

老年癫痫的临床特点

李尚霖 吴逊 王薇薇

【中图分类号】 R742.1 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2018)03-0352-06
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.03.032

癫痫是常见的神经系统疾病,据2016年报道,全球有7000万癫痫患者^[1]。依据2010国际抗癫痫联盟诊断标准,癫痫发作(seizure)是指脑神经元异常过度、同步化放电活动所造成的一过性临床表现。癫痫(epilepsy)是一种以具有持久性的致病倾向为特征的脑部疾病,间隔24 h至少有2次非诱发性发作。老年阶段是癫痫及癫痫发作的高峰时期^[2]。60岁及以上的老年人中癫痫及癫痫发作的年发病率要高于其他年龄段^[3]。目前,将年龄 ≥ 65 岁的人群定为老年人群。在老年人群的神经系统疾病中癫痫患病率仅次于痴呆和脑血管病。有数据表明癫痫在65~69岁人群中的年发病率为85/10万,在80岁以上人群中的年发病率为159/10万,而在其他所有年龄段人群中为80.8/10万^[4]。另有数据表明65岁以上人群中癫痫的发病率为240/10万。新发癫痫25%发生在65岁以上人群中^[5]。预计2020年一半以上的新发癫痫发作将出现在60岁以上人群中^[6]。同时,急性症状性癫痫发作在老年人中常见,60岁以上人群中发生率为50~100/10万,男性发病率高于女性。老年癫痫患者的病死率高于年轻人群^[7]。由于老年癫痫的较高发病率、较高病死率及临床诊断的较高难度,对临床神经内科医师的诊治水平提出了较高的要求。提高诊断的准确性,避免漏诊、误诊,对老年癫痫患者具有重要的意义。本研究对国内外老年癫痫的临床特点进行综述。

1 老年癫痫患者的病因

2014年国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)修改癫痫病因诊断为结构性、代谢性、免疫性、遗传性、感染性及不明原因性^[8]。这些病因在不同年龄组所占的比重不同。年轻癫痫患者常见遗传性病因,老年人群中多以继发如脑血管病、变性病、颅内肿瘤、颅脑外伤、代谢障碍、药物等引起颅脑损伤的病因为主^[6,9-10]。

1.1 脑血管病

脑血管病是已知的老年人新发癫痫病因中最常见的,占30%~50%^[11-12]。癫痫可以发生在脑卒中后,也可以作为脑血管病的早期临床表现。急性脑血管病中有4.4%~8.9%患者有癫痫发作^[13-14],而其中2/3患者会发展为脑卒中后癫痫^[15]。癫痫的发生风险在脑卒中后1年内提高20倍,大部分发生在脑卒中后3个月~1年内^[16]。脑卒中后癫痫的常见病因为缺血性脑卒中、颅内出血以及蛛网膜下腔出

血^[17-18]。癫痫多起源于部分损伤的某一区域,而非完全坏死区^[19-21],缺血性脑卒中的出血转化也是癫痫的1个危险因素^[22]。栓塞性脑卒中比短暂性脑缺血发作或腔隙性脑梗死在15 d内出现癫痫发作的风险更高。一项大样本(6044例)脑卒中后癫痫研究表明,脑卒中后24 h内出血性脑卒中比缺血性脑卒中癫痫发生的频率更高,分别为8.4%和2.4%^[17]。出血性脑卒中,尤其是脑叶出血累及皮层受损更容易发生脑卒中后癫痫,蛛网膜下腔出血比颅内出血更容易发生癫痫^[18]。此外,脑小血管病也是癫痫发生的病因。据报道,脑血管病一些危险因素如高血压病、高脂血症、大动脉及外周血管病等脑血管危险因素与癫痫病因相关,这些脑小血管病往往临床上并没有脑卒中中发作,仅仅为影像学上证实^[6]。伴有认知损害的脑血管病(如脑白质疏松症和腔隙性脑梗死)患者相比起无认知损害的患者更容易发生脑卒中后癫痫^[23]。除了上述常见的脑血管病,其他一些脑血管病如脑静脉及静脉窦血栓形成或血管畸形也是癫痫的危险因素^[24]。

1.2 中枢神经系统感染

中枢神经系统感染是发生癫痫的重要危险因素。脑炎或脑膜炎患者发生癫痫的风险是普通人群的7倍,患癫痫的风险在感染后5年内最高,并且在15年内持续存在^[25]。老年人由于免疫力低且伴有基础疾病,易发生中枢神经系统感染性疾病,如结核、梅毒、HIV、寄生虫等。其中病毒性脑炎较细菌性脑膜炎患癫痫的风险高。中枢神经系统感染后继发性癫痫在发展中国家比在发达国家更常见。

1.3 伴有认知损害的原发性神经系统退行性疾病

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)以及其他退行性疾病是癫痫的危险因素^[26-28],占老年人癫痫病因的10%~20%^[29]。据报道,相较于同龄人群罹患各种类型痴呆的患者发生癫痫的风险提高至5~10倍^[30]。在所有认知障碍为病因的癫痫患者中AD占绝大多数,AD患者罹患癫痫的风险是同龄年龄群的3~87倍。非AD类认知功能障碍中癫痫部分性发作的风险(11倍)比全面性发作的风险(7倍)更高^[30],且其中克雅氏病相较于血管性痴呆、路易体痴呆等发生癫痫的风险更高(其癫痫发生率约为20%)^[31]。认知功能障碍患者发生癫痫的风险同时受痴呆严重程度和病程的影响^[32]。痴呆越严重,癫痫的发生率越高。癫痫发生率在轻度痴呆者中为1.5%~16%,在严重痴呆患者中为9%~64%^[28]。癫痫多发生于痴呆进程的第6.8年^[32-33]。随痴呆病程进展,癫痫发生风险提高^[34]。在AD患者中脑电图异常放电往往提示有癫痫发生的风险^[33],因此对于AD患者

行脑电图检查十分重要。

1.4 头外伤

头外伤是癫痫的 1 个常见的病因,占癫痫病因的 5%^[35]。头外伤之后 1 年内癫痫发病率最高,但在头外伤后 10 年均均有较高的癫痫发作风险^[36]。与外伤后癫痫相关的危险因素包括穿通伤、双侧顶叶或多发挫伤、颅内出血、额颞叶损伤、颅骨骨折、蛛网膜下腔出血、脑中线移位超过 5 mm、失忆或意识丧失超过 1 d、外伤早期的癫痫发作等^[35,37-38]。

1.5 颅内肿瘤

颅内肿瘤是老年人中仅次于脑血管病的另一常见病因,同时癫痫发作也是颅内肿瘤的常见临床表现。20%~40% 的颅内肿瘤首发症状表现为癫痫发作,疾病进程中 20%~45% 有癫痫发作^[39]。增加老年人癫痫风险的颅内肿瘤包括原发性脑肿瘤和脑转移瘤,其中原发性肿瘤包括中枢神经系统淋巴瘤、脑膜瘤、室管膜瘤和星形细胞瘤。脑转移瘤多起源于肺、膀胱、肝、胰腺、乳腺、结肠等^[40]。其中,神经胶质瘤、脑膜瘤以及脑转移瘤是引起癫痫的常见颅内肿瘤^[41]。脑原发性肿瘤相较于脑转移瘤更容易发生癫痫^[39]。同时,肿瘤的部位也是影响癫痫发作的 1 个重要因素。一般来说,位于颞叶、额叶、顶叶的肿瘤比位于白质的肿瘤更容易引起癫痫^[18]。

1.6 少见及不明原因

除上述病因,仍有 1/3~1/2 的老年癫痫存在其他病因^[11]。其中,边缘叶脑炎和可逆性后部白质脑病是老年人新发癫痫少见的病因。边缘叶脑炎为难治性癫痫,意识障碍以及行为异常,多为副肿瘤综合征。可逆性后部白质脑病多见于老年人免疫抑制患者,多表现为头痛、意识障碍、癫痫发作、呕吐、视力障碍等。由于老年人共患病的存在,使用的一些药物可能有致病作用,例如抗精神病药物、抗抑郁药、抗生素类、茶碱、左旋多巴、噻嗪类利尿剂、安非他酮、氯米帕明等^[25]。此外,酒精戒断、CO 中毒、电解质紊乱、低血糖或高血糖、甲状腺功能减退等代谢性疾病也会诱发癫痫发作,但是这些往往随着电解质及代谢诱因的纠正而得到改善,不需要长期使用抗癫痫药物治疗。

2 诊断及鉴别诊断

2.1 老年癫痫的临床表现

与其他年龄段的癫痫患者相比,老年癫痫的临床表现特异性较差。症状往往不典型,常常表现为意识障碍、精神和行为改变。癫痫发作后状态通常延长,尤其存在脑功能异常时。癫痫后状态老年人可以持续达数小时或数天,年轻人常为几分钟。相比起年轻人,临床发作多轻微且不易察觉。目前一般认为老年癫痫以局灶性发作为主要临床表现形式,约为 70%,但发作表现常常不典型^[42]。复杂部分性发作继发全面性发作在老年癫痫患者中比例为 26%,而在年轻患者中此比例高达 65%^[43]。也有研究表明,虽然老年癫痫中全面性发作较部分性发作少见,但无统计学意义^[44]。老年癫痫患者局灶性发作常常表现为精神或意识的改变,容易被患者、家属甚至医师忽略^[45]。同时老年患者常常存在一些共患病,使得癫痫的诊断及鉴别诊断的难度更高。

2.2 诊断

癫痫的诊断可分为 5 个步骤,即①确定发作性事件是否为癫痫发作,是诱发性癫痫发作还是非诱发性癫痫发作;②确定癫痫发作的类型;③确定癫痫及癫痫综合征的类型。传统上,临床出现 2 次(间隔至少 24 h)非诱发性癫痫发作时就可诊断为癫痫;④确定癫痫病因;⑤确定残障和共患病。

为明确癫痫诊断,完整的病史是最重要的环节,尤其癫痫发作很多时候伴有意识障碍,老年癫痫患者常常因为全面强直-阵挛发作相对少见,临床发作表现不典型,容易被照顾者忽视。完善全身系统及神经系统体格检查对于明确癫痫诊断包括病因诊断及共患病的判断有重要意义。此外,明确癫痫诊断尚需要根据临床病史、体格检查结合选择性地完善辅助检查如脑电图、神经影像学、其他检查如血液检查、尿液检查、脑脊液检查、心电图等。依据患者的病史、体征、头颅影像学、脑电图等临床资料,满足癫痫的诊断标准且年龄超过 65 岁,可诊断为老年癫痫。也有研究曾制定老年癫痫的诊断标准,依据临床发作表现、发作后症状及体征、既往史、诱发因素、脑电图表现、影像学表现等方面的不同程度分为确定标准、主要标准、次要标准^[46]。

2.3 老年癫痫的鉴别诊断

从癫痫的鉴别诊断上讲,临床上的发作性事件可分为癫痫发作和非癫痫发作。癫痫发作的本质是脑神经元异常放电导致的临床表现,有一过性、反复性及刻板性的特点,多伴有脑电图的病性放电。癫痫发作需要与非癫痫发作的其他事件相鉴别。此外,中老年患者共患病多,癫痫发作临床表现有时欠缺特异性,鉴别诊断尤为重要。

2.3.1 其他神经系统疾病

1) 短暂性脑缺血发作:短暂性脑缺血发作有时会被误诊为癫痫发作。在一些颈动脉系统栓塞的患者中癫痫发作可能是唯一的临床表现。但是脑缺血多有神经系统功能缺损症状,但是癫痫多表现为功能畸变及过度的症状。一般相较于 TIA 来说,癫痫时间发作较短,一般不超过 5 min,并且可能出现意识障碍^[47],而在 TIA 中意识障碍不很常见。此外,TIA 患者中的局灶症状通常表现为脑卒中样,在发作开始时就达到顶峰,但是癫痫发作的症状通常会在数秒钟逐步进展。完善神经影像学及脑血管病相关危险因素的筛查对于鉴别诊断也有重要意义^[25]。

2) 短暂性全面性遗忘:短暂性全面性遗忘是一种突然发生的顺行性失忆,需要与癫痫发作中的复杂部分性发作相鉴别。然而,短暂性全面性遗忘患者发作时意识清楚,认知功能保留,只是不能形成记忆,并且会反复询问所处环境的问题,可以持续数小时,通常不会反复发生。复杂部分性发作会伴有意识障碍^[25]。

3) 偏头痛:一些癫痫发作的症状与偏头痛临床表现相似,如伴有视觉先兆的偏头痛需要与枕叶癫痫的临床表现有相似之处。尤其在老年人群中有时偏头痛并不表现为头痛,可能仅仅存在视觉先兆,且脑电图也可以表现出异常,需要与癫痫发作鉴别。通常,偏头痛先兆症状持续时间较长,视幻觉多为闪光、暗点、偏盲、视物模糊,少见意识障碍,发作持续时间较长,可达几小时或几天,脑电图正常或表现为非特

异性慢波,而枕叶癫痫先兆持续时间相对较短,除闪光、暗点外,有的为复杂视幻觉,先兆后可出现全身强直-阵挛发作,多伴有意识障碍,发作时间往往较短,脑电图可见癫痫样放电^[25]。

2.3.2 其他系统疾病

1)心血管疾病:心血管疾病中最容易和中老年癫痫混淆的是晕厥。老年人晕厥可以与体位改变无关,可以无任何征兆的出现,可以出现受伤和尿失禁,并且意识障碍的时间略长,需要与癫痫发作鉴别。一般来讲,晕厥常常伴有发作前诱因如精神紧张、疼痛刺激等,可有较长时间的前驱症状,发作一般多在站立位或坐位出现,皮肤颜色苍白,较少伴有尿失禁及舌咬伤,无或少见发作性意识模糊和自动症,发作期间脑电图多正常,完善直立倾斜试验、24 h动态心电图等检查可出现异常,而癫痫发作通常无诱因,前驱症状缺如或短暂,发作多与体位变化无关,皮肤颜色正常或发绀,常伴有尿失禁和舌咬伤,发作后意识模糊和自动症多见,发作间期脑电图多异常。

2)内分泌代谢性疾病:低血糖通常很少引起完全的意识丧失,但有时临床表现可以类似晕厥发作或精神运动性发作,发作前常常伴有饥饿、无力、颤抖、异常行为等,血液检查提示低血糖可明确诊断。老年患者有时常出现低钠血症,需要完善血电解质检查进行鉴别。

3)睡眠障碍:老年患者较容易发生睡眠障碍,其中快速动眼期睡眠行为异常(rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD)常见,尤其在60岁以上人群中,可出现快速动眼期睡眠的行为异常如大喊大叫、踢打、咒骂,多伴有生动的梦境^[48]。由于很多的癫痫发作类型如额叶癫痫也容易在睡眠中发病,也表现为一定的运动、意识障碍如睡眠中的全面-强直发作、额叶起源的癫痫发作。因此,需要鉴别睡眠中的临床发作是否为癫痫发作。通常,夜间睡眠中出现异常行为的患者中7%~10%需要与快速动眼期睡眠行为异常相鉴别。RBD患者的异常行为发作主要发生在睡眠周期的后半部分即快速动眼期,而夜间额叶癫痫的发作通常幼年发病,并且主要集中在睡眠前30 min内。不安腿综合征在老年人群中也比较常见,需要与癫痫鉴别。录像-睡眠多导监测是鉴别睡眠障碍和癫痫发作的最可靠方法(比如脑电图正常或者仅存在REM期的脑电图异常,而癫痫患者的癫痫异常波可出现在睡眠的任何时期)

4)心因性非癫痫发作(psychogenic nonepileptic seizures, PNES):心因性非癫痫发作占据误诊为癫痫发作的90%^[49-50]。在总体人群中也很常见,发生率为2~33/10万。心因性非癫痫发作的主要人群多为青年女性,但是在男性以及老年人群中也可出现^[51]。一般来讲,心因性非癫痫发作的发作频率较高,有不同于癫痫发作的诱发因素如压力、情绪刺激、疼痛、声音刺激后发生,发病相对癫痫发作缓慢,发作形式多样多变,有强烈自我表现动作,多在有人场合发作,睡眠中罕有发作,不伴有意识丧失,瞳孔正常,对光反射存在,面色发红或苍白,发作持续时间较癫痫发作长,可达数小时,安慰或暗示后缓解,发作后稍有不舒适主诉,脑电图一般正常^[25]。

3 老年癫痫的治疗

老年癫痫的治疗包括2个方面,即一是针对病因的治疗;二是抗癫痫治疗。在抗癫痫治疗中一般首选抗癫痫药物治疗。如果临床上有2次及以上癫痫发作,诊断为癫痫的患者应立即给予抗癫痫药物治疗,同时进行病因及其患病的治疗。单次发作的非诱发性癫痫是否给予抗癫痫药物干预目前仍然存在争议。一项前瞻性多年龄段人群研究结果表明,单次非诱发性发作患者早期给予抗癫痫药物与明确癫痫诊断后再进行干预两者的长期癫痫发作缓解率无统计学差异^[52]。但是如果患者脑电图、神经影像学检查提示再次发作癫痫风险较高或者患者要求服用药物时也可以早期给予治疗。其他癫痫的治疗手段还可以选择癫痫外科治疗、迷走神经刺激等。小样本研究表明,外科手术治疗、迷走神经刺激等治疗方式的疗效在老年人群和成年人群中大致相同^[53-55]。

抗癫痫药物治疗对老年癫痫有效,一般80%的患者规律服用抗癫痫药物可无癫痫发作^[56]。因此,老年癫痫患者治疗首选药物治疗,选药的基本原则与青年人一致,但是选用治疗药物时需要考虑多方面的因素。老年人由于生理或病理变化对药效学和药代动力学的影响,通常对抗癫痫药物敏感,应尽可能缓慢加量、维持较低的有效治疗剂量,加强必要的血浓度检测。老年癫痫患者常常伴随一些共患病,需要长期服用其他药物的情况较常见,应系统性考虑服用的非抗癫痫药物与抗癫痫药物的相互作用以及多种抗癫痫药物联合应用之间的相互作用。老年患者容易出现骨质疏松,尤其是绝经后的女性患者,建议尽可能避免使用有肝酶诱导作用的抗癫痫药物,并可补充维生素D和钙剂。抗癫痫药物的使用在减少老年癫痫患者的发作次数的同时还需要考虑对老年患者认知、睡眠、精神行为等功能的影响,从而提高老年癫痫患者的生活质量。此外,中老年人群相较年轻人来说更容易出现药物副作用^[57,59]。

3.1 药物选择

当确诊为癫痫时,首选抗癫痫药物治疗。老年人群中的新发癫痫多为局灶性发作。因此,一般选用治疗部分性发作的效果好的药物或者广谱的抗癫痫药。选用药物的时候需要注意药物疗效性、可能的短期及长期副作用、与其他药物的互相作用、费用等。Rowan等人的关于老年期初发癫痫的随机研究中比较拉莫三嗪、卡马西平、加巴喷丁的疗效,发现三种药物在治疗癫痫方面疗效相似,但是患者对拉莫三嗪和加巴喷丁的耐受性较卡马西平高^[58]。国际抗癫痫协会一项综述中评价四项单药治疗老年初发部分性发作的随机对照研究,只有一项研究为I级证据,文中综合上述研究结果提示拉莫三嗪和加巴喷丁是A级证据,卡马西平是C级证据,托吡酯和丙戊酸钠为D级证据^[59]。还有一些研究表明,一些新型的抗癫痫药物如奥卡西平、左乙拉西坦、唑尼沙胺对治疗老年癫痫安全、有效,但仍需大量的随机对照试验进一步证实^[60-62]。有些随机对照试验的亚组分析提示左乙拉西坦对老年癫痫有效并且在药代动力学上具有优势^[63-64]。近期一项比较卡马西平、拉莫三嗪、左乙拉西坦的药物疗效

的随机对照试验中三者撤药时间拉莫三嗪和左乙拉西坦略优于卡马西平,但是无统计学差异^[65]。总体来说,新型抗癫痫药物在减少药物副作用、药代动力学及药物与药物之间相互作用方面比传统抗癫痫药物更有优势。

3.2 药代动力学和药效学

老年人群在药代动力学及药效学方面有特殊之处。一般来说,肾功能及肾脏清除率会随着年龄的增长逐渐下降,会导致药物的清除率降低。此外,很多抗癫痫药物通过肝脏细胞色素 P450 酶系统代谢,在一些老年患者中尤其伴有严重疾病的患者肝功能下降,导致代谢减少并可能提高血药浓度^[66]。同时随着年龄增长,体内平衡机制逐渐衰退,受体敏感性改变或数量减少,影响维持药物血药浓度的能力。因此,相比年轻患者,老年患者不良反应的发生率和敏感性更高。此外,有一些抗癫痫药物的自身特殊不良反应同样需要注意,如较年轻人老年患者应用奥卡西平更容易出现低钠血症^[67]。因此,建议抗癫痫药物初始治疗时需选用合适的药物,采用较低的剂量。

3.3 药物之间的相互作用

由于很多药物均通过肝细胞色素 P450 酶系统代谢,而老年患者由于共患病比较多,会服用较多其他药物。一项研究显示,74.7%的老年癫痫患者同时使用其他非抗癫痫药物类药物(29.3%1种,21%2种,10.2%3种),最常见的合并用药为血小板聚集抑制剂等药物^[62]。抗癫痫药物中有很多有酶诱导作用如苯妥英钠、卡马西平、苯巴比妥等,因此会增加其他药物的代谢如抗心律失常药物、降压药物、精神类药物、抗肿瘤药物及抗凝类药物如华法令。因此,在抗癫痫药物初次应用或者调整剂量时需要神经内科医生及其他科医生密切沟通。一些新型的抗癫痫药物如左乙拉西坦、拉莫三嗪、拉科酰胺的酶诱导活性比较小,对于其他药物的代谢影响较小,药物之间相互作用较小。还有一些抗癫痫药物为肝酶抑制剂如丙戊酸钠,但应用时同样需要剂量调整。

3.4 注意并发症

对于老年癫痫患者来说,选用抗癫痫药物治疗时除了需要考虑上述情况外,需要注意并发症。中老年患者骨密度下降,尤其是女性绝经后。长期应用抗癫痫药物特别是有肝酶诱导作用的药物,由于加速维生素 D 的代谢,更容易出现骨质疏松,增加骨折的风险^[68-69]。有研究表明,对长期应用肝酶诱导剂类抗癫痫药物的中老年患者加用高剂量(4000IU/d)的维生素 D 有助于增加骨密度^[70-71]。一些新型抗癫痫药物如左乙拉西坦、拉莫三嗪等不影响骨密度和骨代谢^[72]。同时,癫痫患者本身由于多种因素常伴有认知功能受损,一些抗癫痫药物可能由于降低神经元兴奋性而导致认知和精神损害,影响生活质量^[73]。据文献显示,一些抗癫痫药物如苯巴比妥、苯妥英钠、卡马西平、托吡酯均对认知有负面作用,而新型抗癫痫药物如左乙拉西坦、拉莫三嗪对认知功能影响较小^[74]。

参 考 文 献

[1] Singh A, Trevick S. The epidemiology of global epilepsy[J]. Neurol Clin, 2016, 34(4): 837-847.

[2] Hesdorffer DC, Logroscino G, Benn EK, et al. Estimating risk for developing epilepsy: a population-based study in Rochester, Minnesota[J]. Neurology, 2011, 76(1): 23-27.

[3] Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, et al. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study[J]. The Lancet Neurology, 2005, 4(10): 627-634.

[4] Wallace H, Shorvon S, Tallis R. Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2,052,922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy[J]. Lancet, 1998, 352(9145): 1970-1973.

[5] Ghosh S, Jehi LE. New-onset epilepsy in the elderly: challenges for the internist[J]. Cleve Clin J Med, 2014, 81(8): 490-498.

[6] Pugh MJ, Knoefel JE, Mortensen EM, et al. New-onset epilepsy risk factors in older veterans[J]. J Am Geriatr Soc, 2009, 57(2): 237-242.

[7] Lhatoo SD, Sander JW. The epidemiology of epilepsy and learning disability[J]. Epilepsia, 2001, 42(Suppl 1): 6-9; discussion 19-20.

[8] Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy[J]. Epilepsia, 2014, 55(4): 475-482.

[9] Spencer D. Seizures and epileptiform activity in early Alzheimer disease: how hard should we be looking? [J]. Epilepsy Currents, 2014, 14(2): 73-75.

[10] Liu S, Yu W, Lu Y. The causes of new-onset epilepsy and seizures in the elderly. In: Neuropsychiatr[C]//Dis Treat, 2016: 1425-1434.

[11] Tanaka A, Akamatsu N, Shouzaki T, et al. Clinical characteristics and treatment responses in new-onset epilepsy in the elderly[J]. Seizure, 2013, 22(9): 772-775.

[12] Stefan H, May TW, Pfeil M, et al. Epilepsy in the elderly: comparing clinical characteristics with younger patients[J]. Acta Neurol Scand, 2014, 129(5): 283-293.

[13] Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study[J]. Arch Neurol, 2000, 57(11): 1617-1622.

[14] Kilpatrick CJ, Davis SM, Tress BM, et al. EPILEPTIC SEIZURES IN ACUTE STROKE[J]. Stroke, 1989, 20(1): 148.

[15] So EL, Annegers JF, Hauser WA, et al. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction[J]. Neurology, 1996, 46(2): 350-355.

[16] Assis TM, Bacellar A, Costa G, et al. Mortality predictors of epilepsy and epileptic seizures among hospitalized elderly[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2015, 73(6): 510-515.

[17] Szaflarski JP, Rackley AY, Kleindorfer DO, et al. Incidence of seizures in the acute phase of stroke: a population-based study [J]. Epilepsia, 2008, 49(6): 974-981.

[18] Bleck TP. Seven questions about stroke and epilepsy[J]. Epilepsy Currents, 2012, 12(6): 225-228.

[19] De Reuck JL. Stroke-related seizures and epilepsy[J]. Neurol Neurochir Pol, 2007, 41(2): 144-149.

[20] Awada A, Omojola MF, Obeid T. Late epileptic seizures after cerebral infarction[J]. Acta Neurol Scand, 1999, 99(5): 265-268.

- [21] Dachet F, Bagla S, Keren-Aviram G, et al. Predicting novel histopathological microlesions in human epileptic brain through transcriptional clustering[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 2):356-370.
- [22] Alberti A, Paciaroni M, Caso V, et al. Early seizures in patients with acute stroke: frequency, predictive factors, and effect on clinical outcome[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2008, 4(3):715-720.
- [23] De Reuck J, De Clerck M, Van Maele G. Vascular cognitive impairment in patients with late-onset seizures after an ischemic stroke[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2006, 108(7):632-637.
- [24] Krmer G. Epilepsy in the elderly: some clinical and pharmacotherapeutic aspects[J]. *Epilepsia*, 2001, 42(Suppl 3):55-59.
- [25] 中华医学会. 临床诊疗指南-癫痫病分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007:21.
- [26] Imfeld P, Bodmer M, Schuerch M, et al. Seizures in patients with Alzheimer's disease or vascular dementia: A population-based nested casecontrol analysis[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(4):700-707.
- [27] Sherzai D, Losey T, Vega S, et al. Seizures and dementia in the elderly: Nationwide Inpatient Sample 1999-2008[J]. *Epilepsy Behav*, 2014, 36:53-56.
- [28] Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, et al. Dementia and adult-onset unprovoked seizures[J]. *Neurology*, 1996, 46(3):727-730.
- [29] Hommet C, Mondon K, Camus V, et al. Epilepsy and dementia in the elderly[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2008, 25(4):293-300.
- [30] Rao SC, Dove G, Cascino GD, et al. Recurrent seizures in patients with dementia: frequency, seizure types, and treatment outcome[J]. *Epilepsy Behav*, 2009, 14(1):118-120.
- [31] Appel S, Chapman J, Cohen OS, et al. Seizures in E200K familial and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease[J]. *Acta Neurol Scand*, 2015, 131(3):152-157.
- [32] Mendez M, Lim G. Seizures in elderly patients with dementia: epidemiology and management[J]. *Drugs Aging*, 2003, 20(11):791-803.
- [33] Amatniek JC, Hauser WA, Delcastillo-Castaneda C, et al. Incidence and predictors of seizures in patients with Alzheimer's disease[J]. *Epilepsia*, 2006, 47(5):867-872.
- [34] Hauser WA, Morris ML, Heston LL, et al. Seizures and myoclonus in patients with Alzheimer's disease[J]. *Neurology*, 1986, 36(9):1226-1230.
- [35] Pitkanen A, Bolkvadze T. Head Trauma and Epilepsy[M]// Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies, 2012.
- [36] Christensen J, Pedersen MG, Pedersen CB, et al. Long-term risk of epilepsy after traumatic brain injury in children and young adults: a population-based cohort study[J]. *Lancet*, 2009, 373(9669):1105-1110.
- [37] Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, et al. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries[J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(1):20-24.
- [38] Messori A, Polonara G, Carle F, et al. Predicting posttraumatic epilepsy with MRI: prospective longitudinal morphologic study in adults[J]. *Epilepsia*, 2005, 46(9):1472-1481.
- [39] Maschio M. Brain tumor-related epilepsy[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2012, 10(2):124-133.
- [40] Assis TR, Bacellar A, Costa G, et al. Etiological prevalence of epilepsy and epileptic seizures in hospitalized elderly in a Brazilian tertiary center-Salvador-Brazil[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2015, 73(2):83-89.
- [41] Hiyoshi T, Yagi K. Epilepsy in the elderly[J]. *Epilepsia*, 2000, 41(Suppl 9):31-35.
- [42] Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984[J]. *Epilepsia*, 1993, 34(3):453-468.
- [43] Cloyd J, Hauser W, Towne A, et al. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly[J]. *Epilepsy Res*, 2006, 68(Suppl 1):S39-S48.
- [44] Kellinghaus C, Loddenkemper T, Dinner DS, et al. Seizure semiology in the elderly: a video analysis[J]. *Epilepsia*, 2004, 45(3):263-267.
- [45] Silveira DC, Jehi L, Chapin J, et al. Seizure semiology and aging[J]. *Epilepsy Behav*, 2011, 20(2):375-377.
- [46] Noachtar S, Peters AS. Semiology of epileptic seizures: a critical review[J]. *Epilepsy Behav*, 2009, 15(1):2-9.
- [47] Sirven JI. Acute and chronic seizures in patients older than 60 years[J]. *Mayo Clinic Proceedings*, 2001, 76(2):175-183.
- [48] Wolkove N, Elkholy O, Baltzan M, et al. Sleep and aging: 1. Sleep disorders commonly found in older People[J]. *CMAJ*, 2007, 176(9):1299-1304.
- [49] Benbadis SR, O'Neill E, Tatum WO, et al. Outcome of prolonged video-EEG monitoring at a typical referral epilepsy center[J]. *Epilepsia*, 2004, 45(9):1150-1153.
- [50] Benbadis SR, Chichkova R. Psychogenic pseudosyncope: an underestimated and provable diagnosis[J]. *Epilepsy Behav*, 2006, 9(1):106-110.
- [51] Duncan R, Oto M, Martin E, et al. Late onset psychogenic non-epileptic attacks[J]. *Neurology*, 2006, 66(11):1644-1647.
- [52] Marson A, Jacoby A, Johnson A, et al. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2005, 365(9476):2007-2013.
- [53] Bialek F, Rydenhag B, Flink R, et al. Outcomes after resective epilepsy surgery in patients over 50 years of age in Sweden 1990-2009—a prospective longitudinal study[J]. *Seizure*, 2014, 23(8):641-645.
- [54] Elliott RE, Morsi A, Kalhorn SP, et al. Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: Long-term outcomes and predictors of response[J]. *Epilepsy & Behavior*, 2011, 20(1):57-63.
- [55] Sirven JI, Sperling M, Naritoku D, et al. Vagus nerve stimulation therapy for epilepsy in older adults[J]. *Neurology*, 2000, 54(5):1179-1182.
- [56] Mohanraj R, Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules[J]. *European Journal of Neurology*, 2006, 13(3):277-282.
- [57] Arroyo S, Kramer G. Treating epilepsy in the elderly: safety considerations[J]. *Drug Safety*, 2001, 24(13):991-1015.
- [58] Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine[J]. *Neurology*, 2005, 64(11):1868-1873.
- [59] Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated IL-

- AE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(3):551-563.
- [60] Kutluay E, Mccague K, D'souza J, et al. Safety and tolerability of oxcarbazepine in elderly patients with epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2003, 4(2):175-180.
- [61] Trinka E, Giorgi L, Patten A, et al. Safety and tolerability of zonisamide in elderly patients with epilepsy[J]. *Acta Neurol Scand*, 2013, 128(6):422-428.
- [62] Werhahn KJ, Klimpe S, Balkaya S, et al. The safety and efficacy of add-on levetiracetam in elderly patients with focal epilepsy: a one-year observational study[J]. *Seizure*, 2011, 20(4):305-311.
- [63] Ferrendelli JA, French J, Leppik I, et al. Use of levetiracetam in a population of patients aged 65 years and older: a subset analysis of the KEEPER trial[J]. *Epilepsy Behav*, 2003, 4(6):702-709.
- [64] Kutlu G, Gomceli YB, Unal Y, et al. Levetiracetam monotherapy for late poststroke seizures in the elderly[J]. *Epilepsy Behav*, 2008, 13(3):542-544.
- [65] Werhahn KJ, Trinka E, Dobesberger J, et al. A randomized, double-blind comparison of antiepileptic drug treatment in the elderly with new-onset focal epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2015, 56(3):450-459.
- [66] Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults [J]. *BMJ*, 2014, 348(9):g254.
- [67] Motika PV, Spencer DC. Treatment of epilepsy in the elderly [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2016, 16(11):96.
- [68] Beerhorst K, Van Der Kruijs SJ, Verschuure P, et al. Bone disease during chronic antiepileptic drug therapy: general versus specific risk factors[J]. *J Neurol Sci*, 2013, 331(1/2):19-25.
- [69] Petty SJ, Paton LM, O'brien TJ, et al. Effect of antiepileptic medication on bone mineral measures[J]. *Neurology*, 2005, 65(9):1358-1365.
- [70] Lazzari AA, Dussault PM, Thakore-James M, et al. Prevention of bone loss and vertebral fractures in patients with chronic epilepsy—antiepileptic drug and osteoporosis prevention trial[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(11):1997-2004.
- [71] Ma MT, Dib L, Yamout B, et al. Two randomized vitamin D trials in ambulatory patients on anticonvulsants: impact on bone[J]. *Neurology*, 2006, 67(11):2005-2014.
- [72] Meier C, Kraenzlin ME. Antiepileptics and bone health[J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2011, 3(5):235-243.
- [73] Bromley RL, Leeman BA, Baker GA, et al. Cognitive and neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs[J]. *Epilepsy Behav*, 2011, 22(1):9-16.
- [74] Cumbo E, Ligorì LD. Levetiracetam, lamotrigine, and phenobarbital in patients with epileptic seizures and Alzheimer's disease[J]. *Epilepsy Behav*, 2010, 17(4):461-466.

(2017-10-22 收稿)