, als nicht-lakunäre Infarkte alle grösser 1.5 cm bezeichnet.

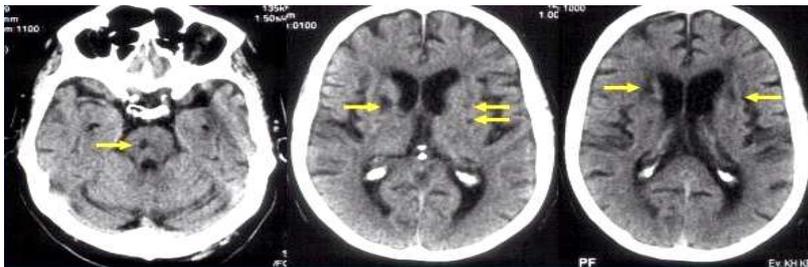


Abbildung 5a: Lakunärer Infarkt, definiert als Infarkt kleiner oder gleich 1.5 cm

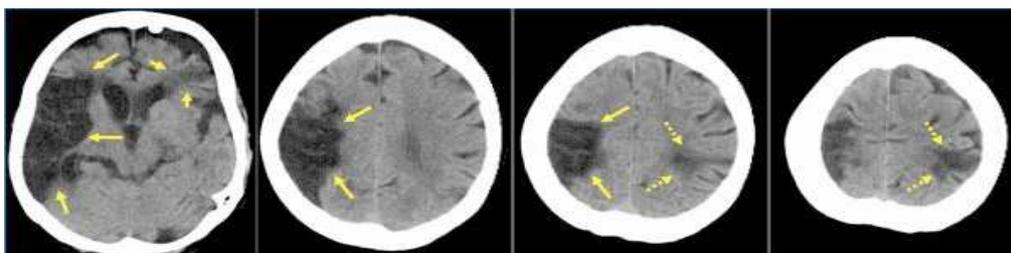


Abbildung 5b: Nicht-lakunärer Infarkt, definiert als Infarkt grösser 1.5 cm

5 Duplexsonographie der extracraniellen Gefässe

Bei allen Patienten wurde während des stationären Aufenthaltes eine Duplexsonographie der extracraniellen Gefässe durch einen erfahrenen Neurologen durchgeführt. Hierbei wurde das SONOLINE Elegra, Siemens Gerät verwendet.

6 Vaskuläre Risikofaktoren

Die wichtigsten nicht modifizierbaren vaskulären Risikofaktoren sind Alter und Geschlecht. Zu den modifizierbaren Risikofaktoren gehören arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und Rauchen. Weitere Risikofaktoren sind absolute Arrhythmie, Übergewicht und Bewegungsmangel. Die zerebro-vaskulären Risikofaktoren wurden anamnestisch erfragt, sowie anhand geltender Richtlinien der WHO festgelegt. Anamnestisch wurde vorwiegend die familiäre Belastung für Gefässkrankheiten, Nikotinabusus, die vor dem Schlaganfall bestehende regelmässige Einnahme von Antihypertensiva, Antidiabetika und cholesterinsenkender Medikamente und bereits im Vorfeld diagnostizierte Erkrankungen wie Gerinnungsstörungen oder Herzrhythmusstörungen, insbesondere das intermittierende Vorhofflimmern erfragt.

Nach den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist die arterielle Hypertonie definiert als ein systolischer Blutdruck höher als 140 mmHg oder ein diastolischer Blutdruck höher als 90 mmHg.

Nach den Kriterien der ADA/WHO kann ein Diabetes dann diagnostiziert werden, wenn ein Gelegenheitsblutzucker über 200 mg/dl vorliegt oder ein Nüchtern-Plasma-Glucosewert über 126mg/dl (7mmol/l) gemessen wird, der sich in einer Wiederholungsmessung bestätigt.

Man unterscheidet drei Gruppen von Hyperlipidämien. Von einer Hypertriglyzeridämie spricht man bei einem Blutspiegel der Triglyzeride über 180-200 mg/dl, von einer Hypercholesterinämien bei Cholesterin-Spiegeln über 200 mg/dl. Die kombinierte Hyperlipidämie geht mit Erhöhung der Triglyzeride und des Cholesterins einher.

7 Ziel der Studie

Folgende Zielkriterien wurden untersucht und statistisch ausgewertet:

1. Anteil Patienten mit zerebraler Ischämie, die vaskulär bedingte Anfälle entwickeln
 - Anteil Patienten mit einmaligem Anfall
 - Anteil Patienten mit rezidivierenden Anfällen
 - Anteil Patienten mit Frühanfall
 - Anteil Patienten mit Spätanfall

B Material und Methoden

2. Beurteilung der klinischen Parameter für das Auftreten epileptischer Anfälle (neurologisches Defizit, zeitlicher Verlauf)
3. Beurteilung der Infarktätiologie für das Auftreten epileptischer Anfälle
4. Beurteilung der vaskulären Risikofaktoren für das Auftreten epileptischer Anfälle
5. Beurteilung der Ergebnisse der bildgebenden Untersuchungen (CCT und cMRI) für das Auftreten epileptischer Anfälle
 - Infarktgrösse (lakunär, nicht-lakunär)
 - Infarktlokalisierung (kortikal, subkortikal, kortiko-subkortikal)
 - Infarktstromgebiet (MCA, ACA, PCA, vertebrobasilär, mehrere Stromgebiete)
6. Beurteilung des Einflusses der systemischen Thrombolyse für das Auftreten epileptischer Anfälle

9 Statistische Methodik

9.1 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erfolgte unter Zuhilfenahme von PubMed.

9.2 Statistische Auswertung

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bei kategorialen Daten mittels absoluter und relativer Häufigkeiten deskriptiv umschrieben. Bei metrischen Daten erfolgte eine Beschreibung aufgrund des Mittelwertes und der Standardabweichung.

Aus inferenzstatistischer Sicht wurde bei kategorialen Variablen der Chi-Quadrat-Test verwendet. Aufgrund der teilweise sehr geringen Fallzahlen wurde bei geringen erwarteten Zellhäufigkeiten der Fisher's Exact Test vorgezogen. Bei parametrisch auswertbaren Daten wurde mittels t-Test auf Unterschiede geprüft.

Bei allen Tests wurde ein Signifikanzniveau von 95% ($\alpha = 0.05$) verwendet und zweiseitig geprüft. Bei multiplen Tests wurden die p-values mit der Bonferroni-Holm Prozedur adjustiert.

Die vorliegenden Tests wurden mittels der Statistik software „Statistical Package for Social Sciences“ (SPSS, Version XV) berechnet.

C Ergebnisse

1 Inzidenz vaskulär bedingter epileptischer Anfälle

In diese Studie wurden nach Ausschluss von 100 Patienten (siehe Ausschlusskriterien in Kapitel „Material und Methoden“) insgesamt 599 Patienten mit erstmaligem ischämischen Hirninfarkt retrospektiv, basierend auf archivierten Krankenakten, eingeschlossen. Unter den 599 Patienten waren 359 (59.93%) Männer und 240 (40.07%) Frauen. Das Durchschnittsalter betrug bei den Männern 68.12 Jahre (+/- 11.60 Jahre) und bei den Frauen 71.27 Jahre (+/- 13.78 Jahre). Im Zeitraum zwischen Januar 2002 und Dezember 2007 wurden die 599 Patienten prospektiv weiterverfolgt bezüglich des Auftretens epileptischer Anfälle infolge des zuvor erlittenen ischämischen Hirninfarktes. Insgesamt hatten 31 von 599 Patienten (5.18 %) infolge des ischämischen Hirninfarktes einen epileptischen Anfall erlitten, respektive im Verlauf rezidivierende epileptische Anfälle entwickelt und wurden infolge dessen im Kantonsspital St. Gallen behandelt. Dabei hatten 13 von 599 Patienten (2.18%) einen einmaligen epileptischen Anfall und 18 von 599 Patienten (3.0%) rezidivierende Anfälle erlitten.

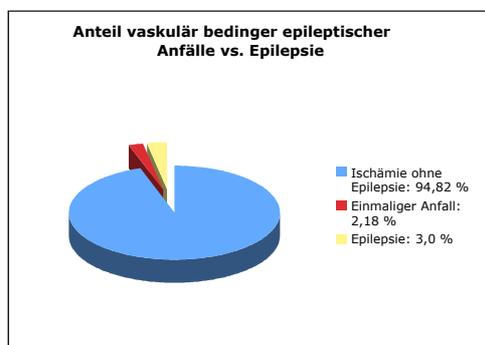


Abbildung 6: Graphische Darstellung der Inzidenz einmaliger und rezidivierender vaskulär bedingter epileptischer Anfälle

1.2 Anteil verstorbener Patienten

Während der Verlaufsbeobachtungszeit bis 2007 sind insgesamt 66 Patienten im Zeitintervall von 1 bis 2049 Tagen verstorben. Insgesamt sind 7 von 66 Patienten innerhalb von 2 Wochen nach dem Schlaganfall verstorben, von denen ein Patient einen epileptischen Frühanfall erlitt. Weitere 8 Patienten der Verstorben 66 entwickelten im Verlauf postischämische epileptische Anfälle, wobei 7 Patienten rezidivierende

C Ergebnisse

Spätanfälle und ein Patient einen einmaligen Frühanfall erlitten. Bei den übrigen 57 verstorbenen Patienten waren fremdanamnestisch, telefonisch erfragt durch Verwandte oder den Hausarzt, bis zum Tod keine postischämischen epileptischen Anfälle aufgetreten. Von diesen 57 verstorbenen Patienten, die keine postischämischen Anfälle erlitten, sind insgesamt 17 innerhalb des ersten Jahres, und davon 6 innerhalb von 2 Wochen, verstorben.

2 Inzidenz vaskulär bedingter Früh- und Spätanfälle

Die Einteilung der epileptischen Anfälle hinsichtlich der zeitlichen Latenz im Anschluss an die zerebrale Durchblutungsstörung erfolgte in zwei Kategorien. Epileptische Anfälle, die sich innerhalb der ersten Woche nach ischämischem Hirninfarkt ereigneten, wurden als Frühanfälle, alle, die später als nach sieben Tagen aufgetreten sind, als Spätanfälle bezeichnet. In unserem Patientenkollektiv traten alle Frühanfälle innerhalb von 48 Stunden und die Spätanfälle zwischen 1 bis 33 Monaten nach dem Schlaganfall auf. Aus der Abbildung 7a ist ersichtlich, dass in unserem Patientenkollektiv ca. 85% der epileptischen Frühanfälle innerhalb des ersten Tages und 100% innerhalb von 2 Tagen aufgetreten sind.

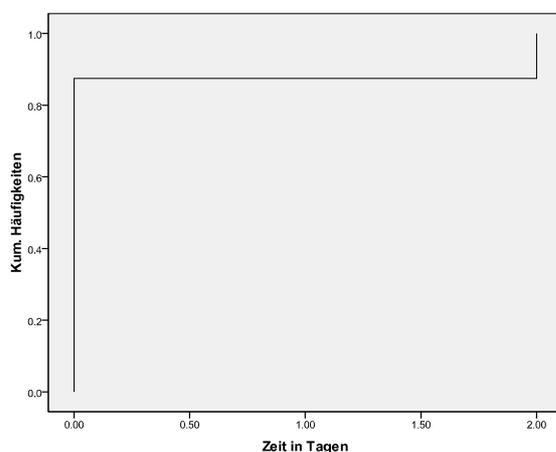


Abbildung 7a: Graphische Darstellung der Zeitintervalle zwischen ischämischem Hirninfarkt und epileptischem Frühanfall

Annähernd 50% der Spätanfälle traten innerhalb von 400 Tagen, ca. 90% innerhalb von 750 Tagen und 100% bis spätestens zum Tag 1097 auf.

C Ergebnisse

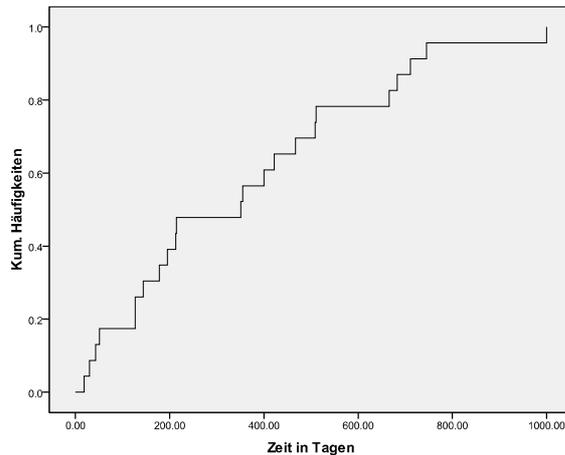


Abbildung 7b: Graphische Darstellung der Zeitintervalle zwischen ischämischem Hirninfarkt und epileptischem Spätanfall

Wie bereits beschrieben haben 13 von 31 Patienten (41.94%) einen einmaligen epileptischen Anfall nach ischämischem Hirninfarkt erlitten. Hiervon haben sich 4 mit einem Frühanfall (30.77%) und 9 Patienten mit einem Spätanfall (69.23%) präsentiert. Von den 31 Patienten haben 18 (58.06%) im Verlauf rezidivierende epileptische Anfälle entwickelt, wobei hiervon initial bei 4 Patienten ein Frühanfall (22.22%) und bei 14 Patienten ein Spätanfall (77.78%) auftrat. Entsprechend haben sich insgesamt 8 von 31 Patienten (26%) mit einem Frühanfall und 23 von 31 Patienten (74%) mit einem Spätanfall präsentiert. Von den 8 Patienten mit einem Frühanfall haben 4 Patienten (50%) im Verlauf mindestens einen weiteren epileptischen Anfall entwickelt. Verglichen hierzu trat bei 14 von 23 Patienten (61%) nach einem erstmaligen Spätanfall mindestens ein Rezidivanfall auf. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen können keine statistisch signifikanten Ergebnisse gefunden werden und bezüglich des Rezidivrisikos nach Früh- oder Spätanfall keine prognostischen Aussagen gemacht werden.

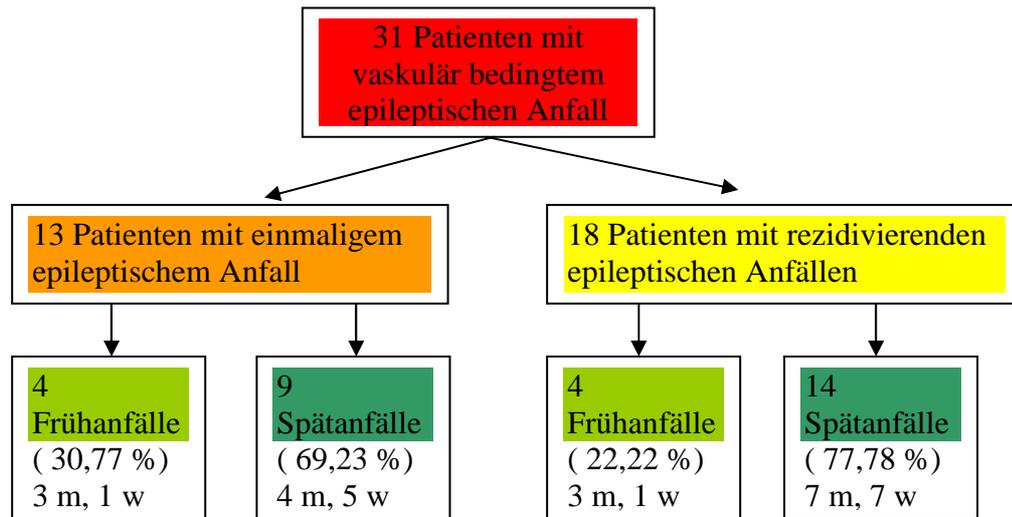


Abbildung 8: Graphische Darstellung des Patientnekollektivs mit vaskulär bedingten Anfällen, aufgeteilt nach einmaligen und rezidivierenden Anfällen sowie nach Früh- und Spätanfällen.

Abkürzung: w=weiblich, m=männlich.

3 Demographische Daten

Es wurde nach geschlechts- und altersspezifischen Unterschieden, nach Infarkt-Ätiologie, Infarkt-Subtyp, Infarkt-Lokalisation, Infarkt-Grösse, Infarkt-Stromgebiet, zerebrovaskulären Risikofaktoren und dem Einfluss einer systemischen Thrombolyse auf die Entwicklung vaskulär bedingter einmaliger oder rezidivierender epileptischer Anfälle, Früh- und Spätanfalle gesucht.

Die Infarkt-Ätiologie wurde anhand der TOAST-Kriterien definiert. Es erfolgte eine Einteilung in 5 Gruppen, in mikroangiopathische, makroangiopathische, kardioembolische Infarkte, in Infarkte anderer und in Infarkte unbekannter Ätiologie. Die Infarkt-Subtypen wurden entsprechend der klinischen und zeitlichen Manifestation in transitorisch ischämische Attacken, minor stroke und major stroke unterteilt. Es erfolgte die Analyse einzelner zerebro-vaskulärer Risikofaktoren mit arterieller Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und Nikotinabusus. Durch die Auswertung der zerebralen Bildgebung wurde entsprechend der Lokalisation der Infarkte in kortikale, subkortikale und gemischt kortiko-subkortikale Infarkte eingeteilt. Desweiteren wurde nach vaskulären Versorgungsgebieten in 6 Gruppen unterteilt, wobei Infarkte im Stromgebiet der Arteria cerebri media (MCA), der Arteria cerebri anterior (ACA), der Arteria cerebri posterior (PCA), Infarkte im vertebrobasilären Stromgebiet, multilokuläre Infarkte in mehrere Stromgebiete und nicht ersichtliche

C Ergebnisse

Ischämien unterschieden wurde. Entsprechend der Infarktgrösse wurden lakunäre Infarkte, welche kleiner oder gleich 1.5 cm waren, nicht-lakunäre Infarkte, grösser 1.5 cm und nicht ersichtliche Infarkte unterschieden.

Auf Seite 31 stehende Tabelle 1 fasst alle untersuchten Parameter zusammen.

C Ergebnisse

	alle (%)	Ischämie ohne Anfall	alle Anfälle	p-value (<0.05)	einmaliger Anfall	rezidiv. Anfälle	p-value (<0.05)	Frühanfall	Spätanfall	p-value (<0.05)
	n=599	n=568	n=31		n=13	n=18		n=8	n=23	
Geschlecht										
männlich	359 (59.93)	342 (60.21)	17 (54.84)	n.s.	7 (53.85)	10 (55.56)	n.s.	6 (75.0)	11 (47.83)	n.s.
weiblich	240 (40.07)	226 (39.79)	14 (45.16)	n.s.	6 (46.15)	8 (44.44)	n.s.	2 (25.0)	12 (52.17)	n.s.
Alter										
männlich	68.12 J	69.28 J	70.59 J	n.s.	67.15 J	71.44 J	n.s.	64.13 J	71.57 J	n.s.
weiblich	71.27 J	69.2 J	68.50 J	n.s.	66.17 J	68.88 J	n.s.	53.5 J	70.08 J	n.s.
Infarkt-Ätiologie										
Makroangiopathie	96 (16.03)	88 (15.49)	8 (25.81)	n.s.	2 (15.38)	6 (33.33)	n.s.	3 (37.5)	5 (21.75)	n.s.
Mikroangiopathie	252 (42.07)	247 (43.48)	5 (16.13)	0.002	2 (15.38)	3 (16.67)		2 (25.0)	3 (13.04)	
Kardioembolie	130 (21.70)	122 (21.48)	8 (25.81)	n.s.	4 (30.77)	4 (22.22)		0 (0)	8 (34.78)	
andere Ursache	3 (0.5)	2 (0.35)	1 (3.22)	n.s.	0 (0)	1 (5.56)		0 (0)	1 (4.35)	
unbekannte Ursache	118 (19.70)	109 (11.19)	9 (29.03)	n.s.	5 (38.47)	4 (22.22)		3 (37.5)	6 (26.08)	
Infarkt-Subtyp										
TIA	213 (35.56)	209 (36.80)	4 (12.90)	0.006	1 (7.69)	3 (16.67)	n.s.	0 (0)	4 (17.39)	n.s.
minor stroke	216 (36.06)	203 (35.74)	13 (41.94)	n.s.	10 (76.93)	3 (16.67)	0.001	4 (50.0)	9 (39.13)	
major stroke	170 (28.38)	156 (27.46)	14 (45.16)	n.s (0.041)	2 (15.38)	12 (66.66)	0.009	4 (50.0)	10 (43.48)	
Vasuläre Risikofaktoren										
Einfachnennung										
keine	62	62	0	0.01	0	0		0	0	
Mehrfachnennung										
Hypertonie	466 (77.80)	439 (77.29)	27 (87.1)	n.s.	11 (84.62)	16 (88.89)	n.s.	7 (87.5)	20 (86.96)	n.s.
Diab. Mellitus	103 (17.20)	96 (16.90)	7 (22.58)	n.s.	4 (30.77)	3 (16.67)	n.s.	1 (12.5)	6 (26.09)	n.s.
Nikotin	222 (37.06)	210 (36.97)	12 (38.71)	n.s.	5 (38.47)	7 (38.89)	n.s.	5 (62.5)	7 (30.43)	n.s.
Hyperlipidämie	316 (52.75)	293 (51.58)	23 (74.19)	0.016	8 (61.52)	15 (83.3)	n.s.	6 (75.0)	17 (73.91)	n.s.
Infarkt-Lokalisation										
kortikal	18 (3.0)	16 (2.82)	2 (6.45)	n.s.	1 (7.69)	1 (5.56)	n.s.	0 (0)	2 (8.7)	n.s.
subkortikal	264 (44.08)	261 (45.95)	3 (9.68)	<0.001	2 (15.38)	1 (5.56)		2 (25.0)	1 (4.35)	
kortiko-subkortikal	250 (41.74)	225 (39.61)	25 (80.65)	<0.001	10 (76.93)	15 (83.32)		6 (75.0)	19 (82.6)	
nicht ersichtlich	67 (11.18)	66 (11.62)	1 (3.22)	n.s.	0 (0)	1 (5.56)		0 (0)	1 (4.35)	
Stromgebiet										
MCA	320 (53.42)	296 (52.11)	24 (77.42)	n.s. (0.009)	10 (76.93)	14 (77.78)	n.s.	5 (62.5)	19 (82.61)	n.s.
ACA	2 (0.33)	1 (0.18)	1 (3.23)	n.s.	1 (7.69)	0 (0)		1 (12.5)	0 (0)	
PCA	25 (4.17)	24 (4.23)	1 (3.23)	n.s.	1 (7.69)	0 (0)		0 (0)	1 (4.35)	
vertebrobasilär	64 (10.68)	60 (10.56)	4 (12.90)	n.s.	1 (7.69)	3 (16.67)		2 (25.0)	2 (8.69)	
mehrere	121 (20.20)	121 (21.30)	0 (0)	0.002	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
nicht ersichtlich	67 (11.19)	66 (11.61)	1 (3.23)	n.s.	0 (0)	1 (5.55)		0 (0)	1 (4.35)	
Infarkt-Grösse										
lakunär	306 (51.09)	296 (52.11)	10 (32.26)	0.041	4 (30.77)	6 (33.33)	n.s.	4 (50.0)	6 (26.09)	n.s.
nicht lakunär	226 (37.73)	206 (36.27)	20 (64.51)	0.002	9 (69.23)	11 (61.11)		4 (50.0)	16 (69.56)	
nicht ersichtlich	67 (11.18)	66 (11.62)	1 (3.23)	n.s.	0 (0)	1 (5.56)		0 (0)	1 (4.35)	
rtPA-Thrombolyse										
ja	34 (5.68)	30 (5.68)	4 (12.90)	n.s.	1	3 (16.67)	n.s.	1 (12.5)	3 (13.04)	n.s.
nein	565 (94.32)	538 (94.32)	27 (87.10)	n.s.	12	15 (83.33)	n.s.	7 (87.5)	20 (86.96)	n.s.

4 Geschlecht

Im Gesamtkollektiv von 599 Patienten mit 359 Männern und 240 Frauen fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf das Geschlecht zu Gunsten der Männer (Chi-Quadrat, p-value <0.001). Bezüglich der Geschlechtsverteilung zeigte sich bei den 568 Patienten mit Schlaganfall ohne anschliessende Entwicklung eines epileptischen Anfalls im Vergleich zu den 31 Patienten mit vaskulär bedingtem epileptischem Anfall kein signifikanter Unterschied. Auch im Hinblick auf die Entwicklung eines einmaligen epileptischen Anfalls versus rezidivierende Anfälle, sowie im Hinblick auf Entwicklung eines Früh- oder Spätanfalls, fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Geschlechtsverteilung. Von 568 Patienten mit ischämischem Hirninfarkt ohne epileptische Anfälle waren 342 Männer (60.21 %) und 226 Frauen (39.79 %). Bei den 31 Patienten, die nach ischämischem Hirninfarkt einen oder mehrere epileptische Anfälle erlitten, waren 17 Männer (54.84 %) und 14 Frauen (45.16 %). 7 der 13 Patienten mit einmaligem epileptischen Anfall waren Männer (53.85 %) und 6 der 13 Patienten Frauen (46.15 %). Unter den 18 Patienten mit rezidivierenden Anfällen waren 10 Männer (55.56 %) und 8 Frauen (44.44 %). 6 der 8 Patienten (75 %) mit einem Frühfall waren Männer und 2 der 8 Patienten (25 %) Frauen, hingegen waren 11 der 23 Patienten mit einem Spätanfall Männer (47.83 %) und 12 der 23 Patienten (52.17 %) waren Frauen.

	alle (%)	Ischämie ohne Anfall	alle Anfälle	p-value (<0.05)	einmaliger Anfall	rezidiv. Anfälle	p-value (<0.05)	Frühfall	Spätanfall	p-value (<0.05)
	n=599	n=568	n=31		n=13	n=18		n=8	n=23	
Geschlecht										
männlich	359 (59.93)	342 (60.21)	17 (54.84)	n.s.	7 (53.85)	10 (55.56)	n.s.	6 (75.0)	11 (47.83)	n.s.
weiblich	240 (40.07)	226 (39.79)	14 (45.16)	n.s.	6 (46.15)	8 (44.44)	n.s.	2 (25.0)	12 (52.17)	n.s.

Tabelle 2: Tabellarische Darstellung des Patientenkollektivs im Hinblick auf die Geschlechtsverteilung

5 Alter

Das Durchschnittsalter bei allen 599 Patienten nach erlittenem Schlaganfall lag bei den Männern bei 68.12 Jahren (bei einer Standardabweichung von +/- 11.60 Jahren) und bei den Frauen bei 71.27 Jahren (bei einer Standardabweichung von +/-13.78 Jahren). Hierbei handelt es sich um einen signifikanten Altersunterschied (T-Test, p-value = 0.004). Im Vergleich der männlichen Patienten mit vaskulär bedingten epileptischen

Anfällen, mit einem Durchschnittsalter von 70.59 Jahren (bei einer Standardabweichung von +/- 10.46), zu den weiblichen Patienten mit einem Durchschnittsalter von 68.5 Jahren (bei einer Standardabweichung von +/- 16.77), konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Ebenfalls fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei Patienten mit einmaligem epileptischen Anfall mit einem Durchschnittsalter von 67.15 Jahren (bei einer Standardabweichung von +/- 13.5) im Vergleich zu den Patienten mit rezidivierenden Anfällen mit einem Durchschnittsalter von 71.44 Jahren (bei einer Standardabweichung von +/- 13.54). Analog hierzu fand sich auch kein relevanter Altersunterschied bei Patienten mit Früh- respektive Spätanfall. Das Durchschnittsalter der Patienten mit Frühanfall lag bei 64.13 Jahren (bei einer Standardabweichung von +/- 15.43), das der Patienten mit einem Spätanfall bei 71.57 Jahren (bei einer Standardabweichung von +/- 12.51).

6 Infarkt-Ätiologie

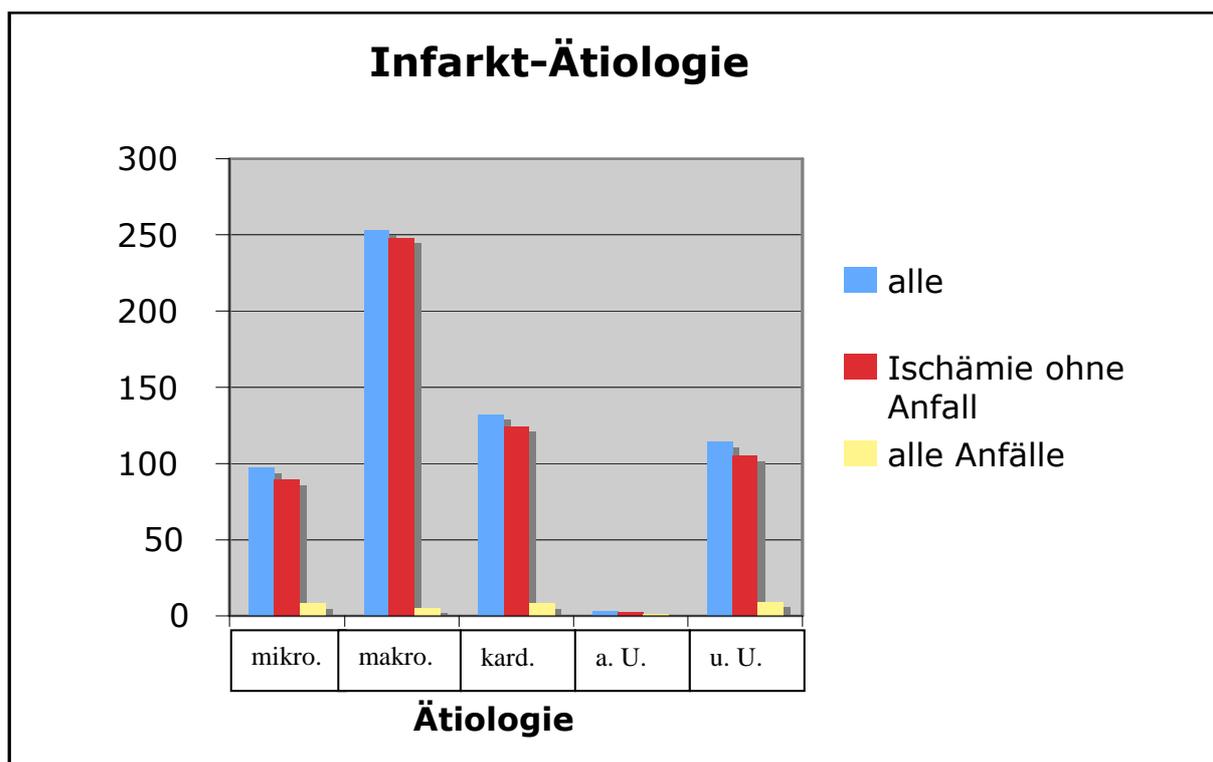
Die Infarkt-Ätiologie wurde nach den TOAST-Kriterien definiert (siehe Kapitel „Material und Methoden“). Es erfolgte eine Einteilung in 5 Gruppen, in Infarkte makroangiopathischer, mikroangiopathischer, kardioembolischer Ätiologie, in Infarkte anderer Ätiologie sowie in Infarkte unbekannter Ätiologie (kryptogene Infarkte). Insgesamt haben von 599 Patienten 252 Patienten (42.07%) einen mikroangiopathischen Infarkt erlitten. In der Gruppe von 31 Patienten mit einem oder mehreren epileptischen Anfällen infolge des zuvor erlittenen ischämischen Hirninfarktes haben mit 5 Patienten (16.13%) signifikant weniger Patienten einen mikroangiopathischen Infarkt erlitten (Fisher's-Test, p-value=0.002). Es konnte kein signifikanter Unterschied in den Gruppen mit makroangiopathischen, kardioembolischen Infarkten und Infarkten anderer Ätiologie, respektive unbekannter Ätiologie bezüglich der Entwicklung vaskulär bedingter epileptischer Anfälle gefunden werden. Ebenfalls fand sich kein signifikanter Unterschied bezüglich Entwicklung vaskulär bedingter Früh- oder Spätanfalle und einmaliger, beziehungsweise mehrerer epileptischer Anfälle in Abhängigkeit von der Infarkt-Ätiologie, wobei zu bedenken ist, dass die Fallzahlen in den jeweiligen Untergruppen „einmaliger Anfall“, „rezidivierende Anfälle“, „Frühanfall“ und „Spätanfall“ niedrig waren.

C Ergebnisse

Erwartungsgemäss kann bestätigt werden, dass Patienten mit einem mikroangiopathischen Infarkt ein signifikant geringeres Risiko für die Entwicklung epileptischer Anfälle nach einem Schlaganfall haben.

	alle (%)	Ischämie ohne Anfall	alle Anfälle	p-value (<0.05)	einmaliger Anfall	rezidiv. Anfälle	p-value (<0.05)	Frühanfall	Spätanfall	p-value (<0.05)
	n=599	n=568	n=31		n=13	n=18		n=8	n=23	
Infarkt-Ätiologie										
Makroangiopathie	96 (16.03)	88 (15.49)	8 (25.81)	n.s.	2 (15.38)	6 (33.33)	n.s.	3 (37.5)	5 (21.75)	n.s.
Mikroangiopathie	252 (42.07)	247 (43.48)	5 (16.13)	0.002	2 (15.38)	3 (16.67)		2 (25.0)	3 (13.04)	
Kardioembolie	130 (21.70)	122 (21.48)	8 (25.81)	n.s.	4 (30.77)	4 (22.22)		0 (0)	8 (34.78)	
andere Ursache	3 (0.5)	2 (0.35)	1 (3.22)	n.s.	0 (0)	1 (5.56)		0 (0)	1 (4.35)	
unbekannte Ursache	118 (19.70)	109 (11.19)	9 (29.03)	n.s.	5 (38.47)	4 (22.22)		3 (37.5)	6 (26.08)	

Tabelle 3: Tabellarische Darstellung des Patientenkollektivs im Hinblick auf die Infarkt-Ätiologie



Graphik 1: Graphische Darstellung der Verteilung vaskulär bedingter Anfälle und Ischämien ohne postischämische Anfälle in Abhängigkeit von der Infarkt-Ätiologie

7 Infarkt-Subtyp

Die Patienten wurden entsprechend dem Schweregrad der klinischen Symptomatik und des zeitlichen Verlaufs in drei Gruppen eingeteilt:

Gruppe 1: Patienten mit TIA (transitorisch ischämischer Attacke), mit komplett reversibler neurologischer Symptomatik innerhalb von 24 Stunden

Gruppe 2: Patienten mit leichtem neurologischen Defizit, „minor stroke“, mit über 7 Tage hinaus anhaltendem neurologischen Defizit

Gruppe 3: Patienten mit schwerer neurologischer Beeinträchtigung, „major stroke“

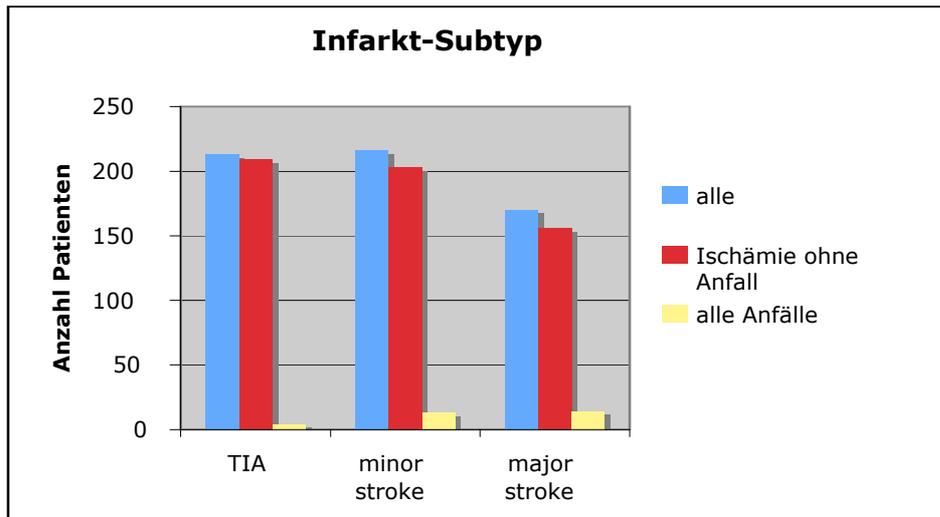
Von 599 Patienten mit erstmaligem ischämischen Hirninfarkt hatten 213 Patienten (35.56 %) eine transitorisch ischämische Attacke, 216 Patienten (36.06 %) einen minor stroke und 170 Patienten (28.38 %) einen major stroke erlitten. Von 568 Patienten ohne vaskulär bedingten Anfall haben 209 Patienten (36.80 %) eine transitorisch ischämische Attacke, hingegen von den 31 Patienten mit einem vaskulär bedingten Anfall nur 4 Patienten (12.90 %) eine transitorisch ischämische Attacke erlitten (Fisher's Exact Test, p-value=0.006). Von 31 Patienten mit einem oder mehreren epileptischen Anfällen haben 14 Patienten (45.16 %) einen major stroke erlitten, hingegen nur 156 von 568 Patienten (27.46 %) ohne vaskulär bedingten epileptischen Anfall (Fisher's Exact Test, p-value=0,041). Dieses Ergebnis ist jedoch nicht signifikant aufgrund der Kumulation des α -Fehlers bei multiplen Tests.

Zusammenfassend kann man sagen, dass Patienten mit einer transitorisch ischämischen Attacke ein signifikant niedrigeres Risiko haben, einen epileptischen Anfall infolge einer zerebralen Durchblutungsstörung zu erleiden und ein major stroke tendenziell zu häufigerem Auftreten von postischämischen epileptischen Anfällen führt.

	alle (%)	Ischämie ohne Anfall	alle Anfälle	p-value (<0.05)	einmaliger Anfall	rezidiv. Anfälle	p-value (<0.05)	Frühanfall	Spätanfall	p-value (<0.05)
	n=599	n=568	n=31		n=13	n=18		n=8	n=23	
Infarkt-Subtyp										
TIA	213 (35.56)	209 (36.80)	4 (12.90)	0.006	1 (7.69)	3 (16.67)	n.s.	0 (0)	4 (17.39)	n.s.
minor stroke	216 (36.06)	203 (35.74)	13 (41.94)	n.s.	10 (76.93)	3 (16.67)	0.001	4 (50.0)	9 (39.13)	
major stroke	170 (28.38)	156 (27.46)	14 (45.16)	n.s (0.041)	2 (15.38)	12 (66.66)	0.009	4 (50.0)	10 (43.48)	

Tabelle 4: Tabellarische Darstellung des Patientenkollektivs im Hinblick auf Infarkt-Subtypen

C Ergebnisse



Graphik 2: Graphische Darstellung der Verteilung vaskulär bedingter Anfälle und Ischämien ohne postischämische Anfälle in Abhängigkeit von Infarkt-Subtypen

Nach einem minor stroke erlitten 10 von 13 Patienten (76.93%) einen einmaligen epileptischen Anfall in Vergleich zu 3 von 18 Patienten (16.67%), die rezidivierende epileptische Anfälle entwickelten. Dies ist ein signifikanter Unterschied (Fisher's-Test, p-value=0.001). Nach einem major stroke hatten hingegen 12 von 18 Patienten (66.66%) mehr als einen postischämischen epileptischen Anfall entwickelt und nur 2 von 13 Patienten (15.38%) einen einmaligen Anfall, was ebenfalls statistisch signifikant ist (Fisher's-Test, p-value=0.009). Damit ist das Risiko nach einem minor stroke einen einmaligen epileptischen Anfall zu erleiden 3,3-mal höher, als das Risiko rezidivierende epileptische Anfälle zu entwickeln. Hingegen ist das Risiko nach einem major stroke rezidivierende epileptische Anfälle zu entwickeln 6-mal höher, als das Risiko einen einmaligen epileptischen Anfall zu erleiden. Bezüglich der zeitlichen Anfallsmanifestation konnte zwischen Früh- und Spätanfällen kein signifikanter Unterschied für das Risiko rezidivierender Anfälle gefunden werden.

	einmaliger Anfall	rezidiv. Anfälle	p-value (<0.05)	Frühanfall	Spätanfall	p-value (<0.05)
	n=13	n=18		n=8	n=23	
Infarkt-Subtyp						
TIA	1 (7.69)	3 (16.67)	n.s.	0 (0)	4 (17.39)	n.s.
minor stroke	10 (76.93)	3 (16.67)	0.001	4 (50.0)	9 (39.13)	n.s.
major stroke	2 (15.38)	12 (66.66)	0.009	4 (50.0)	10 (43.48)	n.s.

Tabelle 5 : Tabellarische Darstellung des Patientenkollektivs im Hinblick auf Einteilung nach Infarkt-Subtypen

8 Infarkt-Lokalisation

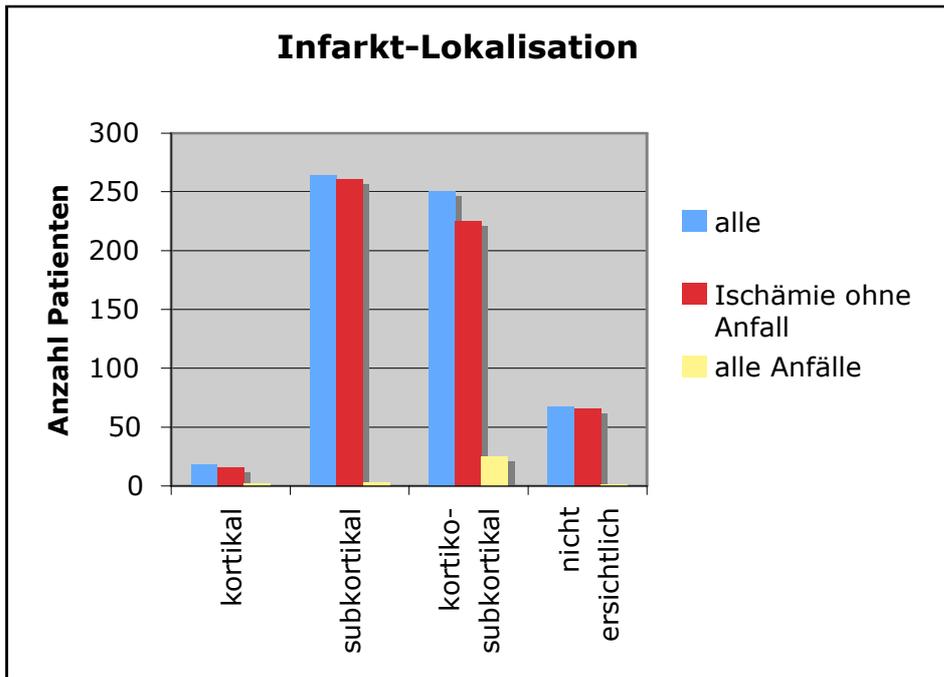
Alle 599 Patienten mit erstmaligem ischämischem Hirninfarkt erhielten initial eine krano-zerebrale Computertomographie. Bei 440 Patienten (73.46%) wurde zusätzlich eine krano-zerebrale Kernspintomographie durchgeführt. Die 159 Patienten, die nicht kernspintomographisch untersucht wurden, erhielten im Verlauf eine weitere krano-zerebrale Computertomographie.

Nach Auswertung der zerebralen Bildgebung durch Neuroradiologen wurde eine Einteilung in 3 Gruppen vorgenommen. Anhand der Infarktlokalisierung wurden die Infarkte in rein kortikale, subkortikale und gemischt kortiko-subkortikale Infarkte eingeteilt. In der Gruppe von 31 Patienten mit epileptischen Anfällen hatten signifikant weniger Patienten 3/31 (9.68 %) im Vergleich zu 225/568 Patienten (45.95 %) ohne epileptischen Anfall einen rein subkortikal lokalisierten Infarkt (Fisher's Exact Test, p-value<0.001). Hingegen waren kortiko-subkortikal lokalisierte Infarkte bei 225/568 Patienten (39.61 %) ohne epileptischen Anfall im Vergleich zu 25/31 Patienten (80.65 %) mit epileptischem Anfall nach Schlaganfall signifikant häufiger (Fisher's Exact Test, p-value<0.001) vertreten.

Zusammenfassend kann man sagen, dass kortiko-subkortikale Infarkte mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Entwicklung postischämischer epileptischer Anfälle einhergehen und dass subkortikal lokalisierte Infarkte signifikant seltener zu vaskulär bedingten epileptischen Anfällen führen.

	alle (%)	Ischämie ohne Anfall	alle Anfälle	p-value (<0.05)	einmaliger Anfall	rezidiv. Anfälle	p-value (<0.05)	Frühanfall	Spätanfall	p-value (<0.05)
	n=599	n=568	n=31		n=13	n=18		n=8	n=23	
Infarkt-Lokalisation										
kortikal	18 (3.0)	16 (2.82)	2 (6.45)	n.s.	1 (7.69)	1 (5.56)	n.s.	0 (0)	2 (8.7)	n.s.
subkortikal	264 (44.08)	261 (45.95)	3 (9.68)	<0.001	2 (15.38)	1 (5.56)		2 (25.0)	1 (4.35)	
kortiko-subkortikal	250 (41.74)	225 (39.61)	25 (80.65)	<0.001	10 (76.93)	15 (83.32)		6 (75.0)	19 (82.6)	
nicht ersichtlich	67 (11.18)	66 (11.62)	1 (3.22)	n.s.	0 (0)	1 (5.56)		0 (0)	1 (4.35)	

Tabelle 6: Tabellarische Darstellung des Patientenkollektivs im Hinblick auf Infarkt-Lokalisation



Graphik 3: Graphische Darstellung der Verteilung vaskulär bedingter Anfälle und Ischämien ohne postischämische Anfälle in Abhängigkeit von der Infarkt-Lokalisation

9 Stromgebiet

Anhand der zerebralen Bildgebung erfolgte eine Einteilung in 6 Gruppen nach Gefäßterritorien, in Infarkte im Stromgebiet der Arteria cerebri media, Arteria cerebri anterior, Arteria cerebri posterior, vertebrobasiläres Stromgebiet, mehrere Stromgebiete, beziehungsweise nicht ersichtliche Infarkte. Unter den 31 Patienten mit postischämischen epileptischen Anfällen hatten 24 Patienten (77.42 %) eine Ischämie im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media, hingegen hatten nur 296/568 Patienten (52.11 %) ohne postischämischen Anfälle eine Ischämie in diesem Gefäßstromgebiet (Fisher's-Test, p-value=0.009). Dieses Ergebnis ist jedoch nicht signifikant aufgrund der Kumulation des α -Fehlers bei multiplen Tests. Ischämien in mehreren Stromgebieten waren häufiger bei Patienten ohne vaskulär bedingte epileptische Anfälle mit 121/568 (21.3 %) und wurden bei Patienten mit postischämischen Anfällen nicht beobachtet (Fisher's Exact Test, p=0.002).

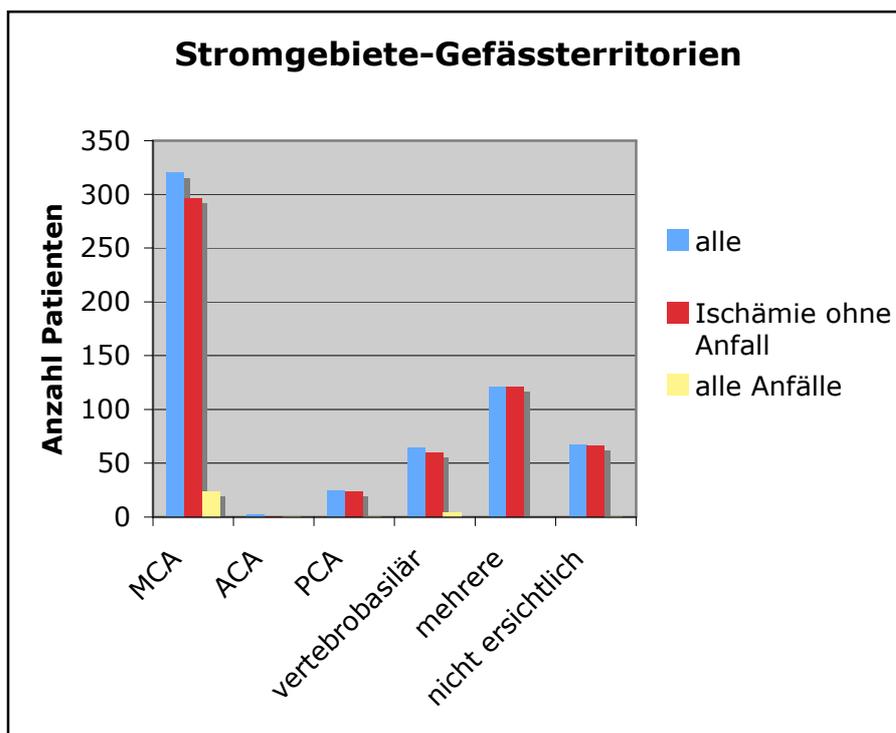
Zusammenfassend ist das Risiko für die Entwicklung epileptischer Anfälle nach einer zerebralen Durchblutungsstörung in mehreren Stromgebieten signifikant niedriger und zeigt bei Ischämien im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media eine Tendenz für die Entwicklung vaskulärer Anfälle, dies jedoch ohne signifikant zu sein. Bei den

C Ergebnisse

Ischämien in mehreren Stromgebieten handelt es sich um subkortikale, vaskuläre, lakunäre Infarkte, die erfahrungsgemäss eher selten zu epileptischen Anfällen führen.

	alle (%)	Ischämie ohne Anfall	alle Anfälle	p-value (<0.05)	einmaliger Anfall	rezidiv. Anfälle	p-value (<0.05)	Frühanfall	Spätanfall	p-value (<0.05)
	n=599	n=568	n=31		n=13	n=18		n=8	n=23	
Stromgebiet										
MCA	320 (53.42)	296 (52.11)	24 (77.42)	n.s. (0.009)	10 (76.93)	14 (77.78)	n.s.	5 (62.5)	19 (82.61)	n.s.
ACA	2 (0.33)	1 (0.18)	1 (3.23)	n.s.	1 (7.69)	0 (0)		1 (12.5)	0 (0)	
PCA	25 (4.17)	24 (4.23)	1 (3.23)	n.s.	1 (7.69)	0 (0)		0 (0)	1 (4.35)	
vertebrobasilär	64 (10.68)	60 (10.56)	4 (12.90)	n.s.	1 (7.69)	3 (16.67)		2 (25.0)	2 (8.69)	
mehrere	121 (20.20)	121 (21.30)	0 (0)	0.002	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
nicht ersichtlich	67 (11.19)	66 (11.61)	1 (3.23)	n.s.	0 (0)	1 (5.55)		0 (0)	1 (4.35)	

Tabelle 7: Tabellarische Darstellung des Patientenkollektivs im Hinblick die Einteilung nach den Gefässstromgebieten



Graphik 4: Graphische Darstellung der Verteilung vaskulär bedingter Anfälle und Ischämien ohne postischämische Anfälle in Abhängigkeit von den Gefässstromgebieten

10 Infarkt-Grösse

Nach gültiger Definition von lakunären Ischämien mit einer Grösse von kleiner oder gleich 1.5 cm erfolgte eine Einteilung der Ischämien in lakunäre und nicht lakunäre Infarkte. Lakunäre Infarkte wurden signifikant seltener bei Patienten mit

C Ergebnisse

postischämischen epileptischen Anfällen 10/31 (32.26 %), im Vergleich zu Patienten ohne vaskulär bedingte Anfälle 296/568 (52.11 %) beobachtet (Fisher's Exact Test, p-value=0.041). Dieses Ergebnis ist jedoch nicht signifikant aufgrund der Kumulation des α -Fehlers bei multiplen Tests. Hingegen fanden wir Ischämien, die grösser als 1.5 cm waren, bei Patienten, die infolge der erlittenen Ischämie einen epileptischen Anfall entwickelt haben mit 20/31 (64.51 %) signifikant häufiger (Fisher's Exact Test, p-value=0.002) im Vergleich zu Patienten ohne vaskuläre epileptische Anfälle 206/568 (36.27 %).

Zusammenfassend ist das Risiko für die Entwicklung postischämischer epileptischer Anfälle bei nicht lakunären Infarkten signifikant höher (p=0.002), bei lakunären Infarkten zeigt sich eine Tendenz zu weniger postischämischen Anfällen, aber keine Signifikanz.

	alle (%)	Ischämie ohne Anfall	alle Anfälle	p-value (<0.05)	einmaliger Anfall	rezidiv. Anfälle	p-value (<0.05)	Frühanfall	Spätanfall	p-value (<0.05)
	n=599	n=568	n=31		n=13	n=18		n=8	n=23	
Infarkt-Grösse										
lakunär	306 (51.09)	296 (52.11)	10 (32.26)	n.s. (0.041)	4 (30.77)	6 (33.33)	n.s.	4 (50.0)	6 (26.09)	n.s.
nicht lakunär	226 (37.73)	206 (36.27)	20 (64.51)	0.002	9 (69.23)	11 (61.11)		4 (50.0)	16 (69.56)	
nicht ersichtlich	67 (11.18)	66 (11.62)	1 (3.23)	n.s.	0 (0)	1 (5.56)		0 (0)	1 (4.35)	

Tabelle 7: Tabellarische Darstellung des Patientenkollektivs im Hinblick die Einteilung nach den Infarktgrösse

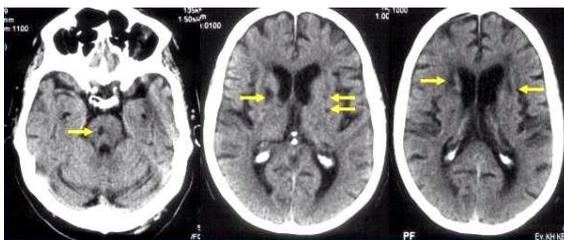


Abbildung 9a: Lakunärer Infarkt

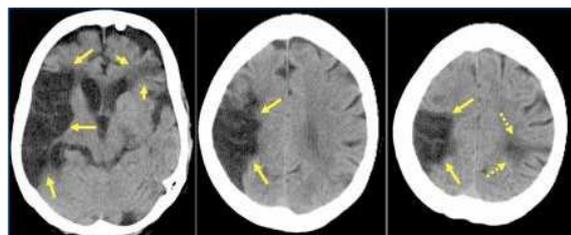
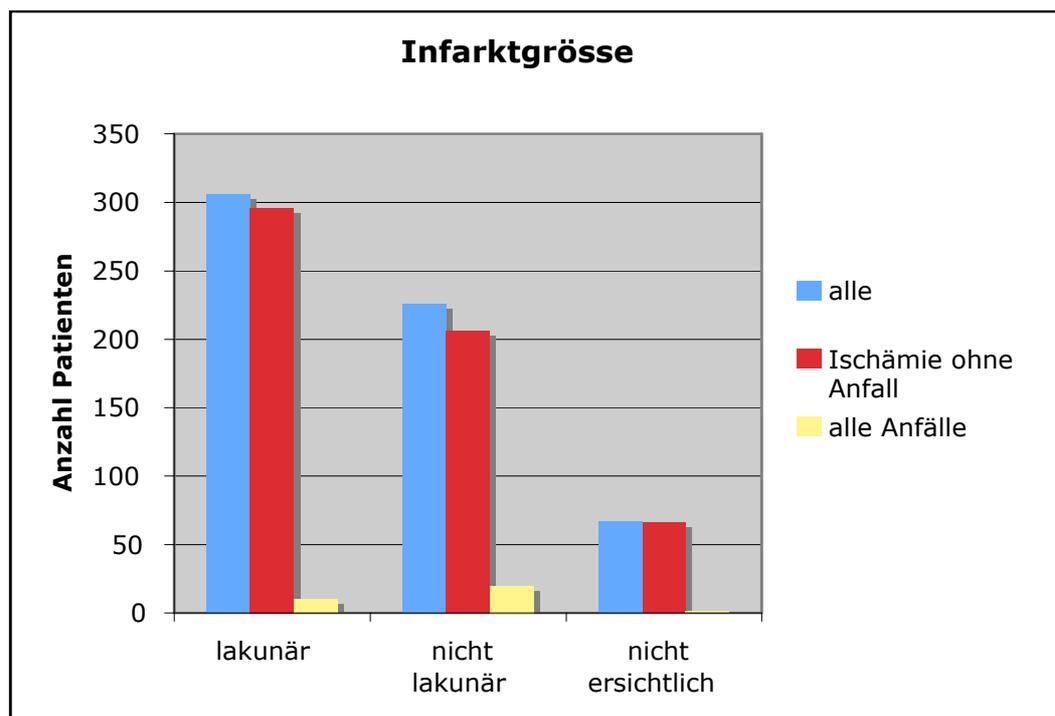


Abbildung 9b: Nicht-lakunärer Infarkt



Graphik 5: Graphische Darstellung der Verteilung vaskulär bedingter Anfälle und Ischämien ohne postischämische Anfälle in Abhängigkeit von der Infarktgrösse

11 Vaskuläre Risikofaktoren

Die zerebro-vaskulären Risikofaktoren wurden einerseits anamnestisch erfragt, andererseits anhand geltender Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) festgelegt. Die Mehrzahl der untersuchten Patienten mit und ohne epileptische Anfälle nach erlittener zerebraler Ischämie hatten mindestens einen zerebro-vaskulären Risikofaktor, lediglich 62 der 568 Patienten (10.92%) mit Schlaganfall ohne vaskuläre Epilepsie wiesen keinen Risikofaktor auf. Unter den 31 Patienten mit postischämischen epileptischen Anfällen hatten alle Patienten mindestens einen Risikofaktor. Die Wahrscheinlichkeit ohne zerebro-vaskuläre Risikofaktoren postischämische, epileptische Anfälle zu entwickeln war signifikant niedriger (Fisher's-Test, p-value=0.01). Bei Mehrfachnennungen war lediglich die Hypercholesterinämie signifikant häufiger bei Patienten mit postischämischen Anfällen vorhanden (Fisher's-Test, p-value=0.016). 23 der 31 Patienten (74.19%) mit epileptischen Anfällen im Vergleich zu 293 der 568 Patienten (51.58%) ohne epileptische Anfälle nach Schlaganfall litten an einer Hypercholesterinämie. Die Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Nikotinabusus waren unter den Patienten mit und ohne postischämischen Anfälle ohne signifikanten Unterschied vorhanden.

C Ergebnisse

Zusammenfassend kann man behaupten, dass die Hypercholesterinämie signifikant häufiger bei Patienten mit postischämischen Anfällen vorhanden ist (Fisher's-Test, p-value=0.016) und dass Patienten ohne zerebrovaskuläre Risikofaktoren ein signifikant niedrigeres Risiko für epileptische Anfälle nach zerebraler Durchblutungsstörung haben (Fisher's-Test, p-value=0.01).

	alle (%)	Ischämie ohne Anfall	alle Anfälle	p-value (<0.05)	einmaliger Anfall	rezidiv. Anfälle	p-value (<0.05)	Frühanfall	Spätanfall	p-value (<0.05)
	n=599	n=568	n=31		n=13	n=18		n=8	n=23	
Vasuläre Risikofaktoren	Einfachnennung									
keine	53	53	0	0.01	0	0		0	0	
Vasuläre Risikofaktoren	Mehrfachnennung									
Hypertonie	466 (77.80)	439 (77.29)	27 (87.1)	n.s.	11 (84.62)	16 (88.89)	n.s.	7 (87.5)	20 (86.96)	n.s.
Diab. Mellitus	103 (17.20)	96 (16.90)	7 (22.58)	n.s.	4 (30.77)	3 (16.67)	n.s.	1 (12.5)	6 (26.09)	n.s.
Nikotin	222 (37.06)	210 (36.97)	12 (38.71)	n.s.	5 (38.47)	7 (38.89)	n.s.	5 (62.5)	7 (30.43)	n.s.
Hyperlipidämie	316 (52.75)	293 (51.58)	23 (74.19)	0.016	8 (61.52)	15 (83.3)	n.s.	6 (75.0)	17 (73.91)	n.s.

Tabelle 8: Tabellarische Darstellung des Patientenkollektivs im Hinblick die Einteilung Nach vaskulären Risikofaktoren

12 Systemische Thrombolyse mit rtPA

Von 599 Patienten mit akuter zerebraler Ischämie wurden 34 Patienten (5.68%) innerhalb der ersten drei Stunden nach Symptombeginn einer systemischen Thrombolyse zugeführt. Es zeigte sich ein höherer Anteil der Patienten mit postischämisch bedingten epileptischen Anfällen unter den Patienten, die eine systemische rtPA-Lysetherapie erhielten, wobei der Unterschied zu den Patienten ohne postischämische Anfälle nicht signifikant war. 4 von 31 Patienten (12.90%) mit Lysetherapie entwickelten einen oder mehrere postischämische epileptische Anfälle im Vergleich zu 30 von 568 Patienten (5,28%), die nach der systemischen rtPA-Lyse keinen epileptischen Anfall erlitten.

Wenn man die Patienten, die nach einer rtPA-Lyse-Therapie einen vaskulär bedingten epileptischen Anfall entwickelt haben, genauer betrachtet, fällt auf, dass alle 4 Patienten einen major stroke hatten. Hingegen haben die Patienten, die nach der rtPA-Lyse-Therapie keinen epileptischen Anfall erlitten haben, eine heterogene Verteilung des Schweregrades der klinischen Beeinträchtigung. Nur einer der 4 Patienten mit postischämischem Anfall nach Lysebehandlung manifestierte sich mit einem Frühanfall,

C Ergebnisse

3 Patienten erlitten Spätanfälle. Insgesamt sind die Fallzahlen jedoch zu niedrig, um statistisch signifikante Ergebnisse erzielen zu können.

	alle (%)	Ischämie ohne Anfall	alle Anfälle	p-value (<0.05)	einmaliger Anfall	rezidiv. Anfälle	p-value (<0.05)	Frühanfall	Spätanfall	p-value (<0.05)
	n=599	n=568	n=31		n=13	n=18		n=8	n=23	
rtPA-Thrombolyse										
ja	34 (5.68)	30 (5.68)	4 (12.90)	n.s.	1	3 (16.67)	n.s.	1 (12.5)	3 (13.04)	n.s.
nein	565 (94.32)	538 (94.32)	27 (87.10)	n.s.	12	15 (83.33)	n.s.	7 (87.5)	20 (86.96)	n.s.

Tabelle 9: Tabellarische Darstellung des Patientenkollektivs im Hinblick systemische Thrombolyse

Folgende Abbildung visualisiert die oben beschriebene und tabellarisch dargestellte Verteilung aller Patienten im Hinblick auf die durchgeführte Thrombolyse.

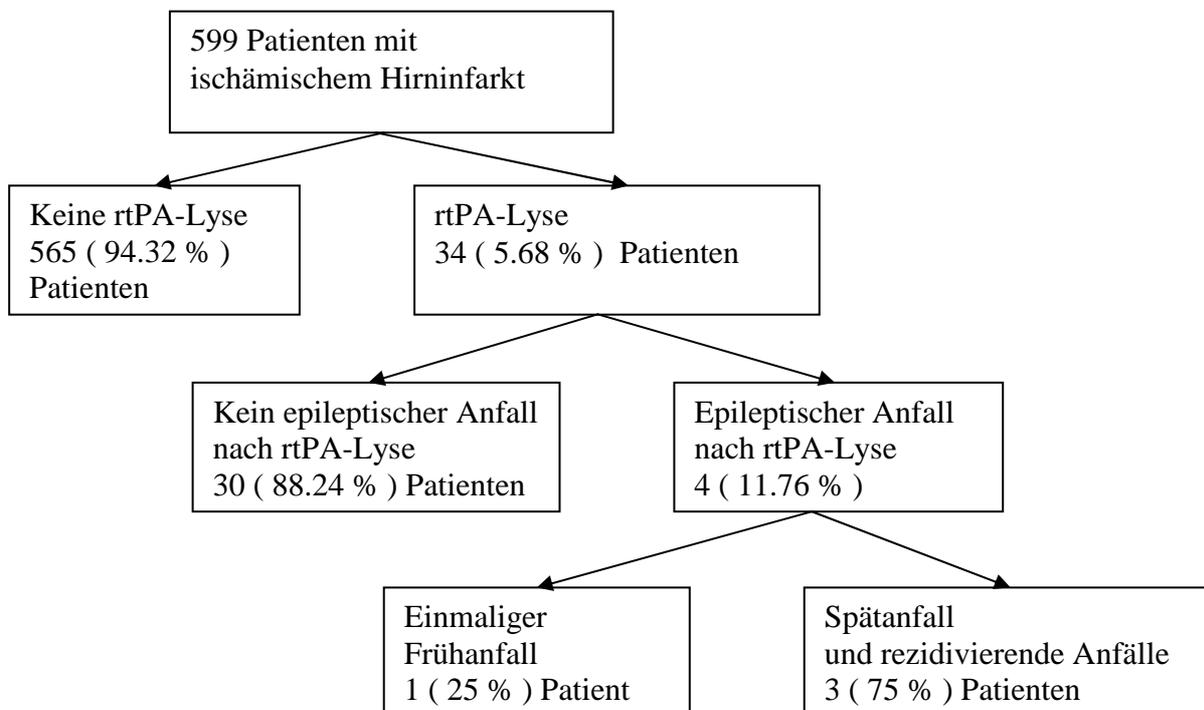


Abbildung 10: Verteilung der Patienten im Hinblick auf systemischer Thrombolyse

13 Anfallsmanifestation

Von den 31 Patienten mit postischämischen epileptischen Anfällen haben sich initial 8 Patienten (25.8%) mit einem einfach fokalen Anfall, 4 Patienten mit einem komplex fokalen Anfall (12.9%), 3 Patienten mit einem fokalen Status epilepticus (9.68%) und die meisten, 16 von 31 Patienten (51.61%) mit einem fokal eingeleiteten, sekundär

C Ergebnisse

generalisierten Anfall präsentiert. Betrachtet man das Risiko für die Entwicklung eines einmaligen epileptischen Anfalls im Vergleich zu rezidivierenden epileptischen Anfällen nach einem ischämischen Hirninfarkt in Abhängigkeit vom initialen Anfallstyp, so findet man keinen signifikanten Unterschied, wobei die einzelnen Fallzahlen klein sind.

Anfallstyp initial	Einfach-fokal	Komplex-fokal	Sekundär generalisiert	Fokaler Status epilepticus	Generalisierter Status epilepticus
Gesamt n=31	8 (25.8%)	4 (12.9%)	16 (51.61%)	3 (9.68%)	0
Rez. Anfälle n=18	5 (27.78 %)	2 (11.11 %)	10 (55.56 %)	1 (5.55 %)	0
Einmaliger Anfall n=13	3 (23.09 %)	2 (15.38 %)	6 (46.15 %)	2 (15.38 %)	0

Tabelle 10: Tabellarische Darstellung der Verteilung des nach Anfallstyp bei Erstmanifestation

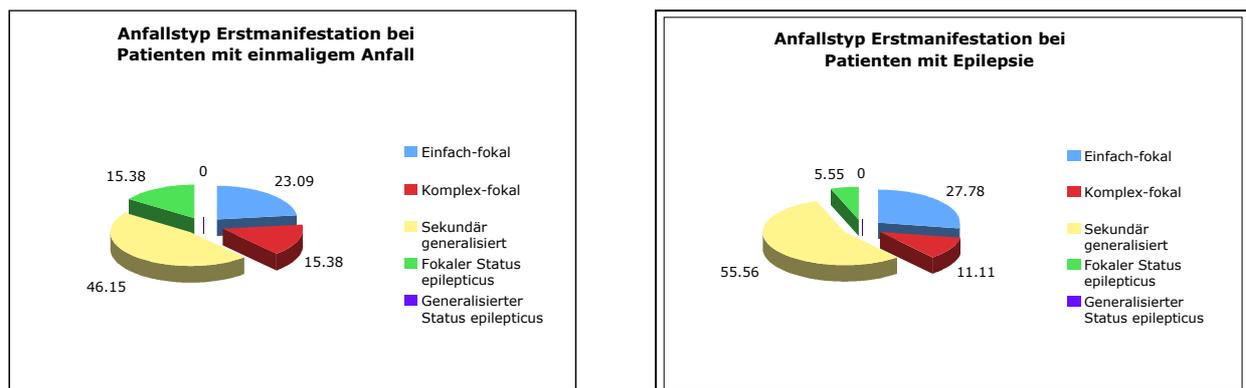


Abbildung 11: Graphische Darstellung der Erstmanifestation epileptischer Anfälle nach einmaligem und nach rezidivierenden Anfällen

D Diskussion

1 Diskussion der verwendeten Methoden

1.1 Definition

Um einzelne Studienergebnisse miteinander vergleichen zu können, ist es in erster Linie wichtig, standardisierte Definitionen zu verwenden. Entsprechend der Definition der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) haben wir in unserer Arbeit die epileptischen Anfälle klassifiziert. Da die Diagnose epileptischer Anfälle eine klinische ist, ist es in einigen Fällen eventuell schwierig diese zu stellen. Falls epileptische Frühfälle nach zerebraler Durchblutungsstörung nicht direkt durch den behandelnden Neurologen beobachtet werden, können diese unerkannt bleiben, da sie von den Patienten häufig nicht spontan berichtet werden, insbesondere wenn es sich um aphasische Patienten handelt. Besonders stellen komplex-fokale Anfälle, die sich mit passagerer „Verwirrtheit“ manifestieren können, eine Herausforderung in der Diagnosestellung dar. Es ist wichtig, bei der Verlaufsbeobachtung standardisierte Fragebögen zur Erfassung potentieller epileptischer Anfallssemiologien zu erstellen und wenn möglich eine Fremdanamnese zu erheben.

Analog zu einigen Studien (So et al. 1996; Labovitz et al. 2001; Arboix et al. 2003; Lamy et al. 2003; Ferro et al. 2004; Feleppa et al. 2006) haben wir in der vorliegenden Arbeit die empfohlene Einteilung (Ferro et al. 2004) postischämischer epileptischer Anfälle in Früh- und Spätanfälle mit einem Schnittpunkt bei 7 Tagen eingehalten. Alle Frühfälle in unserem Patientenkollektiv sind innerhalb der ersten 48 Stunden nach dem Schlaganfall aufgetreten. Die Zeitspanne der Frühfälle variiert zwischen einem Tag bis zu vier Wochen, sodass ein direkter Vergleich der in der Literatur publizierten Inzidenz von Früh- und Spätanfällen schwierig ist. Die meisten Studien haben epileptische Anfälle, die innerhalb der ersten zwei Wochen nach Ischämie aufgetreten sind, noch als Frühfälle bezeichnet (Gupta et al. 1988; Kilpatrick et al. 1996; Berges et al. 2000; Bladin et al. 2000).

Die ätiologische Einteilung der Schlaganfälle haben wir analog den international anerkannten TOAST-Kriterien vollzogen. In vielen Studien wird nicht darauf eingegangen, mit Hilfe welcher Kriterien die Ätiologie der Ischämien klassifiziert wurde.

D Diskussion

Um die TOAST-Kriterien anwenden zu können, brauchen alle Patienten eine vollständige diagnostische Abklärung inklusive zerebrale Bildgebung, Duplexsonographie der extrakraniellen hirnzuführenden Gefäße sowie eine Echokardiographie. Ältere Studien zu Zeiten, in denen die Qualität der zerebralen Bildgebung und der Echokardiographie eingeschränkt war, überschätzen beispielsweise das Risiko für postischämische Anfälle nach Kardioembolien (Lesser et al. 1985; Mohr et al. 1978).

Die meisten Autoren machen keine präzisen Angaben zu der verwendeten Bildgebung, lediglich wird erwähnt, dass eine Computertomographie oder eine Kernspintomographie durchgeführt wurde, nicht jedoch zu welchem Zeitpunkt und in welchem verhältnismässigen Anteil. Der Befund der kranio-zerebralen Computertomographie kann in der Akutphase noch normal sein, kann jedoch auch im Verlauf, insbesondere bei mikroangiopathischen Ischämien, unpräzise Ergebnisse liefern. Die kranio-zerebrale Kernspintomographie ist der Computertomographie überlegen, insbesondere in der Akutphase, bei kleinen ischämischen Läsionen, subkortikalen Infarkten, kortikalen embolischen Ischämien sowie bei multiplen Ischämien. Bei Früh anfällen auf dem Boden einer zerebralen Durchblutungsstörung können die Kernspintomographie oder das Perfusions-CT in der Frühphase vor allem bei der Differenzierung von postiktalen Todd'schen Paresen helfen. In unserem Patientenkollektiv haben alle Patienten initial eine Computertomographie und 73% im Verlauf der nächsten Tage eine Kernspintomographie erhalten. Bei allen Patienten, die nicht kernspintomographisch verlaufskontrolliert wurden, wurde zumindest eine zweite Computertomographie zur Bestimmung der Infarktlokalisierung und –ausdehnung durchgeführt.

Einige Studien beziehen elektroenzephalographische Befunde mit in die Interpretation ein, wobei zur Diagnosestellung von epileptischen Anfällen eine Elektroenzephalographie vorwiegend zur Detektion eines non-convulsiven Status epilepticus notwendig ist. Es existieren einige wenige prospektive Arbeiten zur Untersuchung der Wertigkeit der Elektroenzephalographie zur Erfassung von Patienten mit akuter zerebraler Durchblutungsstörung, die aufgrund der EEG-Befunde ein erhöhtes Risiko für postischämische Anfälle haben können (Carrere et al. 2006). Eine kontinuierliche EEG-Ableitung auf der Stroke Unit, um Risikopatienten zeitig zu erkennen, ist jedoch im Alltag nicht praktikabel. Die Elektroenzephalographie ist in der Akutphase eines Schlaganfalls häufig abnorm. Die Veränderungen sind jedoch meist

unspezifisch mit fokaler Verlangsamung im Sinne eines Herdbefundes. Periodisch lateralisierte epileptiforme Entladungen (PLEDS), sharp waves und rhythmische langsame Wellen hingegen treten verhältnismässig selten auf (Carrere et al. 2006; De Reuck et al. 2006). De Reuck und Mitarbeiter haben 2006 Daten von 110 Patienten mit postischämischen Anfällen (12 Früh- und 98 Spätanfälle) nach einer Verlaufsbeobachtungszeit von 14 Monaten publiziert. Hier wurden EEG-Befunde der 110 Patienten mit EEG-Befunden von 275 Kontrollen, Patienten mit ischämischem Hirninfarkt ohne postischämische Anfälle, verglichen. Sie fanden signifikant häufiger Allgemeinveränderungen ($p < 0.001$) und signifikant häufiger ($p < 0.001$) frontal betonte rhythmischen Delta-Aktivität (FIRDA) bei Patienten mit Spätanfällen im Vergleich zu den Kontrollen ohne epileptische Anfälle nach zerebraler Ischämie. Bei den 12 Patienten mit Früh Anfällen waren insgesamt signifikant häufiger ($p < 0.005$) EEG-Veränderungen in Form von Allgemeinveränderungen, PLEDs und FIRDA zu finden (De Reuck et al. 2006).

In dieser Arbeit haben wir aufgrund unvollständiger Daten auf eine Auswertung der EEG-Befunde verzichtet, da lediglich bei 17.86% unserer Patienten eine Elektroenzephalographie durchgeführt wurde.

1.2 Studiendesign

Das Studiendesign bestimmt die Qualität einer klinischen Studie. Populationsbasierte, prospektive Studien mit in regelmäßigen Abständen vereinbarten klinischen Verlaufsvsiten sind gut designte Studien. Retrospektive Studien bringen einige Probleme mit sich. Aufgrund falscher oder fehlender Dokumentation könnten epileptische Anfälle nach einem Schlaganfall nicht erfasst werden. Ein weiteres Problem retrospektiver Studien ist es, dass Patienten aus der Verlaufsbeobachtung herausfallen, wenn sie aufgrund postischämischer Anfälle in einem anderen Krankenhaus behandelt werden. Ähnlich verhält es sich mit Patienten, die während der Verlaufsbeobachtungszeit den Wohnort wechseln oder versterben. Um diese Bias weitgehend zu umgehen, haben wir alle Patienten, die im Anschluss an die zerebrale Ischämie nicht in unserer Klinik behandelt wurden, telefonisch entweder persönlich, ihre Verwandten oder den Hausarzt kontaktiert, um mögliche postischämische epileptische Anfälle zu erfragen. Hierbei konnten zu allen Patienten telefonisch Informationen zum Verlauf erhoben werden. Insgesamt waren 66 Patienten innerhalb des

Verlaufsbeobachtungszeitraumes verstorben. Diese Daten sind deskriptiv auf Seite 26 und 27 dargestellt, aber nicht im Detail aufgeführt, da dies nicht Schwerpunkt der Studie war. Anzumerken ist, dass von den 57 verstorbenen Patienten, die keine postischämischen Anfälle erlitten, insgesamt 17 innerhalb des ersten Jahres, und davon 6 innerhalb von 2 Wochen, verstorben sind.

Aufgrund unvollständiger Daten, zum Beispiel lückenhafter Zusatzdiagnostik in der ätiologischen Abklärung von Ischämien, können falsche Diagnosen gestellt werden. Bei unserem Patientenkollektiv haben wir trotz des retrospektiven Studiendesigns vollständige Datensätze bezüglich der Abklärung der Infarktätiologie erheben können. Lediglich die Elektroenzephalographie wurde bei nur 17.8% der Patienten durchgeführt, sodass wir diese Daten aufgrund der Unvollständigkeit nicht mit in die Auswertung einbeziehen konnten.

Die Nachbeobachtungszeit beeinflusst ebenfalls die Studienergebnisse und macht den Vergleich, insbesondere der Inzidenz von Spätanfällen, schwierig. Im Vergleich mit anderen großen Studien war die Nachbeobachtungszeit in unserer Studie mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 49.5 Monaten länger, sodass auch Spätanfälle, die erst nach einem Jahr oder später nach erlittener zerebraler Ischämie aufgetreten sind, erfasst wurden. Die Follow-up-Periode der grossen prospektiven Studie von Bladin und Mitarbeitern betrug lediglich 9 Monate, sodass man davon ausgehen muss, dass die Inzidenz von Spätanfällen unterschätzt wurde (Bladin et al. 2000). Die Arbeitsgruppe um Lossius veröffentlichte Ergebnisse mit einer ebenfalls relativ kurzen Verlaufsbeobachtungszeit von einem Jahr (Lossius et al. 2002). Lediglich eine Studie von Kammergaard und Mitarbeitern mit einer Follow-up-Periode von 7 Jahren und eine Publikation von Naess und Mitarbeitern mit einer Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren haben vom Erfassungszeitraum her umfassende Patientendaten bezüglich des Auftretens von epileptischen Anfällen nach Schlaganfall veröffentlicht (Naess et al. 2004; Kammergaard et al. 2005).

1.3 Patientenkollektiv

Ein weiteres Problem in der Vergleichbarkeit vieler Studien stellt die Patientenauswahl dar. Studien, die postischämische Anfälle im jungen Erwachsenenalter untersuchen (Sidenvall et al. 1993; Lamy et al. 2003, Naess et al. 2004), sind nicht vergleichbar mit

anderen, die eine altersheterogene Patientenpopulation analysieren. Die Altersverteilung in unserem Patientenkollektiv war heterogen, mit Einschluss sowohl junger als auch älterer Schlaganfallpatienten. Es existieren nur wenige Studien, die populationsbasierte Daten publiziert haben (Giroud et al. 1994; So et al. 1996; Burn et al. 1997; Labovitz et al. 2001; Szaflarski et al. 2008). Schlecht vergleichbar sind Studienergebnisse von Patienten mit postischämischen Anfällen, wenn der Schweregrad der neurologischen Defizite unterschiedlich ist. Einige Studien haben vorwiegend stark betroffene Patienten eingeschlossen, mit entsprechend höherer Inzidenz epileptischer Anfälle nach dem Schlaganfall. Andere Studien schließen auch Patienten mit transitorisch ischämischen Attacken (TIA) ein, die wiederum seltener postischämische epileptische Anfälle zur Folge haben. Auch in unserem Patientenkollektiv wurden Patienten mit einer TIA eingeschlossen, da in einer Studie von Daffertshofer und Mitarbeitern gezeigt werden konnte, dass die Prognose und das Schlaganfallrezidivrisiko unabhängig von der Symptombdauer sind, besonders, wenn bei einer TIA in der zerebralen Bildgebung bereits Ischämiezonen demarkiert sind (Daffertshofer et al. 2004). Wir fanden in 12.9% (4/31) postischämische Anfälle nach einer TIA. Auch wenn das Risiko für postischämische Anfälle nach einer TIA statistisch signifikant niedriger ist, kann es nach einem passageren, neurologischen Defizit zu epileptischen Anfällen kommen, insbesondere wenn postischämisch strukturelle Läsionen zurückbleiben. Die im Vergleich zur Literatur relativ niedrige Inzidenz postischämischer Anfälle in unserem Patientenkollektiv ist möglicherweise auch auf die Tatsache zurückzuführen, dass in unsere Studie Patienten mit einer transitorisch ischämischen Attacke eingeschlossen wurden.

Eine Stärke unserer Studie sehen wir in den strengen Ausschlusskriterien. In zahlreichen, meist retrospektiven Studien wird in den Ausschlusskriterien nicht auf mögliche epileptische Anfälle in der Vorgeschichte eingegangen. Auch werden in anderen Studien andere mögliche epileptogene Ursachen wie metabolische Störungen oder ein chronischer Alkoholabusus, welcher häufig mit provozierten epileptischen Anfällen einhergeht, nicht berücksichtigt.

Ebenfalls müssen Ergebnisse von Studien, die hämorrhagische und ischämische Infarkte einschließen (Kilpatrick et al. 1996; Burn et al. 1997; Bladin et al 2000; Labovitz et al. 2001), mit Vorsicht interpretiert werden. Nicht alle Studien machen eine

Subgruppenanalyse und präsentieren die Resultate separat für Hirnblutungen, nach denen bekanntlich das Epilepsie-Risiko höher ist als nach ischämischen Infarkten.

2 Diskussion der Ergebnisse

2.1 Epidemiologie und Inzidenz

Der Schlaganfall ist bei Patienten, die älter als 60 Jahre sind, in ca. 30% der Fälle ursächlich für Entwicklung einer Altersepilepsie (Krämer et al. 1999). In einer epidemiologischen Studie von Forsgren und Mitarbeitern waren nicht provozierte epileptische Anfälle bei älteren Patienten (>60 Jahre) sogar in 45% auf einen Schlaganfall zurückzuführen (Forsgren et al. 1996).

Die Inzidenz vaskulär bedingter epileptischer Anfälle, Epilepsien, mit zwei oder mehreren epileptischen Anfällen, Früh- und Spätanfällen variiert in der Literatur stark. Die Inzidenz singulärer, postischämischer Anfälle divergiert zwischen 4,4% bis 42,8% (Aring et al. 1935; Richardson et al. 1954; Holmes et al. 1980; Gupta et al. 1988; Shinton et al. 1988; Kilpatrick et al. 1990; Kotila et al. 1992; Lancman et al. 1993; Bladin et al. 2000; De Reuck et al. 2005). Je nach Autor findet man bezüglich der Inzidenz von symptomatischen Epilepsien auf dem Boden einer zerebralen Durchblutungsstörung ebenfalls stark abweichende Angaben zwischen 2,7% bis 17 %. (Louis et al. 1967; Olsen et al. 1987; Gupta et al. 1988; Asconape et al. 1991; Kotila et al. 1992; Lancman et al. 1993; Bladin et al. 2000; De Reuck et al. 2005). Analog zu posttraumatischen epileptischen Anfällen werden Früh- und Spätanfälle unterschieden, wobei im Vergleich zu posttraumatischen Anfällen die zeitliche Grenze nicht definiert ist. Je nach Autor werden Anfälle, die innerhalb der ersten 24 Stunden (Burn et al. 1997), bis zu 48 Stunden (Arboix et al. 2003), bis zu einer Woche (So et al. 1996; Labovitz et al. 2001; Arboix et al. 2003; Lamy et al. 2003; Ferro et al. 2004; Feleppa et al. 2006) oder bis zu zwei Wochen (Gupta et al. 1988; Kilpatrick et al. 1990; Berges et al. 2000; Bladin et al. 2000) nach dem Schlaganfall auftreten, als Frühfälle bezeichnet. Konsens besteht bei den Spätanfällen. Alle epileptischen Anfälle, die zwei Wochen nach dem Schlaganfall auftreten, werden als Spätanfälle bezeichnet. Die Inzidenz von Frühfällen variiert in der Literatur ebenfalls stark zwischen 2% und 33 %. (Gupta et al. 1988; Kilpatrick et al. 1990; Arboix et al. 1997; Burn et al. 1997; Reith et

D Diskussion

al. 1997; Bladin et al. 2000). Noch breiter ist die Spanne der Inzidenz von Spätanfällen, welche je nach Autor zwischen 3% und 67 % angegeben wird. (Gupta et al. 1988; Kilpatrick et al. 1990; So et al. 1996; Arboix et al. 1997; Bladin et al. 2000; Labovitz et al. 2001; Lamy et al. 2003). Unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen werden für die Entstehung von Früh- und Spätanfällen diskutiert, wobei bisher keine eindeutige pathophysiologische Grundlage besteht, die Trennung bei 7 oder 14 Tagen zu ziehen.

In unserer Studie liegt die Inzidenz einmaliger epileptischer Anfälle mit 2,18% im Vergleich zur Literatur eher im unteren Bereich. Dies ist am ehesten auf die strengen Ein- und Ausschlusskriterien zurückzuführen. Wir haben alle Patienten, die eine Blutung, eine hämorrhagische Transformation der Ischämie oder andere mögliche Ursachen für epileptische Anfälle hatten, ausgeschlossen, um tatsächlich nur das Risiko für epileptische Anfälle nach rein ischämischen Hirninfarkten zu ermitteln. In zahlreichen Studien wurde auf eine Differenzierung ischämischer und hämorrhagischer Infarkte verzichtet, wodurch die Inzidenz epileptischer Ereignisse deutlich höher war (Arboix et al. 1997; Burn et al. 1997; Berges et al. 2000; Bladin et al. 2000; De Reuck et al. 2005).

Folgende Tabelle fasst die Ergebnisse bezüglich Inzidenz postischämischer epileptischer Anfälle einiger Studien zusammen und vergleicht die Ergebnisse bezüglich der Inzidenz einmaliger Anfälle, rezidivierender Anfälle, Früh- und Spätanfälle mit unseren Daten.

Autor	Design	alle postischäm. Anfälle	Frühanfall	Spätanfall	einmaliger Anfall	rezidivierende Anfälle
Arboix et al. 2003	P, i	x	<1wk; 2.4% (14/550)	x	x	x
Bladin et al. 2000	P, i+h	8.6% (140/1632)	<2wk; 4.8% (78/1632)	>2wk; 3.8% (62/1632)	x	2% (34/1632)
Burn et al. 1997	P, i+h	4.95% (27/545)	<24h; 2% (10/545)	>24h; 3% (17/545)	3.12% (17/545)	3% (18/545)
Labovitz et al. 2001	P, i+h	x	<1wk; 3.1% (22/704)	x	x	x
Kilpatrick et al. 1990	P, i+h	x	<2wk; 6.5% (24/370)	x	x	x
So et al. 1996	R, i	11.21% (60/535)	<1wk; 6% (33/535)	>1wk; 5% (27/436)	7.85% (42/535)	4% (18/436)
Eigene Daten	SP, i	5.18% (31/599)	<1wk; 1.3% (8/599)	>1wk; 3.8% (23/599)	2.18% (13/599)	3% (18/599)

Legende: P = prospektiv
 R = retrospektiv
 SP= semiprospektiv
 i = ischämische Hirninfarkte
 h = hämorrhagische Infarkte
 x = keine Daten

Tabelle 11: Tabellarische Zusammenfassung der Literatur bezüglich Inzidenz postischämischer Anfälle

3 Risikofaktoren für postischämische, epileptische Anfälle

3.1 Früh- versus Spätanfall

Die Mechanismen der Epileptogenese nach einer ischämischen Schädigung des Gehirnparenchyms sind bis heute noch nicht eindeutig geklärt (Kelly et al. 2002). Für die Unterscheidung zwischen Früh- und Spätanfällen scheint die pathophysiologische Grundlage jedoch nicht zu vernachlässigen zu sein.

Es existieren wenige in vivo und in vitro Tiermodelle, welche die pathophysiologischen Mechanismen infolge von experimentell durch Ligatur der Arteria cerebri media, Photothrombose oder Enothelin-1-induzierte Gefäßspasmen verursachte zerebrale Ischämien in Ratten untersuchen (Biernaskie et al. 2001; Kelly K. M. 2001; Kharlamov et al. 2003; Leppik et al. 2006).

Die pathophysiologischen Unterschiede bei Früh- und Spätanfällen sind nicht vollständig bekannt, es wird jedoch vermutet, dass bei Frühanfällen zytotoxisch-metabolische Mechanismen eine Rolle spielen. Beispielsweise haben De Lorenzo und Mitarbeiter in einem in vitro Modell gezeigt, dass Glutamat-induzierter Zelluntergang zu einer Erhöhung des intrazellulären Kalzium-Spiegels führt, wodurch epileptische Anfälle ausgelöst werden können (De Lorenzo et al. 2004). Die meisten Frühanfälle treten innerhalb der ersten 24-48 Stunden nach zerebraler Durchblutungsstörung auf. In der Copenhagen Stroke Study (Reith et al. 1997) ereigneten sich 66% der Frühanfälle innerhalb der ersten 24 Stunden. Vergleichbar mit einer australischen Studie von Kilpatrick und Mitarbeitern (Kilpatrick et al. 1990), wo 98% der Frühanfälle innerhalb der ersten 48 Stunden auftraten, wurden bei 100% unserer Patienten Frühanfälle ebenfalls innerhalb der ersten 2 Tage beobachtet.

Im zeitlichen Abstand von maximal zwei Wochen oder mehr nach einer zerebralen Durchblutungsstörung kommt es nach Parenchymuntergang zur Bildung der sogenannten Glianarbe, von der fokale eingeleitete Anfälle ausgehen können. Die Glianarbe scheint anhaltende Veränderungen im neuronalen Netzwerk mit erhöhter zerebraler Erregbarkeit darzustellen. Dementsprechend müsste eine bleibende Läsion ein höheres Risiko für Epilepsien nach Spätanfällen im Gegensatz zu Frühanfällen darstellen. Die meisten Spätanfälle treten laut Bladin und Mitarbeitern zwischen 6 und 12 Monaten nach erlittenem Schlaganfall auf (Bladin et al. 2000). In der Rochester Studie (So et al. 1996) war das Risiko für postischämische Anfälle bis zu 3 Jahren nach

erlittenem Schlaganfall erhöht. Lossius und Mitarbeiter beobachteten, dass die meisten Spätanfälle in den ersten 2 bis 3 Jahren nach Schlaganfall auftraten (Lossius et al. 2005). In unserem Patientenkollektiv traten die Spätanfälle zwischen 1 und 33 Monaten nach der Ischämie auf. Auch wenn aus der Vorgeschichte eines Patienten ein Zustand nach zerebraler Ischämie besteht, sollte bei epileptischen Anfällen, die mehr als 3 Jahre nach Schlaganfall auftreten, nach anderen möglichen Ursachen für epileptische Anfälle gesucht werden.

Es existieren kaum Studien, welche spezifische Risikofaktoren für die Entstehung von Früh- im Vergleich zu Spätanfällen untersuchen. Das Augenmerk wurde eher auf das Risiko hinsichtlich der Entwicklung einer Epilepsie in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der ersten Anfallsmanifestation nach einem Schlaganfall untersucht, wobei die Datenlage diesbezüglich divergent ist. Zahlreiche Studien beschreiben ein niedriges Risiko für die Entwicklung einer Epilepsie nach Frühanfällen (Bladin et al. 2000; Berges et al. 2000), wobei diese gute Prognose in anderen Studien nicht bestätigt werden konnte (Kilpatrick et al. 1992; Burn et al. 1997; Ferro et al. 2004; Kammersgaard et al. 2005). In der Arbeit von Kilpatrick und Kollegen hatten 32% der Patienten mit einem Frühanfall nach einer zerebralen Ischämie Rezidivanfälle, während nur 10% der Patienten ohne Frühanfall nach zerebraler Ischämie eine Epilepsie entwickelten (Kilpatrick et al. 1992). Im Jahre 2000 wurden Daten von Berges und Mitarbeitern publiziert, wo ein Spätanfall mit einem signifikant erhöhten Risiko für das Auftreten weiterer Anfälle und somit Entwicklung einer Epilepsie beschrieben wurde (Berges et al. 2000). Auch in der grossen prospektiven Studie von Bladin und Mitarbeitern (Bladin et al. 2000) war der Spätanfall (zwei oder mehr Wochen nach Schlaganfall) ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Epilepsie, wobei hier ischämische und hämorrhagische Infarkte zusammengefasst waren. Bezüglich der zeitlichen Anfallsmanifestation konnten wir zwischen Früh- und Spätanfällen keinen signifikanten Unterschied für das Risiko, eine Epilepsie zu entwickeln, finden, wobei die Fallzahlen in den Untergruppen zu klein waren. De Reuck und Mitarbeiter analysierten Daten von Patienten mit Territorialinfarkten, wobei 106 Patienten einen einmaligen epileptischen Anfall und 89 Patienten rezidivierende Anfälle nach der Ischämie erlitten. Sie fanden, dass der Zeitpunkt des ersten epileptischen Anfalls nach zerebraler Ischämie eine entscheidende Rolle für die Entwicklung einer Epilepsie spielt. Patienten mit einem Frühanfall entwickelten signifikant seltener eine Epilepsie, trat der erste epileptische Anfall jedoch

als Spätanfall auf, so war das Risiko für weitere Anfälle signifikant erhöht. Als Konsequenz dieser Ergebnisse empfehlen die Autoren, Spätanfälle bereits nach dem ersten epileptischen Anfall, Frühanfälle jedoch nicht sofort antikonvulsiv zu behandeln (De Reuck et al. 2008).

3.2 Prognose

Die prognostische Bedeutung von Früh- und Spätanfällen hinsichtlich des klinischen Outcome nach einer zerebralen Ischämie, insbesondere auch bezüglich der neurologischen Behinderung wird kontrovers diskutiert. In zwei prospektiven Studien waren Frühanfälle nicht mit einer erhöhten Mortalitätsrate (Reith et al. 1997) oder einer Verschlechterung der neurologischen Defizite assoziiert (Kilpatrick et al. 1990). Hingegen fanden Arboix und Mitarbeiter, dass Patienten mit einem Frühanfall nach ischämischen Hirninfarkt oder transitorisch ischämischen Attacken signifikant häufiger (37,9%) während der Hospitalisation verstorben sind als Patienten ohne Frühanfall (14,4%) (Arboix et al. 1997). In unserem Patientenkollektiv mit 8 Frühanfällen von allen 31 Patienten mit postischämischen epileptischen Anfällen, verstarb während der Hospitalisation ein Patient, und zwar an den Folgen eines malignen Mediainfarkts. In der Verlaufsbeobachtungsperiode bis 2007 sind insgesamt 66 Patienten, unabhängig von der Entwicklung postischämischer Anfälle verstorben, wobei wir keinen Schwerpunkt auf den klinischen Verlauf und die Mortalität nach epileptischen Anfällen gelegt haben und diese Daten nicht in die Auswertung einbezogen haben. Der Vollständigkeit halber sollen hier die Daten aus der Literatur zu diesem Thema jedoch kurz zusammengefasst werden. Bogousslavsky und Mitarbeiter beobachteten eine Verschlechterung des neurologischen Defizits infolge von epileptischen Anfällen (Bogousslavsky et al. 1992). In der Copenhagen Stroke Study (Reith et al. 1997) hatten Patienten mit postischämischen Anfällen schwerere neurologische Defizite (Scandinavian Stroke Scale, 21 versus 37). Unter Berücksichtigung des Schweregrades der Ischämie, hatten Patienten mit Frühanfall gleiches relatives Mortalitätsrisiko, hingegen hatten die überlebenden Patienten mit Frühanfall im Verlauf ein besseres neurologisches Outcome. Diese überraschenden Ergebnisse wurden damit erklärt, dass die Patienten mit Frühanfällen eine grössere Penumbra hatten. Eine grosse Penumbra geht einerseits mit einer möglichen guten Erholung, andererseits mit erhöhtem Risiko für epileptische Anfälle einher, da metabolische Veränderungen in der Penumbra als

proepileptogen gelten. Gegensätzliche Ergebnisse lieferte eine spanische Studie (Arboix et al. 1996), in der gezeigt wurde, dass ein Frühanfall ein unabhängiger prognostischer Faktor für Mortalität in der Frühphase darstellt, wobei in dieser Studie der initiale Schweregrad der Ischämie nicht berücksichtigt wurde.

3.3 Alter

In den meisten Publikationen finden sich bezüglich Alter und Entwicklung postischämischer Anfälle keine signifikanten Unterschiede (So et al. 1996; Lossius et al. 2002). Unsere Daten zeigen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter und Anfallsrisiko. Das Alter scheint keinen unabhängigen Risikofaktor für epileptische Anfälle nach zerebraler Durchblutungsstörung darzustellen. Nur wenige Studien haben eine positive Korrelation zwischen jüngerem Alter und dem Anfallsrisiko nach Schlaganfällen beschrieben. Kammergaard und Mitarbeiter fanden ein signifikant erhöhtes Risiko für postischämische Epilepsie bei jüngeren Patienten ($p < 0.001$); 38 Patienten mit postischämischer Epilepsie hatten ein Durchschnittsalter von 65.6 Jahren, im Vergleich zu 1159 Patienten ohne postischämische Epilepsie mit einem Durchschnittsalter von 74.6 Jahren (Kammergaard et al. 2005).

3.4 Geschlecht

Es konnten in einigen Publikationen signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede in der Inzidenz epileptischer Anfälle nach Schlaganfall gefunden werden, wobei das Risiko beim männlichen Geschlecht erhöht war (Dodge et al. 1954; Olsen et al. 1987; Giroud M, 1994). Hingegen war in den meisten Studien, wie auch bei unserem Patientenkollektiv, kein geschlechtsspezifischer Unterschied hinsichtlich Risiko für postischämische Anfälle zu finden (Bladin et al. 2000; Kammergaard et al. 2005; Lossius et al. 2005). Zu erwähnen ist, dass in unserem Kontrollkollektiv von 568 Patienten ohne postischämische Anfälle mit 60.21% mehr Männer im Vergleich zu 39.79% Frauen vertreten waren. Die geschlechtsspezifische Verteilung in den Untergruppen „alle Patienten mit postischämischen Anfällen“, „einmalige Anfälle“, „rezidivierende Anfälle“, „Frühanfälle“ und „Spätanfälle“ war statistisch nicht signifikant. Aufgrund der kleinen Fallzahlen in den Subgruppen und der in der neueren Literatur

fehlenden Hinweise für geschlechtsspezifische Unterschiede, haben wir nicht alle Parameter geschlechtsbezogen untersucht.

3.5 Infarktätiologie

Verbesserte diagnostische Verfahren machen die präzise Aufteilung der heterogenen Gruppe der Schlaganfälle hinsichtlich der Infarktätiologie möglich. Die ätiologische Einteilung erscheint sinnvoll, da verschiedene Subtypen von Schlaganfällen mit einem unterschiedlichen Risiko für postischämische Anfälle vergesellschaftet sind. Resultate einiger klinischer und autoptischer Studien haben postuliert, dass postischämische Anfälle vor allem nach kardioembolischen Infarkten auftreten (Richardson et al. 1954; De Carolis P et al. 1984; So et al. 1996; Szaflarski et al. 2008). Die grösste prospektive Studie, Seizures After Stroke Study (SASS) (Bladin et al. 2000), konnte weder ein erhöhtes Risiko für einmalige epileptische Anfälle ($p=0.99$), noch für rezidivierende Anfälle ($p=0.33$) infolge kardioembolischer Infarkte bestätigen. Auch in dem Lausanne Stroke Registry hatte keiner der 137 Patienten mit kardioembolischem Infarkt postischämische epileptische Anfälle entwickelt (Bogousslavsky et al. 1988). In der National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Data Bank konnte ebenfalls keine Assoziation zwischen kardioembolischen Infarkten und epileptischen Anfällen gefunden werden (Kittner et al. 1990). In unserer Untersuchung war das Risiko nach kardioembolischen Infarkten epileptische Anfälle zu entwickeln, ebenfalls nicht signifikant erhöht. Es sind lediglich kortikal lokalisierte Infarkte häufiger mit postischämischen Anfällen assoziiert und bekannterweise führen Kardioembolien und arterio-arteriell embolische Infarkte wiederum häufig zu kortikaler Infarktlokalisierung. In unserem Patientenkollektiv hatten in der Gruppe von Patienten mit postischämischen Anfällen 25.81% makroangiopathische und 25.81% kardioembolische Infarkte. Im Vergleich zu Patienten ohne postischämische Anfälle war kein signifikanter Unterschied bezüglich der Infarktätiologie zu finden. Lediglich die mikroangiopathischen Infarkte, die vorwiegend subkortikal lokalisiert sind, führten erwartungsgemäss signifikant seltener zu epileptischen Anfällen ($p\text{-value} = 0.002$).

3.6 Infarktsubtyp

In unserer Studie fanden wir eine Tendenz, dass Patienten mit einem „major stroke“ häufiger postischämische epileptische Anfälle entwickelten. Hingegen hatten Patienten mit einer transitorisch ischämischen Attacke ein signifikant erniedrigtes Risiko für einen epileptischen Anfall ($p=0.006$). Diese Resultate sind vergleichbar mit den Studienergebnissen von Kilpatrick und Mitarbeitern aus dem Jahre 1992. Dass der Schweregrad der neurologischen Ausfälle nach zerebraler Durchblutungsstörung mit erhöhtem Risiko korreliert, konnte in zahlreichen Publikationen bestätigt werden. Lossius und Mitarbeiter verwendeten den Scandinavian Stroke Scale (SSS) zur Darstellung des klinischen Schweregrades der Ischämie und fanden in der multivariaten Analyse bei einem SSS <30 Punkten (Maximale Punktzahl 58, je niedriger, desto schwerer die klinische Beeinträchtigung) ein signifikant erhöhtes Risiko ($p=0.004$) für die Entwicklung postischämischer Anfälle (odds ratio 4.9) (Lossius et al. 2005). Ebenfalls war in zwei prospektiven Studien der klinische Schweregrad der Ischämie ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung postischämischer epileptischer Anfälle (Reith et al. 1997; Bladin et al. 2000; Lamy et al. 2003).

Bezüglich einmaligem epileptischen Anfall versus rezidivierender postischämischer Anfälle fanden wir im Hinblick auf Infarktsubtyp, unterteilt in Schweregrad der klinischen Beeinträchtigung in minor- und major stroke, keine signifikanten Unterschiede, lediglich Tendenzen, welche auf die kleinen Fallzahlen zurückzuführen sind. Das Risiko, nach einem minor stroke einen einmaligen epileptischen Anfall zu erleiden, war 3,3-mal höher, als das Risiko rezidivierende Anfälle zu entwickeln. Hingegen war das Risiko nach einem major stroke für rezidivierende epileptische Anfälle 6-mal höher als das Risiko, einen einmaligen epileptischen Anfall zu erleiden.

3.7 Infarktlokalisierung und Infarktgrösse

In den meisten Studien waren epileptische Anfälle auf kortikal lokalisierte Infarkte zurückzuführen (Olsen et al. 1987; Berger et al. 1988; Lancman et al. 1993; Lo et al. 1994; So et al. 1996; Arboix et al. 1997; Burn et al. 1997; Bladin et al. 2000; Lamy et al. 2003). In unserem Patientenkollektiv hatten Patienten, mit gemischt kortiko-subkortikalen Infarkten, entsprechend grossen Ischämien mit kortikaler Beteiligung, signifikant häufiger postischämische Anfälle ($p<0.001$), im Vergleich zu Patienten mit rein subkortikalen Ischämien, die signifikant seltener ($p<0.001$) epileptische Anfälle

erlitten. In der Studie von Kilpatrick et al. (1990) traten postischämische Anfälle nur bei Patienten mit kortikalen Infarkten auf. Die spanische Studie von Arboix und Mitarbeitern (Arboix et al. 1997) zeigte in einer multivariaten Analyse, in der der Schweregrad des Schlaganfalls nicht in die Analyse einbezogen wurde, dass das Risiko für epileptische Anfälle nach kortikaler Ischämie sechsfach erhöht war. In einer anderen Studie von Berges (Berges et al. 2000) hatten 87% der Patienten mit postischämischen Anfällen eine kortikale Beteiligung. Die SASS-Studie von Bladin (Bladin et al. 2000) konnte in der multivariaten Analyse ebenfalls die kortikale Infarktlokalisierung als Prädiktor für postischämische Anfälle bestätigen (Hazard Ratio 2.1). Hingegen war in der Copenhagen Stroke Study (Kammersgaard et al. 2005) die kortikale Lokalisation nur in der univariaten Analyse ein Risikofaktor für epileptische Anfälle, in der multivariaten Analyse war der klinische Schweregrad der Ischämie der einzig relevante Risikofaktor. Man muss jedoch bedenken, dass kortikal lokalisierte Ischämien oft mit klinisch schwereren neurologischen Ausfällen einhergehen als subkortikal lokalisierte Ischämien, wobei auch mikroangiopathische, subkortikale Infarkte, falls sie an strategisch ungünstiger Position, z.B. im Hirnstamm oder der Capsula interna auftreten, schwere neurologische Defizite verursachen können. Durch Analyse kernspintomographischer Daten konnte jedoch nachgewiesen werden, dass auch nach subkortikalen Ischämien die Entwicklung einer Epilepsie möglich ist (Loiseau et al. 1990; Krämer et al. 1999; Bentes et al. 2001). Die portugiesische Arbeitsgruppe von Bentes fand nach subkortikaler Ischämie in einer retrospektiven Arbeit bei 3.5% epileptische Anfälle (Bentes et al. 2001). Auch Bladin und Mitarbeiter fanden bei 8 von 307 Patienten (2.6%) epileptische Anfälle nach lakunären Ischämien (Bladin et al. 2000). In einer anderen Studie (Daniele et al. 1996) waren kortikale und subkortikale Läsionen sogar mit einem annähernd gleich hohen Risiko für die Entwicklung einer Epilepsie vergesellschaftet. De Reuck und Mitarbeiter verglichen das Risiko für postischämische epileptische Anfälle nach lakunären Ischämien und fanden keine Evidenz, dass epileptische Anfälle direkt durch Lakunen hervorgerufen werden. Sie vermuten vielmehr einen multifaktoriellen, globalen Prozess, welcher zu Epilepsien und kognitiver Beeinträchtigung führt (De Reuck et al. 2007). Analog hierzu fanden wir, dass lakunäre Infarkte tendentiell seltener zu postischämischen Anfällen führen, hingegen sind nicht lakunäre Ischämien mit einem signifikant erhöhtem Risiko für Anfälle vergesellschaftet ($p=0.002$).

3.8 Gefäßterritorien

Vor allem Ischämien im vorderen Stromgebiet scheinen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von postischämischen zerebralen Anfällen vergesellschaftet zu sein (Bertol et al. 1999; De Reuck et al. 2005, Benbir et al. 2006). Bei Beteiligung des Gyrus temporalis medialis und superior (Heuts-van Reaak et al. 1996) sowie bei okzipitaler Lokalisation der Ischämien (Bladin et al. 2000) wurde ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Spätanfällen nach Infarkten beschrieben. Hingegen waren okzipital lokalisierte Ischämien in einer Studie von Arboix und Mitarbeitern mit dem erhöhten Risiko für Frühfälle assoziiert (Arboix et al. 2003). De Reuck und Mitarbeiter untersuchten das Risiko für epileptische Anfälle nach zerebraler Ischämie in Abhängigkeit von den Gefäßterritorien und fanden, dass Spätanfälle signifikant häufiger bei temporo-parietalen Ischämien, hingegen Frühfälle häufiger bei temporo-okzipital lokalisierten Infarkten auftraten (De Reuck et al. 2008).

In unserer Studie zeigten Ischämien im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media eine Tendenz, postischämische Anfälle zu entwickeln. 77.42% der Patienten (24/31) mit postischämischen Anfällen hatten eine Ischämie im Medialstromgebiet, im Gegensatz zu 52.11% der Patienten ohne epileptische Anfälle (296/568). Bezüglich einmaligem epileptischen Anfall respektive rezidivierender Anfälle und Früh- versus Spätanfall konnte in unserem Patientenkollektiv kein signifikanter Unterschied im Bezug auf Gefäßterritorien gefunden werden, wobei die Fallzahlen in den einzelnen Untergruppen zu klein waren. Lediglich zeigte sich eine Tendenz, dass bei Patienten (19/23) mit Spätanfällen in 82.61% Ischämien im Versorgungsgebiet der A. cerebri media gefunden wurden, hingegen nur bei 62.5% der Patienten mit Frühfällen (5/8), wobei die Ergebnisse statistisch nicht signifikant waren. Dass Patienten mit Ischämien in mehreren Stromgebieten signifikant seltener ($p=0.002$) epileptische Anfälle erlitten, ist darauf zurückzuführen, dass es sich bei diesen Ischämien um multitope, subkortikale lakunäre Infarkte handelte, welche wiederum seltener zu epileptischen Anfällen führen.

3.9 Zerebrovaskuläre Risikofaktoren

Die meisten Studien, die die zerebrovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie und Nikotinabusus als möglichen Risikofaktor für postischämische epileptische Anfälle untersuchten, fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne epileptischen Anfällen nach

erlittener zerebraler Durchblutungsstörung (Arboix et al. 1997; Bladin et al. 2000; De Reuck et al. 2005; Kammersgaard et al. 2005; Lossius et al. 2005). Lediglich wurde in einer Studie von Devuyst und Mitarbeitern aus Lausanne überraschenderweise gefunden, dass bei 43 von 3628 Patienten mit einem Frühanfall statistisch signifikant niedrigere Cholesterinwerte vorlagen als bei Patienten ohne postischämische Anfälle (Devuyst et al. 2003). Die Autoren postulieren aufgrund dieser Ergebnisse einen protektiven Effekt höherer Cholesterinlevel für epileptische Anfälle, wobei diese Ergebnisse wahrscheinlich eher als statistische Zufallsbefunde zu interpretieren sind. In unserem Patientenkollektiv hatten Patienten ohne zerebrovaskuläre Risikofaktoren signifikant weniger postischämische epileptische Anfälle ($p=0.01$). Bei Mehrfachnennungen war lediglich die Hypercholesterinämie signifikant häufiger bei Patienten mit postischämischen Anfällen vorhanden ($p=0.016$). 23 der 31 Patienten (74.19%) mit epileptischen Anfällen litten an einer Hypercholesterinämie im Vergleich zu 293 der 568 Patienten (51.58%) ohne epileptische Anfälle nach Schlaganfall. In einer Studie von Lossius und Mitarbeitern zeigte sich ein Trend, dass jüngere Patienten im Alter von 15-44 Jahren mit einem Diabetes mellitus häufiger epileptische Anfälle erlitten (Lossius et al. 2002). Auch eine experimentelle Arbeit von Uchino und Mitarbeitern zeigte, dass bei Tieren, die vor der zerebralen Durchblutungsstörung eine Hyperglykämie hatten, der ischämische Zellschaden grösser war und häufiger postischämische epileptische Anfälle 18-24 Stunden nach zerebraler Ischämie auftraten, als bei Tieren mit Normoglykämie, sodass die Hyperglykämie eine Rolle im epileptogenen Prozess bei akuter zerebraler Ischämie zu spielen scheint (Uchino et al. 1996).

3.10 Systemische Thrombolyse

Das zerebrale Reperfusionssyndrom ist in der Literatur im Zusammenhang mit der Carotis-Thrombendarterektomie und Carotis-Stenteinlage ausführlich beschrieben. Daten zur Reperfusion nach systemischer Thrombolyse hingegen sind rar. Es existieren ein paar Einzelfallberichte zu diesem Thema, aber keine größeren Studien (Rodan et al. 2006; Hafeez et al. 2007). Man kann das Reperfusionssyndrom in zwei Kategorien mit Hyperperfusion und Normoperfusion einteilen. Nach Carotis-Thrombendarterektomie kommt es zu einer zerebralen Hyperperfusion, welche sich mit Kopfschmerzen, Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke und epileptischen Anfällen manifestieren kann.

Die Normoperfusion bei Thrombolyse mit Rekanalisation des zuvor verschlossenen Gefäßes ist hingegen nicht so oft beschrieben. Hafeez und Mitarbeiter vermuten Analogien zu Reperfusionarrhythmien nach Thrombolyse beim Myokardinfarkt. Es scheinen multiple Faktoren eine Rolle zu spielen, welche während der Reperfusion zu biochemischen und elektrophysiologischen Aberrationen der Neurone und dadurch zu epileptischen Anfällen führen können. Hierzu zählen die Hypothese der Bildung von freien Radikalen, sowie die Hypothese des erhöhten Kalzium-Spiegels in den Mitochondrien, wobei die Mechanismen bis heute nicht eindeutig geklärt sind (Francis et al. 1997; Kuroda et al. 1997; Toyoda et al. 1997). Um die Bedeutung der reperfusionsinduzierten epileptischen Anfälle besser zu verstehen, braucht es prospektive experimentelle und klinische Studien.

In unserem Patientenkollektiv beobachteten wir, dass der Anteil von postischämischen epileptischen Anfällen bei Patienten, die eine systemische Lysetherapie erhielten, tendenziell höher, jedoch statistisch nicht signifikant erhöht war. Bei 4 von 31 Patienten (12,90%) mit systemischer Lysetherapie kam es zu epileptischen Anfällen, im Vergleich zu 30 von 568 Patienten (5,28%), die nach Lysetherapie keine epileptischen Anfälle entwickelten. Aufgrund der kleinen Fallzahlen muss die Interpretation dieser Ergebnisse offen bleiben. Bezugnehmend auf die oben beschriebene Reperfusionshypothese würde man bei Patienten nach Thrombolyse eher Frühfälle erwarten. Bei unseren 4 Patienten mit postischämischen epileptischen Anfällen nach systemischer Thrombolyse kam es in 3 Fällen zu Spätanfällen, sodass die molekularbiologischen epileptogenen Mechanismen hier keine Rolle zu spielen scheinen. Vielmehr scheint der klinische Schweregrad in diesen Fällen ausschlaggebend zu sein, da alle drei Patienten einen major stroke mit kortikaler Beteiligung hatten.

3.11 Klinische Anfallsmanifestation

In den meisten Studien wird nicht explizit auf die Anfallsmanifestation eingegangen. Es wird weder eine Korrelation zwischen Anfallsformen und zeitlichem Auftreten vollzogen, noch die Risikoeinschätzung für weitere epileptische Anfälle in Abhängigkeit vom Anfallstyp gemacht. Lediglich in einigen Arbeiten wurde beschrieben, dass am häufigsten primär einfach fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung bei nahezu der Hälfte der Patienten beobachtet wurden. Komplex-fokale Anfälle traten am ehesten bei Erstmanifestation als Spätanfall auf (Sung et al. 1990; Pohlmann-Eden et al. 1996). Bei

18% der Patienten mit einem ischämischen Hirninfarkt kommt es sowohl in der Früh- als auch in der Spätphase zu einem Status epilepticus, wobei sowohl einfach fokalmotorische, non-convulsive, als auch sekundär generalisierte Status auftreten können. (Krämer et al. 1999; Pohlmann-Eden et al. 1996). Eine türkische Arbeitsgruppe hat Patienten untersucht, die in Folge eines convulsiven und non-convulsiven Status epilepticus hospitalisiert waren und konnte ätiologisch für den Status epilepticus in 24,8% einen akuten, ischämischen Hirninfarkt identifizieren, wobei in der Frühphase der nonconvulsive Status signifikant häufiger auftrat. Möglicherweise wird die Inzidenz eines non-convulsiven Status in der Akutphase aufgrund fehlender EEG-Ableitungen unterschätzt (Afsar et al. 2003).

Bei unseren Patienten fanden wir initial in 25,8% der Fälle (8/31) einen einfach fokalen Anfall, in 12,9% einen komplex fokalen Anfall (4/31), in 9,68% einen fokalen Status epilepticus (3/31) und in den meisten Fällen, bei 16 von 31 Patienten (51,61%) einen fokal eingeleiteten, sekundär generalisierten Anfall. Aufgrund der kleinen Fallzahlen konnten bezüglich Anfallsmanifestation und Risiko für rezidivierende epileptische Anfälle keine statistisch signifikanten Ergebnisse gefunden werden.

4 Antikonvulsive Behandlung

Während der letzten Jahrzehnte wurden zahlreiche Studien zu postischämischen Epilepsien durchgeführt. Bisher gibt es jedoch keine randomisierten Studien, die die Wirkung antikonvulsiver Therapie auf postischämische epileptische Anfälle untersuchen. Man findet lediglich einzelne Studien, die die Wirkung und Verträglichkeit von Antikonvulsiva bei älteren Patienten mit fokalen epileptischen Anfällen untersuchen. Entsprechend einer retrospektiven Studie von Gilad und Mitarbeitern kann durch antikonvulsive Behandlung von Frühfällen weiteren epileptischen Anfällen in kurzem zeitlichen Abstand vorgebeugt werden, nicht jedoch dem Auftreten von rezidivierenden postischämischen epileptischen Anfällen im späteren Verlauf. (Gilad et al. 2001). Bladin und Berges (Berges et al. 2000; Bladin et al. 2000) beobachteten, dass es nach Spätanfällen häufiger zu rezidivierenden epileptischen Anfällen kommt, so dass die Frage nach der Indikation zur antikonvulsiven Therapie bereits nach einem ersten Spätanfall berechtigt ist. Es konnte gezeigt werden, dass 1/3 der Patienten mit postischämischem Frühfall und mehr als die Hälfte der Patienten mit einem

D Diskussion

Spätanfall eine rezidivierende epileptische Anfälle entwickeln (Lamy et al. 2003), sodass Lamy und Mitarbeiter empfehlen, bereits nach dem ersten Spätanfall antikonvulsiv zu behandeln. Der mögliche neuroprotektive Effekt antikonvulsiver Therapie bei zerebraler Durchblutungsstörung konnte bisher nur in Tierexperimenten, nicht jedoch in klinischen Studien bei Menschen belegt werden (Calabresi et al. 2003). Bekannt ist, dass rezidivierende epileptische Anfälle nach zerebraler Durchblutungsstörung sehr gut auf eine antikonvulsive Monotherapie ansprechen. (Gupta et al. 1988; Kilpatrick et al. 1992). Brodie und Mitarbeiter verglichen in einer randomisierten, doppel-blinden, Multizenterstudie Carbamazepin und Lamotrigin bei 150 älteren Patienten (Durchschnittsalter 77 Jahre) mit neu diagnostizierter fokaler Epilepsie, wobei eine Subgruppenanalyse von Patienten mit vaskulärer Epilepsie nicht durchgeführt wurde (Brodie et al. 1999). Bezüglich Wirksamkeit (Zeit bis zum nächsten Anfall) konnte zwischen Carbamazepin und Lamotrigin kein signifikanter Unterschied gefunden werden, lediglich war Lamotrigin im Hinblick auf die Verträglichkeit besser, mit signifikant weniger Drop-outs aufgrund von Nebenwirkungen. Eine andere randomisierte, doppel-blinde Studie von Rowan und Mitarbeitern untersuchte Gabapentin, Lamotrigin und Carbamazepin bei Patienten mit fokaler Epilepsie, die älter als 65 Jahre waren (Rowan et al. 2005). Die häufigste Ursache der Epilepsie in dieser Studie waren zerebrale Durchblutungsstörungen und die Patienten waren multimorbide, mit im Durchschnitt sieben Begleitmedikationen. Die mit Carbamazepin behandelten Patienten haben im Vergleich zu Gabapentin und Lamotrigin signifikant häufiger die Studie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen, wobei der antikonvulsive Effekt der drei Substanzen vergleichbar war. Man muss bei der Interpretation dieser Studien bedenken, dass in beiden das schlechter verträgliche, nicht-retardierte Carbamazepin eingesetzt wurde. Eine neuere Studie von Saetre und Mitarbeitern hat dieses Problem umgangen, indem retardiertes Carbamazepin mit Lamotrigin verglichen wurde. Unter retardiertem Carbamazepin waren 75% der behandelten Patienten anfallsfrei im Vergleich zu 54% unter Lamotrigin, aber auch hier zeigte sich ein Trend zur besseren Verträglichkeit von Lamotrigin (Saetre et al. 2007).

In den Leitlinien der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) zur Behandlung von Epilepsien gibt es keine spezielle Behandlungsempfehlung für vaskuläre Epilepsien. Carbamazepin ist das meist untersuchte Antikonvulsivum zu Behandlung fokaler Epilepsien bei älteren Patienten, aber Lamotrigin und Gabapentin zeigen in der einzigen

D Diskussion

Klasse I Studie (Rowan et al. 2005) eine Überlegenheit gegenüber Carbamazepin, wobei Carbamazepin hinsichtlich der Wirksamkeit den neueren Antikonvulsiva nicht unterlegen ist (Glauser et al. 2006).

Die Wahl des Antikonvulsivums zur Behandlung von vaskulär bedingten epileptischen Anfällen muss nach der aktuellen Datenlage noch individuell mit besonderer Berücksichtigung der Komorbiditäten und der oft zahlreichen Begleitmedikationen getroffen werden.

Auch wenn die Prognose postischämischer epileptischer Anfälle und das Ansprechen auf eine antikonvulsive Therapie gut zu sein scheint, sind randomisierte, kontrollierte Studien erforderlich, welche speziell das Patientenkollektiv mit vaskulären epileptischen Anfällen untersuchen und den besten Zeitpunkt für den Behandlungsbeginn ermitteln.

E Zusammenfassung

Der Schlaganfall ist im höheren Lebensalter eine der häufigsten Ursachen für symptomatische Epilepsien. Aufgrund der demographischen Entwicklung mit zunehmend höherer Lebenserwartung stellen postischämische epileptische Anfälle ein immer grösseres Gesundheitsproblem dar und sind in der neurologischen Praxis ein immer häufiger zu beobachtendes Phänomen. Mit dieser Arbeit sollen Risikofaktoren für die Entwicklung vaskulär bedingter epileptischer Anfälle herausgearbeitet werden, um Patienten mit erhöhtem Risiko zeitig zu erkennen und gegebenenfalls bereits nach dem ersten epileptischen Anfall antikonvulsiv zu behandeln.

Die publizierte Inzidenz postischämischer epileptischer Anfälle respektive Epilepsien variiert in der Literatur der letzten 30 Jahre stark. Diese Spannweite ist auf unterschiedliche Studiendesigns, heterogenes Patientenkollektiv, inkonsistenten Gebrauch der Terminologien, variierende Fallzahlen und unterschiedlich lange Verlaufsperioden zurück zu führen.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz postischämischer Anfälle mit 5.18% im Vergleich zu den in der Literatur publizierten Daten eher niedrig ist. Von den 5.18% waren 2.18% einmalige epileptische Anfälle und 3.0% rezidivierende Anfälle. Die niedrigere Inzidenz ist auf die strengen Ausschlusskriterien (insbesondere der Ausschluss einer primärer Hämorrhagien, aber auch der hämorrhagischen Transformation, metabolischer Störungen und Alkoholabhängigkeit) sowie auf ein heterogenes Patientenkollektiv mit Einschluss sowohl leichter als auch schwerer Schlaganfälle zurückzuführen und spiegelt wahrscheinlich eher die Inzidenz epileptischer Anfälle nach rein ischämischen Hirninfarkten wieder als die zuvor publizierten Daten.

Zusammenfassend kann aufgrund der Resultate unserer Studie festgestellt werden, dass Patienten mit einem mikroangiopathischen, lakunären Infarkt tendentiell seltener epileptische Anfälle entwickeln und dass nach einer transitorisch ischämischen Attacke ein signifikant geringeres Risiko besteht einen epileptischen Anfall zu erleiden. Das Risiko für vaskulär bedingte epileptische Anfälle ist bei grossen Ischämien mit kortikaler Beteiligung signifikant erhöht. Bei Infarkten im Stromgebiet der Arteria cerebri media sowie bei schwerem neurologischem Defizit (major stroke) findet sich lediglich eine

E Zusammenfassung

Tendenz zu häufigerem Auftreten von epileptischen Anfällen. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Frühanfällen und Spätanfällen bezüglich Entwicklung rezidivierender Anfälle gefunden werden; dies ist möglicherweise auf die kleinen Fallzahlen in den Untergruppen zurückzuführen.

Bezugnehmend auf die bisher in der Literatur publizierten Daten kann aufgrund widersprüchlicher Resultate immer noch keine definitive Aussage getroffen werden, welche Patienten nach einer zerebralen Durchblutungsstörung gefährdet sind rezidivierende postischämische Anfälle zu entwickeln, und wann der Beginn einer antikonvulsiven Therapie sinnvoll ist.

Zukünftig braucht es prospektive, randomisierte, plazebokontrollierte Studien, welche das Outcome und das Rezidivrisiko für epileptische Anfälle nach ischämischem Hirninfarkt nach erstem Früh- respektive Spätanfall untersuchen.

F Literaturverzeichnis

1. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24(1):35-41.
2. Afsar N, Kaya D, Aktan S, et al. Stroke and status epilepticus: stroke type, type of status epilepticus and prognosis. *Seizure* 2003;12(1):23-7.
3. Arboix A, Comes E, Massons J, et al. Relevance of early seizures for in-hospital mortality in acute cerebrovascular disease. *Neurology* 1996;47(6):1429-35.
4. Arboix A, García-Eroles L, Massons JB, et al. Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease. *Stroke* 1997;28(8):1590-4.
5. Arboix A, Comes E, García-Eroles L, et al. Prognostic value of very early seizures for in-hospital mortality in atherothrombotic infarction. *Eur Neurol* 2003;50(2):78-84.
6. Aring CD, Merritt HH. The differential diagnosis between cerebral hemorrhage and cerebral thrombosis, a clinical and pathologic study of 245 cases. *Arch Intern Med* 1935;56:435-56.
7. Asconapé JJ, Penry JK. Poststroke seizures in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1991;7(3):483-92.
8. Benbir G, Ince B, Bozluolcay M. The epidemiology of post-stroke epilepsy according to stroke subtypes. *Acta Neurol Scand* 2006;114:8-12.
9. Bentes C, Pimentel J, Ferro JM. Epileptic seizures following subcortical infarcts. *Cerebrovasc Dis* 2001;12(4):331-4.
10. Berger AR, Lipton RB, Lesser ML, et al. Early seizures following intracerebral hamorrhage: Implications for therapy. *Neurology* 1988;38:1363-1365.
11. Berges S, Moulin T, Berger E, et al. Seizures and epilepsy following strokes: recurrence factors. *Eur Neurol* 2000;43(1):3-8.
12. Bertol V, Alarcia R, Lopez-Fraile IP, et al. Cerebral ischemia and epilepsy. *Rev Neurol* 1999;28(3):297-304.

-
13. Biernaskie J, Corbett D, Peeling J, et al. A serial MR study of cerebral blood flow changes and lesion development following endothelin-1-induced ischemia in rats. *Magn Reson Med* 2001;46:827-830.
 14. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, et al. Seizures after stroke. A prospective multicenter study. *Arch Neurol* 2000;57:1617-1622.
 15. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988;19(9):1083-92.
 16. Bogousslavsky J, Martin R, Regli F, et al. Persistent worsening of stroke sequelae after delayed seizures. *Arch Neurol* 1992;49:385-388.
 17. Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy Res* 1999;37:81-7.
 18. Burn J, Dennis M, Bamford J, et al. Epileptic seizures after first stroke: The Oxfordshire community stroke project. *Brit Med J* 1997;315:1582-1587.
 19. Calabresi P, Cupini LM, Centonze D, et al. Antiepileptic drugs as a possible neuroprotective strategy in brain ischemia. *Ann Neurol* 2003;53(6):693-702.
 20. Carrera E, Michel P, Despland PA, et al. Continuous assessment of electrical epileptic activity in acute stroke. *Neurology* 2006;67(1):99-104.
 21. Cheung C-M, Tsoi T-H, Au-Yeung M, et al. Epileptic seizures after stroke in Chinese patients. *J Neurol* 2003;250:839-843.
 22. Cocito L, Favale E, Reni L. Epileptic seizures in cerebral arterial occlusive disease. *Stroke* 1982;13(2):189-95.
 23. Commission of Classification and Terminology of the International League against Epilepsy: Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
 24. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30(4):389-9.

-
25. Daffertshofer M, Mielke O, Pullwitt A, et al. Transient ischemic attacks are more than "ministrokes".
Stroke 2004;35(11):2453-8.
26. Daniele O, Caravaglios G, Ferraro G, et al. Stroke-related seizures and the role of cortical and subcortical structures.
J Epilepsy 1996;6:184-8.
27. De Carolis P, et al. Late seizures in patients with internal carotid and middle cerebral artery occlusive disease following ischemic events.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1984;47:1345-7.
28. De Lorenzo RJ, Sun DA, Deshpande LS. Cellular mechanisms underlying acquired epilepsy: the calcium hypothesis of introduction and maintenance of epilepsy.
Pharmacol Ther 2004;105, 229-266.
29. De Reuck J, Goethals M, Vonck K, et al. Clinical predictors of late-onset seizures and epilepsy in patients with cerebrovascular disease.
Eur Neurol 2005;54(2):68-72.
30. De Reuck J, Goethals M, Claeys I, et al. EEG findings after a cerebral territorial infarct in patients who develop early- and late-onset seizures.
Eur Neurol 2006;55(4):209-13.
31. De Reuck J, Nagy E, Van Maele G. Seizures and epilepsy in patients with lacunar strokes.
J Neurol Sci 2007;263(1-2):75-8.
32. De Reuck J, De Groote L, Van Maele G. Single seizure and epilepsy in patients with a cerebral territorial infarct.
J Neurol Sci 2008;271(1-2):127-30.
33. De Reuck J, De Groote L, Van Maele G, et al. The cortical involvement of territorial infarcts as a risk factor for stroke-related seizures.
Cerebrovasc Dis 2008;25(1-2):100-6.
34. Devuyst G, Karapanayiotides T, Hottinger I, et al. Prodromal and early epileptic seizures in acute stroke: does higher serum cholesterol protect?
Neurology 2003;61(2):249-52.
35. Dodge PR, Richardson EP Jr, Victor M. Recurrent convulsive seizures as a sequel to cerebral infarction: a clinical and pathological study.
Brain 1954;77(4):610-38.
36. Feleppa M, Di Iorio W, Saracino D. Early poststroke seizures.
Clin Exp Hypertens 2006;28:265-270.
37. Ferro JM, Pinto F. Poststroke epilepsy: epidemiology, pathophysiology and management.
Drugs Aging 2004;21(10):639-53.

-
38. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46(4): 470-2.
39. Forsgren L, Bucht G, Eriksson S. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study. *Epilepsia* 1996;37:224-9.
40. Forsgren L, Beghi E, Oun A, et al. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol* 2005;12(4):245-53.
41. Francis JW, Ren J, Warren L, et al. Postischemic infusion of Cu/Zn superoxide dismutase or SOD: Tet451 reduces cerebral infarction following focal ischemia/reperfusion in rats. *Exp Neurol* 1997;146(2):435-43.
42. Fuxe K, Bjelke B, Andbjør B, et al. Endothelin-1 induced lesion of the frontoparietal cortex of the rat. A possible model of focal cortical ischemia. *Neuroreport* 1997;8:2623-2629.
43. Gilad R, Lampl Y, Eschel Y, et al. Antiepileptic treatment in patients with early postischemic stroke seizures: a retrospective study. *Cerebrovasc Dis* 2001;12(1):39-43.
44. Giroud M, Gras P, Fayolle H, et al. Early seizures after acute stroke: a study of 1640 cases. *Epilepsia* 1994;35(5):959-64.
45. 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 and syndromes. *Epilepsia* 2006;47(7):1094-120.
46. Gupta S, Naheedy M, Elias D, et al. Postinfarction seizures: a clinical study. *Stroke* 1988;19:1477-81.
47. Hafeez F, Razzaq MA, Levine RL, et al. Reperfusion seizures: a manifestation of cerebral reperfusion injury after administration of recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2007;16(6):273-7.
48. Hauser W, Kurland L. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1935-1967. *Epilepsia* 1975;16: 1-16.
49. Hauser W, Annegers J, Kurland L. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia* 1991;32:429-445.

-
50. Hauser W, Annegers J, Kurland L. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993;34:453-68.
51. Heuts-van Raak EP, Boellaard A, De Krom MC, et al. Supratentorial brain infarcts in adult-onset seizures: the Maastricht epilepsy case register. *Seizures* 1993;2: 221- 227.
52. Heuts-van Raak EP, Lodder J, Kessels F. Late seizures following a first symptomatic brain infarct are related to large infarcts involving the posterior area around the lateral sulcus. *Seizures* 1996;5:185-94.
53. Holmes GL. The electroencephalogram as a predictor of seizures following cerebral infarction. *Clin Electroencephalogr* 1980;11:834.
54. Jallon P, Goumaz M, Haenggeli C, et al. Incidence of first epileptic seizures in the canton of Geneva, Switzerland. *Epilepsia* 1997;38(5):547-52.
55. Kammergaard LP, Olsen T. Poststroke epilepsy in the Copenhagen stroke study: incidence and predictors. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2005;14(5)210-4.
56. Karhunen H, Bezvenyuk Z, Nissinen J, et al. Epileptogenesis after cortical photothrombotic brain lesion in rats. *Neuroscience* 2007;148(1):314-24.
57. Kharlamov EA, Jukkola PI, Schmitt KL, et al. Electrobehavioral characteristics of epileptic rats following photothrombotic brain infarction. *Epilepsy Res* 2003;56(2-3):185-203.
58. Kelly KM, Kharlamov A, Hentosz TM, et al. Photothrombotic brain infarction results in seizure activity in aging Fischer 344 and Sprague Dawley rats. *Epilepsy Res* 2001;47:189-203.
59. Kelly KM. Poststroke seizures and epilepsy: clinical studies and animal models. *Epilepsy Res* 2002;54:1-10.
60. Kharlamov EA, Jukkola PI, Schmitt KL, et al. Electrobehavioral characteristics of epileptic rats following photothrombotic brain infarction. *Epilepsy Res* 2003;56:185-203.
61. Kilpatrick CJ, Davis SM, Tress BM, et al. Epileptic seizures in acute stroke. *Arch Neurol* 1990;47:157-160.
62. Kilpatrick CJ, Davis SM, Hopper JL, et al. Early seizures after stroke. Risk of late seizures. *Arch Neurol* 1992;49:509-11.

-
63. Kittner SJ, Sharkness CM, Price TR, et al. Infarcts with a cardiac source of embolism in the NINCDS Stroke Data Bank: historical features. *Neurology* 1990;40(2):281-4.
64. Kotila M, Waltimo O. Epilepsy after stroke. *Epilepsia* 1992;33(3):495-8.
65. Krämer G. Epilepsy in the elderly. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1999.
66. Kuroda S, Siesjö BK. Reperfusion damage following focal ischemia: pathophysiology and therapeutic windows. *Clin Neurosci* 1997;4(4):199-212.
67. Labovitz DL, Hauser WA, Sacco RL. Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology* 2001;57(2):200-6.
68. Labovitz DL, Hauser WA. Preventing stroke-related seizures: when should anticonvulsant drugs be started? *Neurology* 2003;60(3):365-6.
69. Lamy C, Domigo V, Semah F, et al. Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Early and late seizures after cryptogenic ischemic stroke in young adults. *Neurology* 2003;60(3):400-4.
70. Lancman ME, Golimstok A, Norscini J, et al. Risk factors for developing seizures after a stroke. *Epilepsia* 1993;34(1):141-3.
71. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. "Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie", Diener HC, Putzki N. Thieme Verlag 2008.
72. Leppik IE, Kelly KM, deToledo-Morrell L, et al. Basic research in epilepsy and aging. *Epilepsy Res* 2006;68 Suppl 1:21-37.
73. Lesser RP, Lüders H, Dinner DS, et al. Epileptic seizures due to thrombotic and embolic cerebrovascular disease in older patients. *Epilepsia* 1985;26(6):622-30.
74. Lo YK, Yiu CH, Hu HH, et al. Frequency and characteristics of early seizures in Chinese acute stroke. *Acta Neurol Scand* 1994;90(2):83-5.
75. Loiseau J, Loiseau P, Duché B, et al. A survey of epileptic disorders in southwest France: seizures in elderly patients. *Ann Neurol* 1990;27(3):232-7.

-
76. Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniotomy in rats. *Stroke* 1989;20:84-91.
77. Louis S, McDowell F. Epileptic seizures in non-embolic cerebral infarction. *Arch Neurol* 1967;17:414-418.
78. Lossius MI, Rønning OM, Mowinckel P, et al. Incidence and predictors for post-stroke epilepsy: A prospective controlled trial; The Akershus Stroke Study. *Eur J Neurol* 2002;9:365-368.
79. Lossius MI, Rønning OM, Slapø GD, et al. Poststroke Epilepsy: Occurrence and Predictors – A Long-term Prospective Controlled Study (Akershus Stroke Study). *Epilepsia* 2005;46(8):1246-1251.
80. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, et al. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. *Neurology* 1978;28(8):754-62.
81. Naess H, Nyland HI, Thomassen L, et al. Long-term outcome of cerebral infarction in young adults. *Acta Neurol Scand* 2004;110(2):107-12.
82. Olafsson E, Hauser WA, Ludvigsson P, et al. Incidence of epilepsy in rural Iceland: a population-based study. *Epilepsia* 1996;37(10):951-5.
83. Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, et al. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *Lancet Neurol* 2005;4(10):627-34.
84. Olsen TS, Høgenhaven H, Thage O. Epilepsy after stroke. *Neurology* 1987;37(7):1209-11.
85. Pohlmann-Eden B, Hoch DB, Cochius JI, et al. Stroke and epilepsy: critical review of the literature. Part I: Epidemiology and risk factors. *Cerebrovasc Dis* 1996;6:332-8.
86. Reith J, Jorgensen HS, Nakayama H, et al. Seizures in acute stroke: predictors and prognostic significance: the Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1997;28:1585-1589.
87. Richardson EP, Dodge PR. Epilepsy in cerebrovascular disease. *Epilepsia* 1954;3:49-74.
88. Rodan LH, Aviv RI, Sahlas DJ, et al. Seizures during stroke thrombolysis heralding dramatic neurologic recovery. *Neurology* 2006;67(11):2048-9.

-
89. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005;64(11):1868-73.
90. Ryglewicz D, Baranska-Gieruszczak M, Niedzielska K, et al. EEG and CT findings in post-stroke epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1990;81:488-490.
91. Saetre E, Perucca E, Isojärvi J, et al. LAM 40089 Study Group. An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 2007;48(7):1292-302.
92. Shinton RA, Gill JS, Melnick SC, et al. The frequency, characteristics and prognosis of epileptic seizures at the onset of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51:273-6.
93. Sidenvall R, Forsgren L, Blomquist HK, et al. A community-based prospective incidence study of epileptic seizures in children. *Acta Paediatr* 1993;82(1):60-5.
94. Silverman IE, Restrepo L, Mathews GC. Poststroke seizures. *Arch Neurol* 2002;59:195-202.
95. So EL, Annegers JF, Hauser WA, et al. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology* 1996;46(2):350-5.
96. Sung C, Chu N. Epileptic seizures in thrombotic stroke. *J Neurol* 1990;237:166-70.
97. Szaflarski JP, Rackley AY, Kleindorfer DO, et al. Incidence of seizures in the acute phase of stroke: a population-based study. *Epilepsia* 2008;49(6):974-81.
98. Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 2000;54(2):340-5.
99. Toyoda T, Kassell NF, Lee KS. Attenuation of ischemia-reperfusion injury in the rat neocortex by the hydroxyl radical scavenger nicaraven. *Neurosurgery* 1997;40(2):372-7; discussion 377-8.
100. Uchino H, Smith ML, Bengzon J, et al. Characteristics of postischemic seizures in hyperglycemic rats. *J Neurol Sci* 1996;139(1):21-7.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich meiner Chefin, Frau Prof. Dr. med. Barbara Tettenborn, und Frau Prof. Dr. med. Bettina Schmitz für die Überlassung des Themas der Arbeit, der vielfältigen Unterstützung durch immerwährende Diskussionsbereitschaft, stetige Anregung und für das besonders gute Arbeitsklima danken.

Für die freundliche Beratung und Unterstützung in der statistischen Datenauswertung gilt mein besonderer Dank Herrn Felix Peter.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Philip Siebel, einem Kollegen und gutem Freund für die Unterstützung und konstruktive Kritik, der jederzeit bereit war anfallende Probleme zu diskutieren.

Für das Korrekturlesen der Arbeit danke ich meinem Vater.

Mein herzlicher Dank gilt meinem Freund, meinen Eltern und meinen Geschwistern, die alle auf ihre Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Lebenslauf

Aus Datenschutzgründen nicht eingefügt.

Selbständigkeitserklärung

Ich, Barbara Erdélyi Canavese, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Korrelation zwischen Schlaganfall und der Entwicklung von postischämischen epileptischen Anfällen und einer symptomatischen Epilepsie“ selbst verfasst habe und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift