Z. Epileptol. 2021 · 34:213–222
<https://doi.org/10.1007/s10309-020-00392-y>
Angenommen: 10. Dezember 2020
Online publiziert: 9. März 2021
© Der/die Autor(en) 2021

Hermann Stefan

Neurologische Klinik – Biomagnetismus, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland

Schlaganfall und epileptische Anfälle

Aktuelle Behandlung und Zukunftsperspektiven

Durch Intensivierung der Schlaganfallbehandlung werden Neurologen vermehrt mit der speziellen Behandlung von Post-Schlaganfall-Anfall(PSA)- und Epilepsie(PSE)-Patienten in Berührung kommen. Epileptische Anfälle können sowohl Diagnostik als auch Therapie von Patienten mit Schlaganfällen komplizieren.

Im folgenden Manuskript wird einerseits auf die zurzeit durchgeführte Behandlung von epileptischen Anfällen und andererseits auf neue Therapieansätze eingegangen. Anfälle nach Schlaganfall erfordern eine individuelle Indikationsstellung und Nutzen-Risiko-Betrachtung der Effektivität und Nebenwirkungen der antikonvulsiven Therapie.

In der letzten Dekade wurden Verbesserungen der Schlaganfalltherapie und Rehabilitation erzielt. Bei geringerer Schlaganfallmortalität kann die PSE die Verlaufsprognose verschlechtern. Es stellt sich die Frage, wie häufig epileptische Anfälle nach Schlaganfall auftreten [43] und inwieweit eine Prophylaxe zu erzielen ist. Liefert die personalisierte Medizin Ansätze, Anfälle differenzierter zu behandeln? Diese Entwicklung führt zu zunehmendem Interesse an Post-Schlaganfall-Epilepsie (PSE). Im folgenden Manuskript werden 1. Indikation und aktuelle Auswahl medikamentöser Therapie, 2. Präventions- und 3. personalisierte Therapieansätze diskutiert.

Indikation und aktuelle Auswahl medikamentöser Therapie

Eine primärprophylaktische Anwendung eines antiiktalen Medikaments wird nach den Leitlinien der amerikanischen Herz-Schlaganfall-Assoziation selbst bei hämorrhagischen Infarkten nicht empfohlen [65]. Bei Vorkommen von 2 unprovzierten epileptischen Anfällen ist das Risiko mit 57 % (1 Jahr) und 73 % (4 Jahren) hoch, und es wird empfohlen, dann eine antiikale Therapie einzuleiten [18]. Bei einem akut epileptischen Frühanfall „Post-Schlaganfall-Anfall“ (PSA) mit struktureller Läsion kann bereits unter bestimmten Bedingungen eine antiikale Therapie erfolgen. So kann z. B. bei einem Anfall nach Infarkt mit hämorrhagischer Transformation eine kurzfristige Behandlung (1 Monat) günstig im Hinblick auf die Verhinderung von Spätanfällen und damit einer Epilepsie (PSE) sein [34]. Entsprechendes wird auch bei multiplen Frühanfällen (innerhalb 24 h) diskutiert. Bei einem akut symptomatischen Anfall infolge intrazerebraler Hämorrhagie, Sinusvenenthrombose und motorischen Defiziten kann u. U. eine mehrwöchige Therapie individuell erwogen werden [38]. Holtkamp et al. [24] empfehlen, die antiikale Medikation bereits nach der Akutphase und Verlegung von der Schlaganfallstation abzusetzen. Allerdings erlaubt die Datenlage hierzu noch keine verbindliche Empfehlung. Bei Spätanfällen ist das Rezidivrisiko in den meisten Studien mit 55–90 % hoch. Kim

et al. [29] berichteten, dass bei unbehandeltem Frühanfall die Rückfallrate 43 % und behandelt 34 % betrug. Bei einem Spätanfall hatten alle unbehandelten Patienten erneut Anfälle und im Behandlungsfall nur 43 %. Da ein solch klares Ergebnis in anderen Studien nicht vorlag, muss die Behandlung individuell nach Infarktcharakteristika, Anfallsgeschehen, Komorbidität, Adhärenz, Medikamentenverträglichkeit, Interaktionsprofil etc. entschieden werden. Schlaganfallschwere, kortikale Lokalisation, junges Alter und Hämorrhagie stellen wichtige Risikofaktoren dar. Zu einer Entscheidungshilfe können Risikoskalen beitragen [19, 57]. Bei Auftreten eines Spätanfalles sollte der Patient über das erhöhte Rückfallrisiko informiert werden und eine antiikale Medikation empfohlen werden. Eine eingehende Diskussion über individuelle Behandlungsempfehlungen wird auf Grundlage der vorhandenen Studienlage durchgeführt [24]. Faktoren wie „leichte“ Anfälle (z. B. ohne Bewusstseinsverlust und ohne tonisch-klonische Entäußerungen sowie mit geringer Verletzungsgefahr im Anfall) können veranlassen, von einer antiiktalen Therapie Abstand zu nehmen. Eine Analyse von 135.117 Patienten mit ischämischen Schlaganfall ergab, dass mit zunehmendem NIHSS-Wert das Risiko für akut symptomatische Anfälle zunimmt (NIHSS <3:0,6 % vs. NIHSS >31:9 %). Außerdem war das Risiko bei zusätzlichen nichtneurologischen Infektionen und einem niedrigen prämorbidem Funktionsniveau erhöht [68].

Tab. 1 Publikationen über klinische Effektivität und Verträglichkeit von Antikonvulsiva zur PSE-Behandlung. (Mod. nach Tanaka [60])

Autor	Studien-design	Teilnehmer	Alter (Jahre)	Medikation (mg)	Verlaufszeit	Anfallsrezidiv	Verträglichkeit	Limitationen
Alvarez-Sabin [2]	Prospektiv Observational	48 ischämisch 23 hämorrhag	63,9	GBP 900–1800 mg	30 Monate	18 %	Nebenwirkung 38 % Absetzen 3 %	Kleine Anzahl NR; KP
Gilad [21]	Prospektiv Randomisiert	64 ischämisch	LTG 67,2 CBZ 67,7	LTG 25–100 mg CBZ 100–300 mg	12 Monate	LTG 28 % CBZ 56 %	Absetzen LTG 3 % CBZ 31 %	Kleine Anzahl KP, KDB
Kutlu [33]	Prospektiv Observational	34 ischämisch	69,8	LEV 1000–2000 mg	17,7 Monate	18 %	Nebenwirkung 21 %: Stopp 3 %	Kleine Anzahl NT; KP
Belcastro [4]	Prospektiv Observational	35 ischämisch	71,9	LEV 1000–2000 mg	18 Monate	9 %	Absetzen 11 %	Kleine Anzahl NR; KP
Consoli [14]	Prospektiv Randomisiert	79 ischämisch 27 hämorrhag	LEV 74,1 CBZ 54	LEV 52 CBZ 54	13,5 Monate	LEV 6 % CBZ 15 %	Nebenwirkung 33 % LEV, CBZ 39 %	Kleine Anzahl KP; KDB
Tanaka [60]	Retrospektiv Observational	69 ischämisch 43 hämorrhag	72,3	23 VPA, 22 PHT 15 CBZ	12 Monate	VPA 48 %, PHT 18 %, CBZ 13 %	?	Kleine Anzahl Mono-Polyth
Huang [25]	Retrospektiv Observational	1729 ischämisch 1893 hämorrh	60,3	PHT 2507; VPA 712; CBZ 157; 246 neue	Monate	PHT 1,05; VPA 0,7; CBZ 0,4; neue 0,38	?	Ausschluss Anfälle in ersten 3 Monaten
Sales [53]	Retrospektiv Observational	76 PSE 1590 EPI ^a	PSE 63 EPI 61,4	ESL/PSE 887 ESL/EPI 983	12 Monate	51,4 % 68,3 %	Nebenwirkung 36 % vs. 35,8 %	Multizentrisch Kollektiv- unterschiede

NR nicht randomisiert, KP kein Placebo, KDP nicht doppelblind, Hämorrhag. hämorrhagisch, EPI nicht Schlaganfall-assoziierte Epilepsie (^amit Unterschieden des Alters, Dauer der Epilepsie, Vorbehandlung)

Bei Postschlaganfall-Status epilepticus (SE) ist das Risiko für neurologische Folgeschäden 2- bis 3-fach nach 10 Jahren Verlaufsbeobachtung erhöht (von 31 Patienten mit SE starben 15 Patienten, davon 5 Patienten im SE), was für eine Langzeittherapie spricht [52]. Die meisten Patienten werden erfolgreich mit Monotherapie behandelt [54]. Klinische Studien sprechen insgesamt dafür, dass neuere antiiktale Substanzen aufgrund ihrer besseren Verträglichkeit für epileptische Anfälle nach Schlaganfall vorzuziehen sind [61]. Von den neueren antiiktalen Substanzen sind Lamotrigin (LTG), Levetiracetam (LEV) und Gabapentin (GBP) bei PSE untersucht worden. Dabei zeigten sich eine relativ gute Verträglichkeit und günstiges Interaktionsprofil. Lamotrigin (LTG) zeigte moderate Wirksamkeit (gute Verträglichkeit, eher stimmungsaufhellend, geringes Interaktionspotenzial, Einmalgabe möglich). Levetiracetam (LEV) zeigte starke Wirksamkeit (geringes Interaktionspotenzial, Reizbarkeit, Zweimalgabe und i.v.-Applikation). Gabapentin (GBP) zeigte möglicherweise schwächere Wirksamkeit, geringes Interaktionspotenzial, zudem war eine Mehrfachgabe erforder-

lich. Eine intravenöse Lacosamid-Verabreichung wies eine gute Wirkung und Verträglichkeit bei nicht konvulsivem Status epilepticus (NCSE) nach Schlaganfall bei Patienten über 70 Jahren auf [6]. Für Eslicarbazepin, Lacosamide, Oxcarbazepin, Perampnel und Zonisamid sind noch weitere Untersuchungen erforderlich [2, 53]. Lacosamid war bei Patienten mit Epilepsie und „zerebrovaskulärer“ Ätiologie in einer explorativen Pilotuntersuchung relativ effektiv und verträglich bei gebotener Zurückhaltung bei Herzrhythmusstörungen. Monotherapiepatienten ließen eine bessere Effektivität als Carbamazepin (CBZ) annehmen. Vorteile bestehen außerdem im günstigeren pharmakokinetischen Profil von Lacosamid (LCM) durch weniger Interaktionen und Einwirkungen auf Lipidkonzentrationen [51].

Bezüglich der Effektivität gab es zwischen Levetiracetam (LEV) und Carbamazepin (CBZ) keine signifikanten Unterschiede, Levetiracetam (LEV) wurde jedoch besser toleriert [14]. Während der Levetiracetam-Behandlung waren 77,1 % der Patienten 1 Jahr anfallsfrei. Vier Patienten setzten LEV wegen intolerabler Nebenwirkungen ab (11,4 %) (Müdigkeit

assoziiert mit Gangstörung 1 Patient und aggressives Verhalten bei 3 Patienten) [4, 5]. Publikationen über klinische Effektivität und Verträglichkeit von antiiktalen Substanzen zur PSE-Behandlung sind in **Tab. 1** zusammengefasst aufgeführt.

Carbamazepin, Phenytoin und Valproat gehören bei älteren Patienten mit Komorbidität durch weniger gute Verträglichkeit und deutliches Interaktionspotenzial nicht zur ersten Wahl. Hier sind insbesondere die Interaktion von Carbamazepin mit Antikoagulanzen sowie mögliche Erniedrigung von Simvastatin durch Carbamazepin oder Eslicarbazepin zu bedenken. Carbamazepin, Oxcarbazepin und Eslicarbazepin können v. a. bei Älteren zu Hyponatriämie führen.

Eine risikobasierte Therapiestrategie von einem Frühanfall (PSA) oder Spätanfall (PSE) ist schematisch in **Abb. 1** nach Zelano [67] wiedergegeben.

Wechselbeziehung von Schlaganfall- und Epilepsitherapie

Thrombolyse

Die Differenzialdiagnose zwischen akutem Hirninfarkt und Todd-Parese kann schwierig sein, wenn andere motorische Anfallsymptome der Beobachtung entgangen sind. Unter 539 Patienten mit Thrombolysetherapie befanden sich 11 Patienten, bei denen retrospektiv die beobachtete Lähmung auf eine Todd-Parese und nicht auf einen Schlaganfall zurückzuführen war [62]. Diese diagnostische Unschärfe kann für Therapiemaßnahmen bedeutsam sein. Es stellt sich einerseits die Frage, welche Schädigung durch die Thrombolyse bei Vorliegen eines epileptischen Anfalles zu erwarten ist, und andererseits, ob die Thrombolyse bei Schlaganfall die Manifestation epileptischer Anfälle beeinflusst.

Erhöht die Thrombolyse das Risiko für das Auftreten epileptischer Anfälle und damit der Behandlungsprognose?

Da rt-PA neurotoxisch auf das infarzierte Gehirn wirken könnte, wurde diskutiert, ob die Thrombolyse ein Risikofaktor für epileptische Anfälle nach Schlaganfall sei [3]. De Reuck et al. [16] beschrieben eine Anfallszunahme während der akuten Infarktperiode nach rt-PA, wobei diese mit der Schwere des Schlaganfalls einherging, während die Thrombolyse teilweise PSE verhinderte. Dies wurde auf die verbesserte Perfusion zurückgeführt. Keller et al. [27] konnten keinen Einfluss nachweisen. Nesselroth et al. [44] fanden eine 65 % Risikoabnahme für PSA im Vergleich rt-PA zu Antiaggregationstherapie. Alvarez et al. [3] beschrieben vermehrt Frühanfälle nach Thrombolyse mit schlechterer Prognose. Naylor et al. [42] beobachteten epileptische Anfälle nach Thrombolyse sogar nach 24 Monaten. Bei der Analyse verschiedener Behandlungsgruppen (IV-tPA oder intraarterieller Thrombolyse [IAT] oder Kombination von IV-tPA+IAT) waren alle Reperfusionstherapien im Vergleich zu konservativer Schlaganfallbehandlung mit Anfallsentwicklungen assoziiert (IV-rtPA angepasste Odds Ratio [aOR] 3,7, 95 %-CI 1,8–7,4, $p < 0,0001$; IAT aOR 5,5, 95 %-

Z. Epileptol. 2021 · 34:213–222 <https://doi.org/10.1007/s10309-020-00392-y>
© Der/die Autor(en) 2021

H. Stefan

Schlaganfall und epileptische Anfälle. Aktuelle Behandlung und Zukunftsperspektiven

Zusammenfassung

Durch Verbesserung der Schlaganfallbehandlung werden Neurologen vermehrt mit der speziellen Behandlung von Post-Schlaganfall-Anfällen (PSA)- und Epilepsie (PSE)-Patienten in Berührung kommen. Epileptische Anfälle können sowohl Diagnostik als auch Therapie von Patienten mit Schlaganfällen komplizieren. Wann und mit welchem antiiktalen Medikament soll behandelt werden? Wie interferieren Schlaganfall- und Epilepsiebehandlung? Im folgenden Manuskript wird einerseits auf die kurzzeit durchgeführte Behandlung von epileptischen Anfällen und andererseits

auf neue Therapieansätze eingegangen. Anfälle nach Schlaganfall erfordern eine individuelle Indikationsstellung und Nutzen-Risiko-Betrachtung der Effektivität und Nebenwirkungen der antiiktalen Therapie. Das Vorliegen eines epileptischen Anfalls stellt heute nach individueller Abwägung der Indikation keine Kontraindikation zur Thrombolyse oder Thrombektomie dar.

Schlüsselwörter

Antikonvulsiva · Interaktionen · Thrombolyse · Biomarker · Prognose

Stroke and epileptic seizures. Current treatment and future perspectives

Abstract

Epileptic seizures can complicate the treatment of stroke and influence the prognosis. Poststroke seizures and epilepsy require individual indications and selection of treatment including a benefit-risk assessment of efficacy and possible side effects of antiictal drugs. Nowadays, after individual consideration of the indications the occurrence of an epileptic seizure does not represent a contraindication

for i.v. thrombolysis or thrombectomy. In addition to trial experiences with antiictal drugs used for seizures after stroke, new approaches for possible primary prevention with antiepileptic drugs are discussed.

Keywords

Anticonvulsant · Interactions · Thrombolysis · Biomarker · Prognosis

CI 2,1–14,3, $p < 0,0001$, IAT+IV-tPA aOR 3,4, 95 %-CI 0,98–11,8, $p = 0,05$). Ein Hinweis für eine additive Wirkung lag nicht vor. Es wurde postuliert, dass Anfälle ein Anzeichen einer erfolgreichen Reperfusion nach Thrombolyse seien [50]. Kim et al. [28] vertraten die Auffassung, dass rt-PA einen protektiven Einfluss auf Hirngewebe hat. Tan et al. [59] stellten tierexperimentell fest, dass eine Überexpression endogenen rt-PA die Anfallsschwelle erniedrigt, aber die Epileptogenese einer akquirierten Epilepsie nach Schlaganfall nicht beeinflusst. Außerdem wurden 177 Patienten mit IV-rtPA behandelt, 158 nicht. rt-PA hat in dieser Studie die Anfallsinzidenz nicht erhöht.

In einer ausführlichen retrospektiven Studie [10] waren das neurologische Defizit nach Thrombolyse und eine

hämorrhagische Transformation unabhängige Risikofaktoren für Epilepsie nach Schlaganfällen mit Thrombolyse. Außerdem waren epileptische Anfälle – die im Vergleich zu nicht Thrombolyse-Behandelten häufiger auftraten – ein unabhängiger Risikofaktor für schlechtere Prognose nach schlaganfallbezogener Thrombolyse (OR = 3,07; 95 %-CI = 1,22–7,75; $p = 0,018$). Wegen der ähnlichen Häufigkeit bei rt-PA- oder IAT- oder IAT+rt-PA-Behandlung wird diskutiert, ob nicht der gemeinsame Grund für Anfallsaktivierung in der Verbesserung der Perfusion durch alle genannten Therapiemethoden sei. Brigo et al. [9] stellten dagegen fest, dass IV-tPA-Thrombolyse das Risiko für Frühanfälle erhöht (OR 2,2). Multiple logistische Regressionsanalysen identifizierten Lokalisation des involvierten Kortex (OR

Abb. 1 ◀ Risikobasierte Therapiestrategie bei PSS. HT hämorrhagische Transformation, ICH „intracerebral haemorrhage“ (intrazerebrale Blutung), IS ischämischer Schlaganfall, PSE „post-stroke epilepsy“ (Epilepsie nach Schlaganfall), PSS „post-stroke seizure“ (epileptischer Anfall nach Schlaganfall), SAH „subarachnoid haemorrhage“ (Subarachnoidalblutung), SE Status epilepticus. (Aus [67])

2,49) und IV-t-PA (OR 2,26) als unabhängige Risikofaktoren für Frühanfälle. Eine Metaanalyse über 30 Studien von Gasparini [20] verwies auf eine PSE-Prävalenz von 7%. Kortikale Läsionen (OR: 3,58, 95% „confidence interval“ [CI]: 2,35–5,46, $p < 0,001$), hämorrhagische Komponente (OR: 2,47, 95%-CI: 1,68–3,64, $p < 0,001$), Frühanfälle (ES) (OR: 4,88, 95%-CI: 3,08–7,72, $p < 0,001$) und jüngeres Alter begünstigten PSE, Akuttherapie mit rt-PA nicht. Frühanfälle bedeuten ein deutliches Risiko für spätere PSE. Eine weitere Metaanalyse von Lekoubou und Ssentongo [35] untersuchte das Anfallsrisiko nach IV-t-PA, mechanischer Thrombektomie oder beidem. Die Inzidenz für Späthanfälle betrug 6,7% und für Frühanfälle 3,14%. Die gepoolte Analyse für die Odds Ratio für Assoziation zwischen IVT und PSS betrug 1,24 (95%-CI: 0,75–2,05). Von 15 Patienten mit ischämischer Infarktzierung, hatte ein Patient später Anfälle. Eine neuere Analyse an 13.356 Patienten, die einer Thrombolyse beim ischämischen Schlaganfall, und an 1013 Patienten, die einer Thrombolyse und mechanischer Thrombektomie zugeführt wurden, ergab gegenüber für Alter, Schlaganfallsschwere und prämorbidem Ausgangsniveau adjustierten Vergleichskohorte

keine höhere Inzidenz (1,5–1,8%) für das Auftreten von akuten Frühanfällen [69]. Eine Übersicht über Studien zu Risikofaktoren für Anfallsentwicklung nach Thrombolyse ist in **Tab. 2** wiedergegeben.

Die bisherige Datenlage zur Anfallsentstehung nach Thrombolyse liefert zum Teil widersprüchliche Ergebnisse, die auf die Komplexität der Variablen, kleine Fallzahlen von monozentrischen Studien, unterschiedliche Untersuchungsmethoden und Limitationen von Metaanalysen auf dem vorliegenden Gebiet zurückzuführen sind. In der Metaanalyse von Gasparini et al. [20] sind z. B. Studien mit Anfallszunahme bei PSE nach 2018 nicht für die statistische Auswertung inkludiert [35, 42]. Die meisten Studien sind retrospektiv. Bei Metaanalysen sind z. B. bei verschiedenen Studien klinische wichtige Kenngrößen wie Infarktausdehnung etc. nicht eruiert. Eine Anfallsaktivierung nach Thrombolyse ist nach einigen Studien nicht auszuschließen.

Einwirkungen von antiiktalen Medikamenten auf Gerinnung und Herz-Kreislauf

Die europäische Herzrhythmus Gesellschaft veröffentlichte 2018 Empfehlungen für die Anwendung von Nicht-Vitamin-K-Antikoagulanzen für Patienten mit atrialer Fibrillation [56]. Dabei wurde darauf verwiesen, dass Levetiracetam P-gb im Mausgehirn moduliert und daher für eine Kombination mit diesen Antikoagulanzen problematisch sei. Zu erwartende Effekte von antiiktalen Substanzen auf Serumkonzentrationen von Nicht-Vitamin-K-Antikoagulanzen beschreiben Steffel et al. [56].

Von Oertzen et al. [63] wendeten ein, dass bisher kein klinischen Interaktionen bekannt seien und dass das Risiko einer erhöhten Mortalität durch Epilepsie nach Schlaganfall gravierender sei als mögliche Bedenken gegen eine potenzielle P-gb-Interferenz. Mathy et al. [40] stellten fest, dass in menschlichen Zelllinien Levetiracetam keinen Effekt auf Expression oder Funktion auf ABC-Transporter-Gene hat, welche ja für P-gp kodieren. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, dass Levetiracetam-Spezies spezifisch ein Substrat für das Maus P-gp, aber nicht für das

Tab. 2 Studien zu Risikofaktoren für Anfallsentwicklung nach Thrombolyse

Autor	Unter-suchungsziel	Patienten	Ergebnisse	Risikofaktor (unabhängig)	Methodikbesonderheiten
De. Reuck [16]	rt-PA vs. Antikoagulans	38 rt-PA, 269 AK, 769 antithrombotisch	PSS Zunahme	Frühanfälle assoziiert mit Infarktschwere	Kardial oder embolisch ischämisch 1 Zentrum
Tan [59]	rt-PA vs. non Thrombolyse	177 Thrombolyse vs. 158 non	PSE 8,25 rt-PA non: 6,5 %	PSE schlechtere funktionelle Prognose	2 Jahre Verlauf mit Telefoninterview 1 Zentrum
Alvarez [3]	rt-PA und PSA Prognose	Von 2327 Patienten 28 PSA	Schlechter Verlauf	Kortikale Beteilig. OR 7,5 rt-PA 4,6	PSA <7 Tage meist <72 h 1 Zentrum 3 Monate Verlauf
Keller [27]	rt-PA vs. non; PSE	302 Patienten: 13,9 %	PSE, Inzidenz 20,6 vs. 10,7 % non	Nach Statistik-Adjustierung Effekt verloren	1 Zentrum 42 Monate Verlauf (max. 80)
Bentes [7]	rt-PA vs. non Thrombolyse	101 Patienten rt-PA	50 keine rt-PA, keine Differenz der Anfallshäufigkeit Mit/ohne rt-PA	Anfallssymptome während Infusion 5 % ($p = 0,726$ und $p = 0,4$)	Verlaufsbeobachtung 1 Jahr 1 Zentrum
Castro-Apolo [12]	rt-PA vs. non Thrombolyse	42 Patienten mit Anfällen/62 ohne	33 Frühanfälle, Spätanfälle in 66,7 %	71 % innerhalb ersten 24 h (Durchschnitt 11 Monate [bis 41]); keine Assoziation mit rt-PA ($p = 0,25$)	1 Zentrum Mittlere Verlaufsbeobachtung 20 Monate
Nesselroth [44]	rt-PA 141, rt-PA+ antiaggr. 141	Antiaggr.95:rt-PA 8,1 % PSS	Antiaggr. 12,6 %; rt-PA+ antiaggr. 5,8 %	5,8 % rt-PA reduziert PSE-Risiko um 65 %	1 Zentrum 1 Jahr Verlauf
Naylor [42]	rt-PA vs. IAT vs. IAT+rt-Pa (PSS)	363 rt-PA: PSE 5,8 % 1375 Pat. nur „stroke unit“	IAT 12,9 %, rt-PA+IAT 4,5 %, 2 % PSE	aOR rt-PA 3,7, IAT 5,5, rt-PA+IAT 3,4	PSE-Risiko erhöht, egal welche Perfusionsmethode multizentrisch 2 Jahre Verlauf
Brigo [9]	rt-PA Effekt auf Anfallsentstehung <7> Tage	79 Patienten	Rt-PA OR 2,26	Frühanfall	1 Zentrum Wochen Verlauf
Brondani [10]	rt-PA, PSE Einfluss auf Prognose 1	153 Patienten rt-PA 13	7 % PSS, 9 % PSE	aOR Alter 1,03 hoher NIHSS 1,08, Hämorrhagie 2,33, Anfälle 3,07, viel Kortex	1 Zentrum Verlaufsbeobachtung Mindestens 2 Jahre
Polymeris [49]	Sofortanfall vorhanden oder nicht	10.074 Patienten rt-PA	1,5 % Sofortanfall	Hohes NIHSS, Glukose, Hämorrhagie, Tod	Gepoolte Daten von 9 Zentren rt-PA ohne oder mit nachfolgender endovaskulärer Therapie Multizentrisch Heterogene Verlaufszeiten
Gasparini [20]	rt-PA oder mechanische Thrombektomie	26.055 Patienten	Davon 1800 PSE (7 %) PSS	Frühanfall 4,88, hämorrhagisch OR 2,47	Junges Alter begünstigt PSE Multizentrische Metaanalyse Heterogene Verlaufszeiten
Lekoubou [35]	rt-PA oder mechanisch PSS	13.753 Patienten, Frühanfälle PSA 3,14 %	Davon 529 PSS mit rt-PA (6,1 %), PSE 6,7 %	Gepoolte OR rt-PA und PSS 1,24	Kein Unterschied PSE, ob rt-PA oder mechanische Thrombolyse (5,8 %)
Zöllner [69]	rt-PA oder mechanische Thrombektomie	13.356 Patienten mit rt-PA und 1013 Patienten mit rt-PA und mechanischer Thrombektomie	PSA: 1,5 % ($n = 199$) bei rt-PA vs. 1,8 % ($n = 237$) in Kontrollen ohne rt-PA 1,7 % bei rt-PA und mechanischer Thrombektomie vs. 1,7 % (jeweils $n = 17$) in Kontrollen mit rt-PA	Kein Unterschied in der Häufigkeit von PSA zwischen Patienten mit rt-PA, rt-PA und mechanischer Thrombektomie oder nur mechanischer Thrombektomie	Gematchte Studie für Alter, NIHSS und prämorbidies Funktionsniveau an populationsbasierten Registerdaten

rt-PA „recombinant plasmigen activator“, NIHSS National Health Stroke Scale, IAT intraarterielle Therapie, PSA Postschlaganfall epileptischer Anfall, PSE Postschlaganfall Epilepsie, aOR angepasster odds ratio, OR odds ratio

humane P-gp sind. Enzyminduzierende antiiktale Substanzen wie Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und Primidon können erhebliche Wechselwirkungen mit Herz-Kreislauf- und Stoffwechselmedikamenten aufweisen. Diese können für Schlaganfallpatienten schädlich sein. Dies betrifft Antikoagulanzen, Blutdrucksenker, Statine und Betablocker. Unterschiede im Wechselwirkungspotenzial von Edoxaban, Dabigatran, Apixaban und Rivaroxaban sind bei Steffel et al. [56] einzusehen. Antiarrhythmika können prokonvulsive Nebenwirkungen aufweisen [8].

Primär, Sekundär- und Tertiärprävention von epileptischen Anfällen nach Schlaganfall

Weil epileptische Anfälle nach Schlaganfall zu einer Verschlimmerung der Hirnschädigung führen könnten, wie z. B. nach Ergebnissen diffusionsgewichteter MR-Bildung gefunden [32], ist die Frage nach möglichen Präventivmaßnahmen von großer Bedeutung.

Von einer Primärprävention wird gesprochen, wenn dem Auftreten des ersten Anfalles nach dem Schlaganfall vorgebeugt wird. Falls weitere Anfälle verhindert werden sollen, handelt es sich um Sekundärprävention oder wenn die ärztliche Behandlung bzw. Rehabilitation unterstützt wird – auch damit weitere epileptogene zerebrale Veränderung vermieden werden sollen – durch tertiäre Prävention. Letztere verhindert das Fortschreiten einer bereits manifesten Erkrankung.

Tertiärprävention

Ansätze für eine Tertiärprävention entstehen durch individuell optimierte Rehabilitation sowie der antikonvulsiven Therapie. Abgesehen von Indikation, Auswahl und Dosierung von Antikonvulsiva sind potenzielle Langzeitnebenwirkungen zu beachten. Da Patienten mit Epilepsie nach Schlaganfall häufig kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen, sollten Antikonvulsiva, die biochemische Marker für vaskuläre Erkrankungen ungünstig beeinflussen wie Gesamtcholesterin, Lipoprotein, C-reaktives Pro-

tein und Homozystein, möglichst nicht zur Langzeittherapie eingesetzt werden. Nach Mintzer et al. [41] betraf dies in erster Linie Carbamazepin (CBZ), Phenytoin (PHT), Phenobarbital (PB), Primidon (PR). Chuang et al. [13] fanden eine signifikante Verdickung der Intima-Media-Dicke der A. carotis communis. Monotherapie von Enzyminduktoren wie Carbamazepin (CBZ) oder Phenytoin (PHT) waren mit Störungen des Cholesterins, Plasma-gesamt-Homozysteins (tHcy) oder Folsäurestoffwechsels und Erhöhung von Entzündungsmarkern hs-CRP assoziiert. Patienten mit Enzyminhibitorthherapie wiesen Erhöhungen der Harnsäure und tHc sowie oxydativer Marker wie Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen (TBARS, Nebenprodukte der Lipidperoxidation) auf. Keine signifikanten Veränderungen dieses Marker oder von der A.-carotis-communis-Intima-Media-Dicke (CCA IMT) wurden unter Lamotrigin-Monotherapie gefunden. Allerdings betrug die Dauer der LTG-Therapie in der Studie durchschnittlich nur $5,5 \pm 3,1$ Jahre, während die anderen Medikamente länger verabreicht wurden (Carbamazepin 13,4, Phenytoin 10,7, Valproat 8,7). Bei Vergleich von Carbamazepin, Phenytoin und Valproat bestand eine besonders starke Assoziation zu HDL-Erhöhung von Carbamazepin und Phenytoin [64]. Eine Statin-Therapie könnte demnach zur Risikominderung für PSA und PSE beitragen.

Sekundärprävention

Die Indikation zur Prophylaxe von epileptischen Anfällen nach Schlaganfall wurde bereits oben besprochen. Die Anfallskontrolle war mit $\geq 65\%$ im Vergleich zu Epilepsie allgemein ($\leq 50\%$) stärker [67].

Primärprävention

Für welche Substanzen wird eine antiepileptogene Wirkung diskutiert?

Der bisherige Mangel an translationalen Studien lässt sich auf heterogene Daten zu Läsionen, Dosierungen, Behandlungsbeginn und Dauer sowie Verlaufsuntersuchungsmethodik und Verlaufsduer zurückführen, was klare Aussagen zum Vergleich von Substanzen

und deren möglicher klinischer Potenz erschwert. Ein ausführlicher aktueller Überblick über tierexperimentelle und klinische Daten beim Menschen bezüglich einer antiepileptogenen Evidenz verschiedener Substanzen wird von Klein et al. [30] gegeben.

Im Folgenden sind aus Platzgründen nur einige Substanzen beispielhaft aufgeführt. Potenziell antiepileptogene Eigenschaften wurden z. B. Levetiracetam sowie Gabapentin zugesprochen [39, 48, 58]. Außerdem waren Diuretika, Thiazide, Furosemid im Tierexperiment und bei Patienten in der Lage, Anfälle zu reduzieren [23]. Statin reduzierte bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung das Risiko für Hospitalisierung wegen Epilepsie, während andere antiiktale Substanzen keinen Effekt zeigten [17]. Statine waren in einer Studie von Guo mit reduziertem Risiko für Epilepsie assoziiert [22]. Besonders hohe Dosierungen von Statinen können nach Li et al. [36] das Risiko einer PSE reduzieren. Der Effekt war bei längerer Statin-Applikation stärker. Die Signifikanz der Statin-Therapie war mit Frühanfällen ($p = 0,009$) und PSE ($p = 0,009$) assoziiert. Die Anfallsreduktion war besonders stark bei hoher Dosierung (Frühanfälle [$p = 0,003$], PSE [$p = 0,006$] [36]). Ein möglicher antiinflammatorischer Mechanismus wird angenommen. Ein systematischer Review über Statine zur Primärprävention von PSA und PSE von Nucera et al. [46] ergab: Eine Studie zeigt vermindertes Risiko für Frühanfälle PSA, 3 Studien für PSE nach hämorrhagischer Infarzierung.

Andere Substanzen wie Rapamycin haben antiepileptogene Mechanismen, sind aber bei PSE noch nicht untersucht [55]. Der Glutamat-Rezeptor-Antagonist Perampanel (PER) war in der Lage, eine überschießende Aktivierung des Glutamat-Rezeptors zu verhindern und ischämische pathologische Langzeitpotenzierung (LTP) zu blockieren. Der neuroprotektive Effekt von PER trat bei sehr niedrigen Dosierungen ein, wie sie für antiepileptische Wirkung erforderlich sind.

Ähnlich zeigte auch Zonisamid (ZNS) neuroprotektive Effekte [15].

Abb. 2 Transfer der Wasserstoffprotonen und die resultierende Differenz des Wassersignals als Indikator der Glutamat-Konzentration durch die GluCEST-Methode. CEST „chemical exchange saturation transfer“, RF Radiofrequenz, MT Magnetisierungstransfer. (Aus [31])

Aktuelle Forschungsansätze

Die Bedeutung der Thrombolyse für die Primärprävention ist klärungsbedürftig. Cox-Regressionsanalysen zeigten, dass nur bleibende Folgedefizite nach (nicht vor) Thrombolyse zu ungünstigem Verlauf führten und unabhängig mit Anfällen oder PSE assoziiert waren. Zu untersuchende wichtige Fragen sind z. B.: Was ist bedeutender für die Epileptogenität: der Erhalt des Hirngewebes durch Reperfusion oder die hämorrhagische Infarzierung? Worauf ist die Beobachtung zurückzuführen, dass beim Auftreten von Anfällen der Verlauf ungünstiger wird [10]? Neue tierexperimentelle Ansätze wie das photothrombotische Schlaganfallmodell liefern Voraussetzungen zum besseren Verständnis der Epileptogenese nach Infarzierung [47].

Durch experimentelle Modelle lassen sich molekulare und zelluläre Veränderungen sowie Netzwerkveränderungen im Zeitablauf nach Schlaganfall im Vergleich mit anderen Ursachen analysieren.

Warum entwickeln auch Patienten mit Frühanfällen in einem gewissen Prozentsatz später eine Epilepsie?

Die Entwicklung von Biomarkern kann zur Pathophysiologie und Risikoeinschätzung beitragen.

Da Glutamat eine wesentliche Rolle bei der Epileptogenität spielt, ist die Messung der Glutamat-Konzentration nach Schlaganfall von Interesse [45].

Mithilfe von 7 T-Magnetresonanztomographie „Chemical Exchange Saturation Transfer“ (CEST) z. B. als „glutamate chemical exchange saturation transfer“ (GluCEST) kann die Messung am Patienten erfolgen. Dies geschieht als nichtinvasive Konzentrationsbestimmung eines Metaboliten (z. B. Glutamat) durch Energietransfer von Wasserstoffprotonen des Metaboliten mit denen von Wasser. Ein magnetisch saturierter energetisch angeregter Zustand wird spontan durch Wechselwirkung mit den Wasserstoffprotonen des unsaturierten Wassers zum Wasser transferiert. Hierdurch resultiert

jetzt ein herabgesetztes Wassersignal in der MR-Bildgebung im Vergleich zum Vorbefund ohne RF-Impuls, da jetzt die angeregten Elektronen des Wassers nicht mehr in die Messung mit eingehen. Die Differenzbildung des Wassersignals ist indirekter Nachweis der Konzentration des zu untersuchenden Metaboliten (Glutamat). Tierexperimentell fand sich bei A.-cerebri-media-Verschluss eine 100 % GluCEST-Erhöhung [11].

Die Abb. 2 zeigt den Transfer der Wasserstoffprotonen und die resultierende Differenz des Wassersignals als Indikator der Glutamat-Konzentration.

Eine andere CEST-Untersuchung betrifft pH-Werte. In diesem Fall handelt es sich bei der Amid-Protonen-Transfer-Signalintensitätsmessung um das pH-gewichtete Verfahren. Bei 55 Patienten mit akuter ischämischer Infarzierung wies die Änderung der Amid-Protonen-Transfer-Signalintensität (APTW) eine gute Korrelation ($p < 0,001$) mit dem National Health Stroke Scale (NIHSS)-Wert und 90 Tage modifizierten Rankin-Skala (mRS)-Wert ($p < 0,001$) auf. Hiermit eröffnet sich die Möglichkeit, Schlaganfallschwere und Langzeitprognose einzuschätzen (Abb. 3, [37]).

Bis heute existieren keine eindeutigen klinischen Nachweise für die Effektivität einer antiepileptischen Primärprävention mit Medikamenten.

Nichtselektive kompetitive AMPA-Rezeptor-Antagonisten, wie z. B. Perampanel (PER), mit Glutamat modulierender Einwirkung stellen mögliche antiepileptogen und neuroprotektiv wirkende Substanzen dar. GluCEST-Analysen könnten beim Schlaganfall weitere Einsichten liefern, ob:

1. Das Risiko für Post-Schlaganfall-Anfälle (PSA) erhöht ist,
2. eine Primärprävention mit Glutamat-Antagonisten indiziert ist und
3. wie ggf. der antiepileptogene bzw. neuroprotektive Behandlungseffekt im Vergleich zu einer alternativen Therapie ist.

Die Bedeutung von Biomarkern für die Risikoprädiktion zeigt sich auch durch andere Forschungsansätze.

Molekularbiologische Untersuchungen bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen mithilfe von MicroRNA-regulatorischem Netzwerk als Biomarker

Abb. 3 ▲ Konventionelle MRT- und ATPW-Bilder von Patienten mit akuten ischämischen Infarkten und unterschiedlicher klinischer Beeinträchtigung. (Aus [37])

für PSE bestätigten 2 miRNAs (4317 und 4315), welche differenziell exprimiert waren bei PSE. mi 4317 reguliert SCLC38A1, einen Glutamin-Glutamat-Transporter [26]. Die Suche nach Blut-biomarkern, welche prädiktiv für PSE sind, ergab zunächst für klinische Indikatoren, dass ein NIHSS-Score ≥ 8 ($p < 0,001$) und Frühanfälle ($p < 0,001$) Faktoren waren, die unabhängig mit PSE-Entwicklung assoziiert waren. Ebenfalls unabhängig assoziiert waren auch Blut-biomarker wie erhöhte Endostatinkonzentration $> 1,23$ ($p = 0,046$), niedrige Konzentrationen von S100B und des Hitze-Schock-Proteins (Hsc70 $< 2,496$, $p = 0,006$). Das Epilepsierisiko der kombinierten Biomarker betrug 17. Die Kombination von klinischen und Blut-biomarkern erhöht die Risikoprädiktion weiterhin [1]. Die Ergebnisse ergänzen frühere Befunde von reduziertem TNF-R1 (Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor 1) und erhöhtem NCAM (neurales Zelladhäsionsmolekül). Dieses vermittelt den Zellkontakt zwischen Neuronen und ist ein Zelladhäsionsmolekül an der prä- und postsynaptischen Membran. Es ist an der Bildung von Neuriten und am

Lernvorgang beteiligt (zugehörig zur DAMP-Proteinfamilie; „danger-associated molecular patterns“). Das sind Biomoleküle, die inflammatorische Prozesse in Gang setzen können, welche nach einem Schlaganfall während der neuroinflammatorischen Phase freigesetzt werden. Andere Untersuchungsergebnisse betreffen z.B. den ALDH2 rs671 (Acetaldehyde dehydrogenase 2 mitochondriales Enzym)-Polymorphismus als Marker für PSE [66]. Falls die Risikoeinschätzungen von Biomarkern bestätigt werden, könnten sie zur Primär- und Sekundärprävention epileptischer Anfälle nach Schlaganfall beitragen.

Resümee

Die Komplexität der Schlaganfallvariablen erschwert aussagefähige klinische Studien. Einerseits können hypothesengesteuerte Grundlagenstudien den Weg für weitere Forschung bahnen. Außerdem sind prospektive, auch multizentrisch klinische Untersuchungen an großen Patientenkollektiven mit hinreichenden standardisierten Detailinformationen und Fallzahlen für Subanalysen wichtig. Dazu sind allerdings methodisch

klar geplante randomisierte kontrollierte Studien zukünftig erforderlich. Der Datenlage entsprechend, ergeben sich zurzeit folgende Konsequenzen:

1. Differenzierte epileptologische Fragestellungen gewinnen zunehmend Bedeutung in der Schlaganfallbetreuung. Daher sind eingehende Untersuchungen und Informationen aktuell wichtig.
2. Eine Indikation zur Primärprävention besteht gegenwärtig nicht. Die Indikation der antiiktalen Sekundärprävention kann individuell auf Grundlage wissenschaftlichen Erkenntnisse durchgeführt werden. Nicht enzyminduzierende bzw. nichtinhibitorische Antikonvulsiva weisen Vorteile auf.
3. Bei der Zulassung von rt-PA galt das Vorhandensein eines epileptischen Anfalles zuerst als Kontraindikation, später als „relative“ Kontraindikation. Das Vorliegen eines epileptischen Anfalles stellt heute nach individueller Abwägung der Indikation keine Kontraindikation zur Thrombolyse mehr dar. Die aktuellen epileptologischen Forschungen können für Leitlinien zur Schlaganfallbehandlung aufschlussreich werden.
4. Die Fehldiagnose Schlaganfall könnte durch schnelle EEG-Ableitung mit rascher Elektrodenplatzierung zeitnah reduziert werden. Wünschenswert sind unkomplizierte EEG-Ableitungen bereits während des Transportes im Rettungswagen mit telemetrischer Übertragung zur Notfalleinrichtung im Krankenhaus.
5. Neue Technologien wie z. B. Biomarker zur Risikoabschätzung für PSE als auch als Effektivitätssurrogatmarker eröffnen zur weiteren Optimierung der Behandlung ein aktuell anwachsendes Forschungsfeld mit klinischer Relevanz.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Hermann Stefan
Neurologische Klinik –
Biomagnetismus,
Universitätsklinikum Erlangen
Schwabachanlage 6,
91064 Erlangen, Deutschland
hermann.stefan@
t-online.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H. Stefan erhielt Vortragshonore und Reisekostenrückerstattungen von der Firma Eisai, Desitin sowie Beraterhonorare von der Firma Novartis.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

Verwendete Literatur

1. Abaira L, Santamarina E, Cazorla S et al (2020) Blood biomarkers predictive of epilepsy after an acute stroke event. *Epilepsia*. <https://doi.org/10.1111/epi.16617>
2. Alvarez-Sabin J, Montaner J, Padró L et al (2002) Gabapentin in late-onset poststroke seizures. *Neurology* 59(12):1991–1993
3. Alvarez V, Rossetti A, Papavasileiou V, Michel P (2013) Acute seizures in acute ischemic stroke: does the thrombolysis have a role to play? *J Neurol* 260:55–61

4. Belcastro V, Costa C, Galletti F et al (2008) Levetiracetam in newly diagnosed late-onset post-stroke seizures: a prospective observational study. *Epilepsy Res* 82(2–3):223–226
5. Belcastro V, Pierguidi L, Tambasco L (2011) Levetiracetam in brain ischemia: clinical implications in neuroprotection and prevention of post-stroke epilepsy. *Brain Dev* 33:280–293
6. Belcastro V, Vidale S, Pierguidi L et al (2013) Intravenous lacosamide as treatment option in post-stroke non convulsive status epilepticus in the elderly: a proof-of-concept, observational study. *Seizure* 22:905
7. Bentes C, Martins H, Peralta A et al (2017) Epileptic manifestations in stroke patients treated with intravenous alteplase. *Eur J Neurol* 24(6):755–761
8. Bodmer M (2006) Interaktionen zwischen Antiepileptika und kardiovaskulären Medikamenten. *Epileptologie* 23:8–13
9. Brigo F, Schneider M, Wagenpfeil G et al (2019) Intravenous thrombolysis with tPA and cortical involvement increase the risk of early poststroke seizures: results of a case-control study. *Epilepsy Behav*. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.04.056>
10. Brondani R, de Almeida A, Cherubini P (2019) Risk factors for epilepsy after thrombolysis for ischemic stroke: a cohort study. *Front Neurol* 10:1256
11. Cai K, Haris M, Singh A et al (2012) Magnetic resonance imaging of glutamate. *Nat Med* 18(2):302–306
12. Castro-Apolo R, Huang J, Vinan-Vega M, Tatum W (2018) Outcome and predictive factors in post-stroke seizures: a retrospective case-control study. *Seizure* 62:11–16
13. Chuang Y, Chuang H, Kung T et al (2012) Effects of long-term antiepileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis. *Epilepsia* 53(1):120–128
14. Consoli D, Bosco D, Postorino P et al (2012) Levetiracetam versus carbamazepine in patients with late poststroke seizures: a multicenter prospective randomized open-label study (EpiC Project). *Cerebrovasc Dis* 34(4):282–289
15. Costa C, Tozzi A, Siliquini S et al (2011) A critical role of NO/cGMP/PKG dependent pathway in hippocampal post-ischemic LTP: modulation by zonisamide. *Neurobiol Dis* 44(2):185–191
16. De Reuck J, Van Maele G (2010) Acute ischemic stroke treatment and the occurrence of seizures. *Clin Neurol Neurosurg* 112(4):328–331
17. Etminan M, Samii A, Brophy J et al (2010) Statin use and risk of epilepsy: a nested case-control study. *Neurology* 75:1496–1500
18. Fisher R, Acevedo C, Arzimanoglou A et al (2014) ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 55:475–482
19. Galovic M, Döhle N, Erdélyi-Canavese E et al (2018) SeLECT score: development and validation of a novel prognostic model to predict late seizures after ischemic stroke. *Lancet Neurol* 17(5):395–396
20. Gasparini S, Brigo F, Cianci V et al (2020) Younger age at stroke onset but not thrombolytic treatment predicts poststroke epilepsy: an updated meta-analysis. *Epilepsy Behav* 104(Pt B):106540. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106540>
21. Gilad R, Sadeh M, Rapaport A et al (2007) Monotherapy of lamotrigine versus carbamazepine in patients with poststroke seizure. *Clin Neuropharmacol* 30(4):189–195
22. Guo J, Guo J, Li J et al (2015) Statin treatment reduces the risk of poststroke seizures. *Neurology* 85:701–707
23. Hesdorffer D, Stables J, Hauser W et al (2001) Are certain diuretics also anticonvulsants? *Ann Neurol* 50:458–462
24. Holtkamp M, Beghi E, Benninger F et al (2017) European stroke organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy. *Eur Stroke J* 2:103–115
25. Huang J, Zhong Z, Wang M et al (2015) Circadian modulation of dopamine levels and dopaminergic neuron development contributes to attention deficiency and hyperactive behavior. *J Neurosci* 35:2572–2587
26. Iwuchukwu I, Nguyen D, Beavers M et al (2020) MicroRNA regulatory network as biomarkers of late seizure in patients with spontaneous Intracerebral hemorrhage. *Mol Neurobiol* 57:2346–2357
27. Keller L, Hobohm C, Zeynalnova S et al (2015) Does treatment with t-PA increase the risk of developing epilepsy after stroke? *J Neurol* 262(10):2364–2372
28. Kim Y, Park J, Hong S, Koh J (1999) Nonproteolytic neuroprotection by human recombinant tissue plasminogen activator. *Science* 284:647–650
29. Kim H, Park K, Choi K, Lee H (2016) Clinical predictors of seizure recurrence after the first post-ischemic stroke seizure. *BMC Neurol* 16:212
30. Klein P, Friedmann A, Hameed M et al (2020) Repurposed molecules for antiepileptogenesis: missing an opportunity to prevent epilepsy? *Epilepsia* 61(3):359–386
31. Kogan F, Hariharan H, Reddy R (2013) Transfer der Wasserstoffprotonen und die resultierende Differenz des Wassersignals als Indikator der Glutamatkonzentration durch die GluCEST Methode. *Curr Radiol Rep* 1(2):102–114
32. Kumral E, Uncu G, Donmez I et al (2013) Impact of poststroke seizures on neurological deficits: magnetic resonance diffusion-weighted imaging study. *Eur Neurol* 69:200–206
33. Kutlu G, Gomali Y, Unal Y, Inan L (2008) Levetiracetam monotherapy for late poststroke seizures in the elderly. *Epilepsy Behav* 13(3):542–544
34. Lahti A-M, Saloheimo P, Huhtakangas J et al (2017) Poststroke epilepsy in long-term survivors of primary intracerebral hemorrhage. *Neurology* 88(23):2169–2175
35. Lekoubou A, Sentongo S (2020) Incidence and association of reperfusion therapies with poststroke seizures. *Stroke* 51:2715–2723
36. Li Y, Zhang B, Zhang L et al (2019) Efficacy of statin therapy in post-stroke seizure prophylaxis: clues from an observational study of routine secondary prevention treatment. *Seizure* 71:185–189
37. Lin G, Zhuang C, Shen Z et al (2018) APT weighted MRI as an effective imaging protocol to predict clinical outcome after acute Ischemic stroke. *Front Neurol* 9:901
38. Löppönen P, Qian C, Tetri S et al (2014) Predictive value of C-reactive protein for the outcome after primary intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 121(6):1295–1333
39. Löscher W, Hönack D, Rundfeldt C (1998) Antiepileptogenic effects of the novel anticonvulsant levetiracetam in the kindling model of temporal lobe epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther* 284(2):474–479
40. Mathy F, Dohin E, Bonfitto F, Pelgrims B (2019) Drug-drug interaction between levetiracetam and non-vitamin K antagonist anticoagulants. *Eur Heart J* 40(19):1571
41. Mintzer S (2009) Effects of antiepileptic drugs on lipids, homocysteine, and C-reactive protein. *Ann Neurol* 65(4):448–456
42. Naylor J, Thevathasan A, Churilov L et al (2018) Association between different acute stroke

therapies and development of poststroke seizures. *BMC Neurol* 18(1):61

43. Neils G, Critchton S, Kontroumanidis M et al (2013) Incidence and associations of poststroke epilepsy: the prospective South London stroke register. *Stroke* 44:605–611
44. Nesselroth D, Gilad R, Namneh M et al (2018) Estimation of seizures prevalence in ischemic strokes after thrombolytic therapy. *Seizure* 62:91–94
45. Nicolo J, O'Brien T, Kwan P (2019) Role of cerebral glutamate in post-stroke epileptogenesis. *Neuroimage Clin* 24:102069
46. Nucera B, Rinaldi F, Nardone R et al (2020) Statins in primary prevention of poststroke seizures and epilepsy: a systematic review. *Epilepsy Behav* 8:112
47. Pitkänen A, Kharatishvili I, Karhunen H et al (2007) Epileptogenesis in experimental models. *Epilepsia* 48(2):13–20
48. Pitkänen A, Roivainen R, Lukasiuk K (2016) Development of epilepsy after ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 15:185–197
49. Polymeris A, Curtze S, Erdur H et al (2019) Intravenous thrombolysis for suspected ischemic stroke with seizure onset. *Ann Neurol* 86:770–779
50. Rodan L, Aviv I, Sahlas D (2006) Seizures during stroke thrombolysis heralding dramatic neurologic recovery [case report]. *Neurology* 67:2048–2049
51. Rosenow F, Brandt C, Bozorg A et al (2020) Lacosamide in patients with epilepsy of cerebrovascular etiology. *Acta Neurol Scand* 141:473–482
52. Rumbach L (2000) Status epilepticus in stroke: report on a hospital-based stroke cohort. *Neurology* 54:350–354
53. Sales F, Chaves J, McMurray R et al (2020) Eslicarbazepine acetate in post-stroke epilepsy: clinical practice evidence from Euro-Esli. *Acta Neurol Scand* 15(402):88–99
54. Silverman I, Restrepo L, Mathews G (2002) Poststroke seizures. *Arch Neurol* 59(2):195–202
55. Sunnen C, Brewster A, Lugo J et al (2011) Inhibition of the mammalian target of rapamycin blocks epilepsy progression in NS-Pten conditional knockout mice. *Epilepsia* 52:2065–2075
56. Steffel J, Verhamme P, Potpara T et al (2018) European heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 39:1330–1393
57. Strzelczyk A, Haag A, Raupach H et al (2010) Prospective evaluation of a post-stroke epilepsy risk scale. *J Neurol* 257:1322–1326
58. Takahashi D, Jin S, Prince D (2018) Gabapentin prevents progressive increases in excitatory connectivity and epileptogenesis following neocortical trauma. *Cereb Cortex* 28:2725–2724
59. Tan M, Ng A, Pandher P et al (2012) Tissue plasminogen activator does not alter development of acquired epilepsy. *Epilepsia* 53:1998–2004
60. Tanaka T (2017) Poststroke epilepsy. *Neurochem Int* 107:219–228. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.02.002>
61. Trinka E, Marson A, Van Paesschen W et al (2013) KOMET: an unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84:1138–1147
62. Tsvigoulis G, Alexandrov A, Chang J et al (2011) Safety and outcomes of intravenous thrombolysis in stroke mimics: a 6-year, single-care center study

and a pooled analysis of reported series. *Stroke* 41:1771–1774

63. von Oertzen T, Trinka E, Bornstein M (2019) Levetiracetam and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and epilepsy: a reasonable combination. *Eur Heart J* 40(46):3800–3801
64. Vyas M, Davidson B, Escalaya L et al (2015) Antiepileptic drug use for treatment of epilepsy and dyslipidemia: systematic review. *Epilepsy Res* 113:44–67
65. Winstein C, Stein J, Arena T et al (2016) Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery. *Stroke* 47:e98–e169
66. Yang H, Song Z, Yang G et al (2014) Th ALDH2 rs671 polymorphism affects post stroke epilepsy susceptibility. *PLoS One* 9(10):e109634
67. Zelano J (2016) Poststroke epilepsy: update and future directions. *Ther Adv Neurol Disord* 9(5):424–435
68. Zöllner JP, Misselwitz B, Kaps M et al (2020) National institutes of health stroke scale (NIHSS) on admission predicts acute symptomatic seizure risk in ischemic stroke: a population-based study involving 135,117 cases. *Sci Rep* 10(1):3779
69. Zöllner JP, Misselwitz B, Mauroschat T et al (2020) Intravenous thrombolysis or mechanical thrombectomy do not increase risk of acute symptomatic seizures in patients with ischemic stroke. *Sci Rep* 10(1):21083

Weiterführende Literatur

70. Mazzocchi P, Mancini A, Sciacaguala M et al (2020) *Neurobiol Dis* 140:104848
71. Qian C, Löppönen P, Tetri S et al (2014) Immediate, early and late seizures after primary intracerebral hemorrhage. *Epilepsy Res* 108:732–739

Hier steht eine Anzeige.