



뇌졸중후뇌전증 발생 위험 평가 및 관리

변정익

경희대학교 의과대학 강동경희대학교병원 신경과학교실

Risk Evaluation and Management of Post-Stroke Epilepsy

Jung-Ick Byun, MD, PhD

Department of Neurology, Kyunghee University Hospital at Gangdong, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

Received: July 22, 2023

Revised: August 4, 2023

Accepted: August 7, 2023

Corresponding author:

Jung-Ick Byun, MD, PhD

Department of Neurology, Kyunghee

University Hospital at Gangdong,

College of Medicine, Kyung Hee

University, 892 Dongnam-ro,

Gangdong-gu, Seoul 05278, Korea

Tel: +82-2-440-6254

Fax: +82-2-440-7262

E-mail: mr830611@gmail.com

Seizure is an important complication following ischemic or hemorrhagic stroke in older adults. Post-stroke seizure can be classified as early or late according to the onset time after stroke. There is a 71% risk for further seizures after a late unprovoked poststroke seizure, which is referred to as poststroke epilepsy. Common risk factors for developing poststroke epilepsy include stroke severity, cortical involvement, and an early poststroke seizure. The use of anti-seizure medication is not recommended for early poststroke seizures due to the low risk of seizure recurrence. However, new-generation anti-seizure medications, including levetiracetam and lamotrigine, are recommended for patients with poststroke epilepsy. Generally, the management of poststroke epilepsy requires consideration of the patient's age, drug-drug interactions, and vascular prophylaxis.

Keywords: Post-stroke epilepsy; Seizures; Risk; Anti-seizure medications

서론

성인의 25%에서 평생 뇌졸중이 발생할 수 있으며, 발작(seizure)은 뇌졸중 후 나타날 수 있는 중요한 합병증이다. 뇌경색 또는 뇌출혈은 성인 뇌전증 발생 원인의 11%를 차지하며, 60세 이상 뇌전증 발생 원인의 45%를 차지한다.¹ 영국에서 전향적으로 3,310명의 뇌경색 또는 뇌출혈 신환을 모아 평균 3.8년 추적한 결과 6.4%에서 뇌전증이 발생하였다.² 스웨덴에서 10만 명 이상의 뇌졸중 환자를 모아 분석한 결과 뇌졸중후뇌전증(poststroke epilepsy) 발생률이 뇌경색의 경우 6.4%였고 뇌출혈은 12.4%였다.³

뇌졸중 후 발생하는 발작은 발생 시기에 따라 재발 위험이 다르기 때문에 급성기발작(early poststroke seizure)과 후기 발작(late poststroke seizure)으로 구분해 평가하는 것이 중요하다.⁴ 급

성기 발작은 뇌졸중 급성기에 혈액-뇌 장벽(blood-brain barrier, BBB) 손상, 세포 내 이온채널 이상, 그리고 생화학적 기능 장애로 인한 흥분성 신경물질 방출로 나타난다고 알려져 있다. 반면 후기 발작은 신경 염증, 신경교세포 상처(glia scar), 그리고 뇌신경 연결성의 변화에 따라 나타난다고 알려져 있다.^{5,6}

급성기 발작은 뇌졸중 발생 1주일 내 발생하는 것으로 2%에서 33%의 환자에서 나타나며⁷ 노년층에서 발생하는 급성증상발작(acute symptomatic seizure)의 가장 흔한 원인이다.⁸ 급성기발작은 뇌졸중 후 하루 내에 가장 많이 발생하는데, 뇌경색(2%~4%) 보다는 뇌출혈(10%~18%)에서 더 자주 발생하며, 뇌경색증의 출혈 변화, 심한 뇌졸중, 알코올 중독 환자에서 위험이 높았다.⁹ 후기 발작은 뇌졸중 발생 1주일 후 유발 요인 없이 나타나는 것으로 2%~4%의 환자에서 나타날 수 있다고 알려져 있으며,⁷ 10년

내 발작이 재발할 확률이 71.5%로 높다.¹⁰ 따라서 후기발작은 한번의 유발 요인 없는 발작인 경우에도 10년 내 재발 위험이 60% 이상이 되기 때문에 2014년 국제뇌전증퇴치연맹(International League Against Epilepsy) 뇌전증 현실적 진단 기준¹¹에 따라 뇌졸중후뇌전증(poststroke epilepsy)이라고 한다. 급성기 발작이라도 재발 위험은 33%이며, 그 자체가 후기 발작의 중요한 위험요소이기 때문에 주의가 필요하다.

뇌졸중후뇌전증은 사망률 증가와도 연관이 있기 때문에¹² 위험에 대하여 평가하며 치료하는 것이 중요하다. 본 중설에서는 뇌졸중후뇌전증 발생 위험과 약물 치료 및 관리에 대하여 고찰하고자 한다.

본론

1. 뇌졸중후뇌전증 발생의 위험요소

뇌졸중후뇌전증 발생 위험을 평가하기 위해서 위험도를 점수화한 예후 예측모델(prognostic model)을 소개하고자 한다.

뇌졸중후뇌전증 위험 점수(poststroke epilepsy risk scale)는 7개 항목으로 구성되어 있으며 그 중 3개 항목(천막위 뇌졸중, 피질 부위 뇌출혈, 뇌졸중 발생 15일 이후 발생한 경련)은 2점, 나머지 4개 항목(피질을 침범하는 뇌경색, 뇌경색과 함께 나타나는 신경학적 증상, 뇌졸중으로 modified Rankin scale 3점보다 높은 신경학적 증상 발생, 뇌졸중 발생 2주내 발생한 경련)은 1점으로 계산한다. 총 점수가 7점을 초과하면 민감도 70%, 특이도 99%로 뇌졸중후뇌전증 발생 위험도가 높음을 예측할 수 있다.¹³

CAVE (cortical involvement, age, volume, early seizure) 점수는 뇌출혈 이후 뇌전증 발생을 예측하는 점수인데, 대뇌 피질을 침범하거나(cortical involvement), 나이가 65세 미만으로 젊거나(age), 뇌출혈 부피가 10 mL보다 크거나(volume), 초기에 경련이 있을 경우(early seizure)의 각 항목마다 1점으로 채점하여 0점일 경우 0.6%, 1점일 경우 3.6%, 2점일 경우 9.8%, 3점일 경우 34.8%, 그리고 모두 해당할 경우 46.2%로 뇌전증 발생을 예측할 수 있었다.¹⁴

최근 유럽에서 1,200명의 뇌경색 환자를 대상으로 예측인자를 분석한 SeLECT (severity of stroke, large-artery atherosclerosis etiology, early seizures, cortical involvement, territory of middle cerebral artery involvement) 점수가 소개되었다. SeLECT는 뇌졸중 심각도(National Institutes of Health Stroke Scale [NIHSS] 점수 3점 이하는 0점, 11점 이상은 2점), 대뇌 혈관 죽상경화증(1점), 급성 발작(3점), 대뇌 피질 침범(2점), 그리고 중대뇌동맥 침범(1점) 항목으로 구성된다. SeLECT 총점이 0점일 경우 1년 내 뇌전증 위험이 0.7%였으나 9점일 경우 1년 내 발작 발생률을 63%, 5년 내는 83%로 예측하였다.¹⁵

최근 대뇌 피질 철침착이 뇌졸중후뇌전증의 발생과 연관이 높다는 보고가 있었다.¹⁶ 또한 단순히 뇌출혈 크기 대신 다양한 영

상학적 특성을 고려한 라디오믹(radiomics)점수를 넣었을 때 뇌졸중후뇌전증 발생 위험을 정확히 예측한다는 보고도 있다.¹⁷ 단순 점수보다는 뇌파와 뇌영상, 혈액검사 결과 등을 종합해 인공지능을 활용해 쉽게 개별적 점수를 계산하는 방법이 유용할 것이라는 제안도 있다.¹⁸

혈전 용해술 또는 혈전 제거술과 같은 급성 재관류 치료(reperfusion therapy)가 뇌전증과 연관이 있는지에 대해서는 결과가 일관되지 않았다. 재관류 치료를 시행한 환자를 대상으로 시행한 체계적 문헌고찰 연구 결과 전반적으로 뇌졸중 후 발작 발생률은 5.9%였으며 1주일 이후 발작 발생률은 6.7%였고, 그 중 혈전 용해술을 받은 환자에서 뇌졸중 후 발작의 위험도는 1.24배(95% confidence interval [CI], 0.75–2.05)였다.¹⁹ 유럽에서 8개 센터에서 총 4,229명의 뇌경색 환자를 모아 뇌경색 후 경련 발생 위험요소를 평가한 연구에 따르면 NIHSS 11점 이상으로 뇌졸중 증상이 심한 경우, NIHSS 0–3점으로 경미한 환자의 경우보다 뇌졸중후뇌전증 발생 위험도가 2.33배로 높았고, 대혈관 죽상경화증이 있는 경우 1.51배, 피질을 침범한 뇌경색일 경우 2.07배, 그리고 뇌졸중 후 급성 발작이 있던 경우 4.18배로 높았다. 하지만 재관류 치료는 다변량 분석에서 유의미한 인자가 아니었다.²⁰

2. 뇌졸중후뇌전증 발생의 관리

뇌졸중 후 발생한 유발 요인이 없는 후기 발작에서는 약물 치료가 필요하다. 항발작 약물을 사용할 때 나이, 약물 상호작용, 뇌졸중 예방에 대한 고려가 필요하다.

1) 뇌졸중 후 급성기 발작 관리

급성기 발작 발생률이 높지 않기 때문에 예방적으로 뇌졸중 후 항발작 약물을 사용하는 것은 추천하지 않는다. 대뇌 피질 침범이 있는 심한 뇌졸중의 경우에도 급성기 발작이 35% 정도에서만 관찰되며, 한 차례 급성기 발작이 있었더라도 추가 발작이 나타날 위험은 10%–20% 정도이다. 뇌출혈 환자 72명을 모아 예방적으로 발프로산 사용군과 대조군을 비교하였을 때 사용군에서 1명, 대조군에서 4명에서 급성기 발작이 나타났고 통계적인 차이는 없었다.²¹ 또한 심한 뇌출혈 환자를 대상으로 한 7개 연구에서 3,241명의 환자 자료를 모아 시행한 메타 분석에서, 예방적 목적으로 항발작 약물을 사용한 경우 불량한 예후 위험도는 0.99 (95% CI, 0.66–1.49), 발작 재발 위험도는 0.89 (95% CI, 0.52–1.51)로 유의미한 효과를 확인하지 못하였다.²² 급성기 발작 위험이 높지 않고 재발 위험이 높지 않으며 항발작 약물 사용이 발작을 예방할 수 있다는 근거가 없어, 뇌졸중 환자에서 예방적 목적으로 항발작 약물을 사용하거나, 또는 급성기 발작이 나타난 뇌졸중 환자에서 이를 사용하는 것을 추천하지 않는다.²³

때때로 뇌졸중 증상 변동이 있거나 정확한 발생 시기를 특정하지 못할 때 급성기와 후기 발작을 명확하게 구분하기 어려운 경

우가 있다. 또한 유발 요인 유무가 명확하지 않은 경우도 있다. 이런 경우 뇌졸중후뇌전증을 보수적으로 판단할 것을 추천하고 있다.⁴ 이전 뇌졸중 병력이 있었던 환자에서 뇌졸중이 재발한 경우도 드물지 않는데, 이 환자에서 뇌졸중 발생 1주일 내 발작이 나타난 경우 급성기 발작으로 관리해야 한다.²⁴ 최근 보고에 따르면 뇌졸중 후 급성기 발작 환자에서도 특히 뇌전증 지속 상태로 나타날 경우 10년 내 사망률이 76% 이상이고 뇌전증 진행 위험도 81%로 높았다. 또한 짧은 급성기 발작이 동반된 경우에도 사망률 30%와 뇌전증 진행 위험도 40%를 보여, 발작이 없었던 뇌졸중 환자의 사망률 11%와 뇌전증 진행 위험도 13%에 비해 유의미하게 높아 주의가 필요하다.²⁵ 따라서 연령, 뇌경색 병변, 뇌졸중 증상의 중증도를 고려하여 급성기 발작 후 임상적으로 재발의 위험이 높다고 판단되면 단기간 항발작 약물을 사용하는 경우도 있다.

2) 뇌졸중후뇌전증 관리

뇌졸중 후 후기 발작이 나타나 뇌졸중후뇌전증으로 진단된 경우 발작 재발 위험이 71%로 높기 때문에 항발작 약물 사용을 추천한다.²³ 어떤 항발작 약물을 사용하는 것이 좋은지에 대한 연구는 제한적이다. 일반적으로 고령 환자인 경우 신장, 간기능이 저하되어 있고, 다른 약물 사용이 많으며 알부민 수치가 떨어져 있을 수 있어서 나이, 성별, 동반 질환과 동반 약물을 고려해 결정해야 한다.⁴ 페니토인, 카바마제핀과 같은 효소 유도 항발작 약물은 약물 상호작용이 있으며 심혈관질환 위험을 높일 수 있어 주의가 필요하다. 효소 유도 항발작 약물(페니토인, 페노바비탈, 발프로산, 카바마제핀 등)은 또한 뇌졸중에서 흔히 사용하는 스타틴 중 CYP3A4를 통해 대사되는 아토바스타틴 또는 심바스타틴과 약물 상호작용이 있으며, 지질대사에 부정적 영향을 줄 수 있어 주의가 필요하다.²⁶ 최근 국소 뇌전증 환자에서 항발작 약물 효과를 비교한 SANAD (Standard and New Antiepileptic Drugs) 연구에 따르면 라모트리진이 레벤티라세탐과 조니사마이드에 비해 1년간 발작 조절효과가 우월하였다.²⁷

뇌졸중후뇌전증 환자 64명에서 카바마제핀 서방정과 라모트리진 효과를 비교한 연구에서 라모트리진 군에서 발작 관해 72%였고 카바마제핀군에서 44%였으나 통계적으로 유의미한 차이는 없었다. 하지만 부작용으로 약물을 중단한 비율이 카바마제핀군에서 31%로 라모트리진군 3%에 비해 유의미하게 높았다.²⁸ 레벤티라세탐과 카바마제핀 서방정을 비교한 연구에서도 발작 관해는 레벤티라세탐군에서 94%, 카바마제핀군에서 85%로 통계적으로 차이가 없었으나 부작용은 카바마제핀군에서 더 높았다.²⁹ 이 두 연구를 네트워크 메타 분석하여 라모트리진과 레벤티라세탐 효과를 비교하였을 때, 효과면에서 차이는 없었으나 부작용 위험도가 라모트리진군에 비해 레벤티라세탐군에서 6.87배 (95% CI, 1.15–41.1)로 더 높았다.³⁰

실사용 데이터(real world data)를 보면, 대만에서 뇌졸중후뇌

전증 환자 3,622명을 모아 경련으로 내원한 비율을 약물별로 비교하였을 때 페니토인 처방군에 비하여 발프로산, 새 세대(new generation) 항발작 약물(레벤티라세탐, 옥스카바제핀, 토피라메이트, 프리가발린)에서 내원 비율이 유의미하게 더 낮았다.³¹ 스웨덴에서 4,991명의 뇌졸중후뇌전증 환자 레지스트리에서 2005–2010년 사이 항발작 약물 사용빈도를 보았을 때 카바마제핀이 가장 많이 처방되었으나 레벤티라세탐이 시간이 지날수록 증가하는 양상이었으며, 약물 유지하는 비율이 카바마제핀에 비해 라모트리진과 레벤티라세탐에서 더 높았다.³² 일본에서 372명의 뇌졸중후뇌전증 환자의 예후를 분석한 연구에서 30.4%의 환자에서 경련 재발이 관찰되었고 구 세대 항발작 약물을 사용할 때에 비해 새 세대 항발작 약물을 사용할 때 경련 재발이 적었다.³³

항발작 약물에 따라서 뇌졸중 예후 또는 사망률에 차이가 있을 수 있다. 뇌졸중후뇌전증 환자 6,962명에서 5년내 사망률을 비교하였을 때 새 세대 항발작 약물과 비교해서 카바마제핀, 발프로산은 유의미한 차이는 없었으나 페니토인 사용군에서 사망률이 유의미하게 높았으며 뇌졸중 재발 위험은 차이가 없었다.³⁴ 또한 단일 항발작 약물을 처방받은 뇌졸중후뇌전증 환자 2,577명을 분석한 연구에서 라모트리진이 카바마제핀에 비해 전체 사망률과 심혈관 사망률 위험이 적었으며, 발프로산 처방군은 라모트리진, 레벤티라세탐과 카바마제핀군에 비해 사망률이 더 높았다.³⁵ 따라서 개별 환자의 특성에 따라 항발작 약물 사용은 차이가 있겠으나 라모트리진과 레벤티라세탐 사용을 우선 고려해야 하겠다.

결론

뇌졸중 후 경련은 뇌졸중 후 1주일 시간을 기준으로 급성기 발작과 후기 발작으로 구분할 수 있다. 급성기 발작은 발작 재발 빈도가 높지 않으며 항발작 약물 사용 근거가 없으나 후기 발작은 재발 빈도가 높아 뇌졸중후뇌전증으로 진단할 수 있으며 항발작 약물 사용이 필요하다. 뇌졸중후뇌전증 발생을 예측하기 위해 뇌졸중 심각도와 대뇌 피질 침범, 급성기 발작 등을 고려한 점수 체계가 제시되었으나 최근의 뇌영상, 뇌파, 혈액검사를 고려한 쉽고 종합적인 점수 체계 개발이 요구된다. 항발작 약물은 개인별 특성에 따라 결정해야 하지만 레벤티라세탐과 라모트리진이 효과 및 안전성 면에서 유용하다고 알려져 있다. 반면에 페니토인과 발프로산을 사용한 환자에서는 다른 항발작 약물을 사용한 군에 비해 사망률이 높게 나타나 우선적 사용을 추천하지 않는다.

Notes

Conflicts of interest

No potential conflicts of interest relevant to this article was reported.

Funding

None.

Author contributions

All work was done by JIB.

References

- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993;34:453-468.
- Graham NS, Crichton S, Koutroumanidis M, Wolfe CD, Rudd AG. Incidence and associations of poststroke epilepsy: the prospective South London Stroke Register. *Stroke* 2013;44:605-611.
- Zelano J, Redfors P, Åsberg S, Kumlien E. Association between poststroke epilepsy and death: a nationwide cohort study. *Eur Stroke J* 2016;1:272-278.
- Mauritz M, Poppert KN, Trinkla E, Mutzenbach S. Diagnosis and treatment of poststroke epilepsy: where do we stand? *Curr Treat Options Neurol* 2023;25:1-21.
- Yang H, Rajah G, Guo A, Wang Y, Wang Q. Pathogenesis of epileptic seizures and epilepsy after stroke. *Neurol Res* 2018;40:426-432.
- Feyissa AM, Hasan TF, Meschia JF. Stroke-related epilepsy. *Eur J Neurol* 2019;26:18-e3.
- Camilo O, Goldstein LB. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke* 2004;35:1769-1775.
- Forsgren L, Bucht G, Eriksson S, Bergmark L. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study. *Epilepsia* 1996;37:224-229.
- Labovitz DL, Hauser WA, Sacco RL. Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology* 2001;57:200-206.
- Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 2009;50:1102-1108.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475-482.
- Arntz RM, Rutten-Jacobs LC, Maaijwee NA, et al. Poststroke epilepsy is associated with a high mortality after a stroke at young age: follow-up of transient ischemic attack and stroke patients and unelucidated risk factor evaluation study. *Stroke* 2015;46:2309-2311.
- Strzelczyk A, Haag A, Raupach H, Herrendorf G, Hamer HM, Rosenow F. Prospective evaluation of a post-stroke epilepsy risk scale. *J Neurol* 2010;257:1322-1326.
- Haapaniemi E, Strbian D, Rossi C, et al. The CAVE score for predicting late seizures after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2014;45:1971-1976.
- Galovic M, Döhler N, Erdélyi-Canavese B, et al. Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the SeLECT score): a multivariable prediction model development and validation study. *Lancet Neurol* 2018;17:143-152.
- Tanaka T, Fukuma K, Abe S, et al. Association of cortical superficial siderosis with post-stroke epilepsy. *Ann Neurol* 2023;93:357-370.
- Lin R, Lin J, Xu Y, et al. Development and validation of a novel radiomics-clinical model for predicting post-stroke epilepsy after first-ever intracerebral haemorrhage. *Eur Radiol* 2023;33:4526-4536.
- Yonas AS, Meschia JF, Feyissa AM. Clinical biomarkers and prediction models for poststroke epilepsy: have we settled the scores yet? *Neurol Clin Pract* 2023;13:e200146.
- Lekoubou A, Fox J, Ssentongo P. Incidence and association of reperfusion therapies with poststroke seizures: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2020;51:2715-2723.
- Ferreira-Atuesta C, Döhler N, Erdélyi-Canavese B, et al. Seizures after ischemic stroke: a matched multicenter study. *Ann Neurol* 2021;90:808-820.
- Gilad R, Boaz M, Dabby R, Sadeh M, Lampl Y. Are post intracerebral hemorrhage seizures prevented by anti-epileptic treatment? *Epilepsy Res* 2011;95:227-231.
- Angriman F, Tirupakuzhi Vijayaraghavan BK, Dragoi L, Lopez Soto C, Chapman M, Scales DC. Antiepileptic drugs to prevent seizures after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2019;50:1095-1099.
- Holtkamp M, Beghi E, Benninger F, et al. European Stroke Organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy. *Eur Stroke J* 2017;2:103-115.
- Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010;51:671-675.
- Sinka L, Abaira L, Imbach LL, et al. Association of mortality and risk of epilepsy with type of acute symptomatic seizure after ischemic stroke and an updated prognostic model. *JAMA Neurol* 2023;80:605-613.

26. Bosak M, Słowik A, Iwańska A, Lipińska M, Turaj W. Co-medication and potential drug interactions among patients with epilepsy. *Seizure* 2019;66:47–52.
27. Marson A, Burnside G, Appleton R, et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of levetiracetam, zonisamide, or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet* 2021;397:1363–1374.
28. Gilad R, Sadeh M, Rapoport A, Dabby R, Boaz M, Lampl Y. Monotherapy of lamotrigine versus carbamazepine in patients with poststroke seizure. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:189–195.
29. Consoli D, Bosco D, Postorino P, et al. Levetiracetam versus carbamazepine in patients with late poststroke seizures: a multicenter prospective randomized open-label study (EpIC Project). *Cerebrovasc Dis* 2012;34:282–289.
30. Brigo F, Lattanzi S, Zelano J, et al. Randomized controlled trials of antiepileptic drugs for the treatment of post-stroke seizures: a systematic review with network meta-analysis. *Seizure* 2018; 61:57–62.
31. Huang YH, Chi NF, Kuan YC, et al. Efficacy of phenytoin, valproic acid, carbamazepine and new antiepileptic drugs on control of late-onset post-stroke epilepsy in Taiwan. *Eur J Neurol* 2015;22:1459–1468.
32. Larsson D, Åsberg S, Kumlien E, Zelano J. Retention rate of first antiepileptic drug in poststroke epilepsy: a nationwide study. *Seizure* 2019;64:29–33.
33. Tanaka T, Fukuma K, Abe S, et al. Antiseizure medications for post-stroke epilepsy: a real-world prospective cohort study. *Brain Behav* 2021;11:e2330.
34. Hsu CY, Cheng CY, Lee JD, Lee M, Ovbiagele B. Effects of long-term anti-seizure medication monotherapy on all-cause death in patients with post-stroke epilepsy: a nationwide population-based study in Taiwan. *BMC Neurol* 2021;21:226.
35. Larsson D, Baftiu A, Johannessen Landmark C, et al. Association between antiseizure drug monotherapy and mortality for patients with poststroke epilepsy. *JAMA Neurol* 2022;79:169–175.