

DERLEME**REVIEW****İSKEMİK STROK VE EPİLEPTİK NÖBETLER****Oğuz Osman ERDİNÇ****Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR****ÖZET**

İskemik strok semptomatik epilepsiler içinde önemli bir etyolojik nedendir. İskemik stroku izleyen dönemde nöbetlerin gelişme sıklığı % 2.3 ile % 14 arasında bulunmuştur. Erken nöbetler, stroku izleyen ilk 14 gün içinde ortaya çıkanlardır. Kortikal tutulum ve infarkt alanının genişliği nöbetlerin şiddetini artırabilir. Geç nöbetlerin epilepsi tablosu oluşturma riski daha fazladır. Nöbetlerin tedavisi hastaya ve komorbid durumlara göre ayarlanmalıdır.

Anahtar Sözcükler: İskemik strok, nöbetler, epilepsi

ISCHEMIC STROKE AND EPILEPTIC SEIZURES**ABSTRACT**

Ischemic stroke is an important cause of symptomatic epilepsy. The incidence of seizures in stroke ranges between 2.3% and 14%. Early seizures are defined as those that occur within 14 days of the stroke. Cortical involvement, size of the infarct effect the severity of seizures. Late seizures have a higher risk in development of epilepsy. The treatment of seizures can be arranged according to the patient and comorbid condition.

Key Words: ischemic stroke, seizures, epilepsy

Epidemiyoloji

İskemik stroku izleyen dönemde epilepsi tablosunun gelişme sıklığı % 2-4 arasında bulunmuştur. Stroku izleyen ilk 30 gün içinde nöbet insidansı % 2.4 - % 5.4, daha sonraki süreçte nöbetlerin ortaya çıkma sıklığı % 3- % 4.5 arasında bulunmuştur (1-5).

Bir çalışmada araştırmacılar stroktan 1 hafta sonra iki veya daha fazla sayıda nonprovoke nöbet oluşma sıklığını % 3.3 olarak bulmuşlar, nöbet geçirenlerin 4.5 yıl içinde epilepsi tablosu geliştirebilme insidansını ise % 66 olarak saptamışlardır (5). Bir başka çalışmada poststrok epilepsinin insidansı % 3.1, nöbeti olanların gelecekte epilepsi geliştirme sıklığı % 55 olarak belirlenmiştir (4).

Geç poststrok nöbetlerin bağımsız göstergelerini belirlemiş çalışma sayısı azdır. Erken nöbetler, geç dönemde ortaya çıkacak nöbetler ve epilepsinin oluşması için risk faktörü olabilir.

Erken Ve Geç Dönem Postrok Nöbetler

Akut strokun komplikasyonu olarak nöbetler ortaya çıkabilir. ILAE (Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği)'ne göre erken poststrok nöbetler, stroktan sonraki ilk 14 gün içinde oluşan nöbetlerdir. Post-travmatik nöbetler için de erken ve geç ayrımı aynı şekildedir. Patofizyolojileri, prognoz ve tekrarlayan nöbetlerin oluşması her iki durum için farklıdır.

Epidemiyolojik çalışmalarda kullanılan akut semptomatik nöbet tanımı ise strok veya başka nedenler sonrası 1 haftalık süreç içindeki zaman olarak kabul edilmiştir (6).

İlk 2 hafta içinde nöbetlere rastlama şansı da oldukça yüksek bulunmuştur (5). Epilepsi tablosunun gelişme riski geç poststrok nöbetlerde daha yüksektir (1-3, 5).

Geçici İskemik Ataklar ve Nöbetler

Geçici iskemik atak (GİA) beyinin tek bir vasküler sistemle beslenen bölgesine lokalize olan, 24 saatten daha az süren ve aniden başlayan fokal bir fonksiyon kaybı olarak tanımlanır (7). Bu tanımlama artık revizyon gerektirmektedir. Eğer bu kayıp 24 saat ile 1-3 hafta arasında sürerse Reversible İskemik Nörolojik Defisit (RIND)'ten söz edilir (8).

Epileptik nöbetlerle karışabilen başlıca GİA lar**Karotisin Geçici İskemik Atağı ve Ekstremitede Titreme**

Bu durumda nöbeti akla getirecek bilinç kapanması, tonik-klonik kasılmalar, baş veya gözün deviasyonu gibi klinik tablolar oluşmaz. EEG'de epileptiform herhangi bir abnormaliteye rastlanmadığı gibi verilen antiepileptik ilaçlara (AEİ) yanıt da alınamaz. Tablo ancak serebral

revaskularizasyon ile düzelebilir. İskeminin ekstremitenin titremesinde olduğu gibi pozitif semptomları nasıl oluşturabildiği tam olarak açıklanamamıştır. Bu etki subkortikal motor yolların tutulması ile meydana geliyor olabilir. Bu nedenle tanı gecikebilir.

Bu durumun tersi de söz konusu olabilir. Fokal nöbet aktivitesi ekstremitelerde güçsüzlük yaparak GİA sanılabilir (9). Fisher bu duruma "nonkonvulsif nöbet paralizisi" adını vermiştir ve tanıda karmaşaya neden olabileceğini belirtmiştir (10).

Tek taraflı Asteriksiz

Bu durum postürün sürdürülmesini sağlayan kaslarda meydana gelen geçici elektriksel sessizlik ile açıklanır. Klinikte asenkron sıçrayıcı ya da beceriksiz hareketler şeklinde görülür. Bu tablo fokal motor epilepsi ile karışabilir. Bu durum iskemiye bağlı olup olmadığı kesin olmamakla birlikte kas aktivitesinin sürdürülmesinden sorumlu nöronal bağlantılarda oluşan kesintiler ile açıklanabilir (11).

Epizodik Diskinezi

Subtalamik nukleus, striatal ya da talamik çekirdeklerin etkilenmesi sonucu oluşur. Vertebrobaziller ve karotis arterin tıkanması ile ortaya çıkar. Fokal nöbetlerle karışabilir. Hareketler aniden başlar. Dakikalar boyu veya bir saate yakın sürebilir.

Saf Duyusal Ataklar

Hemisferik GİA'lar bu şekilde klinik tablo oluşturabilir. Sıklıkla küçük penetran damar tıkanmalarında ortaya çıkar. Karotis GİA'larının yaklaşık % 50'sinde kol tutulur (12). Duyusal korteksin etkilenmesine göre kolun distali ve el en fazla tutulan bölgelerdir.

Konuşmanın durması

Sol karotis GİA'sına ait izole epizodik lisan bozuklukları nöbet aktivitesi ile oluşan tablolarla karışabilir. Dominant Suplementer Motor Alan lezyonları baş ve gözde deviasyon ve gövdede tonik postür olmaksızın afazi oluşturursa, GİA'larla karışabilir.

Vizüel İnversiyon

Wallenberg Sendromu ve vertebrobaziller GİA'larda görüntülerin kısa süreli vertikal inversiyonu olarak tanımlanabilir. Nöbetlerin vizüel fenomeni ile karışabilir. Hastalar görüntüleri baş aşağı veya 180 derece dönmüş olarak algılayabilir.

Görme alanı etkilenmiştir, renk ve şekil algılanması sıklıkla korunmuştur. Bu bulgular temporal ya da oksipital lob epilepsilerinde görülen vizüel fenomenlerden (makropsi, mikropsi, görsel halüsinasyon) ayırt edilmelidir.

Beyin Sapı Halüsinasyonları

Gelip geçici işitsel halüsinasyonlar epileptik aktiviteyi akla getirir. Pontin tegmentumun etkilendiği durumlarda ortaya çıkabilir.

Nöbetlerin Patofizyolojisi

Semptomatik epilepsiler farklı nedenlerle de oluşabilir, gelişim, klinik ve EEG bulgularıyla birbirlerine benzerlikler gösterir. Poststrok, post-travmatik, ve postenfektif epilepsiler erken ve geç nöbetler olmalarına göre, latent periodları, klinik fenomenolojileri, tedaviye yanıtları ve risk faktörlerin natürüne göre ayırılabilir. Tüm bu durumlarda epilepsi, beyin dokusunun çeşitli tiplerdeki harabiyete karşı verdiği patolojik reaksiyon olarak değerlendirilebilir. Böylece işlev kazanan nöroprotektif süreçler nöbetlerin oluşumunu da engelleyebilir.

Post-travmatik epilepside olduğu gibi strok sonrasında da nöbetlerin erken ya da geç dönemde ortaya çıkan patofizyolojik süreçleri bulunmaktadır. Erken nöbetlerde akut hücresele biyokimyasal bozukluklar, geç nöbetlerde ise epileptojenik gliotik skarlaşma süreçleri ön plandadır (13). Erken nöbetler elektrolit dengesizlikleri, asit-baz dengesizlikleri gibi homeostatik veya sistemik bozukluklara bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Deneysel çalışmalar epileptogenezisin iskemi anında oluşan hiperglisemi ile artabileceğini göstermiştir. Erken nöbetler akut semptomatik nöbetler olarak kategorize edilir ve gerçek epilepsiden farklı olarak ele alınır.

Genellikle geç nöbetler stroktan aylar sonra başlar. Bu süreçte progresif nöronal değişiklikler gelişir ve sonuçta nöbetler ortaya çıkar. Kritik değişikliklerin ne olduğu henüz tam olarak açıklanamamıştır. Bu değişikliklerin oluşumunu ölçmek henüz mümkün olmadığından bunu önlemekte de henüz başarısız kalınmaktadır. Selektif nöronal hücre ölümü ve apoptozis, membran özelliklerindeki değişiklikler, mitokondrial değişiklikler, GABA (Gamma Amino Bütirik Asit) erjik reseptörler gibi reseptör değişiklikleri, deafferantasyon, iskemi alanı ve uzak alanlardaki kollateral dallanmalar epileptogenezisin potansiyel nedenleridir (14). İskemik penumbra elektriksel olarak aşırı duyarlı bir doku içerir ve nöbet aktivitesi için bir fokus oluşturabilir (15).

Bu alandan eksitotoksik Glutamat (Glu) salınımı, iyonik dengesizlikler, membran fosfolipid yıkımı ve serbest yağ asitlerinin salınımı gerçekleşir (16). Akut iskemide hücre dışında artmış miktarda Glu konsantrasyonu(17) ve azalmış GABA' erjik fonksiyon bulunur, GABA' erjik internöronların fonksiyonel ve yapısal bozuklukları yer alır. Transkranyal Manyetik Stimulasyonun bu inhibitör fonksiyonu ölçebildiği rapor edilmiştir, böylece strok sonrası nöbet geçirebilecek hastalar bu şekilde saptanabilecektir (18). İnflamatuvar değişiklikler de tüm strok türleri içinde diğer önemli bir mekanizmadır.

Nöbetler sekonder hasarı şu yollarla şiddetlendirebilir:

1. Glu eksitotoksitesini artırmak ile,
2. Ortaya çıkan ve ihtiyaç duyulan enerji miktarı arasında meydana gelen dengesizlik ile.

Bu faktörlerin sonucunda iyon değişiminde bozulmalar, mitokondriyal harabiyet ve hasarın geriye dönüşümsüz durumu ortaya çıkar. Deneysel çalışmalar, tekrarlanan nöbet benzeri aktivitenin infarkt büyüklüğünü artırdığını, fonksiyonel iyileşmeyi geciktirdiğini ortaya koymuştur. Bu etkiler nöroprotektif ajanlarla bir miktar düzeltilebilmiştir (19).

Nöbetler serebral glukoz metabolizmasını bir kaç misli arttırabilir ve bölgede laktat düzeyi artarak infarktın genişlemesine neden olabilir.

Akut strok bölgesinde önemli ölçüde Glu salınımı olduğu için hücre içine serbest Ca iyonları girer ve nöronal depolarizasyon meydana gelir. Bu durum da akut nöbetlere ve nörotoksositeye yol açar (20). Akut strokta mikroglial aktivasyon meydana gelir. Beyine proinflamatuvar sitokinlerin yapımı ile tetiklenen lenfosit ve makrofajlar girer (21). Deneysel nöbetler rodentlerin astrosit ve mikrogliasından prototipik inflamatuvar sitokin salınımını (IL-1 α , IL-6, TNF) göstermiştir (22). Bu deneysel bulgular rezeke edilmiş temporal lob dokusunda IL-1 α ile aktive mikroglia ve astrositlerin demonstrasyonu ile desteklenmiştir (23). Gliadan salınan sitokinler, nöronal ölümü hızlandırarak iskemik lezyon alanını genişletebilir. IL-1 α , ekstrasellüler Glu konsantrasyonlarını artırarak NMDA reseptör fonksiyonlarını arttırabilir ve glial Glu geri alınımını inhibe edebilir. Belirli miktarda Ca'nın nöronlara girişi de epileptogenezi ve nörotoksositeyi daha da artırır.

Nöbetlerin Oluşma Riskinde Strokun Özellikleri

Hangi faktörlerin nöbet oluşturacağını önceden bilmek bazı önlemlerin alınması açısından önemlidir. Bazı faktörler de nöbetlerin sıklığını etkileyebilir.

Risk faktörleri arasında korteksin tutulması en iyi tanımlanmış olanıdır.

Strokta tutulan serebral korteks alanının genişliği ne kadar fazlaysa epilepsinin oluşması o kadar kaçınılmazdır (24, 25). Posterior fossa ve derin beyaz madde tutulumlarında da o kadar nadirdir. Bazı çalışmalarda kortikal tutulumun infarkt büyüklüğünden bağımsız olarak bir risk faktörü oluşturduğu ortaya konulmuştur (26). Başka çalışmalar infarktın büyüklüğünü vurgulamıştır (27). Genç erişkinlerde oluşan kriptojenik stroklarda kortikal yerleşim erken nöbetlerde risk faktörüdür (3).

Beyinde bazı bölgeler poststrok nöbetler için daha duyarlıdır . Bir çalışmada yaşlılarda erken başlayan nöbet riski, orta temporal ve posterior santral girusun tutulduğu kardiyembolik strokta 8 kez fazla bulunurken, geç başlangıçlı nöbetlerde supramarginal ve superior temporal girus tutulumlu kardiyembolik strokta 5 kez daha fazla bulunmuştur (28). Oksipital lobların tutulduğu durumlarda da nöbetlere sıklıkla rastlanır (24).

İnfarkt alanının ortasında canlı kalmış serebral doku parçası ile nöbetler arasında bulunan ilişkiye ait bulgular çok az çalışmada yer alır (29). Bu alanlarda serebral doku kanlanması azalmıştır. Ancak bu alan hücrelerin yaşamlarını sürdürebilmeleri ve metabolitlerin bu anormal nöronal aktiviteyi besleyebilmeleri için yeterli değildir. Nöbetlerin derin infarktlarla, nadiren laküner infarktlarla ve lökoareozis ile ilişkisi de bildirilmiştir (30). Bu olgularda subklinik kortikal harabiyetin olabileceği varsayılabilir.

Bazı çalışmalar strokun şiddeti ile nöbetler arasında prediktif bir değer bulunduğunu gösterir (31).

Strok öncesi Rankin skorunun ≥ 1 olması, bağımsız olarak poststrok akut nöbetin habercisi olabilir. Bu tür nöbetler kortikal bir lezyonun daha önceden var olabileceğini de yansıtır. Strok öncesi Rankin skoru ve ilk 24 saat içinde olabilen nöbet arasındaki ilişki deneysel kortikal odaklarla ilişkili nöbetlerle paralellik gösterir; ikinci lezyon EEG'deki ilk lezyona ait diken dalga miktarını artırır ve nöbet şiddeti odak miktarının artması ile doğru orantılıdır.

Bazı çalışmalar, hemorajik transformasyonun nöbetleri artırdığını göstermiştir. Strok sonrası nöbet geçiren hastalarda hemorajik infarktın daha fazla

görüldüğü bildirilmiştir (1). Strokun başlangıcında epileptik nöbetlerin hemorajik infarktlardaki sıklığı % 19.2, hemorajik strokta % 15.6 veya yüzeysel iskemik infarktlarda % 6.2 olarak belirlenmiştir (32). İlk kez strok geçirmiş 368 iskemik strok hastasının prospektif çalışmasında nöbet geçiren hastalarda, hemorajik transformasyonun bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (33). Bu durumda özellikle kan ürünlerinin özellikle de demirin epileptojeniteye ve artmış infarkt alanına katkısının olabileceği söylenebilir.

Intraserebral hemoraji, nöbet gelişimi için önemli bir faktördür. Deneysel olarak kortekse kanın veya demirin enjeksiyonu, nöronal kayıp ve gliozise ve tekrarlayan nöbetlere neden olur (34). Glial Glu transportu bu deneysel modelde bozulmuştur (35).

Kardiyak veya ateromatöz embolizm ayrı bir risk oluşturur. Bunun nedeni muhtemelen fragmantasyon sonrası hızlı reperfüzyonu ve embolinin distal migrasyonu, kırmızı hücrelerin ekstrasvazasyonu ile olabilir (36).

Poststroke Epilepside Nöbet Tipleri

Özellikle basit parsiyel olmak üzere parsiyel nöbetler % 17-% 66 arasındaki sıklığı ile en çok görülen nöbet çeşididir. (1, 24, 27).

Strok sonrası nöbet tipleri her zaman belirlenemiyebilir. Nonmotor nöbetler gözden kaçabilir. Nonkonvulsif status epileptikus (SE), epilepsia parsialis continua ve afazik nöbetleri saptamak her zaman mümkün olmayabilir (37). Akut dönemde EEG bulguları olmaksızın bu nöbetleri tanımlamak imkansızdır. Akut nöbetlerin kronikleşmesi hemorajik strok, kortikal tutulum ve bir hemisferin yarından fazlasının tutulması dışında başka faktörlerle tahmin edilebilmesi zordur.

EEG

Etyolojinin açıklanmasında, lezyonun büyüklüğü hakkında ve prognozu hakkında yeterli bilgi vermese de EEG, nöbetlerin ve özellikle nonkonvulsif SE'nin tanımlanmasında çok yararlıdır.

EEG monitorizasyonu özellikle yoğun bakım ünitelerinde yardımcıdır. PLED (Periyodik Lateralize Epileptiform Deşarjlar)'ler gibi epileptiform deşarjlar, strok sonrası ilk haftalarda sıklıkla ortaya çıkabilir (38). Bu nedenle EEG, bu gibi olgularda mutlaka çekilmelidir. PLED'i olan akut strok hastalarında hiperglisemi gibi metabolik bozukluklara veya yüksek ateşe daha fazla rastlanmaktadır.

PLED'lerin akut ve şiddetli stroklarda ve özellikle de kortikal tutulumlarda daha sık görülebildiği de unutulmamalıdır (39).

Tedavi

SE acilen İV tedavi gerektirirken, erken dönemde ortaya çıkan izole kısa süreli nöbetlerin tedavisine gerek olmayabilir.

Geç nöbetlerde AEİ tedavisi gerekir. Yaş ve strokun ciddiyeti göz önünde bulundurulmalıdır.

Nöbetlerin olması t-PA veya uzun dönem antikoagulan tedavisi için kontrendikedir.

Komorbid durumlarda, karaciğer, böbrek hastalıklarının da bulunduğu durumlarda dikkatli AEİ seçimi yapılmalıdır.

Epilepsi: Strok İçin Uyarıcı Belirti

Yüksek kolesterol düzeyi, kalp hastalığı, sigara kullanımı, hipertansiyon, diyabet ve artmış kilo sorununun strok için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bir çalışmada 4709 tane 60 yaşın üzerinde yeni epilepsi nöbeti geçirmiş ya da AEİ tedaviye başlanmış hasta ile aynı sayıda 60 yaşın üzerinde normal kişiyi karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonunda geç yaşta başlayan epileptik nöbetlerde strok gelişme riskinin 3 kez arttığı ortaya çıkmıştır. Bu grupta strok geçiren hastalar dışlanmıştır ancak önceden CT'de görülmeyen minor lakuner strok geçirmiş hastaların dışlanıp dışlanmadığı kesin değildir (40).

KAYNAKLAR

1. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. Arch Neurol 2000; 57 (11): 1617- 1622.
2. Burn J, Dennis M, Bamford J, et al. Epileptic seizures after a first stroke: the Oxfordshire community stroke Project. BMJ.1997; 315 (7122): 1582-1587.
3. Lamy C, Domingo V, Semah F, et al. Early and late seizures after cryptogenic ischemic stroke in young adults. Neurology 2003; 60 (3): 400-404.
4. Lossius MI, Ronning OM, Slapo GD, et al. Poststroke epilepsy: occurrence and predictors- a long term prospective controlled study (Akershus Stroke Study). Epilepsia 2003; 46 (8): 1246-1251.
5. So EI, Annegers JF, Hauser WF, et al. Population based study of seizure disorders after cerebral infarction. Neurology 1996; 46 (2): 350-355.
6. Begghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for s definition of acute symptomatic seizure. Epilepsia 2010; 51(4): 671-675.
7. Guidelines for the management of transient ischemic attacks. From the Ad Hoc Committee on Guidelines for the management of Transient Ischemic Attacks of the stroke Council of the American Heart Association. Stroke, 1994, 25(6): 1320-1335.

8. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular disorders III. Stroke 1990; 21 (4): 637-676.
9. Lee H, Lerner A. Transient inhibitory seizures mimicking crescendo TIAs. Neurology 1990; 40(1): 165-166.
10. Fisher CM. Transient paralytic attacks of obscure nature: the question of non-convulsive seizure paralysis. Can J Neurol Sci. 1978; 5(3): 267-273.
11. Wee AS. Unilateral asterix: case report and comments. Eur Neurol 1986; 25(3): 208-211.
12. Fuddy DE, Connealy M, Dyken ML, et al. Cooperative study of hospital frequency and character of transient ischemic attacks. V. Symptom analysis. JAMA 1977; 238 (22): 2386-2390.
13. Gupta SR, Naheedy MH, Elias D, et al. Postinfarction seizures: a clinical study. Stroke 1988; 19: 1477-1481.
14. Sutor B, Luhmann HJ. Involvement of GABA-B receptors in convulsant-induced epileptiform activity in the rat neocortex in vitro. Eur J Neurosci 1998; 10: 3417-3427.
15. Heiss WD, Huber M, Fink GR, et al. Progressive derangement of periinfarct viable tissue in ischemic stroke. J Cereb Blood Flow Metab 1992; 12: 193-203.
16. Reith J, Jorgensen HS, Nakayama H, et al. Seizures in acute stroke: predictors and prognosis significance. The Copenhagen stroke study. Stroke 1997; 28: 1585-1589.
17. Buchkremer-Ratzmann I, August M, Hagemann G, et al. Epileptiform discharges to extracellular stimuli in rat neocortical slices after phototrombotic infarction. J Neurol Sci 1998; 156: 133-137.
18. Kessler KR, Schnitzler A, Classen J, et al. Reduced inhibition within primary motor cortex in patients with post-stroke focal motor seizures. Neurology 2002; 59: 1028-1103.
19. Williams AJ, Lu XM, Slusher B, et al. Electroencephalogram analysis and neuroprotective profile of the acetylated-alpha-linked acidic dipeptidase inhibitor GPI 5232, in normal and brain-injured rats. J Pharmacol Exp Ther 2001; 299: 48-57.
20. Sun DA, Sombati S, Blair RE, et al. Calcium-dependent epileptogenesis in an in vitro model of stroke-induced "epilepsy". Epilepsia 2002; 43: 1296-1305.
21. Vila N, Castillo J, Davalos A, et al. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke. Stroke 2000; 31: 2325-2329.
22. Vezzani A, Ravizza T, Balosso S, et al. Glia as a source of cytokines: Implications for neuronal excitability and survival. Epilepsia 2008; 49 (suppl 2): 24-32.
23. Ravizza T, Gagliardi B, Noe F, et al. Innate and adaptive immunity during epileptogenesis and spontaneous seizures: Evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy. Neurobiol Dis 2007; 29: 142-160.
24. Giraud M, Gras P, Fayolle H, et al. Early seizures after acute stroke: a study of 1640 cases. Epilepsia 1995; 35, 959-964.
25. Lo YK, Yiu CH, Hu HH, et al. Frequency and characteristics of early seizures in Chinese acute stroke. Acta Neurologica Scandinavica 1994; 90: 83-85.
26. Cheung CM, Tsoi TH, Yeung MA, et al. Epileptic seizure after stroke in Chinese patients. J Neurol 2003; 250: 839-843.
27. Kilpatrick CJ, Davis SM, Tress BM, et al. Epileptic seizures in acute stroke. Arch Neurol 1990; 47: 157-160.
28. Heuts-van Raak L, Lodder J, Kessels F. Late seizures following a first symptomatic brain infarct are related to large infarcts involving the posterior area around the lateral sulcus. Seizure 1996; 5(3):185-94
29. Awada A, Omojola MF, Obeid T. Late epileptic seizures after cerebral infarction. Acta Neurol Scand 1999; 99: 265-268.
30. Bentes C, Pimentel J, Ferro JM. Epileptic seizures following subcortical infarcts. Cerebrovasc Dis 2001; 12: 331-334.
31. Lossius MI, Ronning OM, Mowinckel P et al. Incidence and predictors for post-stroke epilepsy: a prospective controlled trial. The Akershus stroke study. Eur J Neurol 2002; 9: 365-368.
32. Davalos A, Cendra de E, Molins A, et al. Epileptic seizures at the onset of stroke. Cerebrovasc Dis 1992; 2: 327-331.
33. Alberti A, Paciaroni M, Caso V, et al. Early seizures in patients with acute stroke: frequency, predictive factors, and effect on clinical outcome. Vasc Health Risk Manag 2008; 4(3), 715-720.
34. Willmore LJ, Sybert GW, Munson JB. Recurrent seizures induced by cortical iron injection. Ann Neurol 1978; 4: 329-336.
35. Ueda Y, Willmore IJ. Sequential changes in glutamate transporter protein levels during iron-induced epileptogenesis. Epilepsy Res 2000; 39: 201-209.
36. Lambrakis CC, Lancman ME. 1998 The phenomenology of seizures and epilepsy after stroke. J Epilepsy 1998; 11: 233-240.
37. Aminoff MJ, Parent JM. Comorbidity in adults. In Engel J, Jr, Pedley TA eds. Epilepsy a Comprehensive Textbook, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 2007- 2019.
38. Bazil CW, Herman ST, Pedley TA. Focal electroencephalographic abnormalities. In Ebersole JS, Pedley TA, eds. Current Practice of Clinical Electroencephalography, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003: 303-347.
39. Neufeld MY, Vishnevskaya S, Treves TA, et al. Periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs) following stroke are associated with metabolic abnormalities. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1997; 102: 295-298.
40. Cleary P, Shorvon S, Tallis R. Late-onset seizures as a predictor of subsequent stroke. Lancet 2004; 363: 1184-1186.