

**Aus der neurologischen Klinik,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Univ.-Prof. Dr.med. Dr. h.c. Sergiu Groppa**

Einfluss der rekanalisierenden Schlaganfalltherapie auf die Inzidenz von frühen Post-Stroke-Krampfanfällen

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

**der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
Homburg 2025**

vorgelegt von:

Maximilian Schneider

geb. am: 03.08.1992 in Trier

Tag der Promotion:	26.08.2025
Dekan:	Univ.-Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig
Berichterstattende:	PD Dr. med. PhD Piergiorgio Lochner Prof. Dr. Hermann Eichler

Inhaltsverzeichnis

1	ZUSAMMENFASSUNG.....	1
1.1	Deutsche Zusammenfassung	1
1.1.1	Einleitung	1
1.1.2	Material und Methode	1
1.1.3	Ergebnis.....	2
1.1.4	Schlussfolgerung	2
1.2	Abstract	3
1.2.1	Background.....	3
1.2.2	Methods	3
1.2.3	Results	3
1.2.4	Conclusions	4
2	EINLEITUNG.....	5
2.1	Einführung.....	5
2.2	Der Post-Stroke-Krampfanfall (Post-Stroke Seizure/PSS)	7
2.2.1	Definition.....	7
2.2.2	Einteilung	8
2.2.3	Epidemiologie.....	11
2.2.4	Ätiologie, Pathogenese und Einflussfaktoren.....	13
2.2.5	Rekanalisierende Schlaganfalltherapie als möglicher Einflussfaktor.....	19
2.2.6	Klinische Auswirkungen der Komplikation PSS	23
2.2.7	Therapie und antikonvulsive Prophylaxe bei PSS und PSE.....	24
2.3	Ziel der Arbeit / Fragestellung und Forschungslücke	27
3	MATERIAL UND METHODIK.....	29
3.1	Systematisches Review	29

3.2	Klinische Charakterisierung	30
3.2.1	Ethikantrag	30
3.2.2	Patientenkollektiv und Vorgehen	30
3.2.3	Datenerhebung und Auswertung	31
3.3	Fall-Kontroll-Studie	34
3.3.1	Patientenkollektiv und Vorgehen	34
3.3.2	Kontrollkollektiv	34
3.3.3	Ausschlusskriterien.....	34
3.3.4	Datenerhebung und statistische Auswertung.....	35
4	ERGEBNISSE.....	37
4.1	Systematisches Review	37
4.1.1	Zusammenhang zwischen rekanalisierender Schlaganfalltherapie und der Komplikation PSS	37
4.1.2	Andere Risikofaktoren.....	39
4.1.3	Klinische Auswirkungen	42
4.2	Klinische Charakterisierung	43
4.2.1	Charakterisierung des Patientenkollektivs.....	43
4.2.2	Charakterisierung des Schlaganfalls und der Behandlung	45
4.2.3	Charakterisierung der Komplikation Krampfanfall.....	47
4.3	Fall-Kontroll-Studie	49
4.3.1	Überblick	49
4.3.2	Charakterisierung der aufgetretenen frühen PSS in der Fallgruppe	49
4.3.3	Gruppenvergleiche: Patientenassoziierte Parameter.....	51
4.3.4	Gruppenvergleiche: Schlaganfallassoziierte Charakteristika	55
4.3.5	Univariate Analyse:	61
4.3.6	Multivariate Analyse	63

5	DISKUSSION	64
5.1	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	64
5.2	Diskussion der Methoden	65
5.2.1	Einflussfaktor Studienaufbau und erfasste Parameter	65
5.2.2	Statistisches Vorgehen:	67
5.3	Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen aus der Literatur	68
5.3.1	Hauptfragestellung: Einfluss der rekanalisierenden Therapie auf die Inzidenz von frühen Krampfanfällen	68
5.3.2	Schlaganfallassozierte Einflussfaktoren	70
5.3.3	Patientenassozierte Einflussfaktoren	73
5.3.4	Krampfanfallbezogene Charakteristika	74
5.4	Schlussfolgerungen und wissenschaftlicher Beitrag zur Forschungslücke	76
5.5	Ausblick und Vorschläge für weiterführende Studien	77
6	LITERATURVERZEICHNIS	79
7	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	91
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	92
9	TABELLENVERZEICHNIS	93
10	ANHANG	95
11	PUBLIKATIONEN	98
12	DANKSAGUNG	99
13	LEBENS LAUF	100

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsche Zusammenfassung

1.1.1 Einleitung

Die rekanalisierende Schlaganfalltherapie in Form von intravenöser Thrombolyse und endovaskulärer Schlaganfalltherapie stellt den bedeutendsten kurativen Interventionsansatz in der Behandlung des ischämischen Schlaganfalls dar. Insbesondere die systemische Thrombolyse mit Alteplase (rt-PA) konnte in den letzten Jahren wiederholt mit neurotoxischem und epileptogenen Potential in Verbindung gebracht werden. Ihre Rolle in der Entwicklung von Post-Stroke-Krampfanfällen (PSS) und -Epilepsie (PSE) in-vivo bleibt jedoch umstritten. Ziel der Arbeit stellt die weiterführende Untersuchung der rekanalisierenden Therapien und anderer patienten- und schlaganfallbezogener Einflussgrößen als Risikofaktor für die Entstehung von frühen Post-Stroke-Krampfanfällen innerhalb der ersten 7 Tage nach ischämischen Schlaganfall dar. Weiterhin soll eine nähere klinische Charakterisierung des betroffenen Patientenkollektivs durchgeführt werden.

1.1.2 Material und Methode

Wir führten ein systematisches Review bezüglich des Zusammenhangs zwischen der rekanalisierenden Schlaganfalltherapie und dem Auftreten von Post-Stroke-Krampfanfällen, sowie deren Einfluss auf Morbidität und Mortalität, durch. Die Database Medline (über Pubmed) wurde von Beginn bis April 2017 durchsucht. 13 Studien konnten insgesamt in das Review aufgenommen werden. Weiterhin führten wir eine retrospektiv konzipierte Fall-Kontroll-Studie durch. Hierfür identifizierten wir retrospektiv alle Patienten, welche zwischen 2010 und 2016 an der Stroke-Unit des Universitätsklinikums des Saarlandes einen Krampfanfall innerhalb von 7 Tagen nach akutem Schlaganfall erlitten haben und matchten diese nach Alter und Geschlecht. 79 Fälle und 158 Kontrollen konnten in die Studie eingeschlossen und hinsichtlich Therapieinterventionen, schlaganfall-, sowie patientenbezogenen Parametern, Gruppenvergleichen, einer univariaten logistischen Regressionsanalyse, sowie einer multivariaten Analyse mit Vorwärts- und Rückwärtsselektion unterzogen werden. Eine Stichprobe von 32 Patienten, welche frühe Post-Stroke-Krampfanfälle nach rekanalisierender Therapieintervention entwickelten, wurden zusätzlich deskriptiv klinisch charakterisiert. Patienten mit transitorischer ischämischer Attacke (TIA), vorbekannter Epilepsie, primärem hämorrhagischem Ereignis, sowie intrakranieller Raumforderung oder inflammatorischem Geschehen wurden ausgeschlossen.

1.1.3 Ergebnis

Die Studien, welche in das systematische Review aufgenommen werden konnten, zeigten starke Inhomogenitäten hinsichtlich Studiendesign, Follow-Up, Begriffsdefinitionen und Ergebnis. Nur eine retrospektive Studie konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen systemischer Thrombolyse und Post-Stroke-Krampfanfall ermitteln. Keine Studie untersuchte spezifisch den Einfluss der endovaskulären Schlaganfalltherapie. Als gut untersuchte Risikofaktoren zeigten sich die kortikale Beteiligung (5), der Schweregrad des Schlaganfalls (5) und die hämorrhagische Transformation (2). Alle Studien, welche den entsprechenden Zusammenhang untersuchten, konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Post-Stroke-Krampfanfällen und schlechterem funktionalem Outcome beobachten. 3 von 4 Studien fanden eine signifikante Assoziation zu einer erhöhten Mortalität. Es konnten 32 Patienten mit frühem Post-Stroke-Krampfanfall nach Thrombolyse und/oder endovaskulärer Schlaganfallbehandlung identifiziert werden (mittleres Alter 75 Jahre, 56,3% männlich). 25 erhielten eine intravenöse Thrombolyse, 7 eine intraarterielle Thrombolyse und 16 eine mechanische Thrombektomie. Die meisten Patienten hatten keine Vorgeschichte eines Schlaganfalls (56,3%), einer Alkoholabhängigkeit (93,8%), eines Diabetes (59,4%) und nahmen nicht regelmäßig Statine (59,4%), oder Antikoagulantien (90,6%) ein. Die Hälfte nahm Thrombozytenaggregationshemmer. 71,9% der Schlaganfälle wies eine kortikale Beteiligung auf. Der mediane NIHSS-Score bei Aufnahme betrug 12, der mediane Punktwert auf der modifizierten Rankin-Skala 4. Als häufigste Anfallsform zeigten sich einfach fokale Anfälle ohne sekundäre Generalisierung (43,8%), gefolgt von generalisiert tonisch-klonischen Anfällen (40,6%). 50% der Krampfanfälle wurden bereits am ersten Tag nach zerebrovaskulärem Ereignis beobachtet. In der Fall-Kontroll-Studie zeigten sich die systemische Thrombolyse mit Alteplase (rt-PA), die Infarktlokalisierung, der Schlaganfallschweregrad auf NIHSS- und Rankin-Skala, sowie der Blutzuckerwert bei Aufnahme in der univariaten Analyse signifikant mit dem Auftreten von frühen Post-Stroke-Krampfanfällen assoziiert. Nach multivariater Analyse mit Vorwärts- und Rückwärtsselektion verblieben noch die intravenöse Thrombolyse mit rt-PA (OR 2.26; 95% CI 1.16-4.43) und die kortikale Schlaganfalllokalisierung (OR 2.49; 95% CI 1.35- 4.59; $p = 0.003$) als signifikante, unabhängige Risikofaktoren im Modell.

1.1.4 Schlussfolgerung

Frühe Post-Stroke Krampfanfälle sind typischerweise einfach fokal oder generalisiert tonisch-klonisch, treten meist bereits in den ersten 24-72 Stunden nach Schlaganfall auf und haben einen negativen Einfluss auf Morbidität und Mortalität. Kortikale Beteiligung und intravenöse Thrombolyse sind unabhängige Risikofaktoren für ihre Entwicklung. Ihr Einfluss kann nicht durch Alter, Geschlecht, Schlaganfallschweregrad, -Ätiologie, hämorrhagischer Transformation, Vorerkrankungen, Laborparameter bei Aufnahme oder die vorbestehende Sekundärprophylaxe erklärt werden. Diese Ergebnisse sind konkordant mit denen bisheriger retrospektiver Studien mit kleinerer Fallzahl und anderem Studienaufbau, stehen jedoch in Diskrepanz zu einigen prospektiven Studien und Meta-Analysen. Reperfusion durch

endovaskuläre Schlaganfalltherapie zeigte sich nicht signifikant mit dem Auftreten von frühen Post-Stroke-Krampfanfällen assoziiert. Es bedarf weiterführender randomisierter, prospektiver Studien mit neurophysiologischem Monitoring um die Frage nach dem Einfluss der rekanalisierenden Schlaganfalltherapie in der Entstehung von Post-Stroke-Krampfanfällen abschließend bewerten zu können.

1.2 Abstract

1.2.1 Background

Over the last few years, there has been a growing body of evidence that thrombolysis with rt-PA and mechanic thrombectomy might have neurotoxic and epileptogenic potential. Nevertheless, the role of reperfusion therapies in the development of post-stroke seizure (PSS) and post-stroke epilepsy (PSE) is still uncertain. The aim of our study was to investigate reperfusion therapies, stroke characteristics, and patients' characteristics on admission as risk factors for early post-stroke seizures in the first 7 days after acute ischemic stroke.

1.2.2 Methods

First, we performed a systematic review to evaluate the association between intravenous thrombolysis and the occurrence of post-stroke seizures, find other risk factors for post-stroke seizures (PSS), and determine the impact they have on clinical outcome and mortality. We searched the database MEDLINE (through Pubmed) from inception to April 18, 2017. A total of thirteen studies were included in the review. Furthermore, we undertook a retrospective case-control study at a single stroke center. We identified all patients with seizures occurring the first 7 days after acute ischemic stroke and matched them for age and gender. We included 79 cases and 158 controls and undertook a multivariate logistic regression regarding therapy, stroke characteristics, and patient characteristics on admission. Additionally, we performed descriptive statistics for 32 patients who suffered acute seizures following thrombolysis and/or mechanical thrombectomy. Patients with TIA, known epilepsy, primary hemorrhagic insult, intracranial tumor, or inflammation were excluded from the study.

1.2.3 Results

The studies included in the systematic review differed strongly regarding results, definitions, follow-up and study design. Only one retrospective study found a significant association between intravenous thrombolysis and the occurrence of PSS - no study investigated specifically the influence of mechanical thrombectomy. Variables most frequently associated with PSS were cortical involvement (5), stroke severity (5), and hemorrhagic transformation (2). All studies regarding the issue found a significant association between post-stroke seizures and poor functional outcomes. 3 out of 4 studies showed a

significant association between post-stroke seizures and increased mortality. We identified and explored the characteristics of 32 patients with seizures following treatment with thrombolysis and/or thrombectomy after acute ischemic stroke (mean age 75 years, 56% male). 25 patients were treated with intravenous and 7 with intraarterial thrombolysis, whereas 16 underwent mechanical thrombectomy. Most patients did not have a prior history of stroke (56.3%), alcoholism (93.8%) or diabetes (59.4%), did not take statins (59.4%), anticoagulants (90.6%) or had a diagnosis of hypertension (93.8%). Half of them (50%) was treated with antiplatelet agents. 71.9% of the strokes showed a cortical involvement. Median NIHSS- and modified Rankin Scale on admission were 12 and 4. A hemorrhagic transformation occurred in 21.9% of the cases. The most frequent subtype was focal-onset aware seizure (not secondarily generalized) (43.8%), followed by primarily generalized seizure (40.6%). 50% of the seizures occurred within the first 24 hours after cerebrovascular incident. In univariate analysis, blood sugar levels on admission, stroke localisation, NIHSS-, modified Rankin Scale, and intravenous thrombolysis with rt-PA were statistically associated with early PSS. Multivariate logistic regression after forward and backward variable selection identified cortical involvement (OR 2.49; 95% CI 1.35 to 4.59; $p=0.003$) and intravenous thrombolysis (OR 2.26; 95% CI 1.16 to 4.43) as being independently associated with the occurrence of early PSS.

1.2.4 Conclusions

Early PSS are typically focal-onset aware or primarily generalized seizures, occur within 24 to 72 hours after cerebrovascular incident, and have a significant impact on poor functional outcome and increased mortality. Cortical involvement and intravenous thrombolysis are independent risk factors for their development. This association is not explained by age or gender, concomitant drugs, diabetes, alcoholism, sodium and cholesterol levels, blood pressure on admission, stroke etiology, stroke severity, hemorrhagic transformation, or hemorrhage following i.v. thrombolysis. Reperfusion due to mechanical thrombectomy is not significantly associated with the occurrence of early PSS. Our results are consistent with those of previous retrospective studies with different study methods, conducted in smaller populations, but differ from those of prospective studies and one meta-analysis. Further studies with a prospective and randomized-controlled design are required to fully evaluate the association between reperfusion therapies and early PSS.

2 Einleitung

2.1 Einführung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen und hierunter ischämische Schlaganfälle gehören zu den häufigsten Todesursachen weltweit (PRENDES et al., 2024). Mit verbesserter Schlaganfalltherapie sinkt zunehmend deren Mortalität (RÜCKER et al., 2018). Damit einhergehend kommt es jedoch zur deutlichen Zunahme von Patienten, die mit den teils schweren chronischen Folgeerscheinungen und Beeinträchtigungen leben müssen. Betroffene Patienten erleiden häufig ausgeprägte gesundheitliche Folgeerscheinungen wie motorische Einschränkungen, kognitive Defizite, Sprachstörungen und emotionale Probleme wie Depressionen mit deutlichen Auswirkungen auf die Lebensqualität. Ca. 2,5 % der deutschen Bevölkerung hat bereits einen Schlaganfall erlitten und er stellt eine der häufigsten Ursachen für Behinderung im Erwachsenenalter dar (ROBERT-KOCH-INSTITUT, 2015). Eine der bedeutenden Komplikationen in der akuten und postakuten Behandlungsphase nach ischämischem Schlaganfall stellen Post-Stroke-Krampfanfälle („Post-Stroke-Seizure (PSS)“) dar. Schlaganfälle sind für ca. 30-50% der Epilepsien bei älteren Menschen verantwortlich, diese wird dann auch als Post-Stroke Epilepsie (PSE) bezeichnet (ZHAO et al., 2018). Die negativen Auswirkungen von PSS auf die Betroffenen sind weitreichend und können sowohl zu akuten Schädigungen führen, Krankenhausaufenthalte verlängern, als auch den langfristigen Outcome mit Morbidität und Mortalität negativ beeinflussen (COUILLARD et al., 2012; TAN et al., 2012). Weiterhin gibt es Hinweise, dass auch frühe akut-symptomatische Krampfanfälle das Risiko für die Entwicklung einer Epilepsie und für negative psychosoziale Langzeitbeeinträchtigungen mit Verschlechterung der Lebensqualität erhöhen (WINTER et al., 2018).

Den größten Stellenwert in der Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls haben die rekanalisierenden Therapieinterventionen in Form von systemischer Thrombolyse mit Alteplase (rt-PA) und endovaskulärer Therapie (mechanische Thrombektomie und intraarterielle Thrombolyse). Sie kommen standardisiert zur Anwendung und sind fest in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) verankert (RINGLEB P., 2022). Über die letzten Jahre zeigten sich sowohl in tierexperimentellen als auch in Fall-Kontroll-Studien wiederholt Hinweise darauf, dass die rekanalisierende Therapie, insbesondere die Thrombolyse mit Alteplase (rt-PA), mit dem vermehrten Auftreten von schlaganfallassozierten Krampfanfällen in Verbindung gebracht werden kann (TAN et al., 2012; ALVAREZ et al., 2013; NAYLOR et al., 2018). Andere Studien konnten diesen Zusammenhang jedoch nicht bestätigen (LEKOUBOU et al., 2017). Trotz der hohen Inzidenz und des Ausmaßes der potenziell negativen Auswirkungen von Post-Stroke Krampfanfällen, wird diese Komplikation häufig vernachlässigt, die wahre Inzidenz vermutlich unterschätzt und zugrundeliegende Risiko- und Einflussfaktoren sind bislang weiterhin unzureichend charakterisiert und erforscht (BENTES et al., 2017a; NANDAN et al., 2023). Die

bisherigen Studien zu Inzidenz, Risikofaktoren und klinischem Outcome der Schlaganfallassozierten Krampfanfälle, sowie die Rolle der rekanalisierenden Therapien an ihrer Genese variieren stark in ihren Ergebnissen. Dies liegt vermutlich an unterschiedlichen Studiensettings, inhomogener Definition von Diagnosekriterien, Einteilung und Terminologie, sowie verschiedensten Ein- und Ausschlusskriterien bei der Auswahl der Patientenkollektive. Diese Inhomogenitäten erschweren einen Vergleich der Einzelstudien und vermindern die Aussagekraft von durchgeführten systematischen Reviews und Meta-Analysen (CAMILO, GOLDSTEIN, 2004; LEKOUBOU et al., 2017; NANDAN et al., 2023).

Meine Dissertation soll hier zur weiterführenden Klärung dieser Fragestellungen hinsichtlich der Komplikation früher Post-Stroke-Krampfanfälle beitragen. Hierfür soll zunächst die bisherige Studienlage zum Einfluss der rekanalisierenden Therapien auf die Inzidenz von Post-Stroke-Krampfanfällen in Form eines systematischen Reviews zusammengefasst und weitergehend der Zusammenhang zwischen der rekanalisierenden Schlaganfalltherapie und dem Auftreten von frühen PSS in Form einer retrospektiv konzipierten Fall-Kontroll-Studie mit größerer Fallzahl und alternativem Studiendesign untersucht werden. Weiterhin soll die Patientenstichprobe, die nach rekanalisierenden Therapien frühe Krampfanfälle entwickelt hat, klinisch näher charakterisiert werden, um ein besseres Verständnis über die betroffene Risikogruppe zu gewinnen und in Zukunft eine optimierte Überwachung zu ermöglichen, sowie die Konzeption von weiterführenden Studien zu vereinfachen.

2.2 Der Post-Stroke-Krampfanfall (Post-Stroke Seizure/PSS)

2.2.1 Definition

Definition Krampfanfall

Die „International League Against Epilepsy“ (ILAE) definiert einen Krampfanfall als „ein vorübergehendes Auftreten von Anzeichen und/oder Symptomen aufgrund einer abnormalen, übermäßigen oder synchronen neuronalen Aktivität im Gehirn“ (FISHER et al., 2005). Es wird unterschieden zwischen *akut-symptomatischen* bzw. *provozierten Anfällen* und *nicht-provozierten Anfällen*. Als *akut-symptomatische Anfälle* bezeichnet man Anfälle, die im klaren zeitlichen Zusammenhang zu einer Gehirnschädigung durch z.B. Trauma, Ischämie, Blutung, Elektrolytverschiebungen, ausgeprägtem Schlafmangel oder anderen metabolisch-toxischen-Ursachen auftreten. Davon abzugrenzen sind *nicht-provozierte* oder *epileptische Anfälle*, die nicht in zeitlichem Zusammenhang mit entsprechenden Faktoren auftreten (HAUSER, BEGHI, 2008; SERLES, 2021).

Definition Epilepsie

Nach Definition der ILAE liegt eine Epilepsie vor, bei „wiederholtem Auftreten von *nicht-provozierten Anfällen* mit einem Abstand von mindestens 24 Stunden, bei Kombination eines *unprovozierten Anfalls* und eines Risikos von 60% innerhalb der nächsten 10 Jahren erneut einen Anfall zu erleiden oder bei Diagnosestellung eines speziellen Epilepsie-Syndroms“ (FISHER et al., 2014).

Definition Post-Stroke-Krampfanfall

Als Post-Stroke-Krampfanfall bezeichnet man jene Krampfanfälle, die im zeitlichen Verlauf nach einem ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall auftreten. Dies können *akut-symptomatische Krampfanfälle* in direktem zeitlichen Zusammenhang (erste 7 Tage) oder *unprovozierte Anfälle* und Epilepsie in späterem zeitlichen Zusammenhang sein (>7 Tage) (SERLES, 2021).

2.2.2 Einteilung

Einteilung nach Zeitpunkt des Auftretens

Häufig werden Schlaganfallassozierte Krampfanfälle nach dem Zeitpunkt ihres Auftretens weiter klassifiziert und definiert. Obwohl die Definition des jeweiligen Cut-Off Punktes in der Literatur stark variiert, ist eine Unterteilung in folgende Gruppen gängig:

1) Early-Onset Seizure/akuter Post-Stroke Krampfanfall

Erstmalige Krampfanfälle bis **24¹ Stunden** (SHINTON et al., 1988), **48 Stunden** (ARBOIX et al., 1997), **7 Tagen** (SO et al., 1996b; ALVAREZ et al., 2013; ROIVAINEN et al., 2013) oder **14 Tagen** nach Schlaganfall (DE REUCK, VAN MAELE, 2010; KELLER et al., 2015; BRYNDZIAR et al., 2016).

2) Late-Onset Seizure/später Post-Stroke Krampfanfall

Erstmalige Krampfanfälle nach dem jeweiligen Cut-Off-Punkt von 24 Stunden, 7 oder 14 Tagen.

3) Schlaganfallassozierte Epilepsie

Erfüllen der ILAE-Definitionskriterien einer Epilepsie in zeitlichem Zusammenhang zu einem Schlaganfall (SO et al., 1996b; SERLES, 2021).

¹ Krampfanfälle innerhalb der ersten 24 Stunden werden von einigen Autoren auch als Immediatanfälle bezeichnet.

Einteilung nach Art des Krampfanfalls

Weiterhin kann man die Post-Stroke Krampfanfälle nach Art, Verlauf und Ausbreitungsmuster des Krampfanfalls an sich unterteilen. Erstmals kam es in den 1960er Jahren durch Henry Gastaut und Kollegen zu konzeptionellen Bestrebungen und Vorschlägen hinsichtlich einer systematischen Klassifikation von Krampfanfällen (GASTAUT, 1969). 1985 wurde dann erstmals die „ILAE-Klassifizierung von Epilepsien und epileptischen Syndromen“ durch die ILAE veröffentlicht, 1989 überarbeitet und ratifiziert. Diese basierte auf der Beschreibung und Ableitung von Video-EEGs und klassifizierte die Anfallsformen ausgehend von den klinischen Merkmalen und der Lokalisierung im Gehirn. Hier wurde v.a. unterschieden zwischen „fokalen oder partiellen Anfällen“ (einfach oder komplex), „generalisierten Anfällen“ (Tonisch-klonisch, Absencen, Myoklonische Anfälle oder Atonische Anfälle), sowie „Nicht näher bezeichneten Anfällen“ (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy 1989). So stellte sie die weltweit führende Klassifikation von epileptischen Krampfanfällen bis 2017 dar (SCHEFFER et al., 2017). Abbildung 1 zeigt eine schematische Übersicht über die Basisanfallsklassifikation der ILAE von 1989.

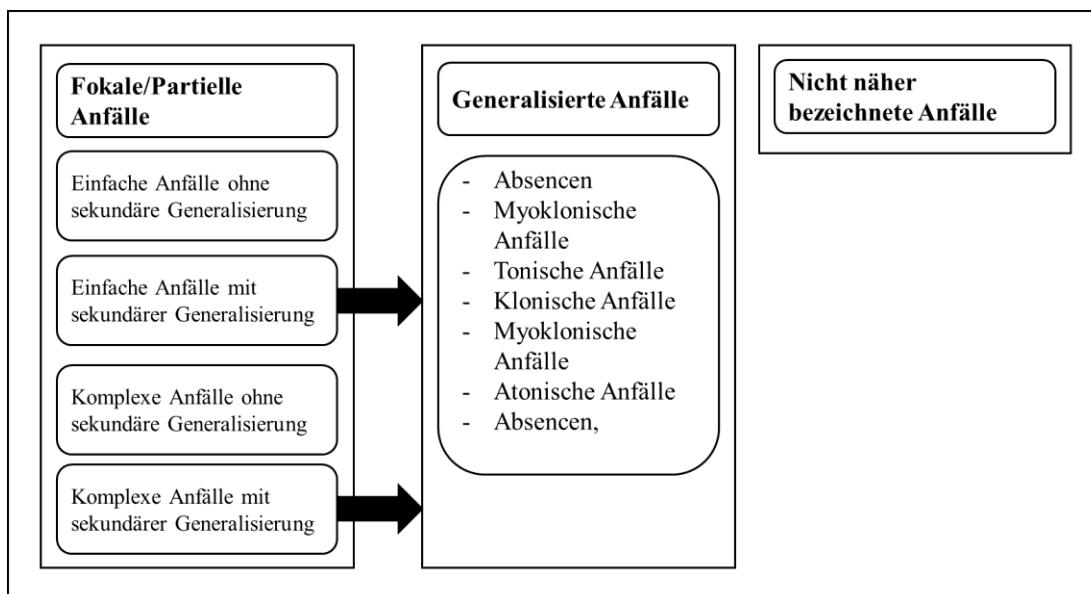


Abbildung 1: Anfallsklassifikation nach alter ILAE-Klassifikation nach (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy 1989)

Nach zunehmenden Rekonzeptionalisierungen zwischen 2005 und 2009 und einem Reorganisationsvorschlag von 2010 erschienen 2017 und 2018 Positionspapiere der ILAE zur neuen operationalen Klassifikation von Krampfanfällen und Epilepsie (BERG et al., 2010). Hier wurden die Anfälle nicht-hierarchisch unterteilt nach Beginn (Fokal/Generalisiert/Unbekannt), nach beobachtbarer Symptomatik (Motorisch vs. nicht motorisch (Absence), Bewusstseinsgrad (bewusst/nicht bewusst erlebt) sowie nach Verlauf (fokal zu bilateral tonisch-klonisch) (FISHER et al., 2018).

Als fokalen Beginn bezeichnet man hier solche Krampfanfälle, die in einer Gehirnhemisphäre beginnen, als generalisierten Beginn Krampfanfälle, die in den Netzwerkstrukturen beider Gehirnhemisphären beginnen. Abbildung 2 zeigt eine schematische Übersicht der Basisversion der ILAE-Anfallsklassifikation von 2017.

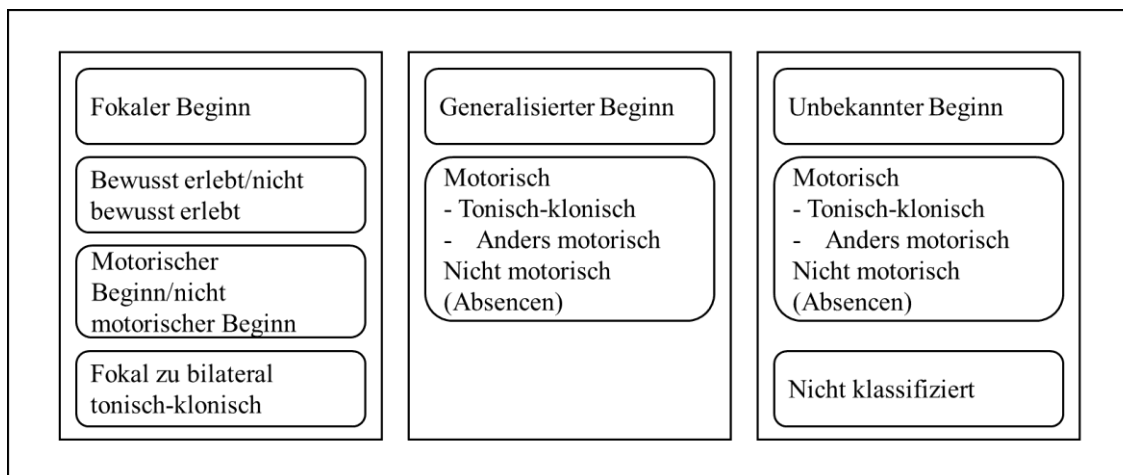


Abbildung 2: Basisversion der ILAE-Anfallsklassifikation von 2017 nach (FISHER et al., 2018)

Angaben über die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Krampfanfallsformen nach Schlaganfall variieren in der Literatur. Da kausal fokale Läsionen zu Grunde liegen wäre theoretisch auch davon auszugehen, dass fokale Krampfanfälle als dominierender Subtyp vorliegen (SILVERMAN et al., 2002). Verschiedene klinische Studien stützen diese Überlegungen und kamen zu dem Ergebnis, dass schlaganfallassozierte Krampfanfälle am häufigsten mit fokalem Beginn zu klassifizieren sind, späte Krampfanfälle häufig einhergehend mit einem Verlaufsmuster von fokal zu bilateral tonisch-klonisch (GUPTA et al., 1988). Andere Studien konnten jedoch auch primär generalisiert tonisch-klonische Anfälle als häufigsten Subtyp identifizieren (ALVAREZ et al., 2013).

2.2.3 Epidemiologie

Inzidenz und Risiko

Auch Angaben über Häufigkeit und Risiko der Komplikation schlaganfallassoziierter Krampfanfälle in der bisherigen Literatur variieren stark. Abhängig von Studientyp, dem eingeschlossenen Patientenkollektiv, dem Einsatz eines standardisierten neurophysiologischen Monitorings und der Länge des Beobachtungszeitraumes, wird die Inzidenz des Auftretens von PSS zwischen 1,2 und 25,2% angegeben (SO et al., 1996b; BLADIN et al., 2000; SZAFLARSKI et al., 2008; DE REUCK, VAN MAELE, 2010; BEGHI et al., 2011; ALVAREZ et al., 2013; ROIVAINEN et al., 2013; BENTES et al., 2017c)².

Eine große Meta-Analyse mit Einschluss von 102.000 Patienten von Zou und Kollegen zeigte eine Inzidenz von 6,93 % (ZOU et al., 2015). Auch die Inzidenz von frühen PSS wurde in großen prospektiven oder Bevölkerungsbasierten Studien zwischen 6 und 6,3% beziffert (SO et al., 1996b; BEGHI et al., 2011). Die Ergebnisse von prospektiven Studien mit systematisierter neurophysiologischer Untersuchung zeigten jedoch, dass über 1/5 der schlaganfallassozierten Krampfanfälle nur im EEG zu erkennen und zu diagnostizieren waren. Dies lässt die Vermutung zu, dass die wahre Inzidenz von Post-Stroke Krampfanfällen und nicht-convulsivem Status epilepticus nach Schlaganfall bisher sogar noch unterschätzt sein könnte (CARRERA et al., 2006; BENTES et al., 2017a).

Die Inzidenz von späten PSS wurde in großen bevölkerungsbasierten Studien mit langem Follow-Up Zeitraum zwischen 4,2% (BRYNDZIAR et al., 2016) und 7,4% (SO et al., 1996b) nach 5 Jahren beschrieben. Das relative Risiko einen einmaligen Krampfanfall nach Schlaganfall zu erleiden, liegt ca. sechsfach höher als das der Normalbevölkerung. (SO et al., 1996b).

Die Inzidenz für schlaganfallassoziierte Epilepsie wird in der Literatur zwischen 2,5% (BLADIN et al., 2000) und 3,4% (SO et al., 1996b) angegeben (KAMMERSSGAARD, OLSEN, 2005). Die Dauer des erhöhten Risikos für Schlaganfall und/oder Epilepsie wird zwischen 3 (SO et al., 1996b) und 10 Jahren (ROIVAINEN et al., 2013) geschätzt. Es wird davon ausgegangen, dass mehr als ein Drittel der neu diagnostizierten Epilepsien ab dem 60. Lebensjahr ätiologisch auf einen Schlaganfall zurückzuführen sind (SERLES, 2021).

² Alvarez et al. 1,2%; Szaflarski et al. 3,1%, Arboix et al. 2,4%; Roivainen et al. 3,5%; So et al. 6%, Beghi et al. 6,3%; Bladin et al. 8,9%; Bentes et al. 25,2%; De Reuck & Van Maele 23,5%

Geschlecht

Die Rolle der Geschlechterverteilung ist noch nicht abschließend geklärt. Obwohl viele Studien und eine große Meta-Analyse keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede im Risikoprofil erkennen konnten (KELLER et al., 2015; MOHAMED, KISSANI, 2015; LEKOUBOU et al., 2017), kamen zum Beispiel Roivainen und Kollegen zu dem Ergebnis, dass das männliche Geschlecht ein signifikant höheres Risiko für späte Krampfanfälle aufweist (ROIIVAINEN et al., 2013). Auch die Studie von Creutzfeld et al. konnte männliches Geschlecht als einen unabhängigen Risikofaktor für Krampfanfälle identifizieren (CREUTZFELDT et al., 2014).

Alter

Roivainen et al. untersuchten 2013 in einer Kohortenstudie zum ersten Mal Inzidenz und Risikofaktoren für schlaganfallassoziierte Krampfanfälle und Epilepsie spezifisch bei jungen Patienten (18-49 Jahre). Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Krampfanfälle in jungen Patientenkollektiven sich weder in der Häufigkeit ihres Auftretens noch in ihren Risikofaktoren von dem älteren Patientenkollektive unterscheiden (ROIIVAINEN et al., 2013). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die bevölkerungsbasierte Studie von So et al. und die prospektive multizentrische Studie von Beghi et al. (SO et al., 1996b; BEGHI et al., 2011). Dem entgegen stehen die Ergebnisse einiger prospektiver und bevölkerungsbasierter Studien, die junges Alter mit einer erhöhten Inzidenz an PSS und PSE in Verbindung bringen konnten. (KAMMERGAARD, OLSEN, 2005; SZAFLARSKI et al., 2008). Auch die Meta-Analyse von Nandan und Kollegen zeigte eine signifikant höhere Inzidenz von PSS und PSE bei Patienten unter 18 Jahren im Vergleich zu Erwachsenen (NANDAN et al., 2023).

Ethnische Herkunft

Bisherige Studien geben keinen Grund zur Annahme, dass die ethnische Herkunft eine signifikante Einflussgröße in der Entwicklung von schlaganfallassoziierten Krampfanfällen darstellen könnte (SZAFLARSKI et al., 2008).

2.2.4 Ätiologie, Pathogenese und Einflussfaktoren

Pathogenese

Die Pathogenese von Post-Stroke Krampfanfall und -Epilepsie ist komplex und multikausal. Auch in Bezug auf die pathophysiologischen Mechanismen scheint die Unterteilung der Krampfanfälle nach dem Zeitpunkt ihres Auftretens, sowie dem zeitlichen Zusammenhang mit dem zerebrovaskulärem Ereignis sinnvoll. Frühe/akute Krampfanfälle gelten in der Regel als provozierte Anfälle und werden durch akute lokale Veränderungen im Rahmen der neurologischen Schädigung und der Ischämie ausgelöst (KARHUNEN et al., 2005). Die zugrunde liegenden Mechanismen sind komplex und beinhalten unter anderem calcium- und natriumvermittelte Excitotoxizität, Radikalbildung, Ödembildung, veränderte Aktivität der Neurotransmitter, Verschiebungen des Säure/Base-Haushaltes sowie den Untergang von Astrozyten und weißer Substanz (LAMBRAKIS, LANCMAN, 1998; GEORGE, STEINBERG, 2015; ZELANO, 2016). Entsprechend provozierte frühe PSS treten am häufigsten bereits innerhalb der ersten 24 Stunden nach Schlaganfall auf (SO et al., 1996b; BEGHI et al., 2011; ALVAREZ et al., 2013; ROIVAINEN et al., 2013; BRYNDZIAR et al., 2016).

Die Genese von späten PSS und PSE beruht dagegen eher auf chronischen Veränderungen, die zu permanenter Übererregbarkeit führen. Hier spielen z.B. der Verlust von inhibierenden Neuronen, Narbenbildung und axonale, dendritische, sowie hippocampale Neuroplastizität eine Rolle (GUPTA et al., 1988; LAMBRAKIS, LANCMAN, 1998; SUTULA, 2004). Häufigkeitsgipfel für späte schlaganfallasoziierte Krampfanfälle und Epilepsie ist das 1. Jahr nach dem Schlaganfall (SO et al., 1996b).

In der bisherigen Literatur wurde bereits eine Vielzahl an möglichen Einflussfaktoren für die Entstehung von Post-Stroke-Krampfanfällen publiziert. Dieses Kapitel soll eine Übersicht über die wichtigsten der untersuchten Risikofaktoren bieten.

Schlaganfallassozierte Einflussfaktoren

Lokalisation des Schlaganfalls

Die **Kortikale Beteiligung** ist einer der am besten untersuchten Risikofaktoren für schlaganfallinduzierte Krampfanfälle und konnte bereits in vielen Einzelstudien mit unterschiedlichem Studiensetting, sowie großen Meta-Analysen als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von frühen und späten Post-Stroke-Krampfanfällen identifiziert werden (ARBOIX et al., 1997; BLADIN et al., 2000; BEGHI et al., 2011; ALVAREZ et al., 2013; ROIVAINEN et al., 2013; MOHAMED, KISSANI, 2015; NANDAN et al., 2023). Insbesondere die Beteiligung von Temporallappen und perirolandischem Kortex scheint mit einem höheren Risiko für Krampfanfälle assoziiert zu sein (KELLER et al., 2015). Auch die Beteiligung der anterioren Blutversorgung konnte in zahlreichen Studien als Risikofaktor für PSS und PSE ermittelt werden (SO et al., 1996b; KAMMERGAARD, OLSEN, 2005).

In Einklang mit diesen Ergebnissen konnte gezeigt werden, dass subkortikal lokalisierte lakunäre Infarkte nur selten mit der Komplikation eines Krampfanfalls oder einer schlaganfallassozierten Epilepsie einhergehen (ARBOIX et al., 1997; ALVAREZ et al., 2013; ROIVAINEN et al., 2013).

Schlaganfallätiologie

Die gängigste und am häufigsten genutzte Klassifikation für die Schlaganfallätiologie innerhalb der klinischen Forschung stellt die TOAST-Klassifikation dar. Diese wurde primär 1993 durch Adams und Kollegen für die gleichnamige Studie „Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment“ erstellt, um die Patientenkohorte der Studie zu klassifizieren. Hier wurden die Schlaganfälle in 5 Subgruppen nach Ätiologie eingeteilt. Es werden die Subtypen „*Makroangiopathisch*“, „*Kardial-Embolisch*“, „*Mikroangiopathisch*“, „*andere Ursachen*“ und „*unklare oder konkurrierende Ätiologie*“ unterschieden (ADAMS et al., 1993; AMARENCO et al., 2009).

Inwiefern die Schlaganfallätiologie eine Rolle bei der Entwicklung von schlaganfallassozierten Krampfanfällen spielt, ist umstritten. Einige Studien konnten beobachten, dass kardioembolische Schlaganfälle häufiger mit frühen Krampfanfällen einhergehen (SO et al., 1996b; KRAUS, BERLIT, 1998). Eine Vielzahl an anderen Studien konnte die Ätiologie des Schlaganfalls in multivariaten Analysen jedoch nicht als unabhängigen Risikofaktor identifizieren (SZAFLARSKI et al., 2008; BEGHI et al., 2011; BRYNDZIAR et al., 2016). Als mögliches Erklärungsmodell für diesen Zusammenhang wurde beschrieben, dass embolische Schlaganfälle auch häufiger mit einer kortikalen Beteiligung einhergehen können, als Schlaganfälle anderer Ätiologie und so ggf. als Confounder fungieren könnten (SO et al., 1996b).

Schweregrad des Schlaganfalls

Der Schweregrad eines Schlaganfalls wird meist mithilfe spezieller Score-Systeme ermittelt. Diese beschreiben das Ausmaß des Schlaganfalls oder seiner klinischen Auswirkungen mit unterschiedlichem Fokus. Regelmäßig in klinischer Behandlung und Forschung eingesetzte Scores sind zum Beispiel:

National Institute of Health Scale (NIHSS)

Die NIHSS stellt eines der wichtigsten und meist verbreitetsten klinischen Score-Systeme in der Neurologie dar, welches den Schlaganfallsschweregrad quantitativ anhand der Beeinträchtigung in einer klinisch-neurologischen Befunderhebung beschreibt. Innerhalb einer strukturierten neurologischen Untersuchung wird anhand der Parameter: Bewusstsein, Perimetrie, Motorik (Okulomotorik, Gesichtsmotorik, Extremitäten), Ataxie, Sensibilität, Sprache und neurologischem Neglect ein Score erhoben. Dieser beträgt maximal 42 Punkte. Je höher die Punktzahl, desto ausgedehnter der Schlaganfall. (LYDEN et al., 2001). Die NIHSS wird auch in den Leitlinien zur Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) als eines der diagnostischen Tools für die Evaluation der Schweregradeinschätzung und Maßgabe für die Therapieempfehlungen genutzt, wenngleich, eine systemische Thrombolyse mittlerweile unabhängig vom NIHSS-Score erfolgen sollte und die Leitliniengruppe explizit herausgestellt hat, dass das Ausmaß einer potentiellen Behinderung nicht mit dem Schweregrad auf der Skala gleichgesetzt werden sollte, da subjektiv stark beeinträchtigende Symptome auch mit niedrigen Werten einhergehen können (RINGLEB P., 2022). Auch für retrospektive Datenerhebungen konnte eine hohe Validität und Interrater-Reliabilität nachgewiesen werden (KASNER et al., 1999).

Alberta stroke program early CT score (ASPECTS)

Der ASPECT-Score ist ein einfach zu verwendendes und zuverlässiges Score-System, das den Schlaganfallsschweregrad quantitativ und topographisch anhand früher ischämischer Veränderungen (<3 Stunden) in der computertomographischen Bildgebung beschreibt. Hierfür wird von einem Maximalscore von 10 Punkten für jede Hirnregion, in der CT-morphologische Zeichen einer Ischämie nachgewiesen werden können, 1 Punkt abgezogen. (BARBER et al., 2000; POP et al., 2021). Auch der ASPECT-Score wird in der S2e-Leitlinie „Akuttherapie des ischämischen Hirninfarktes“ der DGN als eine der diagnostischen Grundlagen für Evaluation von Schlaganfallsschweregrad und Maßgabe für Therapieempfehlungen beschrieben (RINGLEB P., 2022).

Modifizierte Rankin-Skala (mRS)

Die Rankin-Skala wurde 1957 erstmalig publiziert und beschreibt den Schlaganfallschweregrad anhand des klinischen Outcome im Sinne der neurologischen Beeinträchtigung (RANKIN, 1957). 1988 wurde die Rankin-Skala durch Van Swieten und Kollegen modifiziert und in Bezug auf die Interrater Reliabilität untersucht (VAN SWIETEN et al., 1988). Die modifizierte Rankin-Skala, die mittlerweile zum Einsatz kommt, beschreibt die neurologische Beeinträchtigung anhand einer Skala in sieben Stufen mit aufsteigendem Schweregrad zwischen „Keine Beeinträchtigung“ (0) und „Tod“ (6) (SAVER et al., 2021).

Barthel-Index

Der Barthel-Index wurde 1965 durch Mahoney und Barthel erstmalig publiziert. Er beschreibt ausgehend von einem Punktesystem für die selbstständige Verrichtung von Alltagsfertigkeiten die Pflegebedürftigkeit, bzw. Selbstständigkeit bei neurologischen Erkrankungen und kommt unter anderem zum Assessment des globalen Funktionsniveaus nach Schlaganfällen zur Anwendung (MAHONEY, BARTHEL, 1965). Barthel-Index und modifizierte Rankin-Skala stellen die am häufigsten verwendeten Score-Systeme zum Assessment der klinischen Beeinträchtigung nach Schlaganfall in der klinischen Forschung dar (DUNCAN et al., 2000).

Einfluss des Schlaganfallschweregrades auf die Inzidenz von PSS und PSE

Der Schweregrad des Schlaganfalls konnte wiederholt als unabhängiger Risikofaktor für schlaganfallassoziierte Krampfanfälle und Epilepsie ermittelt werden. Sowohl die klinischen Scores wie mRS (SZAFLARSKI et al., 2008), NIHSS (ALVAREZ et al., 2013; ROIVAINEN et al., 2013; MOHAMED, KISSANI, 2015) und Barthel-Index (KELLER et al., 2015), als auch der CT-morphologische ASPECT-Score (CHEN et al., 2017) und die Infarktgröße (GUPTA et al., 1988) korrelierten in Studien wiederholt signifikant mit einer erhöhten Inzidenz von Post-Stroke-Krampfanfällen und -Epilepsie. Auch eine große Meta-Analyse konnte den Schlaganfallschweregrad als unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von PSS ermitteln (ZHANG et al., 2014). In Diskrepanz dazu zeigte sich der Schlaganfallschweregrad (NIHSS) in der multivariaten Analyse von 2 Studien nicht mehr als unabhängiger Risikofaktor (LABOVITZ et al., 2001; ALBERTI et al., 2008).

Hämorrhagische Transformation

Verschiedene Studien konnten intrazerebrale Blutungsereignisse mit einer erhöhten Inzidenz von Krampfanfällen in Zusammenhang bringen. Sowohl primär hämorrhagische Schlaganfälle als auch die hämorrhagische Transformation von ischämischen Schlaganfällen, konnten als signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung von schlaganfallassozierten Krampfanfällen ermittelt werden (ARBOIX et al., 1997; BLADIN et al., 2000; ALBERTI et al., 2008; SZAFLARSKI et al., 2008; BEGHI et al., 2011; MOHAMED, KISSANI, 2015).

Die pathophysiologischen Mechanismen, welche hinter der Epileptogenese aufgrund von Einblutungen ins Hirnparenchym stehen, sind noch nicht vollständig verstanden. Tierexperimentelle Studien lassen jedoch vermuten, dass Ablagerungen von Eisen und insbesondere von Hämosiderin zu einer Übererregbarkeit führen können (WILLMORE et al., 1978). Hier scheint allerdings nicht die absolute Menge an Blut in Hirnparenchym und Ventrikelsystem eine Rolle zu spielen, sondern eher die Kombination aus Blutbestandteilen und plötzlicher Ischämie mit Raumforderung (BLADIN et al., 2000).

Patientenassoziierte Einflussfaktoren

Laborwerte bei Aufnahme

Elektrolytwerte

Der Einfluss der Elektrolytwerte auf die Entstehung von PSS ist unklar. Roivanen und Kollegen konnten in einer Kohortenstudie über schlaganfallassozierte Krampfanfälle bei jungen Patienten eine Hyponatriämie bei Aufnahme als unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung von frühen Krampfanfällen identifizieren (ROIIVAINEN et al., 2013). Dem entgegen steht jedoch die Studie von Alvarez und Kollegen, die den entsprechenden Zusammenhang in ihrer Fall-Kontroll-Studie nicht bestätigen konnten (ALVAREZ et al., 2013).

Blutglukose

Hyperglykämie konnte in tierexperimentellen Studien mit postischämischen Krampfanfällen in Verbindung gebracht werden (LUNDGREN et al., 1992; KELLY, 2002). Roivainen et al. konnten Hyperglykämie als unabhängigen Risikofaktor für späte PSS identifizieren. Andere Studien konnten jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Blutglukosespiegel und dem Auftreten von schlaganfallassozierten Krampfanfällen erkennen (ALVAREZ et al., 2013).

Vorerkrankungen und Medikation

Sekundärprophylaxe mit Thrombozytenaggregationshemmern und Statinen

Bisherige Studien konnten keinen Einfluss einer bestehenden Sekundärprophylaxe mit Thrombozytenaggregationshemmern auf die Inzidenz von Krampfanfällen oder Epilepsie nach Schlaganfall feststellen (ALVAREZ et al., 2013).

Tierexperimentelle Studien geben allerdings Grund zu der Annahme, dass eine Therapie mit Statinen unabhängig vom Plasmacholesterinspiegel antiepileptisch und neuroprotektiv wirken könnte. Der neuroprotektive Effekt der Statine scheint unabhängig vom Plasmacholesterinspiegel antiinflammatorisch zu wirken und insbesondere der Epileptogenese durch „Kainsäuren und der Exzitotoxizität von Glutamat entgegenzuwirken (LEE et al., 2008; CITRARO et al., 2014). Guo und Kollegen konnten eine Statintherapie während der akuten Phase des Schlaganfalls mit einem signifikant niedrigeren Risiko für frühe Krampfanfälle und Post-Stroke-Epilepsie assoziieren (GUO et al., 2015). Trotz vielversprechender Ergebnisse aus tierexperimentellen und klinischen Studien, fehlt es an hochqualitativen Daten aus prospektiven Studien um die antikonvulsive Wirksamkeit einer Statintherapie abschließend bewerten zu können (ZELANO, 2016).

Antidepressive und anxiolytische Medikation

Die Einnahme von antidepressiven und anxiolytischen Medikamenten konnte wiederholt mit einer höheren Inzidenz an Krampfanfällen in Verbindung gebracht werden. Mögliche Erklärungsmodelle beinhalten eine direkte Senkung der Krampfschwelle (ROSENSTEIN et al., 1993), Krampfanfall als Symptom des Medikamentenentzuges während der Akuttherapie des Schlaganfalls (ROIVAINEN et al., 2013) und ein generell erhöhtes Risiko für Krampfanfälle im Rahmen von depressiven Erkrankungen (HESDORFFER et al., 2012).

Alkohol- und Nikotinkonsum

Ein anamnestischer Alkoholabusus konnte bisher **nicht** als unabhängiger Risikofaktor für schlaganfallassozierte Krampfanfälle identifiziert werden (ALVAREZ et al., 2013). Roivainen et al. ermittelten ein signifikant niedrigeres Risiko für frühe Krampfanfälle bei Rauchern (ROIVAINEN et al., 2013).

Schlaganfall in der Vorgeschichte

Die Rekurrenz von Schlaganfällen konnte wiederholt mit einer höheren Inzidenz an späten Krampfanfällen assoziiert werden. So et al. ermittelten ein 3-fach höheres Risiko für Krampfanfall und Epilepsie bei wiederholtem Schlaganfall (SO et al., 1996b). Auch Keller et al. konnten die Tendenz zu einer erhöhten Inzidenz an späten Krampfanfällen bei wiederholtem Schlaganfall erkennen (KELLER et al., 2015).

2.2.5 Rekanalisierende Schlaganfalltherapie als möglicher Einflussfaktor

Systemische Thrombolyse mit Alteplase (rt-PA)

Die Funktion von Alteplase (rt-PA) und sein Einsatz als Fibrinolytikum

Tissue-Plasminogenaktivator (tPA) ist eine extrazelluläre Serinprotease und wird hauptsächlich aus den Endothelzellen des Hirnparenchyms und des intravaskulären Raumes freigesetzt. Seine Hauptaufgabe ist die Beteiligung an der Thrombolyse in Form der Überführung von Plasminogen zu Plasmin, welches in der Lage ist Fibrinmoleküle zu spalten (SIAO et al., 2003; YEPES et al., 2009). Seine rekombinante Form (rt-PA) wurde 1996 von der FDA zunächst für die intravenöse Thrombolyse bei akutem ischämischem Schlaganfall für ein Zeitfenster von 3 Stunden nach Einsetzen der Schlaganfallsymptomatik zugelassen. Die intravenöse Thrombolyse mit rt-PA stellt seitdem die wichtigste Therapieoption mit kurativem Ansatz bei akutem ischämischem Schlaganfall dar und ihre Wirksamkeit und Sicherheit konnte in zahlreichen prospektiven, randomisierten Studien bestätigt werden (1995; HACKE et al., 1998; HILL et al., 2005; WAHLGREN et al., 2008). Weitere Studien konnten auch für ein Zeitfenster von 3-4,5 Stunden nach Schlaganfall einen signifikant besseren Outcome nach intravenöser Thrombolyse nachweisen, sodass die Zulassung für das entsprechende Zeitfenster bis 4,5 Stunden ausgeweitet wurde (WAHLGREN et al., 2008; BLUHMKI et al., 2009; EMBERSON et al., 2014). Zum Zeitpunkt des Studienbeginns stellte Alteplase (rt-PA) das einzige zugelassene Fibrinolytikum für die Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls in Deutschland dar. Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) empfiehlt in ihrer S2e-Leitlinie für die Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls die systemische Thrombolyse mit Alteplase (rt-PA) als Standardtherapie mit 0,9 mg/Kg Körpergewicht (max. 90mg) über 60 Minuten, initial 10% der Dosis als Bolus für alle Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall in einem Zeitfenster von 4,5 Stunden ohne Altersobergrenze unter Berücksichtigung der Kontraindikationen. Sie empfiehlt weiterhin die Erwägung der intravenösen Thrombolyse mit Alteplase als individuellen Heilversuch auch nach einem Zeitfenster von 6 Stunden oder bei unbekanntem Beginn. Blutungsrisiko und erwarteter Nutzen der systemischen Thrombolyse müssen hier gegeneinander abgewogen werden. Nur bei Auftreten von Kontraindikationen oder sehr gering ausgeprägter und subjektiv nicht hindernder Schlaganfallsymptomatik wird von einer systemischen Thrombolyse abgeraten (RINGLEB, 2016; RINGLEB P., 2022). Kontraindikationen umfassen u.a. eine Thrombozytopenie von unter 100.000 Thrombozyten pro Mikroliter, die Gabe von Antikoagulantien, Abweichung von Gerinnungsparametern, erhöhte Blutdruckwerte über 175mmHg, sowie Blutungsnachweise oder eine primäre Subarachnoidalblutung (DIENER, 2016). Wichtigste Komplikation der Thrombolyse sind intrazerebrale Blutungsereignisse (1995; BLUHMKI et al., 2009; EMBERSON et al., 2014).

Neurotoxizität und epileptogenes Potential

Neben seiner Aufgabe als thrombolytisches Enzym konnten verschiedene andere plasminabhängige und –unabhängige Effekte von tPA im Rahmen der akuten Hirnischämie beschrieben werden (QIAN et al., 1993; YEPES et al., 2002; YEPES et al., 2009; IYER et al., 2010).

Tierexperimentelle Studien geben Anlass zur Annahme neurotoxischer und epileptogener Effekte von tPA, insbesondere im extravasalen Raum (YEPES et al., 2009). Diese umfassen unter anderem die Vermittlung von neuronaler Apoptose und Aktivierung von Mikroglia (SIAO et al., 2003; MEDINA et al., 2005; YEPES et al., 2009); Excitotoxizität durch vermehrten Calcium-Einstrom aufgrund gesteigerter Expression von NMDA-Rezeptoren (QIAN et al., 1993; PAWLAK et al., 2005), Vermittlung der Ausbreitung und Aufrechterhaltung unphysiologischer elektrischer Hirnaktivität bei Krampfanfällen (YEPES et al., 2002) und neuronale Plastizität (QIAN et al., 1993).

Auch das Zusammenspiel mit der Trägersubstanz L-Arginin konnte unter bestimmten Umständen in Zusammenhang mit NO-Synthese und Neurotoxizität gebracht werden (HARSTON et al., 2010).

Rolle bei der Entstehung von Krampfanfällen

Obwohl Alteplase (rt-PA) in den letzten Jahren vermehrt mit Neurotoxizität und epileptogenem Potential in Verbindung gebracht wurde ist sein Einfluss auf die Entwicklung von Post-Stroke Krampfanfall und Epilepsie in-vivo umstritten. Tan und Kollegen konnten zeigen, dass elektrisch provozierte Krampfanfälle zu erhöhten endogenen t-PA- Spiegeln führen können und dass diese erhöhte t-PA-Aktivität mit einer verminderten Krampfschwelle verbunden ist. Die erhöhten t-PA Spiegel schienen jedoch keinen Einfluss auf neuroplastische Vorgänge zu nehmen, noch konnte eine erhöhte Inzidenz an Krampfanfällen oder Epilepsie bei exogener Gabe von t-PA in der begleitenden klinischen Studie nachgewiesen werden (TAN et al., 2012).

Alvarez et al. konnten in einer Fall-Kontroll-Studie die systemische Thrombolyse mit rt-PA zum ersten Mal **signifikant** mit einer erhöhten Inzidenz an **frühen Krampfanfällen** in den ersten 7 Tagen nach Schlaganfall in Verbindung bringen (ALVAREZ et al., 2013). Eine weitere retrospektive Studie von 2018 konnte auch über die akute Phase hinaus für einen Follow-Up Zeitraum von 2 Jahren eine signifikant höhere Inzidenz an Krampfanfällen nach intravenöser Thrombolyse im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen (NAYLOR et al., 2018).

Zahlreiche andere Studien konnten die Thrombolyse mit rt-PA jedoch nicht als unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von PSS und PSE identifizieren (ROIVAINEN et al., 2013; KELLER et al., 2015; BENTES et al., 2017c). Einige konnten sogar die Tendenz zu einer niedrigeren Inzidenz von Krampfanfällen und Epilepsien nach Thrombolyse mit rt-PA erkennen (DE REUCK, VAN MAELE, 2010). Lekoubou und Kollegen publizierten 2017 zum ersten Mal eine Meta-Analyse, die spezifisch den Zusammenhang untersuchte. Die Meta-Analyse, bei der 4362 Patienten miteinbezogen werden konnten,

ergab, dass ca. 1/10 der Schlaganfallpatienten, welche mit rt-PA behandelt wurden, einen Krampfanfall erlitten haben. Es konnte zwar eine niedrigere Inzidenz von späten Krampfanfällen in der nicht-rt-PA-Gruppe nachgewiesen werden, allerdings ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bei der Inzidenz von frühen Krampfanfällen und der Gesamtinzidenz. Die Ergebnisse der Meta-Analyse müssen allerdings vor dem Hintergrund betrachtet werden, dass nur wenige Studien mit niedriger statistischer Power in das Review mit einbezogen werden konnten und diese aufgrund großer Heterogenität im Studiensetting nur schwer vergleichbar waren (LEKOUBOU et al., 2017).

Endovaskuläre Schlaganfalltherapie: Intraarterielle Thrombolyse und mechanische Thrombektomie

Eine weitere wichtige Säule in der rekanalisierenden Therapie bei akutem ischämischem Schlaganfall stellt die endovaskuläre Schlaganfalltherapie dar. Hier wird mittels arterieller Mikrokathetersysteme entweder ein Fibrinolytikum in direkte Nähe des Thrombus appliziert (intraarterielle/lokale Thrombolyse) und/oder das Gefäß mechanisch rekanalisiert (Mechanische Thrombektomie) (ALFKE, JANSEN, 2006).

Die intraarterielle Thrombolyse stellt hier ein Verfahren dar, bei dem im Zuge der endovaskulären Schlaganfalltherapie direkt fibrinolytisch wirksame Stoffe in und um den Thrombus appliziert werden können. Dies erlaubt höhere Wirkstoffkonzentrationen bei gleichzeitig geringerer systemischer Belastung (SAVER, 2001). Entsprechende endovaskuläre Interventionsverfahren mit intraarterieller Thrombolyse fanden bereits vor dem standardisierten Einsatz der intravenösen Thrombolyse mit Alteplase Anwendung (ZEUMER et al., 1983). Seit den 90er Jahren wurde der therapeutische Ansatz einer **intraarteriellen Thrombolyse** mittels lokaler Applikation von Prourokinase oder rt-PA via Mikrokatheter weiter verfolgt (FURLAN et al., 1999). In der „The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study“ konnte ein signifikant besseres klinisches Outcome nach 3 Monaten für die Behandlung mit einer Kombination aus intravenöser und intraarterieller Thrombolyse mit rt-PA im Vergleich zu Placebogruppe und rein intravenöser Thrombolyse festgestellt werden (The IMS II Trial Investigators 2007). Die intraarterielle Thrombolyse hat durch die standardisierte Anwendung der intravenösen Thrombolyse, sowie die stetige Weiterentwicklung der mechanischen Thrombektomie jedoch zunehmend an Bedeutung verloren und wird heute vor allem noch in spezialisierten Zentren bei akutem Verschluss der Arteria Basilaris eingesetzt (MATTLE et al., 2011; KERL, GRODEN, 2015).

2004 wurde nach vielversprechenden Ergebnissen der MERCI-Studie mit Rekanalisationsraten von 46%, mit dem „MERCI-Retriever“, das erste Kathetersystem zur endovaskulären Thrombektomie für Patienten mit Kontraindikationen für die intravenöse Thrombolyse zugelassen (SMITH et al., 2005). Seit 2008 kommen Stent Retriever bei der mechanischen Thrombektomie zum Einsatz. STENT-Retriever bieten bei ähnlichen Komplikationsraten den Vorteil höherer Rekanalisationsraten und besserem funktionellen Outcome als die herkömmlichen „MERCI-Retriever“ (NOGUEIRA et al., 2012; SAVER

et al., 2012). Seit 2014 wird auch der Ansatz einer direkten Aspiration mittels der Direct Aspiration First Pass Technique (ADPAT), ohne zusätzlichen Einsatz eines Retrievers, verfolgt. Sie gilt als einfache, sichere und schnelle Interventionsmethode mit guten Kanalisationsraten und lässt bei frustranen Rekanalisationsversuchen einen schnellen Einsatz von STENT-Retrievers zu (TURK et al., 2014).

Bei großen proximalen Gefäßverschlüssen, konnten prospektiv konzipierte, randomisierte Studien einen signifikant besseren klinischen Outcome für die Kombinationsbehandlung aus mechanischer Thrombektomie und intravenöser Thrombolyse im Vergleich zur alleinigen Thrombolyse feststellen. (BERKHEMER et al., 2015; GOYAL et al., 2015). Die DGN empfiehlt daher in ihrer S2e-Leitlinie zur Akutversorgung von ischämischen Schlaganfällen bei allen Patienten mit klinisch relevantem neurologischem Defizit und großem Gefäßverschluss im anterioren Kreislauf, zusätzlich zur systemischen Thrombolyse, eine mechanische Thrombektomie mit STENT-Retriever in einem Zeitfenster von 6 Stunden. Eine Thrombektomie kann auch über 6 Stunden erwogen werden, insbesondere wenn in der erweiterten Bildgebung Hinweise auf rettbares Risikogewebe vorliegen. Vor der Intervention sollte eine nichtinvasive Gefäßdiagnostik in Form von Computertomographie-Angiographie oder Magnetresonanztomographie zur Anwendung kommen. Bei Indikationsstellung in einem Krankenhaus ohne Möglichkeit zur Neurothrombektomie sollte nach Beginn der systemischen Thrombolyse schnellstmöglich die Verlegung in ein spezialisiertes Zentrum vorgenommen werden (RINGLEB, 2016; RINGLEB P., 2022).

Die endovaskuläre Schlaganfalltherapie stellt damit eines der Standardbehandlungsverfahren bei großen Gefäßverschlüssen dar und gehört zu den Zertifizierungskriterien einer Stroke-Unit (NABAVI et al., 2019).

Einfluss der endovaskulären Schlaganfalltherapie auf die Inzidenz von PSS

Der Zusammenhang zwischen der endovaskulären Schlaganfalltherapie und dem Auftreten von Schlaganfall-assoziierten Krampfanfällen ist bisher noch unzureichend untersucht. Eine retrospektive Studie von 2018 konnte die intraarterielle Reperfusionstherapie signifikant mit einem 5-fach höheren Risiko für Post-Stroke-Krampfanfälle in Verbindung bringen. Naylor und Kollegen konnten hier auch im Vergleich zur Gruppe, die nur mit i.v. Thrombolyse behandelt wurde, eine signifikant höhere Inzidenz an Krampfanfällen feststellen. Sie stellten daher die Hypothese auf, dass nicht der spezifische neurotoxische Effekt von rt-PA die Entwicklung von Post-Stroke-Krampfanfällen begünstigt, sondern die Reperfusion des Ischämieareals über Aktivierung inflammatorischer Kaskaden (NAYLOR et al., 2018).

Auch Alemany und Kollegen, konnten nicht ein spezifisches Rekanalisationsverfahren, jedoch den Grad der Reperfusion mit dem Auftreten von PSS in Verbindung bringen (ALEMANY et al., 2021). Lekoubo und Kollegen konnten in ihrer Meta-Analyse keine signifikanten Unterschiede in der Inzidenz von PSS, zwischen den verschiedenen Rekanalisationsverfahren erkennen (LEKOUBOU et al., 2020).

2.2.6 Klinische Auswirkungen der Komplikation PSS

Schlaganfallassoziierte Krampfanfälle wurden wiederholt mit einem schlechteren klinischen Outcome in Zusammenhang gebracht. Zahlreiche Studien konnten eine signifikant schlechtere Morbidität nach PSS feststellen (TAN et al., 2012; ALVAREZ et al., 2013; BRYNDZIAR et al., 2016). So kamen zum Beispiel Alvarez et al. zu dem Ergebnis, dass der Wert auf der modifizierten Rankin-Skala in der Krampfanfall-Gruppe nach 3 Monaten signifikant schlechter ausgefallen ist als in der Kontrollgruppe (ALVAREZ et al., 2013). Dies deckt sich auch auf pathophysiologischer Ebene mit den Ergebnissen einer Studie von Kumral und Kollegen, welche einen Zusammenhang zwischen PSS und metabolischen Veränderungen, sowie Zunahme der Hirnschädigung anhand diffusionsgewichteter MRT-Aufnahmen nachweisen konnten (KUMRAL et al., 2013).

Weiterhin konnten verschiedene Studien auch eine signifikante Assoziation zu einer erhöhten Mortalität feststellen (ARBOIX et al., 1997; MOHAMED, KISSANI, 2015; BRYNDZIAR et al., 2016). Arboix et al. konnten hier eine Krankenhausmortalität von 37,9% in der Krampfgruppe im Vergleich zu 14,4% in der Kontrollgruppe ermitteln. Auch eine große Kohortenstudie konnte frühe PSS mit einer höheren Mortalität Verbindung bringen (SINKA et al., 2023).

Weiterhin konnten diverse Studien herausstellen, dass frühe PSS auch das Risiko für späte PSS und Post-Stroke-Epilepsie erhöhen kann (ROIIVAINEN et al., 2013; FERLAZZO et al., 2016; LAHTI et al., 2017; NANDAN et al., 2023). Auch große bevölkerungsbasierte Studien stützen diese Ergebnisse. So et al. Ermittelten ein 8-fach höheres Risiko für späte Krampfanfälle und ein 16-fach erhöhtes Risiko für Epilepsie bei Vorgeschichte von frühen Krampfanfällen (SO et al., 1996b). Kammersgard et al. konnten ein 4-fach höheres relatives Risiko für Post-Stroke-Epilepsie nach dem Auftreten von frühen Krampfanfällen erkennen (KAMMERSGAARD, OLSEN, 2005).

Eine entsprechende schlaganfallassoziierte Epilepsie kann auch über das Nebenwirkungsprofil und die Möglichkeit von schwerwiegenden Medikamenteninteraktionen bei langfristiger antiepileptischer Therapie Einfluss auf den klinischen Outcome von Patienten nehmen und auch eine kontrollierte Epilepsie die Lebensqualität der Patienten signifikant negativ beeinflussen (ARGYRIOU et al., 2004).

Es gibt jedoch auch einige Studien zu diesem Zusammenhang, die keinen signifikanten Einfluss von PSS auf das klinische Outcome von Schlaganfallpatienten erkennen konnten (ALBERTI et al., 2008). Weiterhin wurden sogar einige klinische Fälle publiziert, in denen es zum Krampfanfall während der Gabe von Alteplase (rt-PA) kam und diese Krampfanfälle mit signifikanter klinischer Verbesserung der Patienten einhergingen. Die entsprechenden Anfälle wurden mit einer kortikalen Re- und Hyperperfusion in Zusammenhang gebracht und die Autoren stellten die Hypothese auf, dass entsprechende Krampfanfälle nach Reperfusion unter Ausbleiben einer intrazerebralen Blutung sogar als günstiges prognostisches Zeichen betrachtet werden könnte (RODAN et al., 2006).

2.2.7 Therapie und antikonvulsive Prophylaxe bei PSS und PSE

Antikonvulsive Primärprophylaxe nach Schlaganfall

In Hinblick auf die in Kapitel 2.2.6 beschriebenen negativen Auswirkungen von PSS und PSE liegen Überlegungen zu einer antiepileptischen Prophylaxe nach Schlaganfall und der Präsenz von entsprechenden Risikofaktoren nahe. Bisher gibt es jedoch keine allgemeingültige Empfehlung bezüglich einer primären antikonvulsiven Prophylaxe nach Schlaganfall. Weder das generell erhöhte Krampfanfall-Risiko beim akuten ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall, noch das Vorliegen einer der bisher ermittelten Risikofaktoren für PSS bieten derzeit eine wissenschaftliche Grundlage für die Empfehlung einer primärprophylaktischen Therapie mit Antikonvulsiva (LAMBRAKIS, LANCMAN, 1998; ZELANO, 2016). Auch die Leitlinie zur Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls der Deutschen Gesellschaft für Neurologie empfiehlt keine generelle Primärprophylaxe nach einem ischämischen Schlaganfall und unterscheidet hier auch nicht zwischen Schlaganfallpatienten mit hohem und niedrigem Risiko für PSS (RINGLEB P., 2022). Auch in der Leitlinie zum Management von PSS und PSE der „European Stroke Organisation (ESO)“ von 2017 wurde vor dem Hintergrund der unzureichenden Evidenz von einer Primärprophylaxe zum Verhindern von PSS und PSE, sowie zur Beeinflussung der Gesamtmortalität abgeraten (HOLTKAMP et al., 2017).

Auch andere Studien stellten das Defizit an qualitativen Daten aus prospektiven, randomisierten Studien um einen potentiellen Nutzen einer prophylaktischen antiepileptischen Therapie abschließend bewerten zu können heraus (SYKES et al., 2014). Bisherige Versuche einer solchen prospektiven randomisierten Studie scheiterten bislang unter anderem an zu kleinen Fallzahlen und Schwierigkeiten in der Evaluation des Studienendpunktes und etwaiger Nebenwirkungen (VAN TUIJL et al., 2011).

Antikonvulsive Sekundärprophylaxe nach frühen/provozierten PSS

In der Leitlinie der ESO wird keine standardisierte Sekundärprophylaxe nach frühen, bzw. unprovozierten PSS empfohlen. Die Autoren stellten jedoch heraus, dass die Gesamtevidenz hinsichtlich der Abwägung einer antiepileptischen Sekundärprophylaxe insgesamt unzureichend ist und es hier dringend hochqualitativer, prospektiver und randomisierter Studien bedarf (HOLTKAMP et al., 2017). Auch die DGN empfiehlt keine langfristige antikonvulsive Sekundärprophylaxe nach selbst sistierendem Immediatanfall innerhalb von 24h nach zerebrovaskulärem Ereignis.

Antikonvulsive Sekundärprophylaxe nach späten/unprovozierten PSS

Holtkamp und Kollegen empfahlen in der Leitlinie der ESO im Falle des Auftretens von unprovozierten PSS eine Sekundärprophylaxe mit Levetiracetam oder Carbamazepin. Grundlage stellte hier das hohe Risiko für ein Wiederauftreten von Krampfanfällen von > 70% dar. Auch die Leitlinie der DGN

empfehlte bei rekurrent auftretenden PSS eine Behandlung entsprechend den Leitlinien für Krampfanfälle nach anderen neurologischen Erkrankungen (RINGLEB P., 2022).

Die klinische Praxis bezüglich der Entscheidungsabwägung einer antikonvulsiven Behandlung bei Vorliegen von einmaligen oder rekurrenten Krampfanfällen variiert (ZELANO, 2016). Die Tendenz in der klinischen Behandlung geht hier zunehmend zu einer individualisierten, risikobasierten Behandlung, bei der unter anderem Zeitpunkt des Auftretens, Anzahl der Krampfanfälle, Vorliegen eines Status epilepticus, und die individuelle Risikokonstellation berücksichtigt werden und die Entscheidung für eine antikonvulsive Therapie und deren Behandlungsdauer nach PSS beeinflussen. Abbildung 3 zeigt eine Übersicht über einen Vorschlag zu einer risikobasierten Abwägungsstrategie zur Sekundärprophylaxe nach PSS (ZELANO, 2016; STEFAN, 2021).

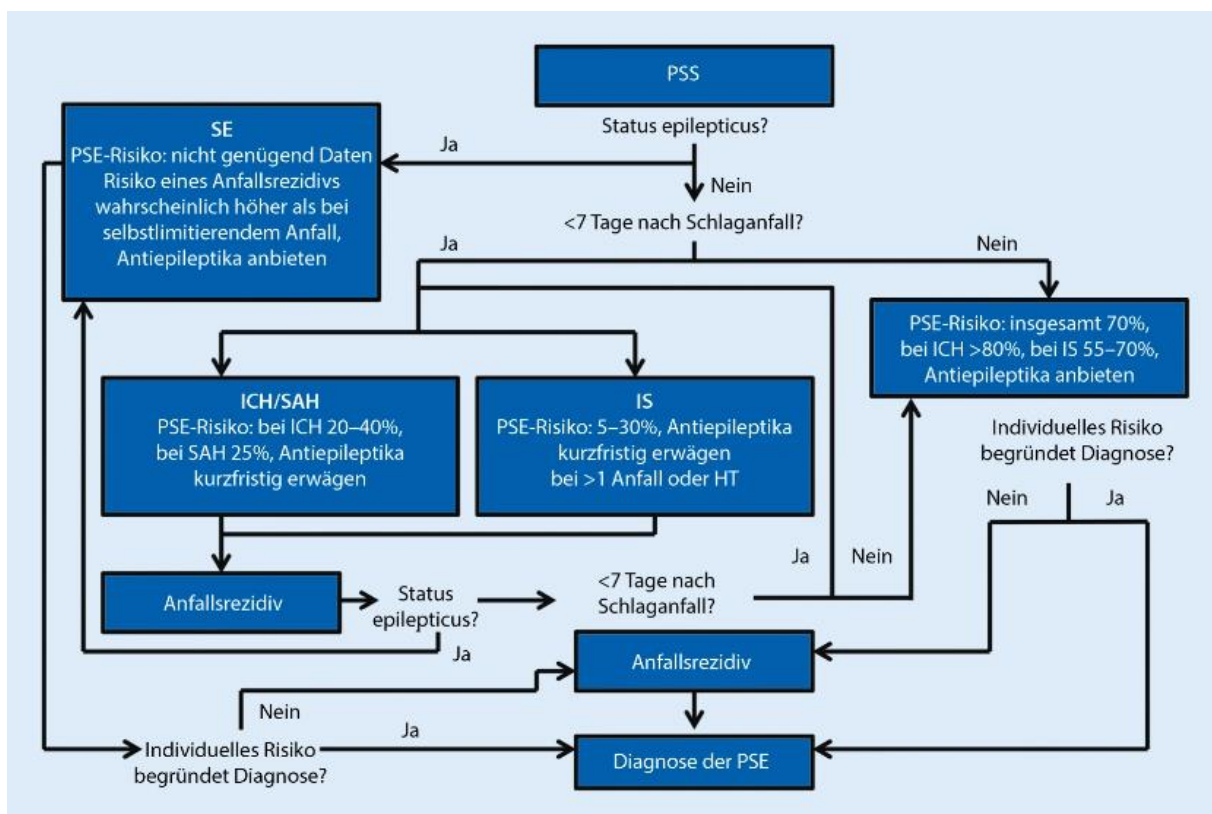


Abbildung 3: Flussdiagramm - Risikobasierte Therapiestrategie bei PSS aus Stefan et al. (STEFAN, 2021) nach Zelano et al. (ZELANO, 2016)

Creative-Commons-Lizenz: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>

Legende: HT= hämorrhagische Transformation, ICH = Intrazerebrale Blutung, IS = Ischämischer Schlaganfall, PSE = Post-Stroke Epilepsie, PSS „Post-Stroke Krampfanfall“, SAH = Subarachnoidalblutung, SE = Status epilepticus.

Bei Entscheidung für eine antiepileptische Therapie sollte die Auswahl des Antikonvulsivums patientenbezogen nach Art des Krampfanfalls, Nebenwirkungsprofil und unter Berücksichtigung möglicher Interaktionen mit der Begleitmedikation erfolgen (SILVERMAN et al., 2002; HOLTKAMP et al., 2017). Als Antikonvulsivum erster Wahl werden derzeit u.a. Carbamazepin, Gapapentin, Phenytoin,

Lamotrigin und Levetiracetam eingesetzt (ZELANO, 2016). Die Ergebnisse multizentrischer, kontrollierter, randomisierter Studien zeigten jedoch in Hinblick auf klinische Effizienz, Kosteneffizienz und Nebenwirkungsprofil die Überlegenheit von Lamotrigin gegenüber Carbamazepin, Levetiracetam und Zonisamid bei fokaler Epilepsie und empfehlen daher Lamotrigin als Monotherapeutikum der ersten Wahl bei neu diagnostizierter fokaler Epilepsie und als Standardmonotherapeutikum für Folgestudien (MARSON et al., 2007; MARSON et al., 2021). Es sollte mit einer geringen Dosis in Monotherapie begonnen und langsam aufdosiert werden. Post-Stroke Epilepsie gilt im Vergleich zu anderen erworbenen Epilepsien als gut behandelbar. Verschiedene Studien kamen zu dem Ergebnis, dass der Großteil der Patienten erfolgreich mit einer Monotherapie behandelt werden kann und nur wenige Patienten einer Polytherapie zur Anfallsfreiheit bedarf (GUPTA et al., 1988; BRYNDZIAR et al., 2016).

Die Behandlung des im Durchschnitt älteren Patientenkontingents geht jedoch mit einer erhöhten Rate an Nebenwirkungen und Medikamenteninteraktionen einher (RYVLIN et al., 2006).

Etwa 20% der Patienten, welche aufgrund von Schlaganfallassozierten Krampfanfällen antiepileptisch behandelt werden, entwickeln Nebenwirkungen (BRYNDZIAR et al., 2016). Weiterhin steht die antiepileptische Therapie im Verdacht, einen negativen Einfluss auf das motorische und kognitive Outcome nach ischämischem Schlaganfall zu haben und auch das kardiovaskuläre Gesamtrisiko negativ zu beeinflussen (GOLDSTEIN, 1995; KATSIKI et al., 2014). Nebenwirkungsprofil, Medikamenteninteraktionen und der mögliche hemmende Einfluss auf die Rehabilitation nach Schlaganfall müssen gegen das Risiko und die negativen Auswirkungen weiterer Krampfanfälle abgewogen werden und erschweren so auch aus ethischer Sicht die Durchführung von prospektiven randomisierten Studien zu Wirksamkeit und Nutzen einer antikonvulsiven Prophylaxe (ZELANO, 2016).

2.3 Ziel der Arbeit / Fragestellung und Forschungslücke

Die Inzidenz von Epilepsie und Krampfanfällen bei älteren Patienten ist über die letzten Jahrzehnte kontinuierlich gestiegen. Sie verschlechtern signifikant die Lebensqualität der betroffenen Patienten und stellen eine hohe Belastung für die Gesundheitssysteme dar (ARGYRIOU et al., 2004; STEFAN, 2011). Als häufigste Ursache für die erworbene Epilepsie bei älteren Menschen gilt der Schlaganfall (FORSGREN et al., 1996). Frühe Post-Stroke Krampfanfälle stellen hier eine bedeutsame, häufige und vermutlich noch unterdiagnostizierte Komplikation nach Schlaganfall dar. Sie können Morbidität und Mortalität negativ beeinflussen, sowie das Risiko für späte PSS und Epilepsie erhöhen.

Durch tierexperimentelle und klinische Studien ist zunehmend der Verdacht aufgekommen, dass die Thrombolyse mit Alteplase (rt-PA) ein mögliches neurotoxisches und epileptogenes Potential aufweisen und das Risiko für die Entstehung von Post-Stroke Krampfanfällen erhöhen könnte (YEPES et al., 2009; ALVAREZ et al., 2013). Auch die Reperfusion durch endovaskuläre Schlaganfalltherapien steht im Verdacht, Einfluss auf die Entwicklung von Krampfanfällen und Epilepsie zu nehmen (NAYLOR et al., 2018). In Hinblick auf die stetig steigende Prävalenz an Schlaganfallüberlebenden und die negativen Auswirkungen von schlaganfallassoziierten Krampfanfällen und Epilepsie auf klinisches Outcome und Lebensqualität der betroffenen Patienten ist ein besseres Verständnis der Risikofaktoren generell und der Rolle der rekanalisierenden Therapien im Speziellen unabdingbar (ROBERT-KOCH-INSTITUT, 2015). Die bisherige Evidenz diesbezüglich ist unzureichend und Forschungsergebnisse zu den Zusammenhängen variieren stark in ihren Ergebnissen. Der Einfluss der endovaskulären Schlaganfalltherapie auf das Auftreten von PSS ist bisher noch kaum untersucht. Insbesondere vor dem Hintergrund der risikobasierten Behandlungsstrategie in der antikonvulsiven Prophylaxe nach Schlaganfall, bedarf es weiterführender Evidenz als Grundlage für eine personalisierte Risikoabwägung um schlaganfallassoziierte Krampfanfälle und deren Rekurrenz möglichst zu verhindern und gleichzeitig eine nicht gerechtfertigte Prophylaxe mit dem Risiko von negativen Auswirkungen auf das kardiale Risikoprofil und das neurologische Outcome zu vermeiden, sowie eine zielgerichtete Überwachung von Risikopatienten oder deren Einschluss in prospektive Studien zu ermöglichen.

Meine Dissertation soll hier einen Forschungsbeitrag leisten, indem im Rahmen einer spezifisch konzipierten Fall-Kontroll-Studie insbesondere der **Einfluss der rekanalisierenden Therapieinterventionen**, in Form von **intravenöser Thrombolyse mit Alteplase (rt-PA) und endovaskulärer Schlaganfalltherapie** auf das Auftreten von **frühen Krampfanfällen** innerhalb von 7 Tagen nach Einsetzen der Schlaganfallsymptomatik näher untersucht wird.

Weiterhin soll der **Einfluss von schlaganfallassoziierten** (Schlaganfallätiologie, -lokalisation und -schweregrad) und **patientenassoziierten Parametern** (Laborparameter bei Aufnahme, Vorerkrankungen, Vormedikation) betrachtet werden. Ein weiterer Aspekt soll die weiterführende deskriptive klinische Charakterisierung **der aufgetretenen frühen PSS (Zeitpunkt, Klassifikation), sowie der**

Patientenstichprobe, welche frühe Schlaganfallassozierte Krampfanfälle nach rekanalisierender Therapie entwickelt hat, darstellen.

3 Material und Methodik

Die Dissertation gliedert sich in 3 Teile:

- 1) **Systematisches Review** zum Einfluss der rekanalisierenden Schlaganfalltherapien auf die Inzidenz von Post-Stroke-Krampfanfällen.
- 2) **Eine retrospektive Datenerhebung mit deskriptiver klinischer Charakterisierung** der Patientenstichprobe, welche zwischen 2010 und 2016 an der Stroke-Unit der Universität des Saarlandes behandelt wurde und innerhalb der ersten 7 Tage nach akutem ischämischem Schlaganfall und rekanalisierender Therapieintervention einen Post-Stroke-Krampfanfall entwickelte.
- 3) Eine **retrospektive Fall-Kontroll-Studie** zum Zusammenhang zwischen rekanalisierender Therapie in Form von systemischer Thrombolyse und endovaskulärer Schlaganfalltherapie und der Inzidenz von frühen Post-Stroke-Krampfanfällen innerhalb der ersten 7 Tage nach zerebrovaskulärem Ereignis.

3.1 Systematisches Review

Um zunächst eine Übersicht über den aktuellen Wissensstand, den Einfluss der rekanalisierenden Schlaganfalltherapie und anderer Einflussgrößen auf die Inzidenz von Krampfanfällen nach ischämischem Schlaganfall zu erlangen, wurde vor Durchführung der retrospektiven Datenerhebung und der Fall-Kontroll-Studie ein systematisches Review durchgeführt. Dafür wurde eine Suchanfrage in MEDLINE (über Pubmed), im Zeitraum von September 1977 bis 18.04.2017 durchgeführt. Die Suchanfrage ergab eine Gesamtanzahl von 330 Studien. Hiervon wurden 6 Studien (4 retrospektiv, 2 prospektiv) in das Review zum Einfluss der Thrombolyse mit rt-PA auf die Inzidenz von Post-Stroke Krampfanfällen aufgenommen. Weitere 7 Studien konnten für eine Zusammenfassung der anderen unabhängigen Risikofaktoren für die Entwicklung von schlaganfallinduzierten Krampfanfällen und deren klinische Auswirkungen herangezogen werden.

3.2 Klinische Charakterisierung

3.2.1 Ethikantrag

Vor der Durchführung der Studie lag eine positive Beurteilung der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes unter der Kennnummer 142/18 vor.

3.2.2 Patientenkollektiv und Vorgehen

Einschlusskriterien

In die retrospektive Datenanalyse mit klinischer Charakterisierung wurden alle Patienten eingeschlossen, welche zwischen 2010 und 2016 an der neurologischen Abteilung des Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg mit akutem ischämischen Schlaganfall behandelt wurden, eine intravenöse Thrombolyse oder eine endovaskuläre Schlaganfalltherapie mit intraarterieller Thrombolyse mit Alteplase (rt-PA) und/oder einer mechanischen Thrombektomie erhalten haben, sowie zusätzlich mindestens einen Krampfanfall innerhalb von 7 Tagen nach Symptombeginn erlitten haben. Die Patienten wurden zunächst mittels Suchabfrage im „i.sh.med“ des Klinikinformationssystems identifiziert und im Anschluss manuell durch Einsicht in die Patientenakten und dokumentierten Diagnosen bestätigt.

Ausschlusskriterien

Von der Studie ausgeschlossen wurden alle Patienten mit primärem hämorrhagischem Geschehen, inflammatorischem oder malignem intrakraniellen Prozess, vorbekannter Epilepsie oder bekannter anti-epileptischer oder stark epileptogener Medikation. Weiterhin wurden alle Patienten ausgeschlossen, bei denen lediglich eine TIA diagnostiziert oder eine andere Ätiologie als wahrscheinlicher für die Entstehung des Krampfanfalls interpretiert wurde.

3.2.3 Datenerhebung und Auswertung

Eine Gesamtanzahl von **32 Patienten** konnte ermittelt und in die retrospektive Datenerhebung aufgenommen werden. Diese Patienten wurden klinisch durch folgende Parameter charakterisiert:

Demographische Daten

- **Alter** bei Diagnose in Jahren
- **Geschlecht** (männlich/weiblich)

Vorerkrankungen

- **vorheriger Schlaganfall** (ja/nein)
- früherer **Alkoholabusus** anamnestisch (ja/nein)
- bekannte **arterielle Hypertonie** (ja/nein)
- bekannter **Diabetes mellitus** (DM mit Insulin behandelt / DM ohne Insulin behandelt / kein DM)

Sekundärprophylaxe bei Aufnahme

- Einnahme von **Statinen** (ja/nein)
- Einnahme von **Thrombozytenaggregationshemmern** (ja/nein)
- Einnahme von **Antikoagulantien** in der aktuellen Medikation (ja/nein)

Labor- und Messwerte bei Aufnahme

- **Blutzucker** (in mmol/l)
- **Natriumwert** (in mmol/l)
- **Gesamtcholesterin** (in mg/dl)
- **Blutdruck systolisch** (in mmHg)

Schlaganfallbezogene Parameter³

- **Lokalisation des Infarktes** (Kortikal/Subkortikal/Lakunar)
- **Ätiologie nach TOAST-Klassifikation** (Makroangiopathisch / Kardial-embolisch / Mikroangiopathisch / andere Ursachen / unklare o. konkurrierende Ursachen)
- **Schlaganfallschweregrad: Wert auf der NIHSS** (0-42), sowie der **modifizierten Rankin-Skala** (0-6) in Punkten (0-42)

³ Hinsichtlich der Erläuterung von TOAST-Klassifikation, NIHSS und modifizierter Rankin-Skala siehe Einleitung: „Einflussfaktoren“ (Kap. 2.2.4.)

Interventionen

- erfolgte **Thrombolyse mit Alteplase (rt-PA) intravenös** (ja/nein)
- erfolgte **Thrombolyse mit Alteplase (rt-PA) intraarteriell** (ja/nein)
- erfolgte **mechanische Thrombektomie** (erfolgreiche Thrombektomie/frustranter Thrombektomieversuch/keine Thrombektomie)

Blutungskomplikationen

- **Hämorrhagische Transformation** (ja/nein)
- **Blutung nach erfolgter Thrombolyse** (ja/nein)

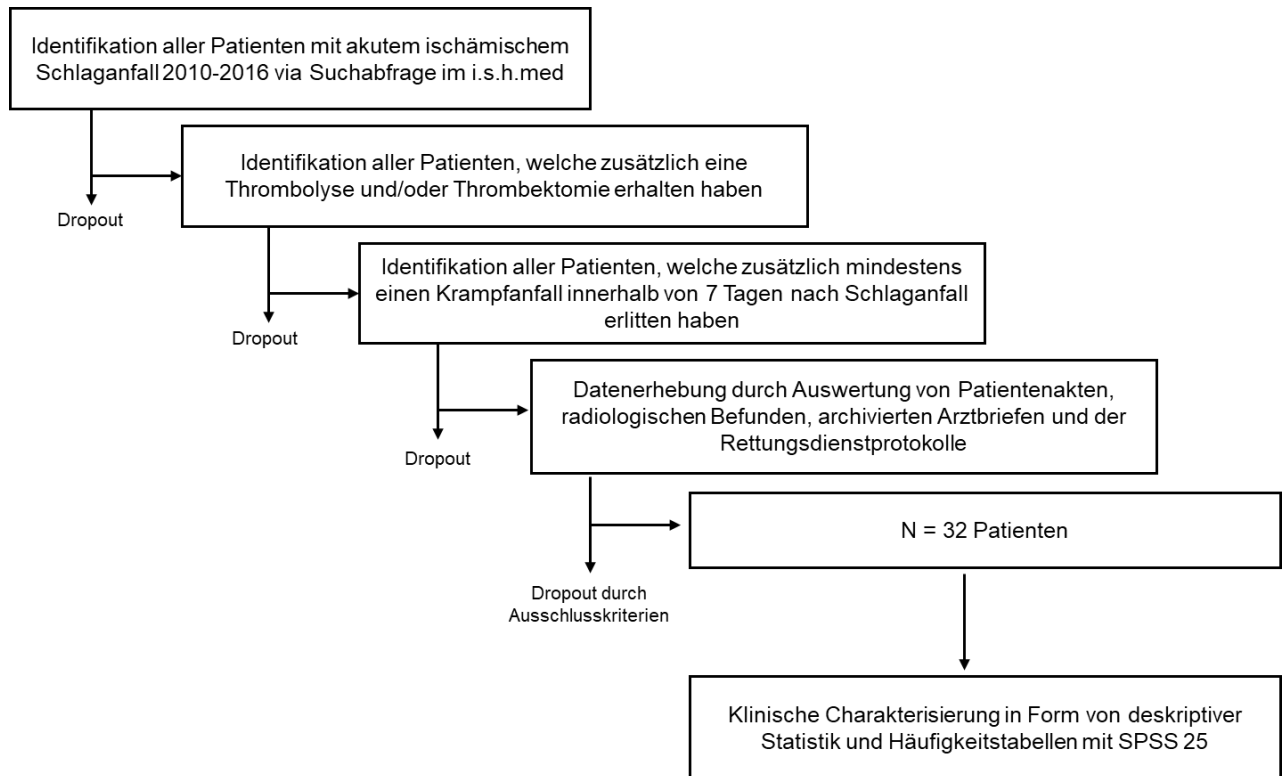
Krampfanfallbezogene Parameter

- **Art des Krampfanfalls nach Klassifikation der ILAE⁴** (primär generalisiert tonisch-klonisch / einfach fokal ohne sekundäre Generalisierung / einfach fokal mit sekundärer Generalisierung / komplex fokal ohne sekundäre Generalisierung / komplex fokal mit sekundärer Generalisierung / Status epilepticus)
- **Zeitpunkt des Krampfanfalls** im Verhältnis zum Zeitpunkt des Einsetzens der Schlaganfall-symptomatik. Tag 1 wurde als Tag des Einsetzens der Symptomatik definiert. (Tag 1 / Tag 2 / Tag 3 / Tag 4 / Tag 5 / Tag 6 / Tag 7)

Die Daten wurden manuell durch Einsicht der Patientenakten im Kliniksystem erhoben und zum Teil durch archivierte Arztbriefe, Laborbefunde, Rettungsdienstprotokolle und der radiologischen Befunde im PACS-System der Klinik vervollständigt. Die Daten wurden in Form einer Excel-Tabelle pseudonymisiert gesammelt. Die klinische Charakterisierung des Patientenkollektivs erfolgte mit Hilfe der Version 25.0 des Statistikprogramms SPSS in Form von deskriptiver Statistik und Häufigkeitstabellen. Abbildung 4 zeigt eine Übersicht über das methodische Vorgehen bei der klinischen Charakterisierung.

⁴ Aufgrund des retrospektiven Einschlusszeitraumes von 2010-2016 kam die gültige Anfallsklassifikation der ILAE bis 2017 zur Anwendung (siehe Einleitung: „Einteilung nach Art des Krampfanfalls“ (Kap. 2.2.2)).

Abbildung 4 – Flussdiagramm - Methodisches Vorgehen bei der retrospektiven Datenerhebung



3.3 Fall-Kontroll-Studie

3.3.1 Patientenkollektiv und Vorgehen

In das Fallkollektiv aufgenommen wurden alle Patienten, welche zwischen 2010 und 2016 an der neurologischen Abteilung des Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg mit gesichertem akutem ischämischem Schlaganfall behandelt wurden und innerhalb von 7 Tagen nach Einsetzen der Symptome mindestens einen Krampfanfall erlitten haben. Die Patienten wurden zunächst mittels Suchabfrage der dokumentierten Fälle im „i.s.h.med“ des Klinikinformationssystems identifiziert und im Anschluss im Zuge der manuellen Durchsicht von Patientenakten und dokumentierten Diagnosen bestätigt und hinsichtlich des Vorliegens von Ausschlusskriterien untersucht. Eine Gesamtanzahl von **79 Patienten** konnte in die Fallgruppe eingeschlossen werden.

3.3.2 Kontrollkollektiv

Für das Kontrollkollektiv wurde statistisch die doppelte Anzahl an Patienten eingeplant. Hierfür wurden jedem Patienten individuell randomisiert 2 Kontrollpatienten gleichen Geschlechts und Alter (± 5 Jahre) zugeordnet, welche zwischen 2010 und 2016 aufgrund eines akuten ischämischen Schlaganfalls am Universitätsklinikum des Saarlandes behandelt wurden, jedoch keinen Krampfanfall innerhalb von 7 Tagen nach Einsetzen der Schlaganfallsymptomatik erlitten haben. Die Kontrollpatienten wurden zunächst mittels Suchabfrage der dokumentierten Fälle im „i.s.h.med“ des Klinikinformationssystems identifiziert und im Anschluss im Zuge der manuellen Durchsicht von Patientenakten und dokumentierten Diagnosen bestätigt und hinsichtlich des Vorliegens von Ausschlusskriterien untersucht. Dementsprechend wurde eine Gesamtanzahl an **158 Patienten** für das Kontrollkollektiv rekrutiert.

3.3.3 Ausschlusskriterien

Von der Studie ausgeschlossen wurden alle Patienten mit primärem hämorrhagischem Geschehen, mit inflammatorischem oder malignem intrakraniellm Prozess, bekannter Epilepsie oder bekannter anti-epileptischer oder stark epileptogener Medikation. Weiterhin wurden alle Patienten ausgeschlossen, bei denen lediglich eine TIA vorlag oder aus dem Aktenstudium ein anderer Grund als wahrscheinlicher für die Entstehung des Krampfanfalls erschienen ist.

3.3.4 Datenerhebung und statistische Auswertung

Datenerhebung

Insgesamt wurden Daten von 237 Patienten erhoben (Fallgruppe (FG): 79; Kontrollgruppe (KG): 158). Die Datenerhebung erfolgte nach dem in Kapitel 3.2.2 beschriebenen Verfahren für beide Gruppen.

Statistische Auswertung

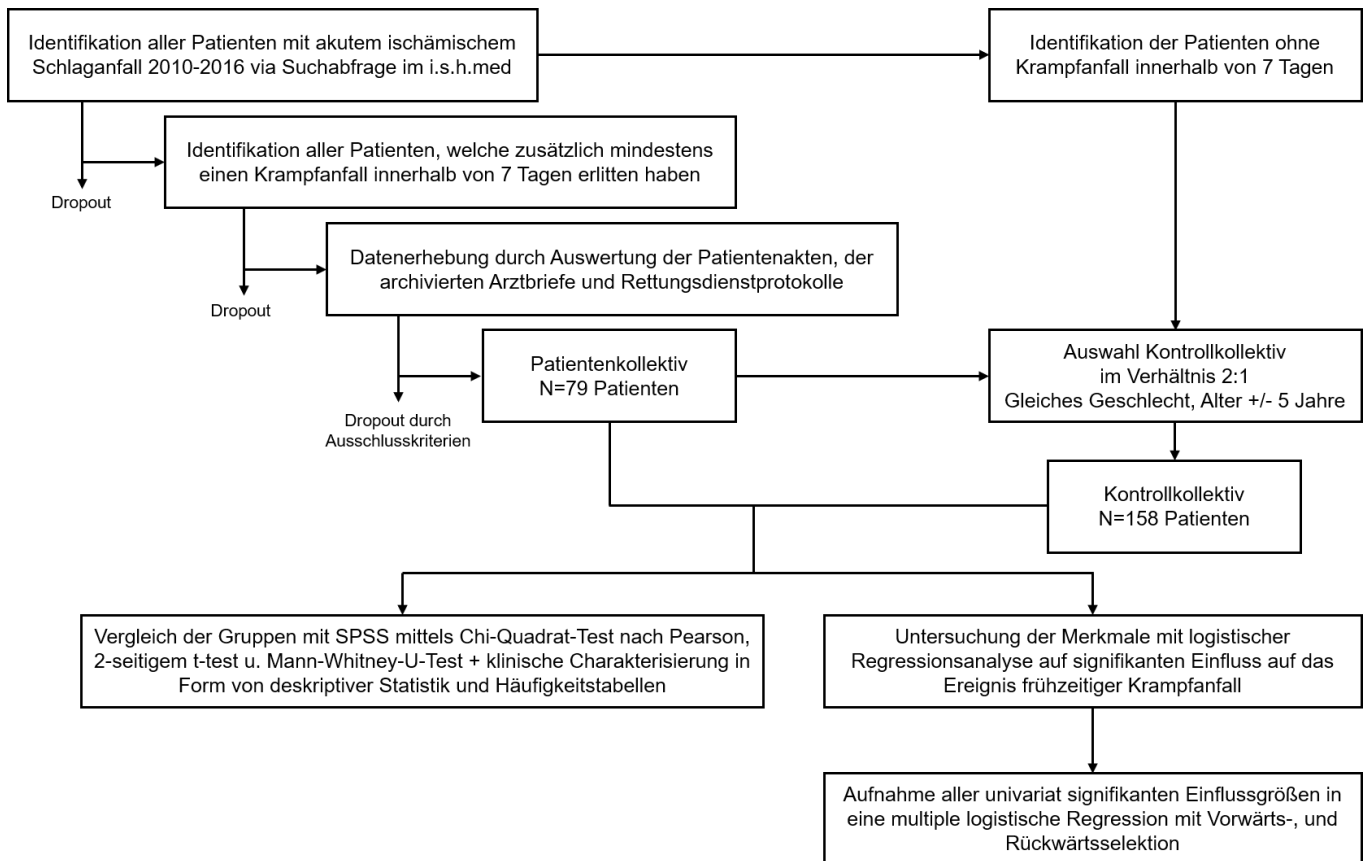
Für die gesamte statistische Auswertung kam die Version 25.0 des Statistikprogrammes IBM SPSS Statistics (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) zur Anwendung. Kategoriale Parameter wurden in Form von Häufigkeitstabellen beschrieben. Bei metrischen Variablen wurden Mittelwert und Standardabweichung ermittelt.

Für den Vergleich der Verteilung zwischen den beiden Gruppen kam bei den kategorialen Variablen der Chi-Quadrat Test nach Pearson zur Anwendung. Bei metrischen Parametern wurden mittels Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung untersucht. Für die Auswertung der normalverteilten Variablen wurde ein zweiseitiger t-Test angewendet. Für den Vergleich der nicht normalverteilten metrischen Variablen kam der Mann-Whitney-U Test zur Anwendung.

Zusätzlich zu den durchgeführten Gruppenvergleichen wurden die Merkmale mit der logistischen Regressionsanalyse auf ihren signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines frühen Post-Stroke-Krampfanfall als abhängige Variable untersucht. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Alle univariat signifikanten Einflussgrößen wurden anschließend in eine multiple logistische Regression mit Vorwärts- und Rückwärtsselektion (Wald) aufgenommen. Hierfür wurde für den Einschluss in der Vorwärtsselektion ein p-Wert von 0,005 und für den Ausschluss in der Rückwärtsselektion ein p-Wert von 0,1 als Grenzwert definiert.

Die Univariate logistische Regression und multiple logistische Regression erfolgte mit Unterstützung durch Frau Dipl.-Stat. Gudrun Wagenpfeil vom Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und medizinische Informatik des Universitätsklinikum des Saarlandes (Leiter: Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil). Abbildung 5 zeigt eine Übersicht über das methodische Vorgehen bei der Auswertung der Fall-Kontroll-Studie.

Abbildung 5 - Flussdiagramm – Methodisches Vorgehen: Fall-Kontroll-Studie



4 Ergebnisse

4.1 Systematisches Review

Die Suchanfrage über MEDLINE (via Pubmed) ergab eine Gesamtanzahl von 330 Studien.

Hiervon konnten insgesamt 13 Studien in das Review über die Einflussfaktoren und die klinischen Auswirkungen von Schlaganfallinduzierten Krampfanfällen eingeschlossen werden.

4.1.1 Zusammenhang zwischen rekanalisierender Schlaganfalltherapie und der Komplikation PSS

Der Vergleich der bisher durchgeführten Studien zeigte ein inhomogenes Ergebnis bezüglich der Fragestellung, ob die Thrombolyse mit Alteplase (rt-PA) einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung der Komplikation Krampfanfall darstellt. Von den 6 Studien, die bzgl. der Fragestellung in das systematische Review eingeschlossen wurden, konnten 5 Studien keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Alteplase (rt-PA) und der Häufigkeit von Post-Stroke-Krampfanfällen feststellen (DE REUCK, VAN MAELE, 2010; TAN et al., 2012; ROIVAINEN et al., 2013; KELLER et al., 2015; BENTES et al., 2017c). Darunter konnten 4 Studien keinen signifikanten Einfluss der systemischen Thrombolyse auf die Inzidenz von frühen Krampfanfällen erkennen (DE REUCK, VAN MAELE, 2010; TAN et al., 2012; ROIVAINEN et al., 2013; BENTES et al., 2017c). 5 Studien konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der systemischen Thrombolyse und der Häufigkeit von späten Krampfanfällen feststellen. (DE REUCK, VAN MAELE, 2010; TAN et al., 2012; ROIVAINEN et al., 2013; KELLER et al., 2015; BENTES et al., 2017c).

Lediglich die retrospektive Fall-Kontroll-Studie von Alvarez et al. von 2013 konnte die Thrombolyse als signifikanten Risikofaktor für die Entstehung von frühen PSS identifizieren ($p=0,01$) (ALVAREZ et al., 2013). Der Zusammenhang zwischen der endovaskulären Schlaganfallbehandlung und dem Auftreten von PSS wurde durch keine der eingeschlossenen Studien spezifisch untersucht.

Die Definition des Cut-Off-Punktes zwischen frühen und späten PSS in den verschiedenen Studien variierte. Bentes et. al., Alvarez et al, und Roivanen et. al. wählten einen Cut-Off-Point von 7 Tagen (ALVAREZ et al., 2013; ROIVAINEN et al., 2013; BENTES et al., 2017c) und Keller, De Reuck und Tan et. al. wählten einen Cut-Off Punkt von 14 Tagen (DE REUCK, VAN MAELE, 2010; TAN et al., 2012; KELLER et al., 2015). Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über die eingeschlossenen Studien bis 2017 zu diesem Zusammenhang.

Tabelle 1 – Einfluss der systemischen Thrombolyse mit Alteplase (rt-PA) auf das Auftreten von akuten und späten Post-Stroke-Krampfanfällen

Studie	Studientyp	Patienten Gesamt (N)	Krampf anfall (n)	Follow-up Zeit- raum	Cut-Off Punkt frühe vs. späte PSS	Einfluss auf die In- zidenz von frühen PSS	Einfluss auf die In- zidenz von späten PSS
<i>Tan et al., 2012</i>	Retrospektiv	N = 335	n = 43	2 Jahre	14 Tage	Nicht signifikant p = 0.973)	Nicht signifikant p = 0.672),
<i>Roivainen et al. 2013</i>	Prospektiv, Kohorte	N = 995	n = 137	3-10 Jahre	7 Tage	Nicht signifikant HR = 2.35 p = 0.108	Nicht signifikant HR = 0.53 p = 0.277
<i>De Reuck, G. Van Maele et al., 2010</i>	Retrospektiv, Fall-Kontroll	N = 1076	n = 256	2,5 Jahre	14 Tage	Nicht signifikant p = 0.150	Nicht signifikant p = 0.150
<i>Alvarez et al., 2012</i>	Retrospektiv, Fall-Kontroll	N = 2327	n = 28 (nur akut)	9 Monate	7 Tage (aber alle beobach- teten Krampf- anfälle in- nerhalb der ersten 72h.)	Signifikant p = 0.01	Nicht untersucht
<i>Bentes et al. 2017</i>	Prospektiv	N=151	n = 38 (n = 22 in der ersten Woche)	1 Jahr	72 h 7 d	Nicht signifikant p = 0,726	Nicht signifikant P = 0.765
<i>Keller et al. 2015</i>	Retrospektiv	N = 302	n = 42	42 Monate	14 Tage	Nicht untersucht	Nicht signifikant OR = 1.32; p = 0.489

Legende: N = Patientenzahl gesamt; HR = Hazard Ratio; OR= Odds Ratio

4.1.2 Andere Risikofaktoren

In den eingeschlossenen Studien konnten unterschiedliche unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung von Post-Stroke Krampfanfällen ermittelt werden. 7 Studien konnten die ischämische Beteiligung von kortikalen Strukturen als signifikanten Risikofaktor identifizieren (ARBOIX et al., 1997; BLADIN et al., 2000; DE HERDT et al., 2011; ALVAREZ et al., 2013; ROIVAINEN et al., 2013; KELLER et al., 2015; CHEN et al., 2017). Keller et al., konnten hier insbesondere die Rolle der Beteiligung des Temporallappens, sowie des perirolandischen Kortexes als unabhängigen Risikofaktor aufzeigen (KELLER et al., 2015). 5 Studien konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der klinischen Symptomatik des ischämischen Schlaganfalls und der Häufigkeit von Krampfanfällen feststellen (BLADIN et al., 2000; DE HERDT et al., 2011; ROIVAINEN et al., 2013; KELLER et al., 2015; CHEN et al., 2017). Die Ausprägung der Symptomatik wurde mit Hilfe der klinischen Scores NIHSS- und modifizierter Rankin-Skala (BLADIN et al., 2000; DE HERDT et al., 2011; COUILLARD et al., 2012; ROIVAINEN et al., 2013), dem CT-morphologischen „ASPECT-Score“ bei Aufnahme (CHEN et al., 2017), sowie des Barthel-Index (KELLER et al., 2015) bei Entlassung quantifiziert. 2 Studien konnten eine hämorrhagische Transformation des Schlaganfalls als unabhängigen Risikofaktor identifizieren (ARBOIX et al., 1997; BLADIN et al., 2000). Weitere vereinzelt ermittelte Einflussfaktoren sind „akuter Konfusionsstatus“ (ARBOIX et al., 1997), „Jüngeres Alter“ (DE HERDT et al., 2011), „männliches Geschlecht“ (CREUTZFELDT et al., 2014), „Nikotinkonsum“, „Hyponatriämie“ (ROIVAINEN et al., 2013), sowie eine „Hemianopsie“ und eine „akute im Krankenhaus erworbene Infektion“ (KELLER et al., 2015).

Die Tabellen 2.1 und 2.2 zeigen eine Übersicht über die ermittelten Risikofaktoren der in das Review eingeschlossenen Studien.

Tabelle 2.1 - Risikofaktoren für Schlaganfallinduzierte Krampfanfälle

<i>Studie</i>	Studientyp	Patienten Gesamt (N)	Mittlerer Follow- up	Unabhängige Risikofaktoren
<i>Bladin et al., 2000</i>	Prospektiv, multizentrisch	N = 1897	9 Monate	Hämorrhagische Transformation p = 0.002 Kortikale Beteiligung HR = 2.09; p = 0.01 Rankin-Skala HR = 2.10; p = 0,02
<i>Alvarez et al., 2012</i>	Retrospektiv, Fall-Kontroll	N = 2327	9 Monate	Kortikale Beteiligung OR = 7.53; p = 0,01 Systemische Thrombolyse OR = 4.6; p = 0,01
<i>Arboix et al., 1997</i>	Retrospektiv	N = 1220	-	Kortikale Beteiligung OR = 6,01 Akuter Konfusionsstatus OR = 4,44 Hämorrhagische Transformation p = 0.05
<i>De Herdt et al., 2011</i>	Prospektiv, Kohortenstudie	N = 562	6 Monate	Kortikale Beteiligung OR = 2.06 Jüngeres Alter OR = 0.97 pro Jahr NIHSS-Score OR = 1.03 pro Punkt
<i>Creutzfeldt et al., 2014</i>	Retrospektiv	N = 55	311 Tage	Männliches Geschlecht p < 0,05
<i>Roivainen et al. 2013</i>	Prospektiv	N = 995	3-10 Jahre	Hyponatriämie p = 0,006 Nikotinkonsum p < 0,001 NIHSS-Score 7–14 p < 0,001 Kortikale Beteiligung p < 0,001

Legende: N = Patientenzahl gesamt; HR = Hazard Ratio; OR= Odds Ratio

Tabelle 2.2 - Risikofaktoren für Schlaganfallinduzierte Krampfanfälle - Fortsetzung

Studie	Studientyp	Patienten Gesamt (N)	Mittlerer Follow-up	Unabhängige Risikofaktoren
<i>Chen et al. 2017</i>	Prospektiv, Kohortenstudie	N = 348	24 Stunden	Kortikale Beteiligung nach 24 h OR = 3.01; 95% CI = 1.08-8.34; p = 0.03 ASPECTS bei Aufnahme OR = 0.69 pro 1 Punkt Anstieg; 95% CI = 0.55-0.86; p = 0.001) ASPECTS nach 24h OR = 0.80 pro 1 Punkt Anstieg; 95% CI = 0.70-0.92; p = 0.002
<i>Keller et al. 2005</i>	Retrospektiv	N = 302	42 Monate	Niedriger Barthel-Index bei Entlassung (OR = 0.31; 95 % CI = 0.13–0.74; p = 0.008) Hemianopsie (OR = 3.42; 95 % CI = 1.35–8.68; p = 0.010) Akute im Krankenhaus erworbene Infektion (OR = 2.95; 95 % CI = 1.20–7.28; p = 0.019) Betroffener Temporallappen (OR = 3.16; 95 % CI = 1.38–7.25; p = 0.007) Betroffener perirolandischer Kortex (OR = 3.08; 95 % CI = 1.40–6.79; p = 0.005).

Legende: N = Patientenzahl gesamt; HR = Hazard Ratio; OR= Odds Ratio; CI = Konfidenzintervall

4.1.3 Klinische Auswirkungen

5 Studien untersuchten die klinischen Auswirkungen von PSS. 3 der eingeschlossenen Studien ermittelten, dass die Komplikation PSS zu einem signifikant schlechteren klinischen Outcome führt (TAN et al., 2012; ALVAREZ et al., 2013; GENSICKE et al., 2013). 3 Studien zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen PSS und einer erhöhten Mortalität (ARBOIX et al., 1997; COUILLARD et al., 2012; GENSICKE et al., 2013). Lediglich Tan et al. konnten keinen signifikanten Einfluss von PSS auf die Mortalität feststellen (TAN et al., 2012). Tabelle 3 zeigt eine Übersicht über den Zusammenhang zwischen PSS und funktionalem klinischem Outcome, sowie der Mortalität.

Tabelle 3 – Einfluss von PSS auf den klinischen Outcome

Studie	Art der Studie	Rekrutierte Patienten (N)	Follow-Up	Klinischer Outcome	Mortalität
<i>Tan et al., 2012</i>	Prospektiv	N = 335	2 Jahre	Schlechter p = 0,001	Nicht signifikant p = 0,354
<i>Arboix et al., 1997</i>	Retrospektiv	N = 1220	-	-	Schlechter p < 0,0005
<i>Alvarez et al., 2012</i>	Retrospektiv, Fall-Kontroll	N = 2327	9 Monate	Schlechter p = 0.03	-
<i>Gensicke et al., 2013</i>	Retrospektiv	N = 257	3 Jahre	-	Schlechter p = 0.016)
<i>Couillard et al., 2012</i>	Retrospektiv	N = 400	-	-	Schlechter P = 0.04

4.2 Klinische Charakterisierung

Es konnten insgesamt **32 Patienten** identifiziert werden, welche im Zeitraum von 2010-2016 eine rekannalisierende Therapieintervention in Form von systemischer Thrombolyse und/oder endovaskulärer Schlaganfalltherapie nach ischämischem Schlaganfall erhalten und innerhalb von 7 Tagen mindestens einen Post-Stroke-Krampfanfall erlitten haben. Diese Patienten lassen sich wie folgt klinisch deskriptiv charakterisieren:

4.2.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Alter und Geschlecht

Das mittlere Alter der Patientengruppe beträgt 75,5 Jahre. Der jüngste Patient der einen Krampfanfall erlitten hat war 49 Jahre alt, der Älteste 90. Mit 56,3% war etwas häufiger das männliche Geschlecht betroffen.

Schlaganfall in der Vorgeschichte

43,8 % des Patientenkollektivs erlitt bereits mindestens einen Schlaganfall in der Vorgeschichte.

Alkoholabusus

Anamnestisch war bei 6,3% des Patientenkollektivs ein früherer Alkoholabusus bekannt.

Sekundärprophylaxe

40 % der Patienten nahmen zum Diagnosezeitpunkt Statine ein, 9,4% Antikoagulantien und 50% wurden mit einem Thrombozytenaggregationshemmer in Form von ASS oder Clopidogrel behandelt.

Labor

Auffällig war der pathologische mittlere Blutzuckerwert von 152 mg/dl bei Aufnahme. Das durchschnittliche Gesamtcholesterin des Patientenkollektivs betrug 177,5 mg/dl, der mittlere Natriumwert 139,91 mmol/l.

Arterielle Hypertonie

Mit 93,8 % war bei dem größten Teil des Patientenkollektivs zum Diagnosezeitpunkt bereits eine arterielle Hypertonie vorbekannt. Auch der systolische Blutdruck bei Aufnahme war mit $140,69 \pm 24,509$ mmHg im Mittel erhöht.

Tabellen 4 und 5 zeigen eine Übersicht über die patientenassoziierten Parameter der Patientenstichprobe.

Tabelle 4 - Übersicht über die metrischen patientenbezogenen Parameter, angegeben sind die Patientenzahl (n), Minimum, Maximum und Mittelwert $\pm$ Standardabweichung

	Patienten (N=32)	Minimum	Maximum	Mittelwert
Alter bei Diagnose in Jahren	32	49	90	75,56 $\pm$ 10,289
Blutzucker in mg/dl bei Aufnahme	32	81	326	152,03 $\pm$ 52,772
Natriumwert in mmol/l	32	131	148	139,91 $\pm$ 4,011
Gesamtcholesterin in mg/dl	31	90	288	177,45 $\pm$ 46,471
Blutdruck systolisch in mmHg	32	100	190	140,69 $\pm$ 24,509

Tabelle 5 - Übersicht über die kategorialen Parameter des Patientenkollektivs, angegeben in absoluter Häufigkeit (n) und relativer Häufigkeit in Prozent (%)

		Häufigkeit (n)	Prozent (%)
Geschlecht	weiblich	14	43,8%
	männlich	18	56,3%
Schlaganfall in der Vorgeschichte	Ja	14	43,8%
	Nein	18	56,3%
Einnahme von Statinen	Ja	13	40,6%
	Nein	19	59,4%
Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern	Ja	16	50,0%
	Nein	16	50,0%
Einnahme von Antikoagulantien	Ja	3	9,4%
	Nein	29	90,6%
Bekannter Alkoholabusus	Ja	2	6,3%
	Nein	30	93,8%
Bekannte arterielle Hypertonie	Ja	30	93,8%
	Nein	2	6,3%
Bekannter Diabetes mellitus	Ja (insulinbedürftig)	6	18,8%
	Ja (nicht-Insulinbedürftig)	7	21,9%
	Nein	19	59,4%

4.2.2 Charakterisierung des Schlaganfalls und der Behandlung

Ätiologie und Lokalisation

Die Mehrheit der Schlaganfälle zeigte mit 71,9 % eine ischämische Beteiligung kortikaler Strukturen. 12,5% wurden als subkortikale Schlaganfälle klassifiziert, 15,6% als lakunäre Schlaganfälle.

Ätiologisch wurden nach der TOAST Klassifikation jeweils 37,5% der Schlaganfälle als makroangiopathisch oder kardioembolisch klassifiziert. Bei 21,9% der Patienten wurde keine gesicherte oder konkurrierende Ursache für den Schlaganfall angegeben. Lediglich bei einem Patienten (3,1%) war eine gesicherte Ursache anderer Ätiologie bekannt. Tabelle 6 zeigt eine Übersicht über die Verteilung von Infarktlokalisierung und Ätiologie.

Tabelle 6 - Übersicht über Infarktlokalisierung und Ätiologie angegeben in absoluter Häufigkeit (n) und relativer Häufigkeit in Prozent (%)

		n (N=32)	Prozent (%)
Infarktlokalisierung	kortikal	23	71,9%
	subkortikal	4	12,5%
	lakunär	5	15,6%
Ätiologie nach TOAST-Klassifikation	makroangiopathisch	12	37,5%
	kardioembolisch	12	37,5%
	gesicherte andere Ursache	1	3,1
	unklare oder konkurrierende Ursache	7	21,9

Schweregrad anhand klinischer Scores

Krampfanfälle wurden größtenteils bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Schlaganfallsymptomatik und mittelgradiger bis höhergradiger Beeinträchtigung beobachtet (mittlerer NIHSS-Score von 14,7, mittlerer Wert auf der modifizierten Rankin-Skala von 3,97). Tabelle 7 zeigt eine Übersicht über den Schlaganfallsschweregrad in Punktwerten auf NIHSS und mRS.

Tabelle 7 – Schlaganfallsschweregrad in Punktwerten auf NIHSS- und modifizierter Rankin-Skala, angegeben sind Anzahl (n), Minimum, Maximum und Mittelwert $\pm$ Standardabweichung

	n	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert
NIHSS bei Aufnahme	32	0	40	12	14,69 $\pm$ 11,206
Modifizierte Rankin-Skala bei Aufnahme	30	0	5	4	3,97 $\pm$ 1,351

Rekanalisierende Interventionen

78,1% des Patientenkollektivs (25 Patienten) wurden mit einer intravenösen Thrombolyse im Zeitfenster von 4,5 Stunden behandelt. 21,9 Prozent erhielten eine intraarterielle Thrombolyse. Bei 50% der Patienten kam eine erfolgreiche mechanische Thrombektomie zur Anwendung. Bei 12,5% der Patienten kam es zu einem frustranen Thrombektomieversuch. Tabelle 8 zeigt eine Übersicht über die Verteilung der rekanalisierenden Therapieinterventionen.

Tabelle 8 – Übersicht über die rekanalisierenden Interventionen, angegeben in absoluter Häufigkeit (n) und relativer Häufigkeit in Prozent (%)

		Häufigkeit (n)	Prozent (%)
Thrombolyse i.v.	ja	25	78,1%
	nein	7	21,9%
Thrombolyse i.a.	ja	7	21,9%
	nein	25	78,1%
Mechanische Thrombektomie	ja	16	50,0%
	nein	12	37,5%
	frustraner Versuch	4	12,5%

Blutungskomplikationen

Bei 21,9 % der Patienten kam es während des stationären Aufenthalts zu einer hämorrhagischen Transformation des Schlaganfalls. 18,8% entwickelten eine Blutungskomplikation nach Thrombolyse. Tabelle 9 zeigt eine Übersicht über die Verteilung der Blutungskomplikationen.

Tabelle 9 - Blutungskomplikationen, angegeben in absoluter Häufigkeit (n) und der relativen Häufigkeit in Prozent (%)

		Häufigkeit (n) (N=32)	Prozent (%)
Hämorrhagische Transformation	Ja	7	21,9%
	Nein	25	78,1%
Blutung nach Lyse	Ja	6	18,8%
	Nein	26	81,3%

4.2.3 Charakterisierung der Komplikation Krampfanfall

Anfallsformen nach ILAE-Klassifikation

Am häufigsten beobachtet wurden die Anfallsformen „einfach fokal ohne sekundäre Generalisierung“ (46,7%) und „Primär generalisiert - tonisch-klonisch“ (43,3%). Die Anfallsformen „Komplex fokal ohne sekundäre Generalisierung“ (6,7%) sowie „komplex fokal mit sekundärer Generalisierung“ (3,3%) waren selten. Es wurde kein Status epilepticus beobachtet. Bei 2 Patienten konnte die Anfallsform retrospektiv nicht mehr sicher ermittelt werden (Fehlende Daten: 6,3%). Tabelle 10 zeigt eine Übersicht über die Verteilung der Anfallsformen nach ILAE-Klassifikation.

Tabelle 10 - Übersicht über die Verteilung der Anfallsformen nach ILAE-Klassifikation, angegeben in absoluter Häufigkeit (n) und relativer Häufigkeit in Prozent (%)

		Häufigkeit (n) (N=32)	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Art des Krampf- anfalls	Primär generalisiert tonisch-klonisch	13	40,6%	43,3%	43,3%
	einfach fokal ohne sekundäre Generalisierung	14	43,8%	46,7%	90,0%
	komplex fokal ohne sekundäre Generalisierung	2	6,3%	6,7%	96,7%
	komplex fokal mit sekundärer Generalisierung	1	3,1%	3,3%	100,0%
	Gesamt	30	93,8%	100,0%	
Fehlende Daten		2	6,3%		
Gesamt		32	100,0%		

Zeitpunkt des Krampfanfalls

Im Mittel kam es 2,4 Tage nach Einsetzen der Schlaganfallsymptomatik zum ersten beobachteten Krampfanfall. In 50% der Fälle wurden die Krampfanfälle bereits am 1. Tag nach zerebrovaskulärem Ereignis beobachtet. Abbildung 6 zeigt ein Balkendiagramm mit Verteilung des Zeitpunktes des Auftretens des Post-Stroke-Krampfanfalls in der Patientenstichprobe.

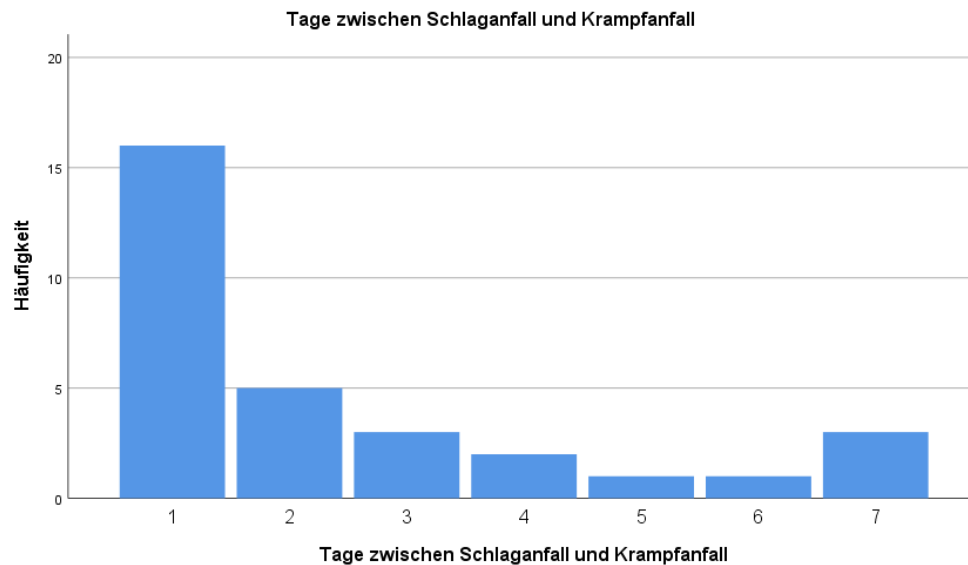


Abbildung 6 - Verteilung des Zeitpunktes des Auftretens des ersten Krampfanfalls im Patientenkollektiv

Legende: Die y-Achse zeigt absoluter Häufigkeit (n), die x-Achse zeigt den Zeitpunkt des Auftretens in Tagen zwischen Schlaganfall und Krampfanfall.

4.3 Fall-Kontroll-Studie

4.3.1 Überblick

Die **Fallgruppe** setzt sich zusammen aus allen Patienten, welche in den Jahren 2010-2016 aufgrund eines akuten ischämischen Schlaganfalls am Universitätsklinikum des Saarlandes behandelt wurden und innerhalb von 7 Tagen nach Schlaganfall einen Krampfanfall erlitten haben. Es konnten insgesamt **79 Patienten** in das Fallkollektiv eingeschlossen werden.

Für jeden Patienten aus dem Fallkollektiv wurden 2 Patienten gleichen Geschlechts und gematchtem Alter ± 5 Jahre ohne erlittenen Krampfanfall für die **Kontrollgruppe** rekrutiert. Dementsprechend besteht die Kontrollgruppe aus einer Gesamtanzahl von **158 Patienten**.

Die in Kapitel 3.3.4. genannten Parameter wurden deskriptiv analysiert und in Form von Gruppenvergleichen und einer logistischen Regressionsanalyse hinsichtlich signifikanter Verteilungsunterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe untersucht⁵. Die in der univariaten Analyse identifizierten signifikanten Einflussgrößen wurden anschließend in eine multiple logistische Regressionsanalyse mit Vorwärts- und Rückwärtsauswahl (Wald) aufgenommen.

4.3.2 Charakterisierung der aufgetretenen frühen PSS in der Fallgruppe

Anfallsform nach ILAE-Klassifikation

Bei den erlittenen frühen PSS handelte es sich am häufigsten um Anfälle mit den Anfallsformen „Primär generalisiert-tonisch-klonisch“ (44,3%) und „Einfach fokal ohne sekundäre Generalisierung“ (32,9%). „Einfach fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung“ (3,8%) und „komplexe Anfälle“ (kumuliert 13,9%) waren vergleichsweise selten. Bei einem Patienten (1,3%) wurde ein Status epilepticus festgestellt. Bei 3 Patienten (3,8%) konnte die Anfallsform retrospektiv nicht mehr aus sicher aus der Dokumentation in der Patientenakte ermittelt werden. Tabelle 11 zeigt eine Übersicht über die genaue Verteilung der Anfallsformen.

⁵ Zur Übersicht über die Ergebnisse der Tests auf Normalverteilung und Gruppenvergleiche siehe Abbildung 12 und Tabellen 27-29 im Anhang

Tabelle 11 - Verteilung der Anfallsformen nach ILAE-Klassifikation in der Fallgruppe unter Angabe von absoluter Häufigkeit (n) und relativer Häufigkeit in Prozent (%)

		Häufigkeit (n) (N=79)	Prozent (%)	Gültige Prozente (%)
Gültig	Primär Generalisiert-tonisch-klonisch	35	44,3%	46,1%
	Einfach fokal ohne sekundäre Generalisierung	26	32,9%	34,2%
	Einfach fokal mit sekundärer Generalisierung	3	3,8%	3,9%
	Komplex fokal ohne sekundäre Generalisierung	6	7,6%	7,9%
	Komplex fokal mit sekundärer Generalisierung	5	6,3%	6,6%
	Status Epilepticus	1	1,3%	1,3%
	Gesamt	76	96,2%	100,0%
Fehlend	-	3	3,8%	-
Gesamt		79	100,0%	-

Zeitpunkt des Krampfanfalls

Bei dem Großteil des Fallkollektivs traten die PSS innerhalb der ersten 3 Tagen nach zerebrovaskulärem Ereignis auf (kumuliert 80,77%). Am häufigsten zeigten sich die Krampfanfälle bereits innerhalb der ersten 24 Stunden nach Einsetzen der Schlaganfallsymptomatik (61,54 %). Abbildung 7 zeigt eine Übersicht über die zeitliche Verteilung der Komplikation über die ersten 7 Tage nach Einsetzen der Schlaganfallsymptomatik in Form eines Kreisdiagramms.

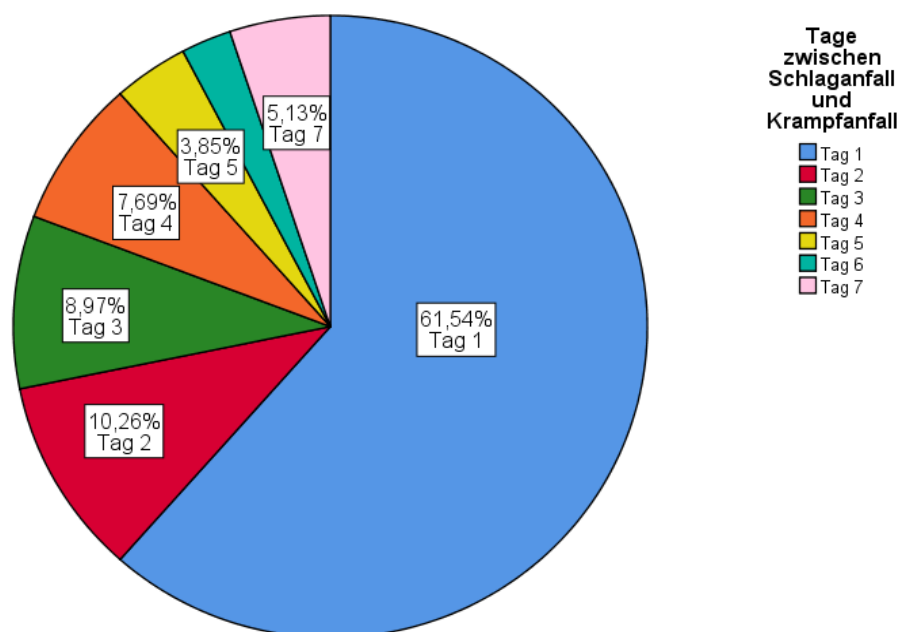


Abbildung 7 – Kreisdiagramm: Zeitliche Verteilung der Komplikation Post-Stroke-Krampfanfall in Prozent (%)

4.3.3 Gruppenvergleiche: Patientenassoziierte Parameter

Alter und Geschlecht

Die Gruppen wurden hinsichtlich der Parameter Alter und Geschlecht gematcht. So kam es zu gleicher Verteilung des Geschlechts (Beide Gruppen 55,7% männlich) und annähernd gleicher Verteilung des Alters (Mittelwerte: FG: 72,94 Jahre, KG: 72,557 Jahre). Tabelle 12 zeigt eine Übersicht über das mittlere Alter von Fall- und Kontrollgruppe.

Tabelle 12 - Durchschnittliches Alter bei Diagnosestellung in Fall- und Kontrollgruppe, angegeben als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung

	Fallgruppe	Kontrollgruppe
Alter bei Diagnosestellung in Jahren	72,94 $\pm$ 13,0054	72,557 $\pm$ 13,0054

Vorheriger Schlaganfall

In der Fallgruppe kam es bei 28 Patienten (35,4%) bereits in der Vorgeschichte zu einem ischämischen Schlaganfall. Auch in der Kontrollgruppe war bei einem erheblichen Anteil der Patienten (28,5%) bereits mindestens ein ischämischer Schlaganfall vorbekannt. Es konnte **kein signifikanter Unterschied** in der Gruppenverteilung festgestellt werden (**p = 0,274**). Tabelle 13 zeigt eine Übersicht über die Gruppenverteilung dieses Parameters.

Tabelle 13 – Schlaganfall in der Vorgeschichte, in Fall- und Kontrollgruppe unter Angabe von absoluter Häufigkeit (n), relativer Häufigkeit in Prozent (%) und der Signifikanz (p-Wert) im Chi-Quadrat-Test nach Pearson

	Fallgruppe n (%) (N=79)	Kontrollgruppe n (%) (N=158)	Signifikanz (p-Wert)
Ischämischer Schlaganfall in der Vorgeschichte	28 (35,4%)	45 (28,5%)	0,274

Sekundärprophylaxe bei Aufnahme

Zum Diagnosezeitpunkt nahmen 32,9% der Patienten in der Fallgruppe Statine, 16,5% Antikoagulantien und 45,6% Thrombozytenaggregationshemmer in Form von ASS oder Clopidogrel ein. Es konnte **kein signifikanter Unterschied** in der Gruppenverteilung ermittelt werden ($p > 0,05$). Tabelle 14 zeigt eine Übersicht über die Verteilung der eingenommen Sekundärprophylaxe bei Aufnahme.

Tabelle 14 - Übersicht über die Verteilung der Sekundärprophylaxe, mit Angabe von absoluter Häufigkeit (n), relativer Häufigkeit in Prozent (%) und der Signifikanz (p-Wert) im Chi-Quadrat-Test nach Pearson

	Fallgruppe n (%) (N=79)	Kontrollgruppe n (%) (N=158)	Signifikanz (p-Wert)
Einnahme von Statinen	26 (32,9%)	52 (33,1%)	0,974
Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern	36 (45,6%)	60 (38%)	0,262
Einnahme von Antikoagulantien	13 (16,5%)	28 (17,7%)	0,808

Alkoholabusus

Bei 8 von 79 Patienten im Fallkollektiv (10,1%) war anamnestisch ein früherer Alkoholabusus vorbekannt. Es konnte **kein signifikanter Verteilungsunterschied** zur Kontrollgruppe festgestellt werden ($p = 0,298$). Tabelle 15 zeigt eine Übersicht über das Vorliegen eines vorbekannten Alkoholabusus in den Gruppen.

Tabelle 15 - Anamnestisch vorbekannter Alkoholabusus in Fall- und Kontrollgruppe unter Angabe von absoluter Häufigkeit (n), relativer Häufigkeit in Prozent (%) und der Signifikanz (p-Wert) im Chi-Quadrat-Test nach Pearson

	Fallgruppe n (%) (N=79)	Kontrollgruppe n (%) (N=158)	Signifikanz (p-Wert)
Bekannter Alkoholabusus	8 (10,1%)	10 (6,3%)	0,298

Arterielle Hypertonie und systolischer Blutdruck bei Aufnahme

Bei einem großen Anteil beider Gruppen war zum Diagnosezeitpunkt eine arterielle Hypertonie vorbekannt (FG 87,3%, KG 85,4%). Es wurde **kein signifikanter Unterschied** in der Verteilung der beiden Gruppen ermittelt (**p = 0,691**). Tabelle 16 zeigt eine Übersicht über das Vorliegen einer vorbekannten arteriellen Hypertonie in den Gruppen.

Tabelle 16 - Arterielle Hypertonie in Fall- und Kontrollgruppe unter Angabe von absoluter Häufigkeit (n), relativer Häufigkeit in Prozent (%) und der Signifikanz (p-Wert) im Chi-Quadrat-Test nach Pearson

	Fallgruppe n (%) (N=79)	Kontrollgruppe n (%) (N=158)	Signifikanz (p-Wert)
vorbekannte arterielle Hypertonie	69 (87,3%)	135 (85,4%)	0,691

Der bei Aufnahme gemessene **systolische arterielle Blutdruck** war bei beiden Gruppen im Mittel deutlich erhöht. Im Fallkollektiv betrug er $150,822 \pm 28,5072$ mmHg. Im Kontrollkollektiv $148,462 \pm 30,4476$. Tabelle 17 zeigt eine Übersicht über den mittleren systolischen Blutdruck in den Gruppen. Es zeigte sich **kein signifikanter Verteilungsunterschied** (**p-Wert = 0,317**)

Tabelle 17 - Blutdruck systolisch (in mmHg) bei Aufnahme in Fall- und Kontrollgruppe unter Angabe von Mittelwert $\pm$ Standardabweichung und Signifikanz (p-Wert) im Mann-Whitney-U-Test

	Fallkollektiv	Kontrollkollektiv	Signifikanz (p-Wert)
Blutdruck systolisch in mmHg	$150,822 \pm 28,5072$	$148,462 \pm 30,4476$	0.317

Diabetes Mellitus

Bei 30 Patienten der Fallgruppe (38%), sowie 58 Patienten der Kontrollgruppe (36,6%) war anamnestisch ein Diabetes Mellitus vorbekannt. 11 Patienten der Fallgruppe (13,9%) und 30 Patienten der Kontrollgruppe (19%) wurden zum Zeitpunkt des zerebrovaskulären Ereignisses bereits mit Insulin behandelt. Es konnten **keine signifikanten Unterschiede** in der Häufigkeitsverteilung zwischen den beiden Gruppen ermittelt werden ($p = 0,395$). Tabelle 18 zeigt eine Übersicht über die Verteilung dieses Parameters zwischen den Gruppen.

Tabelle 18 – Vorbekannter Diabetes Mellitus in Fall- und Kontrollgruppe unter Angabe von absoluter Häufigkeit (n), relativer Häufigkeit in Prozent (%) und der Signifikanz (p-Wert) im Chi-Quadrat-Test nach Pearson

		Fallgruppe n (%) (N=79)	Kontrollgruppe n (%) (N=158)	Signifikanz (p-Wert)
Vorbekannter Diabetes Mellitus	Insulinbedürftig	11 (13,9%)	30 (19%)	0,395
	Nicht-Insulinbedürftig	19 (24,1%)	28 (17,7%)	
Gesamt (N)		79	158	-

Laborparameter

Bei der Höhe des gemessenen **Blutzuckers in mg/dl** bei Aufnahme konnte ein **signifikanter Verteilungsunterschied** zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ($p = 0,048$ im Mann-Whitney-U-Test). Der Blutzucker betrug in der Fallgruppe im Mittel $155,152 \pm 69,08$ mg/dl, in der Kontrollgruppe $138,48 \pm 52,03$ mg/dl.

Es konnten **keine signifikanten Unterschiede** in der Höhe des gemessenen **Natriumwertes** in mmol/l zwischen den beiden Gruppen ermittelt werden ($p = 0,612$). In der Fallgruppe betrug er $141,076 \pm 11,4542$., in der Kontrollgruppe $140,152 \pm 3,9199$.

Es zeigten sich **keine signifikanten Unterschiede** in der Höhe des **Gesamtcholesterins** zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,660$). In der Fallgruppe betrug dieses durchschnittlich $173,467 \pm 45,4079$, in der Kontrollgruppe $177,763 \pm 46,0069$.

Tabelle 19 zeigt eine Übersicht über die Gruppenverteilung der erhobenen Laborparameter bei Aufnahme.

Tabelle 19 - Übersicht über die erhobenen Laborwerte in Fall und Kontrollgruppe unter Angabe von Mittelwert $\pm$ Standardabweichung und der Signifikanz (p-Wert) im Mann-Whitney-U-Test

	Fallkollektiv	Kontrollkollektiv	Signifikanz (p-Wert)
Blutzucker in mg/dl	155,152 $\pm$ 69,0839	138,475 $\pm$ 52,0334	0,048
Natriumwert in mmol/l	141,076 $\pm$ 11,4542	140,152 $\pm$ 3,9199	0,612
Gesamtcholesterin in mg/dl	173,467 $\pm$ 45,4079	177,763 $\pm$ 46,0069	0,660

4.3.4 Gruppenvergleiche: Schlaganfallassoziierte Charakteristika

Ätiologie nach TOAST-Klassifikation

In beiden Gruppen wurden die Schlaganfälle ätiologisch am häufigsten als kardioembolisch klassifiziert (FG 39,2%, KG 39,9%). Unterschiede fanden sich in der Verteilung der makroangiopathischen (FG 27,8%, KG 21,8%) und mikroangiopathischen Schlaganfälle (FG 1,3%, KG 8,9%).

In beiden Gruppen wurde ein großer Teil mit unklarer oder konkurrierender Ätiologie klassifiziert (FG 29,1%, KG 24,7%). In der Fallgruppe konnte die Ätiologie von einem Schlaganfall retrospektiv nicht mehr ermittelt werden (1,3%) Im Chi-Quadrat Test ergaben sich **keine signifikanten Verteilungsunterschiede** ($p=0,087$). Tabelle 20 zeigt eine Übersicht über die Verteilung der klassifizierten Ätiologie nach TOAST-Klassifikation zwischen den Gruppen.

Tabelle 20 - Ätiologie nach TOAST-Klassifikation in Fall- und Kontrollgruppe unter Angabe von absoluten Werten (n), in Prozent (%) und Ergebnisse der Signifikanzprüfung im Mann-Whitney-U-Test (p-Wert)

Ätiologie nach TOAST-Klassifikation	Fallgruppe n (%) (N = 79)	Kontrollgruppe n (%) (N = 79)	Signifikanz (p-Wert)
Makroangiopathisch	22 (27,8%)	34 (21,5%)	0,087
Kardioembolisch	31 (39,2%)	63 (39,9%)	
Mikroangiopathisch	1 (1,3%)	14 (8,9%)	
Andere gesicherte Ursache	1 (1,3%)	8 (5,1%)	
Ätiologie unklar oder konkurrierend	23 (29,1%)	39 (24,7%)	
Fehlend	1 (1,3%)	0 (0%)	
Gesamt	79 (100%)	158 (100%)	

Lokalisation

In beiden Gruppen zeigte der größte Teil der Schlaganfälle eine **kortikale Beteiligung** (FG 68,4%, KG 46,2%). Subkortikale Schlaganfälle waren mit 22,8% in beiden Gruppen gleich oft vertreten. Lakunäre Schlaganfälle wurden in der Fallgruppe deutlich seltener beobachtet. (FG 8,9%, KG 26,3%)

Abbildung 8 zeigt die Verteilung der Schlaganfalllokalisation in den Gruppen in Form eines Balkendiagramms.

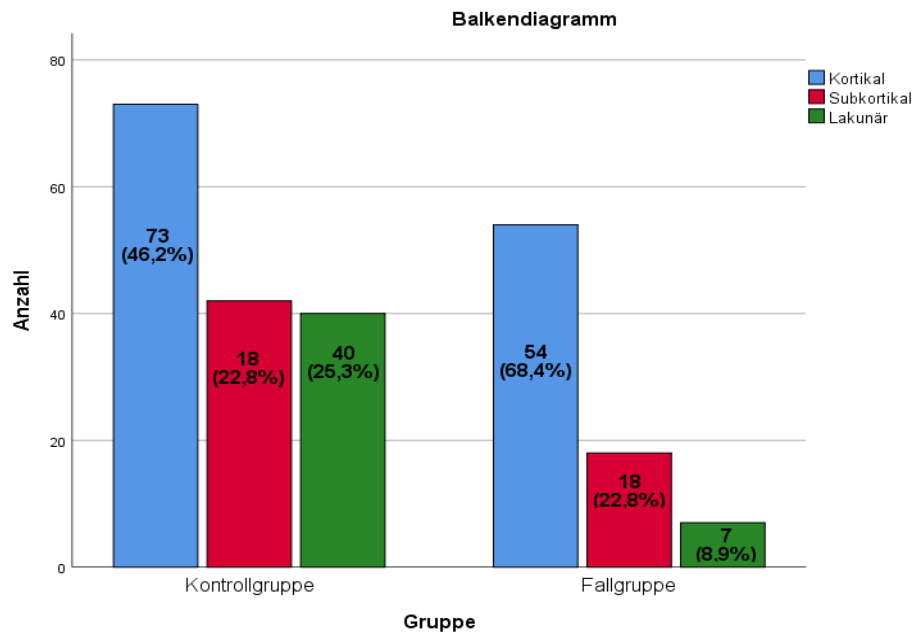


Abbildung 8 – Balkendiagramm: Verteilung der Schlaganfalllokalisation in Fall- und Kontrollgruppe

Legende: Balkendiagramm - Die y-Achse zeigt die absolute Häufigkeit, in Klammern die relative Häufigkeit in Prozent (%), die x-Achse zeigt die Schlaganfalllokalisation im Vergleich zwischen Kontroll- und Fallgruppe, blau = kortikal, rot = subkortikal, grün = lakunär.

Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson konnte ein **signifikanter Verteilungsunterschied** bzgl. der Schlaganfalllokalisation zwischen Fall- und Kontrollgruppe ermittelt werden (**p=0,002**). Tabelle 21 zeigt eine Übersicht über die Verteilung der klassifizierten Schlaganfalllokalisation zwischen den Gruppen.

Tabelle 21 - Schlaganfalllokalisation in Fall- und Kontrollgruppe unter Angabe von absoluten Werten (N), relativen Werten in Prozent und Signifikanz (p-Wert) im Chi-Quadrat-Test nach Pearson

		Fallgruppe N (%)	Kontrollgruppe N (%)	Signifikanz (p-Wert)
Schlaganfalllokalisation	Kortikal	54 (68,4%)	73 (46,2%)	0,002
	Subkortikal	18 (22,8%)	42 (26,6%)	
	Lakunär	7 (8,9%)	40 (25,3%)	

Schlaganfallsschweregrad

Sowohl der **NIHSS-Score** bei Aufnahme als auch die Punktwerte auf der modifizierten **Rankin-Skala** bei Aufnahme waren in der Fallgruppe **signifikant höher** als in der Kontrollgruppe ($p \leq 0,01$).

Der NIHSS-Score in der Fallgruppe lag im Mittel um 3,845 Punkte höher als der in der Kontrollgruppe. Der Wert auf der modifizierten Rankin-Skala fiel im Mittel um 0,498 Punkte höher aus. Tabelle 22 zeigt eine Übersicht über die Verteilung des Schlaganfallsschweregrades in Punktwerten auf der NIHSS und der mRS zwischen den Gruppen. Abbildung 9 zeigt den Vergleich graphisch in Form eines einfachen Boxplots.

Tabelle 22 – Schlaganfallsschweregrad in Punktwerten auf NIHSS und mRS in Fall- und Kontrollgruppe unter Angabe von Mittelwert MW) +/- Standardabweichung, sowie Signifikanz (p-Wert) im Mann-Whitney-U-Test

	Fallkollektiv	Kontrollkollektiv	Signifikanz (p-Wert)
NIHSS	MW: 11,584 ± 11,7444	MW: 7,739 ± 9,4568	0,010
	Median: 7	Median: 4	
mRS	MW: 3,425 ± 1,6826	MW: 2,927 ± 1,4519	0,007
	Median: 4	Median: 3	

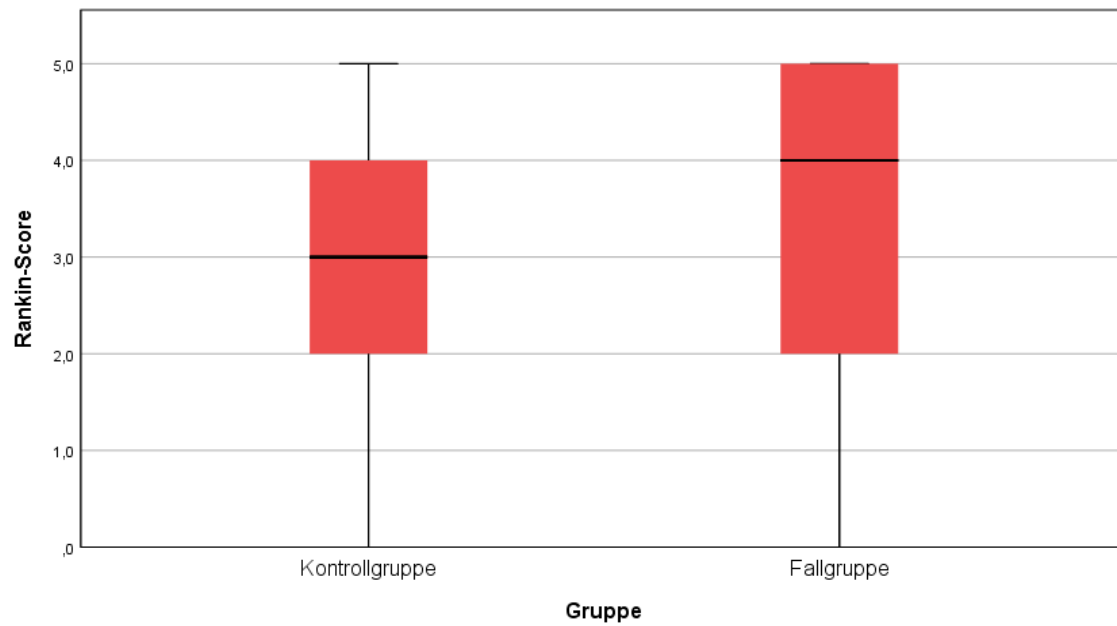
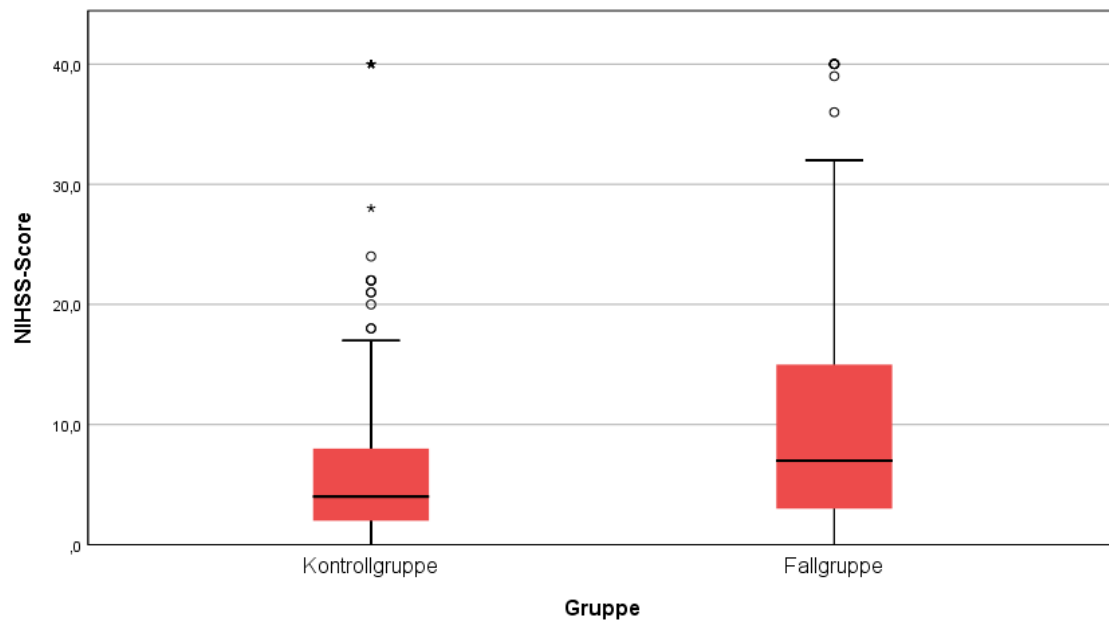


Abbildung 9 - Boxplotdiagramm: Vergleich des Schlaganfallschweregrades in Punkten auf NIHSS und mRS, zwischen Fall- und Kontrollgruppe

Legende: Boxplotdiagramme mit Median, Interquartilsabstand, Bereich ohne Ausreißer (I-I), sowie Ausreißern (°/*). Die y-Achsen zeigen den Schlaganfallschweregrad in Punktwerten auf NIHSS und mRS im Vergleich zwischen Kontroll- und Fallgruppe.

Rekanalisierende Interventionen

Systemische Thrombolyse mit Alteplase (rt-PA)

Die Patienten der Fallgruppe haben **signifikant häufiger** eine **intravenöse Thrombolyse mit Alteplase (rt-PA)** erhalten ($p=0,007$). In der Fallgruppe wurde bei 31,6% der Patienten eine systemische Thrombolyse durchgeführt, in der Kontrollgruppe bei 16,5%. Abbildung 10 zeigt den Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich der Thrombolyse mit Alteplase (rt-PA) in Form eines Balkendiagramms.

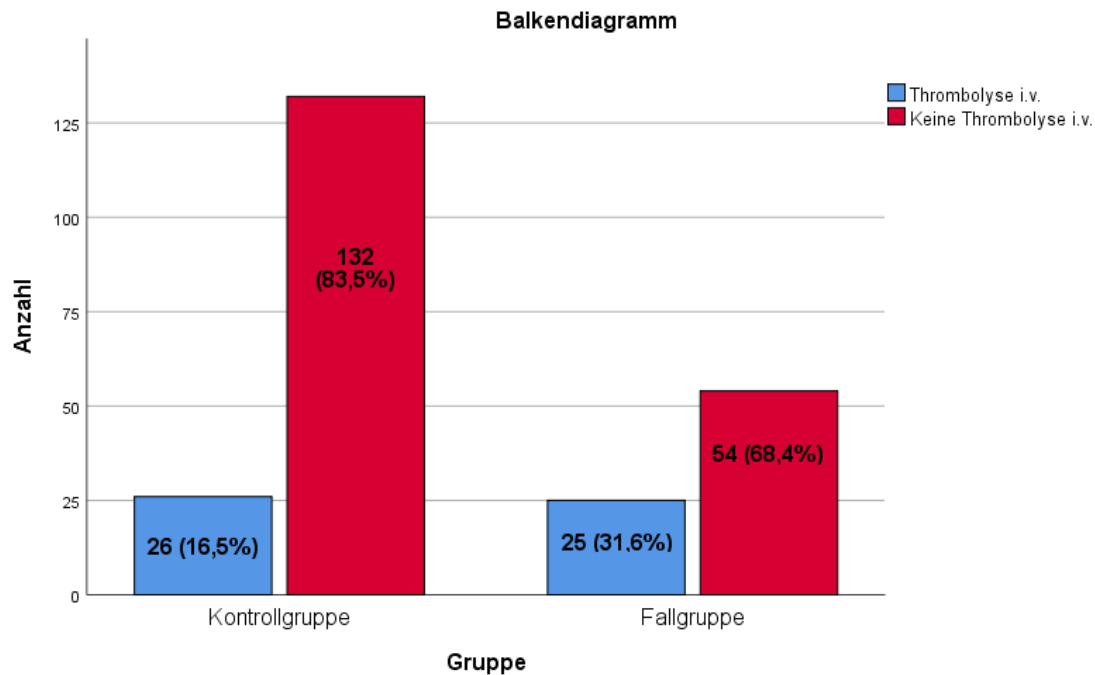


Abbildung 10 – Verteilung der systemischen Thrombolyse zwischen Fall- und Kontrollgruppe

Legende: Balkendiagramm - Die y-Achse zeigt die absolute Häufigkeit der Patienten, in Klammern die relative Häufigkeit in Prozent (%), die x-Achse zeigt die rekanalisierende Schlaganfallintervention (Thrombolyse i.v.) im Vergleich zwischen Kontroll- und Fallgruppe, blau = Thrombolyse i.v. erfolgt, rot = keine Thrombolyse i.v. erfolgt.

Thrombolyse intraarteriell

Auch die relative Häufigkeit der intraarteriell durchgeführten Thrombolysen fiel in der Fallgruppe höher aus. Hier konnte **kein signifikanter Verteilungsunterschied** im Chi-Quadrat Test ermittelt werden ($p=0,059$)

Mechanische Thrombektomie

Die Patienten der Fallgruppe wurden etwas häufiger erfolgreich mechanisch thrombektomiert (FG: 20,3%, KG: 15,8%). Auch die relative Häufigkeit der frustranen Thrombektomieversuche fiel in der Fallgruppe mit 6,3% etwas höher aus als in der Kontrollgruppe (3,2%). Diese Verteilungsunterschiede zeigten sich jedoch **nicht signifikant** ($p=0,327$). Abbildung 11 zeigt den Vergleich zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der mechanischen Thrombektomie in Form eines Balkendiagramms.

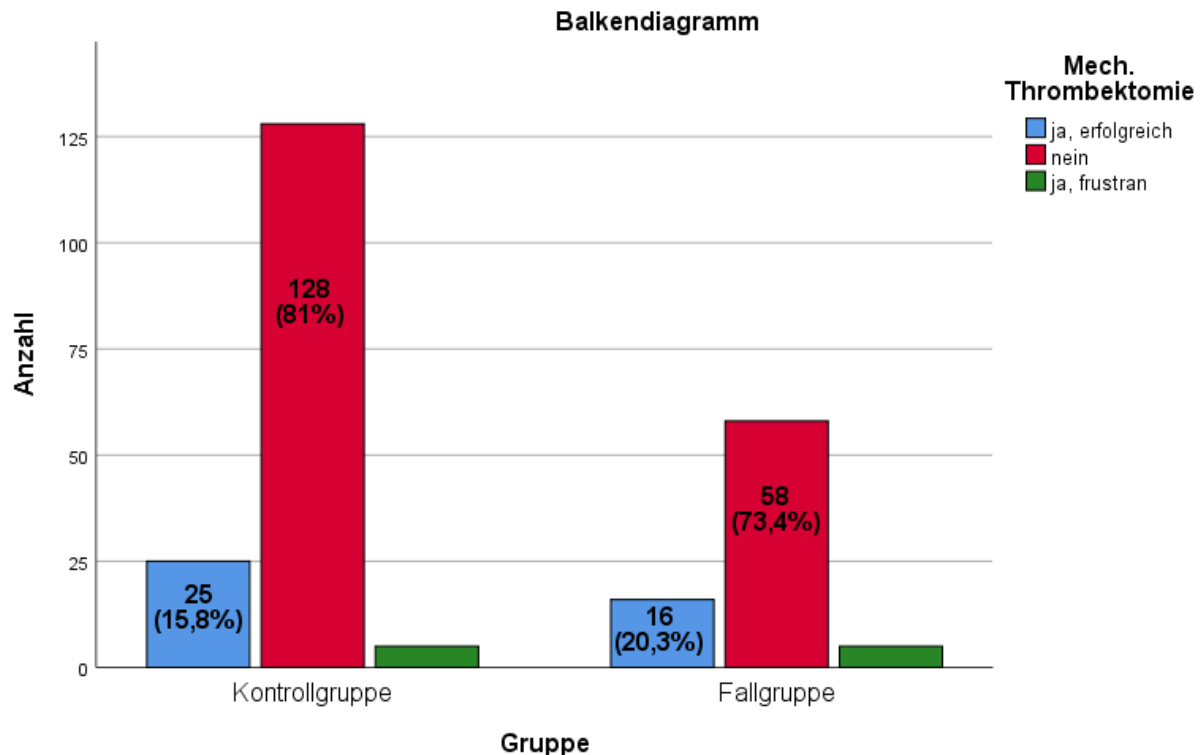


Abbildung 11 – Balkendiagramm: Mechanische Thrombektomien in Fall- und Kontrollgruppe

Legende: Balkendiagramm - Die y-Achse zeigt die absolute Häufigkeit (n), in Klammern die relative Häufigkeit in Prozent (%), die x-Achse zeigt die rekanalisierende Schlaganfallintervention (mechanische Thrombektomie) im Vergleich zwischen Kontroll- und Fallgruppe, blau = Thrombektomie erfolgreich erfolgt, rot = keine Thrombektomie erfolgt, grün = Thrombektomie erfolgt – frustraner Versuch

Tabelle 23 zeigt eine Übersicht über die Häufigkeitsverteilung der rekanalisierenden Interventionen in Fall- und Kontrollgruppe.

Tabelle 23 – Übersicht über die Verteilung der rekanalisierenden Interventionen in Fall- und Kontrollgruppe, angegeben in absoluter Häufigkeit (n), relativer Häufigkeit in Prozent und der Signifikanz (p-Wert) im Chi-Quadrat Test nach Pearson

		Fallgruppe n (%) (N=79)	Kontrollgruppe n (%) (N=158)	Signifikanz (p-Wert)
Thrombolyse i.v.		25 (31,6%)	26 (16,5%)	0,007
Thrombolyse i.a.		7 (8,9%)	5 (3,2%)	0,059
Mech. Thrombektomie	Erfolgreich	16 (20,3%)	25 (15,8%)	0,327
	Frustranter Versuch	5 (6,3%)	5 (3,2%)	

Blutungskomplikationen

In der Fallgruppe kam es bei fast doppelt so vielen Patienten zu einer hämorrhagischen Transformation des Schlaganfalls wie in der Kontrollgruppe (FG 16,5% KG 8,9%).

8,9% der Patienten der Fallgruppe entwickelten eine Blutungskomplikation nach Thrombolyse (28% der lysierten Patienten). In der Kontrollgruppe entwickelten lediglich 3,8% eine Blutungskomplikation nach Thrombolyse (23% der lysierten Patienten). Die Verteilungsunterschiede zwischen den beiden Gruppen erwiesen sich jedoch als **nicht signifikant**. Tabelle 24 zeigt eine Übersicht über die Verteilung der Blutungskomplikationen zwischen den Gruppen.

Tabelle 24 - Blutungskomplikationen in Fall- und Kontrollgruppe, angegeben in absoluter Häufigkeit (n), relativer Häufigkeit in Prozent (%) und Signifikanz (p-Wert) im Chi-Quadrat Test nach Pearson

	Fallgruppe n (%) (N =79)	Kontrollgruppe n (%) (N=158)	Signifikanz (p-Wert)
Hämorrhagische Transformation	13 (16,5%)	14 (8,9%)	0,083
Blutung nach Lyse	7 (8,9%)	6 (3,8%)	0,107

4.3.5 Univariate Analyse:

Zusätzlich zu den durchgeführten Gruppenvergleichen wurden die Merkmale mit der logistischen Regressionsanalyse auf ihren signifikanten Einfluss auf das Auftreten der abhängigen Variable früher Post-Stroke-Krampfanfall untersucht. Hier zeigten sich die Parameter **Blutzucker bei Aufnahme** (OR: 1.005; 95% KI: 1.000-1.009; p = 0.044), **Schlaganfalllokalisation** (95% KI: 0.098–0.568; p = 0.001), **NIHSS** (OR: 1.034; 95% KI: 1.008–1.061; p = 0.010) und **modifizierte Rankin-Skala** (OR: 1.242; 95% CI: 1.028–1.500; p = 0.025), sowie die **intravenöse Thrombolyse mit rt-PA** (OR: 2.350; 95% KI: 1.247–4.430; p = 0.008) **signifikant** mit dem Auftreten von frühen PSS assoziiert.

Tabelle 25 zeigt eine Übersicht über die Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalyse.

Tabelle 25 - Übersicht über die Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalyse (p-Wert, Odds-Ratio (OR) und 95% Konfidenzintervall (95% CI)

	p-Wert	OR	95% CI	
Geschlecht	1.000	1.000	0.581	1.722
Alter bei Diagnose	0.823	1.002	0.981	1.024
Schlaganfall in der Vorgeschichte	0.275	1.379	0.775	2.453
Einnahme von Statinen	0.974	0.991	0.557	1.760
Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern	0.262	1.367	0.791	2.363
Einnahme von Antikoagulantien	0.808	0.915	0.445	1.881
Alkoholabhängigkeit	0.302	1.668	0.631	4.407
Blutzucker in mg/dl bei Aufnahme	0.044	1.005	1.000	1.009
Natrium in mmol/l bei Aufnahme	0.395	1.017	0.979	1.056
Gesamtcholesterin in mg/dl	0.512	0.998	0.992	1.004
Systolischer arterieller Blutdruck bei Aufnahme in mmHg	0.558	0.997	0.988	1.007
Lokalisation	0.003			
Ätiologie nach TOAST-Klassifikation	0.171			
Ätiologie nach TOAST-Klassifikation (Makroangiopathisch)	0.807	1.097	0.522	2.308
Ätiologie nach TOAST-Klassifikation (Kardioembolisch)	0.597	0.834	0.426	1.632
Ätiologie nach TOAST-Klassifikation (Mikroangiopathisch)	0.048	0.121	0.015	0.982
Ätiologie nach TOAST-Klassifikation (andere Ursache oder konkurrierend)	0.156	0.212	0.025	1.805
NIHSS	0.010	1.034	1.008	1.061
Thrombolyse i.v.	0.008	2.350	1.247	4.430
Mechanische Thrombektomie	0.336			
Keine Mechanische Thrombektomie	0.334	0.708	0.352	1.426
Mechanische Thrombektomie (frustranter Versuch)	0.529	1.562	0.389	6.269
Hämorrhagische Transformation	0.087	2.026	0.902	4.550
Blutung nach Lyse	0.117	2.463	0.799	7.593
Modifizierte Rankin-Skala	0.025	1.242	1.028	1.500
Arterielle Hypertension in Vorgeschichte	0.691	1.176	0.530	2.609
Diabetes in Vorgeschichte	0.398			
Diabetes in Vorgeschichte (insulinabhängig)	0.461	0.748	0.346	1.617
Diabetes in Vorgeschichte (insulinunabhängig)	0.345	1.385	0.705	2.721

4.3.6 Multivariate Analyse

Alle univariat signifikanten Einflussgrößen wurden anschließend in eine multiple logistische Regression aufgenommen. Nach Vorwärts- und Rückwärtsselektion (Wald) verbleiben noch die **kortikale Lokalisation** (OR: 2.49; 95% KI: 1.35–4.59; $p = 0.003$) und die **intravenöse Thrombolyse mit Alteplase (rt-PA)** (OR: 2.26; 95% KI: 1.16–4.43; $p = 0.017$) als unabhängige signifikante Parameter im Modell. Die Parameter Blutzucker bei Aufnahme, NIHSS und modifizierte Rankin-Skala sind im multiplen Modell nicht mehr signifikant. Tabelle 26 zeigt eine Übersicht über die Parameter, die nach multipler logistischer Regression mit Vorwärts- und Rückwärtsselektion im Modell verblieben sind.

Tabelle 26 - Übersicht über die Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalyse nach Vorwärts- und Rückwärtsselektion (p-Wert, Odds-Ratio (OR) und 95% Konfidenzintervall (95% KI))

	p-Wert	OR	95% KI	
Lokalisation (kortikal)	0.003	2,49	1,35	4.59
Thrombolyse i.v.	0.017	2,262	1,156	4.427

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Die Studienlage hinsichtlich der Rolle der rekanalisierenden Schlaganfalltherapien und anderer Einflussfaktoren auf die Entwicklung von frühen Post-Stroke-Krampfanfällen bis 2017 ist begrenzt. Die Ergebnisse variieren und die Aussagekraft des systematischen Reviews zeigte sich, vor dem Hintergrund der hohen Inhomogenität in Studiendesign, Begriffsdefinitionen und Einschlussfaktoren, stark limitiert. Nur eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen systemischer Thrombolyse und Post-Stroke-Krampfanfall ermitteln. Keine der eingeschlossenen Studien untersuchte spezifisch den Einfluss der endovaskulären Schlaganfalltherapie in Form von mechanischer Thrombektomie und intraarterieller Thrombolyse. Als gut untersuchte Risikofaktoren zeigten sich die kortikale Beteiligung (5), der Schweregrad des Schlaganfalls (5) und die hämorrhagische Transformation (2). Alle Studien, welche den entsprechenden Zusammenhang untersuchten, konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen PSS und schlechterem funktionalem Outcome beobachten. 3 von 4 Studien fanden eine signifikante Assoziation zu einer erhöhten Mortalität.

Im Rahmen der deskriptiven klinischen Charakterisierung zeigte sich, dass frühe PSS nach ischämischem Schlaganfall und rekanalisierender Therapie meist innerhalb der ersten 3 Tage nach Schlaganfall auftreten, mit Schwerpunkt bereits innerhalb der ersten 24 Stunden. Sie verlaufen meist „Einfach fokal ohne sekundäre Generalisierung“ oder „Primär generalisiert tonisch-klonisch“ und treten gehäuft nach makroangiopathischen oder kardioembolischen Schlaganfällen mit kortikaler Beteiligung und ausgeprägter Schlaganfallsymptomatik und Beeinträchtigung auf. Ca. 1/5 der Patienten erlitt zuvor eine hämorrhagische Komplikation.

In der Fall-Kontroll-Studie konnten die **kortikale Beteiligung** und die **intravenöse Thrombolyse mit Alteplase (rt-PA)** als unabhängige Risikofaktoren in der multivariaten Analyse mit Vorwärts- und Rückwärtsselektion ermittelt werden. Schlaganfallsschweregrad und Blutzucker bei Aufnahme zeigten sich zwar in den Gruppenvergleichen und der univariaten Analyse als signifikante Einflussgrößen, verblieben nach multivariater Analyse jedoch nicht mehr im Modell.

Alter, Geschlecht, Medikation bei Aufnahme, Diabetes, Alkoholabhängigkeit, Laborwerte und systolischer Blutdruck bei Aufnahme, mechanische Thrombektomie und intraarterielle Thrombolyse, sowie hämorrhagische Transformation zeigten sich nicht als signifikante Einflussgrößen.

5.2 Diskussion der Methoden

5.2.1 Einflussfaktor Studienaufbau und erfasste Parameter

Eine Besonderheit unserer Arbeit ist der gewählte Studienaufbau mit der Kombination aus gesonderter retrospektiver Datenerhebung und klinischer Charakterisierung von Patienten, welche eine rekanalisierende Schlaganfalltherapie erhalten haben und infolge frühe PSS erlitten, sowie einer monozentrischen retrospektiv konzipierten Fall-Kontroll-Studie (Krampfgruppe vs. Kontrollgruppe). Bisherige Studien zu dem Zusammenhang zwischen rekanalisierender Therapie und PSS verglichen jeweils Interventions- und Kontrollgruppe. Unser Studienaufbau ermöglichte es uns, eine deskriptive klinische Charakterisierung der Patientenstichprobe vorzunehmen, welche frühe PSS nach rekanalisierender Therapie entwickelten und zusätzlich eine Aussage über den Einfluss der erhobenen Parameter, insbesondere der rekanalisierenden Therapie, auf das Auftreten von frühen PSS zu treffen. So waren wir in der Lage im Vergleich zu bisherigen Studien eine deutlich größere Zahl an Patienten mit frühen PSS zu rekrutieren. Die Anzahl der Patienten in der Krampfgruppe liegt mit 79 Patienten deutlich höher als die Fallzahl vergleichbarer Studien zu diesem Zusammenhang wie *Alvarez et al. 2013* (28 Patienten), *Bentes et al. 2017* (22 Patienten) und *Tan et al. 2012* (16 Patienten) (TAN et al., 2012; ALVAREZ et al., 2013; BENTES et al., 2017c). Zusätzlich wurden zum ersten Mal systematisch diejenigen Patienten klinisch charakterisiert, welche nach einer rekanalisierenden Therapie frühe PSS innerhalb von einer Woche entwickelt haben.

Weiterhin haben wir uns im Gegensatz zu den oben genannten Vorstudien dazu entschlossen die Studiengruppen hinsichtlich der Parameter Alter und Geschlecht zu matchen. Dies ermöglichte uns einen möglichen Bias durch diese epidemiologischen Faktoren zu minimieren, limitierte uns aber gleichzeitig in der Aussagekraft bzgl. eines möglichen Einflusses dieser Parameter (WACHOLDER et al., 1992).

Weitere Limitationen der Arbeit ergeben sich vor allem aus der rein retrospektiven Datenerhebung. Bentes und Kollegen stellten in ihrer Studie mit systematisiertem neurophysiologischem Monitoring heraus, dass die wahre Inzidenz an frühen PSS vermutlich unterschätzt wird (BENTES et al., 2017b). So kann in unserer Studie eine mögliche Beobachtungsverzerrung mit Unterschätzung der Inzidenz an Krampfanfällen in der nicht-Interventionsgruppe, durch besseres Monitoring der Interventionsgruppe im klinischen Alltag, nicht ausgeschlossen werden. Weiterhin konnte nicht auf so hochqualitative, verlässliche Daten zurückgegriffen werden wie dies bei prospektiven Studien mit systematisiertem Untersuchungsprotokoll möglich wäre. Eine möglicherweise schlechtere Datenqualität ergab sich hier unter anderem durch unterschiedliche Untersucher mit fluktuierender klinischer Erfahrung, mögliche Unterschiede bei den Messbedingungen von Laborwerten, dem systolischen Blutdruck bei Aufnahme, potenzielle Fehler bei der manuellen Datenextraktion aus den Patientenakten sowie möglicherweise Unvollständigkeit bei der Dokumentation von Medikamentenlisten und Vorerkrankungen zum

Aufnahmezeitpunkt. Vor allem in Bezug auf die Akuität der Erkrankung mit limitiertem Therapiezeitfenster, sowie den zum Teil schwerwiegenden neurologischen Defiziten bei Aufnahme, ist davon auszugehen, dass nicht bei allen Patienten eine Rücksprache mit dem behandelnden Hausarzt erfolgen konnte und dementsprechend ggf. nicht alle Medikamente und Vorerkrankungen korrekt dokumentiert wurden. Zusätzlich konnten einige Werte retrospektiv nicht mehr sicher aus den Patientenakten ermittelt werden. Der kurze Follow-Up-Zeitraum von einer Woche erlaubte uns lediglich eine Aussage bzgl. des Einflusses auf frühe PSS zu treffen und nicht bzgl. des Auftretens von späten PSS, PSE, sowie der Morbidität und Mortalität. Trotz hoch standardisiertem Vorgehen an der zertifizierten Stroke-Unit der saarländischen Universitätsklinik, können die typischen Validitätseinschränkungen durch die monozentrische Datenerhebung nicht ausgeschlossen werden. Unter anderem könnte es hier zu Einschränkungen durch die fehlende Generalisierbarkeit auf andere Populationen aufgrund eines möglichen Selektions- und Untersucher-Bias kommen.

Das systematische Review wurde zur Vorbereitung von klinischer Charakterisierung und Fall-Kontroll-Studie durchgeführt und spiegelt daher nur die Studienlage bis April 2017 wider. Die Einordnung der Studienergebnisse in den aktuellen Forschungsstand soll jedoch in Kapitel 5.3 näher ausgeführt werden.

Erfasste Parameter

Im Rahmen von klinischer Charakterisierung und Fall-Kontroll-Studie konnten umfassend sowohl patientenbezogene (Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen Vormedikation, Laborparameter) schlaganfallbezogene (Lokalisation, Ätiologie, Therapieprozedere), als auch krampfanfallbezogene Parameter (ILAE-Klassifikation, Zeitpunkt des Auftretens) erhoben und statistisch ausgewertet werden.

Mit der TOAST-Klassifikation kam das in klinischer Praxis und Schlaganfallforschung meist verwendete Klassifikationssystem für die Beschreibung der Schlaganfallätiologie, zur Anwendung. Vorteile stellen die gute Vergleichbarkeit mit entsprechenden Vorstudien, die einfache Anwendung in der klinischen Praxis, sowie die verlässliche Dokumentation in den Primärdaten dar. Limitationen im Zuge unserer retrospektiven Datenerhebung sind die niedrige Interrater-Reliabilität und Abhängigkeit von der klinischen Erfahrung des jeweiligen Untersuchers, niedrige Reliabilität bei leichteren Schlaganfallausprägungen, sowie eine mögliche Überschätzung von Schlaganfällen unklarer Ursache (RADU et al., 2017).

Hinsichtlich des Schlaganfallschweregrades kamen mit NIHSS und modifizierter Rankin-Skala gut etablierte und weit verbreitete Score-Systeme zur Anwendung, die in Bezug auf ähnliche Vorstudien eine gute Vergleichbarkeit erlauben (KASNER et al., 1999; BLADIN et al., 2000; DE HERDT et al., 2011; ROIVAINEN et al., 2013). Für die NIHSS ist eine gute Interrater-Reliabilität und Validität, auch für die retrospektive Datenerhebung beschrieben (KASNER et al., 1999). Für die mRS ergeben sich im Zuge der vorbeschriebenen Interobserver-Variabilität Limitationen (QUINN et al., 2009). Weiterhin

spiegeln die Score-Systeme nur das neurologische und globale Beeinträchtigungsniveau durch eine strukturierte klinische Untersuchung wider. Die Erhebung von MR-tomographischen Systemen wie dem ASPECT-Score oder der Infarktgröße, welche in Vorstudien ebenfalls mit erhöhter Inzidenz von PSS in Verbindung gebracht wurden, konnte aufgrund des Studienaufbaus und der zur Verfügung stehenden Primärdaten nicht erfolgen (GUPTA et al., 1988; CHEN et al., 2017).

Weiterhin wurden die Krampfanfälle in den Primärdaten durch den retrospektiven Einschlusszeitraum von 2010-2016 noch nach alter ILAE-Klassifikation beschrieben und dokumentiert, sodass in unserer Studie keine sichere Klassifikation nach neuer ILAE-Anfallsklassifikation von 2017 zur Anwendung kommen konnte (FISHER et al., 2018).

5.2.2 Statistisches Vorgehen:

Im Zuge der statistischen Auswertung kamen sowohl deskriptive Verfahren zur Anwendung, welche eine gute klinische Charakterisierung derjenigen Patienten erlaubte, bei denen sich die Komplikation von PSS zeigte, als auch Gruppenvergleiche und eine logistische Regression, welche eine Aussage zu Verteilungsunterschieden zwischen Fall- und Kontrollgruppe ermöglichte. Die univariat signifikanten Einflussgrößen wurden anschließend in eine multivariate Analyse mit Vorwärts- und Rückwärtsselektion eingeschlossen. So konnten sie weiterführend auf ihre Unabhängigkeit untersucht werden und mögliche Wechselwirkungen zwischen den Variablen und den Konfundierungseffekten besser kontrolliert werden. Entsprechende Wechselwirkungen sind zum Beispiel zwischen kortikaler Beteiligung und Schlaganfallschweregrad oder Schlaganfalllokalisation und hämorrhagischem Verlauf vorbeschrieben (SARTOR et al., 2013; NI et al., 2023).

In Hinblick auf das höhere Patientenalter (MW: 72,94 Jahre in der Fallgruppe) könnte die fehlende Erhebung und statistische Berücksichtigung einer dementiellen Vorerkrankung eine Limitation darstellen. Demenzen stellen einen erheblichen Risikofaktor in der Entstehung von Epilepsie bei älteren Patienten dar und die fehlende Berücksichtigung dieses Aspektes in der multivariaten Analyse wurde bereits durch Lekoubo und Kollegen in Bezug auf die Studie von Burneo et al., welche einen signifikanten Zusammenhang zwischen systemischer Thrombolyse und PSE ermittelten, kritisiert. (BURNEO et al., 2019; SEN et al., 2020; LEKOUBOU et al., 2021). Folgestudien sollten dementielle Vorerkrankungen dementsprechend systematisiert erfassen und in der statistischen Auswertung als möglichen Störfaktor berücksichtigen. Obwohl wir eine mögliche Wechselwirkung zwischen Schlaganfallschweregrad und systemischer Thrombolyse im Rahmen der multivariaten Analyse berücksichtigt haben, ist nicht auszuschließen, dass insbesondere in den ersten Jahren des Einschlusszeitraumes häufiger schwerer ausgeprägte Schlaganfälle eine systemische Thrombolyse erhalten haben. Bis 2015 wurde bei leicht ausgeprägten Schlaganfällen (NIHSS < 4) und sehr schwer ausgeprägten Schlaganfällen (NIHSS > 25) vor

dem Hintergrund des Risikos für Blutungskomplikationen meist von einer systemischen Thrombolyse abgesehen. Erst in der Überarbeitung der Leitlinie für die Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls von 2015 wurde die systemische Thrombolyse, basierend auf randomisiert kontrollierten Studien und Meta-Analysen, auch unabhängig vom Schlaganfallsschweregrad empfohlen (The IST-3 collaborative group, 2012; EMBERSON et al., 2014; RINGLEB, 2016). Hierdurch begründet, könnte es insbesondere im Zeitraum von 2010 bis 2014 zu einem Selektions-Bias gekommen sein.

5.3 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen aus der Literatur

5.3.1 Hauptfragestellung: Einfluss der rekanalisierenden Therapie auf die Inzidenz von frühen Krampfanfällen

Die intravenöse Thrombolyse mit Alteplase (rt-PA)

In der multivariaten Analyse konnten wir die systemische Thrombolyse mit Alteplase (rt-PA) als **signifikanten und unabhängigen** Risikofaktor für das Auftreten von **frühen Post-Stroke Krampfanfällen** innerhalb von 7 Tagen ermitteln ($p=0,017$, $OR=2,262$).

Diese Assoziation kann nicht erklärt werden durch Einflussnahme von Alter, Geschlecht, Schlaganfallsschweregrad, Schlaganfallätiologie, Lokalisation, hämorrhagischer Transformation, Vorerkrankungen, Laborparameter bei Aufnahme oder bestehende Sekundärprophylaxe. Dieses Ergebnis deckt sich lediglich mit dem einer der retrospektiven Studien, welche in unser systematisches Review eingeschlossen werden konnten. Alvarez und Kollegen untersuchten ebenfalls den Zusammenhang zwischen intravenöser Thrombolyse und frühen PSS in einer Fall-Kontroll-Studie mit ähnlichem Studiendesign, aber deutlich kleinerem Patientenkollektiv (ALVAREZ et al., 2013). Eine weitere retrospektive Studie aus dem Jahr 2018 konnte die systemische Thrombolyse signifikant mit dem Auftreten von späten PSS in einem Follow-Up Zeitraum von 2 Jahren assoziieren (NAYLOR et al., 2018). Weiterhin gibt es diverse tierexperimentelle Studien, welche Anlass zur Annahme eines spezifischen neurotoxischen und epileptogenen Potentials von rt-PA und seiner Trägersubstanz L-Arginin geben (QIAN et al., 1993; YEPES et al., 2002; YEPES et al., 2009; HARSTON et al., 2010).

Dem entgegen stehen die Ergebnisse multipler retrospektiver und prospektiver Studien, welche keinen signifikanten Zusammenhang zwischen systemischer Thrombolyse und dem Auftreten von PSS erkennen konnten (DE REUCK, VAN MAELE, 2010; TAN et al., 2012; ROIVAINEN et al., 2013; BENTES et al., 2017c; FERREIRA-ATUESTA et al., 2021). Auch 2 zwischenzeitlich publizierte Meta-Analysen von Lekoubo und Kollegen von 2017 und 2020, zeigten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Reperusionsbehandlungen und der Inzidenz von PSS (LEKOUBOU et al., 2017; LEKOUBOU et al., 2020).

Ein möglicher Grund für die Diskordanz der Ergebnisse, könnte die variable Definition des Cut-Off-Punktes zwischen frühen und späten Krampfanfällen von 14, statt 7 Tagen darstellen, den einige der Studien gewählt haben (DE REUCK, VAN MAELE, 2010; TAN et al., 2012). Hier könnte es im Zuge der unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen von frühen akut-provozierten PSS und späten PSS zu Verzerrungen gekommen sein⁶.

Eine weitere Ursache könnte in der deutlichen Inhomogenität von Ein- und Ausschlusskriterien liegen. So untersuchten Roivainen und Kollegen (ROIIVAINEN et al., 2013) den Einfluss der Thrombolyse mit rt-PA spezifisch auf ein jüngeres Patientenkollektel (<49 Jahre). Bentes et al. (BENTES et al., 2017c) schlossen nur Patienten mit Beteiligung der anterioren Blutversorgung ohne vorherigen Schlaganfall mit ein und Tan et al. schlossen entgegen unserem Patientenkollektiv, diejenigen Patienten, bei denen eine intraarterielle Thrombolyse oder eine Thrombektomie durchgeführt wurde, aus der Studie aus (TAN et al., 2012). Die erhebliche Variabilität in Studiensetting, Begriffsdefinitionen und Einschlusskriterien erschweren weiterhin eine gepoolte Auswertung und limitieren die Aussagekraft der vorliegenden Meta-Analysen (LEKOUBOU et al., 2017). Ein weiterer Unterschied ergibt sich aus dem jeweiligen Studienaufbau. So kam bei Bentes und Kollegen ein prospektives Studiensetting mit systematisierter neurophysiologischer Untersuchung zum Einsatz. Sie kamen zu dem Schluss, dass generell die Häufigkeit von PSS in Studien ohne neurophysiologische Untersuchung unterschätzt wird (BENTES et al., 2017a). So könnte es durch unser retrospektives Studiendesign ohne systematisierte Video-EEG-Untersuchung zu Beobachtungsverzerrungen durch intensiviertes Monitoring nach rekanalisierender Intervention mit Unterschätzung der Häufigkeit an Krampfanfällen in der Patientengruppe, die keine Intervention erhalten hat, gekommen sein.

Endovaskuläre Schlaganfalltherapie

Naylor und Kollegen kamen zu dem Ergebnis, dass die endovaskuläre Schlaganfallbehandlung signifikant mit einer höheren Inzidenz von Krampfanfällen in einem Follow-Up-Zeitraum von 2 Jahren assoziiert ist (NAYLOR et al., 2018). Auch im Vergleich zur *“intravenösen Thrombolyse-Gruppe“* konnten hier signifikant häufiger Krampfanfälle beobachtet werden. Sie stellten daher die Hypothese auf, dass nicht die spezifische Neurotoxizität von rt-PA die Entstehung von PSS begünstigt, sondern die Aktivierung inflammatorischer Kaskaden bei der Reperfusion. Dieses Ergebnis konnte von uns nicht für die akute Phase bis 7 Tage nach dem zerebrovaskulärem Ereignis bestätigt werden. Wir konnten **keinen signifikanten** Einfluss der mechanischen Thrombektomie auf die Inzidenz von frühen Krampfanfällen feststellen (**p=0,327**). Unsere Ergebnisse stützen so eher die Hypothese, dass rt-PA ein spezifisches epileptogenes Potential aufweisen könnte und nicht allein der Reperfusionsschaden nach erfolgreicher Rekanalisation die Ursache der begünstigten Krampfanfallentwicklung darstellt. In Bezug auf die Studie

⁶ Siehe Kapitel 2.2.4

von Alemany et al., die ebenfalls die Thrombektomie an sich nicht als Risikofaktor für PSS ermitteln konnten, allerdings den Grad der Reperfusion, bleibt zu bemerken, dass dieser Parameter in unserer Studie nicht erfasst wurde und ebenfalls ein mögliches Erklärungsmodell für die Unterschiede zwischen systemischer Thrombolyse und Thrombektomie in unserer Studie darstellen könnte (ALEMANY et al., 2021). Hier weichen unsere Ergebnisse von denen der Meta-Analyse von Lekoubo et al. ab, die 2020 keine Unterschiede zwischen dem Auftreten von PSS nach i.v. Thrombolyse und/oder endovaskulärer Schlaganfallbehandlung feststellen konnten (LEKOUBOU et al., 2020).

Wir konnten weiterhin **keinen signifikanten** Einfluss der **intraarteriellen Thrombolyse** auf die Inzidenz von frühen Post-Stroke-Krampfanfällen ermitteln ($p=0,059$). Bei sehr kleiner Fallzahl (7 Patienten in der FG (8,9%), 5 Patienten in der KG (3,2%)), konnten wir jedoch zumindest die Tendenz zu einer gehäuften Anzahl an intraarteriellen Thrombolyse in der Krampfgruppe erkennen. Dies würde ebenfalls für die These eines konvulsiven Potentials von rt-PA sprechen.

Insgesamt sehen wir vor dem Hintergrund der Inhomogenitäten und diskrepanten Studienergebnisse den Bedarf für weiterführende prospektive Studien, um den Zusammenhang zwischen rekanalisierender Schlaganfalltherapie und dem Auftreten von PSS und PSE zu klären.

5.3.2 Schlaganfallassoziierte Einflussfaktoren

Lokalisation

Die kortikale Beteiligung ist bereits umfassend als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von PSS und PSE untersucht und konnte in einer Vielzahl an Studien mit unterschiedlichem Studiendesign bestätigt werden (BEGHI et al., 2011; ALVAREZ et al., 2013; ROIVAINEN et al., 2013; ZHANG et al., 2014). Insbesondere die Beteiligung von Temporallappen und perirolandischem Kortex (KELLER et al., 2015). Auch eine große Meta-Analyse von Zou und Kollegen zeigte deutlich höhere Inzidenzen von PSS bei kortikaler Beteiligung (ZOU et al., 2015). Pathophysiologisch spiegelt dies die Rolle des Neokortex in der Entwicklung von spontanen synchronisierten Entladungen von neuronalen Netzwerken wider, welche epileptischen Krampfanfällen zugrunde liegen (CONNORS, 1984).

Im Einklang mit diesen Ergebnissen, konnten auch wir einen **unabhängigen signifikanten Zusammenhang** zwischen kortikaler Läsion und erhöhter Inzidenz an frühen Krampfanfällen in der multivariaten Analyse beobachten ($p=0,017$). Wie pathophysiologisch und nach bisheriger Studienlage zu erwarten, kamen auch wir zu dem Ergebnis, dass mit 8,9% bei nur einem geringen Anteil der Krampfanfall-Patienten ein lakunärer Infarkt zugrunde liegt (ARBOIX et al., 1997; ALVAREZ et al., 2013; ROIVAINEN et al., 2013).

Auch in der Charakterisierung der Patientenstichprobe, welche frühe PSS nach rekanalisierender Schlaganfallbehandlung entwickelt hat, zeigten dementsprechend mit 71,9% eine deutliche Mehrheit der Schlaganfälle eine ischämische Beteiligung von Kortexstrukturen.

Schweregrad

Schlaganfallsschweregrad und Infarktgröße konnten bereits in diversen Studien mit unterschiedlichem Studiendesign, sowie einer großen Meta-Analyse signifikant als Risikofaktor für PSS und PSE ermittelt werden (GUPTA et al., 1988; SZAFLARSKI et al., 2008; ZHANG et al., 2014; MOHAMED, KISSANI, 2015). Dementgegen stehen jedoch auch Studienergebnisse in denen der Schlaganfallsschweregrad nicht als unabhängiger Risikofaktor ermittelt werden konnte (LABOVITZ et al., 2001). In unserer klinischen Charakterisierung konnten wir das Auftreten von frühen PSS nach rekanalisierender Therapie dementsprechend vor allem bei mittelschwer bis schwer ausgeprägten Krampfanfällen beobachten (mittlerer NIHSS von 14,7, mittlerer Wert auf der modifizierten Rankin-Skala von 3,97). Auch wir konnten **in der univariaten Analyse** zunächst einen **signifikanten Zusammenhang** zwischen Schlaganfallsschweregrad und dem Auftreten von PSS beobachten. Die Signifikanz dieses Zusammenhanges konnte, **in der multivariaten Analyse** mit Vorwärts- und Rückwärtsselektion, allerdings **nicht als unabhängiger Risikofaktor bestätigt** werden. Ähnliche Ergebniskonstellationen für frühe PSS zeigten sich auch in der prospektiven Studie von Alberti et al. und für PSE in der Studie von Keller et al. (ALBERTI et al., 2008; KELLER et al., 2015). Ein mögliches Erklärungsmodell für die Diskrepanzen könnte sein, dass Schlaganfälle mit kortikaler Beteiligung vermehrt mit höheren Schweregraden einhergingen und die entsprechend schwerer beeinträchtigten Patienten auch gehäuft eine systemische Thrombolyse erhielten⁷. Dieser Zusammenhang könnte als Konfundierungseffekt fungieren und die signifikanten Verteilungsunterschiede in der univariaten Analyse erklären, die nach Selektion in der multivariaten Analyse nicht mehr als signifikant im Modell verbleiben. Weiterhin könnte es zu Beobachtungsverzerrungen gekommen sein, bei der die intensivisierte Überwachung und Pflege bei schwer beeinträchtigten Patienten auch zu einer vermehrten Beobachtung und Dokumentation von Krampfanfällen geführt hat und diese bei weniger schwer betroffenen Patienten ggf. häufiger übersehen wurden.

Schlaganfallätiologie

Die Rolle der Schlaganfallätiologie in der Entwicklung von Post-Stroke-Krampfanfällen in der bisherigen Literatur ist umstritten. Die Arbeitsgruppe um So et al. konnten die kardioembolische Ätiologie mit einem gehäuften Auftreten von frühen PSS assoziieren (SO et al., 1996a). Dem entgegen stehen diverse

⁷insbesondere im Beobachtungszeitraum bis 2015 (siehe Kapitel 5.2.2)

Studien, die die Schlaganfallätiologie nicht als unabhängigen Risikofaktor ermitteln konnten (SZAFLARSKI et al., 2008; BEGHI et al., 2011; BRYNDZIAR et al., 2016). Auch wir konnten in unserer Studie **keinen signifikanten Zusammenhang** zwischen Schlaganfallätiologie nach TOAST-Klassifikation und Auftreten von frühen PSS beobachten ($p = 0,087$). Dieses Ergebnis ist ebenfalls konkordant mit dem Ergebnis eines strukturierten Reviews mit Meta-Analyse, die keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Schlaganfallätiologie und PSS erkennen konnte (ZHANG et al., 2014).

Blutungskomplikationen

Intrazerebrale Blutungsereignisse konnten wiederholt signifikant mit einer erhöhten Inzidenz von Krampfanfällen in Verbindung gebracht werden (ARBOIX et al., 1997; BLADIN et al., 2000; ALBERTI et al., 2008; SZAFLARSKI et al., 2008; BEGHI et al., 2011; MOHAMED, KISSANI, 2015; ZOU et al., 2015). Auch die Meta-Analyse von Zhang und Kollegen konnte einen hämorrhagischen Verlauf als Risikofaktor für das Auftreten von frühen PSS ermitteln (ZHANG et al., 2014). Eine weitere Studie konnte eine hämorrhagische Transformation nach Thrombektomie mit einem 5-fach höheren Risiko für das Auftreten von PSS innerhalb von 2 Jahren assoziieren. Konkordant dazu konnten wir zwar beobachten, dass ca. 1/5 der Patienten mit frühen PSS nach rekanalisierender Therapie eine Blutungskomplikation aufgewiesen hat und mehr Patienten der Fallgruppe eine Blutungskomplikation in Form von hämorrhagischer Transformation (FG 16,5%; KG 8,9%) oder Blutung nach Lyse (FG:28% der lysierten Patienten, KG: 23% der lysierten Patienten) aufwiesen. Entsprechende Verteilungsunterscheide erwiesen sich jedoch in unserer Studie statistisch als **nicht signifikant** ($p=0,087$ (hämorrhagische Transformation), bzw. $p= 0.117$ (Blutung nach Lyse)). Es ist jedoch wichtig zu betonen, dass unsere retrospektive Fall-Kontroll-Studie nicht spezifisch auf diese Fragestellung ausgerichtet war und sich durch die spezifische Untersuchung der akuten Phase von 7 Tagen und den Ausschluss von primär hämorrhagischen Schlaganfällen deutliche Limitationen ergeben.

5.3.3 Patientenassoziierte Einflussfaktoren

Alter und Geschlecht

Aufgrund des durchgeführten Matchings für Alter und Geschlecht zwischen Fall- und Kontrollgruppe, kann in der von uns durchgeführten Studie keine Aussage zum Einfluss dieser Faktoren auf die Inzidenz von akuten Krampfanfällen getroffen werden. Das mittlere Patientenalter in der retrospektiven Datenerhebung (75,5 Jahre) unterscheidet sich jedoch nicht wesentlich von dem in der Fall-Kontroll-Studie (FG: 72,94 Jahre, KG: 72,58 Jahre) und liegt damit in etwa in dem Bereich vergleichbarer Studien (ALVAREZ et al., 2013; BENTES et al., 2017c; NAYLOR et al., 2018).

Etwas mehr als die Hälfte des rekrutierten Patientenkollektivs mit frühen PSS war männlichen Geschlechts (56,3% in der klinischen Charakterisierung, 55,7% in der Fall-Kontroll-Studie). Die von uns beobachtete Geschlechterverteilung ist konkordant mit den Ergebnissen bisheriger Studien, welche entweder keinen Zusammenhang (KELLER et al., 2015; MOHAMED, KISSANI, 2015), oder ein größeres Risiko für das männliche Geschlecht erkennen konnten (ROIVAINEN et al., 2013; CREUTZFELDT et al., 2014).

Vorerkrankungen und Sekundärprophylaxe

Übereinstimmend mit den Erkenntnissen bisheriger Studien konnte **kein signifikanter Zusammenhang** zwischen arterieller Hypertonie, Diabetes Mellitus, anamnestischem Alkoholabusus, vorheriger Schlaganfälle oder einer bestehenden Sekundärprophylaxe und der Inzidenz von Post-Stroke Krampfanfällen ermittelt werden (ALVAREZ et al., 2013).

In der Literatur zeigten sich Hinweise für einen möglichen neuroprotektiven und antikonvulsiven Effekt von Statinen in der Frühphase des Schlaganfalles (LEE et al., 2008; CITRARO et al., 2014; GUO et al., 2015). Auch ein systematisches Review zu diesem Zusammenhang zeigte einen Zusammenhang zwischen Statin-Einnahme und einem reduzierten Risiko für PSS und PSE (NUCERA et al., 2020). Eine Meta-Analyse von Fang et al. konnte insbesondere eine niedrigere Inzidenz von frühen PSS nach adäquater Statin Einnahme erkennen (FANG et al., 2021). In unserer Studie konnten diese Ergebnisse nicht bestätigt werden. Es zeigte sich **kein signifikanter Zusammenhang zwischen Statin Einnahme und frühen PSS**. In Fall- und Kontrollgruppe nahmen jeweils ca. ein Drittel der Patienten ein Statin bei Aufnahme. Die Studie wurde jedoch auch nicht primär für diese Fragestellung designt und es wurde lediglich das Vorhandensein eines Statins in der Aufnahmemedikation erhoben, nicht die Gabe und die Dosierung in der Akutphase des zerebrovaskulären Ereignisses. Weiterhin ist durch die retrospektive Datenerhebung und die Akuität der Schlaganfallbehandlung unklar, ob wirklich bei allen behandelten Patienten eine lückenlose Dokumentation der Aufnahmemedikation vorlag. Die Ergebnisse zu diesem Zusammenhang sind vor dem Hintergrund dieser Limitationen daher zurückhaltend zu interpretieren.

Laborwerte

Hyperglykämie konnte in verschiedenen tierexperimentellen (LUNDGREN et al., 1992; KELLY, 2002) und klinischen Studien (ROIVAINEN et al., 2013), mit postischämischen Krampfanfällen in Verbindung gebracht werden.

In unserer univariaten Analyse konnten wir einen signifikanten Unterschied zwischen dem Blutzuckerwert bei Aufnahme und dem Auftreten von frühen PSS beobachten ($p=0,048$). Dieser konnte in der multivariaten Analyse jedoch **nicht bestätigt** werden ($p=0,214$). Die Aussagekraft unserer Fall-Kontroll-Studie zu diesem Zusammenhang ist jedoch sehr limitiert, da retrospektiv nicht mehr sicher ermittelt werden konnte unter welchen Bedingungen die jeweilige Blutzuckerabnahme erfolgte. So ist es nicht auszuschließen, dass ggf. falsch hohe oder falsch niedrige Werte in das Datenset aufgenommen wurden.

Im Einklang mit den Ergebnissen der Fall-Kontroll-Studie von Alvarez und Kollegen, konnten wir **keinen signifikanten** Zusammenhang **zum Gesamtcholesterolspiegel und Natriumwert** bei Aufnahme erkennen (ALVAREZ et al., 2013). Das Ergebnis von Roivainen und Kollegen, welche eine Hyponatriämie signifikant mit einer erhöhten Inzidenz an frühen Krampfanfällen in Verbindung brachten, konnte von uns nicht bestätigt werden. Ein möglicher Grund für die Diskordanz zu dieser Studie könnte das betrachtete Patientenkollektiv darstellen. Roivainen und Kollegen untersuchten unabhängige Risikofaktoren spezifisch für junge Patienten unter 49 Jahren (ROIVAINEN et al., 2013), während das mittlere Alter in unserem eingeschlossenen Patientenkollektiv deutlich höher lag (FG: 72,94 Jahre, KG: 72,58 Jahre).

5.3.4 Krampfanfallbezogene Charakteristika

Zeitpunkt des Krampfanfalls

Übereinstimmend mit den Ergebnissen bisheriger Studien konnten wir sowohl in der klinischen Charakterisierung der Patienten mit PSS nach rekanalisierender Therapie als auch in der Fall-Kontroll-Studie beobachten, dass frühe PSS am häufigsten **innerhalb der ersten 24-72 Stunden** nach Schlaganfall auftreten (BEGHI et al., 2011; ROIVAINEN et al., 2013).

Klassifikation der Anfallsform

Übereinstimmend mit Vorstudien wurden die Krampfanfälle **am häufigsten** als **generalisiert-tonisch-klonische** (ALVAREZ et al., 2013), oder als **einfach fokale Krampfanfälle ohne sekundäre Generalisierung** (GUPTA et al., 1988) klassifiziert. Auffällig zeigte sich, dass komplex-fokale Krampfanfälle, welche nicht bewusst erlebt wurden, vergleichsweise selten aufgetreten sind, obwohl sie in Vorstudien zu den häufigsten beschriebenen Krampfanfällen nach Thrombolyse und älterem Patientenkontext gehören (PARADOWSKI, ZAGRAJEK, 2005). Hier könnte es in unserer Arbeit im Zuge der retrospektiven Datenerhebung und Fehlen eines kontinuierlichen Video-EEG-Monitorings zu

Beobachtungsverzerrungen gekommen sein und die Ergebnisse sind mit Vorsicht zu interpretieren. Entsprechende fokal-nicht bewusst-erlebte und nicht-convulsive Anfälle sind teils schwer zu erkennen und zu diagnostizieren und können insbesondere aufgrund der atypischen Manifestation bei älteren Patienten und vor dem Hintergrund der zum Teil schweren neurologischen Beeinträchtigung in den ersten Tagen nach Schlaganfall mit einhergehender Bewusstseinstörung trotz intensiver Überwachung übersehen werden. (RAMSAY et al., 2004; PARADOWSKI, ZAGRAJEK, 2005; BRIGO et al., 2020b).

5.4 Schlussfolgerungen und wissenschaftlicher Beitrag zur Forschungslücke

PSS gehören zu den bedeutenden Komplikationen nach Schlaganfall. Die Entstehung von frühen PSS ist komplex und multikausal. Sie treten typischerweise bereits in den ersten 24-72 Stunden nach zerebrovaskulärem Ereignis auf und verlaufen meist einfach fokal oder generalisiert tonisch-klonisch. Trotz deutlicher Hinweise auf ausgeprägte negative Auswirkungen auf den langfristigen klinischen Outcome, die Entwicklung von späten PSS und PSE, sowie die Lebensqualität der Betroffenen gibt es erhebliche Forschungslücken und eine unzureichende Gesamtevidenz. Die bisherigen Studienergebnisse bezüglich ihrer Risikofaktoren variieren stark. Den einzigen weitestgehend unbestrittenen, unabhängigen Risikofaktor für ihr Auftreten stellt die kortikale Beteiligung dar. Weitere häufig beschriebene, jedoch nicht abschließend geklärte Einflussfaktoren sind u.a. der Schlaganfallsschweregrad, die hämorrhagische Transformation, der Blutzuckerspiegel, sowie die rekanalisierenden Schlaganfalltherapien.

Durch unsere Arbeit leisteten wir einen wissenschaftlichen Beitrag zur Beantwortung der Fragestellung zum Zusammenhang zwischen der rekanalisierenden Schlaganfalltherapie und dem Auftreten von frühen PSS, indem wir die systemische Thrombolyse mit Alteplase (rt-PA) als unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von frühen PSS innerhalb von 7 Tagen anhand einer deutlich größeren Stichprobe und abweichender Studienmethodik bestätigen konnten. Weiterhin untersuchten wir zum Publikationszeitpunkt erstmalig auch spezifisch den Zusammenhang zwischen der endovaskulären Reperfusionstherapie und dem Auftreten von frühen PSS und konnten, in Hinblick auf das Fehlen von signifikanten Verteilungsunterschieden im selben Patientenkollektiv, den Verdacht eines spezifisch epileptogenen Potentials von rt-PA erhärten. Zusätzlich konnten wir einen Beitrag hinsichtlich der Einordnung des Einflusses von Schlaganfallsschweregrad, Laborparameter, Vormedikation und Vorerkrankungen bei Aufnahme leisten, welche wir nicht als unabhängige Risikofaktoren bestätigen konnten. Darüber hinaus stellte unsere Studie zum Zeitpunkt der Veröffentlichung die größte klinische Charakterisierung einer Patientenstichprobe mit frühen PSS nach einer rekanalisierenden Schlaganfalltherapie dar.

Vor dem Hintergrund der inhomogenen Studienlage darf Korrelation hier nicht mit Kausalität gleichgesetzt werden und es bedarf dringend weiterführender Forschungsbestrebungen um die Risikofaktoren für PSS und PSE, sowie speziell den Einfluss der rekanalisierenden Interventionen auf das Auftreten von PSS und PSE besser zu verstehen.

5.5 Ausblick und Vorschläge für weiterführende Studien

Es bedarf weiterführender Forschungsansätze, um ein besseres Verständnis über die Risikofaktoren und die klinischen Auswirkungen von PSS zu erlangen und so eine evidenzbasierte Risikoabwägung für die akute Schlaganfalltherapie, sowie die Überwachung und antiepileptische Prophylaxe nach Schlaganfall zu ermöglichen. Eine Chance hier neue Erkenntnisse zu erlangen und die unter Kapitel 5.2 beschriebenen Limitationen unserer Studie zu vermeiden, wäre aus unserer Sicht eine multizentrische und prospektive Studienmethodik. Weiterhin sollten ein systematisiertes neurophysiologisches Monitoring über die ersten 3 Behandlungstage, sowie ein angeschlossener Follow-Up Zeitraum mit Erfassung von späten PSS, PSE, Morbidität, Mortalität und Lebensqualität über mindestens 2 Jahre, implementiert werden. Darüber hinaus sollten insbesondere die Parameter Kortikale Lokalisation, Schlaganfallschweregrad anhand NIHSS, mRS, ASPECTS und Infarktgröße, die rekanalisierende Interventionsform mit Reperusionsgrad, sowie eine dementielle Vorerkrankung systematisiert erfasst und in der multivariaten Analyse als mögliche Störvariablen berücksichtigt werden.

Ein besseres Verständnis des Einflusses der rekanalisierenden Therapien auf die Entwicklung von PSS könnte in Zukunft auch die Erforschung neuer, nicht epileptogener Fibrinolytika vorantreiben und ein besseres Monitoring und die optimierte Nachsorge von Schlaganfallpatienten ermöglichen.

Zum Behandlungszeitraum (2010-2016) stellte Alteplase (rt-PA) das einzige zugelassene Fibrinolytikum für die Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalles dar. 2022 wurde erstmals die Empfehlung ausgesprochen auch das Fibrinolytikum Tenecteplase (TNK-t-PA), welches bislang nur für den Myokardinfarkt zugelassen war, als Alternative zur systemischen Thrombolyse in Erwägung zu ziehen, insbesondere, wenn auch endovaskuläre Therapien geplant sind. Die Empfehlung wurde als entsprechende Modifikation in der S2e-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie aufgenommen (RINGLEB P., 2022). 2024 erfolgte dann die Zulassung für die akute Schlaganfallbehandlung. Die australische „TASTE-A“-Studie zeigte eine verbesserte Reperusionsrate bei Einsatz von Tenecteplase im Vergleich zu Alteplase (BIVARD et al., 2022). Weiterhin gibt es logistische Vorteile durch eine unkomplizierte Bolusgabe (MUIR, 2024). Auch die European Stroke Organisation (ESO) empfiehlt den Einsatz von Tenecteplase unter bestimmten Umständen (ALAMOWITCH et al., 2023). Nachteile von Tenecteplase stellen u.a. die unzureichende Langzeitevidenz, sowie höheren Kosten dar. Trotz diverser beschriebener Vorteile bedarf es weiterführender Studien z.B. hinsichtlich des Einsatzes bei kleineren Schlaganfällen, einem erweiterten Zeitfensters, sowie zu Wechselwirkungen mit der Begleitmedikation (WANG et al., 2024). In Hinblick auf den möglichen Zusammenhang zwischen rekanalisierender Therapie und PSS, wäre hier auch eine Vergleichsstudie zwischen Tenecteplase und Alteplase interessant, um weiter herauszuarbeiten, ob eine Zunahme der Inzidenz von frühen PSS eher auf den Reperusionsprozess an sich, oder auf ein spezifisches epileptogenes Potential von Alteplase (rt-PA) zurückzuführen ist. Dies könnte

die zukünftige Kosten/Nutzen-Abwägung zwischen Alteplase und Tenecteplase, insbesondere bei Risikopatienten beeinflussen

Im Hinblick auf die möglichen negativen Auswirkungen von PSS und PSE auf das klinische Outcome mit Morbidität und Mortalität, sowie die Lebensqualität, sind die Studienergebnisse auch von hohem Interesse, um eine gute risikobasierte Abwägung zu Wirksamkeit und Nutzen einer antikonvulsiven Primär- und Sekundärprophylaxe in der Akutphase von ischämischen Schlaganfällen zu evaluieren. Hier bedarf es einer guten Abwägung um möglichst das Auftreten von PSS zu verhindern und gleichzeitig eine ungerechtfertigte Behandlung mit antiepileptischer Medikation, welche ebenfalls das klinische Outcome negativ beeinflussen kann, zu vermeiden (ZELANO, 2016). Die bisherige Studienlage diesbezüglich ist unzureichend und es bedarf dringend hochqualitativer Daten im Sinne einer prospektiven, kontrollierten und randomisierten Studie, um zukünftig eine wirkliche evidenzbasierte Empfehlung herauszugeben. Entsprechende Studienversuche sind bisher zum Teil an zu geringen Fallzahlen gescheitert (VAN TUIJL et al., 2011). Eine mögliche Lösung dieses Problems, könnte ein Studiendesign sein, dass gezielt Patienten mit sehr hohem Risiko für PSS adressiert. Nach Zusammenschau unseres Reviews, der klinischen Charakterisierung und der Fall-Kontroll-Studie sollten als Einschlusskriterien für eine solche Studie die kortikale Schlaganfallbeteiligung, die intravenöse Thrombolyse mit Alteplase, ein hoher Reperusionsgrad, ein hämorrhagischer Verlauf, Hyperglykämie bei Aufnahme und höhergradige Schlaganfallausprägung in NIHSS, mRS, Barthel-Index und ASPECTS definiert werden. In Bezug auf das Verlaufsmuster, welches sich in unserer Charakterisierung und Fall-Kontroll-Studie gezeigt hat, sollten entsprechende Patienten und das Kontrollkollektiv über die ersten 24-72 Stunden intensiviert überwacht und kontinuierlich neurophysiologisch via Video-EEG gemonitort werden um Krampfanfälle in der Frühphase objektiviert zu erfassen, korrekt zu klassifizieren, das Risiko eines Detection-Bias zu minimieren, sowie frühe encephalographische Veränderungen für die Risikoprädiktion miterfassen zu können (SCHUBERT et al., 2024b). In Hinblick auf den hohen Anteil von fokalen Anfällen und die gute Evidenz bezüglich klinischer Effizienz, Verträglichkeit und Kosteneffizienz, sollte Lamotrigin als Standard-Monotherapie der ersten Wahl verwendet werden (MARSON et al., 2007; MARSON et al., 2021).

Das zunehmend bessere Verständnis von PSS und deren Risikofaktoren kann dazu beitragen, verlässliche Prädiktionsysteme für das Risikoassessment von frühen und späten PSS, sowie PSE zu entwickeln und diese für die Routinediagnostik und -behandlung des ischämischen Schlaganfalls zu implementieren (GALOVIC et al., 2018; AGARWAL et al., 2021). So ermöglichen applikationsbasierte Prädiktionsysteme und Kalkulatoren, wie der aus dem SeLECT-Konsortium publizierte SeLECT-Score und das SeLECT 2.0. Prädiktionssystem, zukünftig im Sinne der personalisierten Medizin eine individualisierte, evidenz- und risikobasierte Entscheidung hinsichtlich der antikonvulsiven Prophylaxe oder der Beurteilung der Fahreignung nach ischämischem Schlaganfall treffen zu können (SINKA et al., 2023; SCHUBERT et al., 2024a).

6 Literaturverzeichnis

1. (1995) Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine* 333:1581-1588
2. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, 3rd (1993) Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24:35-41
3. Against CoCaTotIL, Epilepsy (1989) Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 30:389-399
4. Agarwal A, Sharma J, Padma Srivastava MV, Bhatia R, Singh MB, Gupta A, Pandit AK, Singh R, Rajan R, Dwivedi S, Upadhyay A, Garg A, Vishnu VY (2021) Early Post-Stroke Seizures in Acute Ischemic Stroke: A Prospective Cohort Study. *Ann Indian Acad Neurol* 24:580-585
5. Alamowitch S, Turc G, Palaiodimou L, Bivard A, Cameron A, De Marchis GM, Fromm A, Kõrv J, Roaldsen MB, Katsanos AH, Tsivgoulis G (2023) European Stroke Organisation (ESO) expedited recommendation on tenecteplase for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 8:8-54
6. Alberti A, Paciaroni M, Caso V, Venti M, Palmerini F, Agnelli G (2008) Early seizures in patients with acute stroke: frequency, predictive factors, and effect on clinical outcome. *Vascular health and risk management* 4:715-720
7. Alemany M, Nuñez A, Falip M, Lara B, Paipa A, Quesada H, Mora P, De Miquel MA, Barranco R, Pedro J, Cardona P (2021) Acute symptomatic seizures and epilepsy after mechanical thrombectomy. A prospective long-term follow-up study. *Seizure* 89:5-9
8. Alfke K, Jansen O (2006) Endovaskuläre Behandlung des Schlaganfalls. *Hamostaseologie* 26:326-333
9. Alvarez V, Rossetti AO, Papavasileiou V, Michel P (2013) Acute seizures in acute ischemic stroke: does thrombolysis have a role to play? *J Neurol* 260:55-61
10. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG (2009) Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis* 27:493-501
11. Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons JB, Oliveres M, Comes E (1997) Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease. *Stroke* 28:1590-1594
12. Argyriou AA, Papapetropoulos S, Polychronopoulos P, Corcondilas M, Argyriou K, Heras P (2004) Psychosocial effects and evaluation of the health-related quality of life in patients suffering from well-controlled epilepsy. *Journal of Neurology* 251:310-313
13. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM (2000) Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *The Lancet* 355:1670-1674
14. Beghi E, D'Alessandro R, Beretta S, Consoli D, Crespi V, Delaj L, Gandolfo C, Greco G, La Neve A, Manfredi M, Mattana F, Musolino R, Provinciali L, Santangelo M, Specchio LM, Zaccara G (2011) Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke. *Neurology* 77:1785-1793

15. Bentes C, Martins H, Peralta AR, Casimiro C, Morgado C, Franco AC, Fonseca AC, Geraldine R, Canhao P, Pinho EMT, Paiva T, Ferro JM (2017a) Post-stroke seizures are clinically underestimated. *J Neurol* 264:1978-1985
16. Bentes C, Martins H, Peralta AR, Casimiro C, Morgado C, Franco AC, Fonseca AC, Geraldine R, Canhão P, Pinho EMT, Paiva T, Ferro JM (2017b) Post-stroke seizures are clinically underestimated. *J Neurol* 264:1978-1985
17. Bentes C, Martins H, Peralta AR, Morgado C, Casimiro C, Franco AC, Fonseca AC, Geraldine R, Canhao P, Pinho EMT, Paiva T, Ferro JM (2017c) Epileptic manifestations in stroke patients treated with intravenous alteplase. *Eur J Neurol* 24:755-761
18. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE (2010) Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 51:676-685
19. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJH, van Walderveen MAA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama à Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PLM, van Rooij WJJ, van den Berg JSP, van Hasselt BAAM, Aerden LAM, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JCJ, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder THCML, Heijboer RJJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers MES, Jenniskens SFM, Beenen LFM, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YBWEM, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CBLM, Dippel DWJ (2015) A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine* 372:11-20
20. Bivard A, Zhao H, Churilov L, Campbell BCV, Coote S, Yassi N, Yan B, Valente M, Sharobeam A, Balabanski AH, Dos Santos A, Ng JL, Yogendrakumar V, Ng F, Langenberg F, Easton D, Warwick A, Mackey E, MacDonald A, Sharma G, Stephenson M, Smith K, Anderson D, Choi P, Thijs V, Ma H, Cloud GC, Wijeratne T, Olenko L, Italiano D, Davis SM, Donnan GA, Parsons MW (2022) Comparison of tenecteplase with alteplase for the early treatment of ischaemic stroke in the Melbourne Mobile Stroke Unit (TASTE-A): a phase 2, randomised, open-label trial. *Lancet Neurol* 21:520-527
21. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Cote R, Lebrun L, Pirisi A, Norris JW (2000) Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 57:1617-1622
22. Bluhmki E, Chamorro Á, Dávalos A, Machnig T, Sauce C, Wahlgren N, Wardlaw J, Hacke W (2009) Stroke treatment with alteplase given 3·0–4·5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology* 8:1095-1102
23. Brigo F, Schneider M, Wagenpfeil G, Ragošchke-Schumm A, Fousse M, Holzhoffer C, Nardone R, Faßbender K, Lochner P (2020a) Intravenous thrombolysis with tPA and cortical involvement increase the risk of early poststroke seizures: Results of a case-control study. *Epilepsy Behav* 104:106312
24. Brigo F, Schneider M, Wagenpfeil G, Unger MM, Holzhoffer C, Walter S, Faßbender K, Lochner P (2020b) Early poststroke seizures following thrombolysis and/or

- thrombectomy for acute stroke: Clinical and stroke characteristics. *Epilepsy Behav* 104:106353
25. Bryndziar T, Sedova P, Kramer NM, Mandrekar J, Mikulik R, Brown RD, Klaas JP (2016) Seizures Following Ischemic Stroke: Frequency of Occurrence and Impact on Outcome in a Long-Term Population-Based Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 25:150-156
 26. Burneo JG, Antaya TC, Allen BN, Belisle A, Shariff SZ, Saposnik G (2019) The risk of new-onset epilepsy and refractory epilepsy in older adult stroke survivors. *Neurology* 93:e568-e577
 27. Camilo O, Goldstein LB (2004) Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke* 35:1769-1775
 28. Carrera E, Michel P, Despland P-A, Maeder-Ingvar M, Ruffieux C, Debatisse D, Ghika J, Devuyst G, Bogousslavsky J (2006) Continuous assessment of electrical epileptic activity in acute stroke. *Neurology* 67:99-104
 29. Chen Z, Churilov L, Koome M, Chen Z, Naylor J, Kwan P, Yan B (2017) Post-Stroke Seizures Is Associated with Low Alberta Stroke Program Early CT Score. *Cerebrovasc Dis* 43:259-265
 30. Citraro R, Chimirri S, Aiello R, Gallelli L, Trimboli F, Britti D, De Sarro G, Russo E (2014) Protective effects of some statins on epileptogenesis and depressive-like behavior in WAG/Rij rats, a genetic animal model of absence epilepsy. *Epilepsia* 55:1284-1291
 31. Connors BW (1984) Initiation of synchronized neuronal bursting in neocortex. *Nature* 310:685-687
 32. Couillard P, Almekhlafi MA, Irvine A, Jette N, Pow J, St Germaine-Smith C, Pillay N, Hill MD (2012) Subacute seizure incidence in thrombolysis-treated ischemic stroke patients. *Neurocrit Care* 16:241-245
 33. Creutzfeldt CJ, Tirschwell DL, Kim LJ, Schubert GB, Longstreth WT, Jr., Becker KJ (2014) Seizures after decompressive hemicraniectomy for ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85:721-725
 34. De Herdt V, Dumont F, Henon H, Derambure P, Vonck K, Leys D, Cordonnier C (2011) Early seizures in intracerebral hemorrhage: incidence, associated factors, and outcome. *Neurology* 77:1794-1800
 35. De Reuck J, Van Maele G (2010) Acute ischemic stroke treatment and the occurrence of seizures. *Clin Neurol Neurosurg* 112:328-331
 36. Diener H-C (2016) Ein- und Ausschlusskriterien für die systemische Thrombolyse mit rt-PA. *InFo Neurologie & Psychiatrie* 18:12-12
 37. Duncan PW, Jorgensen HS, Wade DT (2000) Outcome Measures in Acute Stroke Trials. *Stroke* 31:1429-1438
 38. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg M, Lindley RI, Murray G, Olivot JM, Parsons M, Tilley B, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Whiteley W, del Zoppo GJ, Baigent C, Sandercock P, Hacke W (2014) Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous

- thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *The Lancet* 384:1929-1935
39. Fang J, Tuo M, Ouyang K, Xu Y (2021) Statin on post-stroke epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Neuroscience* 83:83-87
 40. Ferlazzo E, Gasparini S, Beghi E, Sueri C, Russo E, Leo A, Labate A, Gambardella A, Belcastro V, Striano P, Paciaroni M, Pisani LR, Aguglia U (2016) Epilepsy in cerebrovascular diseases: Review of experimental and clinical data with meta-analysis of risk factors. *Epilepsia* 57:1205-1214
 41. Ferreira-Atuesta C, Döhler N, Erdélyi-Canavese B, Felbecker A, Siebel P, Scherrer N, Biciato G, Schweizer J, Sinka L, Imbach LL, Katan M, Abaira L, Santamarina E, Álvarez-Sabín J, Winklehner M, von Oertzen TJ, Wagner JN, Gigli GL, Serafini A, Janes F, Merlino G, Valente M, Gregoraci G, Conrad J, Evers S, Lochner P, Roell F, Brigo F, Bentes C, Peralta AR, Melo TPe, Keezer MR, Duncan JS, Sander JW, Tettenborn B, Koepp MJ, Galovic M (2021) Seizures after Ischemic Stroke: A Matched Multicenter Study. *Annals of Neurology* 90:808-820
 42. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J, Jr., Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S (2014) ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 55:475-482
 43. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Zuberi SM (2018) Operationale Klassifikation der Anfallsformen durch die Internationale Liga gegen Epilepsie: Positionspapier der ILAE-Klassifikations- und Terminologiekommission. *Zeitschrift für Epileptologie* 31:272-281
 44. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J, Jr. (2005) Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 46:470-472
 45. Forsgren L, Bucht G, Eriksson S, Bergmark L (1996) Incidence and Clinical Characterization of Unprovoked Seizures in Adults: A Prospective Population-Based Study. *Epilepsia* 37:224-229
 46. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. (1999) Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke: The proact ii study: a randomized controlled trial. *JAMA* 282:2003-2011
 47. Galovic M, Döhler N, Erdélyi-Canavese B, Felbecker A, Siebel P, Conrad J, Evers S, Winklehner M, von Oertzen TJ, Haring H-P, Serafini A, Gregoraci G, Valente M, Janes F, Gigli GL, Keezer MR, Duncan JS, Sander JW, Koepp MJ, Tettenborn B (2018) Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the SeLECT score): a multivariable prediction model development and validation study. *The Lancet Neurology* 17:143-152
 48. Gastaut H (1969) Classification of the epilepsies. Proposal for an international classification. *Epilepsia* 10:Suppl:14-21
 49. Gensicke H, Seiffge DJ, Polasek AE, Peters N, Bonati LH, Lyrer PA, Engelter ST (2013) Long-term outcome in stroke patients treated with IV thrombolysis. *Neurology* 80:919-925
 50. George Paul M, Steinberg Gary K (2015) Novel Stroke Therapeutics: Unraveling Stroke Pathophysiology and Its Impact on Clinical Treatments. *Neuron* 87:297-309

51. Goldstein LB (1995) Common drugs may influence motor recovery after stroke. *Neurology* 45:865-871
52. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlatshahi D, Frei DF, Kamal NR, Montanera WJ, Poppe AY, Ryckborst KJ, Silver FL, Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OY, Baxter BW, Burns PA, Choe H, Heo J-H, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G, Mandzia JL, Shankar J, Sohn S-I, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD (2015) Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine* 372:1019-1030
53. group TI-c (2012) The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *The Lancet* 379:2352-2363
54. Guo J, Guo J, Li J, Zhou M, Qin F, Zhang S, Wu B, He L, Zhou D (2015) Statin treatment reduces the risk of poststroke seizures. *Neurology* 85:701-707
55. Gupta SR, Naheedy MH, Elias D, Rubino FA (1988) Postinfarction seizures. A clinical study. *Stroke* 19:1477-1481
56. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P (1998) Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *The Lancet* 352:1245-1251
57. Harston GWJ, Sutherland BA, Kennedy J, Buchan AM (2010) The contribution of L-arginine to the neurotoxicity of recombinant tissue plasminogen activator following cerebral ischemia: a review of rtPA neurotoxicity. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 30:1804-1816
58. Hauser WA, Beghi E (2008) First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. *Epilepsia* 49 Suppl 1:8-12
59. Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L, Webb DJ, Weil J, Hauser WA (2012) Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: A bidirectional association. *Annals of Neurology* 72:184-191
60. Hill MD, Buchan AM, Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study I (2005) Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 172:1307-1312
61. Holtkamp M, Beghi E, Benninger F, Kälviäinen R, Rocamora R, Christensen H (2017) European Stroke Organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy. *Eur Stroke J* 2:103-115
62. Investigators TIIT (2007) The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 38:2127-2135
63. Iyer AM, Zurolo E, Boer K, Baayen JC, Giangaspero F, Arcella A, Di Gennaro GC, Esposito V, Spliet WGM, van Rijen PC, Troost D, Gorter JA, Aronica E (2010) Tissue plasminogen activator and urokinase plasminogen activator in human epileptogenic pathologies. *Neuroscience* 167:929-945

64. Kammergaard LP, Olsen TS (2005) Poststroke epilepsy in the Copenhagen stroke study: incidence and predictors. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 14:210-214
65. Karhunen H, Jolkkonen J, Sivenius J, Pitkänen A (2005) Epileptogenesis after Experimental Focal Cerebral Ischemia. *Neurochemical Research* 30:1529-1542
66. Kasner SE, Chalela JA, Luciano JM, Cucchiara BL, Raps EC, McGarvey ML, Conroy MB, Localio AR (1999) Reliability and Validity of Estimating the NIH Stroke Scale Score from Medical Records. *Stroke* 30:1534-1537
67. Katsiki N, Mikhailidis DP, Nair DR (2014) The effects of antiepileptic drugs on vascular risk factors: A narrative review. *Seizure* 23:677-684
68. Keller L, Hobohm C, Zeynalova S, Classen J, Baum P (2015) Does treatment with t-PA increase the risk of developing epilepsy after stroke? *J Neurol* 262:2364-2372
69. Kelly KM (2002) Poststroke Seizures and Epilepsy: Clinical Studies and Animal Models. *Epilepsy currents* 2:173-177
70. Kerl HU, Groden C (2015) Schlaganfall: Paradigmenwechsel hin zur endovaskulären Therapie. *Dtsch Arztebl International* 112:-8-
71. Kraus JA, Berlitz P (1998) Cerebral embolism and epileptic seizures--the role of the embolic source. *Acta Neurol Scand* 97:154-159
72. Kumral E, Uncu G, Dönmez I, Cerrahoglu Şirin T, Alpaydın S, Callı C, Kitiş O (2013) Impact of poststroke seizures on neurological deficits: magnetic resonance diffusion-weighted imaging study. *Eur Neurol* 69:200-206
73. Labovitz DL, Allen Hauser W, Sacco RL (2001) Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology* 57:200-206
74. Lahti AM, Saloheimo P, Huhtakangas J, Salminen H, Juvela S, Bode MK, Hillbom M, Tetri S (2017) Poststroke epilepsy in long-term survivors of primary intracerebral hemorrhage. *Neurology* 88:2169-2175
75. Lambrakis CC, Lancman ME (1998) The phenomenology of seizures and epilepsy after stroke. *Journal of Epilepsy* 11:233-240
76. Lee J-K, Won J-S, Singh AK, Singh I (2008) Statin inhibits kainic acid-induced seizure and associated inflammation and hippocampal cell death. *Neuroscience letters* 440:260-264
77. Lekoubou A, Awoumou JJ, Kengne AP (2017) Incidence of seizure in stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Stroke* 12:923-931
78. Lekoubou A, Fox J, Ssentongo P (2020) Incidence and Association of Reperfusion Therapies With Poststroke Seizures. *Stroke* 51:2715-2723
79. Lekoubou A, Fox J, Ssentongo P (2021) Response by Lekoubou et al to a Letter Regarding Article "Incidence and Association of Reperfusion Therapies With Poststroke Seizures: A Systematic Review and Meta-Analysis". *Stroke* 52:e34-e34
80. Lundgren J, Smith ML, Mans AM, Siesjö BK (1992) Ischemic brain damage is not ameliorated by 1,3-butanediol in hyperglycemic rats. *Stroke* 23:719-724
81. Lyden PD, Lu M, Levine SR, Brott TG, Broderick J (2001) A Modified National Institutes of Health Stroke Scale for Use in Stroke Clinical Trials. *Stroke* 32:1310-1317

82. Mahoney FI, Barthel DW (1965) FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Md State Med J* 14:61-65
83. Marson A, Burnside G, Appleton R, Smith D, Leach JP, Sills G, Tudur-Smith C, Plumptre C, Hughes DA, Williamson P, Baker GA, Balabanova S, Taylor C, Brown R, Hindley D, Howell S, Maguire M, Mohanraj R, Smith PE, Lanyon K, Manford M, Chitre M, Parker A, Swiderska N, Appleton R, Pauling J, Hughes A, Gupta R, Hanif S, Awadh M, Ragunathan S, Cable N, Cooper P, Hindley D, Rakshi K, Molloy S, Reuber M, Ayonrinde K, Wilson M, Saladi S, Gibb J, Funston L-A, Cassidy D, Boyd J, Ratnayaka M, Faza H, Sadler M, Al-Moasseb H, Galtrey C, Wren D, Olabi A, Fuller G, Khan M, Kallappa C, Chinthapalli R, Aji B, Davies R, Foster K, Hitiris N, Maguire M, Hussain N, Dowson S, Ellison J, Sharrack B, Gandhi V, Powell R, Tittensor P, Summers B, Shashikiran S, Dison PJ, Samarasekera S, McCorry D, White K, Nithi K, Richardson M, Brown R, Page R, Deekollu D, Slaght S, Warriner S, Ahmed M, Chaudhuri A, Chow G, Artal J, Kucinskiene D, Sreenivasa H, Velmurugan, Singara, Zipitis CS, McLean B, Lal V, Gregoriou A, Maddison P, Pickersgill T, Anderson J, Lawthom C, Howell S, Whitlingum G, Rakowicz W, Kinton L, McLellan A, Zuberi S, Kelso A, Hughes I, Martland J, Emsley H, de Goede C, Singh RP, Moor C-C, Aram J, Mohanraj R, Sakthivel K, Nelapatla S, Rittey C, Pinto A, Leach JP, Cock H, Richardson A, Houston E, Cooper C, Lawson G, Massarano A, Burness C, Marson A, Smith D, Wieshmann U, Dey I, Sivakumar P, Yeung L-K, Smith P, Bentur H, Heafield T, Mathew A, Smith D, Jauhari P (2021) The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of levetiracetam, zonisamide, or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *The Lancet* 397:1363-1374
84. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Cramp C, Cockerell OC, Cooper PN, Doughty J, Eaton B, Gamble C, Goulding PJ, Howell SJL, Hughes A, Jackson M, Jacoby A, Kellett M, Lawson GR, Leach JP, Nicolaides P, Roberts R, Shackley P, Shen J, Smith DF, Smith PEM, Smith CT, Vanoli A, Williamson PR (2007) The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *The Lancet* 369:1000-1015
85. Mattle HP, Arnold M, Lindsberg PJ, Schonewille WJ, Schroth G (2011) Basilar artery occlusion. *The Lancet Neurology* 10:1002-1014
86. Medina MG, Ledesma MD, Domínguez JE, Medina M, Zafra D, Alameda F, Dotti CG, Navarro P (2005) Tissue plasminogen activator mediates amyloid-induced neurotoxicity via Erk1/2 activation. *The EMBO journal* 24:1706-1716
87. Mohamed C, Kissani N (2015) Early seizures in acute stroke. *The Pan African medical journal* 20:136-136
88. Muir KW (2024) Should We Switch to Tenecteplase for all Ischaemic Strokes? Evidence and Logistics. *International Journal of Stroke*:17474930241307098
89. Nabavi DG, Koennecke H-C, Ossenbrink M, Grau A, Busse O, die Stroke Unit K, den Zertifizierungsausschuss der DSG, den Vorstand der DSG (2019) Zertifizierungskriterien für Stroke-Units in Deutschland. *Der Nervenarzt* 90:335-342
90. Nandan A, Zhou YM, Demoe L, Waheed A, Jain P, Widjaja E (2023) Incidence and risk factors of post-stroke seizures and epilepsy: systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res* 51:3000605231213231

91. Naylor J, Thevathasan A, Churilov L, Guo R, Xiong Y, Koome M, Chen Z, Chen Z, Liu X, Kwan P, Campbell BCV (2018) Association between different acute stroke therapies and development of post stroke seizures. *BMC neurology* 18:61-61
92. Ni H, Lu GD, Hang Y, Jia ZY, Cao YZ, Shi HB, Liu S, Zhao LB (2023) Association between Infarct Location and Hemorrhagic Transformation of Acute Ischemic Stroke following Successful Recanalization after Mechanical Thrombectomy. *AJNR Am J Neuroradiol* 44:54-59
93. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, Liebeskind DS, Smith WS (2012) Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *The Lancet* 380:1231-1240
94. Nucera B, Rinaldi F, Nardone R, Lattanzi S, Brigo F (2020) Statins in primary prevention of poststroke seizures and epilepsy: A systematic review. *Epilepsy & Behavior* 112:107400
95. Paradowski B, Zagrajek MM (2005) Epilepsy in middle-aged and elderly people: a three-year observation. *Epileptic Disorders* 7:91-95
96. Pawlak R, Melchor JP, Matys T, Skrzypiec AE, Strickland S (2005) Ethanol-withdrawal seizures are controlled by tissue plasminogen activator via modulation of NR2B-containing NMDA receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:443-448
97. Pop NO, Tit DM, Diaconu CC, Munteanu MA, Babes EE, Stoicescu M, Popescu MI, Bungau S (2021) The Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS): A predictor of mortality in acute ischemic stroke. *Exp Ther Med* 22:1371
98. Prendes CF, Rantner B, Hamwi T, Stana J, Feigin VL, Stavroulakis K, Tsilimparis N, Fernandez Prendes C, Rantner B, Hamwi T, Stana J, Feigin PVL, Stavroulakis K, Tsilimparis N, Aboyans PV, Olusola Akinyemi R, Al-Shahi Salman PR, Artamonov AA, Aujayeb A, Baldereschi M, Basu S, Béjot PY, Belo L, Bennett DA, Srikanth Bhagavathula A, Bikbov B, Brenner PH, Luciano Caetano dos Santos F, Carrero PJJ, Carvalho PF, Catapano PAL, Charalampous P, Christensen PH, Chung S-C, Angelo Cortesi P, Marisa Costa V, Cyganska M, D'Amico E, Davletov K, Georgieva Dokova K, Douiri A, Francis Fagbamigbe A, Fischer F, Ghith N, Giampaoli S, Singh Gill PP, Gnedovskaya EV, Havmoeller RJ, Hostiuc S, Iavicoli PI, Ilic PMD, Isola PG, Jerzy Jozwiak J, Jürisson M, Kayode GA, Khan MAB, Khatab PK, Kisa PA, Kivimäki PM, Koyanagi A, Kulimbet M, Kusuma D, La Vecchia PC, Lacey B, Lallukka PT, Lorkowski PS, Majeed PA, Giovanni Mantovani PL, Mazzaglia G, Mentis A-FA, Meretoja A, Miao Jonasson J, Mirica A, Mirrakhimov PEM, Mohammed S, Molokhia M, Monasta L, Mons PU, Morze J, Irina Negoï R, Norrving PB, Oancea PB, O'Caoimh R, Orru H, Padron-Monedero A, Pedersini P, Perico N, Polibin RV, Polinder S, Raggi A, Rawaf PS, Remuzzi PG, Romoli M, Sacco PS, Reza Saeb PM, Vasco Santos J, Santric-Milicevic PMM, Aleksandrovna Skryabina A, Smith L, Starodubova AV, Stevanović A, Stranges PS, Teuschl Y, Topor-Madry R, Touvier M, Tovani-Palone MR, Unim B, Juhani Vasankari PT, Volovici V, Wafa HA, Wang Y, Westerman R, Wolfe PCDA, Yesiltepe M, Zanghi A, Sergeevich Zastrozhin PM (2024) Burden of Stroke in Europe: An Analysis of the Global Burden of Disease Study Findings From 2010 to 2019. *Stroke* 55:432-442
99. Qian Z, Gilbert ME, Colicos MA, Kandel ER, Kuhl D (1993) Tissue-plasminogen activator is induced as an immediate-early gene during seizure, kindling and long-term potentiation. *Nature* 361:453-457

100. Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KR (2009) Reliability of the Modified Rankin Scale. *Stroke* 40:3393-3395
101. Radu RA, Terecoasă EO, Băjenaru OA, Tiu C (2017) Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand? *Clinical Neurology and Neurosurgery* 159:93-106
102. Ramsay RE, Rowan AJ, Pryor FM (2004) Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. *Neurology* 62:S24-S29
103. Rankin J (1957) Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J* 2:200-215
104. Ringleb P. KM, Jansen O., et al.: (2022) Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie, 2022 Version 1.1, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 01.11.2024)).
105. Ringleb V (2016). Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Rekanalisierende Therapie (Ergänzung 2015)
106. Robert-Koch-Institut (2015). Wie steht es um unsere Gesundheit? (Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung)
107. Rodan LH, Aviv RI, Sahlas DJ, Murray BJ, Gladstone JP, Gladstone DJ (2006) Seizures during stroke thrombolysis heralding dramatic neurologic recovery. *Neurology* 67:2048-2049
108. Roivainen R, Haapaniemi E, Putaala J, Kaste M, Tatlisumak T (2013) Young adult ischaemic stroke related acute symptomatic and late seizures: risk factors.
109. Rosenstein DL, Nelson JC, Jacobs SC (1993) Seizures associated with antidepressants: a review. *J Clin Psychiatry* 54:289-299
110. Rücker V, Wiedmann S, O’Flaherty M, Busch MA, Heuschmann PU (2018) Decline in Regional Trends in Mortality of Stroke Subtypes in Germany From 1998 to 2015. *Stroke* 49:2577-2583
111. Ryvlin P, Montavont A, Nighoghossian N (2006) Optimizing therapy of seizures in stroke patients. *Neurology* 67:S3-S9
112. Sartor EA, Albright K, Boehme AK, Morales MM, Shaban A, Grotta JC, Savitz SI, Martin-Schild S (2013) The NIHSS Score and its Components can Predict Cortical Stroke. *J Neurol Disord Stroke* 2:1026
113. Saver JL (2001) Intra-arterial thrombolysis. *Neurology* 57:S58-S60
114. Saver JL, Chaisinanunkul N, Campbell BCV, Grotta JC, Hill MD, Khatri P, Landen J, Lansberg MG, Venkatasubramanian C, Albers GW, on behalf of the XSTAIR (2021) Standardized Nomenclature for Modified Rankin Scale Global Disability Outcomes: Consensus Recommendations From Stroke Therapy Academic Industry Roundtable XI. *Stroke* 52:3054-3062
115. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, Clark W, Budzik R, Zaidat OO (2012) Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *The Lancet* 380:1241-1249

116. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM (2017) ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 58:512-521
117. Schubert KM, Bicciato G, Sinka L, Abaira L, Santamarina E, Álvarez-Sabín J, Ferreira-Atuesta C, Katan M, Scherrer N, Terziev R, Döhler N, Erdélyi-Canavese B, Felbecker A, Siebel P, Winklehner M, von Oertzen TJ, Wagner JN, Gigli GL, Nilo A, Janes F, Merlino G, Valente M, Zafra-Sierra MP, Mayor-Romero LC, Conrad J, Evers S, Lochner P, Roell F, Brigo F, Bentes C, Peralta R, Pinho e Melo T, Keezer MR, Duncan JS, Sander JW, Tettenborn B, Koepp M, Galovic M (2024a) Implications for driving based on the risk of seizures after ischaemic stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 95:833
118. Schubert KM, Dasari V, Oliveira AL, Tatillo C, Naeije G, Strzelczyk A, Gaspard N, Galovic M, Punia V, Bentes C, the Se LC (2024b) The role of EEG in predicting post-stroke seizures and an updated prognostic model (SeLECT-EEG). *medRxiv:2024.2011.2028.24318126*
119. Sen A, Jette N, Husain M, Sander JW (2020) Epilepsy in older people. *The Lancet* 395:735-748
120. Serles W (2021) Akut symptomatische Anfälle vs. beginnende Epilepsie nach Schlaganfall bei Erwachsenen und Kindern. *Zeitschrift für Epileptologie* 34:355-359
121. Shinton RA, Gill JS, Melnick SC, Gupta AK, Beevers DG (1988) The frequency, characteristics and prognosis of epileptic seizures at the onset of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:273-276
122. Siao C-J, Fernandez SR, Tsirka SE (2003) Cell Type-Specific Roles for Tissue Plasminogen Activator Released by Neurons or Microglia after Excitotoxic Injury. *The Journal of Neuroscience* 23:3234-3242
123. Silverman IE, Restrepo L, Mathews GC (2002) Poststroke seizures. *Archives of Neurology* 59:195-201
124. Sinka L, Abaira L, Imbach LL, Zieglgänsberger D, Santamarina E, Álvarez-Sabín J, Ferreira-Atuesta C, Katan M, Scherrer N, Bicciato G, Terziev R, Simmen C, Schubert KM, Elshahabi A, Baumann CR, Döhler N, Erdélyi-Canavese B, Felbecker A, Siebel P, Winklehner M, von Oertzen TJ, Wagner JN, Gigli GL, Serafini A, Nilo A, Janes F, Merlino G, Valente M, Zafra-Sierra MP, Bayona-Ortiz H, Conrad J, Evers S, Lochner P, Roell F, Brigo F, Bentes C, Peralta AR, Pinho EMT, Keezer MR, Duncan JS, Sander JW, Tettenborn B, Koepp MJ, Galovic M (2023) Association of Mortality and Risk of Epilepsy With Type of Acute Symptomatic Seizure After Ischemic Stroke and an Updated Prognostic Model. *JAMA Neurol* 80:605-613
125. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, Lutsep HL, Nesbit GM, Grobelny T, Rymer MM, Silverman IE, Higashida RT, Budzik RF, Marks MP (2005) Safety and Efficacy of Mechanical Embolectomy in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 36:1432-1438
126. So EL, Annegers JF, Hauser WA, O'Brien PC, Whisnant JP (1996a) Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology* 46:350-355
127. So EL, Annegers JF, Hauser WA, O'Brien PC, Whisnant JP (1996b) Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology* 46:350-355

128. Stefan H (2011) Epilepsy in the elderly: facts and challenges. *Acta Neurol Scand* 124:223-237
129. Stefan H (2021) Schlaganfall und epileptische Anfälle. *Zeitschrift für Epileptologie* 34:213-222
130. Sutula TP (2004) Mechanisms of epilepsy progression: current theories and perspectives from neuroplasticity in adulthood and development. *Epilepsy Research* 60:161-171
131. Sykes L, Wood E, Kwan J (2014) Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*:Cd005398
132. Szaflarski JP, Rackley AY, Kleindorfer DO, Khoury J, Woo D, Miller R, Alwell K, Broderick JP, Kissela BM (2008) Incidence of seizures in the acute phase of stroke: A population-based study. *Epilepsia* 49:974-981
133. Tan ML, Ng A, Pandher PS, Sashindranath M, Hamilton JA, Davis SM, O'Brien TJ, Medcalf RL, Yan B, Jones NC (2012) Tissue plasminogen activator does not alter development of acquired epilepsy. *Epilepsia* 53:1998-2004
134. Turk AS, Frei D, Fiorella D, Mocco J, Baxter B, Siddiqui A, Spiotta A, Mokin M, Dewan M, Quarfordt S, Battenhouse H, Turner R, Chaudry I (2014) ADAPT FAST study: a direct aspiration first pass technique for acute stroke thrombectomy. *Journal of NeuroInterventional Surgery* 6:260-264
135. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J (1988) Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 19:604-607
136. van Tuijl JH, van Raak EPM, de Krom MCTFM, Lodder J, Aldenkamp AP (2011) Early treatment after stroke for the prevention of late epileptic seizures: A report on the problems performing a randomised placebo-controlled double-blind trial aimed at anti-epileptogenesis. *Seizure* 20:285-291
137. Wacholder S, Silverman DT, McLaughlin JK, Mandel JS (1992) Selection of Controls in Case-Control Studies: II. Types of Controls. *American Journal of Epidemiology* 135:1029-1041
138. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millán M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR (2008) Thrombolysis with alteplase 3–4·5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *The Lancet* 372:1303-1309
139. Wang L, Hao M, Wu N, Wu S, Fisher M, Xiong Y (2024) Comprehensive Review of Tenecteplase for Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. *Journal of the American Heart Association* 13:e031692
140. Willmore L, Sybert G, Munson J, Hurd R (1978) Chronic focal epileptiform discharges induced by injection of iron into rat and cat cortex. *Science* 200:1501-1503
141. Winter Y, Daneshkhah N, Galland N, Kotulla I, Krüger A, Groppa S (2018) Health-related quality of life in patients with poststroke epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 80:303-306
142. Yepes M, Roussel BD, Ali C, Vivien D (2009) Tissue-type plasminogen activator in the ischemic brain: more than a thrombolytic. *Trends Neurosci* 32:48-55
143. Yepes M, Sandkvist M, Coleman TA, Moore E, Wu J-Y, Mitola D, Bugge TH, Lawrence DA (2002) Regulation of seizure spreading by neuroserpin and tissue-type plasminogen

- activator is plasminogen-independent. *The Journal of Clinical Investigation* 109:1571-1578
144. Zelano J (2016) Poststroke epilepsy: update and future directions. *Therapeutic advances in neurological disorders* 9:424-435
 145. Zeumer H, Hacke W, Ringelstein E (1983) Local intraarterial thrombolysis in vertebrobasilar thromboembolic disease. *American Journal of Neuroradiology* 4:401-404
 146. Zhang C, Wang X, Wang Y, Zhang J-g, Hu W, Ge M, Zhang K, Shao X (2014) Risk factors for post-stroke seizures: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Research* 108:1806-1816
 147. Zhao Y, Li X, Zhang K, Tong T, Cui R (2018) The Progress of Epilepsy after Stroke. *Curr Neuroparmacol* 16:71-78
 148. Zou S, Wu X, Zhu B, Yu J, Yang B, Shi J (2015) The pooled incidence of post-stroke seizure in 102 008 patients. *Top Stroke Rehabil* 22:460-467

7 Abkürzungsverzeichnis

ASPECTS	Alberta Stroke Program Early CT Score
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DM	Diabetes Mellitus
ESO	European Stroke Organisation
FDA	Food And Drug Administration
HR	Hazard-Ratio
i.a.	Intraarteriell
i.v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
mRS	Modifizierte Rankin Skala
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
OR	Odds-Ratio
PSE	Post-Stroke-Epilepsie
PSS	Post-Stroke-Seizure/Post-Stroke-Krampfanfall
rt-PA	recombinant tissue plasminogen activator
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung	Titel
Abbildung 1	Anfallsklassifikation nach alter ILAE-Klassifikation nach (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy 1989)
Abbildung 2	Basisversion der ILAE-Anfallsklassifikation von 2017 nach (FISHER et al., 2018)
Abbildung 3	Risikobasierte Therapiestrategie bei PSS aus (STEFAN, 2021) nach (ZELANO, 2016)
Abbildung 4	Flussdiagramm – Methodisches Vorgehen bei der retrospektiven Datenerhebung
Abbildung 5	Flussdiagramm – Methodisches Vorgehen: Fall-Kontroll-Studie
Abbildung 6	Verteilung des Zeitpunktes des ersten Krampfanfalls im Patientenkollektiv
Abbildung 7	Kreisdiagramm: Zeitliche Verteilung der Komplikation Post-Stroke-Krampfanfall in Prozent (%)
Abbildung 8	Balkendiagramm: Verteilung der Schlaganfalllokalisation in Fall- und Kontrollgruppe
Abbildung 9	Boxplotdiagramm: Vergleich des Schlaganfallschweregrades in Punkten auf NIHSS und mRS, zwischen Fall- und Kontrollgruppe
Abbildung 10	Verteilung der systemischen Thrombolyse zwischen Fall- und Kontrollgruppe
Abbildung 11	Balkendiagramm: Mechanische Thrombektomien in Fall- und Kontrollgruppe
Abbildung 12	Flussdiagramm: Übersicht -Vorgehen Test auf Normalverteilung und Gruppenvergleiche

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle	Titel
Tabelle 1	Einfluss der systemischen Thrombolyse mit Alteplase (rt-PA) auf das Auftreten von akuten und späten Post-Stroke-Krampfanfällen
Tabelle 2.1	Unabhängige Risikofaktoren für Schlaganfallinduzierte Krampfanfälle
Tabelle 2.2	Unabhängige Risikofaktoren für Schlaganfallinduzierte Krampfanfälle - Fortsetzung
Tabelle 3	Einfluss von PSS auf den klinischen Outcome
Tabelle 4	Übersicht über die metrischen patientenbezogenen Parameter, angegeben sind die Patientenzahl (n), Minimum, Maximum und Mittelwert $\pm$ Standardabweichung
Tabelle 5	Übersicht über die kategorialen Parameter des Patientenkollektivs, angegeben in absoluter Häufigkeit (n) und relativer Häufigkeit in Prozent (%)
Tabelle 6	Übersicht über Infarktlokalisierung und Ätiologie angegeben in absoluter Häufigkeit (n) und relativer Häufigkeit in Prozent (%)
Tabelle 7	Schlaganfallschweregrad in Punktwerten auf NIHSS- und modifizierter Rankin-Skala, angegeben sind Anzahl (n), Minimum, Maximum und Mittelwert $\pm$ Standardabweichung
Tabelle 8	Übersicht über die rekanalisierenden Interventionen, angegeben in absoluter Häufigkeit (n) und relativer Häufigkeit in Prozent (%)
Tabelle 9	Blutungskomplikationen, angegeben in absoluter Häufigkeit (n) und der relativen Häufigkeit in Prozent (%)
Tabelle 10	Übersicht über die Verteilung der Anfallsformen nach ILAE-Klassifikation, angegeben in absoluter Häufigkeit (n) und relativer Häufigkeit in Prozent (%)
Tabelle 11	Verteilung der Anfallsformen nach ILAE-Klassifikation in der Fallgruppe unter Angabe von absoluter Häufigkeit (n) und relativer Häufigkeit in Prozent (%)
Tabelle 12	Durchschnittliches Alter bei Diagnosestellung in Fall- und Kontrollgruppe, angegeben als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung
Tabelle 13	Schlaganfall in der Vorgeschichte, in Fall- und Kontrollgruppe unter Angabe von absoluter Häufigkeit (n), relativer Häufigkeit in Prozent (%) und der Signifikanz (p-Wert) im Chi-Quadrat-Test nach Pearson
Tabelle 14	Übersicht über die Verteilung der Sekundärprophylaxe, mit Angabe von absoluter Häufigkeit (n), relativer Häufigkeit in Prozent (%) und der Signifikanz (p-Wert) im Chi-Quadrat-Test nach Pearson
Tabelle 15	Anamnestisch vorbekannter Alkoholabusus in Fall- und Kontrollgruppe unter Angabe von absoluter Häufigkeit (n), relativer Häufigkeit in Prozent (%) und der Signifikanz (p-Wert) im Chi-Quadrat-Test nach Pearson
Tabelle 16	Arterielle Hypertonie in Fall- und Kontrollgruppe unter Angabe von absoluter Häufigkeit (n), relativer Häufigkeit in Prozent (%) und der Signifikanz (p-Wert) im Chi-Quadrat-Test nach Pearson
Tabelle 17	Blutdruck systolisch (in mmHg) bei Aufnahme in Fall- und Kontrollgruppe unter Angabe von Mittelwert $\pm$ Standardabweichung und Signifikanz (p-Wert) im Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 18	Vorbekannter Diabetes Mellitus in Fall- und Kontrollgruppe unter Angabe von absoluter Häufigkeit (n), relativer Häufigkeit in Prozent (%) und der Signifikanz (p-Wert) im Chi-Quadrat-Test nach Pearson
Tabelle 19	Übersicht über die erhobenen Laborwerte in Fall und Kontrollgruppe unter Angabe von Mittelwert $\pm$ Standardabweichung und der Signifikanz (p-Wert) im Mann-Whitney-U-Test
Tabelle 20	Ätiologie nach TOAST-Klassifikation in Fall- und Kontrollgruppe unter Angabe von absoluten Werten (n), in Prozent (%) und Ergebnisse der Signifikanzprüfung im Mann-Whitney-U-Test (p-Wert)
Tabelle 21	Schlaganfalllokalisation in Fall- und Kontrollgruppe unter Angabe von absoluten Werten (N), relativen Werten in Prozent und Signifikanz (p-Wert) im Chi-Quadrat-Test nach Pearson
Tabelle 22	Schlaganfallsschweregrad in Punktwerten auf NIHSS und mRS in Fall- und Kontrollgruppe unter Angabe von Mittelwert (MW) $\pm$ Standardabweichung und Signifikanz (p-Wert) im Mann-Whitney-U-Test
Tabelle 23	Übersicht über die Verteilung der rekanalisierenden Interventionen in Fall- und Kontrollgruppe, angegeben in absoluter Häufigkeit (n), relativer Häufigkeit in Prozent und der Signifikanz (p-Wert) im Chi-Quadrat Test nach Pearson
Tabelle 24	Blutungskomplikationen in Fall- und Kontrollgruppe, angegeben in absoluter Häufigkeit (n), relativer Häufigkeit in Prozent (%) und Signifikanz (p-Wert) im Chi-Quadrat Test nach Pearson
Tabelle 25	Übersicht über die Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalyse (p-Wert, Odds-Ratio (OR) und 95% Konfidenzintervall (95% KI)
Tabelle 26	Übersicht über die Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalyse nach Vorwärts- und Rückwärtsselektion (p-Wert, Odds-Ratio (OR) und 95% Konfidenzintervall (95% KI)
Tabelle 27	Übersicht über die Häufigkeiten der kategorialen Variablen und der Signifikanz im Chi-Quadrat-Test nach Pearson in Fall- und Kontrollgruppe
Tabelle 28	Test auf Normalverteilung der metrischen Parameter in der Fall-Kontroll Studie
Tabelle 29	Übersicht über die metrischen Parameter der Fall-Kontrollstudie, angegeben in Mittelwert $\pm$ Standardabweichung und Signifikanz (p) im Mann-Whitney-U Test

10 Anhang

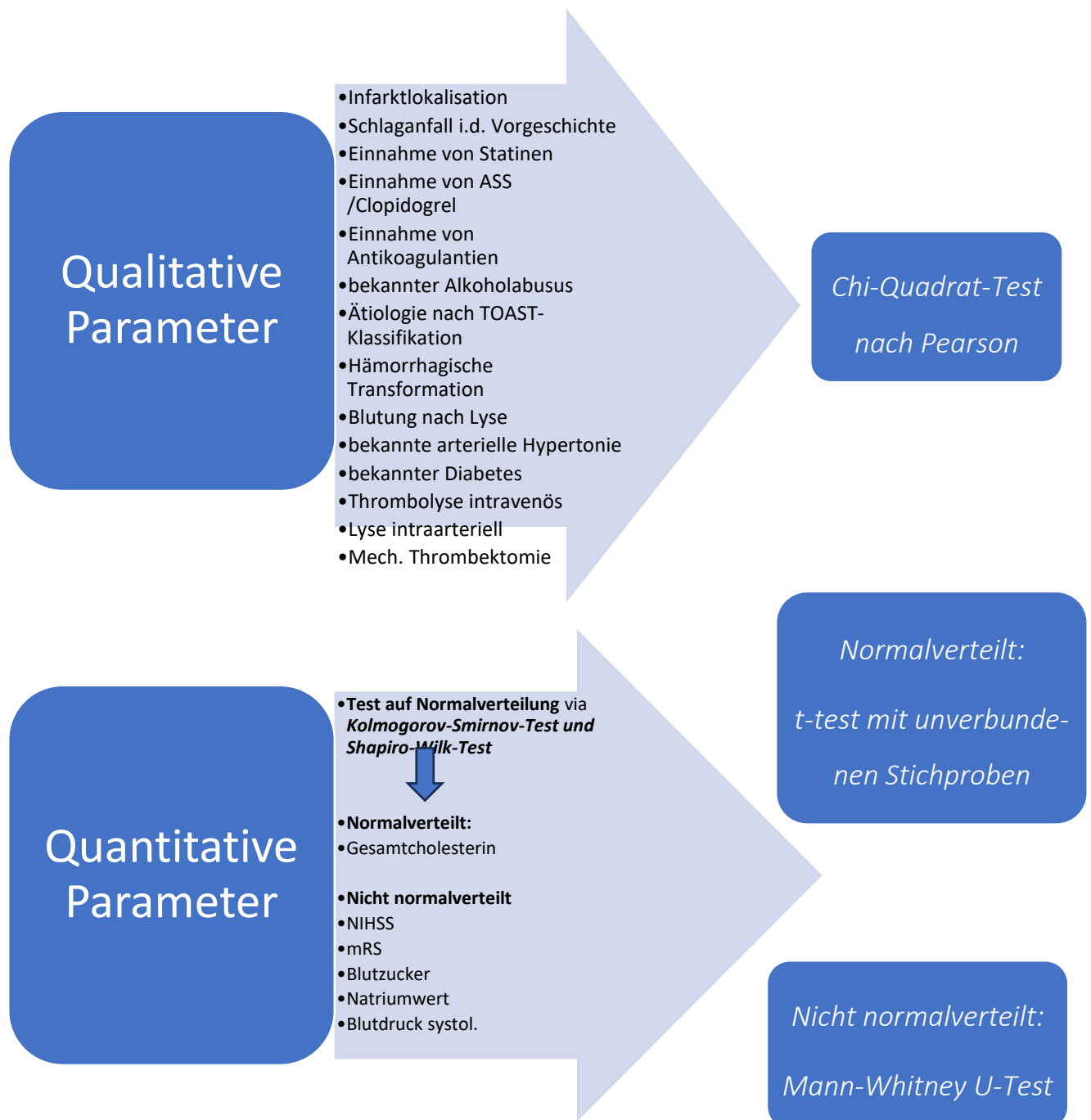


Abbildung 12 – Flussdiagramm: Übersicht -Statistisches Vorgehen Test auf Normalverteilung und Gruppenvergleiche

Tabelle 27 - Übersicht über die Häufigkeiten der kategorialen Variablen und der Signifikanz im Chi-Quadrat-Test nach Pearson in Fall- und Kontrollgruppe

Variable		Fallgruppe n (%) (N=79)	Kontrollgruppe n (%) (N=158)	Signifikanz (p-Wert)
Schlaganfall in der Vorgeschichte		28 (35,4%)	45 (28,5%)	0,274
Einnahme von Statinen		26 (32,9%)	52 (33,1%)	0,974
Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern		36 (45,6%)	60 (38%)	0,262
Einnahme von Antikoagulantien		13 (16,5%)	28 (17,7%)	0,808
Männliches Geschlecht		44 (55,7%)	88 (55,7%)	-
Bekannter Alkoholabusus		8 (10,1%)	10 (6,3%)	0,298
Schlaganfalllokalisation	Kortikal	54 (68,4%)	73 (46,2%)	0,002
	Subkortikal	18 (22,8%)	42 (26,6%)	
	Lakunär	7 (8,9%)	40 (25,3%)	
Ätiologie nach TOAST-Klassifikation	Makroangiopathisch	22 (27,8%)	34 (21,5)	0,087
	Kardioembolisch	31 (39,2%)	63 (39,9)	
	Mikroangiopathisch	1 (1,3%)	14 (8,9)	
	Andere gesicherte Ursache	1 (1,3%)	8 (5,1)	
	Ätiologie unklar o. konkurrierend	23 (29,1%)	39 (24,7)	
Thrombolyse i.v.		25 (31,6%)	26 (16,5%)	0,007
Thrombolyse i.a.		7 (8,9%)	5 (3,2%)	0,059
Mech. Thrombektomie	Erfolgreich	16 (20,3%)	25 (15,8%)	0,327
	Frustraner Versuch	5 (6,3%)	5 (3,2%)	
Hämorrhagische Transformation		13 (16,5%)	14 (8,9%)	0,083
Blutung nach Lyse		7 (8,9%)	6 (3,8%)	0,107
Bekannte arterielle Hypertonie		69 (87,3%)	135 (85,4%)	0,691
Bekannter DM	Insulinbedürftig	11 (13,9%)	30 (19%)	0,395
	Nicht-Insulinbedürftig	19 (24,1%)	28 (17,7%)	

Tabelle 28 - Test auf Normalverteilung der metrischen Parameter in der Fall-Kontroll Studie

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
Gesamtcholesterin in mg/dl	0,052	214	0,200*	0,978	214	0,002
Blutzucker in mg/dl	0,157	237	0,000	0,822	237	0,000
Natriumwert in mmol/l	0,222	237	0,000	0,444	237	0,000
Blutdruck systolisch in mmHg	0,120	235	0,000	0,971	235	0,000
NIHSS	0,223	230	0,000	0,740	230	0,000
Rankin-Score	0,178	224	0,000	0,899	224	0,000

*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Die Tabelle wurde erstellt mit SPSS Version 25.0

Tabelle 29 - Übersicht über die metrischen Parameter der Fall-Kontrollstudie, angegeben in Mittelwert ± Standardabweichung und Signifikanz (p) im Mann-Whitney-U Test

	Fallkollektiv	Kontrollkollektiv	Signifikanz P
Blutzucker in mg/dl	155,152 ± 69,0839	138,475 ± 52,0334	0,048
Natriumwert in mmol/l	141,076 ± 11,4542	140,152 ± 3,9199	0,612
Gesamtcholesterin in mg/dl	173,467 ± 45,4079	177,763 ± 46,0069	0,660
Blutdruck systolisch in mmHg	148,462 ± 30,4476	150,822 ± 28,5072	0,317
NIHSS	11,584 ± 11,7444	7,739 ± 9,4568	0,010
Rankin-Score	3,425 ± 1,6826	2,927 ± 1,4519	0,007
Alter bei Diagnose in Jahren	72,949 ± 12,4065	72,557 ± 13,0054	-

11 Publikationen

Publikationen in „Epilepsy & Behavior“

1) „*Intravenous thrombolysis with tPA and cortical involvement increase the risk of early Post-Stroke seizures: Results of a case-control study*“ (BRIGO et al., 2020a)

- Geteilte Erstautorenschaft
- PMID: 31182396
- DOI: [10.1016/j.yebeh.2019.04.056](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.04.056)
- Autoren: Francesco Brigo, **Maximilian Schneider**, Gudrun Wagenpfeil, Andreas Ragoschke-Schumm, Mathias Fousse, Claudia Holzhoﬀer, Raffaele Nardone, Klaus Faßbender, Piergiorgio Lochner

2) *Early Post-Stroke seizures following thrombolysis and/or thrombectomy for acute stroke: Clinical and stroke characteristics*“ (BRIGO et al., 2020b)

- Geteilte Erstautorenschaft
- PMID: 31231037
- DOI: [10.1016/j.yebeh.2019.05.048](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.05.048)
- Autoren: Francesco Brigo, **Maximilian Schneider**, Gudrun Wagenpfeil, Marcus Michael Unger, Claudia Holzhoﬀer, Silke Walter, Klaus Faßbender, Piergiorgio Lochner

12 Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die mich auf dem Weg meines Studiums und meiner Promotion begleitet haben.

Ich bedanke mich herzlich bei *Herrn PD Dr. med. PhD Piergiorgio Lochner* dafür, dass er mir ermöglichte die Promotion unter seiner zuverlässigen, geduldigen und motivierenden Betreuung abschließen zu können und mich in der Konzeption und Korrektur mit seiner fachlichen Expertise unterstützte.

Weiterhin bedanken möchte ich mich bei *Frau Dipl.-Statistikerin Gudrun Wagenpfeil* und *Herrn Francesco Brigo MD*, die mich bei der statistischen Auswertung und der Publikation meiner Arbeit unterstützten. Hervorheben möchte ich auch die Unterstützung durch *Herrn Jörg Siefert*, der mir im IT-Bereich die Patientenabfrage ermöglichte, sowie allen Mitarbeitenden und Patienten der Stroke Unit der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums des Saarlandes, ohne die die Datenerhebung für meine Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Mein unermesslicher Dank gilt weiterhin meiner Familie, meiner Mutter Sabine und meinem Vater Christof, sowie meiner Schwester Ann-Kathrin, die mich vom ersten Tag an begleiten und mir mit ihrem Urvertrauen, ihrer Fürsorge, ihren Werten und auch ihrer finanziellen Unterstützung meinen bisherigen Lebensweg ermöglicht haben.

Zum Abschluss möchte ich meiner Frau Louisa, sowie meinen guten Freunden Jacqueline und Elias danken, die mich geprägt haben und auf deren loyale Unterstützung ich immer zählen konnte.

13 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.