

EPILEPSY OF AGING: AN INCREASING CHALLENGE OF THE 21ST CENTURY

EPILEPSIJA I STARENJE: RASTUĆI IZAZOV XXI VEKA

Aleksa Pejović^{1,2}, Aleksandar Ristić^{1,2}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

² Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za neurologiju, Beograd, Srbija

Correspondence: alexaristic@gmail.com

Abstract

Epilepsy in the elderly stands as the third most prevalent serious neurological condition among the older population, trailing only stroke and dementia. Approximately 15,000 individuals live with this condition in the Republic of Serbia. Despite its significance, accurate diagnosis is often hindered by various factors, leading to a perplexing scenario where it is underrecognized and overdiagnosed. Atypical presentations of epilepsy in the elderly are frequent while the contribution of EEG diagnostics is limited by its modest sensitivity and specificity. Effective management entails prompt evaluation, precise diagnosis, initiation of suitable therapy, patient education, and comprehensive support. The ultimate aim of antiepileptic treatment is to enable patients to resume a normal lifestyle by suppressing seizures without adverse effects. Remarkably, around 80% of patients achieve steady remission with low to moderate doses of antiepileptic drugs in monotherapy. Notably, epilepsy in the elderly significantly elevates mortality, tripling the mortality rate compared to peers without epilepsy.

Keywords:

65 years, seizures, epidemiology, diagnosis, treatment

Sažetak

Ključne reči:

65 godina,
napadi,
epidemiologija,
dijagnoza,
lečenje

Epilepsija u starijem dobu (ESD) predstavlja treće najčešće ozbiljno neurološko stanje u starijoj populaciji, nakon moždanog udara i demencije. Oko 15.000 osoba sa ovim stanjem živi u Republici Srbiji. Brojni faktori interferiraju sa postavljanjem ispravne dijagnoze ESD, što dovodi do paradoksalne situacije da je ovaj entitet istovremeno i predijagnostikovao i subdijagnostikovao. Atipična manifestacija epilepsije u starosti je česta, a doprinos elektroencefalografije (EEG) limitirana skromnom senzitivnošću i specifičnošću. Optimalno lečenje ESD podrazumeva ispitivanje u razumnom roku, postavljanje tačne dijagnoze, uvođenje efikasne terapije, sprovođenje edukacije i omogućavanje široke podrške za pacijenta. Ultimativni cilj primene antiepileptičke terapije u lečenju ESD treba da bude vraćanje normalnom stilu života, što se postiže suzbijanjem napada u odsustvu neželjenih efekata. Oko 80% pacijenata ulazi u stabilnu remisiju sa malim i srednjim dozama antiepileptika u monoterapiji. Epilepsija u starih značajno doprinosi mortalitetu, sa smrtnošću koja je tri puta veća u odnosu na vršnjake bez epilepsije.

Definicija starosti

Starenje predstavlja neminovni biološki proces i sastavni element životnog ciklusa svih živih bića od rođenja do smrti. Univerzalno prihvaćena uzrasna granica za definisanje starih osoba nedostaje, sa pragom koji varira od 50. do 70. godine.

Široko prihvaćena granica od 65 godina je artifičijelna jer nedostaju studije koje pokazuju dramatične promene u zdravstvenom statusu osobe starosti 65 godina u poređenju sa osobom od 62 ili 60 godina (1). Ujedinjene nacije, npr, za definisanje starije populacije koriste 60. godinu (2).

Koncept uzrasne granice nastao je iz potrebe da se reguliše sistem državnog penzionisanja tokom osamdesetih godina 19. veka u Nemačkom carstvu. Kao anegdota zvuči podatak da je kancelar Oto fon Bizmark vodio kampanju reizbora predlažući starosnu granicu za odlazak u penziju od 70 godina u vremenu kada je prosečan životni vek iznosio svega 48 godina. Kako je postalo očigledno da će vrlo mali broj osoba koristiti bilo kakve beneficije, starosna granica za odlazak u penziju je početkom XX veka smanjena na 65 godina (3).

Primenom mašinskog učenja identifikovana je uzrasna granica 65 – 70 godina kao verovatno najoptimalnija za definisanje epilepsije sa početkom u starom dobu (ESD) (4). U ovom preglednom radu držaćemo se najčešće korišćene granice od 65 godina u definisanju starih osoba sa epilepsijom (SOSE).

Širina problema

Starenje predstavlja značajan izazov XXI veka. Osobe starije od 65 godina predstavljaju najbrže rastuću uzrasnu kategoriju širom sveta (5). Procene su da će do 2050. godine 20% svetske populacije biti starije od 65 godina (6).

Epilepsija u starijem dobu (ESD) predstavlja treće najčešće ozbiljno neurološko stanje u starijoj populaciji, nakon moždanog udara i demencije (5). Procenjena godišnja incidencija ESD iznosi 134 na 100.000 stanovnika (7).

Uprkos uvreženom mišljenju da epilepsija najčešće počinje u dečijem dobu, dva puta je veća verovatnoća da će neko dobiti epilepsiju nakon 70. godine nego u detinjstvu (8). Učestalost oboljenja posle 50. godine života se postepeno povećava, sa pikom incidencije kod osoba starijih od 75 godina, što rezultira činjenicom da 10% osoba u 9. deceniji života boluje od epilepsije (5). Očigledan rezultat ovakve distribucije incidencije i prevalencije čini da je 27% novodijagnostikovanih pacijenata sa epilepsijom u SAD (9) i polovina svih pacijenata sa epilepsijom uopšte starija od 60 godina (10).

Epidemiološke studije identifikuju starenje, zajedno sa toksičnim noksama i depresijom, kao jedan od najznačajnijih faktora rizika za razvoj epilepsije (11). Ipak, animalne studije uticaja starosti na pojavu epilepsije pokazale su da pacovi starosti 26 meseci teže razvijaju epilepsiju modelom kindlinga (potreban je > 50% veći broj stimulacija) u poređenju sa pacovima starijim 3 meseca (12). Izgleda da je povećanje incidencije i prevalencije epilepsije u starijih pre posledica akumulacije proepileptogenih noksi nego odraz intrinzičke sklonosti ka razvoju epilepsije mozga u starenju (10).

Činjenica da osobe koje boluju od epilepsije od mladosti sada žive duže takođe doprinosi daljem porastu prevalence ESD (5).

Incidencija epileptičnog statusa (SE) u starijem životnom dobu veća je u poređenju sa opštom populacijom pacijenata sa epilepsijom i iznosi 22 - 86 na 100.000 stanovnika. Do 40% ESD počće *de novo* SE. Uzrast je jedan od značajnih determinanti ishoda SE – mortalitet u grupi starijih pacijenata iznosi i do 50% (13).

U Republici Srbiji prema popisu stanovništva iz 2022. živi više od 1.450.000 osoba starijih od 65 godina, čineći oko 22% populacije (<https://www.stat.gov.rs/>). Primenom globalne prevalence SOSE dolazimo do broja od gotovo 15.000 osoba sa ovim stanjem u Republici Srbiji.

Etiologija

Neophodno je napraviti distinkciju između novodijagnostikovanih ESD i dugogodišnjih pacijenata koji su u međuvremenu postali stariji od 65 godina. U prvoj grupi

dominiraju simptomatske epilepsije, premda etiologija ostaje nerazjašnjena u oko 1/3 slučajeva (5).

Epidemiološke studije ukazuju da su pojedini faktori, poput hipertenzije (HR 1,3), dijabetesa (HR 1,45), apolipoproteina E ε4 (HR 1,22), moždanog udara (HR 3,38) i demencije (HR 2,56) jasno povezani sa razvojem ESD, dok su drugi faktori, poput fizičke aktivnosti (HR 0,9) i umerene konzumacije alkohola (HR 0,72) protektivni (14).

Akutni simptomatski napadi

Akutni simptomatski napadi (ASN), definisani kao provocirani epileptični događaji unutar 7 dana od delovanja štetne nokse, takođe su, poput epilepsije, češći u starijem dobu, sa učestalošću od 1,23 na 1.000 osoba godina posmatranja u populaciji starijih od 75 godina (15).

Metaboličke abnormalnosti uzrokuju do 30% ASN starijih. Oko 19% starijih pacijenata sa neketogenom hiperglikemijom razvije fokalne ASN (7). Do 10% ASN starijih čine napadi indukovani lekovima (16). Starije osobe češće uzimaju lekove poput antipsihotika, antidepresiva, teofilina, antibiotika i tiazidnih diuretika koji mogu provocirati epileptične napade (17). Alkoholni i benzodijazepinski apstinencijski sindrom takođe predstavljaju značajne uzročnike ASN (18).

Cerebrovaskularne bolesti

Cerebrovaskularne bolesti su vodeći uzrok ESD, čine 50% svih ASN u starijoj populaciji i predstavljaju najčešći uzrok stečenih epilepsija u razvijenim zemljama (19, 20).

Oko jedan procenat svih moždanih udara (MU) inicijalno će se manifestovati epileptičnim napadom. U akutnoj fazi MU do 7% pacijenata ima iktusni i 8% interiktusni epileptiformni elektroencefalografski (EEG) nalaz nezavisno od prisustva manifestnih epileptičnih napada (21).

Akutni simptomatski napadi unutar 2 - 4 nedelje od MU povećavaju mortalitet i predstavljaju rizik za kasniji razvoj hronične epilepsije (7). Napadi unutar 7 dana predviđaju verovatnoću recidiva od 33% što je samo po sebi nedovoljno za postavljanje dijagnoze epilepsije, dok verovatnoća recidiva kasnih napada od 72% nameće potrebu za dugotrajnom antiepileptičnom terapijom (AEL) (22).

Odnos MU i epileptičnih napada je bidirekcion. Napadi su marker povećanog rizika za budući MU. Osobe čija je epilepsija počela nakon 60. godine, a bez prethodne anamneze o cerebrovaskularnom događaju, imaju 2,8 puta veći rizik od MU u odnosu na vršnjake (23).

Iako više od 6% svih pacijenata sa MU razvija "poststroke" epilepsiju, nema dokaza da treba neselektivno primenjivati AEL (20, 24). Blizu 85% pacijenata epilepsiju razvija unutar prve dve godine od MU (25).

Nisu svi pacijenti u podjednakom riziku da razviju epilepsiju nakon moždanog udara. Rizik je veći nakon pojave akutnih simptomatskih napada, napada kasnog početka, u mlađem uzrastu, nakon hemoragija, subduralnih krvarenja, krvarenja u dva vremena, kod afroamerikanaca, kod prisustva EEG promena (FIRDA, PLEDS i difuzno

usporenje) (23, 26-29), a najznačajnije faktore predstavljaju vrsta MU (hemoragijski > kardioembolijski > okluzija velikog krvnog suda), lokalizacija MU (kortikalni > supkortikalni) i veličina moždanog udara (NIHSS > 14) (20).

Cerebrovaskularne bolesti sa 1/3 svih uzroka predstavljaju i pojedinačno najčešći uzrok SE (20). Do 4% pacijenata sa akutnim ishemijskim MU razvije nekonvulzivni SE, što dodatno pogoršava prognozu i ishod lečenja (30).

Demencije

Pacijenti sa demencijom su u 2 - 10 puta većem riziku da razviju epilepsiju. Gotovo svaka 20. osoba sa demencijom ima epilepsiju, dok je prevalencija demencije kod osoba sa epilepsijom takođe visoka i varira od 8,1% do 17,5% (5). Pacijenti koji od detinjstva boluju od epilepsije u većem su riziku da obole od demencije (RR 1,5) (31).

Između 10% i 22% pacijenata sa AD imaće makar jedan neprovocirani epileptični napad tokom evolucije osnovne bolesti (5).

Alchajmerova demencija (AD) i ESD najverovatnije imaju zajedničke patološke veze posredovane vaskularnim promenama i patologijom tau proteina (5). Redukcija tau proteina u životinjskom modelu Dravejinog sindroma doводи do poboljšanja kontrole epileptičkih napada, dok primena levetiracetama kod transgenih mišjih modela AD potpomaže obnavljanje kognitivne funkcije (32, 33).

Blizu 2% svih ESD uzrokovano je AD. Od 10% do 17% pacijenata sa AD razvije epilepsiju unutar 5 do 10 godina od početka bolesti. Pacijenti sa dužim trajanjem demencije i mlađim uzrastom u trenutku postavljanja dijagnoze u većem su riziku da imaju i epileptične napade (34). Povećan rizik od razvoja epilepsije potvrđen je i kod nosilaca mutacija u genu za presenilin 1 i genu za amiloid prekursorski protein (35). Sami napadi kod pacijenata sa AD nisu najprominentniji znak bolesti, niti su u većini slučajeva problematični za lečenje. Oko 80% pacijenata ulazi u stabilnu remisiju sa malim i srednjim dozama AEL u monoterapiji (36). Težinu tereta epilepsije u ovoj populaciji oslikava činjenica da čak 82% pacijenata sa AD biva smeštano u domove za stara lica unutar 6 meseci od postavljanja dijagnoze epilepsije (37).

I drugi tipovi demencija udruženi su sa češćom pojavom epilepsije. Osobe sa vaskularnom demencijom u sličnom su riziku da obole kao i osobe sa AD, dok se kod oko 2% osoba sa frontotemporalnom demencijom beleži pojava epileptičnih napada. Kao grupa oboljenja, taupatije, u koje spadaju pomenuta FTD, ali i demencija sa Levičevim telima, progresivna supranuklearna paraliza i rapidno progresivna demencija ranog početka uzrokovana mutacijom P301S u tau genu, imaju povećani rizik od epileptičnih napada (32).

Ostale relevantne etiologije

Do 50% tumora mozga se inicijalno ispolji epileptičnim napadom (38). Epileptični napadi se češće javljaju kod mlađih nego kod starijih osoba sa tumorima (7). Tumori čine 10 - 12% uzroka epilepsije u starijoj populaciji, premda ima studija u kojima su neoplazme činile najčešće

identifikovanu etiologiju, frekventniju i od cerebrovaskularnih (CV) događaja (39,40). Najčešće neoplazme udružene sa epilepsijom u kasnijem životnom dobu su gliomi, meningeomi i metastaze (7).

Traumatske povrede glave imaju pik incidencije u starosti (41). Iako su neposredni posttraumatski napadi redi kod starijih, verovatnoća razvoja posttraumatske epilepsije je veća u ovom dobu (7).

Pojava agresivne epilepsije u prisustvu kognitivne deterioracije i psihičke simptomatologije treba da pobudi pozornost na moguću autoimunu etiologiju oboljenja. Paraneoplastična priroda encefalitisa naročito je zastupljena kod starijih osoba. Pojedina antitela (anti-GABA-B, anti-AMPA, anti-LGI1 i anti-CASPR2) često se sreću kod sredovečnih i starijih pacijenata (5).

Dijagnoza

Nekolicina faktora interferira sa postavljanjem ispravne dijagnoze ESD, što dovodi do paradoksalne situacije da je ovaj entitet istovremeno i predijagnostikovani i subdijagnostikovani.

Na početku, u duhu maksime "*Qui bene interrogat bene diagnostic, qui bene diagnostic bene curat*" (sr. Ko dobro ispituje, dobro dijagnostikuje; ko dobro dijagnostikuje, dobro leči), anamnestički je neophodno utvrditi eventualnu udruženost paroksizmalnih događaja sa postojanjem postiktusne iscrpljenosti, protražovanog oporavka, povređivanja, bolova u mišićima, ugriza jezika i drugih simptoma koji su krajnje neuobičajeni za sinkopalne epizode.

Starije osobe često žive same, zbog čega heteroanamnestički podaci o događajima izostaju. U slučaju postojanja kognitivnih smetnji, neuroloških deficita (poput disfazije) ili napada koji se manifestuju amnezijom i prekidom kontinuiteta svesti, ni autoanamnestički podaci neće biti od prevelike koristi. Stoga ne čude podaci da se, umesto epilepsije, frekventno postavljaju dijagnoze poput konfuzije (37%), omaglica (30%), poremećaja pamćenja (17%), sinkopa (17%), vrtoglavica (10%) i demencije (7%) (42).

Semiologija

Ako bismo posmatrali celokupnu populaciju pacijenata sa ESD, a ne samo novodijagnostikovane, oko 65% ima fokalnu epilepsiju, 13% generalizovanu, dok kod ostalih tip epilepsije nije poznat (40). Uzevši u obzir ove podatke, jasno je da je preko 70% napada fokalnog početka, sa ili bez sekundarne generalizacije (15). S druge strane, ako bismo analizirali populaciju pacijenata sa novodijagnostikovanom ESD, gotovo po pravilu se radi o fokalnim epilepsijama. Iako je do sada opisano ukupno 9 slučajeva generalizovanih epilepsija kasnog početka, uglavnom kod pacijentkinja sa pozitivnim porodičnim anamnezama, i dalje se postavlja pitanje da li uopšte postoji entitet idiopatskih generalizovanih epilepsija s početkom nakon 60. godine (43).

Temporalno ishodište napada je najčešće, iako se udeo ekstraparokizmalnih epilepsija značajno povećava (44,45). Aura prethodi objektivnim manifestacijama kod

oko 50% fokalnih napada u mlađem uzrastu, ali je retka kod ESD (46). Bilateralni motorni napadi sa pomućenjem svesti su redi u starijem uzrastu (26% vs 65%) (47). Atipična semiologija u vidu odsustva prominentne motorne semiologije, rupa u pamćenju, epizoda konfuznosti, perioda nepažnje i epizodama nalik sinkopalnim pre je pravilo nego izuzetak. Dug postiktusni period konfuznosti (trajanja i po više sati), koji je nekad teško razlikovati od delirijuma ili demencije, nije redak (5). Većina SE u starijem životnom dobu (83%) ima nekonvulzivnu manifestaciju (48). Sve navedene karakteristike otežavaju prepoznavanje epileptične prirode paroksizmalnih događaja, te udaljavaju od tačne dijagnoze.

Elementarna dijagnostička obrada

Velika učestalost ASN i simptomatskih uzroka epilepsija u starijih pacijenata nalaže da se ekstenzivnije traga za mogućim objašnjenjem pojave napada.

Osnovne laboratorijske pretrage (kompletna krvna slika, urea, kreatinin, elektroliti, testovi hepatične funkcije, glikemija, kreatin kinaza) u većini slučajeva su preporučljive (5). Svaki pacijent mora proći elementarnu kardiološku obradu. Produžena elektrokardiografija (holter-EKG) i tilt test savetuju se individualno, prema kliničkom scenariju (7).

Analizu likvora treba razmotriti u odgovarajućim slučajevima (npr. ako se sumnja na infektivni, hemoragijski, maligni ili inflamatorni uzrok pojave napada). Starije osobe s abruptnim početkom epilepsije, posebno ako su povezane sa značajnom kognitivnom i psihijatrijskom deterioracijom, trebalo bi testirati na prisustvo autoimunih autoantitela – posebno LGI1 i CASPR2 (5).

Elektroencefalografija

Posle prvog spontanog epileptičnog napada savetuje se standardni EEG, a u slučaju urednog nalaza i EEG nakon deprivacije spavanja (49).

Prilikom interpretacije dobijenih rezultata treba imati na umu određene činjenice vezane za osobenost EEG nalaza i dijagnostike u ovoj populaciji. Senzitivnost i specifičnost EEG-a u detekciji epilepsije opada sa starenjem (17). Epileptiformni interiktusni obrasci se ređe sreću. Pojedinačnim rutinskim EEG-om samo 26 - 35% pacijenata imaće specifičan interiktusni nalaz. Metode aktivacije ne povećavaju prinos (50). Od 12% do 38% zdravih pojedinaca u starosti ima EEG promene koji bi se mogle okarakterisati kao patološki nalaz, bez bilo kakve anamneze koja bi govorila u prilog postojanju epilepsije (7).

Prosečna alfa frekvencija se smanjuje sa starenjem sa 9 - 9,5 Hz u sedamdesetim na 8,5 - 9 Hz u osamdesetim godinama života (51).

Neepileptična periodična lateralna epileptiformna pražnjenja (PLEDS) viđaju se kod starih u 20% slučajeva (52). Intermitentno fokalno usporenje u EEG-u, koje ne zauzima više od 1% snimka (najčešće u teta opsegu), ima oko 17% vremešnijih zdravih dobrovoljaca (53). Još jedan nespecifičan EEG nalaz predstavlja frontalna ritmična delta aktivnost u dremanju. Benigni obrasci, poput malih

oštrih šiljaka (SSS), supkliničkih ritmičnih elektrografskih pražnjenja odraslih (SREDA) i viketa takođe se sa povećanom učestalošću javljaju u starijem životnom dobu.

Dugotrajni vEEG monitoring se disproportionalno retko koristi kod osoba starijih od 65 godina. Tek oko 1 - 8% prijema u vEEG telemetriju čine SOSE (54). Prinos ove dijagnostičke procedure je zadovoljavajući. U 75% slučajeva registruje se habitualni događaj. Kod preko 3/4 pacijenata sa epilepsijom se beleži specifična EEG aktivnost, uz napomenu da se i kod 26% osoba sa neepileptičnim događajima takođe registruje interiktusna aktivnost koja bi se mogla interpretirati kao epileptiformna (54).

Neurovizualizacione metode

Primena neurovizualizacionih metoda nakon prvog epileptičnog napada u starijoj populaciji je obavezna. Kompjuterizovana tomografija (CT) endokranijuma je elementarna, a magnetna rezonanca (MR) endokranijuma opcionalna, u zavisnosti od situacije (17). Gotovo 70% SOSE ima abnormalan CT nalaz u trenutku dijagnoze (55), a 80% ima strukturnu epileptiformnu leziju na MR endokranijuma (7).

Kada je MR nalaz nelezioni, dijagnoza epilepsije se teže postavlja (42). Neophodan je oprez kako se ne bi precenjivao značaj nalaza poput difuzne kortikalne atrofije, periventrikularnih hiperintenziteta i proširenih Virhof-Robnovih prostora. Ovakvi nalazi su česti u starijoj populaciji, ali nemaju epileptogeni karakter.

Diferencijalna dijagnoza

Razrešenje diferencijalne dijagnoze ESD je dvojak izazovno, te ne čudi što se u proseku 18 meseci kasni sa postavljanjem dijagnoze (56): (1) atipična manifestacija epilepsije u starosti je česta; (2) iako incidencija epilepsije raste sa starošću, raste i učestalost većine drugih događaja koji se mogu pogrešno interpretirati kao epilepsija (57).

Entiteti koji liče na epilepsiju

Tokom dijagnostičke obrade neophodno je diferencirati recidivantni tranzitorni ishemijski atak (TIA), vertigo, acefaličnu migrenu i tranzitornu globalnu amneziju (TGA) od epileptičnih napada (7).

Prepoznavanje „limb-shaking“ TIA, koja se odlikuje nevoljnim, ritmičkim, kratkotrajnim (< 5 min), ponavljajućim trzajima ekstremiteta usled hipoperfuzije, najčešće na terenu okluzije unutrašnje karotidne arterije, od suštinskog je značaja za prevenciju pretećeg MU (58). Raritetne manifestacije (14%) u sklopu cerebralne amiloidne angiopatije, „amiloid spells“, u formi tranzitornih fokalnih neuroloških fenomena koji nastaju usled kortikalnih mikrokrvarenja, takođe mogu ličiti na epileptične napade (59).

Hemifacijalni spazam treba diferencirati od epilepsije parcijalis kontinue. Produžena hipoperfuzija u sklopu sinkope može imitirati postiktusnu konfuziju (60). Nedijagnostikovani poremećaji ponašanja u REM spavanju (RBD) koegzistiraju kod 13% SOSE (61), stoga ih,

kao i sindrom nemirnih nogu, treba razlikovati od noćnih epileptičnih napada.

Iako se disocijativni napadi (PNEN) takođe mogu inicijalno javiti u starijem dobu, treba imati na umu da su neepileptički napadi kod starijih osoba verovatnije fiziološkog nego psihološkog porekla (5).

Epilepsija koja liči na druge entitete

Tranzitorna epileptična amnezija (TEA) odlikuje se recidivantnim amnestičkim epizodama. U poređenju sa TGA, epizode amnezije traju kraće (30 – 60 minuta), javljaju se češće (nekada i na mesečnom nivou), često nakon buđenja, a pamćenje i druge kognitivne funkcije između epizoda su neretko narušene. Oko 40% pacijenata sa TEA ima olfaktorne halucinacije. Najčešće su to stariji muškarci koji retko imaju druge tipove napada (62).

U pojedinim studijama učestalost Todove paralize, koja je ujedno i najčešći imitator MU, iznosila je do 16% (42, 57).

Kod starijih pacijenata sa novonastalim epizodama konfuznosti i poremećaja sensorijuma neophodno je razmotriti postojanje nekonvulzivnog SE (7).

Lečenje

Optimalno lečenje SOSE podrazumeva ispitivanje u razumnom roku, postavljanje tačne dijagnoze, uvođenje efikasne terapije, sprovođenje edukacije i omogućavanje široke podrške za pacijenta (7).

Antiepileptični lekovi

Cilj AE terapije u lečenju SOSE treba da bude vraćanje normalnom stilu života, uz omogućavanje maksimizacije životnih potencija pacijenta, što se postiže suzbijanjem napada u odsustvu neželjenih efekata.

Seminalna MESS studija, u koju su u značajnom broju bili uključeni i pacijenti iz Srbije, pokazala je da rano uvođenje antiepileptika, nakon prvog napada u odsustvu faktora koji ukazuju na povećanu verovatnoću recidiva, ne utiče na dugotrajnu stopu remisije (63). Međutim, činjenica da je verovatnoća recidiva nakon prvog napada veća kod starijih, te da je glavica ESD zapravo simptomatska, ordinirajućeg neurologa dovodi u dilemu da li terapiju treba započeti odmah.

Većina pacijenata (80%) postiže remisiju primenom malih doza lekova u monoterapiji (64). Listom su svi lekovi (osim etosuksimida) efikasni protiv fokalnih napada koji čine dominantnu populaciju napada u uzrasnoj grupi pacijenata starijih od 65 godina. Stoga prioriteta u izboru leka treba da budu bezbednosni profil i kompatibilnost sa komorbidnim stanjima pacijenta. Osobnosti primene pojedinačnih AEL u starijoj populaciji prikazane su u **tabeli 1**.

Princip doziranja možemo definisati maksimom „počni nisko, ciljaj nisko“ (engl. *start low, aim low*), a, uopšteno govoreći, projektovana doza treba da bude polovina od doze namenjene mlađoj populaciji, uz upola sporiju titraciju (7).

Tabela 1. Osobnosti primene pojedinačnih antiepileptika u lečenju starijih osoba sa epilepsijom (lekovi navedeni po abecednom redu).

Antiepileptik	Terapijska linija	Prednosti	Nedostaci
Briveracetam*	III	Nema izmene farmakokinetike u starosti Nema značajnijih interakcija	Cena i nedostupnost Bihejvioralni efekti
Cenobamat*	III	Doziranje jednom dnevno	Nema podataka o bezbednosti i efikasnosti u starijoj populaciji Cena i nedostupnost Spora titracija
Eslikarbazepin*	III	Doziranje jednom dnevno Manje neželjenih događaja u odnosu na karbamazepin	Cena i nedostupnost Nedovoljno podataka o bezbednosti i efikasnosti
Gabapentin	II	Nema metabolizma i interakcija Deluje na neuropatski bol Kognitivno neutralan	Izbegavati kod postojanja bubrežne slabosti Potreba za tri dnevne doze
Karbamazepin	II	Dokazana efikasnost i višedecenijsko iskustvo Komorbiditet trigeminalne neuralgije Psihostabilizator	Smanjen klirens i poluživot leka Smanjena podnošljivost Remeti balans Induktor enzima Proaterogen efekat Osteoporoza
Klobazam	III	Komorbidna anksioznost	Nedovoljno podataka o bezbednosti i efikasnosti Hipersenzitivnost na neželjne efekte benzodijazepina Kognitivno usporenje
Lakozamid	I	Starenje ne utiče na farmakokinetički profil Kognitivno neutralan	Interakcije sa blokatorima Na ⁺ kanala Izbegavati kod pacijenata sklonim poremećajima srčanog ritma
Lamotrigin	I	Dobro se podnosi Koristan u lečenju bipolarnog poremećaja i depresije Kognitivno neutralan	Alergijska ospa Insomnija Izbegavati kod pacijenata sklonim poremećajima srčanog ritma
Levetiracetam	I	Nema farmakokinetičkih interakcija Kognitivno neutralan	Bihejvioralni neželjeni efekti Oprez kod primene DOAK-a
Okskarbazepin	III	Bez značajnijeg efekta na ponašanje	Hiponatremija Lošije se podnosi od ostalih antiepileptika
Perampanel*	III	Doziranje jednom dnevno Malo interakcija	Psihijatrijski neželjeni efekti Ograničeno kliničko iskustvo Cena i dostupnost
Pregabalin	II	Kognitivno neutralan Anksiolitički efekat Dejstvo na neuropatski bol Odsustvo interakcija	Dozno zavisni neželjeni efekti koji se naročito teško podnose u starijem uzrastu Izbegavati kod bubrežne slabosti Gojaznost
Fenobarbiton	III	Višedecenijsko iskustvo Doziranje jednom dnevno	Interakcije Negativni kognitivni efekti Izražena sedacija Izbegavanje kod pacijenata sa plućnim bolestima
Fenitoin*	III	Višedecenijsko iskustvo	Uzak terapijski indeks Interakcije Nedostupan Nepovoljan kognitivni profil Nepovoljan efekat na koštano zdravlje Izbegavanje kod pacijenata sa plućnim bolestima

Tabela 1. Osobnosti primene pojedinačnih antiepileptika u lečenju starijih osoba sa epilepsijom (lekovi navedeni po abecednom redu)(nastavak).

Antiepileptik	Terapijska linija	Prednosti	Nedostaci
Topiramat	III	Pogodan kod gojaznih	Kamenje u buregu Kognitivni neželjeni efekti
Valproat	II	Nema izmene metabolizma Dobro se podnosi Psihostabilizirajući efekat	Značajne interakcije Parkinsonizam-demencija kompleks
Zonisamid	II	Doziranje jednom dnevno Nema značajnijih interakcija Gubitak u telesnoj masi	Kamenje u buregu Poteškoće u pronalaženju reči

* lekovi koji nisu široko dostupni u Republici Srbiji.

Tri su glavna izazova primene lekova u populaciji starijih pacijenata: 1) povećana senzitivnost na lek 2) fiziološka deterioracija eliminacionih mehanizama i 3) polifarmacija (65).

Farmakokinetičke promene se dešavaju na svim nivoima - od apsorpcije, distribucije, metabolizma do eliminacije. Elementarne osobine farmakokinetike starenja su poremećen volumen distribucije, slabije vezivanje za proteine plazme, kompromitovan hepatični metabolizam, manje enzimske indukcije i sporija renalna eliminacija. Klirens leka opada za 10% sa svakom dekadom nakon 40 godine (65). Disfagija je čest problem u SOSE, pa primena leka u vidu sirupa može biti način da se ova nepogodnost prevaziđe.

Stare osobe sa epilepsijom su podložnije dozno zavisnim neželjenim efektima AEL (66), naročito benzodijazepina, (67) najpre usled povećane receptorske osetljivosti. Idiosinkratičke reakcije su češće kod starijih (7). Značajnih 64% starijih pacijenata prestaje da uzima AEL zbog neželjenih efekata u poređenju sa 33% obustave u mlađoj populaciji (68). Od 42% do 63% pacijenata sa novodijagnostikovanom ESD ima lošu adherencu, naročito za lekove koji povećavaju telesnu masu i utiču na kogniciju. Primena fenobarbitona, valproata i gabapentina donosi lošiju adherencu u odnosu na primenu lamotrigina i levetiracetama (69).

Sedativni efekat starijih AEL može pogoršati kogniciju (65), što je dobro dokumentovano za fenitoin, valproat i fenobarbiton (70). Najveći uticaj na kogniciju ispoljava fenobarbiton, karbamazepin u manjoj meri, a u najmanjoj gabapentin, levetiracetam i lamotigin. Politerapija dodatno kompromituje kognitivna postignuća pacijenata (71).

Do sada su publikovane dve metaanalize sa željom da se odgovori na pitanje koji antiepileptici su lekovi izbora u populaciji starijoj od 60 godina (72,73). Zaključak prve, koja je analizirala rezultate 18 studija, poredeći 12 AEL, bio je da se lamotigin bolje podnosi od karbamazepina (RR za obustavu karbamazepina 1,83), a da se remisija napada u nešto većem procentu postiže levetiracetamom (RR recidiva napada 0,83) (73). Druga metaanaliza fokusirala se na rezultate pet randomizovanih studija i poredila karbamazepin, gabapentin, lakozamid, lamotigin, levetiracetam, fenitoin i valproat. Lekovi se nisu razlikovali prema

stepenu remisije nakon 6 i 12 meseci, ali jesu prema podnošljivosti. Najlošije se podnosio karbamazepin, potom gabapentin, dok se valproat najbolje podnosio (72). Ipak, valproat ne treba smatrati lekom prvog izbora u starijoj populaciji, kako zbog nešto slabije efikasnosti kod fokalnih napada, tako i zbog relativno retkog, ali prepoznatog neželjenog dejstva u vidu valproatom indukovano parkinsonizam-kognitivna deterioracija kompleksa koji se viđa kod oko 2% starijih pacijenata lečenih ovim lekom (74).

Većina pacijenata sa epilepsijom nakon ishemijskog udara (engl. *poststroke epilepsy* - PSE) starija je od 65 godina, ima vaskularne komorbiditete, uzima različite lekove i ima rezidualni neurološki deficit, što ih čini izazovnom grupom za lečenje. Načelno treba izbegavati induktorske AEL poput fenitoina, karbamazepina i fenobarbitona jer remete lipidogram i predstavljaju promotore ateroskleroznog procesa (75). Evropska asocijacija za srčani ritam (engl. *European Heart Rhythm Association*) ne preporučuje upotrebu određenih AEL sa direktnim antikoagulansima zbog potencijalnih interakcija na nivou indukcije P-glikoproteina (karmamazepin, levetiracetam, fenitoin, fenobarbiton, valproat) i aktivnosti CYP 3A4 sistema citohroma (karmamazepin, okskarbazepin, fenitoin, topiramat). Međutim, dokazi se baziraju na podacima iz animalnih modela i ekspertskim mišljenjima, a publikovani slučajevi signifikantnih interakcija su raritetni (76). Iako specifične studije za PSE nedostaju, može se reći da su karbamazepin, lamotigin i levetiracetam uporedive efikasnosti, s tim da se lamotigin najbolje, a karbamazepin najlošije podnosi (77).

U lečenju SE kod starijih treba izbegavati primenu fenobarbitona (78). Nekolicina studija na malom broju pacijenata demonstrira efikasnost i.v. primene levetiracetama, valproata i lakozamida u starijoj populaciji (79-81).

Induktori i inhibitori enzima povećavaju rizik od koštanih preloma ubrzavanjem metabolizma vitamina D i koštanim remodeliranjem (82). Primena ovakvih AEL zahteva redovnu supstituciju vitamina, premda postoje preporuke da bi sve SOSE, bez obzira na terapiju, trebalo da uzimaju vitamin D (83).

Stare osobe sa epilepsijom su naročito sklone hiponatremiji, pogotovu u komedikaciji sa lekovima koji pospešuju natriurezu, poput diuretika. Hiponatremija je najčešće asimptomatska, ali može biti i uzrok delirijuma,

izmene stanja svesti i pogoršanja kontrole napada. Učestalost ovog neželjenog dejstva (6%) naročito je visoka kod primena okskarbazepina (84).

Načelno, blokatore natrijumovih (Na^+) kanala, poput fenitoina, karbamazepina, okskarbazepina i lamotrigina ne bi trebalo propisivati starijim pacijentima sa abnormalnostima srčanog rada (65). Skorašnja analiza podataka baze Uprave za hranu i lekove (FDA) baze o neželjenim kardiogenim događajima na terapiji lamotriginom ipak sugerise da je ovaj lek bezbedan, tj. da je oprez potreban, ali da primena nije kontraindikovana (85).

Hirurgija

Podaci o ishodima ovog modaliteta lečenja dobijeni su iz nekolicine studija na skromnim brojevima pacijenata. Pojedine studije demonstriraju uporedive procenete remisije i rizika od postoperativnih komplikacija kod starijih pacijenata u poređenju sa mlađima (86–88), dok druge signaliziraju nižu stopu remisije (89), uz veću verovatnoću kognitivnih, neuroloških i somatskih komplikacija (90). Prosečna stopa dugoročne remisije nakon operacije kod ESD iznosi oko 50% (91).

Uzrast u trenutku operacije i dužina trajanja epilepsije nezavisni su prediktori lošijeg funkcionalnog ishoda u pojedinim studijama, što ističe važnost rane intervencije, ali ne isključuje mogućnost i pozitivne benefite operacije u starijem životnom dobu (89).

Poslednjih godina razvoj neresektivnih metoda, poput laserske ablacije (engl. *Magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapy* - MRgLITT), nameću se kao atraktivne alternative klasičnoj resekciji i u starijoj populaciji (92).

Imajući u vidu gore navedene činjenice, da se zaključiti da starija životna dob nije apsolutna kontraindikacija za operativno lečenje epilepsije već da odluku treba individualizovati tako da se postigne ravnoteža između očekivanja pacijenta, verovatnoće remisije i potencijalnih kognitivnih i neuroloških sekvela. Jednostavnije rečeno, treba upotrebljavati istovetne kriterijume kao i za mlađe osobe, a ne isključivati pacijente iz operativnog programa samo na osnovu uzrasta.

Metode neurostimulacije

Stimulator vagusnog nerva (VNS) dokazano je bezbedan i efikasan u populaciji pacijenata sa farmakorezistentnom epilepsijom (93). Nekoliko godina nakon registracione studije pokazano je da se profil željenih i neželjenih efekata VNS-a kod osoba starijih od 50 godina ne razlikuje od onog kod osoba mlađeg uzrasta (94). Implantacija VNS ne interferira sa mogućnošću implantacije pejsmejke u slučaju potrebe. Podaci o efikasnosti i bezbednosti drugih metoda neurostimulacije u populaciji SOSE se očekuju.

Komorbiditeti

Stare osobe sa epilepsijom češće obolevaju od psihijatrijskih bolesti u poređenju sa vršnjacima, ali su sklonije i

somatskim komplikacijama (5). Novodijagnostikovani pacijenti su u trostruko većem riziku da budu hospitalizovani na psihijatrijskim odeljenjima u odnosu na kontrole, ali i petostrukom riziku od hospitalizacije uslovljene somatskim komorbiditetom. Zloupotreba etila je najjači pediktor psihijatrijskog prijema u prvoj godini nakon početka epilepsije (95).

Značajan procenat (58%) SOSE ima klinički relevantan egzekutivni deficit u trenutku postavljanja dijagnoze (96).

Posebnu pažnju treba posvetiti pojedincima sa slabovidnošću, nagluvošću, disfagijom, kognitivnim oštećenjem i značajnim neurološkim deficitom.

Ishodi

Očekivana stopa remisije uz primenu AEL kod SOSE dijagnostikovanih posle 60. godine iznosi 84% do 92% (5). Farmakorezistencija treba da pobudi sumnju da dijagnoza nije ispravna, da postoji problem sa adherencom ili da je reč o progresivnoj i brzonapredujućoj bolesti.

Napadi uzrokuju padove. Oko 10% padova kod starijih vodi povredi glave (97). Padovi su vodeći uzrok smrti u starijih osoba i prediktor smeštanja u domove za stara lica (3 - 10 puta veća verovatnoća) (98,99).

Epilepsija u starih značajno doprinosi mortalitetu. Smrtnost SOSE je tri puta veća u odnosu na vršnjake bez epilepsije (7). Čak 22% pacijenata umire unutar dve godine od trenutka postavljanja dijagnoze, uprkos zadovoljavajućoj kontroli napada (55). Iznenađna neočekivana smrt u epilepsiji (engl. *Sudden unexpected death in epilepsy* - SUDEP) predstavlja važan uzrok smrti kod osoba sa epilepsijom koji je često potcenjen kod starijih osoba, iako je incidencija SUDEP-a najviša upravo kod osoba starijih od 50 godina (1,29 na 1.000 osoba godina posmatranja) (100).

Kvalitet života

Psihosocijalni uticaj dijagnoze epilepsije razlikuje se kod SOSE u odnosu na mlađe osobe, mada ima studija koje pokazuju da nema značajne razlike u percepciji kvaliteta života između mladih i starih sa epilepsijom (101). Primarni cilj većine SOSE je održavanje normalnosti uprkos postojanju epilepsije. Pacijenti su manje zabrinuti učestalošću napada i više se fokusiraju na mogućnost da žive što je normalnije moguće (9). Stare osobe sa epilepsijom brinu gubitak samostalnosti i vozačke dozvole, prezaštitnički odnos porodice, opterećenje politerapijom i gubitak samopouzdanja (5).

Razumljivo, SOSE imaju lošiji kvalitet života u poređenju sa opštom populacijom vrsnika (102). Frekvencija napada je snažan prediktor kvaliteta života (103). Prisustvo komorbiditeta, prevashodno depresije, takođe je prediktor lošijeg kvaliteta života (104).

Gubitak vozačke dozvole predstavlja najrelevantniju zabrinutost koja više pogađa ispitanike muškog nego ženskog pola. Determinante lošijeg psihosocijalnog

funkcionisanja su i lošije raspoloženje (psihijatrijski komorbiditet), percepcija stigmatizacije i početak bolesti tokom trajanja braka (105).

Percepcija stigme SOSE se razlikuje. Mlađi ljudi češće prijavljuju da se osećaju stigmatizovano svojim stanjem, premda u pojedinim studijama procenat SOSE koje su prijavljivale stigmom iznosi i do 70% (106), što je rezultiralo ograničenim poveravanjem porodici i prijateljima da bolest postoji. Stare osobe sa epilepsijom dijagnostikovane u starosti su anksioznije i depresivnije od onih dijagnostikovanih u mlađem uzrastu, uz ukupnu percepciju kvaliteta života koja je negativnija (107).

Obustava terapije

Obustava terapije kod SOSE je kontroverzan princip bez dovoljno dokaza (17).

Motivacije pacijenata za obustavu terapije nije neophodno naročito elaborirati. Motivi lekara najčešće su negativni uticaj na motorni oporavak, povećanje troškova zdravstvene zaštite, negativan uticaj na koštano zdravlje, povećan rizik od aritmija, redukcija neželjenih efekata i izbegavanje interakcija (108, 109).

Povoljni prediktori održive remisije bez AEL su kraće trajanje epilepsije pre postizanja remisije, mlađi uzrast u trenutku početka epilepsije, odsustvo anamneze o febrilnim konvulzijama, samoograničavajući epileptični sindromi, odsustvo kašnjenja u razvoju i uredan EEG pre pokušaja obustave (110).

Ako postoji sumnja da je dijagnoza ispravna, razumno je pokušati obustavu terapije. Logično je obustaviti terapiju nakon ASN i to u intervalu od jedne nedelje do tri meseca nakon indeksnog događaja (20).

Nepovoljno naliče pokušaja obustave AEL čine povećana stopa recidiva, rizik od pada, preloma kuka, fatalnog povređivanja, povećanja mortaliteta i pogoršavanja neuroloških funkcija (111, 112).

Pristup svakako treba individualizovati, ali, s obzirom na udeo simptomskih uzroka epilepsije, verovatnoća da će prestati sama od sebe kada se javi nakon 65. godine teži nuli, što implicira potrebu za doživotnom antiepileptičnom terapijom, što bi trebalo jasno objasniti pacijentu i porodici (7).

Zaključci

Epilepsija u starijem životnom dobu je rastući izazov XXI veka. U trenutku pisanja ovog preglednog rada, polovina pacijenata sa epilepsijom već je starija od 60 godina i udeo ove populacione grupe će se u budućnosti i dalje povećavati. Postavljanje dijagnoze epilepsije u ovoj uzrasnoj kategoriji je izazovno zbog atipične manifestacije, limitiranosti anamnestičkog postupka i velikog udela neepileptičnih imitatora. Većina pacijenata se uspešno leči malim dozama antiepileptika, te akcenat pri odabiru terapije treba staviti na podnošljivost i odabir leka spram preferencija i komorbidnih stanja pacijenta.

Literatura

1. Glass TA, de Leon CM, Marottoli RA, Berkman LF. Population based study of social and productive activities as predictors of survival among elderly Americans. *BMJ*. 1999; 319(7208):478–83.
2. Lezaic N, Roussy J, Masson H, Jetté N, Keezer MR. Epilepsy in the elderly: Unique challenges in an increasingly prevalent population. *Epilepsy Behav*. 2020; 102:106724.
3. Leppik IE. Epilepsy in the elderly: scope of the problem. *Int Rev Neurobiol*. 2007; 81:1–14.
4. Josephson CB, Engbers JDT, Sajobi TT, Jette N, Agha-Khani Y, Federico P, et al. Towards a clinically informed, data-driven definition of elderly onset epilepsy. *Epilepsia*. 2016; 57(2):298–305.
5. Sen A, Jette N, Husain M, Sander JW. Epilepsy in older people. *Lancet*. 2020; 395(10225):735–48.
6. Olshansky SJ, Carnes BA, Cassel CK. The aging of the human species. *Sci Am*. 1993; 268(4):46–52.
7. Stephen LJ, Brodie MJ. Epilepsy in elderly people. *Lancet*. 2000; 355(9213):1441–6.
8. LaRoche SM, Helmers SL. Epilepsy in the elderly. *Neurologist*. 2003; 9(5):241–9.
9. Miller WR. Patient-centered outcomes in older adults with epilepsy. *Seizure*. 2014; 23(8):592–7.
10. Kotloski RJ, Dowding J, Hermann BP, Sutula TP. Epilepsy and aging. *Handb Clin Neurol*. 2019;167:455–75.
11. Brodie MJ, Elder AT, Kwan P. Epilepsy in later life. *Lancet Neurol*. 2009; 8(11):1019–30.
12. de Toledo-Morrell L, Morrell F, Fleming S. Age-dependent deficits in spatial memory are related to impaired hippocampal kindling. *Behav Neurosci*. 1984; 98(5):902–7.
13. Wu YW, Shek DW, Garcia PA, Zhao S, Johnston SC. Incidence and mortality of generalized convulsive status epilepticus in California. *Neurology*. 2002; 58(7):1070–6.
14. Johnson EL, Krauss GL, Lee AK, Schneider ALC, Dearborn JL, Kucharska-Newton AM, et al. Association Between Midlife Risk Factors and Late-Onset Epilepsy: Results From the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA Neurol*. 2018; 75(11):1375–82.
15. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia*. 1993; 34(3):453–68.
16. Franson KL, Hay DP, Neppe V, Dahdal WY, Mirza WU, Grossberg GT, et al. Drug-induced seizures in the elderly. Causative agents and optimal management. *Drugs Aging*. 1995; 7(1):38–48.
17. Brodie MJ, Kwan P. Epilepsy in elderly people. *BMJ*. 2005; 331(7528):1317–22.
18. Sirven JI. Acute and chronic seizures in patients older than 60 years. *Mayo Clin Proc*. 2001; 76(2):175–83.
19. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol*. 2005; 12(4):245–53.
20. Galovic M, Ferreira-Atuesta C, Abaira L, Döhler N, Sinka L, Brigo F, et al. Seizures and Epilepsy After Stroke: Epidemiology, Biomarkers and Management. *Drugs Aging*. 2021; 38(4):285–99.
21. Bentes C, Rodrigues FB, Sousa D, Duarte GS, Franco AC, Marques R, et al. Frequency of post-stroke electroencephalographic epileptiform activity - a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur stroke J*. 2017; 2(4):361–8.
22. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010; 51(4):671–5.
23. Cleary P, Shorvon S, Tallis R. Late-onset seizures as a predictor of subsequent stroke. *Lancet*. 2004; 363(9416):1184–6.
24. Kwan J, Wood E. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after stroke. *Cochrane database Syst Rev*. 2010; (1):CD005398.
25. Guo J, Guo J, Li J, Zhou M, Qin F, Zhang S, et al. Statin treatment reduces the risk of poststroke seizures. *Neurology*. 2015; 85(8):701–7.

26. De Reuck J, Goethals M, Claeys I, Van Maele G, De Clerck M. EEG findings after a cerebral territorial infarct in patients who develop early- and late-onset seizures. *Eur Neurol*. 2006; 55(4):209–13.
27. Graham NSN, Crichton S, Koutroumanidis M, Wolfe CDA, Rudd AG. Incidence and associations of poststroke epilepsy: the prospective South London Stroke Register. *Stroke*. 2013; 44(3):605–11.
28. Zelano J, Redfors P, Åsberg S, Kumlien E. Association between poststroke epilepsy and death: A nationwide cohort study. *Eur Stroke J*. 2016; 1(4):272–8.
29. Galovic M, Döhler N, Erdélyi-Canavese B, Felbecker A, Siebel P, Conrad J, 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(2):143–52.
30. Belcastro V, Vidale S, Gorgone G, Pisani LR, Sironi L, Arnaboldi M, et al. Non-convulsive status epilepticus after ischemic stroke: a hospital-based stroke cohort study. *J Neurol*. 2014; 261(11):2136–42.
31. Joutsa J, Rinne JO, Hermann B, Karrasch M, Anttinen A, Shinnar S, et al. Association Between Childhood-Onset Epilepsy and Amyloid Burden 5 Decades Later. *JAMA Neurol*. 2017; 74(5):583–90.
32. Sánchez MP, García-Cabrero AM, Sánchez-Elexpuru G, Burgos DF, Serratos JM. Tau-Induced Pathology in Epilepsy and Dementia: Notions from Patients and Animal Models. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(4):1092.
33. Gheyara AL, Ponnusamy R, Djukic B, Craft RJ, Ho K, Guo W, et al. Tau reduction prevents disease in a mouse model of Dravet syndrome. *Ann Neurol*. 2014; 76(3):443–56.
34. Mendez MF, Catanzaro P, Doss RC, ARguello R, Frey WH 2nd. Seizures in Alzheimer's disease: clinicopathologic study. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1994; 7(4):230–3.
35. Scarneas N, Honig LS, Choi H, Cantero J, Brandt J, Blacker D, et al. Seizures in Alzheimer disease: who, when, and how common? *Arch Neurol*. 2009; 66(8):992–7.
36. Rao SC, Dove G, Cascino GD, Petersen RC. Recurrent seizures in patients with dementia: frequency, seizure types, and treatment outcome. *Epilepsy Behav*. 2009; 14(1):118–20.
37. Volicer L, Smith S, Volicer BJ. Effect of seizures on progression of dementia of the Alzheimer type. *Dementia*. 1995; 6(5):258–63.
38. Lynam LM, Lyons MK, Drazkowski JF, Sirven JI, Noe KH, Zimmerman RS, et al. Frequency of seizures in patients with newly diagnosed brain tumors: a retrospective review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007; 109(7):634–8.
39. Mousali YM, Obeid TH, Al-Gahtani HA, Al-Janadi MA, Attar AA, Dammas HO. Epilepsy in patients 60 years and above. *Neurosciences (Riyadh)*. 2009; 14(1):53–5.
40. Hernández-Ronquillo L, Adams S, Ballendine S, Téllez-Zenteno JF. Epilepsy in an elderly population: Classification, etiology and drug resistance. *Epilepsy Res*. 2018; 140:90–4.
41. Bruns JJ, Hauser WA. The epidemiology of traumatic brain injury: a review. *Epilepsia*. 2003; 44(s10):2–10.
42. Stefan H. Epilepsy in the elderly: facts and challenges. *Acta Neurol Scand*. 2011; 124(4):223–37.
43. Brigo F, Tavernelli V, Nardone R, Trinka E. De novo late-onset absence status epilepticus or late-onset idiopathic generalized epilepsy? A case report and systematic review of the literature. *Epileptic Disord*. 2018; 20(2):123–31.
44. Kellinghaus C, Loddenkemper T, Dinner DS, Lachhwani D, Lüders HO. Seizure semiology in the elderly: a video analysis. *Epilepsia*. 2004; 45(3):263–7.
45. Ramsay RE, Pryor F. Epilepsy in the elderly. *Neurology*. 2000; 55(5 Suppl 1):S9–14; discussion S54–8.
46. Manford M, Fish DR, Shorvon SD. An analysis of clinical seizure patterns and their localizing value in frontal and temporal lobe epilepsies. *Brain*. 1996; 119(Pt 1):17–40.
47. Cloyd J, Hauser W, Towne A, Ramsay R, Mattson R, Gilliam F, et al. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly. *Epilepsy Res*. 2006; 68(Suppl 1):S39–48.
48. Canoui-Poitaine F, Bastuji-Garin S, Alonso E, Darcel G, Verstichel P, Caillet P, et al. Risk and prognostic factors of status epilepticus in the elderly: a case-control study. *Epilepsia*. 2011; 52(10):1849–56.
49. Ossemann M, Bruls E, de Borchgrave V, De Cock C, Delcourt C, Delvaux V, et al. Guidelines for the management of epilepsy in the elderly. *Acta Neurol Belg*. 2006; 106(3):111–6.
50. Drury I, Beydoun A. Interictal epileptiform activity in elderly patients with epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998; 106(4):369–73.
51. Smith MC. Neurophysiology of aging. *Semin Neurol*. 1989; 9(1):68–81.
52. Holmes GL. The electroencephalogram as a predictor of seizures following cerebral infarction. *Clin Electroencephalogr*. 1980; 11(2):83–6.
53. Katz RI, Horowitz GR. Electroencephalogram in the septuagenarian: studies in a normal geriatric population. *J Am Geriatr Soc*. 1982; 30(4):273–5.
54. McBride AE, Shih TT, Hirsch LJ. Video-EEG monitoring in the elderly: a review of 94 patients. *Epilepsia*. 2002; 43(2):165–9.
55. Holt-Seitz A, Wirrell EC, Sundaram MB. Seizures in the elderly: etiology and prognosis. *Can J Neurol Sci*. 1999; 26(2):110–4.
56. Ramsay RE, Rowan AJ, Pryor FM. Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. *Neurology*. 2004; 62(5 Suppl 2):S24–9.
57. Godfrey JB. Misleading presentation of epilepsy in elderly people. *Age Ageing*. 1989; 18(1):17–20.
58. Pitton Rissardo J, Fornari Caprara AL. Limb-Shaking And Transient Ischemic Attack: A Systematic Review. *Neurologist*. 2024; 29(2):126–32.
59. Charidimou A, Peeters A, Fox Z, Gregoire SM, Vandermeeren Y, Laloux P, et al. Spectrum of transient focal neurological episodes in cerebral amyloid angiopathy: multicentre magnetic resonance imaging cohort study and meta-analysis. *Stroke*. 2012; 43(9):2324–30.
60. Rodrigues T da R, Sternick EB, Moreira M da CV. Epilepsy or syncope? An analysis of 55 consecutive patients with loss of consciousness, convulsions, falls, and no EEG abnormalities. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010; 33(7):804–13.
61. Manni R, Terzaghi M, Zambrelli E. REM sleep behaviour disorder in elderly subjects with epilepsy: frequency and clinical aspects of the comorbidity. *Epilepsy Res*. 2007; 77(2–3):128–33.
62. Bartsch T, Butler C. Transient amnesic syndromes. *Nat Rev Neurol*. 2013; 9(2):86–97.
63. Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 365(9476):2007–13.
64. Siebenbrodt K, Strzelczyk A, Rosenow F. [Epilepsy in old age]. *Nervenarzt*. 2020; 91(4):353–61.
65. Jankovic SM, Dostic M. Choice of antiepileptic drugs for the elderly: possible drug interactions and adverse effects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012; 8(1):81–91.
66. St Louis EK. Minimizing AED adverse effects: improving quality of life in the interictal state in epilepsy care. *Curr Neuropharmacol*. 2009; 7(2):106–14.
67. Cook PJ, Flanagan R, James IM. Diazepam tolerance: effect of age, regular sedation, and alcohol. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984; 289(6441):351–3.
68. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Smith DB, Delgado-Escueta A V, Browne TR, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med*. 1985; 313(3):145–51.
69. Zeber JE, Copeland LA, Pugh MJ V. Variation in antiepileptic drug adherence among older patients with new-onset epilepsy. *Ann Pharmacother*. 2010; 44(12):1896–904.
70. Park S-P, Kwon S-H. Cognitive effects of antiepileptic drugs. *J Clin Neurol*. 2008; 4(3):99–106.
71. Piazzini A, Canevini MP, Turner K, Chifari R, Canger R. Elderly people and epilepsy: cognitive function. *Epilepsia*. 2006; 47(Suppl 5):82–4.
72. Lezaic N, Gore G, Josephson CB, Wiebe S, Jetté N, Keezer MR.

- The medical treatment of epilepsy in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2019; 60(7):1325–40.
73. Lattanzi S, Trinka E, Del Giovane C, Nardone R, Silvestrini M, Brigo F. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy in the elderly: A systematic review and network meta-analysis. *Epilepsia*. 2019; 60(11):2245–54.
74. Ristić AJ, Vojvodić N, Janković S, Sindelić A, Sokić D. The frequency of reversible parkinsonism and cognitive decline associated with valproate treatment: a study of 364 patients with different types of epilepsy. *Epilepsia*. 2006; 47(12):2183–5.
75. Zelano J, Holtkamp M, Agarwal N, Lattanzi S, Trinka E, Brigo F. How to diagnose and treat post-stroke seizures and epilepsy. *Epileptic Disord*. 2020; 22(3):252–63.
76. Stöllberger C, Finsterer J. Interactions between non-vitamin K oral anticoagulants and antiepileptic drugs. *Epilepsy Res*. 2016; 126:98–101.
77. Brigo F, Lattanzi S, Zelano J, Bragazzi NL, Belcastro V, Nardone R, 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.
78. Legriell S, Brophy GM. Managing Status Epilepticus in the Older Adult. *J Clin Med*. 2016; 5(5):53.
79. Fattouch J, Di Bonaventura C, Casciato S, Bonini F, Petrucci S, Lapenta L, et al. Intravenous Levetiracetam as first-line treatment of status epilepticus in the elderly. *Acta Neurol Scand*. 2010; 121(6):418–21.
80. Sinha S, Naritoku DK. Intravenous valproate is well tolerated in unstable patients with status epilepticus. *Neurology*. 2000; 55(5):722–4.
81. Belcastro V, Vidale S, Pierguidi L, Sironi L, Tancredi L, Striano P, et al. Intravenous lacosamide as treatment option in post-stroke non convulsive status epilepticus in the elderly: a proof-of-concept, observational study. *Seizure*. 2013; 22(10):905–7.
82. Zhong R, Chen Q, Zhang X, Li M, Liang J, Lin W. Bone Mineral Density Loss in People With Epilepsy Taking Valproate as a Monotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2019; 10:1171.
83. Dobson R, Cock HR, Brex P, Giovannoni G. Vitamin D supplementation. *Pract Neurol*. 2018; 18(1):35–42.
84. Ranta A, Wooten GF. Hyponatremia due to an additive effect of carbamazepine and thiazide diuretics. *Epilepsia*. 2004; 45(7):879.
85. Aboukaoud M, Wilf-Yarkoni A, Maor E. Investigation of cardiac arrhythmia events in patients treated with lamotrigine: FDA adverse event reporting system analysis. *Epilepsia*. 2023; 64(9):2322–9.
86. Boling W, Andermann F, Reutens D, Dubeau F, Caporicci L, Olivier A. Surgery for temporal lobe epilepsy in older patients. *J Neurosurg*. 2001; 95(2):242–8.
87. Murphy M, Smith PD, Wood M, Bowden S, O'Brien TJ, Bulluss KJ, et al. Surgery for temporal lobe epilepsy associated with mesial temporal sclerosis in the older patient: a long-term follow-up. *Epilepsia*. 2010; 51(6):1024–9.
88. Punia V, Abdelkader A, Busch RM, Gonzalez-Martinez J, Bingham W, Najm I, et al. Time to push the age limit: Epilepsy surgery in patients 60 years or older. *Epilepsia Open*. 2018; 3(1):73–80.
89. Sirven JI, Malamut BL, O'Connor MJ, Sperling MR. Temporal lobectomy outcome in older versus younger adults. *Neurology*. 2000; 54(11):2166–70.
90. Grivas A, Schramm J, Kral T, von Lehe M, Helmstaedter C, Elger CE, et al. Surgical treatment for refractory temporal lobe epilepsy in the elderly: seizure outcome and neuropsychological sequels compared with a younger cohort. *Epilepsia*. 2006; 47(8):1364–72.
91. Dewar S, Eliashiv D, Walshaw PD, Engel JJ, Fried I, Moseley BD. Safety, efficacy, and life satisfaction following epilepsy surgery in patients aged 60 years and older. *J Neurosurg*. 2016; 124(4):945–51.
92. Waseem H, Osborn KE, Schoenberg MR, Kelley V, Bozorg A, Cabello D, et al. Laser ablation therapy: An alternative treatment for medically resistant mesial temporal lobe epilepsy after age 50. *Epilepsy Behav*. 2015; 51:152–7.
93. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology*. 1998; 51(1):48–55.
94. Sirven JI, Sperling M, Naritoku D, Schachter S, Labar D, Holmes M, et al. Vagus nerve stimulation therapy for epilepsy in older adults. *Neurology*. 2000; 54(5):1179–82.
95. Copeland LA, Ettinger AB, Zeber JE, Gonzalez JM, Pugh MJ. Psychiatric and medical admissions observed among elderly patients with new-onset epilepsy. *BMC Health Serv Res*. 2011; 11:84.
96. Witt J-A, Werhahn KJ, Krämer G, Ruckes C, Trinka E, Helmstaedter C. Cognitive-behavioral screening in elderly patients with new-onset epilepsy before treatment. *Acta Neurol Scand*. 2014; 130(3):172–7.
97. Lees A. Retrospective study of seizure-related injuries in older people: a 10-year observation. *Epilepsy Behav*. 2010; 19(3):441–4.
98. Vestergaard P, Tigarán S, Rejnmark L, Tigarán C, Dam M, Mosekilde L. Fracture risk is increased in epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 1999; 99(5):269–75.
99. Tinetti ME, Williams CS. Falls, injuries due to falls, and the risk of admission to a nursing home. *N Engl J Med*. 1997; 337(18):1279–84.
100. Sveinsson O, Andersson T, Carlsson S, Tomson T. The incidence of SUDEP: A nationwide population-based cohort study. *Neurology*. 2017; 89(2):170–7.
101. Canuet L, Ishii R, Iwase M, Ikezawa K, Kurimoto R, Azechi M, et al. Factors associated with impaired quality of life in younger and older adults with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2009; 83(1):58–65.
102. Laccheo I, Ablah E, Heinrichs R, Sadler T, Baade L, Liow K. Assessment of quality of life among the elderly with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2008; 12(2):257–61.
103. McLaughlin DP, Pachana NA, McFarland K. The impact of depression, seizure variables and locus of control on health related quality of life in a community dwelling sample of older adults. *Seizure*. 2010; 19(4):232–6.
104. Baranowski CJ. The quality of life of older adults with epilepsy: A systematic review. *Seizure*. 2018; 60:190–7.
105. Deli A, Kinariwalla N, Calvillo C, Capelli V, Neale M, Henderson R, et al. An evaluation of the psychosocial impact of epilepsy on marriage in the United Kingdom. *Epilepsy Behav*. 2019; 94:204–8.
106. Sleeth C, Drake K, Labiner DM, Chong J. Felt and enacted stigma in elderly persons with epilepsy: A qualitative approach. *Epilepsy Behav*. 2016; 55:108–12.
107. Baker GA, Jacoby A, Buck D, Brooks J, Potts P, Chadwick DW. The quality of life of older people with epilepsy: findings from a UK community study. *Seizure*. 2001; 10(2):92–9.
108. Katsiki N, Mikhailidis DP, Nair DR. The effects of antiepileptic drugs on vascular risk factors: a narrative review. *Seizure*. 2014; 23(9):677–84.
109. de Kinderen RJA, Evers SMAA, Rinkens R, Postulart D, Vader CI, Majoie MHJM, et al. Side-effects of antiepileptic drugs: the economic burden. *Seizure*. 2014; 23(3):184–90.
110. Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT, Pavlovic M, Ramos-Lizana J, Marson AG, et al. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2017; 16(7):523–31.
111. Guekht AB. Withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: chance or jeopardy? *Nat Clin Pract Neurol*. 2008; 4(11):598–9.
112. Arntz RM, Maaijwee NAM, Rutten-Jacobs LCA, Schoonderwaldt HC, Dorresteijn LD, van Dijk EJ, et al. Epilepsy after TIA or stroke in young patients impairs long-term functional outcome: the FUTURE Study. *Neurology*. 2013; 81(22):1907–13.