

Schlaganfall und Epilepsie – Diagnostische und therapeutische Aspekte

P. Bülau

Westerwaldklinik, Waldbreitbach

Zusammenfassung

Bis zu 70% der Erstmanifestation von epileptischen Anfällen im höheren Lebensalter entstehen auf dem Boden eines zerebralen Gefäßprozesses. Insgesamt kommt es in 5–16% der Schlaganfälle zu epileptischen Anfällen. Frühfälle innerhalb der ersten 14 Tage nach dem Ereignis münden selten in eine chronische Epilepsie. Spätanfälle treten eher als komplex fokale, oft sekundär generalisierte Anfälle auf und gehen in der Mehrzahl in eine Epilepsie über. Prädiktoren für eine Epilepsie sind ausgedehnte kortikale Läsionen und ein hoher Behinderungsscore. Die prophylaktische Gabe von Antiepileptika hilft zwar, das Auftreten von Frühfällen zu reduzieren, kann aber das Auftreten von späten Anfällen nicht verhindern. Eine Behandlung von Frühfällen außerhalb der Akutintervention scheint nicht empfehlenswert, Spätanfälle sollten bereits nach dem ersten Anfallsereignis behandelt werden. Zur Behandlung sollten Medikamente ohne neurologische Toxizität, insbesondere ohne kognitive Beeinträchtigung, 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. Bei der Sekundärprophylaxe und der Behandlung des Risikoprofils soll bei der Auswahl von Internistika und Neuropsychopharmaka Substanzen gewählt werden, die nicht ichtogen wirken und ebenfalls kognitiv inert sind.

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

Post stroke epilepsy – Diagnostic and therapeutic aspects

P. Bülau

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 with high probability for chronic epilepsy. Gross cortical lesions and an initial high disability score are valid predictors for developing poststroke epilepsy. Prophylactic antiepileptic treatment reduces the occurrence of early seizures but not late seizures. A chronic antiepileptic treatment of early seizures is not to recommend. But antiepileptic drug treatment (AED) should start after the first late seizure because of the high risk for chronic epilepsy. First line treatment should avoid neurotoxicity resp. cognitive side effects which could deteriorate restorative processes. For potential comedication AEDs should have low protein binding and low interaction property. New AEDs seem to impair cognition less than the traditional AEDs like phenobarbital, phenytoin, carbamazepine or even valproate. Finally, accompanying treatment of stroke risk factors and neuropsychopharmacotherapy should be chosen carefully, according to cognitive impairment as well as ictogenesis.

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

Neurol Rehabil 2002; 8 (6): 277-290

Einleitung

Die Entwicklung einer Epilepsie nach Schlaganfall stellt eine ernsthafte neurologische Komplikation dar. Eine sorgfältige Abwägung des weiteren diagnostischen und therapeutischen Procedere ist notwendig, weil nicht nur die Frage einer suffizienten Anfallstherapie zu beantworten ist,

sondern Einsatz und Auswahl der antiepileptischen Medikation bei den vielfach multimorbiden Patienten auch unter dem Gesichtspunkt der Nebenwirkungen, die den Restitutionsprozeß beeinflussen können, und des Interaktionspotentials erfolgen müssen. Außerdem sind anfallsfördernde Medikamente zur Behandlung der Komorbidität unbedingt zu vermeiden.

Häufigkeit einer Post Stroke Epilepsy

Die jährliche Inzidenz von Schlaganfällen ist deutlich vom Lebensalter abhängig. Die Inzidenz beträgt bei den 18–45 jährigen 11/100.000 und steigt exponentiell bei den über 85jährigen auf 2.234/100.000 an (Abb. 1) [129].

Epileptische Anfälle sind das dritthäufigste neurologische Problem bei Älteren. Die Inzidenz von Anfällen bei Patienten über 60 Jahren beträgt 100 pro 100.000. Die Prävalenz einer chronischen Epilepsie bei Älteren liegt bei 1% und ist damit doppelt so hoch wie die durchschnittliche Prävalenz von 0,5% [25, 42, 116]. Nach dem schweren Schädel-Hirn-Trauma stellt der Schlaganfall unabhängig vom Lebensalter das zweitgrößte Risiko für die Entwicklung einer Epilepsie dar. Bei Erstmanifestation der Epilepsie im höheren Lebensalter sind es je nach Untersuchung bis zu 70% der Patienten, die eine Epilepsie auf dem Boden eines zerebralen Gefäßprozesses entwickeln [59, 60, 71], (Abb. 2).

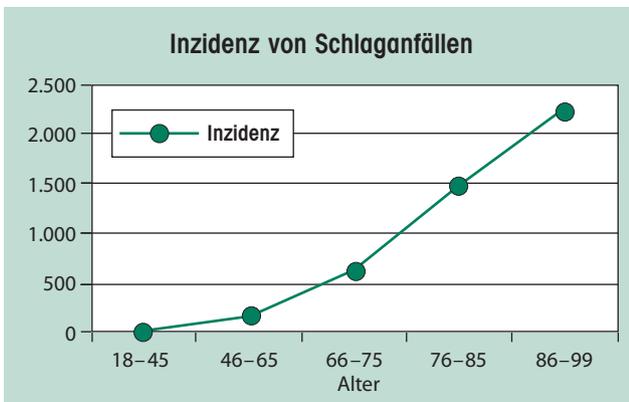


Abb. 1: Jährliche Inzidenz von Schlaganfällen in Abhängigkeit von der Altersgruppe

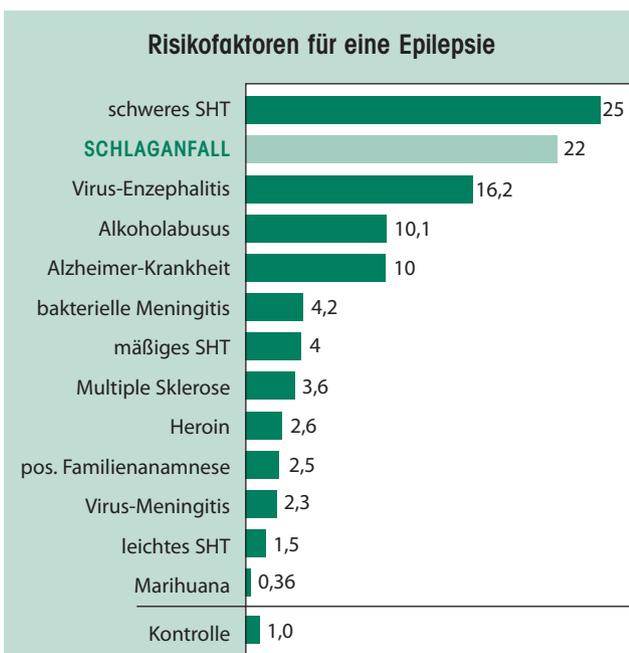


Abb. 2: Risikofaktoren für die Entwicklung einer Epilepsie unabhängig vom Lebensalter

Als Frühfälle werden epileptische Anfälle bezeichnet, die unmittelbar während des Schlaganfallereignisses bzw. bis zu 14 Tage danach auftreten. Ursache ist meist eine lokale metabolische Veränderung des Gehirns. Sobald sich diese passageren Veränderungen zurückgebildet haben, sinkt auch das Risiko für Anfälle. Davon abzugrenzen sind Spätanfälle, die Monate und Jahre nach dem Schlaganfall auftreten und wahrscheinlich auf nachhaltige strukturelle Veränderungen des Gehirns zurückzuführen sind. Die Mehrzahl der Spätanfälle geht in eine Epilepsie über [11]. In dieser Übersicht werden »stroke like episodes« im Rahmen von Mitochondriopathien (MELAS) [99] und die seltenen Schlaganfälle im Kindesalter nicht behandelt.

Zur Klinik von Früh- und Spätanfällen gibt es kein einheitliches Bild in der Literatur: Frühfälle treten eher als einfach partielle Anfälle mit einer Neigung zum Status, Spätanfälle eher als komplex fokale, oft sekundär generalisierte Anfälle auf. Auch primär generalisierte Anfälle können sich im Rahmen eines Schlaganfalls erstmals manifestieren, möglicherweise als Folge einer Kombination von genetischen und läsionellen Faktoren oder einer begleitenden degenerativen Erkrankung im Alter [42].

Frühfälle

Bei 4,8% der Patienten ist ein epileptischer Anfall das erste Schlaganfallzeichen [53]. Frühfälle innerhalb der ersten 7 Tage sind meist fokal-motorisch (53%), kurz und in 76% singuläre Anfälle [11, 66]. Ein Status epilepticus tritt bei 1,1% der Patienten meist unmittelbar nach dem Ereignis auf, entsprechend 27% aller Frühfälle [66, 78]. Insbesondere subkortikale Infarkte führen häufig zu Frühfällen [16]. Nur ein Status epilepticus in den ersten 7 Tagen weist ein höheres Risiko für Epilepsie und eine höhere Mortalitätsrate auf [127]. Einfach partielle Frühfälle führen seltener zu einer chronischen Epilepsie, beeinflussen nicht das Behandlungsergebnis und treten in der Regel nicht erneut auf, selbst wenn sie unbehandelt bleiben [31, 78, 100]. Die seltene Entwicklung einer Epilepsie ist unabhängig davon, ob in der Frühphase Antiepileptika gegeben wurden oder nicht [99], (Tab. 1).

Spätanfälle

Spätanfälle sind überwiegend sekundär generalisiert (56%) und treten selten als Status auf [66]. Nach ischämischen Schlaganfällen stellen nur Spätanfälle ein Risiko für die Entwicklung einer Epilepsie dar. Nach intrazerebraler Hämorrhagie ist hingegen der Zeitpunkt der Erstmanifestation nicht ausschlaggebend für die Epilepsieentwicklung [20, 64]. Insgesamt ist das Epilepsierisiko 23mal höher als ohne Schlaganfall. Die kumulative Wahrscheinlichkeit für epileptische Anfälle beträgt im ersten Jahr 3,0%, im zweiten Jahr 4,7%, im fünften Jahr 7,4% und im zehnten Jahr 8,9%. Somit verbleibt eine Wahrscheinlichkeit von 1,5% für das Auftreten von epileptischen Anfällen fünf Jahre nach dem Schlaganfallereignis [63, 79, 118].

Studie	n	Frühanfälle	Spätanfalle	Epilepsie	gesamt
[20]	2.021			2,5%	8,9%
[127]	1.174			Status < 7 Tage – höheres Epilepsierisiko	9% der Anfälle als Status epilepticus
[66]	72	24% der Anfälle	76% der Anfälle	häufiger bei Spätanfällen (p < 0.001)	
[16]	113	häufig als Frühanfälle		sehr niedriges Risiko	
[78]	904	4,1%		seltener	
[31]	269	10% – 6,6% unmittelbar nach Schlaganfall	3%	4,5%	13%
[9]	1.220	2,4%			
[64]	322				16%
[118]	555	5,1% – 6,6% innerhalb 24 Stunden	4,8%	3,2%	11,4%
[79]	219	5,5%	4,5%	2,7%	10%
[63]	680	5,7%	4,3%	6,8%	10%
[53]	1.640	4,8%	0,6%		5,4%

Tab. 1: Inzidenz von Früh- und Spätanfällen bzw. einer chronischen Epilepsie

Epilepsie

Insgesamt scheint das Risiko, eine Epilepsie zu entwickeln, nach Spätanfällen deutlich höher: Nur ein Drittel der Frühanfälle, aber 50% der Spätanfalle führen zur Epilepsie [31, 79, 100]. Subkortikale Infarkte haben ein niedriges Epilepsierisiko [16]. Spätanfalle treten seltener auf, sind aber häufiger mit einer Epilepsie assoziiert [31]. In einer Studie zur Mortalität nach Schlaganfall verstarben mehr als doppelt so viele Patienten mit einer Post Stroke Epilepsie als in der anfallsfreien Gruppe (37,9% vs 14,4%). Dabei waren Frühanfälle kein Prädiktor für eine 30 Tage-Mortalität [9, 78].

Pathophysiologie und Lokalisation

Pathophysiologie

Es wird kontrovers diskutiert, ob die Pathogenese des Schlaganfalls – embolisch oder atherothrombotisch – einen Prädiktor für die Entwicklung einer Epilepsie darstellt [11]. *Giroud* et al. fanden bei 1.640 Patienten eine deutlich höhere Inzidenz bei kardiogenen Embolien (16,6%) als bei atheromatösen Infarkten (4,4%) [53]. Wenn allerdings Kardiembolien subkortikale nicht lakunäre 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. Die Inzidenz wird mit 4,3% (Frühanfälle) bis 25% (alle Anfälle) für Hämorrhagien und mit 2% (Frühanfälle) bis 8,6% für ischämische Schlaganfälle angegeben [9, 20, 53, 78, 79, 100]. Insbeson-

dere Frühanfälle waren nach Hämorrhagien häufiger [9]. Die Entwicklung einer chronischen Epilepsie war davon unabhängig und mehr durch das Auftreten von Spätanfällen oder durch ischämische Infarkte, die den Kortex involvierten, bedingt [31, 42, 66]. Subklinische zerebrale Mikroangiopathien sind wahrscheinlich selten Ursache für die Spätmanifestation einer Epilepsie. [115]

Lokalisation

Große kortikale Läsionen sind eher mit einer Post Stroke Epilepsie vergesellschaftet. Insbesondere Inseln mit noch intakten kortikalen Arealen innerhalb der vaskulären Läsion scheinen häufig epileptische Anfälle zu bedingen. Die Inzidenz epileptischer Anfälle hängt zudem davon ab, ob mehr als ein Lobus (21,2%) oder nur Teile eines Lobus (5,2%) betroffen waren [20, 31, 64, 66, 100, 111]. Subkortikale lakunäre oder nicht lakunäre Infarkte oder infratentorielle Läsionen produzieren selten epileptische Anfälle und haben insgesamt ein eher niedriges Epilepsierisiko [11, 16]. Von 46 Patienten mit Epilepsie nach supratentoriellem Hirninfarkt hatten 84% einen kortikalen Infarkt, nur 16% lakunäre Infarkte [63]. Uneinheitlich werden Unterschiede bei Früh- und Spätanfällen bezüglich der Lokalisation und Größe der Läsion bzw. des Schlaganfalltyps gesehen. In einer Untersuchung von *Lancman* et al. spielte der Manifestationszeitpunkt keine Rolle, aber 17% der Patienten mit kortikalen Läsionen und 4,7% der Patienten mit subkortikalen Läsionen entwickelten epileptische Anfälle [79].

Studie	n	Kommentar
[20]	2.021	Epilepsierisiko groß bei ischämischen Schlaganfällen mit kortikaler Lokalisation und hohem Behinderungs-Score
[62]	Kohorte	schwere arterielle Hypertonie – 11 mal höheres Risiko für unprovizierte Anfälle auch ohne Schlaganfall
[82]	363	Epilepsie bei 1,1% mit Minor-Stroke (SSS > 30) und bei 6,3% mit schweren Schlaganfällen (SSS < 30), ein SSS-Wert < 30 signifikanter Prädiktor für Post-Stroke-Epilepsie, Alter nicht
[100]		Post stroke Anfälle nach schwerem Schlaganfall, selten bei leichten Schlaganfällen
[127]	1.174	Erstmanifestation als Status epilepticus häufiger bei hohem Behinderungsgrad (Rankin-Scale > 3)

Tab. 2: Klinische Risikofaktoren für die Entwicklung einer Post Stroke Epilepsie

Andere Autoren gehen davon aus, daß Frühfälle häufiger bei lobären Infarkten oder Hämorrhagien, insbesondere in der vorderen Hemisphäre oder wenn der mittlere temporale oder postzentrale Gyrus betroffen war (achtfaches Risiko für Frühfälle), auftreten [9, 64, 78, 118]. Bei ausgedehnten Infarktarealen, die den submarginalen oder superioren temporalen Gyrus involvierten, lag ein fünffaches Risiko für Spätanfälle vor [64].

Berücksichtigt man die hohe Aussagekraft der Schlaganfalllokalisation, ist möglicherweise das CT wichtiger als das EEG für die Prognose einer Post Stroke Epilepsie [111].

Klinik und Diagnostik

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. Prädiktoren hinsichtlich der Fragen, ob jemand epileptische Anfälle erleiden wird oder ob sich aus bestimmten »singulären« Anfällen eine chronische Epilepsie entwickeln wird, ergeben sich aus dem Zeitfenster der Erstmanifestation gegenüber dem Schlaganfallereignis, aus der Morphologie der Läsion und aus technischen Zusatzuntersuchungen.

Klinik

Eine schwere arterielle Hypertonie ist mit einem elfmal höheren Risiko für unprovizierte Anfälle verbunden. Auch ohne klinisch nachgewiesene Schlaganfälle erhöhte eine linksventrikuläre Hypertrophie das Anfallsrisiko erheblich [62]. Nach ischämischen Schlaganfällen ist das Epilepsierisiko bei kortikaler Lokalisation und bei hohem Behinderungs-Score groß [20]. So entwickelten nur 1,1% der Patienten mit Minor Stroke (Scandinavian Stroke Scale-Score > 30) eine Post Stroke Epilepsie, während bei 6,3% der Patienten mit schweren Schlaganfällen (Scandinavian Stroke Scale-Score < 30) eine Epilepsie eintrat. Ein

SSS-Wert unter 30 war ein signifikanter Prädiktor für Post Stroke Epilepsie, Alter jedoch nicht [82, 100]. Auch trat ein Status epilepticus häufiger bei Patienten mit hohem Behinderungsgrad (Rankin-Scale > 3) auf (Tab. 2) [127].

EEG

Bei fast allen Patienten (88%), die eine Epilepsie entwickelten, war der EEG-Befund pathologisch. Insbesondere bei Frühfällen fanden sich in 90% fokale Verlangsamungsherde und in 22,5% interiktale epileptiforme Entladungen [66, 99]. In 25% traten sogenannte PLEDs (periodisch lateralisierte epileptische Entladungen) auf [99], (Abb 3). PLEDs korrelieren stark mit Anfällen, sind aber kein iktales Muster. PLEDs mit Schwerpunkt auf einer Hemisphäre und kontralateraler Überleitung sind eng mit häufigen Anfällen, verlängerten Bewußteinsstörungen und Status epilepticus korreliert. Dies gilt nicht für PLEDs, die auf eine Hemisphäre oder eine Region beschränkt bleiben [14, 99]. Im akuten Schlaganfall prädisponieren strukturelle Läsionen zu PLEDs. Diese werden aber getriggert durch metabolische Störungen, überwiegend Hyperglykämie und Fieber, und sind möglicherweise auf eine präexistierende Neigung zu Anfällen zurückzuführen [97, 106, 132].

Behandlung der Epilepsie

Wann mit der Behandlung anfangen?

Die prophylaktische Gabe von Antiepileptika hilft zwar, das Auftreten von Frühfällen zu reduzieren, kann aber die Entwicklung von Spätanfällen nicht verhindern. Eine Prophylaxe hat keinen Effekt auf die Mortalität oder den Grad der neurologischen Behinderung [114]. 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 [50]. Frühfälle traten in der Regel nicht erneut auf und beeinflussten nicht das Outcome, selbst wenn sie nicht behandelt wurden [31]. Eine Behandlung außerhalb der

ZNS Nebenwirkungen		
Funktionelle Störungen	Globale Dämpfung (dosisabhängig alle zentral wirksamen Pharmaka, auch indirekte Wirkung durch Minderdurchblutung, Substratmangel) Stimulierung	Synkope, Koma Ataxie, Muskeltonusminderung Muskeltonusverlust (z. B. Antispastika) Hypothermie, Atemdepression, -stillstand Epileptische Anfälle z.B. Clozapin
Extrapyramidal-motorische Störungen	Tremor Hypokinetisches Syndrom Hyperkinetisches Syndrom Tardive Dyskinesien Malignes Neuroleptika-Syndrom	z. B. Ca-Antagonisten z. B. Ca-Antagonisten z. B. Neuroleptika z. B. Neuroleptika
Toxische Enzephalopathien		z. B. Salicylismus
Benigne intrakranielle Drucksteigerung		z. B. Glucocorticoide
Nausea, Erbrechen		z. B. Opiate
Mnestische Störungen		z. B. Benzodiazepine
Kopfschmerzen		z. B. Vasodilatantien
Unerwünschte Wirkung an Hirngefäßen	Vaskulitis Thrombosen Blutungen	z. B. Methysergid z. B. orale Kontrazeptiva z. B. Antikoagulantien
Psychische Störungen, OPS	Qualitative Bewußtseinsstörung Verhaltensstörungen Affektive Störungen Psychosen	Keine direkte Zuordnung

Tab. 3: Neurotoxizität mit unterschiedlichen Angriffspunkten

schließlich durch die AED erklären, sondern sind auch auf zerebrale Läsionen und die Anfälle selbst zurückzuführen [61]. Außerdem ist zu erwarten, daß Monotherapien und Add-on Therapien unterschiedlich zu bewerten sind [6]. Vergleicht man traditionelle und neu entwickelte Antiepileptika, so scheinen die traditionellen Antiepileptika wie Phenytoin, Phenobarbital, Valproat und Carbamazepin höhere kognitive Beeinträchtigungen zu verursachen [6, 21].

Traditionelle Antiepileptika

Bei den »alten« Antiepileptika wie Carbamazepin, Phenytoin, Valproat und Phenobarbital wird die Auswirkung auf die kognitiven Fähigkeiten sehr unterschiedlich bewertet. Nur 2,5% von 118 untersuchten Kindern hatten kognitive Beeinträchtigungen ohne großen Unterschied zwischen den getesteten Substanzen, aber nur dann, wenn die Testanforderung nicht hoch war [68, 109].

Carbamazepin (CBZ)

Carbamazepin als Monotherapie hatte sehr geringe negative Auswirkungen auf die Kognition im Vergleich zur Baseline und führte zu einer Verbesserung kognitiver Funktionen und der Stimmung, wenn eine zuvor verabreichte Polypharmazie zugunsten der Monotherapie aufgegeben wurde [123]. Für eine geringe kognitive Beeinträchtigung ist es wichtig, daß Carbamazepin als Monotherapie und innerhalb des Standardserumlevels gegeben wird. Sonst besteht

das Risiko einer Verschlechterung der Aufmerksamkeit, Wachheit, des Gedächtnisses und der psychomotorischen Funktionen [37]. Nach Wirkungseintritt sind die durch noch unkontrollierte Anfallsentladungen mitbedingten milden kognitiven Effekte nicht mehr maßgeblich [119]. Die Unterschiede zu Valproat sind gering und ohne Auswirkungen auf das tägliche Leben [19, 61, 83, 107]: CBZ kann im Gegensatz zu VPA das sensorische Gedächtnis und die Stimulusevaluation bei event related potentials (ERP) beeinflussen, auch zu schlechteren Ergebnissen im Stroop-Test führen. VPA reduziert die Aufmerksamkeit, verschlechtert den immediate recall, und beide gemeinsam können Motorfunktionen negativ beeinflussen [1, 19, 38]. Wenn man CBZ statt Phenytoin verabreicht, verbessern sich die kognitiven Funktionen [126]. *Forsythe* et al. finden allerdings im Vergleich zu VPA und Phenytoin eine negative Beeinflussung des Gedächtnisses durch CBZ.

Valproat (VPA)

Valproat scheint nicht so unkompliziert in bezug auf kognitive Nebenwirkungen zu sein. Zwar waren milde negative Effekte auf die Kognition nach Absetzen komplett reversibel. Bei längerer Verabreichung kam es allerdings zu einem Parkinsonismus und zur Zunahme kognitiver Einschränkungen [10, 48]. Auch wird unter VPA das vereinzelte Auftreten eines stuporösen Status berichtet, der sich nach Absetzen der Substanz nur leicht besserte [120].

Studie	VPA	CBZ	PHY	PB	Benzo	Bemerkung
[68]	!	!	!	!		kein Unterschied, wenn Testanforderung nicht hoch
[101]	!		!			Langzeitgedächtnisverluste
[120]	!!					unter VPA stuporöser Status
[15]	0		0			kein Unterschied in Verträglichkeit, Kognition und Lebensqualität
[7]						PHY kognitive Beeinträchtigung, PB Sedation
[109]		0	0			keine signifikante Veränderung der Aufmerksamkeit, Reaktionszeit des Fingertappings, des Gedächtnisses oder Sedierung gegen Placebo
[37]	!	!	!	!!	!!	Risikoder Verschlechterung von Aufmerksamkeit, Wachheit, Gedächtnis und psychomotorischer Funktionen bei Hochdosis, primäre und sekundäre Defizite unter BENZO und PB größer
[107]	!	!				Monotherapie mit geringen negativen Auswirkungen auf Kognition gegen Baseline
[1]	!	!!	!!			VPA reduziert die Aufmerksamkeit, CBZ, PHY verändern das sensorische Gedächtnis und die Stimulusevaluation
[91]	!		!	!!		PB am schlechtesten bei neuropsychologischen Tests, kein Unterschied VPA, PHY
[30]	!	!	(!)	!!		CBZ, VPA die niedrigsten negativen Auswirkungen, PB größte ZNS NW
[26]	!		!			wenig Unterschied zwischen PHY und VPA
[61]	!	!				CBZ und VPA kein Unterschied in der Kognition
[119]	0	0				bei Kindern: anfangs milde kognitive Effekte wahrscheinlich, unkontrollierte Anfallsentladungen, nach 12 Monaten keine Störungen
[83]	0					VPA Add on zu CBZ, keine Verschlechterung der Kognition
[19]	!	!	!			milde Effekte ohne Auswirkung auf ADL; VPA, PHY verschlechtern immediat recall, CBZ den STROOP Test
[47]	!	0	!!	!		90 Patienten im Vergleich zu Kontrollen: VPA, PHY, PB Beeinträchtigung der viso-motorischen Geschwindigkeit, VPA zusätzlich von Aufmerksamkeit, Wortspanne und sensorische Diskrimination; PHY Intelligenz und PB räumliches Gedächtnis
[44]	0	!	0			CBZ beeinflusst Gedächtnis negativ im Gegensatz zu VPA, PHY
[52]	0	!	!			wenig negative Effekte bei einer Monotherapie: CBZ psychomotorische Geschwindigkeit, PHY leichte Gedächtnisstörungen
[38]	0	0	!!			VPA, CBZ und PHY können Motorfunktionen negativ beeinflussen, PHY besonders negativ für Kognition
[48]	!					einige negative Effekte auf die Kognition durch VPA, komplett reversibel nach Absetzen
[126]	0	0 (+)	!!		0	VPA, CBZ beeinflussen nicht Gedächtnistests, PHY stärkste Auswirkung auf kognitive Funktionen
[123]		+				Reduktion der Polypharmazie und die Gabe von CBZ führten zu Verbesserung kognitiver Funktionen und Stimmung
[124]		+	!!			Verhaltensverbesserung bei Einsatz von CBZ; PHY vermindert psychomotorische Geschwindigkeit, progressive Abnahme intellektueller Fähigkeiten
[10]	!					durch VPA motorische und kognitive Beeinträchtigung bei 5%, außerdem Parkinsonismus und Zunahme kognitiver Einschränkungen bei längerer Verabreichung
[75]	+					VPA gut toleriert und effizient bei Älteren mit zusätzlich affektiven Störungen
[103]					!!	1.389 untersuchte Personen: BENZO beschleunigen kognitiven Abbaubei Älteren, chronische Verabreichung mit deutlich höherem Risiko für kognitive Störungen. Langzeitgebrauch von BENZO verstärkt geistigen Abbau bei Älteren
[88]					!	Lorazepam verschlechtert die Kontrollsensitivität (Urteilsüberzeugung), absoluter Anteil der Tests war verschlechtert, der diskriminative Aspekt und das Antwort-Setting ausgespart
[13]		0	0		0	kein Unterschied zwischen Clobazam und der Standard AED bei neuropsychologischen Tests. Nach sechs Wochen und 12 Monaten keine Unterschied in kognitiver Beeinflussung zwischen Clobazam und Standard
[41]					+	50 geistig behinderte therapieresistente Kinder, unter Clobazam 20% komplette Anfallsunterbrechung, 34% Besserung um > 50%, daher auch Verbesserung neurologischer Funktionen, insbesondere von Wachheit, Konzentration und Balance
[77]					!	Gedächtnisfunktion unter Clobazam oder Lorazepam an 72 gesunden Freiwilligen untersucht. Kein AED beeinflusste die Speicherstrategie, aber der Abruf beeinträchtigt, beide Substanzen beeinflussen die Stimmung. Lorazepam beeinträchtigt stärker als Clobazam den Informationsspeicherprozess.

Tab. 4: Kognitive Nebenwirkungen der traditionellen Antiepileptika. + Verbesserung, 0 keine NW, ! leichte Beeinträchtigung, !! schwere NW

Aufgrund der niedrigen hypotensiven und atemdepressiven sowie stimmungsausgleichenden Wirkung scheint VPA aber besonders für den Einsatz bei älteren Patienten geeignet zu sein [48, 75, 130].

Phenytoin

Phenytoin weist bei den meisten Untersuchungen einen negativeren Einfluß auf die Kognition, insbesondere die psychomotorische Geschwindigkeit, auf und führt zu einer progressiven Abnahme intellektueller Fähigkeiten [38, 52, 124, 126]. 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, 101].

Phenobarbital

Phenobarbital schneidet bei den neuropsychologischen Tests am schlechtesten ab, führt insbesondere zur Sedierung und zu weiteren höheren primären und sekundären Defiziten [7, 30, 37, 91].

Benzodiazepine

Unterschiedliche Aussagen finden sich zu Benzodiazepinderivaten. **Bawden** et al. fanden keinen Unterschied in den neuropsychologischen Tests zwischen Clobazam und den Standardantiepileptika sechs Wochen und 12 Monate nach Beginn der Therapie [13]. In einer Untersuchung, in der Clobazam geistig behinderten therapieresistenten Kindern gegeben wurde, kam es sogar zu einer Verbesserung der neurologischen Funktionen, insbesondere der Wachheit, Konzentration und Ausgeglichenheit, da in 20% eine komplette Anfallsunterbrechung und in 34% eine Besserung um mehr als 50% der Anfallsfrequenz erreicht werden konnte [41]. Die meisten Untersuchungen, die direkte Medikamentenwirkung testeten, fanden erhebliche kognitive Beeinträchtigungen, insbesondere des Gedächtnisabrufes sowie der Urteilsüberzeugung (Kontrollsensibilität), und bei Älteren eine Störung globaler kognitiver Funktionen und im Bereich der Aufmerksamkeit [77, 88, 103].

Neue Antiepileptika

Vergleicht man die neuen Antiepileptika mit Standardsubstanzen wie Carbamazepin und Valproat, so scheinen sie mit wenigen Ausnahmen geringere kognitive Nebenwirkungen zu haben.

Neuropsychologische Dysfunktionen können auf mögliche strukturelle zerebrale Veränderungen, auf den Effekt von subklinischen Anfallsentladungen, Schlafstörungen, Status epilepticus und Drogentherapie zurückzuführen sein. Zwei dieser Faktoren – subklinische Entladungen und der Effekt der antiepileptischen Therapie – sind prinzipiell behandelbar. 50% der Patienten mit subklinischen epileptiformen EEG-Entladungen weisen transitorische kognitive Störungen auf. Bei fokalen Entladungen spiegelt der kognitive Defekt die neuropsychologische Funktion der betroffenen Region wider. Die meisten AED mit Ausnahme der Ben-

zodiazepine (selbst negativer Effekt auf Kognition) und Lamotrigin (LTG) unterdrücken nicht die interiktalen Entladungen. Deshalb ist es schwer, die direkte Medikamentenwirkung auf die Kognition zu beurteilen, aber sicher ist, daß PB und PHY kognitive Störungen verursachen. Insgesamt sind Medikamente zu bevorzugen, die sowohl interiktale Entladungen verhindern als auch kognitive Funktionen verbessern oder zumindest nicht angreifen wie LTG [18].

Tiagabin (TGB)

Bei differenzierter Betrachtung der einzelnen Substanzen hat Tiagabin in den meisten Untersuchungen keinen signifikant negativen Effekt auf Kognition und Lebensqualität. Im Vergleich zu Carbamazepin verbessern sich Wortflüssigkeit, Perzeptionsgeschwindigkeit und Stimmungsschwankungen [32, 33, 72, 73, 74, 104]. **Ketter** et al. finden aber eine kognitive Verlangsamung, die auf die GABAerge Wirkung zurückgeführt wird [76]. Bekannt sind Nebenwirkungen wie Benommenheit, Müdigkeit, Nervosität, Tremor und Gewichtszunahme [76, 104]. Ein erhöhtes Risiko für Psychose oder Auslösung eines Status epilepticus bzw. von neuen pathologischen EEG-Mustern besteht nicht [72, 74]. Gabapentin weist im Vergleich zu Carbamazepin wenig Unterschied bezüglich der subjektiven Neurotoxizität und neuropsychologischer Re-Testergebnisse auf [113]. Insbesondere bei Senioren scheint es aber im Vergleich zu Carbamazepin und anderen traditionellen Antiepileptika einen geringeren Effekt auf die Kognition zu geben [36, 87, 113].

Lamotrigin (TG)

Lamotrigin führt bei gesunden Freiwilligen im Vergleich zur Placebo-Gabe und der Gabe von Valproat 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 einen negativen Effekt auf die Kognition haben [18, 84]. Die akuten und steady state Nebenwirkungen auf die Kognition sind unter Lamotrigin minimal, hier auch Gabapentin vergleichbar [86, 96]; die Substanz kann aber in hohen Dosen zur Sedierung führen [80].

Topiramat (TPM)

Obwohl Topiramat ein hoch wirksames und sicheres Medikament ist, weist es insbesondere in der Add-on-Gabe erhebliche kognitive Nebenwirkungen auf, vor allem das verbale Kurzzeitgedächtnis, mentale Verlangsamung und Wortfindungsstörungen, Dysphasien und verlangsamte geistige Reaktionsfähigkeit stellen problematische Nebenwirkungen dar [5, 27, 67, 70, 86, 110], die bei einigen Patienten auch zu einer substantiellen Verschlechterung im Alltags- und Berufsleben führen. Meist klaffen allerdings die subjektive Beurteilung und die beeinträchtigten neuropsychologischen Profile auseinander [110]. Es scheint, daß die stufenweise Aufdosierung von TPM, die Monotherapie und eine niedrige Dosierung das Ausmaß des kognitiven

TIAGABIN		
Studie		Bemerkung
[32]	+	TGB verbessert Wortflüssigkeit und Perzeptionsgeschwindigkeit, im Vergleich zu CBZ zusätzlich weniger Stimmungsschwankungen
[33]	0	keine klinisch wichtigen kognitiven Veränderungen, keine Veränderungen der Lebensqualität nach Zugabe von Tiagabin
[72]	0	kein negativer Effekt auf die Kognition und auch kein erhöhtes Risiko für Psychosen oder Auslösung eines SE- oder SW-Musters
[73]	0	Tiagabin mit speziell niedrigem Nebenwirkungsprofil im Bereich der Kognition
[74]	0	Tiagabin führt zu keiner Verschlechterung der Kognition u. produziert keine rhythmische Slow wave Aktivität oder neue pathologische EEG Muster
[76]	!	Sedierung mit Müdigkeit, kognitiver Verlangsamung, Gewichtszunahme und anxiolytischer und antimanagerischer Effekt
[104]	0	kein signifikanter Effekt auf Kognition und Lebensqualität, aber Benommenheit, Müdigkeit, Nervosität und Tremor
GABAPENTIN		
[36]	!	geringe Zunahme von NW, aber geringer Effekt auf die Kognition im Vergleich zu traditionellen AED
[80]	0	kein meßbarer Effekt auf Kognition, Sedierung in hohen Dosen, Anfälle können selbst kognitive Veränderungen verursachen
[86]	0	akute und steady state NW auf die Kognition minimal
[87]	!	nur in einer von 11 Variablen (attention vigilance) GBP besser als CBZ; im Vergleich zu Unbehandelten 45% schlechter unter CBZ, 36% schlechter unter GBP, besseres NW Profil bei Senioren
[92]	!	Gabapentin geringere kognitive Effekte im Vergleich zu CBZ
[96]	0	kein negativer Kurzeffekt auf Kognition oder Lebensqualität
[113]	!	EEG Verlangsamung mit subjektiver Neurotoxizität und schlechterem neuropsychologischem Retest Ergebnis vergesellschaftet, keine großen Unterschiede zwischen CBZ und GBP
LAMOTRIGIN		
[4]	+	kognitive Aktivierung (Reaktionszeit) bei Gesunden unter LTG besser als unter Placebo oder VPA, Reduktion der kognitiven NW bei Patienten im Vergleich zu VPA
[18]	+	LTG verhindert interiktale Entladungen; verbessert auch kognitive Funktionen bzw. greift sie nicht an, Effekt interferiert mit direkter Medikamentenwirkung auf die Kognition
[84]	0,+	unter LTG keine kognitiven Verschlechterungen, bei Zugabe von LTG leichte Verbesserung bei Aufmerksamkeitsprozessen im EEG
[86]	0	akute und steady state NW auf die Kognition unter LTG minimal
[90]	0	potentiell neurotoxisch, jedoch keine kognitiven NW testpsychologisch objektivierbar, im direkten Vergleich mit CBZ und PHY produziert LTG positive Effekte auf Lebensqualität und Verhalten
[134]	+	LTG im Tierversuch neuroprotektiv, schützt signifikant gegen kognitive Störungen bei 15 min Ischämie
TOPIRAMAT		
[5]	!	Vergleich von TPA und VPA in Kombination mit CBZ. Das verbale Kurzzeitgedächtnis zeigt Verschlechterung unter TPM und Verbesserung unter VPA, aber Befindlichkeitstest und subjektive Empfindungen keine Unterschiede zwischen beiden Behandlungen; stufenweise Aufdosierung reduziert das Ausmaß des kognitiven Impairments
[27]	!	hohe NW Rate (41%) – psychiatrische Probleme: Psychosen 12% höher als unter GBP (0,5%) und LTG (0,7%), 31% mentale Verlangsamung und Wortfindungsstörungen, kognitive Nebenwirkungen deutlich reduziert bei langsamer Aufdosierung von 25 mg Dosen
[67]	!	TPM als Add on – 49% kognitive Defizite mit verminderter Konzentrationsfähigkeit, psychomotorischer Verlangsamung (langames Denken) herabgesetzte Kognition, Schwierigkeiten zu rechnen, verlangsamte geistige Reaktionsfähigkeit. Gedächtnisdefizite und Dysphasie; bei einigen Patienten substantielle Verschlechterung im Alltags- und Berufsleben
[70]	0	NW »Abnormes Denken« in Verbindung mit hohen Dosen und schneller Eindosierung, psychomotorische Verlangsamung trotzdem 80% auf TPM wegen Verbesserung der Lebensqualität. >600 mg /Tag nicht geben!
[86]	!!	akute und steady state NW auf die Kognition
[110]	!!	Risiko für erhebliche kognitive Nebenwirkungen auch nach TPM Habituation; gute Erholung nach Absetzen; subjektive Beurteilung und beeinträchtigtes neuropsychologisches Profil nicht deckungsgleich
OXCARBAZEPIN		
[3]	+	Bei Wechsel von PHY zu OXC Verbesserung in den Testbatterien; kognitive Funktionen minimal beeinflusst unter Kurzzeitbehandlung, jedoch leichte Verbesserung nach Absetzen einer Langzeitmedikation sowohl von OXC als auch VPA
[17]	+	OXC als Monotherapie, keine kognitiven NW
[56]	+	Wechsel von CBZ zu OXC verbessert Kognition und Wachheit bei einigen Patienten

Tab. 5: Kognitive Nebenwirkungen der neuen Antiepileptika (Fortsetzung auf S. 286)

VIGABATRIN		
[34]	0	Anfallsfreiheit unter VGB war nicht mit Veränderung in psychologischen Tests verbunden; auch keine Veränderung der Lebensqualität
[51]	0	keine Veränderung der Kognition akut oder nach Langzeitbehandlung mit VGB; langsame Eindosierung, um frühzeitige subjektive Sedation zu vermeiden
[94]	+	Auffassung, Aufmerksamkeit, intellektuelle Funktionen, Gedächtnis und psychomotorische Funktionen waren unter VGB nicht beeinflusst; gelegentlich sogar leichte Verbesserung
[95]	0	VGB keine neuropsychologischen Veränderungen; in LNN Testbatterie (Luria Nebraska Neuropsych Testbatterie) Verbesserung gegenüber PB
[108]	+	VIGA keine relevanten NW auf Kognition und Verhalten, sogar leichte Verbesserung der kognitiven Performance und positive Veränderungen im psychologischen Status
[122]	!	von 10 gesunden Versuchspersonen einmal unter VGB und einmal unter Placebo Verschlechterung der Kognition
LEVETIRACETAM		
[23]	+	positiver Effekt auf Kognition und Lebensqualität, häufige Nebenwirkungen Benommenheit 2,36%
[35]	!	die häufigsten zentralen NW Somnolenz, Asthenie, Kopfschmerzen und Benommenheit. Insgesamt günstiges Nebenwirkungsprofil, niedriges Interaktionspotential
[46]	0	3.347 Patienten gleiches Muster von zentralen NW v. a. Somnolenz, Asthenie, Benommenheit. Insgesamt LEV gut toleriert und sicher für kognitive Störungen und Angststörungen. Häufigkeit von NW war in LEV Gruppe im Vergleich zu Placebo nur geringfügig höher.
[49]	+	LEV hat im Vergleich mit Piracetam auf Kognition geringeren positiven Effekt, aber ist aktiver in der Anfallsprävention. Eine gehirnspezifische stereoselektive Bindungsstelle identifiziert, zu der Piracetam keine Affinität besitzt.
[98]	0	als Add-on keine signifikante Beeinflussung der kognitiven Fähigkeiten
[133]	+	bei 10/29 Kindern Verbesserung der Kognition oder des Verhaltens, LEV gut toleriert mit teilweise positivem Effekt auf Kognition

Fortsetzung Tab. 5: Kognitive Nebenwirkungen der neuen Antiepileptika; +Verbesserung, 0 keine NW, !leichte Beeinträchtigung, !! schwere NW

Impairments deutlich reduzieren können [5, 70].

Oxcarbazepin (OXC)

Der Wechsel von Carbamazepin zu Oxcarbazepin verbessert die Kognition und die Wachheit bei einigen Patienten. Möglicherweise weist die Substanz einen zusätzlichen nootropen Effekt auf. Ein Wechsel von CBZ zu OXC kann im Verhältnis 2:3 sofort erfolgen [17, 56].

Levetiracetam (LEV)

Levetiracetam ist das S-Enantiomer von Piracetam, hat aber im Gegensatz dazu eine geringere positive Wirkung auf die Kognition. Levetiracetam ist aber aktiver in der Anfallsprävention [49]. Insgesamt weist die Substanz ein günstiges Nebenwirkungsprofil mit fehlendem negativen und zum Teil positivem Effekt auf die Kognition und Lebensqualität auf; sie hat ein niedriges Interaktionspotential [23, 35, 46, 98, 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 [23, 35, 46].

Vigabatrin (VGB)

Vigabatrin führt bei gesunden Versuchspersonen im Vergleich zu Placebo zu keiner Verschlechterung der Kognition [122]. Aufmerksamkeit, Auffassung, Gedächtnis und psychomotorische Funktionen waren bei Patienten unter Vigabatrin nicht beeinflusst oder sie verbesserten sich sogar leicht [34, 51, 94, 95]. Es wird aber empfohlen, das Medikament langsam einzudosieren, um frühzeitige sub-

jektive Sedation zu vermeiden [51].

Felbammat

Felbammat führt zu keinen kognitiven Defiziten [117].

Rehabilitation

Da die kognitive Rehabilitation sowohl als Re-Training als auch als Kompensationsmethode effektiv auch bei Patienten mit Epilepsie ist – hier vor allem für fokale Anfälle mit Aufmerksamkeitsdefiziten –, sollte einer optimalen Medikation besonders hoher Stellenwert eingeräumt werden [39]. Phenytoin, Phenobarbital und Benzodiazepine sind genauso wie Haloperidol und alpha 1- und 2-adrenerge Rezeptoragonisten zu vermeiden, da sie die Restitution und Wiedererlangung von Fähigkeiten behindern [55, 102]. Zwei Berichte sollten im Zusammenhang mit der Sekundärprävention des Schlaganfalls nochmals besonders hervorgehoben werden: Unter der Gabe von Ticlopidin kam es zu einer Phenytoinintoxikation [28], und Valproat kann zu einem erworbenen Protein C-Defizit (45%) führen [57].

Interaktionen

Entscheidend für die Eignung eines Antiepileptikums zur Komedikation ist die Stärke der Eiweißbindung, der Leberenzyminduktion und die Höhe der Verstoffwechslung über die Leber. Daraus ergibt sich das Interaktionspotential mit anderen Substanzen wie Antihypertensiva, Antikoagulantien oder Antibiotika. Die Standard-Medikamente Carbamazepin, Valproat, Phenytoin und Phenobarbital haben alle ein

	Lamotrigin	Gabapentin	Oxcarbazepin	Tiagabin	Topiramat	Levetiracetam
Eiweißbindung – Albumin	mittel (55%)	keine	Albumin 50%, Glycoprotein unbekannt	90–95%	niedrig < 20% Bindung an Erythrozyten	minimal, < 10%
Halbwertszeit	30 Stunden	5–8 Stunden	10,5 Stunden	4–12 Stunden	19–25 Stunden	9 Stunden
Leberenzyme	keine Induktion/Inhibition	keine Induktion/Inhibition	Induktion ja, Inhibition nein	keine Induktion/Inhibition	keine Induktion/Inhibition	keine Induktion/Inhibition
Clearance	Hepatisch 90%, renal 10%	hepatisch 0%, renal 100%	hepatisch 99%, unverändert renal < 1%	hepatisch 98%, unverändert renal 2%	hepatisch 40–70%, unverändert renal 30–60%	Hepatisch 0, 100% renal
Interaktionspotential	mittelmäßig, Enzyminduktoren vermindern, -inhibitoren (VPA) verlängern HWZ	sehr gering	mittelmäßig	mittelmäßig	mittelmäßig	kein

Tab. 6: Pharmakokinetik und Interaktionspotential der neuen Antiepileptika

	Carbamazepin	Phenytoin	Phenobarbital	Valproat	Benzodiazepine
Eiweißbindung – Albumin	sehr hoch 65–75% Glycoprotein 10%	sehr hoch 85–95% Glycoprotein zusätzlich	45–50%	sehr hoch 90–95%	sehr hoch 90–95%
Halbwertszeit	6–12 Stunden	20–40 Stunden	60–80 Stunden	7–13 Stunden	unterschiedlich
Leberenzyme	Induktion ja, keine Inhibition	Induktion ja, keine Inhibition	Induktion ja, keine Inhibition	Induktion nein, Inhibition ja	keine Induktion/Inhibition
Clearance	99% hepatisch, unverändert renal 1%	> 95% hepatisch, unverändert renal < 5%	70–90% hepatisch, unverändert renal 10–30%	> 95% hepatisch, unverändert renal 5%	> 98% hepatisch, Akkumulationsgefahr unverändert renal 2%
Interaktionspotential	hoch	hoch	hoch	hoch	gering

Tab. 7: Pharmakokinetik und Interaktionspotential der traditionellen Antiepileptika

hohes Interaktionspotential bei überwiegend hepatischer Clearance und hoher Eiweißbindung. Lediglich die Benzodiazepine haben keine Leberenzyminduktion und deshalb trotz hoher Eiweißbindung und hepatischer Clearance ein vergleichsweise geringes Interaktionspotential.

Die neuen Antiepileptika interagieren hingegen nur gering bis mittelmäßig mit anderen Medikamenten. So weisen Gabapentin und Levetiracetam eine 100%ige renale Clearance auf und allenfalls eine minimale Eiweißbindung. Topiramat wird zu 40–70% über die Leber abgebaut, hat auch eine niedrige Eiweißbindung (<20%) und somit ein mittelmäßiges Interaktionspotential. Lamotrigin, Oxcarbazepin und Tiagabin werden zu über 90% über die Leber verstoffwechselt. Oxcarbazepin und Lamotrigin weisen eine mittlere, Tiagabin eine hohe Eiweißbindung auf. Die Interaktionspotentiale sind als mittelmäßig einzuschätzen.

Anfallsförderung durch die Komedikation

Schließlich werden noch bei vaskulären Patienten zur Sekundärprophylaxe und zur Reduktion des Risikopro-

files 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 die Diuretika führen zu keinen toxischen Anfällen.

Zusammenfassung

Bis zu 70% der Erstmanifestation von epileptischen Anfällen im höheren Lebensalter entstehen auf dem Boden eines zerebralen Gefäßprozesses.

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 Frühanfälle manifestieren sich eher als einfach partielle Anfälle mit einer Neigung zum Status epilepticus. Bei 2,4%–10% der Schlaganfälle kommt es zu epileptischen Frühanfällen, zum Teil sind epileptische Anfälle das erste

Zeichen des Schlaganfalls. Frühfälle münden selten in eine chronische Epilepsie. Nur die Frühmanifestation eines Status epilepticus weist ein höheres Mortalitätsrisiko auf. Abzugrenzen davon 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 fokale, oft sekundär generalisierte Anfälle auf. 0,6%–4,8% der Schlaganfallpatienten entwickeln Spätanfälle, die Mehrzahl der Spätanfälle geht in eine Epilepsie über. Insgesamt kommt es je nach Literaturangaben in 5–16% der Schlaganfälle zu epileptischen Anfällen bzw. zu einer chronischen Epilepsie.

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 (Scandinavian Stroke Scale-Score >30) entwickeln eine Post Stroke Epilepsie.

Möglicherweise haben kardiogene Embolien und intrazerebrale Blutungen eine höhere Inzidenz von epileptischen Anfällen als atheromatöse Infarkte.

Bei fast 90% der Patienten, die eine Epilepsie entwickelten, war der EEG Befund pathologisch. Insbesondere bei Frühfällen fanden sich in 90% fokale Verlangsamungsherde und in 22,5% interiktale epileptiforme Entladungen. In 25% traten sogenannte PLEDs (periodisch lateralisierte epileptische Entladungen) auf. PLEDs mit Schwerpunkt auf einer Hemisphäre und kontralateraler Überleitung sind eng mit häufigen Anfällen, verlängerten Bewußtseinsstörungen und Status epilepticus korreliert.

Die prophylaktische Gabe von Antiepileptika hilft zwar, das Auftreten von Frühfällen zu reduzieren, kann aber das Auftreten von späten Anfällen nicht verhindern. 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.

Eine Behandlung von Frühfällen außerhalb der Akutintervention scheint nicht empfehlenswert, da Frühfälle eine niedrige Rezidivgefahr aufweisen.

Da Spätanfälle zur Entwicklung einer chronischen 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 Antiepileptika mit starken kognitiven Nebenwirkungen negativ beeinflusst werden. Da überwiegend ältere Patienten betroffen sind, sollte idealerweise ein Antiepileptikum verschrieben werden, das effektiv ist, ohne neurologische Toxizität, mit niedriger Proteinbindung, geringem Medikamenteninteraktionspotential und das, wenn möglich, einmal täglich verabreicht werden kann.

Vergleicht man die neuen Antiepileptika mit Standardsubstanzen wie Phenytoin, Phenobarbital, Valproat und

Carbamazepin, so scheinen sie mit wenigen Ausnahmen geringere kognitive Nebenwirkungen zu haben. Phenytoin, Phenobarbital und Benzodiazepine haben auch einen tierexperimentell nachgewiesenen negativen Einfluß auf zentrale Restitutionsvorgänge. Von den neuen Antiepileptika schneiden Lamotrigin, Gabapentin, Oxcarbazepin, Levetiracetam, Tiagabin und die nur eingeschränkt einsetzbaren Substanzen Felbamat und Vigabatrin im direkten Vergleich mit dem traditionellen Goldstandard hinsichtlich der Beeinträchtigung höherer Hirnfunktionen zum Teil deutlich besser ab.

Die Standard-Medikamente Carbamazepin, Valproat, Phenytoin und Phenobarbital mit Ausnahme der Benzodiazepine haben zudem ein sehr hohes Interaktionspotential bei überwiegend hepatischer Clearance und hoher Eiweißbindung. Die neuen Antiepileptika haben hingegen nur ein geringes bis mittelmäßiges Interaktionspotential. Insbesondere weisen Gabapentin und Levetiracetam eine 100%ige renale Clearance auf und keine bzw. minimale Eiweißbindung.

Schließlich werden bei vaskulären Patienten Medikamente zur Sekundärprophylaxe und zur Behandlung des Risikoprofils 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.

Treten epileptische Anfälle nach einem Schlaganfall auf, so wird man die Therapieentscheidung an Art und zeitlichem Abstand zum Schlaganfall-Ereignis ausrichten. Da vaskuläre Epilepsien gut auf eine spezifische Medikation ansprechen, muß bei der Auswahl des Antiepileptikums ein geringes kognitives Nebenwirkungsprofil und ein niedriges Interaktionspotential die entscheidende Rolle spielen. Aber auch bei der Auswahl von Internistika und Neuropsychopharmaka müssen Substanzen gewählt werden, die nicht iktogen wirken und ebenfalls kognitiv inert sind.

Literatur

1. Akah 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
 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
 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. Bawden HN, Camfield CS, Camfield PR, Cunningham C, Darwish H, Doo-ley 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 Sep; 9: 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: 474-80
 16. Bentes C, Pimentel J, Ferro JM: Epileptic seizures following subcortical infarcts. *Cerebrovasc Dis* 2001; 12: 331-4
 17. Beydoun A, Kutluay E: Oxcarbazepine. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3: 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 Mar; 50: 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: 1617-22
 21. Brunbech 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: 593-604
 22. Bülow P: Schlaganfallrehabilitation: Fortschritt zwischen therapeutischer Notwendigkeit und Machbarkeit. *Neurol Rehabil* 1990; 5: 223-228
 23. Chaisewikul R, Privitera MD, Hutton JL, Marson AG: Levetiracetam add-on for drug-resistant localization related (partial) epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1
 24. 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: 77-85
 25. Cott AC van: Epilepsy and EEG in the elderly. *Epilepsia* 2002; 43 (Suppl 3): 94-102
 26. 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: 381-90
 27. Crawford P: An audit of topiramate use in a general neurology clinic. *Seizure* 1998; 7: 207-11
 28. Dahm AE, Brors O: Phenytoin poisoning caused by interaction with ticlopidine. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2002; 122: 278-80
 29. 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: 262-3
 30. Devinsky O: Cognitive and behavioral effects of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1995; 36 (Suppl 2): S46-65
 31. Dhanuka AK, Misra UK, Kalita J: Seizures after stroke: a prospective clinical study. *Neurol Indi a* 2001; 49: 33-6
 32. 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: 123-32
 33. Dodrill CB, Arnett JL, Sommerville KW, Shu V: Cognitive and quality of life effects of differing dosages of tiagabine in epilepsy. *Neurology* 1997; 48: 1025-31
 34. 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: 164-73
 35. Dooley M, Plosker GL: Levetiracetam. A review of its adjunctive use in the management of partial onset seizures. *Drugs* 2000; 60: 871-93
 36. Dougherty JA, Rhoney DH: Gabapentin: a unique anti-epileptic agent. *Neurol Res* 2001; 23: 821-9
 37. Drane DL, Meador KJ: Epilepsy, anticonvulsant drugs and cognition. *Baillieres Clin Neurol* 1996; 5: 877-85
 38. Duncan JS, Shorvon SD, Trimble MR: Effects of removal of phenytoin, carbamazepine, and valproate on cognitive function. *Epilepsia* 1990 Sep-Oct; 31: 584-91
 39. 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: 587-95
 40. Evans RW, Gualtieri CT: Carbamazepine: a neuropsychological and psychiatric profile. *Clin Neuropharmacol* 1985; 8: 221-41
 41. Farrell K: Benzodiazepines in the treatment of children with epilepsy. *Epilepsia* 1986; 27 (Suppl 1): S45-52
 42. Faught E: Epidemiology and drug treatment of epilepsy in elderly people. *Drugs Aging* 1999; 15: 255-69
 43. Fong GR: Letter: Drug use in a pain rehabilitation center. *Am J Hosp Pharm* 1975; 32: 1083
 44. 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: 524-34
 45. French JA: Vigabatrin. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl 5): S11-6
 46. French J, Edrich P, Cramer JA: A systematic review of the safety profile of levetiracetam: a new antiepileptic drug. *Epilepsy Res* 2001; 47: 77-90
 47. Gallassi R, Morreale A, Di Sarro R, Marra M, Lugaresi E, Baruzzi A: Cognitive effects of antiepileptic drug discontinuation. *Epilepsia* 1992; 33 (Suppl 6): S41-4
 48. Gallassi R, Morreale A, Lorusso S, Procaccianti G, Lugaresi E, Baruzzi A: Cognitive effects of valproate. *Epilepsy Res* 1990; 5: 160-4
 49. Genton P, Van Vleyen B: Piracetam and levetiracetam: close structural similarities but different pharmacological and clinical profiles. 5: *Epileptic Disord* 2000; 2: 99-105
 50. 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
 51. 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: 1271-5
 52. 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: 219-25
 53. 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: 959-64
 54. Goldberg JF, Burdick KE: Cognitive side effects of anticonvulsants. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 14): 27-33
 55. Goldstein LB: Rehabilitation and Recovery After Stroke. *Curr Treat Options Neurol* 2000; 2: 319-328
 56. Grant SM, Faulds D: Oxcarbazepine. A review of its pharmacology and therapeutic potential in epilepsy, trigeminal neuralgia and affective disorders. *Drugs* 1992; 43: 873-88
 57. 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: 714-8
 58. Hagebeuk EE, Tans JT, de Regt EW: A stroke patient with a non-convulsive status epilepticus during citalopram therapy. *Eur J Neurol* 2002; 9: 319-20
 59. Hauser WA: Seizure disorders: The change with age. *Epilepsia* 1992; 33 (Suppl 4): 6-14
 60. Hauser WA, Hesdorffer DC (eds): *Epilepsy: Frequency, Cause, and Consequences*. Demos Press, New York 1990
 61. 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: 125-30
 62. 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: 736-41
 63. 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: 221-7
 64. 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
 65. Hohage H, Raffelsiefer A, Rahn KH: Schlaganfälle, Epilepsie und abdominelle Schmerzen als Leitsymptome einer mitochondrialen Enzephalomyopathie. *Z f Nervenheilkunde* 1993; 48: 35-40
 66. 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: 57-60
 67. Huppertz HJ, Quiske A, Schulze-Bonhage A: Cognitive impairments due to add-on therapy with topiramate. *Nervenarzt* 2001; 72: 275-80
 68. Jha S, Kumar V, Mishra VN: Effect of common anti-epileptic drugs on cognition in schoolchildren with epilepsy. *Indian J Physiol Pharmacol* 2001; 45: 507-10
 69. 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: 135-6
 70. Jones MW: Topiramate--safety and tolerability. *Can J Neurol Sci* 1998; 25:

- S13-5
71. Juul-Jensen P: Epilepsy. A Clinical and Social Analysis of 1020 Adult Patients with Epileptic seizures. *Acta Neurol Scand* 1964; 40 (Suppl 5)
 72. Kalviainen R: Long-term safety of tiagabine. *Epilepsia* 2001; 42 (Suppl 3): 46-8
 73. 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
 74. Kalviainen R, Aikia M, Mervaala E, Saukkonen AM, Pitkanen A, Riekkinen PJ Sr: Long-term cognitive and EEG effects of tiagabine in drug-resistant partial epilepsy. *Epilepsy Res* 1996; 25: 291-7
 75. 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: 238-40
 76. 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
 77. Kleindienst-Vanderbeke G: Information processing and benzodiazepines. *Neuropsychobiology* 1984; 12: 238-43
 78. Labovitz DL, Hauser WA, Sacco RL: Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology* 2001; 57: 200-6
 79. Lancman ME, Golimstok A, Norscini J, Granillo R: Risk factors for developing seizures after a stroke. *Epilepsia* 1993; 34 (1): 141-3
 80. 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: 372-6
 81. Lhatoo SD, Sander JW, Wong IC: Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology* 2000; 54: 270-1; discussion 271-2
 82. 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: 365-8
 83. 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: 193-8
 84. 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: 41-7
 85. Marson AG, Kadir ZA, Chadwick DW: New antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *BMJ* 1996; 313: 1169-1174
 86. 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: 321-7
 87. 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: 764-71
 88. Massin-Krauss M, Bacon E, Danion JM: Effects of the benzodiazepine lorazepam on monitoring and control processes in semantic memory. *Conscious Cogn* 2002; 11: 123-37
 89. Meador KJ: Effects of topiramate on cognition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 134-5
 90. Meador KJ, Baker GA: Behavioral and cognitive effects of lamotrigine. *J Child Neurol* 1997; 12 (Suppl 1): S44-7
 91. Meador KJ, Loring DW, Moore EE, Thompson WO, Oberzan RE, Durkin MW, Gallagher BB, King DW: Comparative cognitive effects of phenobarbital, phenytoin, and valproate in healthy adults. *Neurology* 1995; 45: 1494-9
 92. 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: 1279-85
 93. Metz-Lutz MN, Namer IJ, Gounot D, Kleitz C, Armspach JP, Kehrli P: Language functional neuro-imaging changes following focal left thalamic infarction. *Neuroreport* 2000; 11: 2907-12
 94. Monaco F: Cognitive effects of vigabatrin: a review. *Neurology* 1996; 47 (Suppl 1): S6-11
 95. 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: 296-301
 96. Mortimore C, Trimble M, Emmers E: Effects of gabapentin on cognition and quality of life in patients with epilepsy. *Seizure* 1998; 7: 359-64
 97. 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: 295-8
 98. Neyens LG, Alpherts WC, Aldenkamp AP: Cognitive effects of a new pyrrolidine derivative (levetiracetam) in patients with epilepsy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995; 19: 411-9
 99. Niedzielska K, Baranska-Gieruszczyk 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: 595-603
 100. Olsen TS: Post-stroke epilepsy. *Curr Atheroscler Rep* 2001; 3: 340-4
 101. Pandhi P, Balakrishnan S: Cognitive dysfunction induced by phenytoin and valproate in rats: effect of nitric oxide. *Indian J Physiol Pharmacol* 1999; 43: 378-82
 102. Parrish RH 2nd: Pharmacotherapy practice in a rehabilitation hospital. *Hosp Pharm* 1995; 30: 776, 779-80, 783-5
 103. Paterniti S, Dufouil C, Alperovitch A: Long-term benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly: the Epidemiology of Vascular Aging Study. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 285-93
 104. Pereira J, Marson AG, Hutton JL: Tiagabine add-on for drug-resistant partial epilepsy (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3)
 105. Perucca E: Established antiepileptic drugs. *Baillieres Clin Neurol* 1996; 5: 693-722
 106. Pohlmann-Eden B, Hoch DB, Cochius JI, Chiappa KH: Periodic lateralized epileptiform discharges – a critical review. *J Clinical Neurophysiol* 1996; 13: 519-30
 107. Prevey ML, Delaney RC, Cramer JA, Cattanch 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: 1008-16
 108. 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: 12-8
 109. 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: 159-62
 110. Rorsman I, Kallen K: Recovery of cognitive and emotional functioning following withdrawal of topiramate maintenance therapy. *Seizure* 2001; 10: 592-5
 111. Ryglewicz D, Baranska-Gieruszczyk M, Niedzielska K, Kryst-Widzowska T: EEG and CT findings in poststroke epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1990; 81: 488-90
 112. 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: 19-27
 113. 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: 482-90
 114. Schierhout G, Roberts I: Anti-epileptic drugs for preventing seizures following acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4)
 115. Shapiro IM, Neufeld MY, Korczyn AD: Seizures of unknown origin after the age of 50: vascular risk factors. *Acta Neurol Scand* 1990; 82 (1): 78-80
 116. Silverman IE, Restrepo L, Mathews GC: Poststroke seizures. *Arch Neurol* 2002; 59: 195-201
 117. Smith RD, Grzelak ME, Coffin VL: Felbamate, a novel antiepileptic agent, does not affect cognition in rodents. *Behav Pharmacol* 1994; 5: 365-368
 118. 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
 119. Stores G, Williams PL, Styles E, Zaiwalla Z: Psychological effects of sodium valproate and carbamazepine in epilepsy. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1330-7
 120. 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: 213-8
 121. 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: 58-64
 122. Thomas L, Trimble M: The effects of vigabatrin on attention, concentration and mood: an investigation in healthy volunteers. *Seizure* 1996; 5: 205-8
 123. Thompson PJ, Trimble MR: Anticonvulsant drugs and cognitive functions. *Epilepsia* 1982; 23: 531-44
 124. Trimble M: Anticonvulsant drugs, behavior, and cognitive abilities. *Curr Dev Psychopharmacol* 1981; 6: 65-91
 125. Trimble M: The effect of anti-convulsant drugs on cognitive abilities. *Pharmacol Ther [B]* 1979; 4: 677-85
 126. Trimble MR, Thompson PJ: Anticonvulsant drugs, cognitive function, and behavior. *Epilepsia* 1983; 24 (Suppl 1): S55-63
 127. Velioglu SK, Ozmenoglu M, Boz C, Alioglu Z: Status epilepticus after stroke. *Stroke* 2001; 32: 1169-72
 128. Villoslada P, Borras C, Montalban X: Cognitive impairment caused by valproate. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 799
 129. Warlow CP, Dennis MS, van Gijn J, Hankey GJ et al: Stroke. Blackwell Science, Oxford 2000
 130. Waterhouse EJ, DeLorenzo RJ: Status epilepticus in older patients: epidemiology and treatment options. *Drugs Aging* 2001; 18: 133-42
 131. Weinstein SL, Conry J: New antiepileptic drugs: comparative studies of efficacy and cognition. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002; 2: 134-41
 132. Wheless 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