

Aus der Klinik für Neurologie  
Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannstrost – Halle (Saale)

**DISSERTATION**

**Assoziation von territorialen Hirninfarkten mit Krampfanfällen**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Claudia Baum

aus Halle (Saale)

Gutachter:           1. Prof. Dr. med. H. Mast  
                          2. Priv.-Doz. Dr. med. F. Klostermann  
                          3. Prof. Dr. med. H. Altenkirch

Datum der Promotion: 20.11.2009

# **Inhalt**

## **A Danksagung**

## **B Abkürzungen**

### **1. Einleitung**

- 1.1. Ziel der Untersuchung
- 1.2. Ätiologie und Pathogenese epileptischer Anfälle
  - 1.2.1. GABA-Hypothese
  - 1.2.2. Frühe versus späte epileptische Anfälle
  - 1.2.3. Epileptische Anfälle infolge subkortikaler Infarkte
- 1.3. Diagnostik von epileptischen Anfällen
- 1.4. Medikamentöse Therapie epileptischer Anfälle

### **2. Patienten und Methoden**

- 2.1. Patienten
  - 2.1.1. Gruppe A – Einschlusskriterien
  - 2.1.2. Gruppe B – Einschlusskriterien
  - 2.1.3. Ausschlusskriterien
- 2.2. Erhobene Variablen
  - 2.2.1. Patientendaten beider Gruppen
  - 2.2.2. Daten bei Patienten mit dem Indexereignis ‚epileptischer Anfall‘
  - 2.2.3. Erläuterungen zu einigen ausgewählten Variablen
- 2.3. Statistische Datenanalyse

### **3. Ergebnisse**

- 3.1. Gesamte Studienpopulation
- 3.2. Vergleich der Patientengruppen A und B
  - 3.2.1. Alter und Geschlecht
  - 3.2.2. Hirninfarktdatum und Dauer des stationären Aufenthaltes

- 3.2.3. Schlaganfall und/oder Epilepsie in der Eigenanamnese
- 3.2.4. Zerebrovaskuläre Risikofaktoren
- 3.2.5. Rankin-Skala
- 3.2.6. Radiologische Diagnostik
- 3.2.7. Topographische Verteilung der Hirninfarkte
- 3.2.8. Auftreten eines erneuten Hirninfarktes
- 3.2.9. Erster epileptischer Anfall nach erlittenem Hirninfarkt
- 3.2.10. Mortalität
- 3.3. Hirninfarktpatienten mit epileptischem Anfall im Beobachtungszeitraum
  - 3.3.1. Epileptische Anfälle sowie Antikonvulsivaeinnahme in der Eigenanamnese
  - 3.3.2. Hirninfarkt in der Eigenanamnese
  - 3.3.3. Rankin-Skala zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme
  - 3.3.4. Radiologische Einteilung der Hirninfarkttypen
  - 3.3.5. Wiederholtes Auftreten zerebraler Infarkte
  - 3.3.6. Jährliche Inzidenzraten für das Auftreten epileptischer Anfälle
  - 3.3.7. Anfallsarten
  - 3.3.8. EEG
  - 3.3.9. Verordnung von Antiepileptika
  - 3.3.10. Auftreten wiederholter Krampfanfälle im Studienverlauf

#### **4. Diskussion / Beantwortung der Fragestellungen**

#### **5. Zusammenfassung**

- 5.1. Hintergrund
- 5.2. Patienten und Methoden
- 5.3. Ergebnisse und zusammenfassende Beantwortung der Fragestellungen

#### **6. Literatur**

#### **D Lebenslauf**

#### **E Erklärung**

## **A Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. H. Mast für die Überlassung des Themas und seine fachlich hervorragende Betreuung während der Anfertigung der Doktorarbeit.

Weiterhin möchte ich allen Patientinnen und Patienten, die an der Studie teilgenommen haben, danken.

Den vielen ambulant behandelnden Kollegen, die ich nicht alle namentlich auführen kann, danke ich für die enge Zusammenarbeit und Kommunikationsbereitschaft.

Herr Dr. C. Hofmeister hat mir bei der statistischen Auswertung wertvolle methodische Hilfe geleistet.

## **B Abkürzungen**

CI Konfidenzintervall

GABA Gamma-Amino-Buttersäure

SD Standardabweichung

SF Standardfehler

# Assoziation von territorialen Hirninfarkten mit Krampfanfällen

## 1. Einleitung

Der Terminus „akuter Schlaganfall“ bezeichnet ein Syndrom, das durch ein plötzlich einsetzendes, fokal zentralnervöses Defizit gekennzeichnet ist und mit dem Begriff „Hirnsult“ (engl. stroke) oder den Begriffen „Apoplex“ und „Hirnschlag“ synonym belegt wird. Grundsätzlich kann zwischen ischämischen, hämorrhagischen (Hirnblutung) und nicht vaskulären Insultsyndromen unterschieden werden [1]. Für die vorliegende Arbeit wurden Patienten mit einem neu erlittenen ischämischen, kortikalen oder lakunaren Infarkt eingeschlossen und in Bezug auf das Auftreten epileptischer Anfälle miteinander verglichen.

Die Schlaganfallhäufigkeit steigt mit zunehmendem Alter an. Laut dem Erlanger Schlaganfallregister fand sich im Zeitraum von 1994–1996 eine jährliche Schlaganfallinzidenz von 182 pro 100.000 Einwohner für Deutschland über alle Altersgruppen. Die Inzidenz stieg dabei von 4/100.000 in der Altersgruppe der 25- bis 34-Jährigen auf 2117/100.000 bei den über 84-Jährigen [2].

Die Internationale Liga gegen Epilepsie (International League Against Epilepsy; ILAE) und das Internationale Büro für Epilepsie (International Bureau for Epilepsy; IBE) haben Konsensusdefinitionen für die Begriffe „epileptischer Anfall“ und „Epilepsie“ erarbeitet [3]. Demnach wird ein epileptischer Anfall als ein vorübergehendes Auftreten von krankhaften nervalen Befunden und/oder Symptomen aufgrund einer pathologisch exzessiven oder synchronen neuronalen Aktivität im Gehirn definiert. Epilepsie wird als eine Störung des Gehirns definiert, die durch eine dauerhafte Neigung zur Entwicklung epileptischer Anfälle sowie durch die neurobiologischen, kognitiven, psychologischen und sozialen Konsequenzen dieses Zustandes gekennzeichnet ist. Die Diagnose einer Epilepsie setzt das Auftreten mindestens eines epileptischen Anfalls voraus [3]. D. h. bereits nach einem ersten epileptischen Anfall ist von einer Epilepsie auszugehen, sofern sich auch dauerhafte zerebrale Veränderungen nachweisen lassen, die mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit epileptischer Anfälle einhergehen. Epileptische Erkrankungen treten mit zwei Inzidenzgipfeln auf: Vor allem jüngere und ältere Menschen sind betroffen. Nach dementiellen Erkrankungen und Schlaganfällen stellt die

Epilepsie die dritthäufigste neurologische Erkrankung des älteren Menschen dar. Sie gehören zu der Gruppe mit der höchsten Inzidenz für Epilepsie in der Bevölkerung [4]. Man geht davon aus, dass etwa 1/3 aller epileptischen Neuerkrankungen jenseits des 60. Lebensjahres beginnen und ca. 50 % aller erwachsenen Epilepsiepatienten älter als 60 Jahre sind [5]. Die Inzidenz erstmaliger epileptischer Anfälle wird bei > 60-Jährigen mit 127/100.000 beziffert. Neben der Inzidenz steigt auch die Prävalenz der Epilepsien und erreicht Werte von 1,2 % bei > 85-Jährigen. Ischämische Schlaganfälle werden oberhalb des 60. Lebensjahres mit 25–60 % als die häufigste Ursache epileptischer Anfälle angesehen [6].

Die Zunahme von Altersepilepsien stellt aufgrund der kontinuierlich steigenden Lebenserwartung einen bedeutenden epidemiologischen Trend dar. Nach Angaben des statistischen Bundesamtes wird sich die Alterspyramide erheblich verändern. Der Anteil der über 65-Jährigen in der Bevölkerung wird in Deutschland voraussichtlich auf mehr als 30 % im Jahr 2030 ansteigen, so dass mit einer deutlichen Zunahme einer höheren Altersrepräsentation nicht nur in der gesunden Gesamtbevölkerung, sondern auch für Epilepsiepatienten gerechnet werden muss [7].

Die Klassifikation epileptischer Anfälle beruht auf deren klinischer Semiologie. In der vorliegenden Studie erfolgte die Einteilung nach den Richtlinien der International League Against Epilepsy [8]. Zusammengefasst unterscheidet man in der Literatur zwischen fokalen Anfällen (einfache und komplex fokale Anfälle sowie sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle), generalisierten Anfällen (Absencen, myoklonische Anfälle, klonische Anfälle, tonisch-klonische Anfälle, atonische und tonische Anfälle) sowie nicht-klassifizierbaren epileptischen Anfällen.

Die Studienlage bezüglich der Einteilung in sogenannte frühe und späte epileptische Anfälle nach erlittenem Schlaganfall ist nicht einheitlich. Frühanfälle wurden definiert als innerhalb von 24 bis 48 Stunden [9, 10], innerhalb einer Woche [11, 12], innerhalb von zwei Wochen [13, 14, 15, 16] oder innerhalb eines Monats [17] nach Apoplex auftretend. In der vorliegenden Arbeit wurden gemäß den Richtlinien der „International League Against Epilepsy“ [18] epileptische Anfälle als Frühanfälle definiert, wenn diese innerhalb von einer Woche nach erlittenem Apoplex auftraten. Dabei werden als Immediate-Anfälle Anfälle bezeichnet, welche innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Ereignis (Schlaganfall) auftreten. Kam es später zu Krampfanfällen, wurden sie als Spätanfälle klassifiziert.

Es liegen bereits einige Arbeiten vor [9–15, 17, 19–31], in denen das Auftreten epileptischer Anfälle nach Schlaganfällen untersucht wurde. Dabei fällt zunächst eine große Heterogenität der Studiendesigns auf (retrospektive Studien, unterschiedliche Fallzahlen und Altersklassen, Gebrauch verschiedener Terminologien, keine oder verschiedene Differenzierung zwischen frühen und späten epileptischen Anfällen, Einschluss intrazerebraler Blutungen, verschieden lange Follow-up-Zeiträume). Somit bleibt der aktuelle Wissensstand zu Pathophysiologie, Epidemiologie, Risikofaktoren und Therapie von Epilepsien nach erlittenem Schlaganfall weiterhin unvollständig und zum Teil widersprüchlich.

## 1.1. Ziel der Untersuchung

Mit der hier vorgelegten prospektiven, beobachtenden Studie soll ein Beitrag zum besseren Verständnis von Epidemiologie, Kausalität und Therapie epileptischer Anfälle bei Patienten mit Hirninfarkten geleistet werden.

Insbesondere folgende Fragestellungen sind Gegenstand der vorliegenden Studie:

- I. Wie häufig treten epileptische Anfälle nach kortikalen im Vergleich zu lakunaren Infarkten auf?
- II. Unterscheiden sich die Epilepsiepatienten beider Schlaganfallgruppen bezüglich des Anfallszeitpunktes, der Anfallssemiologie und der EEG-Befunde?
- III. Kann der bislang stets vermutete Kausalbezug zwischen kortikalen Hirninfarkten und Krampfanfällen bestätigt und quantifiziert werden? Können Risikofaktoren für das Auftreten von epileptischen Anfällen bei Schlaganfallpatienten benannt werden?
- IV. Besteht innerhalb der Patientengruppe mit erlittenem epileptischen Anfall eine gute Anfallskontrolle unter Antikonvulsivaeinnahme?
- V. Unterscheiden sich Patienten mit kortikalem Infarkt und Patienten mit lakunarem Infarkt hinsichtlich ihrer Mortalitätsraten?

## **1.2. Ätiologie und Pathogenese epileptischer Anfälle**

### **1.2.1. GABA-Hypothese**

Die „GABA-Hypothese“ besagt, dass Veränderungen in einer oder mehreren Komponenten des GABA-ergen Systems eine epileptiforme Aktivität generieren können. Im zentralen Nervensystem kommt der GABA (Gamma-Aminobuttersäure) eine Schlüsselrolle in der Kontrolle neuronaler Erregbarkeit zu. Inhibitorische postsynaptische Potentiale (IPSPs) werden fast ausschließlich über die GABA vermittelt, die an präsynaptischen terminalen Axonen von inhibitorischen Interneuronen freigesetzt wird und anschließend ihre inhibitorische Wirkung über die Aktivierung von GABA-Rezeptoren (zwei Subtypen GABA-A und B) entfaltet. Eine verminderte Wirksamkeit des GABA-ergen Systems führt zu einer neuronalen Übererregbarkeit und epileptischen Erkrankungen [16].

### **1.2.2. Frühe versus späte epileptische Anfälle**

Aufgrund der angenommenen unterschiedlichen zugrunde liegenden Pathomechanismen wird in der Literatur oft eine Unterscheidung von Früh- und Spätanfällen vorgenommen, wobei keine eindeutige pathophysiologische Erklärung für den Ein- bzw. Zwei-Wochen-Cut-Point existiert und somit eine klare zeitliche Trennung zwischen Früh- und Spätanfällen nicht möglich erscheint.

Pathophysiologisch wird davon ausgegangen, dass in der Akutphase zytotoxisch-metabolische Effekte – unter anderem mit Freisetzung von Glutamat und Elektrolytverschiebungen im Membranbereich der Nervenzellen – zu einer verminderten Depolarisationsschwelle, vor allem im Bereich der Penumbra, führen [20, 23].

Bei Spätanfällen stehen die strukturellen Veränderungen mit Ersatz von Neuronen durch Gliazellen im Vordergrund, die z.B. zu einem Verlust GABA-erger inhibitorischer Projektionen führen [22, 23, 32, 33]. So können sich auch noch Monate und Jahre nach einem Apoplex strukturelle Veränderungen im Gehirn zu einem epileptischen Fokus entwickeln.

### **1.2.3. Epileptische Anfälle infolge subkortikaler Infarkte**

Die Hirnrinde ist als der primäre Ort für die Generierung epileptischer Anfälle bekannt, aber sie ist nicht der einzige. Auch multifokale subkortikale Ischämien (Morbus Binswanger) können mit epileptischen Anfällen assoziiert sein, wie Mayer et al. [34] am Beispiel einer 69-jährigen Frau in einem klinisch-pathologischen Casereport beschreiben.

Der zugrunde liegende Mechanismus epileptischer Anfälle, die durch subkortikale Läsionen (meist Folge der small-vessel Erkrankungen) verursacht sind, ist nicht verstanden [13].

Experimentelle Studien identifizieren einen exzitatorischen thalamo-kortikalen Schaltkreis. Die Basalganglien können die elektrische thalamische Aktivität modulieren und Unterbrechungen in diesen Schaltkreisen können möglicherweise das Auftreten von epileptischen Anfällen nach subkortikalen Infarkten erklären [35].

Avrahami et al. [36] nehmen an, dass es in der Umgebung von lakunaren Infarkten zu einer Hyperämie kommt, welche die elektrische Aktivität von Neuronenmembranen beeinträchtigt. Bei 22–38 % der Patienten mit lakunaren Infarkten wurden pathologische Befunde in der elektroenzephalographischen Untersuchung festgestellt [30], so dass hier eine kortikale Mitbeteiligung bei lakunaren Infarkten anzunehmen ist. In der Studie „Seizures after stroke“ von Bladin et al. [13] zeigten Patienten mit lakunaren Infarkten eine kortikale Dysfunktion im Single Photon Emission CT (SPECT) und hatten auch bei normalen CCT-Befunden lateralisierte EEG-Auffälligkeiten. Auch Giroud [37] ist der Auffassung, dass bei lentikulostriatalen Infarkten, neben der Ischämie in der „Tiefe der Hemisphäre“ auch der kortikale Blutfluß involviert sein kann. Bentes et al. [35] diskutieren das mögliche Vorhandensein einer Diaschisis zwischen dem lentikulostriatalen Infarktareal und ipsilaterokortikalen Neuronen.

## **1.3. Diagnostik von epileptischen Anfällen**

Im höheren Lebensalter sind viele epileptische Anfälle schwieriger zu diagnostizieren, da im Vergleich zu jüngeren Patienten die klinische Präsentation epileptischer Anfälle weniger spezifisch ist. Vor allem bei älteren Patienten können unspezifische Symptome wie Verwirrtheit und Gedächtnisstörungen Ausdruck epileptischer Anfälle sein [38].

Zu beachten ist, dass viele Medikamente (z. B. Antibiotika, Antidepressiva, Analgetika,  $\beta$ -Blocker, L-Dopa, Prednisolon, Bronchodilatoren) die Krampfschwelle senken können [39, 40]. Auch asymptotische zerebrale Infarkte können zu einer Epilepsie führen [40].

Neben einer ausführlichen Eigen- und Fremdanamneseerhebung (Anfallsanamnese, Vorerkrankungen einschließlich der Vormedikation, Familienanamnese) und der genauen Erhebung eines neurologischen und psychischen Befundes sind laborchemische, elektrophysiologische und radiologische Zusatzuntersuchungen von Bedeutung.

Zusätzlich zu der konventionellen EEG-Diagnostik können ein Schlaf- und/oder Schlafentzugs-EEG, eine Langzeit-EEG-Registrierung oder eine Video-EEG-Ableitung zur Anwendung kommen. Insbesondere ein Video-EEG-Monitoring kann oftmals bei älteren Patienten helfen, zwischen epileptischen und nicht epileptischen Anfällen zu unterscheiden [41].

Elektroenzephalographische Veränderungen sollten immer im klinischen Kontext interpretiert werden, da mit steigendem Alter 12–38 % aller gesunden Personen Auffälligkeiten im EEG entwickeln [39]. Andererseits treten bestimmte EEG-Befunde, die als Normvarianten zu Verwechslungen führen können, wie z. B. intermittierende temporale Verlangsamungen oder subklinische rhythmische Entladungen der Erwachsenen (SREDA), im Alter häufiger auf [42]. Zudem nimmt die Sensitivität des interiktalen EEGs im Alter ab. So sind im Alter zum Beispiel nur 10–20 % der Anfälle nach Hirninfarkt oder bei ZNS-Tumoren mit epilepsietypischen Veränderungen im EEG verbunden [42].

Die Sensitivität für interiktale epilepsietypische Potentiale bei Epileptikern steigt nach wiederholter Durchführung auf bis zu 92 % [43]. Nach vier unauffälligen EEGs ist nicht mehr mit einem zusätzlichen Erkenntnisgewinn zu rechnen.

Bildgebende diagnostische Verfahren sind das CCT und das (diffusions- und perfusionsgewichtete) c-MRT. Seltener in der Primärdiagnostik, häufiger aber in der prächirurgischen Diagnostik, kommen funktionelle nuklearmedizinische Verfahren wie die Positronenemissionstomographie (PET) und die Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT) zum Einsatz. Selten wird die quantitative Magnetresonanztomographie (wie die Volumetrie des Hippocampus zur Erkennung von Hippocampusatrophien) eingesetzt.

Neben den genannten Untersuchungsmethoden kommt in der Epilepsiediagnostik immer öfter die Magnetenzephalographie (MEG) zur Anwendung. Mit dieser können kleinste Magnetfelder im Gehirn gemessen und somit überaktive Hirnregionen von Epilepsie-Patienten lokalisiert werden.

#### **1.4. Medikamentöse Therapie epileptischer Anfälle**

Eine Epilepsieerkrankung kann profunde soziale, physische und psychologische Auswirkungen haben. Deshalb ist neben einer genauen Diagnosestellung eine gute Behandlung unerlässlich. Therapieziel ist die Erhaltung von Lebensqualität durch Anfallsfreiheit mit möglichst wenig Nebenwirkungen und bestmöglicher beruflicher und sozialer Integration.

Bei der medikamentösen Therapie im höheren Lebensalter ist zu beachten, dass ältere Menschen eine andere Pharmakokinetik (vermindert sind Proteinbindung, hepatische Metabolisierung, renale Elimination) und Pharmakodynamik (Veränderungen der Neurotransmittersysteme, Rezeptorfunktionen, Homöostase) von Antiepileptika aufweisen [40]. Eine herabgesetzte Albuminserumkonzentration bei älteren Patienten ist der Grund für eine erhöhte Toxizität von Antiepileptika mit einer hohen Proteinbindung (Phenytoin, Carbamazepin und Valproat), da es zu einem Anstieg des freien, ungebundenen Anteils des Pharmakons kommt. Trotz einer im therapeutischen Bereich liegenden Serumkonzentration des Medikamentes kann es dabei zu Nebenwirkungen kommen. Deshalb ist in einigen Fällen die Bestimmung der freien ungebundenen Wirkstoffkonzentration des Medikamentes notwendig [44], routinemäßige Messungen der freien Antiepileptika-Serumspiegel sind jedoch nicht notwendig [45].

Eine medikamentöse Behandlung ist nach der derzeit vorliegenden Literatur vor allem bei sogenannten Spätanfällen nach erlittenem Hirninfarkt indiziert, da diese in über 50 % der Fälle zu einer Epilepsie führen [20]. Bis zu 80 % der Patienten, deren Epilepsie im höheren Alter begonnen hat, können unter einer antiepileptischen Medikation anfallsfrei sein [40].

Prinzipiell ist eine Monotherapie in der geringsten effektiven Dosis bei niedriger Startdosis und langsamer Titration anzustreben. Bei älteren Patienten ist die zu applizierende Dosis um etwa 50 % geringer als bei Erwachsenen zwischen dem 18. und 60. Lebensjahr [6].

Nicht zu unterschätzen ist das neuropsychologische und psychiatrische Nebenwirkungsprofil vieler Antiepileptika, das sich oftmals negativ auf den weiteren Behandlungsverlauf auswirkt. Das jeweilige Interaktions- und Nebenwirkungsprofil sollte immer Beachtung finden, anzuraten sind regelmäßige Bestimmungen der therapeutischen Wirkspiegel. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Serumwirkspiegel Schwankungen im Tagesverlauf unterliegen.

Für die Behandlung einer bei älteren Patienten neu diagnostizierten Epilepsie wurde bislang vorgeschlagen, Antikonvulsiva der neuen Generation – wie Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam oder Topiramate – vermehrt zu verwenden; Oxcarbazepin wird nur eingeschränkt empfohlen [80, 81, 82, 56].

Die neuen Antiepileptika sind den alten bezüglich ihres Nebenwirkungs- und Interaktionsspektrums überlegen, jedoch nicht in Bezug auf ihre Wirksamkeit. So wurde in zwei randomisierten, kontrollierten Studien, für die speziell ältere Patienten rekrutiert wurden, gezeigt, dass Lamotrigin und Gabapentin bei ähnlicher Wirksamkeit [50, 51] weniger Nebenwirkungen als Carbamazepin aufweisen.

Gabapentin, für welches keine Medikamenteninteraktion bekannt ist, sollte aufgrund seiner renalen Clearance nicht bei Niereninsuffizienz verordnet werden. Als Ausweichpräparat kann Lamotrigin (hepatische Metabolisierung) eingesetzt werden [44]. Carbamazepin hingegen wirkt wie Phenytoin und Phenobarbital enzyminduzierend und kann somit die Serumkonzentrationen von anderen Medikamenten senken. Gerade ältere Patienten nehmen meist mehrere Medikamente ein, deren Wechselwirkungen prinzipiell mitberücksichtigt werden müssen.

In der britischen SANAD-Doppelstudie [52, 53] wurden erstmals ältere und neuere Antiepileptika in der Ersttherapie über einen längeren Zeitraum und an einer größeren Patientengruppe untersucht. Insgesamt zeigte die Studie bei Patienten mit fokalen Anfällen einen Vorteil von Lamotrigin gegenüber dem Standardmedikament Carbamazepin. Valproat konnte am meisten bei Patienten mit generalisierter Epilepsie oder unklarem Epilepsiesyndrom überzeugen und sollte nach Einschätzung der Autoren weiterhin das bevorzugte Mittel bleiben. Auf die zugrunde liegende Ätiologie der epileptischen Anfälle wurde in dieser Studie nicht näher eingegangen.

Neben der medikamentösen Therapie sind allgemeine Verhaltensregeln (Einhaltung eines regelmäßigen zirkadianen Rhythmus, Vermeidung anfallsprovozierender Faktoren) von Bedeutung. Gegebenenfalls sollte eine Aufklärung über eine nicht gegebene Fahrtauglichkeit erfolgen.

Bisher wurde noch nicht festgestellt, ob nach einer anfallsfreien Zeit die medikamentöse Therapie beendet werden kann; die meisten älteren Patienten erhalten eine Dauermedikation [40]. Eine Entscheidung, ob die Medikamente nach jahrelanger Anfallsfreiheit (3–5 Jahre) fraktioniert abgesetzt werden können, bleibt unter Beachtung zusätzlicher Faktoren (z.B. vorliegendes Anfallssyndrom, EEG-Befund) immer eine Einzelfallentscheidung [54].

Auf andere, teils additive therapeutische Maßnahmen wie ketogene Diät, alternative Therapieverfahren (Homöopathie, Akkupunktur und Biofeedback) oder auch die Stimulation des N. vagus, die tiefe Hirnstimulation und die transkranielle Magnetstimulation kann im Zusammenhang dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden.

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1. Patienten**

Jährlich werden in der Klinik für Neurologie der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannstrost Halle (Saale) ca. 1400 Patienten stationär behandelt. 327 Patienten, die aufgrund eines supratentoriellen zerebralen Infarktes in unserer Klinik in den Jahren 1999 und 2000 behandelt wurden und die unten aufgeführten Einschlusskriterien erfüllten, wurden in die Studie aufgenommen.

Die Datenerhebung (demographische, anamnestische, klinische, neurologische und radiologische Daten) erfolgte bei allen Patienten zu Studienbeginn (erster stationärer Aufenthalt in den Jahren 1999 bzw. 2000 aufgrund eines neu aufgetretenen zerebralen Infarktes).

Die ambulant behandelnden Ärzte wurden um eine Zuweisung der Studienpatienten in unsere Klinik bei Auftreten eines erneuten Schlaganfalles oder epileptischen Ereignisses gebeten.

Bei jedem weiteren stationären Aufenthalt in unserer Klinik wurden folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Wurde ein erneuter Apoplex diagnostiziert?  
Wurde diese Frage bejaht, erfolgte die Erfassung des Ereignisdatums sowie der Infarktlokalisierung.
2. Erlitt der Patient einen epileptischen Anfall? Bei Auftreten von epileptischen Anfällen wurden neben dem Ereignisdatum der Anfallstyp sowie die EEG-Befunde erfasst und bei Verordnung von Antikonvulsiva die Medikation einschließlich der Dosierung.
3. Bei Versterben eines Patienten wurden Todesdatum und Todesursache dokumentiert.

Am Studienende im Dezember 2005 wurden alle in die Studie eingeschlossenen Patienten und deren ambulant behandelnden Ärzte (Hausärzte, Internisten, Neurologen) nochmals zu den oben genannten drei Themenkomplexen telefonisch befragt.

### **2.1.1. Gruppe A – Einschlusskriterien**

Dieser Gruppe wurden Patienten zugeordnet, bei denen ein frischer kortikaler Infarkt (Territorialinfarkt oder Grenzzoneninfarkt) mittels klinisch-neurologischer und radiologischer Untersuchung diagnostiziert wurde.

### **2.1.2. Gruppe B – Einschlusskriterien**

In diese Gruppe wurden Patienten aufgenommen, bei denen in der klinisch-neurologischen Untersuchung ein neu aufgetretenes lakunares Syndrom diagnostiziert wurde und die zerebrale Bildgebung einen lakunaren Infarkt bzw. keine andere nicht-lakunare korrespondierende Läsion zeigte.

### **2.1.3. Ausschlusskriterien**

Patienten mit folgenden Erkrankungen wurden nicht in die Studie aufgenommen:

- intrazerebrale Blutung
- Subarachnoidal-, Sub- oder Epiduralblutung
- arterio-venöse Malformation
- SHT I°–III°
- Hirnvenenthrombose
- entzündliche ZNS-Erkrankung
- Tumorerkrankungen (hirneigene Tumoren, Meningeome, Metastasen)
- Patienten mit akutem oder chronischem Substanzmissbrauch (Drogenabusus und -entzug, z. B. Morphine, Benzodiazepine, Amphetamine)
- metabolische Störungen (Wasserhaushalt- und Elektrolytstörungen, Leber- und/oder Niereninsuffizienz, Porphyrie, Aminosäurestoffwechselstörungen, Vitaminmangel)

## **2.2. Erhobene Variablen**

### **2.2.1. Patientendaten beider Gruppen**

- Alter
- Geschlecht
- Apoplexdatum
- Krankenhausaufenthaltsdauer (bei erstem stationären Aufenthalt)
- Schlaganfall in der Eigenanamnese
- Epilepsie in der Eigenanamnese
- durchgeführte radiologische Untersuchungsverfahren (CCT und/oder c-MRT)
- Infarktdemarkierung in der bildgebenden Diagnostik (topographische Erfassung neuer und vorbestehender/alter Infarkte bzw. Läsionen)
- Risikofaktoren zerebraler Infarkte
  - Arterielle Hypertonie
  - Diabetes mellitus Typ II (Es befand sich in unserer Studienpopulation kein Patient mit einem Diabetes mellitus Typ I.)
  - Herzrhythmusstörung (AA bei VHF und sonstige HRST)
  - Nikotinabusus
  - Alkoholabusus
  - Hyperlipidämie (Hypercholesterinämie und/oder Hypertriglyzeridämie)
- Rankin-Skala (zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme)
- Datum eines erneuten Schlaganfalls
- Auftreten eines epileptischen Anfalles nach erlittenem Schlaganfall
- Tod (Datum und Ursache)

### **2.2.2. Daten bei Patienten mit dem Indexereignis „epileptischer Anfall“**

- Datum des epileptischen Anfalls
- Anfallsart
- EEG-Befund nach Erstanfall

- Verordnung von Antikonvulsiva nach erstem Anfall (Erfassung der Medikamente einschließlich der Dosierungen)
- Auftreten erneuter epileptischer Anfälle

### 2.2.3. Erläuterungen zu einigen ausgewählten Variablen

#### Zuordnung der Schlaganfälle

Die topographische Zuordnung der territorialen Infarkte zu den einzelnen arteriellen Versorgungsgebieten erfolgte in Abhängigkeit von klinischer Präsentation und radiologischem Untersuchungsbefund. Berücksichtigung fanden dabei die Richtlinien zur Klassifikation von zerebralen Infarkten [55].

Als Grenzzoneninfarkte wurden Infarkte bezeichnet, die zwischen den Territorien der großen Hirnarterien (ACM, ACA, ACP) lokalisiert waren. Patienten mit lakunaren Infarkten hatten klinisch-neurologisch ein lakunares Syndrom ohne oder mit radiologischem Nachweis (maximaler Infarktdurchmesser 1,5 cm).



Abb. 1: linksseitiger Mediaterritorialinfarkt

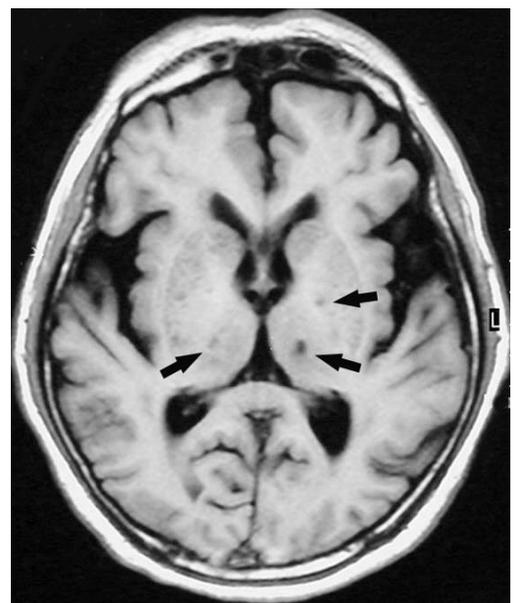


Abb. 2: mehrere lakunare Infarkte beidseits

## **Rankin-Skala**

Eine Graduierung der Hirninfarktpatienten bezüglich des Schweregrades der klinisch-funktionellen Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme erfolgte mittels der Rankin-Skala:

- 0 – keine Symptome
- 1 – Symptome, aber keine signifikante Behinderung; kann alle Aufgaben und Aktivitäten ausführen
- 2 – leichte Behinderung; kann nicht mehr alle früheren Aktivitäten ausführen, ist aber in der Lage, komplett selbstständig zu leben
- 3 – mäßige Behinderung; braucht etwas Hilfe, kann aber ohne Hilfe gehen
- 4 – mäßige bis schwere Behinderung; kann nicht ohne Hilfe gehen, braucht Hilfe bei den täglichen Verrichtungen
- 5 – schwere Behinderung; bettlägerig, inkontinent, braucht ständige Hilfe und Überwachung

Jedem Patienten wurde zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme ein Wert der Rankin Skala zugeordnet, anschließend wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt.

Gruppe 1: Grad 0–2 (funktionell unabhängig)

Gruppe 2: Grad 3–5 (funktionell abhängig)

## **Die Klassifikation epileptischer Anfälle**

Die Klassifikation der epileptischen Anfälle erfolgte nach den Richtlinien der International League Against Epilepsy [8]. Zusammengefasst unterscheidet man zwischen fokalen Anfällen (einfache und komplexe fokale Anfälle sowie sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle),

generalisierten Anfällen (Absencen, myoklonische Anfälle, klonische Anfälle, tonisch-klonische Anfälle, atonische und tonische Anfälle) sowie nicht-klassifizierbaren epileptischen Anfällen.

### **Definition früher und später epileptischer Anfälle**

Die Zeitgrenze für Frühanfälle wurde in unserer Studie, wie von der Internationalen Liga gegen Epilepsie [18] empfohlen, bei 7 Tagen festgelegt.

### **2.3. Statistische Datenanalyse**

Für die statistische Datenanalyse wurde SPSS Version 12 einschließlich der dazugehörigen Fachliteratur [56] genutzt. Deskriptive Analysen (Häufigkeit, Mittelwert, Median und Standardabweichung) wurden durchgeführt. Für alle Tests wurden eingangs die Nullhypothesen  $H_0$  und die Alternativhypothesen  $H_1$  formuliert.

Zum Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben hinsichtlich ihrer Mittelwerte wurde der t-Test nach Student verwendet. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte durch den Kolmogorov-Smirnov-Test. Bei Vorliegen einer signifikanten Abweichung von der Normalverteilung ( $p < 0,05$ ) wurde als entsprechender nicht parametrischer Test der U-Test nach Mann und Whitney verwendet. Mit Hilfe des Levene-Testes wurde die Überprüfung auf Varianzhomogenität ausgeführt. Bei einem p-Wert von  $< 0,05$  unterschieden sich die beiden Fallgruppen signifikant bezüglich der Varianz. Bei einer Varianzheterogenität wurde der entsprechende t-Test für ungleiche Varianzen verwendet. Die statistische Prüfung zweier kategorialer Variablen wurde in Form von Kreuztabellenanalysen dargestellt; mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes nach Pearson wurde überprüft, ob sich die beobachteten Häufigkeiten signifikant von den erwarteten Häufigkeiten unterschieden. Wurden die Voraussetzungen für die Anwendung des Chi-Quadrat-Testes nicht erfüllt, wurde stattdessen der exakte Test nach Fisher verwendet.

Für alle o. g. Tests wurde für die zweiseitige Fragestellung eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p \leq 0,05$  vorgegeben. Weiterhin wurden für das 1.–6. Jahr nach stattgehabtem zerebralem Infarkt die Inzidenzraten für epileptische Anfälle bestimmt.

## **Univariate und multivariate Risikofaktorenanalyse**

Für Patienten mit kortikalem Infarkt wurde univariat berechnet, wie hoch das relative Risiko bzgl. des Auftretens epileptischer Anfälle im Vergleich zu Patienten mit lakunarem Infarkt war. In die multivariate Berechnung des Odds Ratio sind die Art des Schlaganfalls (kortikal versus lakunar) und das Alter als unabhängige Variablen in das finale Regressionsmodell eingegangen und es wurde hiermit geprüft, ob sich beide Faktoren risikoverstärkend oder -abschwächend hinsichtlich des Auftretens epileptischer Anfälle nach Schlaganfall auswirkten.

Weitere im Ausgangsmodell enthaltene Variablen waren Geschlecht, Rankin-Skala, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus II, Herzrhythmusstörungen, Nikotin- und/oder Alkoholabusus sowie Fettstoffwechselstörung.

### **Attributables Risiko für den Risikofaktor „kortikaler Infarkt“**

Das attributable Risiko gibt an, um welchen Prozentsatz man eine Krankheitshäufigkeit senken könnte, wenn man den Risikofaktor ausschalten würde. In der vorliegenden Studie wurde der Anteil der Krampfanfälle, die ursächlich auf den Risikofaktor „kortikaler Infarkt“ zurückgehen, bestimmt.

### **Kaplan-Meier-Analysen**

Mit Hilfe von Lebensstafelanalysen lassen sich Wahrscheinlichkeiten berechnen, dass ein Ereignis bis zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt. Mit der Kaplan-Meier-Methode ist dies auch dann möglich, wenn nicht alle Patienten identische Beobachtungszeiträume aufweisen. Patienten, bei denen das Ereignis bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes nicht eintritt, werden zensiert.

In der vorliegenden Arbeit wurde für beide Schlaganfallgruppen die Kaplan-Meier-Methode für die Berechnung und graphische Darstellung der kumulativen Wahrscheinlichkeiten, anfallsfrei zu sein, verwendet. Mit Hilfe des Log-Rank-Testes wurde ermittelt, ob die beobachteten Unterschiede zwischen beiden Schlaganfallgruppen in den Überlebenszeitkurven statistisch signifikant waren.

## **Von den Kaplan-Meier-Analysen aufgrund fehlender Daten ausgeschlossene Patienten**

57 Patienten (34 Patienten aus der Gruppe A = 60 % und 23 Patienten aus der Gruppe B = 40 %) sind vorzeitig (vor Studienende im Dezember 2005) zu unterschiedlichen, teilweise unbekanntem Zeitpunkten aus der Studie ausgeschieden (zumeist aus persönlichen Gründen). Sie wurden von den Kaplan-Meier-Analysen zur Überlebenszeit ausgeschlossen.

Unter diesen 57 Patienten befanden sich 5 Patienten (4 Patienten der Gruppe A und 1 Patient aus der Gruppe B), bei denen ein epileptischer Anfall nach erlittenem Hirninfarkt auftrat – bei zwei dieser Patienten trat der epileptische Anfall noch während des ersten stationären Aufenthaltes auf, drei Patienten wurden uns nach abgeschlossener stationärer Schlaganfallbehandlung aufgrund des aufgetretenen epileptischen Anfalls zugewiesen. Diese fünf Patienten wurden in die kumulativen Wahrscheinlichkeitsberechnungen zur Anfallsfreiheit eingeschlossen. Für die verbleibenden 52 Patienten konnten keine Angaben hinsichtlich des Auftretens eines ersten epileptischen Anfalles innerhalb des gesamten Studienzeitraumes getroffen werden; sie wurden von den Kaplan-Meier-Analysen zur Anfallsfreiheit ausgeschlossen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Gesamte Studienpopulation

**Tabelle 1: Die gesamte Studienpopulation**

	Dimension	gesamt n = 327	
<b>Alter</b>	Jahre, MW (SD)	71,43	(13,24)
<b>Geschlecht: Frauen</b>	Anzahl (Prozent)	166	(50,8 %)
<b>Hirnfarkt 1999</b>	Anzahl (Prozent)	150	(45,9 %)
<b>Hirnfarkt 2000</b>	Anzahl (Prozent)	177	(54,1 %)
<b>Beobachtungszeitraum</b>	Monate, MW (SD)	46	(29)
<b>stationäre Aufenthaltsdauer</b>	Tage, MW (SD)	14,56	(9,10)
<b>Schlaganfall in der Vorgeschichte</b>	Anzahl (Prozent)	55	(16,8 %)
<b>in Bildgebung diagnostisch vorbestehender Hirnfarkt</b>	Anzahl (Prozent)	181	(55,4 %)
<b>epileptischer Anfall in der Vorgeschichte</b>	Anzahl (Prozent)	4	(1,2 %)
<b>Hirnfarkt – Differenzierung</b>			
<b>allgemein</b>			
Territorialinfarkt mit Kortextbeteiligung	Anzahl (Prozent)	180	(55,0 %)
lakunarer Infarkt	Anzahl (Prozent)	147	(45,0 %)
<b>spezifisch</b>			
Mediaterritorialinfarkt	Anzahl (Prozent)	133	(40,7 %)
Posterioterritorialinfarkt	Anzahl (Prozent)	28	(8,6 %)
Media- u. Anterioterritorialinfarkt	Anzahl (Prozent)	5	(1,5 %)

Media- u. Posteriorterritorialinfarkt	Anzahl (Prozent)	4	(1,2 %)
Mediaterritorial- u. Grenzzoneninfarkt	Anzahl (Prozent)	1	(0,3 %)
Posteriorterritorial- u. Kleinhirnfarkt	Anzahl (Prozent)	1	(0,3 %)
Grenzzoneninfarkt mit kortikaler Beteiligung	Anzahl (Prozent)	8	(2,4 %)
lakunarer Infarkt	Anzahl (Prozent)	147	(45,0 %)
1 lakunarer Infarkt	Anzahl (Prozent)	49	(33,3 %)
2-10 lakunare Infarkte	Anzahl (Prozent)	32	(21,8 %)
multiple lakunare Infarkte/SAE	Anzahl (Prozent)	66	(44,9 %)
<b>zerebrale Bildgebung</b>			
nur CCT	Anzahl (Prozent)	217	(66,4 %)
nur c-MRT	Anzahl (Prozent)	23	(7,0 %)
CCT und c-MRT	Anzahl (Prozent)	87	(26,6 %)
keine Bildgebung	Anzahl (Prozent)	0	(0 %)
<b>vaskuläre Risikofaktoren</b>			
arterielle Hypertonie	Anzahl (Prozent)	224	(68,5 %)
Diabetes mellitus Typ II	Anzahl (Prozent)	149	(45,6 %)
Herzrhythmusstörung	Anzahl (Prozent)	58	(17,7 %)
AA bei VHF	Anzahl (Prozent)	51	(15,6 %)
sonstige HRST	Anzahl (Prozent)	7	(2,1 %)
Nikotinkonsum	Anzahl (Prozent)	59	(18,0 %)
Alkoholabusus	Anzahl (Prozent)	16	(4,9 %)
Hyperlipoproteinämie	Anzahl (Prozent)	70	(21,4 %)
<b>Ranking-Skala</b>			
≤ 2	Anzahl (Prozent)	152	(46,5 %)

> 2	Anzahl (Prozent)	175	(53,5 %)
<b>zweiter Hirninfarkt innerhalb des Beobachtungszeitraumes</b>	Anzahl (Prozent)	53	(16,2 %)
<b>epileptischer Anfall nach erstem Hirninfarkt</b>	Anzahl (Prozent)	45	(13,8 %)
früher epileptischer Anfall ( $\leq$ 1 Woche nach Hirninfarkt)	Anzahl (Prozent)	10	(3,1 %)
später epileptischer Anfall ( $>$ 1 Woche nach Hirninfarkt)	Anzahl (Prozent)	35	(10,7 %)
<b>Tod</b>			
ja	Anzahl (Prozent)	128	(39,1 %)
nein	Anzahl (Prozent)	142	(43,4 %)
unbekannt	Anzahl (Prozent)	57	(17,4 %)
<b>Todeszeitpunkt (in Bezug auf Hirninfarktdatum)</b>	Anzahl	128	
innerhalb einer Woche	Anzahl (Prozent)	7	(5,5 %)
> 1 Woche bis 1 Monat	Anzahl (Prozent)	19	(14,8 %)
> 1 Monat bis 1 Jahr	Anzahl (Prozent)	40	(31,3 %)
> 1 Jahr	Anzahl (Prozent)	62	(48,4 %)
<b>Todesursachen</b>	Anzahl	128	
Herz-Kreislauf-Versagen	Anzahl (Prozent)	63	(49,2 %)
Pneumonie	Anzahl (Prozent)	7	(5,5 %)
Schlaganfall	Anzahl (Prozent)	9	(7,0 %)
Karzinom ohne nähere Angabe	Anzahl (Prozent)	2	(1,6 %)
andere Ursachen	Anzahl (Prozent)	6	(4,7 %)
unbekannt	Anzahl (Prozent)	41	(32 %)

## 3.2. Vergleich der Patientengruppen A und B

180 Patienten (55 %) mit einem territorialen Hirninfarkt mit Kortextbeteiligung bildeten die Gruppe A und 147 Patienten (45 %) mit lakunarem Hirninfarkt die Gruppe B. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug 46 Monate (SD 9 Monate).

### 3.2.1. Alter und Geschlecht

Es bestand zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied bzgl. des Patientenalters ( $p = 0,021$ ). Frauen und Männer waren in beiden Gruppen etwa gleich häufig vertreten.

**Tabelle 2: Patientenalter und –geschlecht**

	Dimension	Gruppe A Patienten mit kortikalem Infarkt n = 180	Gruppe B Patienten mit lakunarem Infarkt n = 147	p
<b>Alter</b>	Jahre, MW (STD)	73 (15)	70 (12)	<b>0,021</b>
<b>weiblich</b>	Anzahl (Prozent)	98 (54 %)	68 (46 %)	0,150

### 3.2.2. Hirninfarktdatum und Dauer des stationären Aufenthaltes

In beiden Gruppen wurden etwa gleich viele Patienten in den Jahren 1999 und 2000 in die Studie eingeschlossen.

**Tabelle 3: Hirninfarktdatum und stationäre Aufenthaltsdauer**

	Dimension	Gruppe A Patienten mit kortikalem Infarkt n = 180	Gruppe B Patienten mit lakunarem Infarkt n = 147	p
<b>Infarkt 1999</b>	Anzahl (Prozent)	83 (46 %)	67 (46 %)	1,000
<b>Infarkt 2000</b>	Anzahl (Prozent)	97 (54 %)	80 (54 %)	
<b>stationäre Aufenthaltsdauer</b>	Tage, MW (STD)	15 (11)	14 (6)	0,900

**3.2.3. Schlaganfall und/oder Epilepsie in der Eigenanamnese**

Patienten der Gruppe A gaben häufiger als die der Gruppe B einen Hirninfarkt in der Eigenanamnese an. In beiden Gruppen wurden eigenanamnestisch kaum epileptische Anfälle angegeben.

**Tabelle 4: Schlaganfall und/oder Epilepsie in der Eigenanamnese**

	Dimension	Gruppe A Patienten mit kortikalem Infarkt n = 180	Gruppe B Patienten mit lakunarem Infarkt n = 147	p
<b>Hirninfarkt in der Eigenanamnese</b>	Anzahl (Prozent)	36 (20 %)	19 (12,9 %)	0,103
<b>mehrere epileptische Anfälle in der Eigenanamnese</b>	Anzahl (Prozent)	2 (1,1 %)	1 (0,7 %)	0,610
<b>einmaliger epileptischer Anfall in der Eigenanamnese</b>	Anzahl (Prozent)	1 (0,6 %)	0	

### 3.2.4. Zerebrovaskuläre Risikofaktoren

Arterieller Hypertonus und Diabetes mellitus Typ II stellten in beiden Gruppen die häufigsten Risikofaktoren zerebraler Insulte dar. Beide Gruppen unterschieden sich signifikant in der Häufigkeit folgender Erkrankungen: arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus II und Herzrhythmusstörungen.

**Tabelle 5: Häufigkeit zerebrovaskulärer Risikofaktoren**

	Dimension	Gruppe A Patienten mit kortikalem Infarkt n = 180	Gruppe B Patienten mit lakunarem Infarkt n = 147	p
<b>arterielle Hypertonie</b>	Anzahl (Prozent)	114 (63 %)	110 (75 %)	<b>0,031</b>
<b>Diabetes mellitus Typ II</b>	Anzahl (Prozent)	71 (39 %)	78 (53 %)	<b>0,015</b>
<b>HRST</b>				
AA bei VHF	Anzahl (Prozent)	43 (24 %)	8 (5 %)	<b>0,001</b>
sonstige HRST	Anzahl (Prozent)	5 (3 %)	2 (1 %)	
<b>Nikotinkonsum</b>	Anzahl (Prozent)	32 (18 %)	27 (18 %)	0,886
<b>Alkoholabusus</b>	Anzahl (Prozent)	9 (5 %)	7 (5 %)	1,000
<b>Hyperlipidämie</b>	Anzahl (Prozent)	34 (19 %)	36 (25 %)	0,226

### Univariate und multivariate Risikofaktorenanalyse

Für Patienten mit kortikalem Infarkt wurde ein univariat berechneter relativer Risikowert von 2,5 (95 % CI: 1,253–5,090) erhoben; somit hatten Patienten dieser Gruppe gegenüber Patienten mit lakunarem Infarkt ein 2,5-fach erhöhtes Risiko, epileptische Anfälle zu erleiden.

In der multivariaten Berechnung ergab sich eine Odds Ratio von 2,715 (95 % CI: 1.333–5,530). Hierbei sind die Art des Schlaganfalls (territorial versus lakunar) und das Alter als unabhängige

Variablen in das finale Regressionsmodell eingegangen. Weitere im Ausgangsmodell enthaltene Variablen (Geschlecht, Rankin-Skala, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus II, Herzrhythmusstörungen, Nikotin- und/oder Alkoholabusus, Fettstoffwechselstörung) sind im Rahmen der stepwise regression mangels signifikanten Einflusses auf die abhängige Variable fallen gelassen worden und hatten somit keinen erkennbaren Einfluss auf das Auftreten von Krampfanfällen.

### **Attributables Risiko für den Risikofaktor kortikaler Infarkt**

Der attributable Risiko-Wert betrug 0,407 (95 % CI: 0,324–0,480), d. h. 41 % aller nach dem Indexereignis aufgetretenen Anfälle waren dem Risikofaktor kortikaler Infarkt anzulasten.

### **3.2.5. Rankin-Skala**

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme hatten mehr als 62 % der Patienten in der Gruppe A (112 Patienten; 62 %) und 43 % der Gruppe B (63 Patienten; 43 %) auf der Rankin-Skala einen Wert von > 2 Punkten. Mit einem p-Wert von 0,001 lag hiermit ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen vor.

### 3.2.6. Radiologische Diagnostik

Alle Studienpatienten erhielten eine bildgebende zerebrale Diagnostik.

Beide Patientengruppen unterschieden sich signifikant hinsichtlich der angewandten bildgebenden Verfahren. Erwartungsgemäß wurden in der Gruppe A häufiger CCTs und in der Gruppe B häufiger c-MRTs durchgeführt.

**Tabelle 6: Bildgebende Diagnostik**

	Dimension	Gruppe A Patienten mit kortikalem Infarkt n = 180	Gruppe B Patienten mit lakunarem Infarkt n = 147	p
<b>nur CCT</b>	Anzahl (Prozent)	131 (73 %)	86 (58 %)	<b>0,023</b>
<b>nur c-MRT</b>	Anzahl (Prozent)	9 (5 %)	14 (10 %)	
<b>CCT und c-MRT</b>	Anzahl (Prozent)	40 (22 %)	47 (32 %)	

### 3.2.7. Topographische Verteilung der Hirninfarkte

Die topographische Einteilung der Hirninfarkte erfolgte in Abhängigkeit klinischer und radiologischer Untersuchungsbefunde. Das Infarktmuster aller Patienten der Gruppe A ist in der folgenden Tabelle dargestellt; am häufigsten wurden Mediaterritorialinfarkte diagnostiziert.

**Tabelle 7: Topographie der Hirninfarkte der Patienten der Gruppe A**

	Dimension	Gruppe A Patienten mit kortikalem Infarkt n = 180
<b>Mediaterritorialinfarkt</b>	Anzahl (Prozent)	133 (74 %)
<b>Media- u. Anteriorinfarkt</b>	Anzahl (Prozent)	5 (2 %)
<b>Media- u. Posteriorinfarkt</b>	Anzahl (Prozent)	4 (2 %)
<b>Mediaterritorial- u. Grenzzoneninfarkt</b>	Anzahl (Prozent)	1 (1 %)
<b>Posteriorterritorialinfarkt</b>	Anzahl (Prozent)	28 (16 %)
<b>Posterior- u. Kleinhirninfarkt</b>	Anzahl (Prozent)	1 (1 %)
<b>Grenzzoneninfarkt</b>	Anzahl (Prozent)	8 (4 %)

Bei den meisten Patienten der Gruppe B (67 %) stellten sich bildgebend multiple lakunare Infarkte i. S. einer subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie dar.

**Tabelle 8: Topographie der Hirninfarkte der Patienten der Gruppe B**

	Dimension	Gruppe B Patienten mit lakunarem Infarkt n = 147
<b>ein lakunarer Infarkt</b>	Anzahl (Prozent)	49 (33 %)
<b>2–10 lakunare Infarkte</b>	Anzahl (Prozent)	32 (22 %)
<b>multiple lakunare Infarkte / subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie</b>	Anzahl (Prozent)	66 (45 %)

### **3.2.8. Auftreten eines erneuten Hirninfarktes**

Insgesamt wurde im Studienverlauf bei 53 Patienten (16 %) ein erneuter Hirninfarkt diagnostiziert. In beiden Gruppen entwickelten 16 % (30 Patienten der Gruppe A und 23 Patienten der Gruppe B;  $p = 0,880$ ) mindestens einen weiteren Schlaganfall innerhalb des Studienzeitraumes.

### **3.2.9. Erster epileptischer Anfall nach erlittenem Hirninfarkt**

Bei 45 Patienten ereignete sich im Beobachtungszeitraum mindestens ein epileptischer Anfall: bei 33 Patienten der Gruppe A und bei 12 Patienten der Gruppe B ( $p = 0,009$ ). Von diesen 45 Patienten wurden 39 aufgrund des epileptischen Anfalles unserer Klinik zugewiesen. Durch telefonische Befragung wurden weitere sechs Studienpatienten mit stattgehabtem epileptischen Anfall eruiert. Die Behandlung dieser sechs Patienten erfolgte ambulant bzw. in auswärtigen Krankenhäusern.

### **Bestimmung der kumulativen Wahrscheinlichkeit, anfallsfrei zu sein**

Für 275 Schlaganfallpatienten (52 Patienten wurden von den folgenden Berechnungen ausgeschlossen; siehe dazu: 2.3. statistische Datenanalyse.) der vorliegenden Studie betrug die mittlere kumulative Wahrscheinlichkeit, am Ende des Studienbeobachtungszeitraumes (82 Monate) anfallsfrei zu sein 68,34 % (SF = 1,86 und 95 % CI: 64,69 %–71,99 %). Patienten, bei denen das „Ereignis“ epileptischer Anfall bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes nicht eintrat, wurden zensiert ( $n = 230$ ).

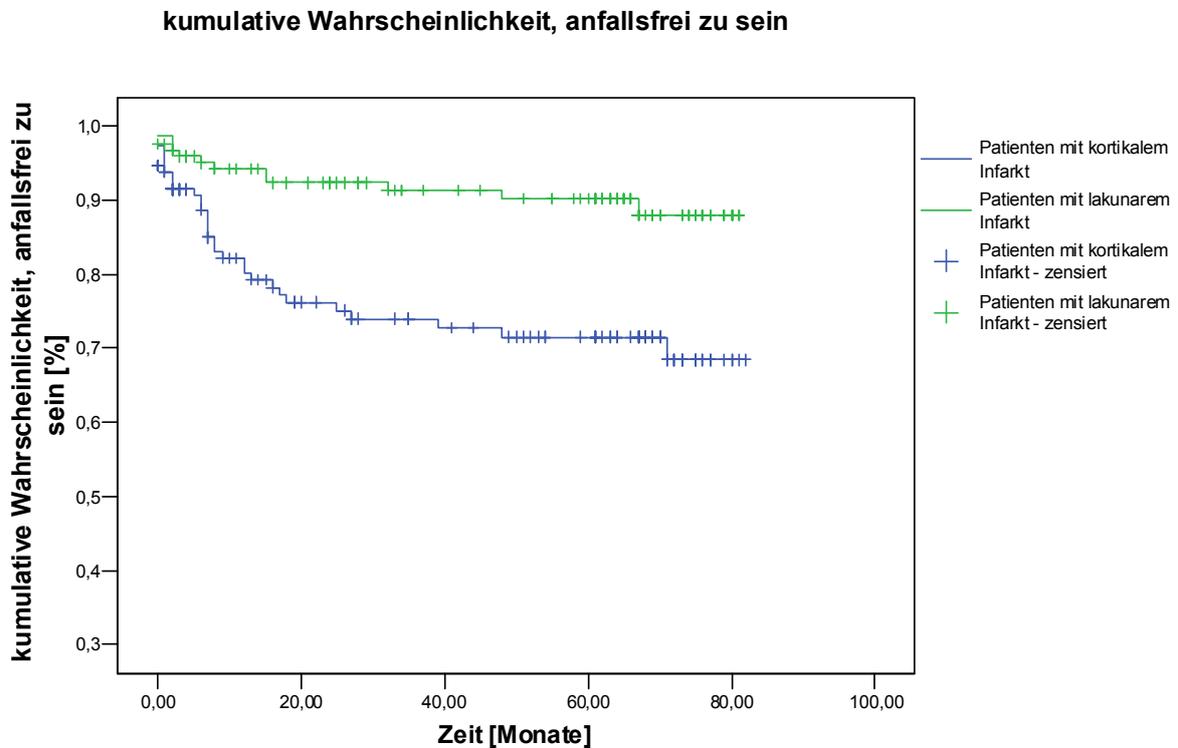
**Tabelle 9: Kumulative Wahrscheinlichkeit, über den Beobachtungszeitraum anfallsfrei zu sein – Vergleich der beiden Patientengruppen**

	Dimension	Gruppe A Patienten mit kortikalem Infarkt n = 150	Gruppe B Patienten mit lakunarem Infarkt n = 125
<b>6 Monate</b>	Anteil (SF)	88,73 % (2,78 %)	95,09 % (1,96 %)
<b>9 Monate</b>	Anteil (SF)	82,20 % (3,50 %)	94,22 % (2,12 %)
<b>1 Jahr</b>	Anteil (SF)	80,24 % (3,68 %)	94,22 % (2,12 %)
<b>2 Jahre</b>	Anteil (SF)	76,18 % (4,02 %)	92,37 % (2,45 %)
<b>5 Jahre</b>	Anteil (SF)	71,52 % (4,40 %)	90,20 % (2,83 %)
<b>zensierte Patienten</b>	Anzahl (Prozent)	117 (78 %)	113 (90 %)

In der obigen Tabelle sind für beide Patientengruppen die kumulativen Wahrscheinlichkeiten, über den Beobachtungszeitraum anfallsfrei zu bleiben, aufgeführt. Die Werte in Klammern entsprechen dem jeweiligen Standardfehler.

Zwischen beiden Gruppen bestand ein signifikanter Unterschied bezüglich der kumulativen Wahrscheinlichkeiten, nach erlittenem Hirninfarkt anfallsfrei zu bleiben (log Rank 12,05; df = 1; p = 0,0005). Die mittlere Wahrscheinlichkeit, über den Beobachtungszeitraum (82 Monate) epilepsiefrei zu sein, lag in der Gruppe A bei 61,54 % (SF 3,08 %; 95 % CI: 55,51 %–67,58 %) und in der Gruppe B bei 74 % (SF 1,94 %; 95 % CI: 70,27 %–77,87 %). Zensiert wurden wiederum in beiden Gruppen die Patienten, bei denen das „Ereignis“ epileptischer Anfall bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes nicht eintrat.

**Grafik 1: Kumulative Wahrscheinlichkeit der Anfallsfreiheit innerhalb des Beobachtungszeitraumes**



	1 Mo	20 Mo	40 Mo	60 Mo	80 Mo
Gruppe A	93,88 %	76,18 %	72,78 %	71,52 %	68,41 %
Gruppe B	97,60 %	92,37 %	91,33 %	90,20 %	88,00 %

### 3.2.10. Mortalität

128 Patienten (39 %) verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraumes. Es verstarben mehr Patienten der Gruppe A, zwischen beiden Patientengruppen bestand hinsichtlich der Mortalitätsraten ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,005$ ).

**Tabelle 10: Mortalitätsraten beider Hirninfarktgruppen**

	Dimension	Gruppe A Patienten mit kortikalem Infarkt n = 180	Gruppe B Patienten mit lakunarem Infarkt n = 147	p
<b>verstorben</b>	Anzahl (Prozent)	82 (46 %)	46 (31 %)	<b>0,005</b>
<b>unbekannt</b>	Anzahl (Prozent)	34 (19 %)	23 (16 %)	

**Tabelle 11: Todesdatum – Vergleich beider Hirninfarktgruppen**

<b>Todesdatum (Zeit nach Hirninfarkt)</b>	Dimension	Gruppe A Patienten mit kortikalem Infarkt n = 82	Gruppe B Patienten mit lakunarem Infarkt n = 46	p
<b>innerhalb einer Woche</b>	Anzahl (Prozent)	7 (9 %)	0	<b>0,003</b>
<b>nach &gt; 1 Woche bis 1 Monat</b>	Anzahl (Prozent)	17 (21 %)	2 (5 %)	
<b>nach &gt; 1 Monat bis 1 Jahr</b>	Anzahl (Prozent)	26 (32 %)	14 (30 %)	
<b>nach &gt; 1 Jahr</b>	Anzahl (Prozent)	32 (39 %)	30 (65 %)	

Zwischen Patienten mit und ohne epileptischem Anfall bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit der Todesfälle. Aus der Gruppe der Patienten mit stattgehabtem epileptischen Anfällen nach Apoplex verstarben 40 % (18 Patienten) gegenüber 39 % (110 Patienten) aus der Gruppe der Patienten ohne epileptischen Anfall.

## Todesursachen

Die meisten Patienten verstarben aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen. Bei 41 der verstorbenen Patienten konnte durch telefonische Befragung der Angehörigen und der zuletzt behandelnden Ärzte die Todesursache nicht eruiert werden.

**Tabelle 12: Todesursachen – Vergleich beider Patientengruppen**

<b>Todesursache</b>	<b>Dimension</b>	<b>Gruppe A Patienten mit kortikalem Infarkt n = 82</b>	<b>Gruppe B Patienten mit lakunarem Infarkt n = 46</b>	<b>p</b>
<b>Herz-Kreislauf-Versagen</b>	Anzahl (Prozent)	40 (48,8 %)	25 (50,0 %)	1,000
<b>Pneumonie</b>	Anzahl (Prozent)	4 (4,9 %)	3 (6,5 %)	0,701
<b>Schlaganfall</b>	Anzahl (Prozent)	8 (9,8 %)	1 (2,2 %)	0,155
<b>Karzinom</b>	Anzahl (Prozent)	1 (1,2 %)	1 (2,2 %)	1,000

### 3.3. Hirninfarktpatienten mit epileptischem Anfall im Beobachtungszeitraum

#### 3.3.1. Epileptische Anfälle sowie Antikonvulsivaeinnahme in der Eigenanamnese

Bereits früher stattgehabte epileptische Anfälle gaben eigenanamnestisch zwei Patienten aus der Gruppe der Patienten mit kortikalem Infarkt (Patient 1: einmaliger epileptischer Anfall, Patient 2: wiederholte Krampfanfälle) und ein Patient aus der Gruppe der Patienten mit lakunarem Infarkt (wiederholte Krampfanfälle) an. Jeweils ein Patient beider Gruppen gab anamnestisch an, bereits ein Antikonvulsivum einzunehmen.

### 3.3.2. Hirninfarkt in der Eigenanamnese

Von 45 Patienten mit stattgehabtem epileptischen Anfall im Beobachtungszeitraum gaben 7 Patienten (15,6 %) an, bereits einen Schlaganfall erlitten zu haben. Die 7 Patienten gehörten zur Gruppe der Patienten mit kortikalem Infarkt, d. h. kein Patient mit erlittenem lakunarem Infarkt gab eigenanamnestisch stattgehabte zerebrale Infarkte an.

### 3.3.3. Rankin-Skala zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

In der Gruppe der Patienten mit lakunarem Infarkt wurde jeweils bei 50 % der Patienten ein Rankin-Skala-Wert von  $\leq 2$  bzw.  $> 2$  bestimmt, während in der Gruppe der Patienten mit kortikalem Infarkt die Mehrheit, ca. 2/3 der Patienten (64 %), einen Rankin-Skala-Wert von  $> 2$  erhielt.

**Tabelle 13: Schweregrad der klinisch-funktionellen Beeinträchtigung**

Rankin-Skala	Dimension	Gruppe A Patienten mit kortikalem Infarkt n = 33	Gruppe B Patienten mit lakunarem Infarkt n = 12	p
$\leq 2$	Anzahl (Prozent)	12 (36 %)	6 (50 %)	0,499
$> 2$	Anzahl (Prozent)	21 (64 %)	6 (50 %)	

### 3.3.4. Radiologische Einteilung der Hirninfarkttypen

Aus der Gruppe A wurden 28 Patienten (85 %) aufgrund eines Mediaterritorialinfarktes stationär in unserer Klinik behandelt, wovon jeweils ein Patient zusätzlich einen neuen Anterior- bzw. Posteriorterritorialinfarkt erlitten hatte. Alle 12 Patienten der Gruppe B befanden sich aufgrund eines neu aufgetretenen lakunaren Infarktes in unserer stationären Behandlung.

Bei den meisten Patienten (67 %) mit neu aufgetretenem lakunarem Infarkt wurde CT - morphologisch eine subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie diagnostiziert.

**Tabelle 14: Radiologische Differenzierung des Hirninfarktes bei Patienten der Gruppe B**

Todesursache	Dimension	Gruppe B Patienten mit lakunarem Infarkt n = 12
ein lakunarer Infarkt	Anzahl (Prozent)	3 (25 %)
2–10 lakunare Infarkte	Anzahl (Prozent)	1 (8 %)
multiple lakunare Infarkte / SAE	Anzahl (Prozent)	8 (67 %)

Bei knapp 44 % aller Patienten mit epileptischem Anfall wurde bildgebend neben dem neuen auch ein älteres Hirninfarktareal diagnostiziert. In der Gruppe A war dies bei 12 Patienten (36 %) und in der Gruppe B bei 8 Patienten (67 %) der Fall. In der folgenden Tabelle ist die Lokalisation dieser vorbestehenden, älteren Hirninfarktareale aufgeführt.

**Tabelle 15: Radiologische Diagnostik vorbestehender, älterer Hirninfarktareale**

Vorbestehendes Infarktareal	Dimension	Gruppe A Patienten mit kortikalem Infarkt n = 33	Gruppe B Patienten mit lakunarem Infarkt n = 12	p
kein älterer Hirninfarkt	Anzahl (Prozent)	21 (64%)	4 (34%)	<b>0,018</b>
Mediaterritorialinfarkt	Anzahl (Prozent)	3 (9%)	0	
Anteriorinfarkt	Anzahl (Prozent)	1 (3%)	0	
lakunarer Infarkt	Anzahl (Prozent)	1 (3%)	0	
SAE	Anzahl (Prozent)	3 (9%)	7 (58%)	
Grenzzoneninfarkt	Anzahl (Prozent)	1 (3%)	0	
lakunarer Infarkt u. Kleinhirninfarkt	Anzahl (Prozent)	1 (3%)	0	
lakunarer Infarkt u. TIA	Anzahl (Prozent)	1 (3%)	0	
SAE u. Kleinhirninfarkt	Anzahl (Prozent)	0	1 (8%)	
SAE u. Posteriorinfarkt	Anzahl (Prozent)	1 (3%)	0	

### **3.3.5. Wiederholtes Auftreten zerebraler Infarkte**

Während der gesamten Studiendauer kam es bei 18 Patienten (40 %) zu einem erneuten Schlaganfall. Darunter befanden sich 14 Patienten (42 %) aus der Gruppe A und 4 Patienten (33 %) aus der Gruppe B. Bei einem der 14 Patienten der Gruppe A traten insgesamt drei weitere Schlaganfälle auf, bei den übrigen 17 Schlaganfallpatienten ereignete sich ein weiterer Hirninfarkt innerhalb des Beobachtungszeitraumes.

**Tabelle 16: Lokalisation des zweiten Hirninfarktareals**

<b>zweiter Hirninfarkt</b>	<b>Dimension</b>	<b>Gruppe A Patienten mit kortikalem Infarkt n = 14</b>	<b>Gruppe B Patienten mit lakunarem Infarkt n = 4</b>	<b>p</b>
<b>Mediaterritorialinfarkt</b>	Anzahl	8	0	0,091
<b>Posterioterritorialinfarkt</b>	Anzahl	1	0	
<b>Media- u. Anteriorinfarkt</b>	Anzahl	1	0	
<b>lakunarer Infarkt</b>	Anzahl	1	2	
<b>Hirnstamminfarkt</b>	Anzahl	1	0	
<b>TIA</b>	Anzahl	0	1	
<b>unbekannt</b>	Anzahl	2	1	

**Tabelle 17: Zeitpunkt des Anfallereignisses nach stattgehabtem Hirninfarkt**

<b>Zeit</b>	<b>Dimension</b>	<b>Gruppe A Patienten mit kortikalem Infarkt n = 33</b>	<b>Gruppe B Patienten mit lakunarem Infarkt n = 12</b>	<b>p</b>
<b>&lt; 24 h</b>	Anzahl (Prozent)	6 (18 %)	3 (25 %)	0,911
<b>&gt; 24 h–1 Woche</b>	Anzahl (Prozent)	1 (3 %)	0	
<b>&gt; 1 Wochen–1 Monat</b>	Anzahl (Prozent)	2 (6 %)	0	
<b>&gt; 1 Monat–3 Monate</b>	Anzahl (Prozent)	3 (9 %)	1 (8 %)	
<b>&gt; 3–6 Monate</b>	Anzahl (Prozent)	3 (9 %)	2 (17 %)	
<b>&gt; 6 Monate–1 Jahr</b>	Anzahl (Prozent)	9 (27 %)	1 (8 %)	
<b>&gt; 1–2 Jahre</b>	Anzahl (Prozent)	4 (12 %)	2 (17 %)	
<b>&gt; 2–3 Jahre</b>	Anzahl (Prozent)	2 (6 %)	1 (8 %)	
<b>&gt; 3–4 Jahre</b>	Anzahl (Prozent)	2 (6 %)	1 (8 %)	
<b>&gt; 4–5 Jahre</b>	Anzahl (Prozent)	0	0	
<b>&gt; 5–6 Jahre</b>	Anzahl (Prozent)	1 (3 %)	1 (8 %)	

Ein erster epileptischer Anfall ereignete sich bei den meisten Patienten (31 Patienten, 69 %) innerhalb des ersten Jahres nach stattgehabtem zerebralen Infarkt.

In beiden Infarktgruppen traten die meisten epileptischen Anfälle über eine Woche nach erlittenem Hirninfarkt (entspricht späten epileptischen Anfällen) auf. Von 180 Patienten der Gruppe A kam es bei 26 Patienten (14 %) und von 147 Patienten der Gruppe B bei 9 Patienten (6 %) zu späten epileptischen Anfällen ( $p = 0,011$ ). Bei den meisten Patienten (90 %) aus der Gruppe der Patienten mit stattgehabtem frühen epileptischen Anfall (< eine Woche) ereignete sich dieser innerhalb der ersten 24 Stunden nach erlittenem Hirninfarkt.

### 3.3.6. Jährliche Inzidenzraten für das Auftreten epileptischer Anfälle

Die Inzidenzraten für das Auftreten epileptischer Anfälle waren in beiden Patientengruppen im ersten Jahr nach stattgehabtem Hirninfarkt am größten und verringerte sich im Verlauf der folgenden Jahre.

**Tabelle 18: Jährliche Inzidenzraten für das Auftreten epileptischer Anfälle**

<b>Zeit nach Hirninfarkt</b>	<b>Dimension</b>	<b>Insgesamt</b>	<b>Gruppe A Patienten mit kortikalem Infarkt n = 180</b>	<b>Gruppe B Patienten mit lakunarem Infarkt n = 147</b>
<b>1. Jahr nach Apoplex</b>	Anzahl (Prozent)	31 (9,5 %)	24 (13,3 %)	7 (4,76 %)
<b>2. Jahr nach Apoplex</b>	Anzahl (Prozent)	6 (1,8 %)	4 (2,2 %)	2 (1,36 %)
<b>3. Jahr nach Apoplex</b>	Anzahl (Prozent)	3 (0,9 %)	2 (1,1 %)	1 (0,68 %)
<b>4. Jahr nach Apoplex</b>	Anzahl (Prozent)	3 (0,9 %)	2 (1,1 %)	1 (0,68 %)
<b>5. Jahr nach Apoplex</b>	Anzahl (Prozent)	0 (0 %)	0	0
<b>6. Jahr nach Apoplex</b>	Anzahl (Prozent)	2 (0,6 %)	1 (0,55 %)	1 (0,68 %)

### 3.3.7. Anfallsarten

53 % der Hirninfarktpatienten mit epileptischem Anfall erlitten einen einfach fokalen, fokal eingeleiteten und sekundär generalisierten oder komplex fokalen Anfall. Dabei traten o. g. Anfälle am häufigsten in der Gruppe A auf. Bezüglich dieser Anfallssemiologie bestand zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,018$ ). Bei 22 von 24 Patienten war die fokale Anfallsaktivität kontralateral zur Infarktseite lokalisiert. Bei zwei Patienten mit fokalen Anfällen konnte die Seite der konvulsiven Entäußerungen anamnestisch nicht mehr eruiert werden.

42 % der Patienten erlitten einen primär tonisch-klonisch generalisierten Krampfanfall und bei 5 % der Patienten konnte der epileptische Anfall nicht näher klassifiziert werden.

**Tabelle 19: Anfallsarten**

<b>Anfallsart</b>	<b>Dimension</b>	<b>Gruppe A Patienten mit kortikalem Infarkt n = 180</b>	<b>Gruppe B Patienten mit lakunarem Infarkt n = 147</b>	<b>p</b>
<b>einfach fokal / primär fokal, sekundär generalisiert / komplex partial</b>	Anzahl (Prozent)	19 (11 %)	5 (3 %)	<b>0,018</b>
<b>primär generalisiert tonisch- klonisch</b>	Anzahl (Prozent)	13 (7 %)	6 (4 %)	0,246
<b>nicht näher klassifiziert</b>	Anzahl (Prozent)	1 (1 %)	1 (1 %)	1,000

**3.3.8. EEG**

Bei 33 der 45 Patienten mit epileptischen Anfällen wurden elektroenzephalographische Untersuchungen in unserer Klinik durchgeführt. Von diesen Patienten erhielten 4 ein zweites EEG und bei 3 Patienten wurde zusätzlich ein Schlafentzugs-EEG abgeleitet. Bei keinem der drei Patienten ergab sich nach durchgeführtem Schlafentzugs-EEG ein zusätzlicher diagnostischer Erkenntnisgewinn. Epilepsietypische Potentiale wurden bei 4 Patienten dokumentiert. In der folgenden Tabelle sind die EEG-Befunde beider Patientengruppen aufgeführt.

**Tabelle 20: EEG-Befunde der ersten Untersuchung**

<b>EEG-Befunde</b>	<b>Dimension</b>	<b>Gruppe A Patienten mit kortikalem Infarkt n = 23</b>	<b>Gruppe B Patienten mit lakunarem Infarkt N = 10</b>	<b>p</b>
<b>Herdbefund</b>	Anzahl (Prozent)	15 (46 %)	0	<b>0,004</b>
<b>Allgemeinveränderung</b>	Anzahl (Prozent)	1 (3 %)	2 (17 %)	0,169
<b>epilepsietypische Potentiale mit Herdbefund und / oder Allgemeinveränderung</b>	Anzahl (Prozent)	3 (9 %)	1 (8 %)	1,000
<b>Normalbefund</b>	Anzahl (Prozent)	4 (12 %)	7 (58 %)	<b>0,003</b>

Bei allen Patienten mit einem Herdbefund war dieser auf der Seite des Infarktareals lokalisiert. Die epilepsietypischen Potentiale, die bei drei Patienten der Gruppe A dokumentiert wurden, befanden sich ebenfalls auf der Seite des Infarktes. Generalisierte epilepsietypische Potentiale wurden bei einem Patienten der Gruppe B registriert.

### **3.3.9. Verordnung von Antiepileptika**

Von 45 Anfallspatienten (78 %) erhielten aufgrund des Anfalls 35 im Beobachtungszeitraum Antiepileptika, davon 28 Patienten (85 %) der Gruppe A und 7 Patienten (58 %) der Gruppe B. Innerhalb der Patientengruppe mit frühem epileptischen Anfall (n = 10) erhielten 5 Patienten (50 %) und innerhalb der Patientengruppe mit spätem epileptischen Anfall (n = 35) erhielten 30 Patienten (86 %) ein Antikonvulsivum.

Sowohl in der Gruppe A als auch in der Gruppe B wurde am häufigsten Carbamazepin (insg. 26 Patienten) verordnet, gefolgt von Valproinsäure (insg. 7 Patienten).

### 3.3.10. Auftreten wiederholter Krampfanfälle im Studienverlauf

**Tabelle 21: Häufigkeit von wiederholten epileptischen Anfällen**

<b>Anzahl epileptischer Anfälle</b>	Dimension	Gruppe A Patienten mit kortikalem Infarkt n = 14	Gruppe B Patienten mit lakunarem Infarkt n = 3	p
<b>2. oder 3. epileptischer Anfall</b>	Anzahl (Prozent)	10 (71 %)	2 (67 %)	1,000
<b>&gt; 3 epileptische Anfälle</b>	Anzahl (Prozent)	4 (29 %)	1 (33 %)	

Von insgesamt 45 Patienten mit einem erlittenen epileptischen Anfall kam es bei 17 (38 %) zu mindestens einem weiteren Krampfanfall. 16 dieser 17 Patienten nahmen Antikonvulsiva ein.

Von den 17 Patienten, die mehr als einen epileptischen Anfall entwickelten, wurden 10 Patienten aufgrund des wiederholten epileptischen Anfalls in unserer Klinik behandelt. Die telefonische Befragung ergab, dass weitere sieben Studienpatienten mindestens einen wiederholten epileptischen Anfall erlitten. Die Behandlung dieser Patienten erfolgte ambulant bzw. in auswärtigen Krankenhäusern.

In der Gruppe der Patienten mit späten epileptischen Anfällen kam es im Vergleich zu den Patienten mit frühen epileptischen Anfällen signifikant häufiger ( $p = 0,006$ ) zu einem erneuten Krampfanfall.

Zusammenfassend betrachtet lag jedoch in der Gruppe der Patienten mit Antikonvulsivaeinnahme (35 Patienten) eine gute Anfallskontrolle vor, bei 33 Patienten (94 %) kam es im weiteren Verlauf zu weniger als zwei epileptischen Anfällen pro Jahr.

## **4. Diskussion / Beantwortung der Fragestellungen**

### **I. Wie häufig treten epileptische Anfälle nach kortikalen im Vergleich zu lakunaren Infarkten auf?**

In einigen Studien wurde keine Assoziation zwischen epileptischen Anfällen und lakunaren Infarkten gefunden [10, 25, 27, 57], während in anderen Studien ein Auftreten von Krampfanfällen nach lakunaren Infarkten [9, 13, 15, 24, 36] bzw. subkortikalen, nicht lakunaren Infarkten [35] beschrieben wurde.

In der vorliegenden Arbeit trat innerhalb des Studienbeobachtungszeitraumes bei 33 Patienten mit kortikalem Infarkt (18 %) und bei 12 Patienten mit lakunarem Infarkt (8 %) mindestens ein epileptischer Anfall auf. Beide Gruppen unterschieden sich bezüglich des Auftretens epileptischer Anfälle signifikant voneinander ( $p = 0,009$ ).

Die Inzidenzrate für epileptische Anfälle betrug in der vorliegenden Arbeit im ersten Jahr nach stattgehabten Apoplex bezogen auf alle Schlaganfallpatienten 9,5 %, für Patienten mit kortikalem Infarkt 13,3 % und für Patienten mit lakunarem Infarkt 4,7 %. Im sechsten Jahr nach stattgehabtem Schlaganfall bestand diesbezüglich kaum noch ein Unterschied zwischen beiden Patientengruppen (0,55 % bzw. 0,68 %).

Da epileptische Anfälle auch bei Patienten mit lakunarem Infarkt auftraten, kann vermutet werden, dass einige lakunare Infarkte hinsichtlich der Generierung epileptischer Anfallsaktivität als „biologisch aktiv“ gewertet werden können.

Basierend auf altersspezifischen europäischen Studien zu Inzidenzraten epileptischer Anfälle beträgt die Inzidenz bei über 65-jährigen 100 pro 100.000 (0,1 %). Auf alle Altersgruppen bezogen, beträgt die jährliche Inzidenzrate für Epilepsie in Europa 50–55 pro 100.000 Einwohner (0,05 %) [59]. Tallis et al. [60] nennen für ältere Menschen (7. und 8. Dekade) eine jährliche Inzidenz für epileptische Anfälle von ungefähr 150 pro 100.000 (0,15 %) und für die Einwohner von Rochester, Minnesota steigt die Inzidenz von

unprovozierten epileptischen Anfällen ab der fünften Dekade stetig bis auf 134 pro 100.000 (0,13 %) ab dem 65. Lebensjahr an [58].

Hieraus wird ersichtlich, dass die Anfallsinzidenzraten für beide Schlaganfallgruppen der vorliegenden Studie zunächst deutlich über denen der allgemeinen Bevölkerung lagen, um sich dann mit zunehmendem zeitlichen Abstand zum zerebralen Infarkt ereignis den Inzidenzraten von epileptischen Anfällen älterer Menschen in der Bevölkerung zu nähern. Somit scheinen Patienten mit kortikalem, aber auch lakunarem Infarkt vor allem im ersten Jahr nach stattgehabtem Schlaganfall ein erhöhtes Risiko für das Auftreten epileptischer Anfälle aufzuweisen.

In der **Seizures After Stroke Study** [13], einer internationalen prospektiven Multicenter Studie mit 1897 Schlaganfallpatienten und einem mittleren Beobachtungszeitraum von nur neun Monaten, betrug das mittlere Patientenalter wie in der vorliegenden Arbeit 72 Jahre (SD 11,5 Jahre). Die Inzidenzraten lagen unter den in der vorliegenden Studie erhobenen Inzidenzraten, ein Krampfanfall ereignete sich bei 168 Patienten (8,9 %). Darunter befanden sich 140 Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall und 28 Patienten mit einer intrazerebralen (kortikal oder subkortikal lokalisierten) Blutung. Von 307 Patienten, die einen lakunaren Infarkt erlitten hatten, entwickelten 8 (2,6 %) einen Krampfanfall.

In den durchgeführten Kaplan-Meier-Analysen zeigte sich, dass die Wahrscheinlichkeit, epileptische Anfälle zu entwickeln, für Patienten mit intrazerebralen Blutungen gegenüber Patienten mit erlittenem ischämischen Schlaganfall signifikant ( $p = 0,002$ ) erhöht ist. Das 1-Year-Actuarial-Risk betrug für Patienten mit intrazerebralen Blutungen 20 % versus 14 % für Patienten mit stattgehabtem zerebralem Infarkt. In diesem Kontext gibt das 1Year-Actuarial-Risk an, wie hoch das Risiko der aufgeführten Patientengruppen für das Auftreten epileptischer Anfälle innerhalb eines Jahres ist.

Das **Oxfordshire community stroke project** [9] war eine Kohortenstudie mit 675 Patienten mit erstmaligem Schlaganfall. Die Alters- und Geschlechtsverteilung sowie der Beobachtungszeitraum sind mit denen der vorliegenden Studie vergleichbar. Der Frauenanteil lag bei 53 % (357 Patienten), das mittlere Alter bei 72 Jahren. Die Patienten wurden zwischen 1981 und 1986 rekrutiert, die Studie wurde 1988 beendet, der Beobachtungszeitraum betrug 2–6,5 Jahre.

Auch in diese Studie wurden neben Patienten mit Hirninfarkten, Patienten mit intrazerebraler Blutung eingeschlossen. 81 % (545 Patienten) erlitten einen ischämischen Schlaganfall (Infarktmuster: 278 Patienten mit Infarkt im „vorderen Stromkreislauf“, 137 Patienten mit lakunarem Infarkt, 129 Patienten mit Infarkt im „hinteren Stromkreislauf“; bei 31 Patienten konnte das betroffene Gefäßterritorium nicht bestimmt werden). Weiterhin wurden 66 Patienten (10 %) mit einer intrazerebralen Blutung und 33 Patienten (5 %) mit einer Subarachnoidalblutung eingeschlossen. Infarkte im „vorderen Stromkreislauf“ wurden als zerebrale Ischämien infolge eines Verschlusses der Arteria cerebri media oder Arteria carotis interna oder eines Astes der Arteria cerebri media oder der Arteria cerebri anterior definiert. Infarkte im Hirnstamm, Kleinhirn oder okzipitalem Kortex wurden zu den Infarkten des „hinteren Stromkreislaufes“ zusammengefasst. Eine genauere topographische Zuordnung zu den einzelnen Gefäßterritorien (Arteria cerebri media, Arteria cerebri anterior, Arteria cerebri posterior, Arteria basilaris oder Arteria vertebralis) fand nicht statt.

Die Inzidenzraten für epileptische Anfälle waren niedriger als die in der vorliegenden Studie erhobenen. 52 Patienten (8 %) entwickelten einen oder mehrere epileptische Anfälle, davon erlitten drei Patienten einen ersten epileptischen Anfall einige Stunden vor ihrem Tod; bei einem Patienten waren eigenanamnestisch epileptische Anfälle vorbekannt. Die meisten Analysen wurden an den „verbleibenden“ 48 Patienten durchgeführt. Ein solitärer epileptischer Anfall wurde bei 23 Patienten dokumentiert, darunter befanden sich 17 Patienten mit einer zerebralen Ischämie (10 Patienten mit Infarkt im „vorderen Stromkreislauf“, 3 Patienten mit lakunarer Ischämie und 4 Patienten mit Infarkt im „hinteren Stromkreislauf“) sowie 3 Patienten mit einer primär intrazerebralen Blutung und 3 Patienten mit einer SAB. Wiederholte epileptische Anfälle traten bei 25 Patienten auf (13 Patienten mit Infarkt im „vorderen Stromkreislauf“, 2 Patienten mit lakunarer Ischämie, 3 Patienten mit Infarkt im „hinteren Stromkreislauf“, 4 Patienten mit primär intrazerebraler Blutung und 3 Patienten mit einer SAB).

Das kumulative Risiko, 5 Jahre nach ischämischem Schlaganfall epileptische Anfälle zu entwickeln, lag mit 9,7 % (95 % CI 3,7 %–15,7 %) deutlich unter der in der vorliegenden Studie erhobenen kumulativen Wahrscheinlichkeit (19 %).

In der prospektiven Studie von **Giroud et al.** [24] wurden 1640 Patienten (869 Männer, 53 %) hinsichtlich des Auftretens von Krampfanfällen innerhalb von 15 Tagen nach einem erstmals erlittenem Schlaganfall untersucht. Die Patientenzahl lag also beachtlich höher, bei jedoch

vergleichsweise kurzem Beobachtungszeitraum. Das Durchschnittsalter betrug, ähnlich der vorliegenden Arbeit, 73 Jahre (SD 15 Jahre). In die Studie von Giroud et al. wurden jedoch auch Patienten mit zerebralen Blutungen eingeschlossen. Insgesamt lagen die Inzidenzraten unter den in der vorliegenden Studie erhobenen. Bei 90 Patienten (5,4 %) wurde ein Krampfanfall beobachtet; bei 25/168 Patienten (14,8 %) wurde eine Blutung (20 Lobärblutungen, 1 tiefe Parenchymblutung, 4 SAB), bei 57/940 Patienten (6 %) ein kortikaler Infarkt, bei 3/273 Patienten (1 %) ein lakunarer Infarkt und bei 5/259 Patienten (2 %) eine TIA diagnostiziert. Die exakten Lokalisationen der kortikalen Infarktareale fanden auch in dieser Studie keine Beachtung.

In der prospektiven Studie von **Kilpatrick et al.** [25] an 1.000 konsekutiven Schlaganfallpatienten (durchschnittliche Beobachtungsdauer von 7 Monaten) traten bei Patienten mit lakunarem Infarkt, im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit, keine Krampfanfälle auf. Epileptische Anfälle ereigneten sich bei 44 Patienten (4,4 %); bei vier Patienten war eine Epilepsie vorbekannt. Bei den 44 Anfallspatienten wurden folgende Diagnosen gestellt: intrazerebrale Blutung (10/65; 15,4 %), SAB (6/71; 8,5 %), kortikaler Infarkt (24/370; 6,5 %) und TIA (4/109; 3,7 %). In Bezug auf ischämisch kortikale Infarkte wurden im Vergleich zur vorliegenden Arbeit niedrigere Inzidenzraten für epileptische Anfälle dokumentiert. Die kurze Beobachtungsdauer kann als Grund hierfür angenommen werden. Auch in dieser Arbeit fand keine genauere Zuordnung zu den einzelnen Gefäßterritorien bei Patienten mit kortikalem Infarkt statt.

In der Studie **Epilepsy after stroke** von **Olsen et al.** [61] wurden 77 Schlaganfallpatienten auf das Auftreten von epileptischen Anfällen untersucht. Das mittlere Alter betrug 63 Jahre (range: 44–75 Jahre; 48 Männer), der klinische Follow-up-Zeitraum 2–4 Jahre. Ausgeschlossen wurden Patienten mit infratentoriellen Infarkten, SAB, akutem Myokardinfarkt (einschließlich der drei Monate vor dem zerebralem Insult), Herz-, Nieren-, Lungen- oder Lebererkrankungen, Multipler Sklerose, Malignomen, Demenz oder früherem Schlaganfall. Die Inzidenzrate für das Auftreten epileptischer Anfälle war im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit ebenfalls geringer, sieben Patienten (9 %) entwickelten einen epileptischen Anfall (6 Patienten mit kortikalem Involvement davon 5 Patienten Verschluss der Arteria cerebri media und 1 Patient mit Verschluss der Arteria carotis interna, 1 Patient mit subkortikalem Infarkt ohne wegweisenden Angiographiebefund). Auf eine genauere CCT-Befundung wurde nicht näher eingegangen. Ebenso bleibt offen, welche Art von Angiographie durchgeführt wurde.

Die höheren Inzidenzraten für symptomatische Krampfanfälle nach erlittenem ischämischen Apoplex, die in der vorliegenden Arbeit dokumentiert sind, können ursächlich, neben der hohen Patientenzahl sowie dem langen Beobachtungszeitraum, u. a. auf die folgend genannten Faktoren zurückgeführt werden:

Von 45 Patienten mit einem erlittenen epileptischen Anfall nach einem ischämischen zerebralen Insult gaben eigenanamnestisch 3 Patienten an, mindestens einen epileptischen Anfall und 7 Patienten (15,6 %) einen Schlaganfall schon vor Studienbeginn erlitten zu haben. Bildgebend wurde bei knapp der Hälfte aller Patienten mit epileptischem Anfall (20 Patienten) neben dem neuen, ein älteres Infarktareal diagnostiziert. Während der gesamten Studiendauer entwickelten 18 von 45 Epilepsiepatienten (40 %) einen erneuten Schlaganfall. Bei 17 der 18 Patienten handelte es sich um ein einmaliges erneutes ischämisches Ereignis, bei 8 dieser Patienten trat dieses vor und bei 3 Patienten am Tag des ersten epileptischen Anfalles auf. Ein Patient erlitt zusätzlich drei neue Schlaganfälle, zwei davon traten vor dem ersten epileptischen Anfall auf.

5 Patienten mit einem erlittenen epileptischen Anfall gaben als krampfschwellensenkenden Faktor einen regelmäßigen Alkoholkonsum an. Es kann vermutet werden, dass ein regelmäßiger Alkoholkonsum von einigen weiteren Studienteilnehmern nicht zugegeben wurde.

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass bei den Epilepsiepatienten möglicherweise andere konkurrierende Faktoren (z.B. Exsikkose, Infektionen, metabolische Ursachen, Medikamente) für die Entstehung epileptischer Anfälle (mit)verantwortlich waren.

Zudem stellt die Patientengruppe, welche nicht in die Kaplan-Meier-Analysen eingeschlossen wurde (siehe 2.3.), einen Bias hinsichtlich der Beantwortung der Frage, bei welchen Patienten zerebrale Infarkte und/oder epileptische Anfälle (wiederholt) innerhalb des Studienzeitraumes auftraten, dar. Aufgrund der annähernd gleichen Verteilung der unbekanntenen Daten auf beide Patientengruppen ist von keinem größeren verzerrenden Effekt auf die statistischen Ergebnisse auszugehen.

## II. Unterscheiden sich die Epilepsiepatienten beider Schlaganfallgruppen bzgl. des Anfallszeitpunktes, der Anfallssemiologie und der EEG-Befunde?

### Anfallszeitpunkt: Frühe und späte epileptische Anfälle

Wie eingangs erwähnt, ist die Studienlage zur Einteilung der epileptischen Anfälle nach Schlaganfällen in sogenannte frühe und späte Anfälle nicht einheitlich. Von der Internationalen Liga gegen Epilepsie [18] wird eine Zeitgrenze für Frühanfälle von 7 Tagen vorgeschlagen. Die meisten Frühanfälle ereignen sich innerhalb der ersten ein bis zwei Tage nach einem Insult [23].

In der vorliegenden Studie traten frühe epileptische Anfälle (innerhalb einer Woche nach Schlaganfallereignis) bei 10 Patienten (3 %) auf. Davon hatten 7 Patienten einen Territorialinfarkt (4 %) und 3 Patienten einen lakunaren Infarkt (2 %). Zwischen beiden Schlaganfallgruppen bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens früher Anfälle ( $p = 0,521$ ). Bei den meisten Patienten (90 %) innerhalb der Gruppe der Patienten mit einem frühen epileptischen Anfall, ereignete sich dieser in den ersten 24 Stunden nach erlittenem Apoplex. Hinsichtlich des Auftretens später epileptischer Anfälle bestand ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,011$ ) zwischen beiden Patientengruppen. Bei Patienten mit kortikalem Infarkt traten signifikant häufiger Spätanfälle auf (26 Patienten) als in der Gruppe der Patienten mit lakunarem Infarkt (9 Patienten).

Die Häufigkeit früher epileptischer Anfälle variiert zwischen den einzelnen Studien u. a. auch aufgrund der verschiedenen Definitionen der Cut-Off-Werte zur Differenzierung zwischen frühen und späten epileptischen Anfällen.

In einer Studie von **Arboix et al.** [10] wurden retrospektiv Schlaganfall-Registerdaten von 1220 „First-Ever-Stroke“-Patienten aus den Jahren 1986 bis 1993 im Hinblick auf demographische, anamnestiche, klinische und bildgebende Merkmale ausgewertet. Ziel der Studie war, prädiktive Faktoren für frühe Krampfanfälle (innerhalb von 48 Stunden) nach einem Schlaganfall zu bestimmen. Die berechnete Inzidenzrate für frühe Krampfanfälle lag knapp unter der in unserer Studie erhobenen. Bei 29 Patienten (2,4 %) traten frühe Krampfanfälle auf, einer dieser Patienten gab einen Alkoholabusus an. Allerdings befanden sich unter den 29 Patienten insgesamt 9 mit diagnostiziertem „hämorrhagischen Schlaganfall“ (6 Parenchymblutungen, 1 SAB, 2 SDH), 20 Patienten erlitten einen ischämischen Insult.

In die **Copenhagen Stroke Study** von **Reith et al.** [14] wurden prospektiv 1197 Patienten mit einem akuten Apoplex (hiervon 75 Patienten mit intrazerebraler Blutung) auf das Auftreten früher epileptischer Anfälle (innerhalb von 14 Tagen nach stattgehabtem Schlaganfall) untersucht. Die Inzidenzrate für frühe epileptische Anfälle lag etwas über der unserer Studie; 50 Patienten (4,2 %) entwickelten einen frühen epileptischen Anfall, wobei bei 6 dieser 50 Epilepsiepatienten CT-morphologisch eine intrakranielle Blutung nachgewiesen wurde. Die meisten Frühfälle (66 %) ereigneten sich, wie auch in der vorliegenden Arbeit, in den ersten 24 Stunden nach stattgehabtem Apoplex.

Auch **Bladin et al.** [13] setzen wie Reith et al. [36], die Zeitgrenze bei 14 Tagen. Als Epilepsie wurde hier das wiederholte Auftreten von Krampfanfällen bezeichnet, wenn die dazwischenliegende anfallsfreie Zeit mindestens 24 Stunden betrug. Diese Epilepsie-Definition ist veraltet, denn erst kürzlich haben die Internationale Liga gegen Epilepsie (International League Against Epilepsy, ILAE) und das Internationale Büro für Epilepsie (International Bureau for Epilepsy, IBE) Konsensusdefinitionen für die Begriffe „epileptischer Anfall“ und „Epilepsie“ erarbeitet. Demnach setzt die Definition einer Epilepsie das Auftreten mindestens eines epileptischen Anfalls voraus [3].

Mehrere Anfälle innerhalb von 24 Stunden wurden in der Studie von Bladin et al. [13] als ein Anfall (bzw. „single seizure episode“) gewertet. Von 1632 Patienten mit ischämischen Schlaganfall ereigneten sich frühe Anfälle bei 78 (4,8 %) und späte Anfälle (> 2 Wochen) bei 62 Patienten (3,8 %). Wiederholte Krampfanfälle traten bei insgesamt 47 Patienten (2,5 %) auf, wobei sieben dieser Patienten eine intrazerebrale Blutung aufwiesen.

In der Studie von **Burn et al.** [9] entwickelten 14 Patienten (2 %) einen frühen epileptischen Anfall, welcher als onset seizure bezeichnet wurde und als das Auftreten eines Krampfanfalles innerhalb von 24 Stunden nach Schlaganfall definiert wurde. Späte Anfälle (> 24 h) traten in dieser Studie bei 52 von 658 Patienten (8 %) auf.

Die Frage, ob das Risiko für erneute epileptische Anfälle eher bei frühen oder späten Krampfanfällen erhöht ist, wird unterschiedlich beantwortet.

So sehen einige Studienautoren ein erhöhtes Risiko für das Auftreten weiterer Anfälle vor allem nach frühen [9, 12], andere [13, 23, 62] nach späten Anfällen. In der vorliegenden Studie war bei 2 von 45 Post-Stroke-Epilepsiepatienten unbekannt, ob es im Anschluss zu weiteren Anfällen

kam. Ein zweiter Krampfanfall ereignete sich signifikant häufiger in der Gruppe der Patienten mit späten epileptischen Anfällen (2. Krampfanfall bei 10 % der Patienten mit frühem Krampfanfall und bei 46 % der Patienten mit spätem Krampfanfall,  $p = 0,006$ ).

Insgesamt betrachtet ist das Risiko, nach einem Schlaganfall wiederholte epileptische Krampfanfälle zu entwickeln, bei Frühanfällen geringer im Vergleich zu Spätanfällen, die in deutlich über 50 % zu einer Epilepsie führen, so dass bei diesen auch prinzipiell eine medikamentöse Behandlung gerechtfertigt ist [20]. Auf das medikamentöse Prozedere wird unten näher eingegangen.

### **Anfallsarten**

Idiopathische generalisierte Epilepsie-Syndrome, die im späten Erwachsenenalter neu auftreten, sind eher selten [42]. Die wichtigsten Anfallstypen bei älteren Epilepsiepatienten mit symptomatischen Epilepsien sind komplex-partielle, einfach-partielle und sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle [63].

So zeigt sich auch in der vorliegenden Arbeit, dass mehr als die Hälfte (24 Patienten, 53 %) aller Krampfanfälle einfach oder komplex partiellen bzw. primär fokal und sekundär generalisierten Anfällen entsprachen. Bezüglich dieser Anfallsarten bestand zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,018$ ), d.h. die eben genannten Anfallsarten traten in der Gruppe der Patienten mit kortikalem Infarkt signifikant häufiger auf (19 Patienten, 11 %) als in der Patientengruppe mit lakunarem Infarkt (5 Patienten, 3 %). Bei 22 von 24 Patienten mit fokaler Anfallsaktivität war diese kontralateral zur Infarktseite lokalisiert; bei 2 Patienten mit fokalen Anfällen konnte die Seite anamnestisch nicht mehr eruiert werden. Dies unterstützt die pathophysiologische Sicht von der symptomatischen Genese von Krampfanfällen nach Schlaganfällen. In vielen Studien [9, 10, 13, 24, 25, 61] wurden bei Patienten mit fokalen Anfällen keine Angaben zur Seitenlokalisation der fokalen Entäußerungen bezüglich der Infarktlokalisation getroffen.

Generalisierte Anfälle wurden in der vorliegenden Studie bei 19 Patienten (13 Patienten mit kortikalem Infarkt und 6 Patienten mit lakunarem Infarkt,  $p = 0,246$ ) dokumentiert, bei jeweils einem Patient aus jeder der beiden Schlaganfallgruppen gelang keine nähere Klassifikation des epileptischen Anfalls.

Zu berücksichtigen ist, dass bei der telefonischen Datenerhebung Fehler (ungenauere Anfallsschilderung, falsche Klassifikation des epileptischen Anfalles) aufgetreten sein könnten. Eine ähnliche Problematik ist wahrscheinlich auch bezüglich der Registrierung von erneut im Studienverlauf aufgetretenen Schlaganfällen denkbar.

Die häufigsten Anfallsformen sind auch bei Giroud et al. [24] einfach partielle Anfälle (61 %), bei Bladin et al. [13] einfach partielle sowie primär fokale und sekundär generalisierte Anfälle (53 %) und bei Kilpatrick et al. [25] einfach fokale motorische Anfälle (59 %). Im Gegensatz dazu wurden in der Studie von Arboix et al. [10] überwiegend generalisiert tonisch-klonische Anfälle ohne fokale Einleitung (62 %) beschrieben.

Der hohe Anteil von primär generalisierten Grand-Mal-Anfällen in der vorliegenden Studie (19 Patienten, 42 %) ist wohl darauf zurückzuführen, dass fremdanamnestisch häufig generalisierte tonisch-klonische Anfälle berichtet wurden, wobei anzunehmen ist, dass diese oftmals fokale eingeleitet wurden.

Bei Schlaganfallpatienten werden Inzidenzraten von 0,14–0,8 % für das Auftreten von Status epilepticus beschrieben [64]. In der vorliegenden Studie trat, wie in der Arbeit von Benbir et al. [31], kein Status epilepticus auf.

### **Elektroenzephalogramm**

In mehreren Studien zur Untersuchung von Schlaganfallpatienten mit im Anschluss aufgetretenen epileptischen Anfällen [9, 13, 14, 25, 35] wurde auf die Durchführung von EEG-Untersuchungen verzichtet.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei 33 von 45 Epilepsiepatienten postiktal mindestens eine EEG-Untersuchung durchgeführt. Pathologische Befunde fanden sich bei 64 % der Patienten. Ein Herdbefund wurde bei den meisten Patienten (15 Patienten, 46 %) registriert. Jeder dieser 15 Patienten hatte einen kortikalen Infarkt, dagegen fand sich in der Gruppe der Patienten mit lakunarem Infarkt kein Patient mit einem Herdbefund ( $p = 0,004$ ). Allgemeinveränderungen wurden bei einem Patienten mit kortikalem Infarkt und bei zwei Patienten mit lakunarem Infarkt dokumentiert; epilepsietypische Potentiale fanden sich bei 3 Patienten mit kortikalem und bei einem Patienten mit lakunarem Infarkt. Bemerkenswert ist, dass EEG-Abnormalitäten bei

lakunaren Infarktpatienten sowohl in unserer als auch in einigen anderen Studien gesehen wurden.

In der Studie von **Giroud et al.** [24] wurde bei allen Studienteilnehmern ein EEG durchgeführt. Bei allen 90 Anfallspatienten (inkl. der drei Epilepsiepatienten mit lakunarem Infarkt) wurde ein pathologischer EEG-Befund erhoben („43 x fokale slow waves, 18 x bilaterale slow waves, 15 x PLEDS, 10 x paroxysmale features, 4 x electrical partial status epilepticus“).

In der **SAS-Studie** [13] wurden bei 5 von 8 Epilepsiepatienten mit lakunarem Infarkt und unauffälligem CCT-Befund EEG-Auffälligkeiten gesehen, auf welche dort jedoch nicht näher eingegangen wird.

**Avrahami et al.** [36] beschrieben (s.o.) in einem Case Report 5 ältere Patienten mit generalisierten epileptischen Anfällen. In der wiederholt durchgeführten CCT-Diagnostik zeigten sich lediglich lakunare Infarkte. In den postiktalen EEGs wurden bei 2 Patienten generalisierte Delta-Aktivität und bei 3 Patienten generalisierte Theta-Aktivität gesehen. Ein nach 6 Wochen erneut durchgeführtes EEG erbrachte keine auffälligen Befunde mehr.

Auf einige pathophysiologische Erklärungsmodelle für die Entstehung epileptischer Anfälle nach subkortikalen Infarkten wurde oben näher eingegangen, diese könnten Erklärung für die pathologischen EEG-Befunde bei Patienten mit lakunaren Infarkten sein.

In der vorliegenden Arbeit befand sich bei allen 15 Patienten mit fokaler Funktionsstörung im EEG, die Störung auf der gleichen Seite des Infarktareals. Epilepsietypische Potentiale wurden bei 4 Studienpatienten (alle mit stattgehabten Territorialinfarkt) gesehen, bei einem Patienten waren diese generalisiert, bei den anderen 3 Patienten auf der Infarktseite lokalisiert. Auch dies unterstützt wiederum das pathophysiologische Erklärungsmodell der symptomatischen Genese von Krampfanfällen nach Schlaganfällen. In den meisten Studien fand die Seitenlokalisation der erhobenen pathologischen EEG-Befunde keine Beachtung. Dem gegenüber registrierten Giroud et al. [24] periodische lateralisierte epileptiforme Entladungen (PLEDS) passend zur Seite des Infarktareals.

### **III. Kann der bislang stets vermutete Kausalbezug zwischen kortikalen Hirninfarkten und Krampfanfällen bestätigt und quantifiziert werden? Können Risikofaktoren für das Auftreten von epileptischen Anfällen bei Schlaganfallpatienten benannt werden?**

In der vorliegenden Arbeit waren 41 % aller Epilepsien dem Risikofaktor kortikaler Infarkt anzulasten (attributable risk = 0,407; 95 % CI: 0,324–0,480), so dass hier von einem gegebenen Kausalzusammenhang gesprochen werden kann.

Das relative Risiko für das Auftreten epileptischer Anfälle von Patienten mit kortikalem Infarkt betrug das 2,5-fache des Risikos der Patienten aus der Gruppe mit lakunarem Infarkt. Im multivariaten Fall ergab sich eine Odds Ratio von 2,715 (95 % CI: 1,33–5,530).

Patienten mit kortikalem bzw. lakunarem Hirninfarkt unterschieden sich signifikant in der Häufigkeit des Auftretens eines arteriellen Hypertonus, eines Diabetes mellitus sowie von Herzrhythmusstörungen. Dies unterstützt die These der pathophysiologischen Erklärungsmodelle mikro- und makrovaskulärer zerebraler Infarkte, denn arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus stellen Risikofaktoren für mikrovaskuläre zerebrale Infarkte dar und Herzrhythmusstörungen (i. e. S. AA bei VHF) sind häufige Ursache kardioembolischer zerebraler Territorialinfarkte.

Die in die multivariate Regressionsanalyse eingeschlossenen Faktoren Geschlecht, Schweregrad der neurologisch funktionellen Beeinträchtigung (Rankin-Skala), Alter sowie verschiedene Schlaganfall-Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Herzrhythmusstörungen, Nikotin- und/oder Alkoholabusus, Fettstoffwechselstörung) hatten keinen begünstigenden Einfluss auf das Auftreten von Krampfanfällen bei Schlaganfallpatienten. Das Alter wirkte sich eher risikoabschwächend bezüglich des Auftretens epileptischer Anfälle aus (Odds Ratio = 0,965, 95 % CI: 0,944–0,987).

Ähnliche Ergebnisse fanden sich in der Arbeit von Arboix et al. [10]. Hier waren Patienten mit epileptischen Anfällen signifikant jünger als Patienten ohne Krampfanfälle. Die Studienlage spricht jedoch eher für ein mit steigendem Alter zunehmendes Risiko, unprovoked aber auch symptomatische Krampfanfälle zu erleiden [42]. Dies hängt nicht zuletzt auch mit den erwähnten epidemiologischen Veränderungen aller Industrienationen zusammen. Dass diese Tatsache in der

vorliegenden Studie nicht belegt werden konnte, könnte u. a. darauf zurückzuführen sein, dass nur ein selektives Kollektiv repräsentiert wurde und sich hieraus ein Bias ergibt.

Hinsichtlich der Identifizierung weiterer Risikofaktoren für das Auftreten postischämischer Krampfanfälle herrscht unter den verschiedenen Studien weitestgehend Übereinstimmung. Die Bestimmung der unabhängigen Risikofaktoren basierte zumeist auf multivariaten Analysen, wobei vor allem ein ausgeprägtes neurologisches Defizit zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme [13, 14] und, wie in der vorliegenden Arbeit, ein kortikales Involvement [9, 10, 12, 13, 24, 25, 64] wiederholt als prädestinierende Faktoren genannt wurden.

Die Studie von Giroud et al. [24] fand eine initiale Vigilanzstörung sowie männliches Geschlecht als prädestinierende Faktoren für die Entstehung früher epileptischer Anfälle (innerhalb von 15 Tagen nach Apoplex) heraus.

Ob bei kortikalen Infarkten kardiogene oder eher arterio-arterielle Embolien mit einem größeren Anfallsrisiko verbunden sind, wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht. Verschiedene Meinungen zu diesem Thema werden derzeit kontrovers diskutiert; möglicherweise spielen Art und Zeitpunkt der Embolusfragmentation mit anschließender Reperfusion eine entscheidende Rolle in der Generierung epileptiformer zerebraler Areale.

#### **IV. Besteht innerhalb der Patientengruppe mit einem erlittenen epileptischen Anfall eine gute Anfallskontrolle unter Antikonvulsivaeinnahme?**

Ein erneuter, zweiter epileptischer Anfall trat bei 17 der 45 Epilepsiepatienten auf, 5 dieser 17 Patienten entwickelten regelmäßig wiederauftretende epileptische Anfälle. Von insgesamt 35 Patienten mit regelmäßiger Antikonvulsivaeinnahme entwickelten 33 (94 %) weniger als 2 Anfälle pro Jahr, so dass insgesamt von einer guten medikamentösen Anfallskontrolle gesprochen werden kann.

Unsicherheiten bestehen weiterhin bezüglich des idealen Zeitpunktes eines antikonvulsiven Therapiebeginnes. Camilo und Goldstein [30] sind der Auffassung, dass Patienten, die wiederholt Früh- oder Spätanfälle entwickeln, eine pharmakologische Behandlung benötigen.

Tettenborn [33] äußert indes, dass eine Behandlungsoption bei mindestens 2 aufgetretenen unprovokierten epileptischen Anfällen besteht.

Zusammenfassend betrachtet besteht, auch unter Berücksichtigung der aktuellen neurologischen Leitlinien, eine Indikation für eine antikonvulsive Therapie bereits nach dem ersten Anfall, wenn epilepsietypische Potentiale und/oder eine morphologische Läsion nachweisbar sind [40].

In der vorliegenden Studie wurden 35 von 45 Anfallspatienten (78 %) Antiepileptika (Monotherapie) verordnet. 28 Patienten gehörten der Gruppe der Patienten mit kortikalem Infarkt und 7 Patienten der Gruppe der Patienten mit lakunarem Infarkt an, von 10 Patienten mit einem frühem epileptischen Anfall erhielten 5 Patienten (50 %) ein Antiepileptikum sowie 30 von 35 Patienten (86 %) mit einem spätem epileptischen Anfall. Am häufigsten wurde Carbamazepin verordnet (26/35 Patienten, 74 %).

In vielen Studien [9, 11, 12, 23, 60] werden keine Aussagen zur medikamentösen Behandlung epileptischer Anfälle getroffen; zumeist wird nicht zwischen der Behandlung von Früh- und Spätanfällen unterschieden.

Bei Kilpatrick et al. [25] erhielten 34 von 44 Patienten mit postischämischem Krampfanfall in der Akutphase Phenytoin, 30 Patienten wurden monotherapeutisch behandelt. Zum Zeitpunkt der stationären Entlassung nahmen noch 21 Patienten Antiepileptika ein. Leider betrug der Follow-Up-Zeitraum für alle Teilnehmer dieser Studie nur zwei Wochen, so dass keine Aussagen zum Langzeit-Outcome getroffen werden konnten.

Prinzipiell stellt die Wahl des Antiepileptikums eine Einzelfallentscheidung dar und sollte in Abhängigkeit vom Anfallstyp sowie unter Beachtung parallel bestehender Krankheiten und eingenommener Medikamente erfolgen. Neben den Begleiterkrankungen und der individuellen Begleitmedikation sollten das spezifische Nebenwirkungsprofil sowie die möglichen zusätzlichen erwünschten Wirkungen beachtet werden. Eine gute Medikamentencompliance wird durch möglichst einfache Einnahmeschemata (Einnahme 1–2 x täglich) gefördert.

## **V. Unterscheiden sich Patienten mit kortikalem Infarkt und Patienten mit lakunarem Infarkt hinsichtlich ihrer Mortalitätsraten?**

Von 128 Patienten (39 %) war bekannt, dass diese innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstarben. In der Gruppe der Patienten mit kortikalem Infarkt starben innerhalb des Beobachtungszeitraumes signifikant ( $p = 0,005$ ) mehr Patienten (82, 46 %), als in der Gruppe der Patienten mit lakunarem Infarkt (46, 31 %).

Zwischen Patienten mit und ohne Krampfanfällen bestanden keine signifikanten Unterschiede in den Mortalitätsraten: Es verstarben 18 von 45 Patienten mit epileptischen Anfällen (40 %) und 110 von denjenigen 282 Patienten (39 %), die keine Krampfanfälle entwickelten.

Wie in der vorliegenden Studie so fanden auch Reich et al. [14] und Kilpatrick et al. [25] keine signifikant erhöhten Mortalitätsraten bei Patienten mit gegenüber Patienten ohne Krampfanfällen. Bei beiden Gruppen bestanden laut Kilpatrick et al. [25] keine Unterschiede bezüglich des funktionellen Outcomes. Demgegenüber fanden Arboix et al. [10] erhöhte Mortalitätsraten im Krankenhaus (innerhalb von 24 Stunden nach einem Schlaganfall) bei Patienten mit frühen Krampfanfällen gegenüber anfallsfreien Patienten.

Zu allen drei Arbeiten [10, 14, 25] ist einschränkend zu bemerken, dass der Beobachtungszeitraum, in dem funktionelles Outcome wie auch die Mortalitätsraten erhoben wurden, 7 Monate [25] nicht überschritt.

Die meisten Patienten der vorliegenden Arbeit (66, 52 %) starben innerhalb eines Jahres nach stattgehabtem Hirninfarkt.

Bezüglich der Todesursachen fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Schlaganfallgruppen ( $p = 0,610$ ). Sowohl in der Gruppe der Patienten mit kortikalem, als auch in der Gruppe der Patienten mit lakunarem Infarkt stellten kardiovaskuläre Erkrankungen (chronisch ischämische Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, akuter Myokardinfarkt) die häufigste Todesursache (49 %) dar.

Die Mortalitätsraten bei alten Epilepsiepatienten sind hoch [39]. Ein schwerer epileptischer Anfall kann bei Patienten mit Angina pectoris einen Myokardinfarkt provozieren, bei einem

Patienten mit Osteoporose drohen Sinterungsbrüche der Wirbelkörper. Anfälle mit Todesfolge, häufig im direkten Zusammenhang mit einem Status epilepticus, sind beschrieben [64, 65]. Häufige Ursachen für ein erhöhtes Sterberisiko sind die direkten und indirekten Anfallsfolgen wie z. B. Unfälle, SUDEP (sudden unexpected death in epilepsy), erhöhte Suizidrate sowie die ursächliche neurologische Erkrankung. SUDEP ist ein plötzlicher, unerwarteter, nicht unfallbedingter Tod eines Menschen mit Epilepsie mit oder ohne Hinweis auf einen stattgefundenen Anfall (auszuschließen ist ein Status epilepticus), wenn die Autopsie keine anatomische oder toxikologische Todesursache ergibt [66].

## **5. Zusammenfassung**

### **5.1. Hintergrund**

Mit der hier vorgelegten prospektiven, beobachtenden Studie sollte ein Beitrag zum besseren Verständnis von Epidemiologie, Kausalität und Therapie epileptischer Anfälle infolge zerebraler kortikaler Infarkte geleistet werden.

### **5.2. Patienten und Methoden**

327 Patienten mit einem in den Jahren 1999 oder 2000 aufgetretenem supratentoriellen Hirninfarkt wurden in die prospektive Langzeituntersuchung eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter betrug 71 Jahre (SD 13 Jahre) und die durchschnittliche Beobachtungsdauer 46 Monate (SD 29 Monate).

Die Patientengruppe A bildeten 180 Patienten (55 %) mit kortikalem Infarkt, davon waren 98 Patienten Frauen (54 %). Der Patientengruppe B gehörten 147 Patienten (45 %) mit lakunarem Infarkt an, darunter befanden sich 68 Frauen (46 %). Unter Berücksichtigung verschiedener demographischer und klinischer Daten wurden o. g. Patienten mit kortikalem und lakunarem Infarkt bezüglich des Auftretens von Krampfanfällen miteinander verglichen.

Deskriptive Analysen wurden durchgeführt. Zum Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben hinsichtlich ihrer Mittelwerte wurde der t-Test nach Student bzw., als entsprechender nicht parametrischer Test, der U-Test nach Mann und Whitney verwendet. Bei kategorialen Merkmalen wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes bzw. des exakten Testes nach Fisher geprüft, ob sich die beobachteten Häufigkeiten signifikant von den erwarteten Häufigkeiten unterschieden. Weiterhin wurden die Inzidenzraten für epileptische Anfälle (1.–6. Jahr nach stattgehabtem zerebralen Infarkt) bestimmt.

Der Effekt von kategorialen Variablen auf das Auftreten von epileptischen Anfällen bei Patienten mit erlittenem Apoplex wurde mit der Berechnung des attributablen Risikos, des univariaten relativen Risikos sowie der multivariat berechneten Odds Ratio bestimmt.

Mittels der Kaplan-Meier-Methode wurden die kumulativen Wahrscheinlichkeiten, mindestens einen epileptischen Anfall über den Beobachtungszeitraum zu erleiden sowie die Überlebenswahrscheinlichkeiten ermittelt.

### **5.3. Ergebnisse und zusammenfassende Beantwortung der Fragestellungen**

#### **I. Wie häufig treten epileptische Anfälle nach kortikalen im Vergleich zu lakunaren Infarkten auf?**

Innerhalb des Studienbeobachtungszeitraumes traten bei 33 Patienten mit kortikalem Infarkt (18 %) und bei 12 Patienten (8 %) mit lakunarem Infarkt mindestens ein epileptischer Anfall auf. Beide Gruppen unterschieden sich bezüglich des Auftretens von epileptischen Anfällen signifikant voneinander ( $p = 0,009$ ).

Die Inzidenzrate für epileptische Anfälle betrug im ersten Jahr nach stattgehabten Apoplex für alle Schlaganfallpatienten 9,5 %, für Patienten mit kortikalem Infarkt 13,3 % und für Patienten mit lakunarem Infarkt 4,76 %. Im sechsten Jahr nach stattgehabtem Schlaganfall bestand hinsichtlich der jährlichen Inzidenzraten kaum ein Unterschied zwischen beiden Patientengruppen (0,55 % bzw. 0,68 %).

Unter den 33 Anfallspatienten mit kortikalem Infarkt befanden sich 26 Patienten mit einem Mediaterritorialinfarkt, 3 Patienten mit einem Posteriorterritorialinfarkt, 1 Patient mit einem Media- und Anteriorterritorialinfarkt, 1 Patient mit einem Media- und Posteriorterritorialinfarkt sowie 2 Patienten mit jeweils einem Grenzzoneninfarkt.

## **II. Unterscheiden sich die Epilepsiepatienten beider Schlaganfallgruppen bezüglich des Anfallszeitpunktes, der Anfallssemiologie und der EEG-Befunde?**

### **Anfallszeitpunkt: Frühe und späte epileptische Anfälle**

Frühe epileptische Anfälle (innerhalb einer Woche nach Schlaganfallereignis) traten bei 10 Patienten (3 %) auf. Davon hatten 7 Patienten einen Territorialinfarkt (4 %) und 3 Patienten einen lakunaren Infarkt (2 %). Bei 9 der 10 Patienten mit einem frühen epileptischen Anfall ereignete sich dieser in den ersten 24 Stunden nach erlittenem Apoplex. Hinsichtlich des Auftretens später epileptischer Anfälle bestand ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,011$ ) zwischen beiden Patientengruppen. Bei Patienten mit kortikalem Infarkt traten signifikant häufiger Spätanfälle auf (26 Patienten) als in der Gruppe der Patienten mit lakunarem Infarkt (9 Patienten).

### **Anfallsarten**

Mehr als die Hälfte (24 Patienten, 53 %) aller erstmals aufgetretenen Krampfanfälle entsprachen einfach oder komplex partiellen bzw. primär fokal und sekundär generalisierten Anfällen. Bezüglich dieser Anfallsarten bestand zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,018$ ), d. h. die eben genannten Anfallsarten traten in der Gruppe der Patienten mit kortikalem Infarkt signifikant häufiger auf (19 Patienten, 11 %) als in der Patientengruppe mit lakunarem Infarkt (5 Patienten, 3 %). Bei 22 von 24 Patienten mit fokaler Anfallsaktivität war diese kontralateral zur Infarktseite lokalisiert, bei 2 Patienten mit fokalen Anfällen konnte die Seite anamnestisch nicht mehr eruiert werden. Dies unterstützt die pathophysiologische These der symptomatischen Genese von Krampfanfällen nach Schlaganfällen.

Generalisierte Anfälle wurden bei 19 Patienten (13 Patienten mit kortikalem Infarkt und 6 Patienten mit lakunarem Infarkt,  $p = 0,246$ ) dokumentiert, bei jeweils einem Patient aus jeder der beiden Schlaganfallgruppen gelang keine nähere Klassifikation des epileptischen Anfalls.

## **Elektroenzephalogramm**

Bei 33 von 45 Epilepsiepatienten wurde postiktal mindestens eine EEG-Untersuchung durchgeführt. Pathologische Befunde fanden sich bei 64 % der Patienten. Ein Herdbefund wurde bei den meisten Patienten (15 Patienten, 46 %) registriert. Jeder dieser 15 Patienten hatten einen kortikalen Infarkt, dagegen fand sich in der Gruppe der Patienten mit lakunarem Infarkt kein Patient mit einem Herdbefund ( $p = 0,004$ ). Allgemeinveränderungen wurden bei einem Patienten mit kortikalem Infarkt und bei 2 Patienten mit lakunarem Infarkt dokumentiert, epilepsietypische Potentiale fanden sich bei 3 Patienten mit kortikalem und bei einem Patienten mit lakunarem Infarkt.

Bei allen 15 Patienten mit fokaler Funktionsstörung im EEG befand sich diese auf der gleichen Seite des Infarktareals. Epilepsietypische Potentiale wurden bei 4 Studienpatienten (alle mit stattgehabten Territorialinfarkt) gesehen, bei einem Patienten waren diese generalisiert, bei den anderen 3 Patienten auf der Infarktseite lokalisiert. Auch dies unterstützt wiederum die pathophysiologischen Erklärungsmodelle der symptomatischen Genese von Krampfanfällen nach Schlaganfällen.

### **III. Kann der bislang stets vermutete Kausalbezug zwischen kortikalen Hirninfarkten und Krampfanfällen bestätigt und quantifiziert werden? Können Risikofaktoren für das Auftreten von epileptischen Anfällen bei Schlaganfallpatienten benannt werden?**

In der vorliegenden Arbeit waren 41 % aller Epilepsien dem Risikofaktor kortikaler Infarkt anzulasten (attributable risk = 0,407; 95 % CI: 0,324–0,480), so dass hier von einem gegebenen Kausalzusammenhang gesprochen werden kann.

Das relative Risiko für das Auftreten epileptischer Anfälle von Patienten mit kortikalem Infarkt betrug das 2,5-fache des Risikos der Patienten aus der Gruppe mit lakunarem Infarkt. Im multivariaten Fall ergab sich eine Odds Ratio von 2,715 (95 % CI: 1,33–5,530).

Die in die multivariate Regressionsanalyse eingeschlossenen Variablen Geschlecht, Schweregrad der neurologisch funktionellen Beeinträchtigung (Rankin-Skala), Alter sowie verschiedene vaskuläre Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Herzrhythmusstörungen,

Nikotin- und/oder Alkoholabusus, Fettstoffwechselstörung) hatten keinen begünstigenden Einfluss auf das Auftreten von Krampfanfällen bei Schlaganfallpatienten. Das Alter wirkte sich eher risikoabschwächend im Hinblick auf das Auftreten epileptischer Anfälle aus (Odds Ratio = 0,965, 95 % CI: 0,944–0,987).

#### **IV. Besteht innerhalb der Patientengruppe mit einem erlittenen epileptischen Anfall eine gute Anfallskontrolle unter Antikonvulsivaeinnahme?**

In der vorliegenden Studie wurden 35 von 45 Anfallspatienten (78 %) Antiepileptika (Monotherapie) verordnet. 28 Patienten gehörten der Gruppe der Patienten mit kortikalem Infarkt und 7 Patienten der Gruppe der Patienten mit lakunarem Infarkt an. Am häufigsten wurde Carbamazepin verordnet (26/35 Patienten, 74 %).

Von insgesamt 35 Patienten mit regelmäßiger Antikonvulsivaeinnahme entwickelten 33 Patienten (94 %) weniger als zwei Anfälle pro Jahr, so dass insgesamt von einer guten medikamentösen Anfallskontrolle gesprochen werden kann.

#### **V. Unterscheiden sich Patienten mit kortikalem Infarkt und Patienten mit lakunarem Infarkt hinsichtlich ihrer Mortalitätsraten?**

Insgesamt verstarben innerhalb des Studienzeitraumes 128 Patienten (39 %). In der Gruppe der Patienten mit kortikalem Infarkt starben innerhalb des Beobachtungszeitraumes signifikant ( $p = 0,005$ ) mehr Patienten (82, 46 %), als in der Gruppe der Patienten mit lakunarem Infarkt (46,31 %).

Die meisten Patienten der vorliegenden Studie (66, 52 %) starben innerhalb eines Jahres nach stattgehabtem Hirninfarkt. Bezüglich der Todesursachen fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Schlaganfallgruppen ( $p = 0,610$ ). Sowohl in der Gruppe der Patienten mit kortikalem, als auch in der Gruppe der Patienten mit lakunarem Infarkt stellten kardiovaskuläre Erkrankungen (chronisch ischämische Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, akuter Myokardinfarkt) die häufigste Todesursache (49 %) dar.

## 6. Literatur

- 1 Diener H-C, Hacke W, Forsting M et al (2004): Schlaganfall. Thieme Verlag: Stuttgart, New York: 1.
- 2 Haman GF, Siebler M, v. Scheidt W (2002): Schlaganfall Klinik-Diagnostik-Therapie. Verlagsgesellschaft ecomed: München, Düsseldorf, Augsburg, 99f.
- 3 Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W (2005): Epileptische Anfälle und Epilepsie: von der Internationalen Liga gegen Epilepsie (International League Against Epilepsy; ILAE) und dem Internationalen Büro für Epilepsie (International Bureau for Epilepsy; IBE) vorgeschlagene Definitionen. Aktuelle Neurologie 32: 249–252.
- 4 Sander JW, Tallis RC (2003): Epilepsy and seizures in geriatric practice. The National Society of Epilepsy (Accessed December 3, 2006, at [http://www.e-epilepsy.org.uk/pages/articles/show\\_article.cfm?id=59](http://www.e-epilepsy.org.uk/pages/articles/show_article.cfm?id=59)).
- 5 Wrede R von, Elger CE. (2006): Anfallsleiden im Senium. In: Deuschl G, Reichmann H (Hrsg): Neurogeriatrie. Thieme: Stuttgart, New York, 47–65.
- 6 Fröscher W, Vassella F, Hufnagel A (2004): Die Epilepsien. 2. Aufl. Stuttgart New York: Schattauer Verlag. 74f.
- 7 Stefan H (2006): Anfälle im Alter nicht übersehen! Der Neurologe und Psychiater 5: 37–41.
- 8 Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1981): Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia 22: 489–501.
- 9 Burn J, Dennis M, Bamford J et al. (1997): Epileptic seizures after a first stroke: the Oxfordshire community stroke project. BMJ 315: 1582–1587.
- 10 Arboix A, García-Eroles L, Massons JB et al. (1997): Predictive Factors of Early Seizures After Acute Cerebrovascular Disease. Stroke 28: 1590–1594.
- 11 Labovitz DL, Allen Hauser W, Sacco RL (2001): Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. Neurology 57(2): 200–206.

- 12 So EL, Annegers JF, Hauser WA et al. (1996):  
Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology* 46: 350–355.
- 13 Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A et al. (2000):  
Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 57: 1617–1622.
- 14 Reith J, Jorgensen HS, Nakayama H et al. (1997):  
Seizures in Acute Stroke: Predictors and Prognostic Significance. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 28: 1585–1589.
- 15 Heuts-Van Raak EP, Boellaard A, De Krom MC et al. (1993):  
Supratentorial brain infarcts in adult-onset seizures; the Maastricht Epilepsy Case Register. *Seizure* 2(3): 221–227.
- 16 Sutor B, Luhmann HJ (1998):  
Involvement of GABA-B receptors in convulsant-induced epileptiform activity in rat neocortex in vitro. *European Journal of Neuroscience* Vol. 10: 3417–3427.
- 17 Lancman M, Golimstok A, Norscim J et al. (1993):  
Risk factors of developing seizures after a stroke. *Epilepsia* 34: 141–143.
- 18 International League Against Epilepsy, Commission on Epidemiology and Prognosis. (1993):  
Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 34: 592–596.
- 19 Lossius MI, Ronning OM, Slapo GD, et al. (2005):  
Poststroke Epilepsy: Occurrence and Predictors – A Long-term Prospective Controlled Study. *Epilepsia* 46 (8): 1246–1251.
- 20 Joos A, Hetzel A (2005):  
Schlaganfall und Epilepsie. *Aktuelle Neurologie* 32: 524–532.
- 21 Loiseau J, Loiseau P, Duche B et al. (1990):  
A survey of epileptic disorders in southwest France: seizures in elderly patients. *Ann Neurol* 27: 232–237.
- 22 Olsen T (2001):  
Post-stroke epilepsy. *Curr Atheroscler Rep* 3: 340–344.
- 23 Silverman IE, Restrepo L, Mathews GC (2002):  
Poststroke seizures. *Arch Neurol* 59: 195–201.
- 24 Giroud M, Gras P, Fayolle H et al. (1994):  
Early seizures after acute stroke: a study of 1640 cases. *Epilepsia* 35: 959–964.
- 25 Kilpatrick C, Davis S, Tress B et al. (1990):  
Epileptic seizures in acute stroke. *Arch Neurol* 47: 157–160.

- 26 Weisberg L, Shamsnia M, Elliot D. (1991):  
Seizures caused by nontraumatic parenchyma brain hemorrhages. *Neurology* 41: 1197–1199.
- 27 Walczak T, Sacco R, Mohr J. (1991):  
Prevalence and features of stroke-related seizures analyzed according to stroke subtype [abstract] *Epilepsia* 32 (suppl 3): 62.
- 28 Kotila M, Waltimo O (1992):  
Epilepsy after stroke. *Epilepsia* 33: 495–498.
- 29 Norris J, Bladin C, Johnston P et al. (1994):  
The occurrence of seizures after stroke [abstract]. *Neurology* 44 (suppl 2): A327.
- 30 Camilo O, Goldstein LB (2004):  
Seizures and Epilepsy After Ischemic Stroke. *Stroke* 35: 1769–1775.
- 31 Benbir G, Ince B, Bozluolcay M (2006):  
The epidemiology of post-stroke epilepsy according to stroke subtypes. *Acta Neurol Scand* 114: 8–12.
- 32 Pohlmann-Eden B, Cochius JI, Hoch DB et al. (1997):  
Stroke and epilepsy: Critical review of the literature. *Cerebrovasc Dis* 7: 2–9.
- 33 Tettenborn B (2002):  
Epilepsie und Schlaganfall. *Nervenheilkunde* 21: 450–452.
- 34 Mayer SA, Tatemichi TK, Hair LS et al. (1993):  
Hemineglect and seizures in Binswanger`s disease: clinical-pathological report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56 (7): 816–819.
- 35 Bentes C, Pimentel J, Ferro JM (2001):  
Epileptic Seizures following Subcortical Infarcts. *Cerebrovasc Dis* 12: 331–334.
- 36 Avrahami A, Drury VE, Rabey MJ, et al. (1988):  
Generalised epileptic seizures as the presenting symptom of lacunar infarction in the brain. *J Neurol* 235: 472–474.
- 37 Giroud M, Dumas R (1995):  
Role of Associated Cortical Lesions in Motor Partial Seizures and Lenticulostriate Infarcts. *Epilepsia* 36(5): 465–470.
- 38 Pryor FM, Ramsay RE, Rowan AJ et al. (2002):  
Epilepsy in older adults: update from VA cooperative study 428. *Epilepsia*, Vol.43, Suppl 7: 165–166.
- 39 Stephen LJ, Brodie MJ (2000):  
Epilepsy in elderly people. *The Lancet* 355: 1441–1446.

- 40 Brodie MJ, Kwan P (2005):  
Epilepsy in elderly people. *BMJ* 331: 1317–1321.
- 41 Mc Bride AE, Shih TT, Hirsch LJ (2002):  
Video-EEG Monitoring in the Elderly: A Review of 94 Patients. *Epilepsia*, Vol 43  
Issue 2: 165.
- 42 Werhahn K J (2004):  
Epilepsie im Alter. Klinische, epidemiologische und pharmakotherapeutische  
Aspekte. *Z Epileptol* 17: 187–198.
- 43 Salinsky M, Kanter R, Dasheiff RM (1987):  
Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an  
operational curve. *Epilepsia*, Jul-Aug, 28(4): 331–334.
- 44 Rowan AJ (1998):  
Reflections on the treatment of seizures in the elderly population. *Neurology*  
51 (5) Supplement 4, 28–33.
- 45 Gram L, Schmidt D (1999):  
Pharmacotherapy in special circumstances. In: *The Epilepsies. Part II.* Vinken PJ  
Bruyn GW (Editors), Elsevier Verlag: Amsterdam, Lausanne, New York, Oxford,  
Shannon, Singapore, Tokyo, 376–377.
- 46 Pugh MJ, Cramer J, Knoebel J. (2004):  
Potentially inappropriate antiepileptic drugs for elderly patients with epilepsy. *J Am  
Geriatr Soc.* 52 (3): 417–422.
- 47 Ferrendelli JA, French J, Leppik I et al. (2003):  
Use of levetiracetam in a population of patients aged 65 years and older: a subset  
analysis of the KEEPER trial. *Epilepsy Behav.* 4 (6): 702–709.
- 48 Tomson T. (2004):  
Drug selection for the newly diagnosed patient: when is a new generation  
antiepileptic drug indicated? *J Neurol* 251(9): 1043–1049.
- 49 Willmore LJ. (2000):  
Choice and use of newer anticonvulsant drugs in older patients. *Drugs Aging.* 17(6):  
441–452.
- 50 Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L (1999):  
Multicenter, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and  
carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res* 37:  
81–87.
- 51 Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF et al. (2005):  
New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine and  
carbamazepine. *Neurology* 64: 1868–1873.

- 52 Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et al. (2007):  
The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 369 (9566): 1000–1015.
- 53 Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et al. (2007):  
The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 369 (9566): 1016–1026.
- 54 Stefan H (1999):  
Epilepsien. 3. Aufl. Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York: 233–236.
- 55 Bamford J, Sandercock P, Dennis M, et al. (1991):  
Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 337: 1521–1526.
- 56 Bühl A, Zöfel P (2002):  
SPSS 11. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. Verlag Pearson Studium: München.
- 57 Mohr J, Caplan L, Melski J et al. (1978):  
The Harvard cooperative stroke registry: a prospective registry. *Neurology* 28: 754–762.
- 58 Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT (1993):  
Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia* 34: 453–468.
- 59 Forsgren L, Beghi E., Oun A. et al. (2005):  
The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. *European Journal of Neurology* 12: 245–253.
- 60 Tallis R, Boon P, Perucca E. et al. (2002):  
Epilepsy in elderly people: Management issues. *Epileptic Disord* 4 (Suppl 2): 33–39.
- 61 Olsen TS, Hogenbraven H, Thage O (1988):  
Epilepsy after stroke. *Neurology* 37: 1209–1211.
- 62 Sung C, Chu N (1990):  
Epileptic seizures in thrombotic stroke. *J Neurol* 237: 166–170.
- 63 Rowan AJ (2002):  
Fundamentals of drug management of epilepsy in the older patient. *Geriatrics* 57 (9): 33–37.
- 64 Velioglu SK, Ozmenoglu M, Boz C et al. (2001):  
Status epilepticus after stroke. *Stroke* 32: 1169–1172.

- 65 Rumbach L, Sablot D, Berger E et al. (2000):  
Status epilepticus in stroke. *Neurology* 54: 350–354.
- 66 Schmitz B, Steinhoff BJ (2004):  
Epilepsien. 1.Aufl. Thieme Verlag: Stuttgart New York: 26.

## **D Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **E Erklärung**

„Ich, Claudia Baum, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema Assoziation von territorialen Hirninfarkten mit Krampfanfällen selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Halle (Saale), 20.02.2009

Claudia Baum