

# Epilepsie nach Schlaganfall

P. Bülow

Westerwaldklinik, Waldbreitbach

## Zusammenfassung

Die Inzidenz von epileptischen Anfällen bei Patienten über 60 Jahren beträgt 100 pro 100.000. Die Prävalenz einer chronischen Epilepsie liegt bei 1% der Älteren und damit doppelt so hoch wie der Durchschnitt von 0,5% [27, 44, 120]. Bis zu 70% der Erstmanifestationen von epileptischen Anfällen im höheren Lebensalter entstehen auf dem Boden eines zerebralen Gefäßprozesses. Insgesamt treten bei 5–16% der Schlaganfälle epileptische Anfälle auf. Frühfälle innerhalb der ersten 14 Tage nach dem Ereignis münden selten in eine chronische Epilepsie. Spätanfalle gehen in der Mehrzahl in eine Epilepsie über. Prädiktoren für eine Epilepsie sind ausgedehnte kortikale Läsionen und ein hoher Behinderungs-Score. Die prophylaktische Gabe von Antiepileptika hilft zwar, das Auftreten von Frühfällen zu reduzieren, kann aber das Auftreten von späten Anfällen nicht verhindern. Die chronische Behandlung eines singulären Frühfalls ist nicht empfehlenswert; Spätanfalle sollten bereits nach dem ersten Anfallsereignis behandelt werden. Zur Behandlung sollten Medikamente ohne neurologische Toxizität, insbesondere ohne kognitive Nebenwirkungen, mit niedriger Proteinbindung und geringem Medikamenteninteraktionspotential gewählt werden. Die meisten neuen Antiepileptika haben ein günstigeres Nebenwirkungsprofil und geringeres Interaktionspotential als Standardsubstanzen wie Phenytoin, Phenobarbital, Valproat und Carbamazepin. Zur Sekundärprophylaxe und zur Behandlung des Risikoprofils sollten bei der Auswahl von Internistika und Neuropsychopharmaka Substanzen gewählt werden, die nicht ichtogen wirken und ebenfalls kognitiv inert sind.

**Schlüsselwörter:** Vaskuläre Epilepsie, Frühfälle, Spätanfalle, neue Antiepileptika, kognitive Nebenwirkungen, Interaktionspotential, ichtogene Komedikation

## Poststroke epilepsy

P. Bülow

### Abstract

Cerebrovascular disorders cause more than 70% of epilepsy in elderly people. Epileptic seizures occur in 5–16% after stroke. Early seizures within 14 days poststroke rarely develop to chronic epilepsy. Late seizures are mainly complex partial seizures with secondary generalization; they often develop to chronic epilepsy. Gross cortical lesions and an initial high disability score are valid predictors for developing a poststroke epilepsy. Prophylactic antiepileptic treatment reduces the occurrence of early seizures but not of late seizures. A chronic antiepileptic treatment of early seizures is not to recommend. In the case of late seizures, antiepileptic drug (AED) treatment should start after the first manifestation because of the high risk for chronic epilepsy. First line treatment should avoid neurotoxicity esp. cognitive side effects in order not to deteriorate restorative processes. For potential comedication AEDs should have low protein binding and low interaction properties. New AEDs seem to impair cognition less than the traditional AEDs like phenobarbital, phenytoin, carbamazepine or even valproate. Accompanying treatment of stroke risk factors and psychiatric symptoms should carefully be chosen in order to avoid cognitive impairment as well as ictogenesis.

**Key words:** vascular epilepsy, early seizures, late seizures, new antiepileptic drugs, cognitive side effects

© Hippocampus Verlag 2005

## Einleitung

Eine Post Stroke Epilepsie (PSE) stellt eine ernsthafte neurologische Komplikation des Schlaganfalls dar. 38% der Patienten mit einer Post-Stroke-Epilepsie verstarben innerhalb

von einem halben Jahr im Vergleich zu 14% der anfallsfreien Gruppe [9, 82]. Epileptische Anfälle nach einem Schlaganfall sind aber auch ein häufiges Problem; je nach Art der Läsion und der Pathophysiologie des Schlaganfalls sind bis zu 16% der Patienten davon betroffen [68]. Die Inzidenz

und Prävalenz von epileptischen Anfällen ist bei Patienten über 60 Jahren mit 0,1 % bzw 1 % etwa doppelt so hoch wie im Bevölkerungsdurchschnitt [27, 44, 120]. Bis zu 70 % dieser Patienten haben die Epilepsie auf dem Boden eines zerebralen Gefäßprozesses entwickelt (Abb. 1) [63, 64, 75]. Insgesamt ist das Epilepsierisiko nach Schlaganfällen 23mal höher als ohne Schlaganfall [67, 83, 122]. Wenn auch die antikonvulsive Behandlung meist erfolgreich ist [104], muss besonders bei den multimorbiden älteren Patienten Einsatz und Auswahl der antiepileptischen Medikation auch unter dem Gesichtspunkt der kognitiven Nebenwirkungen und des Interaktionspotentials erfolgen. Außerdem

sind anfallsfördernde Medikamente zur Behandlung der Komorbidität unbedingt zu vermeiden.

Klinik

Prognostisch und therapeutisch wichtig ist das Intervall zwischen dem Schlaganfall und der Manifestation von epileptischen Anfällen. Ein unprovoked epileptischer Anfall bei über 60-jährigen erhöht das Risiko für eine nachfolgende zerebrovaskuläre Erkrankung um den Faktor 2,89 [26].

Frühanfälle

4,8 % der epileptischen Anfälle treten unmittelbar vor einem Schlaganfall auf und stellen somit das erste klinische Schlaganfallzeichen dar [56]. Die sogenannten Frühanfälle, die sich während des Ereignisses bis zu 14 Tage danach manifestieren, sind meist durch eine lokale metabolische Veränderung des Gehirns bedingt. Sobald sich diese passage-renten Störungen zurückgebildet haben, sinkt auch das Risiko für Anfälle. Frühanfälle sind meist fokal-motorisch (53 %), kurz und treten in 76 % einmalig auf [11, 70]. In 27 % manifestieren sich Frühanfälle als Status epilepticus [70, 82, 130]. Einfach partielle Frühanfälle führen seltener zu einer chronischen Epilepsie, beeinflussen nicht das Behandlungsergebnis und neigen nicht zu einem Rezidiv, selbst wenn sie unbehandelt bleiben [33, 82, 104]. Die Entwicklung einer chronischen Epilepsie ist auch unabhängig davon, ob Antiepileptika in der Frühphase gegeben wurden oder nicht (Tab. 1) [103]. Das Auftreten von Frühanfällen erhöht nicht das 30 Tage Mortalitätsrisiko [9, 82].

Spätanfälle

Von Frühanfällen abzugrenzen sind Spätanfälle, die Monate und Jahre nach dem Schlaganfall auftreten und wahrscheinlich auf nachhaltige strukturelle Veränderungen des Gehirns zurückzuführen sind. Spätanfälle treten eher als komplex fo-

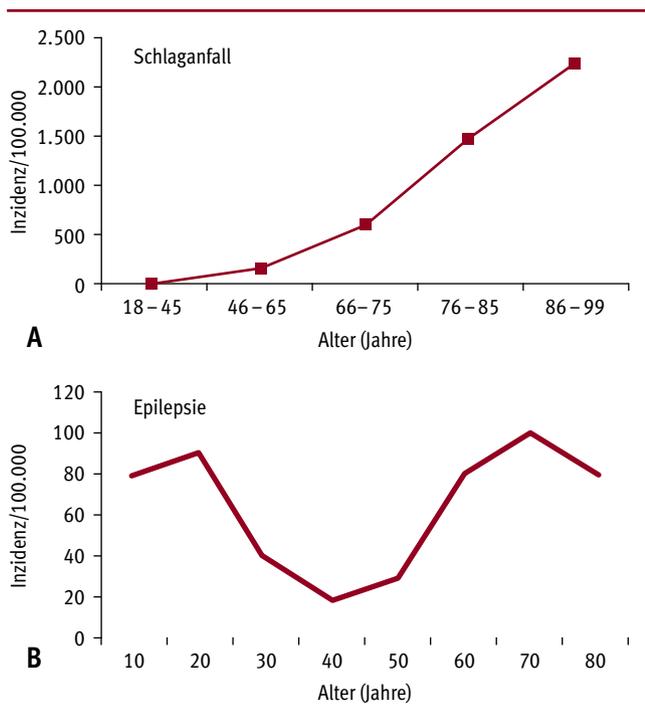


Abb. 1: Inzidenz von (a) Schlaganfall und (b) Epilepsie in Abhängigkeit vom Lebensalter. Typischer zweigipfelter Verlauf bei Epilepsie mit einer hohen Inzidenz nach dem 60. Lebensjahr

Studie	n	Frühanfälle	Spätanfälle	Epilepsie	Gesamt
Bladin et al, Arch Neurol 2000	2.021			2,5 %	8,9 %
Velioglu et al, Stroke 2001	1.174			Status < 7 Tage – höheres Epilepsierisiko	9 % als Status epilepticus
Horner et al, J Neur Sci 1996	72	24 % der Anfälle	76 % der Anfälle	häufiger bei Spätanfällen (p > 0,001)	
Bentes et al, Cerebrovasc Dis 2001	113	häufig als Frühanfälle		sehr niedriges Risiko	
Hagebeuk et al, Eur J Neur 2002	904	4,1 %		selten	
Dhanuka et al, Neurol Ind 2001	269	10 % (6,6 %)	3 %	4,5 %	13 %
Arboix et al, Stroke 1997	1.220	2,4 %			
Heuts-van Raak et al, Stroke 1996	322				16 %
So et al, Neurology 1996	555	6,6 – 5,1 %	4,8 %	3,2 %	11,4 %
Lancman et al, Epilepsia 1993	219	5,5 %	4,5 %	2,7 %	10 %
Heuts-Van Raak et al, Seizure 1993	680	5,7 %	4,3 %	6,8 %	10 %
Giroud et al, Epilepsia 1994	1.640	4,8 %	0,6 %		5,4 %

Tab. 1: Inzidenz der Post Stroke Epilepsie, unterteilt nach Frühanfällen, Spätanfällen und chronischer Epilepsie. Die häufigsten Nennungen in den einzelnen Kategorien sind herausgehoben.

kale, in 56 % sekundär generalisierte Anfälle auf. Ein Status epilepticus ist selten [70].

### Chronische Epilepsie

Insgesamt scheint das Risiko, eine Epilepsie zu entwickeln, nach Spätanfällen deutlich höher: Nur ein Drittel der Früh-anfälle, aber 50 % der Spätanfälle gehen in eine chronische Epilepsie über [11, 33, 83, 104]. Dies gilt nur für ischämische Schlaganfälle. Wahrscheinlich sind aber andere prognostische Faktoren wie Läsionsgröße und Klinik wichtiger als die Unterscheidung zwischen Früh- und Spätanfällen [45].

Nach intrazerebraler Hämorrhagie ist der Zeitpunkt der Erstmanifestation von epileptischen Anfällen nicht ausschlaggebend für die Entwicklung einer chronischen Epilepsie [20, 68]. Subkortikale Infarkte haben insgesamt ein niedriges Epilepsierisiko [16].

### Prädiktoren

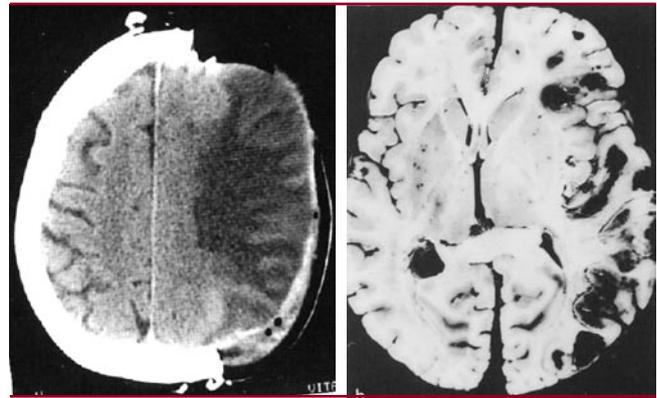
Um das Risiko für epileptische Anfälle bzw. die Entwicklung einer Epilepsie nach einem Schlaganfall abschätzen zu können, müssen klinische Hinweise nach dem Schweregrad des Schlaganfalls, bildgebende Verfahren zur Beurteilung der Pathophysiologie und des Ausmaßes der Läsion sowie EEG-Untersuchungen bewertet werden.

### Klinik

Das Epilepsierisiko ist abhängig von der Größe der Läsion und vom Behinderungsgrad [20]. So entwickelten nur 1,1 % der Patienten mit einem Minor Stroke (SSSS [Skandinavien Stroke-Scale-Score] >30), aber 6,3 % der Patienten mit schweren Schlaganfällen (SSSS <30) eine PSE. Auch trat ein Status epilepticus häufiger bei Patienten mit hohem Behinderungsgrad (Rankin-Scale >3) auf [130]. Das Lebensalter ist kein Prädiktor für die Entwicklung einer PSE [86, 104].

### Pathophysiologie

Nicht sicher ist, ob die Pathogenese des Schlaganfalls – embolisch oder atherothrombotisch – die Entwicklung einer Epilepsie begünstigt [11]. Giroud et al. fanden bei 1.640 Patienten eine deutlich höhere Inzidenz bei kortikalen Infarkten nach kardiogenen Embolien (16,6%) als bei atherothrombotischen Infarkten (4,4%) [33, 44, 56, 67, 70]. Wenn allerdings Kardioembolien subkortikale Infarkte verursachten, hatten sie ein sehr niedriges Epilepsierisiko [16]. Epileptische Anfälle traten häufiger nach zerebralen Hämorrhagien (ICB und hämorrhagischen Infarkten) als nach ischämischen Infarkten auf [9, 20, 56, 82, 83, 104]. Insbesondere Frühfälle waren nach Hämorrhagien häufiger [9]. Subkortikale lakunäre oder nicht lakunäre Infarkte oder infratentorielle Läsionen verursachen selten epileptische An-



**Abb. 2:** Großer raumfordernder Mediainfarkt links nach Entlastungstrepanation, CCT und Schnittpräparat. Erhaltene kortikale Inseln prädisponieren zu epileptischen Anfällen. Wahrscheinlich ein Disinhibitionsphänomen.

fälle und hatten insgesamt ein sehr niedriges Epilepsierisiko. [11, 16, 83, 119].

### Morphologie

Große kortikale Läsionen sind eher mit einer Poststroke Epilepsie vergesellschaftet. Insbesondere Inseln mit noch intakten kortikalen Arealen innerhalb der vaskulären Läsion scheinen häufig epileptische Anfälle zu bedingen (Abb. 2) [20, 33, 68, 70, 104, 115]. Als besonders epileptogen gelten Hämorrhagien in der vorderen Hemisphäre, Läsionen im mittleren temporalen oder postzentralen Gyrus sowie ausgedehnte Infarktareale, die den submarginalen oder superioren temporalen Gyrus involvierten [9, 68, 82, 122].

Für die Prognose einer Poststroke Epilepsie scheinen wegen der lokalisatorischen Aussagekraft bildgebende Verfahren wichtiger als das EEG zu sein [115].

### Elektroenzephalographie

Bei fast allen Patienten (88%), die eine Epilepsie entwickelten, war der EEG-Befund pathologisch, meist jedoch unspezifisch. Insbesondere bei Frühfällen fanden sich in 90 % fokale Verlangsamungsherde, nur bei 22,5 % interiktale epileptiforme Entladungen [70, 103].

Die seltenen PLEDs (periodisch lateralisierte epileptische Entladungen) mit Schwerpunkt auf einer Hemisphäre und kontralateraler Überleitung sind eng mit Anfällen, verlängerten Bewusstseinsstörungen und Status epilepticus korreliert (Abb. 3) [14, 103]. Im akuten Schlaganfall prädisponieren strukturelle Läsionen in Verbindung mit metabolischen Störungen, v. a. Hyperglykämie, und Fieber zu PLEDs. [101, 110, 132]. Am häufigsten sind PLEDs mit kortikalen Läsionen mit Beteiligung des angrenzenden Marklagers (65 %) vergesellschaftet, reine kortikale Läsionen (11 %) oder reine subkortikale Läsionen (4 %) zeigen deutlich seltener dieses EEG-Phänomen [61].

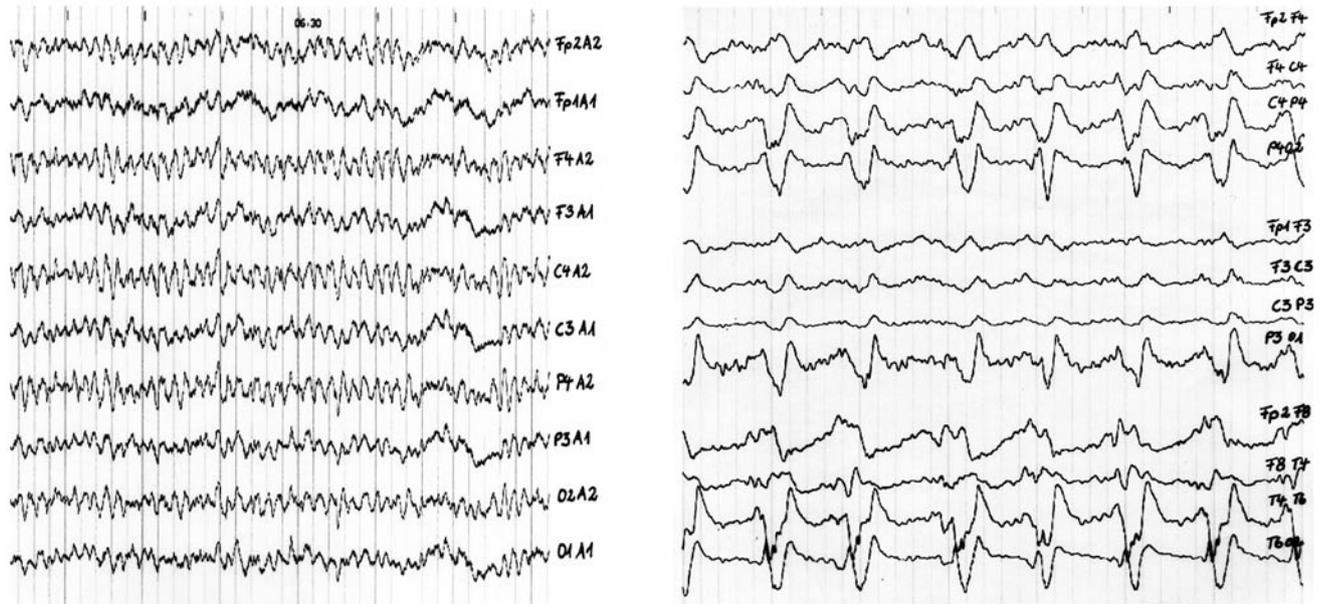


Abb. 3: links: unspezifischer Verlangsamungsherd temporobasal rechts; rechts: interiktales EEG mit PLEDs nach Thalamusinfarkt mit Neigung zu Status epilepticus

### Behandlung der Epilepsie

#### Allgemeine Hinweise

Poststroke Epilepsien sind in der Regel gut behandelbar [104]. Die zur Verfügung stehenden neuen und älteren Antiepileptika weisen in der Behandlung einer nativen Epilepsie keine großen Wirkungsunterschiede auf. Trotzdem sind geeignete Behandlungsstrategien sehr sorgfältig auszuwählen, da sich das Gehirn nach Schlaganfall in permanenter Reorganisation befindet, um die Schädigung auszugleichen. Auch in weitem Abstand zum Ereignis finden kontinuierlich Lernvorgänge statt, die möglichst nicht durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen negativ beeinflusst werden sollten (Abb. 4) [21, 22]. Menschen mit intellektueller Behinderung

und ältere Menschen sind hochgradig empfindlich für beeinträchtigende kognitive Effekte [113].

#### Zeitpunkt der Behandlung

##### Prophylaxe

Die prophylaktische Gabe von Antiepileptika (AED) hilft zwar, das Auftreten von Frühanfällen zu reduzieren, kann aber die Entwicklung von Spätanfällen nicht verhindern. Eine Prophylaxe hat keinen Effekt auf die Mortalität oder den Grad der neurologischen Behinderung [118].

##### Frühanfälle

Die Behandlung von Anfällen unmittelbar nach der ersten Attacke reduziert das Risiko des Anfallrezidivs innerhalb der ersten zwei Jahre, hat aber keinen Einfluss auf die Entwicklung einer Epilepsie nach Absetzen der Medikation [53].

Frühanfälle traten in der Regel nicht erneut auf und beeinflussten nicht das Outcome des Patienten, selbst wenn sie nicht behandelt wurden [33]. Eine Behandlung außerhalb der Akutintervention scheint daher nicht empfehlenswert. Dies trifft insbesondere auf die epileptischen Frühanfälle im Rahmen einer SAB zu. Wenn man sich aber dennoch dazu entschließt, sollte die Behandlung etwa ein halbes Jahr fortgeführt werden [11, 103].

##### Spätanfälle

Da Spätanfälle – länger als zwei Wochen nach dem Ereignis – zur Entwicklung einer chronischen Epilepsie neigen, ist eine antiepileptische Medikation bereits nach dem ersten epileptischen Anfall zu empfehlen [11].

#### Zeitabhängige Reparationsmechanismen und Kompensationsvorgänge

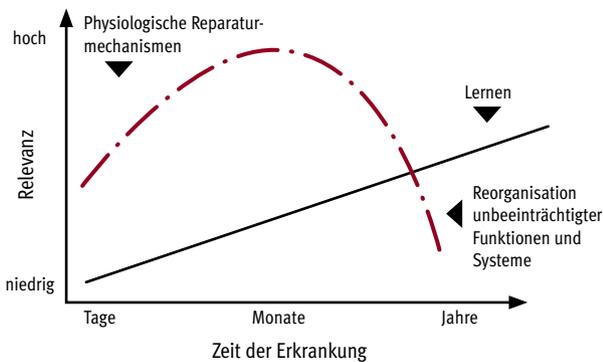


Abb. 4: Zeitachse für unterschiedliche Reorganisationsphasen des Gehirns: Physiologische Reparationsvorgänge, Reorganisation unbeeinträchtigter Funktionen und lebenslanger Lernprozess [22]

## Nebenwirkungen

Für den Rehabilitationsprozess nach Schlaganfall entscheidend ist die negative Beeinflussung höherer Hirnleistungen durch AEDs.

Antiepileptika können entweder sedierende oder aktivierende Eigenschaften zugeordnet werden.

1. Sedierend wirken GABAerge Substanzen, die zu Müdigkeit, kognitiver Verlangsamung und Gewichtszunahme führen und anxiolytischen und antimanischen Effekt aufweisen. Hierzu zählen Barbiturate, Benzodiazepine, Valproat, Gabapentin, Tiagabin und Vigabatrin.
2. Exzitatorisch wirken Substanzen, die an den Glutamatrezeptoren angreifen, wie z.B. Felbamat und Lamotrigin. Diese Medikamente führen zu Aktivierung, Gewichtsverlust, Angstverstärkung und wirken antidepressiv.
3. Schließlich gibt es noch Substanzen mit beiden Wirkprinzipien wie das Topiramamat [80].

Kognitive Beeinträchtigungen lassen sich aber nicht ausschließlich durch die AEDs erklären. Neuropsychologische Dysfunktionen können auch auf mögliche strukturelle zerebrale Veränderungen, auf den Effekt von subklinischen Anfallsentladungen, Schlafstörungen oder einen nonkonvulsiven Status epilepticus zurückzuführen sein [65]. Da die meisten AEDs mit Ausnahme der Benzodiazepine und Lamotrigin (LTG) nicht die interiktalen Entladungen unterdrücken, ist es schwer, die direkte Medikamentenwirkung auf die Kognition zu beurteilen [18]. So ist es möglich, dass AED, die selbst ein ungünstiges kognitives Nebenwirkungsprofil aufweisen, durch eine Beeinflussung subklinischer epileptischer Störungspotentiale zu einer paradoxen Verbesserung kognitiver Funktionen führen. Potentiell haben alle AEDs, abhängig von der Höhe der Serumlevel, negative Auswirkung auf die Kognition und das Verhalten [32, 129]. Im Vergleich zu den traditionellen Antiepileptika wie Phenytoin und Phenobarbital, aber auch Valproat und Carbamazepin, scheinen die neuen Antiepileptika deutlich geringere Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen zu verursachen [6, 21].

Eine exakte Bewertung der einzelnen Substanzen ist aber zur Zeit nicht möglich, da keine homogenen Studien existieren, die alle relevanten Antiepileptika gegeneinander unter den gleichen Bedingungen getestet haben. Trotz dieser Einschränkungen lässt sich aus der Literatur ein kognitives Nebenwirkungsprofil für die einzelnen Substanzen erstellen (Tab. 2). Es werden relevante Vergleichsarbeiten dargestellt und evaluiert. Dabei reicht die Skala von Verbesserung (+1), keine kognitive Beeinflussung (0), leichte Verschlechterung (-1) und starke Verschlechterung (-2) der kognitiven Funktionen. Ein hoher negativer Wert spricht gegen einen Einsatz der Substanz bei einem Gehirn in der Reorganisationsphase (Tab. 2).

\*VPA Valproat, CBZ Carbamazepin, PHY Phenytoin, PB Phenobarbital, BENZO Benzodiazepine, GPT Gabapentin, LTG Lamotrigin, TPX Topiramamat, OXC Oxcarbamazepin, LEV Levetiracetam, PLA Placebo

a)	VPA	CBZ	PHY	PB	BENZO	GPT	LTG	TPX	OXC	LEV	PLA
VPA	22	13	14	5	2	1		1	1		5
CBZ	13	22	12	3	3	3	1	1	1		4
PHY	14	12	16	5	2	2	1		1		4
PB	5	3	5	6	1						1
BENZO	2	3	2	1	7						3
GPT	1	3	2			8	1	1			3
LTG		1	1			2	6	1			5
TPX	1	1				1		8			6
OXC	1	1	1						3		1
LEV										6	5
PLA	5	4	4	1	3	3	5	6	1	5	

b)	VPA	CBZ	PHY	PB	BENZO	GPT	LTG	TPX	OXC	LEV	PLA
VPA	-0,45	-0,62	-1,00	-1,40	-2,00	0,00		-1,00	0,00		-0,20
CBZ	-0,62	-0,50	-0,92	-1,33	-1,33	-0,33	0,00	-1,00	0,00		-0,50
PHY	-1,00	-0,92	-1,00	-0,80	-1,00	0,00	0,00		0,00		0,00
PB	-1,40	-1,33	-0,80	-1,33	-2,00						0,00
BENZO	-2,00	-1,33	-1,00	-2,00	-1,14						-0,33
GPT	0,00	-0,33	0,00			-0,13	0,00	-2,00			0,00
LTG		0,00	0,00			0,00	0,50	-1,00			-0,60
TPX	-1,00	-1,00				-2,00		-1,38			0,00
OXC	0,00	0,00	0,00						0,33		-1,00
LEV										0,33	-0,40
PLA	-0,20	-0,50	0,00	0,00	-0,33	0,00	-0,60	0,00	-1,00	-0,40	

Tab. 2: Evaluation von vergleichenden Studien kognitiver Nebenwirkungen von Antiepileptika. (a) Anzahl der Studien für die vergleichende Evaluation. (b) Zur Bewertung wurde eine Skala von +1 bis -2 eingeführt: Verbesserung (+1), keine kognitive Beeinflussung (0), leichte Verschlechterung (-1) und starke Verschlechterung (-2) der kognitiven Funktionen. Die Aussagekraft muss eingeschränkt werden, da die einzelnen Zellen unterschiedlich stark besetzt sind. Insgesamt spricht ein hoher negativer Wert gegen einen Einsatz der Substanz bei einem Gehirn in der Reorganisationsphase [23]. Legende s. Fußnote\*

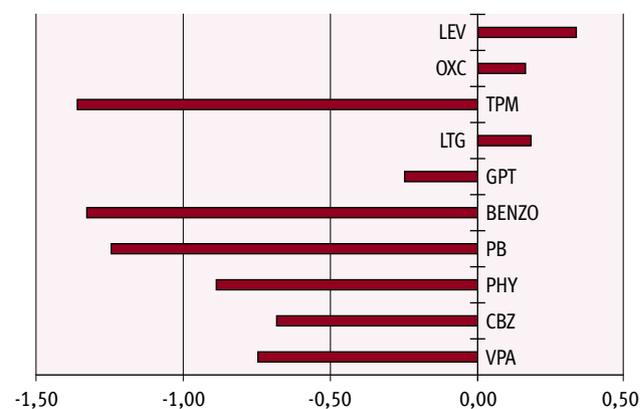


Abb. 5: Mittleres kognitives Nebenwirkungsprofil aus den placebokontrollierten Studien und den Substanzvergleichen

## Standard-Antiepileptika

Bei den »alten« Antiepileptika wie Carbamazepin, Phenytoin, Valproat und Phenobarbital wird die Auswirkung auf die kognitiven Fähigkeiten sehr unterschiedlich bewertet [72, 113]. Die neuen Antiepileptika scheinen mit wenigen Ausnahmen geringere kognitive Nebenwirkungen zu haben.

### *Carbamazepin*

Die kognitive Beeinträchtigung durch Carbamazepin ist differenziert zu bewerten. Verbesserungen können erzielt werden, wenn von einer Polypragmasie auf eine CBZ-Monotherapie, oder wenn von Phenytoin auf CBZ umgestellt wird [123, 127, 129]. Verschlechterungen der Aufmerksamkeit, der Wachheit, des Gedächtnisses und psychomotorischer Funktionen treten bei Add-on Gabe, bei hohen Serumspiegeln oder auch bei Umstellung von Valproat auf CBZ auf, haben aber kaum Auswirkungen auf das tägliche Leben [39, 65, 87, 111].

### *Valproat*

Valproat scheint nicht so unkompliziert in bezug auf neurologische Nebenwirkungen zu sein. Bei längerer Verabreichung von Valproat kann es zu einem Parkinsonismus und zur Zunahme kognitiver Einschränkungen kommen [10, 51]. Auch wird unter VPA das vereinzelte Auftreten eines stuporösen Status berichtet, der sich nach Absetzen der Substanz nur leicht besserte [124]. Die Substanz hat wenig Einfluss auf Blutdruck und Atmung und ist zugleich stimmungsausgleichend. Daher scheint VPA besonders für den Einsatz bei älteren Patienten geeignet zu sein [51, 79, 131].

### *Phenytoin*

Die Substanz weist bei den meisten Untersuchungen einen negativeren Einfluss auf die Kognition, insbesondere die psychomotorische Geschwindigkeit auf und führt zu einer progressiven Abnahme intellektueller Fähigkeiten [40, 55, 128, 129]. Phenytoin kann einen Verlust des Langzeitgedächtnisses bewirken, macht aber im Vergleich zu Valproat wenig Unterschied in der Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen und der Lebensqualität [15, 105].

### *Phenobarbital*

Barbiturate schneiden bei den neuropsychologischen Tests am schlechtesten ab, führen insbesondere zur Sedierung und zu weit höheren primären und sekundären Defiziten [7, 32, 39, 95].

### *Benzodiazepine*

Unterschiedliche Aussagen finden sich zu Benzodiazepinderivaten. *Bawden et al.* fanden in den neuropsychologischen Tests keinen Unterschied zwischen Clobazam und den Standard-Antiepileptika [13]. Die meisten anderen Untersuchungen, die direkte Medikamentenwirkung testeten, wiesen hingegen erhebliche kognitive Beeinträchtigungen, insbesondere des Gedächtnisabrufes, der Urteilsüberzeugung und bei

Älteren eine Störung globaler kognitiver Funktionen der Aufmerksamkeit nach [81, 92, 107].

## Neue Antiepileptika

### *Gabapentin*

Gabapentin weist im Vergleich zu Carbamazepin wenig Unterschied bezüglich der subjektiven Neurotoxizität und neuropsychologischen Re-Testergebnissen auf [117]. Insbesondere bei Senioren scheint es aber im Vergleich zu Carbamazepin und anderen traditionellen Antiepileptika einen geringeren Effekt auf die Kognition zu geben [38, 91, 117].

### *Lamotrigin*

Lamotrigin führt bei gesunden Freiwilligen zu einer Verbesserung der Reaktionszeit [4]. Bei Epilepsiepatienten könnte eine Verbesserung der kognitiven Funktionen auch auf die Unterdrückung der interiktalen Entladungen (subklinische Anfälle) zurückzuführen sein. Dieser Effekt ist nur bei Benzodiazepinen beschrieben, die aber als Substanz selbst einen negativen Effekt auf die Kognition haben [18, 88]. Die kognitiven Nebenwirkungen sind unter Lamotrigin minimal und vergleichbar dem Gabapentin [90, 100]. In hohen Dosen kann die Substanz zur Sedierung führen [84].

### *Topiramat*

Topiramat ist ein hochwirksames und sicheres Medikament, es weist aber insbesondere in der Add-on-Gabe erhebliche kognitive Nebenwirkungen auf. Problematisch sind Störungen des verbalen Kurzzeitgedächtnisses, mentale Verlangsamung und Wortfindungsstörungen, Dysphasien und verlangsamte Reaktionsfähigkeit [5, 29, 71, 74, 90, 114], die bei einigen Patienten zu einer substantiellen Verschlechterung im Alltags- und Berufsleben führen. Stufenweise Aufdosierung von Topiramat, die Monotherapie und eine niedrige Dosierung können das Ausmaß der kognitiven Störungen deutlich reduzieren [5, 74].

### *Oxcarbazepin*

Der Wechsel von Carbamazepin zu Oxcarbazepin verbessert die Kognition und die Wachheit bei einigen Patienten. Möglicherweise weist die Substanz einen zusätzlichen nootropen Effekt auf. [17, 59].

### *Levetiracetam*

Levetiracetam ist dem Piracetam verwandt, hat einen geringeren nootropen Effekt, ist aber aktiver in der Anfallsprävention [52]. Insgesamt weist die Substanz ein günstiges Nebenwirkungsprofil mit fehlendem negativen und zum Teil positiven Effekt auf die Kognition und Lebensqualität auf und hat ein niedriges Interaktionspotential [24, 37, 49, 102, 133]. Die häufigsten unerwünschten zentralen Arzneimittelwirkungen waren Somnolenz, Asthenie, Kopfschmerzen und Benommenheit. Diese Nebenwirkungen waren in der Verum-Gruppe im Vergleich zu Placebo nur geringfügig höher [24, 37, 49].

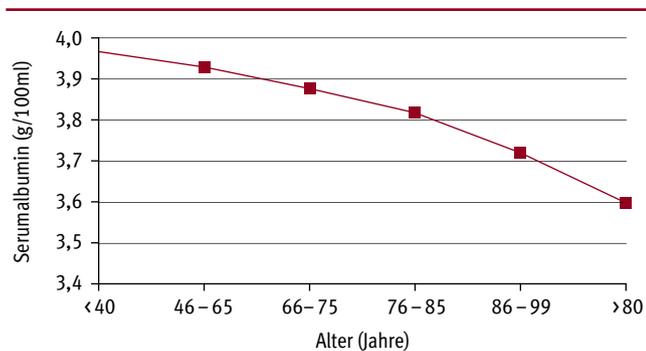


Abb. 6: Abnahme des Serumalbumins im höheren Lebensalter

## Komorbidität

### Interaktion

Schlaganfallpatienten sind in der Regel älter und multimorbide. Sie benötigen oft eine chronische Medikation gegen begleitende Stoffwechselerkrankungen und kardiovaskuläre Erkrankungen. Deshalb muss bei der Auswahl geeigneter Antiepileptika auch deren Interaktionspotential berücksichtigt werden. Entscheidend für die Eignung eines Antiepileptikums zur Komedikation ist die Stärke der Eiweißbindung und der Leberenzyminduktion sowie der Grad der Verstoffwechslung über die Leber. Bei geriatrischen Patienten ist zudem die Kenntnis der komplexen Pharmakokinetik des älteren Organismus erforderlich. Da die neueren Antiepileptika vorwiegend über die Nieren ausgeschieden werden, muss die Kreatinin-Clearance bestimmt werden (Abb. 6).

Das ideale Antiepileptikum für ältere Patienten sollte effektiv, ohne neurologische Toxizität, mit niedriger Proteinbindung und somit geringem Medikamenteninteraktionspotential sowie, wenn möglich, einmal täglich verabreichbar sein.

Ein vorsichtiger Beginn und eine möglichst niedrige Dosierung ist dringend zu empfehlen [44]. Monotherapie ist auch wegen der allgemein geringeren kognitiven Beeinträchtigung unbedingt vorzuziehen [39, 113].

### Herkömmliche Antiepileptika

Die Standard-Antiepileptika Carbamazepin, Valproat, Phenytoin und Phenobarbital haben eine überwiegend hepatische Clearance und hohe Eiweißbindung. Lediglich die Benzodiazepine führen zu keiner Leberenzyminduktion und weisen deshalb trotz hoher Eiweißbindung und hepatischer Clearance ein vergleichsweise geringes Interaktionspotential auf.

### Neue Antiepileptika

Die neuen Antiepileptika interagieren unterschiedlich stark. So werden Gabapentin und Levetiracetam vollständig über die Niere ausgeschieden und besitzen allenfalls eine minimale Eiweißbindung. Topiramamat wird zu 40–70% über die Leber abgebaut, hat eine niedrige Eiweißbindung (<20%) und somit ein mittelmäßiges Interaktionspotential. Lamotrigin, Oxcarbazepin und Tiagabin werden zu 90% über

<b>Hochdruck</b>	ACE-Hemmer (z. B. Captopril)	+
	Diuretika (z. B. Furosemid)	0
	β-Blocker (z. B. Metoprolol)	+
<b>Gerinnung</b>	Antikoagulantien (z. B. Marcumar)	+
<b>Affekt</b>	Antidepressiva (z. B. SSRI Fluoxetin)	+ (+)
<b>Kognition</b>	Hypnotika	±
	Neuroleptika (z. B. Haloperidol)	++
	Antidementiva (z. B. Piracetam)	+
	Antiparkinsonmittel (z. B. L-Dopa)	±
<b>Spastik</b>	Antispastika (z. B. Baclofen)	±

Tab. 3: Anfallsfördernde Substanzen. Häufigste Komedikation bei Schlaganfallpatienten

die Leber verstoffwechselt. Oxcarbazepin und Lamotrigin weisen eine mittlere, Tiagabin eine hohe Eiweißbindung auf. Die Interaktionspotentiale dieser Antiepileptika sind als mittelmäßig einzuschätzen.

### Anfallsförderung durch die Komedikation

Bei vaskulären Patienten werden zur Sekundärprophylaxe und zur Reduktion des Risikoprofils Substanzen eingesetzt, die ihrerseits ein hohes Interaktionspotential haben und auch toxische Anfälle auslösen können. Als epileptogen sind vor allem Neuroleptika und Antidepressiva, aber auch Antihypertensiva, Antidementiva und Antikoagulantien zu nennen. Lediglich Diuretika führen nicht zu toxischen Anfällen (Tab. 3).

## Zusammenfassung

Neu aufgetretene epileptische Anfälle im höheren Lebensalter entstehen zu 70% auf dem Boden eines zerebralen Gefäßprozesses. Insgesamt kommt es je nach Literaturangaben bei bis zu 16% der Schlaganfälle zu epileptischen Anfällen bzw. zu einer Poststroke Epilepsie.

Treten epileptische Anfälle innerhalb der ersten 14 Tage nach dem Schlaganfall auf, so sind sie meist auf lokale metabolische Veränderungen des Gehirns zurückzuführen. Diese sogenannten Frühfälle kommen bei bis zu 10% der Schlaganfallpatienten vor und manifestieren sich eher als einfache partielle Anfälle mit einer Neigung zum Status epilepticus. Frühfälle münden selten in eine chronische Epilepsie. Nur die Frühmanifestation eines Status epilepticus weist ein höheres Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko auf. Davon abzugrenzen sind Spätanfälle, die Monate und Jahre nach dem Schlaganfall auftreten und wahrscheinlich auf nachhaltige strukturelle Veränderungen des Gehirns zurückzuführen sind. Spätanfälle manifestieren sich eher als komplex fokale, oft sekundär generalisiert Anfälle. Bis zu 5% der Schlaganfallpatienten entwickeln Spätanfälle, die Mehrzahl der Spätanfälle geht in eine Epilepsie über.

Prädiktoren für eine Epilepsie sind ausgedehnte kortikale Läsionen mit Einbeziehung von mehreren Lobi und ein hoher Behinderungs-Score. Nur 1% der Patienten mit Minor-Stroke entwickeln eine Poststroke Epilepsie.

Bei fast 90% der Patienten, die eine Epilepsie entwickelten, war der EEG Befund pathologisch, es handelte sich

aber meist um unspezifische Verlangsamungsherde. Nur bei Frühanfällen fanden sich bei einem Viertel der Patienten interiktale epileptiforme Entladungen. Die seltenen PLEDs (periodisch lateralisierte epileptische Entladungen) mit Schwerpunkt auf einer Hemisphäre und kontralateraler Überleitung sind eng mit Anfällen, verlängerten Bewusstseinsstörungen und Status epilepticus korreliert.

Die prophylaktische Gabe von Antiepileptika hilft zwar, das Auftreten von Frühanfällen zu reduzieren, kann aber das Auftreten von Spätanfällen bzw. die Entwicklung einer Poststroke Epilepsie nicht verhindern. Eine chronische Behandlung eines singulären Frühanfalls scheint nicht empfehlenswert, da Frühanfälle eine niedrige Rezidivgefahr aufweisen. Da Spätanfälle zur Entwicklung einer Epilepsie neigen, ist eine ausreichend lange kontrollierte antiepileptische Medikation bereits nach dem ersten Anfallsereignis zu empfehlen.

Bei der Auswahl der Medikamente muss berücksichtigt werden, dass sich das Gehirn in einer permanenten Reorganisation befindet bzw. Lernvorgänge stattfinden, die durch die kognitiven Nebenwirkungen mancher Antiepileptika erheblich gestört sein können. Da überwiegend ältere Patienten betroffen sind, sollte idealerweise ein Antiepileptikum verschrieben werden, das effektiv ist und ohne Neurotoxizität eine niedrige Proteinbindung sowie ein geringes Interaktionspotential aufweist.

Von den Standardpräparaten weisen Valproat und Carbamazepin geringere kognitive Nebenwirkungen als Phenytoin, Phenobarbital oder Benzodiazepine auf. Phenytoin, Phenobarbital und Benzodiazepine haben zudem auch einen tierexperimentiell nachgewiesenen negativen Einfluss auf zentrale Restitutionsvorgänge. Aber die neuen Antiepileptika Lamotrigin, Gabapentin, Oxcarbazepin und Levetiracetam schneiden auch im direkten Vergleich zu den traditionellen Goldstandards VPA und CBZ hinsichtlich der Beeinträchtigung höherer Hirnfunktionen zum Teil deutlich besser ab.

Auch das Interaktionspotential der herkömmlichen Antiepileptika Carbamazepin, Valproat, Phenytoin und Phenobarbital mit Ausnahme der Benzodiazepine ist wegen der überwiegend hepatischen Clearance und der hohen Eiweißbindung hoch einzuschätzen. Die neuen Antiepileptika weisen hingegen ein deutlich geringeres Interaktionspotential auf. Insbesondere Gabapentin und Levetiracetam werden vollständig über die Niere abgebaut und haben keine bzw. eine minimale Eiweißbindung.

Schließlich werden bei Gefäßpatienten Medikamente zur Sekundärprophylaxe und zur Behandlung der Risikofaktoren eingesetzt, die ihrerseits bei einem hohen Interaktionspotential toxische Anfälle auslösen können. Als epileptogen sind vor allem Neuroleptika und trizyklische Antidepressiva, aber auch Antihypertensiva, Antidementiva und Antikoagulantien zu nennen.

Tritt ein epileptischer Anfall nach einem Schlaganfall auf, so wird man die Therapieentscheidung von der Art des Anfalls und dem Intervall zum vaskulären Ereignis abhängig machen. Da Poststroke Epilepsien an sich gut auf Antiepileptika ansprechen, muss bei der Auswahl des Medikamentes vor

allem auf ein geringes kognitives Nebenwirkungsprofil und ein niedriges Interaktionspotential geachtet werden. Für die Behandlung der Komorbidität müssen Substanzen gewählt werden, die nicht iktogen wirken und möglichst keine kognitiven Nebenwirkungen aufweisen.

## Literatur

1. Akaho R: The effects of antiepileptic drugs on cognition in normal volunteers. *Psychiatry Clin Neurosci* 1996; 50 (2): 61-9
2. Aldenkamp AP: Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology* 2000; 54 (1): 271-2
3. Aldenkamp AP: Effects of antiepileptic drugs on cognition. *Epilepsia* 2001; 42 (Suppl 1): 46-9, discussion 50-1
4. Aldenkamp AP, Arends J, Bootsma HP, Diepman L, Hulsman J, Lambrechts D, Leenen L, Majoie M, Schellekens A, de Vocht J: Randomized double-blind parallel-group study comparing cognitive effects of a low-dose lamotrigine with valproate and placebo in healthy volunteers. *Epilepsia* 2002 Jan; 43 (1): 19-26
5. Aldenkamp AP, Baker G, Mulder OG, Chadwick D, Cooper P, Doelman J, Duncan R, Gassmann-Mayer C, de Haan GJ, Hughson C, Hulsman J, Overweg J, Pledger G, Rentmeester TW, Riaz H, Wroe S: A multicenter, randomized clinical study to evaluate the effect on cognitive function of topiramate compared with valproate as add-on therapy to carbamazepine in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2000; 41 (9): 1167-78
6. Aldenkamp A, Vermeulen J: Effects of antiepileptics Drugs on Cognition. *Rev Neurol* 2002; 34 (9): 851-6
7. Alvarez N, Besag F, Iivanainen M: Use of antiepileptic drugs in the treatment of epilepsy in people with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 1998; 42 (Suppl 1): 1-15
8. Andrewes DG, Tomlinson L, Elwes RD, Reynolds EH: The influence of carbamazepine and phenytoin on memory and other aspects of cognitive function in new referrals with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1984; 99 (Suppl): 23-30
9. Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons JB, Oliveres M, Comes E: Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease. *Stroke* 1997; 28 (8): 1590-4, 199711
10. Armon C, Shin C, Miller P, Carwile S, Brown E, Edinger JD, Paul RG: Reversible parkinsonism and cognitive impairment with chronic valproate use. *Neurology* 1996; 47 (3): 626-35
11. Asconape JJ, Penry JK: Poststroke seizures in the elderly. *Clinics Geriatr Med* 1991; 7 (3): 483-92, 199111
12. Barba R, Castro MD, del Mar Morin M, Rodriguez-Romero R, Rodriguez-Garcia E, Canton R, Del Ser T: Prestroke dementia. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11 (3): 216-24
13. Bowden HN, Camfield CS, Camfield PR, Cunningham C, Darwish H, Dooley JM, Gordon K, Ronen G, Stewart J, van Mastrigt R: The cognitive and behavioural effects of clobazam and standard monotherapy are comparable. Canadian Study Group for Childhood Epilepsy. *Epilepsy Res* 1999; 33 (2-3): 133-43
14. Baykan B, Kinay D, Gokyigit A, Gurses C: Periodic lateralized epileptiform discharges: association with seizures. *Seizure* 2000; 9 (6): 402-6
15. Beenen LF, Lindeboom J, Kasteleijn-Nolst Trenite DG, Heimans JJ, Snoek FJ, Touw DJ, Ader HJ, van Alphen HA: Comparative double blind clinical trial of phenytoin and sodium valproate as anticonvulsant prophylaxis after craniotomy: efficacy, tolerability, and cognitive effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67 (4): 474-80
16. Bentes C, Pimentel J, Ferro JM: Epileptic seizures following subcortical infarcts. *Cerebrovasc Dis* 2001; 12 (4): 331-4
17. Beydoun A, Kutluay E: Oxcarbazepine. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3 (1): 59-71
18. Binnie CD: Cognitive impairment – is it inevitable? *Seizure* 1994; 3 (Suppl A): 17-21, discussion 21-2
19. Bittencourt PR, Mader MJ, Bigarella MM, Doro MP, Gorz AM, Marcourakis TM, Ferreira ZS: Cognitive functions, epileptic syndromes and antiepileptic drugs. *Arq Neuropsiquiatr* 1992; 50 (1): 24-30
20. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Cote R, Lebrun L, Pirisi A, Norris JW: Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 2000; 57 (11): 1617-22
21. Brunbeck L, Sabers A: Effect of antiepileptic drugs on cognitive function in individuals with epilepsy: a comparative review of newer versus older agents. *Drugs* 2002; 62 (4): 593-604
22. Bülaup P: Schlaganfallrehabilitation: Fortschritt zwischen therapeutischer Notwendigkeit und Machbarkeit. *Neurol Rehabil* 1990; 5 (4): 223-228

23. Büllau P: Schlaganfall und Epilepsie. Diagnostische und therapeutische Aspekte. *Neurol Rehabil* 2002; 8 (6): 277-290
24. Chaisevikul R, Privitera MD, Hutton JL, Marson AG: Levetiracetam add-on for drug-resistant localization related (partial) epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1: CD 001901
25. Clarke BM, Upton A, Griffin H, Hudoba P: Balance and cognitive impairment in two epileptic patients before and after vagal nerve stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991; 14 (1): 77-85
26. Cleary P, Shorvon S, Tallis R: Late-onset seizures as a predictor of subsequent stroke. *Lancet* 2004; 363 (9416):1184-6
27. Cott AC van: Epilepsy and EEG in the elderly. *Epilepsia* 2002; 43 (Suppl 3): 94-102
28. Craig I, Tallis R: Impact of valproate and phenytoin on cognitive function in elderly patients: results of a single-blind randomized comparative study. *Epilepsia* 1994; 35 (2): 381-90
29. Crawford P: An audit of topiramate use in a general neurology clinic. *Seizure* 1998; 7 (3): 207-11
30. Dahm AE, Brors O: Phenytoin poisoning caused by interaction with ticlopidine. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2002; 122 (3): 278-80
31. Davanzo P, Cantwell E, Kleiner J, Baltaxe C, Najera B, Crecelius G, McCracken J: Cognitive changes during topiramate therapy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40 (3): 262-3
32. Devinsky O: Cognitive and behavioral effects of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1995; 36 (Suppl 2): S46-65
33. Dhanuka AK, Misra UK, Kalita J: Seizures after stroke: a prospective clinical study. *Neurol India* 2001; 49 (1): 33-6
34. Dodrill CB, Arnett JL, Deaton R, Lenz GT, Sommerville KW: Tiagabine versus phenytoin and carbamazepine as add-on therapies: effects on abilities, adjustment, and mood. *Epilepsy Res* 2000; 42 (2-3): 123-32
35. Dodrill CB, Arnett JL, Sommerville KW, Shu V: Cognitive and quality of life effects of differing dosages of tiagabine in epilepsy. *Neurology* 1997; 48 (4): 1025-31
36. Dodrill CB, Arnett JL, Sommerville KW, Sussman NM: Effects of differing dosages of vigabatrin (Sabril) on cognitive abilities and quality of life in epilepsy. *Epilepsia* 1995; 36 (2): 164-73
37. Dooley M, Plosker GL: Levetiracetam. A review of its adjunctive use in the management of partial onset seizures. *Drugs* 2000; 60 (4): 871-93
38. Dougherty JA, Rhoney DH: Gabapentin: a unique anti-epileptic agent. *Neurol Res* 2001; 23 (8): 821-9
39. Drane DL, Meador KJ: Epilepsy, anticonvulsant drugs and cognition. *Baillieres Clin Neurol* 1996; 5 (4): 877-85
40. Duncan JS, Shorvon SD, Trimble MR: Effects of removal of phenytoin, carbamazepine, and valproate on cognitive function. *Epilepsia* 1990; 31 (5): 584-91
41. Engelberts NH, Klein M, Ader HJ, Heimans JJ, Trenite DG, van der Ploeg HM: The effectiveness of cognitive rehabilitation for attention deficits in focal seizures: a randomized controlled study. *Epilepsia* 2002; 43 (6): 587-95
42. Evans RW, Gualtieri CT: Carbamazepine: a neuropsychological and psychiatric profile. *Clin Neuropharmacol* 1985; 8 (3): 221-41
43. Farrell K: Benzodiazepines in the treatment of children with epilepsy. *Epilepsia* 1986; 27 (Suppl 1): S45-52
44. Faught E: Epidemiology and drug treatment of epilepsy in elderly people. *Drugs Aging* 1999; 15 (4): 255-69
45. Ferro JM, Pinto F: Poststroke epilepsy: epidemiology, pathophysiology and management. *Drugs Aging* 2004; 21 (10): 639-53
46. Fong GR: Letter: Drug use in a pain rehabilitation center. *Am J Hosp Pharm* 1975; 32 (11): 1083
47. Forsythe I, Butler R, Berg I, McGuire R: Cognitive impairment in new cases of epilepsy randomly assigned to carbamazepine, phenytoin and sodium valproate. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33 (6): 524-34
48. French JA: Vigabatrin. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl 5): S11-6
49. French J, Edrich P, Cramer JA: A systematic review of the safety profile of levetiracetam: a new antiepileptic drug. *Epilepsy Res* 2001; 47 (1-2): 77-90
50. Gallassi R, Morreale A, Di Sarro R, Marra M, Lugaesi E, Baruzzi A: Cognitive effects of antiepileptic drug discontinuation. *Epilepsia* 1992; 33 (Suppl 6): S41-4
51. Gallassi R, Morreale A, Lorusso S, Procaccianti G, Lugaesi E, Baruzzi A: Cognitive effects of valproate. *Epilepsy Res* 1990; 5 (2): 160-4
52. Genton P, Van Vleymen B: Piracetam and levetiracetam: close structural similarities but different pharmacological and clinical profiles. *Epileptic Disord* 2000; 2 (2): 99-105
53. Gilad R, Lampl Y, Eschel Y, Sadeh M: Antiepileptic treatment in patients with early postischemic stroke seizures: a retrospective study. *Cerebrovasc Dis* 2001; 12 (1): 39-43
54. Gillham RA, Blacklaw J, McKee PJ, Brodie MJ: Effect of vigabatrin on sedation and cognitive function in patients with refractory epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56 (12): 1271-5
55. Gillham RA, Williams N, Wiedmann KD, Butler E, Larkin JG, Brodie MJ: Cognitive function in adult epileptic patients established on anticonvulsant monotherapy. *Epilepsy Res* 1990; 7 (3): 219-25
56. Giroud M, Gras P, Fayolle H, Andre N, Soichot P, Dumas R: Early seizures after acute stroke: a study of 1,640 cases. *Epilepsia* 1994; 35 (5): 959-64, 199501
57. Goldberg JF, Burdick KE: Cognitive side effects of anticonvulsants. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 14): 27-33
58. Goldstein LB: Rehabilitation and Recovery After Stroke. *Curr Treat Options Neurol* 2000; 2 (4): 319-328
59. Grant SM, Faulds D: Oxcarbazepine. A review of its pharmacology and therapeutic potential in epilepsy, trigeminal neuralgia and affective disorders. *Drugs* 1992; 43 (6): 873-88
60. Gruppo R, Degrauw A, Fogelson H, Glauser T, Balasa V, Gartside P: Protein C deficiency related to valproic acid therapy: a possible association with childhood stroke. *J Pediatr* 2000; 137 (5): 714-8
61. Gurer G, Yemisci M, Saygi S, Ciger A: Structural lesions in periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs). *Clin EEG Neurosci* 2004; 35 (2): 88-93
62. Hagebeuk EE, Tans JT, de Regt EW: A stroke patient with a non-convulsive status epilepticus during citalopram therapy. *Eur J Neurol* 2002; 9 (3): 319-20
63. Hauser WA: Seizure disorders: The change with age. *Epilepsia* 1992; 33 (Suppl 4): 6-14
64. Hauser WA, Hesdorffer DC (eds): *Epilepsy: Frequency, Cause, and Consequences*. Demos Press, New York 1990
65. Helmstaedter C, Wagner G, Elger CE: Differential effects of first antiepileptic drug application on cognition in lesional and non-lesional patients with epilepsy. *Seizure* 1993; 2 (2): 125-30
66. Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA: Severe, uncontrolled hypertension and adult-onset seizures: a case-control study in Rochester, Minnesota. *Epilepsia* 1996; 37 (8): 736-41, 199611
67. Heuts-Van Raak EP, Boellaard A, De Krom MC, Lodder J: Supratentorial brain infarcts in adult-onset seizures; the Maastricht Epilepsy Case Register. *Seizure* 1993; 2 (3): 221-7 199407
68. 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 (3): 185-94, 199705
69. Hohage H, Raffelsiefer A, Rahn KH: Schlaganfälle, Epilepsie und abdominale Schmerzen als Leitsymptome einer mitochondrialen Enzephalomyopathie. *Z f Nervenheilkunde* 1993; 48 (1): 35-40, 199306
70. Horner S, Ni XS, Duft M, Niederkorn K, Lechner H: EEG, CT and neurosonographic findings in patients with postischemic seizures. *J Neurol Sci* 1995; 132 (1): 57-60, 199603
71. Huppertz HJ, Quiske A, Schulze-Bonhage A: Cognitive impairments due to add-on therapy with topiramate. *Nervenarzt* 2001; 72 (4): 275-80
72. Jha S, Kumar V, Mishra VN: Effect of common anti-epileptic drugs on cognition in schoolchildren with epilepsy. *Indian J Physiol Pharmacol* 2001; 45 (4): 507-10
73. Jha S, Nag D, Shukla R, Kar AM, Saxena RC, Trivedi JK: Changes in cognitive functions in epileptics on sodium valproate monotherapy. *Indian J Physiol Pharmacol* 1992; 36 (2): 135-6
74. Jones MW: Topiramate – safety and tolerability. *Can J Neurol Sci* 1998; 25 (3): S13-5
75. Juul-Jensen P: Epilepsy. A Clinical and Social Analysis of 1020 Adult Patients with Epileptic seizures. *Acta Neurol Scand* 1964; 40 (Suppl 5): 126-129
76. Kalviainen R: Long-term safety of tiagabine. *Epilepsia* 2001; 42 (Suppl 3): 46-8
77. Kalviainen R: Tiagabine: a new therapeutic option for people with intellectual disability and partial epilepsy. *J Intellect Disabil Res* 1998; 42 (Suppl 1): 63-7
78. Kalviainen R, Aikia M, Mervaala E, Saukkonen AM, Pitkanen A, Riekinen PJ Sr: Long-term cognitive and EEG effects of tiagabine in drug-resistant partial epilepsy. *Epilepsy Res* 1996; 25 (3): 291-7
79. Kando JC, Tohen M, Castillo J, Zarate CA Jr: The use of valproate in an elderly population with affective symptoms. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (6): 238-40
80. Ketter TA, Post RM, Theodore WH: Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology* 1999; 53 (5 Suppl 2): S53-67
81. Kleindienst-Vanderbeke G: Information processing and benzodiazepines. *Neuropsychobiology* 1984; 12 (4): 238-43
82. Labovitz DL, Hauser WA, Sacco RL: Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology* 2001; 57 (2): 200-6

83. Lancman ME, Golimstok A, Norscini J, Granillo R: Risk factors for developing seizures after a stroke. *Epilepsia* 1993; 34 (1): 141-3, 199304
84. Leach JP, Girvan J, Paul A, Brodie MJ: Gabapentin and cognition: a double blind, dose ranging, placebo controlled study in refractory epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62 (4): 372-6
85. Lhatoo SD, Sander JW, Wong IC: Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology* 2000; 54 (1): 270-1; discussion 271-2
86. Lossius MI, Ronning OM, Mowinckel P, Gjerstad L: Incidence and predictors for post-stroke epilepsy. A prospective controlled trial. The Akershus stroke study. *Eur J Neurol* 2002; 9 (4): 365-8
87. McKee PJ, Blacklaw J, Butler E, Gillham RA, Brodie MJ: Variability and clinical relevance of the interaction between sodium valproate and carbamazepine in epileptic patients. *Epilepsy Res* 1992; 11 (3): 193-8
88. Marciani MG, Stanzione P, Mattia D, Spanedda F, Bassetti MA, Maschio M, Bernardi G: Lamotrigine add-on therapy in focal epilepsy: electroencephalographic and neuropsychological evaluation. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21 (1): 41-7
89. Marson AG, a Kadir ZA, Chadwick DW: New antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *BMJ* 1996; 313: 1169-1174
90. Martin R, Kuzniecky R, Ho S, Hetherington H, Pan J, Sinclair K, Gilliam F, Faught E: Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology* 1999; 52 (2): 321-7
91. Martin R, Meador K, Turrentine L, Faught E, Sinclair K, Kuzniecky R, Gilliam F: Comparative cognitive effects of carbamazepine and gabapentin in healthy senior adults. *Epilepsia* 2001; 42 (6): 764-71
92. Massin-Krauss M, Bacon E, Danion JM: Effects of the benzodiazepine lorazepam on monitoring and control processes in semantic memory. *Conscious Cogn* 2002; 11 (1): 123-37
93. Meador KJ: Effects of topiramate on cognition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71 (1): 134-5
94. Meador KJ, Baker GA: Behavioral and cognitive effects of lamotrigine. *J Child Neurol* 1997; 12 (Suppl 1): S44-7
95. Meador KJ, Loring DW, Moore EE, Thompson WO, Nichols ME, Oberzan RE, Durkin MW, Gallagher BB, King DW: Comparative cognitive effects of phenobarbital, phenytoin, and valproate in healthy adults. *Neurology* 1995; 45 (8): 1494-9
96. Meador KJ, Loring DW, Ray PG, Murro AM, King DW, Nichols ME, Deer EM, Goff WT: Differential cognitive effects of carbamazepine and gabapentin. *Epilepsia* 1999; 40 (9): 1279-85
97. Metz-Lutz MN, Namer IJ, Gounot D, Kleitz C, Armspach JP, Kehrl P: Language functional neuro-imaging changes following focal left thalamic infarction. *Neuroreport* 2000; 11 (13): 2907-12
98. Monaco F: Cognitive effects of vigabatrin: a review. *Neurology* 1996; 47 (Suppl 1): S6-11
99. Monaco F, Torta R, Cicolin A, Borio R, Varetto A, Bergamasco L, Vighetti S: Lack of association between vigabatrin and impaired cognition. *J Int Med Res* 1997; 25 (5): 296-301
100. Mortimore C, Trimble M, Emmers E: Effects of gabapentin on cognition and quality of life in patients with epilepsy. *Seizure* 1998; 7 (5): 359-64
101. Neufeld MY, Vishnevskaya S, Treves TA, Reider I, Karepov V, Bornstein NM, Korczyn AD: Periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs) following stroke are associated with metabolic abnormalities. *EEG Clin Neurophysiol* 1997; 102 (4): 295-8, 199708
102. Neyens LG, Alpherts WC, Aldenkamp AP: Cognitive effects of a new pyrrolidine derivative (levetiracetam) in patients with epilepsy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995; 19 (3): 411-9
103. Niedzielska K, Baranska-Gieruszczak M, Kuran W, Rzeski M, Romaniak A, Ryglewicz D, Pilip S, Poniatowska R, Wolkow L: EEG value in cases of epileptic seizures in early phase of stroke. *Neurol Neurochir Pol* 2001; 35 (4): 595-603
104. Olsen TS: Post-stroke epilepsy. *Curr Atheroscler Rep* 2001; 3 (4): 340-4
105. Pandhi P, Balakrishnan S: Cognitive dysfunction induced by phenytoin and valproate in rats: effect of nitric oxide. *Indian J Physiol Pharmacol* 1999; 43 (3): 378-82
106. Parrish RH 2nd: Pharmacotherapy practice in a rehabilitation hospital. *Hosp Pharm* 1995; 30 (9): 776, 779-80, 783-5
107. Paterniti S, Dufouil C, Alperovitch A: Long-term benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly: the Epidemiology of Vaskular Aging Study. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22 (3): 285-93
108. Pereira J, Marson AG, Hutton JL: Tiagabine add-on for drug-resistant partial epilepsy (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3: CD001908
109. Perucca E: Established antiepileptic drugs. *Baillieres Clin Neurol* 1996; 5 (4): 693-722
110. Pohlmann-Eden B, Hoch DB, Cochius JI, Chiappa KH: Periodic lateralized epileptiform discharges – a critical review. *J Clinical Neurophysiol* 1996; 13 (6): 519-30, 199705
111. Prevey ML, Delaney RC, Cramer JA, Cattanaach L, Collins JF, Mattson RH: Effect of valproate on cognitive functioning. Comparison with carbamazepine. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study 264 Group. *Arch Neurol* 1996; 53 (10): 1008-16
112. Provinciali L, Bartolini M, Mari F, Del Pesce M, Ceravolo MG: Influence of vigabatrin on cognitive performances and behaviour in patients with drug-resistant epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1996; 94 (1): 12-8
113. Read CL, Stephen LJ, Stolarek IH, Paul A, Sills GJ, Brodie MJ: Cognitive effects of anticonvulsant monotherapy in elderly patients: a placebo-controlled study. *Seizure* 1998; 7 (2): 159-62
114. Rorsman I, Kallen K: Recovery of cognitive and emotional functioning following withdrawal of topiramate maintenance therapy. *Seizure* 2001; 10 (8): 592-5
115. Ryglewicz D, Baranska-Gieruszczak M, Niedzielska K, Kryst-Widzowska T: EEG and CT findings in poststroke epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1990; 81 (6): 488-90, 199101
116. Sabers A, Moller A, Dam M, Smed A, Arlien-Soborg P, Buchman J, Andersen EB, Boesen F, Dam AM, Lyon BB et al: Cognitive function and anticonvulsant therapy: effect of monotherapy in epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1995; 92 (1): 19-27
117. Salinsky MC, Binder LM, Oken BS, Storzbach D, Aron CR, Dodrill CB: Effects of gabapentin and carbamazepine on the EEG and cognition in healthy volunteers. *Epilepsia* 2002; 43 (5): 482-90
118. Schierhout G, Roberts I: Anti-epileptic drugs for preventing seizures following acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4: CD000173
119. Shapiro IM, Neufeld MY, Korczyn AD: Seizures of unknown origin after the age of 50: vaskular risk factors. *Acta Neurol Scand* 1990; 82 (1): 78-80, 199102
120. Silverman IE, Restrepo L, Mathews GC: Poststroke seizures. *Arch Neurol* 2002; 59 (2): 195-201
121. Smith RD, Grzelak ME, Coffin VL: Felbamate, a novel antiepileptic agent, does not affect cognition in rodents. *Behav Pharmacol* 1994; 5 (3): 365-368
122. So EL, Annegers JF, Hauser WA, O'Brien PC, Whisnant JP: Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology* 1996; 46 (2): 350-5, 199608
123. Stores G, Williams PL, Styles E, Zaiwalla Z: Psychological effects of sodium valproate and carbamazepine in epilepsy. *Arch Dis Child* 1992; 67 (11): 1330-7
124. Straussberg R, Kivity S, Weitz R, Harel L, Gadoth N: Reversible cortical atrophy and cognitive decline induced by valproic acid. *Europ J Paediatr Neurol* 1998; 2 (4): 213-8
125. Takahashi S, Tohgi H, Yonezawa H, Obara S, Nagane Y: Cerebral blood flow and oxygen metabolism before and after a stroke-like episode in patients with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). *J Neurol Sci* 1998; 158 (1): 58-64, 199812
126. Thomas L, Trimble M: The effects of vigabatrin on attention, concentration and mood: an investigation in healthy volunteers. *Seizure* 1996; 5 (3): 205-8
127. Thompson PJ, Trimble MR: Anticonvulsant drugs and cognitive functions. *Epilepsia* 1982; 23 (5): 531-44
128. Trimble M: Anticonvulsant drugs, behavior, and cognitive abilities. *Curr Dev Psychopharmacol* 1981; 6: 65-91
129. Trimble MR, Thompson PJ: Anticonvulsant drugs, cognitive function, and behavior. *Epilepsia* 1983; 24 (Suppl 1): S55-63
130. Velioglu SK, Ozmenoglu M, Boz C, Alioglu Z: Status epilepticus after stroke. *Stroke* 2001; 32: 1169-72
131. Waterhouse EJ, DeLorenzo RJ: Status epilepticus in older patients: epidemiology and treatment options. *Drugs Aging* 2001; 18: 133-42
132. Whelless JW, Holmes GL, King DW, Gallagher BB, Murro AM, Flanigin HF, Smith JR: Possible relationship of periodic lateralized epileptiform discharges to thalamic stroke. *J Clinical Electroencephalography* 1991; 22: 211-6
133. Whelless JW, Ng YT: Levetiracetam in refractory pediatric epilepsy. *J Child Neurol* 2002; 17: 413-5

**Korrespondenzadresse**

Prof. Dr. med. Peter Büla  
 Westerwaldklinik  
 Postfach 12 40  
 D-56588 Waldbreitbach  
 e-mail: buelau@t-online.de