

Aus der neurologischen Klinik, Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Sergiu Groppa

**Die Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio als prädiktiver Wert
für epileptische Frühanfälle nach ischämischem
Schlaganfall: Eine Fall-Kontroll-Studie**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2025

vorgelegt von: Lea Katharina Marie Elisabeth Ebner

geb. am: 02.02.1995 in Schramberg

Tag der Promotion:	16.01.2026
Dekan:	Univ.-Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig
Berichterstatte:	PD Dr. med. PhD Piergiorgio Lochner Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Reith

Inhaltsverzeichnis

<i>I.</i>	<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	<i>V</i>
<i>II.</i>	<i>Abbildungsverzeichnis</i>	<i>VI</i>
<i>III.</i>	<i>Tabellenverzeichnis.....</i>	<i>VI</i>
<i>1.</i>	<i>Zusammenfassung</i>	<i>1</i>
1.1	Deutsche Zusammenfassung	1
1.2	Abstract.....	2
<i>2.</i>	<i>Einleitung</i>	<i>3</i>
2.1	Einführung	3
2.2	Der Schlaganfall	3
2.2.1	Definition und Epidemiologie.....	3
2.2.2	Ätiologie und Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls.....	4
2.2.3	Pathophysiologie	4
2.2.4	Diagnostik	5
2.2.5	Akuttherapie	6
2.3	Epileptische Anfälle nach ischämischem Schlaganfall	7
2.3.1	Definition und Epidemiologie.....	7
2.3.2	Diagnostik	7
2.3.3	Pathophysiologie.....	8
2.3.4	Risikofaktoren	8
2.3.5	Auswirkungen und Prognose	9
2.3.6	Therapie	9
2.4	Übersicht der aktuellen Literatur.....	10
2.5	Ziel der Arbeit / Fragestellung	11
<i>3.</i>	<i>Material und Methodik.....</i>	<i>11</i>
3.1	Auswahl des Patientenkollektivs	11
3.2	Auswahl der Kontrollgruppe	15
3.3	Erhebung der Daten.....	16
3.4	Statistische Auswertung	18

4. Ergebnisse	19
5. Diskussion.....	27
5.1 Diskussion der Ergebnisse	27
5.1.1 Die Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio als Prädiktor für EPSS	27
5.1.2 Zusammenhang von Schlaganfallschwere und EPSS.....	27
5.1.3 Die Rolle der Entzündungsreaktion nach ischämischem Schlaganfall	28
5.1.4 Relevanz weiterer Risikofaktoren für EPSS	29
5.2 Stärken und Limitationen dieser Studie	30
5.2.1 Einfluss des Studiendesigns	30
5.2.2 Technische und organisatorische Rahmenbedingungen	30
5.2.3 Diagnostische Herausforderungen.....	31
5.2.4 Bedeutung der epileptischen Anfallsform und der EEG-Diagnostik.....	31
5.3 Auswirkungen auf die klinische Praxis	32
5.4 Fazit.....	33
6. Literaturverzeichnis.....	34
7. Anhang	45
7.1 Appendix 1: GCS.....	45
7.2 Appendix 2: NIHSS.....	46
7.3 Appendix 3: mRS	48
8. Dank / Publikationen	49
8.1 Danksagung.....	49
8.2 Publikation.....	50
9. Lebenslauf.....	51

I. Abkürzungsverzeichnis

AUROC	Area under the receiver operating characteristic curve
BHS	Blut-Hirn-Schranke
CAVE	Cortical involvement, age < 65 years, volume > 10ml, early seizure within 7 days of intracerebral hemorrhage
CI	Confidence interval
CT	Computertomographie
cEEG	Kontinuierliche Elektroenzephalographie
CRP	C-reaktives Protein
EEG	Elektroenzephalographie
EPSS	Early post-stroke seizures
GABA	γ -Aminobuttersäure
GCS	Glasgow Coma Scale
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Version, German Modification
INR	International normalized ratio
KI	Konfidenzintervall
LPSS	Late post-stroke seizures
LMR	Lymphozyten/Monozyten-Ratio
MRT	Magnetresonanztomographie
MAP	Mean arterial pressure
mRS	Modified Rankin Scale
NCAM	Neural cell adhesion molecule
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NLR	Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio
OR	Odds Ratio
PLR	Thrombozyten/Lymphozyten-Ratio
PSE	Post-stroke epilepsy
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
Ref.	Referenzkategorie
ROC	Receiver operating characteristic
r_s	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman
rt-PA	Recombinant tissue plasminogen activator

SeLECT	Severity of stroke, large-artery atherosclerotic aetiology, early seizures, cortical involvement, territory of middle cerebral artery involvement
TNF-R1	Tumor necrosis factor receptor 1

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Auswahl der Fall- und Kontrollgruppe.	14
Abbildung 2 Grafische Darstellung der Odds Ratios der univariablen logistischen Regression.	25
Abbildung 3 Receiver Operating Characteristic Kurve für die Vorhersage von akuten symptomatischen Anfällen (EPSS) nach Schlaganfall.	26

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Demografische Daten der Teilnehmer.	19
Tabelle 2 Eigenschaften und Behandlung des Schlaganfalls.	20
Tabelle 3 Laborparameter bei Aufnahme.	21
Tabelle 4 Zusammenhang zwischen Ausgangsparametern und dem Auftreten von epileptischen Frühanfällen: Demografische Daten der Teilnehmer.	22
Tabelle 5 Zusammenhang zwischen Ausgangsparametern und dem Auftreten von epileptischen Frühanfällen: Eigenschaften und Behandlung des Schlaganfalls.	23
Tabelle 6 Zusammenhang zwischen Ausgangsparametern und dem Auftreten von epileptischen Frühanfällen: Laborparameter bei Aufnahme.	24

1. Zusammenfassung

1.1 Deutsche Zusammenfassung

Epileptische Frühanfälle nach einem Schlaganfall sind mit erhöhter Mortalität und dem Risiko für die spätere Entwicklung einer Epilepsie verbunden. Ziel dieser Studie ist es, potenzielle Risikofaktoren für diese epileptischen Anfälle zu ermitteln, wobei der Schwerpunkt auf Blutparametern wie der Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio liegt, welche ein Biomarker für Entzündungen ist.

Es wurden zwischen 2017 und 2019 wegen eines ischämischen Schlaganfalls in der neurologischen Abteilung des Universitätsklinikums des Saarlandes behandelte Patienten¹ retrospektiv identifiziert. 44 von ihnen erlitten einen erstmaligen epileptischen Anfall innerhalb von 7 Tagen nach dem Schlaganfall. Sie wurden im Verhältnis 1:2 in Alter und Geschlecht mit Kontrollpersonen gematcht, die einen ischämischen Schlaganfall, jedoch keine epileptischen Frühanfälle erlitten hatten. Bei Aufnahme wurden demografische Daten, die Merkmale des Schlaganfalls sowie Blutparameter erhoben. Mit Hilfe logistischer Regression wurden die mit epileptischen Frühanfällen assoziierten Variablen identifiziert und die Fläche unter der Receiver Operating Characteristic Curve (AUROC) zur Abschätzung ihrer Vorhersagegenauigkeit verwendet.

In der univariablen logistischen Regression waren die Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio ($p = 0,035$), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS, $p = 0,016$) und eine kortikale Lokalisation des Schlaganfalls ($p = 0,03$) signifikant mit dem Auftreten von epileptischen Frühanfällen nach ischämischem Schlaganfall assoziiert. Es zeigte sich eine signifikante positive Beziehung zwischen Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio und NIHSS, $r_s(87) = 0,383$, $p < 0,001$. In der multivariablen logistischen Regression waren die Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio-Werte (adjustierte Odds Ratio = 1,097, 95% Konfidenzintervall [1,005, 1,197]; $p = 0,038$) nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, NIHSS und Schlaganfalllokalisation unabhängig mit dem Auftreten von epileptischen Frühanfällen assoziiert. Der AUROC-Wert für die Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio betrug 0,639 (95% Konfidenzintervall [0,517, 0,761]), wobei 2,98 der beste prädiktive Cut-off-Wert war.

¹ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten - sofern nicht anders kenntlich gemacht - gleichermaßen für alle Geschlechter.

Höhere Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio-Werte sind demnach signifikant mit einem erhöhten Risiko für epileptische Frühanfälle verbunden. Dieser Biomarker ist vielversprechend, um das Risiko einer Entstehung solcher Frühanfälle einzuschätzen.

1.2 Abstract

The neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive value for early seizures after ischemic stroke: a case-control study

Early post-stroke seizures (EPSS) are associated with an increased risk of mortality and post-stroke epilepsy. This study aims to identify potential risk factors for EPSS, focusing on blood parameters, such as the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), which is a biomarker for inflammation.

Patients treated for ischemic stroke between 2017 and 2019 in the neurology department of Saarland University Medical Center were retrospectively identified. 44 of them had a first epileptic seizure within 7 days after the stroke. They were matched 1:2 for age and sex with controls who had an ischemic stroke but no EPSS. Information on demographics, stroke characteristics, and blood parameters were collected on admission. Logistic regression was used to identify variables associated with EPSS and the area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) to estimate their predictive accuracy.

Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR, $p = 0.035$), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS, $p = 0.016$) and cortical localization of stroke ($p = 0.03$) were significantly associated with the occurrence of early post-stroke seizures in univariable logistic regression. There was a significant positive relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and NIHSS, $r_s(87) = 0.383$, $p < 0.001$. In multivariable logistic regression, the neutrophil-to-lymphocyte ratio values (adjusted odds ratio = 1.097, 95% confidence interval (CI) [1.005, 1.197]; $p = 0.038$) were independently associated with the occurrence of EPSS after adjusting for age, sex, NIHSS, and stroke localization. The AUROC for NLR was 0.639 (95% CI [0.517, 0.761]) with 2.98 as the best predictive cut-off value.

Thus, higher neutrophil-to-lymphocyte ratio values are significantly associated with increased risk of early post-stroke seizures. This biomarker appears promising to assess the risk of developing such early seizures.

2. Einleitung

2.1 Einführung

Der ischämische Schlaganfall ist weltweit eine der häufigsten Ursachen für Mortalität und dauerhafte Behinderungen [50]. Es wird erwartet, dass die globale Inzidenz in den nächsten Jahrzehnten zunehmen wird [70]. Eine Komplikation von Schlaganfällen sind epileptische Frühanfälle, die mit erhöhter Morbidität und Mortalität [91,101] sowie späterer Epilepsie [30] assoziiert sind. Die Studienlage bezüglich Risikofaktoren für diese frühen epileptischen Anfälle ist jedoch begrenzt. Zudem existieren bisher keine einheitlichen Empfehlungen bezüglich des Umgangs mit dieser Komplikation [28]. Ziel dieser Studie ist es, mögliche Risikofaktoren zu ermitteln, die mit dem Auftreten von epileptischen Frühanfällen nach ischämischem Schlaganfall assoziiert sind. Der Schwerpunkt liegt dabei auf einfach zu bestimmenden Blutparametern wie der Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio. Zunächst soll auf die Hintergründe von ischämischen Schlaganfällen und möglichen darauffolgenden epileptischen Anfällen mit deren Entstehung, darauffolgender Diagnostik, Behandlung und potenziellen Auswirkungen eingegangen werden.

2.2 Der Schlaganfall

2.2.1 Definition und Epidemiologie

Etwa 270 000 Schlaganfälle treten pro Jahr in Deutschland auf [53,73]. Oftmals tragen die betroffenen Patienten Behinderungen davon. Jeder zehnte Patient stirbt innerhalb der ersten vier Wochen [72]. So hat die Erkrankung, neben unmittelbaren, potenziell weitreichenden Konsequenzen für Patienten und deren Umfeld, auch eine sozioökonomische Relevanz [29,60].

Die Diagnose Schlaganfall ist heterogen und wird weiter unterschieden in den ischämischen und den hämorrhagischen Schlaganfall, wobei der ischämische Schlaganfall mit etwa 80% den Hauptteil der Erkrankungen ausmacht [72]. Bei diesem handelt es sich um „ein akutes fokales neurologisches Defizit aufgrund einer umschriebenen Minderdurchblutung des Gehirns“ [73].

Von dem ischämischen Schlaganfall abzugrenzen ist die transitorische ischämische Attacke (TIA). Hier besteht aufgrund einer fokalen Ischämie eine passagere Symptomatik mit fehlendem Läsionsnachweis in den diffusionsgewichteten MR-Sequenzen [73].

2.2.2 Ätiologie und Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls

Ein ischämischer Schlaganfall kann unterschiedliche Ursachen haben, die beim Krankheitshergang teilweise auch zusammenspielen. Sie können vereinfacht unterteilt werden in die Folgen von Atherosklerose (bei der durch Makro- oder Mikroangiopathie eine Minderdurchblutung aufgrund von Gefäßablagerungen oder arterioarteriellen Embolien entsteht) sowie in kardiale Embolien. Letztere entstehen durch kardiale Erkrankungen wie Vorhofflimmern, Kardiomyopathie oder Myokardinfarkt. [63]

Andere Ursachen wie beispielsweise Dissektionen, Vaskulopathien oder Koagulopathien spielen ebenfalls, wenn auch seltener, eine Rolle [63,72].

Viele Risikofaktoren tragen gemeinsam zu der Entstehung des ischämischen Schlaganfalls bei. Dabei sind einige, wie das Alter oder eine genetische Disposition, nicht modifizierbar. Zumeist liegen jedoch beeinflussbare Faktoren wie Diabetes mellitus, Adipositas, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus, Herzerkrankungen oder insbesondere die arterielle Hypertonie zugrunde [62,72].

2.2.3 Pathophysiologie

Bei einer Blutzufuhr von unter 20% des Ausgangswertes kommt es innerhalb kürzester Zeit durch Glukose- und Sauerstoffmangel in dem zerebralen Gewebe zum Zelltod. In diesem und der Penumbra (dem umliegenden Gewebe, das noch geringfügig versorgt wird) kommt es zu Membranstörungen und Neurotransmitterausschüttung. Calcium strömt vermehrt in die Zelle und Glutamat wird unkontrolliert ausgeschüttet. Dadurch kommt es zu vermehrter Entstehung von Radikalen, mitochondrialer Fehlfunktion und Einleitung der Apoptose [7,66]. Gleichzeitig beginnen in dem betroffenen ischämischen Gewebe entzündliche Prozesse. Durch den verlangsamten Blutstrom kommt es zur Aktivierung der Gerinnung und des Komplementsystems, zirkulierende Leukozyten werden aktiviert und führen zu weiterer Inflammation [6,7,24,94]. Dies begünstigt den Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke (BHS) und das Eindringen von Entzündungszellen in das Hirngewebe [7]. Neutrophile dringen in das ischämische Gewebe ein und halten die Entzündungsreaktion aufrecht [7,94]. Eine solche zunehmende Aktivität von Neutrophilen fördert weiter die Beeinträchtigung der BHS [59], was zu einer erhöhten neuronalen Erregbarkeit führt und die systemische Entzündung fördert [11]. Unterbleibt die Rekanalisation des Gefäßes, dehnt sich die Schädigung in dem minderversorgten Gebiet aus und es kommt zum Zelltod in der vorherigen Penumbra.

2.2.4 Diagnostik

Das klinische Bild ist häufig bereits nahezu pathognomonisch für die Diagnose eines Schlaganfalls. Zur weiteren Abklärung von Ursache, Ausmaß und Komplikationen eines ischämischen Schlaganfalls stehen verschiedene diagnostische Verfahren zur Verfügung, die sowohl in der Akutphase als auch im weiteren Krankheitsverlauf von hohem Wert sind. Dabei spielen bildgebende Verfahren wie die craniale Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) eine entscheidende Rolle. Darüber hinaus liefern das Echokardiogramm (EKG), die Elektroenzephalographie (EEG), der neurovaskuläre Ultraschall und Laboruntersuchungen neben weiteren diagnostischen Möglichkeiten Informationen zu Krankheitshergang und -verlauf [63].

2.2.4.1 Bildgebende Diagnostik

Die Diagnostik mittels CT oder MRT ist entscheidend, um bei einer Schlaganfall-Symptomatik eine hämorrhagische Genese auszuschließen. Dabei ist die CT aufgrund ihrer großen Verfügbarkeit und kurzen Untersuchungszeit derzeit diagnostischer Standard [73]. Allerdings sind hier in den frühen Schlaganfallphasen nur begrenzte Informationen zu dem ischämischen Areal zu entnehmen. Die MRT hat schon frühzeitig eine hohe Sensitivität im Nachweis von ischämischem Gewebe und kann im Zuge dessen zeitnah genauere Informationen zur Ausbreitung der Infarktzone liefern [32]. Sie ist jedoch aufgrund geringer Verbreitung und langer Untersuchungszeiten eingeschränkt verfügbar, zudem bestehen einige Kontraindikationen [73].

Sowohl bei der CT als auch bei der MRT kann zusätzlich mithilfe eines Kontrastmittels eine Gefäßdarstellung erfolgen, mittels derer extra- und intrakranielle Gefäßpathologien gut aufgezeigt werden können [73]. Dies ist unter anderem für eine Entscheidung bezüglich einer endovaskulären Therapie relevant. Weiterhin sind aus der Kontrastmittel-CT Darstellung Informationen zu dem Infarktkern und der Penumbra zu entnehmen [63].

Mittels Elektroenzephalographie (EEG) werden Potenzialschwankungen der Großhirnrinde dargestellt, die beispielsweise kortikale Funktionsstörungen oder epileptische Anfälle aufzeigen können [63,73]. Sie kann während des weiteren Krankheitsverlaufs zur Diagnostik (früher) epileptischer Anfälle nach ischämischem Schlaganfall genutzt werden [35].

2.2.4.2 Einschätzung des Schweregrades

Um die Schwere der Beeinträchtigung eines Patienten mit Schlaganfall einschätzen zu können, haben sich mehrere klinische Scores etabliert.

2.2.4.2.1 Glasgow Coma Scale (GCS)

Die GCS dient der Prüfung einer Bewusstseinsstörung sowie Komatiefe und wird weit verbreitet in der Notfallmedizin eingesetzt. Sie besteht aus drei Kategorien, für die jeweils Punkte vergeben werden. Diese bestehen aus Augenöffnen, verbaler Reaktion und motorischer Reaktion. Da jede der drei Bewusstseinsqualitäten mit jeweils mindestens einem Punkt beziffert ist, beträgt die am niedrigsten erreichbare Punktzahl 3. Ein nicht vigilanzgeminderter Patient erreicht dabei maximal 15 Punkte, was das beste Ergebnis darstellt (Appendix 1). [77,82]

2.2.4.2.2 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

Die NIHSS dient der Beurteilung der Schwere des neurologischen Defizits bei zerebraler Ischämie. Hier erhält ein Patient ohne Einschränkungen die niedrigste Punktzahl, maximal können 42 Punkte vergeben werden (Appendix 2). [17,63]

2.2.4.2.3 Modified Rankin Scale (mRS)

Die mRS dient der Einschätzung des Behinderungsgrads nach Schlaganfall. Sie wird häufig im Verlauf und zur Beurteilung des Outcomes eingesetzt. Je höher der Wert, desto größer die Beeinträchtigung des Patienten. Die Skala reicht von Symptombfreiheit (mRS = 1) bis zum Tod (mRS = 6) (Appendix 3). [38,84,102]

2.2.5 Akuttherapie

In der Therapie des ischämischen Schlaganfalls liegt neben allgemeinen, notfallmedizinischen Maßnahmen der Fokus auf der Rekanalisierung verschlossener Gefäße und somit der möglichen Rettung von ischämischem Gewebe. Hier gilt die Devise "time is brain" - Zeit ist Gehirn, wobei möglichst wenig Zeit zwischen der Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls und einer rekanalisierenden Therapie vergehen soll. Hierbei unterscheidet man zwischen der systemischen Thrombolysetherapie und der mechanischen Thrombektomie, wobei eine Kombination beider Verfahren möglich ist.

2.2.5.1 Systemische Thrombolysetherapie

Bei der systemischen intravenösen Thrombolyse wird ein rekombinanter Gewebsplasminogenaktivator (recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA) intravenös verabreicht [73]. So wird Plasminogen zu Plasmin, welches daraufhin durch das Spalten des stabilisierenden Fibrins den Thrombus (teilweise) lysiert.

Die systemische intravenöse Thrombolyse wird zumeist innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn in Betracht gezogen. Dabei soll die Therapie schnellstmöglich

nach Diagnosestellung und Ausschließen von Kontraindikationen durchgeführt werden. Eine innerhalb von 4,5 Stunden (besser 3 Stunden) applizierte intravenöse Lysetherapie ist dabei mit einem verbesserten Outcome assoziiert [42,73,76,89].

2.2.5.2 Mechanische Rekanalisation

Die mechanische Thrombektomie wird meist innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn bei Verschluss von großen Gefäßen im vorderen Kreislauf in Erwägung gezogen, sofern die Patienten ein klinisch relevantes neurologisches Defizit zeigen. Im Rahmen der Intervention wird eine Angiographie zur Darstellung der betroffenen Gefäße durchgeführt. Der Thrombus wird anschließend mittels eines endovaskulären Systems geborgen, um die Blutzufuhr auf Anhiob wieder herzustellen [72,73]. Bei Patienten, die mechanisch rekanalisiert werden konnten, zeigt sich das Outcome, insbesondere im Grad der Behinderung, als signifikant verbessert [36,73,83].

2.3 Epileptische Anfälle nach ischämischem Schlaganfall

2.3.1 Definition und Epidemiologie

Eine mögliche Komplikation des ischämischen Schlaganfalls sind Frühanfälle (early post-stroke seizures, EPSS), die bei etwa 3,3% der Patienten mit ischämischem Schlaganfall auftreten, wobei die angegebenen Inzidenzen teilweise stark schwanken [88]. Nach Angaben der International League Against Epilepsy (ILAE) sind Frühanfälle akute symptomatische Anfälle, die innerhalb der ersten sieben Tage nach dem akuten Ereignis auftreten. Im Gegensatz dazu stehen Spätanfälle (late post-stroke seizures, LPSS), die über diesen frühen Zeitraum hinaus auftreten [12]. In der Literatur wird die Einteilung jedoch variabel gehandhabt und teilweise bis zu 14 Tage nach Schlaganfall von Frühanfällen gesprochen.

2.3.2 Diagnostik

Ein epileptischer Anfall, vornehmlich in tonisch-klonischer oder fokal motorischer Form, kann zumeist klinisch diagnostiziert werden. Dies gilt insbesondere, wenn Patienten im Rahmen eines akuten Schlaganfalls engmaschig überwacht werden. Eine subtilere Klinik kann jedoch häufig unbemerkt bleiben [22].

Bewährt hat sich hier zur Erkennung epileptischer Anfälle die Elektroenzephalographie (EEG), bei der pathologische elektrische Potenziale detektiert werden können [43]. Die kontinuierliche EEG (cEEG) ist durch eine längere Aufzeichnungsdauer der

regulären EEG in der Erkennung von interiktalen Anomalien oder epileptischen Anfällen überlegen [22].

2.3.3 Pathophysiologie

Die Entstehung eines epileptischen Frühanfalls beinhaltet vorübergehende inflammatorische und andere biochemische Veränderungen im Gewebe, die zu einer erhöhten Erregbarkeit des Gewebes führen [5]. Sie sind eng verknüpft mit den entzündlichen Prozessen bei ischämischem Schlaganfall (siehe 2.2.3 Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls). Der vermehrte Calcium-Einstrom, die damit verbundene Ausschüttung von exzitatorischem Glutamat und die verringerte Wirkung von inhibitorischer γ -Aminobuttersäure (GABA) senken die Krampfschwelle und führen zu erhöhter neuronaler Erregbarkeit [21,34]. Die fortlaufende Inflammation in dem ischämischen Gewebe mit der Zerstörung der BHS führen dabei zu einer weiterhin erhöhten Anfallswahrscheinlichkeit [11].

2.3.4 Risikofaktoren

Die Studienlage bezüglich Risikofaktoren für EPSS speziell nach ischämischem Schlaganfall ist begrenzt, da bisherige Publikationen meist nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall oder zwischen EPSS und späteren Anfällen unterscheiden. Dabei stellt der primär hämorrhagische Schlaganfall jedoch einen unabhängigen Risikofaktor für EPSS dar [15,19], wobei die Inzidenz von EPSS in dieser Patientengruppe zudem deutlich höher ist [13,99].

Bisher vorwiegend diskutierte Faktoren für ein erhöhtes Risiko für EPSS nach ischämischem Schlaganfall sind ein erhöhter mRS [3,55,101] und NIHSS [3,30,74,101] sowie eine kortikale Beteiligung des Infarktes [3,15,25,55,74].

Zusätzlich zu mRS, NIHSS und der Lokalisation wurden bisher Zigarettenkonsum, Anxiolytikaeinnahme [74], ein früherer Schlaganfall, jüngeres Alter, akute nicht-neurologische Infektionen [101] sowie jegliche vorliegende Infektion [10], Grenzzoneninfarkte [25], Makroangiopathie als Ätiologie des Schlaganfalls [3,30], Posteriorinfarkt [30], bestehende Antikoagulation oder arterielle Hypertonie [3], bzw. auch die Abwesenheit von bestehender arterieller Hypertonie [79] als mögliche Risikofaktoren in Erwägung gezogen. Diese sind jedoch aufgrund begrenzter Vergleichbarkeit durch unterschiedliche Auswahlkriterien der Studien nicht uneingeschränkt auf EPSS nach ischämischem Schlaganfall anwendbar. Zudem konnten viele dieser diskutierten Risikofaktoren nicht als solche bestätigt werden oder wurden bisher nicht ausreichend untersucht.

2.3.5 Auswirkungen und Prognose

Der Einfluss von EPSS auf Morbidität und Mortalität nach akutem ischämischem Schlaganfall wird kontrovers diskutiert. Während einige Studien ergaben, dass das funktionelle Outcome sowie das Überleben während des Krankenhausaufenthaltes und der folgenden Monate durch epileptische Anfälle beeinträchtigt werden [3,4,8,19,46,78], deuten andere darauf hin, dass die Langzeitmortalität nicht verändert ist [44,64,85]. Eine Metaanalyse von Xu et al. [91] zeigte eine erhöhte Mortalität und Behinderung bei Patienten mit EPSS, wobei das Risiko für beides in den ersten drei Monaten nach Schlaganfall am größten war. Zuletzt verdeutlichte eine Studie mit 135 000 Patienten eine Assoziation von EPSS mit erhöhter Morbidität und Mortalität bei der Entlassung aus dem Krankenhaus nach ischämischem Schlaganfall [101]. Darüber hinaus sind EPSS mit einer verstärkten Verwendung von Ressourcen wie einem längeren Aufenthalt auf einer Intensivstation oder dem vermehrten Bedarf mechanischer Ventilation verbunden [19,101]. Unterschiedliche Einschlusskriterien [3,4,8,46,85] (insbesondere die Unterscheidung zwischen Schlaganfalltypen und -ätiologien [44,64]), variierende Definitionen von EPSS [8,19,87] sowie unterschiedliche Beobachtungszeiträume erschweren jedoch einen Vergleich der bestehenden Studien.

EPSS, insbesondere der Status epilepticus [78], sind mit einem erhöhten Risiko für Spätanfälle [46] und somit einer späteren Epilepsie (Post-stroke epilepsy, PSE) verbunden [30,33,54], die potenziell zu einer Beschleunigung der kognitiven Beeinträchtigung führt [86,96]. Darüber hinaus kann eine PSE weitreichende psychosoziale Konsequenzen und eine verringerte gesundheitsbezogene Lebensqualität [86,90] nach sich ziehen: Patienten sind beispielsweise durch Fahrverbote in ihrer Mobilität eingeschränkt oder erfahren aufgrund der Erkrankung eine Stigmatisierung [43,47].

Zusammengenommen unterstreichen diese unterschiedlichen Aspekte die Notwendigkeit, Risikofaktoren für EPSS zu identifizieren, da deren Prävention, schnelle Identifizierung und Behandlung das Ergebnis nach einem Schlaganfall möglicherweise verbessern können.

2.3.6 Therapie

Bislang gibt es keine klare Empfehlung bezüglich der Behandlung oder Prophylaxe von EPSS [28]. Derzeit wird empfohlen, auf eine primäre Anfallsprophylaxe zu verzichten [31,47,67,73], wobei es jedoch Hinweise auf einen möglichen Nutzen einer kurzzeitigen Sekundärprophylaxe gibt [51]. Der Einfluss von Anfallsprophylaxe nach

Schlaganfall auf die Mortalität ist umstritten [20,67]. Derzeit wird zu einer individuellen Risikoabschätzung zum potenziellen Beginn einer Anfallsprophylaxe geraten [45,97].

2.4 Übersicht der aktuellen Literatur

Ein Schlaganfall ist sowohl mit einer lokalen als auch mit einer systemischen Entzündungsreaktion verbunden [7]. Bei der Entwicklung von Epilepsie und epileptischen Anfällen spielen Entzündungen ebenfalls eine Rolle [11] (siehe auch Kapitel 2.2.3 Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls und 2.3.3 Pathophysiologie epileptischer Anfälle nach ischämischem Schlaganfall).

Ein Parameter, der mit zunehmendem Interesse betrachtet wird, ist die Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR), die bei verschiedenen Krankheitsbildern ein nützlicher prognostischer Parameter ist. Sie ist ein zuverlässiger Marker für Entzündungen und kann leicht aus einer Blutprobe gewonnen werden [98]. Ein erhöhter NLR-Wert ist im Rahmen eines ischämischen Schlaganfalls mit einem höheren Schweregrad, einem schlechteren funktionellen Outcome [56,69,93,95], einer höheren 3-Monats-Mortalität [37,52,71,81,100] und einem erhöhten Risiko einer Nachblutung [69,100] assoziiert.

Es wurden mittlerweile verschiedene Modelle und Biomarker [35,61,96] zur Voraussage von LPSS bzw. PSE vorgeschlagen, beispielsweise das SeLECT 2.0- [78] oder das CAVE-Modell [41] (SeLECT: Severity of stroke, large-artery atherosclerotic aetiology, early seizures, cortical involvement, territory of middle cerebral artery involvement; CAVE: Cortical involvement, age < 65 years, volume > 10ml, early seizure within 7 days of intracerebral hemorrhage). Die Studienlage zur Risikostratifizierung von EPSS nach ischämischem Schlaganfall ist jedoch sehr limitiert. Trotz teilweise bekannter Risikofaktoren (siehe Kapitel 2.3.4 Risikofaktoren für EPSS) ist es bisher nicht möglich, zuverlässig zu bestimmen, bei welchen Patienten die Wahrscheinlichkeit für EPSS erhöht ist. Eine Studie von Abaira et al. [1] beschrieb im Rahmen einer Untersuchung von Blut-Biomarkern eine Assoziation von erhöhten NCAM (neural cell adhesion molecule) und verringerten TNF-R1 (tumor necrosis factor receptor 1) Werten mit dem Auftreten von EPSS, unterschied jedoch nicht zwischen hämorrhagischem und ischämischem Schlaganfall. Eine früh durchgeführte EEG bzw. kontinuierliches EEG-Monitoring könnten ebenfalls zur Erkennung von EPSS beitragen [35,80]. Eine Studie von Bentes et al. [14] zeigte, dass mehr als 20% der EPSS ausschließlich elektrographische Anfälle waren, 77% der Anfälle waren jedoch rein klinisch. Zudem ist ein routinemäßig durchgeführtes

EEG-Screening in der Praxis kein Standard in der Versorgung nach ischämischem Schlaganfall [51,73].

Die eingeschränkte Studienlage zu Voraussage und Therapie, kombiniert mit den möglicherweise negativen Folgen von EPSS, zeigt die Notwendigkeit der Entwicklung weiterer Verfahren zur Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten Risiko für EPSS.

2.5 Ziel der Arbeit / Fragestellung

Ziel dieser Studie ist es, mögliche Risikofaktoren zu ermitteln, die mit dem Auftreten von EPSS assoziiert sind und im Rahmen der klinischen Routine einfach erhoben werden können. Der Fokus liegt dabei insbesondere auf Blutparametern wie der Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio. Eine vereinfachte Identifikation von Patienten mit einem erhöhten Risikoprofil für EPSS könnte dazu beitragen, potenziellen ungünstigen Folgen von EPSS vorzubeugen und zukünftig eine gezieltere Erforschung dieser Pathologie ermöglichen.

3. Material und Methodik

3.1 Auswahl des Patientenkollektivs

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten von erwachsenen Patienten untersucht, die innerhalb von 7 Tagen nach einem ischämischen Schlaganfall einen erstmaligen Krampfanfall erlitten hatten.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die im Vorfeld bereits die Diagnose Epilepsie erhalten hatten, um den Zusammenhang eines Anfalls mit dem vorher erlittenen Schlaganfall wahrscheinlicher zu machen. Weiterhin ausgeschlossen wurden Patienten mit folgenden Diagnosen: Isolierte intraventrikuläre Blutungen, Blutungen infolge eines Hirntumors, Sinusvenenthrombose, rupturierte arteriovenöse Fehlbildungen oder Aneurysmen sowie Patienten, die Antiepileptika oder eine immunmodulatorische Behandlung vor der Aufnahme erhalten hatten (z.B. Kortikosteroide, Azathioprin, Methotrexat und andere Zytostatika sowie Biologicals). Patienten mit den genannten Ausschlussfaktoren bieten möglicherweise eine veränderte Krampfschwelle. Daher soll deren Ausschluss eine eventuelle Verzerrung der Daten verhindern.

Die Diagnose transitorische ischämische Attacke (TIA) anstelle der Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls wurde ebenfalls nicht mit einbezogen.

Es wurde außerdem mitberücksichtigt, ob ein Patient eine der folgenden Diagnosen im Vorfeld oder bei Aufnahme erhalten hatte: Diabetes mellitus, Akute Alkoholintoxikation, chronischer Alkoholabusus sowie Missbrauch einer psychotropen Substanz in der Eigenanamnese.

Vor Beginn der Arbeit erfolgte ein positives Votum der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes unter der Kennnummer 40/20.

Zur primären Auswahl der Patienten wurden ICD-10-GM-Codes [103] (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Version, German Modification) verwendet.

Es wurde eruiert, welche ICD-10-GM-Codes zu den jeweiligen gesuchten oder auszuschließenden Diagnosen gehörten. Dies wurde mit der internen Codierungsabteilung abgestimmt, um einen Einschluss aller relevanten Codierungen zu gewährleisten. Hierbei ergaben sich folgende ICD-10-GM Codierungen:

- „Hirnfarkt“: I63.0, I63.1, I63.2, I63.4, I63.5, I63.8, I63.9
- „Epilepsie“: G40.1, G40.2, G40.6, G40.8.
- „Folgen eines Hirninfarktes“: I69.3.
- „Zerebrale transitorische Ischämie und verwandte Syndrome“: G45.-
- „Diabetes mellitus“: E 10.-; E11.-
- „Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol“: F10.-
- „Missbrauch einer psychotropen Substanz in der Eigenanamnese“: Z86.4

Es wurden Patienten, die eine der oben genannten ICD-10-GM Diagnosen erhalten hatten, für den Zeitraum vom 01.01.2017 bis 31.12.2019 in der klinikinternen Verwaltungssoftware gesucht. Die Epilepsie-Diagnosen G40.00, G40.01, G40.08, G40.3, G40.4, G40.5, G40.9 wurden ebenfalls erhoben und separat markiert, um keine potenziellen Fälle aufgrund dieser abweichenden Codierung zu übersehen.

Alle Patienten wurden dann inklusive Namen, Geburtsdatum, Fallnummer und ICD-10-GM Code in eine Tabelle übertragen. Anschließend wurden Patienten mit jeweils übereinstimmender ICD-10-GM-Diagnose gekennzeichnet. In den Jahren 2017-2019 fanden sich dabei $n_V = 3661$ Patienten mit der Diagnose I63.- (siehe Abbildung 1).

Die Patienten wurden daraufhin nach Fallnummern sortiert und es wurde verglichen, ob eine Fallnummer (und der dazugehörige Patientename) sowohl die Markierung für „Hirnfarkt“ (I63.-) als auch für „Epilepsie“ (G40.-) beziehungsweise „Folgen eines Hirninfarktes“ (I69.3) besaß.

Die $n_\delta = 314$ Patienten, die diese Kriterien erfüllten, wurden inklusive möglicher weiterer in der Suche erfasster Diagnosen in eine separate Tabelle übertragen.

Diese Tabelle wurde nun mithilfe der Dokumentation in den elektronischen Patientenakten nach Patienten durchsucht, welche die Diagnose „*ischämischer Schlaganfall*“ und „*epileptischer Anfall*“ im Abstand von maximal 7 Tagen und in dieser Reihenfolge erhalten hatten. Anschließend wurden Patienten daraus entfernt, die eine der auszuschließenden Diagnosen oder Medikation erhalten hatten. Nach der Selektion konnten $n_a = 44$ Patienten in die Auswertung einbezogen werden.

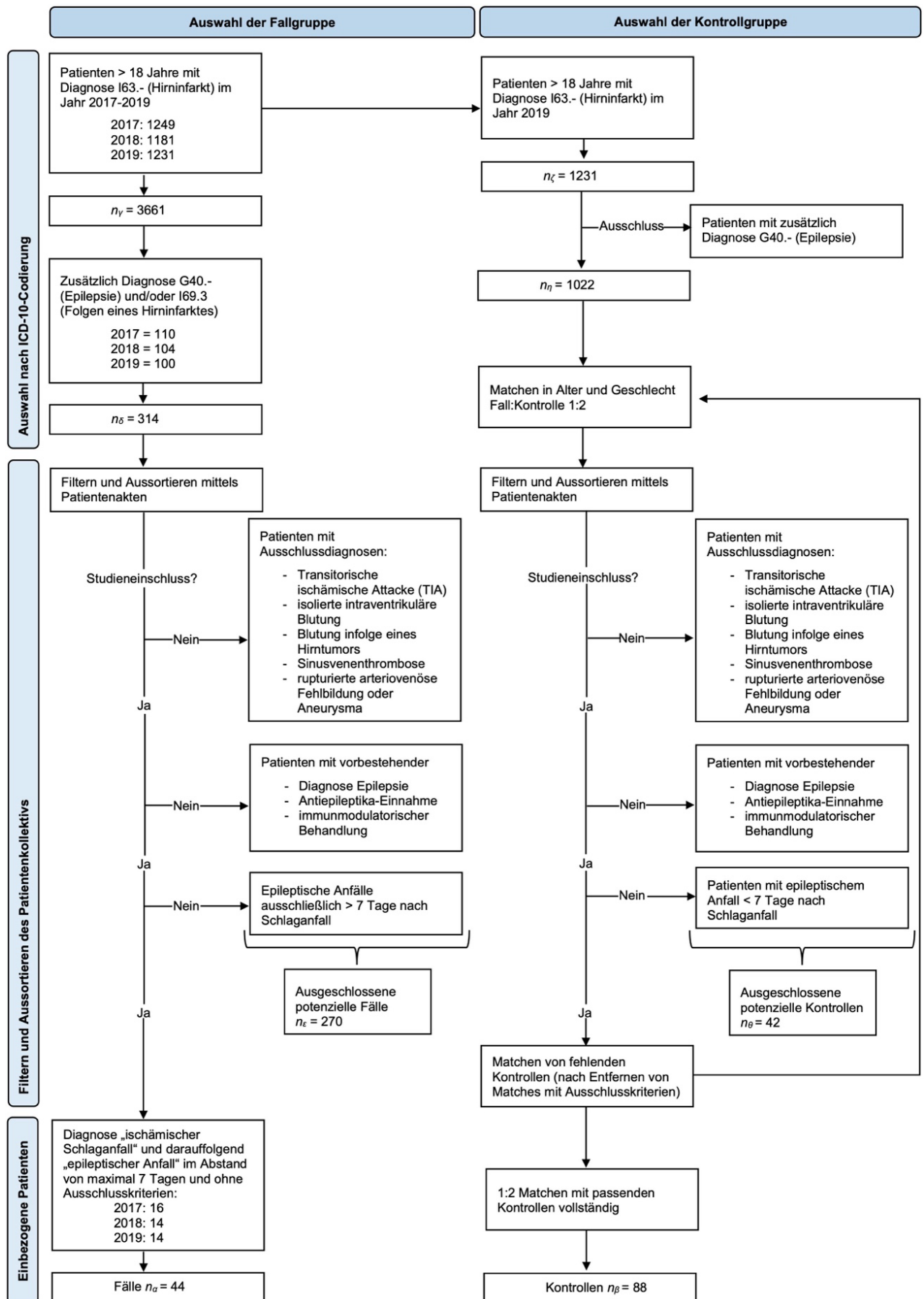


Abbildung 1 Auswahl der Fall- und Kontrollgruppe (Abbildung modifiziert aus eigener Publikation [26])

3.2 Auswahl der Kontrollgruppe

Das Kontrollkollektiv sollte folgende Voraussetzungen erfüllen:

- Ischämischer Schlaganfall ohne nachfolgende epileptische Frühanfälle.
- Kein Vorhandensein von Ausschlusskriterien der Fallgruppe.
- Idealerweise genaue Übereinstimmung in Alter und Geschlecht mit den Patienten der Fallgruppe.
- Doppelte Menge Kontrollpatienten zu Fallpatienten.

Zur Auswahl der Kontrollen wurden alle $n_z = 1231$ Patienten als Grundlage genommen, die im Jahr 2019 die Diagnose I63.- (Hirnfarkt) erhalten hatten (siehe Abbildung 1). Alle Patienten mit der zusätzlichen Diagnose G40.- (Epilepsie) schieden dabei aus. Diese $n_\eta = 1022$ potenziellen Kontrollpatienten wurden in das Statistikprogramm SPSS für Macintosh, Version 28.0.1.1 (SPSS Inc., Chicago Illinois) eingelesen und mithilfe des Fallkontrollabgleichs in Alter (± 1 Jahr) und Geschlecht zu den Fallpatienten gematcht.

Die so bestimmten potenziellen Kontrollen wurden dann mithilfe der Dokumentation in der Software-Datenbank bezüglich (Vor-)Diagnosen und Medikation überprüft. Es wurden nur Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall eingeschlossen und die Ausschlusskriterien analog zur Fallauswahl verwendet. Die Kontrollpatienten durften außerdem keinen dokumentierten Krampfanfall innerhalb von 7 Tagen nach dem Schlaganfall erlitten haben.

Falls ein zuvor gematchter Kontrollpatient aufgrund der o.g. Ausschlusskriterien nicht mehr als Kontrolle in Frage kam, wurde er aus dem Patientenpool entfernt und der dazugehörige Fall mithilfe des Fallkontrollabgleichs in der SPSS-Software neu gematcht. Es wurden insgesamt $n_\theta = 42$ zuvor gematchte potenzielle Kontrollpatienten aufgrund von Ausschlusskriterien aus dem Pool entfernt.

Um zu vermeiden, dass ein Kontrollpatient mehreren unterschiedlichen Fällen zugeordnet wurde, wurden bereits akzeptierte Matches ebenfalls aus dem Kontrollpool entfernt.

Dieser Vorgang wurde so häufig wiederholt, bis jedem Patienten der Fallgruppe zwei passende Kontrollpatienten zugeteilt waren.

3.3 Erhebung der Daten

Folgende Daten wurden den elektronischen Patientenakten entnommen:

Demografische Parameter: Geschlecht, Alter bei Diagnose, vorheriger ischämischer Schlaganfall, Statine, Plättchenaggregationshemmer oder Antikoagulantien in Vormedikation, chronischer Alkoholabusus in der Vorgeschichte, Diabetes mellitus in Vorerkrankungen, Hypertonie in Vorgeschichte.

Parameter zu Schlaganfall und Therapie: GCS bei Aufnahme, NIHSS bei Aufnahme, mRS bei Aufnahme, Ätiologie und Lokalisation des Schlaganfalls, erfolgte mechanische Thrombektomie sowie intravenöse Thrombolyse, Hämorrhagische Transformation, Tage zwischen Auftreten der ersten Infarktsymptome und dem ersten Krampfanfall.

(Labor-) Parameter bei Aufnahme: Blutdruck bei Aufnahme, absolute Leukozytenzahl, Neutrophilenzahl, Lymphozytenzahl, Monozytenzahl, Thrombozytenzahl, Neutrophilen-Lymphozytenratio, Lymphozyten-Monozytenratio, Thrombozyten-Lymphozytenratio, International normalized ratio (INR), Partielle Thromboplastinzeit (PTT), Blutglucose, C-reaktives Protein (CRP), Natrium.

Der Blutdruck bei Aufnahme wurde als diastolischer und systolischer Blutdruck erhoben und dann der mittlere arterielle Druck (MAD) wie folgt berechnet:

$$MAD = RR_{dias} + \frac{1}{3} * (RR_{sys} - RR_{dias})$$

wobei:

RR_{dias} = Diastolischer Blutdruck

RR_{sys} = systolischer Blutdruck.

Die Werte wurden dem Rettungsdienstprotokoll bei Einlieferung, dem Notaufnahmeprotokoll, dem Anästhesieprotokoll (bei erfolgter Thrombektomie) oder dem Überwachungsprotokoll der Stroke-Unit nach Aufnahme entnommen, je nachdem welcher Wert der Aufnahme zeitlich am nächsten war.

Die Ätiologie des Infarktes wurde dem internen Qualitätssicherungs-Bogen entnommen oder aus Arztbriefen ermittelt. Sie wurde eingeteilt in „Kardiale Embolie“, „Makroangiopathie“ und „Andere“. Die Lokalisation des Schlaganfalls wurde nach fehlender oder vorhandener kortikaler Beteiligung eingeteilt. Diese wurde mithilfe der neuroradiologischen Befunde sowie der Bildgebung (CT oder MRT) erhoben.

Die Vorerkrankungen wurden aus Arztbriefen der Patienten übernommen und teilweise aus deren Vormedikation rückgeschlossen.

Der Glasgow Coma Scale-Wert bei Aufnahme wurde nach Untersuchungsergebnissen im Arztbrief selbst berechnet oder wurde, falls vorhanden, aus dem Rettungsdienstprotokoll bei Einlieferung übernommen.

Der NIHSS-Wert bei Aufnahme wurde dem Bogen der internen Qualitätssicherung übernommen. Alternativ wurde der NIHSS-Aufnahmewert aus dem Notaufnahmeprotokoll oder der Patientenkurve der Stroke-Unit ermittelt.

Bei der Erhebung der Laborwerte wurden nur solche mit einbezogen, die innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme des Patienten mit ischämischem Schlaganfall bestimmt worden waren.

Bei Patienten, die längere Zeit im Krankenhaus waren und die erst im Verlauf einen ischämischen Schlaganfall erlitten hatten, wurden die Werte innerhalb von 24h um den Zeitpunkt des Schlaganfalls übernommen.

Falls ein Differentialblutbild innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme bestimmt worden war, wurde die Leukozytenzahl von diesem Entnahmezeitpunkt verwertet. Andernfalls wurde der erste erhobene Leukozytenwert nach Aufnahme verwertet.

Die absolute Lymphozytenzahl (ALC) und absolute Monozytenzahl (AMC) bei Aufnahme wurden wie folgt berechnet:

$$ALC \text{ in } 10^9/l = Leu_{abs} \times \left(\frac{Lym_{rel}}{100} \right)$$

und

$$AMC \text{ in } 10^9/l = Leu_{abs} \times \left(\frac{Mon_{rel}}{100} \right),$$

wobei

Leu_{abs} = absolute Leukozytenzahl in $10^9/l$

Lym_{rel} = relative Lymphozytenzahl in %

Mon_{rel} = relative Monozytenzahl in %.

Die Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR) bei Aufnahme wurde bestimmt als

$$NLR = \frac{Neu_{abs}}{Lym_{abs}},$$

wobei

Neu_{abs} = absolute Neutrophilenzahl in $10^9/l$

Lym_{abs} = absolute Lymphozytenzahl in $10^9/l$.

Die Lymphozyten/Monozyten-Ratio (LMR) sowie Thrombozyten/Lymphozyten-Ratio (PLR) bei Aufnahme als

$$LMR = \frac{Lym_{abs}}{Mon_{abs}}$$

und

$$PLR = \frac{Thr_{abs}}{Lym_{abs}},$$

wobei

Lym_{abs} = absolute Lymphozytenzahl in $10^9/l$

Mon_{abs} = absolute Monozytenzahl in $10^9/l$

Thr_{abs} = absolute Thrombozytenzahl in $10^9/l$.

3.4 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden in Microsoft Excel aufbereitet und anschließend für die statistische Analyse in pseudonymisierter Form in das Statistikprogramm SPSS für Macintosh, Version 28.0.1.1 (SPSS Inc., Chicago Illinois) eingelesen.

Die Daten wurden mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests auf eine Normalverteilung geprüft. Aufgrund des durchgeführten Shapiro-Wilk-Tests konnte die Normalverteilungshypothese für alle metrischen Variablen abgelehnt werden. Sie wurden als Median und Interquartilsbereich (IQR) dargestellt und mittels Mann-Whitney-U-Tests verglichen. Kategoriale Variablen wurden als absolute Häufigkeiten und Prozentsätze angegeben und mithilfe des Chi-Quadrat-Tests oder des exakten Tests nach Fisher verglichen.

Risikofaktoren für das Auftreten von EPSS wurden mittels univariabler binär logistischer Regression identifiziert. Die Ergebnisse wurden als Odds Ratios (ORs) mit 95% Konfidenzintervallen (KIs) dargestellt.

Variablen, die in der univariablen Regressionsanalyse als statistisch signifikante Prädiktoren identifiziert wurden, sowie Alter und Geschlecht wurden anschließend in die multivariable binär logistische Regression einbezogen. Diese wurde mittels schrittweiser Vorwärtss Selektion auf Basis des Wald-Tests durchgeführt (p -Wert < 0,05 für den Einschluss einer Variablen).

Patienten mit fehlenden Werten in einer der zu untersuchenden Variablen wurden von der multivariablen logistischen Regression ausgeschlossen. Die Ergebnisse der multivariablen logistischen Regression wurden als adjustierte ORs mit 95% KIs dargestellt.

Es wurde mithilfe einer Receiver-Operating-Characteristics (ROC)-Analyse die Fähigkeit der NLR bewertet, das Auftreten von EPSS vorherzusagen. Der Punkt, der das

Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein des Studienergebnisses (Auftreten von EPSS) besser vorhersagte, wurde als der Wert mit dem höchsten Youden-Index (*Youden-Index* = *Sensitivität* + *Spezifität* – 1) bestimmt.

Zur Bewertung des Verhältnisses zwischen Alter, NIHSS und NLR wurden die Korrelationsanalyse nach Spearman und eine visuelle Untersuchung anhand von Streudiagrammen verwendet.

p-Werte < 0,05 wurden als statistisch signifikant betrachtet. Alle angegebenen *p*-Werte sind zweiseitig.

4. Ergebnisse

Es wurden $n_{\alpha} = 44$ Fälle (Patienten mit EPSS) und $n_{\beta} = 88$ Kontrollen (Patienten ohne EPSS) einbezogen.

Es wurden keine signifikanten Unterschiede der demografischen Daten oder der medizinischen Vorgeschichte der Teilnehmer festgestellt (Tabelle 1).

Tabelle 1 Demografische Daten der Teilnehmer.

	Fälle ($n_{\alpha} = 44$)	Kontrollen ($n_{\beta} = 88$)	<i>p</i> -Wert
Geschlecht			1,00 ^b
Weiblich	24 (54,5%)	48 (54,5%)	
Männlich	20 (45,5%)	40 (45,5%)	
Alter, Jahre	76 [66,25-85,75]	76,14 [66,55-85,81]	0,99 ^a
Medikation			
Thrombozytenaggregationshemmer	20 (45,5%)	35 (39,8%)	0,53 ^b
Antikoagulation	10 (22,7%)	21 (23,9%)	0,89 ^b
Statine	16 (36,4%)	30 (34,1%)	0,8 ^b
Klinische Vorgeschichte			
Vorheriger ischämischer Schlaganfall	16 (36,4%)	27 (30,7%)	0,51 ^b
Chronischer Alkoholmissbrauch	3 (6,8%)	4 (4,5%)	0,69 ^c
Diabetes mellitus	12 (27,3%)	18 (20,5%)	0,38 ^b
Arterielle Hypertonie	34 (77,3%)	73 (83%)	0,43 ^b

Die Daten werden als Median [Interquartilsabstand] für kontinuierliche Variablen und *n* (%) für kategoriale Variablen dargestellt.

^aMann-Whitney *U* Test ^bChi-Quadrat-Test ^cExakter Test nach Fisher

Im Vergleich zu den Kontrollen wiesen die Patienten mit EPSS schwerere Schlaganfälle mit niedrigeren GCS und höheren NIHSS- und mRS-Werten auf (Tabelle 2). Ebenso wiesen EPSS-Patienten eine höhere Prävalenz von Schlaganfällen mit kortikaler Beteiligung auf. Hinsichtlich der Art der Behandlung und der Häufigkeit hämorrhagischer Transformation gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 2 Eigenschaften und Behandlung des Schlaganfalls.

	Fälle	<i>n</i>	Kontrollen	<i>n</i>	<i>p</i> -Wert
GCS	13 [11-15]	44	15 [12-15]	88	0,01* ^a
NIHSS	13 [4-18]	44	5.5 [2-12]	88	0,004** ^a
mRS	4 [2-5]	44	3 [2-5]	88	0,047* ^a
Ätiologie		44		88	0,59 ^b
<i>Kardioembolie</i>	13 (29,5%)		31 (35,2%)		
<i>Makroangiopathie</i>	7 (15,9%)		9 (10,2%)		
<i>Andere</i>	24 (54,5%)		48 (54,5%)		
Lokalisation		42		77	0,03* ^b
<i>Kortikale Beteiligung</i>	31 (70,5%)		41 (46,6%)		
<i>Andere</i>	11 (25%)		36 (40,9%)		
Behandlung		44		88	0,64 ^b
<i>Mechanische Thrombektomie</i>	11 (25%)		14 (15,9%)		
<i>Intravenöse Thrombolyse</i>	4 (9,1%)		11 (12,5%)		
<i>Kombiniert</i>	4 (9,1%)		9 (10,2%)		
<i>Keine Revaskularisierung</i>	25 (56,8%)		54 (61,4%)		
Komplikationen					
Hämorrhagische Transformation	9 (20,5%)	42	8 (9,1%)	72	0,14 ^b
Tage zwischen Schlaganfall und epileptischem Frühanfall	0 [0-1]	44	<i>entfällt</i>		

Die Daten werden als Median [Interquartilsabstand] für kontinuierliche Variablen und *n* (%) für kategoriale Variablen dargestellt. ^aMann-Whitney U Test. ^bChi-Quadrat-Test. * *p* < 0,05; ** *p* < 0,01.

Bei den Laborparametern (Tabelle 3) wiesen EPSS-Patienten höhere NLR-Werte (5,6 [3,5-9,5] vs. 4,4 [2,6-7,1]; $p = 0,03$) und INR-Werte (1,06 [1,0-1,2] vs. 1 [0,9-1,1]; $p = 0,03$) bei Aufnahme auf.

Tabelle 3 Laborparameter bei Aufnahme.

	Fälle	<i>n</i>	Kontrollen	<i>n</i>	<i>p</i> -Wert
MAD, mmHg	110 [99-117]	44	106,67 [97-120]	88	0,82 ^a
Leukozytenzahl, 10 ⁹ /l	9,05 [7,33-12,43]	44	8,7 [6,825-10,4]	88	0,44 ^a
Neutrophilenzahl, 10 ⁹ /l	6,15 [4,7-11,1]	29	6,1 [4,35-8,08]	60	0,31 ^a
Lymphozytenzahl, 10 ⁹ /l	1,14 [0,87-1,69]	29	1,454 [1,15-1,76]	60	0,12 ^a
Monozytenzahl, 10 ⁹ /l	0,67 [0,55-0,8]	28	0,67 [0,55-0,84]	60	0,78 ^a
Thrombozytenzahl, 10 ⁹ /l	212 [173-289]	44	216 [187-254]	87	0,9 ^a
Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio	5,6 [3,5-9,5]	29	4,4 [2,6-7,1]	60	0,03* ^a
Lymphozyten-Monozyten-Ratio	1,8 [1,3-2,5]	28	2 [1,6-3]	60	0,12 ^a
Thrombozyten-Lymphozyten-Ratio	157,4 [122,2-262,9]	29	148,6 [109,1-198,6]	60	0,22 ^a
INR	1,06 [1,0-1,2]	44	1,0 [0,9-1,1]	88	0,03* ^a
PTT, s	23 [21-27]	44	23,5 [22-25]	88	0,9 ^a
Blutzucker, mmol/l	6,58 [6,66-7,8]	44	6,5 [5,55-8,15]	88	0,83 ^a
CRP, mg/l	33 [13-310]	44	39 [16-135]	86	0,74 ^a
Natrium, mmol/l	140 [136-142]	44	140 [138-142]	88	0,22 ^a

Die Daten werden als Median [Interquartilsabstand] dargestellt. ^aMann-Whitney U Test. * $p < 0,05$.

Weder die untersuchte Vormedikation noch die Vorgeschichte der Patienten waren in der logistischen Regression signifikant mit dem Auftreten von EPSS assoziiert (Tabelle 4, Abbildung 2).

Tabelle 4 Zusammenhang zwischen Ausgangsparametern und dem Auftreten von epileptischen Frühanfällen: Demografische Daten der Teilnehmer.

Variable	Univariable Ergebnisse			Multivariable Ergebnisse ^c	
	Odds Ratio [KI 95%]	p-Wert	n	Adj. Odds Ratio [KI 95%] ^d	p-Wert
Geschlecht			132		
Weiblich	1,000 [0,483, 2,068]	1,0			0,158
Männlich	Ref.	Ref.			Ref.
Alter	1,000 [0,970, 1,032]	0,99	132		0,184
Medikation					
Thrombozytenaggregationshemmer	1,262 [0,608, 2,621]	0,533	132		
Antikoagulation	0,938 [0,398, 2,215]	0,885	132		
Statine	1,105 [0,519, 2,353]	0,796	132		
Klinische Vorgeschichte					
Vorheriger ischämischer Schlaganfall	1,291 [0,602, 2,769]	0,512	132		
Chronischer Alkoholmissbrauch	1,537 [0,328, 7,188]	0,585	132		
Diabetes mellitus	1,458 [0,629, 3,348]	0,38	132		
Arterielle Hypertonie	0,699 [0,285, 1,714]	0,434	132		

^c n_i = 81 Patienten wurden in die multivariable logistische Regressionsanalyse einbezogen. Es gab 28 Fälle und 53 Kontrollen. ^d Korrigiert für Alter, Geschlecht, Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio, NIHSS, Lokalisation des Schlaganfalls.

Abkürzungen: Ref. = Referenzkategorie. Odds Ratios gelten für jeden 1-Punkt-Anstieg von Alter.

Der NLR-Wert ($p = 0,035$), NIHSS ($p = 0,016$) und eine kortikale Lokalisation des Schlaganfalls ($p = 0,03$) waren in der univariabel logistischen Regression signifikant mit dem Auftreten von EPSS assoziiert (Tabelle 5 und 6, Abbildung 2). Die multivariable logistische Regression bestätigte den unabhängigen Zusammenhang zwischen der NLR und EPSS (adjustierte OR = 1,097, 95% KI [1,005, 1,197]; $p = 0,038$) (Tabelle 6).

Tabelle 5 Zusammenhang zwischen Ausgangsparametern und dem Auftreten von epileptischen Frühanfällen: Eigenschaften und Behandlung des Schlaganfalls.

Variable	Univariable Ergebnisse			Multivariable Ergebnisse ^c	
	Odds Ratio [KI 95%]	p-Wert	n	Adj. Odds Ratio [KI 95%] ^d	p-Wert
Klinische Scores					
GCS	0,887 [0,785, 1,002]	0,054	132		
NIHSS	1,051 [1,009, 1,095]	0,016*	132		0,187
mRS	1,240 [0,977, 1,573]	0,077	132		
Ätiologie des Schlaganfalls		0,591	132		
<i>Kardioembolie</i>	Ref.	Ref.			
<i>Makroangiopathie</i>	1,855 [0,569, 6,043]	0,305			
<i>Andere</i>	1,192 [0,529, 2,686]	0,671			
Lokalisation			119		
<i>Kortikale Beteiligung</i>	2,475 [1,089-5,622]	0,03*			0,785
<i>Andere</i>	Ref.	Ref.			Ref.
Behandlung			132		
<i>Mechanische Thrombektomie</i>	1,768 [0,701, 4,456]	0,227			
<i>Intravenöse Thrombolyse</i>	0,818 [0,236, 2,831]	0,751			
<i>Kombiniert</i>	1,250 [0,379, 4,127]	0,714			
<i>Keine Revascularisierung</i>	Ref.	Ref.			
Komplikationen					
Hämorrhagische Transformation	2,182 [0,770, 6,178]	0,142	114		

^c n_i = 81 Patienten wurden in die multivariable logistische Regressionsanalyse einbezogen. Es gab 28 Fälle und 53 Kontrollen. ^d Korrigiert für Alter, Geschlecht, Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio, NIHSS, Lokalisation des Schlaganfalls.

Abkürzungen: Ref. = Referenzkategorie. * p < 0,05. Odds Ratios gelten für jeden 1-Punkt-Anstieg von GCS, NIHSS und mRS.

Tabelle 6 Zusammenhang zwischen Ausgangsparametern und dem Auftreten von epileptischen Frühanfällen: Laborparameter bei Aufnahme.

Variable	Univariable Ergebnisse			Multivariable Ergebnisse ^c	
	Odds Ratio [KI 95%]	p-Wert	n	Adj. Odds Ratio [KI 95%] ^d	p-Wert
Laborparameter					
MAD, mmHg	0,992 [0,969, 1,015]	0,470	132		
Leukozytenzahl, 10 ⁹ /l	1,034 [0,947, 1,130]	0,453	132		
Neutrophilenzahl, 10 ⁹ /l	1,092 [0,971, 1,228]	0,142	89		
Lymphozytenzahl, 10 ⁹ /l	0,420 [0,176, 1,001]	0,05	89		
Monozytenzahl, 10 ⁹ /l	1,270 [0,236, 6,846]	0,78	88		
Thrombozytenzahl, 10 ⁹ /l	1,003 [0,999, 1,008]	0,170	131		
Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio	1,097 [1,007, 1,195]	0,035*	89	1,097 [1,005, 1,197]	0,038*
Lymphozyten-Monozyten-Ratio	0,676 [0,411, 1,111]	0,122	88		
Thrombozyten-Lymphozyten-Ratio	1,003 [0,999, 1,007]	0,187	89		
INR	2,205 [0,795, 6,897]	0,174	132		
PTT, s	1,064 [0,994, 1,140]	0,073	132		
Blutzucker, mmol/l	1,000 [0,991, 1,009]	0,999	132		
CRP, mg/l	1,008 [0,998, 1,018]	0,126	130		
Natrium, mmol/l	0,952 [0,872, 1,040]	0,280	132		

^c n_i = 81 Patienten wurden in die multivariable logistische Regressionsanalyse einbezogen. Es gab 28 Fälle und 53 Kontrollen. ^d Korrigiert für Alter, Geschlecht, Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio, NIHSS, Lokalisation des Schlaganfalls. * p < 0,05. Odds Ratios gelten für jeden 1-Punkt-Anstieg der Laborparameter.

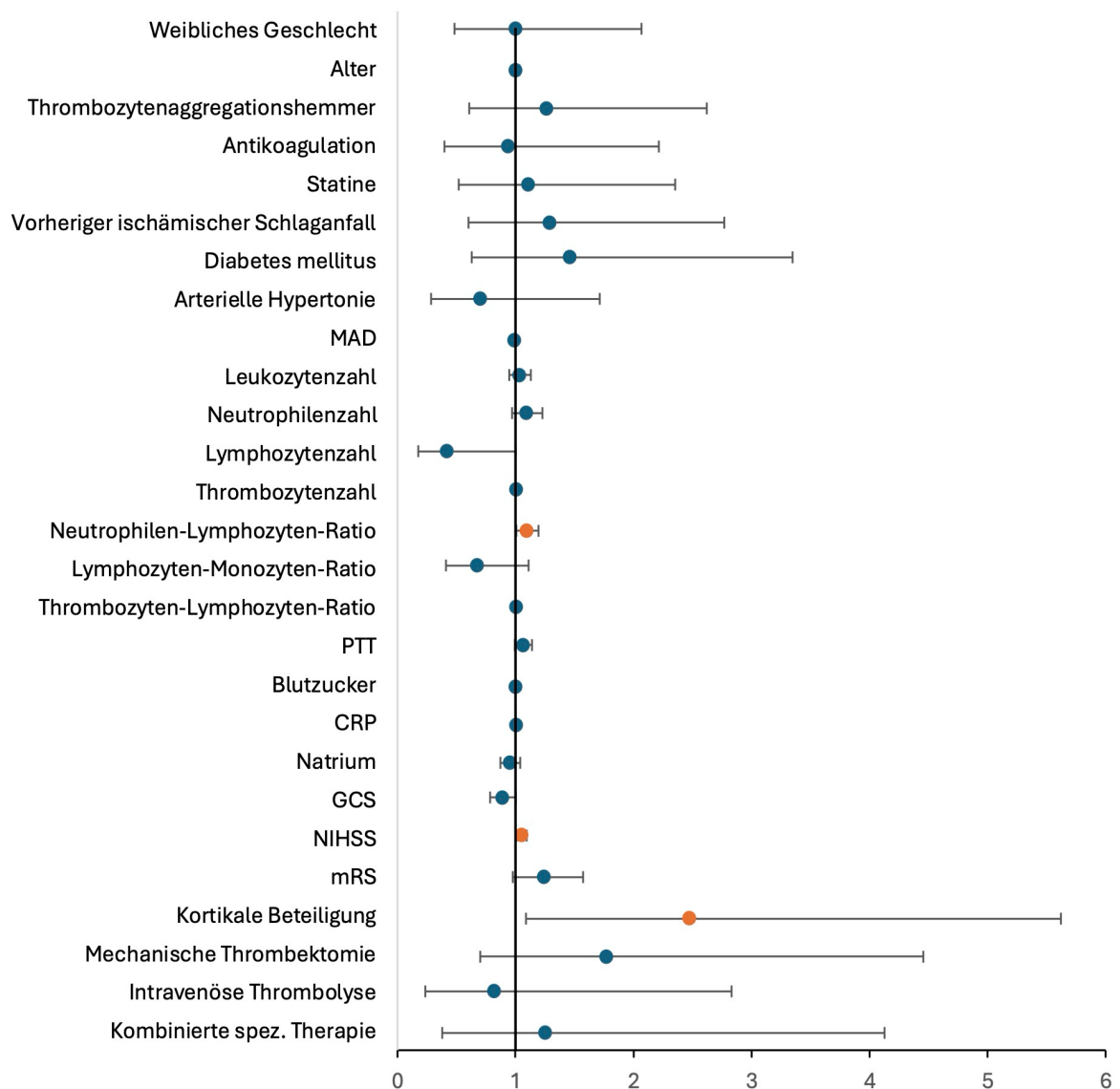


Abbildung 2 Grafische Darstellung von Odds Ratios der univariablen logistischen Regression
(Auszug, optisch hervorgehoben: Signifikant mit dem Auftreten von EPSS assoziierte Werte).

Der AUROC-Wert der NLR zur Vorhersage von EPSS lag bei 0,639 (95% KI [0,517, 0,761]), wobei 2,98 der beste Cut-Off-Wert für die Vorhersage war (Abbildung 3).

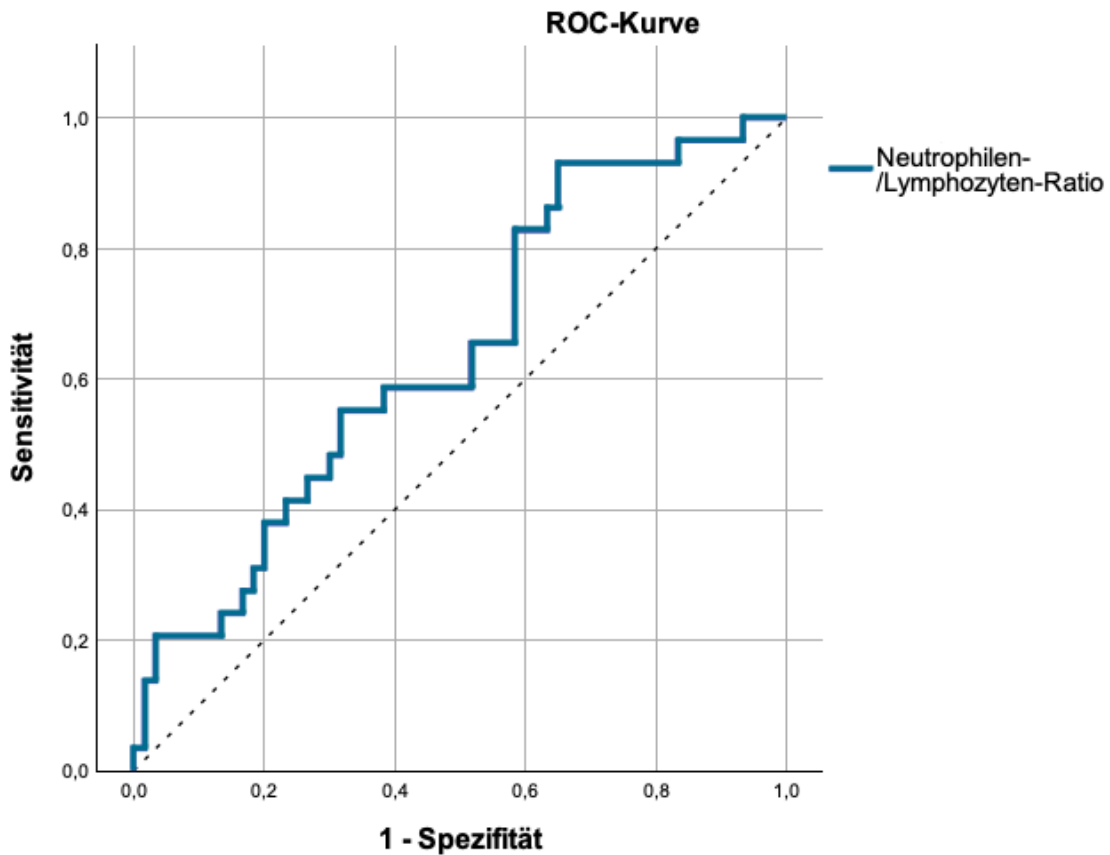


Abbildung 3 Receiver Operating Characteristic Kurve für die Vorhersage von akuten symptomatischen Anfällen (EPSS) nach Schlaganfall. Vorhersagewerte der NLR für das Auftreten von EPSS. Fläche unter der Kurve (AUROC) 0,639 (95% KI [0,517, 0,761]).

Die Korrelationen zwischen allen metrischen Variablen, die in die multivariable logistische Regression einbezogen wurden, waren gering (alle berechneten Korrelationskoeffizienten r_s lagen unter 0,40), was darauf hindeutet, dass Multikollinearität in der Analyse keinen Störfaktor darstellte:

Es zeigte sich eine niedrige [68] signifikante positive Korrelation zwischen NLR und NIHSS ($r_s(87) = 0,383, p < 0,001$). Die Korrelationen zwischen NIHSS und Alter sowie NLR und Alter waren nicht signifikant ($r_s(130) = 0,129, p = 0,14$ bzw. $r_s(87) = 0,153, p = 0,153$).

5. Diskussion

5.1 Diskussion der Ergebnisse

5.1.1 Die Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio als Prädiktor für EPSS

Im Rahmen der vorliegenden Studie werden mögliche Faktoren beleuchtet, die mit dem Auftreten von EPSS assoziiert sind und im Rahmen der klinischen Routine einfach erhoben werden können. Einer der untersuchten Blutparameter ist die Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio. Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, dass die NLR (gemessen innerhalb von 24h nach Aufnahme) von Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall und EPSS signifikant höher ist als die NLR von Patienten mit ischämischem Schlaganfall ohne EPSS, und dass höhere NLR-Werte das Auftreten von EPSS in dieser Schlaganfallpopulation vorhersagen könnten. Eine prospektive Studie von Ebrahimian et al. [27], die Patienten mit kortikalem ischämischem Schlaganfall untersuchte, zeigte ebenfalls eine Assoziation der NLR mit dem Auftreten von EPSS.

5.1.2 Zusammenhang von Schlaganfallschwere und EPSS

In der aktuellen Arbeit wies die EPSS-Gruppe nicht nur eine erhöhte NLR, sondern auch eine höhere Schlaganfallschwere (gemessen mittels NIHSS) auf. Der NIHSS-Wert blieb hier jedoch nicht unabhängig mit dem Auftreten von EPSS assoziiert. Dieses Ergebnis stimmt mit denen von Šmigelskytė et al. [79] und Denier et al. [25] überein. Die Schwere des Schlaganfalls wurde jedoch bereits überwiegend als relevanter Faktor bei der Entwicklung von EPSS aufgezeigt [3,30,74,101]. Das vorliegende Ergebnis dieser Arbeit ist möglicherweise auf die Gruppe der Patienten zurückzuführen, die in die multivariable Analyse einbezogen werden konnten ($n_i = 81$ ohne fehlende relevante Werte vs. ursprünglich $n_k = 132$ inkludierte Patienten). In dieser Patientenuntergruppe ($n_i = 81$) war der NIHSS-Wert auch in der univariablen binären logistischen Regression nicht signifikant mit dem Auftreten von EPSS assoziiert (OR = 1,036, 95% KI [0,987, 1,087], $p = 0,151$). Wenn die NLR in der Studienpopulation aus der multivariablen logistischen Regressionsanalyse ausgeschlossen wurde, konnten mehr Patienten in die multivariable Regression einbezogen werden ($n_\lambda = 119$), und die NIHSS blieb allein statistisch signifikant (adjustierte OR = 1,046, 95 % KI [1,004, 1,09], $p = 0,03$, weitere inkludierte Variablen: Alter $p = 0,947$; weibliches Geschlecht $p = 0,671$; kortikale Lokalisation $p = 0,084$). Daher sollten die Ergebnisse der multivariablen logistischen Regression in dieser Studie unter Berücksichtigung der veränderten Stichprobengröße interpretiert werden.

Die bereits von Ying et al. [95] gezeigte signifikante Korrelation zwischen NLR und NIHSS zeigte sich hier als geringe [68] Korrelation ($r_s(87) = 0,383, p < 0,001$), was darauf hindeutet, dass Multikollinearität in der Analyse keinen Störfaktor darstellte. Die NLR scheint also ein Marker zu sein, der mit dem Schweregrad des Schlaganfalls – einem wahrscheinlichen Risikofaktor für EPSS – zusammenhängt, der aber auch auf andere Faktoren hinweist, die bei der Entwicklung von EPSS eine Rolle spielen könnten.

5.1.3 Die Rolle der Entzündungsreaktion nach ischämischem Schlaganfall

Ein Schlaganfall kann auf unterschiedlichen Wegen eine Entzündungsreaktion auslösen, wobei Neutrophile eine entzündungsfördernde Rolle spielen (siehe Kapitel 2.2.3 Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls). Lymphozyten haben bei der Immunantwort eine regulierende Funktion [7]. Bei Patienten mit Epilepsie hat sich gezeigt, dass die Lymphozytenzahl abnimmt und die Neutrophilenzahl zunimmt, was die erhöhte NLR bei diesen Patienten erklärt [48]. Das Vorherrschen von proinflammatorischen Neutrophilen als Teil des unspezifischen Immunsystems könnte also möglicherweise zu einem Ungleichgewicht und einer schlecht kontrollierten Immunantwort bei Patienten mit epileptischen Anfällen führen. Frühere Studien haben gezeigt, dass Patienten mit Epilepsie oder Krampfanfällen in der akuten Phase eines Anfalls eine erhöhte NLR aufweisen [9,39]. Diese Assoziation bedeutet jedoch nicht automatisch, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen erhöhter NLR und dem Auftreten von epileptischen Anfällen besteht.

Es kann vermutet werden, dass die erhöhte NLR als Surrogatmarker für eine überschießende Immunreaktion fungiert und Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall, die eine solche überschießende Immunreaktion aufweisen, eher ein EPSS entwickeln. Es fanden sich zwischen den Gruppen keine Unterschiede bei anderen Aufnahme-Entzündungsparametern, wie z. B. dem CRP. Dies könnte darauf hindeuten, dass die NLR ein Biomarker ist, der einen höheren Vorhersagewert hat als andere Parameter. Ein Vorteil der NLR ist, dass sie einfach und routinemäßig gemessen werden kann. Die NLR könnte daher in Studien verwendet werden, welche die Rolle der Kurzzeitprophylaxe von Anfällen nach einem Schlaganfall untersuchen - ein Bereich, in dem es noch immer an soliden Belegen mangelt [18,28].

5.1.4 Relevanz weiterer Risikofaktoren für EPSS

Die in früheren Studien diskutierten Risikofaktoren - ein ischämischer Schlaganfall in der Vorgeschichte [101], die Ätiologie des Schlaganfalls [3,30], arterielle Hypertonie sowie eine vorbestehende Antikoagulation [3] - erwiesen sich in dieser Studie nicht als Risikofaktoren für EPSS. Dies ist wahrscheinlich auf Unterschiede in der Studienpopulation und den Auswahlkriterien zurückzuführen. Zöllner et al. [101] sowie Ferreira-Atuesta et al. [30] untersuchten durch den multizentrischen Charakter der Arbeiten weit- aus größere Studienpopulationen. Bei Zöllner et al. [101] wurden jedoch einige mögliche Risikofaktoren wie eine kortikale Beteiligung des Schlaganfalls oder Reperfusionstherapien nicht berücksichtigt. Ferreira-Atuesta et al. [30] inkludierten nur Daten von Patienten mit ischämischem Schlaganfall in der Bildgebung, während in der vorliegenden Arbeit auch Patienten in die Auswertung einbezogen wurden, bei denen die Diagnose klinisch gestellt wurde. Agarwal et al. [3] beleuchteten ebenfalls nur Patienten mit einem ersten durch bildgebende Verfahren bestätigten Schlaganfall.

Die Therapiemethode des ischämischen Schlaganfalls hatte in dem untersuchten Patientenkollektiv keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von EPSS, was mit Ergebnissen früherer Studien übereinstimmt [10,30,79]. Eine Metaanalyse von Jiang et al. [49] fand eine Reduktion der Inzidenz von EPSS nach mechanischer Thrombektomie, wohingegen eine Analyse von Liu et al. [58] keinen signifikanten Zusammenhang von endovaskulärer Behandlung und EPSS feststellen konnte.

Der Zeitpunkt des ersten Anfallsgeschehens lag im Median innerhalb des ersten Tages nach ischämischem Schlaganfall, was mit früheren Ergebnissen übereinstimmt [3,13,40,79].

Metaanalysen von Xu et al. [92] und Acton et al. [2] zeigten, dass die Einnahme von Statinen vor ischämischem Schlaganfall, anders als deren spätere Einnahme, keinen Einfluss auf das EPSS-Risiko hatte. Dies stimmt mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie überein: Die Einnahme von Statinen vor dem ischämischen Schlaganfall veränderte nicht das Risiko für EPSS.

In dieser Arbeit blieb eine kortikale Beteiligung des Infarktes in dem multivariablen Modell nicht als unabhängiger Risikofaktor für EPSS bestehen, was mit dem Ergebnis einer Studie von Ferreira-Atuesta et al. [30] übereinstimmt. Conrad et al. [23] und Mohamed et al. [65] fanden ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang von epileptischen Anfällen und ischämischem Schlaganfall, wobei hier jedoch auch Patienten mit anderen zerebrovaskulären Ereignissen wie intrazerebralen Hämorrhagien eingeschlossen wurden. Eine kortikale Lokalisation wurde jedoch bereits häufig als Risikofaktor für

EPSS beschrieben [3,15,25,55,74]. Diese inhomogenen Ergebnisse basieren möglicherweise auf variierenden Studiengruppen, -größen und Einschlusskriterien. So konnten in der aktuellen Studie nicht alle Patienten in die multivariable Auswertung einbezogen werden. Darüber hinaus ist ein Einfluss unbekannter Störvariablen möglich. Zudem wurde die Lokalisation des Schlaganfalls hier ausschließlich anhand der Bildgebung erfasst, wobei nicht bei allen Patienten eine aussagekräftige Bildgebung vorlag. Das Vorgehen zur Bestimmung der Schlaganfalls-Lokalisation ist in früheren Studien teilweise nicht beschrieben und schränkt daher die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zusätzlich ein.

5.2 Stärken und Limitationen dieser Studie

5.2.1 Einfluss des Studiendesigns

Die Arbeit unterliegt aufgrund ihres retrospektiven Designs gewissen Einschränkungen, da bei einigen Patienten nur unvollständige Daten vorlagen. Dies ist insbesondere bei der Interpretation der Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse zu berücksichtigen, bei der infolgedessen eine geringere Anzahl an Patienten in die Analyse eingeschlossen werden konnte.

Frühere Studien von Zöllner et al. [101] und Ba et al. [10] wiesen auf einen möglichen Zusammenhang von Infektionen und EPSS hin. Das Vorliegen einer Infektion konnte jedoch aufgrund des retrospektiven Designs und möglicher lückenhafter Dokumentation in der vorliegenden Arbeit nicht zuverlässig erfasst werden, wodurch Infektionen als unbekannte Störvariable möglicherweise eine Rolle spielen. Diese Unbekannte könnte jedoch teilweise durch das Fehlen signifikanter Unterschiede bei anderen Entzündungsparametern wie dem CRP oder der Leukozytenzahl ausgeglichen werden.

Die in die Studie einbezogene Patientenstichprobe war recht klein, was die Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränkt. Das Fall-Kontroll-Design ermöglichte jedoch eine effiziente Untersuchung von Patienten mit einer verhältnismäßig seltenen Erkrankung [57], um den Weg für weitere Studien auf diesem Gebiet zu ebnen.

5.2.2 Technische und organisatorische Rahmenbedingungen

Obwohl alle Blutproben innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme bei ischämischem Schlaganfall entnommen wurden, variierte der Entnahmezeitpunkt innerhalb dieses Zeitraums teilweise, was einen Vergleich der Laborparameter verzerren könnte. Zudem wurden nicht alle Parameter eines Patienten gleichzeitig bestimmt, da die Werte teilweise aus mehreren Blutentnahmen stammten. Ferner konnte meist nur der Blutdruck

bei Aufnahme ausgewertet werden, ein Zeitpunkt, zu dem mitunter schon präklinisch Blutdruckmedikation verabreicht worden war, wodurch es möglicherweise zu einer Verfälschung der Messwerte kam.

Zudem mussten die klinischen Scores der Patienten teilweise nachträglich aus den vorliegenden Untersuchungsergebnissen errechnet werden, was potenzielle Ungenauigkeiten mit sich bringt. Der Recall Bias dürfte jedoch aufgrund des akuten Settings der Studie wahrscheinlich vernachlässigbar sein.

5.2.3 Diagnostische Herausforderungen

Die Lokalisation des Schlaganfalls wurde ausschließlich anhand von bildgebenden Verfahren ausgewertet. Sie konnte daher nicht erhoben werden, falls die Bildgebung extern erfolgte oder die verwendete Bildmodalität nicht aussagekräftig war. Letzteres war beispielsweise der Fall, wenn bei Aufnahme ein natives CT durchgeführt wurde, welches keine Infarktfrühzeichen oder Demarkierung zeigte und keine aussagekräftige Folgebildgebung vorlag. So konnte die Lokalisation des Schlaganfalls nicht bei allen Patienten ausgewertet werden, was die Ergebnisse hinsichtlich dieses Parameters beeinflussen könnte. Gleichzeitig ermöglichte dies jedoch die Einbeziehung einer größeren Patientengruppe.

5.2.4 Bedeutung der epileptischen Anfallsform und der EEG-Diagnostik

Die genaue Form des epileptischen Anfalls konnte retrospektiv meist nicht eruiert werden. Frühere Studien zeigten, dass zwei Drittel der EPSS als fokale Anfälle auftreten [75] und eine subtile Klinik unbemerkt bleiben kann [22]. Es ist möglich, dass ein akuter Status epilepticus im Vergleich zu kürzeren Anfällen eher erkannt bzw. behandelt und daher auch wahrscheinlicher als epileptischer Anfall dokumentiert wurde. Dies wiederum könnte dazu geführt haben, dass Patienten mit EPSS in Form eines Status epilepticus in der Fallgruppe dieser Arbeit überrepräsentiert sind. Sinka et al. [78] demonstrierten jedoch, dass EPSS in Form eines akuten Status epilepticus mit einem schlechteren Outcome als kurze EPSS assoziiert sind. Dies führen die Autoren unter anderem auf eine möglicherweise stärkere neuronale Schädigung und eine erhöhte Infektanfälligkeit in dieser Patientengruppe zurück. Die NLR als Entzündungsmarker könnte also in dieser Gruppe eher erhöht sein und somit durch den möglichen Einschluss von vielen Patienten mit Status epilepticus in die Fallgruppe zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

In den meisten Fällen wurde kein Enzephalogramm aufgezeichnet, wodurch das Risiko besteht, dass Anfälle mit geringer Symptomatik übersehen wurden. Dies könnte zu einer Unterdiagnostizierung oder unzureichender Dokumentation epileptischer Anfälle geführt haben. So wurden in einer Studie von Bentes et al. 22,7% der EPSS ausschließlich elektroenzephalografisch nachgewiesen [14]. Zudem besteht die Möglichkeit, dass bereits vor Aufnahme ein unerkannter epileptischer Anfall im Rahmen des Schlaganfalls auftrat, was dazu führen könnte, dass Anfälle übersehen oder die erhobenen Parameter verfälscht wurden. Auch Patienten der Kontrollgruppe könnten demnach einen unerkannten epileptischen Anfall im Rahmen des Schlaganfalls erlebt haben. Dies verdeutlicht die Wichtigkeit weiterer, prospektiv geplanter Untersuchungen zu einfachen und verlässlichen Vorhersagemöglichkeiten von EPSS.

5.3 Auswirkungen auf die klinische Praxis

In der Praxis werden nach einem ersten akuten Anfallsgeschehen häufig Antikonvulsiva verabreicht, um möglichen negativen Effekten von weiteren epileptischen Anfällen vorzubeugen [35]. Die bisher nur unzureichende Studienlage bezüglich Patienten, die von einer Anfallsprophylaxe profitieren könnten, sowie das unklare Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Prophylaxe verdeutlicht die Notwendigkeit einer zuverlässigen Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten Risiko für epileptische Anfälle. Hier können einfach zu bestimmende Biomarker wie die NLR, neben klinischen oder bildgebenden Faktoren, eine Rolle spielen. Patienten mit erhöhtem Risikoprofil könnten engmaschig überwacht werden und so gegebenenfalls schneller und gezielter von einer Therapie profitieren, um negative Folgen von epileptischen Anfällen zu vermeiden. So ist die Einleitung einer gezielten Primärprophylaxe denkbar, die das Ergebnis nach ischämischem Schlaganfall möglicherweise verbessern könnte. Die Identifikation von Patienten mit erhöhtem Risiko für EPSS könnte zudem bei der schwierigen Differenzierung [16] zwischen den Folgen von EPSS und einem erneuten ischämischen Geschehen eine Hilfestellung bieten. Altman et al. [5] argumentieren dabei, dass angemessenes Management und Behandlung von EPSS die Prozesse der maladaptiven Plastizität verändern und so die Entwicklung von PSE verzögern oder verhindern könnten. Weiterhin könnten so zukünftige Studien geplant werden, die den Nutzen einer Primär- oder Sekundärprophylaxe in einem vorselektierten Patientenkollektiv, welches eher zu epileptischen Anfällen nach ischämischem Schlaganfall neigt, untersuchen.

5.4 Fazit

In den letzten Jahren rückte die Bedeutung der NLR, die als zuverlässiger Biomarker für Entzündungen angesehen wird, zunehmend in den Fokus. Sie ist leicht zu bestimmen und erfordert keine zusätzlichen invasiven Maßnahmen. Diese Studie liefert erste Hinweise für eine Rolle der NLR bei der Vorhersage des Auftretens von EPSS nach einem ischämischen Schlaganfall. Angesichts der derzeit unzureichenden Datenlage zu EPSS ist ein einfaches Verfahren zur Identifikation von Risikopatienten essenziell. Biomarker wie die NLR unterstützen möglicherweise dabei, eine frühzeitige, engmaschige Überwachung dieser Risikopatienten zu veranlassen. Dies könnte nicht nur die Erforschung der Pathologie und ihrer Risikofaktoren vorantreiben, sondern auch neue Ansätze für gezielte Anfallsprophylaxe sowie Therapie aufzeigen und somit zur Minimierung möglicher Folgen von EPSS beitragen. Zukünftige prospektive, multizentrische Studien sind erforderlich, um das prognostische Potenzial der NLR für das Auftreten von EPSS und nachfolgender Epilepsie nach einem Schlaganfall weiter zu untersuchen.

6. Literaturverzeichnis

1. Abaira L, Giannini N, Santamarina E, Cazorla S, Bustamante A, Quintana M, Toledo M, Grau-López L, Jiménez M, Ciurans J, Becerra JL, Millán M, Cardona P, Terceño M, Zaragoza J, Cánovas D, Gasull T, Ustrell X, Rubiera M, Castellanos M, Dávalos A, Montaner J, Álvarez-Sabin J (2020) Correlation of blood biomarkers with early-onset seizures after an acute stroke event. *Epilepsy and Behavior* 104
2. Acton EK, Khazaaal O, Willis AW, Gelfand MA, Hennessy S, Selim MH, Kasner SE (2021) Statins for the Prevention of Post-Stroke Seizure and Epilepsy Development: A Systematic Review and Meta-Analysis: Statins for Post-Stroke Seizure and Epilepsy. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 30
3. Agarwal A, Sharma J, Padma Srivastava M V., 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
4. Agashe S, Hooper D, Nisar T, McCane D, Lee J, Chyuan Ling K, S.Vahidy F, Chiu D, Gadhia RR (2021) Incidence, predictors, and outcomes of post-thrombectomy seizures in the extended time window. *Epilepsy Behav Rep* 15:100426
5. Altman K, Shavit-Stein E, Maggio N (2019) Post Stroke Seizures and Epilepsy: From Proteases to Maladaptive Plasticity. *Front Cell Neurosci* 13
6. Amara U, Rittirsch D, Flierl M, Bruckner U, Klos A, Gebhard F, Lambris JD, Huber-Lang M (2008) Interaction between the coagulation and complement system. *Adv Exp Med Biol* 632:71–79
7. Anrather J, Iadecola C (2016) Inflammation and Stroke: An Overview. *Neurotherapeutics* 2016 13:4 13:661–670
8. Arboix A, Comes E, García-Eroles L, Massons JB, Oliveres M, Balcells M (2003) Prognostic value of very early seizures for in-hospital mortality in atherothrombotic infarction. *Eur Neurol* 50:78–84
9. Aslan A, Çevik E (2020) Annals of Clinical and Analytical Medicine Original Research Critical analysis of blood parameters in epilepsy patients): S193-196. *Annals of Clinical and Analytical Medicine* 193
10. Ba K, Casolla B, Caparros F, Bricout N, Della Schiava L, Pasi M, Dequatre-Ponchelle N, Bodenant M, Bordet R, Cordonnier C, Hénon H, Leys D (2021) Early

- epileptic seizures in ischaemic stroke treated by mechanical thrombectomy: influence of rt-PA. *J Neurol* 268:305–311
11. Baruah J, Vasudevan A, Köhling R (2020) Vascular Integrity and Signaling Determining Brain Development, Network Excitability, and Epileptogenesis. *Front Physiol* 10:497877
 12. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, Tomson T, Hauser WA (2010) Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 51:671–675
 13. Beghi E, D'Alessandro R, Beretta S, Consoli D, Crespi V, Delaj L, Gandolfo C, Greco G, Neve A La, 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
 14. Bentes C, Martins H, Peralta AR, Casimiro C, Morgado C, Franco AC, Fonseca AC, Geraldes R, Canhão P, Pinho e Melo T, Paiva T, Ferro JM (2017) Post-stroke seizures are clinically underestimated. *J Neurol* 264:1978–1985
 15. Bladin CF, Alexandrov A V., Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Côté R, Lebrun L, Pirisi A, Norris JW (2000) Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 57:1617–1622
 16. Brigo F, Lattanzi S (2020) Poststroke seizures as stroke mimics: Clinical assessment and management. *Epilepsy & Behavior* 104:106297
 17. Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marle JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V, Rorick M, Moomaw CJ, Walker M (1989) Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 20:864–870
 18. 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. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 25:150
 19. Burneo JG, Fang J, Saposnik G (2010) Impact of seizures on morbidity and mortality after stroke: a Canadian multi-centre cohort study. *Eur J Neurol* 17:52–58
 20. Chang RS, Leung WCY, Vassallo M, Sykes L, Battersby Wood E, Kwan J (2022) Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022
 21. Chen J, Ye H, Zhang J, Li A, Ni Y (2022) Pathogenesis of seizures and epilepsy after stroke. *Acta Epileptologica* 4
 22. Chung JM (2014) Seizures in the acute stroke setting. *Neurol Res* 36:403–406

23. Conrad J, Pawlowski M, Dogan M, Kovac S, Ritter MA, Evers S (2013) Seizures after cerebrovascular events: Risk factors and clinical features. *Seizure* 22:275–282
24. De Meyer SF, Denorme F, Langhauser F, Geuss E, Fluri F, Kleinschnitz C (2016) Thromboinflammation in stroke brain damage. *Stroke* 47:1165–1172
25. Denier C, Masnou P, Mapoure Y, Souillard-Scemama R, Guedj T, Thëaudin M, Fagniez O, Join-Lambert C, Lozeron P, Ducot B, Ducreux D, Adams D (2010) Watershed Infarctions Are More Prone Than Other Cortical Infarcts to Cause Early-Onset Seizures. *Arch Neurol* 67:1219–1223
26. Ebner L, Lochner P, Lattanzi S, Brigo F, Wagenpfeil G, Faßbender K, Röhl F (2024) Neutrophil to lymphocyte ratio and early seizures after ischemic stroke: A case-control study. *Epilepsy Behav* 152
27. Ebrahimian M, Hosein Mohamadi M, Mahyad M, Rezaeitalab F (2024) Association of early seizures after ischemic stroke with diffusion-weighted imaging-alberta stroke program early CT score (DWI-ASPECTS) and neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Epilepsy & Behavior* 155:109752
28. Feher G, Gurdan Z, Gombos K, Koltai K, Pusch G, Tibold A, Szapary L (2020) Early seizures after ischemic stroke: focus on thrombolysis. *CNS Spectr* 25:101–113
29. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W, Fisher M, Pandian J, Lindsay P (2022) World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *International Journal of Stroke* 17:18–29
30. 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 TP e., Keezer MR, Duncan JS, Sander JW, Tettgenborn B, Koepp MJ, Galovic M (2021) Seizures after Ischemic Stroke: A Matched Multicenter Study. *Ann Neurol* 90:808–820
31. Feyissa AM, Hasan TF, Meschia JF (2019) Stroke-related epilepsy. *Eur J Neurol* 26:18-e3
32. Fiebach J, Jansen O, Schellinger P, Knauth M, Hartmann M, Heiland S, Ryssel H, Pohlers O, Hacke W, Sartor K (2001) Comparison of CT with diffusion-weighted MRI in patients with hyperacute stroke. *Neuroradiology* 43:628–632
33. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J, 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
34. Fu Y, Feng L, Xiao B (2021) Current advances on mechanisms and treatment of post-stroke seizures. *Acta Epileptologica* 3
 35. Galovic M, Ferreira-Atuesta C, Abaira L, Döhler N, Sinka L, Brigo F, Bentes C, Zelano J, Koepp MJ (2021) Seizures and Epilepsy After Stroke: Epidemiology, Biomarkers and Management. *Drugs Aging* 38:285–299
 36. Goyal M, Menon BK, Van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CBLM, Van Der Lugt A, De Miquel MA, Donnan GA, Roos YBWEM, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, Van Den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BCV, Van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG (2016) Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 387:1723–1731
 37. Goyal N, Tsivgoulis G, Chang JJ, Malhotra K, Pandhi A, Ishfaq MF, Alsbrook D, Arthur AS, Eljovich L, Alexandrov A V. (2018) Admission Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Biomarker of Outcomes in Large Vessel Occlusion Strokes. *Stroke* 49:1985–1987
 38. Grehl H, Reinhardt F-M (2021) *Ischämische Erkrankungen des ZNS*. Thieme, Stuttgart
 39. Güneş M, Büyükgöl H (2020) Relationship between generalized epileptic seizure and neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and neutrophil mediated inflammation. *International Journal of Neuroscience* 130:1095–1100
 40. Gupta SR, Naheedy MH, Elias D, Rubino FA (1988) Postinfarction seizures: A clinical study. *Stroke* 19:1477–1481
 41. Haapaniemi E, Strbian D, Rossi C, Putaala J, Sipi T, Mustanoja S, Sairanen T, Curtze S, Satopää J, Roivainen R, Kaste M, Cordonnier C, Tatlisumak T, Meretoja A (2014) The CAVE score for predicting late seizures after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 45:1971–1976
 42. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D (2008) Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 359:1317–1329
 43. Hamer H, Winkler F (2016) *Epilepsien*. Springer, Berlin, Heidelberg, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-46892-0_14

44. Hamidou B, Aboa-Eboulé C, Durier J, Jacquin A, Lemesle-Martin M, Giroud M, Béjot Y (2013) Prognostic value of early epileptic seizures on mortality and functional disability in acute stroke: the Dijon Stroke Registry (1985-2010). *J Neurol* 260:1043–1051
45. Herzig-Nichtweiß J, Salih F, Berning S, Malter MP, Pelz JO, Lochner P, Wittstock M, Günther A, Alonso A, Fuhrer H, Schönenberger S, Petersen M, Kohle F, Müller A, Gawlitza A, Gubarev W, Holtkamp M, Vorderwülbecke BJ (2023) Prognosis and management of acute symptomatic seizures: a prospective, multicenter, observational study. *Ann Intensive Care* 13:85
46. Hesdorffer DC, Benn EKT, Cascino GD, Hauser WA (2009) Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 50:1102–1108
47. 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
48. Hosseini S, Mofrad AME, Mokarian P, Nourigheimasi S, Azarhomayoun A, Khanzadeh S, Habibzadeh S, Ghaedi A (2022) Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Epilepsy: A Systematic Review. *Mediators Inflamm* 2022
49. Jiang W, Zhu X, Lei C, Jiang G, Zhang L, Mei S, Zhong L (2023) Risk assessment of mechanistic thrombectomy on post-stroke seizures: a systematical review and meta-analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 32:107155
50. Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, Nichols E, Alam T, Abate D, Abd-Allah F, Abdelalim A, Abraha HN, Abu-Rmeileh NM, Adebayo OM, Adeoye AM, Agarwal G, Agrawal S, Aichour AN, Aichour I, Aichour MTE, Alahdab F, Ali R, Alvis-Guzman N, Anber NH, Anjomshoa M, Arabloo J, Arauz A, Ärnlov J, Arora A, Awasthi A, Banach M, Barboza MA, Barker-Collo SL, Bärnighausen TW, Basu S, Belachew AB, Belayneh YM, Bennett DA, Bensenor IM, Bhattacharyya K, Biadgo B, Bijani A, Bikbov B, Bin Sayeed MS, Butt ZA, Cahuana-Hurtado L, Carrero JJ, Carvalho F, Castañeda-Orjuela CA, Castro F, Catalá-López F, Chaiah Y, Chiang PPC, Choi JYJ, Christensen H, Chu DT, Cortinovis M, Damasceno AAM, Dandona L, Dandona R, Daryani A, Davletov K, De Courten B, De la Cruz-Góngora V, Degefa MG, Dharmaratne SD, Diaz D, Dubey M, Duken EE, Edessa D, Endres M, Faraon EJA, Farzadfar F, Fernandes E, Fischer F, Flor LS, Ganji M, Gebre AK, Gebremichael TG, Geta B, Gezae KE, Gill PS, Gnedovskaya E V., Gómez-Dantés H, Goulart AC, Grosso G, Guo Y, Gupta R, Haj-Mirzaian A, Haj-Mirzaian A, Hamidi S, Hankey GJ, Hassen HY, Hay SI, Hegazy MI, Heidari B, Herial NA, Hosseini MA,

- Hostiuc S, Irvani SSN, Islam SMS, Jahanmehr N, Javanbakht M, Jha RP, Jonas JB, Józwiak JJ, Jürisson M, Kahsay A, Kalani R, Kalkonde Y, Kamil TA, Kanchan T, Karch A, Karimi N, Karimi-Sari H, Kasaeian A, Kassa TD, Kazemeini H, Kefale AT, Khader YS, Khalil IA, Khan EA, Khang YH, Khubchandani J, Kim D, Kim YJ, Kisa A, Kivimäki M, Koyanagi A, Krishnamurthi RK, Anil Kumar G, Lafranconi A, Lewington S, Li S, Lo WD, Lopez AD, Lorkowski S, Lotufo PA, Mackay MT, Majdan M, Majdzadeh R, Majeed A, Malekzadeh R, Manafi N, Mansournia MA, Mehndiratta MM, Mehta V, Mengistu G, Meretoja A, Meretoja TJ, Miazgowski B, Miazgowski T, Miller TR, Mirrakhimov EM, Mohajer B, Mohammad Y, Mohammadoo-Khorasani M, Mohammed S, Mohebi F, Mokdad AH, Mokhayeri Y, Moradi G, Morawska L, Moreno Velásquez I, Mousavi SM, Muhammed OSS, Muruet W, Naderi M, Naghavi M, Naik G, Nascimento BR, Negoi RI, Nguyen CT, Nguyen LH, Nirayo YL, Norrving B, Noubiap JJ, Ofori-Asenso R, Ogbo FA, Olagunju AT, Olagunju TO, Owolabi MO, Pandian JD, Patel S, Perico N, Piradov MA, Polinder S, Postma MJ, Poustchi H, Prakash V, Qorbani M, Rafiei A, Rahim F, Rahimi K, Rahimi-Movaghar V, Rahman M, Rahman MA, Reis C, Remuzzi G, Renzaho AMN, Ricci S, Roberts NLS, Robinson SR, Roever L, Roshandel G, Sabbagh P, Safari H, Safari S, Safiri S, Sahebkar A, Salehi Zahabi S, Samy AM, Santalucia P, Santos IS, Santos JV, Santric Milicevic MM, Sartorius B, Sawant AR, Schutte AE, Sepanlou SG, Shafieesabet A, Shaikh MA, Shams-Beyranvand M, Sheikh A, Sheth KN, Shibuya K, Shigematsu M, Shin MJ, Shiue I, Siabani S, Sobaih BH, Sposato LA, Sutradhar I, Sylaja PA, Szeoke CEI, Te Ao BJ, Temsah MH, Temsah O, Thrift AG, Tonelli M, Topor-Madry R, Tran BX, Tran KB, Truelsen TC, Tsadik AG, Ullah I, Uthman OA, Vaduganathan M, Valdez PR, Vasankari TJ, Vasanthan R, Venketasubramanian N, Vosoughi K, Vu GT, Waheed Y, Weiderpass E, Weldegewergs KG, Westerman R, Wolfe CDA, Wondafrash DZ, Xu G, Yadollahpour A, Yamada T, Yatsuya H, Yimer EM, Yonemoto N, Yousefifard M, Yu C, Zaidi Z, Zamani M, Zarghi A, Zhang Y, Zodpey S, Feigin VL, Vos T, Murray CJL (2019) Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 18:439–458
51. Jones FJS, Sanches PR, Smith JR, Zafar SF, Hernandez-Diaz S, Blacker D, Hsu J, Schwamm LH, Westover MB, Moura LMVR (2021) Anticonvulsant Primary and Secondary Prophylaxis for Acute Ischemic Stroke Patients: A Decision Analysis. *Stroke* 52:2782–2791

52. Kocaturk O, Besli F, Gungoren F, Kocaturk M, Tanriverdi Z (2019) The relationship among neutrophil to lymphocyte ratio, stroke territory, and 3-month mortality in patients with acute ischemic stroke. *Neurol Sci* 40:139–146
53. Koch-Institut R (2015) Wie steht es um unsere Gesundheit?
54. Kuohn LR, Herman AL, Soto AL, Brown SC, Gilmore EJ, Hirsch LJ, Matouk CC, Sheth KN, Kim JA (2022) Hospital Revisits for Post-Ischemic Stroke Epilepsy after Acute Stroke Interventions. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 31
55. Lamy C, Domigo V, Semah F, Arquizan C, Trystram D, Coste J, Mas JL (2003) Early and late seizures after cryptogenic ischemic stroke in young adults. *Neurology* 60:400–404
56. Lattanzi S, Norata D, Broggi S, Meletti S, Świtońska M, Słomka A, Silvestrini M (2022) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Early Neurological Deterioration after Endovascular Treatment in Patients with Ischemic Stroke. *Life (Basel)* 12:
57. Lewallen S, Courtright P (1998) *Epidemiology in Practice: Case-Control Studies*. *Community Eye Health* 11:57
58. Liu F, Chen D, Fu Y, Wang H, Liu L (2023) Incidence and association of seizures in stroke patients following endovascular treatment: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol* 30:134–143
59. Ludewig P, Sedlacik J, Gelderblom M, Bernreuther C, Korkusuz Y, Wagener C, Gerloff C, Fiehler J, Magnus T, Horst AK (2013) Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 inhibits MMP-9-mediated blood-brain-barrier breakdown in a mouse model for ischemic stroke. *Circ Res* 113:1013–1022
60. Luengo-Fernandez R, Violato M, Candio P, Leal J (2020) Economic burden of stroke across Europe: A population-based cost analysis. *Eur Stroke J* 5:17–25
61. Mafla-Mendoza AP, Paredes-Urbano ED, Gea-Izquierdo E (2023) Risk Factors Associated with Epilepsy Related to Cerebrovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 19:2841–2856
62. Masuhr K-F, Masuhr F, Neumann M (2013) *Zerebrale Ischämien*. Georg Thieme Verlag
63. Mattle H, Fischer U (2021) *Kurzlehrbuch Neurologie*. 5. Auflage edition. Thieme, Stuttgart
64. Merlino G, Gigli GL, Bax F, Serafini A, Corazza E, Valente M (2019) Seizures Do Not Affect Disability and Mortality Outcomes of Stroke: A Population-Based Study. *J Clin Med* 8
65. Mohamed AT, El Rakawy MH, Abdelhamid YAE, Hazzou AM, Wahid el din MM (2023) Stroke-related early seizures: clinical and neurophysiological study in a

- sample of Egyptian population. *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery* 59
66. Moskowitz MA, Lo EH, Iadecola C (2010) The Science of Stroke: Mechanisms in Search of Treatments. *Neuron* 67:181
 67. Moura LMVR, Donahue MA, Yan Z, Smith LH, Hsu J, Newhouse JP, Schwamm LH, Haneuse S, Hernandez-Diaz S, Blacker D (2023) Comparative Effectiveness and Safety of Seizure Prophylaxis Among Adults After Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 54:527–536
 68. Mukaka MM (2012) A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J* 24:69
 69. Paudel SS, Thapa B, Luitel R (2021) Neutrophil Lymphocyte Ratio as a Prognostic Marker in Acute Ischemic Stroke: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Nepal Health Res Counc* 18:573–579
 70. Pu L, Wang L, Zhang R, Zhao T, Jiang Y, Han L (2023) Projected Global Trends in Ischemic Stroke Incidence, Deaths and Disability-Adjusted Life Years From 2020 to 2030. *Stroke* 54:1330–1339
 71. Qiu S, Liao J, Luo X, Chen X (2023) Prognostic Value of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Older Patients with Acute Ischemic Stroke. *J Nippon Med Sch* 90:58–63
 72. Ringleb P, Veltkamp R, Schwab S, Bendszus M, Hacke W (2016) *Neurologie. Zerebrale Durchblutungsstörungen: Ischämische Infarkte*. 14. Auflage edition. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
 73. Ringleb P, Köhrmann M, Jansen O., et al. (2022) Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e Leitlinie. URL: www.dgn.org/leitlinien
 74. Roivainen R, Haapaniemi E, Putaala J, Kaste M, Tatlisumak T (2013) Young adult ischaemic stroke related acute symptomatic and late seizures: risk factors. *Eur J Neurol* 20:1247–1255
 75. Ryu HU, Kim HJ, Shin B-S, Kang HG (2024) Clinical approaches for poststroke seizure: a review. *Front Neurol* 15
 76. Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, Murray G, Innes K, Venables G, Czlonkowska A, Kobayashi A, Ricci S, Murray V, Berge E, Slot KB, Hankey GJ, Correia M, Peeters A, Matz K, Lyrer P, Gubitza G, Phillips SJ, Arauz A, Baigent C, Chadwick D, Tyrrell P, Lowe G, Collins R, Bath P, Van Gijn J, Gray R, Hart R, Yusuf S, Clark A, Perry D, Soosay V, Buchanan D, Grant S, Sakka E, Drever J, Walker P, Herath I, Brown AL, Chmielnik P, Armit C, Walton A, Hautvast M, Lewis S, Heron G, Odusanya S, Linksted P, Kane I, Whiteley W, Sellar R,

- White P, Keston P, Farrell A, Morris Z, Miranda H, Blackwell L (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. *Lancet* 379:2352–2363
77. Secchi A, Ziegenfuß T (2009) Checkliste Notfallmedizin. Dokumentation und Scoringssysteme in der Notfallmedizin. 4. Auflage edition. Thieme, Stuttgart
 78. Sinka L, Abaira L, Imbach LL, Zieglgänsberger D, Santamarina E, Álvarez-Sabín J, Ferreira-Atuesta C, Katan M, Scherrer N, Biciato 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 E Melo T, 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
 79. Šmigelskytė A, Gelžinienė G, Jurkevičienė G (2023) Early Epileptic Seizures after Ischemic Stroke: Their Association with Stroke Risk Factors and Stroke Characteristics. *Medicina (Kaunas)* 59
 80. Struck AF, Ustun B, Ruiz AR, Lee JW, LaRoche SM, Hirsch LJ, Gilmore EJ, Vlachy J, Haider HA, Rudin C, Westover MB (2017) Association of an Electroencephalography-Based Risk Score With Seizure Probability in Hospitalized Patients. *JAMA Neurol* 74:1419–1424
 81. Świtońska M, Piekuś-Słomka N, Słomka A, Sokal P, Zékanowska E, Lattanzi S (2020) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Symptomatic Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke Patients Undergoing Revascularization. *Brain Sci* 10:1–9
 82. Teasdale G, Jennett B (1974) Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 2:81–84
 83. Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Mazighi M, Schellinger PD, Toni D, de Vries J, White P, Fiehler J (2019) European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke Endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE). *Eur Stroke J* 4:6–12

84. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten H, Van Gijn J (1988) Inter-observer agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 19:604–607
85. van Tuijl JH, van Raak EPM, van Oostenbrugge RJ, Aldenkamp AP, Rouhl RPW (2018) The occurrence of seizures after ischemic stroke does not influence long-term mortality; a 26-year follow-up study. *J Neurol* 265:1780–1788
86. van Tuijl JH, van Raak EPM, van Oostenbrugge RJ, Aldenkamp AP, Rouhl RPW (2020) Cognition and quality of life in patients with poststroke epilepsy: A case–control study. *Epilepsy & Behavior* 104:106444
87. Vernino S, Brown RD, Sejvar JJ, Sicks JRD, Petty GW, O’Fallon MW (2003) Cause-Specific Mortality After First Cerebral Infarction. *Stroke* 34:1828–1832
88. Wang JZ, Vyas M V., Saposnik G, Burneo JG (2017) Incidence and management of seizures after ischemic stroke: Systematic review and meta-analysis. *Neurology* 89:1220–1228
89. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, Del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, Cohen G (2012) Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 379:2364–2372
90. Winter Y, Daneshkhah N, Galland N, Kotulla I, Krüger A, Groppa S (2018) Health-related quality of life in patients with poststroke epilepsy. *Epilepsy Behav* 80:303–306
91. Xu T, Ou S, Liu X, Yu X, Yuan J, Huang H, Chen Y (2016) Association between seizures after ischemic stroke and stroke outcome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 95:
92. Xu T, Wang Y, Yuan J, Chen Y, Luo H (2020) Statin use and the risk of post-stroke seizures: A meta-analysis. *Seizure* 83:63–69
93. Xue J, Huang W, Chen X, Li Q, Cai Z, Yu T, Shao B (2017) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is a Prognostic Marker in Acute Ischemic Stroke.
94. Yang C, Hawkins KE, Doré S, Candelario-Jalil E (2019) Vascular and Cellular Pathophysiology of Stroke: Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke. *Am J Physiol Cell Physiol* 316:C135
95. Ying Y, Yu F, Luo Y, Feng X, Liao D, Wei M, Li X, Huang Q, Liu Z, Zhang L, Zhao T, Tu R, Xia J (2021) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Predictive Biomarker for Stroke Severity and Short-Term Prognosis in Acute Ischemic Stroke With Intracranial Atherosclerotic Stenosis. *Front Neurol* 12

96. Yonas AS, Meschia JF, Feyissa AM (2023) Clinical Biomarkers and Prediction Models for Poststroke Epilepsy: Have We Settled the Scores Yet? *Neurol Clin Pract* 13:e200146
97. Zaccara G, Lattanzi S, Brigo F (2023) Acute symptomatic seizures after stroke: A scoping review on primary prevention, treatment with antiseizure medications and drug discontinuation. *Epilepsy Behav* 149
98. Zahorec R (2021) Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy* 122:474–488
99. Zhang C, Wang X, Wang Y, Zhang J, Hu W, Ge M, Zhang K, Shao X (2014) Risk factors for post-stroke seizures: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res* 108:1806–1816
100. Zhang R, Wu X, Hu W, Zhao L, Zhao S, Zhang J, Chu Z, Xu Y (2019) Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts hemorrhagic transformation in ischemic stroke: A meta-analysis. *Brain Behav* 9
101. Zöllner JP, Misselwitz B, Kaps M, Stein M, Konczalla J, Roth C, Krakow K, Steinmetz H, Rosenow F, Strzelczyk A (2020) National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) on admission predicts acute symptomatic seizure risk in ischemic stroke: a population-based study involving 135,117 cases. *Scientific Reports* 2020 10:1 10:1–7
102. (1991) The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results UK-TIA study group. *Neurosurgery, and Psychiatry* 54:1044–1054
103. (2020) ICD-10-GM Version 2021, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Stand: 18. September 2020.

7. Anhang

7.1 Appendix 1: GCS

Kategorie	Parameter	Punkte
Augenöffnen	Spontan	4
	auf Aufforderung	3
	auf Schmerzreiz	2
	keine	1
Verbale Reaktion	Orientiert	5
	Verwirrt	4
	Inadäquat	3
	Unverständlich	2
	Keine	1
Motorische Reaktion	Gezielt auf Aufforderung	6
	Gezielt auf Schmerzreiz	5
	Ungezielt auf Schmerzreiz	4
	Beugemechanismen	3
	Streckmechanismen	2
	Keine	1

Nach: Secchi 2019 „Checkliste Notfallmedizin“ [77].

7.2 Appendix 2: NIHSS

	Klinischer Befund	Punkte				
		0	1	2	3	4
1a	Bewusstseinsgrad	Wach	Somnolent	Soporös	komatös	-
1b	Orientierungsfragen: Alter des Patienten? Aktueller Monat?	2 richtig	1 richtig	0 richtig	-	-
1c	Befolgen von Aufforderungen: Augen und nicht paretische Hand öffnen und schließen	2 richtig	1 richtig	0 richtig	-	-
2	Blickparese	Keine	Partielle	Komplette	-	-
3	Gesichtsfeld	Normal	partielle Hemianopsie	komplette Hemianopsie	bilaterale Hemianopsie/ Blindheit	-
4	Gesichtslähmung	Keine	Gering	Komplette untere Gesichtshälfte	Vollständig (komplette obere und untere Gesichtshälfte)	-
5a	Motorik: Linker Arm	Kein Absinken in 10 s	Absinken, ohne Unterlage zu berühren	Absinken auf Unterlage	Keine Überwindung der Schwerkraft	Keine Bewegung

5b	Motorik: Rechter Arm	Kein Absinken in 10 s	Absinken, ohne Unterlage zu berühren	Absinken auf Unterlage	Keine Überwindung der Schwerkraft	Keine Bewegung
6a	Motorik: Linkes Bein	Kein Absinken in 5 s	Absinken, ohne Unterlage zu berühren	Absinken auf Unterlage	Keine Überwindung der Schwerkraft	Keine Bewegung
6b	Motorik: Rechtes Bein	Kein Absinken in 5 s	Absinken, ohne Unterlage zu berühren	Absinken auf Unterlage	Keine Überwindung der Schwerkraft	Keine Bewegung
7	Extremitäten-ataxie	Keine	1 Extremität betroffen	2 Extremitäten betroffen	-	-
8	Sensibilität	Normal	Partielle Verminderung	Schwerer oder kompletter Verlust	-	-
9	Sprache	Normal	Mäßige Aphasie, Kommunikation unmöglich	Schwere Aphasie, Kommunikation unmöglich	Globale Aphasie, stumm	-
10	Dysarthrie	Keine	Sprache verworren, aber verständlich	Sprache unverständlich oder Patient stumm	-	-

11	Neglect, Unaufmerksamkeit	Keine	In 1 Modalität	In > 1 Modalität	-	-
----	---------------------------	-------	----------------	------------------	---	---

Nach: Mattle (2021) „Kurzlehrbuch Neurologie“ [63].

7.3 Appendix 3: mRS

Punkte	Outcome
0	Keine Symptome
1	Trotz Symptomen keine wesentliche Behinderung; kann alle Pflichten und Aktivitäten ausführen
2	Leichte Behinderung; kann nicht mehr alle früheren Aktivitäten ausführen, aber die eigenen Angelegenheiten ohne Hilfe erledigen
3	Mäßige Behinderung; braucht etwas Hilfe, kann aber ohne Hilfe gehen
4	Mäßig schwere Behinderung; kann nicht ohne Hilfe gehen und braucht Hilfe bei der Körperpflege
5	Schwere Behinderung; bettlägerig, inkontinent, braucht ständig pflegerische Hilfe und Überwachung
6	Tod

Nach: Grehl 2021 „Checkliste Neurologie“ [38].

8. Dank / Publikationen

8.1 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen herzlichen Dank an alle aussprechen, die mich auf dem Weg zu dieser Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, *PD Dr. med. PhD Piergiorgio Lochner*, für die Vergabe des Themas und die Möglichkeit, an diesem spannenden Forschungsprojekt zu arbeiten.

Ein großes Dankeschön geht an *Dr. med. Frauke Röhl* für die engagierte Betreuung und ihr stets offenes Ohr für meine Fragen. Ihre wertvollen Anregungen, ihre fachliche Kompetenz und stetige Unterstützung haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ebenso danke ich *Dipl.-Stat. Gudrun Wagenpfeil*. Durch ihre Expertise, ihre Geduld und ihre stets hilfreichen Anregungen konnte ich die statistischen Analysen dieser Arbeit fundiert umsetzen.

Mein herzlicher Dank gilt *MD Francesco Brigo* und *MD PhD Simona Lattanzi* für die wertvolle Zusammenarbeit, fachliche Expertise und konstruktiven Beiträge im Rahmen der Publikation in dem Fachjournal *Epilepsy & Behavior*, die aus dieser Dissertation hervorgegangen ist.

Ich danke auch *Herrn Jörg Siefert*, der mir im IT-Bereich durch seine Unterstützung den Zugang zur Patientenabfrage ermöglichte.

Mein Dank gilt zudem *Prof. em. Dr. med. Klaus Faßbender*, ehemaliger Chefarzt der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes, für die Möglichkeit, meine Dissertation an seiner Klinik durchführen zu können, sowie allen Mitarbeitenden der Klinik, ohne die die Datenerhebung für diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie und meinen Freunden für ihre Unterstützung, ihr Verständnis und ihre Geduld während der gesamten Zeit der Dissertation. Ohne sie wäre dieser Weg nicht derselbe gewesen.

8.2 Publikation

Die in dieser Arbeit vorgestellten Daten wurden in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Ebner L, Lochner P, Lattanzi S, Brigo F, Wagenpfeil G, Faßbender K, Röhl F.

„Neutrophil to lymphocyte ratio and early seizures after ischemic stroke: A case-control study“

In: Epilepsy & Behavior 2024 Volume 152, 109660, <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2024.109660>

9. Lebenslauf

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

