

Epilepsi etter hjerneslag

Sammendrag

Bakgrunn. Hjerneslag/apopleksi (infarkt eller blødning) er en vanlig årsak til epilepsi hos voksne og spesielt i høy alder. Pga. høy insidens av og økende overlevelse etter slag er postapoplektisk epilepsi en stor utfordring. Epilepsi etter hjerneslag er i vårt materiale definert som to eller flere tilbakevendende anfall mer enn fire uker etter hjerne-slaget.

Metode. På bakgrunn av egne kliniske studier og en gjennomgang av litteraturen gir vi her en oversikt over omfang, prediktorer, patofysiologi og prognose ved postapoplektisk epilepsi.

Resultater. Forekomst oppgitt i litteraturen varierer mye, fra 2,3 % til 43 %. Våre egne undersøkelser gav en insidens av epilepsi etter hjerneslag på 2,5 % etter ett år, med en fordobling etter fem års oppfølging. Store slag gir høyere forekomst av epilepsi enn mindre slag.

Fortolkning. Variasjonen i forekomst skyldes forskjellige definisjoner av postapoplektisk epilepsi og forskjellig studiedesign. Vår studie var prospektiv og fra et vel definert område der man legger vekt på å få lagt inne alle med slag. Dette gir mange personer med meget små slag, med liten risiko for å utvikle tilbakevendende epileptiske anfall, og mange med store slag med høy dødelighet, noe som også vil redusere forekomsten. Vi så i vårt materiale nesten en fordobling av antallet med epilepsi i perioden fra ett til fem år etter slaget. Dette kan være uttrykk for at epileptogenesen tar tid, men kan også skyldes den generelt høye morbiditeten i denne aldersgruppen. Store slag femdoblet risikoen for postapoplektisk epilepsi i vårt materiale. Sikre prediktorer for postapoplektisk epilepsi har ellers vært vanskelig å finne.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Morten Ingvar Lossius*

mlossius@heltef.no

Ole Morten Rønning

Stiftelse for helsetjenesteforskning og
Nevrologisk avdeling
Akershus Universitetssykehus
1474 Nordbyhagen

Leif Gjerstad

Nevrologisk avdeling
Rikshospitalet

* Nåværende adresse:
Spesialsykehuset for epilepsi
1306 Bærum postterminal

Slag er en viktig årsak til epileptiske anfall hos voksne, spesielt gjelder dette eldre (1). Forsgren og medarbeidere viste i sin studie fra 1996 at 45 % av epileptiske anfall med debut etter 60 års alder skyldtes slag (2). Postapoplektisk epilepsi opptrer hovedsakelig hos eldre mennesker og fører til spesielle utfordringer for legen. Eldre er mer utsatt for bivirkninger pga. endret farmakokinetikk og metabolisme. Det kan også være vanskeligere å få til sikker oppfølging av medikamentinntaket. Valg av behandling byr derfor på ekstra utfordringer.

Det oppstår 13 000–14 000 hjerneslag (infarkter og blødninger) i Norge hvert år (3). Insidensen er avtakende (4), men økt overlevelse fører til uendret eller økende prevalens (5). Akutte hjerneslag har en mortalitet på ca. 20 % etter 30 dager (6), deretter ytterligere 10 % mortalitet i løpet av ett år. Etter det er det ca. 10 % mortalitet hvert år (7). Nær 20 % overlever med stort funksjonstap, 30 % med moderat funksjonstap og 50 % med liten eller ingen reduksjon av funksjon (8). Postapoplektisk epilepsi utgjør en viktig del av komplikasjonsfrekvensen hos pasienter som overlever et hjerneslag (fig 1).

I forhold til tidspunkt for slaget skiller man mellom tidlige anfall, sene anfall og tilbakevendende anfall etter to eller fire uker. Tidlige anfall er ofte betinget av akutte forhold enten cerebralt eller systemisk, som forbigående ødem, syre-base-forstyrrelser eller eksitotoksisk nevrotransmitterfrigjøring sekundært til cerebral hypoksi eller metabolske forandringer. Omtrent en tredel av anfallene etter slag opptrer i akutfasen (1). Grensen for når et anfall ikke lenger rubrises som tidlig, varierer fra 24 timer til 3–4 uker etter slaget. Sene anfall debuterer 2–4

uker etter slaget. Postapoplektisk epilepsi blir derfor definert som tilbakevendende anfall etter henholdsvis to eller fire uker etter hjerneslaget. Denne forskjellen i definisjon virker inn på forekomsten.

Forekomst

Rapportert forekomst av epilepsi etter hjerneslag varierer fra 2,3 % (9) til 43 % (10). Denne variasjonen skyldes hovedsakelig forskjellig definisjon av postapoplektisk epilepsi, forskjellige studiepopulasjoner og forskjellig design (retrospektiv versus prospektiv), metode og oppfølgingstid. Vi fant i vår prospektive studie ved Akershus Universitetssykehus (11) en forekomst av tilbakevendende epileptiske anfall ett år etter hjerneslaget på 2,5 %. I vår studie var postapoplektisk epilepsi definert som minst to anfall mer enn fire uker etter slaget. To andre store prospektive studier gav en forekomst på henholdsvis 3,7 % (to år etter slaget) og 2,5 % (ni måneder etter slaget) (12, 13). Man kan derfor antakelig konkludere med at 3–4 % av slagpasientene utvikler postapoplektisk epilepsi (14). Preliminære data fra vår femårsoppfølging viste nesten en fordobling av epilepsi etter hjerneslag etter fem år, til 4,4 %. Figur 2 viser når slagpasientene utviklet postapoplektisk epilepsi, og kurven tyder på en utflating av insidensen etter tre til fire år.

Vår populasjon hadde en gjennomsnittsalder på 75 år, og den generelt høye morbiditet i denne aldersgruppen er nok en medvirkende faktor til økningen av forekomsten.

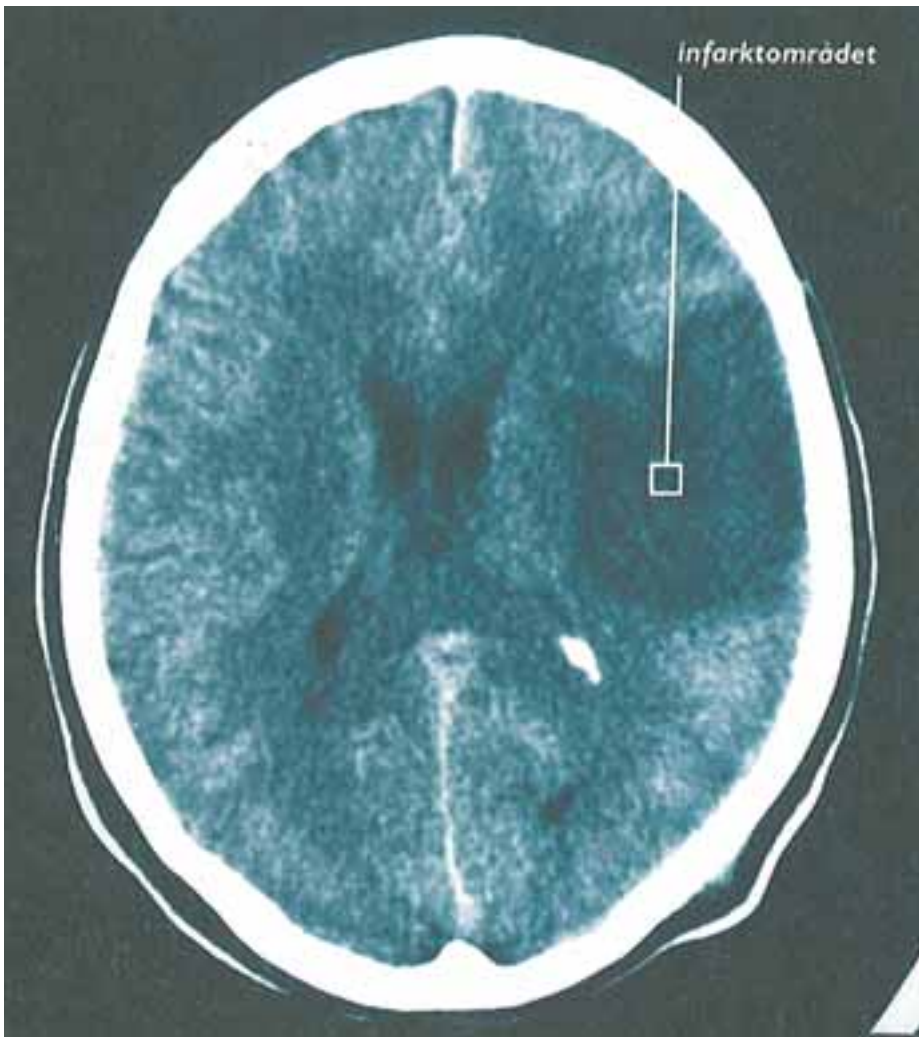
Prediktorer for utvikling av postapoplektisk epilepsi

Noen faktorer synes å kunne predikere utvikling av tilbakevendende epileptiske anfall etter hjerneslag. Store hjerneslag gir i de



Hovedbudskap

- Hjerneslag er en vanlig årsak til epilepsi i høy alder
- I våre studier utviklet 2,5 % av slagpasientene epilepsi etter ett år, etter fem år var forekomsten 4,4 %
- Det trengs flere studier om forebygging og behandling av epilepsi etter slag



Figur 1 Cerebral CT hos pasient med infarkt i venstre hjernehalvdel

fleste studier økt forekomst (6, 15, 16), men Kilpatrick og medarbeidere fant ingen sikker sammenheng mellom størrelse på slaget og utvikling av epilepsi (17). Kortikale slag gav i flere studier økt forekomst av epilepsi (5, 6, 14), mens det i andre studier ikke var noen sikker sammenheng (15).

Sene anfall (> 14 dager < 28 dager etter slaget) fører oftere til epilepsi (18). Dette kan tyde på at det på dette tidspunktet allerede er etablert en postapoplektisk epilepsi. Noen studier har vist økt forekomst hos pa-

sienter med intracerebral blødning (6), mens man i flertallet av studiene ikke fant noen slik sammenheng (15, 19). Andre sikre prediktorer er til nå ikke funnet.

I vår randomiserte prospektive studie (11) ved Akershus Universitetssykehus ønsket vi å se om behandling i spesialisert slagenhet versus ordinær medisinsk behandling i medisinsk post kunne påvirke forekomsten av epilepsi etter hjerneslag. Vi fant ingen signifikant reduksjon av forekomsten av postapoplektisk epilepsi hos pasientene som

var blitt behandlet i slagenhet (14). Vi fant derimot at pasienter med store slag, uttrykt med skåre på Scandinavian Stroke Scale lik eller under 30, hadde seks ganger så stor risiko for å utvikle epilepsi etter slag som pasienter med skåre over 30 (tab 1) (13).

Patofysiologiske mekanismer

Patofysiologien bak postapoplektisk epilepsi er lite kartlagt (14). Den iskemiske penumbraen (randsonen) rundt infarktlet er trolig substratet for akutte anfall (14). Økt frigjøring av eksitotoksisk glutamat, ioneubalanse, nedbrytning av membranfosfolipider og frigjøring av frie fettsyrer karakteriserer penumbraen (14). Sene (ekte) anfall kan skyldes gliose og utvikling av meningo-cerebralt cicatrix (20).

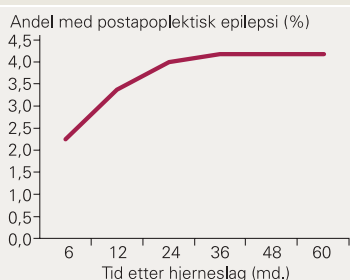
Dyrestudier har vist at blod injisert i hjernevev kan skape et epileptisk fokus. Det er mulig at dette kan være en mekanisme for epilepsi etter hodeskader og at det også kan være en faktor i utviklingen av postapoplektisk epilepsi hos dem med hjerneblødning og hemoragiske infarkter (21). Epilepsi etter hjerneslag synes å ha samme frekvens i iskemiske og hemoragiske slag, og dette taler for at det er en felles faktor, f.eks. en gliotisk arddanning, som er det sentrale (22). Sannsynligvis skjer det en reorganisering av neuronale nettverk, noe som gir økt tendens til hyperaktivering og synkronisering av hjernecellenes aktivitet.

Behandling

Behandling av akutte epileptiske anfall like etter slaget vil kunne forebygge nye anfall på kort sikt, men ikke forhindre at det kommer flere senere (23). Det er det samme som ses ved epileptiske anfall etter hodeskader (24, 25).

Som nevnt vil anfall i tidsrommet 14–28 dager etter slaget (sene anfall) hyppigere gi utvikling av epilepsi (18). Omtrent en tredel av dem med tidlige anfall og ca. halvparten av dem med sene anfall utvikler postapoplektisk epilepsi (14). Dette kan tyde på at noen av de sentrale endringene som skal til for å gi epilepsi allerede er etablert etter ca. 14 dager. Det synes derfor riktig å vurdere profylaktisk antiepileptisk behandling ved

Figur 2



Tid til utvikling av postapoplektisk epilepsi

Tabell 1 Oddsratio (OR) for forekomst av postapoplektisk epilepsi blant 472 pasienter med slag i en norsk sykehuspopulasjon (multivariat analyse) (13)

Variabel	OR	95 % KI	P-verdi
<i>Alder</i>			
> 70 år versus < 70 år	1,47	0,45–6,75	0,52
<i>Avdeling</i>			
Slagenhet versus medisinsk avdeling	0,42	0,12–1,43	0,17
<i>SSS-skåre</i>			
< 30 versus > 30	7,14	1,86–20,25	0,003

sene anfall, dvs. anfall som kommer mer enn 14 dager etter hjerneslaget.

Det vil nok variere noe om man velger å behandle medikamentelt etter ett eller etter flere sene anfall. Vi har valgt å vente med å behandle til det foreligger to eller flere anfall etter 14 dager, da slike anfall må anses som forårsaket av «ekte» postapoplektisk epilepsi.

Det foreligger ikke randomiserte kliniske studier når det gjelder alternative medikamentelle behandlingsopplegg for epilepsi etter hjerneslag. Dersom tilbakevendende anfall oppstår, er de ofte få, og de lar seg vanligvis godt kontrollere med monoterapi (19). Valg av preparat vil i hovedregel være som for partielle epilepsier, men da pasientene stort sett er eldre, må man være ekstra oppmerksom på bivirkninger. Karbamazepin, okskarbazepin, fenytoin, valproat og lamotrigin er de mest aktuelle preparatene. Karbamazepin vil etter vår mening være førstevalg, mens lamotrigin og andre nyere antiepileptika bør forsøkes tidlig ved manglende effekt eller der det er bivirkninger av karbamazepin. Gabapentin har f.eks. den fordel at det har få interaksjoner med andre medikamenter og få bivirkninger.

Prognose

Utviklingen av epilepsi etter hjerneslag påvirker ikke *alene* mortaliteten etter slag. Det er faktisk rapportert bedre resultat når det gjelder rehabilitering hos slagpasienter med postapoplektisk epilepsi som overlevde akutt-fasen (19). Prognosen er generelt god for å oppnå anfallskontroll med monoterapi

hos pasienter med epilepsi etter hjerneslag (16).

Litteratur

1. Luhdorf K, Jensen LK, Plesner AM. Etiology of seizures in the elderly. *Epilepsia* 1986; 27: 458–63.
2. Forsgren L, Bucht G, Erikson S, Bergmark L. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study. *Epilepsia* 1996; 37: 224–9.
3. Ellekjær H, Holmen J, Indredavik B, Terent A. Epidemiology of stroke in Innherred, Norway, 1994 to 1996. Incidence and 30-day case-fatality rate. *Stroke* 1997; 28: 2180–4.
4. Immonen-Raiha P, Sarti C, Tuomilehto J, Torppa J, Lehtonen A, Sivenius J et al. Eleven-year trends of stroke in Turku, Finland. *Neuroepidemiology* 2003; 22: 196–203.
5. Stegmayr B, Asplund K, Wester PO. Trends in incidence, case-fatality rate, and severity of stroke in northern Sweden, 1985–1991. *Stroke* 1994; 25: 1738–45.
6. Jamrozik K, Broadhurst RJ, Lai N, Hankey GJ, Burvill PW, Anderson CS. Trends in the incidence, severity, and short-term outcome of stroke in Perth, Western Australia. *Stroke* 1999; 30: 2105–11.
7. Petty GW, Brown RD jr., Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke* 2000; 31: 1062–8.
8. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Vive-Larsen J, Stoier M, Olsen TS. Outcome and time course of recovery in stroke. Part I: Outcome. The Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76: 399–405.
9. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW. The Harvard Cooperative stroke registry: a prospective registry. *Neurology* 1978; 28: 754–62.
10. Meyer JS, Charney JZ, Rivera VM, Mathew NT. Cerebral embolization: prospective clinical analysis of 42 cases. *Stroke* 1971; 2: 541–54.
11. Lossius MI, Rønning OM, Mowinckel P, Gjerstad L. Incidence and predictors for post-stroke epilepsy. A prospective controlled trial. The Akershus stroke study. *Eur J Neurol* 2002; 9: 365–8.
12. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Coto R et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 2000; 57: 1617–22.
13. Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Epileptic seizures after first stroke: the Oxfordshire community stroke project. *BMJ* 1997; 315: 1582–7.
14. Olsen TS. Post-stroke epilepsy. *Curr Atheroscler Rep* 2001; 3: 340–4.
15. Shinton RA, Gill JS, Melnick SC, Gupta AK, Beevers DG. The frequency, characteristics and prognosis of epileptic seizures at the onset of stroke. *J Neurol Neurosurg Psych* 1988; 51: 273–6.
16. Gupta SR, Naheedy M, Elias D, Rubino FA. Post-infarction seizures: a clinical study. *Stroke* 1988; 19: 1477–81.
17. Kilpatrick CJ, Davis SM, Tress BM, Rossiter SC, Hopper JL, Vandendriesen ML. Epileptic seizures in acute stroke. *Arch Neurol* 1990; 47: 157–60.
18. Berges S, Moulin T, Berger E, Tatu L, Sablot D, Challier B et al. Seizures and epilepsy following strokes: recurrence factors. *Eur Neurol* 2000; 43: 3–8.
19. Reith J, Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Seizures in acute stroke: predictors and prognostic significance. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1997; 28: 1558–89.
20. Jennett B. Posttraumatic epilepsy. *Adv Neurol* 1979; 22: 137–47.
21. Willmore LJ. Post-traumatic seizures. *Neurol Clin* 1993; 11: 823–34.
22. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Coto R et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 2000; 57: 1617–22.
23. Gilad R, Lampl Y, Eschel Y, Sadeh M. Antiepileptic treatment in patients with early postischemic stroke seizures: a retrospective study. *Cerebrovasc Dis* 2001; 12: 39–43.
24. Wohns RNW, Wyler AR. Prophylactic phenytoin in severe head injuries. *J Neurosurg* 1979; 51: 507–9.
25. Young B, Rapp RP, Brooks WH, Madauss W, Norton JA. Posttraumatic epilepsy prophylaxis. *Epilepsia* 1979; 20: 671–81.