



电子、语音版

·综述·

晚发性癫痫的临床研究进展

王鑫, 李志强, 张鸿

中国医科大学附属盛京医院神经内科, 辽宁 沈阳 110004

摘要:晚发性癫痫(LOE)是指 65 岁以上老年人新发的癫痫。LOE 的患病率及发病率逐年升高,但相关临床研究较少,这为 LOE 患者临床管理带来了挑战。该综述回顾了近 10 年关于 LOE 研究的文献,总结了 LOE 的定义、流行病学资料、病因、临床表现、诊断、鉴别诊断及治疗,希望为 LOE 患者的临床规范化管理提供参考。 [国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(6): 68-71]

关键词:癫痫;晚发性;病因;诊断;鉴别诊断;治疗

中图分类号:R742.1

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.06.013

Clinical research advances in late-onset epilepsy

WANG Xin, LI Zhiqiang, ZHANG Hong

Department of Neurology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110004, China

Corresponding author: ZHANG Hong, Email: hongzhang@cmu.edu.cn

Abstract: Late-onset epilepsy (LOE) refers to newly diagnosed epilepsy in elderly people aged 65 years and above. The prevalence and incidence rates of LOE are increasing year by year. However, few clinical studies have investigated this condition, and the clinical management of patients with LOE faces challenges. This review presents the definition, epidemiological data, etiology, clinical manifestations, diagnosis, differential diagnosis, and treatment of LOE on the basis of literature on LOE in the recent decade. We hope to provide some guidance for standardized management of patients with LOE in clinical practice. [Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(6): 68-71]

Keywords: epilepsy; late onset; etiology; diagnosis; differential diagnosis; treatment

在老年人中,癫痫已成为仅次于卒中和痴呆的第三大神经系统疾病。这一群体中,一部分为早期发病延续到老年时期,另一部分为老年时期新发的病例,称为晚发性癫痫(late-onset epilepsy, LOE)^[1]。LOE 严重影响老年患者的生活质量^[2],发生并发症的风险高,且伴随高病死率。与健康同龄人相比,LOE 患者发生卒中的风险增加了 3~6 倍,发生痴呆的风险增加了 2~3 倍^[3],病死率增加了 2~3 倍^[4-5]。本文从定义、流行病学、病因、诊断及治疗等方面将目前 LOE 的研究进展进行综述,为 LOE 患者的规范化管理提供参考。

1 定义

国际抗癫痫联盟在 2014 年,将癫痫定义为:2 次或多

次无诱因或反射性癫痫发作,且间隔>24 h;或者一次无诱因或反射性癫痫发作,并在未来 10 年内再发风险>60%;或诊断为癫痫综合征^[6]。在以往的文献中,LOE 患者年龄的界定一直没有统一的标准,使得各种临床研究的开展和数据对比应用受到了限制。联合国以 60 岁为中老年人的分界点,大多数高收入国家的这一分界点为 65 岁,关于老年人癫痫研究中,也大多采用 60~65 岁为标准。一项大型前瞻性队列研究发现,65 岁及以上的癫痫患者(6%)发作类型、影像学表现等 14 个临床变量与 65 岁以下患者有显著差异^[7]。因此,本文中将 LOE 定义为 65 岁及以上患者新发的癫痫发作^[8]。

基金项目:辽宁省重点研发计划联合计划(2020JH 2/10300154)。

收稿日期:2023-01-14;修回日期:2023-11-16

作者简介:王鑫(1998—),女,满族,在读硕士,主要从事癫痫疾病研究。Email:599531004@qq.com。

通信作者:张鸿(1972—),女,硕士研究生导师,教授,主任医师,主要从事癫痫疾病研究。Email:hongzhang@cmu.edu.cn。

2 流行病学

全世界有6 500万人正在承受癫痫疾病的困扰,发病率达61.4/10万/年^[9];LOE患者在65岁及以上人群中的发病率是儿童组的2倍,80岁及以上人群中是儿童组的3倍^[10]。中国约有1 000万癫痫患者,60岁及以上人群患病率为4.7/1 000~6.2/1 000^[11];美国地区LOE的患病率及发病率达到10.8/1 000和2.4/1 000,其中,黑种人发病率高于白种人和黄种人^[12];日本地区癫痫的患病率为4.1/1 000~9.7/1 000,LOE的患病率为5.4/1 000~15.1/1 000,明显高于中年人^[13]。LOE的识别率低,且诊断困难,现有的数据可能低于LOE的真实发病率。

3 病因

2017年,国际抗癫痫联盟发布的癫痫临床指南,将癫痫病因分为6大类:结构性、感染性、代谢性、免疫性、遗传性及未知病因^[14]。LOE患者中,脑血管疾病、神经退行性疾病、肿瘤等导致的癫痫占据更高比例。

3.1 脑血管疾病

脑血管疾病是LOE最主要的病因,卒中后癫痫占有患者的30%~50%;老年人卒中后(尤其是缺血性卒中)发生癫痫的风险是健康同龄人的3倍^[15]。大脑动脉粥样硬化型卒中、大动脉支配区的梗死以及有急性症状性发作的患者更易出现卒中后癫痫^[16]。

3.2 神经退行性疾病

神经系统退行性疾病占LOE病因的10%~15%;10%~20%的神经退行性疾病患者可出现LOE^[17],尤其是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD),癫痫与AD之间存在相互作用,AD患者发生癫痫的风险较普通人增加10倍以上^[18],而癫痫可加速AD认知障碍的发生和发展^[19]。

3.3 肿瘤

肿瘤相关癫痫占LOE患者的5%~10%,肿瘤相关癫痫的发生与患病者年龄、肿瘤位置及肿瘤持续时间相关,低级别的肿瘤(星形细胞瘤和少突胶质细胞瘤)更易引起肿瘤相关癫痫,这可能与肿瘤的持续刺激有关^[20]。

3.4 其他及未知病因

感染性因素中,部分病原体引起的中枢神经系统感染可继发LOE^[21],其中,单纯疱疹性病毒脑炎和脑脓肿发生癫痫的风险更高^[22]。代谢性因素中,血糖异常、离子紊乱、酒精戒断、药物中毒、甲状腺功能亢进等异常代谢状态可诱发癫痫发作。免疫性因素中,由自身抗体(如抗LG11抗体、抗NMDAR抗体)介导的自身免疫性脑炎可继发免疫相关性癫痫。遗传因素引起的LOE较少见,只有少部分遗传相关癫痫可能长期处于无发作状态,但随着预期寿命的延长,在65岁以后发病^[23]。此外,有20%~50%的LOE患者未找到明确病因,称为不明原因LOE。研究表明,不明原因LOE可能与隐匿性脑小血管相关^[24]。

4 临床表现

LOE患者的临床表现多不典型,大部分(>40%)表现为局灶性发作伴意识障碍^[25],仅有少部分患者表现为双侧强直阵挛性发作,部分患者仅表现为记忆力下降、认知障碍和精神行为异常。不同病因引起的LOE临床表现不同,AD患者的癫痫发作多表现为非运动性症状,遗忘、似曾相识感、无法解释的情绪和感觉现象(如金属味道、胸腹部异常感觉上升)等,常与AD本身的症状重叠,但具有重复性及刻板性,脑电图检查常在额颞区检测到异常放电^[26]。不明原因的LOE患者常因全面性强直阵挛性发作或反复短暂性发作的神经系统功能障碍而被识别,但病因不明确,发作时表现刻板,EEG检查可见异常癫痫波发放^[27]。

5 诊断

LOE的诊断主要依靠病史采集,根据患者的临床症状,结合特殊的脑电图或影像学表现,符合癫痫的临床诊断,且发作时年龄≥65岁即可诊断为LOE。应注意,急性中枢神经系统损伤,如脑卒中、脑外伤等短期内出现的癫痫样发作称为急性症状性发作,不能诊断为癫痫。

实验室检查是最基本、最简单的辅助检查手段,可及时明确或排除病因(如离子紊乱、药物、毒物等)。影像学检查对于确定引起癫痫的结构性病因至关重要,首次癫痫发作患者应立即进行头部计算机断层扫描或磁共振成像检查可以提供更高质量的信息^[28]。此外,脑电图中发作期异常放电是诊断癫痫的重要依据,部分患者没有发作间期癫痫样异常,可进行长程(包含睡眠期)的视频脑电图或动态脑电图检查^[29]。

6 鉴别诊断

老年人出现阵发性意识错乱或行为异常时应警惕LOE的发生,尤其是发作后出现头痛或定向障碍时,提示癫痫的可能性更大,此时应注意与谵妄、痴呆相鉴别;反复、局灶性发作,并伴有神经系统体征时应注意与短暂性大脑缺血性发作相鉴别;以短暂性失忆为主要症状的患者应与短暂性全面性遗忘相鉴别;以一过性意识不清为首发症状的患者应与心源性晕厥、低血钠、低血糖以及体位性低血压等反射性晕厥等相鉴别;以精神障碍为首发症状的患者应与中枢神经系统感染以及心因性非癫痫发作(癔症性发作)相鉴别^[25, 30]。

7 治疗

LOE患者治疗的主要目的是控制临床发作、减少临床并发症和降低伤残率。目前仍以抗癫痫药(anti-epilepsy drugs, AED)治疗为主,约25%的患者经过足量联合AED治疗,仍无法控制发作,进展为耐药性癫痫^[31],手术治疗可在一定程度上缓解癫痫发作。

7.1 药物治疗

LOE患者对AED有较高的敏感性,大部分患者经单

药治疗即可控制发作。在选择 AED 时,应综合考虑药物疗效、不良反应及药物间相互作用等多种因素^[32-33]。

目前临床应用的 AED 有 30 多种,传统 AED(卡马西平、苯巴比妥和丙戊酸)多经肝脏代谢(细胞色素 P450)^[34],对药代动力学有所影响;新型 AED(左乙拉西坦、拉考沙胺、拉莫三嗪、唑尼沙胺、吡仑帕奈等)具有线性药代动力学,可减少药物相互作用。在老年人癫痫治疗的对比研究中发现,拉考沙胺、拉莫三嗪、左乙拉西坦、唑尼沙胺的安全性及耐受性更好(按顺序排列),疗效差异不明显,均可作为 LOE 患者的一线用药^[35]。

大多数 AED 有记忆、认知、情绪及运动相关不良反应,在 LOE 患者中更加明显。共患认知障碍的患者,应避免使用苯巴比妥,而左乙拉西坦可改善认知功能^[36-37];共患抑郁的患者,应用拉莫三嗪可对改善情绪起到正向作用^[38];合并帕金森病的患者,使用丙戊酸会加重患者的震颤症状,而唑尼沙胺既可以控制癫痫发作,也可以作为帕金森运动症状的治疗药物^[39]。

AED 与老年人常用药物之间可能存在相互作用,肝酶诱导类 AED 与口服抗凝药(华法林)合用时,会增加抗凝药的代谢,降低抗凝作用,增加血栓形成风险^[40];与茶碱类药物合用时,会增加茶碱的代谢,降低抗哮喘作用;部分抗生素,如大环内酯类抗生素会抑制卡马西平的代谢,合并用药应注意卡马西平的毒性反应;碳青霉烯类抗生素可直接影响丙戊酸盐的肝肠循环,降低抗癫痫效果^[33]。

7.2 手术治疗

对于耐药性癫痫患者,手术治疗可以在一定程度上减少癫痫发作,提高生活质量。2022 年,国际抗癫痫联盟外科治疗委员会形成共识^[41],70 岁以下老年人一旦确诊耐药性癫痫,无论何种发作类型、是否存在共病,均应进行外科手术评估;但应综合考虑老年癫痫患者手术耐受力、预期寿命、收益风险比等因素,选择合适的手术方法及治疗方案。

对于局灶性癫痫,已明确致痫灶部位,如颞叶内侧癫痫伴海马硬化,可行前颞叶切除术或选择性杏仁核切除术;对于半球疾病,如斯德奇-韦伯综合征、拉斯马森综合征,可选择大脑半球切除术或姑息性胼胝体切开术切除或分离双侧半球^[42]。

对于全面性癫痫发作,神经调节治疗,如迷走神经刺激术、脑深部电刺激和反应性神经刺激可作为缓解发作的手段之一,虽然很难达到癫痫发作的完全缓解,但对 50% 以上的患者而言,可降低癫痫发作频率^[43]。

8 总结与展望

综上所述,对于 LOE 患者,早期明确诊断至关重要,根据患者自身情况选择规范的治疗方案是这一类患者临床管理中最为关键的问题。此外,LOE 和共患病也是未

来临床研究中的热点,不同的个体一定要采用个体化的治疗方案。因此,需要更多的临床研究将这一群体纳入其中,提供更多循证医学证据。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 刘天龙,韩林,刘维洲,等. 成人癫痫患者健康行为及其影响因素[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2021, 48(5): 447-450.
- [3] TAI XY, TORZILLO E, LYALL DM, et al. Association of dementia risk with focal epilepsy and modifiable cardiovascular risk factors[J]. *JAMA Neurol*, 2023, 80(5): 445-454.
- [4] JOHNSON EL, KRAUSS GL, KUCHARSKA-NEWTON A, et al. Mortality in patients with late-onset epilepsy: results from the atherosclerosis risk in communities study[J]. *Neurology*, 2021, 97(11): e1132-e1140.
- [5] PUNIA V. Late-onset epilepsy: a distinct entity that begins and ends with the associated comorbidities[J]. *Epilepsy Curr*, 2021, 22(1): 43-45.
- [6] FISHER RS, ACEVEDO C, ARZIMANOGLOU A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 475-482.
- [7] JOSEPHSON CB, ENGBERS JDT, SAJOBI TT, et al. Towards a clinically informed, data - driven definition of elderly onset epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2016, 57(2): 298-305.
- [8] RINEY K, BOGACZ A, SOMERVILLE E, et al. International league against epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE task force on nosology and definitions[J]. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1443-1474.
- [9] FIEST KM, SAURO KM, WIEBE S, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies[J]. *Neurology*, 2017, 88(3): 296-303.
- [10] GHOSH S, JEHI LE. New - onset epilepsy in the elderly: challenges for the internist[J]. *Cleve Clin J Med*, 2014, 81(8): 490-498.
- [11] DING D, ZHOU D, SANDER JW, et al. Epilepsy in China: major progress in the past two decades[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(4): 316-326.
- [12] FAUGHT E, RICHMAN J, MARTIN R, et al. Incidence and prevalence of epilepsy among older U.S. Medicare beneficiaries [J]. *Neurology*, 2012, 78(7): 448-453.
- [13] TANAKA A, HATA J, AKAMATSU N, et al. Prevalence of adult epilepsy in a general Japanese population: the Hisayama study [J]. *Epilepsia open*, 2019, 4(1): 182-186.
- [14] FISHER RS, CROSS JH, FRENCH JA, et al. Operational classification of seizure types by the international league against epilepsy: position paper of the ILAE commission for classification and terminology[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 522-530.

- [15] LIN R, YU YY, WANG Y, et al. Risk of post-stroke epilepsy following stroke-associated acute symptomatic seizures[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 707732.
- [16] FERREIRA - ATUESTA C, DÖHLER N, ERDÉLYI - CANAVESE B, et al. Seizures after ischemic stroke: a matched multicenter study[J]. *Ann Neurol*, 2021, 90(5): 808-820.
- [17] SUBOTA A, PHAM T, JETTÉ N, et al. The association between dementia and epilepsy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Epilepsia*, 2017, 58(6): 962-972.
- [18] FANG Y, SI XL, WANG JL, et al. Alzheimer disease and epilepsy: a mendelian randomization study[J]. *Neurology*, 2023, 101(4): e399-e409.
- [19] DIFRANCESCO JC, TREMOLIZZO L, POLONIA V, et al. Adult-onset epilepsy in presymptomatic Alzheimer's disease: a retrospective study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 60(4): 1267 - 1274.
- [20] POLITSKY JM. Brain Tumor-Related epilepsy: a current review of the etiologic basis and diagnostic and treatment approaches [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2017, 17(9): 70.
- [21] VEZZANI A, FUJINAMI RS, WHITE HS, et al. Infections, inflammation and epilepsy[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(2): 211-234.
- [22] ZELANO J, WESTMAN G. Epilepsy after brain infection in adults: a register-based population-wide study[J]. *Neurology*, 2020, 95(24): e3213-e3220.
- [23] SHORVON SD. The etiologic classification of epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2011, 52(6): 1052-1057.
- [24] GIBSON LM, HANBY MF, AL-BACHARI SM, et al. Late-onset epilepsy and occult cerebrovascular disease[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34(4): 564-570.
- [25] LEZAIC N, ROUSSY J, MASSON H, et al. Epilepsy in the elderly: unique challenges in an increasingly prevalent population[J]. *Epilepsy Behav*, 2020, 102: 106724.
- [26] VOSSEL KA, TARTAGLIA MC, NYGAARD HB, et al. Epileptic activity in Alzheimer's disease: causes and clinical relevance[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(4): 311-322.
- [27] SARKIS RA, BEERS L, FARAH E, et al. The neurophysiology and seizure outcomes of late onset unexplained epilepsy[J]. *Clin Neurophysiol*, 2020, 131(11): 2667-2672.
- [28] DIFRANCESCO JC, LABATE A, ROMOLI M, et al. Clinical and instrumental characterization of patients with late-onset epilepsy[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 851897.
- [29] ARBASINO C, CALORIO F, D'ORSI G, et al. Interictal spiking in adult newly-diagnosed focal epilepsy of unknown cause: the effect of age[J]. *Clin Neurophysiol*, 2015, 126(8): 1498-1504.
- [30] SEN A, JETTE N, HUSAIN M, et al. Epilepsy in older people[J]. *Lancet*, 2020, 395(10225): 735-748.
- [31] SULTANA B, PANZINI MA, VEILLEUX CARPENTIER A, et al. Incidence and prevalence of drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurology*, 2021, 96(17): 805-817.
- [32] MANOHAR H, KUPPILI PP, KANDASAMY P, et al. Implications of comorbid ADHD in ASD interventions and outcome: results from a naturalistic follow up study from South India[J]. *Asian J Psychiatr*, 2018, 33: 68-73.
- [33] FERLAZZO E, SUERI C, GASPARINI S, et al. Challenges in the pharmacological management of epilepsy and its causes in the elderly[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 106: 21-26.
- [34] ANTANASKOVIĆ A, JANKOVIĆ SM. Guidance for interactions between antiseizure medications[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2023, 19(5): 239-242.
- [35] 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[J]. *Lancet*, 2021, 397(10282): 1363-1374.
- [36] LIU J, WANG LN. Treatment of epilepsy for people with Alzheimer's disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 5(5): CD011922.
- [37] VOSSEL K, RANASINGHE KG, BEAGLE AJ, et al. Effect of levetiracetam on cognition in patients with Alzheimer disease with and without epileptiform activity: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(11): 1345-1354.
- [38] PICCENNA L, O'DWYER R, LEPPIK I, et al. Management of epilepsy in older adults: a critical review by the ILAE task force on epilepsy in the elderly[J]. *Epilepsia*, 2023, 64(3): 567-585.
- [39] MATSUNAGA S, KISHI T, IWATA N. Combination therapy with zonisamide and antiparkinson drugs for Parkinson's disease: a meta-analysis[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 56(4): 1229-1239.
- [40] IP BY, KO H, WONG GL, et al. Thromboembolic risks with concurrent direct oral anticoagulants and antiseizure medications: a population-based analysis[J]. *CNS Drugs*, 2022, 36(12): 1313-1324.
- [41] JEHI L, JETTE N, KWON CS, et al. Timing of referral to evaluate for epilepsy surgery: expert consensus recommendations from the surgical therapies commission of the international league against epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2022, 63(10): 2491-2506.
- [42] BOTTAN JS, SULLER MARTI A, BURNEO JG, et al. Role of resective surgery in patients older than 60 years with therapy-resistant epilepsy[J]. *J Neurosurg*, 2021: 1-8.
- [43] RYVLIN P, RHEIMS S, HIRSCH LJ, et al. Neuromodulation in epilepsy: state-of-the-art approved therapies[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(12): 1038-1047.

责任编辑:龚学民