

Häufigkeit und Behandlung von zerebralen Anfällen und Epilepsie nach Schlaganfall

■ B. Tettenborn

Klinik für Neurologie, Kantonsspital St. Gallen

Summary

Tettenborn B. [Prevalence and treatment of epileptic seizures after stroke.] *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 2004;155:169–72.

Cerebrovascular events are an important and well-known cause of seizures in adults. In an elderly population the incidence ranges from 2 to 43% in various studies, depending on seizure type, duration of follow-up and study design. The incidence rates for epilepsies have two peaks regarding age: one in the first decade of life, a second at higher age with a steep increase between age 70 and 80. Cerebral ischaemia is the single most common cause of first seizures and epilepsy in later life above the age of 60 years. The leading type of stroke-related seizures is focal with a high rate of secondary generalisation. In general, early onset seizures are differentiated from late onset seizures after stroke. However, this is only of clinical relevance if both groups are associated with different prognosis which is discussed controversially in the literature. Also, a variety of definitions for early seizures have been used regarding the time span following stroke. Large cortical infarctions in the anterior circulation have a high risk of developing seizures. Results of recent studies revealed early seizures as independent risk factor for late seizures and development of epilepsy.

Despite the importance of the problem there are few data on the natural history of stroke-related seizures and no good guideposts to suggest when to initiate anticonvulsant therapy after stroke. The exact statistical risk of further seizures after a first poststroke seizure is not known, therefore, it has to be a case-by-case decision when to start medication. After a single early seizure long-term anticonvulsant therapy is usually not recom-

mended even though recent studies could not reproduce the previously thought good prognosis of early seizures. There is also still debate about treatment after a first late seizure. After a second seizure the diagnosis of symptomatic epilepsy can be made and long-term anticonvulsant therapy is usually recommended.

Poststroke seizures are in most patients well controlled with a single anticonvulsant drug. The choice of drug is given by the general recommendations of anticonvulsant medication in patients with focal seizures. In these mainly elderly patients interactions with other medications and cognitive side effects have to be considered especially. Whether the new anticonvulsants have advantages as compared to the standard medication with carbamazepine, oxcarbazepine or valproic acid is still open and under investigation.

Keywords: stroke; epilepsy; seizures; cerebral ischaemia

Einleitung

Zerebrovaskuläre Ereignisse stellen eine wichtige Ursache für Erstmanifestation von Anfällen und Epilepsien im Erwachsenenalter dar. In der Altersgruppe der über 60jährigen ist der Schlaganfall sogar die häufigste Ursache von zerebralen Anfällen. Insgesamt hat die Inzidenz der Epilepsien zwei Altersgipfel: einen im ersten Lebensjahrzehnt, den zweiten im höheren Lebensalter mit einem exponentiellen Anstieg zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr (Abb. 1) [1]. Die Prävalenz der Epilepsie beträgt in industrialisierten Ländern 0,5 bis 1% in der Gesamtbevölkerung, aber 1,5% bei den über 75jährigen. Zerebrale Anfälle können in der Folge von allen klinischen Formen eines Schlaganfalles auftreten, nach zerebralen Ischämien ebenso wie nach intrazerebralen, subduralen, subarachnoidalen oder epiduralen Blutungen sowie im Rahmen oder in der Folge einer Sinusthrombose, einer entzündlichen Gefässerkrankung oder einer Gefässmissbildung. Die weitaus grösste Gruppe stellen die Patienten mit zerebralen Anfällen nach einem

Korrespondenz:

PD Dr. Barbara Tettenborn

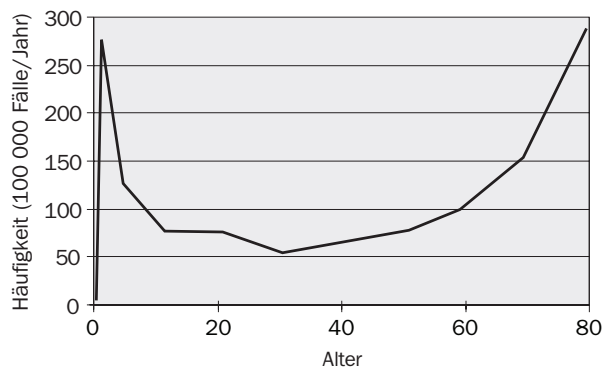
Klinik für Neurologie

Kantonsspital

CH-9007 St. Gallen

e-mail: barbara.tettenborn@kssg.ch

Abbildung 1 Altersabhängige Inzidenz von zerebralen Anfällen sowie Epilepsien modifiziert nach [1].



ischämischen Infarkt dar, und zwar aufgrund der relativen Häufigkeit dieser Form des Schlaganfalls. Nach einer epidemiologischen Untersuchung von Loiseau und Mitarbeitern von 1990 zu Erstanfällen bei über 60jährigen in Südwestfrankreich sind über 40% aller Erstanfälle im höheren Lebensalter auf eine zerebrale Ischämie zurückzuführen gegenüber nur etwa 7% als Folge einer Blutung. Zweithäufigste Ursache für einen ersten Anfall in dieser Altersgruppe stellten mit knapp 30% Tumoren dar und über 10% der Anfälle waren metabolisch-toxisch verursacht einschliesslich Alkoholentzugsanfällen [2]. Im folgenden wird somit vorrangig auf die Problematik von Anfällen und Epilepsien nach zerebralen Ischämien eingegangen.

Frühanfälle versus Spätanfälle

Zerebrale Ischämien sind die häufigste Ursache für Erstanfälle und auch Epilepsien jenseits des 60. Lebensjahres. Insgesamt treten zerebrale Anfälle bei etwa 10–15% aller zerebralen Ischämien auf, wobei die Angaben in der Literatur zwischen 2 und 43% schwanken [3–13]. Analog zu den post-traumatischen Anfällen wird bei den vaskulär bedingten Anfällen zwischen Früh- und Spätanfällen unterschieden. Dabei ist die Diskussion um den Zeitraum, in dem Anfälle noch Frühanfälle genannt werden, noch nicht abgeschlossen. Als Frühanfälle werden demnach Anfälle bezeichnet, die in den ersten 3 Tagen nach dem ischämischen Ereignis auftreten. Zum Teil wird der Zeitraum auch auf die ersten 24 Stunden nach der Ischämie begrenzt oder auf 7 oder 14 Tage nach der akuten Ischämie ausgedehnt. Ein erster Anfall jenseits von 14 Tagen nach der akuten Ischämie ist sicherlich als Spätanfall zu bezeichnen. Die meisten Frühanfälle treten in den ersten 2 Tagen nach dem ischämischen Ereignis auf, bei fast der Hälfte aller Patienten in einer prospektiven multizentrischen

Studie zur Erfassung von Anfällen nach Schlaganfall traten diese innerhalb von 24 Stunden nach dem Ereignis auf, wobei in dieser Studie Patienten sowohl mit ischämischen Infarkten als auch mit zerebralen Blutungen zusammengefasst wurden [3]. Pathophysiologisch wird davon ausgegangen, dass Frühanfälle wahrscheinlich nicht direkt durch die verminderte Durchblutung bedingt sind sondern durch resultierende zytotoxische metabolische Effekte, die die Schwelle für die Anfallsinitiierung senken. Bei Spätanfällen spielen wahrscheinlich strukturelle Veränderungen mit Ersatz von gesundem Zellparenchym durch Neuroglia und Bildung einer sogenannten Gliaarbe für die fokale Epileptogenese eine wesentliche Rolle.

Die Unterscheidung zwischen Früh- und Spätanfall ist eigentlich nur dann von klinischer Bedeutung, insbesondere auch in Hinsicht auf eine antikonvulsive Therapie, wenn die Prognose als verschieden anzusehen ist. In der Literatur existieren hierüber widersprüchliche Angaben. In einzelnen Studien wird für die Frühanfälle eine vergleichsweise gute Prognose hinsichtlich der Entwicklung einer Epilepsie angegeben, während ein erster Spätanfall mit einem erhöhten Rezidivrisiko verbunden ist. Andererseits haben Kilpatrick und Mitarbeiter in einer 1992 publizierten Studie gezeigt, dass auch die Prognose von Frühanfällen nicht unbedingt als günstig anzusehen sei. Bei 32% der Patienten mit einem Frühanfall nach einer zerebralen Ischämie kam es zu Rezidivanfällen, während nur 10% der Patienten ohne Frühanfall nach zerebraler Ischämie eine Epilepsie entwickelten [7]. Die statistische Analyse einer populationsbezogenen Studie der Mayo-Klinik in Rochester ergab als einzigen prädiktiven Faktor für das Auftreten von Frühanfällen die Lokalisation des Infarktes im Karotisstromgebiet. Frühanfälle und Hirninfarktrezidive waren unabhängige prädiktive Faktoren für die Entwicklung einer Epilepsie im weiteren Verlauf [12]. In einer neueren Studie von Lamy und Mitarbeitern zur Thematik früher und später Anfälle nach zerebralen Ischämien bei jungen Erwachsenen traten Frühanfälle bei 2,4% der 581 Patienten im Alter von 18 bis 55 Jahre mit Schlaganfall auf, Spätanfälle bei 3,1% der Patienten innerhalb eines Jahres nach Schlaganfall und bei 5,5% innerhalb von 3 Jahren. Ein hoher Behinderungsgrad nach der zerebralen Ischämie sowie kortikale Lokalisation waren mit einem erhöhten Risiko für einen Frühanfall assoziiert. Spätanfälle traten ausschliesslich bei Patienten mit Hemisphäreninfarkt auf, wobei Frühanfälle, Zeichen der kortikalen Beteiligung und Ausdehnung des Infarktareals unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von Spätanfällen

darstellten. Ob epileptische Anfälle auch einer klinisch manifesten zerebralen Ischämie vorausgehen können, ist nicht allgemein akzeptiert.

Risikofaktoren für Anfälle und Entwicklung einer Epilepsie nach zerebraler Ischämie

In verschiedenen Studien zur Frage der Risikofaktoren für die Entwicklung von Anfällen nach einer zerebralen Ischämie herrscht im wesentlichen Übereinstimmung in dem Punkt, dass ausgedehnte kortikale Infarkte mit einem hohen Risiko für das Auftreten eines epileptischen Anfalles einhergehen [3]. Andererseits haben verschiedene Untersuchungen mit Auswertung der MRI-Befunde ergeben, dass auch nach subkortikalen Ischämien die Entwicklung einer Epilepsie möglich ist [5, 14]. In einer Studie von Kotila und Waltimo [15] waren kortikale und subkortikale Läsionen sogar mit einem beinahe gleich hohen Epilepsierisiko vergesellschaftet.

Eine Studie von Heuts-van Raak und Mitarbeitern aus dem Jahr 1996 [16] zeigte, dass insbesondere ausgedehnte Infarkte mit Beteiligung des Gyrus temporalis medialis und superior mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Spätanfällen vergesellschaftet sind. In einer grossen internationalen prospektiven multizentrischen Studie zu der Frage epileptischer Anfälle nach Schlaganfall stellten kortikale Lokalisation und klinischer Schweregrad der Ischämie signifikante Risikofaktoren für das Auftreten von Anfällen nach zerebraler Ischämie dar. Ein erster Spätanfall war ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Epilepsie, wobei in dieser fast 2000 Patienten umfassenden Studie der Prozentsatz an Patienten, die rezidivierende Anfälle im Sinne einer Epilepsie entwickelten, bei 2,5% lag [3]. Die prognostische Bedeutung von Früh- oder Spätanfällen hinsichtlich des gesamten klinischen Verlaufs nach einer zerebralen Ischämie insbesondere auch bezüglich der neurologischen Behinderung wird kontrovers diskutiert [11]. Studien der letzten Jahre haben aber überwiegend einen Frühanfall als einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten eines Spätanfalles bzw. rezidivierender Anfälle und damit Entwicklung einer Epilepsie ergeben [7, 9].

Hinsichtlich weiterer Faktoren, die in bezug auf die Entwicklung einer Epilepsie von Bedeutung sind, existieren in der Literatur nur wenige Daten. Insbesondere sind bislang keine nennenswerten Studien zu eventuellen Korrelationen zwischen den der zerebralen Ischämie zugrundeliegenden pathogenetischen Mechanismen und dem Risiko der Entwicklung einer Epilepsie unter

Berücksichtigung neuester methodischer Möglichkeiten publiziert. Auch die Wertigkeit des EEG für die Prognose ist noch kontrovers, wobei wahrscheinlich das Auftreten von periodischen lateralisierten epileptiformen Entladungen, sogenannten PLEDs, im EEG besonders häufig mit dem Auftreten epileptischer Anfälle vergesellschaftet zu sein scheint, ohne jedoch pathognomonisch für die Entwicklung einer postischämischen Epilepsie zu sein, wie gelegentlich fälschlicherweise beschrieben wird. Möglicherweise stellt eine höhergradige Stenose der A. carotis interna einen Risikofaktor für die Entwicklung rezidivierender postischämischer Anfälle dar [17].

Klinische Anfallsmanifestation

Klinisch handelt es sich am häufigsten um primär einfach fokale Anfälle, die bei nahezu der Hälfte der Patienten sekundär generalisieren, ein höherer Prozentsatz von komplex-fokalen Anfällen wird nur von einigen Autoren und dann vor allem bei Erstmanifestation als Spätanfall beschrieben [9, 10, 13]. Das Auftreten eines Status epilepticus wird in der Literatur bei bis zu 18% der Patienten sowohl in der Früh- als auch in der Spätphase nach einem Schlaganfall beschrieben, wobei es sowohl zu einem Status einfach fokal-motorischer Anfälle (Epilepsia partialis continua) als auch einem nicht-convulsiven fokalen oder einem generalisierten tonisch-klonischen Status kommen kann [8, 10]. Möglicherweise wird die Häufigkeit eines nicht-convulsiven Status in der Akutphase aufgrund fehlender EEG-Ableitungen auch unterschätzt.

Therapie

Therapeutisch sprechen die Anfälle nach zerebraler Ischämie bei der Mehrzahl der Patienten gut auf Antiepileptika an. In einer retrospektiven Studie blieben 88% der 90 Patienten unter Monotherapie anfallsfrei [5]. Andererseits muss bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden, dass Antikonvulsiva viele Nebenwirkungen haben können und gerade bei älteren Menschen oft schlecht toleriert werden. So kann die Einnahme von Antikonvulsiva im höheren Lebensalter die Ursache von wiederholten Stürzen sein, und es kann aufgrund der Interaktionen von Antikonvulsiva mit anderen Medikamenten zu Therapieproblemen kommen.

Generell gilt das Risiko weiterer Anfälle nach einem ersten unprovzierten Anfall als relativ gering, so dass viele Epileptologen den Beginn einer

antikonvulsiven Therapie erst nach einem zweiten Anfall empfehlen [18]. Bei Patienten mit einem ersten zerebralen Anfall nach Schlaganfall ist das Risiko eines weiteren Anfalls aber deutlich höher als bei Patienten mit einem Erstanfall ohne bekannte Ursache, so dass bei diesen Patienten der Beginn einer Therapie nach dem ersten Anfall noch kontroverser diskutiert wird. Das Risiko für die Entwicklung einer Epilepsie nach einem einmaligen postischämischen Anfall könnte durchaus so hoch sein, dass ein Therapiebeginn bereits nach dem ersten symptomatischen Anfall gerechtfertigt ist, wobei die verschiedenen Risikofaktoren für Anfallsrezidive bislang nicht ausreichend gut untersucht und damit nicht im einzelnen bekannt sind [19, 20].

Überwiegend wird nach dem ersten Frühanfall noch keine dauerhafte antikonvulsive Therapie empfohlen, obwohl neuere Studien, wie oben gezeigt, nicht in jedem Fall die früher gedachte gute Prognose bei Frühanfällen bestätigen konnten. Auch der Therapiebeginn nach einem ersten Spätanfall ist umstritten und wird jeweils im Einzelfall entschieden werden. Nach einem Rezidivanfall und der damit erfolgten Diagnosestellung der symptomatischen Epilepsie ist dann die Therapieindikation in den meisten Fällen gegeben. Die Wahl des Medikamentes erfolgt nach den allgemein gültigen Empfehlungen zur Behandlung von Epilepsien mit primär fokalen Anfällen, wobei gerade bei diesen oft multimorbiden älteren Patienten auf Interaktionen mit anderen Begleitmedikationen und auf kognitive Nebenwirkungen sorgfältig zu achten ist [8, 19]. Ob die neueren Antiepileptika hier Vorteile im Vergleich zu den etablierten Substanzen bieten, ist nicht untersucht. Nach wie vor stellen sicherlich Carbamazepin bzw. Oxcarbazepin und Valproinsäure die Mittel der ersten Wahl dar, wobei sich die individuelle Auswahl an den Begleiterkrankungen und den Interaktionen mit bereits vorbestehenden Medikamenten orientieren muss. In einer doppelblinden randomisierten englischen Studie zur Therapie bei neu diagnostizierter Epilepsie im höheren Lebensalter hatten sich Hinweise für eine Überlegenheit von Lamotrigin versus Carbamazepin ergeben [21]. Ergebnisse klinischer Studien zum Einsatz der verschiedenen Antiepileptika bei Anfällen nach einem Schlaganfall liegen bislang nicht vor.

Literatur

- 1 Hauser W, Annegers J, Kurland L. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia* 1993;34:453–68.

- 2 Loiseau J, Loiseau P, Duché B, Guyot M, Dartigues JF, Aublet B. A survey of epileptic disorders in southwest France: seizures in elderly patients. *Ann Neurol* 1990;27:232–7.
- 3 Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Coté R, et al., for the Seizures After Stroke Study Group. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 2000;57:1617–22.
- 4 Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Epileptic seizures after first stroke. *Br Med J* 1997;315:1582–7.
- 5 Gupta S, Naheedy M, Elias D, Rubino F. Postinfarction seizures: a clinical study. *Stroke* 1988;19:1477–81.
- 6 Kelly KM. Poststroke seizures and epilepsy: clinical studies and animal models. *Epilepsy Currents* 2002;2:173–7.
- 7 Kilpatrick CJ, Davis SM, Hopper JL, Rossiter SC. Early seizures after stroke. Risk of late seizures. *Arch Neurol* 1992;49:509–11.
- 8 Krämer G, Herausgeber. Epilepsien im höheren Lebensalter. Stuttgart, New York: Thieme; 1998.
- 9 Lamy C, Domigo V, Semah F, Arquiza C, Trystram D, Coste J, et al. Early and late seizures after cryptogenic ischemic stroke in young adults. *Neurology* 2003;60:400–4.
- 10 Pohlmann-Eden B, Hoch DB, Cochius JI, Hennerici MG. Stroke and epilepsy: critical review of the literature. Part I: Epidemiology and risk factors. *Cerebrovasc Dis* 1996;6:332–8.
- 11 Silverman IE, Restrepo L, Mathews GC. Poststroke seizures. *Arch Neurol* 2002;59:195–202.
- 12 So EL, Annegers JF, Hauser WA, O'Brien PC, Whisnant JP. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology* 1996;46:350–5.
- 13 Sung C, Chu N. Epileptic seizures in thrombotic stroke. *J Neurol* 1990;237:166–70.
- 14 Daniele O, Caravaglios G, Ferraro G, Mattaliano A, Tassinari CA, Natalè E. Stroke-related seizures and the role of cortical and subcortical structures. *J Epilepsy* 1996;6:184–8.
- 15 Kotila W, Waltimo O. Epilepsy after stroke. *Epilepsia* 1992;33:495–8.
- 16 Heuts-van Raak L, Lodder J, Kessels F. Late seizures following a first symptomatic brain infarct are related to large infarcts involving the posterior area around the lateral sulcus. *Seizure* 1996;5:185–94.
- 17 Tettenborn B, Vitek L, Grabow T, Thoemke F, Krämer G. Carotid stenosis is a risk factor for recurrent seizures after cerebral ischemia. *Epilepsia* 1999;40(Suppl 7):98.
- 18 Hauser WA, Rich SS, Annegers JF, Anderson VE. Seizure recurrence after a 1st unprovoked seizure: an extended follow-up. *Neurology* 1990;40:1163–70.
- 19 Labovitz DL, Hauser WA. Preventing stroke-related seizures. When should anticonvulsant drugs be started? *Neurology* 2003;60:365–6.
- 20 Gilad R, Lampl Y, Eschel Y, Sadeh M. Antiepileptic treatment in patients with early postischemic stroke seizures: a retrospective study. *Cerebrovasc Dis* 2001;12:39–43.
- 21 Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy Res* 1999;37:81–7.